

Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable

Juan Tamargo, Irene Amorós, Adriana Barana, Marta González, Pablo Dolz, Ricardo Gómez, Ricardo Caballero y Eva Delpón

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

La ranolazina es un derivado piperazínico con un nuevo mecanismo de acción que ha sido aprobado para su uso en combinación en pacientes con angina crónica estable. La isquemia miocárdica aumenta la corriente tardía de entrada de Na^+ en las células cardíacas (I_{NaL}) e incrementa la concentración de sodio intracelular ($[\text{Na}^+]_i$), lo que, a su vez, activa el modo inverso del intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ y aumenta la concentración de calcio intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Este aumento en Na^+_i y Ca^{2+}_i conduce a una disfunción mecánica (aumenta la presión diastólica y reduce la contractilidad y el aporte coronario de O_2), eléctrica (produce arritmias) y mitocondrial (aumenta las demandas miocárdicas de O_2 y reducción de la formación de adenosintrifosfato). La ranolazina inhibe selectivamente la I_{NaL} , reduce la acumulación intracelular de Na^+ y la posterior de Ca^{2+} inducido por el Na^+ , así como las anomalías mecánicas, eléctricas y metabólicas en el miocardio isquémico o insuficiente. En ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con angina crónica estable, la ranolazina ejerce acciones antianginosas y antiisquémicas y, en pacientes con síndrome coronario agudo, ejerce acciones antiarrítmicas. Además, reduce la glucohemoglobina en pacientes coronarios diabéticos y mejora la función ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca crónica. La ranolazina es un fármaco bien tolerado cuyos efectos adversos más comunes son náuseas, mareos, astenia y estreñimiento. Por todo lo anterior, la ranolazina representa una alternativa segura y eficaz en pacientes con angina crónica estable con síntomas no controlados o que no toleran los fármacos antianginosos convencionales.

Palabras clave: Angina crónica estable. Ranolazina. Corriente tardía de sodio. Isquemia.

Clinical Pharmacology of Ranolazine, a Novel Compound for Treating Chronic Stable Angina

Ranolazine is a piperazine derivative that has a novel mechanism of action and which has been approved as add-on therapy for patients with chronic stable angina. Myocardial ischemia increases the late inward sodium ion (Na^+) current in cardiac cells (I_{NaL}) and raises the intracellular sodium concentration ($[\text{Na}^+]_i$), which in turn activates the reverse mode of the sodium-calcium ($\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$) exchanger and increases the intracellular calcium concentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). This increase in Na^+_i and Ca^{2+}_i leads to mechanical dysfunction (i.e. diastolic pressure increases, and contractility and myocardial oxygen supply decrease), electrical dysfunction (i.e. the induction of arrhythmias) and mitochondrial dysfunction (i.e. myocardial oxygen demand increases and the rate of ATP formation decreases). Ranolazine selectively inhibits the increase in I_{NaL} , reduces intracellular Na^+ accumulation and the subsequent Ca^{2+} accumulation induced by Na^+ , and decreases mechanical, electrical and metabolic dysfunction in the ischemic or failing myocardium. Controlled clinical trials have shown that ranolazine has both antianginal and anti-ischemic effects in patients with chronic stable angina, and an antiarrhythmic effect in patients with acute coronary syndrome. Moreover, ranolazine reduces the glycosylated hemoglobin level in diabetic patients with coronary heart disease and improves ventricular function in patients with ischemic heart disease or chronic heart failure. Ranolazine is well tolerated, with the most common adverse effects being nausea, dizziness, asthenia and constipation. For these reasons, ranolazine is a safe and effective option for patients with chronic stable angina whose symptoms are not under control or who can not tolerate conventional anti-anginal drugs.

Key words: Chronic stable angina. Ranolazine. Late sodium current. Ischemia.

Este trabajo se ha realizado gracias a las becas SAF2008-04903 y PI080665, la Fundación Lilly y la Red HERACLES (RD06/0009).

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.
Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

INTRODUCCIÓN

A pesar de los indudables avances realizados en el diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía isquémica, ésta sigue siendo la primera causa de muerte en la Unión Europea (UE)¹, con unos 740.000 fallecimientos anuales². La angina crónica estable es la forma más frecuente de presentación

ABREVIATURAS

Ca²⁺_i: concentración intracelular de calcio.
 CaMKIIδ: calmodulincinasa dependiente de Ca²⁺ tipo II.
 CI₅₀: concentración de un fármaco que reduce la magnitud de una respuesta en un 50%.
 DPA: duración del potencial de acción.
 +dP/dtmáx: velocidad máxima de aumento de la presión intraventricular.
 HbA_{1c}: glucohemoglobina.
 I_{Ca}: corriente de entrada de Ca²⁺ a través de canales tipo L.
 I_{Na}: corriente rápida de entrada de Na⁺.
 I_{NaL}: corriente tardía de entrada de Na⁺.
 MVO₂: demanda miocárdica de O₂.
 Na⁺_i: concentración intracelular de sodio.
 NCX: intercambiador Na⁺-Ca²⁺.
 NHE: intercambiador Na⁺-H⁺.
 SQTl3: síndrome de QT largo tipo 3.
 UE: Unión Europea.
 VI: ventrículo izquierdo.

de la cardiopatía isquémica en un 70% de los pacientes, con una incidencia anual del 0,5% en los mayores de 40 años, y conlleva una mortalidad anual de un 0,9-1,4%^{2,3}. Según la Sociedad Europea de Cardiología, la prevalencia de angina aumenta en ambos sexos con la edad, desde un 0,1-1% en mujeres con edades comprendidas entre 45 y 54 años a un 10-15% en las de 65-74 años; en varones, estas cifras son de un 2-5% y un 10-20%, respectivamente. Por lo tanto, podemos calcular que en los países de la UE entre 20.000 y 40.000 individuos/millón de habitantes presentan angina de pecho crónica estable². Es importante señalar que estas incidencia y prevalencia siguen aumentando como consecuencia del envejecimiento de la población, el aumento de la arteriosclerosis y la mayor supervivencia tras infarto de miocardio. Finalmente, la cardiopatía isquémica se asocia a grandes morbilidad y costes, que en la UE se han estimado en unos 49 billones de euros anuales^{1,2}.

El tratamiento convencional de la angina crónica estable se basa en la utilización de nitratos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio y, en menor grado, otros fármacos (ivabradina, nicorandil y trimetazidina), y con frecuencia es necesario combinarlos a fin de controlar los síntomas del paciente⁴. Todos estos fármacos actúan: a) disminuyendo la demanda miocárdica de O₂ (MVO₂) como consecuencia de su capacidad para reducir la contractilidad y la frecuencia cardíacas, así como la tensión parietal (reducen la precarga y/o la poscarga), y/o b) aumentando el aporte coronario de O₂^{2,4} por su

acción vasodilatadora. Sin embargo, un importante porcentaje de pacientes anginosos no toleran estos fármacos antianginosos o tienen comorbilidades (asma, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, bradicardia, bloqueo de la conducción auriculoventricular) que pueden contraindicar su uso o impiden alcanzar las dosis máximas recomendadas por el riesgo de que aparezcan cuadros de hipotensión arterial, depresión de la contractilidad cardíaca o bradicardia. Por otro lado, un porcentaje importante de pacientes con angina crónica estable siguen sintomáticos a pesar del tratamiento médico intensivo y de la utilización de técnicas de revascularización coronaria^{3,5,6}. De hecho, al cabo de 1 año de haber realizado la revascularización coronaria, hasta un 25% de los pacientes siguen sintomáticos y un 60-80% requiere la administración de fármacos antianginosos⁵⁻⁷. De todo lo anterior se deduce que necesitamos nuevos fármacos antianginosos que actúen por mecanismos distintos, pero complementarios a los de los fármacos actualmente disponibles, que no presenten sus limitaciones (p. ej., que no modifiquen la frecuencia o la contractilidad cardíacas, la presión arterial o la conducción intracardiaca). Ello permitiría al combinarlos un mejor control de los síntomas del paciente.

RANOLAZINA

La ranolazina [(+)-N-(2,6-dimetilfenil)-4(2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil)-1-piperazina acetamida] (fig. 1) es un nuevo fármaco antianginoso y antiisquémico que presenta un mecanismo de acción novedoso, ya que es el primer fármaco que bloquea la corriente tardía de entrada de Na⁺ (I_{NaL}) en las células cardíacas⁸⁻¹². Su uso ha sido aprobado en la UE para el tratamiento sintomático de pacientes con angina crónica estable, inadecuadamente controlados o intolerantes a los fármacos antianginosos clásicos¹³. En este artículo analizaremos, en primer lugar, el papel de la I_{NaL} en condiciones fisiopatológicas, en particular en el miocardio isquémico y, a continuación, el mecanismo de acción y las propiedades farmacológicas de la ranolazina.

Mecanismo de acción de la ranolazina

La corriente cardíaca de entrada de sodio

En condiciones fisiológicas, la estimulación de las células musculares auriculares y ventriculares y de las células de Purkinje produce la activación-apertura de los canales de Na⁺, y se genera una corriente de entrada (I_{Na}) que despolariza el potencial de membrana y origina la fase 0 del potencial de acción cardíaco (y del complejo QRS en el ECG), así

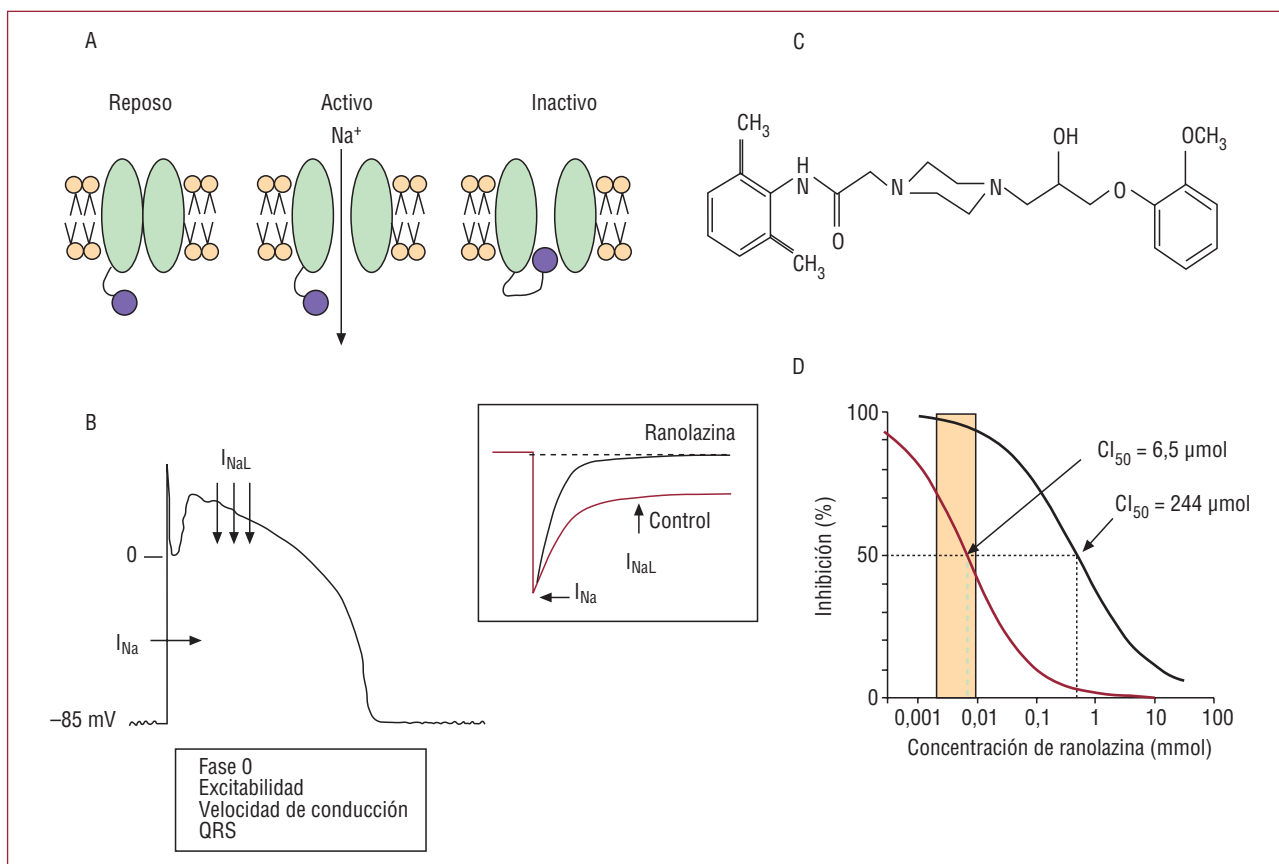


Fig. 1. A: cambios en la configuración del canal de Na⁺ durante el potencial de acción cardiaco. B: potencial de acción cardiaco en el que se muestra cuándo tiene la activación de las corrientes de entrada de Na⁺ rápida (I_{Na}) y tardía (I_{NaL}). C: estructura química de la ranolazina. D: a concentraciones terapéuticas ($\leq 10 \mu\text{mol}$), la ranolazina bloquea de forma selectiva la I_{NaL} en miocitos ventriculares obtenidos de un modelo canino de insuficiencia cardiaca, pero no modifica la I_{Na} . El recuadro muestra que la ranolazina no modifica la I_{Na} , pero inhibe marcadamente la I_{NaL} . Cl_{50} : concentración que inhibe en un 50% la amplitud de la corriente de Na⁺.

como la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular (fig. 1B)^{14,15}. Sin embargo, al cabo de 1-3 ms, la mayoría de estos canales pasa al estado inactivo, que no permite que por ellos entre Na⁺ al interior celular. Sin embargo, un pequeño porcentaje de canales de Na⁺ no se inactivan o se inactivan-cierran pero vuelven a abrirse de forma repetida durante la fase 2 del potencial de acción cardiaco, lo que genera una corriente tardía o lenta de entrada de Na⁺, que denominamos I_{NaL} . Esta corriente regula la duración de la fase 2 (meseta) y, por lo tanto, la duración del potencial de acción cardiaco^{16,17}. Es decir, en los cardiomiocitos hay dos corrientes de entrada de Na⁺, una rápida que persiste unos pocos milisegundos y genera la fase 0, y otra tardía, que persiste unos cientos de milisegundos y participa en la repolarización y la duración del potencial de acción cardiaco. En condiciones normales, la amplitud de la I_{NaL} es sólo el 1% de la de la I_{Na} ¹⁷ pero, dado que la I_{NaL} dura 50-100 veces más, la cantidad de Na⁺ transportada por la I_{NaL} es similar a la transportada por la I_{Na} .

Dos hallazgos confirman el importante papel que la I_{NaL} puede tener en la regulación de la actividad eléctrica cardiaca. El bloqueo de la I_{NaL} (p. ej., con lidocaína) acorta la duración del potencial de acción, mientras que los pacientes con síndrome de QT largo congénito Romano-Ward tipo 3 (SQTL3), que presentan mutaciones de los canales de Na⁺ que suprimen su inactivación, presentan un marcado aumento en la amplitud de la I_{NaL} en sus miocitos ventriculares, lo que sería la causa de la prolongación de la duración del potencial de acción (DPA) y del intervalo QTc del ECG¹⁸. La tabla 1 muestra que la I_{NaL} aumenta en diversas condiciones fisiopatológicas y se puede modular por mediadores endógenos y fármacos.

Kiyoshue et al¹⁶ demostraron por primera vez la existencia de ambas corrientes de entrada de Na⁺, I_{Na} e I_{NaL} en miocitos ventriculares de cobaya. En la figura 2 podemos ver que, al aplicar un pulso despolarizante, los canales de Na⁺ de los miocitos ventriculares de cobaya pueden presentar dos formas de apertura. En el panel de la izquierda observamos que los canales presentan una apertura muy corta al co-

TABLA 1. Situaciones patológicas y farmacológicas que aumentan o disminuyen la amplitud de la I_{NaL}

Situaciones en que aumenta la amplitud de la I_{NaL}	
Adquiridas	
Hipoxia	
Metabolitos que se forman en el miocardio isquémico (<i>amphiphiles</i>)	
Radicales libres de oxígeno	
Mediadores endógenos: trombina, angiotensina II	
Miocardio insuficiente	
Remodelado ventricular tras infarto de miocardio	
Hipertrofia ventricular	
Mutaciones en los canales de Na^+ implicadas en el síndrome de QT largo (Δ KPQ)	
Farmacológicas	
Toxinas: ATX-II, AP-A, β -PMTX, piretroides	
Fármacos: DPI 206-106, BDF 9148	
Segundos mensajeros: calmodulina, CaMKII δ	
Inhibición de la I_{NaL}	
Toxinas: tetrodotoxina, saxitoxina	
Bloqueadores de los canales de Na^+ : mexitolina, lidocaína, flecainida	
Ranolazina	

mienzo del pulso que genera la I_{Na} , seguida de alguna otra apertura ocasional que genera la I_{NaL} . En ocasiones (panel derecho), se observa que el canal de Na^+ se abre y se cierra de forma repetida, lo que da

lugar a la I_{NaL} . Hoy se piensa que ambas corrientes de entrada de Na^+ , I_{Na} e I_{NaL} las genera el mismo canal de Na^+ , si bien una porción de canales podrían presentar en un momento determinado una cinética de inactivación distinta, lo que podría estar relacionado con diferencias en la fosforilación del canal o la interacción de una proteína reguladora. A favor de que se trata del mismo canal está el hallazgo de que ambas corrientes de Na^+ pueden generarse espontáneamente en células HEK293, en las que se expresa exclusivamente la subunidad alfa del canal humano de Na^+ (hNav1.5)^{19,20}. El hallazgo^{21,22} de que los canales que generan ambas corrientes presentan la misma conductancia, el mismo tiempo de apertura y la misma selectividad iónica confirma que ambas corrientes se generan a través de una misma población de canales de Na^+ . Otra posibilidad es que la I_{Na} y la I_{NaL} pudieran generarse por distintas isoformas del canal de Na^+ que se expresan de forma simultánea en los cardiomiocitos humanos, cada una de ellas con una cinética de inactivación distinta.

Papel de la I_{NaL} de la isquemia

La isquemia cardiaca se caracteriza por un desequilibrio entre la demanda miocárdica y el aporte

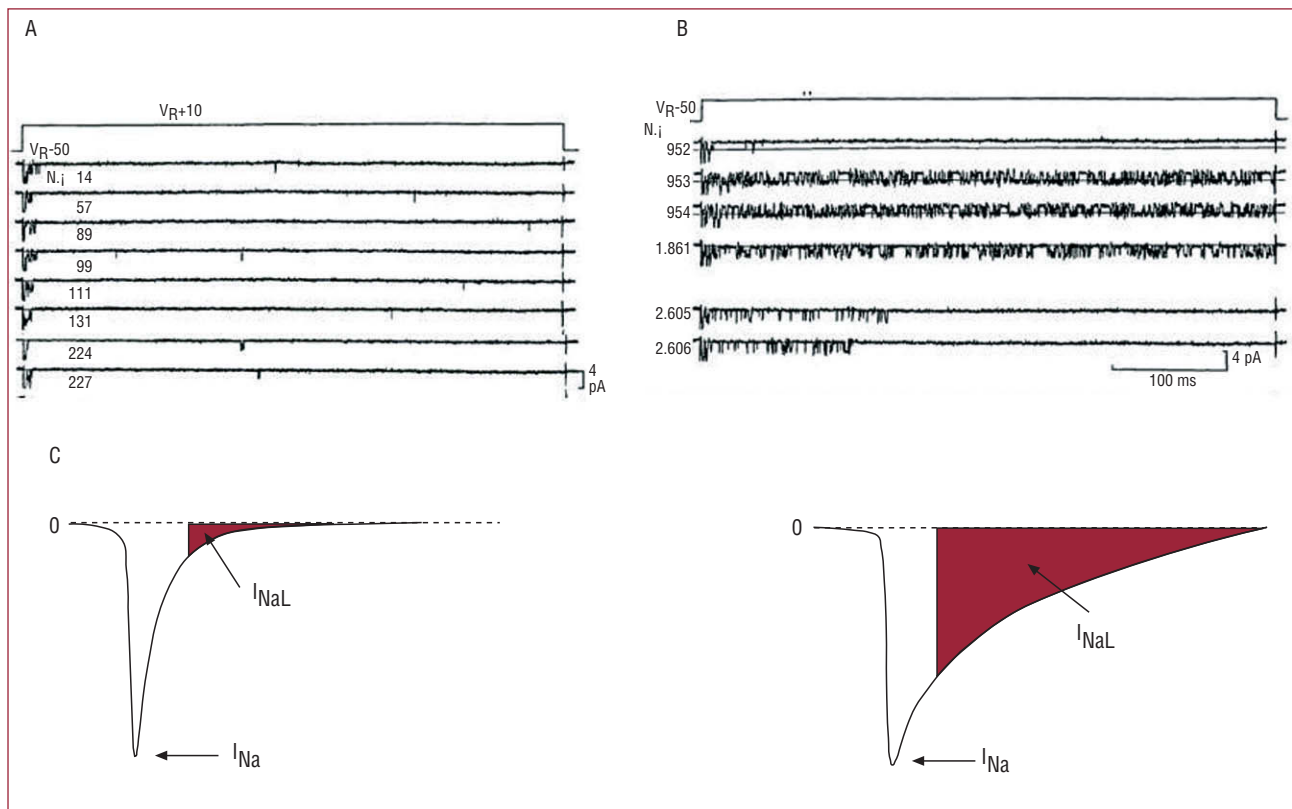
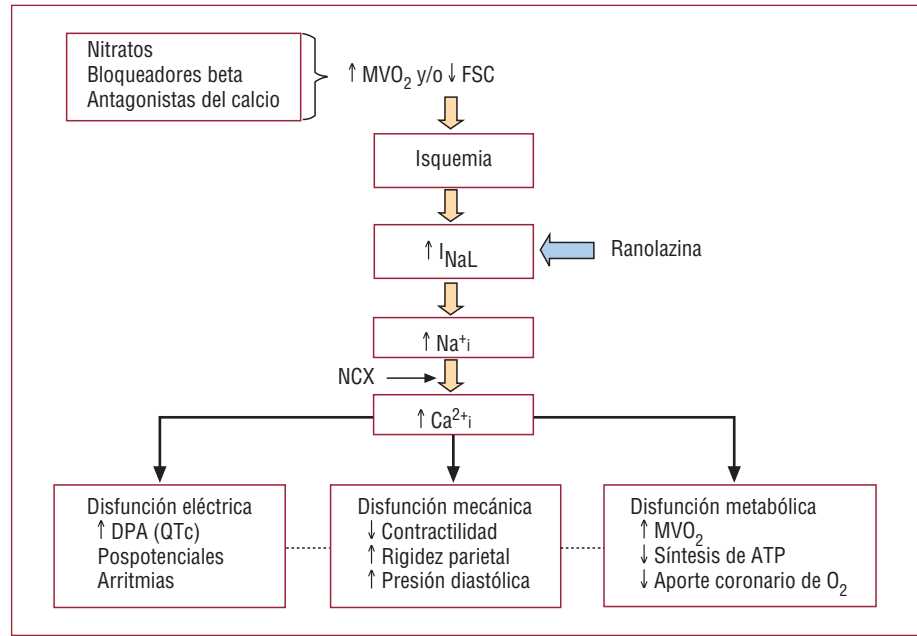


Fig. 2. Tras la aplicación de un pulso despolarizante, los canales de Na^+ de los miocitos ventriculares de cobaya pueden presentar dos formas de apertura¹⁶. A: aperturas (deflexión hacia abajo) de corta duración al comienzo del pulso que genera la I_{NaL} , seguida de alguna otra apertura ocasional que genera la I_{NaL} . B: en ocasiones se observa que el canal de Na^+ se abre y se cierra de forma repetida durante la aplicación del pulso, lo que da lugar a la I_{NaL} . C: representación esquemática de la magnitud de la I_{NaL} (en rojo) en ambas situaciones.

Fig. 3. La isquemia produce un aumento de la I_{NaL} que conduce primero a un aumento de la Na^+_i , que a su vez activa al intercambiador Na^+-Ca^{2+} (NCX) y facilita la entrada de Ca^{2+} en la célula y aumenta la Ca^{2+}_i . El aumento de la Na^+_i y la Ca^{2+}_i produce alteraciones eléctricas, mecánicas y metabólicas. Esta secuencia puede inhibirse bloqueando la I_{NaL} con ranolazina. Los fármacos antianginosos clásicos actúan sobre los determinantes de la isquemia, mientras que la ranolazina actúa directamente sobre la isquemia. ATP: adenosintrifosfato; DPA: duración del potencial de acción cardíaco; MVO_2 : consumo miocárdico de O_2 .



coronario de O_2 que conduce a una alteración de la homeostasis iónica que, si es lo suficientemente marcada y prolongada, puede conducir a la necrosis de las células cardíacas²³. Uno de los primeros hallazgos en la isquemia cardíaca es un aumento de la concentración intracelular de Na^+ (Na^+_i)²⁴⁻²⁶. Este aumento podría tener lugar por tres mecanismos: a) la activación de la I_{NaL} ; en situaciones de isquemia, la I_{Na} disminuye, mientras que la amplitud de la I_{NaL} aumenta marcadamente en respuesta a la hipoxia y a la generación de diversos metabolitos (p. ej., lisofosfatidilcolina) y los radicales libres aumentan la amplitud de la I_{NaL} ^{11,19,27-31}; b) durante la isquemia la glucólisis anaerobia y la degradación de la adenosina 5'-trifosfato (ATP) producen una rápida reducción del pH intracelular debido a la acumulación de ácido láctico y H^+ , lo que a su vez activa el intercambiador Na^+-H^+ (NHE); de esta forma se produce una entrada de Na^+ como mecanismo compensador de la acidosis que contribuye al aumento de la Na^+_i ^{32,33}, y c) la inhibición de la ATPasa Na^+-K^+ producida como consecuencia de la reducción de las concentraciones celulares de ATP.

El aumento de la Na^+_i producido en los primeros momentos de la isquemia promueve, a su vez, la activación de la forma inversa del intercambiador Na^+-Ca^{2+} (NCX, 3:1) que facilita la entrada de 1 Ca^{2+} en la célula y la salida de 3 Na^+ . Es decir, la activación del NCX a la larga contribuye, junto con otros mecanismos activados durante la isquemia (p. ej., la inhibición de diversas ATPasas de Ca^{2+}), a que se produzca un aumento progresivo de la Ca^{2+}_i . Diversos hallazgos confirman que el aumento de la entrada de Na^+ en las células cardíacas precede y

causa la acumulación de Ca^{2+} en las células isquémicas: a) el aumento de la Na^+_i precede al aumento de la Ca^{2+}_i (fig. 2)^{26,34-37}, y b) el aumento de la Ca^{2+}_i en el miocardio isquémico puede prevenirse bloqueando los canales de Na^+ ^{25,36,38}, inhibiendo el NHE³² o bloqueando el NCX^{39,40}.

A su vez, el aumento de la Na^+_i y la Ca^{2+}_i en el miocardio produce varios efectos deletéreos (figs. 3 y 4)^{9-12,33,37,41}.

Disfunción contráctil. El aumento persistente de la Ca^{2+}_i durante la diástole facilita la persistencia de los enlaces cruzados entre actina y miosina y retrasa la relajación cardíaca, lo que se traduce en un aumento de la rigidez y una menor distensibilidad de la cavidad ventricular durante la diástole que reduce la función ventricular (sistólica y diastólica) y conduce a un aumento del trabajo cardíaco, el consumo de ATP y la MVO_2 ⁹.

Disminución del aporte coronario de O_2 . Esta menor distensibilidad ventricular aumenta la tensión parietal, comprime los vasos coronarios intramurales y subendocárdicos y disminuye la perfusión coronaria a la zona isquémica durante la diástole^{5,33,37,42}. Se cierra así un círculo vicioso por el que la propia isquemia acentúa los efectos deletéreos que ella misma produce.

Alteraciones de la función mitocondrial. La sobrecarga de Ca^{2+} inhibe aún más la síntesis mitocondrial de ATP. Puesto que la relajación cardíaca es un proceso activo que conlleva la activación de las ATPasas dependientes de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y del sarcolema encargadas de reducir la

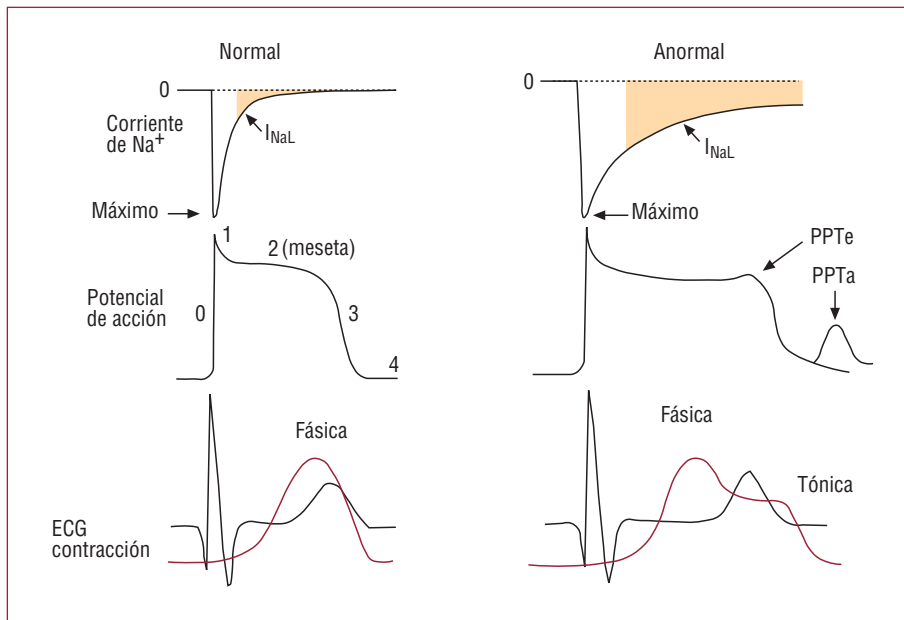


Fig. 4. I_{NaL} en condiciones normales y patológicas (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca). Podemos ver que el aumento de la I_{NaL} (en rojo) inducido por la isquemia prolonga la duración de la fase de meseta (2) del potencial de acción (y del intervalo QTc), induce la aparición de pospotenciales tempranos (PPTe) y tardíos (PPTa) y una respuesta contráctil bifásica (fásica y tónica) que retrasa la relajación y aumenta la rigidez ventricular.

Ca^{2+}_i , la reducción en la producción celular de ATP contribuye al aumento de la Ca^{2+}_i , el deterioro de la función diastólica y el aumento de tensión parietal y de la MVO_2 en el miocardio isquémico.

Inestabilidad eléctrica. La I_{NaL} genera una corriente depolarizante que prolonga la DPA y el intervalo QTc del ECG. La amplitud de la I_{NaL} es mayor en las células M que en las del epicardio y el endocardio ventricular^{43,44}. Como consecuencia, un aumento de la I_{NaL} prolongará mucho más la DPA en las células M o de Purkinje que en las musculares ventriculares, lo que se traduce en un incremento en la heterogeneidad de la repolarización ventricular y en una mayor dispersión del intervalo QT, dos marcadores de inestabilidad cardiaca que se asocian a la aparición de pospotenciales tempranos que pueden conducir a la génesis de arritmias cardiacas (fig. 4)^{9,45}. Esta prolongación de la DPA conlleva una prolongación de la respuesta contráctil ventricular, de tal forma que, en vez de generarse una respuesta contráctil fásica, se genera una respuesta contráctil más prolongada (suma de una respuesta fásica y otra tónica) que retrasa la relajación ventricular, aumenta la rigidez de la pared ventricular y disminuye el aporte coronario de O_2 durante la diástole^{23,46}.

Por lo tanto, sería de esperar que el bloqueo de la I_{NaL} pudiera ser una alternativa terapéutica eficaz para reducir la Na^+_i y, de forma indirecta, la Ca^{2+}_i y para prevenir las alteraciones contráctiles, eléctricas y metabólicas que acompañan al proceso isquémico cardiaco^{41,42,47}.

La ranolazina inhibe la I_{NaL}

A concentraciones terapéuticas ($\leq 10-21\mu\text{mol/l}$), la ranolazina produce un bloqueo de la I_{NaL} dependiente de concentración, voltaje y frecuencia ($CI_{50} = 5-21\mu\text{mol/l}$) (fig. 1D)^{45,47,48}. Este efecto es más marcado en miocitos cardiacos isquémicos tratados con peróxido de hidrógeno o con ATX-II (una toxina de *Anemona sulcata* que aumenta marcadamente la I_{NaL}) o procedentes de animales con insuficiencia cardiaca, ya que en todas estas situaciones la amplitud de la I_{NaL} está patológicamente incrementada (tabla 1)^{8,22,48-53}. Sin embargo, a concentraciones terapéuticas, la ranolazina no modifica la I_{Na} encargada de la fase 0 del potencial de acción ($IC_{50} = 244-294\mu\text{mol/l}$)^{9-12,42,47-49,54-56}, la corriente de entrada de Ca^{2+} (I_{Ca}) o la actividad de los intercambiadores NCX y NHE ^{46,55,56}. Ello explica por qué la ranolazina no modifica la contractilidad y la frecuencia cardiacas, la conducción intraauricular o intraventricular, las resistencias vasculares periféricas o la presión arterial.

Como consecuencia del bloqueo de la I_{NaL} , la ranolazina disminuye la Na^+_i , inhibe la actividad del intercambiador Na^+-Ca^{2+} y la Ca^{2+}_i ^{46,52,55,56}, preserva la homeostasis iónica intracardiaca, reduce la tensión de la pared ventricular y mejora la distensibilidad y la relajación ventricular, a la vez que disminuye las MVO_2 y aumenta el flujo sanguíneo coronario subendocárdico en modelos animales de isquemia-reperfusión (fig. 3). Es importante señalar que, a diferencia de los antianginosos clásicos, todos estos efectos se producen sin cambios en la presión arterial, la frecuencia cardiaca o la conduc-

ción auriculoventricular^{8,57,58}. Por lo tanto, la ranolazina presenta un mecanismo antianginoso nuevo y complementario al de nitratos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio que justifica su combinación en los pacientes con angina crónica estable, en particular, aquellos con bradicardia o presión arterial baja, para quienes los antianginosos clásicos están contraindicados.

Efectos antiisquémicos de la ranolazina

En modelos experimentales

En modelos de isquemia-reperusión realizados en corazones aislados y perfundidos, la ranolazina tiene efectos cardioprotectores: preserva la concentración celular de ATP, reduce la liberación de creatinasa y lactato deshidrogenasa, aumenta la velocidad máxima de aumento de la presión intraventricular izquierda (+dP/dt) y previene la acumulación de Ca^{2+} durante la reperusión^{46,59}. Puesto que estos efectos aparecen a concentraciones de ranolazina que no modifican los intercambiadores NCX y NHE o la I_{Ca} ^{47,56}, las acciones antiisquémicas de la ranolazina son consecuencia directa del bloqueo de la I_{NaL} . Por otro lado, dado que la ranolazina no modifica el tono vascular coronario, el aumento de la perfusión coronaria observada en estos modelos sería la consecuencia de la reducción de la acumulación de Ca^{2+} y la mejoría de la relajación ventricular durante la diástole⁴⁶. En un modelo de miocardio aturdido (*stunning*), los animales pretratados con ranolazina presentaban un incremento de la fracción de eyección, mejoría de la función ventricular y disminución de los segmentos acinéticos/discinéticos⁴⁶. Estos efectos eran independientes de cambios de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial, que no se modificaban por el fármaco.

En ensayos clínicos controlados

Los efectos de la ranolazina, en monoterapia o combinada con antianginosos convencionales, se han analizado en cuatro ensayos clínicos, tres realizados en 1.579 pacientes con angina crónica estable (MARISA [Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina]⁶⁰, CARISA [Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina]⁶¹, y ERICA [Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina]⁶²), y otro realizado en 6.560 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (MERLIN-TIMI 36: Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36)^{63,64}. Tanto en monoterapia como combinada con an-

tianginosos convencionales, la ranolazina es superior a placebo para reducir el número de ataques y el consumo de nitroglicerina, aumentar la tolerancia al ejercicio y prolongar los tiempos hasta la aparición de la angina o alcanzar una depresión de 1 mm en el segmento ST^{60,61,63-65}. En el estudio MERLIN-TIMI 36, la ranolazina no modificó la mortalidad total, pero mejoró la tolerancia al ejercicio y redujo la isquemia recurrente, el empeoramiento de la angina y la necesidad de utilización de fármacos antianginosos, y esta población en alto riesgo la toleró muy bien.

Los efectos antianginosos de la ranolazina aparecen a dosis del fármaco que no modifican la frecuencia o la contractilidad cardíacas, el flujo sanguíneo coronario, la presión arterial del paciente o el doble producto (frecuencia \times presión), un índice del trabajo cardíaco^{57,58,60-62}. Es decir, que su efecto antianginoso es diferente del de los fármacos antianginosos clásicos que reducen la frecuencia/contractilidad y las MVO_2 y/o aumentan el flujo sanguíneo coronario^{57,58,60-62,66,67}. Por ello, la ranolazina es una interesante alternativa terapéutica para pacientes que no se controlan con los antianginosos clásicos, así como pacientes con reducción de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción auriculoventricular o depresión de la contractilidad cardíaca, a los que no se puede administrar los antianginosos clásicos a las dosis indicadas o estos fármacos están contraindicados.

Efectos en la función ventricular

Un importante porcentaje de pacientes con angina crónica estable presentan insuficiencia cardíaca (un 17-52% en los estudios clínicos realizados con ranolazina)⁶⁰⁻⁶². En los cardiomiocitos de pacientes con insuficiencia cardíaca, se observa un aumento patológico de la I_{NaL} posiblemente relacionado con un incremento en la fosforilación de los canales de Na^+ a través de la activación de la calmodulincinasa dependiente de Ca^{2+} tipo II (CaMKII)^{48,55,68}. Este aumento de la I_{NaL} explicaría, en parte, las alteraciones contráctiles y eléctricas en el miocardio insuficiente⁸⁻¹². La ranolazina inhibe la I_{NaL} y, por lo tanto, podría prevenir la acumulación patológica de Na^+ y Ca^{2+} , mejorar la función ventricular y prevenir las arritmias que aparecen en el miocardio insuficiente⁴¹.

La ranolazina no modifica la contractilidad cardíaca en el miocardio normal⁸. Sin embargo, en miocitos aislados de perros o de pacientes con insuficiencia cardíaca, la ranolazina mejora la contracción y previene el aumento de la presión basal que aparece al estimular a frecuencias rápidas (fig. 5)^{48,51}. En corazones aislados y perfundidos en

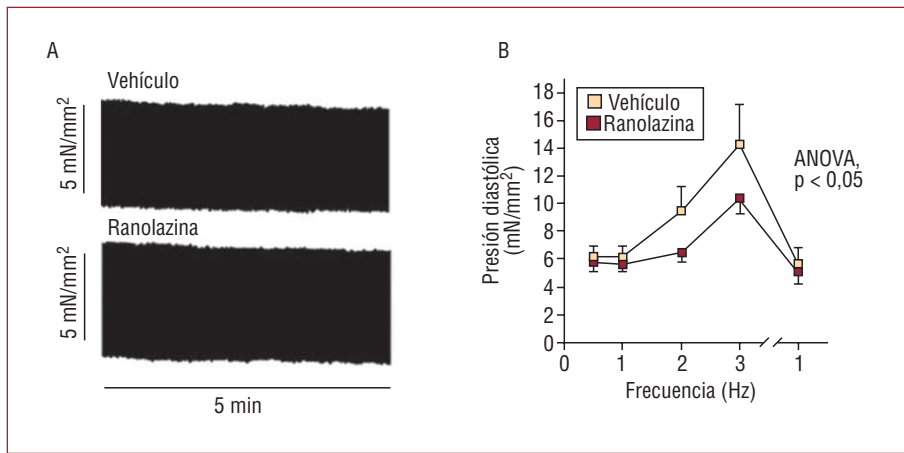


Fig. 5. La ranolazina no modifica la contractilidad cardiaca (A), pero reduce el aumento de la presión diastólica basal (B), al estimular a frecuencias rápidas (3 Hz) trabéculas obtenidas de ventrículos humanos de pacientes con insuficiencia cardiaca. Tomado de Sosalla et al⁵¹.

los que se incrementaba la I_{NaL} por distintos métodos (isquemia-reperfusión, perfusión con ATX-II o con peróxido de hidrógeno), la ranolazina redujo el aumento de la Ca^{2+}_i durante la isquemia-reperfusión, disminuyó la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y mejoró la recuperación de la función ventricular, pero no modificó el aumento de la Ca^{2+}_i (Ca^{2+} transient) o el flujo coronario^{46,50,69}. También se ha observado que la ranolazina mejora la función ventricular (aumenta la $+dP/dt_{máx}$, el volumen latido y la fracción de eyección y disminuye la presión telediastólica del ventrículo izquierdo) en modelos experimentales de isquemia cardiaca⁴⁷ y de insuficiencia cardiaca^{70,71}. De nuevo, estos efectos se observaron en ausencia de cambios en la frecuencia cardiaca, la presión arterial, el flujo coronario o las MVO_2 ⁷¹.

En pacientes con disfunción diastólica ventricular tras infarto de miocardio (fracción de eyección media, 35%), la ranolazina aumenta la velocidad máxima de llenado ventricular izquierdo y la relajación segmentaria durante la fase de relajación isovolumétrica en los segmentos isquémicos, efectos que indican que el fármaco produce una mejora de la función diastólica⁷². Resultados similares se habían observado con una formulación de liberación inmediata de ranolazina a finales de los años ochenta en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular⁶⁶.

Otros efectos farmacológicos

Efectos electrofisiológicos

La ranolazina a concentraciones terapéuticas también inhibe el componente rápido de la corriente de salida de K^+ , que presenta rectificación interna (I_{Kr} , $CI_{50} = 11,4 \mu\text{mol}$)⁴⁵. El bloqueo de la I_{Kr} debería prolongar la DPA (y el intervalo QT del ECG) y podría facilitar la aparición de pospotenciales tempranos y arritmias ventriculares. Sin em-

bargo, el desarrollo de *torsades de pointes* requiere tres condiciones^{47,56}: la prolongación de la DPA y del intervalo QTc, la generación de pospotenciales tempranos y el aumento de la dispersión de la repolarización ventricular que crea las condiciones idóneas para la aparición de la reentrada del impulso cardiaco.

De hecho, en modelos animales, la ranolazina no aumenta la DPA en las células M y las fibras de Purkinje, que son las que generan pospotenciales tardíos arritmogénicos^{45,55}, y a diferencia de los bloqueadores puros de la I_{Kr} -HERG, la ranolazina no prolonga la DPA o el intervalo QT a frecuencias cardiacas lentas⁵². En ventrículos de perro perfundidos, la ranolazina prolonga la DPA a nivel epicárdico y endocárdico (donde la I_{NaL} presenta menor amplitud y apenas si modifica el potencial de acción a nivel de las fibras de Purkinje, lo que se traduce en una reducción en la dispersión transmural de la repolarización)^{48,50,52,53,55}. Además, en animales tratados con fármacos que bloquean la I_{Kr} (p. ej., d-sotalol, E-4031), la ranolazina no aumenta sino que acorta la DPA ventricular y el intervalo QT del ECG, reduce la dispersión de la DPA ventricular y suprime los pospotenciales tempranos y la incidencia de arritmias ventriculares^{8,48,50,52,53,55,62,73}. Igualmente, suprime los pospotenciales tempranos inducidos en situaciones en que aumenta la amplitud de la I_{NaL} (isquemia, hipoxia, exposición a la toxina ATX-II o a radicales libres)^{47,50,52,53,56}.

La ranolazina no produce arritmias en modelos experimentales en que los fármacos que prolongan el intervalo QTc (quinidina, ATX-II, cisaprida, moxifloxacino, ziprasidona) inducen la aparición de arritmias ventriculares; de hecho, en estas circunstancias, la ranolazina suprime los pospotenciales tempranos y las arritmias ventriculares inducidas por esos fármacos^{50,52-55,74-76}. Más aún, en modelos animales con síndrome de SQT3 que presentan un aumento de la I_{NaL} , la ranolazina reduce la I_{NaL} , acorta la DPA y el intervalo QTc, suprime los pos-

potenciales tempranos y las arritmias que éstos producen^{45,49,50,52,54,55,77}.

La razón por la que en todos estos modelos la ranolazina no produce (e incluso suprime) arritmias cardiacas es que la posible prolongación de la DPA producida por el bloqueo de la I_{K_r} sería contrarrestada por el bloqueo de la I_{NaL} que el fármaco produce^{41,42,45,52-56,73,76}. Ello explicaría por qué en ensayos clínicos controlados el intervalo QTc aumenta 1,9 y 4,9 ms a la dosis de 500-750 mg/12 h^{60,61,73,78}.

La ranolazina no modifica la I_{Na} , lo que explica por qué no modifica el complejo QRS ni la velocidad de conducción intracardiaca. Tampoco modifica la corriente lenta de entrada de Ca^{2+} a través de los canales L de las células musculares cardiacas o lisas vasculares, razón por la que el fármaco no modifica el intervalo PR del ECG, la frecuencia y la contractilidad cardiacas o las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial.

Acciones antiarrítmicas. La ranolazina previene las arritmias ventriculares inducidas en un modelo canino de síndrome de QT largo⁵⁴ y previene/termina las *torsades de pointes* en diversos modelos animales por fármacos que bloquean la corriente I_{K_r} -HERG^{12,45,50,55}. En el estudio MERLIN-TIMI 36, que incluyó a 6.560 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, la ranolazina disminuyó la incidencia de taquicardias ventriculares de más de 8 latidos (el 5,3 frente al 8,3%; $p < 0,001$), taquicardias supraventriculares ≥ 120 lpm (el 44,7 frente al 55%; $p < 0,001$) y pausas sinusales < 3 s (el 3,1 frente al 4,3%; $p = 0,01$) y parece que redujo la incidencia de nuevos episodios de fibrilación auricular (el 1,7 frente al 2,4%; $p = 0,08$)⁶⁴. Los efectos antiarrítmicos ventriculares de la ranolazina persistieron en pacientes con disfunción ventricular (fracción de eyección $< 45\%$), una puntuación de riesgo TIMI de 5-7, insuficiencia cardiaca y prolongación basal del intervalo QTc.

Ranolazina en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Los pacientes con síndrome de QT largo tipo 3 (SQT3) presentan una mutación en el gen *SCN5A* que codifica la expresión de la subunidad alfa del canal de Na^+ cardiaco, que no se inactiva o se reactiva de forma repetitiva e incrementa la amplitud de la I_{NaL} ; ello explica la prolongación de la DPA ventricular y del intervalo QTc, así como la aparición de pospotenciales tempranos y *torsades de pointes*¹⁸. En cardiomiocitos que expresan una variante del SQT3 (la delección Δ KPQ1505-1507, situada en el lazo entre los dominios III y IV) la ranolazina bloquea el aumento de la I_{NaL} ($IC_{50} = 15 \mu\text{mol}$) y acorta de la DPA ventricular^{49,77}. Recientemente se ha demostrado en 5 pacientes con

SQT3 que presentaban la delección Δ KPQ1505-1507 que la infusión intravenosa de ranolazina (45 mg/h durante 3 h seguidos de 90 mg/h durante 5 h) acortaba el intervalo QTc (de 558 ± 55 a 532 ± 46 ms; $p < 0,0001$) sin prolongar los espacios PR y QRS y mejoraba la relajación ventricular, con un efecto lusitrópico positivo⁷⁹. Así, la ranolazina acortó el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (de 125 ± 27 a 109 ± 35 ms) y aumentó la velocidad pico de la onda E de flujo mitral (de 57 ± 8 a 71 ± 9 cm/s)⁷⁹. Ese estudio es la primera evidencia de que la ranolazina inhibe la I_{Na} en el ser humano y confirma que el aumento patológico de la I_{NaL} está implicado en alteraciones eléctricas (prolongación del QTc, arritmias ventriculares) y contráctiles (aumento de la rigidez ventricular) en el miocardio humano.

Diabetes mellitus. Los pacientes diabéticos con angina crónica estable presentan un peor pronóstico⁸⁰. En pacientes diabéticos con angina crónica estable⁸¹ o síndrome coronario agudo⁸², la efectividad antianginosa de la ranolazina era similar a la observada en no diabéticos, pero los pacientes tratados con el fármaco (750 mg/12 h) presentaron una reducción del 0,5% en la concentración de HbA_{1c} . Además, la ranolazina aumentó el porcentaje de pacientes con $HbA_{1c} < 7\%$ respecto al grupo placebo (del 49 al 59%; $p = 0,004$) y en pacientes no diabéticos redujo la incidencia de valores basales de glucosa > 110 mg/dl o los de $HbA_{1c} \geq 6\%$ durante el estudio (el 31,8 frente al 41,2%; $p = 0,003$)⁸².

El mecanismo de esta reducción de la HbA_{1c} es desconocido, pero en modelos experimentales la ranolazina aumenta la liberación de insulina estimulada por glucosa por las células beta pancreáticas⁸³ y mejora la homeostasis de la glucosa en ratas alimentadas con sucrosa, un modelo de resistencia a la insulina. Sin embargo, la ranolazina no modifica los valores plasmáticos basales de glucosa o de insulina y, a diferencia de otros insulínotropos, no produce episodios de hipoglucemia en pacientes anginosos⁸². Actualmente se desconoce si los efectos de la ranolazina en pacientes diabéticos son consecuencia del bloqueo de la I_{NaL} o de cambios en las concentraciones de ATP y/o Ca^{2+} en las células beta pancreáticas.

Efectos en el metabolismo cardiaco. El metabolismo cardiaco se realiza a expensas de la betaoxidación de los ácidos grasos, proceso que conlleva un mayor consumo (15%) de O_2 por molécula de ATP sintetizada que la glucólisis⁸⁴. Por ello, la betaoxidación de los ácidos grasos no es eficaz en situaciones en que el aporte coronario de O_2 disminuye, como durante la isquemia. La ranolazina inhibe la betaoxidación de los ácidos grasos en el

miocardio y desplaza el metabolismo energético cardíaco hacia la glucólisis, lo que supone una mayor eficiencia energética^{8,59,85}. Sin embargo, este efecto aparece a concentraciones supratrapéuticas, por lo que tendría un mínimo papel en la acción antianginosa de la ranolazina^{8,86}.

Otras acciones. La ranolazina es un débil bloqueador de los receptores β_1/β_2 -adrenérgicos y muestra propiedades agonistas de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂^{73,87}. Sin embargo, las acciones simpaticolíticas no parecen ser importantes en los efectos antianginosos/antiisquémicos de la ranolazina, ya que ésta no modifica la frecuencia cardíaca o la presión arterial^{8,60,61}.

Propiedades farmacocinéticas y dosificación

La formulación de liberación retardada de ranolazina presenta una biodisponibilidad oral del 75% y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (1,8-6 $\mu\text{mol/l}$) al cabo de 2-5 h y las estables al cabo de 3-4 días^{8,60,61,73,88}. Se une a proteínas plasmáticas (65%), principalmente a la glucoproteína α_1 ácida, presenta un volumen de distribución de 2,5 l/kg y se biotransforma en un 70-85% en el hígado a través del citocromo P450 CYP3A4 (en menos de un 20% por el CYP2D6); se elimina un 73% por vía renal (el 5% sin biotransformar) y un 23% por las heces^{73,89,90}. Su semivida de eliminación es de 7 h^{8,13,73,88}. Las propiedades farmacocinéticas de la ranolazina son independientes de la ingesta de alimentos y del sexo y no se alteran en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca^{12,13,73,88}. El área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas de ranolazina aumenta 1,2 veces en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, 1,6-2 veces en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)^{12,89}, 1,3 veces en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional NYHA III-IV) y 1,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada^{12,13}.

La dosis inicial de ranolazina es de 375 mg dos veces al día, que se incrementará al cabo de 2-4 semanas hasta 500 mg y, posteriormente, hasta 750 mg dos veces al día. Las tabletas del fármaco deben tragarse enteras (sin masticar o partir).

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de la ranolazina ha sido analizado en diversos ensayos clínicos a corto⁶⁰⁻⁶² y largo plazo^{63,64,78}. Debemos señalar que en esos estudios la mayoría de los pacientes recibían dosis de

ranolazina superiores (1.000 o 1.500 mg dos veces al día) a la recomendada en la UE (750 mg dos veces al día). A pesar de ello, la ranolazina fue bien tolerada, y las reacciones adversas más frecuentes fueron mareos, astenia, náuseas, dispepsia y estreñimiento. La incidencia de estas reacciones adversas es mayor en los pacientes de edad > 65 años^{61,62,81}. A dosis de 2 g/día, se han observado 5 casos de síncope, posiblemente relacionados con el bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos^{60,61}. Sin embargo, no se ha observado ningún caso de síncope a las dosis recomendadas (375-750 mg/12 h). De hecho, en el estudio MERLIN-TIMI 36 las incidencias de síncope en los grupos activo y placebo fueron del 3 y el 2,1%, respectivamente^{63,64}. Se han observado ligeros aumentos en los valores plasmáticos de creatinina (> 0,1 mg/dl), que se han atribuido a la inhibición de su secreción tubular, y no a un efecto indeseable en la función glomerular. En los estudios CARISA⁶¹ y MERLIN-TIMI 36⁸², la incidencia de reacciones adversas era similar en los pacientes diabéticos y no diabéticos. En el estudio MERLIN-TIMI 36, las incidencias de mortalidad total o cardiovascular y de muerte súbita cardíaca eran similares en el grupo tratado con ranolazina y el de placebo.

Dado que la ranolazina bloquea la I_{K_r} puede prolongar la duración del potencial de acción cardíaco y el intervalo QT del ECG. En el estudio MARISA, la prolongación del intervalo QTc (utilizando la fórmula de Bazett) era de 6 y 7 ms en los pacientes tratados con 500 y 1.000 mg/12 h⁶⁰ y en el CARISA, 6,1 y 9,2 ms respectivamente⁶¹. En el estudio ROLE, la prolongación media del QTc era de 2,4 ms ($p < 0,001$) y se pudo calcular que la prolongación del intervalo QTc producido por la ranolazina era de 2,4 ms cada 1.000 ng/ml del fármaco, lo que se traduce en una prolongación de 2-7 ms a la dosis de 500-1.000 mg/12 h¹³. No se observó ningún caso de *torsades de pointes* en el estudio ROLE⁷⁸, y en el estudio MERLIN-TIMI 36 se describieron dos casos, uno en el grupo placebo y otro en el grupo tratado con ranolazina⁶⁴.

Interacciones medicamentosas y contraindicaciones

La ranolazina se biotransforma a través de CYP3A4 y CYP2D6 y, además, es un débil inhibidor de CYP3A4 y CYP2D6^{14,73,88}. Los fármacos que inhiben moderada (diltiazem, fluconazol, eritromicina) o marcadamente (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) el CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ranolazina⁸. Por el contrario, los inductores de CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, hierba de San Juan) reducen la eficacia antianginosa de la ranolazina, por lo que

se debe evitar combinarlos. El diltiazem inhibe la metabolización y reduce la eliminación de ranolazina, con lo que aumentan sus concentraciones plasmáticas 1,5-2,4 veces; la ranolazina duplica las concentraciones plasmáticas de simvastatina y aumenta 1,5 veces las de digoxina, por lo que puede ser necesario reducir la dosis de éstas^{88,90}. La ranolazina es sustrato de la glucoproteína P y los fármacos que la inhiben (verapamilo, ciclosporina, quinidina) incrementan las concentraciones plasmáticas de ranolazina⁸. No se recomienda la administración de ranolazina a mujeres durante el embarazo y la lactancia. No es necesario reajustar la dosis de ranolazina cuando se combina con fármacos que son sustrato del CYP2D6, pero puede ser necesario reducir la dosis de algunos fármacos (antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos) que son sustrato de esta isoenzima^{13,73}.

La ranolazina está contraindicada en pacientes con prolongación del intervalo QTc, insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, antiarrítmicos de los grupos IA y III (excepto amiodarona) o que prolonguen el intervalo QTc^{14,88}.

CONCLUSIONES

La I_{NaL} tiene un importante papel en la acumulación de Na^+ y Ca^{2+} , que contribuye a la disfunción mecánica, eléctrica y metabólica en el miocardio isquémico. Por lo tanto, la I_{NaL} es una nueva diana terapéutica en el tratamiento de la angina crónica estable. A diferencia de estos fármacos, el efecto antianginoso de la ranolazina no está relacionado con una reducción de las MVO_2 o un aumento del flujo sanguíneo coronario, sino con el bloqueo de la activación de la I_{NaL} que se activa de forma patológica en el miocardio isquémico. Ello se traduce en una reducción de las concentraciones intracelulares de Na^+ y Ca^{2+} durante la isquemia, lo que conlleva una reducción de la tensión parietal ventricular durante la diástole y de las MVO_2 y un aumento de la perfusión coronaria. Sin embargo, la ranolazina no modifica la frecuencia o la contractilidad cardíacas, la presión arterial o la conducción auriculoventricular. La ranolazina es un nuevo abordaje farmacológico de los pacientes con angina crónica estable que son refractarios o no toleran el tratamiento convencional con nitratos, bloqueadores beta y antagonistas del calcio. La eficacia y seguridad de la ranolazina han sido confirmadas en ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con angina crónica estable o con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. En estos pacientes, la ranolazina, además, mejora la función ventricular y

reduce la incidencia de arritmias cardíacas y las concentraciones de HbA_{1c} en pacientes diabéticos. Estos nuevos hallazgos amplían el espectro de futuras aplicaciones de la ranolazina, algo que deberá ser confirmado en futuros ensayos clínicos controlados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allender S, Scarborough P, Peto V. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition [online] [citado 12 Ago 2008]. Disponible en: <http://www.ehnjheart.org/files/statics%202008%20web-161229A.pdf>
2. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159-68.
3. Fox K, García MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-81.
4. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Pepine CJ. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:2902-3.
5. Scirica BM, Morrow DA. Ranolazine in patients with angina and coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:272-8.
6. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med.* 2001;344:1117-24.
7. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Vlachos HA, et al. Angina 1 year after percutaneous intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J.* 2002;144:826-33.
8. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation.* 2006;113:2462-72.
9. Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current: an appealing therapeutic target? *Br J Pharmacol.* 2008;153:1133-42.
10. Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac "late sodium current". *Pharmacol Ther.* 2008;119:326-39.
11. Saint DA. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? *Br J Pharmacol.* 2008;153:1133-42.
12. Mugelli A, Tamargo J. Pharmacology of ranolazine. Ischemia begets ischemia: a new drug to interrupt the vicious cycle. Madrid: Oxford Clinical Publishing; 2009.
13. European Medicines Agency. CHMP assessment report for ranolazine. 2008. Doc. Ref.: EMEA/CHMP/30876/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/latixa/latixa.htm>

14. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res.* 2004;62:9-33.
15. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev.* 2005;85:1205-53.
16. Kiyosue T, Arita M. Late sodium current and its contribution to action potential configuration in Guinea pig ventricular myocytes. *Circ Res.* 1989;64:389-97.
17. Saint DA, Ju YK, Gage PW. A persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *J Physiol.* 1992;453:219-31.
18. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George AL Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature.* 1995;376:683-5.
19. Fearon IM, Brown ST. Acute and chronic hypoxic regulation of recombinant hNav1.5 alpha subunits. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;324:1289-95.
20. Maltsev VA, Undrovinas AI. A multi-modal composition of the late Na⁺ current in human ventricular cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2006;69:116-27.
21. Ju YK, Saint DA, Gage PW. Effects of lignocaine and quinidine on the persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *Br J Pharmacol.* 1992;107:311-6.
22. Undrovinas AI, Maltsev VA, Kyle JW, Silverman N, Sabbah HN. Gating of the Late Na⁺ channel in normal and failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34:1477-89.
23. Silverman CS, Stern M. Ionic basis of ischaemic cardiac injury: insights from cellular studies. *Cardiovasc Res.* 1994;28:581-97.
24. Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Circ Res.* 1989;65:1045-56.
25. Ver Donck L, Borgers M, Verdonck F. Inhibition of sodium and calcium overload pathology in the myocardium: a new cytoprotective principle. *Cardiovasc Res.* 1993;27:349-57.
26. Imanishi K, Kusuoka H, Hashimoto K, Yoshioka K, Yosioka J, Yamaguchi H, et al. Intracellular sodium accumulation during ischemia as the substrate for reperfusion injury. *Circ Res.* 1999;84:1401-6.
27. Ju YK, Saint DA, Gage PW. Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *J Physiol.* 1996;497:337-47.
28. Undrovinas AI, Fleidervish IA, Makielski JC. Inward sodium current at resting potentials in single cardiac myocytes induced by the ischemic metabolite lysophosphatidylcholine. *Circ Res.* 1992;71:1231-41.
29. Ward CA, Giles WR. Ionic mechanism of the effects of hydrogen peroxide in rat ventricular myocytes. *J Physiol.* 1997;500:631-42.
30. Wu J, Corr P. Palmitoyl carnitine modifies sodium currents and induces transient inward current in ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 1994;266:H1034-46.
31. Hammarstron AK, Page PW. Hypoxia and persistent sodium current. *Eur J Biophys.* 2002;31:323-30.
32. Eigel BN, Hadley RW. Contribution of the Na⁺ channel and Na⁺/H⁺ exchanger to the anoxic rise of [Na⁺] in ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 1999;277:H1817-22.
33. Bers DM, Barry WH, Despa S. Intracellular Na⁺ regulation in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 2003;57:897-912.
34. Liu J, Tanonaka K, Ohtsuka Y, Sakai Y, Takeo S. Improvement of ischemia/reperfusion-induced contractile dysfunction of perfused hearts by class 1c antiarrhythmic agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;266:1247-54.
35. Butwell NB, Ramasamy R, Lazar I, Sherry AD, Malloy CR. Effect of lidocaine on contracture, intracellular sodium, and pH in ischemic rat hearts. *Am J Physiol.* 1993;264:H1884-9.
36. Haigney MC, Lakatta EG, Stern MD, Silverman HS. Sodium channel blockade reduces hypoxic sodium loading and sodium-dependent calcium loading. *Circulation.* 1994;90:391-9.
37. Murphy E, Steenbergen C. Ion transport and energetic during cell death and protection. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:115-23.
38. Xiao XH, Allen DG. Activity of the Na⁺/H⁺ exchanger is critical to reperfusion damage and preconditioning in the isolated rat heart. *Cardiovasc Res.* 2000;48:244-53.
39. Imahashi K, Pott C, Goldhaber JI, Steenberger C, Philipson KD, Murphy E. Cardiac-specific ablation of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger confers protection against ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2005;97:916-21.
40. Zeitz O, Maass AE, Van Nguyen P, Hensmann G, Kögler H, Möller K, et al. Hydroxyl radical-induced acute diastolic dysfunction is due to calcium overload via reverse-mode Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Circ Res.* 2002;90:988-95.
41. Hale SL, Shryock JC, Belardinelli L, Sweeney M, Kloner RA. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44:954-67.
42. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H. The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction. *Eur Heart J Suppl.* 2006;8 Suppl A:A10-3.
43. Zygmunt AC, Eddlestone GT, Thomas GP, Nesterenko VV, Antzelevitch C. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H689-97.
44. Vassalle M, Bocchi L, Du F. A slowly inactivating sodium current (INa2) in the plateau range in canine cardiac Purkinje single cells. *Exp Physiol.* 2007;92:161-73.
45. Antzelevitch C, Belardinelli L. The role of sodium channel current in modulating transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17 Suppl 1:S79-85.
46. Fraser H, Belardinelli L, Wang L, Light PE, McVeigh JJ, Clanachan AS. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;41:1031-8.
47. Belardinelli L, Antzelevitch C, Fraser H. Inhibition of late (sustained/persistent) sodium current: a potential drug target to reduce intracellular sodium-dependent calcium overload and its detrimental effects on cardiomyocyte function. *Eur Heart J.* 2004;6:13-7.
48. Undrovinas AI, Belardinelli L, Undrovinas NA, Sabbah HN. Ranolazine improves abnormal repolarization and contraction in left ventricular myocytes of dogs with heart failure by inhibiting late sodium current. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17 Suppl 1:S169-77.
49. Fredj S, Lindegger N, Sampson KJ, Carmeliet P, Kass RS. Altered Na⁺ channels promote pause-induced spontaneous diastolic activity in long QT syndrome type 3 myocytes. *Circ Res.* 2006;99:1225-32.
50. Song Y, Shryock JC, Wagner S, Maier LS, Belardinelli L. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318:214-22.
51. Sossalla S, Wagner S, Rasenack EC, Ruff H, Weber SL, Schöndube FA, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts: role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45:32-43.
52. Wu L, Shryock JC, Song Y, Li Y, Antzelevitch C, Belardinelli L. Antiarrhythmic effects of ranolazine in a guinea pig in vitro model of long-QT syndrome. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310:599-605.
53. Wu L, Shryock JC, Song Y, Belardinelli L. An increase in late sodium current potentiates the proarrhythmic activities of low-risk QT-prolonging drugs in female rabbit hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:718-26.
54. Schram G, Zhang L, Derakhchan K, Ehrlich JR, Belardinelli L, Nattel S. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1300-8.

55. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*. 2004;110:904-10.
56. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H. Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart*. 2006;92 Suppl IV:IV6-14.
57. Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Ranolazine Study Group. *Am J Cardiol*. 1999;84:46-50.
58. Thadani U, Ezekowitz M, Fenney L, Chiang YK. Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. Ranolazine Study Group. *Circulation*. 1994;90:726-34.
59. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk, GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation*. 1996;93:135-42.
60. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375-82.
61. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
62. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:566-75.
63. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775-83.
64. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MARLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;116:1647-52.
65. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1510-6.
66. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2005;95:311-6.
67. Cocco G, Rousseau MF, Bouvy T, Ceron P, Williams G, Detry JM, et al. Effects of a new metabolic modulator, ranolazine, on exercise tolerance in angina pectoris patients treated with β -blocker or diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:131-8.
68. Huang B, El Sherif T, Gidh-Jain M, Qin D, El Sherif N. Alterations of sodium channel kinetics and gene expression in the postinfarction remodeled myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:218-25.
69. Matsumura H, Hara A, Hashizume H, Maruyama K, Abiko Y. Protective effects of ranolazine, a novel anti-ischemic drug, on the hydrogen peroxide-induced derangements in isolated, perfused rat heart: comparison with dichloroacetate. *Jpn J Pharmacol*. 1998;77:31-9.
70. Sabbah HN, Chandler MP, Mishima T, Suzuki G, Chaudhry P, Nass O, et al. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibitor, improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:416-22.
71. Chandler MP, Stanley WC, Morita H, Suzuki G, Roth BA, Blackburn B. Short-term treatment with ranolazine improves mechanical efficiency in dogs with chronic heart failure. *Circ Res*. 2002;91:278-80.
72. Hayashida W, Van Eyll C, Rousseau MF, Pouleur H. Effects of ranolazine on left ventricular regional diastolic function in patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Drug Ther*. 1994;8:741-7.
73. Keating GM. Ranolazine. A review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs*. 2008;68:2483-503.
74. Gralinski MR, Chi L, Park JL, Friedrichs GS, Tanhehco EJ, McCormack JG, et al. Protective effects of ranolazine on ventricular fibrillation induced by activation of the ATP-dependent potassium channel in the rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1996;1:141-8.
75. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. 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.
76. Wang WQ, Robertson C, Dhalla AK, Belardinelli L. Antitortadogenic effects of (1+/-)-N-(2,6-dimethyl-phenyl)-(4[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-1-piperazine (ranolazine) in anesthetized rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325:875-81.
77. Fredj S, Sampson KJ, Liu H, Kass RS. Molecular basis of ranolazine block of LQT-3 mutant sodium channels: evidence for site of action. *Br J Pharmacol*. 2006;148:16-24.
78. 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.
79. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1289-93.
80. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765-75.
81. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1c} in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006;27:42-8.
82. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, et al; MERLIN-TIMI 36 Investigators. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;119:2032-9.
83. Dhalla AK, Liu D, Santikul M, Belardinelli L. Ranolazine increases glucose-stimulated insulin secretion in-vitro and in-vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51 Suppl:A321.
84. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*. 2007;116:434-48.
85. Clarke B, Wyatt KM, McCormack JG. Ranolazine increases active pyruvate dehydrogenase in perfused normoxic rat hearts: evidence for an indirect mechanism. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:341-50.

86. MacInnes A, Fairman DA, Binding P, Rhoades JA, Wyatt MJ. The antianginal agent trimetazidine does not exert its functional benefit via inhibition of mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2003;93:e26-32.
87. Letienne R, Vie B, Puech A, Vieu S, Le Grand B, John GW. Evidence that ranolazine behaves as a weak beta1- and beta2-adrenoceptor antagonist in the cat cardiovascular system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001;363:464-71.
88. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:469-91.
89. Jerling M, Abdallah H. Effect of renal impairment on multiple dose pharmacokinetics of extended-release ranolazine. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:288-97.
90. Jerling M, Huan BL, Leung K, Chu N, Abdallah H, Hussein Z. Studies to investigate the pharmacokinetic interactions between ranolazine and ketoconazole, diltiazem, or simvastatin during combined administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:422-33.