

I. INTRODUCCIÓN

I.1 CICLO CARDIACO

El corazón bombea la sangre a todo el organismo en forma cíclica, creando un ciclo cardiaco, los eventos que comprenden a éste son: un período de contracción (sístole) y un periodo de relajación (diástole). La sístole auricular y ventricular ocurren en forma alterna, esto es, cuando los ventrículos se relajan, las aurículas se contraen y viceversa. Durante cada ciclo de contracción-relajación ocurre una secuencia de fenómenos eléctricos y mecánicos que producen cambios de presión, de volumen y de flujo sanguíneo así como la apertura y el cierre de las válvulas cardiacas. De esta manera, el flujo de sangre de las aurículas a los ventrículos y de éstos a las arterias correspondientes ocurre siguiendo gradientes de presión. Asimismo, los eventos del ciclo cardiaco son similares en ambos lados del corazón, en relación a la secuencia de las aperturas y cierres valvulares, aunque difieren en los niveles de presión y cambios volumétricos. Por consiguiente, en la sístole auricular aumenta la presión en el interior de la cavidad impulsando la sangre hacia el ventrículo correspondiente, la aurícula derecha (AD) hacia el ventrículo derecho (VD) y al mismo tiempo la aurícula izquierda (AI) al ventrículo izquierdo (VI). En este momento, el ventrículo empieza a generar presión y cuando ésta es superior a la de la aurícula se cierran las válvulas mitral y tricúspide. En el momento que la presión intraventricular sobrepasa la presión de la aorta y de la arteria pulmonar, se abren las válvulas semilunares y se inicia la fase de expulsión ventricular. Mientras tanto, la sangre que proviene de las venas pulmonares y de las venas cava superior e inferior siguen llenando a las AI y AD

respectivamente. Al final de la fase de expulsión, el músculo ventricular se relaja y la presión intraventricular se hace menor que la de los vasos, por lo que se cierran las válvulas semilunares e inicia nuevamente el ciclo (Fig.1) (Katz, 2000)

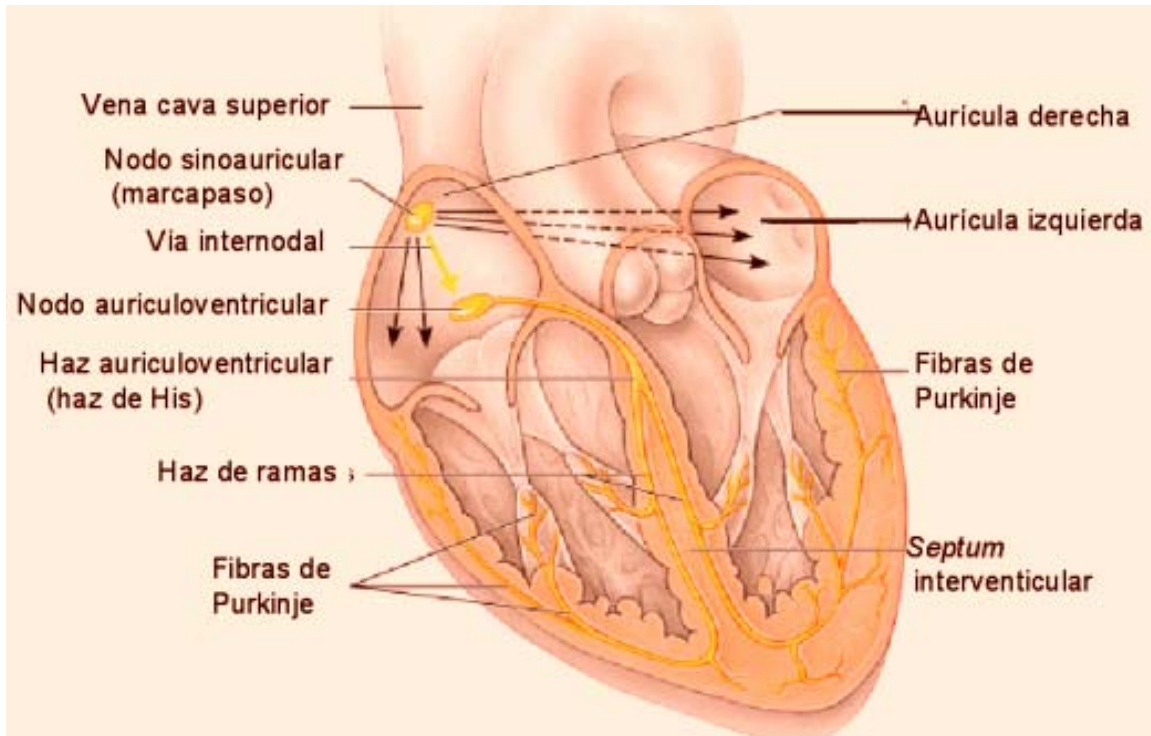


Figura 1. Esquema del corazón humano.

I.2 SISTEMA ESPECIALIZADO DE CONDUCCIÓN CARDIACA

La capacidad del corazón para actuar como una bomba depende de un sistema especializado para: 1) generar rítmicamente impulsos que causan la contracción rítmica del miocardio y 2) conducir estos impulsos con rapidez y de forma ordenada a todo el miocardio. Este sistema está compuesto de tejido especializado: nodo senoauricular (SA), vías internodales, nodo aurículoventricular (AV) y el sistema de His-Purkinje (Fig. 1) (Katz , 2001; Opie, 2004).

El impulso eléctrico normal se genera en las células automáticas del nodo SA; este nodo también es llamado marcapaso del corazón debido a que inicia cada ciclo cardiaco. El nodo SA está localizado en el surco terminal en la zona de confluencia de la vena cava superior y la pared lateral de la aurícula derecha. Las fibras del nodo SA se conectan directamente con las fibras de las aurículas, de tal forma que cualquier estímulo que inicia en el nodo se propaga inmediatamente a éstas a través de las vías internodales, anterior, media y posterior que conducen el impulso desde el nodo SA hasta el nodo AV, y a la AI por el haz de Bachmann. En el nodo AV, ubicado en la porción posterior de la AD a nivel de la base del *septum* interauricular, entre el orificio de la desembocadura del seno coronario y la inserción de la válvula tricúspide; el impulso procedente de las aurículas se demora antes de pasar a los ventrículos. A partir del nodo AV, un tracto de fibras conductoras denominado fascículo AV o haz de His conduce el impulso a los ventrículos junto con las fibras de Purkinje. Las ramas, derecha e izquierda del haz de His conducen el estímulo a los ventrículos, de esta manera, la activación eléctrica se conduce por la red de Purkinje iniciando la contracción ventricular (Opie, 2004)

El miocardio, es el tejido muscular cardiaco que comprende la mayor parte del corazón, y es el responsable de la contracción cardiaca. Así, el corazón está compuesto por diferentes tipos de músculos: músculo auricular, ventricular y las fibras excitadoras y conductoras especializadas. En el músculo cardiaco existen diferentes tipos celulares, como son las células que forman los nodos SA, AV, el sistema His-Purkinje, además de las células de trabajo de aurículas y ventrículos,

llamadas también miocitos o cardiomiocitos; todas éstas son células musculares estriadas funcionalmente especializadas.

El corazón posee las propiedades de: 1) automatismo (la capacidad de generar su propio estímulo), 2) excitabilidad (capacidad de responder a determinados estímulos produciendo señales eléctricas llamadas potenciales de acción), 3) conductividad (capacidad de conducir con eficacia el estímulo eléctrico), 4) contractilidad (capacidad de acortamiento de sus fibras miocárdicas), y 5) relajación (capacidad de distensión de sus fibras miocárdicas) (Katz, 2000).

I.3 POTENCIAL DE ACCIÓN

El potencial de acción de las células cardiacas resulta de un proceso complejo orquestado por diferentes tipos de canales y bombas iónicas, en donde los cambios secuenciales de estos movimientos iónicos son los responsables de las características del potencial de acción. El potencial de acción cardiaco se distingue por su larga duración, lo cual es necesario para el control de la contracción y prevenir una excitación prematura; además de que consiste en distintas fases que difieren en diversas regiones del corazón y en cada especie animal, en dependencia del tipo y magnitud de las corrientes iónicas presentes. Por ende, existen diferentes distribuciones de los canales iónicos y transportadores en los tejidos cardiacos, y juntos generan una respuesta coordinada del corazón entero (Fozzard, 1994, Hille, 2001).

En consecuencia, el potencial de acción es el resultado de la propagación de un estímulo excitatorio que despolariza la membrana de las células cardiacas, determinado principalmente por el movimiento de iones de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- a

través de distintos canales iónicos dependientes de voltaje y de tiempo. La bomba Na^+/K^+ y el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ contribuyen manteniendo los gradientes iónicos transmembranales, los cuales son esenciales para la excitabilidad, además de que restablecen los gradientes iónicos una vez que el potencial de acción cardíaco es completado (Fozzard, 1994; Katz, 2001).

En el potencial de acción cardíaco ventricular se distinguen 5 fases, cada una de ellas asociada con un cambio en la conductancia de uno o más iones específicos. Este potencial de acción se caracteriza por poseer una duración de 200-500 ms y un potencial de membrana en reposo de -85 mV (Katz, 2001).

Una vez que la célula es excitada por un estímulo supraumbrales, se activan los canales de Na^+ dependientes de voltaje, generando la corriente sodio (I_{Na^+}), necesaria para la despolarización e iniciación del potencial de acción. Esta fase de despolarización rápida es denominada fase cero del potencial de acción cardíaco (Fig. 2) (Fozzard, 1994). En la mayoría de las células cardíacas la fase de despolarización rápida es debida a un aumento en la conductancia al Na^+ seguida por una fase de repolarización temprana, denominada fase 1; que es una breve repolarización rápida que sigue al pico del potencial de acción, y es causada principalmente por una corriente transitoria de salida de potasio a través de canales de activación e inactivación rápida (I_{to}). Esta repolarización temprana afecta indirectamente la duración del potencial de acción debido a que controla el curso de tiempo subsecuente de otras conductancias dependientes de voltaje. También durante esta fase empieza la inactivación de los canales de Na^+ dependientes de voltaje. Otra corriente de salida ocasionada por un aumento a la permeabilidad del ión Cl^- que parece contribuir en esta fase, es la corriente de Cl^-

dependiente de Ca^{2+} (I_{Ca}) y su presencia varía según la especie (Zigmunt, 1992; Snyders, 2000).

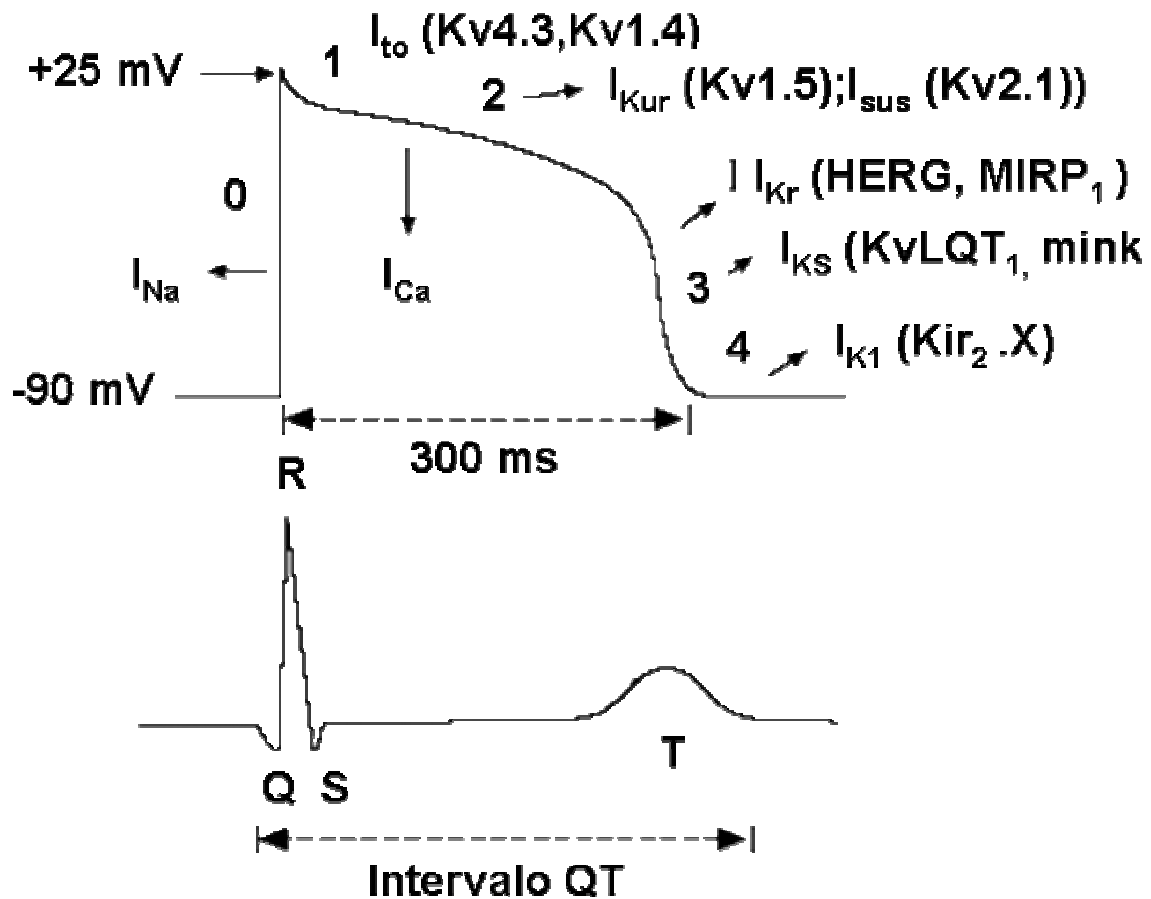


Figura 2. Potencial de acción en miocitos ventriculares de corazón de humano (Lacerda et al, 2001).

La fase 2 del potencial de acción cardiaco (estado de meseta) depende de un delicado balance de corrientes de entrada (despolarización) y salida (repolarización). Los componentes de las corrientes de entrada incluyen la corriente de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} tipo L ($I_{\text{Ca-L}}$) y un decaimiento lento

de la corriente I_{Na^+} . En esta fase también participa el intercambiador Na^+/Ca^{2+} , cuya dirección de la corriente depende de los gradientes electroquímicos para los iones Na^+ y Ca^{2+} , los cuales cambian durante la fase de meseta en función del voltaje y de los niveles de Ca^{2+} intracelular. Durante este periodo, la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico es alta, y el intercambiador favorece la salida de Ca^{2+} , con una corriente de entrada resultante. Este intercambio de corriente declina y desaparece proporcionalmente con la disminución de Ca^{2+} intracelular. Posteriormente, el decaimiento progresivo de la corriente de Ca^{2+} junto con el incremento de la corriente de potasio de rectificación tardía (I_K^+) termina la fase de meseta, dando inicio a la fase de repolarización del potencial de acción cardíaco, llamada fase 3 (Snyders, 2000; Rudy, 2000).

La activación de canales de K^+ dependientes de voltaje en diferentes tiempos, contribuye a controlar la permeabilidad de la célula, participando de manera predominante la corriente I_K^+ , “rectificador tardío”, compuesto por I_{Kr} e I_{Ks} cuyos canales activan lentamente tanto a diferentes tiempos como a potenciales despolarizantes, y por lo tanto son esenciales en la repolarización del potencial de acción cardíaco (Fozzard, 1994; Snyders, 2000). Por último, se genera la fase 4 del potencial de acción cardíaco, en donde varias conductancias mantienen o modulan el potencial de membrana en reposo, la mayoría de las cuales son a través de canales de K^+ rectificadores de entrada (I_{K1}) y en adición con las corrientes de la bomba Na^+/K^+ y el intercambiador Na^+/Ca^{2+} (Snyders, 2000, Hill, 2001; Lacerda et al 2001). La función eléctrica cardíaca está diseñada para asegurar la apropiada coordinación de la contracción en todas las regiones del corazón, lo cual es esencial para una función cardíaca efectiva. Debido a la

diversidad de tejidos excitables en el corazón y a que expresan diferentes tipos y/o densidades de canales iónicos; existe una variabilidad en las formas del potencial de acción cardiaco (Fozzard, 1994; Barry et al, 1996).

La prolongación del intervalo QT (el intervalo QT da inicio de la onda Q hasta el final de la onda T del electrocardiograma) resulta de una reducción de la repolarización; decremento o aumento de las corrientes repolarizantes de potasio salientes y de la corriente saliente de sodio durante el potencial de acción cardiaco. El síndrome QT largo hereditario se manifiesta con una prolongación de QT (hLQTS), síncope y muerte cardiaca súbita. Este rara enfermedad genética es heterogénea y está ligada a cuatro genes de los canales de potasio, KCNH2 (Human ether-a-go-go relacionado con el gen HERG), KCNQ1 (KvLQT1), KCNE1 (minK), KCNE2 (Mirp1) y unos de los canales de sodio que es codificado por el gen SCN5A (NaCh cardiaco). Las corrientes atribuidas de los productos de estos genes son I_{Kr} (HERG); I_{Ks} (KvLQT/minK) y I_{Na} . Comúnmente LQTS es inducido por drogas antiarrítmicas, estas drogas prolongan la duración del potencial de acción y reducen la reentrada de sodio. Otros blancos que pueden incluirse son I_{to} (corriente transiente de salida de potasio producida por Kv4.3); I_{Kur} (codificada por el gene Kv1.5); I_{sus} (corriente sostenida de potasio codificada por el gen Kv2.1) y I_{K1} (corriente de rectificación de entrada codificada por el gen Kir2.X). Las corrientes iónicas que participan en la generación del potencial de acción cardiaco participan en diferentes fases y tiempos como se puede apreciar en el electrocardiograma de la figura 2 (Lacerda *et al* 2001).

Las células auriculares tienen un potencial de acción con una duración más corta, poseen una gran corriente $I_{Ca^{2+}-L}$, mientras que la corriente I_{K1} es más pequeña que en los ventrículos, lo cual explica que tengan un potencial de membrana menos negativo y una lenta fase 3 (repolarización). En algunas especies, se ha identificado la presencia de una corriente rectificadora tardía ultra-rápida (I_{Kur}) que participa en la repolarización de este potencial de acción

I.4 CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos son proteínas integrales de membrana que permiten la permeabilidad iónica; de esta manera, cada tipo de canal iónico permite el paso selectivo de solamente una especie de ión a través de la membrana. Los canales son agrupados en familias basándose en el ión al cual son permeables: canales de Na^+ , canales de K^+ , canales de Ca^{2+} , etc. Pero cada familia contiene subtipos de canales que difieren en sus propiedades eléctricas, farmacológicas y en su papel fisiológico (Hartzell *et al*, 1996).

Los canales iónicos se clasifican en tres grupos: 1) dependientes de voltaje, 2) regulados por ligando extracelular y 3) regulados por ligando intracelular (Hille, 2001).

Los canales iónicos poseen tres importantes propiedades funcionales: 1) son proteínas integrales que se expanden repetidamente en la membrana plasmática, en donde los dominios forman un poro central a través del cual pueden difundir los iones de un lado a otro de la membrana plasmática; 2) poseen un dominio de aminoácidos denominado filtro de selectividad el cual determina qué iones pueden pasar a través del poro del canal; 3) propiedades de compuerta, que limitan el flujo

de los iones a través del poro del canal, por lo tanto, en los canales iónicos dependientes de voltaje pueden existir al menos tres estados distintos: cerrado, activado e inactivado (Ashcroft, 2000; Catterall, 1993).

Desde los trabajos de Hodgkin y Huxley (1952), se ha utilizado para describir los diferentes estados de los canales una nomenclatura común para las transiciones dependientes de voltaje de los mismos canales activados por pulsos hiperpolarizantes y despolarizantes. En el potencial de membrana en reposo, la mayoría de los canales dependientes de voltaje están cerrados, pero al aplicar un estímulo despolarizante a la célula, el potencial de membrana se modifica a valores positivos y los canales sufren un cambio conformacional permitiendo su apertura (activación) seguida por una transición a un estado inactivado del canal (inactivación). La recuperación de la inactivación ocurre después de un periodo variable seguida del retorno del potencial de membrana en reposo. Durante este periodo el canal pasa por otro estado (desactivación), para regresar al estado cerrado. Los estados cerrado e inactivado no conducen, siendo el estado activado el que permite que los iones pasen a través del canal (Catterall, 1993; Ashcroft, 2000).

Estructuralmente, existen características básicas en los canales dependientes de voltaje; poseen un mecanismo que detecta los cambios en el potencial de membrana y que comunica esta información al resto del poro del canal para cambiar la frecuencia con la que la compuerta del canal se abre o se cierra, este mecanismo es el sensor de voltaje, localizado en el segmento S4 del canal. También los canales dependientes de voltaje como, los canales de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , tienen una estructura común con 24 segmentos transmembranales. Los canales

de K^+ poseen 4 subunidades y cada una contiene 6 segmentos transmembranales (S1-S6) más la región del asa del poro (región P) entre los segmentos S5 y S6, que forma el filtro de selectividad del canal; en contraste con los canales de Na^+ y de Ca^{2+} que están formados por una sola subunidad que contiene 4 dominios homólogos, cada uno con 6 segmentos transmembranales y su respectiva asa del poro (región P). Dentro de esta estructura común, el poro está formado por las asas más la contribución de los 6 segmentos transmembranales de las 4 subunidades o dominios. El segmento transmembranal S4, contiene entre 4 a 8 residuos básicos, argininas y lisinas; y debido a que estos residuos están cargados positivamente, se considera al segmento S4 como el sensor de voltaje (Fig. 3) (Bezanilla, 2000; Bezanilla, 2005).

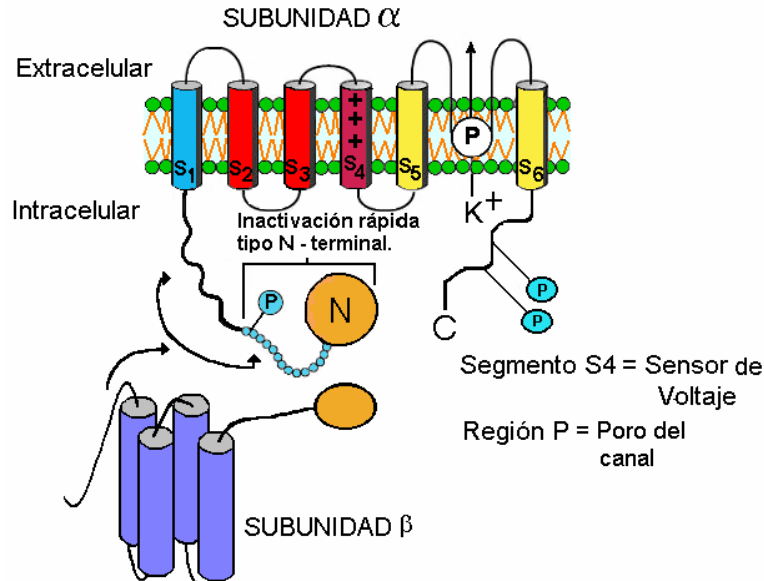


Figura 3. Subunidad α de un canal de K^+ dependiente de voltaje, y su sitio de interacción con la subunidad β (Ashcroft, 2000).

I.5 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL CANAL DE POTASIO CARDIACO ACTIVADO POR VOLTAJE

I.5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS CANALES DE POTASIO

Los canales de K⁺ son proteínas transmembranales que conducen selectivamente iones K⁺ a través de la membrana celular a favor de su gradiente electroquímico, con un flujo de 10⁸ iones/s. Para llevar a cabo esta función, los canales de K⁺ poseen las siguientes características: 1) una vía permeable (poro) que permite el paso de iones K⁺, 2) un filtro de selectividad para los iones K⁺ y 3) un mecanismo de compuerta que permite la apertura y cierre del canal (Hille, 2001). A partir de estudios con la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* se han obtenido grandes contribuciones para el entendimiento de la biología molecular de los canales de K⁺. El primer canal de K⁺ dependiente de voltaje identificado fue clonado del gen *Shaker* y subsecuentemente se han clonado diversos genes conocidos como: *Shab*, *Shaw* y *Shal*. Estos genes tienen sus homólogos en mamíferos, siendo Kv1 para los *Shaker*, Kv2 para los *Shab*, Kv3 para los *Shaw* y Kv4 para los *Shal* (Shieh *et al*, 2000).

Los canales de K⁺ se han clasificado estructuralmente en dos principales familias:

1).- Canales de K⁺ que tienen seis segmentos transmembranales; están formados por 4 subunidades α y cada subunidad consiste de seis segmentos transmembranales (S1-S6) con el N-terminal y C-terminal del lado intracelular. El segmento S4 es considerado el sensor de voltaje y posee un residuo positivo (lisina o arginina) en cada tercera posición. El asa de unión entre el segmento S5-

S6 participa en la formación del canal del poro, esta región es conocida como región H5 o asa P en los canales de K^+ (Snyders, 2000).

2).- Canales de K^+ que tienen únicamente dos segmentos transmembranales: los canales que pertenecen a ésta familia poseen 4 subunidades α y cada una contiene dos segmentos transmembranales (M1 y M2) (Ho *et al*, 1993; Kubo *et al*, 1993). Los canales formados por estas subunidades generalmente muestran una rectificación de entrada (Kir) (Shieh *et al*, 2000).

En ambas familias, los canales de K^+ pueden ser homotetraméricos, es decir compuestos por 4 subunidades idénticas o heterotetraméricos, compuestos por diferentes tipos de subunidades α . También algunas propiedades de la subunidad α de ciertos canales de K^+ pueden ser modificadas por la asociación con diferentes tipos de subunidades β particularmente en la modulación de la inactivación del canal, como se observa en la figura 3 (Ascroft, 2000; Shieh *et al*, 2000).

Los canales de K^+ poseen dos tipos de inactivación: lenta y rápida. El amino terminal citoplasmático de algunos canales de K^+ es responsable de una rápida inactivación dependiente de voltaje, por lo cual es llamada inactivación tipo N. Esta inactivación consiste en la oclusión del lado intracelular del poro del canal por la parte citosólica del N-terminal, en donde la parte distal de esta región funciona como inactivación de “bola” que bloquea el paso de los iones, mientras que la región proximal actúa como “cadena” (Hoshi *et al*, 1990). La inactivación tipo C fue descrita por primera vez en canales de K^+ *Shaker* mutantes, que carecen de la inactivación tipo N y tienen un dominio C-terminal diferente (Hoshi *et al*, 1991).

Actualmente, se cree que la inactivación tipo C involucra un cambio conformacional en la parte externa del poro que produce una oclusión del canal (Rasmusson *et al*, 1998).

I.5.2 CANALES DE POTASIO CARDIACOS

Los canales de K^+ son importantes en la excitabilidad debido a que tienen un papel fundamental en la repolarización del potencial de acción. La prolongación del potencial de acción es esencial para un proceso de acoplamiento excitación-contracción normal, evitando una excitación prematura. Diversas clases de canales de K^+ dependientes de voltaje y tiempo, y con diversas propiedades farmacológicas participan en la regulación y mantenimiento del potencial de membrana en reposo, la amplitud y duración del potencial de acción cardiaco (Snyders, 1999).

I.5.3 CORRIENTE DE K^+ TRANSITORIA DE SALIDA (I_{to})

La corriente transitoria de salida de potasio (I_{to}), tiene un papel importante en la repolarización y regulación de la duración del potencial de acción en diferentes tipos de células y tejidos. La corriente ha sido identificada en aurícula de conejo y humano; en nodo AV de conejo; en ventrículo de ratón, conejo, rata y perro; y en fibras de Purkinje de oveja y perro. Esta corriente de K^+ se caracteriza por poseer una rápida cinética de activación e inactivación, en comparación con otras corrientes de K^+ presentes en los tejidos cardiacos. Los trabajos de Kenyon y Gibbons (1979) en fibras de Purkinje, fueron en identificar a la corriente transitoria de salida, donde inicialmente se pensó que la corriente tenía dos componentes:

una corriente sensible a 4-aminopiridina (4-AP) y una corriente de Cl^- activada por Ca^{2+} (referidas respectivamente como $I_{\text{to}1}$ e $I_{\text{to}2}$), siendo solamente la corriente $I_{\text{to}1}$ una corriente de K^+ ; mientras que $I_{\text{to}2}$ es una corriente selectiva a Cl^- y no a K^+ e insensible a 4-AP (Barry *et al*, 1996; Kenyon *et al*, 1979; Tseng *et al*, 1989).

Posteriormente, se demostró la existencia de dos corrientes distintas de K^+ transitorias de salida, $I_{\text{to,rápida}}$ ($I_{\text{to,f}}$) e $I_{\text{to,lenta}}$ ($I_{\text{to,s}}$) distribuidas en diferentes tejidos y especies; diferenciadas por sus propiedades de inactivación y distinguiéndose para $I_{\text{to,f}}$ un tiempo (τ) de recuperación de la inactivación de $\approx 30\text{-}50$ ms, mientras que para $I_{\text{to,s}}$ se ha reportado de $\approx 1\text{s}$. La corriente $I_{\text{to,f}}$ ha sido ampliamente caracterizada en miocitos ventriculares de gato, perro, rata, ratón y en el humano, así como también en miocitos auriculares de rata, ratón, perro y humano. En cada una de estas preparaciones la corriente $I_{\text{to,f}}$ es similar en sus propiedades de activación e inactivación, siendo insensible al Ca^{2+} , selectivo a K^+ y bloqueada por 4-AP. La corriente $I_{\text{to,s}}$ (corriente de K^+ transitoria de lenta inactivación) ha sido identificada en miocitos ventriculares de ratón, conejo, humano; y en miocitos auriculares de conejo (Nerbonne, 2000).

Se ha reportado que existen diferencias en las densidades de las corrientes expresadas en miocitos aislados de distintas regiones del corazón. En el ratón la densidad de la corriente $I_{\text{to,f}}$ es más grande en miocitos ventriculares que en auriculares. La densidad de la corriente $I_{\text{to,f}}$ también varía en distintas regiones de los ventrículos de perro, gato, rata y humano. En contraste, la densidad de la corriente $I_{\text{to,s}}$ es significativamente más grande en miocitos auriculares que en miocitos ventriculares de conejo (Nerbonne, 2000).

Las distintas subunidades de canales de K^+ clonadas del tejido cardíaco generan una corriente transitoria de salida similar a I_{to} , entre estos canales se incluyen a los siguientes canales: $K_v1.4$, $K_v4.2$ y $K_v4.3$ (Snyders, 1999).

I.5.4 CORRIENTE DE K^+ RECTIFICANTE DE ENTRADA (I_{K1})

Los canales de K^+ rectificantes de entrada, llamados I_{K1} en células cardíacas se caracterizan por una asimetría en su conductancia al K^+ . Estos canales tienen mayor corriente de entrada a potenciales más negativos que el E_K^+ y corrientes más pequeñas a potenciales más positivos que el E_K^+ . Esta clase de corrientes fue descrita por primera vez en músculo esquelético y ésta propiedad de los canales fue llamada “rectificación anómala”. La anomalía era que la conductancia de potasio aumentaba con la hiperpolarización y disminuía con la despolarización de manera opuesta a la conductancia esperada debido al gradiente de K^+ y opuesta al efecto del voltaje en las corrientes de K^+ rectificantes lentas de salida (Vandenberg, 1994).

Estos canales por lo tanto conducen mayor corriente de entrada de potasio que de salida y tienen un papel fisiológico importante porque mantienen el potencial de membrana en reposo, de esta manera los canales rectificantes de entrada que participan en la regulación de la excitabilidad de la célula poseen una fuerte rectificación de entrada. Esta rectificación de entrada resulta de un bloqueo dependiente de voltaje de cationes intracelulares que se mueven hacia el interior del poro del canal bloqueando el flujo de salida de iones K^+ . Clay Armstrong fue el primero en postular que la rectificación de entrada podía presentarse por un bloqueo dependiente de voltaje (Ascroft, 2000). Posteriormente se encontró que

los iones Mg^{2+} intracelulares producían esta rectificación de entrada por un bloqueo dependiente de voltaje de las corrientes de salida. Sin embargo se encontró que algunos canales presentaban esta rectificación aún en ausencia de Mg^{2+} . De esta manera se encontró que las poliaminas como espermina, espermidina, putresina y cadaverina producían esta rectificación de entrada con mayor afinidad por el poro del canal (Lopatin *et al*, 1994).

El fenómeno de rectificación de entrada es una característica de muchas corrientes de K^+ cardíacas. Estas incluyen: 1) I_{K1} , generada por canales de K^+ rectificantes de entrada que muestran una fuerte rectificación; 2) I_{KAch} , generada por canales de K^+ dependientes de acetilcolina, con moderada rectificación; 3) I_{KATP} , generada por canales de K^+ regulados por ATP (Nichols *et al*, 1996).

I.5.5 CORRIENTE DE K^+ RECTIFICANTE LENTA DE SALIDA (I_K)

Los canales de potasio rectificantes lentos de salida se activan como respuesta a cambios en el potencial de membrana, pero con un pequeño y breve retraso. Estos canales no se inactivan apreciablemente y exhiben una propiedad llamada "rectificación", que significa que en una relación corriente contra voltaje, la pendiente de la conductancia incrementa o decrece cuando la membrana es despolarizada, en contraste con una relación ohmica (Sanguinetti *et al*, 1994).

Esencialmente los canales de potasio generan 3 diferentes corrientes de potasio rectificantes lentas de salida y estas son: 1) la corriente I_{Kr} , 2) la corriente I_{Ks} y 3) la corriente I_{Kur} . La clasificación de los diversos componentes de la corriente I_K está

basada en sus distintos tipos de activación, propiedades rectificadoras y farmacológicas. La corriente I_{Kr} se activa aproximadamente a -40mV , mientras que la corriente I_{Ks} se activa aproximadamente a -20mV . La corriente I_{Kur} no se observa en todas las preparaciones y se activa un poco antes de la corriente I_{Kr} (Sanguinetti *et al*, 1990; Nattel *et al*, 1999).

La importancia fisiológica de estos canales en el potencial de acción, es que inician la fase de repolarización de la célula. Estos canales se han estudiado más ampliamente en miocitos cardiacos, en donde participan de manera importante en el potencial de acción cardiaco terminando la fase de meseta e iniciando la repolarización de la célula, por lo tanto determinan la duración y longitud del potencial de acción cardiaco. En la tabla 1, se muestra el resumen de las corrientes iónicas de K^+ .

Tabla 1. Clasificación de las corrientes iónicas de K⁺ en el corazón de mamífero (Nerbonne, 2000).

Corriente	Activación	Correlato molecular	Bloqueador	Tejido	Especie
I _{tof}	Rápida	K _v 4.2 K _v 4.3	Flecainida, Quinidina. 4-AP, TEA,	Aurícula	Perro, rata, ratón y humano.
				Ventrículo	Gato, perro, rata, ratón, y humano.
I _{tos}	Rápida	K _v 1.4	TEA 4-AP	Aurícula	Conejo.
				Ventrículo	Rata, ratón, conejo y humano.
I _{K1}	Moderada	K _{ir} 2.1	Ba ²⁺ , Cs ²⁺ , Mg ²⁺ , Poliaminas	Aurícula	Rata, conejo, cobayo.
				Ventrículo	Rata, conejo y cobayo.
I _{Kr}	Rápida	HERG c/s MiRP.	E-4031, dofetilida, sotalol, La ³⁺	Aurícula	Perro, rata, cobayo y humano.
				Ventrículo	Gato, perro, conejo, ratón, cobayo, rata, y humano.
I _{Ks}	Lenta	KCNQ1 + KCNE1.	Indapamida, cromanol 293B, benzodiazepina.	Aurícula	Perro, cobayo y humano.
				Ventrículo	Perro, cobayo y humano.
I _{Kur}	Ultrarrápida	K _v 1.5	4-AP	Aurícula	Rata, perro y humano.

Abreviaturas: Kv4.2 y Kv4.3 generan la corriente transitoria de salida f I_{tof}: (inusual); Kv1.4, genera la corriente transitoria lenta de potasio I_{tos}; Kir2.1 genera I_{K1} (Corriente de rectificación anómala de entrada de potasio); Herg c/s MiRP genera I_{Kr} (Corriente rectificante de salida rápida de potasio); Kv1.5 genera I_{Kur} (Corriente rectificante de salida ultrarrápida de potasio); 4-AP 4-aminopiridina; TEA Cloruro de tetraetilamonio; Ba²⁺ cloruro de bario; Cs²⁺ cloruro de cesio; Mg²⁺ cloruro de magnesio, La²⁺ cloruro de lantano; E-4030 bloqueador de I_{Kr}; 293B bloqueador de I_{Ks}

I.6 CLORURO DE ARSÉNICO

I.6.1 GENERALIDADES SOBRE EL ARSÉNICO

El arsénico se utilizó hace más de 2400 años en Grecia y Roma como un agente terapéutico y como un veneno. La historia y el folclor de este elemento fueron el punto de partida de estudios intensivos por los pioneros de la farmacología (Klassen, 2002).

El arsénico está presente en tierra, agua y aire, como un tóxico frecuente en el entorno. El agua de pozos en algunas regiones de Argentina, Chile, Taiwán y México poseen concentraciones especialmente altas de arsénico, lo cual contribuye a la frecuencia de las intoxicaciones (Rossman, 2002). El elemento por lo común no se extrae de minas, sino que se recupera como producto secundario de la fundición de cobre, plomo, zinc y otros minerales metálicos. De esta forma el arsénico es liberado en el ambiente. Las aguas minerales de manantial y las que salen de las plantas geotérmicas reciben por filtración arsénico de la tierra y de las rocas que lo contienen en grandes cantidades. El arsénico también está en el carbón mineral en concentraciones variables, y durante su combustión es liberado al ambiente. La aplicación de plaguicidas y herbicidas que lo contienen ha extendido su dispersión ambiental. La fuente principal de exposición ocupacional por compuestos que contienen arsénico es la elaboración de herbicidas y plaguicidas arsenicales. Las frutas y hortalizas rociadas con arsénico pueden ser fuente de este elemento, que se concentra en muchas especies de peces y mariscos. A veces se agregan arsenicales al alimento de aves de corral y otro tipo de animales domésticos, para estimular su crecimiento. La ingestión promedio

diaria de arsénico por el ser humano es de unos 300µg, y casi todo se ingiere en los alimentos y el agua (Klassen, 2002).

El arsénico se utiliza en la forma de arsina y trióxido de arsénico en la elaboración de muchos tipos de chips (microcircuitos) de computadora, en la tecnología de siliconas. El arseniuro de galio se usa en la producción de semiconductores compuestos (tipo III-V), que se utilizan para la fabricación de componentes electrónicos como diodos emisores de luz (LED), láseres y celdas de energía solar. El arsénico metálico puede utilizarse o generarse como un producto secundario de las cámaras de reacción en la fabricación de chips de computadoras y semiconductores (Aposhian, 1997; Rossman, 2002).

I.6.2 FORMAS QUÍMICAS DEL ARSÉNICO

El átomo de arsénico existe en su forma de elemental y en los estados de oxidación trivalente y pentavalente. La toxicidad de un arsenical particular depende de la rapidez con que es eliminado del cuerpo y, en consecuencia, de su grado de acumulación en los tejidos. En términos generales, la toxicidad se incrementa en la sucesión de arsenicales orgánicos $\text{As}^{5+} < \text{As}^{3+} < \text{arsina (AsH}_3\text{)}$.

Los arsenicales orgánicos contienen arsénico ligado a un átomo de carbono por un enlace covalente, y en ellos el arsénico existe en estado trivalente o pentavalente. La arsfenamina contiene arsénico trivalente; el arsenilato sódico contiene arsénico pentavalente (Fig. 4). Los arsenicales orgánicos suelen ser excretados con mayor rapidez que los inorgánicos (Aposhian, 1997; Miller *et al*, 2002).

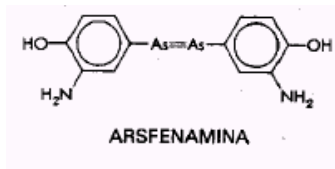


Figura 4. Arsenilato sódico (Klassen, 2002).

El estado oxidativo pentavalente se observa en los arseniatos (como el arseniato de plomo, $PbHAsO_4$), que son sales del ácido arsénico, H_3AsO_4 . Los arsenicales pentavalentes tienen muy poca afinidad por los grupos tiol a diferencia de los trivalentes y son mucho menos tóxicos. Los arsenitos y sales del ácido arsenioso contienen arsénico trivalente. Además la arsina (AsH_3) es un hidruro gaseoso de arsénico trivalente; de forma general las arsinas tienen efectos tóxicos diferentes de los observados con otros compuestos arsenicales (Aposhian, 1997).

I.6.3 MECANISMO DE ACCIÓN

El arseniato (pentavalente) es un desacoplador conocido de la fosforilación oxidativa de la mitocondria. Se piensa que el mecanismo incluye la sustitución competitiva de un fosfato inorgánico por arseniato, en la formación ATP, con formación ulterior de un éster arseniato inestable que es hidrolizado rápidamente; el proceso se conoce como arsenólisis.

Se han considerado fundamentalmente como reactivos sulfhidrúlicos los arsenicales trivalentes, incluido el arsénico inorgánico. Los arsenicales mencionados inhiben muchas enzimas al reaccionar con ligandos biológicos que

contienen ----SH activos. El sistema de piruvato deshidrogenasa es especialmente sensible a los arsenicales trivalentes, por su interacción con grupos sulfhidrilo del ácido lipoico, para formar un anillo hexámero estable (Fig. 5) (Miller, 2002; Vernhet *et al* 2003; Cui *et al*, 2004).

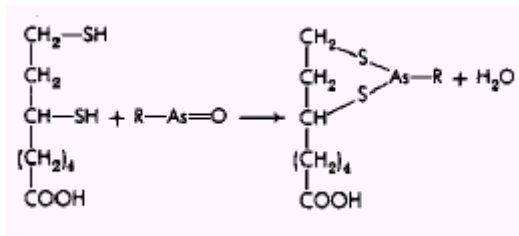


Figura 5. Sistema piruvato deshidrogenasa. El sistema piruvato deshidrogenasa es especialmente sensible a los arsenicales trivalentes, por su interacción con dos grupos sulfhidrilo del ácido lipoico, para formar un anillo hexámero (Klassen, 2002).

I.6.4 ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN

La absorción de arsenicales poco hidrosolubles, como el As_2O_3 , depende en gran medida del estado físico del compuesto. El material en polvo grueso es menos tóxico, por que se elimina en las heces antes de disolverse. Las sales de arsenitos son más solubles en agua y se absorben mejor que el óxido. Los datos de experimentación indican absorción gastrointestinal importante de las formas trivalentes y pentavalentes del arsénico (Cui *et al*, 2004).

La distribución del arsénico depende de la duración de su administración y del arsenical particular que se use. El arsénico se deposita en hígado, riñones, pulmones y corazón; además se detectan cantidades menores en músculo y tejido nervioso. Ante el elevado contenido sulfhídrico en la queratina del pelo y las uñas, se advierten elevadas concentraciones de arsénico. El depósito en el cabello comienza en término de dos semanas de su administración, y el mineral

permanece incorporado durante años. Por su semejanza química con el fósforo, se deposita en huesos y dientes, de ahí queda retenido por largo tiempo. El arsénico cruza fácilmente la barrera placentaria, y se han señalado casos de daño al feto. Las concentraciones del mineral en la sangre del cordón umbilical de seres humanos equivale a la presente en la circulación materna (Sanz, 2006).

El arsénico se biotransforma fácilmente en el organismo de animales de laboratorio y de seres humanos (Fig. 6). El arsénico pentavalente (arseniato) se acopla a la oxidación del glutatión (GSH) hasta formar el arsénico trivalente (arsenito), que se metila en la forma de metilarsenito y dimetilarsenito, sustancias que son eliminadas fácilmente del cuerpo. El arsénico es eliminado por varias vías (heces, orina, sudor, leche, cabellos, piel y pulmones), aunque la mayor parte se excreta por la orina en el ser humano. La vida media del arsénico excretado en la orina es de tres a cinco días (Aposhian, 1997; Kala *et al*, 2000; Leslie *et al*, 2004).

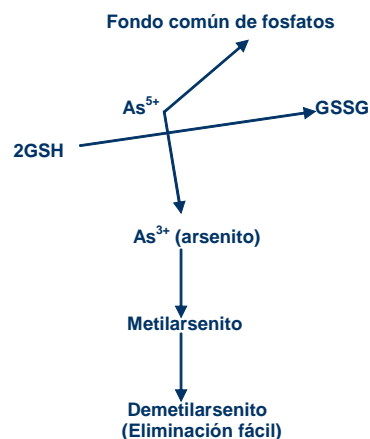


Figura. 6. Biotransformación del arsénico en el ser humano (Klassen, 2002).

I.6.5 EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS DEL ARSÉNICO

Los arsenicales tienen diversos efectos en muchos órganos y sistemas.

I.6.5.1 APARATO CARDIOVASCULAR

Las dosis pequeñas de arsénico inorgánico inducen vasodilatación leve, lo cual puede ocasionar edema oculto, ante todo en la cara, y esto sido considerado erróneamente como un incremento ponderal sano y un supuesto efecto “tóxico” del arsénico. Las dosis mayores incitan la dilatación capilar; y esto ocasiona en todos los lechos capilares una mayor permeabilidad, más notablemente en el área visceral. También pueden manifestarse daño en miocardio e hipotensión después de exposición duradera al arsénico. Durante meses después del restablecimiento de una intoxicación breve pueden persistir anomalías electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT y ondas T anormales) (Barbey *et al*, 2003; Drolet *et al*, 2004; Katchman *et al*, 2006).

I.6.5.2 VÍAS GASTROINTESTINALES:

Dosis pequeñas de arsenicales inorgánicos, en particular los compuestos trivalentes, causan hiperemia esplénica leve, lesión de las vías gastrointestinales superiores. Los síntomas gastrointestinales pueden surgir poco a poco, al grado de que no se considera la posibilidad de intoxicación por arsénico (Klassen, 2002; Miller *et al*, 2002).

I.6.5.3 RIÑONES:

La acción del arsénico en capilares, túbulos y glomérulos renales puede ocasionar daño grave en todos ellos. Los glomérulos son los primeros en ser atacados y surge proteinuria. Más tarde hay grados variables de necrosis y degeneración tubulares. La exposición al arsénico a menudo ocasiona oliguria con proteinuria, hematuria y presencia de cilindros en la orina (Kala *et al*, 2000; Klassen, 2002; Drucker, 2005).

I.6.5.4 PIEL:

A corto plazo, muchos arsenicales poseen un efecto vesicante en la piel, que ocasiona necrosis y esfácelo. La ingestión prolongada de dosis pequeñas de arsenicales inorgánicos ocasiona vasodilatación cutánea y un color de la piel de “leche y rosas”. Sin embargo, el consumo prolongado de arsénico también ocasiona hiperqueratosis, en particular en las palmas de las manos y las plantas de los pies, así como hiperpigmentación en el tronco y las extremidades. Todos estos fenómenos culminan en atrofia y degeneración, y a veces en cáncer (Klassen, 2002; Drucker, 2005).

I.6.5.5 SISTEMA NERVIOSO:

La exposición a corto y largo plazos al arsénico puede ocasionar encefalopatía; sin embargo, la lesión neurológica más común inducida por el mineral es una neuropatía periférica, con una distribución de disestesia en “calcetín y guante”. El síndrome semejante a la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré), después de lo anterior surge debilidad

muscular en las extremidades, y con la exposición persistente disminuyen los reflejos tendinosos profundos y surge atrofia muscular. Las lesiones cerebrales tienen origen predominantemente vascular y se observan en la sustancia gris y blanca; hay múltiples focos característicos y simétricos de necrosis hemorrágica (Klassen, 2002).

I.6.5.6 SANGRE:

Los arsenicales inorgánicos afectan la médula ósea y alteran la composición celular de la sangre. En la evaluación hematológica suele advertirse anemia, con leucopenia leve o moderada; también puede haber eosinofilia. Con la exposición creciente al arsénico se manifiesta anisocitosis. Aumenta la vascularización de médula ósea. Algunos de los efectos hematológicos crónicos pueden ser consecuencia de una menor absorción de ácido fólico. Son raras las alteraciones hemáticas y de médula ósea graves e irreversibles por arsenicales orgánicos (Klassen, 2002; Drucker, 2005).

I.6.5.7 HÍGADO:

Los arsenicales inorgánicos, y diversos arsenicales orgánicos hoy obsoletos, son particularmente tóxicos al hígado, y producen infiltración adiposa, necrosis central y cirrosis. El daño puede ser leve o tan grave que el sujeto fallezca. La lesión suele localizarse en el parénquima hepático, pero en algunos casos el cuadro clínico se asemeja mucho a la oclusión del colédoco, y las lesiones principales son pericolangitis y trombos de bilis en las raicillas biliares más finas (Klassen, 2002).

I.6.5.8 CARCINOGENESIS Y TERATOGENESIS:

Datos epidemiológicos sugieren que la ingestión prolongada de arsénico en el agua potable o la exposición duradera a los arsenicales inorgánicos utilizados en las soluciones insecticidas de inmersión para ovejas o las de aspersion que se aplican a los viñedos, predisponen a carcinomas intraepidérmicos de células escamosas y superficiales de células basales en la piel. Además del cáncer cutáneo, el arsénico puede ocasionar cáncer de pulmón e hígado (trióxido de arsénico) (Navas-Acien *et al* 2005). No obstante, hay que destacar que casi todos los estudios en seres humanos que sugieren carcinogenicidad del arsénico, incluyen procedimientos de “fusión” de casos en que pudo haber exposición concomitante a otros carcinógenos posibles. En estas situaciones, gran parte de las exposiciones ocurrieron con las formas insolubles de arsénico que tendrían lapsos relativamente largos de permanencia en los tejidos pulmonares después de inhalación (Westervelt *et al*, 2001; Schoen *et al* 2004).

I.6.5.9 INTOXICACIÓN AGUDA POR ARSÉNICO:

En los países latinoamericanos, tienen restricciones al contenido permisible de arsénico en los alimentos y en el entorno ocupacional, además de mejorar las medidas de seguridad y disminuir el número de intoxicaciones también han aminorado la cantidad de arsénico en uso; lo único que va en aumento es la producción anual de herbicidas con arsénico (Aposhian, 1997).

En decenios recientes ha disminuido en grado extraordinario la incidencia de intoxicaciones accidentales, homicidas o suicidas con arsénico. El mineral, en la

forma de As_2O_3 , es una causa común de intoxicación, porque se le podía conseguir con facilidad, es prácticamente insípido y tiene el aspecto del azúcar.

Las molestias gastrointestinales por lo regular se experimentan en término de una hora de haber ingerido arsénico, aunque pueden surgir incluso a 12 horas de haberlo consumido si el estómago tenía alimento. Ardor labial, constricción de la faringe y dificultad para la deglución pueden ser los primeros síntomas, a los que sigue dolor gástrico intenso, vómito y diarrea intensa. Por lo regular hay oliguria, con proteinuria y hematuria, y al final puede surgir anuria. El individuo suele quejarse de calambres intensos en músculo estriado y sed profunda. Al surgir la pérdida de líquidos aparecen síntomas de choque. En fase terminal surgen a veces convulsiones hipóxicas, con coma y muerte. En la intoxicación grave, el sujeto puede morir en el término de una hora, pero el intervalo usual es de 24 horas. Con la aplicación inmediata de métodos de corrección la persona puede sobrevivir la fase aguda de la toxicidad, sólo para presentar neumopatía y otros trastornos. En una serie de 57 pacientes con esas características, 37 tuvieron neuropatía periférica, y cinco, encefalopatía. Al parecer, el sistema motor queda indemne sólo en los casos menos graves, y es frecuente observar invalidez profunda (Klassen, 2002).

I.6.5.9.1 INTOXICACIÓN CRÓNICA POR ARSÉNICO:

Los síntomas tempranos más comunes de la intoxicación crónica por arsénico son debilidad muscular y mialgias; hiperpigmentación de la piel (especialmente en el cuello, párpados, pezones y axilas), hiperqueratosis y edema. El ataque de vías gastrointestinales es menos intenso con la exposición a largo plazo. Otros signos y síntomas que deben despertar sospecha de intoxicación por arsénico son el olor a ajo y sudor, hipersialorrea y epífora; estomatitis, prurito generalizado, dolor faríngeo, coriza, lagrimeo, insensibilidad, ardor u hormigueo de las extremidades, dermatitis, vitíligo y alopecia. La intoxicación puede comenzar de manera insidiosa, con síntomas de debilidad, languidez, anorexia, náusea y vómito ocasionales, diarrea o estreñimiento. Entre los signos frecuentes están dermatitis y queratosis de palmas y plantas. Las líneas de Mee aparecen de manera característica en la uñas de las manos (líneas transversas blancas del arsénico depositado, que por lo común surgen seis semanas después de la exposición); las uñas crecen a un ritmo de 0.1mm/día, lo cual permite calcular el tiempo aproximado de la exposición. La descamación y la exfoliación de la piel pueden iniciar un proceso exfoliativo que abarque muchas estructuras epiteliales del cuerpo. Puede haber hepatomegalia, la obstrucción de los conductos biliares culminar en ictericia. También se observa disfunción renal en algunos casos. Al evolucionar la intoxicación surge la encefalopatía. La neuritis periférica ocasiona parálisis motoras y sensoriales de las extremidades; por lo regular, las inferiores son más atacadas que las superiores, a diferencia de la parálisis saturnina. La médula ósea resiente daño grave por el arsénico. En la exposición intensa puede

haber afección de todos los elementos hemáticos (Liu *et al* 2001; Klassen, 2002; Drucker, 2005).

I.6.5.9.2 TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN POR ARSÉNICO:

Después de la exposición por tiempo breve se emprenden medidas sistemáticas para estabilizar el estado general, se evita que el paciente continúe expuesto al arsénico. Se presta particular atención al estado de volumen intravascular, por que los efectos del arsénico en las vías gastrointestinales culminan en choque hipovolémico mortal. La hipotensión obliga a reposición de líquidos y puede necesitar de apoyo farmacológico de la presión arterial con agentes como la dopamina (Klassen, 2002; Drucker, 2005; Guyton, 2006).

I.6.5.9.3 ANTECEDENTES ELECTROFISIOLÓGICOS DEL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

El arsénico puede prolongar el intervalo QT y causar torsades de pointes, un tipo de arritmia con riesgo vital característica de la prolongación del intervalo QT. En una revisión de la literatura, se han encontrado cinco casos de *torsades de pointes* tras la intoxicación aguda por arsénico. Recientemente, se han publicado cuatro casos adicionales en pacientes con leucemia promielocítica aguda refractaria o recurrente tratados con trióxido de arsénico (Yamazaki *et al*, 2006)

La mayoría de los casos de intoxicación aguda por arsénico se producen por la ingestión accidental o voluntaria de insecticidas o pesticidas, y sus manifestaciones clínicas reflejan afectación de todos los sistemas corporales.

Inicialmente, el sistema gastrointestinal a menudo presenta náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea profusa acuosa. Otras características clínicas son psicosis aguda, neuropatía periférica, alteraciones hematológicas, fallo renal agudo y necrosis hepática. La toxicidad cardíaca del arsénico se limita a casos esporádicos de miocarditis, colapso cardiovascular y muerte repentina. Las alteraciones electrocardiográficas incluyen la prolongación del intervalo QT, inversión o alternancia de la onda T, bloqueo aurículoventricular y las arritmias ventriculares con riesgo vital.

Los nueve casos publicados de *torsades de pointes* inducidas por arsénico ocurrieron tardíamente en el curso evolutivo, entre 4 días y 6 semanas tras la intoxicación por o tratamiento con arsénico. Tres de los cuatro casos de *torsades de pointes* que aparecieron en pacientes leucémicos tratados con trióxido de arsénico tuvieron hipopotasemia con o sin hipomagnesemia asociada, y todas las TDP desaparecieron rápidamente con la corrección del desequilibrio electrolítico. El mecanismo exacto de la prolongación del intervalo QTc en la intoxicación aguda por arsénico ha estado sometido a debate. Puesto que los 5 casos publicados de *torsades de pointes* en la intoxicación por arsénico tuvieron una neuropatía periférica, algunos autores han atribuido la prolongación del intervalo QTc a una alteración del sistema nervioso simpático. Sin embargo, los pacientes tratados con trióxido de arsénico tuvieron la prolongación del intervalo QTc y las *torsades de pointes* en ausencia de neuropatía periférica. Recientemente, Drolet y cols. (2004) han demostrado que el trióxido de arsénico, a concentraciones clínicamente relevantes, es un potente bloqueador de los canales del potasio I_{Kr} y I_{Ks} , lo cual produce un alargamiento de la repolarización cardíaca. Además, el trióxido de

arsénico también puede causar una depleción del ATP intracelular que lleva a la activación cardíaca del I_{K-ATP} , lo que puede mitigar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de arritmias al restaurar la repolarización. De lo anterior se puede inferir que esta variabilidad de efectos en la prolongación del intervalo QT y el comienzo de las arritmias ventriculares durante el tratamiento con arsénico es el resultado de un efecto competitivo entre el bloqueo y la activación de las diversas corrientes celulares del potasio durante la repolarización. En tales circunstancias, los pacientes referidos por otros autores, la presencia de anomalías electrolíticas pudo agravar o favorecer las *torsades de pointes* al bajar el umbral arrítmico. Lauer y cols, (1997) demostraron que niveles elevados de troponina T cardíaca proporcionan evidencia de lesión miocárdica en pacientes con miocarditis, hasta en ausencia de signos histológicos de miocarditis. Estos niveles elevados de troponina no han sido descritos previamente en la intoxicación aguda por arsénico. En conclusión, las *torsades de pointes* pueden observarse poco después de la intoxicación aguda de arsénico. Las alteraciones electrolíticas y la administración simultánea de fármacos que pueden alargar el intervalo QT deben evitarse tras la intoxicación por arsénico.

La amplia toxicidad del arsénico causa una gran variedad de daños en diversos órganos del cuerpo humano, por lo cual se abandonó su uso clínico. Esta toxicidad se debe a la combinación con grupos tiol presentes en muchas proteínas (Miller *et al*, 2002). En trabajos realizados con trióxido de arsénico para el tratamiento de pacientes de leucemia promielocítica aguda, los resultados fueron que este metal causa una remisión completa de dicha enfermedad (Rust *et al*, 2001; Barbey *et al*, 2003). El uso del trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia

promielocítica aguda es eficiente pero es abordado por su toxicidad, causando múltiples efectos adversos, incluyendo prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y muerte súbita cardíaca, alargamiento de la duración del potencial de acción (St. Petery *et al*, 1970; Ohnishi *et al*, 2000; Unnikrishman *et al*, 2001). Westervelt y cols, (2001), realizaron experimentos en tejido completo de corazón de cobayo, rata y humano cuyo resultado fue que el trióxido de arsénico prolonga la duración del potencial de acción, las dosis empleadas de trióxido de arsénico fueron de 0.1-10 μ M. Sin embargo, la toxicidad metabólica del trióxido de arsénico puede ser atribuida a su sensibilidad y accesibilidad a grupos tiol de las enzimas o a enzimas como la piruvato deshidrogenasa, la cual utiliza como un cofactor el ácido ditiol lipoico (Miller *et al*, 2002), este es un mecanismo no claro del trióxido de arsénico, pero se ha demostrado que produce anomalías en el electrocardiograma (Little *et al*, 1990; Ohnishi, 2000; Unnikrishan *et al*, 2001; Westervelt, 2001; Chiang *et al*, 2002). Estudios recientes demostraron que la prolongación del intervalo QT hereditaria (síndrome QT largo) ha sido relacionada a mutaciones en los canales de iónicos cardíacos, principalmente en canales iónicos de potasio. Además, la droga induce QT largo causando un bloqueo directo de los canales de potasio cardíacos (Redfern *et al*, 2002). Ficker y cols, (2004) encontraron que el trióxido de arsénico no produce un bloqueo directo de los canales de potasio cardíacos, pero si lo hace indirectamente induciendo un incremento de la corriente de calcio cardíaca y una inhibición del procesamiento de las canales de potasio en el retículo endoplasmico rugoso. Esto representa una parte de la acción del trióxido de arsénico, faltando dilucidar si este metal afecta de igual forma a toda la familia de los canales de potasio. Con base a estos

antecedentes nos proponemos estudiar el efecto del trióxido de arsénico en la corriente transitoria de salida de potasio en miocitos ventriculares del corazón de rata.