

VII DISCUSIÓN

Efecto de bloqueo del trióxido de arsénico sobre la corriente rectificante de entrada (I_{k1}) en miocitos ventriculares de rata.

Como se muestra en los resultados, el As_2O_3 tiene un efecto de bloqueo parcial sobre la corriente rectificante de entrada a concentraciones 10 y 100 μM . Los resultados muestran un efecto de alrededor de 3% cuando se activa la corriente máxima. El hecho relevante es que, a las concentraciones estudiadas, se tienen prácticamente los mismos efectos, el efecto es mínimo pero es de suma importancia ya que esta corriente es esencial para mantener el potencial de membrana en reposo. Por otro parte, se tiene el antecedente que el $AsCl_3$ también tiene un efecto semejante sobre esta corriente, cabe recalcar que el efecto del $AsCl_3$ y el As_2O_3 es prácticamente el mismo. Estos resultados no se ven afectados por las características diferentes entre los tejidos de rata, cobayo y humano. Por lo tanto, parece ser que el As_2O_3 interacciona con la estructura del canal. Con base a estos resultados creemos que, efectivamente, el As_2O_3 puede actuar de manera no específica sobre los diferentes canales de potasio.

Los antecedentes del trióxido de arsénico, nos indican que su efecto de bloqueo se presenta a valores despolarizantes no siendo así a valores hiperpolarizantes.

Efecto del trióxido de arsénico sobre la corriente transitoria de salida (I_{to}) en dos componentes rápido y sostenido en miocitos ventriculares de rata.

El bloqueo generado por el As_2O_3 se estudio en los dos componentes de la corriente I_{t0} . Las concentraciones utilizadas fueron 10, 30, 50, 100 y 300 μM y se obtuvo un efecto antagonista, siendo de suma importancia el hecho de que una vez que el As_2O_3 es retirado de la perfusión, el efecto es prácticamente irreversible, lo que hace pensar que el As_2O_3 interacciona con ambos componentes de la corriente I_{t0} .

Las corrientes I_{k1} e I_{t0} muestran diferente sensibilidad al ser expuestas al As_2O_3 , lo cual se debe a que ambas corrientes difieren en sus características electrofisiológicas y farmacológicas.

Con los resultados obtenidos, se demuestra que este metal tiene gran afinidad por los canales de potasio dependientes de voltaje y tiempo haciéndolo con cierta particularidad de ejercer su acción a expensas de voltaje, tiempo y concentración.

En la clínica se abordó el estudio del As_2O_3 debido a que causa prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes* y muerte súbita, se ha demostrado que la exposición a As_2O_3 en diferentes tiempos presenta un incremento de la corriente de calcio tipo L y una disminución de la expresión en la superficie membranal de canales de potasio cardiaco de humanos (HERG), por ende un decremento de canales de potasio. En miocitos ventriculares de rata el As_2O_3 incrementa la duración del potencial acción, medido al 30 y 90% de la repolarización cardiaca (0.1 a 1.5 μM) causando una prolongación del intervalo

QT y *torsade de pointes* (Ficker *et al*, 2004). El grupo de Drolet y cols., (2004) investigaron el efecto del As_2O_3 sobre las corrientes de potasio nativas del corazón humano, el cDNA de I_{kr} (HERG) e I_{ks} (KvLQT/minK) se transfectaron en células CHO (Chinese Hamster Ovary), obteniendo una EC_{50} para I_{ks} de $1.13 \pm 0.06 \mu\text{mol/l}$ y para I_{kr} de $0.14 \pm 0.01 \mu\text{mol/l}$, esto difiere con el trabajo de Ficker y cols., (2004), ya que ellos muestran una EC_{50} de 0.1 a 1.5 μM para estas corrientes de potasio. Zhou y cols., en el 2007 demostraron que el As_2O_3 actúa sobre los canales de potasio y calcio dependientes de voltaje en células del miocardio y en canales de potasio de pendientes de voltaje en células tumorales.

Se estudió el efecto del As_2O_3 sobre los canales de potasio debido a que son esenciales en el control de la repolarización del potencial de acción cardíaco y mantenimiento del potencial de membrana en células cardíacas de mamíferos. Por lo cual nuestro trabajo contribuyó a discernir el efecto sobre las corrientes de I_{to} e I_{k1} . Con ello se realizó una relación del efecto de este metal sobre las corrientes de potasio, esta interacción potente se presenta en el siguiente orden: $I_K > I_{Ks} > I_{kr} > I_{to} > I_{k1}$.