

Ranolazina: ¿tratamiento potencial de las arritmias?

Eduard Guasch y Lluís Mont

Unidad de Arritmias. Institut Clínic del Tórax. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Los fármacos antiarrítmicos con selectividad auricular actúan de forma preferente modificando determinadas características electrofisiológicas de las aurículas y minimizando el riesgo arritmogénico en los ventrículos. Se ha demostrado que la ranolazina, un fármaco utilizado para el tratamiento de la angina estable, bloquea muy selectivamente los canales de sodio de la aurícula y, en concreto, su corriente rápida (I_{Kr}). El bloqueo de I_{Kr} también interviene con las dosis usadas habitualmente, y es posible el bloqueo multicanal. Ambos efectos consiguen reducir, experimentalmente *in vitro* e *in vivo*, las características que precipitan y mantienen determinadas arritmias, especialmente la fibrilación auricular. Asimismo se ha señalado, por el bloqueo de I_{NaL} en el ventrículo, una reducción de arritmias ventriculares en distintos modelos con prolongación de la repolarización y susceptibilidad a la aparición de taquicardias ventriculares helicoidales. A pesar de eso, la evidencia clínica para su uso en arritmias auriculares y ventriculares es aún escasa y basada solamente en un subestudio y en su uso en casos aislados, por lo que son precisos estudios aleatorizados y controlados a mayor escala y diseñados a este fin.

Palabras clave: Ranolazina. Fibrilación auricular. Taquicardia ventricular. QT largo.

Ranolazine: Potential Treatment of Arrhythmias?

Atrial-selective antiarrhythmic drugs act by preferentially modifying certain electrophysiological properties of the atria while minimizing the risk of ventricular arrhythmia. Ranolazine, a drug used for the treatment of stable angina, has been shown to be a highly selective blocker of sodium channels in the atrium and, specifically, of the fast sodium current. As blockade of I_{Kr} also occurs at regular doses, ranolazine effectively acts as a multichannel blocker. *In vitro* and *in vivo* experimental studies have shown that both these effects reduce the influence of factors that induce and maintain certain arrhythmias, particularly atrial fibrillation. Similarly, because ranolazine blocks I_{NaL} in the ventricle, it has been suggested that the drug may reduce the occurrence of particular forms of ventricular arrhythmia involving prolonged repolarization and susceptibility to the development of helicoidal ventricular tachycardia. Nevertheless, the clinical evidence supporting the use of ranolazine for atrial and ventricular arrhythmias is still scarce and based solely on one substudy and on its use in isolated cases. Consequently, there is a need for large-scale randomized controlled studies designed to address the use of ranolazine in this context.

Key words: Ranolazine. Atrial fibrillation. Ventricular tachycardia. Large QT.

INTRODUCCIÓN

Las arritmias auriculares y ventriculares constituyen uno de los retos más frecuentes en el ámbito clínico de la cardiología. Los fármacos antiarrítmicos son la alternativa más ampliamente utilizada en su tratamiento, pero su uso está limitado por una eficacia relativamente baja y una tasa elevada de efectos secundarios.

El desarrollo de nuevas técnicas permite complementar a los fármacos en determinados pacientes en los que han fracasado. La ablación con radiofre-

cuencia surge como opción terapéutica útil ante arritmias ventriculares y auriculares, como la fibrilación auricular^{1,2}. El uso de desfibriladores automáticos implantables aumenta la supervivencia en pacientes con un elevado riesgo de arritmias².

Por otro lado, los efectos secundarios son otra gran frontera de los fármacos antiarrítmicos. El retraso de la conducción causado por los antiarrítmicos de clase I, la prolongación del intervalo QT de la clase III o el efecto inotrópico negativo de la clase IV contraindican su uso en la mayoría de los pacientes con cardiopatía estructural. Únicamente los bloqueadores beta consiguen reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca³. La amiodarona, por sus características derivadas del bloqueo de múltiples canales, es segura en pacientes con cardiopatía estructural que padecen fibrilación auricular o arritmias ventriculares, pero sus nume-

Correspondencia: Dr. L. Mont.
Unidad de Arritmias. Institut Clínic del Tórax. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: lmont@clinic.ub.es

ABREVIATURAS

DTR: dispersión transmural de la repolarización.
 PAcc: potencial de acción.
 PDP: posdespolarizaciones precoces.
 PDT: posdespolarizaciones tardías.
 SQTl: síndrome de QT largo.
 TdP: *torsades de pointes*.

rosos efectos secundarios sistémicos reducen la gama de pacientes que pueden tomarla. La dronedarona, un análogo de la amiodarona, carece de muchos de sus efectos sistémicos, pero el aumento de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada⁴ y su eficacia inferior a la amiodarona deben aún establecerse de forma definitiva⁵.

Recientemente, se ha acuñado el concepto de selectividad auricular para designar nuevos fármacos antiarrítmicos que actúan de forma exclusiva o con elevada especificidad en el tejido auricular, con lo que se minimizan los riesgos en el ventrículo⁶. La ranolazina, un fármaco inicialmente diseñado y probado como antiisquémico y aprobado para el tratamiento de la angina estable⁷, dispone de características electrofisiológicas que lo encuadran en ese grupo. En el presente artículo se revisa la evidencia experimental y clínica disponible, en cuanto a mecanismos de acción, eficacia y seguridad, que justifican el estudio de la ranolazina como antiarrítmico.

MECANISMO DE ACCIÓN

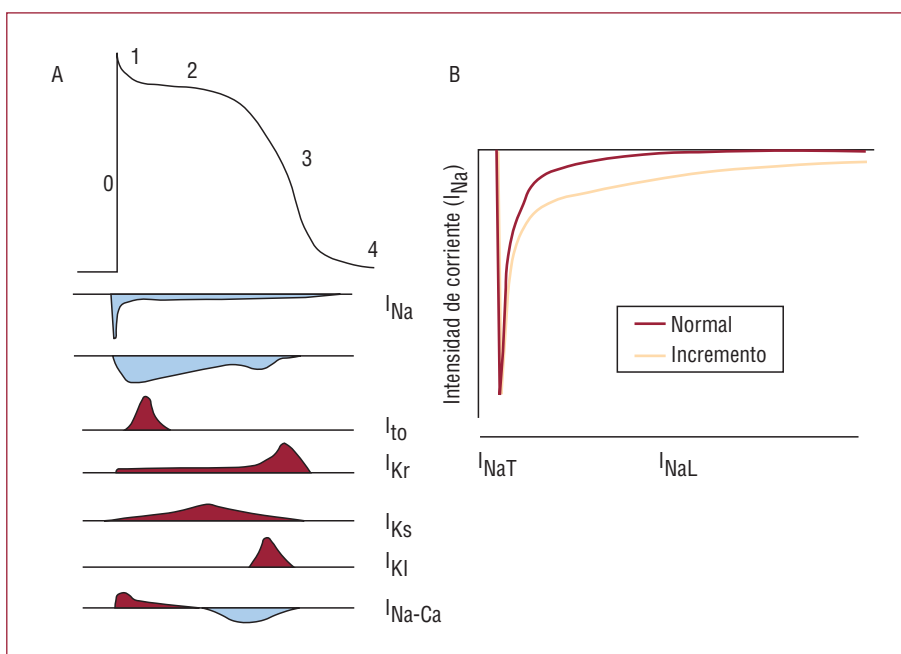
Canales iónicos

Las células excitables, en estado de reposo, muestran un potencial negativo en el interior de la célula de alrededor de -80 mV como consecuencia de la desigual distribución de cargas iónicas a ambos lados de la membrana. El potencial de acción (PAcc) es la unidad básica de la transmisión del estímulo eléctrico en las células miocárdicas, y se representa como la variación del potencial transmembrana en función del tiempo (fig. 1A). El cambio temporal del potencial transmembrana se origina por la presencia de corrientes iónicas; el balance entre las corrientes despolarizantes —entrada de iones positivos al interior de la célula— y repolarizantes —salida de iones positivos al exterior— durante el PAcc determina su morfología y su duración, así como la refractariedad de los miocitos. Estas características se pueden modificar mediante los fármacos antiarrítmicos inhibiendo o potenciando las citadas corrientes.

Base y fisiopatología de la corriente lenta del sodio

El inicio del PAcc está determinado por la rápida apertura de los canales de sodio, que originan una corriente pico o rápida de sodio que despolariza los miocitos. La cinética de la apertura de estos canales determina la pendiente de la fase 0 del PAcc y ésta, la velocidad de conducción del estímulo en el mio-

Fig. 1. A: esquema del potencial de acción miocárdico, con la representación de las principales corrientes iónicas que lo configuran y las fases del potencial de acción. Las corrientes iónicas y sus iones se representan como $I_{ión}$. El potencial de acción (PAcc) se inicia por la apertura de los canales de sodio que generan una corriente rápida de corta duración, despolarizando la célula. Posteriormente, una corriente transitoria (I_{to}) permite la entrada de potasio e inicia la repolarización. La corriente de calcio I_{cal} y la corriente lenta de sodio I_{NaL} , por un lado, y las corrientes de potasio I_{Ks} e I_{Kr} configuran la fase de meseta del PAcc y la posterior recuperación del potencial de reposo. B: la corriente de sodio tiene dos componentes, uno rápido, causante de la despolarización rápida del miocito, y una lenta que participa en el mantenimiento de la fase de meseta del PAcc. En la figura se representa la evolución de la intensidad de la corriente en función del tiempo²⁵.



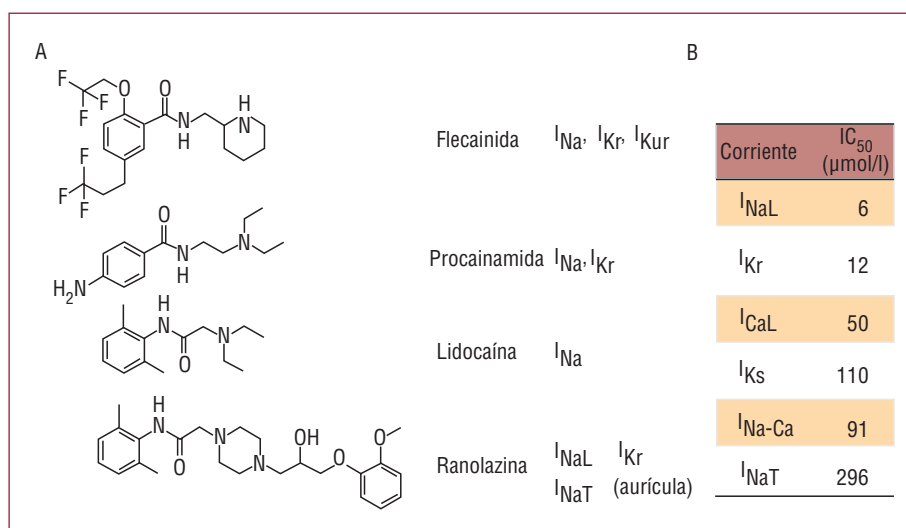


Fig. 2. A: comparación entre las estructuras de distintos antiarrítmicos de clase I¹⁷. B: capacidad de la ranolazina para inhibir las distintas corrientes, indicada como IC₅₀ (dosis de ranolazina capaz de reducir al 50% una corriente)^{20,25}.

cardio⁸. En pocos milisegundos, la mayoría de los canales se cierran, y sólo una pequeña porción se mantiene abierta o se reabre inmediatamente, originando un segundo componente de corriente de sodio. Éste recibe el nombre de corriente lenta de sodio (I_{NaL}), que es un 0,5-1% de la intensidad de la corriente pico (fig. 1B). La I_{NaL} se encuentra activa durante la fase meseta del PAcc, momento en que la corriente neta a través de la membrana es prácticamente nula. En estas circunstancias, la I_{NaL} actúa como modulador de la duración del PAcc y, a pesar de su pequeña magnitud, los cambios en la intensidad de la I_{NaL} pueden alterar su duración. Este hecho es más importante en ciertas cardiopatías en que el incremento de la I_{NaL} prolonga el PAcc y resulta en un mayor riesgo de arritmias.

La prolongación de la repolarización que a menudo se encuentra en los pacientes con insuficiencia cardíaca tiene su origen tanto en un incremento de corrientes despolarizantes como en una reducción de las repolarizantes. Efectivamente, en modelos animales y en pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha descrito un aumento de la I_{NaL}^{9,10}, como un descenso en diversas corrientes de potasio (especialmente I_{Ks}, I_{to} e I_{K1})^{11,12}.

De forma similar, la hipoxia incrementa la intensidad de I_{NaL}¹³ por un mecanismo mediado por peróxido de hidrógeno¹⁴ y carnitinas de cadena larga¹⁵, entre otros. Este incremento de sodio intracelular, en el que también participa un I_{Na-Ca} incrementado, justifica el hallazgo de una prolongación del intervalo QT en pacientes con isquemia activa¹⁶.

Bases celulares. Mecanismos de acción de la ranolazina

A pesar de sintetizarse inicialmente como antian-ginoso por un mecanismo inhibidor del metabo-

lismo de los ácidos grasos, estudios posteriores demostraron que a las dosis habitualmente administradas la ranolazina actúa inhibiendo la I_{NaL}⁷. De forma consecuente con este hallazgo, la estructura de la ranolazina es similar a otros antiarrítmicos de clase I (fig. 2) y comparte su mismo sitio de unión específico en el canal de sodio¹⁷.

A nivel electrofisiológico, la ranolazina se comporta como un bloqueador multicanal. Su característica diferencial más significativa es la selectividad auricular, específicamente en el bloqueo de la corriente rápida de sodio, lo que limita los efectos arritmogénicos en el ventrículo. Las diferencias biofísicas entre los canales de sodio de las aurículas y los ventrículos, así como las características cinéticas de unión al receptor de ranolazina¹⁸, justifican el efecto selectivo auricular y un efecto residual en los miocitos ventriculares^{19,20}. Consecuentemente, la ranolazina modifica en la aurícula los parámetros electrofisiológicos esperables de un bloqueador de los canales de sodio, reduce la velocidad de conducción y prolonga el periodo refractario más allá del PAcc (refractariedad pospotencial)^{19,21,22}. En el ventrículo, estos parámetros no se modifican^{19,22} o lo hacen mínimamente²³.

La ranolazina también inhibe el segundo componente de la corriente de sodio, I_{NaL}; a diferencia de la corriente rápida, la capacidad inhibitoria en el ventrículo es intensa, de manera que la inhibición de I_{NaL} es de 9 a 40 veces más potente que la de la corriente rápida de sodio (I_{Na})^{17,24,25}.

A las concentraciones terapéuticas alcanzadas en la práctica clínica (2-10 μmol/l), la ranolazina inhibe de forma significativa la I_{Kr} y menos intensamente, la I_{CaL}. Por el contrario, la inhibición del I_{Na-Ca} y la I_{Ks} se produce únicamente a concentraciones de ranolazina muy superiores a las terapéuticas, y no se ha documentado efecto en las I_{K1} e I_{to} (fig. 2B)^{20,25}.

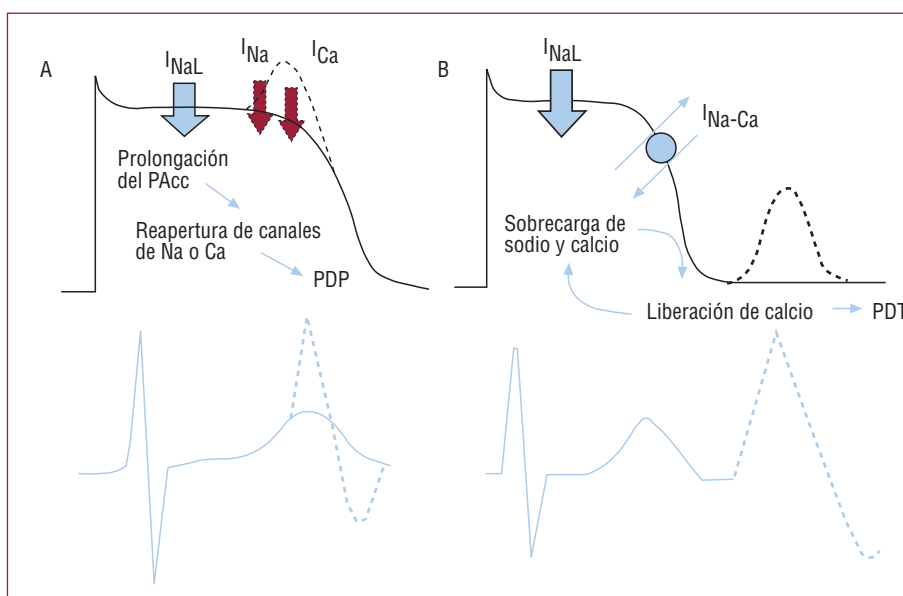


Fig. 3. Mecanismo de formación de posdespolarización precoz (PDP) y tardía (PDT). A: la prolongación de la repolarización del potencial de acción origina PDP mediante la reapertura de canales de sodio o calcio que han recuperado la excitabilidad. B: la sobrecarga de calcio durante la diástole^{8,27,68}.

Mecanismos antiarrítmicos

Mediante la inhibición de las distintas corrientes iónicas, la ranolazina ejerce como antiarrítmico suprimiendo la actividad desencadenada, reduciendo la dispersión transmural de la repolarización (DTR) y prolongando el periodo refractario.

Posdespolarizaciones precoces y tardías

Las posdespolarizaciones precoces (PDP) y tardías (PDT) son un mecanismo de inicio de las arritmias auriculares y ventriculares que originan una extrasístole. Las PDP se originan durante las fases 2 o 3 del PAcc como consecuencia de una repolarización prolongada. Las PDT aparecen durante la fase 4 y se forman como resultado de una sobrecarga diastólica de calcio (fig. 3).

Un incremento de la I_{NaL} prolonga la repolarización y facilita la aparición de PDP, especialmente en las zonas donde el potencial de acción es más prolongado, usualmente las fibras de Purkinje²⁶. Además, en los miocitos auriculares la sobrecarga de sodio es capaz de originar PDT²⁷. Consecuentemente, los fármacos con capacidad para inhibir la I_{NaL} —como la ranolazina— reducen o suprimen la aparición de PDP²⁸ y PDT²⁷ y reducen la incidencia de arritmias iniciadas por actividad desencadenada.

Dispersión transmural de la repolarización

El PAcc varía de morfología y duración en el espesor del miocardio ventricular. El PAcc es más prolongado en las fibras de Purkinje que en los miocitos epicárdicos y endocárdicos; los miocitos medioventriculares o células M tienen caracterís-

ticas intermedias entre las fibras de Purkinje y las capas endoepicárdicas. Estas diferencias tienen su base en la desigual densidad de corrientes iónicas en las respectivas capas de miocitos. Las células M muestran, en comparación con los miocitos endocárdicos y epicárdicos, menor intensidad de la I_{Ks} , mayor intensidad de la I_{NaL} y una I_{Na-Ca} incrementada²⁹. Así, en condiciones normales, la duración de la repolarización es heterogénea y hay refractariedad en el espesor miocárdico, característica denominada DTR, que es el origen de la onda T del ECG (fig. 4A).

La respuesta de las distintas capas de miocitos a cambios fisiológicos o patológicos o la exposición a fármacos o tóxicos también es desigual. En general, el bloqueo de la I_{Kr} o el incremento de la I_{NaL} prolongan el PAcc de manera mucho más marcada en las fibras de Purkinje que en los miocitos endocárdicos o epicárdicos. Consecuentemente, la DTR se incrementa en el espesor del miocardio³⁰, lo que supone un mayor riesgo de arritmias por la posibilidad de que se produzcan bloqueos funcionales de la conducción y se facilite la aparición de taquicardias ventriculares polimorfas³¹.

El efecto de la ranolazina en la duración del PAcc depende del balance entre la inhibición de la I_{NaL} y la I_{Kr} . En los miocitos endocárdicos y epicárdicos ventriculares, el bloqueo de la I_{Kr} supera en importancia al de la I_{NaL} , y el resultado neto es una prolongación del potencial de acción. Por el contrario, en las fibras de Purkinje, la I_{NaL} es de mayor magnitud y su bloqueo tiene mayor repercusión y se acorta el PAcc. Las células M se comportan según un patrón intermedio y responden a la ranolazina con cambios mínimos en la duración del PAcc (fig. 4B). En general, la ranolazina prolonga ligera-

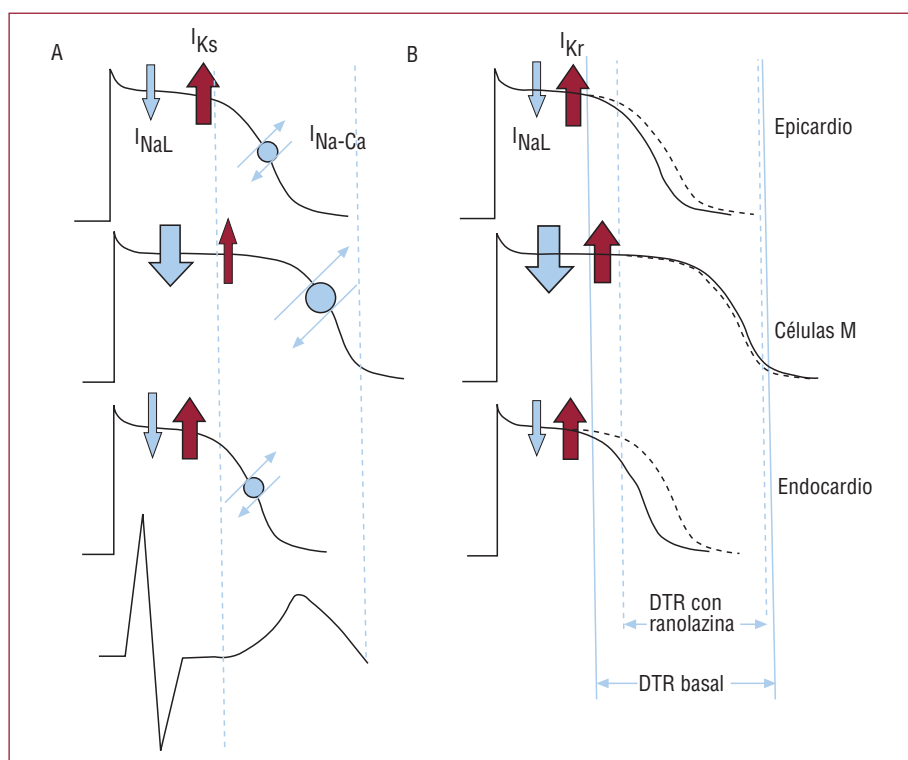


Fig. 4. Esquema del potencial de acción en condiciones normales (A) y después de la exposición a ranolazina (B). DTR: dispersión transmural de la repolarización^{25,31}.

mente la repolarización, con tendencia a homogeneizarla y reducir la DTR²⁵.

Prolongación del periodo refractario

La reentrada es un mecanismo común en la aparición y la persistencia de distintas arritmias como la fibrilación auricular o ciertas taquicardias ventriculares. En general, una baja velocidad de conducción miocárdica y un periodo refractario corto tienden a mantener el circuito³². Los fármacos que prolongan el periodo refractario tienen la capacidad de desestabilizar los circuitos de reentrada y facilitar la reversión.

La ranolazina prolonga el periodo refractario mediante el bloqueo de la I_{Kr} y la I_{Na} . El bloqueo de la I_{Kr} prolonga la duración del PAcc y la refractariedad del miocito. Los bloqueadores de los canales de sodio característicamente generan refractariedad pospotencial, lo que fundamenta su uso en la fibrilación auricular^{19,21,33}.

EFICACIA ANTIARRÍTMICA: DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR A TAQUICARDIAS VENTRICULARES

Efecto antiarrítmico en la aurícula

La capacidad antiarrítmica de la ranolazina en las taquicardias supraventriculares, y específicamente en

la fibrilación auricular, se basa en su capacidad de actuar contra los factores iniciadores (actividad desencadenada) y el sustrato que la mantiene (prolongación de la refractariedad de los miocitos).

La extrasistolia auricular repetitiva, especialmente cuando se inicia en las venas pulmonares, es un mecanismo desencadenante habitual de fibrilación auricular, e incluso puede ser su única causa³⁴. Estas extrasístoles pueden originarse por PDT y PDP en las venas pulmonares^{35,36}. En miocitos auriculares, la ranolazina inhibe su formación y suprime específicamente la aparición de PDP y PDT en preparaciones experimentales de venas pulmonares²¹, basalmente o durante la estimulación vagal o adrenérgica, con efecto sinérgico con el uso de amiodarona³⁷.

El efecto antiarrítmico de la ranolazina se ha probado en distintos modelos animales *in vivo* en que la fibrilación auricular es fácilmente inducible. En modelos de fibrilación auricular vagal, inducida por acetilcolina intravenosa o en infusión intrapericárdica, así como en modelos de isquemia auricular, la ranolazina redujo la inducibilidad, y en los que se indujo fibrilación auricular, ésta fue de menor duración^{19,22,23}.

Evidencia clínica

Los datos que avalan la eficacia y la seguridad de la ranolazina en la fibrilación auricular actualmente

TABLA 1. Estudios clínicos y casos publicados del potencial efecto antiarrítmico de la ranolazina

Estudio	Descripción
Efecto auricular	
Subestudio MERLIN TIMI-33 ³⁹	Reducción de taquicardias supraventriculares (el 44,7 frente al 55%; $p < 0,001$) en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del ST
Murdock et al ⁴⁰	Mantenimiento de ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular paroxística refractaria
Murdock et al ⁴¹	Cardioversión de fibrilación auricular en el 72% de los pacientes con fibrilación auricular paroxística de evolución < 6 h
Efecto ventricular	
Subestudio TIMI-33 ³⁹	Reducción de taquicardias ventriculares no sostenidas en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del ST (> 8 latidos en el 5,3 frente al 8,2%; $p < 0,001$)
Murdock et al ⁴⁵	Tratamiento con ranolazina de un episodio de tormenta arrítmica
Kaliebe et al ⁶⁹	Tratamiento de un paciente con taquicardia ventricular no sostenida sintomática
Moss et al ⁵⁹	Acortamiento agudo del intervalo QTc en pacientes con síndrome del QT largo de tipo 3

son escasos y provienen de subestudios y series cortas (tabla 1). El mayor nivel de evidencia proviene de un subanálisis del estudio MERLIN-TIMI33, en el que se testó el efecto de la ranolazina en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. El objetivo primario, compuesto por muerte e isquemia, no difirió entre ambos grupos³⁸. Los pacientes incluidos en el estudio fueron monitorizados durante 7 días con un Holter; los aleatorizados a ranolazina tuvieron menor incidencia de arritmias supraventriculares que los asignados a placebo (el 44,7 frente al 55%; $p < 0,001$), con tendencia a la reducción de los episodios de fibrilación auricular (el 1,7 frente al 2,4%; $p = 0,08$)³⁹.

Más allá de ese subestudio, únicamente se han publicado dos series cortas de pacientes con fibrilación auricular a los que se administró ranolazina. En una serie de 7 pacientes con fibrilación auricular (sin cardiopatía 6 de ellos) resistente a otros fármacos antiarrítmicos y con recidivas muy frecuentes, la ranolazina mantuvo en ritmo sinusal a 4 pacientes tras un seguimiento superior a los 4 meses⁴⁰. El mismo grupo observó un efecto beneficioso de la ranolazina oral en la cardioversión de fibrilación auricular de corta duración. La administración de 2.000 mg de ranolazina a 18 pacientes con fibrilación auricular de menos de 48 h de duración revirtió a ritmo sinusal a 13 de ellos (72%) antes de 6 h. No se detectaron arritmias ventriculares ni otros efectos secundarios significativos⁴¹. A pesar de que los datos ofrecidos sugieren un efecto antiarrítmico en la prevención y la reversión de la fibrilación auricular, hay que interpretarlos con cautela. La reversión espontánea de la fibrilación auricular de corta duración es frecuente, por lo que la falta de un grupo control, asignación aleatoria y enmascaramiento en la valoración de los objetivos, así como el reducido tamaño muestral, destacan la necesidad de estudios clínicos prospectivos diseñados específicamente

para evaluar el beneficio de la ranolazina en la fibrilación auricular.

Efecto antiarrítmico en el ventrículo

En el ventrículo, la ranolazina ejerce su efecto a través del bloqueo de la I_{NaL} y la I_{Kr} ; suprime las PDP, prolonga el periodo refractario y reduce la DTR.

Cardiopatía estructural

Experimentalmente, se ha descrito un efecto antiarrítmico de la ranolazina en distintas cardiopatías, especialmente las que presentan una I_{NaL} incrementada. En un modelo de isquemia y reperfusión en rata, la ranolazina redujo la incidencia de episodios arrítmicos espontáneos y la duración de la taquicardia o la fibrilación ventricular de una forma dependiente de la concentración⁴². En miocitos obtenidos de corazones miocardiopáticos, en los que el PAcc estaba prolongado, la exposición a ranolazina acortó la duración del PAcc y suprimió la aparición espontánea de PDP^{24,43}.

El efecto modulador y el beneficio de actuar en la I_{NaL} se han demostrado también en modelos en que, a pesar de una prolongación del PAcc, esa corriente estaba reducida. De forma muy significativa, en un modelo de hipertrofia cardiaca y bloqueo auriculoventricular con elevada carga arrítmica en forma de taquicardias ventriculares polimórficas, la ranolazina consiguió reducir la extrasistolia ventricular espontánea y la incidencia de TdP⁴⁴. De forma concordante, el grado de inhibición requerido para modificar las características electrofisiológicas en esos miocitos fue superior al de otros modelos⁴⁴.

Eficacia clínica

La seguridad y la eficacia de la ranolazina en la prevención de arritmias ventriculares fueron eva-

luadas en los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo incluidos en el estudio MERLIN-TIMI-33³⁹. En los pacientes asignados a ranolazina, se observó menor incidencia de taquicardia ventricular de más de ocho latidos que en el grupo placebo (el 5,3 contra el 8,3%; $p < 0,001$). Por el contrario, no se hallaron diferencias significativas en las taquicardias ventriculares monomorfas sostenidas (el 0,13 contra el 0,22%; $p = 0,37$) ni en taquicardias ventriculares polimórficas (el 0,32 contra el 0,22%; $p = 0,4$). Aunque es posible que la menor incidencia de taquicardias ventriculares no sostenidas sea consecuencia de la reducción de la isquemia por ranolazina, no se encontraron diferencias en el beneficio obtenido entre los pacientes con isquemia persistente y los pacientes sin ella³⁹. La ranolazina se utilizó en un paciente con miocardiopatía dilatada enólica y tormenta arritmica que no había respondido a tratamiento con amiodarona, consiguiendo el control del cuadro⁴⁵.

SÍNDROME DE QT LARGO

El intervalo QT puede prolongarse en el contexto de distintas cardiopatías, bien de forma primaria como consecuencia de enfermedades congénitas determinadas genéticamente (síndrome de QT largo [SQTL] congénito), bien por exposición a fármacos y tóxicos (SQTL adquirido). El papel de la ranolazina en estas situaciones ha sido valorado en estudios experimentales.

SQTL adquirido farmacológico. Interacción farmacodinámica

Los fármacos antiarrítmicos, especialmente los de las clases III y IA (quinidina, procainamida), por su efecto de bloqueo de las corrientes repolarizantes, prolongan el intervalo QTc⁴⁶. La prolongación de la repolarización no es específica de los fármacos antiarrítmicos, sino que numerosos fármacos no considerados antiarrítmicos presentan como efecto colateral el bloqueo de una corriente repolarizante, en especial la I_{Kr} ⁴⁶. La exposición a estos fármacos, en determinadas personas con predisposición genética o que reciben otro fármaco que prolonga la repolarización, puede alargar el intervalo QT de forma exagerada y desencadenar taquicardia en TdP, lo que se denomina SQTL adquirido⁴⁶.

El uso de ranolazina en estas circunstancias es motivo de preocupación, ya que prolonga el intervalo QT. A pesar de esto, los datos experimentales disponibles reflejan que, en esta situación, la modulación de la I_{NaL} supera al bloqueo de la I_{Kr} . En modelos *in vivo* e *in vitro* de SQTL adquirido, la adición de ranolazina redujo o suprimió la carga arritmica^{20,47,48}.

Eficacia clínica

Los resultados experimentales no han sido probados en un entorno clínico. Así, la administración de ranolazina está contraindicada en pacientes que estén tomando antiarrítmicos de las clases I o III distintos de amiodarona, y debe administrarse con precaución en pacientes con un intervalo QT prolongado o cuando se prescribe conjuntamente con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT⁴⁹.

SQTL congénito

El SQTL congénito es un conjunto de enfermedades genéticas caracterizadas por prolongación del intervalo QT, taquicardias ventriculares tipo TdP y riesgo de muerte súbita en la mayoría de los casos. Fisiopatológicamente, el SQTL congénito es resultado de la disfunción de las corrientes iónicas, que concluyen en una prolongación de la repolarización. El efecto de distintos fármacos se ha probado en modelos animales con fármacos o mediante transgénicos.

Por su base fisiopatológica, la correlación más directa con la ranolazina se establece con la prolongación de la repolarización por un incremento de la I_{NaL} característico del SQTL tipo 3, causado por una mutación en el canal de sodio que incrementa I_{NaL} ⁵⁰. La ranolazina consiguió inhibir *in vitro* la I_{NaL} en dos modelos con mutaciones causantes de SQTL tipo 3 localizadas en puntos alejados del canal de sodio^{17,51}. Por otro lado, el uso de toxinas como ATXII ha permitido simular el incremento de la I_{NaL} característico del SQTL tipo 3 en múltiples situaciones y modelos experimentales y demostrar la eficacia de la ranolazina en el acortamiento del PAcc y de la actividad arritmica^{27,28}.

Sin embargo, al igual que en la variante adquirida, la capacidad de la I_{NaL} para modular la duración del PAcc se extiende a las alteraciones causadas por otras corrientes iónicas. La prolongación de la repolarización mediante fármacos inhibidores de la I_{Kr} se ha utilizado como modelo experimental de SQTL tipo 2. Los bloqueadores de los canales de sodio consiguen mejorar el sustrato arritmogénico en este modelo⁵², y la ranolazina acorta la duración del PAcc y reduce la actividad desencadenada por el D-sotalol, clofilio, dofetilida o E-4031^{20,25,44,48}.

El SQTL tipo 8 se produce por un incremento en la corriente lenta del calcio (I_{CaL}), que prolonga la meseta del PAcc, especialmente en las células medioventriculares, e induce la aparición de PDT. El bloqueo con ranolazina de la I_{NaL} y la I_{CaL} consiguió inhibir las PDT, corrigió la prolongación del PAcc y redujo la DTR, con lo que disminuyó la incidencia de arritmias ventriculares, en un modelo animal⁵³.

Eficacia clínica

Los bloqueadores de los canales de sodio como la flecainida y la mexiletina se han estudiados como tratamiento específico para los pacientes con LQTS tipo 3, y se ha demostrado un acortamiento del intervalo QT⁵⁴⁻⁵⁶ y una reducción de la DTR⁵⁷. En clínica, algunos bloqueadores de los canales de sodio también han sido útiles en pacientes con SQTl de tipos I y 2^{57,58}.

Hasta el momento, la ranolazina se ha usado únicamente de forma aislada en pacientes con SQTl congénito, sin seguimiento a largo plazo. En un estudio con 5 pacientes con SQTl tipo 3 en los que se había documentado una mutación específica del canal de sodio (Δ KPQ), la administración aguda intravenosa de ranolazina acortó el intervalo QT en una media de 26 ms (QTc de 548 ± 53 a 526 ± 53 ms; $p < 0,05$). Un efecto rebote no significativo en la duración del intervalo QT después de la infusión y, paradójicamente, unos índices electrocardiográficos (distancia entre el pico y el final de la onda T) que indican mayor DTR exigen estudios adicionales y ponen en duda la eficacia clínica. Durante la administración de ranolazina no se objetivaron eventos arrítmicos⁵⁹. Además, sólo se incluyó en el estudio a pacientes con la mutación Δ KPQ y estos hallazgos podrían no ser aplicables a todos los pacientes con SQTl tipo 3. Efectivamente, la eficacia de los fármacos antiarrítmicos en los SQTl congénitos puede diferir según la mutación específica del canal de sodio⁵⁶.

SEGURIDAD: ¿PROLONGA EL INTERVALO QT, INCREMENTA EL RIESGO ARRÍTMICO?

El principal riesgo de la mayoría de los fármacos antiarrítmicos reside en su potencial efecto proarritmogénico.

El uso de fármacos bloqueadores de los canales del sodio ha sido proscrito en los pacientes con cardiopatía estructural, puesto que reducen la velocidad de conducción y favorecen el bloqueo unidireccional, la formación de reentradas y la aparición de taquicardias ventriculares⁸, con lo que se incrementa la mortalidad⁶⁰. La ranolazina, por su bloqueo selectivo auricular de la I_{Na} , no modifica o reduce mínimamente la velocidad de conducción en el ventrículo, por lo que no es esperable la inducción de arritmias ventriculares típica de los fármacos antiarrítmicos de clase I.

El riesgo de taquicardia ventricular tipo TdP es especialmente marcado en los antiarrítmicos de clase III. El marcador más comúnmente utilizado para la estratificación del riesgo arritmogénico es la medición del intervalo QT⁶¹. En los estudios clínicos

realizados, la administración de ranolazina se asoció a una prolongación significativa del intervalo QTc entre 2,3 y 8 ms en distintas poblaciones de pacientes con cardiopatía isquémica; menos de un 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento con ranolazina como consecuencia de la prolongación del QT^{38,62}. Sin embargo, el poder de estratificación del intervalo QT es bajo. Efectivamente, otros factores influyen de forma decisiva en el origen de taquicardias ventriculares y justifican la falta de correlación entre el intervalo QT y el riesgo de arritmias⁶¹:

- La DTR actúa como sustrato para la formación de taquicardias ventriculares helicoidales. Como ya se ha descrito, la ranolazina reduce la DTR²⁵.
- La generación de actividad desencadenada actúa como factor precipitante. La ranolazina reduce la aparición de actividad desencadenada en distintos contextos y modelos animales^{20,47,48}.
- La dependencia inversa de la frecuencia —es decir, la prolongación del potencial de acción y, por lo tanto, la DTR y la generación de PDP— aumenta excesivamente a medida que se reduce la frecuencia cardíaca. Este efecto contribuye a una mayor prolongación del QT durante episodios de bradicardia e incrementa muy marcadamente el riesgo de taquicardias helicoidales. Clásicamente, los fármacos del grupo III responden a este esquema de acción⁶¹. Por el contrario, la ranolazina^{20,25} y la amiodarona⁶³ no poseen esta característica y la duración del PAcc se mantiene relativamente independiente de la frecuencia cardíaca.

Estas características justifican el bajo potencial arritmogénico de la ranolazina. No se han publicado casos de efecto proarritmogénico atribuido a la ranolazina. Además, en el estudio MERLIN, en el que más de 3.000 pacientes con cardiopatía isquémica activa recibieron ranolazina, no se incrementó la incidencia de taquicardias helicoidales e incluso se redujeron las taquicardias ventriculares no sostenidas³⁹.

¿QUÉ APORTA LA RANOLAZINA AL ARSENAL TERAPÉUTICO ACTUAL?

La ranolazina comparte mecanismos de acción y características farmacológicas con otros antiarrítmicos de las clases I y III. Sin embargo, presenta peculiaridades que la desmarcan de ambos grupos y ofrece opciones terapéuticas distintas.

La capacidad de bloquear la I_{NaL} con una mayor selectividad que la I_{Na} es característica también de otros fármacos de la clase I, como la lidocaína⁶⁴, la flecainida⁶⁵ y la amiodarona⁶⁶. Entre todos los fármacos con capacidad de bloquear la I_{NaL} , la ranolazina actúa con la mayor selectividad.

La lidocaína y la mexiletina presentan un efecto bloqueador de la I_{Na} relativamente puro. Los demás fármacos de la clase I y la ranolazina actúan también en corrientes repolarizantes de potasio, hecho que explica su mayor eficacia antiarrítmica en comparación con la lidocaína y la mexiletina⁶⁷.

El bloqueo de la I_{Kr} , característico de la mayoría de los fármacos antiarrítmicos de la clase III, participa de forma significativa en la actividad de la ranolazina. Sin embargo, el bloqueador selectivo de la I_{Kr} dofetilida incrementa la DTR y es arritmogénico. La ranolazina, al igual que la amiodarona, bloquea tanto los canales repolarizantes de potasio como la I_{NaL} , lo que les atribuye un perfil de seguridad parecido. Sin embargo, los efectos secundarios sistémicos de la amiodarona no se han descrito con la ranolazina.

Cualitativamente, la ranolazina puede incluirse entre los nuevos fármacos antiarrítmicos selectivos de la aurícula. Entre ellos, el vernakalant se encuentra en un estado avanzado de desarrollo y estudio clínico. Éste es, al igual que la ranolazina, un fármaco bloqueador multicanal que tiene una potente selectividad auricular en el bloqueo de la I_{Na} y bloquea la I_{NaL} en el ventrículo, además de la I_{Kur} , la I_{to} y la I_{Kr} ²⁶. El vernakalant se ha probado por vía intravenosa en varios ensayos clínicos aleatorizados para la conversión de fibrilación auricular, y se ha demostrado eficacia y seguridad especialmente en la fibrilación auricular de corta duración⁶. Al igual que la ranolazina, el vernakalant también acorta la duración del PAcc y la aparición de PDP en un modelo de I_{NaL} incrementada por ATXII⁶⁸.

CONCLUSIONES

La ranolazina podría ser un fármaco incluido en la nueva generación de fármacos antiarrítmicos selectivos de la aurícula, con efectos mediados por la I_{Na} y la I_{Kr} en la aurícula y la I_{NaL} y la I_{Kr} en el ventrículo. Estudios experimentales le atribuyen efectos beneficiosos en el tratamiento de la fibrilación auricular, las taquicardias ventriculares y el SQTl congénito o adquirido. Sin embargo, actualmente la evidencia clínica de eficacia es escasa y deriva únicamente de un subestudio, series cortas y casos aislados, por lo que el uso de ranolazina en pacientes con arritmias sin angina crónica no está justificado, y actualmente no está indicada como fármaco antiarrítmico. Se precisan, pues, estudios aleatorizados y controlados a gran escala para confirmar los esperanzadores resultados hallados hasta el momento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:349-61.
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2006;8:746-837.
3. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 1997;18:560-5.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2678-87.
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1089-95.
6. Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH, Nattel S. Atrial-selective approaches for the treatment of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:787-92.
7. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet.* 2008;372:1335-41.
8. Nattel S, Maguy A, Le BS, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev.* 2007;87:425-56.
9. Valdivia CR, Chu WW, Pu J, Foell JD, Haworth RA, Wolff MR, et al. Increased late sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38:475-83.
10. Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation.* 1998;98:2545-52.
11. Li GR, Lau CP, Ducharme A, Tardif JC, Nattel S. Transmural action potential and ionic current remodeling in ventricles of failing canine hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1031-41.
12. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res.* 1993;73:379-85.
13. Ju YK, Saint DA, Gage PW. Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *J Physiol.* 1996;497:337-47.
14. 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.
15. Wu Y, Song Y, Belardinelli L, Shryock JC. The late Na⁺ current (I_{Na}) inhibitor ranolazine attenuates effects of palmitoyl-L-carnitine to increase late I_{Na} and cause ventricular diastolic dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330:550-7.
16. Kenigsberg DN, Khanal S, Kowalski M, Krishnan SC. Prolongation of the QTc interval is seen uniformly during early transmural ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1299-305.
17. 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.

18. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrial-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1123:105-12.
19. 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.
20. 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.
21. Sicouri S, Glass A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Heart Rhythm.* 2008;5:1019-26.
22. Carvas M, Nascimento BC, Acar M, Nearing BD, Belardinelli L, Verrier RL. Intrapericardial ranolazine prolongs atrial refractory period and markedly reduces atrial fibrillation inducibility in the intact porcine heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010; Jan 9 [Epub ahead of print].
23. Kumar K, Nearing BD, Carvas M, Nascimento BC, Acar M, Belardinelli L, et al. Ranolazine exerts potent effects on atrial electrical properties and abbreviates atrial fibrillation duration in the intact porcine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:796-802.
24. 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.
25. 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.
26. Fedida D, Orth PM, Hesketh JC, Ezrin AM. The role of late I and antiarrhythmic drugs in EAD formation and termination in Purkinje fibers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17 Suppl 1:S71-8.
27. Song Y, Shryock JC, Belardinelli L. An increase of late sodium current induces delayed afterdepolarizations and sustained triggered activity in atrial myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H2031-9.
28. 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.
29. Antzelevitch C. Ionic, molecular, and cellular bases of QT-interval prolongation and torsade de pointes. *Europace.* 2007;9 Suppl 4:IV4-15.
30. 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.
31. Akar FG, Rosenbaum DS. Transmural electrophysiological heterogeneities underlying arrhythmogenesis in heart failure. *Circ Res.* 2003;93:638-45.
32. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415:219-26.
33. Nattel S, Kneller J, Zou R, Leon LJ. Mechanisms of termination of atrial fibrillation by Class I antiarrhythmic drugs: evidence from clinical, experimental, and mathematical modeling studies. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:S133-9.
34. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-66.
35. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005;2:624-31.
36. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1196-206.
37. Sicouri S, Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination of ranolazine and chronic amiodarone in canine atria. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;3:88-95.
38. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. 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.
39. 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 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;116:1647-52.
40. Murdock DK, Overton N, Kersten M, Kaliebe J, Devecchi F. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol. J* 2008;8:175-81.
41. Murdock DK, Kersten M, Kaliebe J, Larrain G. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible "pill in the pocket" approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009;9:260-7.
42. Dhalla AK, Wang WQ, Dow J, Shryock JC, Belardinelli L, Bhandari A, et al. Ranolazine, an antianginal agent, markedly reduces ventricular arrhythmias induced by ischemia and ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297:H1923-9.
43. Maltsev VA, Silverman N, Sabbah HN, Undrovinas AI. Chronic heart failure slows late sodium current in human and canine ventricular myocytes: implications for repolarization variability. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:219-27.
44. Antoons G, Oros A, Beekman JD, Engelen MA, Houtman MJ, Belardinelli L, et al. Late Na⁽⁺⁾ Current Inhibition by Ranolazine Reduces Torsades de Pointes in the Chronic Atrioventricular Block Dog Model. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:801-9.
45. Murdock DK, Kaliebe J, Overton N. Ranolazine-induced suppression of ventricular tachycardia in a patient with nonischemic cardiomyopathy: a case report. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:765-8.
46. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J.* 2007;153:891-9.
47. Wang WQ, Robertson C, Dhalla AK, Belardinelli L. Antitortadogenic effects of (+/-)-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.
48. Wu L, Rajamani S, Li H, January CT, Shryock JC, Belardinelli L. Reduction of repolarization reserve unmasks the proarrhythmic role of endogenous late Na⁽⁺⁾ current in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297:H1048-57.
49. Ficha técnica [citado 15 Ene 2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ranexa/emea-combined-h805es.pdf>
50. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George AL Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature.* 1995;376:683-5.
51. Rajamani S, El-Bizri N, Shryock JC, Makielski JC, Belardinelli L. Use-dependent block of cardiac late Na⁽⁺⁾ current by ranolazine. *Heart Rhythm.* 2009;6:1625-31.

52. Sicouri S, Antzelevitch D, Heilmann C, Antzelevitch C. Effects of sodium channel block with mexiletine to reverse action potential prolongation in in vitro models of the long term QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997;8:1280-90.
53. Sicouri S, Timothy KW, Zygmunt AC, Glass A, Goodrow RJ, Belardinelli L, et al. Cellular basis for the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Timothy syndrome: effects of ranolazine. *Heart Rhythm.* 2007;4:638-47.
54. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation.* 1995;92:3381-6.
55. Moss AJ, Windle JR, Hall WJ, Zareba W, Robinson JL, McNitt S, et al. Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPKQ mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:59-66.
56. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation.* 2007;116:1137-44.
57. Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1997;96:2038-47.
58. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation.* 1998;98:2314-22.
59. 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.
60. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321:406-12.
61. Belardinelli L, Shryock JC, Wu L, Song Y. Use of preclinical assays to predict risk of drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm.* 2005;2:S16-22.
62. 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.
63. Sicouri S, Moro S, Litovsky S, Elizari MV, Antzelevitch C. Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997;8:1269-79.
64. An RH, Bangalore R, Rosero SZ, Kass RS. Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels. *Circ Res.* 1996;79:103-8.
65. Nagatomo T, January CT, Makielski JC. Preferential block of late sodium current in the LQT3 DeltaKPKQ mutant by the class I(C) antiarrhythmic flecainide. *Mol Pharmacol.* 2000;57:101-7.
66. Maltsev VA, Sabbah HN, Undrovinas AI. Late sodium current is a novel target for amiodarone: studies in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:923-32.
67. Ehrlich JR, Nattel S. Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:50-5.
68. Orth PM, Hesketh JC, Mak CK, Yang Y, Lin S, Beach GN, et al. RSD1235 blocks late INa and suppresses early afterdepolarizations and torsades de pointes induced by class III agents. *Cardiovasc Res.* 2006;70:486-96.
69. Kaliebe JW, Murdock DK. Suppression of non-sustained ventricular tachycardia with ranolazine: a case report. *WMJ.* 2009;108:373-5.