

Adenosina induce arritmias ventriculares en corazones con miocardiopatía chagásica crónica

Edilmar Alvarado-Tapias^a, Marianna Rivas-Coppola^a, Alfonso Alvarado^b, María Bello^b, Mario Briceño^a, Claudina Rodríguez-Bonfante^b y Rafael Bonfante-Cabarcas^b

^aUnidad de Bioquímica. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto. Venezuela.

^bUnidad de Parasitología Médica. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto. Venezuela.

La adenosina liberada durante la isquemia y la hipoxia es capaz de inducir arritmias ventriculares, fenómenos también observados en la enfermedad de Chagas. En este trabajo caracterizamos farmacológicamente las propiedades arritmogénicas de la adenosina en ratas Sprague Dawley sanas ($n = 14$) y con miocarditis chagásica crónica ($n = 14$), que fueron sometidas a estudios electrocardiográficos y farmacológicos en preparaciones de corazón aislado tipo Langendorff. La adenosina incrementó las arritmias ventriculares en ambos grupos en forma dosis-dependiente, y en un 50% de las ratas chagásicas indujo fibrilación ventricular respecto a un 7,14% de las ratas sanas ($p < 0,05$). La fibrilación fue prevenida por antagonistas A1 (DPCPX) y A2a (8-CSC). Las arritmias se asociaron a un QT prolongado, a depolarizaciones tempranas, a fenómenos R sobre T y *torsade de pointes*. En conclusión, la adenosina es un fármaco proarrítmico capaz de inducir fibrilación ventricular en ratas chagásicas.

Palabras clave: Chagas. Adenosina. Arritmias. Sistema Langendorff.

Adenosine Induces Ventricular Arrhythmias in Hearts With Chronic Chagas Cardiomyopathy

Adenosine released during ischemia and hypoxia can induce ventricular arrhythmias. This phenomenon is also observed in Chagas disease. This study involved pharmacologic analysis of the arrhythmogenic properties of adenosine in healthy Sprague-Dawley rats ($n=14$) and in rats with chronic Chagas cardiomyopathy ($n=14$). Electrocardiographic and pharmacologic studies were performed on isolated hearts prepared using the Langendorff method. Adenosine increased ventricular arrhythmias in both groups of animals in a dose-dependent manner: 50% of chagasic rats developed ventricular fibrillation compared with 7.14% of healthy rats ($P<.05$). Fibrillation was prevented by A1 (i.e., DPCPX) and A2a (i.e., 8-CSC) receptor antagonists. Arrhythmia was associated with a prolonged QT interval, early depolarization, and the R-on-T and torsade de pointes phenomena. In conclusion, adenosine is a proarrhythmic drug that is able to induce ventricular fibrillation in chagasic rat hearts.

Key words: Chagas disease. Adenosine. Arrhythmia. Langendorff system.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El corazón es el principal órgano afectado en la enfermedad de Chagas, y un 20-30% de los pacientes sufren miocardiopatía chagásica crónica (MCC), caracterizada por insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita.

En la patogenia de la MCC se ha implicado la lesión microvascular que produce múltiples lesiones focales isquémicas¹, que originarían un aumento en las concentraciones de adenosina, cuyos efectos cardiovasculares están mediados por receptores acoplados a proteínas G².

La utilización terapéutica de la adenosina se ha asociado a efectos proarrítmicos. En pacientes con corazones estructuralmente normales se ha observado fibrilación auricular, incremento de la conducción nodal auriculoventricular (AV) y taquicardia ventricular polimorfa no sostenida³. En niños y adultos con síndrome de QT prolongado, ha inducido taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes* (TP)⁴.

La muerte súbita en la enfermedad de Chagas se debe a fibrilación ventricular (FV), la cual está con-

El trabajo ha sido financiado por CDCHT, UCLA, Barquisimeto-Venezuela, Proyecto N.º 001-ME-2005.

Correspondencia: Dr. R. Bonfante-Cabarcas.
Unidad de Bioquímica. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado.
Avda. Libertador con Andrés Bello. 3001 Barquisimeto. Venezuela.
Correo electrónico: rcabarca@ucla.edu.ve

Recibido el 27 de abril de 2009.

Aceptado para publicación el 18 de junio de 2009.

dicionada por anomalías humorales, vasculares y estructurales. La FV se ha relacionado con trastornos en la repolarización ventricular reflejados en un intervalo QT largo⁵ y complejos de ventriculares prematuros de acoplamiento temprano (fenómeno R sobre T) y tardío⁶. La isquemia miocárdica focal en el mal de Chagas induciría la liberación de adenosina, que desencadenaría arritmias mortales facilitadas por trastornos de repolarización. En el presente trabajo se estudia el papel del sistema adenosinérgico en la inducción de arritmias ventriculares.

MÉTODOS

Muestra

Se dividió en dos grupos un total de 28 ratas Sprague-Dawley: grupo control, conformado por 14 ratas sanas, y grupo experimental, constituido por 14 ratas con MCC con comprobación histopatológica de miocarditis crónica (fig. 1).

Corazón aislado

Se realizó en un sistema de perfusión retrógrada continua tipo Langendorff, utilizando una solución modificada tipo Krebs-Henseleit que contenía 10 nmol de isoproterenol, con un pH entre 7,35 y 7,45, gasificada con un 95% de O₂ y un 5% de CO₂ a 37 °C. El isoproterenol se utilizó para mantener un tono adrenérgico elevado y facilitar la aparición de arritmias. El registro electrocardiográfico se realizó en configuración bipolar; los electrodos fueron colocados en la punta y en la aurícula derecha. La adenosina fue ensayada en concentraciones crecientes (10-3.333 μmol). Los antagonistas selectivos de los receptores A1 (1,3-dipropil-8-ciclopentilxan-

tina [DPCPX]), A2a (8-cloroestirilcaféina [8-CSC]), A2b (aloxazina [ALLO]) y el antagonista A3 (VUF 5574) fueron ensayados en ausencia y en presencia de adenosina 0,33-1 mmol.

Análisis de los datos

La significación estadística se determinó por el test de la t de Student o ANOVA para datos apareados, seguido de prueba de Bonferroni. Las variables cualitativas se analizaron utilizando la prueba de la χ^2 . Se consideró significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los electrocardiogramas realizados con anestesia con pentobarbital, antes del montaje de la preparación de Langendorff, mostraron en 5 ratas chagásicas trastornos del ritmo (extrasístoles nodales y de conducción (bloqueos AV y fasciculares). Las ratas controles (n = 3) sólo mostraron variabilidad RR (fig. 1).

Parámetros electrocardiográficos

En las tablas 1 y 2 se muestran los valores de los intervalos PR, QRS y QT obtenidos con dosis crecientes de adenosina y de DPCPX en presencia de 333 μmol de adenosina; se puede observar que la adenosina indujo un incremento del intervalo QT, que se revirtió con DPCPX. No se observaron diferencias significativas para los intervalos PR y QRS.

En la figura 2A se ilustra el incremento del intervalo QT y la presencia de despolarizaciones tempranas (flecha); en la figura 2B se muestran complejos ventriculares prematuros emergiendo de la onda T, y en la figura 2C, el fenómeno de TP emergiendo de una onda T prolongada.

Fig. 1. Evidencias histopatológicas y electrocardiográficas de miocardiopatía chagásica crónica. Las secciones de corazón mostradas fueron fijadas con PBS-formalina, incluidas en parafina y coloreadas con hematoxilina-eosina. En A se muestra la fibrosis y en B, el infiltrado inflamatorio mononuclear. Los registros mostrados son de ratas sanas (C) y chagásicas (D-E) en anestesia con pentobarbital (40 mg/kg) antes de la extracción del corazón. Obsérvese que las ratas chagásicas presentaron extrasístoles nodales (D) y bloqueos auriculoventriculares (E).

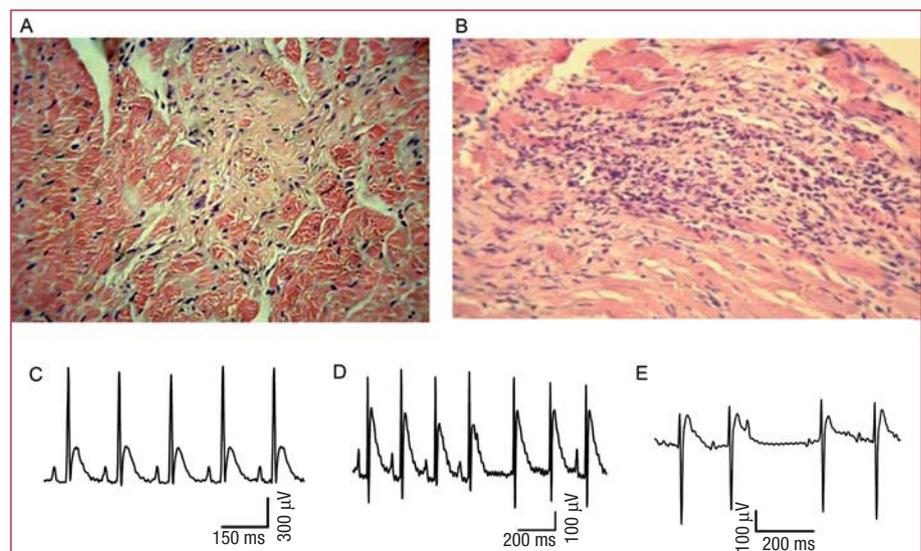


TABLA 1. Efecto de la adenosina en los parámetros electrocardiográficos de corazones sanos y chagásicos

[Ado] (μmol)	PR (ms)		QRS (ms)		QT (ms)	
	Control	Chagas	Control	Chagas	Control	Chagas
0	53,78 ± 1,82	57,3 ± 5,1	15 ± 1,41	16,9 ± 1,31	132,1 ± 4,67	122,5 ± 5,26
10	55,78 ± 2,42	61,3 ± 7,36	15,89 ± 1,48	17,8 ± 1,42	150,8 ± 3,71	132,3 ± 10,65
33	52 ± 2,45	57,8 ± 5,13	16 ± 1,43	17,5 ± 1,52	159,6 ± 5,73	149,6 ± 17,74
100	55,67 ± 1,99	60,44 ± 2,97	17,11 ± 1,72	17,11 ± 1,52	167,2 ± 10,5	144,5 ± 21,08
333	55,44 ± 3,62	59,44 ± 2,18	15,89 ± 0,68	16,78 ± 1,61	214,2 ± 24,49*	161 ± 23,83*
1.000	54,83 ± 3,15	60,5 ± 3,38	16,13 ± 1,08	17,38 ± 1,49	234,1 ± 23,1*	179,4 ± 23,19*

*p < 0,05 respecto a Ado 0 μmol.

TABLA 2. Efecto de DPCPX en presencia de adenosina en los parámetros electrocardiográficos de corazones sanos y chagásicos

[DPCPX] (nmol)	PR (ms)		QRS (ms)		QT (ms)	
	Control	Chagas	Control	Chagas	Control	Chagas ^a
0	54,14 ± 2,86	56,17 ± 3,59	17,33 ± 1,01	17 ± 1,53	258,3 ± 30,95	174,8 ± 29,18
100	57,38 ± 4,58	58,5 ± 2,26	18,44 ± 0,6	17,83 ± 1,45	220,8 ± 22,73	179,3 ± 29,87
333	55 ± 4,19	57,33 ± 3,31	18 ± 0,85	17,33 ± 1,96	203,1 ± 20,59 ^b	173,1 ± 31,24
1.000	59,22 ± 2,28	60,14 ± 2,4	17,56 ± 1,59	18,57 ± 1,72	185,8 ± 19,48 ^b	148,1 ± 18,22
3.333	61,67 ± 1,86	58,71 ± 1,41	16,89 ± 1,53	17,71 ± 1,86	169,7 ± 23,07 ^b	128,6 ± 15,64

^ap < 0,05 por ANOVA apareado; sin embargo, el test de Bonferroni no detectó diferencias significativas entre las dosis ensayadas.

^bp < 0,05 respecto a Ado 0 μmol.

0 representa perfusión con adenosina 333 μmol en ausencia de DPCPX.

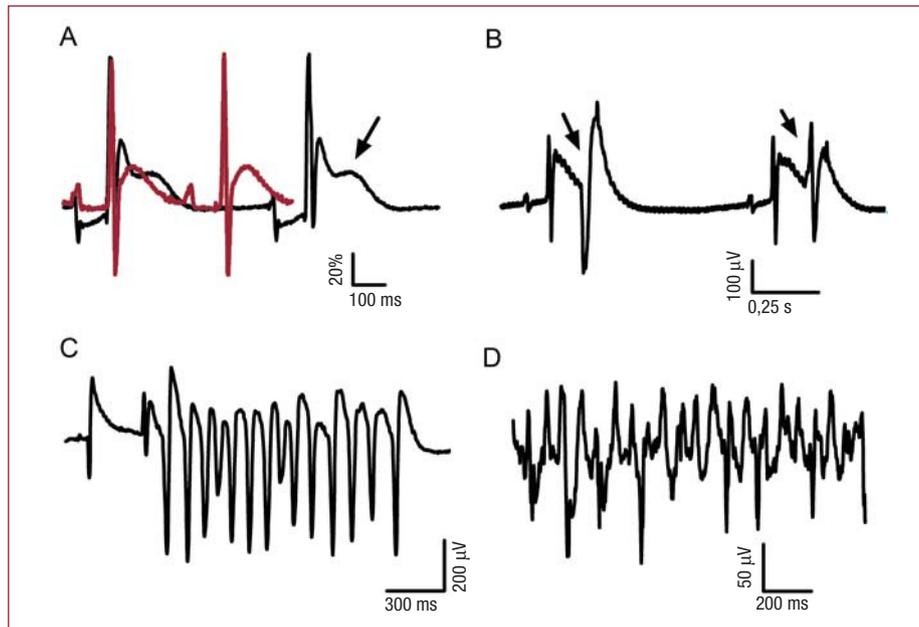


Fig. 2. La prolongación del intervalo QT induce posdespolarizaciones tempranas, fenómenos R sobre T, *torsade de pointes* y fibrilación ventricular. A: registros obtenidos en corazones chagásicos en presencia (línea negra) y ausencia (línea roja) de adenosina 100 μmol, donde observamos prolongación del QT y despolarizaciones tempranas (flecha); la amplitud fue normalizada para facilitar la superposición de los registros. B: complejos ventriculares prematuros emergiendo de la onda T (fenómeno R sobre T). C: fenómeno de *torsade de pointes*. D: fibrilación ventricular.

Trastornos del ritmo

La adenosina indujo un incremento significativo del número de extrasístoles nodales y ventriculares y bigeminismos en ambos grupos en función de la dosis, y se revirtieron con DPCPX. Al comparar ambos grupos, el grupo control presentó un mayor número de bigeminismos (p < 0,05) (fig. 3).

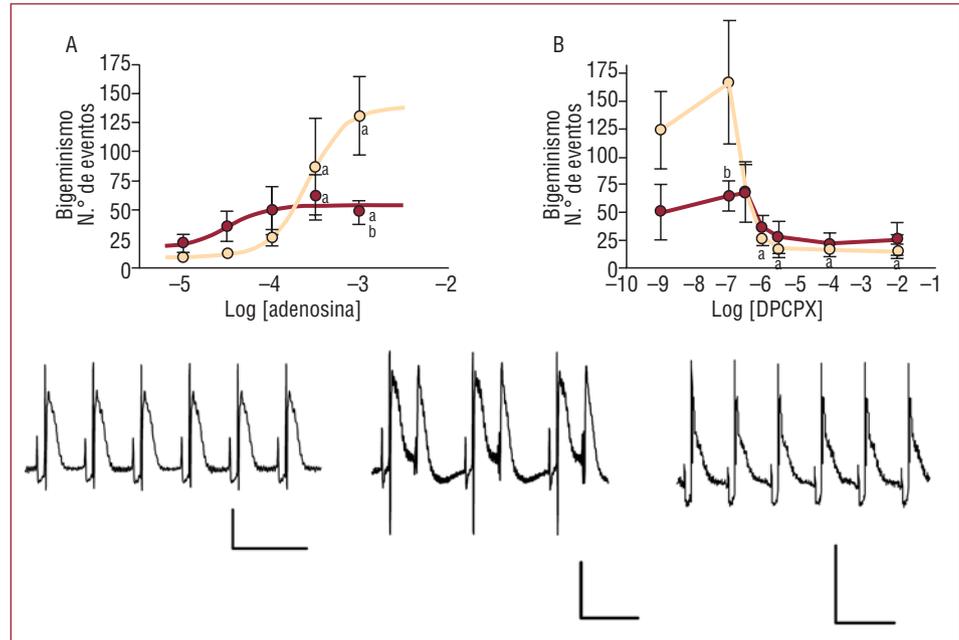
Fibrilación ventricular

La adenosina indujo FV en el 50% (n = 7) de los corazones chagásicos y en el 7,14% (n = 1) de los sanos (fig. 2D); la probabilidad de fibrilar se asoció con los corazones chagásicos (p < 0,05). En presencia de DPCPX y 8-CSC no se observó FV, pero la 8-CSC en el grupo experimental indujo taqui-

Fig. 3. Los bigeminismos son inducidos por receptores A1. El beis representa al grupo control y el rojo al experimental. Todos los registros fueron obtenidos a partir de una misma rata chagásica. A: curva dosis-respuesta de adenosina. B: curva dosis-respuesta de DPCPX en presencia de adenosina 333 μ mol; los registros representan condiciones basales (izquierda), perfusión con adenosina (medio) y perfusión con DPCPX-adenosina (derecha); la línea vertical representa 100 μ V y la horizontal, 0,5 s.

^ap < 0,05 con respecto al registro basal.

^bp < 0,05 entre ambos grupos para la dosis indicada.



cardia ventricular en el 50% (n = 2) de los corazones. La aloxazina 1 mmol y VUF 176 nmol no lograron prevenir la FV.

DISCUSIÓN

En las taquicardias ventriculares graves inducidas por adenosina, se ha observado como factor predisponente el síndrome del QT largo, congénito⁴ o adquirido⁷. En estos pacientes la bradicardia inducida por adenosina causa TP, que podría degenerar en fibrilación ventricular⁸. La TP es una arritmia poco frecuente y depende de que haya bradicardia⁹ y una descarga adrenérgica incrementada¹⁰.

La sobrecarga de Ca²⁺ intracelular inducida por isoproterenol¹¹ y por adenosina mediada por los receptores A2a² activaría el intercambiador de Na⁺/Ca²⁺, lo cual prolongaría el intervalo QT. En estas condiciones se favorece la aparición de posdespolarizaciones tempranas y tardías; las posdespolarizaciones tempranas son exacerbadas a bajas frecuencias cardiacas y contribuyen a la aparición de arritmias ventriculares polimórficas relacionadas con un QT largo¹¹. Se ha confirmado que la administración simultánea de adenosina e isoproterenol es capaz de inducir arritmias en pacientes propensos a la fibrilación auricular¹².

Al administrar DPCPX se observó una disminución significativa del intervalo QT, lo cual coincidió con la reversión de las arritmias. La relación entre los receptores A1 y la inducción de arritmias se ha demostrado en modelos transgénicos¹³.

La adenosina fue capaz de inducir FV en ratas chagásicas, efecto que se evita con la administra-

ción de DPCPX y 8-CSC, lo que indica mediación de receptores A1 y A2a. Se ha demostrado que la probabilidad de que aparezca la FV facilitada por fenómenos de hipoxia y reoxigenación disminuye con DPCPX¹⁴, lo que confirma que los receptores A1 están involucrados en la FV. Asimismo, la capacidad de adenosina de inducir FV se bloquea por depleción de catecolaminas en el corazón¹⁵, lo que ratifica que la adenosina induce FV en condiciones de hipoxia-reoxigenación en un mecanismo facilitado por la activación del sistema adrenérgico.

En la MCC, los trastornos de la microcirculación coronaria conducen a ciclos de hipoxia, isquemia y reoxigenación¹. Estos acontecimientos condicionarían al corazón chagásico a la acción profibrilatoria de la adenosina, la cual en nuestro modelo experimental se vio favorecida por la activación sostenida de los receptores betaadrenérgicos.

La relevancia médica de la presente comunicación es que involucra las arritmias asociadas a QT prolongado observadas en los corazones chagásicos con el sistema adenosinérgico A1, lo que abre la posibilidad de estudios terapéuticos sobre la efectividad del uso de antagonistas A1 en estas arritmias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanowitz HB, Huang H, Jelicks LA, Chandra M, Loredó ML, Weiss LM, et al. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease. *Infect Immun*. 2005;73:2496-503.
2. Tikh EI, Fenton RA, Dobson JG Jr. Contractile effects of adenosine A1 and A2A receptors in isolated murine hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H348-56.

3. Smith JR, Goldberger JJ, Kadish AH. Adenosine induced polymorphic ventricular tachycardia in adults without structural heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;201:743-5.
4. Celiker A, Tokel K, Cil E, Ozkutlu S, Ozme S. Adenosine induced torsades de pointes in a child with congenital long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17:1814-7.
5. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108:305-12.
6. Abello M, González J, López C, Labadet C. Modos de inicio de taquicardia ventricular monomórfica espontánea en pacientes con cardiopatía chagásica. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:487-93.
7. Harrington GR, Froelich EG. Adenosine-induced torsade de pointes. *Chest.* 1993;103:1299-301.
8. Tan HL, Spekhorst HH, Peters R, Wilde A. Adenosine induced ventricular arrhythmias in the emergency room. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24:450-5.
9. Kurita T, Ohe T, Marui N, Aihara N, Takaki H, Kamakura S, et al. Bradycardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes. *Am J Cardiol.* 1992;69:628-33.
10. Abildskov JA, Lux RL. Mechanisms in adrenergic dependent onset of torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:88-94.
11. Ming Z, Aronson R, Nordin C. Mechanism of current-induced early after depolarizations in Guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 1994;267:H1419-28.
12. Isa-Param R, Pérez-Castellano N, Villacastín J, Moreno J, Salinas J, Alonso R, et al. Inducibilidad de arritmias auriculares tras la infusión de adenosina e isoproterenol en pacientes con fibrilación auricular remitidos para ablación. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:559-66.
13. Kirchhof P, Fabritz L, Fortmüller L, Matherne P, Lankford A, Baba H, et al. Altered sinus nodal and atrioventricular nodal function in freely moving mice overexpressing the A1 adenosine receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:145-53.
14. Chi L, Friedrichs GS, Oh JY, Green AL, Lucchesi BR. Effect of Ado A1- and A2-receptor activation on ventricular fibrillation during hypoxia-reoxygenation. *Am J Physiol.* 1994;267:H1447-54.
15. Friedrichs GS, Chi L, Park JL, Lucchesi BR. Adrenergic-dependent effect of adenosine-induced ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1997;2:299-308.