



## CARDIOLOGIA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

# Uso de dobutamina para la inducción de arritmias durante estimulación eléctrica programada del corazón

## *Dobutamine use for arrhythmia induction during electrical programmed heart stimulation*

Diego I. Vanegas, MD.; Climaco de J. Pérez, MD.; Juan de J. Montenegro, MD.; Alejandro Orjuela, MD.

Bogotá, DC., Colombia.

**INTRODUCCIÓN:** el isoproterenol es el fármaco que se ha empleado tradicionalmente para incrementar la inducción de arritmias cuando durante la estimulación eléctrica programada del corazón en condiciones basales, no se logra su inducción. La dobutamina es un agente adrenérgico, precursor químico del isoproterenol, que puede ser una alternativa en la inducción de arritmias durante la estimulación eléctrica programada.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** se realizó un estudio retrospectivo y comparativo de la experiencia con dobutamina para inducción de arritmias durante estimulación eléctrica programada. Se recolectaron los siguientes datos: número de estudios, información acerca del paciente (historia clínica, edad, género e indicación del estudio), protocolo de estimulación eléctrica programada basal y bajo dobutamina o isoproterenol, y resultado del estudio. El isoproterenol fue utilizado a dosis de 1 a 3 µg/min hasta incrementar la frecuencia cardíaca basal al menos en 25%. La dobutamina se utilizó a dosis de 10 a 40 µg/Kg/min hasta lograr el mismo incremento en la frecuencia cardíaca.

**RESULTADOS:** se evaluaron 1.054 estudios electrofisiológicos. En 144 pacientes (grupo A) se utilizó isoproterenol y en 140 dobutamina (grupo B). En el grupo A, la edad promedio fue 39,2±16,2 y 58,3% eran de género femenino. En el grupo B, la edad promedio fue 41,9±18,6 y 51,4% eran mujeres. El síntoma más frecuente fue palpitación, y la taquicardia por reentrada del nodo A-V la arritmia más comúnmente inducida en los dos grupos. La inducción de arritmias durante la estimulación eléctrica programada del corazón bajo fármacos, fue similar en el grupo A (isoproterenol) con respecto al grupo B (dobutamina).

**CONCLUSIONES:** no hubo diferencias estadísticamente significativas en la inducción de arritmias durante estimulación eléctrica programada del corazón al usar dobutamina o isoproterenol. La dobutamina puede ser segura y usarse con éxito como una alternativa al isoproterenol para la inducción de arritmias durante la estimulación eléctrica programada del corazón.

**PALABRAS CLAVE:** Estimulación eléctrica programada del corazón, dobutamina, inducción de arritmias, estudio electrofisiológico, isoproterenol.

**INTRODUCTION:** isoproterenol is the traditionally used drug for incrementing arrhythmia induction when this induction is not achieved during electric programmed heart stimulation under basal conditions. Dobutamine is an adrenergic agent, chemical precursor of isoproterenol which can be an alternative for inducing arrhythmia during electrical programmed heart stimulation (PES).

Hospital Militar Central, Bogotá, DC., Colombia.

Correspondencia: Diego I. Vanegas, MD. Calle 125 # 50-28. Casa 25. Teléfono: 6588400/01, Bogotá, DC., Colombia. Correo electrónico: dvanegas@cable.net.co

Recibido: 13/03/06. Aprobado: 24/05/06

**PATIENTS AND METHODS:** a retrospective comparative study of the experience with dobutamine for inducing arrhythmia during electrical programmed heart stimulation was performed. The following data were collected: number of studies, data about the patient (medical record, age, gender, and study indication) protocol of programmed electrical stimulation, basal and under dobutamine or isoproterenol, and result of the study. Isoproterenol was used in doses of 1 to 3 micrograms per minute until the basal heart rate was incremented at least in 25%. Dobutamine was used in doses of 10 to 40 micrograms per kg of body weight, until obtaining the same increment in the basal heart rate.

**RESULTS:** 1054 electrophysiological studies were evaluated. In 144 patients (group A) isoproterenol was used and in 140, dobutamine (group B). In A group the mean age was  $39.2 \pm 16.2$  and 58.3% were females. In group B, mean age was  $41.9 \pm 18.6$  and 51% were females. The most frequent symptom was palpitation and the most commonly induced arrhythmia was AV nodal reentry tachycardia in both groups. The induction of arrhythmia during the electrical programmed heart stimulation under drugs was similar in group A (isoproterenol) respect to group B (dobutamine).

**CONCLUSIONS:** There were no statistical significant differences in the induction of arrhythmia during electrical programmed heart stimulation using dobutamine or isoproterenol. Dobutamine may be safe and may be successfully used as an alternative to isoproterenol for arrhythmia induction during electrical programmed stimulation.

**KEY WORDS:** electrical programmed heart stimulation, dobutamine, arrhythmia induction, electrophysiological study, isoproterenol.

(Rev. Col. Cardiol. 2006; 12: 479-483)

## Introducción

El abordaje diagnóstico y terapéutico de las arritmias cardíacas, se ha beneficiado con el uso de la estimulación eléctrica programada del corazón (1). Pese a ello, la inducción de arritmias en el laboratorio de electrofisiología requiere con frecuencia el uso intravenoso de fármacos adrenérgicos. Tradicionalmente, el isoproterenol ha sido utilizado como el medicamento más efectivo para la inducción de arritmias, pero poco se sabe del uso sistemático de otras catecolaminas sintéticas durante la estimulación eléctrica programada del corazón humano (2, 3). Una búsqueda a través de la Internet por medio del uso de las palabras clave dobutamina y estimulación eléctrica programada del corazón, mostró sólo un estudio que usara dobutamina (4).

La dobutamina se ha empleado de manera segura en la práctica clínica de la cardiología; este es el caso de las unidades de cuidado intensivo, la realización de pruebas como el ecocardiograma estrés farmacológico y también los estudios animales para evaluar las propiedades electrofisiológicas del fármaco (5, 6).

Desde el punto de vista químico, estructural y clínico la dobutamina es muy similar al isoproterenol y por ello podría usarse como fármaco facilitador de la inducción de arritmias en el laboratorio de electrofisiología (7, 8).

Dadas las anteriores consideraciones, además de que el isoproterenol es de difícil consecución en Colombia, se planteó la utilización de dobutamina en la estimulación eléctrica programada del corazón. El estudio pretende mostrar nuestra experiencia con el uso de dobutamina en el laboratorio de electrofisiología en comparación con el isoproterenol.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y comparativo de la experiencia con dobutamina para inducción de arritmias durante la estimulación eléctrica programada del corazón. Se revisaron los informes de los estudios electrofisiológicos realizados entre 1999 a 2004 en tres laboratorios de electrofisiología y se analizaron aquellos en los cuales se utilizó dobutamina o isoproterenol para inducción de taquiarritmias durante estimulación eléctrica programada del corazón. Antes del EEF se suspendió toda medicación por al menos cinco vidas medias. Los pacientes tenían indicación clase I como justificación del EEF de acuerdo con los estándares internacionales y nacionales (9, 10). Todos los EEF fueron practicados por el mismo grupo de electrofisiólogos previo consentimiento informado al paciente, y se utilizó uniformemente el mismo protocolo de estimulación eléctrica programada. Las medidas basales de superficie y endocavitarias se realizaron mediante caliper electrónico de los equipos EMS versión 3,0 (Cardiotek, Holanda) y Prucka versión 4,1 (Prucka Engineering Co,

USA). Los catéteres utilizados para dichas medidas fueron siempre cuadripolares con separación inter-electrodo de 5 mm. Inicialmente, la estimulación eléctrica programada fue ejecutada en condiciones basales y luego bajo dobutamina o isoproterenol. La estimulación fue hecha en miliamperios a dos veces el umbral diastólico usando dos milisegundos de ancho de pulso, primero en la aurícula derecha y posteriormente en el ventrículo derecho; se administraron trenes de ocho impulsos regulares a longitudes de ciclo de 600, 500 y 400 mseg y extraestímulos liberados al final del tren de estímulos comenzando a 370 mseg de intervalo en relación con el último estímulo del tren y en sucesivos decrementos de 10 mseg hasta un mínimo de 200 mseg y/o hasta la longitud de ciclo en la cual ocurrió el periodo refractario. En la aurícula derecha se liberaron hasta dos extraestímulos. La estimulación ventricular, por su parte, se llevó a cabo inicialmente desde el ápex del ventrículo derecho, utilizando el mismo protocolo de estimulación que en el atrio derecho, pero en este caso se liberaron máximo tres extraestímulos y el ventrículo se estimuló en dos sitios diferentes. La dobutamina se empleó a dosis comprendidas entre 10-40 µg/Kg/min, titulada hasta alcanzar un aumento de la frecuencia cardíaca del 25% de la basal. Los incrementos en la dosis de dobutamina se realizaron cada cinco minutos en 10 µg/Kg/min.

La dosis de infusión del isoproterenol fue de 1 a 3 µg/Kg/min, titulada hasta alcanzar un aumento de la frecuencia cardíaca de al menos 25% de la basal, con incrementos en 1 µg/min cada cinco minutos.

La infusión de estos fármacos se suspendió tan pronto se indujo una arritmia sostenida.

Se recolectaron los siguientes datos:

- Historia clínica.
- Edad.
- Género.
- Indicación del estudio.
- Protocolo de estimulación basal.
- Uso y dosis de dobutamina.
- Uso y dosis de isoproterenol.
- Protocolo de estimulación bajo dobutamina o isoproterenol.
- Resultado del estudio.

Para el análisis estadístico se utilizó el Chi cuadrado. De acuerdo con el tamaño de las muestras, se consideró que un valor de  $p < 0,05$  sería significativo.

## Resultados

Se evaluaron 1.054 estudios electrofisiológicos. El isoproterenol se utilizó en 144 estudios (grupo A) y la dobutamina en 140 (grupo B). En el grupo A, 58,3% fueron mujeres y la edad promedio fue de  $39,2 \pm 16,2$  años. Los síntomas más preponderantes fueron: palpitaciones en el 84,7% de los pacientes, seguido por presíncope y síncope 13,2%, dolor torácico 0,7% y disnea 0,7%. El resultado de los estudios electrofisiológicos fue inducción de arritmia en 47,9% de los pacientes. La arritmia más frecuentemente inducida fue reentrada del nodo A-V en 30 de 69 pacientes.

De los 140 pacientes en los cuales se usó dobutamina (grupo B), 51,4% fueron mujeres y la edad promedio fue de  $41,9 \pm 18,6$  años. Los síntomas más frecuentes fueron: palpitaciones en 62,9% de los pacientes, seguido por presíncope y/o síncope en 27,1%, disnea en 4,3% y dolor torácico en 2,1%. El 3,6% de los pacientes eran asintomáticos con ECG anormal. El resultado del estudio electrofisiológico fue inducción de taquiarritmia en 50%. Al igual que para el grupo A, la arritmia más frecuentemente inducida fue reentrada del nodo A-V en 30 de 70 pacientes. En la tabla 1 se describe la comparación entre estas variables. En la tabla 2 se describe el tipo de arritmia inducida y su frecuencia de presentación.

Los resultados de las mediciones basales (ECG) y del registro endocavitario, punto de Wenckebach anterógrado y función sinusal evaluada a través del tiempo de recuperación del nodo sinusal (TRNS) y del TRNS corregido (TRNSc) de los grupos A y B, se presentan en la tabla 3.

Tabla 1  
COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES EDAD, GÉNERO, SÍNTOMAS Y RESULTADO DEL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO DURANTE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PROGRAMADA DEL CORAZÓN BAJO FÁRMACOS PARA LOS GRUPOS ISOPROTERENOL (A) Y DOBUTAMINA (B)

|          |               | Isoproterenol   | Dobutamina      | p       |
|----------|---------------|-----------------|-----------------|---------|
| Edad     |               | $39,2 \pm 16,2$ | $41,9 \pm 18,6$ | 0,83    |
| Género   | Masculino     | 60              | 68              | 0,24    |
|          | Femenino      | 84              | 72              | 0,24    |
| Síntomas | Palpitaciones | 122             | 88              | 0,00077 |
|          | Pre-síncope   | 19              | 38              | 0,00077 |
|          | Disnea        | 1               | 6               | 0,00077 |
|          | Asintomático* | 1               | 5               | 0,00077 |
| R/EEF    | Arritmias     | 69              | 70              | 0,92    |
|          | Negativo      | 75              | 70              | 0,92    |

\*Los pacientes catalogados como asintomáticos tenían ECG anormal, arritmia ventricular sugestiva de origen en el tracto de salida del ventrículo derecho.

Tabla 2.

TIPO Y FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE ARRITMIAS INDUCIDAS DURANTE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PROGRAMADA DEL CORAZÓN BAJO ISOPROTERENOL (GRUPO A) Y DOBUTAMINA (GRUPO B).

| Tipo de arritmia      | Grupo A<br>isoproterenol | Grupo B<br>dobutamina | p    |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------|
| TRNAV                 | 30                       | 30                    | 0,45 |
| TMC                   | 14                       | 11                    | 0,45 |
| Taquicardia atrial    | 14                       | 12                    | 0,45 |
| Flutter atrial        | 8                        | 5                     | 0,45 |
| Fibrilación auricular | 0                        | 3                     | 0,45 |
| TVNS                  | 2                        | 5                     | 0,45 |
| TV                    | 1                        | 3                     | 0,45 |
| FV                    | 0                        | 1                     | 0,45 |
| Total                 | 69                       | 70                    |      |

TRNAV: taquicardia por reentrada del nodo A-V; TMC: taquicardia por movimiento circular ortodrómica; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilación ventricular.

Tabla 3.

COMPARACIÓN DE MEDIDAS BASALES DE SUPERFICIE (PR, QRS, QT Y RR), ENDOCAVITARIAS (AA, PA, AH Y HV), PUNTO DE WENCKEBACH ANTERÓGRADO (PW) Y TIEMPOS DE RECUPERACIÓN DEL NODO SINUSAL (TRNS Y TRNSC), DURANTE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA PROGRAMADA DEL CORAZÓN BASAL PARA LOS GRUPOS DE PACIENTES DE ISOPROTERENOL (A) Y DOBUTAMINA (B).

|                        |       | Isoproterenol | Dobutamina | p     |
|------------------------|-------|---------------|------------|-------|
| Medidas basales        | PR    | 156±33        | 164±66     | 0,011 |
|                        | QRS   | 92±21         | 96±19      | 0,75  |
|                        | QT    | 392±70        | 418±46     | 0,16  |
|                        | RR    | 790±175       | 891±216    | 0,53  |
|                        | AA    | 820±185       | 921±226    | 0,55  |
| Medidas endocavitarias | PA    | 31±16         | 30±14      | 0,76  |
|                        | AH    | 82±26         | 88±69      | 0,83  |
|                        | HV    | 42±14         | 44±16      | 0,83  |
|                        | PW    | 389±84        | 428±94     | 0,93  |
|                        | TRNS  | 1182±347      | 1323±424   | 0,27  |
|                        | TRNSC | 384±159       | 420±313    | 0,43  |

## Discusión

Aunque no hubo comparaciones para los dos fármacos en un mismo paciente, el estudio muestra que la dobutamina induce arritmias en la misma proporción que el isoproterenol cuando se utiliza en pacientes cuya arritmia no puede ser inducida mediante estimulación eléctrica programada del corazón en condiciones basales libre de fármacos.

El isoproterenol es un beta-estimulante, principalmente beta-1 y en menor extensión beta-2; sus efectos cardiovasculares son similares a los del ejercicio e incluyen un efecto vasodilatador e inotrópico positivo

que depende de la dosis. A nivel del músculo cardíaco el isoproterenol acorta el periodo refractario e incrementa la amplitud de corriente transmembrana en 4 a 6 veces, lo cual permite la captura de extraestímulos con un periodo de acoplamiento más corto (2, 11-18). El porcentaje de pacientes que se benefician de su utilización para la inducción de arritmias ventriculares, varía desde 5% a 20% (16). Otro grupo de pacientes en quienes parece útil el uso de isoproterenol es en aquellos con sospecha de arritmias relacionadas con el ejercicio, especialmente las taquicardias del tracto de salida del ventrículo derecho que basan su mecanismo en actividad gatillada, debido a post-despolarizaciones tardías.

Stellbrink y colaboradores (19) utilizaron isoproterenol para la inducción de taquicardia por reentrada del nodo A-V en pacientes cuya arritmia no pudo inducirse mediante una estimulación eléctrica programada basal. Los autores observaron que este fármaco fue más efectivo que la atropina en la inducibilidad de la arritmia. Stambler (4), por su parte, utilizó dobutamina durante estimulación eléctrica programada del corazón en pacientes con cardiomiopatía isquémica conocida y demostró que la dobutamina facilitaba la inducción de taquicardia ventricular.

La dobutamina es un precursor químico del isoproterenol que actúa como agente beta-estimulante, principalmente beta-1 y en menor extensión beta-2 o alfa. La dobutamina ejerce un potente efecto inotrópico pero tiene menor efecto sobre la frecuencia cardíaca y más sobre la presión arterial (7). En contraste con el isoproterenol, el mecanismo de acción de la dobutamina no es idéntico al ejercicio y su efecto sobre la frecuencia cardíaca es menos importante. Aunque la carencia relativa de cronotropismo de la dobutamina no es clara una posible explicación es la llamada afinidad selectiva por los receptores beta-1 y alfa que median la respuesta inotrópica; la afinidad selectiva resultaría en un efecto preponderantemente inotrópico independiente de cualquier efecto cronotrópico. No obstante, una respuesta cronotrópica y dromotrópica positiva ocurre en proporción ascendente con un aumento en la contractilidad principalmente a dosis bajas, y una respuesta cronotrópica progresiva a dosis altas.

El efecto cronotrópico del isoproterenol es mayor y más inmediato que el de la dobutamina; en contraste, la dobutamina tiene un mayor efecto inotrópico con una cronotropía más tardía o menor (11-18). Sin embargo, en este estudio la inducibilidad de las taquiarritmias fue equiparable entre los dos grupos, lo cual despertó la duda de si el mecanismo de incremento de la frecuencia cardíaca (cronotropía) per se es la única variable o la más importante

a tener en cuenta durante la inducción de arritmias bajo fármacos. Lo anterior permite sugerir que otros mecanismos como la inotropia o el dromotropismo, son importantes en la inducción de taquicardias bajo fármacos y estimulación eléctrica programada del corazón.

La taquicardia por reentrada del nodo A-V (TRNAV) fue la arritmia más frecuentemente inducida en los dos grupos A y B. Sin embargo, también otras arritmias fueron inducidas en una proporción similar en ambos grupos. La estimulación eléctrica programada del corazón sin uso de fármacos, induce TRNAV en 58% a 73% de los pacientes que tienen un ECG anormal compatible con dicha arritmia (19). La no inducibilidad de la TRNAV se relaciona con el tono autonómico al momento del estudio basal y puede modificarse con el uso de atropina o isoproterenol (14-20). Cuando se usa isoproterenol en pacientes en quienes no ha sido posible inducir la TRNAV mediante estimulación eléctrica programada libre de fármacos, la inducibilidad puede incrementarse hasta 93%, dos veces más que la inducibilidad bajo atropina. En el presente estudio, en pacientes con ECG sugestivo de TRNAV en quienes la arritmia no pudo ser inducida durante una estimulación eléctrica programada basal, la dobutamina y el isoproterenol permitieron la inducción de esta arritmia en porcentajes similares (42,9% y 43,5%), lo que sugiere que ambos fármacos son igual de efectivos para inducir TRNAV.

Son limitaciones importantes del estudio:

- Su naturaleza retrospectiva.
- La falta de comparación del efecto del isoproterenol y la dobutamina sobre la inducción de la taquicardia en el mismo paciente.
- El número pequeño de pacientes con arritmias diferentes a una TRNAV.

## Conclusión

Nuestro estudio sugiere que la dobutamina puede usarse como un fármaco facilitador de la inducción de diferentes tipos de arritmias durante la estimulación eléctrica programada del corazón humano.

## Bibliografía

- Wellens HJJ. Value and limitations of programmed electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardias. *Circulation* 1978; 57 (5): 845-53.
- Josephson M. Programmed stimulation. *Electrophysiologic investigation: general concepts*. Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations. 3<sup>rd</sup>. ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2000. p. 32-65.
- Niebauer M, Daoud E, Goyal R, Chan KK, et al. Use of isoproterenol during programmed ventricular stimulation in patients with coronary artery disease and nonsustained ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1996; 131 (3): 516-8.
- Stambler BS, Akosah KO, Mohanty PK, et al. Myocardial ischemia and induction of sustained ventricular tachyarrhythmias: evaluation using dobutamine stress echocardiography-electrophysiologic testing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15 (8): 908-10.
- Mertes H, Sawada S, Ryan T et al. Symptoms, adverse effects and complications associated with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1993; 88: 15-19.
- Osaki T, Uematsu T, Nagashima S, et al. Effects of DPI 201-106, a novel cardiotonic agent, on hemodynamics, cardiac electrophysiology and arrhythmias induced by programmed ventricular stimulation in dog with subacute myocardial infarction: a comparative study with dobutamine. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1991; 344 (4): 478-87.
- Ruffolo R. Review: the pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci* 1987; 294: 244-248.
- Goodman and Gilman. Beta-adrenergic agonists. The pharmacological basis of therapeutics. 9<sup>th</sup> ed. Mc Graw-Hill; 1996. p. 211-229.
- Zipes DP, Dimarco JP, Gillette P, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiologic studies and catheter ablation procedures. AHA/ACA Task Force Report. *Circulation* 1995; 92: 673-91.
- Primer consenso colombiano sobre recomendaciones de estudio electrofisiológico y ablación con energía de radiofrecuencia. *Rev Col Cardiol* 2001; 9 (Supl 1): 43-80.
- Brembilla-Perrot B, Terrier de la Chaise A, Pichene M, Aliot E, Cherrier F, Pernot C. Isoprenaline as an aid to the induction of catecholamine dependent supraventricular tachycardias during programmed stimulation. *Br Heart J* 1989; 61 (4): 348-55.
- Brembilla-Perrot B, Terrier de la Chaise A, Pichene M, Pernot C, Cherrier F. Diagnostic value of the isoproterenol test in effort tachycardia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79 (3): 302-13.
- Toda I, Kawahara T, Murakawa Y, Nozaki A, Kawakubo K, Inoue H, et al. Electrophysiological study of young patients with exercise related paroxysms of palpitation: role of atropine and isoprenaline for initiation of supraventricular tachycardia. *Br Heart J* 1989; 61 (3): 268-73.
- Brembilla-Perrot B, Terrier de la Chaise A, le Van D, Beurrier D. Effect of isoproterenol on serum potassium and magnesium. *Eur Heart J* 1993; 14 (5): 677-81.
- Hariman RJ, Gomes JA, El-Sherif N. Catecholamine-dependent atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1983; 67 (3): 681-6.
- Freedman RA, Swerdlow CD, Echt DS, Winkle RA, Soderholm-Difatte V, Mason JW. Facilitation of ventricular tachyarrhythmia induction by isoproterenol. *Am J Cardiol* 1984; 54 (7): 765-70.
- Tseng ZH, Yadav AV, Scheinman MM. Catecholamine dependent accessory pathway automaticity. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27 (7): 1005-7.
- Liberman L, Hordof AJ, Fishberger SB, Pass RH. The role of isoproterenol testing following radiofrequency catheter ablation of accessory pathways in children. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (2 Pt 1): 559-61.
- Stellbrink C, Diem B, Schauerte P, et al. Differential effects of atropine and isoproterenol on inducibility of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5 (4): 463-9.
- Janse M, Coronel R, Wilms-Schopman FJG, de Groot JR. Mechanical effects on arrhythmogenesis: from pipette to patient. *Progress Biophys Mol Biol* 2003; 82 (1-3): 187-195.