

**Resumen**

El papel que desempeña el calcio en los miocitos cardíacos abarca un gran número de funciones, desde su rol en el acoplamiento excitación-contracción hasta su papel de segundo mensajero en las diversas vías de señalización, algunas de las cuales se activan en procesos que afectan la integridad del tejido miocárdico y que tienen que ver con el crecimiento y la apoptosis de los miocitos y que al final, son los que determinan la evolución de la mayoría de las cardiomiopatías.

En esta revisión se abordan los mecanismos fisiológicos en las células de músculo cardíaco en los que este ión juega un papel determinante y los cambios que se presentan en ciertas cardiopatías como la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, las miocardiopatías asociadas a alteraciones en el receptor de rianodina y la miocardiopatía dilatada. Se revisa también la farmacodinamia de los agentes inotrópicos positivos que actúan sensibilizando los miofilamentos del sarcómero al calcio.

**Palabras clave:** Calcio, miocitos cardíacos, miocardiopatías, levosimendán, enfermedad cardíaca.

**Abstract**

The role played by calcium in cardiomyocytes includes a great number of functions like the excitation-contraction coupling as well as a second messenger in diverse signaling pathways. Some of these pathways are activated in processes that affect the cardiac tissue integrity and also participate in cell growth and apoptosis, determining the poor prognosis that characterize the majority of the cardiomyopathies.

In this review, the mechanisms inside the cardiomyocytes in which participates calcium and the pathophysiological changes observed in some cardiac diseases like arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, idiopathic dilated cardiomyopathy, and others, are described. The action mechanism of positive inotropic drugs that act as sarcomere myofilaments sensitizers is also reviewed.

**Key words:** Calcium, cardiomyocytes, cardiomyopathies, levosimendan, heart disease.

**Introducción**

A lo largo de la evolución, el calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dentro de las células se ha convertido en un importante mensajero que realiza gran cantidad de funciones fisiológicas fundamentales como son el acople excitación-contracción en las fibras musculares, la comunicación entre las células, la secreción, el crecimiento e inclusive la muerte<sup>1</sup>.

Evolutivamente, el papel primordial del calcio se ha desarrollado gracias a la aparición de una serie de proteínas del interior de la célula, muchas de ellas con actividad enzimática, que son sensibles a los cambios en la concentración intracelular de este ión. Sin embargo, además de la aparición de esas proteínas, también ha sido necesario el desarrollo de canales iónicos en las membranas celulares que permitan el ingreso del  $\text{Ca}^{2+}$  de acuerdo con su gradiente electroquímico, así como la presencia de almacenes que favorecen, ante determinadas circunstancias, su liberación y con ello el aumento de su concentración citosólica. Este incremento permite que el calcio interactúe con las proteínas encargadas de llevar a cabo diferentes funciones fisiológicas celulares<sup>1-3</sup>.

En la presente revisión se explican los diferentes procesos fisiológicos que ocurren en los miocitos, en los cuales el calcio juega un papel decisivo<sup>4,5</sup>, así como las consecuencias clínicas que conlleva la alteración de tales procesos. Para tal efecto, se revisará inicialmente la estructura de los miocitos y los pasos

involucrados en el mecanismo del acople excitación-contracción.

**Aspectos estructurales de los miocitos cardíacos**

La función primordial del corazón es el bombeo eficiente de sangre gracias a los ciclos de contracción-relajación, que de forma coordinada, ejecutan los miocitos.

Los miocitos cardíacos poseen un núcleo grande y oval situado en la parte central<sup>6,7</sup> y se caracterizan por la presencia de uniones terminales altamente especializadas, que se denominan discos intercalares. Los discos intercalares tienen porciones transversales, en las que abundan fascias adherentes, desmosomas, así como uniones comunicantes o "gap junctions". Estas últimas permiten el acople eléctrico así como el paso de pequeñas moléculas (<1 kDa) e iones<sup>8</sup>.

La membrana de los miocitos se denomina sarcolema y el citoplasma se llama sarcoplasma. El sarcolema presenta invaginaciones hacia el sarcoplasma, que reciben el nombre de túbulos T o túbulos transversos. Los miocitos contienen las organelas típicas, destacándose la presencia de un sistema de retículo endoplasmático liso muy desarrollado que recibe el nombre de retículo sarcoplasmático (RS) y en su interior se acumula gran cantidad de calcio unido a proteínas llamadas calsequestrina y calreticulina. Las estructuras formadas por el túbulo T y la cisterna que está a su lado se llaman diádas.

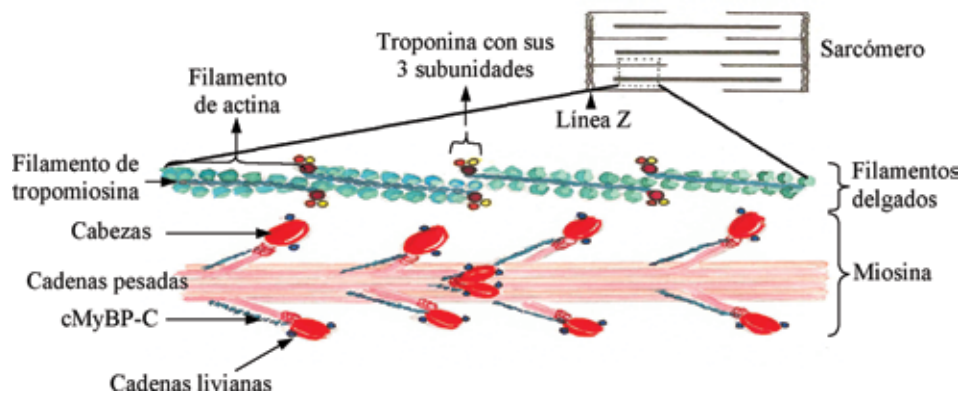
Una de las principales características de estas células es la presencia de bandas, algunas oscuras y otras claras, que se repiten continuamente a lo largo de la miofibrilla y cuya unidad funcional se conoce con el nombre de sarcómero<sup>9</sup>.

Un sarcómero está compuesto por diferentes tipos de filamentos (**Figura 1**)<sup>10</sup>:

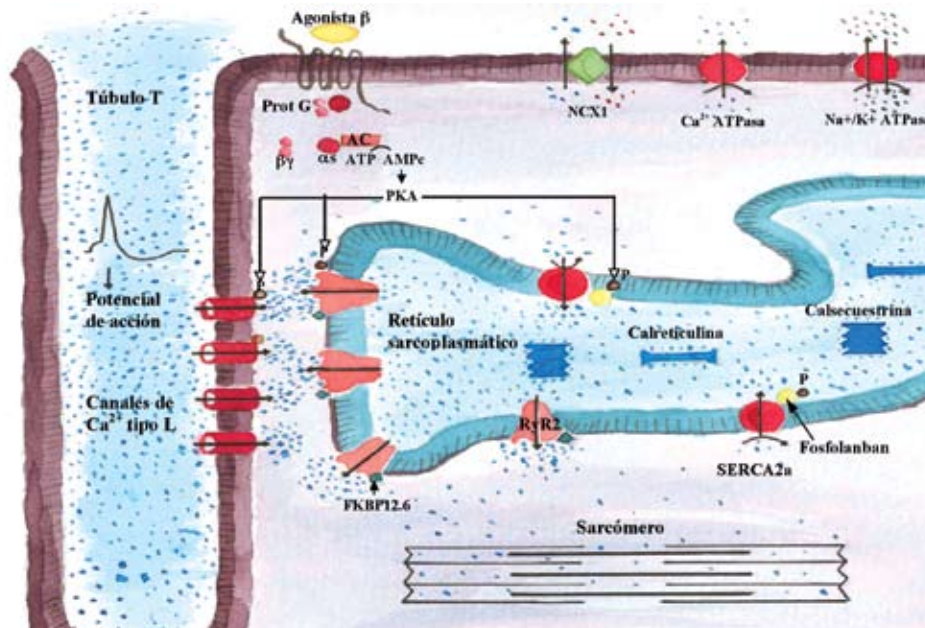
1. Filamentos gruesos: compuestos por miosina. La miosina es una proteína formada por 6 cadenas polipeptídicas: 2 cadenas ligeras esenciales, 2 cadenas ligeras reguladoras y 2 cadenas pesadas, cuyos dominios amino-terminales forman una estructura globular, llamada cabeza de la miosina, donde se van a unir las 4 cadenas ligeras.
2. Filamentos delgados: compuestos por 3 tipos de proteínas: la actina, que forma una doble hélice a partir de la actina G; la tropomiosina que también tiene forma de hebra y

se asocia a cada uno de los monómeros de la actina y la troponina, que está constituida por tres subunidades distintas: la troponina T (TnT) que se une a la molécula de tropomiosina; la troponina I (TnI) que está unida a la actina, en una posición que bloquea los centros de unión que existen en la actina para la miosina y la troponina C (TnC), la cual tiene dos dominios: uno de ellos, sería el correspondiente a la terminal amino y el otro a la terminal carboxilo. En cada uno de los dominios existen dos centros de unión al  $Ca^{2+}$ .

3. Filamentos intermedios como la titina, la desmina y la vimentina. La titina es una proteína fibrosa, una de las más largas que se conoce. Actúa como un muelle y tiene una secuencia de aminoácidos que permite que se produzcan las contracciones y se relaja en cuanto finaliza la contracción muscular.



**Figura 1.** Estructura de los diversos miofilamentos que componen los sarcómeros. Las 3 subunidades de la troponina son la C, la I y la T y se representan con puntos de diferente color. cMyBP-C: proteína C cardíaca que une a la miosina.



**Figura 2.** Estructuras celulares involucradas en el mecanismo del acoplamiento excitación-contracción de los miocitos cardíacos. Los puntos celestes representan a los iones de  $Ca^{2+}$ .

### Acople excitación-contracción en el músculo cardíaco

La secuencia de eventos (**Figura 2**) que se produce durante una contracción del músculo cardíaco es la siguiente: inicialmente, un potencial de acción se desplaza por el sarcolema, incluidos los túbulos T. Durante la fase de la meseta del potencial, se produce el ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  en los miocitos a través de los canales tipo L<sup>4</sup>. Este  $\text{Ca}^{2+}$  que ingresa funciona como mensajero para producir la liberación de calcio del RS. El fenómeno se conoce como "liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  inducida por  $\text{Ca}^{2+}$ " y ocurre a través de canales que están presentes en la membrana del RS y que se conocen con el nombre de receptores de rianodina tipo 2 (RyR2). Los RyR2 se localizan próximos a los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, formando unidades funcionales llamadas "couplon", las cuales constan de aproximadamente 100 RyR2 junto con 25 canales tipo L. El  $\text{Ca}^{2+}$  que ingresa desde el exterior celular interactúa con los RyR2 y produce su apertura.

Al abrirse los RyR2, el calcio que se encuentra almacenado dentro del RS sale, con lo que aumenta la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citosol. El  $\text{Ca}^{2+}$  liberado se une a la TnC. El complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -troponina produce el desplazamiento de la tropomiosina del surco de la actina en que estaba ubicada. Ese desplazamiento deja descubiertos los sitios de la actina a los cuales se unen las cabezas de la miosina (puentes cruzados).

La interacción entre la actina y las cabezas de miosina permite que ocurra el ciclo de los puentes cruzados y de esa manera se produzca el acortamiento, es decir, la contracción. Para que se dé este ciclo, es necesario que se hidrolice el ATP y que las cabezas de la miosina interactúen con los sitios descubiertos de la actina. La frecuencia de los ciclos de los puentes cruzados determina la velocidad de acortamiento del músculo.

Cuando cesan los potenciales de acción que recorren el sarcolema, la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico comienza a disminuir, provocando que la tropomiosina cubra nuevamente los sitios de la actina que interaccionan con los puentes cruzados. Al cubrirse los sitios de interacción, cesa el deslizamiento y el sarcómero recupera la longitud que tenía antes de la contracción, es decir, ocurre la relajación muscular. La concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico disminuye por la recaptación de calcio en el RS debida a la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa presente en la membrana del RS de los miocitos, o por la salida de este catión de la célula, gracias a la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa del sarcolema y al antiportador  $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$  (NCX1) también presente en el sarcolema. La actividad de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa es regulada por una proteína llamada fosfolamban: cuando el fosfolamban está defosforilado, inhibe a esta bomba<sup>4,5,11-14</sup>.

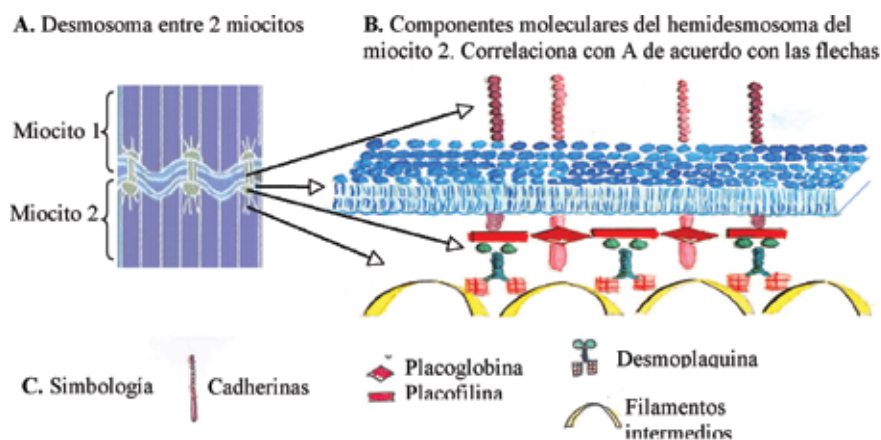
### Patología cardíaca asociada a alteraciones en el manejo intracelular del calcio

En los últimos años se han realizado nuevas investigaciones y se ha podido determinar de manera más clara, el papel fisiopatológico que juega el manejo inadecuado del calcio intracelular. Este conocimiento ha permitido una mejor comprensión sobre la presentación, la evolución y la respuesta a los medicamentos de estas enfermedades.

**Tabla 1.** Estructura, función y condiciones asociadas a proteínas del miocito.

MIOCITO	ESTRUCTURA	PROTEÍNA	FUNCIÓN	PATOL.
Discos intercalares (uniones termino-terminales)	Desmosomas	Placoglobina (JUP)	Acoplan elementos del citoesqueleto con el sarcolema → transmisión de fuerza a todo el miocardio.	MAVD
		Desmoplaquina (DSM)		MAVD
		Placofilina-2 (PKP2)		MAVD
Sarcolema	Sarcolema	Cadherinas, Armadillo, Plaquininas	Adhesión y sujeción	
		$\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa (SERCA2a)	Recaptación de $\text{Ca}^{2+}$ al RS	MiocDil
Sarcoplasma	Filamentos gruesos	Fosfolamban	Regula la $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa	MiocDil
		Miosina	Unión con Actina	MiocDil
	Filamentos delgados	Actina	Unión con miosina	MiocDil
		Tropomiosina	Se asocia a la actina	MiocDil
		Troponina C (TnC)	Unión con el $\text{Ca}^{2+}$	MiocDil
		Troponina T (TnT)	Se une a la molécula de tropomiosina	MiocDil
		Troponina I (TnI)	Bloquea los centros de unión con la miosina	MiocDil
	Filamentos intermedios	Titina, Desmina, Vimentina	Permiten elongación y relajación	MiocDil
		Proteína C que se une a Miosina (cMyBP-C)	Ensamblaje y mantenimiento estructural	MiocDil
	Citoesqueleto		Ensamblaje y mantenimiento estructural	MiocDil
Reticulo sarcoplásmico (RS)	Couplón	Receptores de rianodina tipo 2 (RyR2) + Canal tipo L	Entrada de $\text{Ca}^{2+}$ al LIC (global)	TVCP
				MAVD
		$\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa (SERCA2a)	Recaptación de $\text{Ca}^{2+}$ al RS	MiocDil

**PATOL:** cardiopatías relacionadas; **RS:** retículo sarcoplásmico; **MAVD:** miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; **TVCP:** taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica; **MiocDil:** miocardiopatía dilatada.



**Figura 3.** Modelo molecular de la estructura de un desmosoma. Se muestra la interacción de las diferentes proteínas que componen este tipo de unión entre los miocitos cardíacos. La placoglobina y placofilina son proteínas armadillo.

Sin embargo, es importante referirse a un punto que actualmente es motivo de gran investigación y controversia: ¿porqué si la concentración intracelular de calcio está constantemente aumentando de forma cíclica durante la sístole, no se desencadenan una serie de otros procesos intracelulares, que se han asociado a manejo inadecuado del calcio?. Muy recientemente, esta pregunta ha sido abordada por Wu<sup>15</sup> y por Molkenin<sup>5</sup> quienes postulan que el calcio tendría un papel en la contracción (global) y otro en la señalización intracelular (local). Dentro de las posibles explicaciones está la existencia de dos almacenes de  $Ca^{2+}$  diferentes: uno, presente en el RS, movilizado durante la contracción y el otro, aunque no está completamente definido, podría estar localizado en la membrana nuclear<sup>15</sup>. Aquí, la liberación de  $Ca^{2+}$  estaría determinada por receptores para el inositol trifosfato ( $IP_3$ ) presentes en la membrana nuclear, los cuales serían estimulados por aquellos mensajeros químicos que se unen a receptores en el sarcolema (GPCRs) de los miocitos cardíacos y que terminan aumentando la producción y liberación de  $IP_3$ . El calcio liberado por efecto del  $IP_3$ , formaría microambientes locales en los que se activa una cascada de eventos que incluyen a la quinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y la salida del núcleo de la 5-deacetilasa de la histona (HDAC5). Esta última proteína normalmente actúa reprimiendo la activación transcripcional y favoreciendo la condensación del ADN. Cuando la HDAC5 es fosforilada por la CaMKII, sale del núcleo y con ello se activa la expresión de varios genes que determinan un programa de hipertrofia de los miocitos<sup>16</sup>. De esta manera, los miocitos podrían distinguir simultáneamente las señales globales de las locales, es decir las señales involucradas normalmente en el acople excitación-contracción de las señales que modulan la expresión genética. Muy probablemente, serían estas últimas las que al final determinan la evolución de las miocardiopatías. En la **tabla 1** se resumen algunas condiciones patológicas asociadas a proteínas relacionadas con el  $Ca^{2+}$  en el miocito.

### Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD).

Inicialmente, esta patología fue descrita como una enfermedad familiar del ventrículo derecho, caracterizada por arritmias ventriculares<sup>17,18</sup> y la aparición progresiva de tejido fibroadiposo

que reemplaza a los miocitos<sup>18</sup>. En la actualidad también se ha descrito en el ventrículo izquierdo<sup>19</sup>.

En el 50% de los casos existe historia familiar positiva<sup>20</sup>, comúnmente heredada de manera autosómica-dominante con expresión variable y penetrancia incompleta<sup>20,21</sup> y generalmente se diagnostica entre la segunda y quinta década de la vida. También existe una forma autosómica recesiva que se ha descrito asociada a la enfermedad de Naxos<sup>22</sup> en la cual, además de la MAVD, se presentan problemas en la piel y en el pelo. La manera de presentación, aunque variable, suele incluir palpitaciones, síncope o muerte súbita<sup>23,24</sup>.

Los principales genes asociados a la etiología de este padecimiento son los que codifican para las siguientes proteínas de los miocitos: la placoglobina (JUP en 17q21), la desmoplaquina (DSM en 6p24), la placofilina-2 (PKP2 en 12p11) y el receptor de rianodina (RyR2 en 1q42). Las 3 primeras, son proteínas que se encuentran en los desmosomas de los discos intercalados, la última, es el canal a través del cual sale el  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplasmático durante la contracción.

Los desmosomas, como ya se dijo, son uniones especializadas que existen entre los miocitos cardíacos y que sirven para acoplar los elementos del citoesqueleto, como los filamentos intermedios, con el sarcolema. Su función es permitir la transmisión de la fuerza a toda la masa muscular, con lo cual se asegura la integridad mecánica del tejido cardíaco. En los desmosomas interactúan 3 tipos de proteínas<sup>25</sup>: las cadherinas, las armadillo y las plaquinas (**Figura 3**). Las primeras son proteínas transmembranales, los dominios extracelulares interactúan con las cadherinas de la célula vecina permitiendo la adhesión; para que la adhesión funcione adecuadamente es necesaria la presencia de calcio. Las plaquinas son las proteínas que sujetan a los filamentos intermedios del citoesqueleto y las proteínas armadillo se ubican entre las cadherinas y las plaquinas.

En la MAVD, las alteraciones estructurales debidas al defecto que presentan algunas de las proteínas que normalmente forman los desmosomas (como la JUP, la DSM y la PKP2) impiden la adecuada interacción entre miocitos y el mantenimiento de la integridad celular, lo cual termina induciendo el fenómeno de apoptosis<sup>26,27</sup>. Luego, los miocitos que mueren son reemplazados por tejido fibroadiposo<sup>19,28,29</sup>. Como ya se dijo, existe otra forma



de MAVD en la cual la proteína afectada no forma parte de los desmosomas sino que se trata más bien del RyR2. Esta variante será tratada en el próximo apartado.

### **Miocardopatías asociadas a alteraciones en el receptor de rianodina (RyR2)**

Existen 3 entidades que se han asociado con un funcionamiento alterado de este receptor: la insuficiencia cardíaca, la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP) y una variante de la MAVD, específicamente la tipo 2. En todas estas entidades, se presenta una pérdida constante (“goteo”) de  $Ca^{2+}$  desde el RS, lo que lleva a la producción de posdespolarizaciones tardías que pueden conducir a la taquicardia ventricular<sup>12,14,31</sup>. La pregunta aquí es ¿por qué ocurre ese goteo desde el RS? Para responderla, se debe revisar con mayor detalle las características del RyR2 y su modulación.

El canal RyR2 es un tetrámero, cada subunidad pesa aproximadamente 550 kDa. Es el canal iónico más grande conocido hasta ahora. Contiene gran cantidad de sitios a los que se unen diversos ligandos que modulan su comportamiento, como por ejemplo el  $Ca^{2+}$ , el  $Mg^{2+}$ , el lactato, el ATP, la rianodina, la cafeína, los aminoglicósidos y el verapamil<sup>12</sup>. El  $Ca^{2+}$  es de importancia particular pues juega un papel primario en su activación durante el acople excitación-contracción. Por otro lado, el RyR2 se une a otras moléculas proteicas y conjuntamente forman un complejo de mayor tamaño<sup>14,32</sup>. Algunas de estas son la calmodulina (CaM)<sup>33,34</sup>, la calstabinina-2 (FKBP12.635-37) y la calsecuestrina<sup>32</sup>. La primera inhibe la actividad del RyR2<sup>14</sup>, la segunda produce su estabilización<sup>12,32,37</sup> y la tercera se relaciona con la capacidad de almacenar  $Ca^{2+}$  del RS<sup>14</sup>.

Inicialmente, Marks y cols<sup>38</sup> demostraron que cuando el RyR2 era fosforilado por la proteína quinasa A (PKA), la calstabinina-2 (FKBP12.6) se separaba del macrocomplejo, lo que aumentaba la probabilidad de apertura del canal de RyR2, la salida de  $Ca^{2+}$  y un incremento en la concentración citosólica de  $Ca^{2+}$  que podía ser responsable de la generación de arritmias. Posteriormente, estos hallazgos fueron confirmados. Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca (**Figura 2**), la activación crónica del sistema simpático conduce a hiperfosforilación del RyR2, por ende separación de la FKBP12.6 y al goteo de  $Ca^{2+}$  desde el RS. Esto lleva a una depauperación del contenido de este ión dentro del RS, a una menor salida de  $Ca^{2+}$  durante la sístole, y por ende, a una pobre contractilidad del miocardio<sup>11,14</sup>.

La TVCP es una enfermedad descrita hace casi tres décadas<sup>39</sup>. Típicamente, los pacientes que la padecen desarrollan una taquicardia ventricular bidireccional o polimórfica que conduce a episodios de síncope o muerte súbita durante la liberación aumentada de catecolaminas desencadenada por emoción o ejercicio físico. En la mayoría de los casos se hereda de manera autosómica-dominante y el problema se ha rastreado hasta mutaciones en el gen del canal RyR2. Aproximadamente el 30% de los pacientes tiene historia familiar de muerte súbita juvenil o de síncope relacionado con el estrés<sup>40</sup>. Una variante de la enfermedad se hereda de manera autosómica recesiva y corresponde a una mutación en el gen de la calsecuestrina.

En estos pacientes con mutaciones en los canales RyR2, todo parece indicar<sup>40</sup> que bajo condiciones basales o de reposo, el comportamiento de estos canales no es diferente al de los

normales pero que, ante la activación del sistema simpático, su fosforilación por la PKA disminuye su afinidad por la proteína FKBP12.6 y como consecuencia se produce salida de  $Ca^{2+}$  del RS, aún en diástole.

Por último, la aparición de fármacos que estabilizan el canal RyR2, como el derivado de la 1,4-benzotiazepina (JTV519), se podrían convertir en una forma novedosa de tratar aquellos pacientes que presentan arritmias ventriculares originadas por defectos genéticos en este canal. De hecho, el beneficio clínico de los agentes betabloqueadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica tiene su explicación en la disminución de la fosforilación de los RyR2<sup>41</sup> que producen esos fármacos.

### **Miocardopatía dilatada**

Se caracteriza por el aumento de los volúmenes ventriculares y la disminución de la contractilidad sistólica, en ausencia de enfermedad coronaria<sup>42,43,44</sup>. Patológicamente, se puede observar leve hipertrofia de los miocitos, degeneración de ellos y fibrosis intersticial<sup>45</sup>. Con respecto a su etiología, se han involucrado diversos factores ambientales como las infecciones virales y la toxicidad por drogas, sin embargo, en una tercera parte de los casos existe un factor hereditario<sup>42,43</sup>. La transmisión genética es principalmente autosómica dominante<sup>42</sup>. En esta revisión abarcaremos los debidos a alteraciones genéticas.

La mayoría de los genes involucrados en la etiología de esta patología codifican para componentes del citoesqueleto<sup>45</sup>, para componentes del aparato contráctil<sup>46</sup> como la miosina, la titina, la actina, la tropomiosina (Tm), la troponina T (TnT), la troponina C (TnC) y la proteína C cardíaca que une la miosina (cMyBP-C) y para componentes del mecanismo “liberación de calcio inducida por calcio”<sup>47,48</sup> como el fosfolamban y la SERCA2a. Las mutaciones en los genes que codifican para los filamentos del sarcómero pueden causar fenotipos muy contrastantes, lo que ha sido utilizado en el análisis de los posibles mecanismos fisiológicos y de las relaciones entre estructura y función<sup>49</sup>. Por ejemplo, tanto la cardiomiopatía hipertrófica como la dilatada pueden producirse por mutaciones en el gen que codifica para la cMyBP-C50. La cMyBP-C (**Figura 1**) es una proteína accesoria de los sarcómeros que participa en el ensamblaje, en el mantenimiento de la integridad estructural y en la regulación de la actividad contráctil de los sarcómeros<sup>51</sup>. Tiene un peso molecular de aproximadamente 140 kDa, y para cumplir con sus funciones, la cMyBP-C se une a la miosina y a la titina. La unión a la miosina la realiza por medio de dos dominios diferentes, uno en la terminal carboxilo que le sirve para atarse a las colas de las cadenas pesadas y otro en la terminal amino que le sirve para unirse al subsegmento 2 (S2). S2 es la porción de la miosina que conecta la cabeza con la cola.

Normalmente, cuando la cMyBP-C está unida a S2 se reduce la actividad ATPasa de la actinmiosina, pero si ha sido previamente fosforilada por quinasas como la dependiente del complejo  $Ca^{2+}$ /Calmodulina, o la PKA, ese freno se ve disminuido y aumenta la contractilidad miocárdica<sup>51,52</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que las mutaciones en este

gen pueden producir tanto cardiomiopatía hipertrófica como dilatada: parece ser que el resultado final dependerá de la sensibilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  que presente la proteína mutada pues ello determina la fuerza de la contracción y el tiempo medio de relajación<sup>50</sup>.

En su reciente investigación, Mirza y cols<sup>50</sup> estudiaron 8 diferentes mutaciones en genes que codifican para los filamentos delgados TnT, TnC y  $\alpha$ -Tm, todas asociadas a cardiomiopatía dilatada y transmitidas de manera autosómica dominante. Los resultados demostraron en todos los casos, una reducción en la sensibilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  de los filamentos mutados, así como una disminución en la activación de los filamentos delgados. Concluyeron además que, ciertos defectos específicos en la regulación de los miofilamentos representan un estímulo primario para desencadenar la vía de la apoptosis de los miocitos, la dilatación ventricular y su alteración funcional.

### **Nuevos agentes inotrópicos positivos con efecto sensibilizador al $\text{Ca}^{2+}$ en los miofilamentos**

Los agentes inotrópicos positivos se caracterizan por mejorar la propiedad contráctil del miocardio entre los que se incluyen los digitálicos, los agonistas adrenérgicos  $\beta$ , (dopamina, dobutamina) y los inhibidores de la fosfodiesterasa III (amrinona, milrinona). El problema con algunos de estos fármacos es que aumentan la incidencia de taquiarritmias ventriculares y de muerte súbita, lo que se debe al aumento intracelular de AMPc, que a su vez incrementa la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS. El aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, si bien estimula la contracción, también tiene un efecto cardiotoxico que favorece mecanismos electrofisiológicos que conducen a alteraciones del ritmo así como a la misma apoptosis de los miocitos.

Debido a estos efectos deletéreos, en los últimos años se ha realizado gran cantidad de investigaciones dirigidas al descubrimiento y uso de nuevos fármacos con efecto inotrópico positivo pero con menos efectos adversos. Es así como apareció la familia de los medicamentos conocidos como "sensibilizadores de los miofilamentos al  $\text{Ca}^{2+}$ ", que mejoran la contractilidad pero no directamente a través del aumento del AMPc ni del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólicos, sino más bien por interacción con algunos de los miofilamentos de los sarcómeros, especialmente con la TnC. De esta manera se evita algunos de los efectos no deseados propios de los fármacos inotrópicos positivos más antiguos<sup>53</sup>.

Dentro de este nuevo grupo de fármacos sensibilizadores o potenciadores están el levosimendán, el pimobendan, el EMD 57033, el ORG 30029 y el MCI-154. De ellos, el levosimendán se presenta como un fármaco prometedor para el manejo de la insuficiencia del ventrículo izquierdo tanto aguda como crónica<sup>54</sup>. Propiamente, para producir el efecto sensibilizante, el levosimendán se une a la terminal amino de la TnC cardíaca con gran afinidad y estabiliza la unión del  $\text{Ca}^{2+}$  con esta subunidad reguladora (TnC- $\text{Ca}^{2+}$ )<sup>55,56</sup>. La estabilización es dependiente de la concentración citosólica del mismo  $\text{Ca}^{2+}$  lo que hace que, a diferencia de otros sensibilizadores, el levosimendán se una y estabilice el complejo TnC- $\text{Ca}^{2+}$  solo durante la sístole y que la relajación del miocardio no se vea afectada<sup>57</sup>. Además del efecto descrito, el levosimendán favorece la apertura de canales de potasio dependientes de ATP (canales KATP) en los miocitos cardíacos y lisos, lo cual produce vasodilatación

y efectos antiarrítmicos. La vasodilatación ha sido reportada en varios lechos vasculares tales como el coronario, pulmonar, renal, esplácnico, cerebral y en las venas sistémicas<sup>54</sup>.

### **Conclusiones**

En el miocardio, las modificaciones en la concentración citosólica del  $\text{Ca}^{2+}$  ionizado determina, de manera directa o indirecta, diversas funciones esenciales como son la génesis y el desarrollo de los potenciales de acción, la regulación de la conducción de los impulsos así como la misma contracción, la integridad celular y la expresión genética, el crecimiento y desarrollo de los miocitos. Por esta razón, las alteraciones en los procesos involucrados en el manejo intracelular del calcio suelen acompañarse de diversas manifestaciones patológicas. Conforme se han ido dilucidando los mecanismos celulares y moleculares en el miocito en los que el calcio intracelular juega un papel importante, también se han entendido mejor los mecanismos fisiopatológicos que explican una serie de cardiopatías. La comprensión de estos mecanismos es esencial para el personal médico que debe llevar a cabo el seguimiento y el manejo de las personas con insuficiencia cardíaca, ciertas arritmias ventriculares, la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, entre otras.

### **Referencias**

1. Roman LM. Signal transduction. En: Boron WF, Boulpaep EL, ed. Medical Physiology. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2002: 87-114.
2. Gomperts BD, Kramer IM, Tatham PE. Signal transduction. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004: 145-69.
3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Publishing, 2002: 831-906.
4. Bodi I, Mikala G, Koch SE, Akhter SA, Schwartz A. The L-type calcium channel in the heart: the beat goes on. J Clin Invest 2005; 115: 3306-17.
5. Molkenin JD. Dichotomy of  $\text{Ca}^{2+}$  in the heart: contraction versus intracellular signaling. J Clin Invest 2006; 116: 623-6.
6. Woodcock EA, Matkovich SJ. Cardiomyocytes structure, function and associated pathologies. Int J Biochem Cell Biol 2005; 37: 1746-51.
7. Gartner LP, Hiatt JL. Texto Atlas de Histología. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 2002: 170-173.
8. Hernández A. Mecanismos de transporte 2. Canales proteicos. En: Drucker R, ed. Fisiología médica. México D.F.: Manual Moderno, 2005: 63-83.
9. Opie LH. The Heart. Physiology, from Cell to Circulation. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 43-68.
10. Murphy RA. Contractile mechanism of muscle cells. En: Berne RM, Levy MN. eds. St. Louis: Mosby, 1998: 269-81.
11. Birkeland JA, Sejersted OM, Toraldsen T, Sjaastad I. EC-coupling in normal and failing hearts. Scand Cardiovasc J 2005; 39: 13-23.
12. Tays Y, Frishman WH. The cardiac ryanodine receptor (RyR2) and its role in heart disease. Cardiol Rev 2005; 13: 142-6.
13. Kobayashi T, Solaro J. Calcium, thin filaments, and the integrative biology of cardiac contractility. Annu Rev Physiol 2005; 67: 39-67.
14. Wehrens XH, Lehnart SE, Marks AR. Intracellular calcium release and cardiac disease. Annu Rev 2005; 67: 69-98.
15. Wu X, Zhang T, Bossuyt J, et al. Local InsP3-dependent perinuclear  $\text{Ca}^{2+}$  signaling in cardiac myocyte excitation-transcription coupling. J Clin Invest 2006; 116: 675-82.
16. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. New York: Worth Publishers, 2000:1072-1117.
17. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. Circulation 1982; 65: 384-98.

18. Nava A, Martini B, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Study of selected population. *G Ital Cardiol* 1988; 18: 2-9.
19. Norman M, Simpson M, Mogensen J, et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 636-42.
20. Tomé MT, García-Pinilla JM, McKenna W. Update in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: genetic, clinical presentation and risk stratification. *Rev Esp Cardio* 2004; 57: 757-67.
21. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 959-62.
22. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V, Chajek-Shaul T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and wolly hair. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 319-27.
23. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 15: 1512-20.
24. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A United States Experience. *Circulation* 2005; 112: 3823-32.
25. Yin T, Green KJ. Regulation of desmosome assembly and adhesion. *Sem Cell Dev Biol* 2004; 15: 665-77.
26. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1190-6.
27. Fontaine G, Mallat Z, Fornes P, Fontaliran F, Frank R. Etiopathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Ann Cardiol Angeiol* 2000; 49: 37-47.
28. Yamaji K, Fujimoto S, Ikeda Y, et al. Apoptotic myocardial cell death in the setting of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2005; 60: 465-70.
29. Matolweni LO, Bardien S, Rebello G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 6 (ARVC6): support for the locus assignment, narrowing of the critical region and mutation screening of three candidate genes. *BMC Med Genet* 2006; 7: 29-44.
30. Pilichou K, Nava A, Basso C, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: 1171-9.
31. Danieli GA, Rampazzo A. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 218-21.
32. Priori S, Napolitano C. Cardiac and skeletal muscle disorders caused by mutations in the intracellular Ca<sup>2+</sup> release channels. *J Clin Invest* 2005
33. Smith J, Rousseau E, Meissner G. Calmodulin modulation of single sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> channels from cardiac and skeletal muscle. *Circ Res* 1989; 64: 352-9.
34. Fruen BR, Bardy JM, Byrem TM, Straburg GM, Louis CF. Differential Ca<sup>2+</sup> sensitivity of skeletal and cardiac muscle ryanodine receptors in the presence of calmodulin. *Am J Physiol, Cell Physiol* 2000; 279: C724-33.
35. Timmerman AP, Ogunbumni E, Freund E, Wiederrecht G, Marks AR, Fleischer S. The calcium release channel of sarcoplasmic reticulum is modulated by FK-506-binding protein. Dissociation and reconstitution of FKBP-12 to the calcium release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1993; 268: 22992-99.
36. Timmerman AP, Onoue H, Xin HB, et al. Selective binding of FKBP12.6 by the cardiac ryanodine receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 20385-91.
37. Weherens XHT, Lehnart SE, Reiken SR, et al. Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science* 2004;304: 292-6.
38. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000;101: 365-76.
39. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvtain Y. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40:28-37.
40. Kontula K, Laitinen PJ, Lehtonen A, Toivonen L, Viitasalo M, Swan H. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 379-87.
41. Farr MA, Basson C. Sparking the failing heart. *N Engl J Med* 2004; 351: 185-7.
42. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 195-201.
43. Grunig E, Tasman JA, Kucherer H, Franz W, Kubler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 186-194.
44. Okazaki T, Honjo T. Pathogenic roles of cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *Trends Mol Med* 2005; 11: 322-6.
45. Li D, Tapscoft T, González O, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 3: 461-4.
46. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343: 1688-96.
47. Schmitt JP, Kamisago M, Asahi M, et al. Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science* 2003; 299: 1410-3.
48. Haghighi K, Gregory KN, Kranias EG. Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase-phospholamban interactions and dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 1214-22.
49. Chang AN, Harada K, Ackerman MJ, Potter JD. Functional consequences of hypertrophic and dilated cardiomyopathy-causing mutations in  $\alpha$ -tropomyosin. *J Biol Chem* 2005; 280: 34343-9.
50. Mirza M, Marston S, Willott R, et al. Dilated cardiomyopathy mutations in three thin filament regulatory proteins result in a common functional phenotype. *J Biol Chem* 2005; 280: 28498-506.
51. Flashman E, Redwood Ch, Moodman-Smook J, Watkins H. Cardiac myosin binding protein C. Its role in physiology and disease. *Circ Res* 2004; 94: 1279-89.
52. Ababou A, Gautel M, Pfuhl M. Dissecting the N-terminal myosin binding site of human cardiac myosin binding protein C: structure and myosin binding of domain C2. *J Biol Chem* 2006. In press.
53. Endoch M. Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 323-38.
54. Toller WC, Stranz C. Lesosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006; 104: 556-69.
55. Haikala H, Kaivola J, Nissenen E, Wall P, Levyoki J, Lenden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859-66.
56. Sorsa T, Pollesello V, Rosevcar PR, Drakenberg T, Kilpelainen I. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca<sup>2+</sup>-sensitizing. *Eur J Pharmacol* 2004; 486: 1-8.
57. Gheorghiadu M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 68G-73G.