



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS**

INTERACCIÓN MOLECULAR DE FÁRMACOS CON CANALES IÓNICOS:  
APLICACIÓN A LA FISIOLOGÍA CARDÍACA

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:  
ADRIANA SANTILLÁN PÉREZ

DRA. SOFÍA YOLANDA DÍAZ MIRANDA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MÉXICO, D. F. ENERO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que el trabajo de Revisión (Tesina) elaborada por: Adriana Santillán Pérez, cuyo título es: “Interacción molecular de fármacos con canales iónicos. Aplicación a la fisiología cardiaca” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias y cumple con los criterios de calidad requeridos por la Coordinación de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Jurado de examen de grado:

Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda	Presidente
Dra. Josefina Ricardo-Garcell J	Secretario
Dr. Mauricio Díaz Muñoz	Vocal
Dra. Stephanie Thebault	Vocal
Dr. Gustavo Pastelín Hernández	Vocal
Dr. Raúl G. Paredes Guerrero	Suplente
Dr. Carlos Valverde Rodríguez	Suplente

## RESUMEN

En fisiología cardiovascular y la patogénesis de las enfermedades del corazón (insuficiencia, arritmias, enfermedades isquémicas del corazón, etc.), la investigación sobre efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y sus mecanismos de acción ha hecho posible que este conocimiento y las bio-técnicas experimentales que sean aplicadas a través de la farmacodinamia. La Biotecnología actual permite el desarrollo de fármacos cardiovasculares, tales como productos recombinantes, anticuerpos monoclonales y otras proteínas.

Una vez que las drogas entran en el torrente sanguíneo después de la administración por cualquier vía, se relacionan con una serie de dianas. Para producir un efecto, el fármaco interactúa con una diana molecular que a menudo es una proteína, o ácidos nucleicos, pero también puede ser un lípido o un componente proteolipídico macromolecular de las membranas celulares (de la mitocondria, del sarcolema, o de los sistemas tubular, y nuclear, etc.).

Los compuestos no polares fácilmente puede pasar a través de la membrana de la célula (bicapa lipídica) mediante la difusión de las partículas solubles; sin embargo, compuestos polares requieren las proteínas de la membrana, tales como bombas o canales iónicos para llevar a cabo el transporte a través de la membrana, en el caso de que no exista tal permeabilidad a este tipo de partículas.

Los canales iónicos se componen de glicoproteínas, que son esenciales para la actividad de cada célula del cuerpo y, en particular, de células del corazón. La interacción entre un fármaco y de sus proteínas diana lleva a la aparición de los procesos que conducen a respuestas celulares y tisulares; activando (agonista) o inactivando (antagonista) a la proteína diana.

## **SUMMARY**

Within cardiovascular physiology and pathogenesis of heart diseases (failure, arrhythmia, ischemic heart disease, etc.), the research on biochemical and physiological effects of drugs and their mechanisms of action has made possible for this knowledge and bio-experimental techniques to be applied on pharmacodynamics. Currently, there are biotechnologically developed cardiovascular drugs, such as recombinant products, monoclonal antibodies and other proteins.

Once drugs enter into the blood torrent after being administered by any route, they interact with a number of targets. To produce an effect, a drug must interact with a molecular target which is frequently a protein, but can also be a lipid or macromolecular proteolipidic component of cell membranes (mitochondrial, sarcolemma, tubular, and nuclear system, etc.); as well, diverse drugs act on nucleic acids.

Nonpolar compounds can easily pass through the cell membrane (lipid bilayer) by diffusion of soluble particles; however, polar compounds require membrane proteins such as pumps, transporters or ion channels to carry out the trans-membrane transport, in case there is not such permeability to this kind of particles. Ion channels are composed of glycoproteins, which are essential for the activity of every cell of the body and, particularly, for heart cells.

The interaction between a drug and its protein targets conducts to the onset of processes which lead to cellular and tissue responses; either activating (agonist) or inhibiting (antagonist) the target protein.

## **AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES**

Quisiera expresar mi reconocimiento y agradecimiento al Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla de la Universidad Nacional Autónoma de México y al Departamento de Farmacología “Dr. Rafael Méndez” del Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez; y a las personas que me brindaron su apoyo profesional y personal para la realización de éste trabajo.

## **AGRADECIMIENTOS PERSONALES**

Agradezco a los miembros del Comité Tutoral los Drs. Sofía Yolanda Díaz Miranda, Stephanie Thebault, Josefina Ricardo-Garcell J., Raúl Gerardo Paredes Guerrero, Carlos Manuel Valverde Rodríguez, Mauricio Díaz Muñoz y Gustavo Pastelín Hernández, por el gran apoyo profesional que me fue otorgado para el desarrollo de esta tesis.

Agradezco a la Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda por su valiosa asesoría y apoyo; que con su profesionalismo y extraordinaria calidad humana representó para mí, una guía muy importante durante este proceso.

Agradezco a la M. en C. Leonor Casanova Rico por su gran disposición y eficiencia para la realización de los trámites de mi maestría.

Mi más sincero reconocimiento y agradecimiento al Dr. Gustavo Pastelín Hernández por su invaluable apoyo y confianza, pues bajo su supervisión y dirección y a las facilidades otorgadas de los propios medios, aportaciones que fueron de capital importancia, hicieron posible que lograra éste objetivo.

## **AGRADECIMIENTOS A TITULO PERSONAL**

Deseo expresar profundo agradecimiento a mis padres y hermano, quienes siempre me han apoyado y estimulado para alcanzar metas en el plano profesional y personal; y por haber estado atentos de este proceso.

Dedico esta tesis de manera muy especial a mi hija Paola Adriana, a quien le agradezco su invaluable apoyo y comprensión para lograr la culminación de este proyecto.



*“Con empeño, perseverancia e inagotable espíritu de superación, no hay objetivo que  
no se alcance”*

Gracias hija por ser mi principal motivación.

**INDICE**

Resumen español ..... iii

Resumen inglés..... iv

Introducción ..... 1

1 - DIANAS MOLECULARES ..... 4

1.1 - RECEPTORES ..... 5

1.1.1 - Afinidad y Actividad Intrínseca ..... 6

1.1.2 - Potencia y Eficacia ..... 8

1.1.3 - Tolerancia ..... 8

1.1.4 - Agonistas y Antagonistas..... 9

1.1.4.1 – Agonistas ..... 9

1.1.4.1.1 – Agonistas Farmacológicos..... 9

1.1.4.1.2 – Agonistas Parciales ..... 9

1.1.4.1.3 – Agonistas Inversos ..... 9

1.1.4.1.4 – Curvas de concentración-efecto, unión con los agonistas al receptor. .... 9

1.1.4.2 – Antagonistas ..... 10

1.1.4.2.1 - Antagonismo Fisiológico ..... 10

1.1.4.2.2 – Antagonismo Químico ..... 10

1.1.4.2.3 – Antagonismo Farmacológico ..... 11

1.1.4.2.3.1 – Antagonistas no Competitivos ..... 11

1.1.4.2.3.2 – Antagonistas Competitivos ..... 11

1.1.4.2.3.3 – Antagonistas Competitivos irreversibles. .... 11

1.1.4.2.3.4 – Antagonistas Competitivos reversibles ..... 11

1.2 – MODULADORES DE LA RESPUESTA LIGANDO / RECEPTOR (PROTEINA G) ..... 11

1.3 – CANALES IONICOS (Accionados por ligando o por voltaje). .... 13

1.3.1 –Mecanismos para la apertura o cierre de los canales iónicos ... 16

1.3.1.1 - Canales activados por voltaje . . . . .	18
1.3.1.1.1 - Canales de Na <sup>+</sup> . . . . .	19
1.3.1.1.1.1 – Interacción Farmacológica con canales de Na <sup>+</sup> . . . . .	19
1.3.1.1.2 - Canales de K <sup>+</sup> . . . . .	19
1.3.1.1.2.1 – Interacción Farmacológica con canales de K <sup>+</sup> . . . . .	19
1.3.1.1.3 - Canales de Ca <sup>2+</sup> . . . . .	20
1.3.1.1.3.1 – Interacción Farmacológica con canales de Ca <sup>2+</sup> . . . . .	20
1.3.1.1.4 - Canales de Cl <sup>-</sup> . . . . .	21
1.3.1.1.5 - Propiedades biofísicas y farmacología de los canales iónicos sensibles a temperatura . . . . .	22
1.3.1.2 - Canales activados por ligandos . . . . .	24
1.3.1.3 - Canales mecanosensibles . . . . .	25
1.4 – ENZIMAS . . . . .	25
1.4.1 – Inhibición enzimática . . . . .	25
1.4.2 – Activación enzimática . . . . .	26
1.4.3 – Digitálicos, fármacos con efecto inotrópico positivo . . . . .	26
1.4.3.1. – Moduladores de Actividad Enzimática . . . . .	29
➤ Glucósidos cardiacos . . . . .	29
➤ Biperidinas: Amrinona y Milrinona . . . . .	33
➤ Natriuréticos . . . . .	34
1.4.3.2 – Moduladores de Receptores Celulares . . . . .	34
➤ Agonistas adrenérgicos . . . . .	34
➤ Dopaminérgicos . . . . .	37
1.4.3.3 – Moduladores de Sensibilidad Miocárdica al Calcio . . . . .	37
➤ Levosimendán . . . . .	37
1.5 – MOLECULAS TRANSPORTADORAS. . . . .	38
2 – ACTIVIDAD ELECTRICA DE LAS CELULAS CARDIACAS. . . . .	39
2.1 – NODO SINUSAL O MARCAPASOS . . . . .	41

2.2 – NODO AURÍCULO-VENTRICULAR..... 42

2.3 – SISTEMA DE HIS PURKINJE ..... 42

2.4 – POTENCIALES RÁPIDOS Y POTENCIALES LENTOS ..... 44

2.5 – PERIODOS REFRACTARIOS ..... 46

Conclusiones..... 48

Referencias ..... 51

Lista de Figuras ..... 54

Lista de Tablas ..... 54

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los fármacos que son administrados por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal) se incorporan al torrente sanguíneo. Otros fármacos que se absorben por el tracto digestivo, por inhalación, por vía broncopulmonar, oftálmica, etc., también tienen acceso al torrente circulatorio y se distribuyen en el organismo al tiempo que tienen una interacción con un determinado número de dianas. Algunos otros fármacos como los de administración tópica diseñados para no ser absorbidos no alcanzan el torrente circulatorio; por ejemplo, los de administración cutánea, sublingual, mucosal y conjuntival.

Los fármacos interaccionan con dianas moleculares específicas que además de producir efectos más o menos delimitados, generalmente modifican también otras funciones del organismo. Las dianas con las que interaccionan para producir efectos beneficiosos pueden ser iguales o no a las responsables de los efectos adversos. Las dianas farmacológicas se pueden encontrar en la circulación, en la superficie celular o en el interior de las células. Los efectos bioquímicos y celulares, fisiológicos o patológicos así como los mecanismos de acción de los fármacos son objeto de estudio de la farmacodinamia.

Existen dos procesos principales que determinan la interacción entre un medicamento y su molécula diana. El primero, la farmacocinética, describe la llegada y retirada del fármaco a su molécula diana, e incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. En conjunto, se denominan “disposición del fármaco”. El segundo, la farmacodinámica, describe cómo actúan los fármacos (mecanismo de acción), con qué intensidad producen esa acción (potencia) y en qué medida se producen las consecuencias (efectos) (Ross y Kenakin 2001).

La forma en la que actúan los fármacos sobre el organismo vivo puede ser de tres tipos:

- a) Reacción físico-química directa. Se lleva a cabo entre el fármaco y una sustancia del organismo sin afectar estructuras del mismo. Es una reacción local.
- b) Unión fármaco-receptor. En esta modalidad, posiblemente la más común, sí se produce una interacción entre el fármaco y una estructura orgánica (receptor) a la que se ajusta el fármaco. El resultado de este hecho es una modificación temporal o permanente de esa estructura orgánica, de lo que se deriva un efecto que es el que se puede observar. El receptor, habitualmente, suele ser una proteína celular (situada en la membrana o en un orgánulo intracelular) o una enzima encargada de síntesis de moléculas funcionales o estructurales del organismo (Pazos, 2003).
- c) Modificación o alteración de un gen que codifica la producción de sustancias muy variadas como enzimas, hormonas, etc.

En general, el resultado o efecto farmacológico de la acción de un fármaco suele estar en relación directa con la dosis empleada de éste; y para que las moléculas del fármaco sean activas han de estar unidas a su receptor correspondiente y cuantos más receptores estén ocupados, mayor es el efecto obtenido. Por consiguiente, al tratarse de un fenómeno de proporción, el efecto dependerá del número de receptores disponibles (libres) para ese fármaco, y del número de moléculas del fármaco presentes en la zona donde se encuentran los receptores (concentración). Por ello, puede modificarse el efecto aumentando o disminuyendo la dosis y; en algunos casos, induciendo o reprimiendo la síntesis de los receptores (normalmente mediante modificaciones genéticas).

La farmacodinamia describe todos los procesos relacionados con los efectos de los fármacos, por lo que el estudio de éstos respecto a la dosis administrada permite realizar curvas dosis-respuesta, que son básicas para el estudio de los efectos farmacológicos respecto de la dosis, para realizar estudios comparativos de potencia de fármacos y para el estudio de fármacos agonistas, agonistas parciales y antagonistas.

Esta visión contemporánea de las acciones medicamentosas identifica una serie de moléculas que participan en las acciones farmacológicas en los pacientes: enzimas que metabolizan el fármaco, moléculas de transporte del fármaco y moléculas que modulan la biología en la que se produce la interacción fármaco-diana. La amplia mayoría de estas moléculas son proteínas, por lo que las variaciones en los genes que las codifican podrían contribuir a la variabilidad de las acciones farmacológicas. Actualmente, la farmacogenómica estudia estos aspectos de variabilidad de respuesta a los diferentes fármacos (Musunuru et al., 2012). Esta diversidad puede deberse a la variabilidad en las dianas moleculares con las que interacciona el fármaco para producir sus efectos (beneficiosos y adversos), así como a la variabilidad en el contexto biológico ampliado en el que tiene lugar la interacción fármaco-diana.

Muchos fármacos de uso generalizado en enfermedades cardiovasculares fueron desarrollados en una época en la que no era posible identificar dianas moleculares específicas, como digoxina, amiodarona y ácido acetilsalicílico. En algunos casos, se han identificado las dianas moleculares de estos medicamentos: el efecto principal de digoxina es la inhibición de la Adenosin Trifosfatasa dependiente de sodio-potasio (ATPasa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ), mientras que el ácido acetilsalicílico acetila de forma permanente un residuo serina específico en la enzima ciclooxigenasa. La amiodarona modula la actividad de canales iónicos que conducen la corriente de potasio durante la fase 3 y 4 del potencial de acción y las corrientes de pre-potencial de marcapaso (automatismo celular) de los tejidos cardiacos para producir un efecto antiarrítmico (Vaughan, 1992).

Dada la importancia de las enfermedades cardiovasculares, de los cambios en el estilo y la corrección de los factores de riesgo cardiovascular (Di Minno et al., 2012) y el uso de los diferentes fármacos en su tratamiento, es relevante el conocimiento de su interacción molecular con los canales iónicos en la fisiología cardíaca. Así, en la presente monografía se tiene como objetivo una revisión actualizada de la farmacodinamia cardiovascular.

## 1- DIANAS MOLECULARES

La interacción de un fármaco con una diana molecular (receptor farmacológico) produce un efecto. Entendiendo por diana una sustancia que se encuentra en cualquier parte de la célula (receptor) y es reconocida por un fármaco (ligando) y produce una respuesta celular específica.

La diana en la mayoría de los fármacos es una proteína; no obstante, puede ser una molécula lipídica o alguna otra, o ácidos nucleicos. Los tipos más frecuentes de proteínas con las que interaccionan los fármacos se clasifican en:

1. Receptores.
2. Canales Iónicos (accionados por ligando o accionados por voltaje)
3. Enzimas.
4. Moléculas portadoras (cotransportadores o antitransportadores), (Page et al., 1998), (Figura 1).

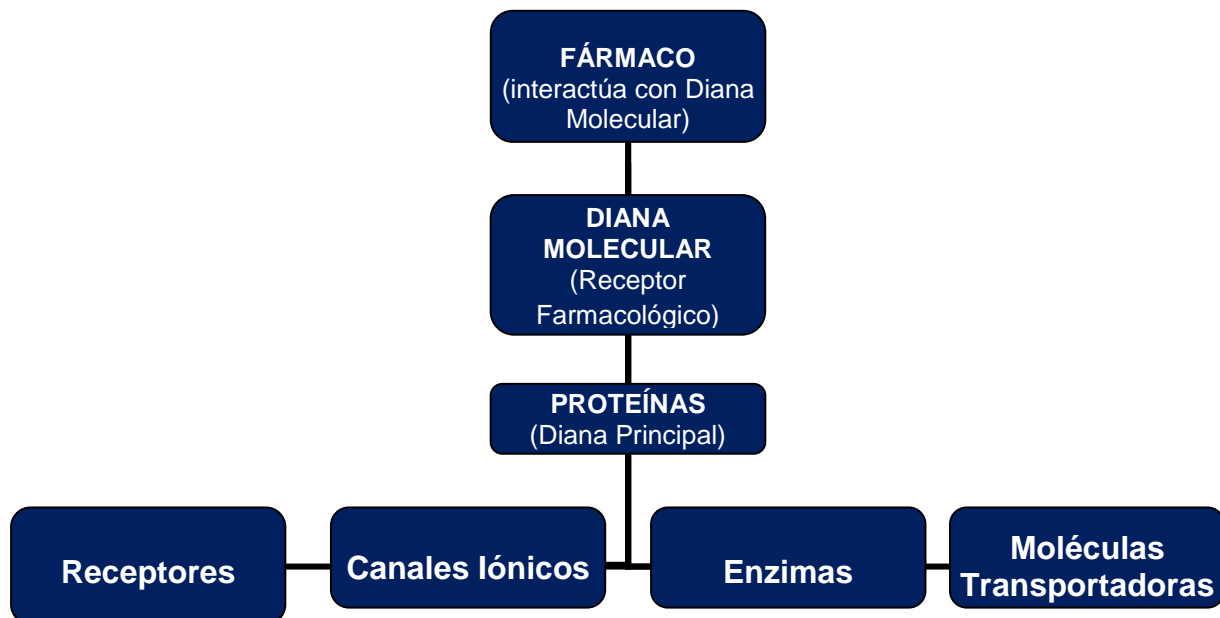


Figura 1. Interacción fármaco / diana molecular.



No todas las macromoléculas proteicas que son receptores de fármacos son los receptores propiamente dichos. Dianas de esta clase incluyen también a canales iónicos, enzimas, cotransportadores, intercambiadores (antiport), proteínas G moduladoras (Tilley, 2011) y bombas intercambiadoras, las cuales responden a los fármacos en el nivel molecular de forma importante y sustancial.

- Los canales iónicos, los cotransportadores y los intercambiadores (antiport) abren o cierran estructuras como los canales de paso transmembranal constituidos principalmente por proteínas, algunas de éstas también sensibles a voltaje según su estado de funcionalidad (Noble, 1979).
- Las enzimas catalizan reacciones cuyos productos pueden activar o inhibir procesos.
- Las bombas son inducidas o inhibidas, como se detallará más adelante.

Por otro lado, los receptores suelen experimentar cambios sutiles de configuración que generalmente requieren del acoplamiento a componentes transductores para que cualquier efecto intenso del fármaco sea perceptible. También los receptores son susceptibles a activación o inhibición por factores covalentes o transcripcionales, como los PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) que se encuentran en las membranas de los núcleos celulares (Berger y Moller, 2002).

## **1.1 RECEPTORES**

En las células cardiacas, como en otras, el término receptores designa a las moléculas (proteínas) con las que determinadas sustancias (fármacos) interactúan selectivamente generando como consecuencia de ello una modificación específica en la función celular que puede activarse mediante ligando endógenos y exógenos.

Los receptores son proteínas o glicoproteínas presentes en la membrana plasmática, también se encuentran en las membranas de diferentes estructuras intracelulares (orgánulos o núcleo celular), a las que se unen específicamente otras sustancias químicas llamadas moléculas señalizadoras, como las hormonas y los neurotransmisores.

La unión de una molécula señalizadora (ligando) a sus receptores específicos desencadena la transducción de señal a nivel intracelular o intercelular, cuyo resultado final depende no sólo del estímulo recibido, sino de muchos otros factores, como el estadio celular, la presencia de patógenos, el estado metabólico de la célula, etc. (Ross y Kenakin, 2001).

Por lo tanto, el receptor presenta dos funciones fundamentales: reconocer al ligando específico y promover la respuesta efectora.

Los fármacos, para dar lugar a un efecto biológico, además de llegar al lugar de acción y alcanzar una concentración necesaria en la biofase; que es la zona del órgano efector situada en la vecindad de los receptores, deben reunir las siguientes propiedades:

- Afinidad: es la tendencia a unirse a receptores.
- Eficacia: es la relación entre la ocupación de receptores y la capacidad para iniciar una respuesta en los niveles molecular, celular, tisular y sistémico.

Sin embargo, la actividad intrínseca: es la capacidad del sólo complejo fármaco - receptor a evocar una respuesta.

### **1.1.1 Afinidad y actividad intrínseca**

*La afinidad y la actividad intrínseca* son dos propiedades importantes para la acción del fármaco.

*La afinidad* es la atracción mutua o fuerza de enlace entre un fármaco y su objetivo, ya sea un receptor o una enzima. El grado de atracción molecular se expresa

matemáticamente como Constante K (afinidad), (Ross y Kenakin, 2001).

*La actividad intrínseca* es una medida de la capacidad del fármaco para producir un efecto biológico al unirse a su receptor.

- Los fármacos que activan los receptores (agonistas) tienen ambas propiedades; deben adherirse con eficacia a sus receptores (tener una afinidad) y el complejo fármaco-receptor debe ser capaz de producir una respuesta en la diana (actividad intrínseca).
- En cambio, los fármacos que bloquean los receptores (antagonistas) se adhieren a éstos eficazmente (afinidad) pero tienen escasa o ninguna actividad intrínseca; su función es simplemente impedir la interacción de las moléculas agonistas con sus receptores (Figura 2).

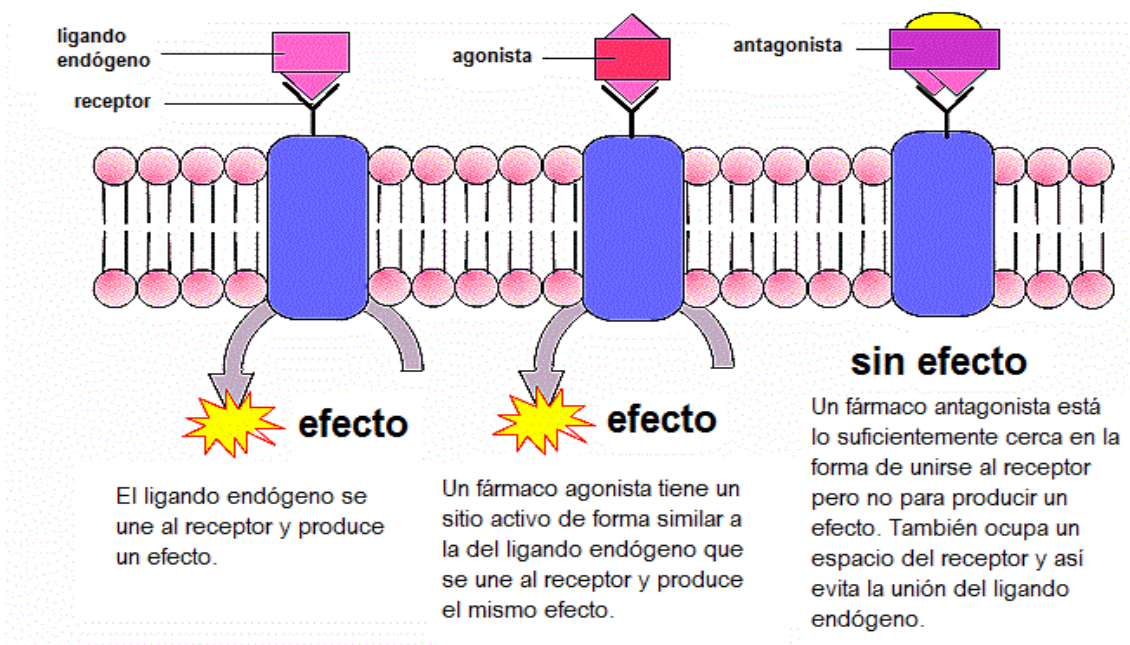


Figura 2. Se representa de manera esquemática el abordaje de un ligando hacia su receptor en ausencia y en presencia de un antagonista, lo que culminará en el bloqueo de una acción farmacológica. (Modificado de: <http://es.wikipedia.org/wiki/Agonista>)

Además de que la selectividad de un fármaco está relacionada con su propia naturaleza química y con la afinidad que tiene por receptores celulares específicos,

también debe ser de acción reversible; es decir, el cambio efectuado debe regresar a la normalidad una vez que la concentración del fármaco haya disminuido en el receptor. La interacción fármaco-receptor está determinada por la Ley de Acción de Masas, que determina el efecto que resulte de la presencia simultánea de un agonista y un antagonista para el mismo receptor. Con base en ello, existen factores en los fármacos que deben ser conocidos claramente:

### **1.1.2 Potencia y eficacia**

*La potencia* se refiere a la cantidad de fármaco (expresada en miligramos, en milimolas o en unidades internacionales) necesaria para producir un efecto deseado, como aliviar el dolor o disminuir la presión arterial o disminuir la glicemia.

Por ejemplo, si un fármaco con baja concentración tiene una respuesta terapéutica con la misma eficacia que un segundo fármaco de mayor concentración, entonces el primero es más potente que el segundo.

Es por ello, que ante el conocimiento de las cualidades de los fármacos, es importante considerar factores tales como el perfil de los efectos secundarios, la toxicidad potencial, la duración del efecto y la dosificación diaria requerida; ya que un fármaco con mayor potencia no es necesariamente mejor que otro.

*La eficacia* se refiere a la respuesta terapéutica potencial máxima que un fármaco puede inducir.

Por ejemplo, si un fármaco ejerce una mayor respuesta terapéutica que otro, entonces tiene una mayor eficacia o efecto terapéutico. Por consiguiente, este factor también debe ser considerado ante la selección de un fármaco apropiado, que en términos ideales tendría que ser el más eficaz y el más potente.

### **1.1.3 Tolerancia**

La tolerancia o resistencia es una disminución de la respuesta farmacológica que se debe a la administración repetida o prolongada de algunos fármacos. Esto se debe a la adaptación del organismo a la continua presencia del fármaco.

Los dos mecanismos responsables de la tolerancia son los siguientes:

- El catabolismo del fármaco se acelera (habitualmente porque aumenta la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco) y,
- disminuye la cantidad de receptores o su afinidad hacia el fármaco.

Ante esta situación se debe aumentar la dosis, seleccionar un fármaco alternativo o acudir a una combinación de fármacos. Los fármacos son clasificados en diferentes tipos como sigue:

#### **1.1.4. Agonistas y Antagonistas**

##### **1.1.4.1. Agonistas**

**1.1.4.1.1. *Agonistas farmacológicos:*** sustancias o fármacos que interaccionan con receptores, estimulándolos, lo cual produce una respuesta específica. La actividad intrínseca de un agonista completo se define como igual a 1. También son llamados agonistas totales porque producen una respuesta máxima al ocupar todos los receptores y cambian la conformación del receptor iniciando la acción farmacológica (Ross y Kenakin, 2001).

**1.1.4.1.2. *Agonistas parciales:*** sustancias o fármacos que interaccionan con receptores y producen una respuesta molecular menor que 1. La actividad intrínseca molecular media está comprendida entre 0 y 1, y por debajo de 0 sería antagonista.

Estos fármacos modifican la conformación del receptor, pero no lo activan totalmente, produciendo una respuesta menor a la máxima, esto no se debe a su menor afinidad por los receptores ni a una ocupación parcial de los receptores, sino a que tienen una *eficacia disminuida* (Ross y Kenakin, 2001).

**1.1.4.1.3 *Agonistas inversos:*** sustancias o fármacos que interaccionan con receptores bloqueándolos, pero que al mismo tiempo dan lugar a una mayor expresión de receptores activables.

**1.1.4.1.4 *Curvas de concentración-efecto, unión con los agonistas al receptor.*** La acción de un fármaco produce al principio un efecto directamente proporcional a la concentración y generalmente en función exponencial, por lo tanto a medida que se aumenta la concentración, el efecto alcanza paulatinamente un nivel asintótico hasta no

producir más efecto, debido a que todos los receptores están ocupados, por esto, mayores dosis son inútiles y pueden producir toxicidad.

#### 1.1.4.2 Antagonistas

Son sustancias o fármacos que se unen a receptores sin producir interacciones ni acciones biológicas, e inhiben las acciones de agonistas exógenos o endógenos, pero sí produce un efecto farmacológico. La actividad intrínseca molecular es 0. (Figura 3)

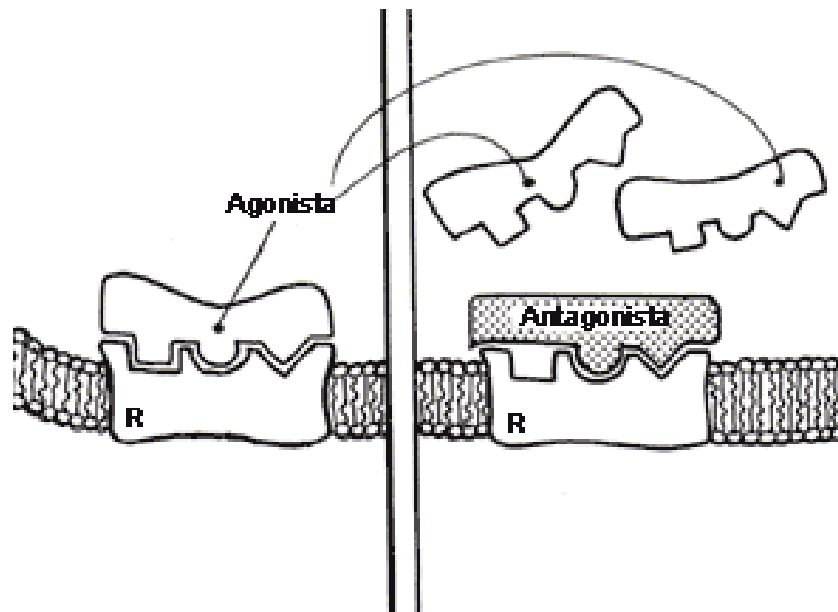


Figura 3. Receptor: afinidad vs eficacia. El receptor (R) localizado en la membrana celular es capaz de reconocer fármacos con una configuración adecuada. El antagonista, impide que moléculas agonistas actúen en el receptor.

(Modificado de: [http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec\\_13.html](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_13.html))

**1.1.4.2.1. Antagonismo fisiológico:** Es cuando se encuentran dos ligandos naturales con acciones opuestas entre sí, por lo que se produce un balance fisiológico de la respuesta adecuada a la circunstancia fisiológica y no la ocupación de receptores similares, generalmente por estimulación de vías regulatorias endógenas contrarias (adrenalina – acetilcolina).

**1.1.4.2.2 Antagonismo químico:** Es cuando se inactiva la respuesta, no por la ocupación

competitiva de los receptores, sino por inactivación química entre diferentes sustancias (antiácidos). Los antidotos actúan para revertir los efectos tóxicos como antagonistas fisiológicos o químicos.

**1.1.4.2.3 Antagonismo farmacológico:** Es cuando se administran dos fármacos de acciones opuestas entre sí y se produce la anulación de una respuesta, inhibiendo su acción farmacológica (acetilcolina – organofosforados), puede ser: no competitivo y competitivo, este a su vez puede ser reversible e irreversible.

**1.1.4.2.3.1 Antagonistas no competitivos:** sustancias o fármacos que tienen efectos farmacológicos antagónicos, pero no ocupan el mismo receptor habitualmente en un sitio diferente al que ocupa el ligando natural (alcohol vs cafeína).

**1.1.4.2.3.2 Antagonistas competitivos:** sustancias o fármacos que compiten por la ocupación de un receptor, pero no producen una acción farmacológica más que el bloqueo. Impiden que los agonistas ocupen el receptor para producir una respuesta, lo cual depende de la concentración de agonista sobre la del antagonista. Un antagonista competitivo inhibe de manera progresiva la respuesta del agonista, hasta que de acuerdo a la dosis evitan por completo su respuesta.

**1.1.4.2.3.3 Antagonistas competitivos irreversibles:** sustancias que ocupan en forma competitiva un receptor, pero debido a que se enlaza covalentemente al receptor, su efecto permanece, y no permite nuevas acciones farmacológicas hasta que se generen otras moléculas receptoras (por ejemplo la acción de compuestos organofosforados).

**1.1.4.2.3.4 Antagonistas competitivos reversibles:** sustancias que ocupan en forma competitiva un receptor pero lo desocupan fácilmente debido a la inestabilidad de sus enlaces, el mantenimiento de su acción farmacológica está relacionado con los factores de depuración (Beta bloqueadores adrenérgicos).

## **1.2 MODULADORES DE LA RESPUESTA LIGANDO / RECEPTOR (PROTEINAS G)**

Las proteínas G son un tipo de proteínas que realizan una importante función en la transmisión de señales en las células. La transducción de señal es el conjunto de procesos o etapas que ocurren de forma concatenada por el que una célula convierte

una determinada señal o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica.

Debido a su estructura molecular, las proteínas G se clasifican en dos tipos, heterotriméricas y monoméricas. Las primeras, grandes o heterotriméricas, están constituidas por tres subunidades distintas, denominadas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ; se trata de proteínas ancladas a membrana, aunque no son integrales de la misma. Las segundas, pequeñas o monoméricas, con una única subunidad se encuentran libres en el citosol y en el núcleo.

Este tipo de proteínas tienen la característica de interactuar con el guanósín trifosfato (GTP- estado activo), lo que provoca la hidrólisis de este nucleótido a guanósín difosfato (GDP- estado inactivo).

Por tanto, la actividad GTPasa es crucial para su funcionamiento como interruptores biológicos. Dicha actividad hidrolítica se modula también mediante proteínas accesorias, como son las pertenecientes a los siguientes grupos:

- **GEF**, factor intercambiador de nucleótido de guanina. Es un factor proteico que facilita el intercambio de GDP de la estructura de la proteína G por GTP, por lo cual la activa.
- **GAP**, proteína aceleradora de la actividad GTPasa. Favorece la ruptura del enlace fosfodiéster del GTP a GDP, por lo cual inactiva a la proteína G.

Llevando a cabo la transducción de señales, un elemento externo puede acceder a los receptores celulares asociados, estimulándolos para desencadenar reacciones por parte de la célula. Por ejemplo, un ligando puede de esta forma acceder a un receptor celular que esté asociado a una proteína G y esto provocaría que la célula comience una serie de actividades enzimáticas.

Algunos receptores relacionados con las proteínas G tienen una estructura con forma de serpentín. Estos receptores son capaces de reconocer multitud de ligandos como las feromonas, hormonas, neurotransmisores y también muchos tipos de proteínas y péptidos. Una disfunción en las proteínas G provoca enfermedades. Es por ello que en tratamientos de quimioterapia se actúa sobre las proteínas G. Cabe resaltar que GAP sólo aumenta la velocidad de la actividad GTPasa; el punto clave de la



regulación mediada por proteínas G consiste en poseer una actividad GTPasa que proporcione un lapso de actividad corto y definido. La activación permanente de la proteína G es muy perniciosa y, de hecho, es causa de enfermedades (por ejemplo, algunos cánceres, o bien la deshidratación por la toxina del vibrio del cólera).

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) traducen una amplia variedad de mecanismos que impactan la función cardíaca, incluyendo la contractilidad. Cada una de las rutas dependientes de la proteína G tiene la capacidad de iniciar numerosas cascadas de señalización intracelular que median estos efectos, como los que producen las aminas biógenas, eicosanoides y otras moléculas que envían señales a lípidos, péptidos hormonales, opiáceos, aminoácidos como GABA y muchos otros péptidos y ligandos proteínicos. Los efectores que son regulados por la proteína G comprenden enzimas como la adenililciclase, fosfolipasa C, fosfodiesterasas y canales de iones de la membrana plasmática selectivos para  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ .

La proteína  $G_s$  (estimulante), al unirse su factor  $\alpha$  a la Adenililciclase por medio de la hidrólisis del ATP convirtiéndose en AMPc provocando la acumulación de éste en el citosol, con la consiguiente acción inotrópica positiva; mientras que la proteína  $G_i$  (inhibidora), al unirse su factor  $\alpha$  a la Adenililciclase provoca la inhibición de la producción de AMPc; lo que provoca un efecto inotrópico negativo.

La proteína  $G_q$ , al unirse su factor  $\alpha$  a la Fosfolipasa C, se produce Inositol Fosfato, el cual se une a las vesículas almacenadoras de  $Ca^{2+}$  lo que provoca la liberación de éste ión al medio intracelular. La señalización asociada con proteínas G se ha estudiado durante décadas y grandes pasos se siguen realizando en la definición de los caminos complejos y efectores regulado por las proteínas G y su impacto en la función cardíaca (Tilley, 2011).

### **1.3 CANALES IONICOS (Accionados por ligando o por voltaje)**

Los canales iónicos son proteínas transmembrana que contienen poros acuosos que cuando se abren permiten el paso selectivo de iones específicos a través de las membranas celulares. Son proteínas que controlan el paso de iones, y por tanto el

gradiente electroquímico, a través de la membrana de toda célula viva (Figura 4). Estos canales actúan como compuertas que se abren o se cierran en función de los estímulos externos, aunque algunas sustancias tóxicas pueden desactivar su función natural.

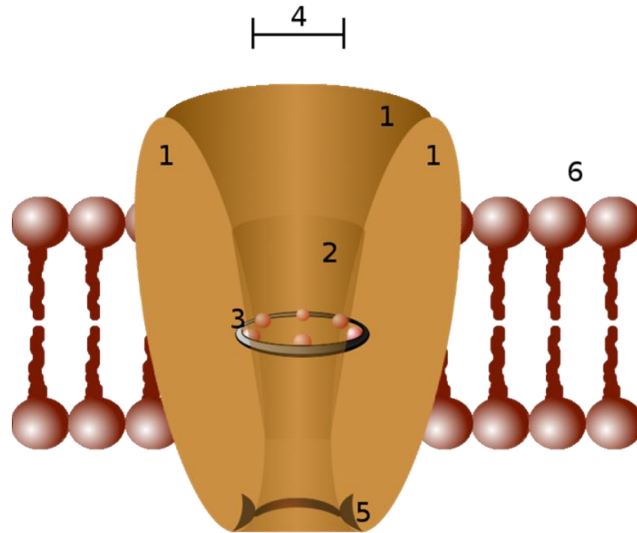


Figura. 4. Canal iónico. **1**, dominios de canal (cuatro por canal); **2**, vestíbulo exterior; **3**, filtro de selectividad; **4**, diámetro del filtro de selectividad; **5**, sitio de fosforilación; **6**, membrana celular (Modificado de: [http://es.wikipedia.org/wiki/Canal\\_i%C3%B3nico](http://es.wikipedia.org/wiki/Canal_i%C3%B3nico))

El paso de iones tiene lugar cuando la estructura molecular del canal está abierta; por lo tanto, la misma estructura molecular es la que define su estado de activación:

- Canal en reposo (cerrado, pero susceptible de abrirse en respuesta a un estímulo)
- Estado activado (abierto)
- Estado inactivado (cerrado, pero no susceptible de abrirse en respuesta a un estímulo)
- Estado de recuperación (canal activable)

Esta acción de apertura y cierre está en función de los estímulos externos. Algunas sustancias tóxicas pueden desactivar su función natural. En los mamíferos, los canales iónicos determinan importantes procesos como: la excitación del nervio y del músculo, la secreción de hormonas y neurotransmisores, la transducción sensorial, el

control del equilibrio hídrico y electrolítico, la regulación de la presión sanguínea, la proliferación celular y los procesos de aprendizaje y memoria.

Son tres las propiedades importantes que tienen los canales iónicos:

- Conducen iones. El transporte de iones a través de estos canales es extremadamente rápido; miles de iones por milisegundo pueden fluir a través de ellos. El flujo es mil veces mayor que la velocidad de transporte de una proteína transportadora, y por eso el transporte iónico es bastante eficiente.
- Presentan una alta selectividad para algunos iones (canales de sodio, canales de potasio, canales de calcio). Reconocen y seleccionan los iones (los canales pueden ser permeables a uno o varios iones). Los canales iónicos son selectivos de los tipos de iones que permiten que crucen. El tipo de ion que se le permite pasar depende de la configuración electroquímica de las subunidades de la glicoproteína, especialmente del lado inferior del poro. Por otro lado, existen canales no selectivos, que permiten el paso de varios tipos de iones, especialmente si comparten la misma carga (positiva o negativa). Esto ha dado lugar a un tipo de canales como los que son activados por la presión, deformación, estiramiento, etc.
- En su mayoría, la apertura y cierre puede encontrarse regulado en respuesta a estímulos específicos. Se abren y cierran en respuesta a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos.

Las formas de transporte de iones a través de un canal se deben a un gradiente electroquímico. Este transporte es: pasivo (no necesita de gasto metabólico por parte de la célula); esto quiere decir que los iones fluyen pasivamente en función de su gradiente electroquímico.

Los casos en los que la célula utiliza transporte activo son los siguientes cuando:

- Una partícula va de baja a la alta concentración.
- Las partículas necesitan la ayuda para entrar en la membrana porque es selectiva y poco permeable.

De esta forma se puede concluir que la dirección de los flujos iónicos, además de

generar una corriente eléctrica a través de la membrana, está determinada por el gradiente electroquímico que equivale a la suma del gradiente químico a través de la membrana plasmática y el campo eléctrico que experimenta el ión. Siendo así las dos grandes fuerzas que impulsan a los iones moverse, las cuales son llamadas Fuerzas Electroquímicas: la diferencia de concentración y el gradiente eléctrico. (Hodgkin y Huxley, 1939), (Figura 5).

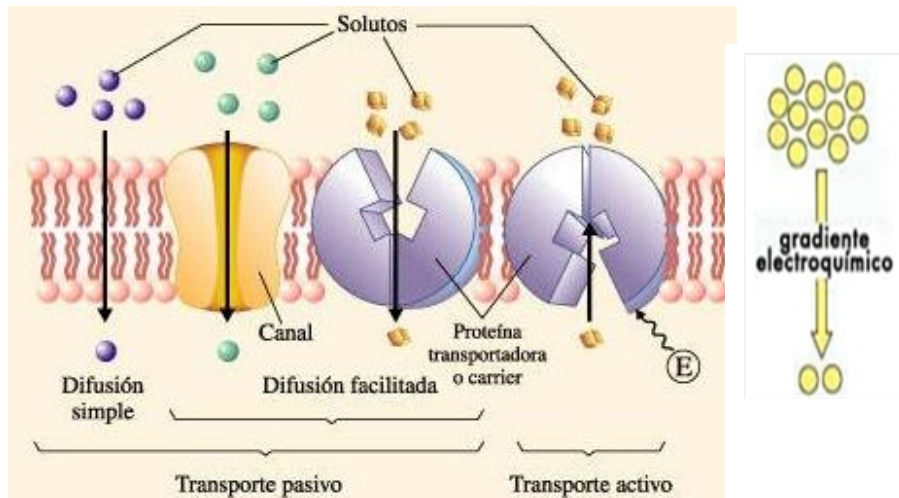


Figura 5. Tipos de transporte de membrana: Activo y Pasivo (Difusión Simple y Difusión Facilitada); y Gradiente Electroquímico.  
(Modificado de: <http://cristianbcdc.blogspot.mx/2010/10/transporte-pasivo-y-activo.html>)

### 1.3.1 Mecanismos para la apertura o cierre de los canales iónicos

Para hacer referencia al mecanismo de apertura y cierre de los canales iónicos (activación y desactivación o inactivación), en electrofisiología es común el uso del término 'gating' o 'compuerta' (Alberts et al, 1994).

Algunos canales se abren o cierran aleatoriamente sin importar el valor del potencial de la membrana y se dice que su "gating" es independiente de voltaje; sin embargo, otros están cerrados normalmente sin conducción alguna, por lo que son impermeables a los iones y no conducen la corriente eléctrica (Noble, 1979).

Existen cambios celulares que producen la activación de la(s) compuerta(s), dependiendo del tipo de canal iónico de que se trate, entre otros se encuentran:

- Cambios en el voltaje en la membrana celular (canales iónicos activados por voltaje).
- Sustancias químicas (fármacos, sustancias adictivas, hormonas, neurotransmisores) que interactúan con el canal iónico (canales iónicos activados por ligandos).
- Estímulos físicos (mecanorreceptores y cambios en la temperatura),
- Adición de un grupo fosfato al canal iónico (fosforilación),
- Interacción con otras moléculas (por ejemplo, proteínas G),

Algunos fármacos y muchas toxinas actúan como "modificadores de la activación" de los canales iónicos modificando la cinética de las compuertas; es decir, la velocidad a la que ocurre cualquiera de los procesos de activación / inactivación en respuesta a los estímulos arriba mencionados (Cesare et al., 1999).

En la descripción habitual de los canales iónicos activados por cambios de voltaje transmembrana se habla de cuatro procesos: activación, desactivación, inactivación y reactivación (también llamada recuperación de la inactivación) (Noble, 1979).

En un modelo de canal iónico con dos compuertas (una compuerta de activación y una compuerta de inactivación) en el cual ambas deben estar abiertas para que los iones sean conducidos a través del canal, los procesos se definen como sigue:

- *Activación* es el proceso de apertura de la compuerta de activación, que ocurre en respuesta al hecho de que el voltaje dentro de la membrana celular (el potencial de membrana) se vuelve menos negativo con respecto al exterior de la célula (despolarización);
- *Desactivación* es el proceso opuesto, es decir, el cierre de la compuerta en respuesta al hecho de que el voltaje del interior de la membrana se vuelve más negativo (repolarización);
- *Inactivación* es el cierre de la compuerta correspondiente y ocurre en respuesta al hecho de que el voltaje dentro de la membrana se vuelve menos negativo;
- *Recuperación de la inactivación*, es lo opuesto a la inactivación.

### 1.3.1.1 Canales activados por voltaje

El papel fundamental de los canales iónicos regulados por voltaje en la transmisión de impulsos eléctricos fue elucidado por Hodgkin y Huxley (1952).

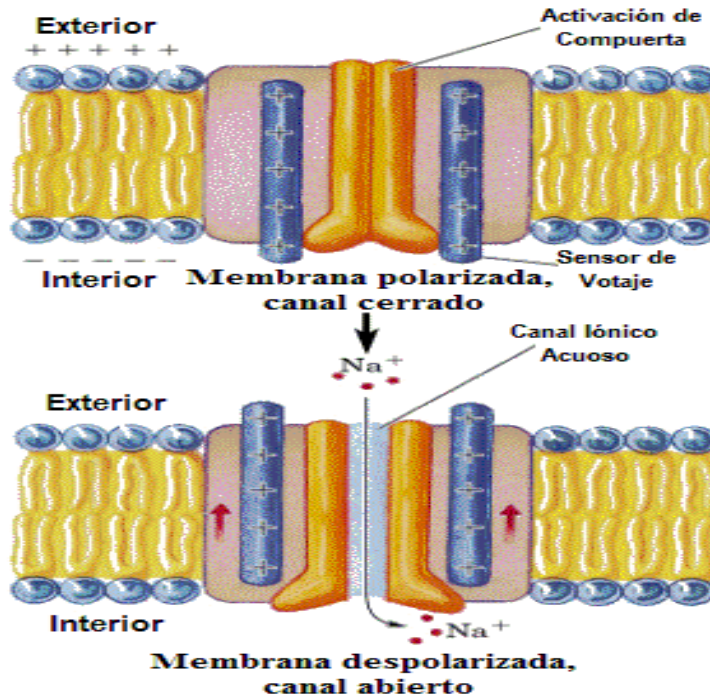


Figura 6. Canal Iónico regulado por voltaje y su apertura a la despolarización de la membrana, por la detección al cambio de potencial del sensor de voltaje.  
(Modificado de: [http://www.unizar.es/departamentos/bioquimica\\_biologia/docencia/ELFISICABIOL/Canales/CanIonFB.htm](http://www.unizar.es/departamentos/bioquimica_biologia/docencia/ELFISICABIOL/Canales/CanIonFB.htm).)

Siendo las probabilidades de cierre y apertura de los canales iónicos controlados por un sensor que puede ser eléctrico, químico o mecánico, los canales activados por voltaje contienen un sensor que incluye varios aminoácidos con carga positiva que se mueven en el campo eléctrico de la membrana durante la apertura o cierre del canal. Algunos de estos canales, una vez activados alcanzan un estado refractario de activación (Figura 6).

#### **1.3.1.1.1 Canales de sodio (Na<sup>+</sup>)**

La fase de la rápida despolarización del potencial de acción de las células cardiacas y nerviosas y de músculo esquelético y liso; y en general, de las células excitables, depende de la entrada de Na<sup>+</sup> a través de canales activados por cambios de voltaje. Esta entrada de Na<sup>+</sup> produce una despolarización del potencial de membrana que facilita, a su vez, la apertura de más canales de Na<sup>+</sup> y permite que se alcance el potencial de equilibrio para este ion en 1-2 mseg. Cuando las células se encuentran en reposo, la probabilidad de apertura de los canales de Na<sup>+</sup> es muy baja, aunque durante la despolarización se produzca un importante aumento de su probabilidad de apertura.

##### **1.3.1.1.1.1. Interacción Farmacológica con Canales de Na<sup>+</sup>**

Los fármacos antiarrítmicos se encuentran divididos en cuatro grupos. El grupo I a su vez se divide en 3 clases: 1a (Quinidina), 1b (Lidocaína) y 1c (Propofenona). El grupo II está formado por bloqueadores beta bloqueadores (Propranolol). El grupo III corresponde a la Amiodarona y el grupo IV al Verapamilo (clasificación de Vaughan, 1992).

#### **1.3.1.1.2. Canales de potasio (K<sup>+</sup>)**

En las células excitables, la despolarización celular activa los canales de K<sup>+</sup> y facilita la salida de K<sup>+</sup> de la célula, lo que conduce a la repolarización del potencial de acción. Además, los canales de K<sup>+</sup> juegan un importante papel en el mantenimiento del potencial de reposo celular, la frecuencia de disparo de las células automáticas, la liberación de neurotransmisores, la secreción de insulina, la excitabilidad celular, el transporte de electrolitos por las células epiteliales, la contracción del músculo liso y la regulación del volumen celular.

##### **1.3.1.1.2.1. Interacción farmacológica con canales de K<sup>+</sup>**

Durante el potencial de acción la apertura de los canales de potasio conduce a corrientes dirigidas hacia afuera (repolarizantes y hasta hiperpolarizantes). Hay muchos tipos de canales de potasio y constituyen un grupo muy heterogéneo, en lo que se

refiere a su dependencia de voltaje y tiempo y a su accionamiento por ligando. Un ejemplo de la activación de los canales de potasio en el miocardio auricular lo proporciona la Acetilcolina y en el miocardio ventricular la lidocaína, ambas de gran utilidad antiarrítmica. (Kabela, 1972)

#### **1.3.1.1.3. Canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )**

En las células en reposo, la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  (en estado iónico) es 20.000 veces menor que su concentración en el medio extracelular; por otro lado, el interior celular es electronegativo (-60 a -90 mV), es decir, existe un gradiente electroquímico que favorece la entrada de iones  $\text{Ca}^{2+}$  en la célula. Sin embargo, en una célula en reposo, la membrana celular es muy poco permeable al  $\text{Ca}^{2+}$ , por lo que la entrada del mismo a favor de este gradiente es reducida. Ahora bien, durante la activación celular, la permeabilidad sarcolemal aumenta en tejido muscular, por lo tanto; la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  aumenta como consecuencia de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular a través de canales voltaje-dependientes de la membrana. Dicha entrada participa en la regulación de numerosos procesos biológicos: génesis y duración del potencial de acción y el acoplamiento excitación-contracción. Existe también un círculo virtuoso en el que el  $\text{Ca}^{2+}$  iónico que entra, a su vez, estimula reservorios intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  lo que da lugar a una liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  conocida como  $\text{Ca}^{2+}$  estimulado por  $\text{Ca}^{2+}$ .

Posteriormente, se hará mención sobre la cinética del  $\text{Ca}^{2+}$ .

##### **1.3.1.1.3.1. Interacción farmacológica con canales de $\text{Ca}^{2+}$**

Cuatro tipos de canales de calcio en la membrana plasmática permiten selectivamente la entrada de iones calcio en las células. Estos canales se encuentran en diferentes tejidos. El mejor caracterizado y más importante desde el punto de vista clínico es el canal de calcio de tipo L (bajo umbral) éste se abre durante la despolarización y después se inactiva (más despacio que el canal de sodio), mediante la acción dependiente del voltaje. Es el canal de calcio predominante en el músculo cardíaco,



estriado y liso; es bloqueado por diversos fármacos importantes en la clínica, a los cuales se les denomina calcio-antagonistas.

Hay tres clases comunes de antagonista de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo L clínicamente importantes:

- Los derivados de la benzodiacepina (diltiazem).
- Las feniletilalquilaminas (verapamilo).
- Las 1,4 dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino).

Estos grupos de calcio-antagonistas se usan con mucha amplitud en el tratamiento de arritmias cardiacas y de hipertensión arterial sistémica (10). El Fosfolamban (PLN) proteína de membrana (aminoácido integral-52) descubierta por Katz et al. (1998), cuyo mecanismo de compuerta y selectividad en los canales iónicos debido a su estructura, provoca la regulación de la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  en el músculo cardíaco y las células del músculo esquelético. (Rodríguez y Kranias, 2005; Tada et.al, 1974). La proteína es codificada por el gen PLN, y se encuentra como un pentámero y es un sustrato importante para la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) en el músculo cardíaco.

La proteína es un inhibidor de la ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico del músculo cardíaco (SERCA, ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  que transfiere  $\text{Ca}^{2+}$  desde el citosol de la célula al lumen del RS a expensas de la hidrólisis de ATP durante la relajación muscular). Las mutaciones en este gen son la causa de la miocardiopatía dilatada en humanos con insuficiencia cardíaca congestiva refractaria.

Una vez que el fosfolamban es fosforilado por la PKA pierde su capacidad para inhibir la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (SERCA). Así, los activadores de la PKA, tales como la epinefrina (agonista beta-adrenérgico), (liberados por la estimulación simpática), pueden aumentar la velocidad de la relajación de los miocitos cardíacos. Además, puesto que SERCA es más activo, el potencial de acción siguiente causará un aumento de la liberación de calcio, dando lugar a una mayor contracción (efecto inotrópico positivo). (Brittsan y Kranias, 2000).

#### **1.3.1.1.4. Canales de cloro ( $\text{Cl}^-$ )**

Los canales de  $\text{Cl}^-$  juegan un importante papel en la regulación de la excitabilidad celular, el transporte transepitelial y la regulación del volumen y del pH celulares y pueden ser activados por cambios de voltaje, ligandos endógenos ( $\text{Ca}^{2+}$ , AMPc, proteínas G) y fuerzas físicas (deformación celular).

Otros canales iónicos accionados por voltaje: se han descrito que existen canales accionados por voltaje para aniones, por ejemplo el  $\text{Cl}^-$ .

#### **1.3.1.1.4. Propiedades biofísicas y farmacología de los canales iónicos sensibles a temperatura**

El TRPV1 es el receptor de potencial transitorio V1 (Figura 7), también conocido como TRPV1 (transient receptor potential cation channel), es una proteína que en humanos está codificada por el gen TRPV1 es un receptor estructuralmente similar a otros canales iónicos dependientes de voltaje, con la capacidad de detectar e integrar diversos estímulos del medio ambiente, como temperaturas elevadas nocivas o agentes irritantes. Además, la actividad de este canal se acopla a diversas cadenas de señalización relacionadas con procesos de inflamación (Jara-Oseguera et al., 2008). La participación central del TRPV1 en la fisiología del dolor resulta alentadora para el desarrollo de fármacos dirigidos a este receptor que puedan utilizarse en el tratamiento de diversos tipos de dolor.

El canal TRPV1 es un canal catiónico no selectivo activado por ligando que puede ser activado por una serie de estímulos físicos y químicos exógenos y endógenos, incluyendo temperaturas mayores a 43 °C, pHs bajos (en medio ácido), el endocanabinoide anandamida, N-araquidonoil-dopamina, y capsaicina (ingrediente activo del chile picante). Los receptores TRPV1 se encuentran en el sistema nervioso central y en sistema nervioso periférico y están involucrados en la transmisión y modulación del dolor, así como de la integración de diversos estímulos dolorosos, TRPV1 está en todos los vertebrados y se encarga de detectar el calor que sería perjudicial para los tejidos del cuerpo, provocando una sensación de ardor (Rosenbaum T et al., 2010).

Un grupo de científicos de la UNAM descubrió que el canal iónico TRPV1, asociado a la detección del dolor, inflamación, altas temperaturas y algunos irritantes, tiene una interacción directa con el ácido lisofosfatídico (LPA), una novedad científica que aporta conocimiento inédito sobre los mecanismos de acción de ambas sustancias, y podría ayudar al desarrollo de una nueva generación de fármacos analgésicos. El descubrimiento es que el LPA activa el canal TRPV1, y esto es lo que produce el dolor. Esta molécula aumenta sus niveles ante situaciones patológicas, como las isquemias. Por ejemplo, las concentraciones de LPA son altas en las placas isquémicas, y si se extravasa el LPA, éste podría activar al canal iónico TRPV1, lo que podría explicar el dolor de padecimientos como la angina de pecho (Nieto-Posadas et al., 2011). Adicionalmente, la bradicardia súbita asociada a hipotensión es inducida por la activación del receptor TRPV1 y la serotonina lo que aumenta la isquemia miocárdica (Lupiński SŁ et al., 2011).

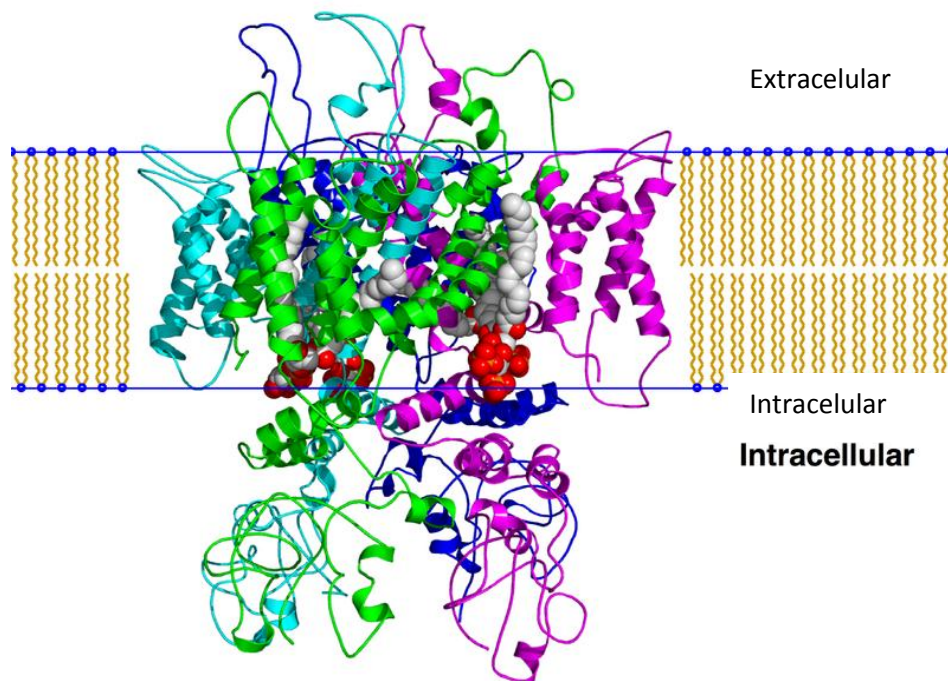


Figura 7. Modelo de la homología de TRPV1 canal iónico tetramérico (monómeros son de color, cian, verde, azul y magenta), incrustados en una bicapa lipídica. Los ligandos se representan por los colores carbono = blanco, rojo = oxígeno, fósforo = naranja (modificado de [wikipedia.org/wiki/TRPV1](http://wikipedia.org/wiki/TRPV1)).

### 1.3.1.2. Canales activados por ligandos

Los canales iónicos abren en respuesta a la unión de determinados neurotransmisores u otras moléculas (ligandos). Este mecanismo de apertura es debido a la interacción de una sustancia química (neurotransmisor, hormonas, etc.) con una parte del canal llamado receptor, que crea un cambio en la energía libre y cambia la conformación de la proteína abriendo el canal. Los ligandos regulan la apertura de canales de los receptores (Lozano y Galindo, 2000). Estos canales son llamados ligando dependientes, y tienen principalmente dos mecanismos de apertura:

- Por la unión del ligando al receptor asociado al canal.
- Por unión del ligando al receptor que no está asociado al canal.

Esto provoca una cascada de eventos enzimáticos intracelulares. En el caso de los canales activados por ligando, el sensor es una región de la proteína canal que se encuentra expuesta ya sea al exterior o al interior de la membrana, que une con gran afinidad una molécula específica que lleva a la apertura o cierre al canal (Figura 8).

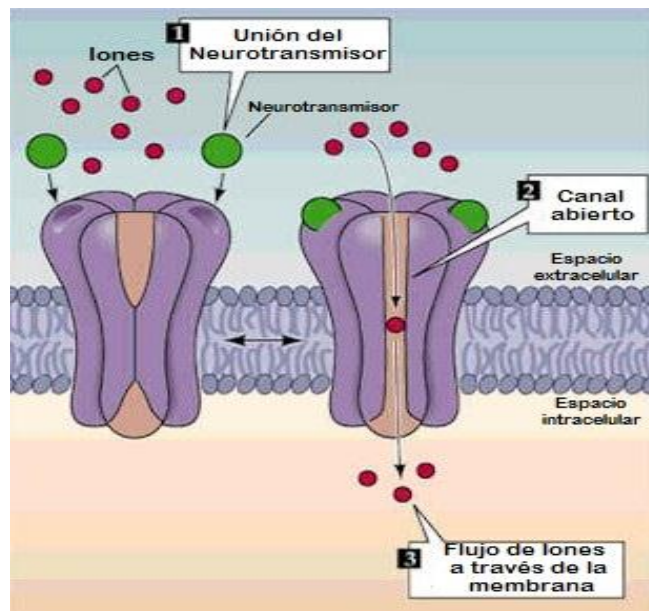


Figura 8. Canal iónico abierto por la interacción con su ligando. Estos canales funcionan como respuesta a la unión de neurotransmisores u hormonas con una parte del canal llamado receptor. (Modificado de: <http://canalesionicos.wikispaces.com/>)

### **1.3.1.3. Canales mecanosensibles**

Canales iónicos regulados por un estímulo mecánico que abren en respuesta a una acción mecánica. Los canales mecanosensibles, como los que se encuentran en los corpúsculos de Paccini o en las células musculares lisas vasculares, se abren por el estiramiento que sufre la membrana celular ante la aplicación de presión y/o tensión. El mecanismo sensor en esta última clase de canales no es claro aún, sin embargo, se ha propuesto que los ácidos grasos de la membrana actúan como los agentes sensores mediante la activación de fosfolipasas unidas a la membrana o bien se ha propuesto que participa el citoesqueleto que se encuentra inmediatamente por debajo del canal.

## **1.4. ENZIMAS**

Las enzimas son una de las dianas importantes para la acción de los fármacos. Intervienen en la transformación de productos endógenos o de agentes patógenos que lo invaden, ayudan a transportar sustancias químicas vitales, regulan la velocidad de las reacciones químicas o realizan otras funciones estructurales, reguladoras o de transporte.

Los mecanismos de acción de los fármacos sobre las enzimas son como sigue:

- ❖ Inhibición enzimática:
  - Reversible: competitiva o no competitiva y acompetitiva
  - Irreversible
- ❖ Activación enzimática

### **1.4.1. Inhibición enzimática**

Las enzimas se encuentran en las células y líquidos corporales y cada una es una diana potencial para los fármacos que imitan al sustrato de la enzima o inhiben la actividad enzimática. Esta acción provoca el incremento o acumulación del sustrato y la correspondiente reducción del metabolito (producto que queda después de la descomposición del fármaco). Esta acción se lleva a cabo por fármacos con estructura análoga del sustrato, y que se unen a la enzima inhibiendo su actividad catalítica.

- **Inhibición reversible**

La mayoría de las interacciones fármaco-enzima son reversibles; es decir, que el fármaco puede ser desplazado después de cierto tiempo, y la enzima recupera su funcionamiento normal. Estas son uniones de intensidad muy débil (Fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno)

*Inhibición Reversible Competitiva:* el inhibidor compite con el sustrato por el sitio activo de la enzima; éstos son fármacos con analogía estructural del sustrato y se combinan con la enzima formando el complejo enzima-inhibidor.

*Inhibición Reversible No Competitiva:* el inhibidor se une a un sitio distinto del que utiliza el sustrato; ocasionando una modificación de la conformación de la enzima que impide la formación del producto. Estos inhibidores se parecen poco o nada al sustrato y pueden unirse al complejo enzima-sustrato.

*Inhibición Acompetitiva:* a diferencia de la *No Competitiva*, el inhibidor solo se une al complejo enzima-sustrato, y no a la enzima libre; y se observa en las reacciones en las que las enzimas unen más de un sustrato.

- **Inhibición Irreversible**

El inhibidor se une mediante un enlace covalente con una región de la enzima que es esencial para su actividad. El efecto del fármaco persiste hasta que el organismo sintetice enzima de nuevo.

#### **1.4.2. Activación enzimática**

Moro et al. (2009) describieron que en ocasiones, el fármaco es capaz de producir una modificación enzimática que aumenta la actividad catalítica de la enzima. Es el caso del óxido nítrico y sus donadores que interactúan con la enzima guanililciclase soluble, causando un aumento en la producción del nucleótido cíclico GMPc a partir de GTP por interacción con el grupo hemo de la enzima.

#### **1.4.3. Digitálicos, fármacos con efecto inotrópico positivo**

Pastelín (2004) describió que el efecto Inotrópico Positivo es llevado a cabo por los fármacos que aumentan la fuerza de contracción del músculo cardíaco; éstos provocan la regulación de la contractilidad muscular. El incremento de la fuerza de contracción muscular se califica como efecto positivo. Los fármacos con dicho efecto son usados en el tratamiento de varias formas de fallo del corazón en su función de bombeo sanguíneo, siendo la más común la insuficiencia cardíaca, un síndrome de evolución progresiva, aguda o crónica, que disminuye la función cardíaca de satisfacer las necesidades de perfusión sanguínea del organismo.

La insuficiencia cardíaca tiene su origen en alteraciones miocárdicas estructurales o funcionales, que producen una disfunción contráctil del miocardio caracterizada por una disminución de la contracción, de la relajación y de la función diastólica, con reducción de la capacidad de llenado y/o de la expulsión de sangre del corazón.

El corazón normal y el insuficiente son sensibles a la acción de los fármacos inotrópicos positivos. Las características y los mecanismos de acción de los compuestos que aumentan la fuerza de contracción del corazón se han estudiado principalmente en la insuficiencia cardíaca congestiva crónica; sin embargo, sus respectivos mecanismos de acción se ejercen de igual manera en las formas agudas de insuficiencia cardíaca. Es decir, sus cualidades farmacodinámicas permanecen inalterables.

Sin embargo, estos fármacos durante el tratamiento de los pacientes de alto riesgo puede provocar alteraciones en la farmacocinética, que resultan sobre todo de una disminución de la biotransformación hepática y la depuración renal y de cambios en el volumen de distribución corporal, que obligan a un cuidadoso manejo posológico y, cuando es posible, a la medición de sus concentraciones plasmáticas. Otros factores que modifican la farmacocinética de los fármacos con efecto inotrópico positivo en los pacientes de alto riesgo son las alteraciones en el estado metabólico, el equilibrio hidroelectrolítico y las interacciones farmacológicas.

- ❖ **Moduladores enzimáticos** como los glucósidos cardíacos que inhiben a la ATPasa dependiente de Na<sup>+</sup> y de K<sup>+</sup>, las biperidinas, como la amrinona y la milrinona, que inhiben a la fosfodiesterasa-III, y los inhibidores de las endopeptidasas neutras, que por esta cualidad impiden el catabolismo de los péptidos natriuréticos.
- ❖ **Moduladores de receptores celulares** como los agonistas de los receptores β-adrenérgicos y los dopaminérgicos.
- ❖ **Moduladores de la sensibilidad miocárdica al Ca<sup>2+</sup>** que ejercen su función a través de un incremento de la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio.

El proceso de acoplamiento entre la excitación y la contracción del miocardio es regulado por múltiples sistemas biomoleculares, algunos de los cuales son accesibles a la intervención farmacológica. De acuerdo con el sistema de regulación contráctil en el que intervienen los fármacos con efecto inotrópico positivo, es posible clasificarlos en tres grupos: (Tabla 1)

<b>Tabla 1. FÁRMACOS CON EFECTO INOTRÓPICO POSITIVO, SEGÚN SU MECANISMO MOLECULAR DE ACCIÓN</b>	
<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Mecanismo de Acción</b>
<b><i>Moduladores de Actividad Enzimática</i></b>	<b><i>Sustrato Enzimático</i></b>
Glucósidos cardíacos	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasa
Biperidinas	Fosfodiesterasa III
Protectores de péptidos natriuréticos	Endopeptidasas neutras
<b><i>Moduladores de Receptores Celulares</i></b>	<b><i>Sistema de Receptores</i></b>
Agonistas Adrenérgicos	Receptores β
Dopaminérgicos	Receptores DA
<b><i>Moduladores de Sensibilidad al Ca<sup>2+</sup></i></b>	<b><i>Sitio de Acción</i></b>
Levosimendán	Troponina C



### 1.4.3.1. Moduladores de Actividad Enzimática

#### ➤ Glucósidos cardíacos

Glucósido cardíaco, digital y digitálicos, son esteroides glucosilados que ejercen un efecto inotrópico positivo sobre el corazón, modifican ciertas propiedades fisiológicas cardíacas y son de utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, del aleteo (flutter) auricular, de la fibrilación auricular y de la taquicardia paroxística supraventricular. (Méndez 1986)

- *Acciones farmacológicas sobre las propiedades fisiológicas de los tejidos cardíacos:*

Todos los digitálicos producen los efectos farmacológicos y tóxicos sobre el corazón, descritos en la Tabla 2; los tres primeros efectos pueden considerarse terapéuticos, los demás son tóxicos, con alguna excepción. (las iniciales AV = Aurículo-Ventricular).

**Tabla 2. EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y TÓXICOS DE LOS DIGITÁLICOS SOBRE EL CORAZÓN**

1. Aumento de la contractilidad del miocardio y reducción de la frecuencia cardíaca.
2. Prolongación del período refractario del sistema de conducción AV.
3. Acortamiento del período refractario de la aurícula y del ventrículo.
4. Depresión temprana de la excitabilidad de la aurícula y depresión tardía de la excitabilidad del ventrículo.
5. Exaltación del automatismo de los tejidos de la aurícula, del nódulo AV y del ventrículo.
6. Depresión temprana de la velocidad de conducción de la aurícula y depresión tardía de la velocidad de conducción del ventrículo.
7. Reducción de la velocidad de conducción AV y bloqueo AV.

- *Aumento de la contractilidad del miocardio y reducción de la frecuencia cardíaca*

Básicamente, este es el efecto fundamental en la Insuficiencia Cardíaca. Con el incremento de la contractilidad se acompaña una readaptación miocárdica; es decir, con un aumento de la presión intraventricular máxima y una mayor velocidad de

desarrollo de presión con acortamiento de la sístole; de ello resulta una mejoría de la función cardiaca que persiste en el tratamiento. Una vez que se corrige la insuficiencia existe una disminución de la frecuencia cardiaca; y mejoran los signos clínicos como la disnea, la oliguria, el edema y la congestión pulmonar.

Este incremento en la contractilidad que producen los digitálicos (efecto inotrópico positivo) se debe a la interacción con la fracción alfa de la molécula de ATPasa dependiente de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  provocando su inhibición; mientras que otros inhibidores de ATPasa como el ácido etacrínico no ejercen efecto inotrópico por interaccionar con otra fracción de la molécula de ATPasa (Robinson et al., 1977).

Dicha interacción provoca un aumento de trabajo del corazón y se acompaña de una mayor eficiencia cardiaca, considerada ésta como la relación entre el trabajo y el consumo de oxígeno (Figura 9).

Las concentraciones terapéuticas de digitálicos no alteran el metabolismo intermedio, ni los niveles de adenosintrifosfato (ATP), ni los de fosfocreatinina.

El mecanismo de acción del efecto inotrópico positivo de los digitálicos, se relaciona con tres procesos:

1. Inhibición de la adenosín trifosfatasa dependiente de sodio y de potasio (ATPasa  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ) en el sarcolema, que produce como consecuencia un incremento en la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  en la diástole. Para contrarrestar la acumulación de este ión se activa el intercambiador sarcolémico de  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  que expulsa  $\text{Na}^+$  de la célula a cambio de introducir el  $\text{Ca}^{2+}$  aumentando su disponibilidad en la unión actino-miosina, y de manera secundaria la fuerza contráctil (Figura 7).
2. Incremento en la intensidad de la corriente lenta de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula durante la fase 2 del potencial de acción (véase adelante la sección de Fases del Potencial de Acción).
3. Aumento de la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de depósitos intracelulares durante el acoplamiento excitación-contracción.

Estas acciones originan un aumento de la cantidad de  $\text{Ca}^{2+}$  que se pone a

disposición de las proteínas contráctiles en cada proceso excitador.

La contracción del músculo estriado se lleva a cabo por la interacción entre las proteínas miofibrilares (actina y miosina); siendo ésta reacción disparada por el calcio ionizado ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y por la energía que se deriva del trifosfato de adenosina (ATP). La concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular determina el grado de división del ATP, y por lo tanto el grado del desarrollo de la tensión.

Para que se lleve a cabo la contracción, además de la presencia de ATP y  $\text{Ca}^{2+}$  son necesarias las proteínas troponina y tropomiosina; las cuales se encuentran normalmente en el músculo estriado y forman un complejo el cual sensibiliza la actomiosina al  $\text{Ca}^{2+}$ . Cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  está ausente o su concentración cae a un nivel crítico, el complejo troponina-tropomiosina inhibe la interacción entre la actina y miosina (necesaria para la contracción muscular), y también la asociada activación de la enzima ATPasa; y cuando dicha concentración excede el nivel crítico ( $10^{-5}$  M y  $10^{-7}$  M), se suprime el efecto inhibitorio del complejo troponina-tropomiosina con la unión del  $\text{Ca}^{2+}$  en su fracción troponina, provocando la separación de dicho complejo y la consiguiente interacción entre actina y miosina con la asociada activación de la enzima ATPasa puede ocurrir; y si los glucósidos cardíacos aumentan la disponibilidad de dicho ión, se produce el efecto inotrópico positivo.

El desarrollo de la tensión en respuesta a la excitación implica un desplazamiento de  $\text{Ca}^{2+}$  del medio extracelular hacia el intracelular, y también desde los sitios localizados superficialmente; así como el retículo sarcoplásmico y sus extensiones especializadas que son sitios de almacenaje del  $\text{Ca}^{2+}$ , lo libera durante dicho proceso de excitación.

Al finalizar los potenciales de acción, se cierran los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y el retículo sarcoplásmico recupera éste ión utilizando la bomba de transporte activo de  $\text{Ca}^{2+}$  donde es almacenado en grandes cantidades mediante una proteína fijadora de  $\text{Ca}^{2+}$ , y con la consiguiente disminución de éste ión en el medio citoplasmático, los complejos troponina-tropomiosina cubren los sitios de unión y la fibra se relaja.

Cambios en la concentración de calcio acumulado en los sitios situados

superficialmente se equiparan a los cambios en la tensión desarrollada. La cantidad de este ión almacenado en estos sitios intracelulares pero superficialmente depende del equilibrio entre  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  extracelular, de la transferencia de carga transportada por  $\text{Ca}^{2+}$  durante las despolarizaciones anteriores y de la tasa de flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  (Winifred et al., 1970).

En cuanto a otros efectos hemodinámicos, se ha considerado que los digitálicos no afectan la presión arterial del paciente con insuficiente cardiaca.

Desde el punto de vista electrofisiológico producen prolongación del período refractario del nódulo A-V, especialmente por aumento del tono vagal.

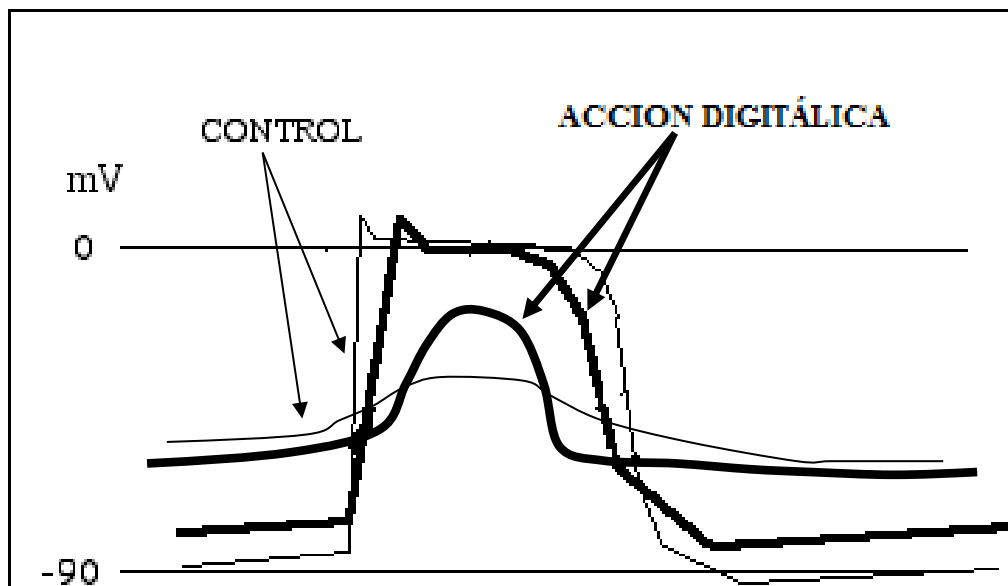


Figura 9. Efecto de los digitálicos sobre el Ppotencial de acción y sobre la fuerza de contracción, cuya curva es pronunciada y corta; lo que corresponde a un efecto inotrópico positivo.

(Modificado de: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/cuarto/integrado4/cardio4/Cardio13.html>)

Además, el aumento del  $\text{Na}^+$  intracelular puede producir cambios en el potencial de reposo, en la excitabilidad y en la velocidad de conducción de las fibras cardíacas, fenómenos que explican los efectos benéficos y tóxicos de estas drogas. (Figura 9).

- En niveles terapéuticos habituales, los digitálicos no afectan en forma significativa

el potencial de membrana.

- En concentraciones mayores, la droga puede producir cambios leves a moderados del potencial de reposo, los que se acompañan de una velocidad de ascenso más lenta de la fase 0 y de disminución de la velocidad de conducción. Asimismo, el potencial de reposo menos negativo explica aumentos del automatismo y de la excitabilidad. Los cambios en la velocidad de conducción facilitan la presencia de arritmias por re-entrada de impulsos.
- En niveles tóxicos, el potencial de reposo puede estar importantemente alterado, con potenciales de acción insuficientes para producir una despolarización completa.

### **Efectos terapéuticos de los glucósidos cardiacos:**

Los principales efectos terapéuticos de los glucósidos cardiacos dependen de sus acciones sobre las propiedades fisiológicas del corazón, descritas abajo:

- Aumento de la fuerza de contracción del miocardio. Esta acción es la que determina su indicación en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.
- Prolongación del periodo refractario del sistema de conducción auriculoventricular. Esta acción resulta de la estimulación que producen los digitálicos sobre los núcleos vagales que se encuentran en el piso del IV ventrículo en el bulbo raquídeo. Este efecto da lugar a un aumento en la capacidad filtrante del nódulo aurículo-ventricular (AV) ante impulsos de alta frecuencia provenientes de las aurículas y puede agregarse a la de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos. Ello explica la administración de digitálicos, solos o asociados al bloqueo  $\beta$ -adrenérgico, para reducir la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular y en el flutter (aleteo) auricular crónicos.

#### **➤ Biperidinas: amrinona y milrinona**

Su mecanismo de acción consiste en la acumulación intracelular de adenosinmonofosfato (AMPc), que resulta de la inhibición de la isoforma III de la

enzima fosfodiesterasa (FDE-III).

El AMPc producido a partir de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, induce un cambio conformacional en la proteincinasa A (PKA) que fosforila varios sustratos, entre ellos las proteínas contráctiles, dando lugar a un efecto inotrópico positivo.

Otro destino del AMPc consiste en su degradación e inactivación hacia 5'-AMP por la Fosfodiesterasa-III (FDEIII). La inhibición de esta enzima al impedir que se degrade AMPc, incrementa la contractilidad.

Otras acciones resultantes de la protección del AMPc por los inhibidores de la FDE-III son: a) la fosforilación de los canales de  $Ca^{2+}$  tipo L, con incremento en la corriente de entrada de este ión durante la fase 2 del potencial de acción; b) el aumento de sensibilidad de la maquinaria contráctil en presencia de  $Ca^{2+}$ ; c) el bloqueo de receptores purinérgicos, y d) el incremento de las concentraciones de catecolaminas por interferencia de su recaptura neuronal y por estimulación de su exocitosis.

#### ➤ **Natriuréticos**

Son sustancias endógenas (adrenomedulina), péptido natriurético B y péptido natriurético auricular; con propiedades natriuréticas, diuréticas, vasodilatadoras y supresoras de la secreción de renina y de aldosterona.

Por ejemplo, la adrenomedulina produce un efecto inotrópico positivo estimulando la liberación de  $Ca^{2+}$  del sistema retículo sarcoplásmico, favorece el paso de  $Ca^{2+}$  por los canales de tipo L del sarcolema y estimula la actividad de la proteincinasa C (PKC).

### **1.4.3.2. Moduladores de Receptores Celulares**

#### ➤ **Agonistas adrenérgicos -Aminas adrenérgicas**

Estos moduladores son fármacos naturales o de síntesis que producen un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio, mediante la interacción con receptores moleculares de mediadores neurohumorales endócrinos, autócrinos o parácrinos.

El sistema nervioso autónomo que participa en la regulación de la función de bombeo del corazón, comprende desde el área hemodinámica hasta la estimulación de las

células cardiacas a través de receptores específicos para la Adrenalina y Noradrenalina. El sistema de receptores adrenérgicos principalmente involucrados en la acción inotrópica positiva de estas aminas adrenérgicas es el de los receptores  $\beta_1$  sin descartar por completo a los receptores tipo  $\alpha$ .

La combinación de estas aminas con los receptores  $\beta$ -adrenérgicos provoca reacciones químicas en la membrana celular y en el interior de la célula. Una vez que la noradrenalina o la adrenalina se acoplan a éste receptor  $\beta$ -adrenérgico de la membrana, da lugar a dos acciones principales:

Primero, se estimula la enzima adenililciclase, que actúa sobre el ATP para convertirlo en AMPc, que al aumentar sus niveles intracelulares, la PKA fosforila a las proteínas contráctiles produciendo un efecto inotrópico positivo, como se mencionó anteriormente.

El segundo efecto, consecuencia del acoplamiento entre las aminas adrenérgicas y el receptor  $\beta$ , es la apertura de los canales de membrana de  $\text{Ca}^{2+}$  que permiten igualmente una corriente de entrada de este ión hacia el sistema de acoplamiento de excitación de la contracción celular cardiaca.

Para que se estimulen las enzimas y la corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  como consecuencia del acoplamiento entre el mediador químico adrenérgico y el receptor  $\beta$ -adrenérgico, es fundamental la participación de proteínas reguladoras en la membrana celular, denominadas Proteínas  $G_s$ ; las cuales tienen tres fracciones ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), la más importante es la fracción  $\alpha$ ; sin la participación de esta proteína reguladora, no es posible la estimulación de la contractilidad cardiaca. Asimismo, la estimulación de los canales de membrana de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo L requiere la participación de otra proteína reguladora conocida como RGS (proteína reguladora de señales dependientes de proteína G), la cual provoca aumento de la permeabilidad de estos canales que conducen la corriente lenta de entrada. Posterior a esta regulación proteica, se activa la enzima adenililciclase, que facilita la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  por el retículo endoplásmico y la entrada de iones  $\text{Ca}^{2+}$ , que en conjunto se origina un efecto inotrópico positivo.

Además del aumento en la fuerza de contracción del corazón, la estimulación de los

receptores adrenérgicos produce un importante incremento en la frecuencia cardiaca, con un componente arritmogénico, un incremento en el consumo de oxígeno y una vasoconstricción generalizada que se opone a la función de bomba del corazón.

Un modulador muy importante en biología es la calmodulina (CaM) que es una proteína ácida intracelular, de bajo peso molecular y termoestable que se localiza principalmente en el cerebro y el corazón, siendo uno de los reguladores en la transducción de la señal de calcio en la célula. Actúa como receptor para  $Ca^{2+}$ , gracias a que presenta cuatro sitios de unión al ion Ca con una alta afinidad, pero siempre de forma reversible. Ésta se asocia a multitud de proteínas diferentes y en su estado de unión al ion Ca modula sus actividades, por ejemplo se encarga de regular una gran variedad de enzimas.

La calmodulina realiza un papel muy importante en el metabolismo energético pues, ligada a la fosforilasa quinasa, activa la glucólisis. Por otra parte, es importante destacar que presenta una estructura similar a la troponina C (70% de similitud) lo cual le permite la sincronización de la contracción muscular.

La CaM media procesos inflamatorios, metabólicos, la contracción de músculo liso (vasoconstricción de las arterias), el movimiento intracelular, la memoria a corto y a largo plazo, el crecimiento de células nerviosas y las respuestas inmunes. Ésta es expresada en multitud de tipos de células, presentando ubicaciones distintas entre las que se incluye el citoplasma, en el interior de los orgánulos o en las membranas que los recubren.

Muchas de estas proteínas son incapaces de unirse con el calcio por sí mismas por lo que llevan incorporadas un sensor de calcio y un transductor de señal. Para unirse al calcio sufren un cambio conformacional, lo que permite conseguir una serie de proteínas específicas.

Estas modificaciones son post transduccionales como la fosforilación, acetilación, y la metilación. Asimismo, para ejercer su función reguladora la CaM interactúa con un amplio rango de enzimas y componentes del citoesqueleto disparando respuestas bioquímicas altamente específicas que se ejercen a través de



las proteínas a las cuales une y que se conocen con el nombre de proteínas de unión a la calmodulina (PUCaMs). (Stevens, 1983; Chin y Means, 2000).

### ➤ **Dopaminérgicos**

La dopamina, precursor de la noradrenalina en la síntesis biológica, es también una catecolamina. Existen receptores específicos a esta sustancia en el corazón, pero su función sobre la contractilidad es débil y poco conocida; sin embargo, se sabe que estimula los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el corazón y produce un efecto inotrópico positivo, sin acompañarse del acentuado incremento en las resistencias periféricas que provocan la adrenalina y la noradrenalina, ya que en los vasos predomina la estimulación de los receptores dopaminérgicos. La dopamina y la dobutamina actúan sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ . Ambas sustancias incrementan el ritmo cardíaco pero la dobutamina lo eleva en mayor proporción, y la dopamina incrementa la frecuencia cardíaca de la actividad extrasistólica.

### **1.4.3.3 - Moduladores de sensibilidad miocárdica al Calcio**

Un estiramiento de las fibras miocárdicas induce la activación de canales iónicos inespecíficos en el sarcolema, por donde se producen corrientes de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y de  $\text{Na}^+$ , las cuales, directamente o mediante la liberación de pulsos de  $\text{Ca}^{2+}$  a partir del sistema reticulosarcoplásmico, se traducen en un efecto inotrópico positivo.

### ➤ **Levosimendán**

Este compuesto tiene un efecto sensibilizador de la TnC al  $\text{Ca}^{2+}$  en forma dependiente de la concentración de este ion, de manera que la sensibilización sólo opera durante la sístole. El levosimendán también induce vasodilatación, sobre todo venosa, por activación de canales de  $\text{K}^+$  dependientes de ATP.

## 1.5 MOLÉCULAS TRANSPORTADORAS

Existen varios transportadores en todos los componentes de la membrana celular, especialmente en las caveolas que pueden translocar además de iones, otras moléculas importantes como azúcares, ácidos nucleicos y aminoácidos (Simionescu, 1994). El paso de iones y moléculas específicos es facilitado por moléculas portadoras debido a la necesidad de regular el contenido interior de la célula y moléculas grandes.

- Los portadores independientes de energía son transportadores, si transportan un tipo de ión o molécula en una dirección; o cotransportadores, si transportan dos o más iones o moléculas; o antiportadores, si intercambian uno o más iones o moléculas por uno o más iones o moléculas diferentes.
- Los portadores dependientes de energía son llamados bombas y son enzimas orientadas generalmente en forma unidireccional.

Las moléculas portadoras pueden ser activadas e inactivadas por fármacos, ejemplo de esto es la inhibición de la ATPasa dependiente de sodio y potasio que producen los digitálicos. La típica bomba de membrana es la adenosina trifosfatasa (ATPasa) de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Regula los niveles intracelulares de éstos iones. La acción tóxica de los digitálicos provoca acumulación de  $\text{Na}^+$  intracelular y la correspondiente pérdida de  $\text{K}^+$  (Figura 10). Una vez que el  $\text{Na}^+$  empieza a acumularse a consecuencia de los potenciales de acción, la ATPasa dependiente de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  transfiere iones  $\text{Na}^+$  a través de la membrana hacia el líquido extracelular en intercambio por iones  $\text{K}^+$  del líquido extracelular, en una proporción de tres iones  $\text{Na}^+$  por dos iones  $\text{K}^+$ . La energía para este tipo de transporte iónico es suministrada por la hidrólisis del ATP, su inhibición por los digitálicos reduce el aporte del ATP hacia la bomba.

## TRANSPORTE ACTIVO

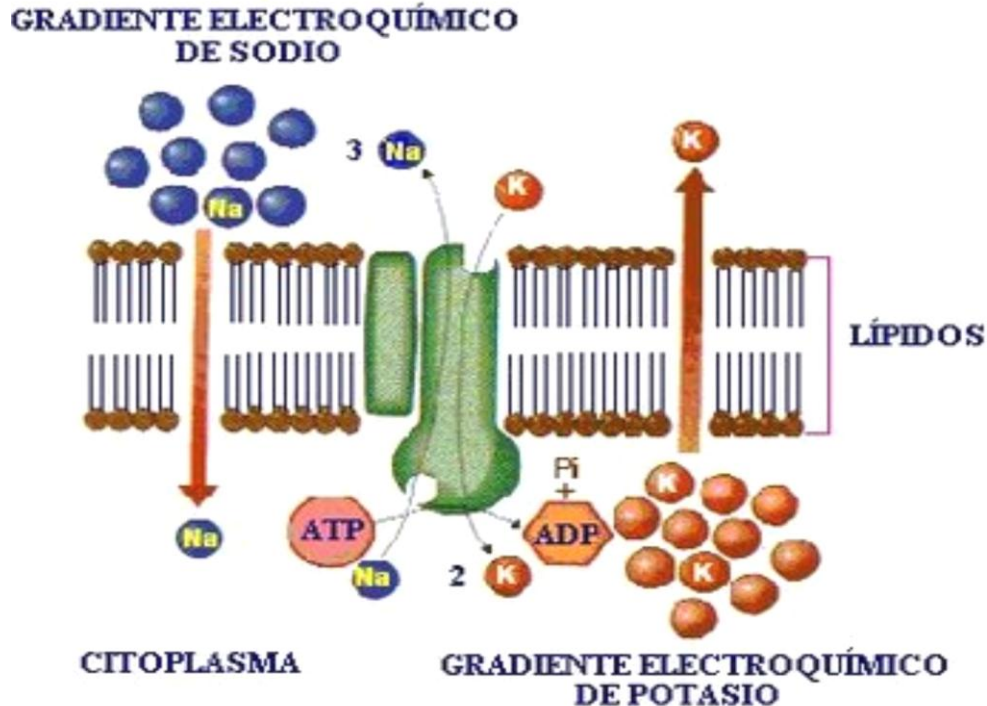


Figura 10. Transporte Activo. Bomba de Sodio/Potasio. Los que son portadores independientes de energía (que no son enzimas) pueden transportar, cotransportar e intercambiar; por ejemplo, el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  que normalmente desplaza  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el exterior de la célula en intercambio por  $\text{Na}^+$  (tres  $\text{Na}^+$  por un  $\text{Ca}^{2+}$ ).

(Modificado de: <http://neurociencia.blogspot.mx/2010/03/membranas-y-transporte-activo.html>)

## 2 - ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS CÉLULAS CARDÍACAS

El conocimiento referido en párrafos anteriores ha dado lugar a la teoría iónica de las células excitables de Hodgkin y Huxley (1952). Como se mencionó anteriormente, las células cardíacas, como los otros tejidos excitables, tienen una composición iónica intracelular que difiere de la extracelular. La concentración de iones potasio  $\text{K}^+$  en el interior de la célula es 30 veces mayor que en el exterior; y en contraste, la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  es 30 veces menor. Existe una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana celular, debido a que la membrana de las células excitables es más permeable al potasio que al sodio, en condiciones de reposo; y los

iones de potasio pueden salir de la célula con más facilidad que entrar los iones de sodio. Por ello, el potencial membranar intracelular es de - 90 mV. Ante la presencia de un estímulo, las propiedades fisicoquímicas de la membrana se alteran con un aumento de su permeabilidad al sodio. Debido a que éste ion de sodio se encuentra con mayor concentración en el exterior de la célula (se dice que existe un gradiente electroquímico), y al aumentar la permeabilidad de la membrana, el sodio se dirige masivamente hacia el interior de la célula. Esta afluencia de cargas positivas invierte el potencial de membrana.

Los distintos tipos de células cardíacas tienen potenciales de acción característicos, como se verá más adelante.

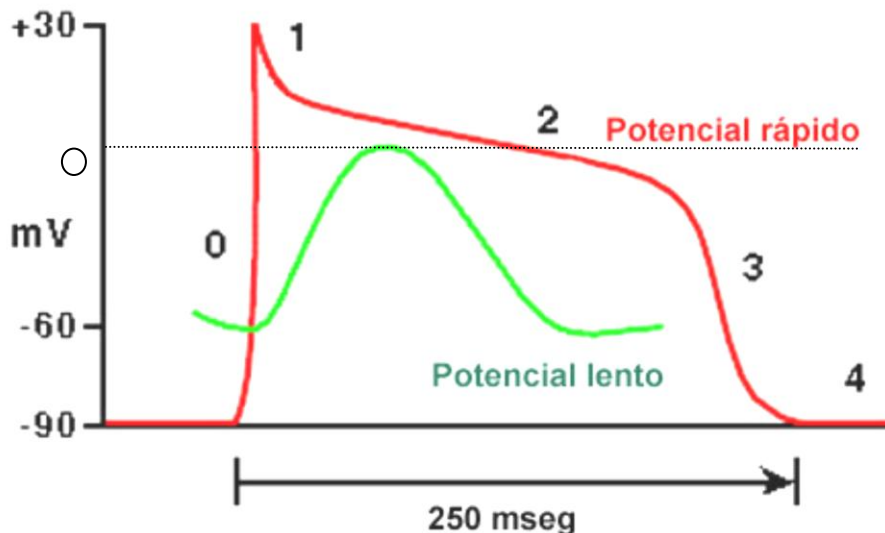


Figura 11. Potencial de Acción Rápido y Lento. Cambios registrados en el osciloscopio desde la llegada del estímulo hasta la vuelta al estado de reposo.  
(Modificado de: <http://www.iqb.es/cardio/fisiologia/fisio01.htm#1>)

En condiciones basales, el voltaje registrado es de - 90 mV y se mantiene estable hasta que un estímulo llega a la célula. Al haber un cambio súbito de permeabilidad de la membrana ante dicho estímulo, con la entrada masiva de iones

sodio en la célula, se refleja en aumento muy rápido del voltaje a + 30 mV (fase 0 o fase de excitación). Después del período de excitación, hay un período de duración variable durante el cual el potencial es prácticamente 0 (meseta del potencial o fase 2). En seguida, se produce otro cambio de la permeabilidad de la membrana que es al ion potasio, el cual sale rápidamente de la célula, restaurándose el potencial a los niveles anteriores a la llegada del estímulo (fase de repolarización o fase 3). Sigue un período estable de reposo, hasta la llegada de un nuevo estímulo (fase 4). Los cambios registrados en el osciloscopio desde la llegada del estímulo hasta la vuelta al estado de reposo reciben el nombre de potencial de acción (Cardona et al, 2008), (Figura 11).

## **2.1 NODO SINUSAL O MARCAPASOS**

Pequeño nódulo, situado en la aurícula derecha, bajo la desembocadura de la vena cava. El registro intracelular de los potenciales de las células de este nódulo muestra dos importantes características:

- Ausencia de fase de reposo: después de la repolarización en la fase 4, el potencial de membrana no se mantiene estable, sino que se despolariza lentamente, hasta que al llegar a los - 60 mV, comienza espontáneamente una nueva fase de excitación.
- Baja velocidad en la fase de excitación: la entrada masiva de sodio en el interior de la célula no es tan rápida ni tan intensa como en las demás células cardiacas. Debido a que el nivel de despolarización de -60 a -40 mV los canales de calcio se activan, la corriente predominante de despolarización resulta de la entrada de los iones de calcio. La fase de despolarización se instaura lentamente (el cambio de potencial tiene una velocidad de 1-2 v/seg en contraste con los 100-200 v/seg en otras células).

Este comportamiento explica el automatismo de las células del marcapasos. No necesitan un estímulo para provocar el cambio de la permeabilidad iónica de la membrana. La frecuencia con la que se producen éstos potenciales de marcapaso se establece a un ritmo de 60 a 100 por minuto.

Las células marcapasos están alojadas en el nodo sinusal, algunas áreas

específicas de las aurículas, sistema de His-Purkinje y en el nodo atrioventricular. A diferencia de lo que ocurre en las restantes células cardíacas, en las que la fase 4 del ciclo del potencial de acción se sitúa hacia los -90 mV y es constante hasta la llegada de un estímulo.

La despolarización generada en el nodo sinusal es de conducción lenta. Sin embargo, las células auriculares excitadas por estos potenciales lentos, ya lo hacen con potenciales de acción rápidos.

Los estímulos generados en el nodo sinusal pasan a través de los nódulos intermedios de las aurículas al nodo auriculo-ventricular al mismo tiempo que excitan las fibras auriculares (Hoffman y Cranefield, 1960).

## **2.2 NODO AURÍCULO-VENTRICULAR**

Los potenciales de acción registrados en estas fibras son muy parecidas a las que se presentan en el nodo sinusal; por esta razón la velocidad de propagación de impulsos a través del nodo A-V es muy lenta, lo que determina un intervalo entre la activación auricular y la activación ventricular. A este intervalo se le denomina en electrocardiografía Intervalo P-R (la onda P corresponde al proceso de activación eléctrica auricular y el complejo qRs al proceso de activación ventricular).

## **2.3 SISTEMA DE HIS-PURKINJE**

Los potenciales de acción en este sistema de conducción tienen tres propiedades importantes:

- La velocidad de elevación del potencial es muy grande (entre 100 y 200 v/seg) y por tanto la conducción es muy rápida (3–10 m/seg).
- La duración del potencial de acción es muy grande.
- Bajo condiciones adecuadas, estos grupos de fibras pueden desarrollar una despolarización espontánea en la fase 4 y llegar a ser un marcapasos automático.

Las demás células cardíacas muestran potenciales de acción intermedios entre los de nodo sinusal y las fibras de Purkinje (Figura 12).

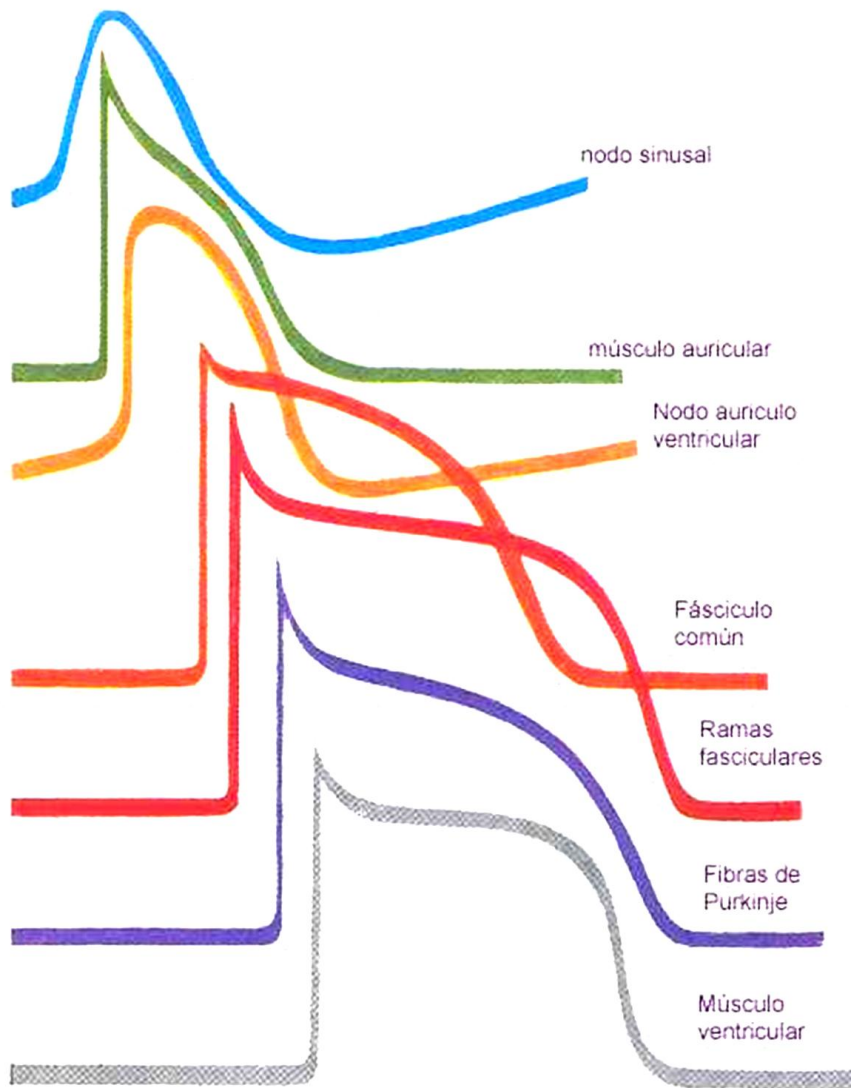


Figura 12. Registros de Potencial de Acción de las diferentes células cardiacas.  
 (Modificado de: <http://www.iqb.es/cardio/fisiologia/fisio01.htm#1>)

Existe un cierto retardo entre el estímulo eléctrico y la respuesta contráctil de las fibras musculares. La tensión muscular máxima tiene lugar al final de la repolarización, siguiendo rápidamente la relajación (Figura 13).

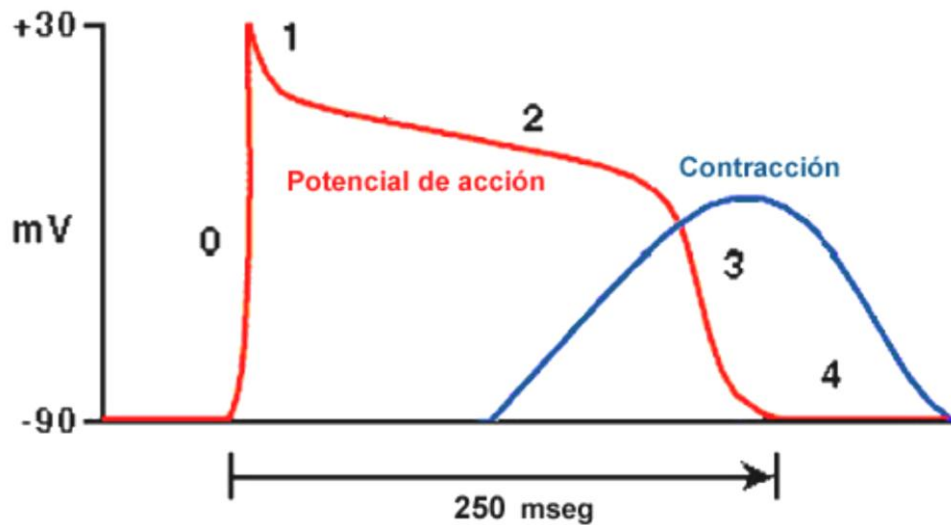


Figura 13. Retardo entre un estímulo eléctrico y respuesta contráctil. Fase 0 o Fase de excitación (entrada masiva de iones sodio por la activación de canales rápidos. Fase 1 o Repolarización temprana (inactivación de la corriente de sodio y activación de corrientes transitorias de potasio hacia fuera y cloro hacia adentro). Fase 2 o Fase de Meseta (corriente lenta de ingreso de calcio, que activa la liberación de calcio del Retículo Sarcoplásmico originando el acoplamiento electromecánico). Fase 3 o Fase de Repolarización rápida (activación de canales de potasio, permitiendo corriente hacia afuera de la célula. Fase 4 o Reposo eléctrico, salida activa de sodio y recuperación del potasio que salió de la célula por la bomba sodio potasio.

(Modificado de: <http://www.iqb.es/cardio/fisiologia/fisio01.htm#1>)

## 2.4 POTENCIALES RÁPIDOS Y POTENCIALES LENTOS

La despolarización de la membrana de las células cardíacas depende de la naturaleza de las células (Figura 14). En el nodo sinusal y en el nodo auriculo-ventricular, esta fase del potencial de acción es lenta mientras que en las células del sistema His-Purkinje es muy rápida. Esto se debe a la diferente permeabilidad de las membranas a los iones, permeabilidad condicionada, a su vez, por la presencia de los canales iónicos y su dependencia de voltaje.

*Los potenciales rápidos* se encuentran en las células ventriculares y en las del sistema His-Purkinje. Se caracterizan por:

- Un rápido desarrollo de la fase de despolarización con una velocidad de 100 - 200 v/seg. Estos potenciales se propagan muy rápidamente. Esta respuesta rápida se debe a la presencia de canales de sodio operados por voltaje que



permiten una rápida entrada de sodio cuando se abren.

- Un potencial de acción de unos 110-120 mV (el potencial intracelular pasa de -90 mV a +20 mV).
- El potencial de reposo se mantiene en los -90 mV hasta la llegada de un nuevo estímulo.
- Se requiere una despolarización mínima de -70 mV para que los canales de sodio se activen.

TEJIDO	Trazado osciloscópico	TIPO DE RESPUESTA	POTENCIAL UMBRAL (mv)	VELOCIDAD DE CONDUCCION (m/s)	CAMBIO DE VOLTAGE (voltios/s)	DURACION (s)
Nodo sinusal		lenta	- 60	< 0.05	1-2	100-300
músculo auricular		alta	- 90	1	100-200	100-300
Nodo A-V		lenta	- 60	< 0.05	5	100-300
His-Purkinje		alta	- 95	3	500-1000	300-500
ventrículo		alta	- 90	1	100-500	100-200

Figura 14. Registros de Potenciales de Acción Rápidos y Lentos de las diferentes estructuras cardíacas. (Modificado de: <http://www.iqb.es/cardio/fisiologia/fisio01.htm#1>).

Los potenciales lentos se localizan en las células del nodo sinusal y el nodo aurículo ventricular, y están dados por un corriente especial conocida como  $I_f$ .

Se caracterizan por:

- El potencial de reposo es menos negativo (-50 a -60 mV), de manera que la amplitud del potencial es menor.

- La velocidad de despolarización es mucho menor, del orden de 1 a 10 v/seg y la propagación lenta.
- La activación de los canales lentos tiene lugar con un potencial transmembrana de -40 mV (Figura 15).

Los estudios recientes con Ivabradina, agente útil en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (antianginoso) reductor de la frecuencia cardiaca, que inhibe la corriente  $I_f$  (Inward Funny Current) moduladora primaria de la despolarización diastólica espontánea en el Nodo Sinusal (corriente de marcapaso); efecto descrito por DiFrancesco (2006) en pacientes con enfermedad coronaria estable o angina de pecho y diabetes mellitus (DM). Se observó que la farmacocinética de este fármaco no difirió en los pacientes con o sin DM; finalmente hubo una disminución de la frecuencia cardiaca, con reducción del consumo de oxígeno. Se concluyó que Ivabradina es una droga efectiva para la prevención de angina de pecho en pacientes con DM y no está asociada con efectos adversos en el metabolismo de la glucosa. Ivabradina representa una alternativa importante para los  $\beta$ -bloqueadores en pacientes con angina de pecho estable y diabetes mellitus. Este resultado fue descrito por Borer y Tardif en 2010.

Otra aplicación de estos nuevos conocimientos es el uso de la Ivabradina en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos explican su utilidad en patologías cardiacas muy importantes por su elevada incidencia a nivel mundial. Para ello, fue diseñado el tratamiento para insuficiencia cardiaca sistólica con el Inhibidor de la corriente  $I_f$  Ivabradina (Estudio SHIFT). Los resultados corroboraron la disminución de la frecuencia cardiaca con Ivabradina para mejorar los resultados clínicos en la insuficiencia cardíaca; asimismo, confirmaron el importante papel de la frecuencia cardiaca en el trastorno fisiopatológico. Este hallazgo fue descrito por Swedberg et al. (2010).

## **2.5 PERIODOS REFRACTARIOS**

Son los tiempos del ciclo de excitación de una célula cardíaca durante los cuales un nuevo estímulo no produce ninguna respuesta por no haberse completado los ciclos de

apertura/cierre de las puertas de los canales (Figura 15). Esto ocurre durante las fases 0, 1, 2 y parte de la 3 del potencial de acción y explica por qué no puede haber una nueva activación hasta que la membrana celular no se ha recuperado del estímulo anterior. Por la misma razón, las fibras cardiacas no pueden tetanizarse.

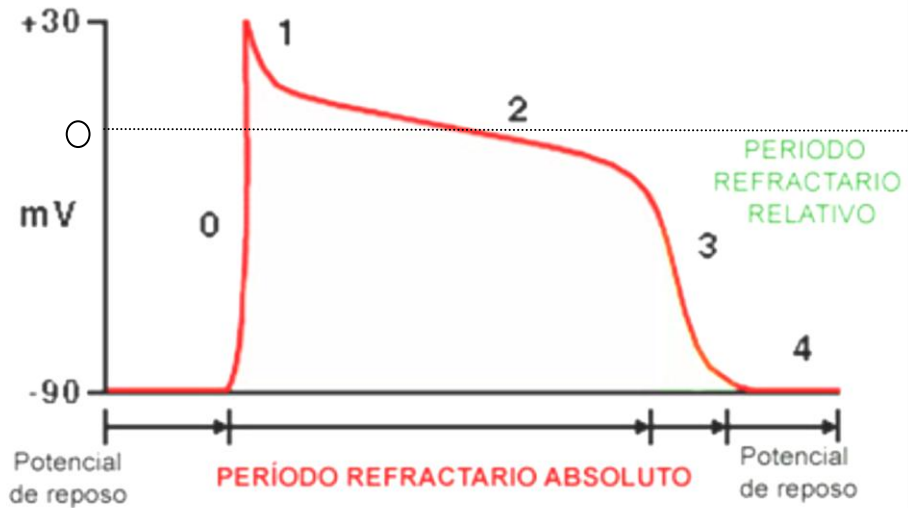


Figura 15. Período Refractario Absoluto (durante fase 0,1,2,3) y Relativo (final de la fase de repolarización o fase 3). Fase 0 o Fase de excitación (entrada masiva de iones sodio). Fase 1 o Repolarización temprana. Fase 2 o Fase de Meseta (corriente lenta de ingreso de calcio). Fase 3 o Fase de Repolarización rápida (activación de canales de potasio). Fase 4 o Reposo eléctrico (recuperación del potasio). (Modificado de: <http://www.iqb.es/cardio/fisiologia/fisio01.htm#1>)

Además del período refractario absoluto, existe el período refractario relativo, al final de la fase de repolarización, durante el cual sí es posible despolarizar nuevamente la célula siempre y cuando el estímulo sea lo suficientemente intenso. Como es lógico, la duración de los períodos refractarios está directamente relacionada con la duración del ciclo de excitación. Esta relación permite explicar el fenómeno de Ashman: la súbita prolongación de la duración de un ciclo prolonga el período refractario para el siguiente impulso produciéndose una reducción en la velocidad de conducción en esta área.

Los periodos refractarios sin embargo, no son solo afectados por la frecuencia de la estimulación sino también por factores que influyen sobre el medio iónico, fármacos y estados patológicos como la isquemia o la hipoxia.

## CONCLUSIONES

La medicina es una ciencia en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos.

El estudio de los efectos de los fármacos sobre los sistemas vivos o sobre sus componentes íntimamente relacionados, como células, receptores transmembrana, membranas o enzimas; desde la interacción molecular de éstos hasta su efecto sobre las poblaciones, ha sido de gran importancia para la Farmacología cardiaca y de todos los sistemas del organismo, ya que los hallazgos que se obtienen a partir de estos estudios son de gran ayuda para la creación de nuevos fármacos y para el tratamiento de numerosas enfermedades. Con los hallazgos que se han logrado en el campo de la investigación molecular, de fármacos y su interacción con los canales iónicos de células cardiacas, se puede comprender mejor su mecanismo de acción, para que los fármacos puedan ser aplicados durante eventos de anomalías cardiacas; esto a su vez, conlleva a los farmacólogos investigadores a invertir tiempo y esfuerzo para conseguir esa acción selectiva.

Con los avances en el conocimiento de la composición química y acción de los elementos de la membrana de las células cardiacas y moléculas que interaccionan con ella en condiciones fisiológicas y patológicas, el desarrollo de los medicamentos basado en la determinación de los cambios anormales, tanto bioquímicos como celulares que causan las enfermedades, se han diseñado compuestos que puedan prevenir o corregir estas anomalías de una forma específica; así, un compuesto puede ser perfeccionado en su selectividad respecto a su diana, potencia, afinidad con el receptor y eficacia terapéutica con el fin de que sea efectivo a dosis bajas, incluso en aquellas enfermedades difíciles de tratar; así como en su posibilidad de absorción a través de la pared intestinal y el grado de estabilidad en los tejidos y líquidos del organismo.

En los últimos años se descubrió que muchas funciones celulares están moduladas por la internalización de los receptores acoplados a proteína G de la membrana plasmática o por receptores de este tipo ubicados en el núcleo. La

activación de estos últimos por ligandos endógenos (por ejemplo, prostaglandinas) motiva enorme interés biológico y terapéutico.

Los estudios que se han realizado sobre la inhibición enzimática, son de gran importancia fisiológica para la aplicación terapéutica en la insuficiencia cardiaca debido al efecto inotrópico positivo que causa en pacientes con este padecimiento; de ahí que el estudio del mecanismo de acción de los inhibidores enzimáticos sea uno de los más relevantes.

Asimismo, la investigación sobre los mecanismos de acción de los canales iónicos, los sistemas enzimáticos, los sistemas de receptores celulares y las proteínas contráctiles, es sobresaliente para la inclusión de nuevos fármacos o para dar lugar a otros mecanismos de intervención farmacológica; por lo que se ha propuesto una clasificación de fármacos con efecto inotrópico positivo sobre la base del sistema fisiológico de regulación contráctil.

Programas internacionales de investigación clínica en insuficiencia cardiaca han dado lugar a diferentes opiniones sobre la aplicabilidad de los agentes con efecto inotrópico positivo así como la terapéutica, sobre todo a largo plazo; como es el caso de los glucósidos cardiacos que siguen siendo útiles aunque sean de elección secundaria debido a la utilidad de otros grupos de fármacos: diuréticos, moduladores neurohormonales y vasodilatadores.

El proceso evolutivo de los objetivos terapéuticos ha tenido una mejor definición sobre los cambios estructurales, neuro humorales y funcionales por los que transita el corazón cuando cae en insuficiencia; lo que ha permitido el diseño de nuevas modalidades terapéuticas. Esta tendencia actual de los tratamientos de alteraciones cardiacas con fármacos diferentes que ejercen un efecto inotrópico positivo, indudablemente conducen a tomar la decisión terapéutica potencialmente preferible, con el objetivo de optimizar el tratamiento farmacológico.

Por otro lado los bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos; son fármacos que bloquean el efecto de la adrenalina y sustancias afines sobre los vasos sanguíneos, y provocan que la resistencia al paso de sangre disminuya, y por

consiguiente, la presión arterial desciende. Su mecanismo de acción ofrece beneficios extras para pacientes que sufren de hipertensión y tienen riesgo de sufrir alguna enfermedad de componente vascular o cardíaco (tales como angina de pecho, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca).

De igual forma acontece con los bloqueadores de los canales de calcio o calcio-antagonistas; que inhiben la contracción del músculo liso en la pared de los vasos sanguíneos, controlada por el ion calcio. Disminuyen la resistencia vascular en forma similar a los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos; por lo que son usados ampliamente en el tratamiento de hipertensión arterial y arritmias cardíacas.

A pesar de los avances conseguidos, hoy en día la investigación farmacológica se enfrenta a la ardua tarea de encontrar nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades que aún plantean riesgos sanitarios importantes para la sociedad, partiendo de la interacción que ejercen diversos fármacos con los canales iónicos. Particularmente Los resultados logrados a través del tiempo, son un estímulo para la investigación farmacológica; así también, la comprensión de los mecanismos y limitaciones de los fármacos constituye para los investigadores, los conocimientos terapéuticos y toxicológicos; para que finalmente, sigan desarrollando nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardíacas.

## REFERENCIAS

- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J. 1994. Molecular biology of the cell. New York: Garland, 523–547.
- Berger J, Moller DE. 2002. The Mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 53, 409-435.
- Borer JS, Tardif JC. 2010. Efficacy of Ivabradine, a selective  $I_f$  inhibitor, in patients with chronic stable Angina Pectoris and Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 105, 29-35.
- Brittsan AG, Kranias EG. 2000. Phospholamban and cardiac contractile function. *J Mol Cell Cardiol.* 32, 2131-2139.
- Cardona K, Saiz J, Loma JM, Puerto G, Suárez C. 2008. Electric Activity Model of Cardiac Cells. *Rev Fac Ing Univ Antioquia* N° 46, 80-89.
- Cesare P, Moriondo A, Vellani V, McNaughton PA. 1999. Ion channels gated by heat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96, 7658–7663.
- Chin D, Means AR. 2000. "Calmodulin: a prototypical calcium sensor". *Trends Cell Biol.* 10, 322–328.
- DiFrancesco D. 2006. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol. Rev.* 53, 399-406.
- Di Minno MN, Momi S, Di Minno A, Russolillo A. 2012. Stroke Prevention: From Available Antiplatelet Drugs to Novel Molecular Targets. *Curr Drug Targets.* Nov 19.
- Hodgkin AL, Huxley AF. 1939. Action potentials recorded from inside a nerve fibre. *Nature, London.* 144, 710-711.
- Hodgkin AL, Huxley AF. 1952. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*, *J Physiol.* 116, 449-472.
- Hoffman BF, Cranefield P F. 1960. *Electrophysiology of the heart.* New York: McGraw-Hill Book Co., Inc.
- Jara-Oseguera A, Simon SA, Rosenbaum T 2008. TRPV1: on the road to pain relief. *Curr Mol Pharmacol.* 1:255-269.

- Kabela E. 1972. The Effects of lidocaine on potassium efflux from various tissues of dog heart. *J Pharmacol Exp Thera.* 184, 611-618.
- Lozano JA, Galindo JD. 2000. *Bioquímica y Biología Molecular para ciencias de la Salud.* 2ª edición. Mc Graw-Hill.
- Lupiński SŁ, Schlicker E, Pędzińska-Betiuk A, Malinowska B. 2011. Acute myocardial ischemia enhances the vanilloid TRPV1 and serotonin 5-HT3 receptor-mediated Bezold-Jarisch reflex in rats. *Pharmacol Rep.* 63,1450-1459.
- Méndez R. 1986. Doscientos años de digital. *Arch Inst Cardiol Mex.* 56, 339-348.
- Moro MA, Hurtado O, Pascual D. 2009. Aspectos moleculares de la interacción de los fármacos con sus dianas farmacológicas. En Velázquez *Farmacología Básica y Clínica.* Edición 18ª, Cap. 4 (pp. 71-95).
- Musunuru K, Roden DM, Boineau R, Bristow MR, McCaffrey TA, Newton-Cheh C, Paltoo DN, Rosenberg Y, Wohlgemuth JG, Zineh I, Hasan AA. 2012. Cardiovascular pharmacogenomics: current status and future directions-report of a national heart, lung, and blood institute working group. *J Am Heart Assoc.* doi: 10.1161/JAHA.111.000554.
- Nieto-Posadas A, Picazo-Juárez G, Llorente I, Jara-Oseguera A, Morales-Lázaro S, Escalante-Alcalde D, Islas LD, Rosenbaum T. 2011. Lysophosphatidic acid directly activates TRPV1 through a C-terminal binding site. *Nat Chem Biol.* 20, 78-85. doi: 10.1038/nchembio.712.
- Noble, D. 1979. *The initiation of the heartbeat.* 2ª Edición. Cap.16. Oxford, Clarendon Press.
- Page C, Curtis MJ, Sutter M, Walker M, Hoffman B. 1998. Principios Generales de la Acción Farmacológica. En *Farmacología Integrada,* Cap. 3 (pp 17-32).
- Pastelín G. 2004. Fármacos con Efecto Inotrópico Positivo. En Velázquez *Farmacología Básica y Clínica.* Edición 17ª, Cap. 21 (pp 363 – 376).
- Pazos A. 2003. Acciones de los fármacos. Interacciones fármaco y receptor. En Flórez J., Armijo JA., Mediavilla A. *Farmacología Humana.* Masson. Barcelona. (pp 31-43).



- Robinson IWL, Mirkovitch V, Sepúlveda FV. 1977. Transport processes, metabolism and endocrinology; kidney, gastrointestinal tract, and exocrine glands. A comparison of the effects of ouabain and ethacrynic acid on the dog kidney in vivo and in vitro. *Pflügers Archiv Eur J Physiol.* 371, 9-18.
- Rodríguez P, Kranias EG. 2005. Phospholamban: a key determinant of cardiac function and dysfunction. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 98,1239-1243.
- Rosenbaum T, Simon SA, Islas LD. 2010. Ion channels in analgesia research. *Methods Mol Biol.* 617:223-236
- Ross EM, Kenakin TP. 2001. Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. En Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> Edition. Cap. 2, 31-43.
- Simionescu M. 1994. Biochemical and functional differentiation of the endothelial cell plasma membrane: from microdomain to specific molecules. En *Functionality of endothelium in health and diseased state.* Chap. 1, (pp 19-39).
- Stevens FC. 1983. Calmodulin: an introduction. *Can. J. Biochem. Cell Biol.* 61, 906–910.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. 2010. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *The Lancet Publishing Group.* 376, Issue 9744: 875 – 885.
- Tada M, Kirchberger MA, Repke DI, Katz AM. 1974. The stimulation of calcium transport in cardiac sarcoplasmic reticulum by adenosine 3':5' –monophosphate-dependent protein kinase. *J. Biol Chem.* 249, 6174-6180.
- Tilley D. G. 2011. G Protein-Dependent and G Protein-Independent signaling pathways and their impact on cardiac function. *Circ Res.* 109, 217-230.
- Vaughan WEM. 1992. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *J. Clin. Pharmacol.* 32, 964-977.
- Winifred G, Nayler and Merrillees N.C.R. 1970. Cellular Exchange of Calcium. En *Calcium and the Heart.* (pp 24-65), London and New York: Academic Press.

## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1	Interacción fármaco / diana molecular . . . . .	4
FIGURA 2.	Unión de un agonista a su receptor . . . . .	7
FIGURA 3.	Receptor: afinidad vs eficacia . . . . .	10
FIGURA 4.	Canal iónico . . . . .	14
FIGURA 5.	Tipos de transporte de membrana: Activo y Pasivo . . . . .	16
FIGURA 6.	Canal iónico regulado por voltaje . . . . .	18
FIGURA 7.	Modelo de la homología TRPV1, canal iónico tetramero . . . . .	23
FIGURA 8.	Canal iónico abierto por la interacción con su ligando . . . . .	24
FIGURA 9.	Efecto de los Digitálicos sobre el Potencial de Acción . . . . .	32
FIGURA 10.	Transporte Activo. Bomba de Sodio/Potasio . . . . .	39
FIGURA 11.	Potencial de Acción Rápido y Lento . . . . .	40
FIGURA 12.	Registros de Potencial de Acción de las diferentes células cardiacas. . . . .	43
FIGURA 13.	Retardo entre un estímulo eléctrico y respuesta contráctil . . . . .	44
FIGURA 14.	Registros de Potenciales de Acción Rápidos y Lentos de diferentes estructuras cardiacas . . . . .	45
FIGURA 15.	Periodo Refractario Absoluto y Relativo . . . . .	47
TABLA 1.	Fármacos con efecto inotrópico positivo, según su mecanismo molecular de acción . . . . .	28
TABLA 2.	Efectos farmacológicos y tóxicos de los digitálicos sobre el corazón	29