

Efectos de la estreptomina en las modificaciones de la activación miocárdica durante la fibrilación ventricular inducidas por el estiramiento

Isabel Trapero^a, Francisco J. Chorro^{b,c}, Luis Such-Miquel^d, Joaquín Cánoves^b, Álvaro Tormos^e, Francisca Pelechano^c, Laura López^d y Luis Such^c

^aDepartamento de Enfermería. Universitat de València. Valencia. España.

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

^cDepartamento de Medicina. Universitat de València. Valencia. España.

^dDepartamento de Fisioterapia. Universitat de València. Valencia. España.

^eDepartamento de Ingeniería electrónica. Universidad Politécnica de Valencia. Valencia. España.

Se ha evaluado si las modificaciones en la activación miocárdica durante la fibrilación ventricular producidas por el estiramiento agudo pueden ser contrarrestadas por un bloqueador de los receptores sensibles al estiramiento. En 16 corazones aislados de conejo, se ha analizado la refractariedad y la frecuencia de activación durante la fibrilación ventricular antes, durante y después de producir un estiramiento agudo localizado en la pared libre del ventrículo izquierdo, en ausencia (serie A, n = 8) o en presencia (serie B, n = 8) de estreptomina 200 mol. Durante la perfusión de estreptomina (serie B), tanto basalmente como durante y después del estiramiento, la fibrilación ventricular ha sido más lenta que en la serie A (frecuencia dominante basal, 13 ± 2 Hz frente a 16 ± 2 Hz; $p < 0,005$; frecuencia dominante estiramiento, 14 ± 2 Hz frente a 19 ± 3 Hz; $p < 0,005$). La estreptomina ha atenuado las modificaciones electrofisiológicas producidas por el estiramiento y ha tenido efecto directo en la refractariedad y la frecuencia de activación durante la fibrilación ventricular.

Palabras clave: Fibrilación ventricular. Electrofisiología. Estiramiento miocárdico. Estreptomina.

Effect of Streptomycin on Stretch-Induced Change in Myocardial Activation During Ventricular Fibrillation

The aim of this study was to determine whether the changes in myocardial activation pattern resulting from acute stretching during ventricular fibrillation can be

counteracted by administering a compound that blocks receptors sensitive to stretch. The study involved 16 isolated rabbit hearts, in which refractoriness and activation frequency during ventricular fibrillation were measured before, during and after localized acute stretching of the left ventricular free wall, either without (series A, n=8) or with (series B, n=8) the presence of streptomycin, 200 mol. At baseline and during and after stretching, ventricular fibrillation was slower with streptomycin perfusion in series B than in series A (dominant frequency at baseline, 13 ± 2 Hz vs. 16 ± 2 Hz, respectively; $P < .005$; dominant frequency with stretching, 14 ± 2 Hz vs. 19 ± 3 Hz, respectively; $P < .005$). Streptomycin attenuated the electrophysiological changes produced by stretching and had a direct effect on refractoriness and activation frequency during ventricular fibrillation.

Key words: Ventricular fibrillation. Electrophysiology. Myocardial stretch. Streptomycin.

INTRODUCCIÓN

El estiramiento modifica las propiedades electrofisiológicas cardiacas, tanto en el tejido auricular como en el ventricular, debido a alteraciones de las corrientes iónicas celulares por activación y/o apertura de canales sensibles al estiramiento (CAE)¹. Debido a la gran variedad de canales iónicos mecanosensibles, no se ha identificado hasta el momento una sustancia que los bloquee todos. El antibiótico aminoglucósido estreptomina, aunque tampoco es específico, se ha descrito como un bloqueador de los CAE que reduce la aparición de arritmias inducidas por causas mecánicas^{2,3}. La activación miocárdica durante la fibrilación ventricular (FV) depende de las propiedades electrofisiológicas, y por este motivo el estiramiento modifica también las características de la activación durante la arritmia⁴, aunque los mecanismos de los cambios no están claramente establecidos. En el presente trabajo se ha estudiado si las modificaciones del patrón de ac-

Este trabajo ha sido financiado mediante las ayudas otorgadas por el Ministerio de Sanidad (FIS expediente P106/0758 y RETIC RD06/0003/0010 REDINSCOR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC 2004).

Correspondencia: Dr. F.J. Chorro Gascó.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibañez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: Francisco.J.Chorro@uv.es

Recibido el 16 de octubre de 2006.

Aceptado para su publicación el 12 de septiembre de 2007.

tivación miocárdico durante la FV producidas por el estiramiento son contrarrestadas por la estreptomicina.

MÉTODOS

Preparación experimental

Los experimentos se han realizado siguiendo las normas del Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre utilización de animales con fines científicos.

Se han utilizado 16 preparaciones de corazón aislado y perfundido de conejo, siguiendo la metodología descrita en anteriores publicaciones^{5,6}. Se ha empleado un dispositivo en forma de L, introducido en la cavidad ventricular izquierda, para producir un estiramiento local de la pared libre del ventrículo izquierdo (fig. 1). Los registros se han obtenido mediante dos electrodos múltiples situados en el epicardio del ventrículo izquierdo, uno en la zona sometida al estiramiento local (ZE) y otro en una zona no modificada (ZNE), con 121 y 119 electrodos unipolares respectivamente.

Se han realizado dos series de experimentos siguiendo un mismo protocolo (basal-aplicación del estiramiento-retirada) con la diferencia de la ausencia (serie A, n = 8) o presencia (serie B, n = 8) de la estreptomicina (200 mol) en el líquido de perfusión desde el inicio de la preparación.

Datos analizados

Una vez inducida la FV mediante sobrestimulación, se ha mantenido la perfusión y, en ambas series, se han

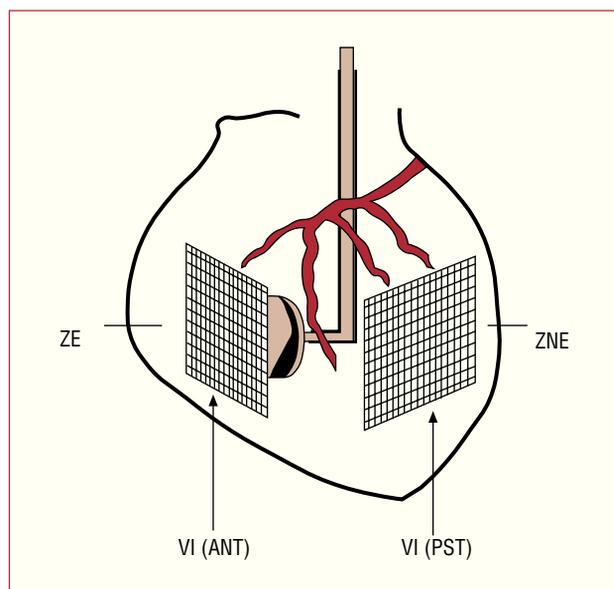


Fig. 1. Esquema del dispositivo para producir el estiramiento local, con los multielectrodos epicárdicos en las dos zonas de estudio. VI (ANT): ventrículo izquierdo anterior; VI (PST): ventrículo izquierdo posterior; ZE: zona modificada por el estiramiento; ZNE: zona no modificada.

determinado la frecuencia dominante (FrD) de la FV (método de Welch^{5,6}) (fig. 2), los intervalos VV entre las activaciones ventriculares sucesivas y el período refractario funcional, antes (período de 5 min), durante (10 min) y después (10 min) del estiramiento local de la pared ventricular (incremento longitudinal del 12%).

Cálculos estadísticos

Los datos se han presentado como media \pm desviación estándar. Las comparaciones se han efectuado utilizando el modelo general lineal con medidas repetidas, considerando como factor de los sujetos las fases del experimento, como factor entre sujetos si se usó estreptomicina o no, y como prueba post-hoc la de Bonferroni ($p < 0,05$, diferencias significativas).

RESULTADOS

Efectos de la estreptomicina en las variaciones de la FrD producidas por el estiramiento

En la serie A, la FrD ha aumentado significativamente en la ZE ($p = 0,002$), mientras que no aumentó en la ZNE (análisis general, prueba de contraste intrasujetos, factor «fases del experimento»). Las diferencias entre ambas zonas han sido significativas desde los minutos 2 a 6 del estiramiento (fig. 3).

En la serie B, la influencia del factor «fases del experimento» también ha sido significativa en la ZE ($p = 0,001$) y no lo ha sido en la ZNE. Las diferencias entre ambas zonas han sido significativas en los minutos 2 a 4 del estiramiento.

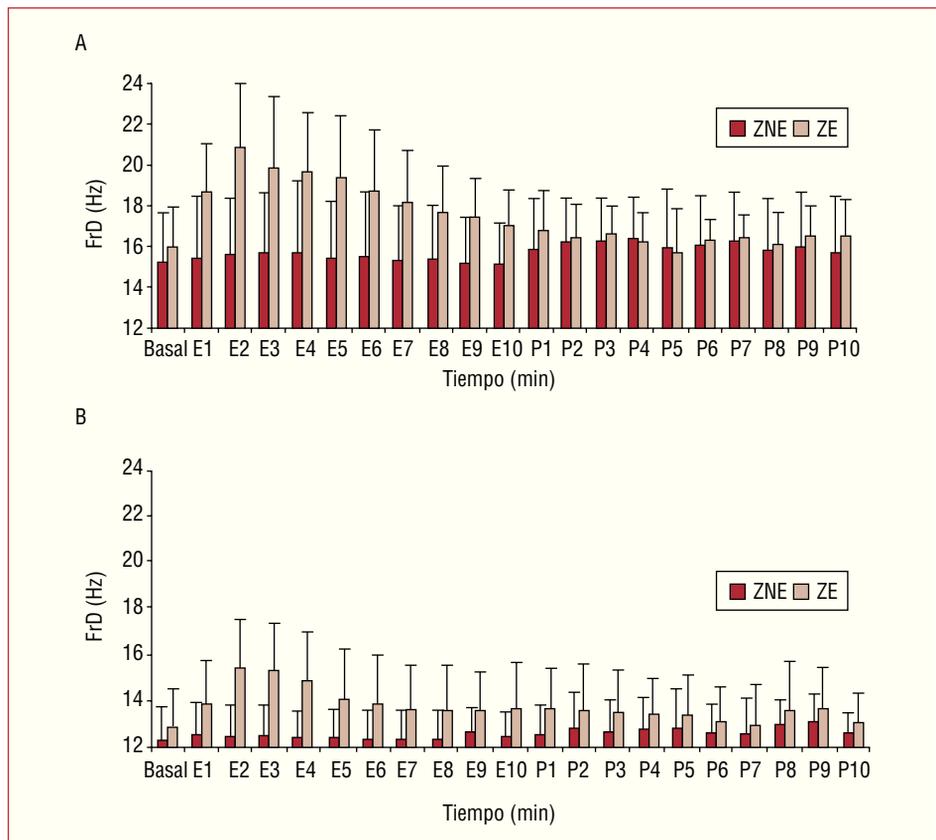
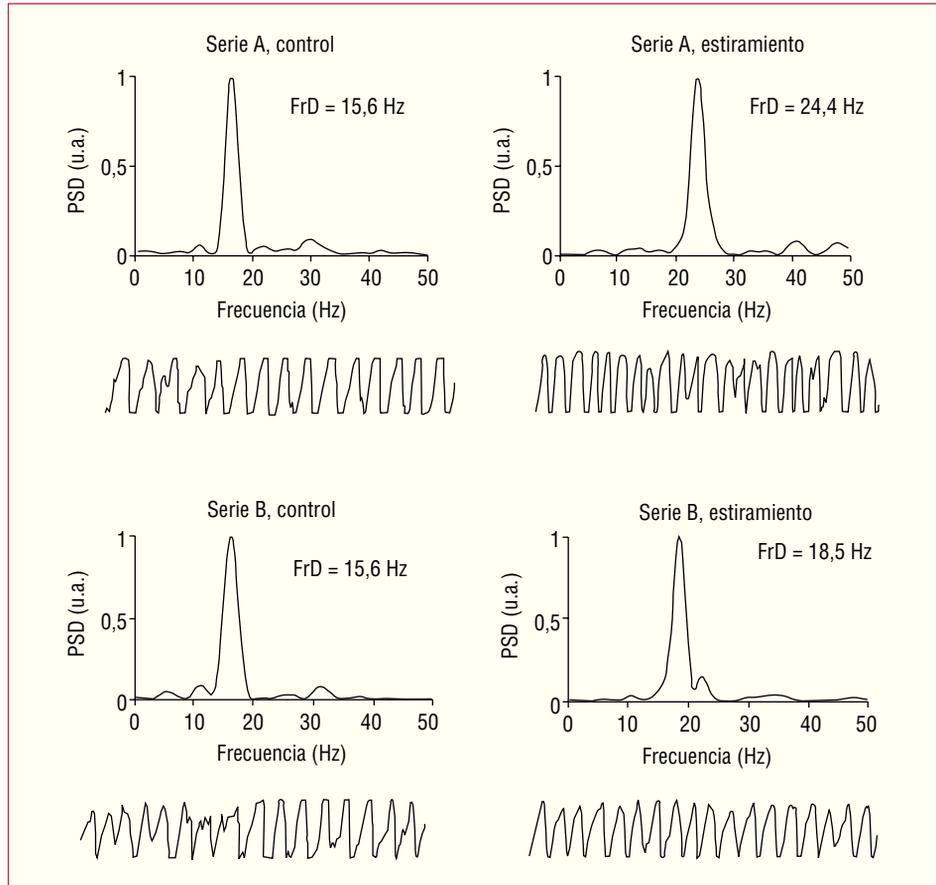
Al comparar ambas series, en la B (estreptomicina) la FrD ha sido menor que en la A en ambas zonas (análisis general, diferencias entre sujetos: ZNE, $p = 0,027$; ZE, $p = 0,016$).

Efectos de la estreptomicina en las variaciones de los intervalos VV durante la FV producidas por el estiramiento

En la serie A, los intervalos VV son menores durante el estiramiento en la ZE, tanto respecto a los basales ($p = 0,04$) como respecto a después del estiramiento ($p = 0,018$), mientras que en la ZNE no ha habido variaciones significativas (prueba de contraste intrasujetos, factor «fases del experimento») (tabla 1).

En la serie B los intervalos VV también son inferiores durante el estiramiento en la ZE, respecto a los basales ($p = 0,002$) y después del estiramiento ($p = 0,004$) (prueba de contraste intrasujetos, factor «fases del experimento»).

Al comparar ambas series, en la B (estreptomicina) los intervalos VV han sido mayores que en la serie A



*ZE frente a ZNE, $p < 0,05$.

en ambas zonas (diferencias entre sujetos: ZNE, $p = 0,004$; ZE, $p = 0,001$).

Efectos de la estreptomycin en las modificaciones de los parámetros electrofisiológicos producidos por el estiramiento

En la serie A, también en la ZE los períodos refractarios durante la FV han sido menores durante el estiramiento ($p = 0,026$ respecto a los basales y $p = 0,045$ respecto a después del estiramiento), mientras que no han variado en la ZNE (tabla 2).

En la serie B este parámetro ha disminuido durante el estiramiento en la ZE ($p = 0,01$ respecto a los basales y $p = 0,001$ respecto a después del estiramiento) y tampoco ha variado en la ZNE.

Con la acción de la estreptomycin (serie B), los valores han sido mayores en la ZNE y las diferencias no han alcanzado significación estadística en la ZE (diferencias entre sujetos: ZNE, $p = 0,047$; ZE, $p = 0,075$).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo del trabajo es que la estreptomycin ha disminuido los efectos del estiramiento durante la FV y ha mostrado un efecto enlentecedor de la FV tanto durante el estiramiento como en su ausencia. Los resultados observados se han obtenido utilizando concentraciones altas que se encuentran por encima de las concentraciones terapéuticas utilizadas en el ser humano, ya que han sido las descritas para evitar las modificaciones producidas por el estiramiento³.

Garnier et al⁷ encontraron que, en miocitos ventriculares, la estreptomycin inhibía el aumento de la concentración intracelular de calcio inducido por el estiramiento, por lo que el resultado de una disminución en estas concentraciones sería una de las causas de la disminución de las arritmias inducidas por el estiramiento en presencia de la estreptomycin. Estos autores describieron que la estreptomycin no tenía efecto en los canales de calcio tipo L y Eckard et al³, al utilizar el verapamilo como un bloqueador específico del calcio, no observaron los resultados obtenidos con la estreptomycin, lo que demuestra que sus efectos se debieron a la acción de bloqueo de los canales iónicos mecanosensibles. A esta investigación, el presente estudio ha añadido la información sobre las acciones de la estreptomycin en el miocardio no sometido a ninguna manipulación, ya que, además de atenuar los efectos del estiramiento, ha mostrado un efecto enlentecedor de la FV en ausencia de estiramiento. Los efectos electrofisiológicos propios de la estreptomycin podrían explicar las modificaciones de la fibrilación ventricular observadas en el presente trabajo, en la situación control y en la zona no modificada por el estiramiento.

TABLA 1. Valores de los intervalos interventriculares (media \pm desviación estándar) durante la fibrilación ventricular, obtenidos en la zona modificada por el estiramiento y la zona no modificada durante la situación basal, a los 5 min de aplicar el estiramiento y a los 10 min de suprimirlo, en ambas series experimentales

	Basal		Estiramiento		Tras el estiramiento	
	ZNE	ZE	ZNE	ZE	ZNE	ZE
Serie A (ms)	65 \pm 7	60 \pm 8	66 \pm 8	51 \pm 6 ^a	62 \pm 1	58 \pm 4
Serie B (ms)	80 \pm 7 ^b	76 \pm 9 ^b	78 \pm 8 ^b	65 \pm 2 ^{a,b}	76 \pm 7 ^b	74 \pm 5 ^b

Serie A: sin estreptomycin; Serie B: con estreptomycin; ZE: zona modificada por el estiramiento; ZNE: zona no modificada por el estiramiento.

^a $p < 0,05$, ZE estiramiento frente a ZE basal y tras el estiramiento.

^b $p < 0,05$, serie B frente a serie A.

TABLA 2. Valores medios \pm desviación estándar del período refractario funcional ventricular durante la fibrilación ventricular obtenidos en la zona modificada por el estiramiento y en la zona no modificada, en situación basal, a los 5 min de aplicar el estiramiento y a los 10 min de suprimirlo, en ambas series experimentales

	Basal		Estiramiento		Tras el estiramiento	
	ZNE	ZE	ZNE	ZE	ZNE	ZE
Serie A (ms)	41 \pm 6	41 \pm 6	42 \pm 6	33 \pm 4 ^a	41 \pm 4	37 \pm 3
Serie B (ms)	48 \pm 6 ^b	45 \pm 8	47 \pm 8 ^b	38 \pm 4 ^a	46 \pm 5	45 \pm 5 ^b

Serie A: sin estreptomycin; serie B: con estreptomycin; ZE: zona modificada por el estiramiento; ZNE: zona no modificada por el estiramiento.

^a $p < 0,05$, ZE estiramiento frente a ZE basal y tras el estiramiento.

^b $p < 0,05$, serie B frente a serie A.

En el posible efecto antiarrítmico de la estreptomycin también podría estar implicada su inhibición de la producción de inositol trifosfato. Así, Du et al⁸ vieron que diferentes sustancias, entre ellas la estreptomycin y la gentamicina, inhibían la liberación de inositol trifosfato durante la reperfusión, e incluso que la gentamicina intravenosa suprimía el inicio de las arritmias. Este es un mecanismo paralelo, en el que probablemente esté implicado el adenosintrifosfato.

Por otra parte, Bauty et al⁹ y Sung et al¹⁰ han señalado que durante el estiramiento actúan otros mecanismos además de la activación de los CAE. Este hecho podría estar relacionado con la persistencia de modificaciones de la FV producidas por el estiramiento en la ZE, a pesar de la utilización de estreptomycin a concentraciones altas.

En conclusión, la estreptomycin ha atenuado las modificaciones electrofisiológicas y de la activación miocárdica durante la FV producidas por el estiramiento y ha tenido efecto directo en la refractariedad y la frecuencia de activación durante la FV.

AGRADECIMIENTOS

A César Avellaneda y a Camilo Gómez por su ayuda en la preparación de los electrodos y del dispositivo para el estiramiento y a Rosa Cibrián en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franz MR. Stretch-activated arrhythmias. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. New York: WB Saunders; 1994. p. 597-606.
2. Salmon AH, Mays JL, Dalton GR, Jones JV, Levi AJ. Effect of Streptomycin on wall-stress-induced arrhythmias in the working rat heart. *Cardiovasc Res*. 1997;34:493-503.
3. Eckardt L, Kirchhof P, Mönning G, Breithardt G, Borggrefe M, Haverkamp W. Modification of stretch-induced shortening of repolarization by streptomycin in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:711-21.
4. Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Soria E, et al. Opposite effects of myocardial stretch and verapamil on the complexity of the ventricular fibrillatory pattern: An experimental study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1594-603.
5. Chorro FJ, Trapero I, Guerrero J, Such LM, Cánoves J, Mainar L, et al. Modification of ventricular fibrillation activation patterns induced by local stretching. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1087-96.
6. Chorro FJ, Guerrero J, Trapero I, Such-Miquel L, Mainar L, Cánoves J, et al. Análisis tiempo-frecuencia de la fibrilación ventricular. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:869-78.
7. Garnier F, White E, Lacapagne A, Garnier D, Le Guennec JY. Streptomycin reverse a large stretch induced increases in $[Ca^{2+}]_i$ in isolated Guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 1994;28:1193-8.
8. Du XJ, Anderson KE, Jacobsen A, Woodcock EA, Dart AM. Suppression of ventricular arrhythmias during ischemia-reperfusion by agents inhibiting $Ins(1,4,5)P_3$ release. *Circulation*. 1995;91:2712-6.
9. Bauty D, Lab M. Heterogeneous changes of monophasic action potential induced by sustained stretch in atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:323-9.
10. Sung D, Mills RW, Schettler J, Narayan SM, Omens JH, McCulloch AD. Ventricular filling slows epicardial conduction and increases action potential duration in an optical mapping study of the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:739-49.