

Fármacos antiarrítmicos

Antiarrhythmic agents

VALENZUELA, C.; TAMARGO, J.; DELPÓN, E. y PÉREZ, O.

Instituto de Farmacología y Toxicología CSIC/UCM. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid. España.

RESUMEN

Los fármacos antiarrítmicos son un grupo heterogéneo de sustancias que constituyen, junto con la estimulación eléctrica programada, la implantación de marcapasos, la cirugía y la fulguración, la base de la terapéutica antiarrítmica actual. La mayor parte de las arritmias observadas en la práctica clínica son debidas al fenómeno de *reentrada*, que representa una alteración en la conducción del impulso cardíaco. Para que se produzca una arritmia por reentrada debe: a) existir un obstáculo anatómico o funcional que defina el circuito de reentrada, b) existir un área de bloqueo unidireccional y c) el tiempo que el impulso tarda en recorrer el circuito debe ser mayor que el período refractario. Teóricamente, estas arritmias pueden ser tratadas mediante dos tipos diferentes de maniobras: 1) disminuyendo la velocidad de conducción, de tal manera que convirtamos el área de bloqueo unidireccional en bidireccional. Los fármacos antiarrítmicos que producen este efecto son aquellos que actúan inhibiendo la corriente rápida de entrada de sodio (*I_{Na}*), o fármacos antiarrítmicos del grupo I. 2) Prolongando el período refractario, de tal modo que el frente de onda del circuito se encuentre con tejido inexcitable. Recientes estudios clínicos (CAST, 1989) han puesto en tela de juicio la eficacia de los fármacos antiarrítmicos del grupo I, dado que dos de los fármacos más potentes de este grupo (flecainida y encainida) no sólo no disminuyeron, sino que aumentaron la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo y que presentaban más de 7 extrasístoles ventriculares tempranos. Estos resultados obligaron a un replanteamiento en la terapéutica antiarrítmica, y condujo a diferentes grupos de investigación a la síntesis y caracterización de nuevos fármacos capaces de prolongar el período refractario, o fármacos antiarrítmicos del grupo III. El fármaco antiarrítmico "ideal" de este grupo sería aquél que produjera una mayor prolongación del período refractario a frecuencias de estimulación más rápidas (más efectivo en taquicardia). Sin embargo, ningún fármaco antiarrítmico del grupo III presenta este perfil

más eficaces a frecuencias lentas (durante la bradiardia) que a frecuencias rápidas. La excepción es la amiodarona (el primer fármaco antiarrítmico de este grupo, con propiedades antiarrítmicas del grupo I, β -bloqueantes y antagonistas del calcio) que prolonga el período refractario a cualquier frecuencia de estimulación: es independiente de la frecuencia. La utilización de técnicas de Biología Molecular que nos permitan conocer la estructura de los canales iónicos involucrados en la repolarización del potencial de acción, así como estudios realizados en miocitos cardíacos humanos nos proporcionarán una gran ayuda para diseñar nuevos fármacos antiarrítmicos sobre bases más racionales.

Palabras clave: Corriente de Na^+ . Potencial de acción. Corrientes de K^+ . Fármacos antiarrítmicos. Arritmias.

ABSTRACT

Antiarrhythmic agents are a very heterogeneous group of drugs which, together with programmed electrical stimulation, pacemaker implantation, ablation and surgery, constitute the basis of the antiarrhythmic therapy. Most clinical arrhythmias are due to *reentry*, which represents an alteration of the cardiac impulse. The basis for reentry are: a) an anatomical or functional obstacle which defines the circus movement, b) an area of unidirectional block, and c) the length of path must exceed the wave length determined by effective refractoriness. Theoretically, reentrant arrhythmias can be suppressed by: 1) decreasing the conduction velocity, so that the area of unidirectional block becomes an area of bidirectional block. Antiarrhythmic drugs acting by this mechanism include those that decrease the fast inward sodium current (*I_{NaI}*), the so-called class I antiarrhythmic drugs. 2) Lengthening of the effective refractory period, in such a way that the wavefront encroaches in its own refractory period and the cardiac impulse cannot be propagated anymore. Drugs that selectively prolonged the effective refractory period are included as class III antiarrhythmics. Recent clinical studies (CAST, 1989) have warned the scientific community about the effectiveness and safety of class I antiarrhythmic drugs, since two of them (flecainide and encainide) did not decrease, but increased mortality in patients which previous myocardial infarction and asymptomatic ventricular extrasystoles. These results led numerous work groups and pharmaceutical companies to develop new class III antiarrhythmic drugs. The "ideal" class III antiarrhythmic drug would be that which produced minimal effect in sinus rhythm but produced a marked prolongation of the effective refractory period when the heart rate increased (i.e. during tachycardia). However, none of the available class III antiarrhythmic drugs exhibit this pharmacological profile. On the contrary, they prolonged cardiac refractoriness more at low frequencies of stimulation (bradycardia) than at higher stimulation rates. Only amiodarone, the first class III antiarrhythmic drug, which exhibits class I, II (β -adrenoceptor blockade) and IV (calcium antagonist) properties produced a prolongation of the effective refractory period at all cardiac rates, i.e. its effect is frequency-independent. The use of Molecular Biology techniques which allow us to determine the structure of the ionic channels involved in the repolarization of the cardiac action potential, as well as the studies performed in isolated human cardiac myocytes will afford the basis for a more rational design of new antiarrhythmic drugs.

Key words: Sodium current. Action potential. Antiarrhythmic drugs. Arrhythmias.

Recibido: 14-6-1995

Aceptado: 3-10-1995

BIBLID [0004-2927(1995) 36:4; 507-526]

Los miocitos cardíacos son células excitables; es decir, son capaces de generar potenciales de acción (PA). Estos PA pueden ser debidos a la entrada de iones Na^+ ó a la entrada de iones Ca^{2+} . A los primeros se les denomina PA Na^+ -dependientes o PA rápidos; y a los segundos, PA Ca^{2+} -dependientes o PA lentos. Los nodos seno-auricular (SA) y aurículo-ventricular (AV) generan PA lentos, mientras que las células del músculo auricular y ventricular, así como las del sistema especializado de conducción His-Purkinje generan PA rápidos (Trautwein, 1973; Noble, 1975).

POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO Na^+ -DEPENDIENTE

Son generados en las células cardíacas de los músculos auricular y ventricular, así como las del sistema His-Purkinje y constan de 5 fases (Figura 1):

a) La primera de ellas ó **fase 0** es el resultado de un rápido aumento de la conductancia al Na^+ a través de canales de Na^+ voltaje-dependientes. La

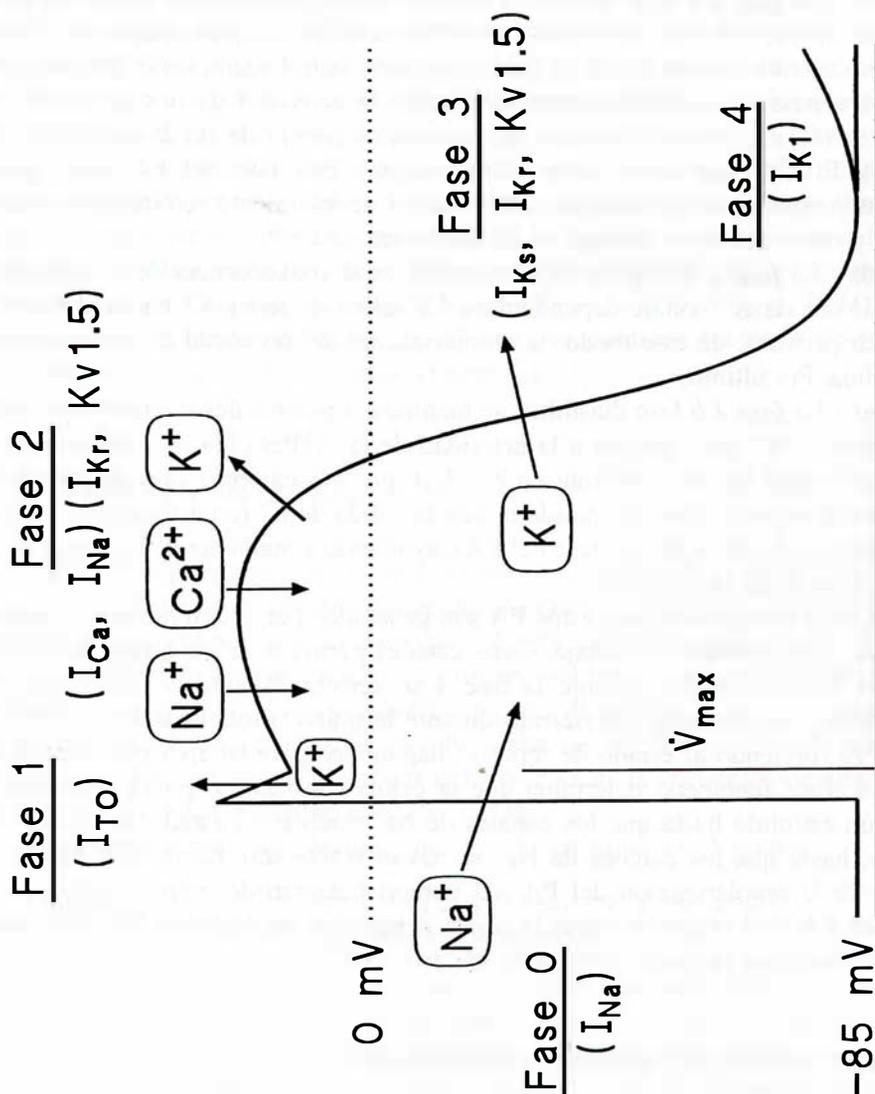


Fig. 1.—Representación esquemática de un potencial de acción cardíaco Na^+ -dependiente con sus distintas fases y las corrientes iónicas involucradas en su génesis y en su mantenimiento.

activación de los mismos provoca una rápida despolarización del potencial de membrana como consecuencia de la entrada de iones Na^+ al interior celular y puede medirse de forma indirecta diferenciando electrónicamente la fase 0 del PA y obteniendo así el valor de la \dot{V}_{max} .

b) La segunda fase ó ***fase 1*** del PA es breve y se debe a la activación de un tipo de canales de K^+ que exhiben una cinética rápida tanto de activación como de inactivación y que conduce a una rápida repolarización del potencial de membrana (E_m).

c) La ***fase 2*** ó fase de meseta del PA cardíaco constituye la fase característica de los PA de este tejido. A diferencia de lo que ocurre en células nerviosas, esta fase se prolonga durante cientos de milisegundos (~ 200 ms) y es consecuencia de un balance muy fino entre la actividad de dos corrientes de entrada (I_{Na} e I_{Ca}) y la activación de diversas corrientes de salida de K^+ (I_{TO} , I_{Kr} e I_{Ks}). El Ca^{2+} que entra en la célula durante esta fase del PA actúa como segundo mensajero intracelular iniciando el acoplamiento excitación-contracción y otros procesos biológicos dependientes de Ca^{2+} .

d) La ***fase 3*** de rápida repolarización es la consecuencia de la activación de canales de K^+ voltaje-dependientes. La salida de iones K^+ hacia el exterior celular provoca, de este modo, la repolarización del potencial de membrana de la célula. Por último,

e) La ***fase 4*** ó fase diastólica se mantiene a potenciales de membrana muy negativos (-85 mV) gracias a la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ dependiente y a la actividad de una corriente de K^+ (I_{K1}) que tras cambios muy pequeños de potencial permite, bien la entrada o bien la salida de K^+ (contribuyendo así a la repolarización de la última fase del PA), ayudando a mantener el E_m a este nivel de potencial de membrana.

Como hemos indicado, estos PA son generados por la activación de canales de Na^+ dependientes de voltaje. Estos canales permanecen en estado de reposo y, por tanto, cerrados durante la fase 4 se activan durante la fase 0 del PA cardíaco y se inactivan (se cierran) durante la práctica totalidad de la duración del PA volviendo al estado de reposo (disponibles para su apertura) durante la fase 4. Este fenómeno determina que la célula cardíaca no podrá responder a ningún estímulo hasta que los canales de Na^+ vuelvan al estado de reposo. Es decir, hasta que los canales de Na^+ se hayan reactivado, hecho que sucede al final de la repolarización del PA. Al tiempo transcurrido entre la génesis del primer PA y el segundo estímulo capaz de generar un segundo PA propagado se le denomina *período refractario efectivo* (PRE).

CONDUCCIÓN DEL IMPULSO CARDÍACO

En condiciones fisiológicas normales, el impulso cardíaco nace en el nodo SA que dispara a una frecuencia de 60-100 latidos/minuto. Este latido excita las

aurículas hasta llegar al nodo AV que, en estas condiciones, representa la única estructura cardíaca capaz de conducir un estímulo eléctrico desde las aurículas hasta los ventrículos. Una vez que el latido cardíaco ha atravesado el nodo AV es conducido a través del sistema His-Purkinje hacia los ventrículos. De esta forma la masa ventricular se excita de forma sincrónica, de tal manera que el corazón es efectivo hemodinámicamente; es decir, es capaz de bombear sangre a las distintas partes del organismo.

Por lo tanto, el impulso nace en el nodo SA y muere en los ventrículos. Esto es así porque durante la conducción del estímulo eléctrico el frente de onda va dejando tras de sí tejido en período refractario y, por tanto, inexcitable.

Sin embargo, existen determinadas situaciones patológicas en las que puede verse alterado el ritmo o la secuencia de activación del miocardio. Estamos así frente a las denominadas *arritmias cardíacas*. Estas arritmias pueden ser debidas a: a) alteraciones en el automatismo (ritmo) o b) alteraciones en la conducción. La mayor parte de las arritmias tratadas en la práctica clínica son debidas a trastornos en la conducción del impulso cardíaco y la causa de las mismas es el fenómeno conocido por *reentrada* (Cranefield *et al.*, 1972; Bigger, 1973). Las arritmias por reentrada implican que el impulso cardíaco recircula de forma indefinida reexcitando el miocardio (Figura 2).

ARRITMIAS POR REENTRADA

Para que se produzca una arritmia por reentrada deben de confluir 3 factores a la vez: a) Debe de existir un obstáculo anatómico o funcional que defina el circuito de reentrada y que en la Figura 2 está esquematizado por el círculo central. b) Debe de existir un área de bloqueo unidireccional, de tal forma que el frente de onda sólo pueda conducirse en una dirección. Y c) El tiempo que tarda el impulso en recorrer el circuito debe de ser mayor que el período refractario, de tal modo que la cabeza del frente de onda encuentre siempre a su paso tejido cardíaco excitable (Bigger, 1973).

Básicamente podemos dividir este tipo de arritmias en 2 grupos:

- Las que presentan un segmento (“gap”) excitable prolongado, y
- Las que presentan un segmento excitable corto.

Las arritmias por reentrada pueden ser suprimidas mediante dos procedimientos: a) bien disminuyendo la velocidad de conducción de tal manera que el área de bloqueo unidireccional se convierta en bidireccional impidiendo así la recirculación del frente de onda, o b) prolongando el período refractario efectivo (PRE) de forma que la cabeza del frente de onda se encuentre a su paso con tejido en período refractario, es decir, inexcitable.

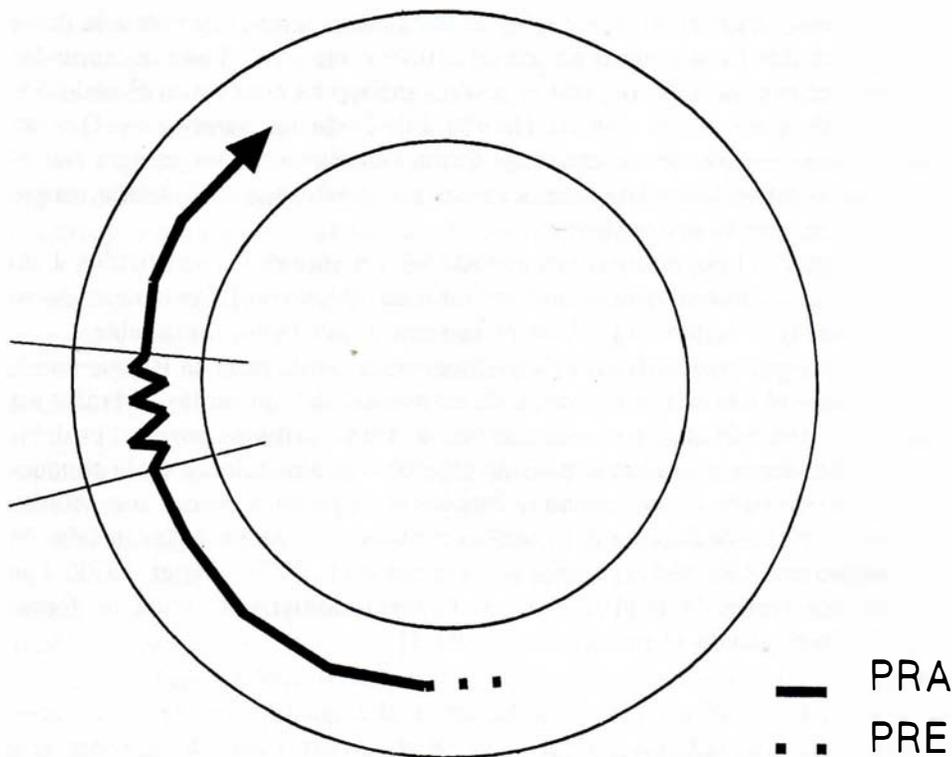


Fig. 2.—Esquema de un circuito de reentrada. El círculo central representa el obstáculo (anatómico o funcional). La línea gruesa representa el tejido en período refractario absoluto y la punteada el tejido en período refractario relativo. La línea quebrada representa el área de bloqueo unidireccional.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Los fármacos antiarrítmicos (FA) son un grupo muy heterogéneo de sustancias y constituyen, junto con la implantación de marcapasos, la cirugía, la estimulación eléctrica programada y la fulguración, la base de la terapéutica antiarrítmica actual.

La clasificación más utilizada de FA es la realizada en el año 1984 por Vaughan Williams y que los agrupa en 4 clases:

Clase I: FA que inhiben la I_{Na} .

Clase II: FA que actúan bloqueando receptores β -adrenérgicos.

Clase III: FA que ejercen su efecto prolongando la duración del potencial de acción cardíaco y, por tanto, el PRE (bloquean canales de K^+).

Clase IV: FA bloqueantes de canales de Ca^{2+} tipo L, o “antagonistas del Ca^{2+} ”.

Como ya hemos mencionado, las arritmias por reentrada se pueden tratar clínicamente con FA que disminuyan la velocidad de conducción (Grupo I) o con FA que prolonguen el PRE (Grupo III). Por lo tanto, en esta revisión nos centraremos en estos dos grupos de FA, es decir aquéllos que actúan inhibiendo la I_{Na} o los que ejercen su acción antiarrítmica prolongando la DPA como consecuencia de bloquear uno o diversos tipos de canales de K^+ involucrados en el proceso de repolarización cardíaco.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO I

Canal de Na^+

El canal de Na^+ constituye la diana farmacológica de los FA del grupo I. Estos canales de Na^+ dependientes de voltaje son proteínas integrales de membrana que constan de tres subunidades: una subunidad α central y dos subunidades β (β_1 y β_2) (Noda *et al.*, 1986; Rogart *et al.*, 1989) (Figura 3). El poro iónico del

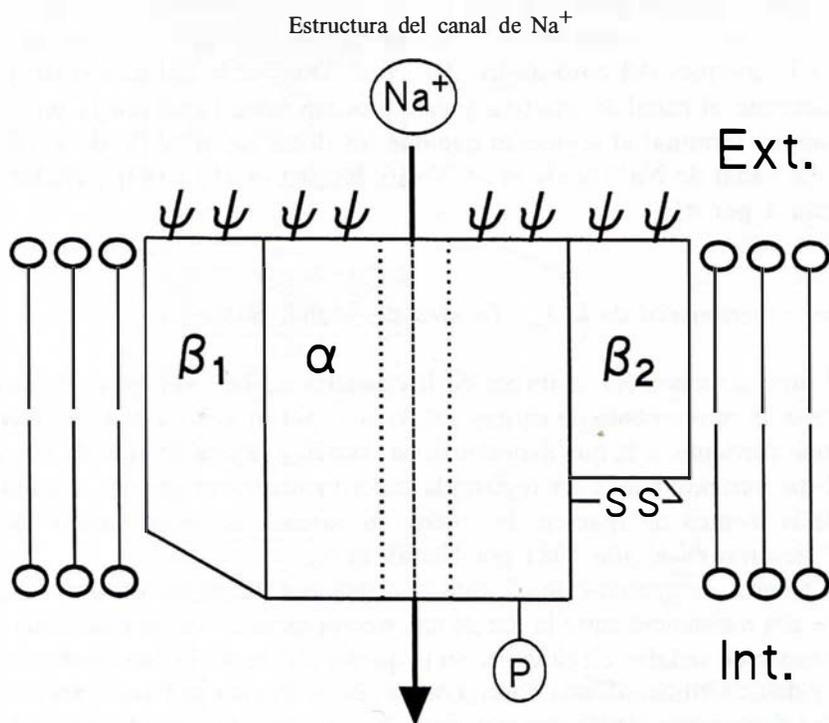


Fig. 3.—Esquema de la estructura molecular del canal cardíaco de Na^+ . Nótese que el poro iónico del canal se encuentra localizado en la subunidad α . Las subunidades β_1 y β_2 actúan modulando la actividad del mismo.

canal se encuentra localizado en la subunidad α . De esta forma, la expresión de la misma en un sistema biológico (oocitos de *Xenopus*, línea celular, etc.) es capaz de generar, tras la aplicación de un pulso despolarizante, una corriente iónica de entrada de Na^+ (I_{Na}) similar a la generada por los canales de Na^+ presentes en la membrana de un miocito cardíaco.

La estructura de la subunidad α del canal de Na^+ se muestra en la Figura 4. Esta subunidad está formada por 4 dominios estructurales, formados cada uno de ellos por 6 segmentos transmembrana unidos entre sí por cadenas peptídicas. Dado que el canal de Na^+ es dependiente de voltaje, debe presentar en su molécula una estructura que actúe como *sensor de voltaje*, es decir, que sea capaz de detectar el nivel de potencial de membrana. De este modo, la subunidad α permanecerá cerrada a niveles de E_m electronegativos (durante la diástole), se abrirá al recibir un pulso despolarizante (durante la fase 0 del PA) y pasará al estado inactivo durante la aplicación del pulso despolarizante (durante la práctica totalidad de la duración del PA). Ha podido ser demostrado que el sensor de voltaje de esta subunidad está constituido por los 4 segmentos S4 de los cuatro dominios de la subunidad α . En estos segmentos hay un gran número de aminoácidos cargados positivamente (Arg y Lys). De este modo, la aplicación de un pulso despolarizante provoca un cambio estructural de los mismos que provoca la apertura del poro iónico del canal. Durante la aplicación del pulso despolarizante el canal se inactiva y este proceso tiene lugar por la unión del grupo amino terminal al segmento que une los dominios III y IV de la subunidad α del canal de Na^+ (Noda *et al.*, 1986; Rogart *et al.*, 1989) (señalado en la Figura 4 por *h*).

Registro experimental de la I_{Na} : Técnica de "patch-clamp"

El flujo de iones Na^+ a través de los canales de Na^+ voltaje-dependientes constituye un movimiento de cargas positivas y, por lo tanto, puede ser medido como una corriente, a la que denominamos corriente rápida de entrada de sodio o I_{Na} . Esta corriente puede ser registrada experimentalmente gracias a la utilización de la técnica de fijación de voltaje en parches de membrana o "patch-clamp" descrita en el año 1981 por Hamill *et al.*

La técnica de "patch-clamp" consiste básicamente en la formación de un sello de alta resistencia entre la luz de una micropipeta de vidrio conectada a un amplificador de señales eléctricas y un pequeño parche de la membrana de una célula aislada. Utilizando esta configuración de la técnica podremos registrar la actividad del/los canales iónicos presentes en este pequeño área de la membrana celular. A la corriente iónica que atraviesa tan solo un único canal de membrana se la denomina *corriente microscópica (i)*. En el caso de que quisiéramos registrar la corriente generada por la activación de todos los canales presentes

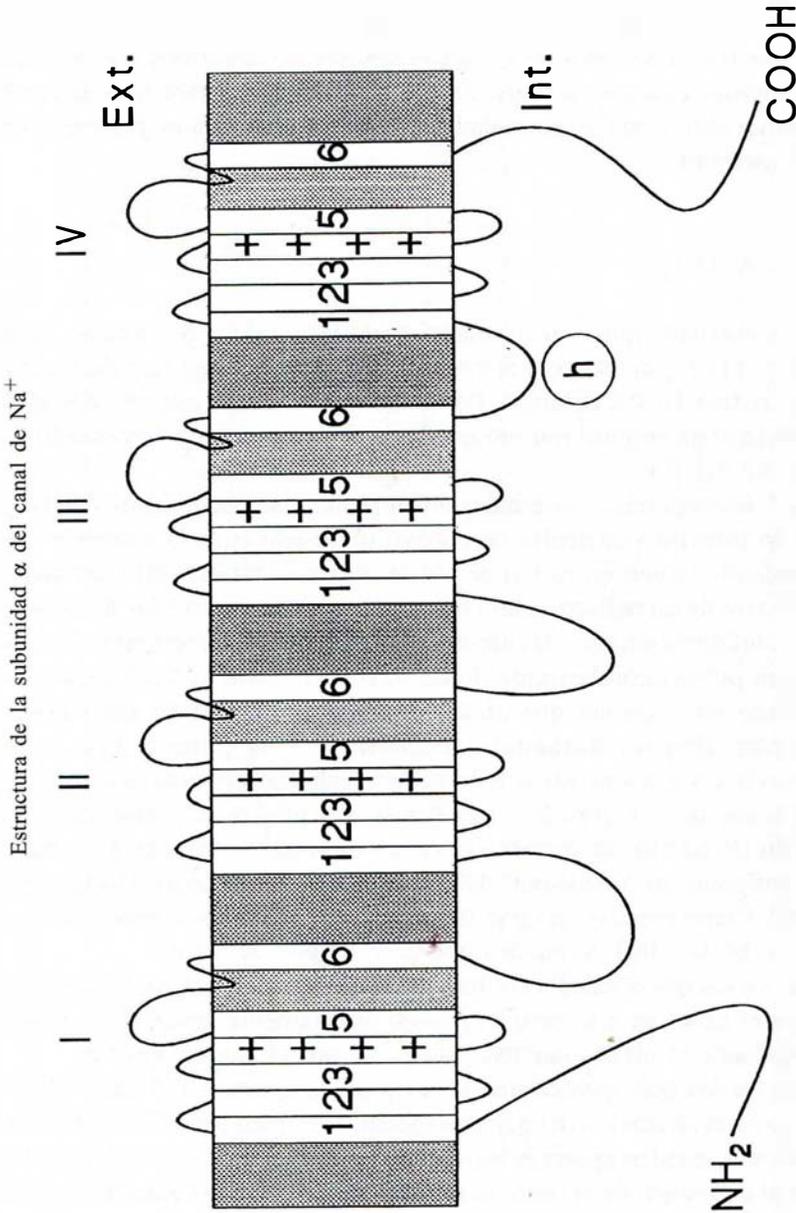


Fig. 4.—Esquema de la estructura molecular de la subunidad α del canal de Na^+ . Esta subunidad está compuesta por 4 dominios estructurales, formados cada uno de ellos por 6 segmentos transmembrana. Los segmentos S4 de los 4 dominios del canal constituyen el “sensor de voltaje” del mismo. La unión del grupo amino terminal a la cadena peptídica que une los dominios III y IV produce la inactivación del canal.

en la membrana celular, debemos romper este parche de membrana, de tal manera que tengamos acceso eléctrico al interior citoplásmico. A la corriente iónica generada por la activación de todos los canales presentes en la membrana de una célula cardíaca aislada se le denomina *corriente macroscópica (I)*. En ambas situaciones experimentales, tanto la solución de llenado de la pipeta

como la solución presente en el baño que rodea la célula, deben contener bloqueantes específicos de todos aquellos canales que no deseamos estudiar. De esta manera, seremos capaces de registrar la actividad de un único tipo de canal iónico sin interferencias con la actividad del resto de los canales presentes en dicho área de membrana.

Características de la I_{Na}

La I_{Na} es la corriente iónica responsable de la fase 0 del PA cardíaco, pero además, junto con la I_{Ca} , contribuye al mantenimiento de la larga fase de meseta ó fase 2 característica del PA cardíaco. Por lo tanto, contribuye a la excitabilidad y a la alta velocidad de conducción intracardíaca, así como al mantenimiento de la fase de meseta del PA.

La Figura 5 muestra trazos originales de corriente macroscópica de Na^+ (I_{Na}) registrada en un miocito ventricular de cobayo disociado enzimáticamente con colagenasa mediante la configuración de célula entera o "whole-cell", así como de corriente microscópica registrada también en un miocito ventricular de cobayo utilizando la configuración de "inside-out". Como puede observarse, tras la aplicación de un pulso despolarizante desde -120 mV hasta -20 mV podemos registrar un trazo de corriente que alcanza un valor máximo en unos pocos milisegundos para después disminuir rápidamente. A la primera fase se le denomina *activación*, y a la segunda se le ha denominado clásicamente *inactivación*. En el panel derecho de la Figura 5 se muestra la actividad de un único canal de Na^+ presente en un parche de membrana de un miocito ventricular de cobayo utilizando la configuración "inside-out" de la técnica de "patch-clamp" (Valenzuela y Bennett, 1994). Como puede observarse, tras la aplicación de pulsos despolarizantes desde -160 mV hasta -30 mV pueden aparecer 3 tipos de trazos:

- a) Trazos en los que el canal no se ha activado o trazos en blanco. Esto sucede porque el canal en este caso ha pasado directamente desde el estado de reposo hasta el estado inactivo, sin pasar por el estado abierto.
- b) Trazos en los que aparece una breve y única apertura del canal al comienzo de la aplicación del pulso despolarizante, para después inactivarse.
- c) Por último, pueden aparecer trazos que presenten 2 ó más aperturas del canal al comienzo de la despolarización. Esto ocurre porque tras el paso del estado abierto del canal, el canal vuelve al estado de reposo se abre de nuevo para pasar posteriormente al estado inactivo.

Si a partir de un gran número de registros así obtenidos realizamos la media obtenemos un registro como el que se muestra en la parte superior derecha de la Figura 5, que, como puede observarse, es muy similar al trazo obtenido tras la activación de todos los canales de la membrana de la célula. Esto indica que

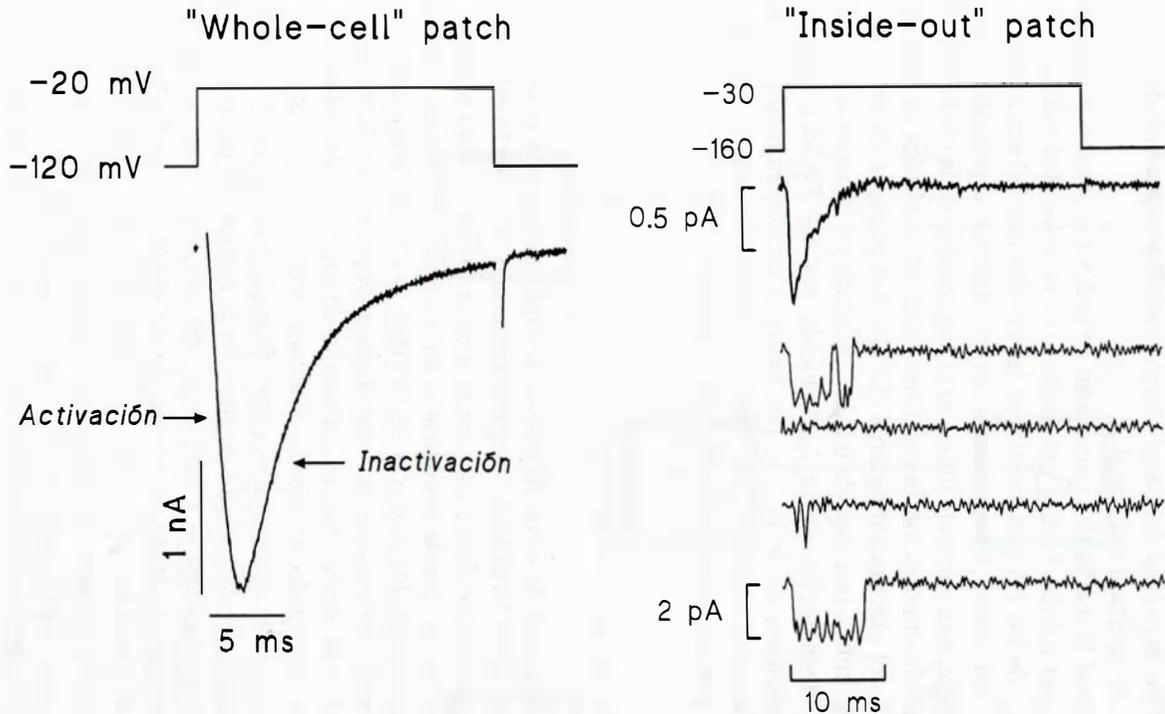


Fig. 5.—*Panel izquierdo*: Registro de corriente macroscópica de Na^+ (I_{Na}) en un miocito ventricular de cobayo aislado enzimáticamente con colagenasa. La aplicación de un pulso despolarizante desde -120 mV hasta -20 mV de 25 ms de duración produce la génesis de un trazo de corriente de entrada que se activa (alcanza el valor máximo) en aproximadamente 1 ms, para después prácticamente abolirse, inactivarse. *Panel derecho*: Registros de la actividad de un único canal de Na^+ (i_{Na}). La aplicación de pulsos despolarizantes desde -160 mV hasta -30 mV genera 3 tipos de trazos: a) trazos sin actividad, b) trazos con una única apertura y c) trazos con 2 ó más reaperturas. La media de 200 trazos da lugar a un registro de corriente como el que se muestra en la parte superior derecha de la figura y que es similar al trazo de corriente mostrado en el panel izquierdo.

la cinética de activación de todos los canales de una célula representa la suma de la activación de cada uno de los canales presentes en la membrana celular. Experimentalmente, el mecanismo de acción de los FA del grupo I se estudia analizando sus efectos sobre la I_{Na} que podrá disminuir bien por un aumento en el número de trazos sin actividad del canal (trazos nulos) y/o por una disminución de los tiempos de apertura del canal.

La I_{Na} constituye así la media de la actividad de todos los canales presentes en la membrana de una célula. Puesto que determina la velocidad máxima de despolarización (\dot{V}_{max}) de los PA generados por las células musculares auriculares y ventriculares, así como las presentes en el sistema especializado de conducción His-Purkinje, esta corriente iónica es la responsable de la excitabilidad y de la alta velocidad de conducción intracardiaca que en la clínica es medida por el intervalo QRS del electrocardiograma (ECG). Así pues, la duración del QRS representa en definitiva una medida burda e indirecta de la actividad de los canales de Na^+ . La disminución de la I_{Na} inducida por los FA del grupo I conduce a una disminución de la \dot{V}_{max} y, por tanto, a una disminución de la velocidad de conducción intracardiaca que se manifiesta en el registro electrocardiográfico por un ensanchamiento del complejo QRS.

Mecanismo de acción de los FA del grupo I

El mecanismo de acción de estos fármacos se explica mediante la denominada "Hipótesis del Receptor Modulado" propuesta en el año 1977 por Hondeghem y Katzung y que se muestra de forma esquemática en la Figura 6. Esta hipótesis propone que el canal de Na^+ puede encontrarse en 3 estados diferentes: reposo (R), activo (A) o inactivo (I). En ausencia de fármaco, las transiciones entre los 3 estados del canal están gobernadas por una función dependiente de voltaje y de tiempo [$f(V,t)$]. De este modo, tras la aplicación de un pulso despolarizante el canal de Na^+ pasa del estado de reposo al estado activo que se trata de un estado transitorio y que es el único que es capaz de dejar pasar iones Na^+ hacia el interior celular. Casi inmediatamente después de la activación del canal y a niveles de potencial de membrana positivos a -60 mV, éste pasa al estado inactivo que, al igual que el estado de reposo, es un estado no conductor. Sin embargo, para que el canal de Na^+ pueda activarse de nuevo debe volver al estado de reposo y a este proceso se le denomina reactivación de la I_{Na} ($I\textcircled{R}$). Este, es un proceso muy rápido que presenta una constante de tiempo (τ_{re}) de aproximadamente 20 mseg. Los FAI pueden unirse al receptor del canal de Na^+ en cualquiera de estos 3 estados. Presentan muy baja afinidad por el estado en reposo del canal, mientras que, dependiendo del fármaco, exhiben muy alta afinidad por el estado activo y/o por el inactivo del canal de Na^+ . La Hipótesis del Receptor Modulado predice que: 1) Los canales de Na^+ unidos a fármaco no

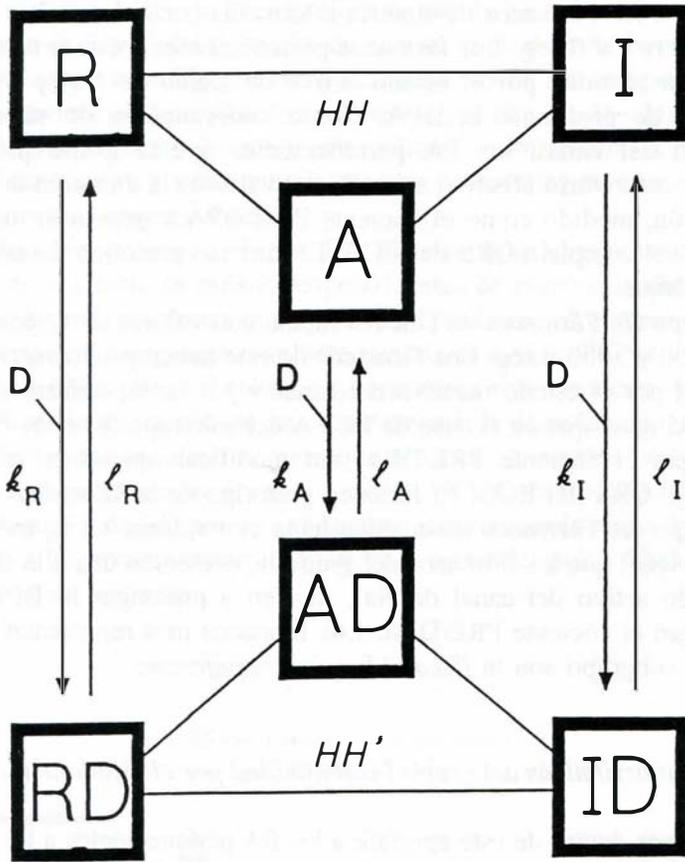


Fig. 6.—Esquema de la Hipótesis del receptor modulado propuesta por Hondeghem y Katzung en 1977. Ver texto para su comprensión.

permiten el paso de iones Na^+ a su través. 2) Las transiciones entre los estados del canal unidos a FA (RF, AF e IF) se rigen por una función que también depende de voltaje y de tiempo, pero que está desplazada hacia niveles más negativos de potencial de membrana y está retrasada en el tiempo [$f'(V,t)$]. Así pues, la constante de tiempo de recuperación de canales de Na^+ unidos a fármaco va a resultar mucho más lenta que en ausencia del mismo, alcanzando valores comprendidos entre 300 mseg y 15 seg. Más aún, el proceso total de recuperación requerirá que el potencial de membrana de la célula sea más negativo para que se pueda producir la transición de $\text{IF} \rightarrow \text{RF}$ y, posteriormente, el paso $\text{RF} \rightarrow \text{R}$ y, por consiguiente, la recuperación completa del canal.

La cinética de recuperación del bloqueo de la corriente de Na^+ permite subclasificar a los fármacos del grupo I en 3 subgrupos diferentes:

- **Subgrupo Ia:** Fármacos de cinética intermedia con valores de τ_{re} comprendidos entre 3 y 6 seg. Los fármacos pertenecientes a este grupo presentan muy alta afinidad por el estado activo del canal de Na^+ y son también capaces de prolongar la DPA. Como consecuencia de su cinética de bloqueo del canal, los FA pertenecientes a este grupo prolongan el período refractario efectivo más allá del valor de la duración del potencial de acción, medido como el cociente PRE/DPA y provocan un ensanchamiento del complejo QRS del ECG. El fármaco prototipo de este grupo es la *quinidina*.
- **Subgrupo Ib:** Fármacos de cinética rápida con valores de τ_{re} comprendidos entre 300 y 1000 mseg. Los fármacos de este subgrupo presentan muy alta afinidad por el estado inactivo del canal y por tanto, tienden a acortar la DPA. Al igual que en el caso de los FA del subgrupo Ia, estos FA también prolongan el cociente PRE/DPA, sin modificar apenas la duración del complejo QRS del ECG. El fármaco prototipo es la *lidocaína*.
- **Subgrupo Ic:** Fármacos de cinética lenta con valores de τ_{re} mayores de 8 seg. Al igual que los fármacos del grupo Ia, presentan una alta afinidad por el estado activo del canal de Na^+ , tienden a prolongar la DPA, pero no prolongan el cociente PRE/DPA. Los fármacos más representativos dentro de este subgrupo son la *flecainida* y la *propafenona*.

Fármacos antiarrítmicos del grupo I con afinidad por el estado activo del canal

Agrupamos dentro de este epígrafe a los FA pertenecientes a los subgrupos Ia y Ic. Un FA con alta afinidad por el estado activo del canal de Na^+ será tanto más efectivo cuanto más rápida sea la frecuencia de la taquicardia. Esto es así porque en esta situación el canal de Na^+ pasará más número de veces en la unidad de tiempo por dicho estado, y por lo tanto estará durante más tiempo en el estado por el que el FA presenta una alta afinidad. Además, sabemos que la τ_{re} de la I_{Na} en presencia de FA de los grupos Ia y Ic presenta valores comprendidos entre 3 y 15 seg, por lo que el bloqueo producido por el fármaco durante una taquicardia se irá acumulando en cada PA, ya que en estas condiciones la frecuencia cardíaca es mayor de 1 Hz, o lo que es lo mismo, el tiempo transcurrido entre dos potenciales de acción es menor de 1 seg, tiempo menor que la τ_e de la I_{Na} en presencia del FA. Por tanto, el bloqueo producido en cada PA se irá acumulando hasta alcanzar un valor estable. A este bloqueo de la I_{Na} que únicamente depende de la frecuencia de la taquicardia se le denomina *bloqueo frecuencia-dependiente*. Por el contrario, al bloqueo inducido por el FA en ausencia de estimulación y que sólo depende de la concentración del fármaco se le llama *bloqueo tónico*. Este último representa el bloqueo de los canales de Na^+ en estado de reposo y, por tanto, suele ser muy pequeño.

Dado que los FA que se unen preferentemente al estado activo del canal lo hacen durante la fase 0 del potencial de acción, y no durante la repolarización del PA, el bloqueo inducido por estos fármacos resulta ser independiente de la duración del potencial de acción, lo que explica por qué son igualmente eficaces en el tratamiento de arritmias supraventriculares o ventriculares a pesar de que las células auriculares y ventriculares generan potenciales de acción de corta y de larga duración, respectivamente.

Por tanto, en presencia de un FA de este grupo, esperaríamos que la aplicación de una serie de pulsos despolarizantes de muy corta duración y que por lo tanto apenas inactivara la corriente, se produjera el bloqueo máximo de la corriente para una concentración determinada de FA. La Figura 7 muestra los efectos de quinidina (20 μM) sobre la I_{Na} registrada en un miocito ventricular de cobayo durante la aplicación de una serie de pulsos despolarizantes de 5 msec de duración (tiempo insuficiente para que el canal se inactive por completo) a una frecuencia de estimulación muy alta (10 Hz). Como puede observarse, el grado de bloqueo inducido por quinidina aumentaba con cada pulso despolarizante hasta llegar a un nivel máximo de bloqueo a partir del pulso 50 de la serie de despolarizaciones aplicadas.

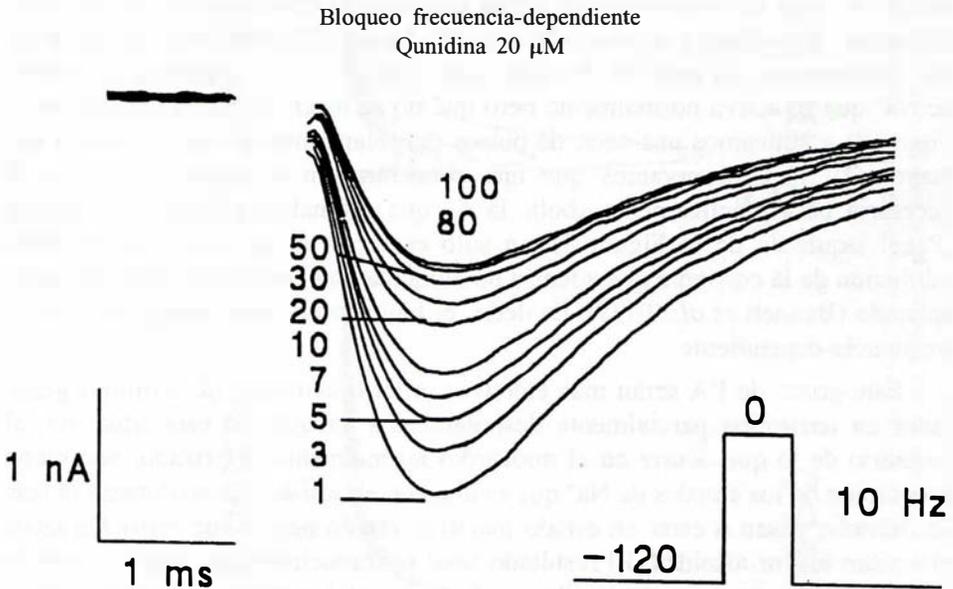


Fig. 7.—Efectos de un fármaco antiarrítmico del grupo I con alta afinidad por el estado activo del canal de Na^+ (quinidina) sobre la I_{Na} registrada tras la aplicación de una serie de pulsos despolarizantes de corta duración (5 ms) a una alta frecuencia (10 Hz).

Fármacos antiarrítmicos del grupo I con afinidad por el estado inactivo del canal

Dentro de este apartado englobamos a los FA pertenecientes al subgrupo Ib. Al igual que ocurría en el caso de los FA con alta afinidad por el estado activo del canal de Na^+ , el grado de bloqueo inducido por estos fármacos será tanto mayor cuanto más alta sea la frecuencia de la taquicardia, puesto que a mayores frecuencias de estimulación más tiempo pasarán los canales en estado inactivo y, por lo tanto, susceptibles de ser bloqueados.

A diferencia de lo que ocurre con los FA con alta afinidad por el estado activo del canal de Na^+ , el grado de bloqueo inducido por estos FA sí depende de la duración del PA, puesto que se unen a su receptor durante la repolarización del PA. Esto es así puesto que es durante esta fase durante la que los canales de Na^+ permanecen en estado inactivo. Esto explica la gran efectividad de este grupo de FA en el tratamiento de arritmias ventriculares y su casi inefectividad en el tratamiento de arritmias supraventriculares. El panel derecho de la Figura 8 muestra los efectos de lidocaína (25 μM) sobre la I_{Na} generada tras aplicar una serie de pulsos despolarizantes de larga duración (30 mseg) a la frecuencia de 5 Hz en ausencia y en presencia de lidocaína. Como puede observarse, en ausencia de lidocaína la magnitud de la I_{Na} apenas se ve modificada tras la aplicación de este protocolo experimental. En presencia del fármaco, la magnitud de la I_{Na} va disminuyendo de forma exponencial tras la aplicación de dicho protocolo. Si mediante técnicas de Biología Molecular obtenemos un canal de Na^+ mutante que no inactive de modo que obtenemos una corriente de entrada de Na^+ que se activa normalmente pero que no se inactiva (Panel derecho de la Figura 8) y aplicamos una serie de pulsos despolarizantes a una frecuencia aún mayor (10 Hz), observamos que una concentración 4 veces mayor que la necesaria para prácticamente abolir la I_{Na} que normalmente activa e inactiva (Panel izquierdo de la Figura 8) tan sólo es capaz de producir una pequeña inhibición de la corriente que además no aumenta con cada pulso despolarizante aplicado (Bennett *et al.*, 1995). Es decir, el bloqueo en estas condiciones no es frecuencia-dependiente.

Este grupo de FA serán más efectivos en el tratamiento de arritmias generadas en territorios parcialmente despolarizados ya que, en esta situación, al contrario de lo que ocurre en el miocardio normalmente polarizado, una cierta proporción de los canales de Na^+ que estaban en estado de reposo durante la fase de diástole, pasan a estar en estado inactivo, estado por el que estos fármacos presentan mayor afinidad. El resultado final se traducirá en un mayor grado de *bloqueo tónico* "aparente". Le llamamos "aparente" porque el bloqueo tónico refleja teóricamente el bloqueo de canales de Na^+ en estado de reposo, mientras que en estas condiciones refleja la suma del bloqueo de canales de Na^+ en estado de reposo y en estado inactivo.

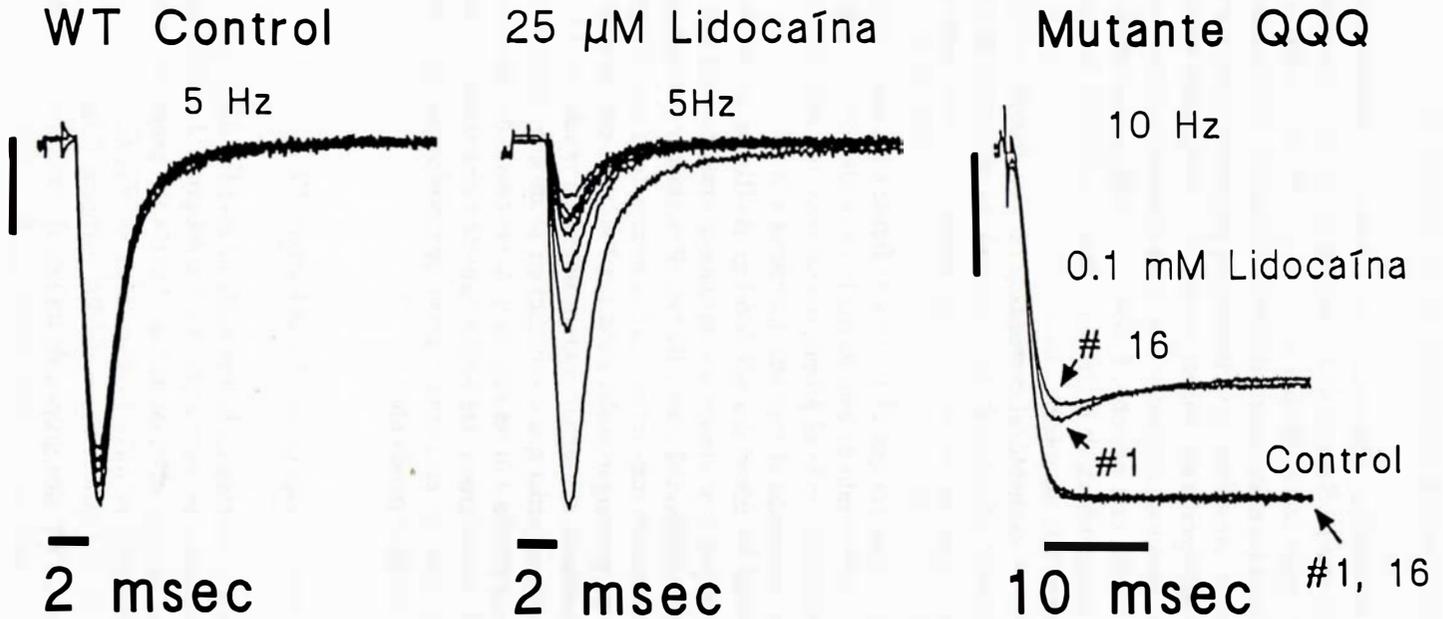


Fig. 8.—Efectos de un fármaco antiarrítmico del grupo I con alta afinidad por el estado inactivo del canal de Na^+ (lidocaína) sobre la I_{Na} registrada tras la aplicación de una serie de pulsos despolarizantes de larga duración (50 ms) a una alta frecuencia (5 Hz) sobre un canal de Na^+ que inactiva normalmente (*Panel izquierdo*) y sobre un canal de Na^+ que no inactiva (*Panel derecho*).

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS DEL GRUPO III

En el año 1989 se publicaron los resultados del estudio multicéntrico CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) en el que se comparaban los efectos de dos FA del grupo Ic (flecainida y encainida) frente a placebo. Los FA fueron administrados a pacientes que habían sufrido infarto de miocardio y que presentaban más de 7 extrasístoles ventriculares tempranos. Sin embargo, la mortalidad resultó ser significativamente mayor (se multiplicaba por un factor de 3.6) en el grupo de pacientes tratados con uno de estos fármacos que en el grupo que había sido tratado con placebo. Estos datos obligaron al replanteamiento de la terapéutica antiarrítmica, de tal manera que el uso de FA pertenecientes al grupo I fue puesto en tela de juicio.

Como ya se comentó al comienzo, las dos formas teóricas de parar una arritmia por reentrada son: a) disminuyendo la velocidad de conducción de tal manera que el área de bloqueo unidireccional se convierta en bidireccional o b) aumentando el período refractario efectivo sin modificar la velocidad de conducción, de tal manera que al avanzar el frente de onda se encuentre con tejido no excitable impidiendo de esta forma la recirculación del estímulo. Los FA del grupo I actúan siguiendo el primer mecanismo, mientras que los FA del grupo III lo hacen siguiendo el segundo mecanismo.

En aquellas fechas, el único FA del grupo III que había demostrado una alta eficacia en la práctica clínica era la amiodarona. Lo que uno esperaría de un fármaco antiarrítmico del grupo III "ideal" sería que prolongara la duración del PA tanto más cuanto mayor fuera la frecuencia de la taquicardia. La amiodarona sí es capaz de prolongar la duración del PA, pero este efecto es independiente de la frecuencia, de tal manera que prolonga de igual modo la duración del PA durante una bradicardia que durante el curso de una taquicardia. Este hecho ha conducido durante la última década a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas a la amiodarona. De hecho han sido sintetizados numerosos fármacos con la esperanza de encontrar alguno que prolongara la duración del PA de forma frecuencia-dependiente.

Dianas farmacológicas de los FA del grupo III

El primer problema en la búsqueda de este FA del grupo III "ideal" es que, a diferencia de lo que ocurría con los FA del grupo I que tan sólo presentan una diana farmacológica: el canal de Na^+ , los FA del grupo III presentan numerosas dianas farmacológicas: todos los canales de K^+ (I_{TO} , I_{Ks} , I_{Kr} y hKv1.5) involucrados en el proceso de repolarización del PA cardíaco (Figura 1).

En el año 1990 dos grupos de trabajo describieron de forma independiente (Sanguinetti y Jurkiewicz, 1990; Balser *et al.*, 1990) la existencia de una nueva

corriente de salida de K^+ , la denominada I_{Kr} , cuyo bloqueo por un nuevo compuesto: el fármaco E-4031 producía una marcada prolongación de la duración del PA. Este fue el punto de partida para la síntesis y desarrollo de un gran número de fármacos del grupo III que compartían la característica común de ser bloqueantes específicos de esta corriente. Desafortunadamente, los primeros estudios tanto básicos como clínicos han puesto de manifiesto que estos nuevos fármacos no sólo no prolongan la duración del PA de forma frecuencia independiente (como la amiodarona), sino que el efecto era tanto más marcado cuanto menor era la frecuencia, fenómeno que se conoce como *dependencia de frecuencia negativa* (Hondegheem y Snyders, 1990).

La dependencia de frecuencia negativa se debe a que la contribución de la I_{Kr} en el control del proceso de repolarización es tanto menor cuanto más alta es la frecuencia de estimulación (o de la taquicardia). Más aún, a altas frecuencias de estimulación el gran aumento que se produce en la magnitud de la I_{Ks} (Figura 1) enmascara el bloqueo de la I_{Kr} .

Perspectivas futuras

El diseño de nuevos FA del grupo III presenta como se desprende de todo lo anteriormente dicho numerosas dificultades. En primer lugar, no sabemos qué canal o canales constituyen la diana farmacológica. Pero además, tampoco conocemos a qué estado o estados del canal o canales se debería unir este FA del grupo III "ideal".

La utilización de técnicas de Biología Molecular que nos permitan conocer la estructura de cada canal iónico involucrado en la repolarización del PA, así como estudios realizados en células procedentes de miocardio humano y que permitan conocer el papel de cada uno de los canales de K^+ en la repolarización del tejido cardíaco humano, nos ayudarán a abordar este objetivo en un futuro que no se alcanza a ver muy próximo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) TRAUTWEIN, W.: "Membrane currents in cardiac muscle fibers". *Physiol Rev* (1973), **53**:793-835.
- (2) NOBLE D.: *The Initiation of the Heartbeat* (1975) Clarendon Press, Oxford.
- (3) CRANFIELD, P., WIT, A. and HOFFMAN, B.: "Conduction of the cardiac impulse. III. Characteristics of very slow conduction". *J Gen Physiol* (1972), **59**:227-246.
- (4) BIGGER, J.: "Electrical properties of cardiac muscle and possible causes of cardiac arrhythmias". In: *Cardiovascular Arrhythmias* (1973) pp. 13-34 Dreifus, L y Likoff, W Grune & Stratton, Inc., New York.
- (5) VAUGHAN WILLIAMS, E.: "A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs". *J Clin Pharmacol* (1984), **24**:129-147.

- (6) NODA, M., IKEDA, T., KAYANO, T., *et al.*: "Existence of distinct sodium channel messenger RNAs in rat brain". *Nature* (1986), **1320**:188-192.
- (7) HAMILL, O., MARTY, A., NEHER, E., SAKMANN, B. and SIGWORTH, F.: "Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches". *Pflügers Arch* (1981), **391**:85-100.
- (8) VALENZUELA, C. and BENNETT, P.: "Gating of cardiac Na⁺ channels in excised membrane patches after modification by α -chymotrypsin". *Biophys J* (1994), **67**:161-171.
- (9) HONDEGHEM, L. and KATZUNG, B.: "Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels". *Biochim Biophys Acta* (1977), **472**:373-398.
- (10) BENNETT, P., VALENZUELA, C., CHEN, LI-Q. and KALLEN, R.: "On the molecular nature of the lidocaine receptor of cardiac Na⁺ channels: Modification of block by alterations in the α -subunit III-IV interdomain". *Circ Res* (1995) (en prensa).
- (11) CAST Investigators: "Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction". *New Engl J Med* (1989), **321**:406-412.
- (12) SANGUINETTI, M. and JURKIEWICZ, N.: "Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents". *J Gen Physiol* (1990), **96**:195-215.
- (13) BALSER, J., BENNETT, P. and RODEN, D.: "Time-dependent outward current in guinea pig ventricular myocytes". *J Gen Physiol* (1990), **96**:835-863.
- (14) HONDEGHEM, L. and SNYDERS, D.: "Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go". *Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. Circulation* (1990), **81**:686-690.