

# Corrientes iónicas y dinámica de la fibrilación ventricular

Javier Moreno<sup>a,b</sup>, Mark Warren<sup>b</sup> y José Jalife<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Arritmias. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

<sup>b</sup>Institute for Cardiovascular Research. SUNY Upstate Medical University. Syracuse. New York. Estados Unidos.

La fibrilación ventricular es la causa principal de muerte súbita cardíaca. A diferencia de otras arritmias, en general se ha considerado farmacológicamente inabordable, dado que parece una sucesión de innumerables frentes eléctricos descoordinados que circulan de manera caótica desde su inicio. Durante varias décadas, su prevención se centró básicamente en la supresión de las extrasístoles ventriculares que pudieran precipitarla. Este enfoque terapéutico se tradujo en pésimos resultados clínicos. En la última década, gracias a los conceptos de la teoría de propagación de ondas en medios no lineales, la visión global de la fibrilación ventricular ha cambiado de manera radical. Se ha demostrado que la fibrilación está mediada por reentradas funcionales con forma helicoidal que rotan siguiendo una dinámica determinada por su pivote organizativo o rotor. Estos rotores se comportarían como el centro que genera los múltiples frentes de activación eléctricos. Los rotores, a su vez, están condicionados por las propiedades electrofisiológicas del miocardio, determinadas por la dinámica de las diferentes corrientes iónicas. Así, recientemente se han publicado numerosos trabajos experimentales y de simulación sobre el papel que desempeña cada corriente en la dinámica de los rotores y se han analizado los efectos de su bloqueo mediante antiarrítmicos. Esta revisión detalla los hallazgos de los principales trabajos publicados, así como los análisis teóricos que describen sus autores. De estos trabajos se desprenden nuevos enfoques terapéuticos farmacológicos que buscarían evitar no ya el latido desencadenante, sino el propio mantenimiento de la fibrilación.

**Palabras clave:** *Fibrilación. Iones. Antiarrítmicos.*

Los dos primeros autores contribuyeron por igual a la realización del manuscrito.

Javier Moreno está financiado por una beca de la Sociedad Española de Cardiología (formación en investigación posresidencia, 2001) y una beca FIS/Fulbright 2002. Este trabajo está financiado en parte por el National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (PO1-HL39707 y R01-HL60843)

Correspondencia: Dr. J. Jalife.  
Institute for Cardiovascular Research. SUNY Upstate Medical University.  
766 Irving Avenue. Syracuse, NY 13210, Estados Unidos.  
Correo electrónico: jalifej@upstate.edu

## Ionic Currents and Ventricular Fibrillation Dynamics

Ventricular fibrillation is the principal immediate cause of sudden cardiac death. Yet, in contrast to other arrhythmias, ventricular fibrillation is considered to be inaccessible to pharmacologic therapy because of its characteristic and apparently never-ending disarray of electrical waves that seem to propagate chaotically throughout the ventricles. Its prevention has historically been focused on the suppression of ventricular ectopy, with the idea of eliminating potential triggers of fibrillation, which from a clinical standpoint has proven to be detrimental. During the last decade, the application of the theory of wave propagation in non-linear excitable media to the study of cardiac fibrillation has led to a dramatic increase in our understanding of its mechanisms. It is now clear that fibrillation is generated and maintained by rotors that gyrate at exceedingly high frequencies. From such rotors emanate spiral waves of excitation that propagate throughout the myocardium in very complex ways. Among the most important factors that determine rotor dynamics are the electrophysiological properties of the ventricular cells, established by their underlying transmembrane ionic currents. Thus, in recent years, studies have focused on the roles played by specific ionic mechanisms and their modulation by antiarrhythmic drugs in ventricular fibrillation dynamics. This review article summarizes the main findings of such studies, which pave the way for a better understanding of fibrillation, and for the development of new pharmacological approaches that aim to prevent rotor formation and maintenance rather than to suppress the triggering ectopic event.

**Key words:** *Fibrillation. Ions. Antiarrhythmics agents.*

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

## INTRODUCCIÓN

Históricamente, la prevención de la muerte súbita por fibrilación ventricular (FV) se centró en la supresión de las ectopias ventriculares<sup>1,2</sup>. Esta supresión se logra mediante antiarrítmicos, que disminuyen la velo-

## ABREVIATURAS

FA: fibrilación auricular.  
 FV: fibrilación ventricular.  
 PA: potencial de acción.  
 TTX: tetrodotoxina.  
 TV: taquicardia ventricular.

cidad de conducción o que prolongan la duración del potencial de acción (PA) celular. Sin embargo, estudios clínicos muestran la aparente paradoja de que la efectiva disminución farmacológica de las ectopias no se asocia a una clara mejoría de la supervivencia<sup>3-5</sup>, incluso en muchos casos la empeora<sup>6-9</sup>. Por el contrario, fármacos que no han mostrado claramente su eficacia en la supresión de las ectopias ventriculares, como los antagonistas de los receptores betaadrenérgicos, sí han obtenido beneficio en la prevención de la muerte súbita<sup>10,11</sup>. Así, los resultados clínicos con fármacos antiarrítmicos muestran que las predicciones teóricas o experimentales exclusivamente electrofisiológicas celulares y de prevención de ectopias no son suficientes para encontrar una aproximación farmacológica válida y definitiva al problema de la muerte súbita por FV.

Recientemente, la investigación sobre muerte súbita se ha reenfocado desde una perspectiva diferente. Interesa conocer los mecanismos de propagación tisular que mantienen las taquiarritmias ventriculares, en especial la FV, más que su inicio. En esta Revista ya examinamos varios conceptos sobre la creación y fragmentación de rotors como modelo de mantenimiento de la FV<sup>12</sup>. En el presente artículo revisaremos los últimos hallazgos publicados sobre las funciones de las diferentes corrientes iónicas en la aparición, organización y mantenimiento de las reentradas espirales que mantienen la FV. Los numerosos resultados experimentales publicados recientemente son difíciles de interpretar y, sobre todo, de integrar en el seno de un único modelo. Además, la diversidad y complejidad de resultados para cada canal iónico, en ocasiones opuestos en el ámbito celular y de propagación tisular, nos indica la dificultad para predecir los efectos clínicos de cualquier fármaco considerado antiarrítmico. En primer lugar, revisaremos unos conceptos generales sobre los rotors que mantienen la FV y, posteriormente, describiremos las alteraciones que en ellos crea la modificación de las principales corrientes iónicas. Una terapia antiarrítmica eficiente requiere la comprensión de los mecanismos iónicos que determinan la dinámica de dichos rotors ya que, en última instancia, condicionan su formación y mantenimiento o su terminación.

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE REENTRADAS EN FIBRILACIÓN VENTRICULAR

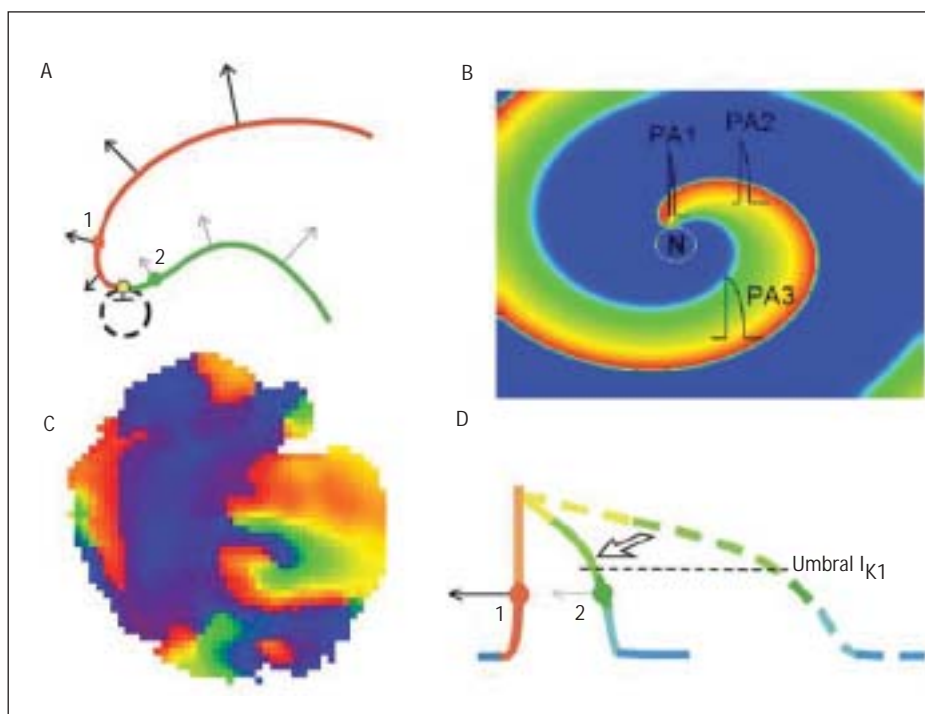
Se ha demostrado ampliamente que los rotors son el motor de la actividad eléctrica en las taquicardias ventriculares por reentrada y FV<sup>13-15</sup>. Winfree<sup>16</sup> definió como «rotor» a la rotación estable de reacción y difusión que rodea a un pivote. Estos pivotes o «singularidades de fase» se crean tras la rotura de un frente de onda al encontrarse en su propagación con tejido refractario o un obstáculo anatómico. En ese punto de rotura, el frente de propagación se curva y enlentece hasta llegar a converger con su propia cola de refractariedad, creándose un rotor de activación (fig. 1A). Los rotors ocurren en cualquier medio excitable, químico o biológico, que exhiba frentes de ondas de dinámica no lineal<sup>17</sup>. Del rotor irradia un frente de onda curvilíneo, con la forma geométrica de una espiral de Arquímedes, hacia el medio excitable en el que ocurre (fig. 1B). Analizando los cambios de voltaje tisular cardíacos con sistemas de registro óptico de alta resolución<sup>13,14</sup> (fig. 1C) se observa que el pivote, en su rotación, genera una trayectoria alrededor de un núcleo organizativo (figs. 1 A y B).

La excitabilidad y refractariedad del medio determinan la dinámica de los rotors<sup>18</sup>. La excitabilidad condiciona la velocidad del frente en su propagación alrededor del núcleo y, con ella, la frecuencia de rotación. Asimismo, determina el radio del núcleo al condicionar el valor crítico de curvatura del vértice de la espiral e impedir la propagación hacia su interior (fig. 1A). La refractariedad total en el vértice de la reentrada está definida por la suma de la duración del PA de las células recién despolarizadas, refractariedad absoluta, más la franja de baja excitabilidad que la segunda, refractariedad relativa. Ambas establecen el estado del tejido que precede al frente de onda reentrante en las inmediaciones del núcleo. Así, la refractariedad también modula la excitabilidad del tejido en el vértice de la espiral, condicionando la frecuencia y el tamaño del núcleo del rotor<sup>18,19</sup>. Aparte, otro factor que podría también condicionar la frecuencia de la reentrada sería la presión intracavitaria durante la FV<sup>20</sup>.

### Dinámica del núcleo

El núcleo de la espiral es el centro propulsor que determina la evolución y la dinámica del rotor. Mediante simulaciones<sup>21,22</sup> se ha demostrado que está compuesto por músculo excitable que permanece inactivo porque el frente de onda no llega nunca a invadirlo<sup>18</sup> (fig. 1A). El bloqueo en torno al núcleo necesario para la existencia de la reentrada es secundario a la gran curvatura local del frente. Ésta crea una desproporción entre la baja carga de sodio despolarizadora suministrada por el vértice del frente y el tejido en reposo del núcleo que absorbe esa carga sin llegar a despolarizarse por completo. La curvatura del frente dependerá de la excitabilidad del medio. La excita-

**Fig. 1.** A: Frente (rojo) y cola (verde) en la vecindad del núcleo (círculo punteado negro) de un rotor. La velocidad de propagación del frente (flechas negras) disminuye al aproximarse al vértice. En el vértice o singularidad de fase (círculo amarillo) se produce bloqueo de conducción debido a que la gran curvatura causa una excesiva desproporción entre la carga despolarizadora del frente y el tejido inexcitado circundante. La singularidad de fase pivota alrededor del núcleo que se mantiene en estado excitable. Los números 1 y 2 corresponden a puntos del frente y la cola, respectivamente, cercanos al núcleo. B: onda de excitación reentrante obtenida mediante una simulación numérica (modelo iónico celular Luo-Rudy). El frente se muestra en rojo, la cola en verde y el tejido en reposo en azul. El frente de onda sigue una trayectoria espiral cuya curvatura aumenta a medida que se acerca al centro. El círculo punteado delimita el núcleo (N). PA1 representa un potencial de acción de muy breve duración cercano al núcleo. Esta



duración aumenta progresivamente a mayor distancia del núcleo, como muestran PA2 y PA3. C: fotograma de un rotor localizado en el ventrículo izquierdo de un corazón aislado de cobayo. Tomada de Samie et al<sup>61</sup>. D: potencial de acción (línea continua) en las inmediaciones del núcleo. Su repolarización prematura es debida al fuerte efecto electrónico del núcleo no despolarizado (flecha inclinada). Tras alcanzarse el voltaje umbral de activación de  $I_{K1}$ , esta corriente repolariza la membrana hasta potenciales de reposo. En este esquema, el frente y la cola se propagan hacia la izquierda regidos por mecanismos iónicos independientes (flecha negra y flecha gris). El PA en línea discontinua corresponde a condiciones de propagación no reentrante. La escala de colores representa la misma secuencia de las fases del PA que los paneles B y C.

bilidad, a su vez, está mediada por la relación entre corriente despolarizadora de sodio ( $I_{Na}$ ) y corriente repolarizadora de potasio rectificadora ( $I_{K1}$ ). La primera suministra ingentes cargas de sodio que despolarizan la membrana y condicionan la velocidad de propagación. La segunda estabiliza el potencial de membrana desalojando potasio intracelular durante las fases 3 y 4 del PA. Así,  $I_{K1}$  crea un continuo efecto repolarizador que lucha contra la llegada de sodio desde células despolarizadas contiguas. A mayor  $I_{Na}$  y menor  $I_{K1}$ , mayor excitabilidad del medio.

Por otra parte, en las inmediaciones del núcleo los PA son muy cortos, prolongándose al alejarnos, lo que coincide con una propagación más lineal del frente (fig. 1 B y D). Beaumont et al<sup>21</sup> demostraron numéricamente que dicho efecto se debe a interacciones electrotonicas entre el núcleo y el tejido adyacente.

### Fragmentación del frente

Durante la FV existe un continuo desplazamiento y fragmentación periférica de la actividad reentrante, responsable de la turbulencia electrocardiográfica. Existen diversos mecanismos que propician la fragmentación del frente reentrante. Clásicamente se sugirió que la heterogeneidad intrínseca de las propiedades electrofisiológicas

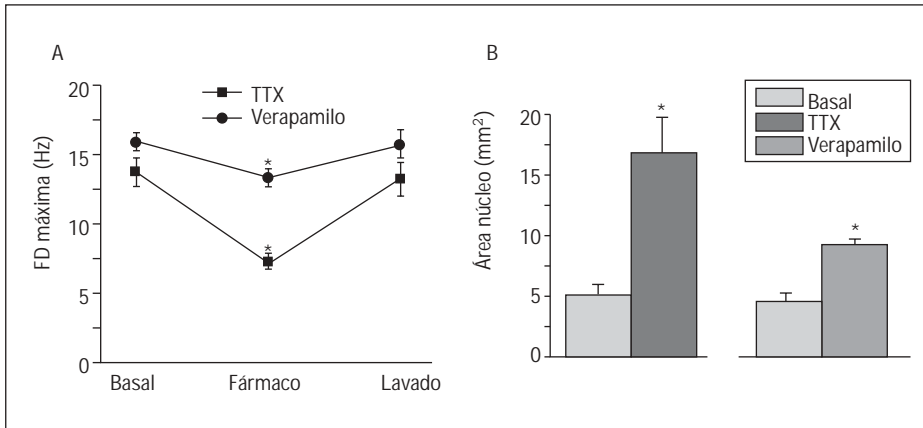
del miocardio<sup>23</sup> es el principal mecanismo de rotura de frentes de onda. Hace poco se han propuesto como mecanismo de fragmentación los fenómenos de restitución del PA y de la velocidad de conducción<sup>24</sup>. Sus defensores sugieren que las elevadas frecuencias de la FV condicionan cambios dinámicos en las duraciones de los PA que predisponen a la continua creación y fragmentación aleatoria de las ondas<sup>25,26</sup>.

Nuestro grupo defiende que la FV es el resultado de un número muy limitado de rotores tridimensionales que permanecen relativamente estables y que giran a altas frecuencias. La complejidad electrocardiográfica sería el resultado del desplazamiento de los rotores<sup>27</sup> o de la propagación fragmentaria (*conducción fibrilatoria*) de las ondas que emanan de los rotores hacia tejidos en grados variables de recuperación, pero no por rotura del rotor principal<sup>28</sup>.

## CORRIENTES IÓNICAS Y FIBRILACIÓN VENTRICULAR

### Corriente de sodio ( $I_{Na}$ )

Esta corriente desencadena el PA mediando la masiva y rápida entrada de sodio. Su activación ocurre tras



**Fig. 2.** Efectos del bloqueo de sodio con tetrodotoxina (TTX) y calcio (verapamil) sobre la dinámica de la fibrilación ventricular (FV). A: cambios en la frecuencia dominante (FD) máxima. B: aumento del área del núcleo. \*Cambios con significación ( $p < 0,05$ ) respecto a valores basales.

la despolarización inicial creada electrotónicamente desde las células despolarizadas contiguas<sup>29</sup>. Los canales de sodio determinan de manera significativa la excitabilidad del medio y la velocidad de conducción del frente de onda. Así, el bloqueo de  $I_{Na}$  reduce la excitabilidad, disminuyendo proporcionalmente la velocidad de propagación del frente.

El estudio de esta corriente en la FV se ha realizado sobre todo mediante el análisis del efecto de sus antagonistas. Nuestro laboratorio<sup>30</sup> analizó el efecto de la depresión de la excitabilidad en la dinámica de rotadores en corazones aislados de conejo. La administración de tetrodotoxina (TTX), antagonista potente, selectivo y reversible de estos canales<sup>31</sup>, organizaba la FV, disminuyendo su frecuencia (fig. 2A) y el número de fragmentos de onda. Asimismo, triplicó el área del núcleo del rotor (fig. 2B). Sugerimos que la menor excitabilidad reduce el grado de curvatura a la cual se produce bloqueo en el núcleo, lo que se traduce en un aumento de su perímetro<sup>32,33</sup>. Al incrementarse su tamaño, baja la frecuencia de rotación de la espiral que mantiene la FV, facilitando la conducción 1:1 y disminuyendo el grado de fragmentación periférica.

Con procainamida se obtuvieron resultados similares en un modelo canino<sup>34</sup>. Sin embargo, sus autores justifican la disminución de la fragmentación de las ondas por un aplanamiento de la curva de restitución de la duración del PA, inducida por la perfusión de procainamida.

Durante la isquemia global secundaria a un episodio de FV, se produce un bloqueo parcial de  $I_{Na}$  por reducción del potencial de membrana de las células isquémicas<sup>35</sup>. En este contexto, se ha señalado que los canales de calcio más lentos podrían ser los principales responsables de mantener la actividad eléctrica durante FV<sup>36</sup>, debido a la inactivación de  $I_{Na}$ <sup>35</sup>. Sin embargo, un estudio con microelectrodos intracelulares demostró *in vivo* que durante FV, la TTX sigue disminuyendo la velocidad de la fase ascendente del PA, y en mayor grado que diltiazem<sup>37</sup>. En el mismo trabajo se observó que tanto el bloqueo aislado de  $I_{Na}$  como el de

la corriente lenta de calcio no bastaban para terminar la FV, y se concluyó que ambos canales pueden sostener reentradas manteniendo la FV.

En un modelo de isquemia regional aguda en corazón aislado de conejo, la administración previa de TTX impidió la inducción de FV<sup>38</sup>. Esta protección fue atribuida a que la TTX aumentó el período refractario ventricular posrepolarización por retraso en la reactivación de los canales de sodio bloqueados para la propagación de un nuevo impulso<sup>35</sup>. Este efecto antifibrilatorio podría justificar la eficacia de la lidocaína en el seno de la FV recurrente en las primeras horas del infarto.

Sin embargo, un estudio de simulaciones de reentrada sugirió que la reducción farmacológica de la disponibilidad de sodio aumenta la vulnerabilidad a las reentradas por aumento de la refractariedad posrepolarización<sup>39</sup>. Este incremento crea un sustrato proarrítmico<sup>39,40</sup> que los autores consideran que justifica los deletéreos hallazgos clínicos con antiarrítmicos de clase I en la prevención de la muerte súbita. Este aumento de la vulnerabilidad era especialmente significativo con los de clase Ic, por sus especiales características farmacodinámicas, al incrementarse la vulnerabilidad al bloqueo unidireccional ante extrasístoles precoces. Estos bloqueos de propagación facilitarían la aparición de arritmias por reentrada.

### Corriente de calcio

La duración del PA está subordinada en parte al efecto despolarizador de la entrada de calcio durante las fases 1 y 2 del PA. La corriente lenta de calcio ( $I_{Ca,L}$ ) permite la entrada de cargas positivas a un ritmo más lento que las de sodio, pero más sostenido en el tiempo, debido a su lenta inactivación<sup>41</sup>. El bloqueo de estos canales produce un acortamiento significativo de la duración del PA<sup>42</sup>. En teoría, esta reducción de la refractariedad miocárdica condicionaría una mayor vulnerabilidad a la FV y un aumento de la frecuencia de rotación en los circuitos de reentrada que la mantuvieran.

Mediante el empleo de verapamilo, Watanabe et al<sup>43</sup> transformaron sistemáticamente FV en taquicardia ventricular (TV). Si sólo consideramos el acortamiento del PA, esta organización de la FV en TV asociada a una clara disminución de la frecuencia de la arritmia resulta paradójica. En el corazón aislado, nuestro grupo encontró que el verapamilo inducía una clara disminución de la fragmentación de ondas y de la aparición de singularidades de fase<sup>44</sup>, así como un significativo descenso de su frecuencia (fig. 2A). Este enlentecimiento de la arritmia no se debía al descenso de la velocidad de conducción sino por aumento del radio del núcleo de la espiral que la mantiene. El verapamilo aumentó significativamente el área del núcleo de la onda espiral, hasta el doble de los valores basales (fig. 2B).

Simulaciones realizadas mediante computadora confirman que la disminución en la corriente de entrada de calcio conlleva un aumento del radio del núcleo de las espirales, aumentando su período de rotación y reduciendo con ello su frecuencia (fig. 3)<sup>44</sup>. Las mayores organización y regularización de la FV tras la administración de verapamilo se justifican por la disminución de la frecuencia de la reentrada principal y el acortamiento de la duración del PA. Ambas facilitan la conducción regional 1:1 y producen un descenso marcado de la fragmentación de ondas. Asimismo, tanto el aumento del perímetro del núcleo como la disminución de la duración del PA tras el empleo de verapamilo estabilizan la reentrada al reducir la migración del rotor, lo que junto a la desaparición de la fragmentación generará un electrocardiograma compatible con TV.

Con el nifedipino se obtuvieron resultados semejantes<sup>45</sup>. El metoxiverapamilo (D600) disminuye la  $I_{Ca,L}$  a dosis bajas; a concentraciones elevadas bloquea no sólo los canales de calcio, sino también los de sodio. Recientemente se ha estudiado el efecto del D600 en la dinámica de la FV a diferentes concentraciones<sup>46</sup>. A dosis bajas convierte la FV en TV de manera sistemática, lo que se asocia a una disminución de la frecuencia dominante de la reentrada, de forma semejante a otros antagonistas de calcio. A dosis altas, al modificar también la excitabilidad, la TV degenera a una nueva FV claramente más lenta<sup>46</sup>.

Algunos autores han invocado la hipótesis de la restitución del PA para explicar estos efectos<sup>26,46</sup>. Se ha observado que el bloqueo de la corriente de calcio induce un aplanamiento de la curva de restitución<sup>26,46</sup>. La modificación de dicha curva haría que los frentes de onda se transmitiesen íntegros al resto del miocardio, sin fragmentarse, lo que justificaría el aumento en la organización espaciotemporal de la arritmia en su transformación a TV. Sin embargo, esta teoría no explica con claridad la significativa reducción de la frecuencia de la reentrada.

El efecto principal de la administración aguda de amiodarona intravenosa es de tipo antagonista del calcio<sup>47</sup>. Así, no sorprende un estudio experimental en el

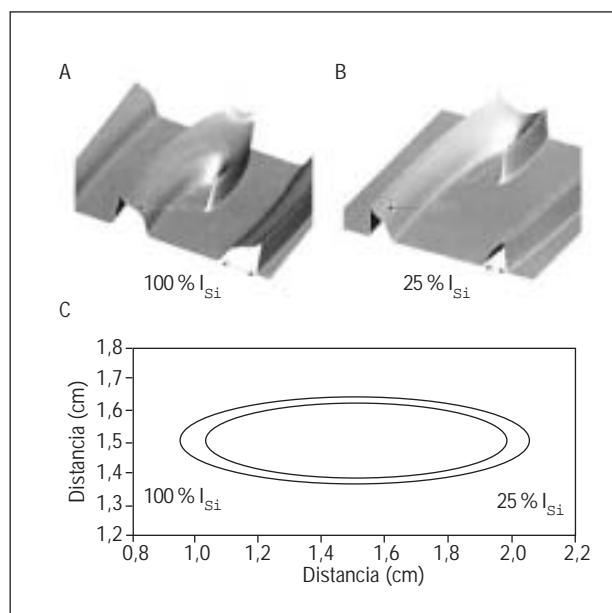


Fig. 3. Modelo anisotrópico de Luo-Rudy que simula actividad reentrante sostenida. Se muestra el efecto de la reducción de la corriente de entrada lenta ( $I_{si}$ ) sobre el tamaño del núcleo y el período de rotación. A: representación tridimensional de una onda reentrante bajo condiciones control ( $I_{si} = 100\%$ ). El período de rotación es de 133 ms y el tamaño del núcleo, para un isopotencial de  $-30$  mV, es de  $17,5$  mm<sup>2</sup>. B: tras reducir  $I_{si}$  un 75% respecto a la situación control, el núcleo aumentó hasta  $23,5$  mm<sup>2</sup> (isopotencial,  $-30$  mV) y el período de rotación pasó a 148 ms. C: comparación del tamaño del núcleo a  $I_{si} = 100\%$  y a  $I_{si} = 25\%$ . Tomada de Samie et al<sup>44</sup>.

que su infusión en un modelo de corazón aislado porcino en FV disminuyó la frecuencia de la arritmia e incrementó el grado de organización, así como el tamaño del núcleo de las reentradas<sup>48</sup>.

Al contrario que los hallazgos de nuestro grupo, Chorro et al<sup>49</sup> encontraron que el verapamilo producía una significativa aceleración de la frecuencia dominante, así como una disminución en el área estimada de los núcleos de reentrada. Entre ambos estudios existen varias diferencias metodológicas que hacen difícil la comparación. Por una parte, el grupo de Chorro empleó un menor número de canales de registro y dosis de verapamilo significativamente más bajas, en algunos casos hasta 10 veces menores. Por otra parte, se centró en el registro de frecuencias dominantes medidas a los 30 s de la inducción de FV en un corazón previamente tratado con verapamilo. En nuestro estudio, la administración de verapamilo y la posterior captación de las imágenes de cartografía óptica se realizaron transcurridos más de 5 min desde la inducción de FV, con el fin de analizar los resultados en una fase de equilibrio.

## Canales de potasio

Las corrientes de salida de potasio no se activan de forma homogénea, sino que dependen del voltaje de la

membrana y de sus heterogéneas cinéticas de activación y recuperación. En las fases iniciales de la repolarización, la corriente  $I_{To}$ , de rápida activación y desactivación, inicia la repolarización. Posteriormente, la activación más tardía de la corriente rectificadora media la salida de potasio. Por último, a medida que la membrana se repolariza aumenta el potente componente de salida de la corriente  $I_{K1}$ , restaurando rápidamente el potencial de membrana a sus valores basales que pasa a ser, en condiciones de reposo, el único canal de potasio abierto.

### Corriente rectificadora tardía ( $I_K$ )

La corriente rectificadora tardía está determinada en el ventrículo por la suma de las corrientes de salida de potasio rápida ( $I_{Kr}$ ) y lenta ( $I_{Ks}$ ), denominadas así en función de su cinética de activación. La mayoría de los fármacos antiarrítmicos de clase III bloquean principalmente la corriente  $I_{Kr}$ . La dependencia del tiempo de su activación hace que no sean buenos candidatos para justificar las muy breves duraciones de PA en el núcleo de las reentradas<sup>22</sup>.

Numerosos estudios han descrito modificaciones en la vulnerabilidad o la dinámica de las taquiarritmias mediante el empleo de fármacos antagonistas  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ . Los fármacos dofetilide y azimilide han demostrado en modelos animales disminuir la probabilidad de aparición espontánea de FV en el seno de isquemia prolongada<sup>50,51</sup>. El fármaco tedisamil, bloqueador  $I_K$  e  $I_{To}$ , incrementó la organización espaciotemporal y enlenteció la FV en un modelo canino<sup>52</sup>. Se han registrado resultados semejantes con el antagonista de la corriente  $I_{Kr}$ , E4031<sup>53</sup>, azimilide<sup>54</sup> y sotalol<sup>49</sup>. Estos estudios sugerirían que el incremento de la duración del PA condiciona la dinámica de la FV hacia una mayor organización y enlentecimiento. Sin embargo, lo opuesto, el acortamiento del PA secundario al bloqueo de la corriente de calcio, también reduce la frecuencia y organiza de forma espaciotemporal la FV.

En esta línea de contradicción destaca un trabajo que estudió el efecto del bretilio en la dinámica de la FV<sup>25</sup>. Este fármaco regularizaba la FV hasta transformarla en TV o terminarla. Asociando cromakalima, un agonista  $I_{K-ATP}$ , contrarrestaron el alargamiento del PA inducido por bretilio y siguieron encontrando idénticos resultados. Los autores justifican este efecto del bretilio por la modificación de la curva de restitución, que favorece la conducción homogénea sin fragmentaciones. Sin embargo, esto contradice otro estudio del mismo grupo de autores, en el que la duración del PA parecía desempeñar un papel esencial en la dinámica de la FV<sup>55</sup>. Sin embargo, estos resultados y conclusiones, aunque interesantes, deben considerarse preliminares, ya que los experimentos con bretilio requieren ser repetidos, y sus resultados evaluados y confirmados por otros laboratorios.

### Corriente de potasio dependiente de ATP ( $I_{K-ATP}$ )

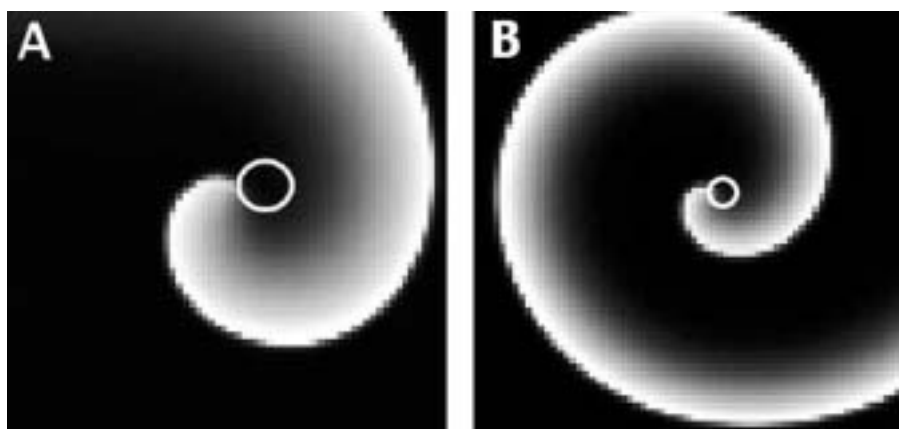
Esta corriente está mediada por canales de potasio que se activan ante la depleción intracelular de ATP, como ante la isquemia o el estrés metabólico, acortando el PA. La administración de activadores de  $I_{K-ATP}$  se ha empleado para analizar el efecto del incremento de la corriente de salida de potasio en la dinámica de la FV.

La activación farmacológica de  $I_{K-ATP}$  con pinacidil<sup>56</sup> o nicorandil<sup>57</sup> aumenta la vulnerabilidad a fibrilar. En un modelo con tejido ventricular canino aislado<sup>55</sup>, la cromakalima, activador de  $I_{K-ATP}$ , acortó la duración del PA e incrementó la susceptibilidad a la reentrada y su estabilización. Sin cromakalima, las espirales desparecían rápidamente al desplazarse y alcanzar los bordes del tejido. Al reducir la duración del PA, este fármaco disminuye la probabilidad de que se produzcan interacciones entre el frente de la onda y su cola, reduciendo el desplazamiento de los rotors por el tejido y estabilizándolos. Asimismo, acelera la frecuencia de las reentradas al disminuir el área del núcleo del rotor. Sin embargo, los autores no explican con claridad la relación causa-efecto entre el acortamiento del PA y la disminución del perímetro del núcleo.

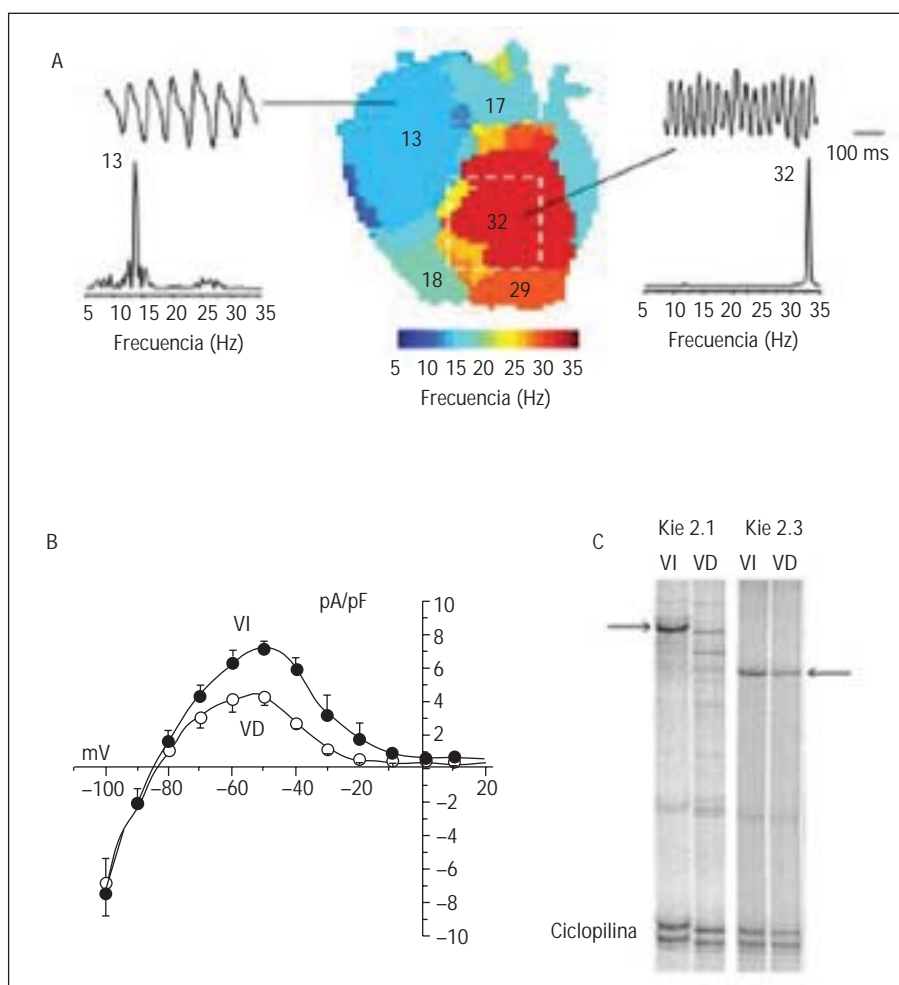
Resulta paradójico que el acortamiento del PA sea capaz de contraer el núcleo, aun cuando la excitabilidad no se modifique, ya que el diámetro del núcleo depende básicamente de la excitabilidad del medio y del radio de curvatura del frente<sup>58</sup>. En la figura 4 sugerimos un posible mecanismo. El vértice curvo del frente de onda que circula en el perímetro del núcleo es un punto («singularidad de fase») caracterizado por la convergencia de todas las fases del PA. A medida que la distancia del núcleo se incrementa, dichas fases se separan de manera progresiva, lo que resulta en un cambio continuo de la longitud de onda. Como la longitud de onda en la punta es mínima y su frente es extremadamente curvo, el rotor tenderá a seguir una trayectoria circular o elíptica, cuyo diámetro estará condicionado por la presencia de tejido con la suficiente excitabilidad. Si la longitud de onda aumenta rápidamente del centro a la periferia, la cola refractaria forzará al rotor a seguir una trayectoria más abierta (fig. 4A). Sin embargo, cuando se reduce farmacológicamente la duración del PA habrá más tejido excitable en la cercanía del frente, y tanto la trayectoria del rotor como el perímetro del núcleo serán más cortos (fig. 4B).

### Corriente rectificadora ( $I_{K1}$ )

Los canales de potasio rectificadores de entrada ( $Kir2.x$ ) son responsables de la corriente  $I_{K1}$  y están implicados en la despolarización, la repolarización y en la fase de reposo del PA cardíaco. Presentan una gran permeabilidad al potasio a voltajes cercanos a los



**Fig. 4.** Simulaciones por ordenador de propagación reentrante en 2 casos con mayor (A) y menor (B) longitud de onda. Con un círculo blanco se señala el perímetro del núcleo.

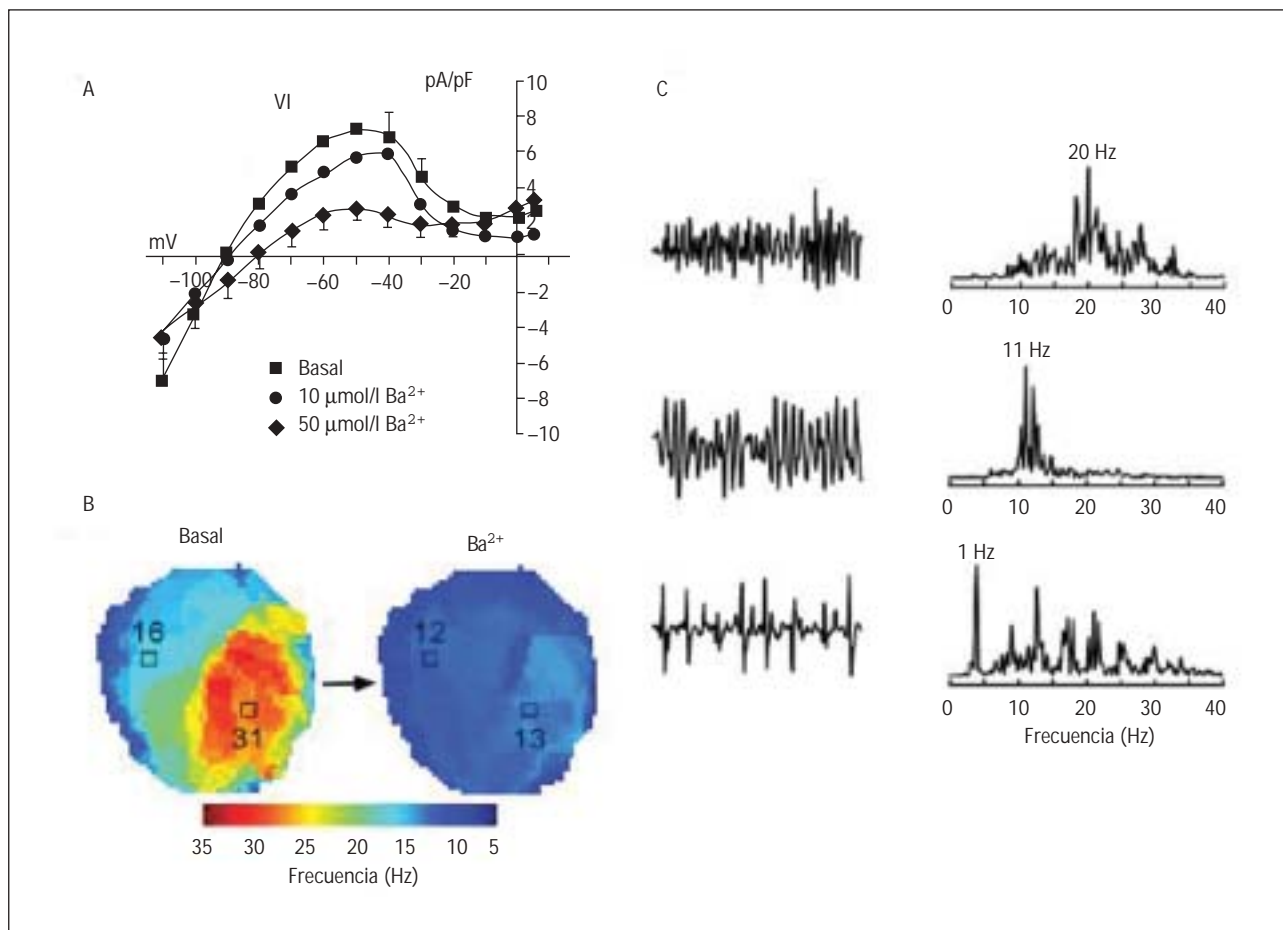


**Fig. 5.** Correlación entre frecuencias dominantes durante la fibrilación ventricular (FV) y la distribución ventricular de  $I_{K1}$  en corazones de cobaya. A: mapa de frecuencias dominantes, cara anterior cardíaca. Los números indican la frecuencia dominante local (véase escala de colores). Se muestran también 2 señales fluorescentes obtenidas en un píxel de ventrículo izquierdo (VI) y otro en ventrículo derecho (VD) con sus respectivas transformadas de Fourier y frecuencias dominantes. B: perfiles de rectificación promedios de  $I_{K1}$  medidos en VI y VD que muestran claramente un mayor grado de rectificación en el VD. C: bandas que muestran los valores de ARNm de las proteínas Kir2.1 y Kir2.3 en el VI y VD en un solo corazón, obtenidas mediante técnica RPA. Se muestra una mayor presencia de ambas proteínas en el VI. Tomadas de Samie et al<sup>61</sup> y Warren et al<sup>62</sup>.

de reposo, lo que les confiere la propiedad de definir y mantener el potencial de reposo<sup>59</sup>. Estos canales presentan la capacidad de rectificar, es decir, permitir a los voltajes negativos una corriente de entrada mucho mayor que la de salida a potenciales más positivos. Esta característica los mantiene cerrados durante la meseta del PA, abriéndose durante las últimas fases de

la repolarización<sup>59</sup>. La rectificación se logra mediante un bloqueo dependiente de voltaje por la interacción entre el magnesio intracelular y las poliaminas putrescina, espermina y espermidina<sup>59</sup>, con dos residuos en la apertura intracelular del canal<sup>60</sup>.

La importancia de  $I_{K1}$  en la determinación de la dinámica de los rotors llevó a nuestro grupo a analizar



**Fig. 6.** Bloqueo de  $I_{K1}$  y dinámica de la fibrilación ventricular (FV). A: rectificación de  $I_{K1}$  en los miocitos del ventrículo izquierdo de cobaya tras perfusión con 2 dosis de bario. B: mapas promedio de las frecuencias dominantes que muestran cómo la heterogénea distribución en el control se homogeniza tras el bario después de la importante disminución de la frecuencia del rotor principal situado en ventrículo izquierdo. C: electrocardiograma y sus transformadas de Fourier en situación de control y tras el bario, antes y después de la conversión de la FV en una arritmia polimórfica más lenta. Tomadas de Warren et al<sup>62</sup>.

experimentalmente el papel de este canal en la FV. La cartografía óptica de FV en corazones aislados de cobayo mostró una correlación significativa entre la mayor frecuencia de rotación de los rotors en el ventrículo izquierdo (fig. 5A) y la magnitud de rectificación de la corriente  $I_{K1}$  local (fig. 5B)<sup>61</sup>. Esta heterogeneidad en la rectificación de  $I_{K1}$  se debe a una mayor presencia de las proteínas Kir2.1 y Kir2.3 en el ventrículo izquierdo<sup>62</sup> (fig. 5C), que confieren al tejido de esta cámara un perfil rectificador más débil<sup>63</sup>. Mediante simulaciones demostramos que la menor rectificación en el ventrículo izquierdo genera PA más cortos, permitiendo la estabilización de rotors de mayor frecuencia<sup>61</sup>. Por el contrario, la mayor rectificación en el ventrículo derecho tiene la doble consecuencia de que el tejido es más excitable y, a la vez, la duración del PA es mayor. La mayor excitabilidad disminuye el tamaño del núcleo del rotor, lo que sumado a la mayor duración del PA crea un sustrato favorable para que interactúen la cola y el frente de la onda. Esto desestabiliza el rotor,

evitando así que en la cobaya el ventrículo derecho sea capaz de mantener espirales estables a altas frecuencias<sup>61</sup>. Así, la actividad eléctrica de este ventrículo estaría condicionada a la conducción fibrilar que emana de los rotors del ventrículo izquierdo<sup>61</sup>.

Recientemente<sup>62</sup>, para confirmar la hipótesis de la menor rectificación de  $I_{K1}$  en la estabilización de rotors de alta frecuencia en el ventrículo izquierdo de cobaya durante FV, utilizamos diversas concentraciones de bario para bloquear de manera selectiva<sup>64</sup> dicho canal (fig. 6A). Encontramos que el bloqueo de  $I_{K1}$  disminuye las frecuencias de excitación del ventrículo izquierdo (fig. 6B) y aumentan la organización de la FV (fig. 6C). Por el contrario, la frecuencia de excitación del ventrículo derecho se reducía en una extensión mucho menor. Grados elevados de bloqueo convirtieron sistemáticamente la FV en otra arritmia polimórfica de frecuencia mucha menor (fig. 6C). Otros investigadores también mostraron en un modelo canino que el bario aumenta la organización de la FV<sup>65</sup>.



Analizando el efecto teórico, mediante simulación, de los bloqueadores  $I_K$  e  $I_{K1}$  de forma independiente, observamos dinámicas diferentes de rotores para cada canal<sup>22</sup>. El bloqueo parcial de  $I_K$  incrementó la duración del PA en la periferia del rotor, pero no cerca del núcleo. Esto originó múltiples bloqueos de conducción periféricos y la creación de nuevos rotores hasta generar una actividad fibrilatoria desorganizada. El bloqueo parcial (25%) de  $I_{K1}$  modificó la actividad reentrante en la punta de la espiral, desestabilizando el núcleo e induciéndole un desplazamiento continuo, sin generar nuevas espirales. A pesar de conseguir incrementar la duración del PA en la punta de la espiral, la disminución en ese porcentaje de la corriente  $I_{K1}$  no terminó la actividad reentrante.

## ANTIARRÍTMICOS Y FIBRILACIÓN EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Por último, citaremos brevemente la experiencia clínica más relevante con fármacos antiarrítmicos en pacientes en fibrilación. En el seno de la FV, los trabajos comunicados son escasos, con pocos pacientes y en situaciones de fracaso de la desfibrilación eléctrica. Este contexto se asocia a altos grados de isquemia, acidosis y estrés metabólico, por lo que el efecto real de un antiarrítmico en estas condiciones es poco predecible.

En pacientes en FV persistente, el estudio ARREST<sup>66</sup> mostró que la amiodarona mejoraba ligeramente el porcentaje de sujetos reanimados de manera inicial en comparación con placebo. Sin embargo, el 66% de los pacientes tratados con amiodarona, fármaco que bloquea la mayoría de los canales, recibió, además, algún otro antiarrítmico, por lo que extrapolar estos resultados a las corrientes iónicas resulta prácticamente imposible. En otro estudio con una población semejante se comparó la amiodarona frente a la lidocaína. La amiodarona se asoció a una mayor tasa de supervivencia inicial que la lidocaína. A la luz de estos resultados se podría extrapolar que el bloqueo no selectivo de las corrientes, especialmente calcio y potasio, es más efectivo como terapia auxiliar a la desfibrilación que el bloqueo puro de los canales del sodio. Sin embargo, las limitaciones encontradas en el otro estudio se aplican a éste. Por otra parte, la amiodarona no está exenta de efectos electrofisiológicos que pueden llegar a ser fatales<sup>67</sup>.

En condiciones de extrema isquemia y acidosis se produce una importante disminución de la excitabilidad por inactivación de las corrientes de sodio. Así, cualquier reentrada tendrá una muy lenta velocidad de propagación y una amplia brecha excitable<sup>68</sup>. Las medidas farmacológicas que busquen eliminar reentradas prolongando la refractariedad de la cola para que colisione con el frente de activación serán *a priori* muy poco efectivas. Por ello, es poco probable que ninguna modificación farmacológica de la repolarización celu-

lar aporte un beneficio clínico en la FV de minutos de duración.

Por otra parte, citaremos brevemente la experiencia clínica de los agentes antiarrítmicos en el seno de fibrilación auricular (FA) de reciente comienzo, dadas las relativas similitudes con la FV. Existen claras diferencias entre ambas arritmias y en los PA celulares entre aurículas y ventrículos. Sin embargo, la ausencia de isquemia podría dar más nitidez a los resultados que los estudios citados. Las últimas guías de actuación de ACC/AHA/ESC<sup>69</sup> resumen que los fármacos que han demostrado un mayor beneficio en la cardioversión química de la FA reciente son del grupo I: flecainida, propafenona y quinidina. Presentan un menor beneficio la procainamida, la amiodarona, el dofetilide y el ibutilide. El sotalol, los demás bloqueadores beta y los antagonistas del calcio no han demostrado su eficacia para cardiovertir. La pilsicainida, fármaco del grupo Ia, también ha mostrado un claro beneficio en la cardioversión de FA reciente<sup>70</sup>.

Estos datos en FA sugieren que la modificación de la excitabilidad mediada por sodio resulta clínicamente más beneficiosa para terminar la fibrilación que otros planteamientos, como el aplanamiento de la curva de restitución (verapamilo) o un exclusivo alargamiento de la refractariedad (antagonistas selectivos de  $I_K$ ). La disminución de la excitabilidad secundaria al bloqueo parcial de sodio reduce la velocidad de conducción y aumenta el radio de los núcleos de los rotores. Estos dos efectos disminuirían la frecuencia de rotación de las espirales y aumentarían el requerimiento de espacio físico para mantenerse estables, aumentando las probabilidades de terminación por colisión con bordes anatómicos. Todavía no disponemos de estudios clínicos con fármacos modificadores selectivos de la corriente  $I_{K1}$ , que en teoría podrían aportar resultados beneficiosos al modificar tanto la excitabilidad como la refractariedad en el núcleo de los rotores.

## CONCLUSIONES

Hace ya más de 30 años que, por vez primera, se postuló que los rotores son el motor de la actividad eléctrica en la fibrilación<sup>16</sup>. Su amplia demostración en estudios experimentales<sup>13-15,28</sup> ha llevado a un nuevo enfoque en el estudio de las arritmias, basado en la integración del conocimiento de la dinámica de propagación de ondas no lineales con la información más reciente acerca de la biología molecular y la biofísica de los canales iónicos y su regulación. Aunque todavía es muy actual la controversia sobre la FV como propagación aleatoria de ondas múltiples e independientes<sup>23</sup>, o como consecuencia de la actividad incesante de unos pocos vórtices que rotan a alta frecuencia generando «conducción fibrilatoria»<sup>28</sup>, es indiscutible que una terapia antiarrítmica eficiente requiere comprender con detalle qué mecanismos iónicos son determinantes en

la dinámica de los rotores, ya que ésta subyace a la actividad eléctrica en las arritmias más letales.

Aunque existe todavía un gran abismo entre el discernimiento de los mecanismos fundamentales de las arritmias y su aplicación práctica en la clínica, se puede vislumbrar un horizonte de esperanza en el desarrollo de nuevas medidas que ofrezcan un alto grado de efectividad en la prevención y/o tratamiento de las arritmias más complejas y peligrosas. Por ejemplo, es obvio que la magnitud de la  $I_{K1}$  y su heterogénea distribución desempeñan un papel importante en la dinámica de la FV y en su posible prevención. Para seguir adelante será necesario conocer con detalle los mecanismos moleculares y biofísicos que determinan el perfil de rectificación de dicha corriente y, así, poder incidir en ellos con precisión. Podemos imaginar una nueva generación de fármacos o terapias (p. ej., basadas en la manipulación génica de los canales Kir2.x) que pudiesen reducir el nivel de rectificación de  $I_{K1}$  durante la fibrilación, ya sea mediante la alteración directa del canal o de las partículas que lo bloquean. Nuevos estudios experimentales en marcha ampliarán los detalles de esta relación y nos indicarán si la manipulación de la  $I_{K1}$  sola o en combinación con otras corrientes es el futuro en la prevención de la muerte súbita por FV.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lal R, Chapman PD, Naccarelli GV, Schechtman KB, Rinkenberger RL, Troup PJ, et al. Flecainide in the treatment of nonsustained ventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 1986;105:493-8.
- Salerno DM, Gillingham KJ, Berry DA, Hodges M. A comparison of antiarrhythmic drugs for the suppression of ventricular ectopic depolarizations: a meta-analysis. *Am Heart J* 1990;120:340-53.
- Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:675-82.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:667-74.
- Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, Torp-Pedersen C, Carlsen J, Sandoe E, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2052-8.
- Ruskin JN. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *N Engl J Med* 1989;321:386-8.
- Morganroth J, Goin JE. Quinidine-related mortality in the short-to-medium-term treatment of ventricular arrhythmias. A meta-analysis. *Circulation* 1991;84:1977-83..
- Berntsen RF, Rasmussen K. Lidocaine to prevent ventricular fibrillation in the prehospital phase of suspected acute myocardial infarction: the North-Norwegian Lidocaine Intervention Trial. *Am Heart J* 1992;124:1478-83.
- Waldo AL, Camm AJ, DeRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Pachón IM, Jalife J. Nuevos conceptos sobre los mecanismos de la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:373-82.
- Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* 1992;355:349-51.
- Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993;72:631-50.
- Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, et al. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 1995;270:1222-3.
- Winfree AT. Stably rotating patterns of reaction and diffusion. *Prog Theor Chem* 1978;4:1-51.
- Winfree AT. When time breaks down. New Jersey: Princeton Univ Press, 1987; p. 108-10.
- Zykov VS. Analytic evaluation of the relationship between the speed of a wave of excitation in a two-dimensional excitable medium and the curvature of its front. *Biofizika* 1980;25:888-92.
- Pertsov AM, Khramov RN, Panfilov AV. Sharp increase in refractory period induced by oxidation suppression in Fitz Hugh-Nagumo model. New mechanism of antiarrhythmic drug action. *Biofizika* 1981;26:1077-81.
- Chorro FJ, Millet J, Ferrero A, Cebrian A, Canoves J, Martinez A. Efecto del estiramiento miocárdico sobre las frecuencias de activación determinadas mediante análisis espectral durante la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1143-50.
- Beaumont J, Davidenko N, Davidenko JM, Jalife J. Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: formation of a stationary core. *Biophys J* 1998;75:1-14.
- Beaumont J, Jalife J. Rotors and spiral waves in two dimensions. En: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: Saunders, 2000; p. 327-35.
- Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-8.
- Karma A. Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue. *Chaos* 1994;4:461-72.
- Garfinkel A, Kim YH, Voroshilovsky O, Qu Z, Kil JR, Lee MH, et al. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6061-6.
- Riccio ML, Koller ML, Gilmour RF. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ Res* 1999;84:955-63.
- Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature* 1998;392:75-8.
- Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:S2-12.
- Weidmann S. The electrical constants of Purkinje fibres. *J Physiol* 1952;118:348-60.
- Mandapati R, Asano Y, Baxter WT, Gray R, Davidenko J, Jalife J. Quantification of effects of global ischemia on dynamics of ventricular fibrillation in isolated rabbit heart. *Circulation* 1998;98:1688-96.
- Coraboeuf E, Deroubaix E. Shortening effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system in the dog heart. *J Physiol* 1978;280:P24.
- Cabo C, Pertsov AM, Baxter WT, Davidenko JM, Gray RA, Jalife J. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and

- block in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1994;75:1014-28.
33. Krinsky VI, Efimov IR, Jalife J. Vortices with linear cores in excitable media. *Proc R Soc Lond* 1992;437:645-55.
  34. Kwan YY, Fan W, Hough D, Lee JJ, Fishbein MC, Karagueuzian HS, et al. Effects of procainamide on wave-front dynamics during ventricular fibrillation in open-chest dogs. *Circulation* 1998; 97:1828-36.
  35. Starmer CF, Lastra AA, Nesterenko VV, Grant AO. Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments. *Circulation* 1991;84:1364-77.
  36. Akiyama T. Intracellular recording of in situ ventricular cells during ventricular fibrillation. *Am J Physiol* 1981;240:H465-71.
  37. Zhou X, Guse P, Wolf PD, Rollins DL, Smith WM, Ideker RE. Existence of both fast and slow channel activity during the early stages of ventricular fibrillation. *Circ Res* 1992;70:773-86.
  38. Duff HJ, Sheldon RS, Cannon NJ. Tetrodotoxin: sodium channel specific anti-arrhythmic activity. *Cardiovasc Res* 1988;22:800-7.
  39. Starmer CF, Lancaster AR, Lastra AA, Grant AO. Cardiac instability amplified by use-dependent Na channel blockade. *Am J Physiol* 1992;262:H1305-10.
  40. Herre JM, Titus C, Oeff M, Eldar M, Franz MR, Griffin JC, et al. Inefficacy and proarrhythmic effects of flecainide and encainide for sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Ann Intern Med* 1990;113:671-6.
  41. Balke CW, Marbán E, O'Rourke B. Calcium channels: structure, function and regulation. En: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Philadelphia: Saunders, 2000; p. 8-21.
  42. Noguchi K, Masumiya H, Takahashi K, Kaneko K, Higuchi S, Tanaka H, et al. Comparative effects of gallopamil and verapamil on the mechanical and electrophysiological parameters of isolated guinea-pig myocardium. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:1316-21.
  43. Watanabe T, Gray RA, Mandapati R, Asano T, Jalife J. Verapamil converts fibrillation into sustained monomorphic tachycardia in the isolated rabbit heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20: 1136.
  44. Samie FH, Mandapati R, Gray RA, Watanabe Y, Zuur C, Beaumont J, et al. A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia: effect of calcium channel blockade on the dynamics of rotating waves. *Circ Res* 2000;86:684-91.
  45. Choi BR, Nho W, Liu T, Salama G. Life span of ventricular fibrillation frequencies. *Circ Res* 2002;91:339-45.
  46. Wu TJ, Lin SF, Weiss JN, Ting CT, Chen PS. Two types of ventricular fibrillation in isolated rabbit hearts: importance of excitability and action potential duration restitution. *Circulation* 2002; 106:1859-66.
  47. Wagner JA, Weisman HF, Levine JH, Snowman AM, Snyder SH. Differential effects of amiodarone and desethylamiodarone on calcium antagonist receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15: 501-7.
  48. Omichi C, Zhou S, Lee MH, Naik A, Chang CM, Garfinkel A, et al. Effects of amiodarone on wave front dynamics during ventricular fibrillation in isolated swine right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1063-70.
  49. Chorro FJ, Canoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Such L, et al. Alteration of ventricular fibrillation by flecainide, verapamil, and sotalol: an experimental study. *Circulation* 2000;101:1606-15.
  50. Andersen HR, Wiggers H, Knudsen LL, Simonsen I, Thomsen PE, Christiansen N. Dofetilide reduces the incidence of ventricular fibrillation during acute myocardial ischaemia. A randomised study in pigs. *Cardiovasc Res* 1994;28:1635-40.
  51. Xue Y, Yamada C, Chino D, Hashimoto K. Effects of azimilide, a KV(r) and KV(s) blocker, on canine ventricular arrhythmia models. *Eur J Pharmacol* 1999;376:27-35.
  52. Dorian P, Newman D. Tedisamil increases coherence during ventricular fibrillation and decreases defibrillation energy requirements. *Cardiovasc Res* 1997;33:485-94.
  53. Choi BR, Lju T, Salama G. The distribution of refractory periods influence the dynamics of ventricular fibrillation. *Circ Res* 2001; 88: E49.
  54. Qi XQ, Newman D, Dorian P. Azimilide decreases defibrillation voltage requirements and increases spatial organization during ventricular fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:61-7.
  55. Uchida T, Yashima M, Gotoh M, Qu Z, Garfinkel A, Weiss JN, et al. Mechanism of acceleration of functional reentry in the ventricle: effects of ATP-sensitive potassium channel opener. *Circulation* 1999;99:704-12.
  56. Chi L, Uprichard AC, Lucchesi BR. Profibrillatory actions of pinnacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:452-64.
  57. Robert E, Delye B, Aya G, Peray P, Juan JM, Sassine A, et al. Comparison of proarrhythmogenic effects of two potassium channel openers, levromakalim and nicorandil: a high-resolution mapping study on rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29: 109-18.
  58. Pertsov AM, Panfilov AV, Medvedeva FU. Instabilities of auto-waves in excitable media associated with critical curvature phenomena. *Biofizika* 1983;28:100-2.
  59. Nichols CG, Lopatin AN. Inward rectifier potassium channels. *Annu Rev Physiol* 1997;59:171-91.
  60. Yang J, Jan YN, Jan LY. Control of rectification and permeation by residues in two distinct domains in an inward rectifier K<sup>+</sup> channel. *Neuron* 1995;14:1047-54.
  61. Samie FH, Berenfeld O, Anumonwo J, Mironov SF, Udassi S, Beaumont J, et al. Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation. *Circ Res* 2001;89:1216-23.
  62. Warren M, Guha PK, Berenfeld O, Zaitsev A, Anumonwo JMB, Dhamoon AS, et al. Blockade of the inward rectifying potassium current terminates ventricular fibrillation in the guinea pig heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:621-31.
  63. Dhamoon AS, Bagwe S, Guha P, Anumonwo JM, Taffet SM, Jalife J. Differential expression and whole-cell current rectification profiles of guinea pig Kir2.x channels. *Biophys J* 2002;82:587a.
  64. Kubo Y, Baldwin TJ, Jan YN, Jan LY. Primary structure and functional expression of a mouse inward rectifier potassium channel. *Nature* 1993;362:127-33.
  65. Dorian P, Penkoske PA, Witkowski FX. Order in disorder: effect of barium on ventricular fibrillation. *Can J Cardiol* 1996;12:399-406.
  66. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871-8.
  67. Ramírez CJ, Rodríguez DA, Velasco VM, Rosas F. Distrofia miotónica y taquicardia ventricular por reentrada rama-rama. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1093-7.
  68. Zaitsev AV, Guha PK, Sarmast F, Kolli A, Berenfeld O, Pertsov AM, et al. Wavebreak formation during ventricular fibrillation in the isolated, regionally ischemic pig heart. *Circ Res* 2003;92:546-53.
  69. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijs HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
  70. Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, Hayakawa H. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral dose of pilsicainide. The PSTAF Investigators. *Am J Cardiol* 1996;78:694-7.