

La corriente de calcio de larga duración tipo L, I_{Ca-L} , o de ingreso lento de Ca^{2+} en fase 2.

By Andrés Ricardo Pérez-Riera M.D. Ph.D.

Encargado del sector de Electro-Vectocardiografía- Cardiología- Facultad ABC-
Fundación ABC- Santo André- São Paulo- Brasil
Dirección: Rua Sebastião Afonso, 885 CEP: 04417-100 – Jardim Miriam –São Paulo –
Brasil
riera@uol.com.br
Teléfono (011) 5621-2390
Celular: (011) 84693388

FASE 2, MESETA O DOMO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN MONOFASICO

En el ECG de superficie corresponde al segmento ST, y se debe a dos mecanismos poli-iónicos; no obstante, el principal es el catión Ca^{2+} , que penetra lentamente por la corriente de calcio de larga duración o tipo L I_{Ca-L} . El perfil de meseta o fase 2 es mantenido por fuerzas de flujo de K^+ and Cl^- que se opone al ingreso lento de Ca^{2+} a través del canal lento I_{Ca-L} y por la bomba intercambiadora de Na^+/Ca^{2+} . La Tabla muestra el canal fase 2 principal.

TABLA 1

Canal principal durante la fase 2 del miocardio ventricular				
Cación	Nombre del canal	Proteína subunidad α	NOMBRE DEL GEN Subunidad α del gen	FASE AP
Ca^{2+}	$I_{Ca(L)}$ Corriente tipo L- Ca^{2+} $Ca_n1.2$, α_{1C} CCTL	$Ca_n1.2$	CACNA1C	Fase 0 in fibras lentas y fase 2 en fibras rápidas.

Las corrientes $I_{Ca(L)}$ or tipo L- Ca^{2+} están compuestas por cuatro dominios homólogos (I a IV), y cada uno de ellos a su vez tiene 6 segmentos transmembrana de S_1 a S_6 , y

poros nucleares. S_4 es el principal sensor de voltaje y bucle de poro entre S_5 y S_6 . Además, hay una larga cola carboxílica.

Los canales $I_{Ca(L)}$ son bloqueados por antagonistas o bloqueadores de Ca^{2+} . Estas drogas se unen a las regiones IIS₅, IIS₆, y IVS₆ de la subunidad. Están químicamente clasificadas en tres grandes grupos: fenilalquilaminas, benzotiazepinas y dihidropiridinas.

Fenilalquilaminas (PAA): Su principal representante es el verapamil. Esta droga reduce la frecuencia cardiaca, disminuye la conducción sinoauricular, auriculoventricular, tiene inotropismo negativo y reduce la resistencia periférica.

Benzotiazepinas (BTZ): Su principal representante es el diltiazem (1). En la unión AV el verapamil es más potente que el diltiazem en cuanto a sus características dromotrópico negativas.

1,4-dihidropiridinas (DHP): Potentes vasodilatadores, pueden inducir taquicardia refleja con menor efecto sobre la contractilidad miocárdica y sin propiedades sobre el sistema de conducción. El grupo está constituido por nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, isradipina, felodipina, amlodipina, lacidipina, y nicardipina.

Los canales de Ca^{2+} son también bloqueados por ciertos iones divalentes tales como manganeso (Mn), cobalto (Co), níquel (Ni), cadmio (Cd) y lantano (La). Al contrario de los canales de calcio, ellos son abiertos en la fase 2 por la norepinefrina, isoproterol y xantinas, que incrementan la proporción intracelular de Ca^{2+} .

La selectividad de los canales $I_{Ca(L)}$ es 1000 veces mayor para los cationes divalentes que para los monovalentes. Esta selectividad no depende del tamaño, sino de un anillo de glutamato en el poro, llamado locus EEEE, en el cual cada uno de los bucles 4 P contribuye con un E. De este modo, hay una alta afinidad entre cationes divalentes y el poro por el locus EEEE.

Otro mecanismo condicionante para el perfil de la fase 2 es la corriente intercambiadora de Na^+/Ca^{2+} . Esta corriente es procesada por un mecanismo denominado electrogénico, intercambiando tres moléculas de Na^+ por una molécula de Ca^{2+} . Este es el principal mecanismo de salida sarcolémica de Ca^{2+} , esencial para la relajación del músculo cardiaco, causando un balance entre el ingreso y salida de Ca^{2+} , que controla el inotropismo cardiaco. El mecanismo de intercambio puede trabajar en ambas direcciones (ingreso y salida), y esta operación depende de la concentración intracelular de Ca^{2+} y el umbral del potencial de acción. El canal es voltaje-dependiente y activa en valores cercanos a -40 mV.

La corriente intercambiadora de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ tiene tres diferentes genes:

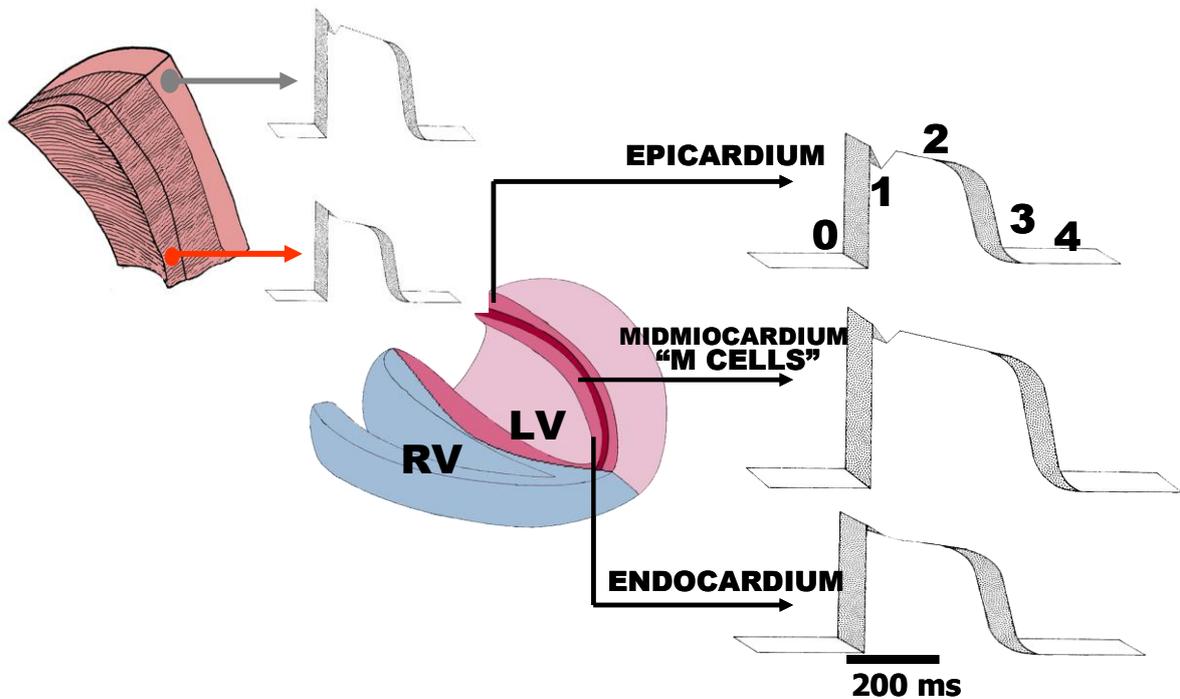
- NCX1: Se expresa exclusivamente en el músculo cardíaco. Es una molécula con 938 aminoácidos y una masa de 110 kD. La corriente intercambiadora de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ tiene 9 segmentos transmembrana y un gran bucle citoplásmico entre los segmentos transmembrana 5 y 6.
- NCX2.
- NCX3.

La velocidad y la amplitud del Ca^{2+} pueden determinar la formación de despolarizaciones tardías retardadas (DADs), principalmente por la activación de la corriente intercambiadora de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, induciendo arritmias ventriculares. (2).

Las arritmias causadas por un automatismo anormal, tales como el ritmo idioventricular acelerado (RIVA), taquicardia de la unión, taquicardia auricular – excluyendo aquellas causadas por intoxicación digitalica- y taquicardia ventricular durante los primeros cinco días después del infarto de miocardio son aquellas donde hay reducción en el Potencial Máximo Diastólico (MDP), correspondiendo al fin de la fase 3 e inicio de la fase 4, siendo también dependientes de la corriente lenta de Ca^{2+} ; asimismo, no pueden ser suprimidas por supresión saturada. Las arritmias disparadas por despolarizaciones tardías son fluctuaciones AP que ocurren al final de las fases 2 y 3, causadas por actividad gatillada. Las de fase 2 responden al aumento del ingreso de Ca^{2+} por la corriente lenta $I_{\text{Ca-L}}$ (3) o por el ingreso tardío persistente de Na^+ durante la meseta o *plateau*. La última se refiere al Síndrome QT largo congénito, variante 3 (LQT3). La prolongación del ST observada en esta variante, se acorta con el uso de un marcapaso, aumentando levemente la frecuencia cardíaca, y con estimulación beta-adrenérgica por diferentes mecanismos. (4). Aquellas de la fase de repolarización rápida que ocurren durante la fase 3 del AP por reducción de la salida de K^+ por los canales $I_{\text{k-r}}$ or $I_{\text{k-s}}$, conductos de la fase de repolarización rápida, son típicos de los Síndromes de QT largo, variantes 2 y 1, respectivamente. La última se diferencia de la primera por mostrar liberación de Ca^{2+} de la corriente liberadora de Ca^{2+} del sarcolema intracelular, o receptor rianodina. (CRC). Adicionalmente, la corriente intercambiadora $I_{\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}}$ es observada por mecanismos electrogénicos (tres moléculas de Na^+ son intercambiadas por una de Ca^{2+}). Se caracterizan por presentarse a frecuencias bajas (bradicardia-dependiente), con prolongación del AP, y finalizar cuando la repolarización ha sido completada. Ocurren en dos niveles del AP: entre 0 y -30 mV y entre -60 y -70 mV. Son suprimidas por marcapaseo ventricular rápido.

La figura 1 muestra los diferentes perfiles del AP del epicardio, mesocardio, y células endocárdicas en el engrosamiento de la pared ventricular.

FIGURA 1
PERFIL AP DE CELULAS CONTRACTILES VENTRICULARES EN EPI, MESO Y ENDOCARDIO, Y CELULAS ENDOCARDICAS EN ENGROSAMIENTO PARIETAL: HETEROGENEIDAD



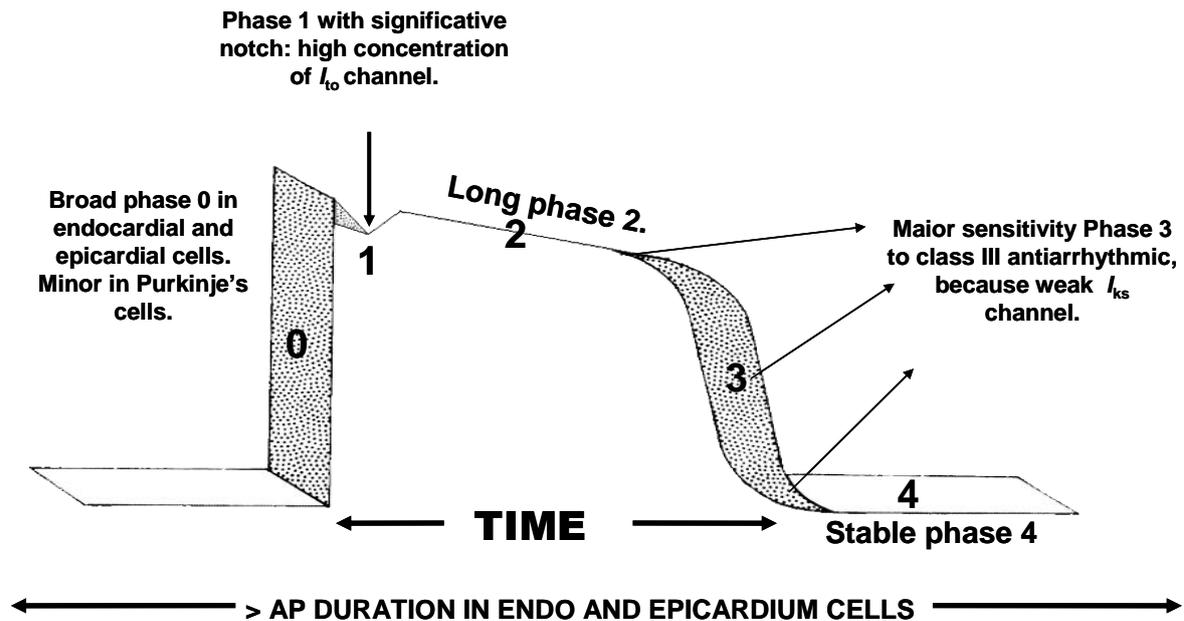
La duración del AP de la capa media de la pared ventricular engrosada es mucho mayor (800 ms) que las células del epi y endocardio (300 ms) (mesocardio > endocardium > epicardium). Esta mayor duración es debida a la presencia en el miocardio de las células M. Estas células son anatomopatológicamente indistinguibles y su particular modulación espacial-dinámica indica que se manifiestan sólo bajo circunstancias adecuadas (5). Esta propiedad de comportamiento electrofisiológico está caracterizada por:

- Amplia fase 0 (mayor que en células endo y epicárdicas); sin embargo, un poco menos amplia que en células de Purkinje.
- Fase 1 con prominente muesca: > concentración de canal I_{to} .
- Fase 2 prolongada, mucho mayor que en células endo y epicárdicas: duración mayor de AP de mesocardio.
- Fase 3 mucho más sensible a los agentes antiarrítmicos clase II, en razón de tener una más débil y lenta salida de K^+ por canal I_{ks} .

- Fase 4 (no automática).

La figura 2 muestra un diagrama con el principal aspecto del AP de las células M. Las células M son una mezcla entre las células contráctiles y las de Purkinje.

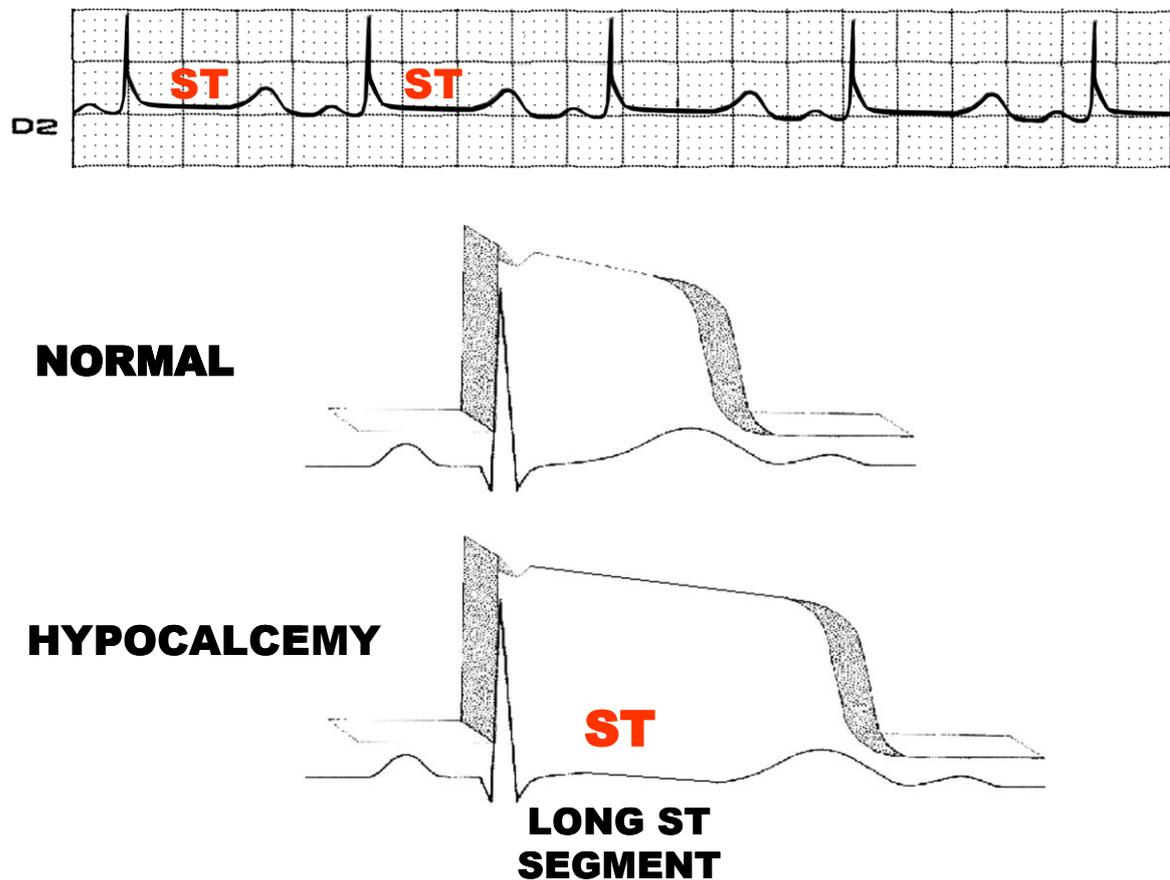
FIGURA 2
CARACTERÍSTICAS DEL AP DE LAS CELULAS M



En la hipocalcemia, las manifestaciones electrocardiográficas usuales aparecen cuando los niveles del ion calcio alcanzan valores ≤ 7 mg/dl. La manifestación electrocardiográfica más significativa es la prolongación del intervalo QT a expensas del aumento de la duración del segmento ST sin cambios en las ondas T. La hipocalcemia puede simular un síndrome de QT largo, variante 3 (LQT3) (6).

La parte superior de la figura 3 muestra un trazado electrocardiográfico con fase 2 prolongada y aumento de la duración del segmento ST por hipocalcemia. En la parte inferior, se muestran un AP normal y un ECG correlacionado a hipocalcemia. Hay una prolongación de la fase 2 del AP, y consecuentemente, prolongación del segmento ST en el ECG.

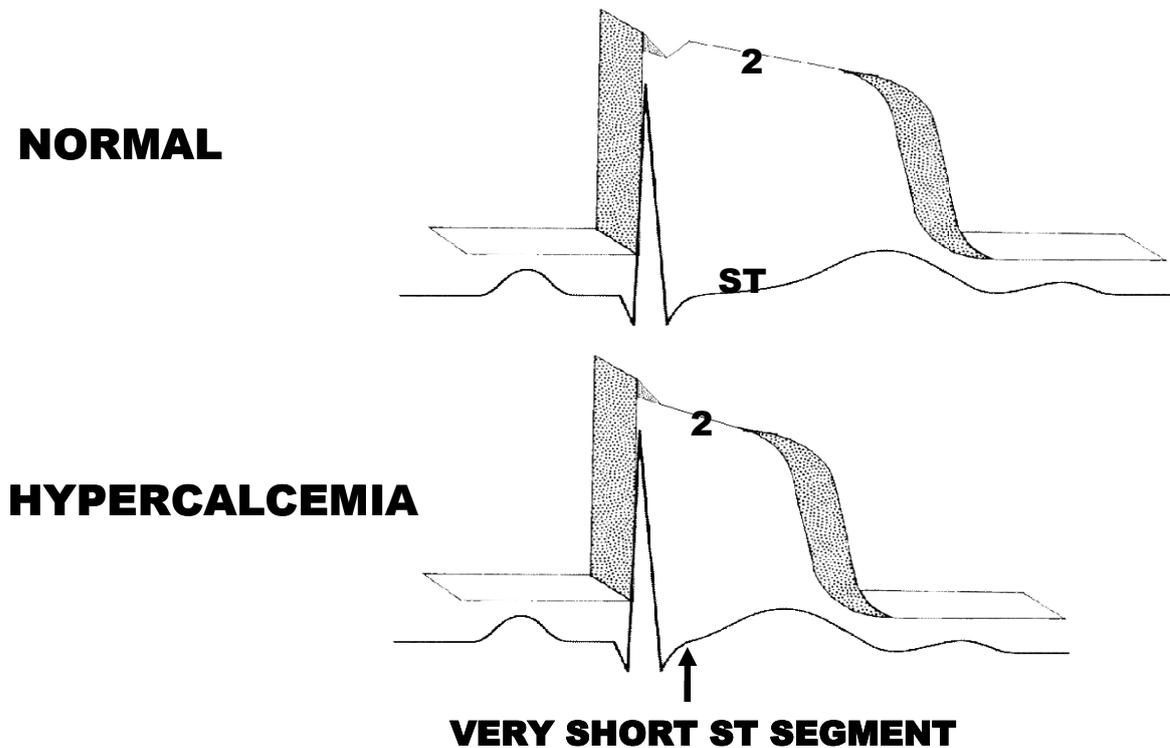
FIGURA 3
CAMBIOS ESQUEMATICOS DEL AP Y ECG EN LA HIPOCALCEMIA



Por el contrario, en la hipercalcemia, se observa un acortamiento del segmento ST, y consecuentemente un acortamiento del intervalo QTc .

La figura 4 muestra una comparación esquemática del AP con el ECG de superficie en condiciones normales e hipercalcemia..

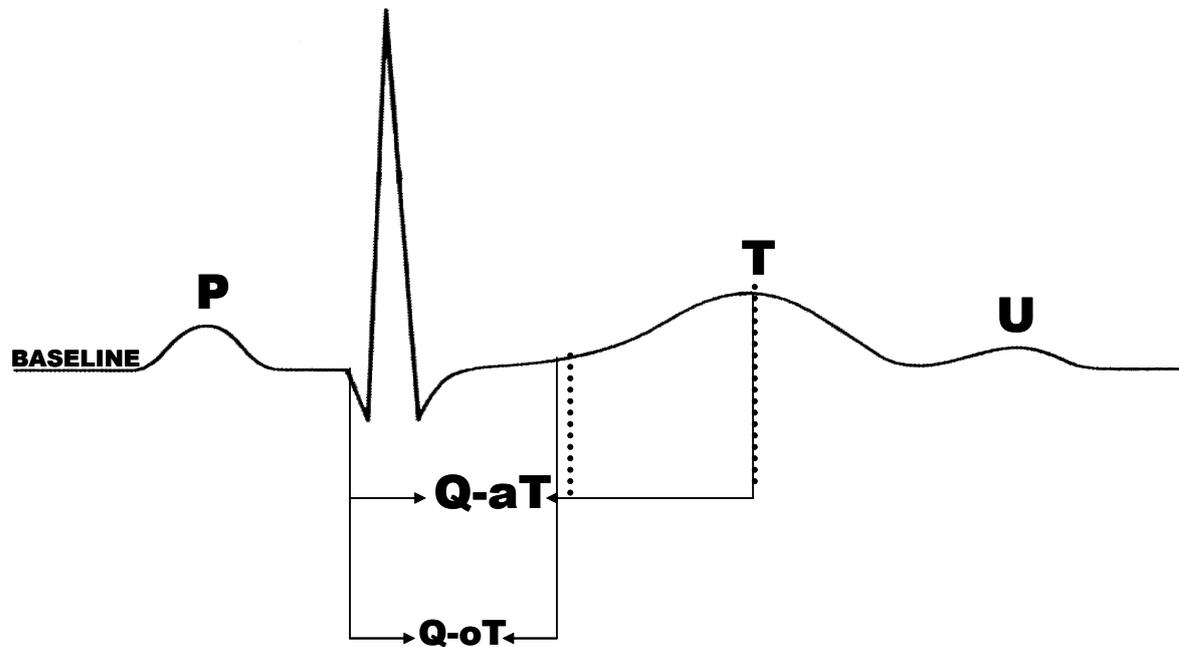
FIGURA 4
CAMBIOS ESQUEMATICOS DEL AP Y ECG EN LA HIPERCALCEMIA



En la hipercalcemia, ocurre un acortamiento del intervalo Q-oTc. Este intervalo se extiende del inicio de la onda Q hasta el inicio de la onda T, ajustado por frecuencia cardíaca. Más aún, una disminución del intervalo Q-aT es observado: es el intervalo que se extiende entre el inicio del QRS hasta el apex de la onda T. Valores ≤ 270 ms son diagnósticos para hipercalcemia. La sensibilidad de QoTc, QaTc para predecir incremento de Ca^{2+} fue de 83% and 57% respectivamente, y una especificada de 100% y 100% 100% (7).

La figura 5 muestra intervalos Q-oT y Q-aT.

FIGURA 5
IMAGEN DE INTERVALOS Q-oT Y Q-aT



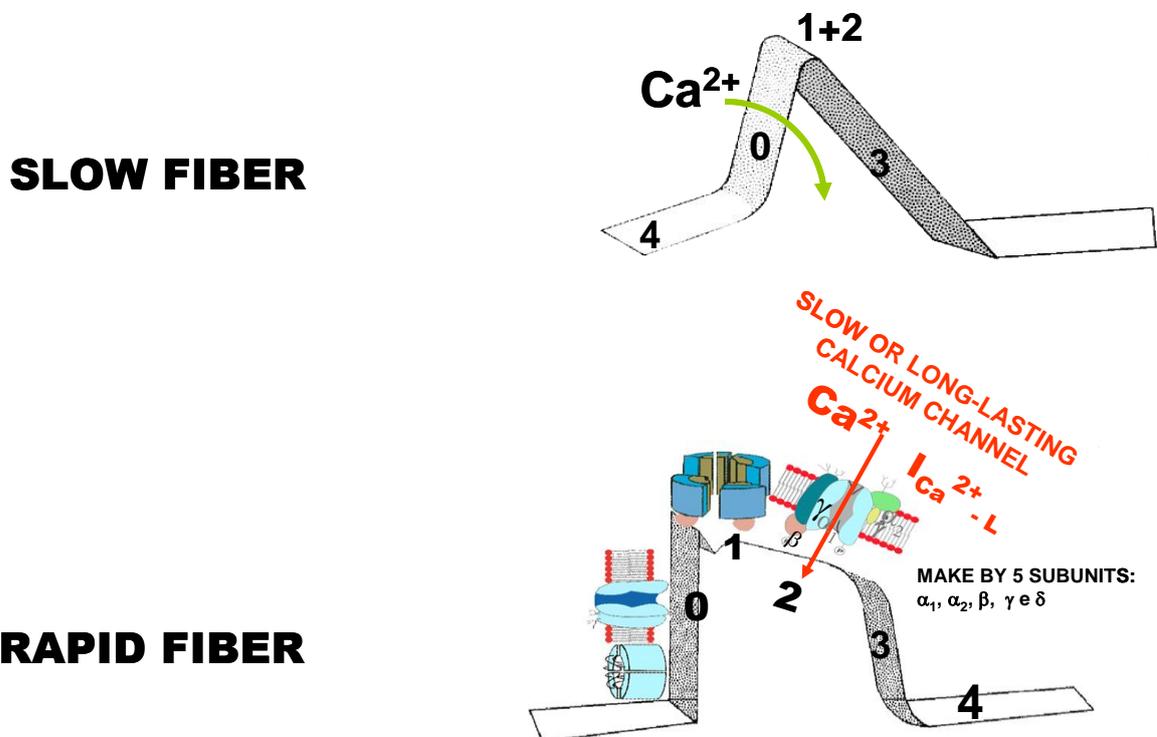
Antzelevitch et al (8) identificaron una mutación que afecta el canal lento de Ca^{2+} en la subunidad β_2 , por mutación en el gen *CACNB2b.Cavb2b*, en el chromosome 10p12.33 (OMIM number 600003). El paciente afectado muestra un ECG caracterizado por elevación del segmento ST en las precordiales derechas y un intervalo QTc relativamente corto (≤ 370 ms). El test de Ajmalina dispara un patrón de Brugada tipo. Nosotros analizamos el ECG del mencionado trabajo, y observamos un intervalo Q-aT muy corto. Consecuentemente, esta mutación muestra un fenotipo muy similar a pacientes con hipercalcemia. Esta variante de síndrome de Brugada es considerada Brugada tipo 4.

The canal de Ca^{2+} $I_{\text{Ca-L}}$, tipo- L (lento o de larga duración) produce despolarización y propagación en la fase 0 de la fibra lenta de los nodo SA y AV, y contribuye a la meseta o fase 2 en las células contráctiles auriculares y ventriculares, y en el sistema His-Purkinje.

La figura 6 muestra las características del canal lento de Ca^{2+} del sarcolema en fibras lentas, donde actúa en fase 0, y en fibras rápidas en fase 2.

FIGURA 6

SITIO DE ACCION DE LOS CANALES DE Ca^{2+} $I_{\text{Ca-L}}$, TIPO L, LENTOS O DE LARGA DURACION EN CELULAS LENTAS Y RAPIDAS



Las corrientes $I_{\text{Ca-L}}$ están fuertemente influenciadas por neurotransmisores.

Otro sistema que actúa en la fase 2 o meseta es el canal $I_{\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}}$ o corriente intercambiadora de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Sus características son:

- Actuar por un mecanismo llamado electrogénico, que consiste en el intercambio de tres moléculas de Na^+ por una molécula de Ca^{2+} .
- Actuar en la fase 2 o meseta (plateau) de las fibras rápidas.
- Poder actuar en dos direcciones, extracelular e intracelular.

- Depender su operación de la concentración intracelular de Ca^{2+} y el umbral del potencial.
- Su activación es voltaje-dependiente y ocurre a valores cercanos a -40 mV.
- Finalmente, actúa en la fase 2, domo, meseta o plateau, el estado estacionario tardío I_{Na^+} , o corriente de ventana de Na^+ .

En la enfermedad isquémica, la inhibición de este canal con ranolazina reduce la isquemia recurrente, la sobrecarga de Ca^{2+} y la disfunción mecánica y eléctrica. Los agentes anestésicos locales y la tetrodoxina bloquean este canal, acortando el AP. La fase 2, meseta, plateau o domo es prolongada en la variante 3 del síndrome de QT largo congénito o LQT3 (OMIM: 600163). Esta variante afecta el canal de Na^+ por mutación en el cromosoma 3 (3p21-24) en el gen SCN5A, el mismo que afecta al síndrome de Brugada (ambas entidades son alélicas). En el ECG de superficie, se caracteriza por un intervalo QT de mayor duración a expensas del segmento ST y aparición retardada de la onda T, subsecuente a la fase de prolongación del AP por un pequeño retardo e ingreso persistente de Na^+ en la fase 2, por reapertura tardía, que explica la prolongación del intervalo QT (9).

La Mexiletina, una droga antiarrítmica de clase 1B, tipo lidocaína, es mucho más eficiente para acortar el intervalo QT de esta variante LQT3. En estos pacientes, la mexiletina acorta significativamente el QTc, previniendo de tal manera la aparición de torsades de pointes (TdP). La droga no acorta el QT largo del síndrome de QT largo congénito, que afecta el canal de K^+ (defecto HERG de la corriente de K^+) o LQT2 (10;11).

La Flecainida – una droga antiarrítmica de clase IC que causa un bloqueo del ingreso de Na^+ en fase 2- se muestra promisorio para el manejo oral a baja dosis del LQT3 en pacientes con la mutación DeltaKPQ del gen SCN5A (12).

Referencias

- 1) Niimi Y, Hino N, Ochi R. Diltiazem facilitates inactivation of single L-type calcium channels in guinea pig ventricular myocytes. *Jpn Heart J.* 2003 Nov; 44:1005-1014.
- 2) Sugai Y, Miura M, Hirose M, Wakayama Y, Endoh H, Nishio T, Watanabe J, ter Keurs HE, Shirato K, Shimokawa H. Contribution of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current to the formation of delayed afterdepolarizations in intact rat ventricular muscle. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Jun; 53: 517-522.
- 3) Yamada M, Ohta K, Niwa A, Tsujino N, Nakada T, Hirose M. Contribution of L-type Ca^{2+} channels to early afterdepolarizations induced by I Kr and I Ks channel

- suppression in guinea pig ventricular myocytes. *J Membr Biol.* 2008 Apr; 222: 151-166.
- 4) Tsurugi T, Nagatomo T, Abe H, Oginosawa Y, Takemasa H, Kohno R, Makita N, Makielski JC, Otsuji Y. Differential modulation of late sodium current by protein kinase A in R1623Q mutant of LQT3. *Life Sci.* 2009 Mar 13; 84: 380-387.
 - 5) Ueda N, Zipes DP, Wu J. Functional and transmural modulation of M cell behavior in canine ventricular wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Dec; 287: H2569-2575.
 - 6) Mangat JS, Till J, Bridges N. Hypocalcaemia mimicking long QT syndrome: case report. *Eur J Pediatr.* 2008 Feb; 167: 233-235.
 - 7) Saikawa T, Tsumabuki S, Nakagawa M, Takakura T, Tamura M, Maeda T, Ito S, Ito M. QT intervals as an index of high serum calcium in hypercalcemia. *Clin Cardiol.* 1988 Feb; 11:75-78.
 - 8) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 2007; Jan 30; 115: 442-449.
 - 9) Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium *Br J Pharmacol.* 2008 March; 153: 1128–1132.
 - 10) Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of long QT syndrome 1997; 33:307-313.
 - 11) Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of QT long syndrome; Impact on management *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; Aug; 20:2052-2057.
 - 12) Nagatomo T, January CT, Makielski JC. Preferential block of late sodium current in the LQT3 DeltaKPQ mutant by the class I(C) antiarrhythmic flecainide. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 101-107.