Canales de sodio sensibles a voltaje: implicaciones farmacoterapéuticas

J. Tamargo

Instituto de Farmacología y Toxicología. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Universidad Complutense. Madrid.

Introducción

En los músculos auricular y ventricular y en el sistema His-Purkinje, la rápida velocidad de despolarización, responsable de la excitabilidad y velocidad de conducción, es debida a la activación de una corriente de entrada de Na a través de canales voltajedependientes (I_{Na})[1]. Por otro lado, el hallazgo de que la tetrodotoxina (TTX) acorta la duración del potencial de acción cardíaco (DPA), a concentraciones a las que no modifica la velocidad máxima de despolarización, sugiere que la I_{Na} también es responsable de la fase 2 del potencial de acción cardíaco[2].

Los fármacos antiarrítmicos previenen o suprimen las arritmias a concentraciones a las que no producen efectos adversos sobre el latido sinusal normalmente propagado. Los canales iónicos que participan en la regulación del potencial de acción cardíaco constituyen la diana de estos fármacos, de tal forma que, según la clasificación de Vaughan Williams[3], el grupo I, bloqueadores de los canales de Na, está constituido por fármacos muy heterogéneos que presentan en común su capacidad para bloquear la I_{Na} (tabla I).

Canales de Na cardíacos

Los canales de Na cardíacos y neuronales presentan muchas propiedades comunes[4,5], pero también importantes diferencias cinéticas y farmacológicas[4-6]. Los canales de Na cardíacos son resistentes a la TTX (TTX-R. KA aproximadamente 1 μM, mientras que en células nerviosas es de 0,05-10 nM), saxitoxina (STX) y μ-conotoxina, pero son 50-1.000 veces más sensibles a los anestésicos locales (FA del grupo I)[7-9]. En las células cardíacas, además, el bloqueo producido por la TTX se potencia al despolarizar la membrana y tras estimulación repetitiva y muestran una mayor sensibilidad al bloqueo por cationes divalentes del grupo II (Cd, Zn).

Estructura de la subunidad α del canal de Na cardíaco

El ADNc de la subunidad α de los canales voltajedependientes de Na cardíacos humanos es una proteína de 2.016 aminoácidos que muestra una identidad superior al 90% con el canal cardíaco de rata[10]. El canal contiene 4 dominios internos homólogos (I-IV), cada uno de los cuales exhibe 6 segmentos hidrofóbicos que atraviesan la membrana (S1-S6) y una región S5-S6 o H5 que controla la selectividad iónica[8-11]. Experimentos de mutagénesis dirigida han demostrado que la región H5 es el poro del canal, mientras que la región S4, que contiene residuos cargados positivamente (X-X-[Arg o Lys])$_n$ en cada tercera posición, actuaría como sensor de voltaje[7,8]. En el miocardio existen diversas isoformas de este canal, algunas con una cinética más lenta que aquellas responsables de la rápida despolarización del potencial de acción[2,12,13]; estas isoformas son responsables de la I_{Na} que contribuye a mantener la fase 2 del potencial de acción cardíaco[2]. En el corazón de rata casi un 20% de los canales de Na exhiben una alta afinidad por la saxitoxina, lo

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS QUE BLOQUEAN LOS CANALES DE Na CARDÍACOS (GRUPO I)

Grupo IA	*Grupo IB*	*Grupo IC*
Quinidina	Lidocaína	Propafenona
Procainamida	Mexiletina	Flecainida
Disopiramida	Aprindina	Lorcainida
Ajmalina	Tocainida	Encainida
Cibenzolina	Pirmenol	Indecainida
Imipramina	Fenitoína	Recainam
	Morizicina	

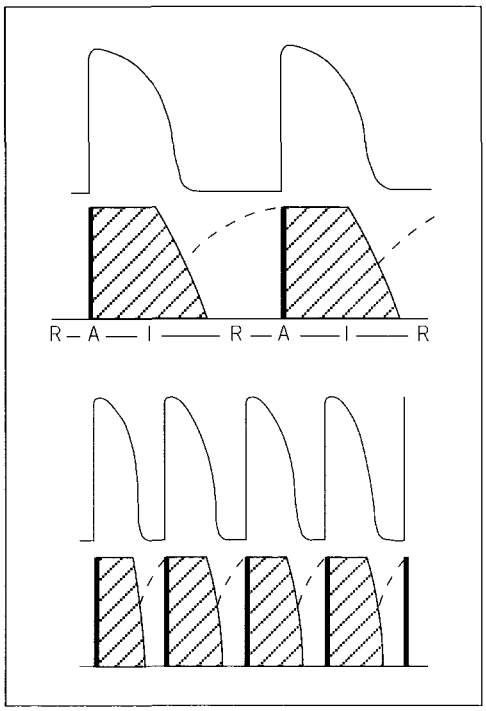

Fig. 1. Representación esquemática del potencial de acción cardíaco en ritmo sinusal y en presencia de una taquiarritmia. Durante el potencial de acción el canal de sodio adopta tres estados conformacionales: reposo-R, activo-A e inactivo-I. Durante la diástole los canales se encuentran en estado R, se activan brevemente durante la despolarización y a continuación pasan al estado I, en el que permanecen hasta que la célula se repolariza. En ritmo sinusal el intervalo diastólico es suficientemente largo para que los canales en estado I se recuperen y pasen al estado R antes de que llegue el siguiente potencial de acción sinusal. Durante la taquicardia aumenta el tiempo que el canal pasa en los estados A e I y el intervalo diastólico se acorta, lo que disminuye el tiempo que el canal tiene para reactivarse.

que confirma la importancia de otras isoformas distintas de la TTX-R predominante[10].

Muy recientemente, ha sido clonado un canal de Na cardíaco humano (nNav2.1 o hH1)[14]. La secuencia de 7,2 Kb es la primera de una nueva subfamilia de canales. El hH1 codifica una proteína de 1.682 aminoácidos, que muestra una homología del 46% con los canales de miocardio de rata. El tamaño de esta molécula es inferior al de otros canales de Na previamente descritos (1.819-2.018 residuos, 8,5-9,0 kb), lo que parece deberse a que la porción C-terminal es más corta en el hH1. Otra importante diferencia es que en el hH1 el número de residuos con carga positiva en los segmentos S4 de los dominios I, III y IV es inferior y en el IVS4 dos His han sido reemplazados por 2 Arg (residuos 1.355 y 1.367).

Características del bloqueo de los canales de Na

El bloqueo farmacológico de los canales de Na cardíacos es el mecanismo por el que los FA del grupo I suprimen las arritmias cardíacas. El bloqueo es un proceso voltaje y tiempodependiente y viene a su vez determinado por las características fisicoquímicas del FA, existiendo importantes diferencias según el fármaco analizado.

Durante el potencial de acción cardíaco el canal de Na adopta tres estados conformacionales[15,16]: uno conductor (abierto-O) y dos no conductores (cerrado-C, inactivo-I) (fig. 1). En la diástole, los canales se encuentran en reposo y predomina el estado C. Tras la aplicación de un pulso despolarizante o durante la fase 0 del potencial de acción cardíaco los canales se activan (R→O), permitiendo durante 1-2 ms la entrada de iones Na. La activación de los canales sigue un curso temporal sigmoidal, lo que indica que se mueven a través de varios (4-6) estados cerrados, no conductores, antes de que el canal se abra (C1 ... Cn→O) y uno o dos estados O. A continuación los canales se inactivan (O-→I) o se cierran (O→C), impidiendo la entrada de Na a su través, aun cuando la despolarización se mantenga. Si el canal pasa al estado C es posible su reapertura. El estado I predomina (O→I, R→I) a niveles despolarizados de potencial de membrana (durante las fases 2 y 3 del potencial de acción, tejidos isquémicos, hiperpotasemia)[15-18]. Cuando se analiza la corriente microscópica se puede observar que los canales de Na se abren brevemente (<1 ms), mientras que en la corriente macroscópica esta apertura dura varios ms. Ello implica que durante el pulso despolarizante algunos canales se abren-cierran antes y otros después del pico de la I_{Na} (C→O); además, otros pasan directamente al estado I (Cn→I) sin activarse. Estudios de canal único han demostrado que el proceso de inactivación presenta dos constantes de tiempo[19]. La fase rápida permite aperturas breves del canal (1-2 ms), pero no su reapertura; mientras que la fase lenta implica la reapertura prolongada del canal en forma de salvas[4]. Los canales que se encuentran en es-

TABLA II
AFINIDAD DE LOS FA DEL GRUPO I POR LOS ESTADOS ACTIVO E INACTIVO DEL CANAL DE Na Y SOBRE LA CONSTANTE DE TIEMPO DE REACTIVACIÓN (τ_{re}) DEL MISMO

Fármaco	*Activo (μM)*	*Inactivo (μM)*	τ_{re}
Quinidina	100	>100.000	4,7 s
Procainamida	28	1,0	2,3 s
Disopiramida	300	>100.000	2,2 s
Lidocaína	50	1,2	230 ms
Mexiletina	200	0,7	470 ms
Amiodarona	1.000	0,2	1,4 s
Propafenona	1	0,6	8,5 s
Flecainida	15	>100.000	15,5 s
Encainida	10	>100.000	20,3 s

tado I, para volver a activarse, deben volver previamente al estado R. Este paso (I→R), denominado recuperación de la inactivación o reactivación del canal de Na, es un proceso rápido (constante de tiempo o τ_{re}<30 ms), por lo que cuando llega el siguiente latido sinusal y dado que el intervalo diastólico es superior a 600 ms, la mayoría de los canales de Na están en estado R y disponibles para reactivarse.

El bloqueo voltaje y tiempodependiente de la I_{Na} producido por los FA puede explicarse en base a la hipótesis del receptor modulado[15,16,20-25], que propone que los FA del grupo I se unen a un receptor localizado en el canal de Na, estando moduladas su afinidad por este receptor y la cinética de asociación-disociación por el estado (O, I, R) en que el canal se encuentra. A concentraciones terapéuticas (rango μM) los FA presentan mayor afinidad por los estados O e I que por el estado R del canal y prolongan de forma característica la τ_{re} (tabla II)[16-25]. Los canales a los que se asocia el FA no permiten el paso de Na a su través y su dependencia de voltaje es desplazada a valores más negativos de potencial de membrana, lo que indica una mayor inhibición de la I_{Na} a niveles despolarizados de potencial de membrana.

Bloqueo tónico y frecuenciadependiente de la I_{Na}

En presencia de FA podemos observar dos tipos de bloqueo de la I_{Na}[16-25]: *1)* un *bloqueo tónico*, que representa el bloqueo que aparece durante la primera despolarización tras un largo período de reposo a potenciales de membrana negativos. A concentraciones terapéuticas, los FA apenas si producen bloqueo tónico (KRD ≃mM), lo que sugiere que a niveles negativos de potencial de membrana se disocian del canal, y *2)* si estimulamos de forma repetitiva la célula cardíaca la I_{Na} disminuye de forma progresiva hasta que esta alcanza un valor estable. Este *bloqueo frecuencia (uso)dependiente de la I_{Na}* (BFD) se debe a que durante la taquicardia los canales persisten más tiempo en los estados por los que los FA presentan afinidad (O e I) y a que los FA prolongan la τ_{re}. Puesto que la taquicardia acorta el intervalo diastólico, cuando llega el siguiente potencial de acción parte de los canales aún no se han reactivado (se encuentran como ID) y no permiten el paso de Na a su través; esta es la base de la búsqueda de FA selectivos, que inhiban la I_{Na} durante la taquicardia, pero que apenas la modifiquen en ritmo sinusal.

Los FA son básicos (pKa=8-9,5), por lo que a pH fisiológico (7,4) existen en dos formas: cargada-hidrofílica y no cargada-lipofílica. La forma cargada no bloquea cuando se administra a la superficie externa del canal, accediendo a este a través de una vía hidrofílica desde la superficie interna del poso sólo cuando el canal se activa, por lo que presentan un marcado BFD[7]. La forma lipofílica accede a su receptor por una vía hidrofóbica e interactúa con el canal independientemente del estado en que este se encuentre. La despolarización de la membrana, la acidosis y la hiperpotasemia favorecen la interacción de la forma cargada con su receptor y prolongan la τ_{re}[16-18], lo que explica por qué los FA que bloquean los canales de Na pueden inhibir más la I_{Na} en el miocardio isquémico que en el miocardio sano. La alcalosis, por el contrario, aumenta la forma no cargada y acelera la τ_{re}: de hecho, la alcalinización del medio interno se ha utilizado para tratar los efectos car-

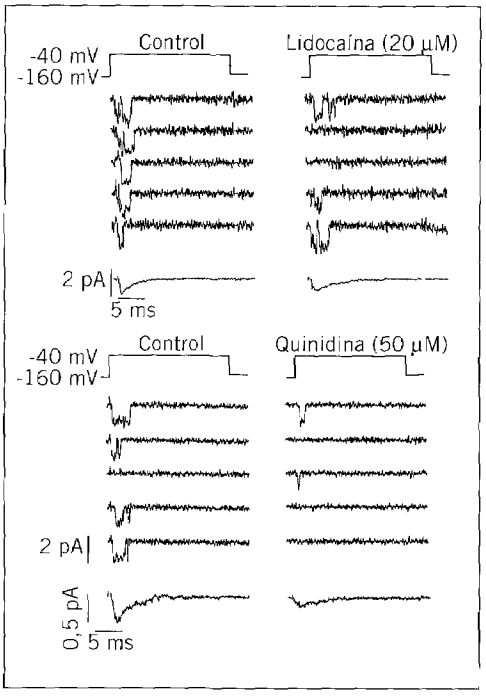

Fig. 2. Registros obtenidos en miocitos ventriculares de cobaya utilizando la configuración inside-out *de la técnica del parche de membrana. El potencial de membrana se fijó a −160 mV y se aplicó un pulso despolarizante hasta −40 mV durante 50 ms. Los paneles de la izquierda representan la situación control, mientras que los de la derecha muestran los efectos de quinidina (50 μM, panel superior) y de la lidocaína (20 μM).*

diodepresores de los bloqueadores de la I_{Na}[17].

En presencia de FA (lidocaína[26,27], quinidina[28], mexiletina, tocainida[22] y procainamida[29], la reactivación del canal de Na representa la disociación del fármaco desde RD→R e ID→I→R, acelerándose este proceso al hiperpolarizar la membrana. Despolarizaciones o repolarizaciones repetitivas también pueden acelerar la reactivación. Este proceso, denominado *desbloqueo por activación,* implica los pasos ID→RD→OD→O[30] y puede ser un importante mecanismo de disociación de los FA que presentan muy pobre desbloqueo en reposo. Durante la hiperpolarización los canales se desplazan de ID a RD y la posterior despolarización produce la transición de estado OD→O si la (OD)>>(O). Estas características explican por qué los FA producen mayor inhibición de la I_{Na} a frecuencias rápidas y en tejidos despolarizados.

Bloqueadores del estado activo frente a bloqueadores del estado inactivo del canal de Na

Existen importantes implicaciones clínicas dependiendo del estado del canal por el que los FA presentan mayor afinidad. En general, la tabla II muestra que los FA de los grupos IA e IC presentan mayor afinidad por el estado A y los del grupo IB la presentan por el estado I del canal de Na[16,21,23,30], si bien algunos (propafenona, procainamida) presentan afinidad por ambos estados.

FA que presentan una alta afinidad por el estado activo

Son fármacos como propafenona, diprafenona, prajmalina, quinidina, disopiramida o penticainida. En preparaciones multicelulares, estos FA bloquean la I_{Na} durante la fase 0 del potencial de acción cardíaco y no desplazan la curva de inactivación de la corriente. Con algunos bloqueadores del estado O (disopiramida, penticainida) o reactivación del BFD puede retrasarse al hiperpolarizar la membrana, lo que sugiere que el FA quedaría atrapado en el canal tras el cierre de las compuertas de activación[31]. Si la disociación del FA requiere la apertura del canal, la hiperpolarización disminuirá la probabilidad de apertura retrasando la disociación del FA del canal de Na. En miocitos cardíacos aislados el bloqueo es evidente tras aplicar pulsos despolarizantes de corta duración (1-2 ms), durante la apertura del canal, pero aumenta poco tras su cierre o al prolongar la duración del pulso, cuando aumenta el tiempo que el canal persiste en estado[32,33]. En *registros de canal único* se denomina bloqueo del estado O al que aparece al comienzo del pulso despolarizante, si bien este incluye tanto el bloqueo del estado O como el de los que preceden a la apertura del canal. Si el bloqueo aparece en una escala de tiempo similar a la de apertura del canal podemos ver (panel superior en la fig. 2) que estos fármacos acortan el tiempo medio de apertura, prolongan el tiempo hasta la primera apertura del canal y que el bloqueo se revierte al aumentar la $[Na]_o$[34]. Si la cinética del bloqueo es más rápida que el tiempo de apertura del canal podemos observar una reducción de la amplitud de la corriente atribuible a la dificultad para separar el artefacto capacitativo de

la corriente iónica. Esta dificultad, unida al corto tiempo de apertura del canal (< 1 ms) ha limitado el análisis de los FA que se unen al estado O del canal, incluso tras reducir la temperatura (15-17 °C) y la $[Na]_o$[32]. Otra alternativa ha sido aislar la transición C→O tras eliminar (α-quimiotripsina, pronasa, DPI201-106[35,36]) o retrasar la inactivación de la I_{Na} (batracotoxin-BTX[37]). En estas condiciones el canal presenta aperturas repetitivas, de larga duración, que son inhibidas por los bloqueadores del estado O de forma dosis y voltajedependiente.

Estos FA son más efectivos a frecuencias rápidas (taquicardias) y en tejidos hiperpolarizados, pero su efectividad disminuye en tejidos despolarizados-isquémicos en los que predomina el estado I. Dado que el tiempo que el canal permanece abierto es similar en todos los tejidos cardíacos y que su acción es independiente de la DPA, estos FA van a ser efectivos tanto en arritmias supraventriculares como ventriculares[16-24]. Algunos FA (quinidina, disopiramida, procainamida, imipramina, flecainida, encainida, propafenona) se unen muy lentamente al estado O del canal, precisando más de 10 latidos para que el BFD de la I_{Na} alcance valores estables[16,18,20-22]. También se disocian del canal lentamente, aumentando la τ_{re} desde 2-6 s (quinidina, disopiramida, procainamida, imipramina) hasta más de 8 s (flecainida, encainida, propafenona)[16-22,38-41]. La prolongación de la τ_{re} explica: *a)* su efectividad para suprimir las extrasístoles tempranas y tardías y las taquiarritmias lentas, y *b)* su incapacidad para discriminar entre ritmo sinusal (longitud del ciclo cardíaco ≤ 1 s) y taquicardia. En presencia de FA que prolongan de forma marcada la τ_{re} el siguiente potencial de acción excitará la célula cuando un número importante de canales se encuentre en estado ID no conductor, deprimiendo la velocidad de conducción intracardíaca y facilitando la aparición de arritmias por reentrada, incluso en pacientes en ritmo sinusal. Podemos, pues, concluir que el riesgo de producir efectos proarritmogénicos aumenta a medida que lo hace la τ_{re}[18,20,23].

Los FA con mayor afinidad por el estado inactivo

Son fármacos como lidocaína, mexiletina, tocainida o aprindina. En preparaciones multicelulares y en células aisladas, utilizando la configuración de célula entera, producen un bloqueo de la I_{Na} que aumenta progresivamente durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco o con la duración del pulso despolarizante y desplazan la curva de inactivación de la I_{Na} en estado estable hacia valores más negativos, lo que indica que producen un mayor bloqueo a niveles despolarizados del potencial de membrana, cuando predomina el estado[16-22]. En estudios de canal único puede verse (panel inferior en la fig. 2) que no modifican la latencia hasta la primera apertura de los canales, ni el tiempo de apertura de los mismos y que el bloqueo no se revierte al aumentar la $[Na]_o$. La inactivación del canal de Na cardíaco está controlada a nivel de la unión citoplasmática entre los dominios homólogos III y IV ($L_{III/IV}$)[42], ya que la aplicación de anticuerpos policlonales contra esta región[43] y la supresión o la inserción de diversos aminoácidos a este nivel[42,44] alteran la inactivación del canal. Tras suprimir la inactivación rápida con α-quimiotripsina o toxinas, o tras la mutación de 3 aminoácidos localizados en $L_{III/IV}$ (IFM por QQQ), el bloqueo de la I_{Na} producido por la lidocaína desaparece.

El bloqueo de la I_{Na} producida por estos FA aumenta[16-25]: *a)* en tejidos despolarizados (isquémicos, hiperpotasemia), ya que en estas condiciones al final de la diástole un porcentaje de canales persisten en estado I. En fibras de Purkinje la concentración de lidocaína necesaria para inhibir la I_{Na} en un 50% varía entre 10 μM cuando el potencial de membrana es de −50 mV (inactivación completa de la corriente) y más de 0,3 mM cuando el potencial se fija a −120 mV[27]. En el miocardio isquémico aumenta la $[K]_o$, disminuye el pH celular (acidosis) y el potencial de membrana se despolariza, por lo que un importante número de canales se desplaza al estado I[45]. Sería, pues, de esperar, que los fármacos con gran afinidad por el estado I deprimieran más la I_{Na} en el miocardio isquémico que en el sano, normalmente polarizado; sin embargo, esta posibilidad se ve contrarrestada porque despolarización e isquemia prolongan la τ_{re}[17]; *b)* a frecuencias rápidas (taquicardia), ya que entonces aumenta el tiempo que el canal permanece en estado inactivo, y *c)* en tejidos que presentan una DPA más prolongada. El músculo ventricular y el sistema His-Purkinje presentan una DPA más prolongada que el músculo auricular, por lo que estos FA son más efectivos para suprimir taquiarritmias ventriculares que taquicardias supraventriculares; además, el bloqueo de la I_{Na} se potencia si se asocian a FA que prolongan la DPA (p. ej., amiodarona).

TABLA III
METABOLITOS DE LOS FA DEL GRUPO I

Fármaco	*Metabolito*	*Potencia*
Quinidina	3-hidroxiquinidina	1
Procainamida	N-acetilprocainamida	>1
Disopiramida	N-desisopropildisopiramida	0,5
Lidocaína	Glicinaxilidida	0,1
Amiodarona	N-desetilamiodarona	1
Aprindina	N-desetilaprindina	1
Propafenona	5-hidroxipropafenona	1,5
Encainida	O-demitilencainida	>1
	3-metoxi-O-demetilencainida	>1

Potencia: se considera que el bloqueo producido por el fármaco origen es 1.

Estos FA se asocian-disocian muy rápido del canal de Na (τ_{re}<0,5 s; tabla II), por lo que el ritmo sinusal cuando llega el siguiente potencial de acción la mayoría de los canales están en estado R y disponibles para ser activados[16-25]. Por ello, en ritmo sinusal no alteran la velocidad de conducción intracardíaca; sí la deprimen en presencia de frecuencias cardíacas rápidas (taquiarritmias) o cuando la velocidad de conducción se encuentra ya deprimida (isquemia, hiperpotasemia). Debido a la rápida aparición del bloqueo este alcanza valores estables en menos de 5 latidos, por lo que son muy efectivos para suprimir un aumento súbito de la frecuencia cardíaca (extrasístoles tempranas, aparición de taquiarritmias), pero poco efectivos frente a taquiarritmias lentas o extrasístoles tardíos[16-25].

Combinaciones de FA

El control de las arritmias cardíacas refractarias exige la combinación de 2 FA, que al unirse al mismo receptor podrían competir entre sí modificando su eficacia. La combinación de FA de cinética rápida (mexiletina, lidocaína, tocainida) con otros de cinética intermedia (quinidina, disopiramida) o lenta (propafenona, flecainida) podría producir un mayor bloqueo de la I_{Na} (sinergismo) y reducir la incidencia de reacciones adversas[18,23,46-49]. Por el contrario, la combinación de FA de cinética lenta e intermedia producirá una mayor depresión de la I_{Na} y de la velocidad de conducción aumentando el riesgo de efectos cardiodepresores y antiarrítmicos[18,20,21,23,30]. Cuando un FA de cinética lenta o intermedia produce un alto grado de bloqueo, la administración de un FA de cinética rápida podría ocupar el canal durante la despolarización reduciendo, al menos a ciertas frecuencias de estimulación, la cantidad de canales ocupados por el FA de cinética lenta (combinación antagonista). Ello ha sido utilizado para revertir la cardiotoxicidad de los FA con una τ_{re} muy prolongada.

La mayoría de los bloqueadores de los canales de Na se biotransforman en metabolitos activos que presentan una estructura química muy similar a la del fármaco origen, por lo que ambos pueden competir por el mismo receptor en el canal de Na. A veces los metabolitos pueden producir un bloqueo de la I_{Na} similar o más potente que el producido por el FA origen (tabla III). Si el bloqueo es más potente (p. ej., desipramina y 5-hidroxipropafenona), los metabolitos son responsables tanto de la acción antiarrítmica como de la depresión de la excitabilidad y velocidad de conducción previamente atribuidas al fármaco origen[50,51]. En general, los metabolitos con τ_{re} prolongada pueden ejercer interacciones sinergistas, mientras que los que presentan una τ_{re} corta pueden ejercer efectos antagonistas. A veces, el metabolito exhibe propiedades que no presenta en FA origen; la N-acetilprocainamida (NAPA), metabolito de la procainamida, no bloquea la I_{Na}, pero prolonga la DPA[52,53], por lo que potenciaría las acciones de la procainamida, que presenta afinidad por el estado I.

Puesto que la activación precede la inactivación del canal, sería de esperar que entre FA con efecto similar sobre la τ_{re} los bloqueadores del estado O puedan prevenir la asociación de aquellos que presentan una alta afinidad por el estado[20,21,23,30]. Esta asociación tiene lugar entre la lidocaína y su principal metabolito, la glicilxilidida, que presenta una alta afinidad por el estado A y cuando se acumula en tratamientos crónicos puede reducir la efectividad clínica de la lidocaína[54]. Esta es una posible estrategia para revertir la excesiva cardiodepresión produ-

cida por los FA con alta afinidad por el estado I.

Muchos bloqueadores de la I_{Na} presentan un punto de asimetría en su molécula y se comercializan como racematos, que contienen al menos dos enantiómeros, cuyas propiedades electrofisiológicas pueden ser similares o no a las del racemato. Aun cuando ambos enantiómeros bloqueen la I_{Na}, pueden presentar diferencias en la potencia y cinética con respecto al racemato. (R)-tocainida y (R)-mexiletina son más potentes que el enantiómero (S), siendo los responsables del bloqueo de la I_{Na}[18,46,47,55,56]; por el contrario, no parecen existir diferencias en el grado de bloque de la I_{Na} observado con FA de cinética lenta. Otras veces un enantiómero presenta propiedades no relacionadas con el bloqueo de la I_{Na}; así la (S)(+)-disopiramida inhibe la corriente de salida de K rectificadora tardía y prolonga la DPA[57].

De todo lo anterior se deduce que el estudio de un bloqueador de la I_{Na} debe incluir también la evaluación de sus metabolitos y racematos y las posibles interacciones entre los metabolitos y el FA del que proceden.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fozzard HA. Conduction of the action potential. En: Berne RM, editor. Handbook of Physiology. Vol. 1. The Heart. Bethesda, Maryland: Williams and Wilkins Co., 1975; 335-356.
2. Coraboeuf E, Deroubaix E, Coulombe A. Effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system in the dog heart. Am J Physiol 1979; 236: H561-H567.
3. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129-147.
4. Patlak JB, Ortiz M. Slow currents through single sodium channels of adult rat heart. J Gen Physiol 1986; 86: 80-104.
5. Grant AO, Starmer CF. Mechanisms of closure of cardiac sodium channels in rabbit ventricular myocytes: single-channel analysis. Circ Res 1987; 60: 897-913.
6. Kunze DL, Lacerda AE, Wilson DL et al. Cardiac Na currents and the inactivating, reopening and waiting properties of single cardiac Na channels. J Gen Physiol 1985; 86: 691-719.
7. Hille B. Ionic channels of excitable membranes. Sunderland, M.A.: Sinauer, 1992.
8. Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiol Rev 1992; 72 (Supl): 15-48.
9. Stühmer W. Structure-function of voltage-gated ion channels. Ann Rev Biophys Chem 1991; 20: 65-78.
10. Rogart RB, Cribbs LL, Muglia LK, Kephart DD, Kaiser MW. Molecular cloning of a putative tetrodotoxin-resistant rat heart sodium channel isoform. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 8.170-8.174.
11. Noda M, Ikeda T, Suzuki T, Takeshima H, Takahashi T, Kuno M et al. Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. Nature 1986. 322: 826-828.
12. Bkaily G, Jacques D, Sculptoreanu A, Yamamoto T, Carrier D, Viegneauit D et al. Apamin a highly potent blocker of the TTX-and Mn^{2+}-insensitive fast transient Na^+ current in young embryonic heart. J Mol Cell Cardiol 1991; 23: 25-39.
13. Satin J, Kyle JW, Chen M, Bell P, Cribbs LL, Fozzard HA, et al. A point mutation of TTX-resistant cardiac Na channels confers three properties of TTX-sensitive Na channels. Science 1992; 256: 1.202-1.205.
14. George AL Jr, Knittle TJ, Tamkun MM. Molecular cloning of an atypical voltage-gated sodium channel expressed in human heart and uterus: evidence for a distinct gene family. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 4.893-4.897.
15. Hondeghem LM, Katzung BG. Time-and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. Biochim Biophys Acta 1977; 472: 373-398.
16. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. Annual Rev Pharmacol Toxicol 1984; 24: 387-423.
17. Grant AO, Starmer CF, Strauss HC. Antiarrhythmic drug action: blockade of the inward sodium current. Circ Res 1984; 55: 427-439.
18. Tamargo J, Valenzuela C, Delpón E. New insights into the pharmacology of sodium channel blockers. Eur Heart J 1992; 13 (Supl F): 2-12.
19. Carmeliet E, Saikawa T. Shortening of the action potential and reduction of pacemaker activity by lidocaine, quinidine, and procainamide in sheep cardiac Purkinje fibers: an effect on Na or K currents. Circ Res 1982; 50: 257-272.
20. Tamargo J, Valenzuela C, Delpón E. Modulated receptor hypothesis: Selectivity and interactions of antiarrhythmic drugs. News Physiol Sci 1989; 4: 90-99.
21. Synders DJ, Bennett PB, Hondeghem LM. Mechanisms of drug-channel interaction. En: Fozzard HA, Haber E, Jennings R, Katz AM, Morgan HE, editores. The Heart and Cardiovascular System. Nueva York: Raven Press, 1992; 2.165-2.193.
22. Courtney KR. Review: Quantitative structure/activity relations based on use-dependent INa block and repriming kinetics in myocardium. J Mol Cell Cardiol 1987; 19: 318-330.
23. Hondeghem LM. Antiarrhythmic agents: modulated receptor applications. Circulation 1987; 75: 514-520.
24. Kodama I, Toyama J, Takanaka C, Yamada K. Block of activated and inactivated sodium channels by Class-I antiarrhythmic drugs studied by

using the maximum upstroke velocity (V_{max}) of action potential in guinea-pig cardiac muscles. J Mol Cell Cardiol 1987; 19: 367-377.
25. Campbell TJ. Kinetics of onset of rate-dependent effects of Class I antiarrhythmic drugs are important in determining their effects on refractoriness in guinea-pig ventricle, and provide a theoretical basis for their subclassification. Cardiovasc Res 1983; 17: 344-352.
26. Chen C-M, Gettes LS, Katzung B. Effect of lidocaine and quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of $(dV/dt)_{max}$ in guinea-pig ventricular myocardium. Circ Res 1975; 37: 20-29.
27. Bean BP, Cohen CJ, Tsien RW. Lidocaine block of cardiac sodium channels. J Gen Physiol 1983; 81: 613-642.
28. Weld FM, Coromillas J, Rottman JN, Bigger JT. Mechanism of quinidine-induced depression of maximum upstroke velocity in ovine cardiac Purkinje fibres. Circ Res 1982; 50: 369-376.
29. Sada H, Kojima M, Ban T. Effect of procainamide on transmembrane action potentials in guinea-pig papillary muscles as affected by external potassium concentration. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1979; 309: 179-180.
30. Hondeghem LM. Molecular interactions of antiarrhythmic agents with their receptor sites. En: Zipes DP, Jalife J, editores. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Filadelfia: Saunders Co., 1990; 865-872.
31. Carmeliet E. Activation block and trapping of penticainide, a disopyramide analogue, in the Na^+ channel of the rabbit cardiac purkinje fibers. Circ Res 1988; 63: 50-60.
32. Bennett PB. Mechanisms of antiarrhythmic drug action: block of sodium channels in voltage-clamped cardiac cell membranes. J Appl Cardiol 1987; 2: 463-488.
33. Grant AO, Wendt DJ. Block and modulation of cardiac Na^+ channels by antiarrhythmic drugs, neurotransmitters and hormones. TIPS 1992; 13: 352-358.
34. Valenzuela C, Bennett PB, Hondeghem LM. Stereospecific block of cardiac Na channels by bupivacaine [resumen]. Biophys J 1990; 57: 108.
35. Kohlhardt M, Fichtner H, Froebe U, Herzig JW. On the mechanism of drug-induced blockade of Na^+ currents: interaction of antiarrhythmic compounds with DP1-modified single cardiac Na^+ channels. Circ Res 1989; 64: 867-881.
36. Valenzuela C, Bennet PB. Gating of cardiac Na^+ channels in excised membrane patches after modification by a-chymotrypsin. Biophys J En prensa.
37. Hauang LM, Yatani A, Brown AM. The properties of batrachotoxin-modified cardiac Na channels, including state-dependent block by tetrodotoxin. J Gen Physiol 1987; 90: 341-360.
38. Valenzuela C, Delpón E, Tamargo J. Electrophysiological interactions between mexiletine and propafenone in guinea pig papillary muscles. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14: 351-357.
39. Delpon E, Valenzuela C, Tamargo J. Electrophysiological effects of the combination of mexiletine and flecainide in guinea pig ventricular fibres. Br J Pharmacol 1991; 103: 1.411-1.416.
40. Valenzuela C, Sánchez-Chapula J. Electrophysiological interactions between mexiletine-quinidine and mexiletine-ropitoin in guinea pig papillary muscles. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14: 783-789.
41. Delpon E, Valenzuela C, Tamargo J. Electrophysiological effects of CRE-1087 in guinea pig ventricular fibres. Br J Pharmacol 1992; 107: 515-520.
42. Stühmer W, Conti F, Suzuki H, Wang X, Noda M, Yahagi N et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. Nature 1989; 339: 597-603.
43. Vassilev PM, Scheuer T, Catterall WA. Identification of an intracellular peptide segment involved in sodium channel inactivation. Science 1988; 241: 1.658-1.661.
44. Patton DE, West JW, Catterall WA, Goldin AL. Amino acid residues required for fast Na^+-channel inactivation. Charge neutralizations and deletions in the III-IV linker. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 10.905-10.909.
45. Gettes LS. Effects of ischemia on cardiac electrophysiology. En: Fozzard HA, Haber E, Jennings R, Katz AM, Morgan HE, editores. The heart and cardiovascular system. Nueva York: Raven Press, 1986; 1.317-1.341.
46. Woosley RL. Antiarrhythmic drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1991; 31: 427-455.
47. Woosley RL, Funk-Brentano C. Overview of clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs [resumen]. Am J Cardiol 1988; 61: 61-69.
48. Greenspan AM, Spielman SR, Horowitz LN. Combination antiarrhythmic drug therapy for ventricular tachyarrhythmias. PACE 1987; 9: 565-576.
49. Duff HS, Mitchell LB, Manyari D, Wyse DG. Mexiletine-quinidine combination: Electrophysiologic correlates of a favorable antiarrhythmic interaction in humans. J Amm Coll Cardiol 1987; 10: 1.149-1.156.
50. Valenzuela C, Delpón E, Tamargo J. Tonic and phasic Vmax block induced by 5-hydroxypropafenone in guinea pig ventricular muscles. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12: 423-431.
51. Delpón E, Valenzuela C, Pérez O, Tamargo J. Electrophysiological effects of the combination of imipramine and desipramine in guinea pig papillary muscles. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21: 13-20.
52. Bagwell EE, Walle T, Drayer DE, Reidenberg MM, Pruett JK. Correlation of the electrophysiological and antiarrhythmic properties of N-acetyl metabolite of procainamide with plasma and tissue drug concentrations in the dog. J Pharmacol Exp Ther 1976; 197: 38-48.
53. Roden DM, Reele SB, Higgins S et al. Antiarrhythmic efficacy, pharmacokinetics and safety of N-acetylprocainamide in human subjects: comparison with procainamide. Am J Cardiol 1980; 46: 463-468.

54. Bennet PB, Woosley RL, Hondeghem LM. Competition between lidocaine and one of its metabolities, glycylxylidide, for cardiac sodium channels. Circulation 1988; 78: 692-700.
55. Pérez O, Valenzuela C, Delpón E, Tamargo J. Stereoselective effects of tocainide enantiomers on the electrophysiological characteristics of guinea pig ventricular muscles. Br J Pharmacol 1994. En prensa.
56. Sheldon RS, Cannon NJ, Nies AS, Duff HJ. Sterospecific interaction of tocainide with the cardiac sodium channel. Mol Pharmacol 1988; 33: 327-331.
57. Kidwell GA, Schaal SF, Muir WW. Sterospecific effects of dispoyramide enantiomer following pretreatment of canine Purkinje fibres with verapamil and nisoldipine. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9: 276-284.

DISCUSIÓN

M. HURLÉ: Tras su exposición, me parece que la clasificación de los antiarrítmicos del grupo 1 según su cinética o su afinidad por los distintos estados del canal pierde todo el sentido.

J. TAMARGO: Absolutamente, lo que sucede es que la comisión que se ha reunido para hacer la nueva clasificación ha realizado un mapa extraordinariamente complejo, porque lo que hemos intentado es tener en cuenta todos los los canales y son 11 de potasio, tres de calcio y uno de sodio, más las bombas, y los receptores. La clasificación de Vaughan Williams era una clasificación de acciones. En este momento no puede ser aceptada, es muy simple, muy didáctica, muy fácil de recordar, pero absolutamente falsa.

J. MARSAL: ¿Podría extenderse un poco más en lo que ha dicho sobre la no utilidad de los oocitos para el estudio de la expresión de estos canales?

J. TAMARGO: A lo que me refiero es que con los oocitos aparecen diversos problemas. Prefiero, si lo que se pretende es extrapolar al hombre una célula de mamífero, trabajar con células cardíacas humanas, pero es obvio que esto presenta problemas éticos muy importantes. La alternativa sería obtener una línea celular de mamíferos estable ya que el oocito tiene una gran hidrofobicidad, y eso en compuestos con un gran número de enlaces hidrofóbicos puede hacer que no haya una fijación y distribución del fármaco similar a la que cabría esperar en una célula cardíaca. Ya se ha conseguido secuenciar e insertar en una célula de mamífero un canal de potasio, pero no un canal de sodio ya que desgraciadamente no se consigue mantener la línea estable. Es decir, que en estos momentos el canal de sodio está clonado, está secuenciado, se ha insertado, pero no se ha conseguido expresar de forma estable en una célula de mamífero.

A.G. GARCÍA: He observado que no incluye la difenilhidantoína en el perfil que ha presentado. ¿Podría comentar el motivo?

J. TAMARGO: En el caso de la difenilhidantoína no la he incluido por dos motivos; en primer lugar, porque los americanos por más que nos la vendieron al comienzo de los setenta han dejado de utilizarla hace muchos años; la única indicación en la que la utilizaban era el tratamiento de las arritmias digitálicas, pero los resultados nunca fueron buenos, sino más bien regulares. La cinética de la difenilhidantoína sería entre rápida e intermedia; es decir, estaría entre mexiletina y quinidina.

J. LERMA: Usted ha mostrado que cuando suprime la inactivación del canal de sodio, la lidocaína deja de tener efecto, mi pregunta es ¿la lidocaína se une entonces al péptido de inactivación?

J. TAMARGO: El mecanismo de acción de lidocaína varía en función de la dosis. A concentraciones que son dos o tres veces superiores a las terapéuticas ocurre lo que le he presentado, mientras que a dosis más altas se uniría a un estado que sería el más cercano a la apertura-apertura. En otro trabajo que está en fase final de redacción lo que se ha hecho es modificar el triplete IFM de la inactivación rápida, y cuando esto se cambia por tres Q, lo que se observa es que el fármaco también pierde parte de su efectividad.

W. BUÑO: Me gustaría saber por qué utiliza despolarizaciones tan pequeñas, de –40 o –30 mV. En estas condiciones cuando la activación y la inactivación son pequeñas, hay que tener cuidado especialmente con la corriente de sodio, ya que se puede entrar en la *window* y tener una inactivación parcial.

J. TAMARGO: La razón es que estos experimentos se realizaron para ver inactivación rápida-lenta empleando un rango en el cual pueden aparecer reaperturas.