

Canales y corrientes iónicas del corazón

Dr. Mario R. Testelli M.,* Subtte. M.C. Alfonso Garfias-Arvizu.**

RESUMEN. En este artículo se revisan avances recientes sobre canales y corrientes iónicas del corazón. Los canales son complejos macromoleculares de proteínas que forman poros en la membrana celular, por los cuales pasan corrientes iónicas que se registran mediante técnicas de microárea de membrana («pach clamp»). Las proteínas de los canales consisten en la unión de cadenas polipeptídicas denominadas subunidades (o monómeros), constituidas a su vez por cuatro dominios y seis segmentos.

La subunidad alfa (α) es la parte funcional del canal porque contiene el sensor de voltaje para las compuertas del canal y el sitio de unión para toxinas y fármacos que bloquean los canales. Hay una gran variedad de canales, en especial de K^+ , lo que se atribuye a diferentes genes o a genes mutantes, de los canales cardíacos. La actividad eléctrica del corazón se explica en función de las corrientes iónicas y de su modulación por efecto de ligandos específicos y por actividad de proteínas G. Lo anterior tiene implicaciones clínicas en la clasificación de las arritmias cardíacas y su tratamiento farmacológico.

Palabras clave: electrofisiología, corazón, microárea de membrana, canales, corriente iónica.

En términos modernos los canales iónicos son los otrora «poros» invisibles de la membrana celular, cuya existencia admitida por los premios Nobel, Hodgkin y Huxley,¹ ha sido confirmada por Neher y Sakmann, otros dos premios Nobel.² Así, la baja actividad eléctrica del corazón que antes se explicaba por cambios en la resistencia de la membrana, hoy se entiende por cambios en la activación de canales que controlan el paso de corrientes iónicas a través del espesor de la membrana celular.³

La membrana celular

La membrana celular se llama también «plasmática» para diferenciarla de la de los organitos intracelulares

SUMMARY. This article reviews the recent advancements on heart channels and ionic currents. The channels are complex protein macromolecules that form pores in the cell membrane through which ionic currents pass often registered using the patch clamp technique. The channel proteins are part of polypeptide chain unions known as subunits (or monomers) constituted by four dominions and six segments.

The alpha subunit (α) is the functional part of the channel since it contains a voltage sensor that regulates the channel gateways and the union sites for toxins and drugs responsible for blocking the channels. There are great variety of heart channels, especially potassium channels, attributable to different or mutant genes. The heart's electrical activity is explained in function of the ionic currents and their modulation by the effect of their specific unions and by the activity of G proteins. The above has clinical implications in the classification of cardiac arrhythmias and their pharmacological treatment.

Key words: electrophysiology, heart, pach clamp, channels, ionic currents.

(ribosomas, aparato de Golgi, retículo sarcoplásmico, mitocondrias, núcleo, etcétera), con las cuales, sin embargo, guarda estrechas relaciones. Tradicionalmente, la membrana se considera como una barrera al paso de sustancias hidrosolubles, en especial los iones, debido a su estructura. Esta consiste en fosfolípidos y proteínas (*Figura 1*).

a) Los fosfolípidos se disponen en dos capas cilíndricas (*Figura 1a*), las cuales por razones fisicoquímicas adquieren en un medio acuoso una configuración «9/6» (9 sobre 6), con las cabezas hidrofílicas (grupo fosfato, P) dirigidas en sentido opuesto al de las colas. Es decir, las cabezas hacen contacto con los espacios acuosos intra (i) y extracelular (e), en tanto que las colas hidrofóbicas (grupo lipídico) se dirigen hacia el centro de la membrana. El centro hidrofóbico de la membrana es la barrera fisicoquímica al libre paso de los iones difusibles. De ahí surgió la pregunta de cómo pasan los iones a través de la membrana.

b) La parte funcional de la membrana celular está constituida por proteínas (*Figura 1b*). Las marcadas con A se encuentran inmersas en parte de la membrana y en

* Profesor asociado de fisiología humana, Escuela Médico Militar de Graduados de Sanidad. México, D.F.

** Profesor adjunto de fisiología humana, Escuela Médico Militar. México, D.F.

Correspondencia:

Laboratorio de fisiología. Escuela Médico Militar. Cerrada de Palomas s/n México, D.F. 11620.

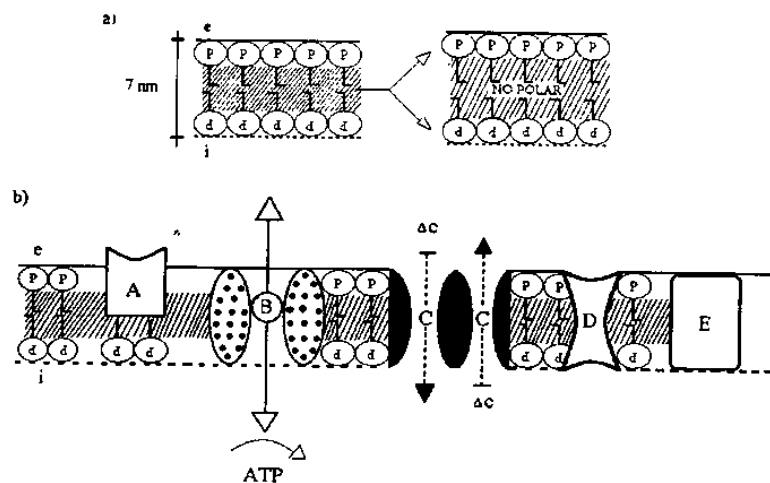


Figura 1. Esquema de la membrana celular: a) la línea continua delimita el lado externo (e) de la membrana y la línea discontinua su lado interno (i). En la parte superior (a), se indica la estructura fundamental de la membrana, constituida por dos capas de fosfolípidos formados por cabeza (P, hidrófila o polar) y cola (L, hidrófoba o no polar). Esta última representa la barrera al paso de los iones (región sombreada). P es el grupo fosfato; L, la cadena de lípidos. b) En la parte inferior se muestran los diferentes tipos de proteínas inmersas en la membrana. A, anticuerpos; B, bombas; C, canales; D, receptores (drogas); E, enzimas; ΔC , gradiente de concentración que determina el paso de los iones por los canales. Todo movimiento de los iones por los canales es determinado por su ΔC , mientras que el movimiento de iones por las bombas requiere de la energía proporcionada por hidrólisis del ATP.

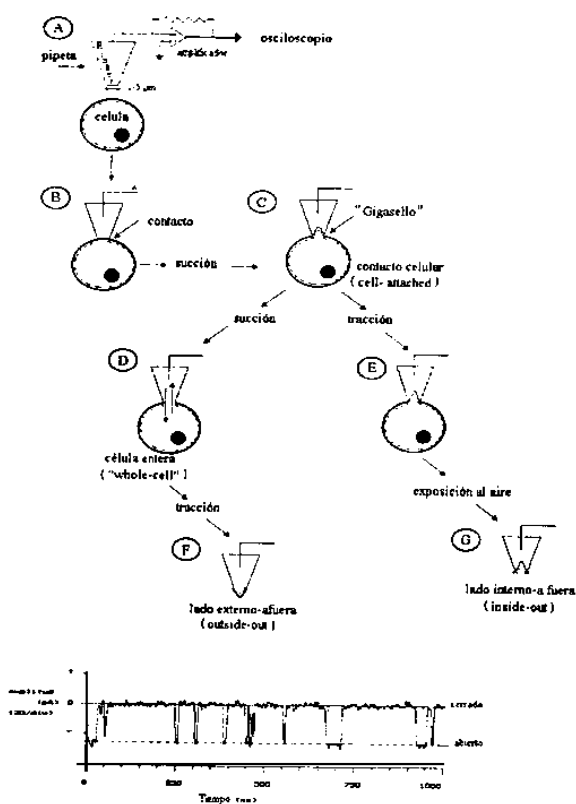


Figura 2. Esquema del circuito eléctrico (A) para el registro de microáreas de membrana «patch-clamp» y sus cuatro diferentes modalidades (C, D, F, G), así como la maniobra para obtener cada una. La señal registrada con F y G se llama corriente unitaria, ya que se genera por el paso de los iones a través de unos cuantos canales, en cambio con la modalidad D el registro se denomina corriente macroscópica ya que es la suma de la actividad de los canales en toda la membrana celular. Parte inferior, registro típico de patch clamp en la modalidad de contacto celular (C), obtenido de una neurona de sanguijuela aislada y mantenida en cultivo. El valor de resistencia de la pipeta fue de 15 megaohms (MΩ). La dirección de la corriente se indica por un valor de + o - de la corriente (deflexión hacia arriba (+) o abajo (-) del valor basal (0), en este caso la corriente entra a la célula. Ag: alambre de palta clorurada.

parte expuestas al exterior, como lo ejemplifican los anticuerpos (A). Las proteínas marcadas con B se encuentran inmersas por completo en la membrana celular, ejemplos son la bomba (o ATPasa) de Na^+ y K^+ y las proteínas que

forman a los canales iónicos (C), receptores a drogas (D) y enzimas (E). Todo movimiento de iones por los canales es el tipo pasivo, o sea determinado por su gradiente de concentración (ΔC), mientras que el movimiento de iones por las bombas es de tipo activo, es decir requiere de la energía proporcionada por hidrólisis del ATP.

Poros de la membrana

El primer concepto para explicar el paso de los iones a través del espesor de la membrana plasmática fue el de poros o túneles acuosos distribuidos a lo largo de toda la membrana. Posteriormente, por los datos experimentales de Hodgkin y Huxley,⁴ se emplea el concepto de compuertas dependientes de voltaje. A partir de 1970 el término más empleado fue el de canales iónicos.⁵ Aunque no existía evidencia de tales canales, los datos indirectos los sugerían fuertemente. Uno de estos datos, aparte de los informados por Hodgkin y Huxley, fue proporcionado por Müller y Rudin, quienes registraron actividad eléctrica en membranas lipídicas artificiales cuando agregaban ciertos antibióticos.⁶ Sin embargo, la prueba directa hubo de esperar varios años más, debido a que los niveles de corriente registrados en esa época eran del orden de los nanoamperios (10^{-9} A), mientras que la señal generada por los canales es de picoamperios (10^{-12} A), por lo que quedaba encubierta por el ruido del sistema.

Registro de las corrientes iónicas

En 1976, se modificó la elaboración de las micropipetas de vidrio. A diferencia de los microelectrodos para registro intracelular que terminan en puntas muy finas, las nuevas micropipetas tienen una punta plana con un diámetro entre 1 a 5 μm (Figura 2a). Este tipo de puntas al hacer contacto con la membrana celular, por la interacción de cargas entre la célula y el vidrio de la micropipeta, produce una conexión muy estrecha, que se conoce como «gigasello» (Gigaohms, $10^9 \Omega$) (Figura 2c); este sello tan alto impide que se escape la corriente iónica por el borde, entre la membrana de la célula y

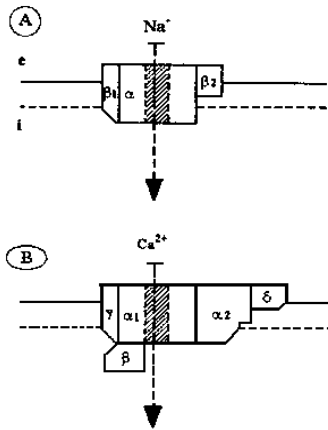


Figura 3. Esquema bidimensional en que se comparan las distintas subunidades de los canales de sodio (Na^+) y de calcio (Ca^{2+}). El canal de sodio (A) está formado por tres subunidades y el canal de Ca^{2+} (B) por cinco. La parte funcional de los dos canales está en la subunidad α y α_1 , respectivamente porque contiene el sensor de voltaje, el poro para el paso selectivo del ion y el sitio de unión con los bloqueadores de los canales.

la micropipeta. De esta manera es posible aislar un pequeño «parche» (microárea) de membrana con sus canales iónicos.² Esto permitió fijar un valor deseado el potencial en el interior de la micropipeta y por tanto del área de membrana correspondiente (fijación de voltaje), evitando recurrir a un microelectrodo intracelular. Con este sistema conocido como *pach clamp* (Figura 2), se hizo posible estudiar regiones hasta entonces inaccesibles de las células (dendritas, conos de crecimiento, etcétera), así como obtener el registro eléctrico generado por el paso de los iones a través del canal. Las ondas cuadradas (Figura 2) originalmente obtenidas por Neher y Sakmann,⁷ fueron prueba directa de la existencia de canales iónicos en las membranas biológicas. Esto les valió a los dos autores el premio Nobel en 1991.²

Estructura de los canales iónicos

Subunidades

Los canales iónicos son complejos macromoleculares de proteínas inmersos en la doble capa lipídica (Figura 1b). Las proteínas del canal están formadas por la unión de varias cadenas polipeptídicas denominadas subunidades (o monómeros).^{8,9} El canal de Na^+ consta de tres subunidades (Figura 3a): α , β_1 y β_2 . La subunidad α es la parte funcional, ya que contiene el sensor de voltaje y el poro por el cual entra el ion sodio; es la estructura que se une con tetrodotoxina (TTX), saxitoxina (STX) y lidocaína.⁹ El canal de calcio (Figura 3b) está formado por cinco subunidades: dos α (α_1 y α_2), una subunidad β , una subunidad δ y otra γ . La subunidad α_1 contiene el sensor de voltaje del canal y el poro por el cual entra el calcio a la célula; esta subunidad en los canales de calcio cardiacos une tres tipos de bloqueadores (dihidropiridinas, benzodiazepinas y fenilalquilaminas). La subunidad β es el sitio donde se fosforila el canal por actividad de la protein cinasa.¹⁰

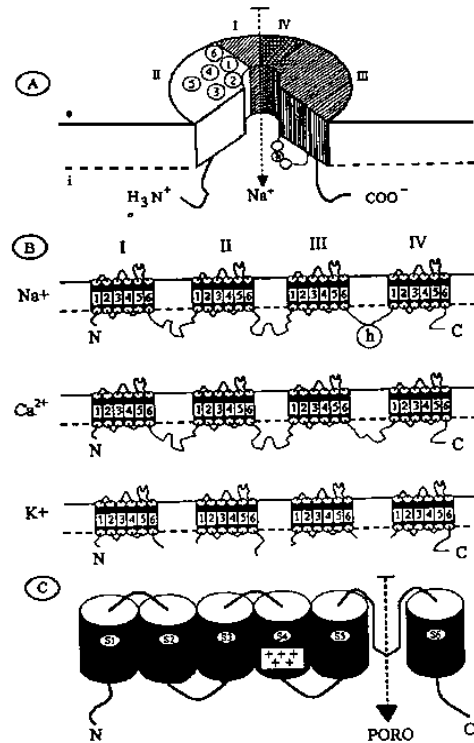


Figura 4. Comparación de la subunidad α en los diferentes canales (Na^+ , Ca^{2+} , K^+). A) Cada subunidad α contiene 4 dominios (I-IV), cada uno formado por 6 segmentos (S1-S6). Los círculos inferiores señalan la posición de la compuerta de inactivación (h). B) Estructura primaria de los 4 dominios de la subunidad α (α) y los segmentos que conforman los canales de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Las líneas en el lado interno indican cadenas polipeptídicas con enlaces covalentes entre los diferentes segmentos. C) Amplificación de los seis diferentes segmentos que forman un dominio. Los cilindros representan las hélices α formadas por los polipéptidos en la membrana. S4 es considerado el «sensor» de voltaje o compuerta de activación (m) del canal por lo que se representa como un segmento cargado (+). El poro se forma entre los segmentos S5 y S6. A diferencia de los canales de Na^+ y de Ca^{2+} , los de K^+ no contienen enlaces covalentes entre los dominios; e, exterior; i, interior de la membrana.

Las subunidades α presentan un gran parecido entre los diferentes tipos de canales iónicos. La secuencia de aminoácidos que la componen es muy similar, aun entre distintas especies de animales, lo que sugiere un gen ancestral común.⁹

Dominios y segmentos

El disponer de preparaciones purificadas de canales de sodio y de calcio que conservan sus propiedades funcionales, ha permitido estudiar la estructura primaria de las principales subunidades de estos dos canales.⁸ La estructura general de la subunidad α de un canal de Na^+ se muestra en la figura 4a. Contiene cuatro dominios repetidos (I-IV) (Figura 4b) de 300-400 aminoácidos, con aproximadamente 50% de la secuencia de aminoácidos conservada entre los distintos canales, lo que apoya la idea de un gen ancestral común que se ha duplicado para generar nuevos canales. Cada dominio contiene seis segmentos (S1-S6) (Figura

4c), los cuales forman hélices alfa a través del espesor de la membrana y se encuentran unidos por enlaces covalentes, como puede verse para los canales de Na^+ y Ca^{2+} . El canal de potasio se diferencia de los dos anteriores en que sus dominios no están unidos entre sí (Figura 4b), lo que parece ocasionar la gran variabilidad de canales de potasio encontrados. El análisis de los segmentos sugiere que S1, S2, S5 y S6 contienen gran cantidad de residuos hidrofóbicos. En tanto que los segmentos S3 y S4 contienen residuos hidrófilos que sirven de recubrimiento a la pared interna del poro.⁸ Distintos autores han propuesto de manera independiente que el segmento S4 (Figura 4c) es la compuerta o "sensor" de voltaje del canal de Na^+ (compuerta de activación, m).⁹

Al abrirse el canal, entre los segmentos S5 y S6 se forma un túnel acuoso que cruza todo el espesor de la membrana y cuyo diámetro (0.5 nm) en algunas porciones, es justo para que pase sólo una especie iónica, lo que contribuye a la selectividad del canal (Figura 4). El paso de los iones a través de la membrana se atribuye a aminoácidos hidrófilos que recubren la pared interna del poro y forman la interfase con la porción de las colas de los fosfolípidos de la membrana, permitiendo el paso del ion específico.

La estructura que determina si el canal está abierto o cerrado, se le denomina "compuerta" (Figuras 4a y 4b); su naturaleza es proteínica y requiere de cambios de conformación para quedar en posición abierta o cerrada. La probabilidad de estar en un estado o en el otro, es controlada por el sensor del canal, el cual responde ya sea a cambios de voltaje de la membrana, a la presencia de neurotransmisores o por efecto de segundos mensajeros.

La compuerta de inactivación (h) del canal de Na^+ , se ha localizado tentativamente en la porción intracitoplásmica que une el segmento S6 del dominio III con el segmento S1 del dominio IV (Figuras 4a y 4b). Por cambios en la posición de las cargas con la despolarización, esta porción pep-

tídica inactiva al canal al bloquear su orificio interno, y es la región que rompe la proteasa inyectada intracelularmente, lo que elimina el proceso de inactivación.¹¹

Las propiedades funcionales de un determinado tipo de canal se reflejan en la cinética de la corriente iónica generada por el paso del ion, la cual es diferente entre los distintos tipos de canal y aun entre canales de un mismo tipo (por ejemplo: K^+) y es susceptible de análisis matemático.

Cinética de las corrientes iónicas

Para conocer la cinética de la corriente a través de los canales iónicos, se ha recurrido al empleo de varias técnicas:

a) Sustitución iónica. Para esto se sustituyen los iones difusibles por otros no difusibles con excepción del ion que genera la corriente en estudio; es una herramienta aún muy útil para caracterizar corrientes iónicas, ya que elimina de manera muy efectiva otras corrientes contaminantes.

b) Toxinas y fármacos específicos. Las toxinas son sustancias de origen animal, de las cuales se cuenta ya con un gran repertorio (Cuadro 1). Este método permite el bloqueo selectivo de diferentes canales o de estructuras relacionadas. Aparte de mostrar la dependencia iónica de las fases del potencial de acción, ha expuesto la existencia de subtipos de un mismo canal, que en muchas ocasiones son sensibles a diferentes toxinas. Con esta última metodología se ha logrado obtener también evidencia de la estructura y función de las diversas subunidades que constituyen a los canales (Figura 4).

c) Fijación de voltaje (*voltage clamp*). Este método es muy importante para estudiar la apertura de los canales (activación de la corriente iónica), el cierre de los canales (inactivación de la corriente), así como su dependencia o sensibilidad al voltaje. Implica el control espacial y temporal a través de la micropipeta del potencial de reposo a un nivel deseado (potencial de mantenimiento); luego, al aplicar un pulso despolarizante (pulso de prueba) a un nuevo valor de voltaje, los canales dependientes de voltaje en respuesta a esta despolarización rápida, se abren, proceso conocido como activación. Si el pulso despolarizante se mantiene, la corriente una vez que alcanza su máximo disminuye a pesar de persistir la despolarización; esto se explica si los canales abiertos por el pulso dejan de conducir, a este proceso que se le conoce como inactivación.¹ Este estado de no conducción es diferente del cerrado en reposo, ya que si se estimula nuevamente a la célula, no se vuelven a abrir los canales a menos que la membrana se repolarice a un valor suficientemente negativo y por el tiempo necesario para remover la inactivación. La inactivación de los canales es un proceso de gran importancia en el control eléctrico de las fibras excitables, ya que favorece la repolarización y contribuye al periodo refractario que precede a un potencial de acción. Este estado es producido por una proteína que blo-

Cuadro 1. Principales sustancias bloqueadoras de canales.

Canal	Toxinas	Fármacos
Na^+	Tetrodotoxina (TTX)	Quinidina
	Saxitoxina (STX)	Lidocaína
	Batrachotoxina	Aconitina
	Toxina β escorpión	Difenilhidantoína (DFH)
K^+	Apamina	Tetraetilamonio (TEA)
Ca^{2+}	ω -Conotoxina (ω -Ctx)	Verapamil
	ω -Agatoxina (FTX)	Diltiazem
		Nifedipina

Canales y corrientes iónicas del corazón
Cuadro 2. Canales y corrientes iónicas en el corazón.

Tipo de canal	Corriente	Conducta eléctrica
Na ⁺	I_{Na} $I_{Na/Ca}$ I_{Na-B} I_f ; I_h	activada por cambios de voltaje; fase 0 del PAM corriente de intercambio (3 Na ⁺ /Ca ²⁺) corriente de «fondo» (entrada) de Na ⁺ corriente marcapaso del nodo SA por entrada de Na ⁺ activada por hiperpolarización
K ⁺		
Rectificador anómalo	I_{K1}	mantiene el potencial de reposo (PRM) en fibras ordinarias, se cierra con la despolarización. Está ausente en el nodo SA
Rectificador tardío	I_K	se abre durante la fase 3 del PAM; es la corriente más importante de repolarización
Transitorio	I_{to} , I_t , I_A	se abre breve e inmediatamente después de la despolarización, contribuye a la repolarización temprana (fase 1 del PAM)
Activado por calcio	I_{KCa}	se activa por exceso de calcio intracelular, repolariza corazones con sobrecarga de calcio
Activado por sodio	I_{KNa}	se abre por exceso de sodio intracelular; repolariza corazones con sobrecarga de sodio
Sensible a ATP	$I_{K(ATP)}$	normalmente se inhibe por ATP; se activa durante la hipoxia
Sensible a ácido araquidónico	$I_{K(AA)}$	se activa por ácido araquidónico (AA) y otros ácidos grasos especialmente en pH ácido
Sensible a acetilcolina	$I_{K(ACh)}$	se activa por acetilcolina, causando hiperpolarización
Sensible a adenosina	$I_{K(Ado)}$	se activa por adenosina, muy eficaz en taquiarritmias por reentradas en el nodo AV
Ca ²⁺ T (Transitorio)	I_{CaT}	se activa a voltajes de unos -70 mV en fibras nodales
Ca ²⁺ L (lentos)	I_{CaL}	se activa a voltajes de unos -50 mV en fibras ordinarias

quea el canal por el lado citoplasmático (*Figura 4b, h*), la cual puede ser removida al aplicar enzimas proteolíticas con técnica intracelular.¹¹

La apertura y cierre de los canales iónicos es aleatoria (estocástica), ya que la naturaleza propia del canal motiva que cambie continuamente del estado cerrado al abierto o viceversa, lo que puede ser considerado en su forma más simplificada como una reacción reversible. El paso de un estado a otro es controlado por constantes (K1 o K2) que no necesariamente son iguales. Para el estudio de la cinética del canal, se emplea el análisis estadístico de la probabilidad de encontrar al canal en un estado determinado.

Canales y corrientes iónicas

En el *cuadro 2* se enlistan los principales canales con las corrientes iónicas correspondientes que se han descrito en el corazón.^{8,12-17} Lo complejo del cuadro y lo confuso de la terminología reflejan los constantes progresos en este campo. Sorprende la gran variedad de canales de K demostrados por estudios de cinética, sensibilidad a distintas toxinas

o fármacos y últimamente a través de técnicas de biología molecular.¹⁸ Con estudios moleculares y dependiendo del subtipo de subunidad alfa (α) se distinguen nueve tipos de canales y corrientes de K⁺ que se atribuyen a diferentes genes o a genes mutantes.^{16,18} Dependiendo del subtipo de subunidad alfa (α) expresada por los canales de calcio, se distinguen cinco tipos (A-E), los cuales son también producto de diferentes genes.^{10,17}

En el corazón existen al menos dos tipos de canal de calcio (*Cuadro 2*), los de tipo T (transitorios) y los de tipo L (lentos). Los primeros se activan rápidamente en un intervalo de voltaje de 10 a 20 mV más negativo que los de tipo L; su magnitud de corriente es sólo del 5 a 20% de la que atraviesa los canales de tipo L. Los canales de tipo T producen una corriente de calcio rápida, la cual provoca una despolarización transitoria en fibras marcapaso, lo que parece acelerar la fase tardía de la despolarización diastólica alcanzándose el potencial umbral más rápidamente. Su participación, si bien no esencial en la actividad del marcapaso, es importante para la modulación de la actividad de estas fibras.¹⁹

Los canales de tipo L tienen un comportamiento más complejo. Su proceso de inactivación parece ser gobernado tanto por voltaje como por un componente dependiente de la corriente o de cationes transportados. El efecto secundario es que a potenciales despolarizados, la inactivación del canal no es completa como se verá luego. Esto tiene consecuencias importantes durante la despolarización diastólica, la fase 2 o meseta del potencial de acción, y la fase temprana de la repolarización. El Ca^{2+} entra a la fibra cardíaca vía $I_{\text{Ca,L}}$, e interacciona con otros mecanismos en el retículo sarcoplásmico; se ha demostrado que la subunidad alfa de este canal es la estructura que acopla el fenómeno de excitación-contracción del músculo cardíaco.²⁰ La escasez de canales de Na^+ y presencia de los canales de Ca^{2+} , explican el retraso fisiológico del impulso cardíaco en su paso por el nodo A-V.

Excitabilidad y corrientes iónicas

La actividad eléctrica del corazón se explica por diversos mecanismos dependiendo de si las fibras son marcapaso (au-

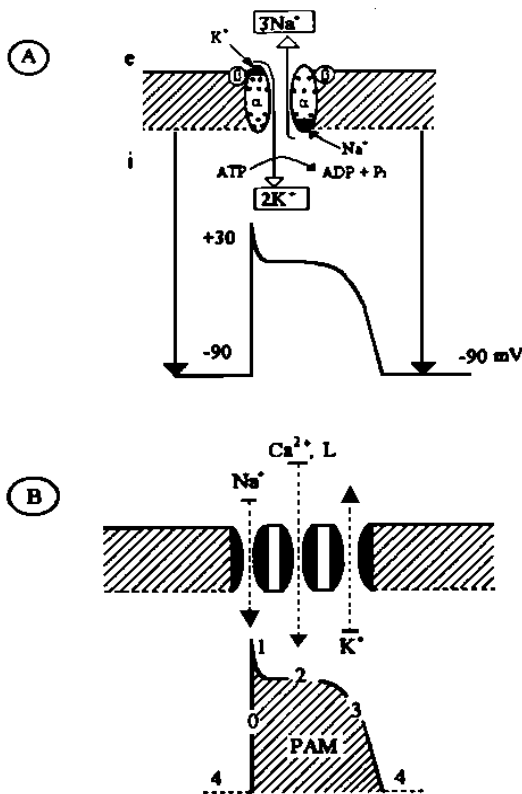


Figura 5. Estructura y función de la bomba o (ATPasa) de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en la fibra cardíaca. La bomba está formada por dos subunidades α y dos subunidades β ; las primeras contienen el sitio de la unión de Na^+ y K^+ . Las flechas verticales continuas indican el valor de voltaje de la membrana en el cual es más evidente el funcionamiento de la bomba. B) Relación entre entrada y salida de los iones y las diferentes fases del potencial de acción de la membrana PAM. Ca^{2+} , canal de calcio tipo L. La bomba es electrogénica porque expulsa 3 Na^+ por 2 K^+ que introduce. Para su funcionamiento la bomba requiere de la hidrólisis del ATP a ADP y Pi (fosfato inorgánico).

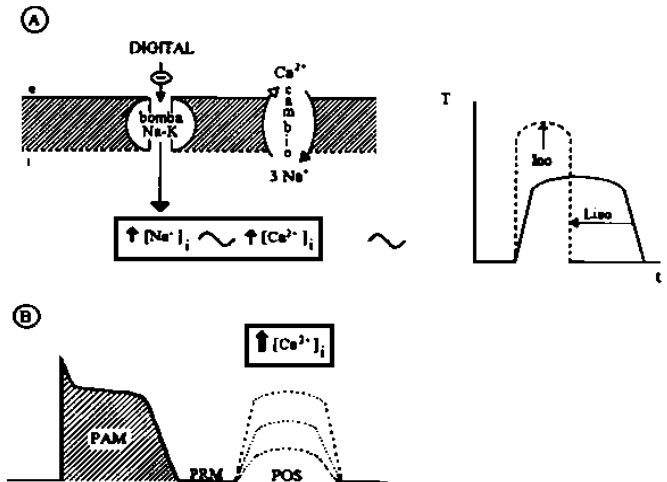


Figura 6. Efecto de la inhibición de la bomba o (ATPasa) $\text{Na}^+\text{-K}^+$ por la digital. (A) El incremento de Na^+ intracelular secundario a la inhibición de la bomba, aumenta la concentración intracelular de Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$ lo que a su vez estimula la contractilidad o inotropismo (Ino) y la relajación o lisotropismo (Liso). El mecanismo del efecto inotrópico de la digital difiere del obtenido por estimulación simpática (compare con la figura 7a). La digital también favorece la aparición de pospotenciales (6B, POS) por aumento excesivo de Ca^{2+} intracelular con oscilaciones del potencial de reposo de la membrana (PRM). T, tensión; t, tiempo.

tomáticas) o no lo son.¹² En las fibras ordinarias (no marcapaso) el potencial de reposo es estable y se mantiene por la bomba (o ATPasa) de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, misma que restituye los gradientes iónicos después del potencial de acción (fase 4). La bomba (Figura 5a) está formada por dos subunidades α y dos subunidades β ; las primeras contienen los sitios de unión de Na^+ y de K^+ . Para su funcionamiento, la bomba requiere de energía liberada por hidrólisis del ATP. Otrora considerada como neutra, hoy se sabe que la bomba es electrogénica porque expulsa 3 Na^+ por 2 K^+ que introduce, ocasionando un aumento en la electronegatividad intracelular. Las cuatro fases del PAM (Figura 5b) se atribuyen al movimiento pasivo de corrientes iónicas a través de canales específicos sensibles a cambios del potencial de membrana.¹³ Esquemáticamente, la fase 0 (ascenso rápido) se debe a entrada de Na^+ , la fase 1 (repolarización rápida) a salida de K^+ (I_{K1} , no indicada en la figura 5b, la fase 2 (meseta) a entrada de Ca^{2+} y la fase 3 (repolarización tardía) a salida de K^+ .

La generación y propagación de estas corrientes iónicas a nivel de la membrana, explica la secuencia de despolarización y repolarización que en forma de ondas sucesivas se transmiten del miocardio (o «sincicio») auricular al ventricular. Estas corrientes se reflejan en las ondas del ECG periférico. En el sincicio auricular, la corriente rápida de Na^+ (I_{Na}) se refleja en la onda P, la corriente de Ca^{2+} ($I_{\text{Ca,L}}$) en el segmento PR y la corriente tardía de K^+ (I_{K}) en la onda Ta de repolarización auricular, la cual normalmente no se manifiesta. En el sincicio ventricular, las mismas tres corrientes explican

ta. En el sincicio ventricular, las mismas tres corrientes explican el complejo QRS, el segmento ST y la onda T, respectivamente. Otro fenómeno que no se manifiesta en el ECG periférico es la despolarización del puente eléctrico entre los dos sincicios representado por el nodo AV y sistema His-Purkinje. Esta despolarización que ahora sólo es posible demostrar de manera cruenta mediante electrodos intracardiacos, ojalá se vuelva accesible con técnicas incruentas.

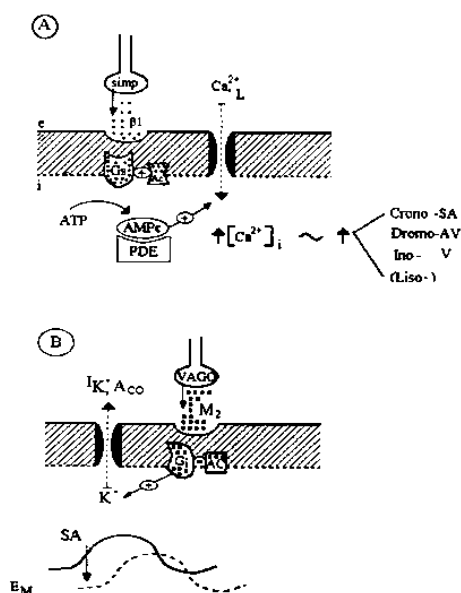


Figura 7. Efecto de la estimulación simpática y parasimpática (vagal) del corazón.

A) La estimulación simpática (adrenérgica) activa una proteína G estimuladora (Gs), la cual por acción de la adenilato ciclasa (AC) libera el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) por hidrólisis del ATP, con incremento de la concentración del Ca^{2+} intracelular. Esto a su vez estimula el cronotropismo (crono) del nodo SA, el dromotropismo (dromo) del nodo AV y el inotropismo (ino) y lisotropismo (liso) de los ventrículos (V). La respuesta adrenérgica se interrumpe por hidrólisis del AMPc por acción de la fosfodiesterasa (PDE).

B) La estimulación vagal del corazón activa una proteína G inhibidora (Gi) la cual bloquea a la adenilato ciclasa (AC) evitando así la reacción en cadena del AMPc, al tiempo que promueve la salida de K^+ ($\text{I}_{\text{K, Aco}}$) hiperpolarizando las fibras del nodo SA ($\downarrow$, curva punteada) con disminución de su automatismo intrínseco.

*«Lisotropismo» por su raíz griega (véase *Diccionario Medicobiológico University*. Interamericana, 1966) es la traducción del inglés *lusitropism* introducido por AM Katz (véase Opie LH. *The heart*. 2a ed. Raven Press 1991:172; 2o. párrafo, y también Braunwald E. *Heart disease*. 4a ed. Saunders 1992:371, último párrafo). Más que por razones etimológicas (véase Dorland WAN. *The american illustrated medical dictionary*. Saunders, varias ediciones desde 1944), por razones de analogía (véase lisosoma, lisozioma, y también hidrólisis, hemólisis) «*lusitropism*» y peor «*lusitrophy*» (véase Hurst W. *The heart*. 6a. ed. McGraw-Hill 1986:328), es un barbarismo al igual que «*lusotropismo*» en español (véase Tresguerres JAF. *Fisiología humana*. Interamericana 1992:502, 2do. párrafo). Además, el término en español representa un «colonialismo», de acuerdo a lo que se dijo en el 1er. Congreso Internacional de la Lengua Española en la ciudad de Zacatecas, México (abril 7-11, 1977). En términos de comunicación, otro barbarismo es el término de «colonización» (véase Tresguerres JAF, idem.).

Como antes se habló de la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y su función, es forzoso mencionar la digital y su mecanismo de acción. Como se muestra en la figura 6a, la digital inhibe a la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$, aumentando el Na^+ intracelular, lo que a su vez incrementa la concentración de Ca^{2+} intracelular estimulando así la función contráctil del corazón al aumentar inotropismo y velocidad de relajación (lisotropismo)*. La digital también favorece la aparición de pospotenciales (Figura 6b POS), por aumento excesivo de Ca^{2+} intracelular, lo que causa oscilaciones del potencial de reposo de la membrana (PRM).

El intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ es importante en la homeostasis del Ca^{2+} en la fibra cardíaca. Su índice de intercambio de 3:1, es función directa de la concentración de Ca^{2+} intracelular y en menor grado de la concentración de Na^+ . Sin embargo, hay otros factores poco estudiados que están involucrados en la regulación del Ca^{2+} libre intracelular, como son las proteínas fijadoras de Ca^{2+} (calmodulina, troponina) y que repercuten en el funcionamiento cardíaco.

Las fibras marcapaso de los nodos SA y AV difieren de las fibras ordinarias por dos propiedades fundamentales; la primera es presentar un potencial de reposo (fase 4) inestable, caracterizado por una despolarización diastólica (prepotencial o potencial marcapaso, MP) que alcanza espontáneamente su potencial umbral. Sobre el origen de la corriente de marcapaso no hay uniformidad de criterios.¹⁴ En la actualidad se atribuye a «activación» de una corriente F o « I_F » (Figura 2) junto con la «caída» de la corriente de salida de K^+ o I_K .¹⁵ La segunda diferencia de las fibras marcapaso es que el ascenso del potencial de acción se debe a la entrada de Ca^{2+} ($\text{I}_{\text{Ca,T}}$) y no de Na^+ como sucede en las fibras ordinarias (corriente I_{Na} rápida). Además, en las fibras marcapaso existen canales iónicos que no responden al voltaje, pero sí lo hacen a una de las siguientes situaciones: 1) por la unión de un ligando específico; 2) por la actividad de proteínas G, favoreciendo con ello un estado abierto o cerrado del canal, y modulando así la actividad de la fibra marcapaso.

1) En los canales regulados por ligandos, como son los relacionados a receptores colinérgicos y receptores a noradrenalina, la transición del estado cerrado al abierto es controlada por la unión del ligando a una proteína receptora específica que se encuentra en la membrana celular. Luego, al desaparecer la unión (disociación) el canal vuelve a cerrarse. Estos canales median incrementos locales en la conductancia iónica despolarizando o hiperpolarizando pequeñas áreas de membrana.

2) En los canales regulados por las proteínas G se produce una serie de reacciones en cascada, que desembocan en la apertura o cierre de canales (Figura 7). La unión de la noradrenalina al receptor $\beta 1$ cardíaco (Figura 7a) activa a la proteína G estimuladora (Gs), la cual a su vez actúa sobre la enzima adenilato ciclasa (AC) que hidroliza al ATP produciendo AMPc, el cual abre un canal específico de calcio, aumentando así la concentración intracelular de este ion ($\uparrow [\text{Ca}^{2+}]_i$). Este incremento estimula la función cardíaca a diferentes niveles: automatismo cardíaco (cronotropismo) en el nodo sinoauricular (SA); conducción (dromotropismo) en el nodo auriculo-

Cuadro 3. Fármacos antiarrítmicos. Clasificación de Vaughan Williams.*

Clase	Mecanismo de acción	Repolarización	Ejemplos
IA	bloqueo canales de Na ⁺	alarga (→)	Quinidina Procainamida Disopiramida
IB	bloqueo canales de Na ⁺	acorta (←)	Lidocaína Fenitoína Mexiletina
IC	bloqueo canales de Na ⁺	0 (poco efecto)	Encainida Flecainida Propafenona
II	bloqueo β-adrenérgico (simpaticolítico)	—	Propranolol Metoprolol Nadolol
III	—	alarga (→)	Amiodarona Sotalol Bretilio
IV	bloqueo canales de Ca ²⁺	—	Verapamil Diltiazem Nifedipina

*Modificado de ref. 3, 22 y 23.

Cuadro 4. Mecanismos de las arritmias a nivel celular.*

Mecanismo	Parámetro vulnerable (efecto arritmogénico)	Corrientes iónicas (efecto antiarrítmico)
I. Origen anormal del impulso (PAM)		
A) Automatismo		
1. Normal acelerado	Fase 4 - MP	I _{CaL} , I _{CaT} (bloqueo)
2. Anormal	Fase 4 - PRM	I _{CaL} , I _{Na} (bloqueo)
B) Actividad desencadenada		
1. POS-T (temprano)	PAM largo (Fase 3)	I _h (activación)
2. POS-L (lentos-tardíos)	↑[Ca ²⁺] _i	I _{CaL} (bloqueo)
II. Conducción anormal del impulso (PAM)		
A) Reentrada dependiente de canales de Na ⁺		
1. Segmento excitable largo	↓V _{max} (Fase 0)	I _{Na} (bloqueo)
2. Segmento excitable corto	PAM corto (Fase 3)	I _K (bloqueo)
B) Reentrada dependiente de canales de Ca ²⁺	PAM largo (Fase 2)	I _{CaL} (bloqueo)

*Modificado de ref. 22 y 23.

PAM: Potencial de acción de la membrana; MP: Marcapaso; PRM: Potencial de reposo de la membrana; POS: Pospotencial; V_{max}: Velocidad máxima de ascenso del PAM (fase 0). [Ca²⁺]_i: concentración intracelular de calcio.

sas y cardíacas; es otra forma como se controla la concentración de calcio intracelular, diferente a la de la digital (*Figura 6*). La respuesta adrenérgica β se inhibe por la hidrólisis del AMPc por acción de la fosfodiesterasa (PDE). Por otra parte, la inhibición de la PDE (por ejemplo administrando el fármaco milrinona) debería incrementar la concentración intracelular de AMPc y por tanto el inotropismo en la insuficiencia cardíaca. Tal hipótesis no ha podido confirmarse.

La activación de receptores muscarínicos (M₂) por la acetilcolina (Aco) liberada por las terminales vagales en el corazón (*Figura 7b*), activa a la proteína G inhibidora (Gi) la cual bloquea a la adenilato ciclasa (AC), evitando así la reacción en cadena del AMPc y por otro lado promueve la salida de potasio de la célula, generando una corriente conocida como (I_{KACH}), lo cual hiperpolariza la membrana y disminuye la frecuencia cardíaca, ya que aleja el potencial de reposo de

las fibras marcapaso del nodo SA de su potencial umbral (Figura 7b, [recuadro]). Una corriente similar es la producida por la adenosina ($I_{K(Ado)}$), la cual se ha vuelto el fármaco de elección en taquiarritmias por reentrada AV con o sin haces anormales Wolf Parkinson White (WPW).

Parecen existir sistemas de corrientes que interactúan en estas regiones marcapasos: el sistema simpático mediado a través de receptores β incrementa la I_{CaL} . La acetilcolina (Aco) reduce de manera importante la I_{CaL} aunque también tiene efecto sobre la corriente entrante activada por voltaje (I_f). Esta corriente es aumentada por el isoproterenol, y modulada directamente por el Ca^{2+} intracelular.^{14,15} La mezcla de las diferentes corrientes o el dominio de alguna de ellas en las regiones marcapaso, es lo que produce el tono simpático o vagal resultante. Sin embargo, se requieren de más estudios para aclarar las interacciones entre las distintas poblaciones de canales, ya que existen conductancias que a la fecha han sido muy poco estudiadas, como la corriente de Cl^- activada por isoproterenol, ubicada en regiones ventriculares.²¹ La mezcla de tipos y subtipos de canales iónicos en las diferentes regiones del corazón, también ayuda a explicar el efecto específico de los diferentes fármacos en el corazón.

Corrientes iónicas y antiarrítmicos

La clasificación de los fármacos antiarrítmicos se ha vuelto uno de los temas más controvertidos de la cardiología. En una reunión de expertos en Taormina, Sicilia, en diciembre de 1990, se ha propuesto una nueva clasificación,²² en sustitución de la de Vaughan Williams (Cuadro 3). A ésta se le reconocen varias limitaciones.²²

1) Se basa en bloqueo de canales (clase I, II y IV), o de receptores (clase II) y no en su activación.

2) No incluye el bloqueo α -adrenérgico, agonistas colinérgicos, digitálicos, ni adenosina; tampoco incluye efectos sobre bombas o intercambiadores, ni sobre nexos.

3) En general, los efectos se refieren a fibras aisladas o a tiras de tejido normal y no a tejidos anormales (isquémicos) en que canales y receptores sufren modificaciones.

4) Por último, se insiste en un «efecto de clase», como si fármacos de una misma clase tuvieran los mismos efectos, tanto benéficos como adversos.

La nueva clasificación se basa en los mecanismos arritmogénicos a nivel celular^{22,23} y comprende tres pasos (Figura 4).

1. Se trata de identificar el mecanismo de la arritmia.

2. Se busca el «parámetro vulnerable», definido como la propiedad electrofisiológica más modificable y cuya modificación suprime o evita la arritmia.

3. Por último, se determina el blanco (o sea la [s] corriente [s]) y se administra el fármaco que se supone modifica el parámetro.

Los mecanismos arritmogénicos son dos (trastornos en el origen o en la conducción del impulso [PAM]) y limitado es el número de corrientes iónicas involucradas. Esta

nueva clasificación no modifica grandemente la anterior y a simple vista sufre de las mismas limitaciones, pero como reconocen los expertos, su clasificación es sólo un «intento» con base en mecanismos individuales y no su suma o combinación, que habrá que tomar en cuenta conforme se amplían nuestros conocimientos en especial sobre las arritmias «isquémicas» y los efectos no sólo antiarrítmicos de los fármacos sino también proarrítmicos de todos ellos.²⁴

Referencias

- Hodgkin AL. The ionic basis of nervous conduction. *Science* 1964; 145: 1148-1154.
- Neher E, Sakmann B. The patch clamp technique. *Sci Am* 1992; 28: 35.
- Katz AM. Cardiac ion channels. *New Eng J Med* 1993; 328: 1244-1251.
- Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)* 1952; 117: 500-44.
- Hille B. Ionic channels of excitable cells. 2a ed. Mass Sunderland, Sinhauser 1992; 426.
- Müller P, Rudin D. Induced excitability in reconstituted membrane structure. *J Theor Biol* 1963; 4: 842-844.
- Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch* 1981; 391: 85-100.
- Catterall WD. Molecular analysis of voltage-gated sodium channels in the heart and other tissues. En: Zipes DP y Jalife J. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. 2a ed. Saunders Co., Filadelfia, 1995; 1: 1-10.
- Catterall WD. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1988; 242: 50-61.
- Reuter H. Diversity and function of presynaptic calcium channels in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 331-337.
- Armstrong C, Bezanilla F, Rojas E. Destruction of sodium conductance inactivation in squid axons perfused with pronase. *J Gen Physiol* 1973; 62: 375-391.
- Courabouf E, Nargeot J. Electrophysiology of human cardiac cells. *Cardiol Res* 1993; 27: 1713-25.
- Noble D. Ionic mechanism in cardiac electrical activity. En: Zipes DP y Jalife J. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. 2a ed. Filadelfia, Saunders Co., 1995; 29: 305-313.
- Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993; 73: 197-219.
- Di Francesco D, Mangoni ML, Maccaferri G. The pacemaker current in cardiac cells. En: Zipes DP y Jalife J. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside* 11: 96-103.
- Campbell LD, Rasmusson LR, Strauss CH. Ionic current mechanisms generating vertebrate primary cardiac pacemaker activity at the single cell level: An integrative view. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 279-302.
- McCleskey EW. Calcium channels cellular roles and molecular mechanisms. *Current Opin Neurobiol* 1994; 4: 304-312.
- Bennet PB, Yazawa K, Makita N, George AL. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 1995; 376: 683-685.
- Byerly Lung, Hagiwara S. Calcium and channel modulation, calcium channel diversity. Plenum Press. New York 1988: 3-18.
- Tanabe T, Mikami A, Numa S, Beam KG. Cardiac-type excitation-contraction coupling in dysgenic skeletal muscle injected with cardiac dihydropyridine receptor cDNA source. *Nature* 1990; 344: 451-453.
- Pusch M, Jentsch T. Molecular physiology of voltage-gated chloride channels. *Physiol Rev* 1994; 74: 813-827.
- Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851.
- Rosen MR, Strauss HC, Jansen MJ. The classification of antiarrhythmic drugs. En: Zipes DP y Jalife J. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside* 110: 1277-1286.
- Rose MR. Consequences of the Sicilian Gambit. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl G): 32-36.