

## Efectos tempranos y tardíos de la adenosina en taquicardias ventriculares experimentales

Alfredo de Micheli, Rafael Chávez Domínguez, Pedro Iturralde Torres, Gustavo Pastelín y Gustavo A. Medrano

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Distrito Federal. México.

**Introducción y objetivo.** Estudiar la acción de la adenosina en taquicardias ventriculares (TV) experimentales.

**Material y método.** Se estudió a 173 perros de 13-17 kg, anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital sódico por vía intravenosa. En éstos, se produjo daño miocárdico por inyección intramural de 1-1,5 ml de fenol en la pared libre del ventrículo izquierdo. La introducción de cristales de aconitina en la periferia del área dañada causó la arritmia ventricular 30 min más tarde. La posible acción antiarrítmica temprana y tardía de la adenosina se investigó de forma programada en 85 animales. Se registraron las derivaciones DII, aVR o aVL, intraventriculares derecha e izquierda y de la pared de la vena cava superior, como control, tras causar daño miocárdico, con la TV y terminada la inyección del fármaco.

**Resultados.** En 72 animales controles no apareció ritmo sinusal (RS). En los que desarrollaron TV por aconitina asociada a daño miocárdico (63), se observó, como respuesta óptima, el paso a RS temprano y fugaz en el 45%, y RS tardío en el 5% con dosis de 6 mg. El RS fue temprano y fugaz en el 67% y tardío en el 42%, con la dosis de 12 mg. En el 67% de los 18 perros con TV debida a sólo a daño miocárdico apareció RS temprano y tardío con las dosis de 6 y 12 mg y RS tardío con la de 12 mg.

**Conclusiones.** La acción antiarrítmica de la adenosina puede ejercerse no sólo en TV por actividad disparada, sino también en las debidas a microrreentradas.

**Palabras clave:** *Taquicardias ventriculares experimentales. Acción antiarrítmica de la adenosina. Acción arritmogénica de la adenosina.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 119-20

Correspondencia: Dr. A. de Micheli.  
Juan Badiano #1. Sección XVI. Tlalpan. Distrito Federal. México.  
Correo electrónico: [archivos@cardiologia.org.mx](mailto:archivos@cardiologia.org.mx)

Recibido el 4 de junio de 2003.

Aceptado para su publicación el 28 de octubre de 2004.

### Early and Late Effects of Adenosine in Experimental Ventricular Tachycardia

**Introduction and objective.** To study the action of adenosine in experimental ventricular tachycardia.

**Material and method.** We studied 173 mongrel dogs weighing 13-17 kg anesthetized with 30 mg/kg sodium pentobarbital given intravenously. Myocardial lesions were provoked with the injection of 1-1.5 mL phenol in the free wall of the left ventricle. Ventricular arrhythmia was induced 30 min later with aconitine crystals inserted into the periphery of the damaged area. The potential early and delayed antiarrhythmic action of adenosine was systematically investigated in 85 animals. Leads DII, aVR and aVL, unipolar right and left intraventricular leads, and one unipolar lead on the wall of the superior vena cava were used to record control tracings and tracings in the presence of myocardial damage during ventricular tachycardia and after injection of the drug.

**Results.** Sinus rhythm did not reappear in 72 control animals that did not receive adenosine. In the 63 animals with aconitine-induced ventricular tachycardia associated to myocardial damage, the optimal response to 6 mg adenosine—early and fleeting sinus rhythm—was seen in 45% of the dogs; delayed sinus rhythm was seen in 5%. In 67% of the 18 animals with ventricular tachycardia due only to myocardial damage, early and late sinus rhythm appeared with doses of 6 and 12 mg, and late sinus rhythm was seen with a dose of 12 mg.

**Conclusions.** The antiarrhythmic action of adenosine was seen not only in ventricular tachycardia due to aconitine (triggered activity), but also in tachycardia induced by the myocardial damage (microreentries).

**Key words:** *Experimental ventricular tachycardia. Antiarrhythmic action. Proarrhythmic action adenosine.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

### INTRODUCCIÓN

La adenosina es un nucleótido endógeno, que comprende la adenina y una pentosa y se origina por diferentes vías metabólicas. Sus acciones se conocen desde hace muchos años. Éstas incluyen efectos cardio-

## ABREVIATURAS

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico.  
 ATP: adenosintrifosfato.  
 FA: fibrilación auricular.  
 FV: fibrilación ventricular.  
 RS: ritmo sinusal.  
 TV: taquicardia ventricular.

vasculares, como inotropismo y cronotropismo negativos, vasodilatación y trastornos de la conducción, además de efectos extracardiovasculares, como la liberación de neurotransmisores, la actividad del sistema nervioso central, la función de las plaquetas y los leucocitos, la lipólisis y el metabolismo de la glucosa. Los múltiples efectos propios de la adenosina no son conocidos en su totalidad, pues tiene la capacidad de actuar tanto en el interior como en el exterior de las células. En las células cardíacas la adenosina actúa a través de 4 receptores sarcolemales distintos:  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ <sup>1</sup>. Éstos se encuentran acoplados a la superfamilia de proteínas G, reguladoras de los efectos derivados de la estimulación de los receptores. Las proteínas G difieren en la secuencia de sus aminoácidos y en el peso molecular. La proteína G activa los canales de  $K^+$  y de  $Ca^{2+}$  y, posiblemente, la fosfolipasa  $C-\beta^2$ .

El receptor  $A_1$ , acoplado al sistema de las proteínas G, reduce los valores de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) por antagonizar el incremento en la actividad de la adenilciclase<sup>2</sup>. Además, se han encontrado diferentes receptores cardíacos que pueden influirse por la adenosina, como los canales muscarínicos de potasio (KACH, KADO), que median sus efectos cronotrópicos y dromotrópicos en las aurículas, pero no en los ventrículos. Al acumularse adenosina en los espacios extracelulares, se incrementa la corriente de salida de potasio, lo que provoca una disminución de la velocidad de conducción en las células auriculoventriculares<sup>3,4</sup>.

En las células miocárdicas ventriculares, el receptor  $A_1$  parece estar relacionado únicamente con la inhibición de la adenilciclase mediante la proteína G inhibitoria, lo que explica la atenuación por parte de la adenosina de los efectos estimulantes de las catecolaminas sobre los receptores betaadrenérgicos<sup>5</sup>. Por lo tanto, puede decirse que la adenosina suprime el automatismo de las células sinoauriculares como resultado de la hiperpolarización celular y, en consecuencia, disminuye la frecuencia de descarga del nódulo sinusal. Asimismo, la adenosina provoca un bloqueo de salida de impulsos en este nódulo, reduce el automatismo y la velocidad de conducción en las células auriculares y en el nódulo auriculoventricular<sup>3,4</sup>. A escala ventricular

su acción es indirecta, por lo que tendría efecto en los trastornos relacionados con el incremento de las concentraciones de catecolaminas<sup>3,6-8</sup>.

El uso de la adenosina en el tratamiento de las arritmias supraventriculares se ha introducido en la práctica clínica con mucho éxito y aceptado ampliamente. Además, este fármaco se ha utilizado para el diagnóstico diferencial de taquiarritmias con QRS aberrante, aunque con cierta precaución, dado que facilita la conducción por la vía anómala en caso de preexcitación y así puede desencadenar un episodio de fibrilación ventricular (FV)<sup>9,10</sup>. El inicio rápido de su acción y su corta vida media han generalizado su empleo para estos fines. Su efectividad en el tratamiento de las arritmias supraventriculares se ha comparado con la del verapamilo, y se ha encontrado gran similitud y menores efectos secundarios<sup>11</sup>.

Sin embargo, poco se ha publicado acerca del uso de la adenosina para el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares. Los estudios realizados, tanto en modelos animales como en humanos, han demostrado que el fármaco no tiene efecto electrofisiológico directo en las fibras miocárdicas ventriculares ni en el sistema de His-Purkinje<sup>7</sup>. Su efecto indirecto está relacionado con el antagonismo del incremento del AMPc y es mediado por la adenilciclase inhibida por la adenosina<sup>12</sup>. En las arritmias ventriculares de origen isquémico, la adenosina no se ha considerado útil porque no afecta directamente al potencial de acción transmembrana<sup>13</sup>. Por el contrario, en taquicardias ventriculares (TV) idiopáticas, o que se presentan en corazones estructuralmente normales, que parecen estar relacionadas con potenciales disparados (*triggered potentials*)<sup>14</sup>, la adenosina ha mostrado ser efectiva. Esto acontece sólo cuando está implicada la participación del sistema adrenérgico con generación de pospotenciales tardíos (fase 4 del potencial de acción transmembrana). Por otra parte, la adenosina administrada por vía intravenosa puede desencadenar un reflejo simpático causante de la generación de taquicardia sinusal, extrasístoles auriculares o ventriculares, TV no sostenida y fibrilación auricular (FA)<sup>11,15,16</sup>.

Ya hemos publicado algo respecto de los efectos favorables de la adenosina en ciertos casos de TV, debida probablemente a potenciales disparados<sup>17</sup>. Ahora presentamos los efectos de este fármaco en TV experimentales inducidas por actividad disparada, que se sabe se debe a la aconitina<sup>18</sup>. Exponemos, asimismo, la acción de la adenosina en las TV que se mantienen verosímilmente por microrreentradas, formadas en la periferia de pequeñas áreas de daño miocárdico. Hemos preferido producirlo con fenol concentrado, para obtener una zona de daño circunscrita y bien delimitada. Esto no puede conseguirse por ligadura de una coronaria. En nuestros experimentos, hemos observado una acción antiarrítmica difásica, temprana y tardía. Proponemos, por tanto, la hipótesis de que la acción tem-

prana se deba a la propia adenosina, de vida media muy corta, y la tardía a un catabolito de ella, por ejemplo la inosina, ya considerada inactiva por otros autores<sup>19</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

Hemos investigado la acción antiarrítmica de la adenosina —el restablecimiento fugaz o transitorio del ritmo sinusal (RS)— en 173 perros mestizos con peso entre los 13 y los 17 kg; 16 animales aparte han hecho el objeto de un estudio preliminar. Todos los animales, anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital sódico por vía intravenosa, se conectaron a una bomba de respiración artificial en infusión continua de solución de Hartmann. Una vez abierto el tórax y expuesto el corazón sobre 4 hojas de pericardio, inyectamos 1-1,5 ml de fenol al 70%, dependiendo del peso del animal, en el espesor del miocardio, cerca de la punta del ventrículo izquierdo. Así se obtenía, en general, una zona de daño miocárdico circunscrita y bien delimitada; 30-60 min después, hemos producido una TV, generalmente izquierda, por la introducción de diminutos cristales de aconitina Sigma en el miocardio contiguo al área dañada, 15-30 min más tarde se inyectó la adenosina, en bolo, en la vena cava superior.

El grupo control comprende 72 perros, en los que se provocó la TV por los cristales de aconitina introducidos en la periferia del área dañada, pero no se les administró adenosina. En 16 animales aparte investigamos sólo si había o no efecto antiarrítmico de la adenosina en dichas TV. A su vez, los efectos tempranos y tardíos de dosis de 6 y 12 mg de sulfato de adenosina Sigma se observaron en otro conjunto de 85 perros. En 63 de ellos se indujo TV por aconitina, asociada a daño miocárdico. De éstos, en 20 se efectuó una inyección única de 6 mg de adenosina (grupo A), mientras que en 21 animales la dosis fue repetida 60 min después de la primera (grupo B). En otros 12 animales del mismo grupo, se administraron 12 mg de adenosina en dosis única (grupo C) y en los 10 restantes se inyectó esta dosis del fármaco en forma repetida (grupo D). Las dosis mencionadas de adenosina se emplearon también en 18 perros (6 mg en 6 y 12 mg en 12 animales, respectivamente), en los que la arritmia ventricular se debía exclusivamente al daño miocárdico sin aplicación de aconitina. Solamente en 6 perros de los 12 que recibieron la dosis alta (12 mg) fue posible inyectar una segunda dosis igual. Tal dosis se utilizó, además, en 4 animales, en los que la TV era aparentemente espontánea, es decir, apareció antes de que se inyectara el fenol y se aplicara la aconitina.

En todos los experimentos se registraron las derivaciones D<sub>II</sub>, aVR o aVL, las derivaciones unipolares intraventriculares derecha e izquierda y la de la pared de la vena cava superior. Los registros fotográficos se efectuaron siempre en un polígrafo VR-6 de la compa-

ña Electronics for Medicine, con velocidad del papel de 100 mm/s. Se registraron los trazos en condiciones de control, con la TV y tras la inyección de la adenosina: al final de la inyección, cada 5 min durante los primeros 15 min y, después, cada 30 min por 1 hora o más. Pero el seguimiento de los trazos fue continuo en la pantalla del polígrafo.

Simultáneamente a los registros electrocardiográficos se anotaron los valores de presión arterial sistólica, obtenidos en un manómetro de mercurio en U conectado a la arteria femoral derecha. En efecto, más que los valores absolutos de la presión arterial sistémica, nos interesaban sus variaciones durante el experimento.

Se juzgó como efecto temprano el restablecimiento del RS en los primeros 15 min desde el fin de la inyección de adenosina, como tardío el que se presentó entre los 30 y 60 min. La recuperación del RS se consideró fugaz cuando duraba unos segundos y transitoria cuando duraba varios minutos.

Después de cada experimento, se pesó el corazón para determinar aproximadamente la dosis de adenosina utilizada en mg/g de miocardio. Asimismo, se determinaron los volúmenes de líquido administrados al animal, y los expulsados con la orina, durante el experimento.

## Estudio estadístico

Los datos resultantes a partir del conteo de las observaciones, en las respectivas modalidades de los experimentos, se asignaron a las casillas correspondientes de la tabla de distribución binaria. El contraste de las variables se hizo mediante la prueba de la  $\chi^2$  y se obtuvo su nivel de probabilidad con una significación del 95%. Con el objeto de medir el grado de asociación entre las variables consideradas, se calcularon también los indicadores  $\Phi^2$  y coeficiente C de contingencia. Tales cálculos se efectuaron con los paquetes de cómputo GB-STAT V 6.5 MS Windows y Wynks de TexaSoft.

## RESULTADOS

### Grupo control

En ninguno de los animales del conjunto testigo se registró ni se observó un restablecimiento fugaz o transitorio de RS tras el desencadenamiento de la TV; 39 presentaron FV temprana y 33 la presentaron entre 15 y 45 min después del comienzo de la TV, que se aceleró progresivamente.

### Efectos antiarrítmicos de la adenosina

Un estudio preliminar en 16 perros, con daño miocárdico y TV por aconitina, mostró el restablecimiento del RS en 6 (37,5%): en 3 fue temprano y fugaz; y en

TABLA 1. Ritmo sinusal en animales tratados y controles

Respuesta	Número de observaciones			Pruebas estadísticas		
	Sí	No	$\chi^2$	Corrección de Yates	Coefficiente $\Phi^2$	Coefficiente de contingencia: C
Con adenosina	68	17	101,609	98,377	0,804	0,627
Sin adenosina	0	72	$p < 0,000$	$p < 0,000$		

TABLA 2. Efecto de la adenosina: dosis y lapso de aparición del ritmo sinusal

Respuesta	Número de observaciones				Pruebas estadísticas				
	Dosis 6 mg		Dosis 12 mg		$\chi^2$	Corrección de Yates	Coefficiente $\Phi^2$	Coefficiente de contingencia: C	Prueba exacta de Fisher
	Sí	No	Sí	No					
1. <sup>a</sup> dosis									
Efecto temprano	18	29	20	18	1,746 ( $p = 0,187$ )	1,215 ( $p = 0,271$ )	0,143	0,142	0,198
Efecto tardío	6	21	41	17	17,508 ( $p < 0,000$ )	15,602 ( $p < 0,000$ )	0,454	0,413	$< 0,000$

los otros 3 fue tardío. Estos resultados no se incluyeron en la presente serie.

Las tablas 1 y 2 incluyen todos los experimentos en los que se administró adenosina, independientemente del origen de la TV.

Por su lado, el diferente comportamiento de la evolución global de la TV en los animales tratados con adenosina respecto del observado en los del conjunto control (sin adenosina) resulta significativo desde el punto de vista estadístico (tabla 1). Se restableció el RS en el 65% de los animales tratados con este fármaco, mientras que no se restableció en ninguno de los que no lo recibieron. En general, el RS restablecido por efecto de la adenosina tenía una frecuencia igual o inferior a la observada en los trazos de control. En el 35% de los animales, en los que la adenosina no tuvo efecto antiarrítmico, persistió la TV o ésta se aceleró progresivamente hacia la FV.

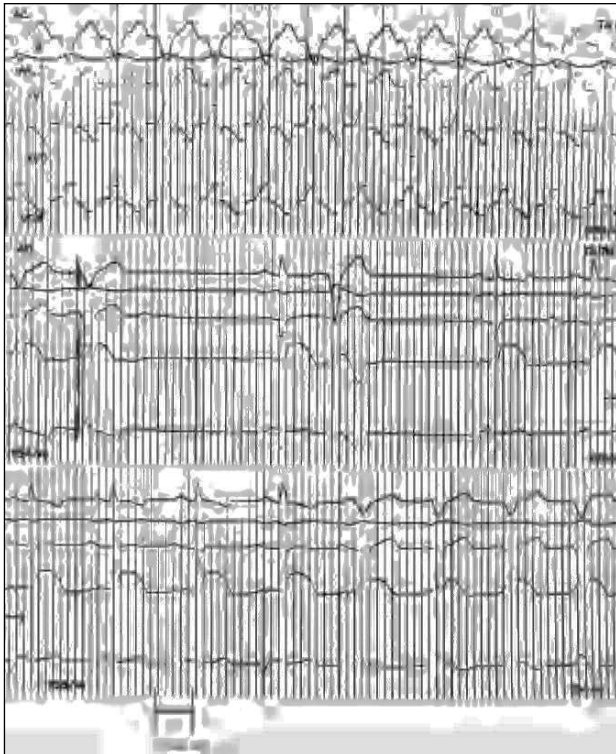
La tabla 1 presenta la contingencia de 2 variables nominales entre sí: la horizontal, relacionada con haberse administrado adenosina o no, y la vertical, que se relaciona con el efecto positivo o negativo de conversión a RS. El contenido de las casillas muestra el número de observaciones de cada modalidad. Las pruebas estadísticas empleadas en esta tabla de contingencias son:  $\chi^2$ , corrección de Yates, niveles de significación (95%) y los coeficientes de contingencia  $\Phi^2$  y C. El efecto de la adenosina en la conversión a RS no deja duda, sin negarle el efecto aleatorio; lo afirma el alto grado de asociación que se acerca a la unidad (escala 0 a 1).

Respecto de la comparación de los efectos antiarrítmicos de la dosis baja (6 mg) y la dosis alta (12 mg) del fármaco, la tabla 2 muestra que con la primera do-

sis de 12 mg se obtuvo más consistencia en el restablecimiento de RS tardío que con la dosis de 6 mg. La diferencia resulta estadísticamente significativa.

La tabla 2 de proporciones evidencia la relación causa-efecto en la contingencia de las dosis (6 y 12 mg) con la conversión a RS temprana o tardía. Los cálculos estadísticos aplicados son:  $\chi^2$ , corrección de Yates, niveles de significación (95%) y la probabilidad exacta de Fisher; además se calcularon los coeficientes de contingencia  $\Phi^2$  y C. Destaca el efecto de la dosis alta en la conversión tardía: mientras la dosis baja restableció el RS en el 38% de los animales, la dosis alta lo restableció en el 52%. Al contrastar las probabilidades estadísticas, se obtiene una significación ( $< 95\%$ ). En cambio, en relación con el efecto temprano no se demostró una diferencia significativa para las 2 dosis. Lo mismo ocurrió con la administración de una segunda dosis de adenosina.

En la figura 1 se exhibe un ejemplo de la acción antiarrítmica de 6 mg de sulfato de adenosina inyectada en la vena cava superior en una TV por aconitina, en un corazón dañado, con una frecuencia de 240/min y una conducción retrógrada ventriculoauricular (sección superior). Al final del bolo de adenosina, se abatió la frecuencia de la TV a 154/min, se produjo una breve pausa seguida de un complejo sinusal y una extrasístole ventricular izquierda. Después de la pausa compensadora, apareció el RS fugaz con frecuencia de 133/min, inferior a la del RS en el trazo de control: 187/min (sección intermedia). En la sección inferior, en la parte derecha, puede verse el regreso de la TV izquierda con frecuencia de 154/min. Este trazo, como todos los demás registros, se tomó con velocidad de papel de 100 mm/s.

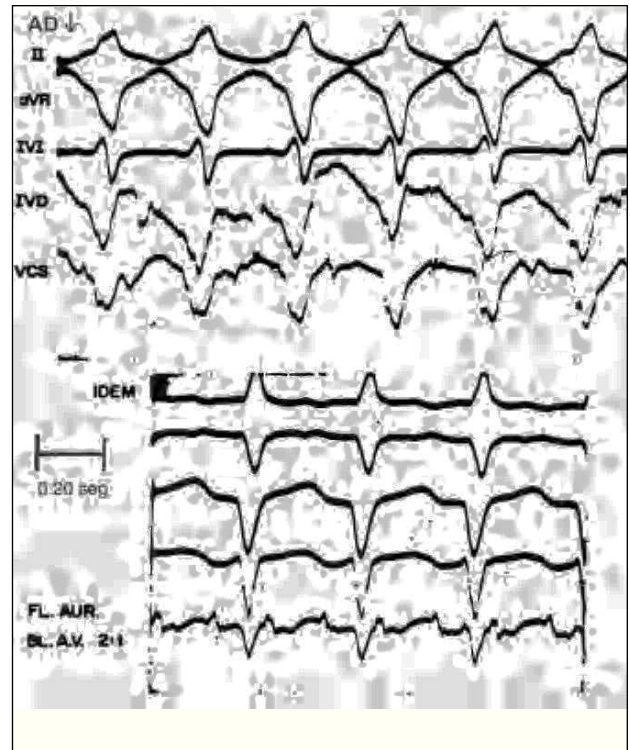


**Fig. 1.** Acción antiarrítmica de una dosis de 6 mg de sulfato de adenosina en la taquicardia ventricular por aconitina, en corazón dañado de perro. Velocidad del papel: 100 mm/s.  
IVD: complejo intraventricular derecho; IVI: complejo intraventricular izquierdo; TA: taquicardia auricular; VCS: vena cava superior.

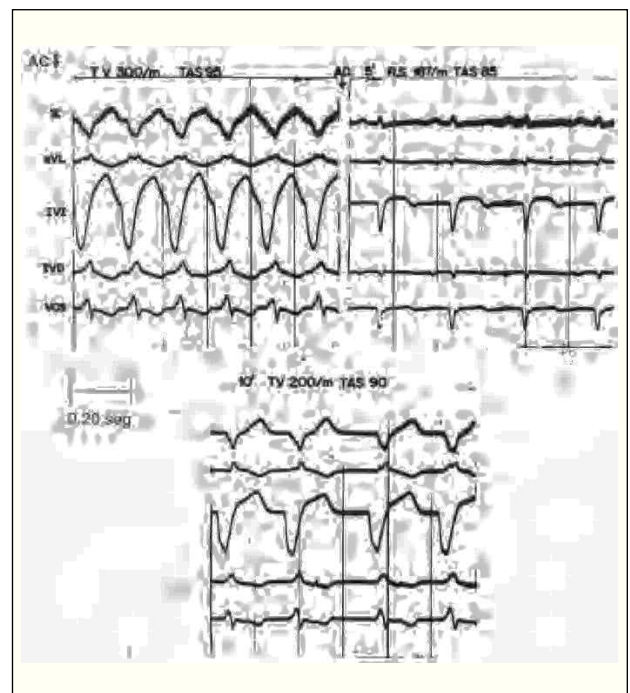
En los 21 experimentos del grupo B, en los que se inyectaron 2 dosis de 6 mg de adenosina, respectivamente, se restableció el RS temprano y fugaz en 5 (24%) casos, al igual que el tardío, con la primera dosis. Con la segunda, el restablecimiento del RS fue temprano y fugaz en 5 experimentos (24%) y tardío en 2 (10%). La adenosina administrada se calculó entre 0,04 y 0,06 mg/g de miocardio.

Respecto del grupo C de 12 animales que recibieron una dosis única de 12 mg de adenosina, se obtuvo un RS temprano y fugaz en 8 (67%), tardío y transitorio en 5 (41%). La dosis de adenosina empleada fue de 0,05 a 0,16 mg/g de miocardio. Un ejemplo de la acción antiarrítmica de la dosis de 12 mg de adenosina se presenta en la figura 2. Ésta reproduce, en su sección superior izquierda, una TV de origen homolateral 300/min inducida por aconitina en un corazón canino dañado. A los 5 min de la inyección de esta dosis del fármaco, se restableció el RS con frecuencia de 187/min. Cinco minutos después (sección inferior), reapareció la TV izquierda con frecuencia de 200/min más baja que la inicial. El registro se tomó a 100 mm/s.

En los 18 perros con TV provocada por el daño miocárdico, la primera dosis de 12 mg de adenosina tuvo un efecto igual al de la dosis de 6 mg: el restablecimiento del RS temprano en el 66,67% de los animales.



**Fig. 2.** Acción antiarrítmica de una dosis de 12 mg de sulfato de adenosina en taquicardia ventricular por aconitina, en corazón dañado de perro. Velocidad del papel: 100 mm/s.  
RS: ritmo sinusal; TV: taquicardia ventricular.



**Fig. 3.** Aleteo auricular con frecuencia de 461/min y bloqueo auriculoventricular 2:1, en los registros inmediatos tras la segunda inyección de 12 mg de adenosina, en un perro de 14 kg con daño miocárdico y taquicardia ventricular por aconitina. Velocidad del papel: 100 mm/s.  
BL. AV.: bloqueo auriculoventricular; FL. AUR.: aleteo auricular.



Pero restableció el RS tardío en un mayor número de ellos (el 66,67 frente al 50%).

Por lo que toca a los 4 perros con TV aparentemente espontánea, con la primera dosis de 12 mg de adenosina el RS temprano y fugaz apareció en un experimento (25%) y el tardío en 3 (75%). Con la segunda dosis, el RS temprano y fugaz se registró en 2 experimentos (50%) y el tardío en 3 (75%); la adenosina empleada fue igual a 0,10-0,12 mg/g de miocardio.

### Efectos arritmogénicos

En 5 animales que recibieron 2 dosis de 12 mg de adenosina por TV debida a aconitina, en corazón dañado, se presentaron algunas arritmias supraventriculares. En un animal, como efecto tardío, se originó una taquicardia auricular baja con frecuencia de 207/min. En otro, que tenía una TV derecha por aconitina, como efecto inmediato de la segunda inyección de 12 mg de adenosina, apareció un aleteo auricular con frecuencia de 461/min (fig. 3), que desembocó más tarde en FA. El registro se tomó a 100 mm/s. Hubo también extrasístoles y taquicardia tipo Wolff, como ya señalaron otros autores<sup>20</sup>.

Por otra parte, vale la pena mencionar que otro animal de 14 kg con TV 316/min, por el daño miocárdico, tras la inyección de 12 mg de adenosina mostró un bloqueo ventriculoauricular de segundo grado del tipo 2:1. En el mismo animal, a los 60 min de la inyección de adenosina, con TV de 240/min, apareció un bloqueo ventriculoauricular de segundo grado con períodos progresivos del tipo Luciani-Wenckenbah. Estos hallazgos imprevistos tuvieron un carácter esporádico.

## DISCUSIÓN

### Acción antiarrítmica de la adenosina

Se sabe que la aconitina desencadena arritmias ventriculares mediante la descarga de potenciales disparados (*triggered potentials*) y la adenosina se considera justamente un fármaco activo en contra de tales potenciales<sup>21</sup>.

Por su lado, la acción antiarrítmica de la adenosina, observada cabalmente en 68 (80%) de 85 animales tratados, puede estar relacionada con un efecto depresor del fármaco en el propio automatismo, que pone en marcha el mecanismo de reentrada. Pero ciertos autores<sup>22</sup> opinan que la adenosina puede suprimir las TV debidas a potenciales disparados por sus efectos electrofisiológicos en el miocardio ventricular, relacionados en forma inhibitoria con el sistema adenilciclasa del AMPc. Tal acción antiadrenérgica del fármaco parece constituir la explicación más viable de su eficacia para suprimir, en corazones humanos, las TV inducidas por catecolaminas<sup>23</sup>. Por lo contrario, el hecho de

que la adenosina no logre suprimir las TV debidas a fenómenos de reentrada o de automatismo ectópico podría explicarse por la ausencia de una acción directa de este fármaco en el miocardio ventricular. Sin embargo, el hecho de haber restablecido, en nuestra serie, un RS temprano en el 67% de las taquicardias debidas únicamente al daño miocárdico –tanto en las dosis de 6 mg como en las de 12 mg– haría pensar en su acción beneficiosa también en arritmias ventriculares debidas probablemente a microrreentradas en la periferia del área dañada. Otros autores, por ejemplo el Dr. Josep Brugada, en Maastricht, habían ya señalado la presencia de tales microrreentradas.

Como agente antiarrítmico, la adenosina tiene muchas propiedades inhabituales, en cuanto es un metabolito intermedio con poderosos efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, y de acción rápida y breve. Estos efectos, así como los antiadrenérgicos, constituyen la base de sus propiedades antiarrítmicas en el corazón<sup>24,25</sup>. A éstos, se les ha agregado recientemente la acción activadora del fármaco en los canales del potasio dependientes del adenosintrifosfato (ATP) (canales K-ATP). Estudios de isquemia/reperfusión en corazón de perro han mostrado una acción cardioprotectora de la adenosina, relacionada con la apertura de los canales K-ATP. Esta acción es dependiente de la activación de los receptores de tipo A<sub>1</sub> para la adenosina y es antagonizada por bloqueadores de tales receptores, como la glibenclamida, el 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina y el hidroxidecanoato<sup>24,25</sup>. Estos estudios han renovado el interés acerca de los fundamentos iónicos causantes de las acciones electrofisiológicas de la adenosina en el corazón<sup>26</sup>. Tales acciones son de importancia para el análisis de las propiedades antiarrítmica y arritmogénica del fármaco que nos ocupa.

Aunque la acción de la adenosina en los tejidos cardíacos es de muy breve duración –su vida media fluctúa aparentemente entre 1 y 6 s<sup>27</sup>– el proceso de su degradación o fosforilación a AMP dura unas 2 h o más. Por lo tanto, está justificado pensar que el efecto antiarrítmico temprano y fugaz, observado justo al final de la inyección del fármaco o inmediatamente después, se deba a la propia adenosina. Lo mismo vale para la caída de la presión arterial sistólica, que en general es inmediata y transitoria<sup>28</sup>. Pero el efecto antiarrítmico tardío, entre los 30 y los 60 min después de la administración del fármaco, podría deberse a algún derivado o catabolito con acción más prolongada que la del compuesto original. Por consiguiente, parecería justificado investigar si algunos productos del catabolismo de la adenosina tienen igualmente acción antiarrítmica en las TV experimentales. Esto pese a que alguno, como la inosina, se ha considerado inactivo por ciertos autores<sup>19</sup>.

Se consideró la prueba de  $\chi^2$  como el procedimiento estadístico apropiado para evaluar el efecto de la ade-

nosina en el restablecimiento del RS en nuestra serie de experimentos<sup>29,30</sup>. Este parámetro resultó con un valor alto y una importante significación estadística (tabla 1). Se evidencia así la relación entre la maniobra farmacológica y el restablecimiento del RS. Se muestran paralelamente el indicador de  $\Phi^2$  (o phi de Pearson 1900)<sup>31,32</sup> y el coeficiente de contingencia C (Pearson 1904), que tienen por objeto apreciar mejor el grado de asociación que los liga. Éste es un requisito primordial en el proceso de seguir para otorgarle atributos de evidencia causal.

Por su parte, la acción antiarrítmica de la adenosina en las TV debidas solamente al daño miocárdico, permite pensar que dicha acción pueda efectuarse también en ciertas reentradas.

### Acción arritmogénica y dromotropía negativa de la adenosina

Las taquicardias auriculares, que hemos observado ocasionalmente, se deben con toda probabilidad a reflejos simpáticos estimulados por la adenosina<sup>16</sup>. Cabe mencionar que estudios con técnicas de *patch-clamp* han demostrado que la adenosina activa los canales del potasio de manera semejante a lo que hace la acetilcolina<sup>33</sup>. Tal incremento en la conductancia del potasio acorta la duración de los potenciales de acción de las células miocárdicas auriculares<sup>34</sup>, causa hiperpolarización de éstas y reduce el automatismo de las aurículas. El acortamiento del período refractario de estas células puede explicar la aparición de aleteo auricular, así como el paso del aleteo a fibrilación. Estos efectos de la adenosina en los canales del potasio se producen igualmente en las células del nódulo sinoauricular y en las del nódulo auriculoventricular. En este último, la adenosina reduce de manera importante la conducción auriculoventricular, porque reduce la amplitud y la duración de los potenciales de acción<sup>35</sup>. Estos efectos son más acentuados en las células de la región central del nódulo auriculoventricular<sup>36</sup> y se consideran debidos a la acción directa de la adenosina en la conductancia del K<sup>+</sup>. También su acción indirecta en la corriente de entrada del calcio puede desempeñar un papel importante en ciertas situaciones. Se presentan, pues, bloqueos anterógrados (auriculoventriculares)<sup>37</sup> y, a veces, bloqueos retrógrados (ventriculoauriculares)<sup>38</sup>. La acción de la adenosina en los tejidos infranodulares es más variable.

### Limitaciones del presente estudio

El corto número de experimentos con las dosis altas (12 mg) de adenosina impone, para que se confirmen las inferencias correspondientes, la necesidad de contar con un mayor número de observaciones experimentales. Esto si se quiere comprobar la hipótesis de que el derivado de la adenosina tiene una mayor acción an-

tiarrítmica que el compuesto original, como lo sugieren la mayor frecuencia del RS tardío (tabla 2) y su mayor duración.

## CONCLUSIONES

Los hallazgos obtenidos en la presente investigación permiten llegar a las conclusiones siguientes:

1. La adenosina ejerce acción antiarrítmica tanto en las TV inducidas por actividad eléctrica disparada (debida a la aconitina) como en las mantenidas verosímelmente por microrreentradas en la periferia de unas zonas de daño miocárdico (TV debidas exclusivamente a este último). De hecho, ésta es una inferencia basada en la ausencia de la acción de la aconitina, desencadenante de actividad eléctrica disparada. Tal inferencia, de todos modos, tendrá que comprobarse de manera directa.
2. Hay un efecto antiarrítmico difásico del fármaco: uno temprano y de breve duración; otro tardío y sostenido.
3. Proponemos, como hipótesis de trabajo, que el primero se deba a la propia adenosina de vida media muy corta y el otro a un derivado o catabolito del fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Y, Barche RJ. Adenosine. A modulator of the cardiac response to stress. *Circ Res*. 2003;93:691-3.
2. Wieland T, Mittmann C. Regulators of G-protein signalling: multifunctional proteins with impact on signalling in the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*. 2003;97:95-115.
3. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32:73-97.
4. Frolidi L, Belardinelli L. Species dependent effects of adenosine on heart rate and atrioventricular nodal conduction: mechanism and physiological implications. *Circ Res*. 1990;67:960-78.
5. West GA, Isemberg G, Belardinelli L. Antagonism of forskolin effects by adenosine in guinea pig isolated hearts and ventricular myocytes: evidence that adrenergic effects of adenosine are due to inhibition of adenylate cyclase. *Am J Physiol*. 1986;250:H769-H777.
6. Akhtar M. Clinical spectrum of ventricular tachycardia. *Circulation*. 1990;82:1561-71.
7. Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kipp D. Adenosine sensitive ventricular tachycardia. Clinical characteristics and response to catheter ablation. *Circulation*. 1993;87:126-34.
8. Belardinelli L, Lerman BB. Adenosine: cardiac electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14:1672-80.
9. Garrat CJ, Antoniou MJ, Ward DE, Camm AJ. Use of intravenous adenosine in sinus rhythm as a diagnostic test for latent pre-excitation. *Am J Cardiol*. 1990;65:868-73.
10. Rankin AC, Brooks R, Ruskin J, McGovern BA. Adenosine and treatment of supraventricular tachycardia. *Am J Med*. 1992;92:655-64.
11. Di Marco J, Miles W, Akhtar M, Milsterin S, Sharma AD, Platía E, et al. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: Dose ranging and comparison with verapamil. *Ann Intern Med*. 1990;113:104-10.

12. Podrid PJ, Lown B, Zielonka J, Holman BL. Effect of acetyl strophantidin on left ventricular function and ventricular arrhythmia. *Am Heart J*. 1984;107:882-7.
13. Rosen MR, Danilo P, Weiss RM. Actions of adenosine on normal and abnormal impulse initiation in canine ventricle. *Am J Physiol*. 1983;244:H715-H21.
14. Josephson ME, Almendral JM, Buxton AE. Mechanisms of ventricular tachycardia. *Circulation*. 1987;75 Supl III:41-7.
15. DiMarco JP. Electrophysiology of adenosine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1990;1:340-8.
16. Belardinelli L, Shryock JC, Pelleg A. Cardiac electrophysiologic properties of adenosine. *Cor Art Dis*. 1992;3:1122-6.
17. Rodríguez Castellanos TJ, Iturralde Torres P, De Micheli A, Ramírez Isunza JM, Ramírez JC, Corona Sapien C, et al. Respuesta de la taquicardia ventricular a la administración de adenosina. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1994;64:445-54.
18. Matsuda K, Hoshi T, Kameyama S. Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog. *Jpn J Physiol*. 1959;9:419-29.
19. Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. *Circulation*. 1991;83:1499-509.
20. Alegret JM, Viñolas X, Palazón O, Vernis JM, Ferrer A, Oter R. Preexcitación intermitente tras administración de adenosina. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1132-5.
21. Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP. Adenosine-sensitive ventricular tachycardias. Evidence suggesting AMP-mediated triggered activity. *Circulation*. 1986;74:270-80.
22. Griffith MJ, Linker NJ, Ward DE, Camm AJ. Adenosine in diagnosis of broad complex tachycardias. *Lancet*. 1988;1:672-5.
23. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32:73-97.
24. Yao Z, Gross GJ. Glibenclamide antagonizes adenosine A1 receptor mediated cardioprotection in stunned canine myocardium. *Circulation*. 1993;88:235-44.
25. Yao Z, Gross GJ. The ATP-dependent potassium channel: an endogenous cardioprotective mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Supl 4:28-34.
26. Belardinelli L, Shryock JC, Song Y, Wang D, Srinivas M. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J*. 1995;9:359-65.
27. Möser GM, Schrader J. Half-life of adenosine in human blood. Effects of dipyridamole. *Pflüger Arch*. 1986;407:S37.
28. De Micheli A, Iturralde Torres P, Pastelín G. Adenosina en taquicardias ventriculares inducidas. Memorias del XX Congreso Mexicano de Cardiología. Mérida, Yucatán, 1-5 de noviembre de 1997. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1997;67 Supl 1:224.
29. Fleis JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: John Wiley & Sons; 1981.
30. Siegel S. *Estadística no paramétrica*. 3.<sup>a</sup> ed. México: Ed. Trillas; 1990. p. 65.
31. Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that can be reasonably supposed to have arisen from the random sampling. *Philos Mag*. 1900;50:157-75.
32. Navarro RF. *Introducción a la Bioestadística. Análisis de variables binarias*. México: McGraw Hill; 1988. p. 36-7.
33. Pelleg A, Porter RS. *Pharmacology of adenosine*. *Pharmacotherapy*. 1990;10:157-74.
34. Haines DE, Lerman BB, DiMarco JP. Intravenous adenosine shortens atrial refractoriness in man. *Circulation*. 1988;78 Suppl II:153.
35. Clemo HF, Belardinelli L. Effect of adenosine on atrioventricular conduction. I. Site and characterization of adenosine action in the guinea pig atrioventricular node. *Circ Res*. 1986;59:427-36.
36. Belardinelli L, Pelleg A. Cardiac electrophysiology and pharmacology of adenosine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1990;1:327-39.
37. Guevara Valdivia ME, Iturralde Torres P, De Micheli A, Huerta Hernández Y, Colín Lizalde L, González Hemosillo JA. Utilización de la adenosina para evidenciar bloqueo auriculoventricular paroxístico como causa de síncope. *Arch Cardiol Mex*. 2002;72:227-32.
38. Belardinelli L, West GA, Clemo SHF. Regulation of atrioventricular node function by adenosine. En: Becker B, Gerlach E, editors. *Topics and perspectives of adenosine research*. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 334-55.