

## Adenosina induce arritmias ventriculares en corazones con miocardiopatía chagásica crónica

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

<sup>a</sup>Unidad de Bioquímica. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto. Venezuela.

<sup>b</sup>Unidad 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](http://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 isquémicas<sup>1</sup>, que originarían un aumento en las concentraciones de adenosina, cuyos efectos cardiovasculares están mediados por receptores acoplados a proteínas G<sup>2</sup>.

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 sostenida<sup>3</sup>. En niños y adultos con síndrome de QT prolongado, ha inducido taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes* (TP)<sup>4</sup>.

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 largo<sup>5</sup> y complejos de ventriculares prematuros de acoplamiento temprano (fenómeno R sobre T) y tardío<sup>6</sup>. 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 O<sub>2</sub> y un 5% de CO<sub>2</sub> 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  $\chi^2$ . Se consideró significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

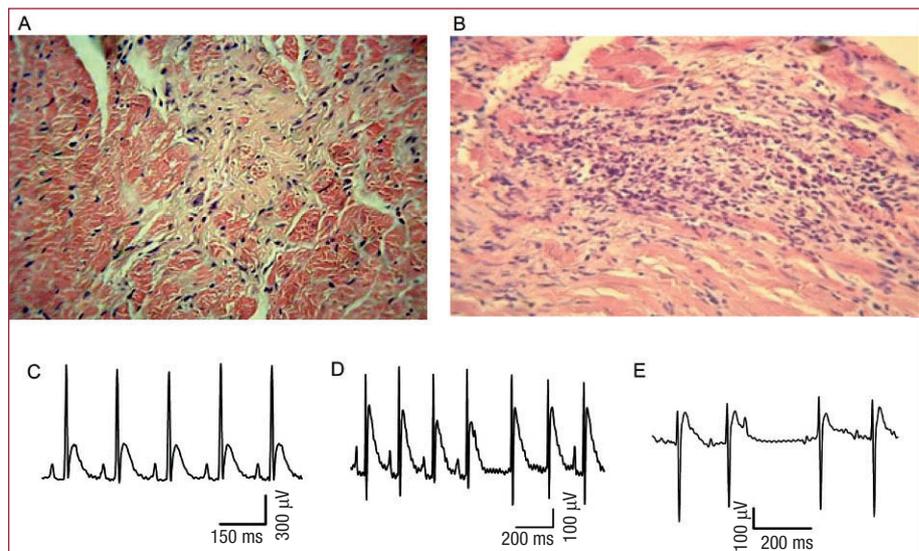
Los electrocardiogramas realizados con anestesia con pentobarbital, antes del montaje de la preparación de Langendorff, mostraron en 5 ratas chagásicas trastornos del ritmo (extrasístoles nodales) y de conducción (bloqueos AV y fasciculares). Las ratas controles (n = 3) sólo mostraron variabilidad RR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



Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3014001>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3014001>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)