

Gaceta Médica de México

VOLUMEN 100

1970

SUPLEMENTO 1

PALABRAS DEL DR. RAFAEL MENDEZ CON MOTIVO DE LA PRESENTACION DEL DR. GORDON K. MOE A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

HACE YA CASI treinta años, durante la primavera de 1941, asistía yo con el profesor Otto Kraye, Jefe entonces del Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de Harvard, a una de las reuniones de las *Federation Societies for Experimental Biology* en la ciudad de Chicago. Uno de aquellos días, compartió nuestra mesa un joven fisiólogo, discípulo de Maurice Visscher en Minneapolis, a quien deseaba Kraye atraer a su Departamento de Farmacología. A nuestra cita acudió un jovencito muy rubio, de padres noruegos, el hoy afamado profesor Gordon Moe acompañado de su gentil esposa Janet, ambos aquí presentes y en cuyo honor celebramos nuestra solemne y sencilla ceremonia de recepción e investidura del viejo compañero de trabajo, como Miembro Honorario de nuestra Academia.

La vida científica de Gordon Moe puede dividirse a grandes rasgos en cuatro etapas. La de iniciación con Visscher, en Minneapolis, y con Carl Wiggers, en Cleveland. Cuando apenas tenía veintiséis años ya había publicado importantes trabajos sobre digitálicos y eficiencia cardíaca y sobre el mecanismo

de la fibrilación ventricular. Su segunda época es la de Harvard, en la que descubre la acción bloqueadora ganglionar del tetraetilamonio, piedra angular del tratamiento de la hipertensión arterial grave, con bloqueadores de la transmisión simpática. En aquellos años de Harvard comenzamos juntos el estudio farmacológico de los alcaloides del *Veratrum*. En su tercera etapa, como profesor de Farmacología en Ann Arbor, desarrolla el estudio farmacológico y el uso clínico de los bloqueadores ganglionares, diseña una nueva técnica para medida de flujo periférico y descubre con Efraín Pardo, como uno de sus colaboradores, una nueva vía simpática cardíaca que resiste al bloqueo ganglionar farmacológico.

Pasó Gordon Moe, de la fisiología con Visscher y Wiggers, a la farmacología con Kraye y Seevers. Vuelve después a la fisiología, al ser nombrado sucesor de Pitts en la cátedra de fisiología de la Universidad de Nueva York en Syracuse y, acepta después, la dirección del Centro de Investigaciones Cardiovasculares de Utica. Esta ha sido su época de cristalización señera en la investigación. Sus estudios sobre

fisiopatología de las arritmias sirven de guía y modelo, en auténtica universalidad. Hoy hemos de tener el placer de oírle la presentación de uno de los múltiples aspectos de su ejemplar trabajo.

Sus consecuciones científicas le han llevado a desempeñar altas comisiones administrativas. Citemos, como ejemplo, la de haber sido Presidente del Comité de Investigación y del Consejo de Ciencias Básicas de la American Heart Association. Hoy es miembro del Comité de Proyectos del National Heart Institute y Presidente del Comité de Publicaciones de la American Heart Association.

Gordon Moe tiene ligas afectivas y científicas con México. Nos hizo el honor de trabajar en 1948, durante tres meses, en el Departamento de Farmacología de nuestro Instituto Nacional

de Cardiología con una beca especial del Department of Health, Education and Welfare de Estados Unidos de Norteamérica. Juntos iniciamos entonces una serie de trabajos sobre acción de los digitálicos en las propiedades fisiológicas del corazón, que ocuparon mi atención durante varios años. Ha recibido después para su alta instrucción fisiológica y farmacológica del corazón, a varios discípulos mexicanos, Braulio Peralta, Efraín Pardo en sus tiernos años, Carlos Méndez, investigador actual en su centro, y ahora trabaja con él mi colaborador Emilio Kabela.

Entre los regalos que me ha depurado la vida, disfruto esta noche de uno de los más preciados: presentar ante la Academia a Gordon Moe y asistir a la ecremonia de su recepción e investidura como Académico Honorario. Honor le conferimos al recibirlo, y honor nos otorga él con su presencia.

LOS FENOMENOS BIOELECTRICOS DE LOS TEJIDOS CARDIACOS

I

INTRODUCCION Y CONSIDERACIONES GENERALES

RAFAEL MÉNDEZ¹

POR INDICACIÓN del Presidente de la Academia Nacional de Medicina, se ha preparado un coloquio sobre los fenómenos bioeléctricos de los tejidos cardíacos. Como introducción al mismo se enunciarán ciertos conceptos generales sobre las propiedades fisiológicas de los tejidos cardíacos y los potenciales de acción transmembrana de sus células.

PROPIEDADES BIOELÉCTRICAS DE LOS TEJIDOS CARDÍACOS

Las células de los tejidos cardíacos son excitables, es decir, tienen la capacidad de responder a un estímulo. El estímulo provoca un cambio en el potencial celular de membrana o potencial de reposo, que de negativo pasa a positivo por un aumento selectivo de la permeabilidad celular del ion sodio. Este cambio iónico genera un potencial de acción que presenta importantes diferencias de unos tejidos excitables a

otros. Las diferencias principales de naturaleza funcional están en la duración de su período refractario y en el proceso de propagación de la onda de excitación a través de los diferentes tejidos cardíacos.

Respecto al período refractario, comparemos el potencial de acción de una célula nerviosa de la raíz dorsal del gato con el de una fibra de músculo esquelético de la rana y con el de una célula de fibra ventricular aislada. Un estímulo eléctrico provoca en las tres un fenómeno de despolarización rápida. La figura 1, muestra unos dibujos del potencial de acción provocado por estimulación eléctrica en la célula nerviosa (A), en la célula muscular esquelética (B), y en la célula del músculo ventricular (C). En las tres, el fenómeno de despolarización rápida va seguido de un fenómeno más lento, el proceso de repolarización, en el que aumenta la permeabilidad al potasio y el potencial cae, más lentamente que subió, a su valor de reposo. El proceso de despolarización y parte del proce-

¹ Académico titular. Instituto Nacional de Cardiología.

so de repolarización corresponden a la duración del llamado período refractario efectivo o funcional. Este puede definirse como el tiempo que media entre el comienzo del proceso de despolarización y el momento del proceso de repolarización en el que un estímulo provoca una respuesta propagada. En la fibra nerviosa, la duración total del potencial de acción es de poco más de un milisegundo. La duración de su período refractario funcional es, pues, de un milisegundo o menos, lo que quiere decir que puede estimularse, con obtención de respuestas propagadas, a cerca de mil veces por segundo. En la miofibrilla de músculo estriado, el potencial de acción tiene una duración de varios milisegundos. Su período refractario, es por lo tanto de mayor duración que el de la fibra nerviosa. Y mucho mayor es la duración del período refractario de la fibra ventricular, puesto que el proceso de repolarización de sus células tiene una duración de más de 250 milisegundos. Las diferencias más sobresalientes entre el potencial de la célula ventricular con las del nervio y el músculo esquelético son: 1) La meseta de larga duración que sigue al proceso de despolarización. La meseta se había explicado por un retardo en la inactivación de la conductancia de la membrana al sodio o como un ligero retardo en el aumento de la conductancia al potasio o de ambas. Investigaciones recientes hacen creer que en la duración de la meseta interviene un prolongado aumento en la conductancia de la membrana celular al calcio. De cualquier manera el proceso de meseta y ulterior repolarización en el

músculo cardíaco sigue siendo un fenómeno de interpretación debatida. 2) La duración total del potencial de acción, con un largo proceso de repolarización son responsables de la gran duración del período refractario de las fibras cardíacas comparado con el de las nerviosas o las de los músculos esqueléticos. El período refractario efectivo de la fibra cardíaca, cuyo potencial de acción aparece en la figura 1, tiene una duración mayor de 200 milisegundos. Y aunque a mayor frecuencia de estimulación disminuye la duración del período refractario, el ventrículo de perro no puede ser estimulado a más de cuatro o cinco veces por segundo, contra las mil veces por segundo que puede ser estimulada una fibra nerviosa.

El prototipo en el conocimiento de los fenómenos celulares de los tejidos excitables ha sido el axón de la célula nerviosa. Las fibras nerviosas han sido también los modelos más apropiados para el estudio de los fenómenos de excitabilidad y de propagación de los impulsos. Los estudios modernos de las propiedades eléctricas de los tejidos cardíacos han señalado similitudes y diferencias con las del nervio. En cuanto al miocardio, tejido de mayor complejidad que el nervio, la exploración de sus propiedades bioeléctricas se facilita por el hecho de que los discos intercalares de sus miofibrillas, que en sentido mecánico son considerados como divisores, tienen baja resistencia eléctrica. Esto ha llevado a pensar a algunos investigadores que el tejido cardíaco es un sincicio en sentido funcional.

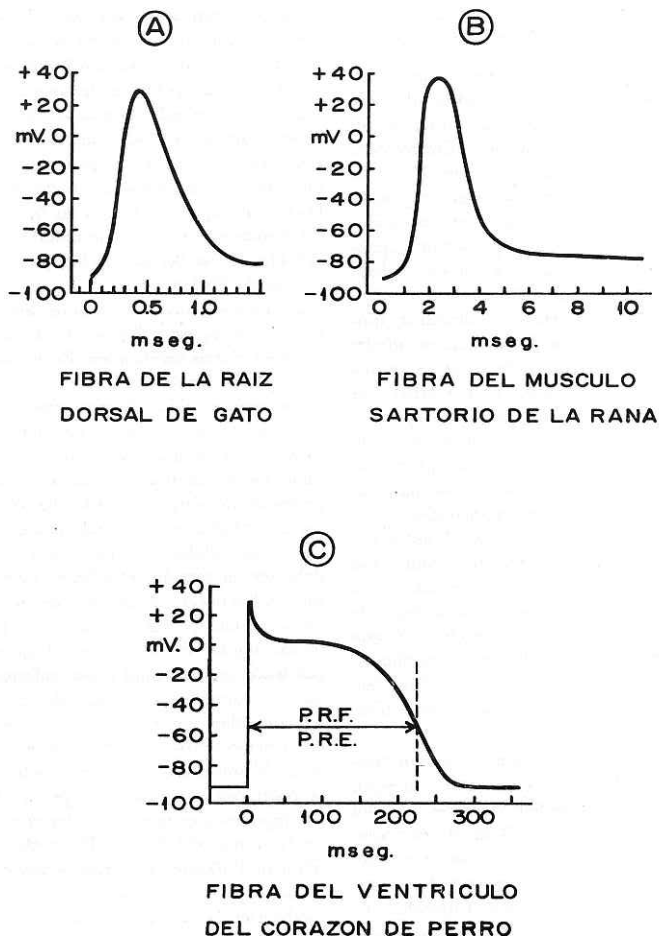


FIG. 1. Dibujos, a escalas apropiadas, de potenciales de acción en una fibra nerviosa de la raíz dorsal del gato (A); en una fibra muscular esquelética del sartorio de la rana (B) y en una fibra del ventrículo del corazón del perro (C). mV: milivoltios; mseg: milisegundos. P.R.F. y P.R.E.: período refractorio funcional y efectivo, respectivamente.

AUTOMATISMO, EXCITABILIDAD Y PROPAGACIÓN DE IMPULSOS

Los conceptos de automatismo y excitabilidad han sido confundidos con frecuencia en cuanto al corazón se refiere, siendo así que el primero debe definirse como la capacidad de los tejidos cardíacos para generar sus propios impulsos, mientras que por excitabilidad se entiende la propiedad de responder a un estímulo, ya sea éste debido a su propio automatismo o a una influencia de naturaleza mecánica, química o eléctrica. En general se admite que la generación de impulsos se vea facilitada por mayor excitabilidad. Las propias células con capacidad de automatismo tienen su excitabilidad y precisan naturalmente de esta propiedad para poder manifestar su automatismo. Sin embargo ambas propiedades no caminan *pari pasu*. Moe y el autor demostraron hace cerca de veinte años que en la intoxicación digitalica son compatibles una excitabilidad baja de la aurícula o del ventrículo, con una exaltada capacidad para el automatismo. También puede observarse este fenómeno en la intoxicación por quinidina y por procainamida.

Las células cardíacas presentan ciertas peculiaridades en cuanto a su automatismo y pueden dividirse en dos tipos: las llamadas células de marcapaso, y las que no lo son. Sin embargo, algunas células que no son de marcapaso pueden adquirir capacidad de automatismo en ciertas condiciones experimentales o en ciertos procesos patológicos. La característica fundamental de las células de marcapaso es el lla-

mado potencial de despolarización diastólica. Al adquirir su estado de reposo, la célula comienza a desarrollar espontáneamente un potencial lento que da lugar al potencial de acción cuando alcanza un determinado umbral. Dicho potencial de despolarización lenta puede verse, en la figura 2, en las células de marcapaso, o sea en las del nodo senoauricular, en las de unión nodo AV-His, en las del haz de His y en las células de Purkinje.

La figura 2 ilustra los tejidos cardíacos de marcapaso y los que no lo son, salvo en ciertas condiciones. En la parte superior izquierda figura el nodo senoauricular, tejido de marcapaso por excelencia cuyos impulsos espontáneos provocan la onda de excitación responsable de la contracción cardíaca. El potencial de despolarización diastólica de estas células es más rápido que el de las otras células de marcapaso. Así debe ser en sentido teleológico, puesto que, la frecuencia de descarga del nodo senoauricular es superior a la de los demás tejidos de marcapaso. Cuando por lesión experimental o por enfermedad se suprime la función del nodo senoauricular, toma el mando el nodo auriculoventricular a frecuencia más lenta. Y aún si éste se lesiona, continúa la contracción cardíaca a expensas de los impulsos provenientes de las células de las ramas del haz de His o de las fibras de Purkinje, en los ritmos idioventriculares lentos. Como puede verse también en la figura 2, las células musculares de la aurícula y del ventrículo no exhiben potencial de despolarización diastólica, pues no son células de marcapaso. En condiciones normales no

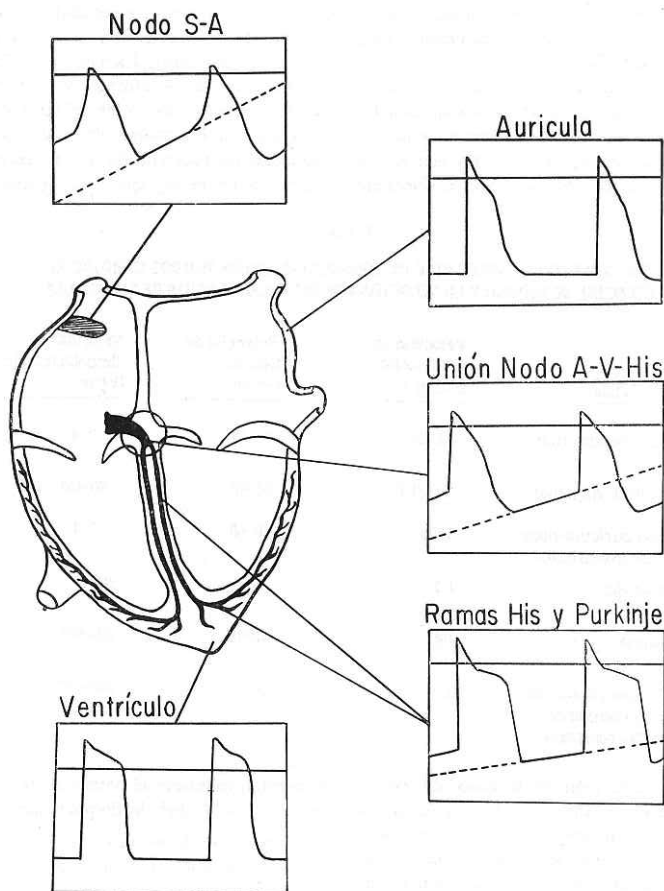


FIG. 2. Potenciales de acción de los tejidos cardíacos con potenciales de despolarización diastólica: Nodo S-A, unión nodo A-V-His, ramas de His y Purkinje. Sin potenciales de despolarización diastólica: miocardios auricular y ventricular. Esquema de Antoni¹⁰ ligeramente modificado.

tienen capacidad de automatismo y para que produzcan un potencial de acción tienen que ser necesariamente estimuladas.

La propagación de los impulsos en los tejidos cardíacos presenta características que difieren entre sí según se observa en la tabla 1. En ella se ha tabulado la relación entre la velocidad

sales, a su poco amplio potencial de acción y a la escasa velocidad en su proceso de despolarización (de 2 a 4 voltios por segundo). La velocidad del impulso aumenta conforme las células del seno se aproximan a las del músculo auricular, en las cuales alcanzan una velocidad de propagación veinte veces mayor, de un m/seg aproximadamente.

TABLA 1

RELACION ENTRE LA VELOCIDAD DE CONDUCCION EN LOS TEJIDOS CARDIACOS, EL POTENCIAL DE REPOSO Y LA VELOCIDAD DE DESPOLARIZACION DE SUS CELULAS

<u>Tejido</u>	<u>Velocidad de Conducción (m/seg.)</u>	<u>Potencial de Reposo (-mV)</u>	<u>Velocidad de Despolarización (V/seg.)</u>
Nodo senoauricular	0.05	50-65	2-4
Miocardio auricular	0.8-1.0	85-90	80-140
Unión aurícula-nodo auriculoventricular	0.05	40-60	2-4
Haz de His	1.5	75-90	300
Purkinje	2-4	80-95	610-670
Miocardio Ventricular (valor promedio de distintas regiones)	0.5	80-90	200-350

de conducción de la onda de excitación en los diferentes tejidos cardíacos, con el potencial de reposo y la velocidad de despolarización de sus células. En primer lugar, la conducción dentro del nodo senoauricular es muy lenta, del orden de 0.05 metros por segundo.

Esta lentitud parece ser debida al bajo potencial de reposo de las células sinu-

Aumentan asimismo el potencial de reposo y la velocidad de despolarización.

El impulso se hace otra vez lento al llegar a las fibras del nodo auriculoventricular. En el tejido de unión de la aurícula con el nodo, la velocidad de propagación vuelve a ser mucho más lenta. A este fenómeno de retardo en la conducción a través de las primeras

regiones del nodo A-V le ha llamado Hoffman "conducción decremental", la que parece ser debida al bajo potencial de reposo de las células del tejido de conexión aurícula-nodo A-V, y a su lento y poco amplio potencial de acción. También se ha relacionado la conducción decremental con el pequeño diámetro y las profusas ramificaciones de las fibras de esta región.

El retardo en la conducción en la región aurícula-nodo A-V coincide con un aumento en la duración del período refractario del sistema de transmisión, propiedad que limita el número de impulsos que pueden pasar de la aurícula al ventrículo. La velocidad de conducción se acelera progresivamente desde el nodo A-V hasta alcanzar la cifra de 2 a 4 m/seg en la red de Purkinje y desciende nuevamente al propagarse el impulso por las fibras del músculo ventricular.

Las características especiales del automatismo, de la recuperación de la excitabilidad —fenómeno que condiciona el período refractario— y de la velocidad de propagación de los impulsos en los diferentes tejidos cardíacos que hemos analizado brevemente, servirán de fundamento a la comprensión de las modificaciones tanto patológicas como farmacológicas que han de exponerse a continuación.

REFERENCIAS

1. Ruch, T. C. y Patton, H. D.: *Physiology and Biophysics*. Philadelphia, Saunders Co. 1965.
2. Field, J.; Magoun, H. W., y Hall, V. E. (Eds.): *Handbook of Physiology*. Sección 1: *Neurophysiology*. American Physiological Society, Vol. I. Washington, 1959.
3. Hamilton, W. F. y Dow, P. (Eds.): *Handbook of Physiology*. Sección 2: *Circulation*. American Physiological Society, Vol. I, Washington, 1962.
4. Mountcastle, V. B. (Ed.): *Medical Physiology*. 12a. ed. Vol. I. St. Louis, C. V. Mosby Co., 1968.
5. Briller, S. A. y Conn, H. L. (Eds.): *The Myocardial Cell. Structure Function and Modification by Cardiac Drugs*. Philadelphia, Univ. of Pennsylvania Press. 1966.
6. Hoffman, B. F. y Craneffeld, P. F.: *Electrophysiology of the Heart*. New York, McGraw-Hill Book Co, Inc., 1960.
7. Taccardi, B. y Marchetti, D. (Eds.): *Electrophysiology of the Heart. Proceeding of an International Symposium held in Milan*. Pergamon Press Ltd., 1965.
8. Trautwein, W.: *Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs*. Pharmacol. Rev. 15: 277, 1963.
9. Sonnenblick, E. H. y Stain, A. C.: *Cardiac muscle: Activation and contraction*. Ann. Rev. Physiol. 31: 647, 1969.
10. Antoni, V. H.: *Mechanismus der normotopen und heterotopen Erregungsbildung im Myocard*. En: *Beiträge zur ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom*. Frankfurt/Main Verlag und Wirtschaftsgesellschaft der Electrizitätswerke 1963, Tomo 3. p. 3.

II

FISIOPATOLOGIA DE LA GENERACION DE LOS IMPULSOS Y DE SU CONDUCCION EN EL TEJIDO CARDIACO

GORDON K. MOE¹

LOS TRASTORNOS del ritmo cardíaco que se observan en la clínica son, a menudo, el resultado de procesos patológicos o debidos a la intoxicación por medicamentos; sin embargo, es posible establecer, en el tejido cardíaco *normal*, modelos de la mayoría de los ritmos anormales. Por lo tanto, la comprensión adecuada de las arritmias requiere el conocimiento previo de cómo se origina y propaga el proceso de activación normal y de qué manera es posible interrumpir o alterar esta secuencia ordenada.

En esencia, existen dos problemas a considerar en el análisis de los ritmos ectópicos: el primero es el de la generación misma de la arritmia y el segundo el del mecanismo que la sostiene por períodos más o menos prolongados.

GÉNESIS DE LAS EXTRASÍSTOLES: ACTIVIDAD DE MARCAPASO

Las extrasístoles pueden deberse a uno de los dos siguientes mecanismos: el que puede denominarse actividad de marcapaso "verdadero", que se despierta

en un sitio ectópico, o el ocasionado por re-entrada. La primera de estas posibilidades se demuestra con facilidad en preparaciones experimentales. En el marcapaso normal del nodo S-A, los registros tomados por medio de microelectrodos revelan que el máximo potencial de membrana, o sean aproximadamente 80 milivoltios (mV) (interior negativo con respecto al exterior), se alcanza poco después de la repolarización. En seguida disminuye el potencial transmembrana (es decir, el interior de la célula se hace menos negativo) hasta que se alcanza un nivel de "umbral" de aproximadamente —60 mV. Al alcanzarse este potencial crítico, la célula del marcapaso se dispara, lo que inicia un impulso propagado. La gradual disminución del potencial de membrana durante la diástole se conoce como despolarización diastólica o de "fase 4".¹

La despolarización en la fase 4 no sólo puede ocurrir en el nodo S-A, sino también en ciertas células del tejido de conducción especializado de las aurículas o de los ventrículos, y quizá en las células de interconexión del nodo A-V. Únicamente bajo circunstancias extra-

¹ Académico honorario. Masonic Medical Research Laboratory. Utica, New York.

ordinariamente anormales se presenta en las células musculares del miocardio auricular o ventricular. La figura 1 muestra la despolarización diastólica lenta y la actividad de marcapaso en una fibra de Purkinje de una preparación de ventrículo de perro aislado. En este caso, la actividad espontánea se generó al aumentar la temperatura y añadir una cantidad pequeña de isoproterenol.

dentemente, esto es lo que sucede cuando un foco idioventricular asume el control después de la instalación de un bloqueo A-V completo, o cuando el ventrículo "escapa" durante la bradicardia inducida por medio del vago o de la depresión del nodo A-V. La segunda posibilidad debe considerarse cuando la frecuencia intrínseca de un marcapaso subordinado aumenta al grado que excede la frecuencia nodal

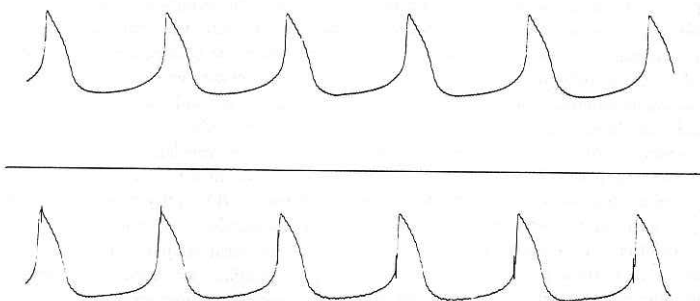


FIG. 1. Actividad espontánea de marcapaso, registrada en un haz aislado de fibras de Purkinje de corazón de perro. Arriba: frecuencia sin estímulo. Abajo: se aplican estímulos en un sitio distante de la célula cercada, y a una frecuencia ligeramente mayor que la espontánea. Los artefactos del estímulo aparecen como espigas superimpuestas a los potenciales de acción. Se logró "captura" en los tres últimos ciclos.

Aceptando la posibilidad de que la actividad de marcapaso esté ampliamente distribuida en el tejido cardíaco, ¿cuáles son las circunstancias que ocasionan el escape de la actividad ectópica fuera del dominio del marcapaso normal? Nuevamente, nos enfrentamos a dos posibilidades. Si el impulso normal no alcanza a entrar y a descargar un foco ectópico potencial, puede desarrollarse la despolarización diastólica lenta y se produce la extrasístole. Evis-A. Las preparaciones aisladas de te-

jido de Purkinje exhiben despolarización en la fase 4; la tasa de descarga puede ser aumentada con catecolaminas, por glucósidos cardíacos y por otros medios que despolarizan parcialmente al tejido.*

Sin embargo, un marcapaso subordinado puede generar descargas ectópicas ocasionales, aun cuando su frecuencia intrínseca sea más lenta que la del nodo S-A. El ritmo parasistólico que de

* Véase el trabajo siguiente: III. Méndez, R. y Pastelín, G.

ello resulta se atribuye a bloqueo unidireccional que "protege" al marcapaso ectópico.

Hoffman y sus colaboradores² han explorado algunas interrelaciones interesantes e importantes entre la actividad del marcapaso y la conductividad. A medida que el potencial de membrana disminuye durante la despolarización de la fase 4, la tasa de elevación de un potencial de acción inducido disminuye, es decir, la velocidad de despolarización, expresada como dV/dt , se halla directamente relacionada al potencial transmembrana,³ al igual que a la velocidad de conducción. Conforme a lo anterior, se esperaría que un frente de onda propagado a la vecindad del sitio de un marcapaso, encontrase tejido cuya capacidad de respuesta fuese progresivamente menor, y que su conducción disminuya de manera gradual. Aumentaría así la posibilidad de que ocurra bloqueo de entrada, gracias a los mismos fenómenos de membrana que originan la descarga ectópica. De acuerdo con ello, el foco ectópico puede ser protegido de ser invadido por el impulso normal.

Resultados recientes obtenidos por Méndez⁴ despiertan dudas acerca de la hipótesis de Hoffman. La figura 1 indica que un marcapaso funcional de Purkinje puede ser "capturado" por estímulos aplicados a distancia. No existe retardo aparente en la propagación del impulso exógeno al área del marcapaso; las respuestas ocurren muy pronto después de los artefactos del estímulo. Resulta o no bloqueo de entrada de la despolarización de fase 4, no cabe duda de que pueden ocurrir, y de he-

cho ocurren, áreas locales de bloqueo unidireccional.

Aunque comúnmente se piensa que un foco ectópico, caracterizado por actividad de marcapaso, puede ocurrir en cualquier sitio dentro del miocardio, parece improbable que ocurra actividad verdadera de marcapaso fuera de las ramas más centrales del sistema de conducción. Las fibras de Purkinje terminales están sometidas a la influencia electrotónica de la masa muscular, con la que hacen conexiones de baja resistencia.⁴ Tal influencia probablemente previene el desarrollo de la despolarización en la fase 4. En efecto, el potencial de marcapaso sería "drenado" por la masa muscular.

Debe ser considerado un aspecto más del comportamiento de marcapasos manifestados o potenciales. Trautwein y Kassebaum⁵ han mostrado que la pendiente de la despolarización diastólica puede ser alterada por la aplicación de pulsos de corriente de larga duración a cierta distancia del sitio de un marcapaso cercado. Se desprende de lo anterior que un foco de marcapaso ectópico "protegido" de ser capturado por un impulso cardíaco normal, puede sufrir despolarización diastólica lenta. Cuando las células que rodean ese foco responden a un impulso normal propagado, la corriente que debe fluir entre el sitio potencial de marcapaso y el tejido vecino puede acelerar la tasa de despolarización diastólica, y en efecto, desencadenar la descarga prematura de un foco ectópico. Tal posibilidad queda ilustrada esquemáticamente en la figura 2.

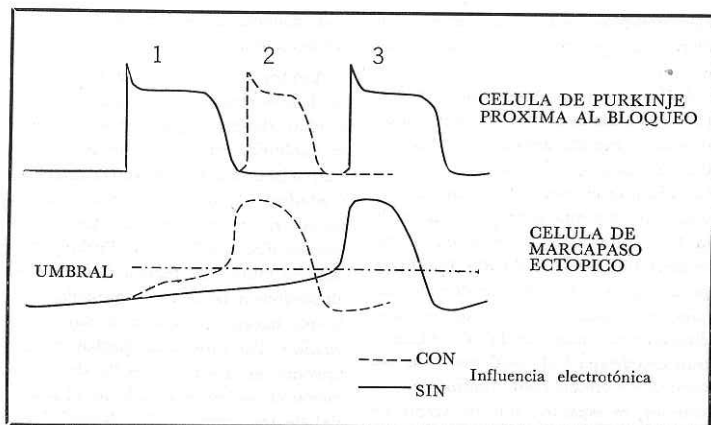


FIG. 2. Diagrama que ilustra la manera como una célula de marcapaso puede ser activada desde células vecinas. Trazo superior: potenciales de acción simulados en una fibra de Purkinje, activada: 1) sobre la ruta normal; 2) y 3) de un marcapaso ectópico. Trazo inferior: potenciales de acción simulados en el sitio del marcapaso ectópico. Se asume que ocurre bloqueo unidireccional, o sea, que el impulso normal no puede penetrar el sitio del marcapaso, pero que del mismo puede escapar actividad espontánea. Los potenciales de acción indicados por línea interrumpida señalan la posible influencia electrotonica de células vecinas sobre la descarga del marcapaso. En ausencia de esta influencia, la célula del marcapaso descarga más tarde, causando la extrasístole marcada con 3.

GÉNESIS DE EXTRASÍSTOLES: RE-ENTRADA

La posibilidad de re-entrada como mecanismo de iniciación de actividad ectópica ha sido postulada desde hace cuando menos setenta años. Las características de las extrasístoles sugieren de tal manera ese mecanismo, que a la hipótesis se le concede el status de hecho bien establecido. Resulta, sin embargo, mucho más difícil demostrar el fenómeno de re-entrada que registrar actividad de marcapaso. Conviene pues considerar las condiciones para la re-entrada, analizar algunos de los mecanismos propuestos para explicarlas, y finalmente, mostrar algunos ejemplos

que, casi seguramente, son consecuencia de re-entrada.

Las condiciones necesarias para que ocurra la re-entrada, son:

- 1) Bloqueo unidireccional de un impulso en algún punto; 2) paso lento del impulso sobre una ruta alterna; 3) excitación retardada del tejido en un sitio justamente distal al del bloqueo; 4) re-excitación desde la dirección retrógrada, del tejido próximo al sitio del bloqueo. Este esquema requiere que el tránsito por la ruta alterna sea tan lento, que el tiempo de conducción transcurrido exceda al período refractario del tejido próximo al sitio bloqueado. La dificultad en esta hipótesis

consiste en que el período refractario del tejido cardíaco, particularmente en los ventrículos, es muy largo. Por tanto, parece difícil concebir que la propagación sobre una ruta alterna pudiese ser suficientemente lenta o la longitud del trayecto suficientemente grande, como para permitir un circuito completo. Esta objeción ha sido expresada por Scherf y Scott como sigue: "...existen objeciones válidas contra la suposición de que las extrasístoles sean debidas a un movimiento circular. ... (La) longitud del acoplamiento. ... constituye un importante escollo, ya señalado por Lewis, quien indicaba que no existe trayecto... de longitud suficiente para que una onda de excitación circulante se mueva durante tal intervalo...".⁶

Con objeto de poder explicar, a pesar de lo anterior, la obvia dependencia de una extrasístole estrechamente acoplada con una respuesta precedente normalmente propagada, muchos investigadores han considerado la posibilidad de que un estado excitatorio de larga duración en una sola célula —es decir, un potencial de acción de larga duración— pudiera lograr la re-excitación de una célula vecina de corto potencial de acción. Este concepto queda ilustrado en la figura 3. Se asume que la célula X y la célula Y son adyacentes, y que la duración del potencial de acción de la célula Y excede al de X de manera considerable. Durante la repolarización de las dos células, por tanto, habrá una diferencia de potencial, indicada como Y-X, entre las dos unidades. Debe considerarse la posibilidad de que el flujo de corriente que de ello

resulta, pudiese dar lugar a la re-excitación de la célula X, particularmente si esta célula pasa por una fase de excitabilidad supernormal.⁷

La posibilidad de que en efecto existe este tipo de acción recíproca entre células adyacentes, se reforzó grandemente cuando se observó que la duración del potencial de acción de las fibras de Purkinje excedía considerablemente a la de las células del músculo ventricular. De hecho, el problema no parecía radicar en qué *causa* las contracciones prematuras estrechamente acopladas, sino en qué es lo que normalmente las *previene*. Sin embargo, este mecanismo ha sido enseñado a estudiantes de medicina por muchos años.

Es un hecho bien establecido que las conexiones intercelulares de una red sincicial son de baja resistencia eléctrica.⁴ Con ello en la mente, parece claro que la célula X y la célula Y no pueden exhibir potenciales de acción de duración ampliamente discrepante. La repolarización de la célula Y sería acelerada por el escape de corriente, por decir así, a la célula X. La repolarización de la célula X, por otro lado, se vería retardada por la misma corriente. Es por tanto muy poco probable que células adyacentes, si de hecho se encuentran funcionalmente conectadas, pudieran generar una diferencia de potencial de magnitud suficiente como para causar reexcitación.

Conforme a este punto de vista, se ha encontrado que la duración de los potenciales de acción disminuye progresivamente de las células centrales a las periféricas y terminales del sistema de Purkinje.⁴ No se encuentran transicio-

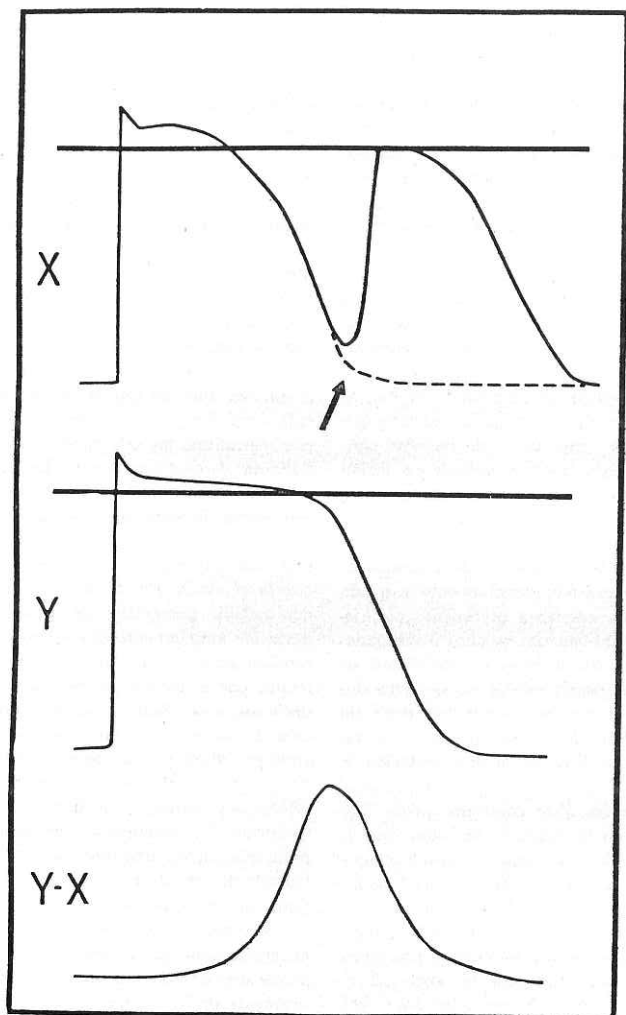


FIG. 3. Mecanismo de re-entrada entre células adyacentes. Ver texto.

nes bruscas. Estudios exhaustivos han probado, más allá de toda duda, que las influencias electrotónicas entre las células tienden a ponerlas en fase mutuamente.

Lo anterior pone en duda todo el concepto de re-entrada como posible mecanismo de la actividad extrasistólica. Si la duración del período refractario es demasiado larga para ser compatible con cualquier tiempo de conducción concebible al través de un circuito alterno, y si la posibilidad de excitación recíproca entre células adyacentes puede ser excluida, ¿qué posibilidades quedan? Aquí se llega a la descripción de algunas observaciones experimentales.

En primer lugar, considérese el fenómeno del ritmo recíproco entre aurículas y ventrículos. Este fenómeno, descrito por primera vez clínicamente por Paul White hace más de 50 años, y reproducido por Scherf en 1941,⁸ fue estudiado por Rosenblueth⁹ en el Instituto de Cardiología de México, y también en nuestro propio laboratorio.¹⁰ Las condiciones necesarias para aquello que nosotros, al igual que Rosenblueth, hemos llamado respuestas "eco", son esencialmente aquellas a las que ya nos hemos referido como condición *sine qua non* para las respuestas de re-entrada en general. Estas condiciones quedan ilustradas en la figura 4. Un impulso iniciado en el ventrículo se propaga desde el haz de His al nodo A-V a un tiempo en que la recuperación de una respuesta precedente aún no es completa. En la unión indicada por la línea interrumpida horizontal, únicamente una de las dos vías disponibles

a través de la porción superior del nodo se ha recuperado lo suficiente para sostener la transmisión. Esta es la condición 1), es decir, el bloqueo unidireccional. Ya que aún esta vía "alfa" todavía es parcialmente refractaria, la propagación retrógrada es lenta, como queda indicado en el diagrama de la derecha. Esto constituye la condición 2), es decir, conducción lenta por una vía alterna. Llegado a la aurícula, el impulso penetra desde arriba en la vía "beta", y regresa al sitio bloqueado. Esto da lugar a excitación retardada de los tejidos que se hallan por arriba del sitio del bloqueo, y constituye la condición 3). Ya que el tiempo de tránsito total excede al período refractario del tejido por debajo del sitio del bloqueo, como se indica en el esquema de la derecha, la re-excitación, es decir, la re-entrada, ocurre en la vía baja común, y se produce un eco ventricular. Es esta la condición 4). Un impulso auricular prematuro podría evocar un patrón inverso, y producir un eco auricular.

Esta representación diagramática es, por supuesto, únicamente un esquema. Las condiciones que permiten acción recíproca a través del nodo han sido tan cuidadosa y completamente estudiadas, sin embargo, que no hay duda de que la explicación es sustancialmente correcta.^{11, 12} La figura 5 muestra que la falta de transmisión puede ocurrir en una porción del nodo, en tanto que la propagación continúa lentamente por otra ruta. En esta ilustración, un impulso prematuro se inicia en la aurícula de una preparación aislada de corazón de conejo. Un microelectrodo se inserta en una célula de la vía "beta".

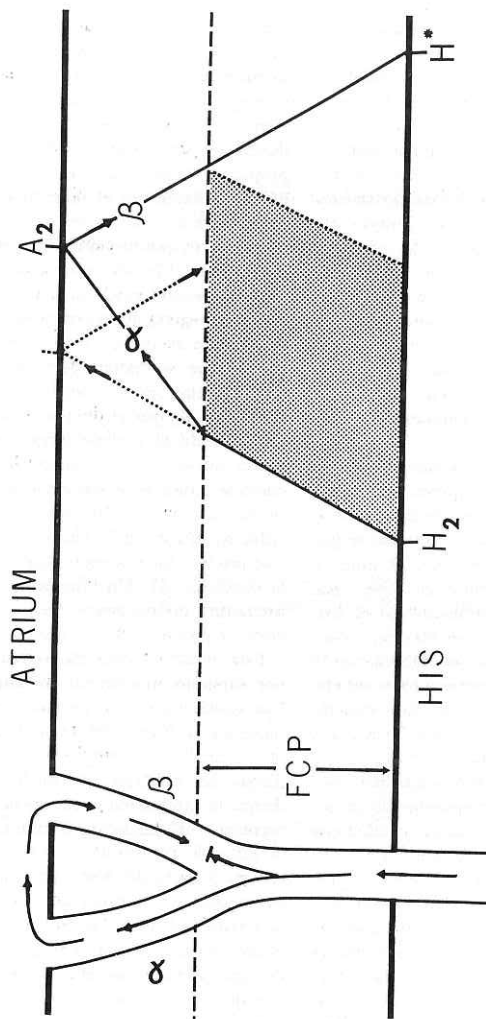


Fig. 4. Mecanismo de disociación y re-entrada en el nodo. A-V. Una respuesta prematura iniciada en el haz de His (H₂) atraviesa el sendero común (FCP) del nodo inferior, la vía "alfa" del nodo superior, tejido auricular, y penetra en la vía "beta" para regresar al ventrículo, dando lugar a un eco (H^{*}). El área punteada indica la duración del periodo refractario en FCP.

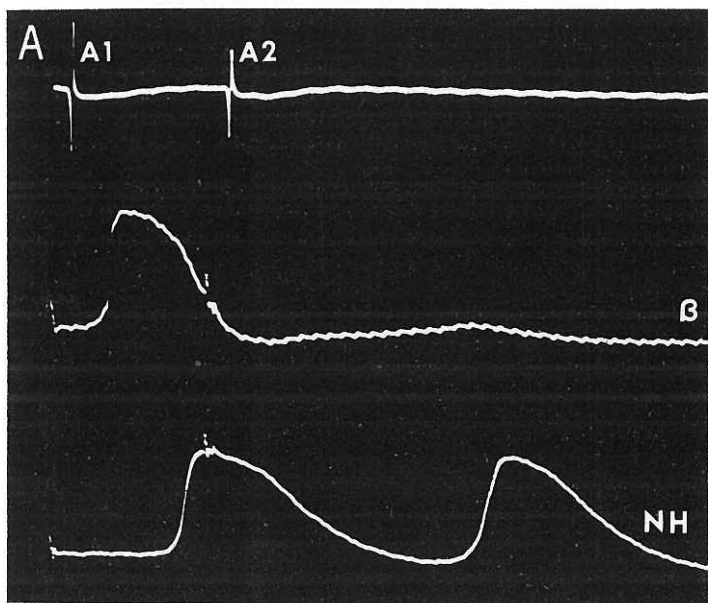


FIG. 5. Potenciales transmembrana registrados de células en las regiones superior (β) e inferior (NH) del nodo A-V en una preparación de corazón aislado de conejo. La respuesta prematura A_2 atraviesa el nodo sin comprometer la vía "beta".

y otro en una célula de la parte baja del nodo, cercana al haz de His. La respuesta prematura se propaga a través del nodo, pero no involucra a la célula "beta".¹²

Los ecos auriculares y ventriculares constituyen un caso especial de re-entrada; las reservas que describimos arriba no son aplicables aquí, ya que el tiempo de conducción a través del tejido del nodo A-V es suficientemente lento para que el tiempo requerido para un viaje redondo pueda exceder el período refractario de cualquier elemento

en la vía de conducción. Así, ¿no sería lícito postular que tiempos de conducción comparablemente lentos, pudieran existir dentro de los ventrículos, y por tanto llevar a la aparición de extrasístoles?

En un examen extensivo de las interacciones electrotónicas a través de uniones de baja resistencia en tejido cardíaco, Méndez ha mostrado que cuando un impulso es bloqueado en una confluencia, la duración del potencial de acción en el último elemento disparado, justamente proximal al sitio

del bloqueo, es excesivamente breve.^{4, 13} Más allá del sitio del bloqueo, únicamente ocurren las llamadas respuestas locales. En esta situación, la interrelación electrotónica a través del empalme bloqueado queda exhibida tanto en los elementos proximales como en los distales. La respuesta local en el elemento distal es la representación electrotónica del evento activo en la unidad proximal. El potencial de acción en la unidad proximal queda atenuado en amplitud y abreviado en duración, debido a la corriente repolarizante que fluye entre ella y las células distales. El potencial de acción abreviado, próximo a la unión bloqueada sugiere que el período refractario debe ser acortado en forma correspondiente, y ello también ha sido comprobado.

Estas observaciones son de considerable significación, ya que indican que la ruta sobre una vía alterna no necesita ser muy larga para permitir la re-entrada. La figura 6 ilustra que la re-entrada puede ser inducida aún en trozos relativamente pequeños de tejido ventricular extirpado. Tres estímulos sucesivos fueron aplicados a un haz de fibras de Purkinje en una porción de tejido consistente en falso tendón y músculo papilar. Se registraron potenciales de acción transmembrana de una fibra de Purkinje central y de otra terminal, y se tomó un electrograma bipolar del músculo (trazo superior). La tercera respuesta llega a la fibra terminal y la excita, pero desencadena un potencial de acción excesivamente corto. Esto es característico del bloqueo entre la fibra de Purkinje y el músculo subyacente. Después de un breve po-

tencial de acción, ocurre una respuesta de re-entrada retardada, después de la activación del músculo. Esta respuesta regresa al haz central. En el corazón completo, esto habría aparecido como una extrasístole estrechamente acoplada.

En este experimento, se ha llenado la condición 1), o sea, bloqueo unidireccional, aprovechando la conductividad marginal que ocurre en tejido parcialmente refractario. Pero claramente, cualquiera otro dispositivo capaz de inducir bloqueo local podría resultar en el mismo fenómeno.

La figura 7 muestra un evento similar, en el que se indujo bloqueo de conducción mediante elevación del potasio extracelular. En la sección A de la figura se muestran los potenciales de acción de una fibra de Purkinje terminal y de una célula muscular cercana. Entre A y B se indujo elevación de la concentración de potasio, y se llegó a un estadio en que se produjo bloqueo intermitente entre el tejido de Purkinje y el músculo. Nótese nuevamente el potencial de acción extraordinariamente breve en la fibra de Purkinje, y la ausencia de actividad muscular. Unos momentos más tarde, como se muestra en C, la célula muscular sí responde. La fibra de Purkinje exhibe un potencial de acción corto, muy semejante al de B, pero es interrumpida durante su fase de repolarización por la actividad de re-entrada que sigue la actividad en el músculo. Quedan cumplidas todas las condiciones para la re-entrada. Existe 1), bloqueo unidireccional; 2) propagación lenta sobre una vía alterna —en este caso, a través del músculo

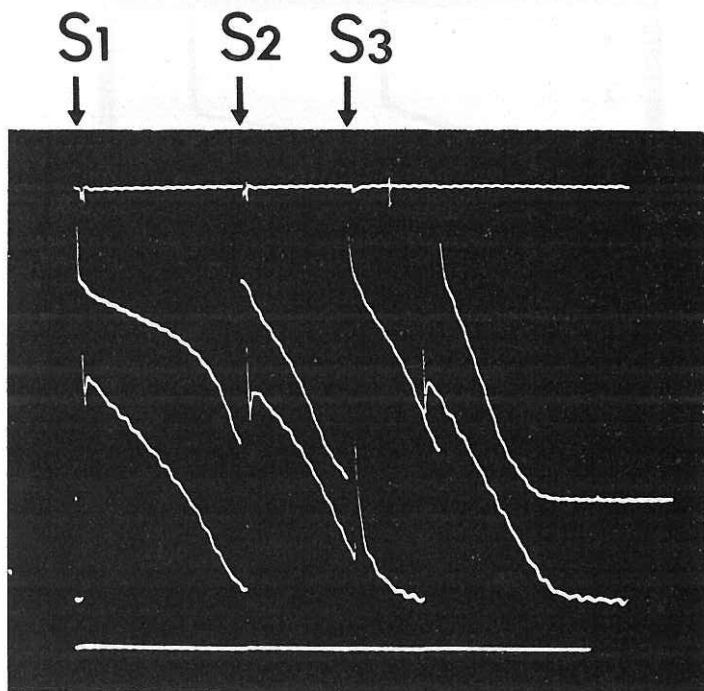


FIG. 6. Respuestas registradas en una preparación de falso tendón y músculo papilar de corazón de perro. Trazo superior: electrograma bipolar de la punta del músculo papilar. Trazo medio: potencial de acción transmembrana de una fibra de Purkinje "central" (falso tendón). Trazo inferior: respuestas tomadas de fibra de Purkinje terminal. S_1 , S_2 , S_3 : tiempo de aplicación de estímulos al falso tendón.

de alguna unión Purkinje-músculo cercana; 3) excitación retardada del tejido distal al bloqueo, es decir, el músculo subyacente; y 4) re-excitación del tejido proximal al bloqueo. El rasgo crítico de estas observaciones es que el período refractario de la fibra de Purkinje en el sitio de la falla de transmisión está tan marcadamente abreviado, que única-

mente se requiere una ruta muy corta, quizá no más larga de 2 a 3 mm para el circuito de re-entrada.

Aun cuando el potencial de acción en el sitio del bloqueo puede ser excesivamente corto, es obvio que el circuito no puede ser completado a menos que se llenen dos condiciones adicionales. Primero, que la conducción a través

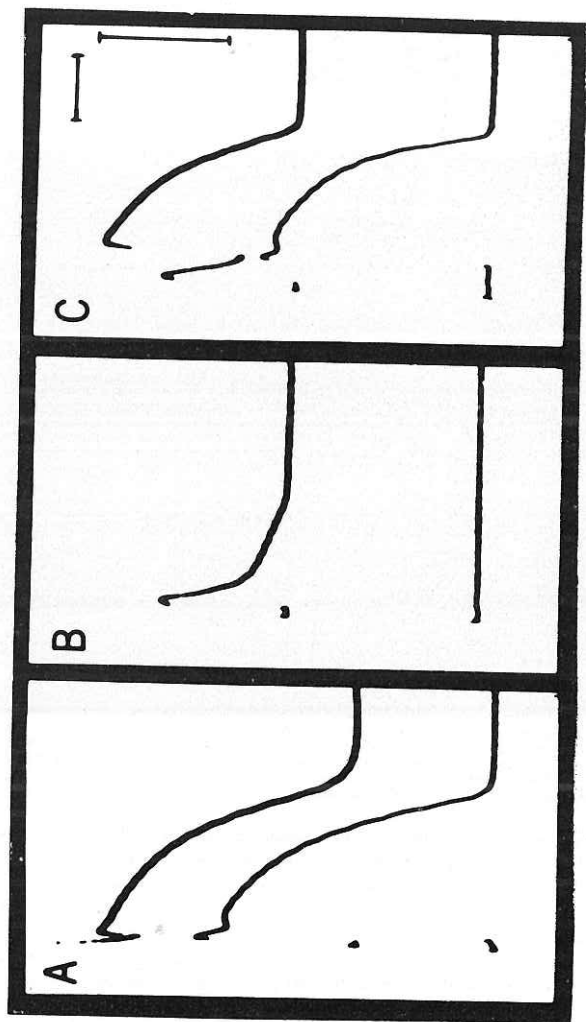


FIG. 7. Potenciales de acción transmembrana registrados de una fibra de Purkinje terminal (trazo superior) y de una fibra muscular cercana de tejido de corazón aislado de perro. Explicación en el texto.

del asa de re-entrada también debe estar deprimida. Esto no constituye problema, ya que es de esperar que las condiciones que llevan a la falla de conducción en una confluencia, depriman o retarden la excitación en áreas adyacentes. En segundo lugar, la falta de conducción en el sitio bloqueado debe ser unidireccional. Esto tampoco constituye un problema, ya que la geometría del tejido, como lo muestran recientes experimentos de Méndez, permite que ocurra conducción antidrómica de músculo a fibra de Purkinje, cuando la conducción en dirección normal es imposible.¹⁴ Esto queda ilustrado en la figura 8. Se deduce que cualquier factor que deprima la conducción, tal como isquemia local, debe ser capaz de originar actividad de re-entrada.

Teniendo en mente estos conceptos, pueden reconstruirse los eventos capaces de ser registrados a diferentes niveles dentro del sistema de conducción intraventricular, durante la producción de una extrasístole estrechamente acoplada (bigeminismo). En los diagramas de la figura 9 se asume que ocurre bloqueo local en una conjunción Purkinje-músculo, en tanto que continúa la propagación lenta en un sitio adyacente. La abreviación del potencial de acción proximal al sitio del bloqueo potenciales de acción simulados en el lado derecho) y acortamiento correspondiente del período refractario (área punteada a la izquierda), permiten la re-entrada de la fibra de Purkinje. La respuesta-re-entrante emerge como una extrasístole estrechamente acoplada.

ARRITMIAS AUTOSOSTENIDAS

De la misma manera que hay dos mecanismos posibles para la producción de extrasístoles aisladas, existen también dos formas en que puede sostenerse un episodio de taquicardia. Si un marcapaso ectópico puede dispararse ocasionalmente (o más bien, manifestarse ocasionalmente, como en un ritmo parasistólico), entonces también debe ser posible para el mismo asumir el comando del ritmo cardíaco por períodos más o menos prolongados. Muchos episodios de taquicardia auricular o ventricular, y aún del "flutter" auricular, deben obedecer a un mecanismo así.

Si la re-entrada puede ser causa de extrasístoles aisladas, también debe haber ocasiones en que la actividad de re-entrada se repite bajo la forma de un movimiento circular autosostenido. En el caso del "flutter", esto ha sido elegantemente demostrado experimentalmente por Rosenblueth y García Ramos¹⁵ y por Cárdenas y colaboradores en la clínica.¹⁶ También resulta evidente que muchos casos de taquicardia paroxística supraventricular pueden, como hace años lo sugiriera Barker,¹⁷ ser debidos a re-entrada repetida dentro del nodo A-V (es decir, repetir los eventos ilustrados en la figura 4). Se ha logrado la demostración experimental de un circuito nodal A-V autosostenido en el perro¹⁸ y en el corazón aislado de conejo,¹² y muchas observaciones clínicas apoyan la veracidad de esta hipótesis.¹⁹ Eventos similares en relación al nodo S-A, también sugeridos por Barker y colaboradores,¹⁷ han sido demostrados en pre-

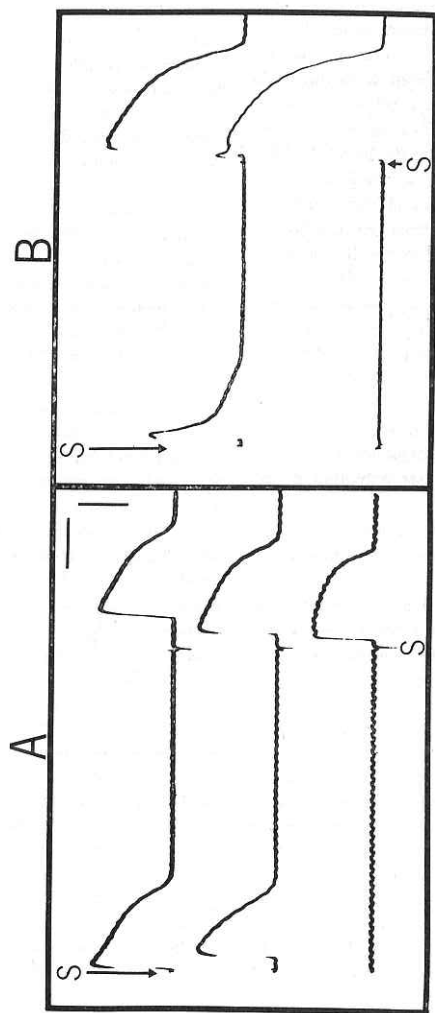


FIG. 8. Dos ejemplos de falta de propagación de fibra de Purkinje a músculo (respuesta a la izquierda de cada cuadro), en tanto se mantiene propagación de músculo a Purkinje (respuesta a la derecha en cada cuadro).

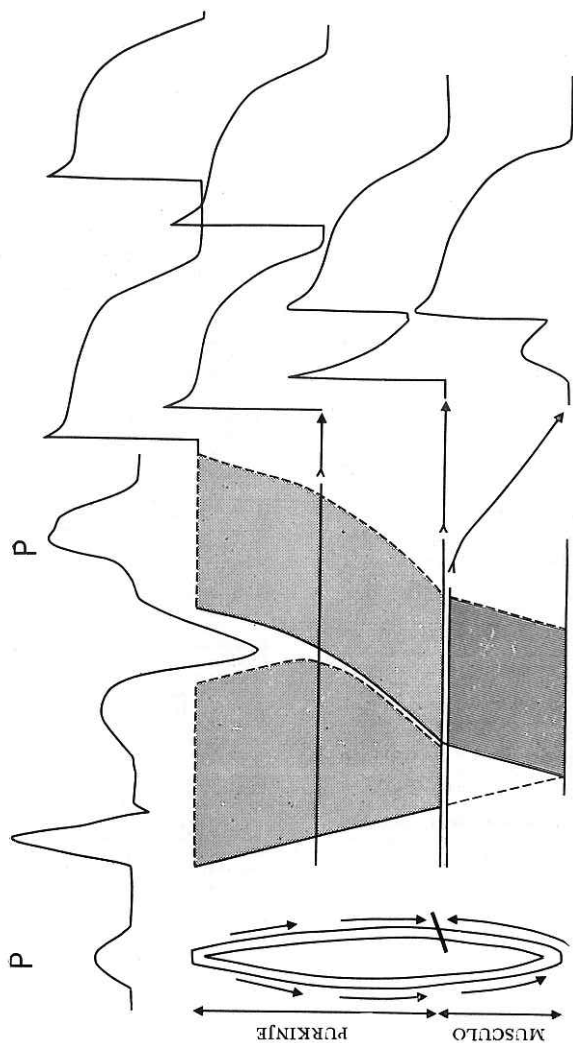


Fig. 9. Mecanismo postulado de re-entrada como causa de latido bigémico. Potenciales de acción simulados en cuatro diferentes niveles en la distribución Purkinje-músculo, se muestran a la derecha. Explicación en el texto.

paraciones de corazón aislado de conejo por Han.²⁰

En resumen, la iniciación de la actividad de un foco ectópico puede ser explicada por el disparo ocasional o repetitivo de un impulso ectópico con verdadera actividad de marcapaso, o por la actividad ocasional o repetitiva de un circuito de re-entrada. Este último puede ser de dimensiones sorprendentemente pequeñas. En cualquier caso, un impedimento en la conductividad parece ser un factor contribuyente necesario. Un bloqueo de conducción puede "proteger" un foco ectópico y permitirle emerger, al mismo tiempo, como marcapaso dominante; y una conducción deprimida con bloqueo local son condiciones necesarias para que se complete el circuito de re-entrada. En cada uno de estos casos, el mecanismo puede ser repetitivo bajo la forma de una taquicardia autosostenida.

REFERENCIAS

- Hoffman, B. F. y Cranefield, P. F.: *Electrophysiology of the Heart*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1961.
- Singer, D. H.; Lazzara, R. y Hoffman, B. F.: *Interrelationships between automaticity and conduction in Purkinje fibres*. *Circulation Res.* 21: 537, 1967.
- Weidmann, S.: *Effects of calcium ions and local anesthetics on electrical properties of Purkinje fibres*. *J. Physiol.* 129: 568, 1955.
- Méndez, C.; Mueller, W. J.; Merideth, J. y Moe, G. K.: *Interaction of transmembrane potentials in canine Purkinje fibers and at Purkinje fiber-muscle junctions*. *Circulation Res.* 24: 361, 1969.
- Trautwein, W. y Kassebaum, D. G.: *On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart*. *J. Gen. Physiol.* 45: 317, 1961.
- Scherf, D. y Schott, A.: *Extrasystoles and Allied Arrhythmias*. London, Heinemann, 1953.
- Moe, G. K. y Méndez, C.: *Bases fisiológicas de la producción de las arritmias*. III Simposio Panamericano de Farmacología y Terapéutica. Amsterdam, Excerpta Medica, 1966.
- Scherf, D.: *An experimental study of reciprocating rhythm*. *Arch. Int. Med.* 67: 372, 1941.
- Rosenblueth, A.: *Ventricular "echoes"*. *Am. J. Physiol.* 195: 53, 1958.
- Moe, G. K.; Preston, J. B. y Burlington, H.: *Physiologic evidence for a dual A-V transmission system*. *Circulation Res.* 4: 357, 1956.
- Méndez, C.; Han, J.; García de Jalón, P. D. y Moe, G. K.: *Some characteristics of ventricular echoes*. *Circulation Res.* 16: 562, 1965.
- Méndez, C. y Moe, G. K.: *Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart*. *Circulation Res.* 19: 378, 1966.
- Méndez, C. y Moe, G. K.: *Some characteristics of transmembrane potentials of AV nodal cells during propagation of premature beats*. *Circulation Res.* 19: 993, 1966.
- Méndez, C.; Mueller, W. J. y Urquiga, X.: *Propagation of impulses across the Purkinje fiber muscle junctions in the dog heart*. *Circulation Res.* 26: 135, 1970.
- Rosenblueth, A. y García Ramos, J.: *Estudios sobre el flutter y la fibrilación*. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 4: 441, 1947.
- Cárdenas, M.; Ruipérez, J. A.; Hermosillo, A.; Kabela, E. y Méndez, R.: *El antihistamínico Clemizole en el flutter auricular por movimiento circular*. *Arch. Inst. Cardiol. (Mex.)* 37: 380, 1967.
- Barker, P. S.; Wilson, F. N. y Johnston, F. D.: *The mechanism of auricular paroxysmal tachycardia*. *Amer. Heart J.* 26: 435, 1943.
- Moe, G. K.; Cohen, W. y Vick, R. L.: *Experimentally induced paroxysmal A-V nodal tachycardia in the dog heart*. *Amer. Heart J.* 65: 87, 1963.
- Puech, P.; Latour, H.; Heurtault, J. y Grolleau, R.: *Mécanisme des tachycardies paroxystiques nodales*. *Arch. Mal. Coeur* 61: 993, 1968.
- Han, J.; Malozzi, A. M. y Moe, G. K.: *Sino-atrial reciprocation in the isolated rabbit heart*. *Circulation Res.* 22: 355, 1968.

Muchos de los datos experimentales utilizados para este trabajo fueron obtenidos por los doctores Carlos Méndez y Betty Sasyuniuk, a quienes expreso mi agradecimiento.

III

MODIFICACIONES FARMACOLOGICAS DE LOS FENOMENOS BIOELECTRICOS DE LOS TEJIDOS Y CELULAS DEL CORAZON

RAFAEL MÉNDEZ^{1,2} y GUSTAVO PASTELÍN²

EL ESTUDIO de la acción de los medicamentos sobre los fenómenos bioeléctricos de las células cardíacas cuenta con menos de veinte años de existencia. Se inició con métodos precisos a partir de 1950, cuando en los laboratorios de Lowell Woodbury¹ en Estados Unidos, y de Weidman, en Suiza² se registraron los primeros potenciales de reposo y de acción en células cardíacas con implantación de microelectrodos, siguiendo la técnica ideada por Ling y Gerard³ para los potenciales celulares de fibras aisladas del músculo sartorio de la rana y del nervio.

La acción de los agentes farmacológicos sobre las propiedades fisiológicas del corazón es más añeja. Ya en 1855 se comenzaron los estudios sobre contractilidad cardíaca al dar a conocer Vulpian⁴ la contractura digitálica del ventrículo de la rana. Sin embargo, el fundamento serio de los estudios sobre las propiedades bioeléctricas de los tejidos cardíacos comienza con Fontana,⁵ contemporáneo de Galvani, nada me-

nos que en 1767, y se debe, en especial, al clásico trabajo de Marey⁶ al relacionar, cien años después, en 1876, el período refractario del ventrículo con las distintas fases del ciclo cardíaco, primer paso fundamental para el conocimiento posterior de la curva precisa de recuperación de la excitabilidad.

A comienzos de siglo se da a conocer en Alemania la acción depresora de los digitálicos sobre la excitabilidad del ventrículo del corazón de la rana y hacia el mismo tiempo y en el mismo país se estudian las modificaciones que los digitálicos imprimen al automatismo y a la conductibilidad. La imprección de las técnicas de entonces dio lugar a resultados de tipo contradictorio que en el caso concreto de los digitálicos han durado, aunque cueste trabajo creerlo, casi medio siglo. En 1948, Gordon Moe, a quien hoy festejamos, nos hizo el honor a mí y a nuestro Instituto Nacional de Cardiología, de pasar varios meses en nuestro laboratorio de Farmacología con una beca especial del Departamento de Salud Pública de los Estados Unidos. Publicamos juntos el primer artículo⁷ de una serie de varios años de trabajo en

¹ Académico titular.

² Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología.

nuestra institución, sobre acción de los digitálicos en las propiedades fisiológicas de los tejidos cardíacos.

El descubrimiento de la acción terapéutica de la quinidina en la fibrilación auricular fue aprovechado por Lewis para usar a este medicamento como herramienta en sus bellos y clásicos estudios sobre las propiedades fisiológicas del corazón. El libro de Lewis "The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat"⁸ es, cerca de cincuenta años después, obra preciada de consulta para fisiólogos, farmacólogos y clínicos del corazón.

Las investigaciones en acción de medicamentos sobre las propiedades fisiológicas del corazón, comienzan, como antes se dice, con los digitálicos. El descubrimiento de la adrenalina a principios de siglo, y las investigaciones posteriores sobre la transmisión química de los impulsos nerviosos, incorporan la exploración de los efectos de la noradrenalina y de la acetilcolina sobre los fenómenos bioeléctricos de los tejidos cardíacos. Los cambios iónicos a través de la membrana celular que acompañan al paso de la onda de excitación por los tejidos cardíacos hacen fijar la atención en los efectos farmacológicos de los iones, y esto da lugar al estudio de la acción farmacológica de las modificaciones en la concentración extracelular de sodio y de potasio. En los últimos diez años se ha enriquecido, además, nuestro conocimiento acerca de la acción de los antiarrítmicos sobre los mecanismos íntimos de los fenómenos biofísicos de los tejidos y células cardíacas.

La presentación de resultados experimentales que se hace a continuación, se limita a resumir los hechos más importantes de los efectos de los transmisores químicos del sistema nervioso autónomo, de los iones sodio y potasio y de algunos antiarrítmicos de acciones peculiares y diferentes de unos a otros. Se procurará correlacionar, en cuanto sea posible, sus efectos farmacológicos sobre las propiedades fisiológicas de los tejidos con las modificaciones que causan en los fenómenos eléctricos celulares.

ACCIÓN DE LA ADRENALINA Y DE LA ACETILCOLINA

El antagonismo de estas dos sustancias en su acción sobre las células efectoras se manifiesta también en los potenciales de acción de las células cardíacas. La acción de las aminas simpaticomiméticas de tipo beta, que aceleran la frecuencia de los nodos sinusal y auriculoventricular, aumentan también la actividad de las células de Purkinje.

En la figura 1 se ve cómo esta aceleración de actividad de las células de Purkinje se hace a expensas de una mayor celeridad en el desarrollo del potencial de despolarización diastólica. Los potenciales de la parte A muestran la actividad automática del control. En la parte A₁ el automatismo de las mismas células está acelerado por acción de la adrenalina. Sus potenciales de despolarización diastólica son más veloces. No se está de acuerdo sobre qué cambio iónico transmembrana produce en estas condiciones la adrenalina. Se ha-

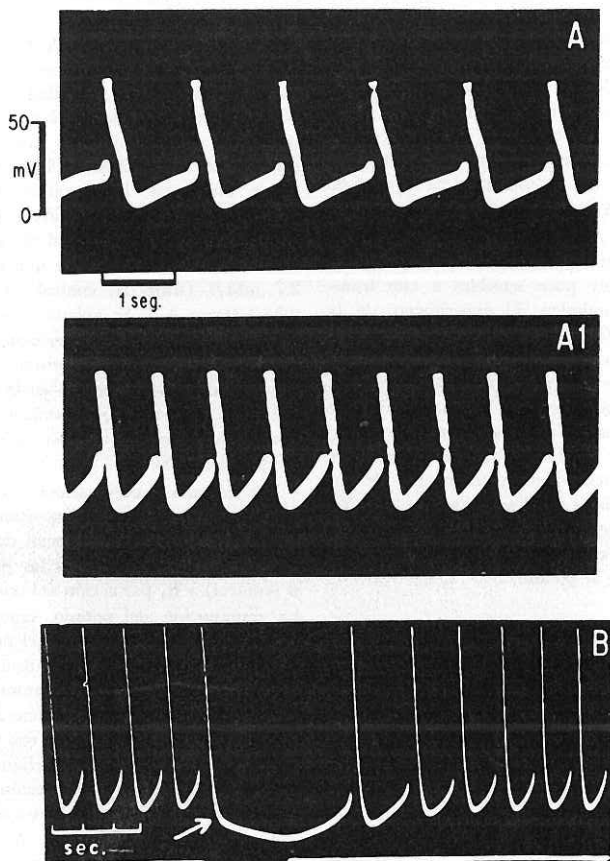


FIG. 1. Acción de la adrenalina y de la acetilcolina sobre potenciales de acción de células cardíacas. *A*, potenciales de acción espontáneos de células de Purkinje del corazón del perro. *A1*, aumento de actividad automática de las células de Purkinje por acción de la adrenalina en concentración de 0.1 mcg/ml. *B*, hiperpolarización de células del seno venoso de la rana por acción de la acetilcolina. Esta última gráfica es reproducción de un experimento de Hutter y Trautwein.¹²

bía creído que se debía a un aumento en la corriente de sodio,^{9, 10} pero recientemente se atribuye a disminución de la conductancia al potasio.¹¹ La acción de la adrenalina se acompaña también de un acortamiento del tiempo de repolarización del potencial de acción. Este efecto se debe a un aumento en la conductancia al potasio en esta fase del potencial.

La acetilcolina produce el efecto contrario, pero las células ventriculares son muy poco sensibles a este transmisor químico. El experimento de la parte C de esta figura, tomado de un trabajo de Trautwein¹² muestra la acción de la acetilcolina sobre las células del seno venoso de la rana. Se observa un claro efecto de hiperpolarización celular seguido de una disminución de frecuencia por aplanamiento de los potenciales de despolarización diastólica. Este efecto es debido a un aumento de la conductancia de la membrana celular al potasio.

LOS IONES SODIO Y POTASIO

La alteración en la concentración de los iones sodio y potasio en el medio extracelular produce cambios significativos en los potenciales transmembrana de los tejidos cardíacos. La velocidad de desarrollo del potencial de despolarización diastólica de las células del nodo senoauricular es función de la concentración de sodio en el tejido sinusal. El efecto de la concentración de sodio extracelular puede demostrarse en las fibras aisladas de Purkinje. El decremento en la concentración de sodio aplanar el potencial de despolariza-

ción diastólica y, el incremento, acelera dicho potencial.

Contrariamente al sodio, las elevaciones en la concentración extracelular de potasio disminuyen la velocidad de despolarización del potencial diastólico de las células de Purkinje y las bajas concentraciones lo aceleran. En la figura 2 puede observarse la disminución de automatismo celular producida al cambiar la concentración normal del potasio del líquido de perfusión que es de 2.7 mM/l (trazo A, control) a 6.7 mM/l (trazo A₁). Se aplanar el potencial diastólico y como consecuencia se hace más lento el automatismo. Este efecto es debido al aumento en la conductancia al potasio que producen las altas concentraciones del ión en el líquido intersticial.¹³

Las elevadas concentraciones de potasio producen también un acortamiento en la duración del potencial de acción según puede verse en las partes B (control) y B₁ por acción del potasio. La disminución del potasio, tanto en el líquido intersticial como en el medio intracelular, acelera el automatismo de las células de Purkinje. Los agentes que producen disminución de la concentración intracelular de potasio con más nitidez son los digitálicos. La figura 3 muestra un ejemplo de esta acción. La parte superior muestra la actividad de una célula distal de Purkinje que no exhibía automatismo espontáneo. Los dos potenciales que se observan fueron obtenidos como fenómeno de propagación de una célula distante. La ouabaina provocó, en la misma célula, la aparición de automatismo con poten-

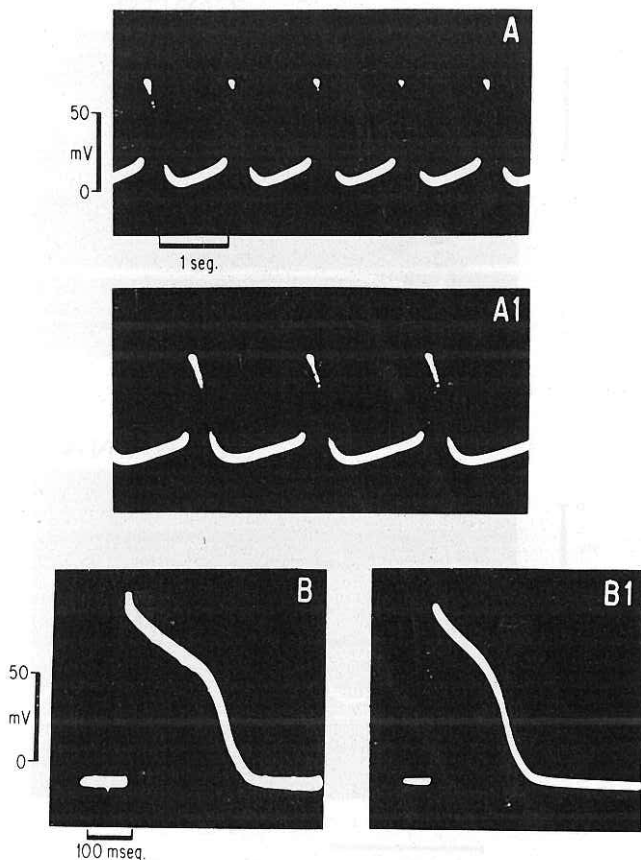


FIG. 2. Acción del potasio sobre los potenciales de acción de células de Purkinje del corazón del perro. A, actividad automática de control. A₁, depresión del automatismo por acción de cloruro de potasio 6.75 mM/l. B, potencial evocado en una célula de Purkinje. B₁, acortamiento de la duración del potencial por acción del potasio.

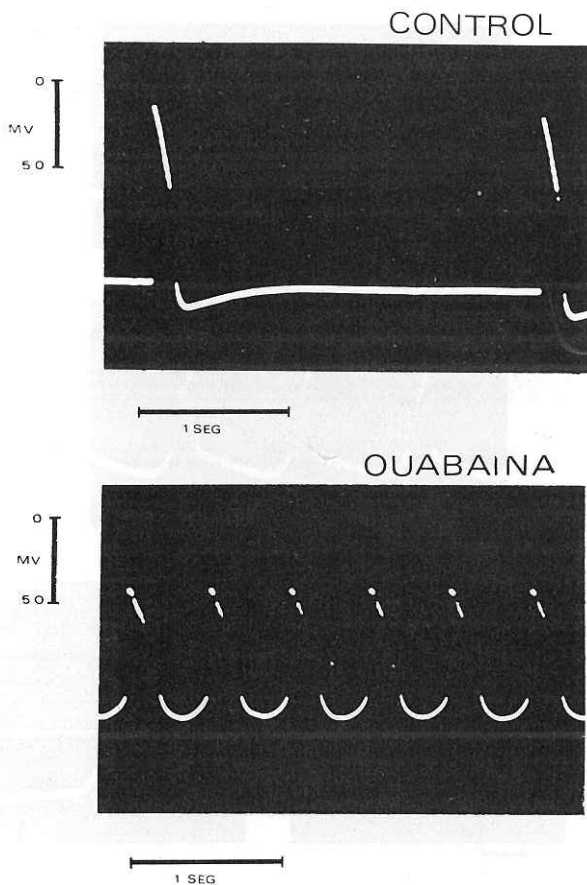


FIG. 3. Acción de la ouabaina sobre los potenciales de acción de células de Purkinje del corazón del perro. El trazo superior corresponde a la actividad propagada de una célula distal en la red de Purkinje. El trazo inferior muestra la exaltación de actividad en la misma célula por acción tóxica de la ouabaina.

ciales de despolarización diastólica rápidos.

Todo agente farmacológico que deprime la velocidad de desarrollo del potencial diastólico, además de suprimir los ritmos ectópicos, puede acelerar la conducción porque la fibra se activa con un potencial de membrana mayor. En el caso del potasio, este hecho, y el que acorte la duración del potencial de acción con disminución del período refractario efectivo, puede posiblemente explicar su acción antiarrítmica por aumento de la "responsividad" de la membrana, al estilo de lo que ocurre con la difenilhidantoína y la lidocaína. Proponemos que al fenómeno que Hoffman¹⁴ ha bautizado como "membrane responsiveness" se le llame en español "capacidad de respuesta de la membrana" para evitar el anglicismo de *responsividad*.

LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

El conocimiento sobre el mecanismo de acción de los antiarrítmicos ha evolucionado de manera sorprendente en los últimos quince años. Fuimos los primeros en señalar en 1956,¹⁵ que era preciso sistematizar el estudio experimental y clínico de la medicación antiarrítmica, ya que unos agentes farmacológicos podían ser eficaces en un tipo de arritmia e ineficaces en otro. En fecha reciente hemos puesto como ejemplo¹⁶ el contraste entre la acción del potasio y la del antihistamínico clemizole. El potasio es altamente eficaz en las arritmias experimentales por foco ectópico e inútil en el *flutter* experimental por movimiento de circo. Por

el contrario, el clemizole suprime el *flutter* y es ineficaz en las arritmias por foco ectópico. El potasio, como hemos dicho antes, deprime la velocidad del potencial de despolarización diastólica de las fibras de Purkinje y acorta la duración de su potencial de acción y de su período refractario efectivo. El clemizole aumenta la duración del potencial de acción y del período refractario efectivo, con escasa acción sobre la velocidad de conducción, razones por las cuales suprime el *flutter* por movimiento de circo.

En la tabla 1 aparecen las acciones fisiológicas por las que pueden suprimirse las arritmias de los dos tipos más comunes: en primer lugar, las mantenidas por movimiento circular (*flutter* auricular) o por pequeñas ondas de curso casual e independiente, según la hipótesis de Moe y Abildskov¹⁷ para la fibrilación auricular; en segundo término, las causadas por la descarga de un foco ectópico o por conducción decremental con fenómenos de re-entrada. El *flutter* y la fibrilación auriculares pueden suprimirse por aumento en la longitud de onda del impulso o por depresión de la excitabilidad con disminución o no de la velocidad de conducción. Las de foco ectópico requieren de una o más de las siguientes acciones: hiperpolarización celular, depresión de la excitabilidad, disminución de la velocidad de despolarización diastólica en las células con capacidad de marcapaso o corrección de fenómenos alterados de membrana.

La acción de la quinidina está siendo objeto de revisión en nuestro laboratorio.¹⁸ Se describía en ella como

MECANISMOS PARA LA SUPRESION DEL FLUTTER Y LA FIBRILACION AURICULARES EXPERIMENTALES

Aumento del período refractario y de la longitud de onda.

Depresión de la excitabilidad.
Depresión de la excitabilidad y de la velocidad de conducción.

MECANISMOS PARA LA SUPRESION DE LAS ARRITMIAS EXPERIMENTALES POR FOCO ECTOPICO

Hiperpolarización celular.

Depresión de la excitabilidad.

Aplanamiento del potencial de despolarización diastólica en las células con capacidad de marcapaso.

Corrección de fenómenos alterados de membrana (Hoffman's membrane responsiveness).

acción clásica en el flutter y en la fibrilación auriculares, el aumento en la duración del período refractario, hecho conocido desde tiempos de Lewis.⁸ Pero

se ha dicho después que no actúa por este mecanismo, sino que su acción se debe a un retardo en la velocidad de conducción del impulso. Al pare-

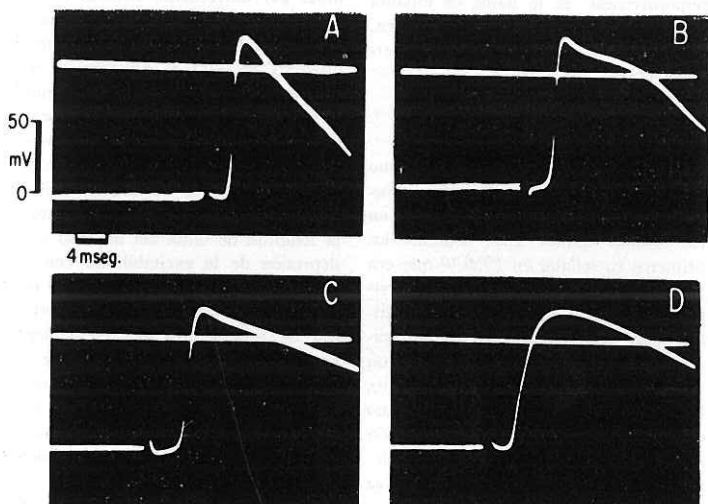


FIG. 4. Acción de diferentes concentraciones de quinidina sobre los potenciales de acción de células de la superficie endocárdica de la aurícula de la rata. A, control. B, acción de 2.5 mcg/ml. C, acción de 5 mcg/ml. D, 10 mcg/ml.

cer, ambas acciones son posibles; según nuestros estudios, es cuestión de concentración en las células y tejidos.

En la figura 4 se muestran los efectos de la quinidina sobre los potenciales de acción de células de la superficie endocárdica de la aurícula de la rata en una concentración pequeña, en una concentración mediana y en una concentración grande. La concentración pequeña (2.5 mcg/ml) produce un aumento de 29.3 por ciento en el tiempo de repolarización (a 50 por ciento) con escasa acción depresora (apenas un 4.7 por ciento) sobre la velocidad de despolarización, según se observa en la parte B contra su control A. Con la concentración mediana (5 mcg/ml) (parte C) la acción sobre el proceso de repolarización (75 por ciento) también sobrepasa a la que ejerce sobre la velocidad de despolarización (33 por ciento). Es decir, con las concentraciones pequeña y mediana debe haber una prolongación de la longitud de onda del impulso. Con la concentración grande (10 mcg/ml), (D) la acción sobre el proceso de despolarización es de mayor importancia funcional que la que ejerce sobre la repolarización. También es muy considerable su acción depresora sobre la excitabilidad celular. En este último caso es muy posible que la acción de la quinidina se deba a una disminución de la excitabilidad, de la velocidad de conducción o de ambas, que impida la transmisión de los impulsos de alta frecuencia de la fibrilación auricular. Pero para las concentraciones pequeña y mediana sigue siendo válida la hipótesis de la acción sobre la longitud de

onda. Todas las cifras dadas a los parámetros del potencial de acción en esta figura representan el promedio de tres experimentos con cada dosis y diez células para cada experimento.

Nuestros experimentos sobre las propiedades fisiológicas de los tejidos, aún no terminados, apuntan también a la consolidación de la hipótesis de diferente acción con diversas concentraciones. Por otra parte se ha demostrado que la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal en pacientes, se efectúa, en la gran mayoría de los casos, con concentraciones sanguíneas de quinidina de 3 a 6 mcg/ml.¹⁹

Además de la quinidina hemos estudiado otros dos agentes farmacológicos que suprimen el flutter experimental. Ellos son el clemizole y la disopiramida.^{20, 21} Estos tres productos, estudiados sobre las propiedades fisiológicas de los tejidos cardíacos y los potenciales de acción de sus células, no presentan diferencias cualitativas apreciables. Sus diferencias son solamente cuantitativas sobre tal o cual propiedad fisiológica o sobre tal o cual parámetro de los potenciales de acción.

Donde se observan variaciones cualitativas notables es en el grupo de agentes que suprimen las arritmias por foco ectópico. Tales variaciones han sido puestas de relieve por los últimos estudios de Bigger y Mandel²³ del grupo de Hoffman y por la reciente experiencia de nuestro laboratorio.^{18, 20, 21} Se ilustran estas diferencias cualitativas con unos cuantos ejemplos.

El único agente conocido que actúa por hiperpolarización celular es la acetilcolina y se supone que la misma

acción produce los mecanismos que aumentan la excitabilidad refleja del vago y el efecto de los medicamentos como la prostigmina y los digitálicos, que hacen llegar más acetilcolina a las células auriculares. En la figura 2 se vio que el potasio disminuye la velocidad del potencial de despolarización diastólica de las células de Purkinje y acorta la duración de su fase de repolarización, sin deprimir su excitabilidad. Igual sucede con la lidocaína, según puede observarse en la figura 5, y también, según Bigger y colaboradores, con la difenilhidantoína.²⁴ En cambio, la quinidina,²⁵ la procainamida,¹⁴ la antazolina,²⁶ y la disopira-

mida²¹ comparten con el potasio la propiedad de aplanar los potenciales de despolarización diastólica, pero las cuatro producen depresión de la excitabilidad. La figura 6, que corresponde a la acción de la disopiramida ilustra estas dos acciones. En la parte A se observa su acción depresora de la excitabilidad sobre el miocardio ventricular y en la parte B₁, su efecto retardador del automatismo por disminución de la velocidad de despolarización diastólica de las células de Purkinje. La parte B es el control de B₁.

En la tabla 2 aparecen los variados agentes que se emplean en la arritmias por foco ectópico y sus acciones sobre

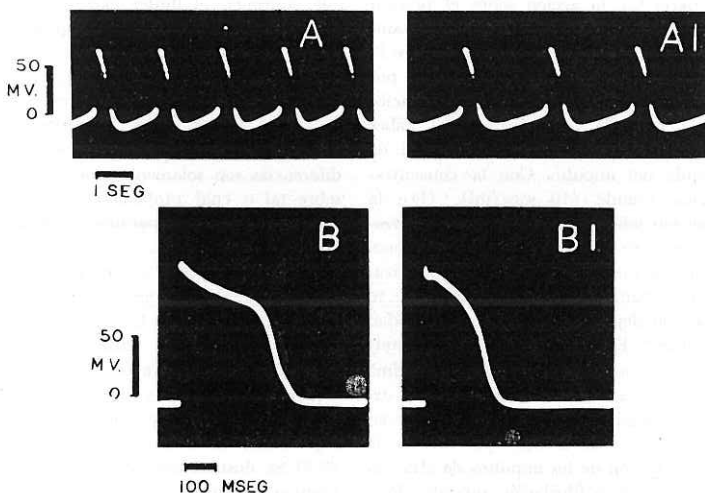


FIG. 5. Acción de la lidocaína sobre los potenciales de acción de células de Purkinje del corazón del perro. A, actividad espontánea de control. A₁, depresión de su automatismo por acción de la lidocaína en concentración del 1 mcg/ml. B, potencial evocado control. B₁, velocidad de repolarización acelerada por acción de la lidocaína.

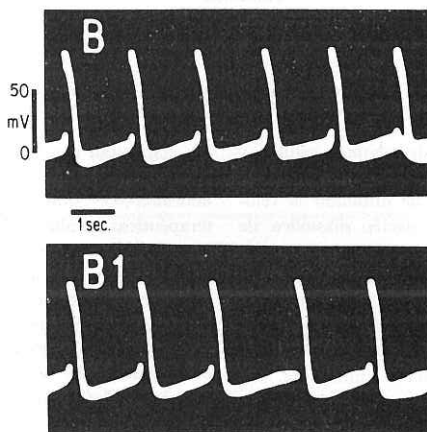
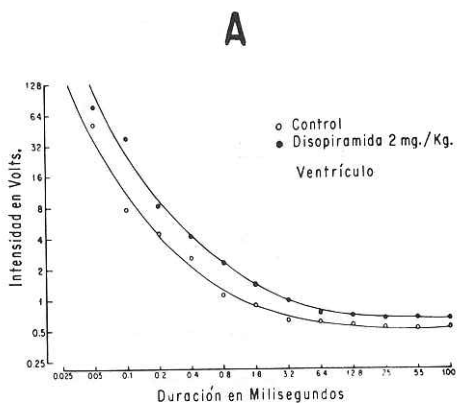


FIG. 6. Acción de la disopiramide sobre la excitabilidad del miocardio ventricular y sobre los potenciales de acción de células de Purkinje del corazón del perro. *A*, curvas de intensidad duración. La curva de círculos es la control; la de puntos muestra el desplazamiento hacia arriba por depresión de la excitabilidad. *B*, actividad automática espontánea de una célula de Purkinje. *B*₁, depresión del automatismo por acción de la disopiramide en concentración de 2 mcg/ml.

Analogías y diferencias de acción de los antiarrítmicos en las arritmias por foco ectópico y conducción "decremental"
(Concentraciones comparables a las terapéuticas)

	<u>Velocidad de despolarización diastólica¹</u>	<u>Excitabilidad²</u>	<u>Período refractario efectivo³</u>	<u>Velocidad de Conducción⁴</u>	<u>"Responsividad" de la Membrana⁵</u>
Quinidina	Disminuida	Deprimida	Prolongado	Inalterada o deprimida	Disminuida
Procainamida	Disminuida	Deprimida	Prolongado	Deprimida	Disminuida
Disopiramida	Disminuida	Deprimida	Prolongado	Deprimida	-----
Antazolina	Disminuida	Deprimida	Prolongado	Deprimida	-----
Potasio	Disminuida	Inalterada	Acortado	Acelerada	Aumentada
Difenilhidantoína	Disminuida	Inalterada o aumentada	Acortado	Acelerada	Aumentada
Lidocaína	Disminuida	Inalterada	Acortado	Acelerada	Aumentada

1: Fibras de Purkinje; 2 y 3: Miocardio y Fibras de Purkinje; 4 y 5: Fibras de Purkinje.

las propiedades de algunas células y tejidos cardíacos. Todos tienen como acción común, la de disminuir la velocidad de despolarización diastólica de las células de Purkinje, pero sus efectos no son comunes en ninguna de las otras propiedades que figuran en el cuadro. Los cuatro primeros antiarrítmicos de la lista quinidina, procainamida, disopiramida y antazolina, deprimen la excitabilidad, prolongan la duración del período refractario, deprimen la velocidad de conducción y de acuerdo con Bigger y Heissenbuttel,²⁷ dos de ellos, la quinidina y la procainamida, disminuyen la capacidad de respuesta de la membrana. Estas accio-

nes contrastan con la acción del potasio,²⁸ de la difenilhidantoína²⁴ y de la lidocaína^{22, 23} que en concentraciones terapéuticas no alteran la excitabilidad, acortan el período refractario y no disminuyen, sino que aceleran, la velocidad de conducción, aumentando la capacidad de respuesta de la membrana. Este nuevo concepto de capacidad de respuesta de la membrana, de la escuela de Hoffman, ha ayudado en los dos o tres últimos años a diferenciar aún más, cualitativamente, el mecanismo fisiológico de la acción de los diversos antiarrítmicos.

No se conocen los cambios iónicos transmembrana que producen la mayo-

ría de los antiarrítmicos. Se sabe que la acetilcolina y el aumento de potasio extracelular incrementan la conductancia de la membrana al potasio y que a este cambio se debe la hiperpolarización de la primera y el aplanamiento del potencial de despolarización diastólica, del segundo. Las concentraciones tóxicas de quinidina²⁹ deprimen la corriente de sodio, durante la fase cero del potencial de acción. Se ha pretendido relacionar los efectos fisiológicos de los demás antiarrítmicos con pretendidos cambios en las corrientes de iones, pero todo lo dicho hasta ahora es puramente especulativo, sin demostración experimental. Este será sin duda el próximo paso en nuestro conocimiento de estos importantes agentes de la farmacología y terapéutica. El avance logrado en los últimos años puede calificarse, sin embargo, de espectacular.

REFERENCIAS

- Woodbury, L. A.; Woodbury, J. W. y Hecht, H. H.: *Membrane resting and action potentials from single cardiac muscle fibers*. Circulation 1: 264, 1950.
- Weidman, S.: *Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle*. J. Physiol. 115: 227, 1951.
- Ling, G. y Gerard, R. W.: *The normal membrane potential of frog sartorius fibers*. J. cell. comp. Physiol. 34: 383, 1949.
- Vulpian: En: Cushing, A. R.: *The Action and Uses in Medicine of Digitalis and its Allies*. Longmans, Green Co., 1925.
- Fontana, F.: *De irritabilitatis legibus nunc primum sancitis et de spirituum animalium in movendis musculis inefficacia*. Lucca, 1767.
- Marey, E. J.: *Excitations électriques du coeur, physiologie expérimentale. Travaux du laboratoire de M. Marey*. Paris, Masson & Cie. 1876, Vol. 2: p. 63.
- Moe, G. K. y Méndez, R.: *The action of cardiac glycosides on excitability and conduction velocity in the dog heart*. Circulation 4: 729, 1951.
- Lewis, T.: *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*. London. Shaw and Sons. 1925.
- Dudel, J. Trautwein, W.: *Der Mechanismus der automatischen rhythmischen Impulsbildung der Herzmuskelfaser*. Arch. Ges. Physiol. 267: 253, 1958.
- Trautwein, W. y Kassebaum, D. G.: *On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart*. J. Gen. Physiol. 45: 317, 1961.
- Noble, D.; Huswirth, O., y Tisen, R. W.: *Adrenaline: mechanism of action on the pacemaker potential in cardiac Purkinje fibers*. Science 162: 916, 1968.
- Hutter, O. F. y Trautwein, W.: *Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart*. J. Gen. Physiol. 39: 715, 1956.
- Vasalle, M.: *Cardiac pacemaker potentials at different extra and intracellular K⁺ concentrations*. Am. J. Physiol. 208: 770, 1965.
- Hoffman, B. F.: *The possible mode of action of antirhythmic agents*. En: *The Myocardial Cell. Structure, Function and Modification by Cardiac Drugs*. Philadelphia, University of Pennsylvania Press. 1966.
- Méndez, R.: *Farmacoterapia de las medicaciones antifibrilatoria y antiarrítmica*. Principia Cardiológica 3: 288, 1956.
- Méndez, R. y Kabela, E.: *Cardiac Pharmacology*. Ann. Rev. Pharmacology. Vol. 10, 1970.
- Moe, G. K. y Abildskov, J. A.: *Atrial fibrillation as a selfsustaining arrhythmia independent of focal discharge*. Am. Heart J. 58: 59, 1959.
- Méndez, R. y Pastelín, G.: *Investigaciones inéditas*.
- Sokolov, M. y Ball, R. E.: *Factors influencing conversion of chronic atrial fibrillation with special reference to serum quinidine concentration*. Circulation 15: 568, 1956.
- Méndez, R.; Kabela, E.; Pastelín, G.; Martínez-López, M., y Sánchez-Pérez, S.: *Antiarrhythmic actions of clemizole as pharmacologic evidence for a circus movement atrial flutter*. Naunyn-Sch-

- miedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 262: 325, 1969.
21. Kabela, E.; Pastelin, G.; Scheffler, L.; Sánchez-Pérez, S. y Méndez, R.: *Étude expérimentale de la disopyramide considérée come antiarythmique*. Arch. Malad. Coeur. En prensa.
 22. Davis, L. D. y Tempte, J. V.: *Electrophysiological actions of lidocaine on canine ventricular muscle and Purkinje fibers*. Circulation Res. 24: 639, 1969.
 23. Bigger, J. T. y Mandel, W. J.: *Effect of lidocaine on the electrophysiological properties of ventricular muscle and Purkinje fibers*. J. Clin. Invest. 49: 63, 1970.
 24. Bigger, J. T.; Bassett, A. L. y Hoffman, B. F.: *Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers*. Cir. Res. 22: 221, 1968.
 25. West, T. C. y Amory, D. W.: *Single fiber recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit*. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 130: 183, 1960.
 26. Cárdenas, M.; Gausi, C.; Aceves, J. y Pastelin, G.: *La antazolina en los trastornos del ritmo. Estudio clínico y experimental*. Memorias del VIII Congreso Internacional de Enfermedades del Tórax. México, 1964.
 27. Bigger, J. T. y Heissenbuttel, R. H.: *The use of procaineamide and lidocaine in the treatment of cardiac arrhythmias*. Progress in Cardiovascular Diseases 21: 515, 1969.
 28. Singer, D. H.; Lazzara, R. y Hoffman, B. F.: *Interrelationships between automaticity and conduction in Purkinje fibers*. Circulation Res. 21: 537, 1967.
 29. Klein, R. L.; Holland, W. C. y Tinsley, B.: *Quinidine and unidirectional cation fluxes in atria*. Circulation Res. 8: 246, 1960.

ALCANCES Y LIMITACIONES DEL ELECTROCARDIOGRAMA COMO DETECTOR DE ALTERACIONES CARDIACAS INTRACELULARES

IV

ABDO BISTENI¹

HASTA HACE UNOS CUANTOS LUSTROS, la electrocardiografía estaba cimentada en patrones elaborados por la experiencia; eran útiles para el diagnóstico de muy contadas alteraciones cardíacas. El trabajo experimental en animales llevó al conocimiento de la activación cardíaca en sus más mínimos detalles. Como resultado se llegó a entender la curva eléctrica en función de la activación cardíaca, naciendo así la electrocardiografía deductiva. Hasta el momento, el trazo eléctrico podía sugerir con exactitud diagnósticos como el infarto del miocardio, las hipertrofias ventriculares, las dilataciones, los bloqueos de rama, las arritmias, los efectos o las intoxicaciones medicamentosas.

Los estudios de numerosos investigadores sobre fenómenos cada vez más íntimos de la célula han llevado a buscar la interrelación entre la curva eléctrica y varios parámetros no considerados anteriormente.¹ Para esto es necesario el conocimiento y comprensión del potencial de reposo que existe a través de la membrana celular y del

potencial de acción cuando se estimula la célula.

EL CONTENIDO IÓNICO INTRACELULAR Y LOS POTENCIALES DE REPOSO Y DE ACCIÓN TRANSMEMBRANA

Es bien sabido que la membrana celular separa dos compartimentos, el intracelular y el extracelular, con diferente contenido iónico.² En el interior de la célula predomina el K^+ con una concentración alrededor de 150 mEq/l, mientras que el Na^+ se encuentra en una proporción más baja (10 a 14 mEq/l). Los fosfatos y las proteínas constituyen los aniones más importantes. En el espacio extracelular, el catión de más alto nivel es el Na^+ (145 mEq/l); el K^+ apenas alcanza concentraciones de 5 mEq/l. El Cl^- es el principal anión en este compartimento.

La diferente concentración de potasio en ambos lados de la membrana celular determina la polarización de la célula durante el reposo: potencial de reposo transmembrana (PRT). Para una célula de Purkinje o para una ventricular contráctil, la diferencia de

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

potencial a través de la membrana es de 100 mV, siendo el interior negativo con respecto al exterior. Conviene, sin embargo, recordar que el PRT depende de la diferente concentración del ión K^+ a través de la misma; es decir, de la relación K_i/K_e , que determina un movimiento del potasio en el sentido de su gradiente,³ o sea del interior al exterior de la membrana celular. Su difusión hace que aumenten las cargas positivas en el exterior, dejando cargas negativas libres en el interior; estas cargas negativas impiden a su vez que continúe la emigración del ión. En otras palabras, existe una fuerza de difusión (salida del K^+) y una fuerza eléctrica negativa en el interior que impide la difusión después de cierto límite. Estas dos fuerzas opuestas determinan el equilibrio electroquímico durante el reposo.

La llegada de un estímulo umbral inicia la despolarización de la célula y se origina el potencial de acción transmembrana (PAT) cuyas ondas o fases han sido claramente señaladas por diferentes autores. Hoffman⁴ las llama fases 0, 1, 2, 3 y 4 (Fig. 1).

La fase 0 (Fig. 1) representa la despolarización brusca de la célula, la pér-

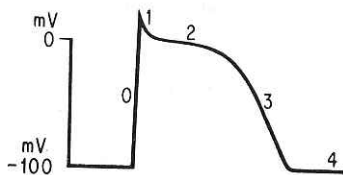


Fig. 1. Fases del potencial de acción transmembrana de una célula de Purkinje.

dida progresiva de la diferencia de potencial a través de la membrana; el ascenso llega a la línea de referencia y la sobrepasa, lo que quiere decir que ahora el interior de la célula es positivo con respecto al exterior (polarización invertida). El estímulo produce un súbito aumento de la permeabilidad de la membrana al sodio, y es precisamente la entrada de este catión lo que determina la despolarización celular durante la sístole. La disminución progresiva de la negatividad intracelular, y después la positividad en este mismo compartimento, origina una nueva fuerza electrostática que detiene la entrada de un excedente de sodio, llegando a un equilibrio electroquímico para este ion.

Por lo anterior, podemos dejar por sentado que el voltaje y la velocidad de inscripción de la fase 0, es función de los siguientes parámetros.

a) De la relación Na_e/Na_i . Si aumenta el sodio intracelular, la difusión de este ion al interior de la célula será más lenta y en menor cantidad, resultando una fase 0 de menor voltaje y velocidad.

b) Del PRT preexistente o sea de la relación K_i/K_e . Si disminuye el K_i y el potencial de reposo baja a 70 u 80 mV, el voltaje de la fase 0 disminuye proporcionalmente.

En la fase 1 hay difusión de K hacia el exterior y, por consiguiente, salida de cargas positivas por lo que la curva regresa a nivel de la línea de referencia, o sea al nivel en que no existe diferencia de potencial a través de la membrana.

Durante la inscripción de la fase 2, la curva se mantiene en forma de meseta, a nivel de la línea de referencia. La permeabilidad es la misma para el sodio que para el potasio, pero en sentido opuesto sugiriendo que la entrada del primero y la salida del segundo son iguales en magnitud y velocidad. Esta fase es función tanto de la relación K_i/K_e como de la relación Na_e/Na_i . Se ha sugerido que precisamente en esta fase el Ca^{++} emigra al interior de la célula por un mecanismo de transporte activo.

La difusión de potasio hacia el exterior continúa durante la fase 3, mientras disminuye la entrada de Na^+ . La salida de cargas positivas y, por tanto, la presencia de cargas negativas libres en el interior, determina la repolarización celular. Lógico es comprender que durante esta fase es importante la permeabilidad de la membrana para el potasio, mientras decae la permeabilidad para el sodio. También es importante señalar que la fase 3 es función de la relación K_i/K_e . Un K^+ intracelular bajo (despolarización diastólica) traerá como consecuencia una recuperación lenta de la célula y una fase 3 de duración mayor. Esta alteración tiene una típica representación electrocardiográfica.

Al final de la fase 3 la célula se encuentra totalmente recuperada desde el punto de vista eléctrico ya que la diferencia de potencial o PRT es nuevamente de 100 mV; pero las condiciones iónicas no son las mismas: la célula ha ganado sodio y ha perdido potasio. Para volver a las condiciones

iónicas originales se requiere un transporte activo, un sistema de bomba que logre expulsar el sodio en exceso e introducir potasio al interior de la célula. Ambos transportes se realizan contra el gradiente químico. Este transporte, bien es sabido, requiere de la energía que se obtiene por la hidrólisis del ATP bajo la acción de la ATPasa. Cuando las concentraciones iónicas han vuelto a las condiciones previas al potencial de acción, la célula está lista para que al recibir un nuevo estímulo, se origine un PAT similar al descrito.

LAS RELACIONES ENTRE EL PAT Y EL ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma representa la suma de los potenciales de acción de todas las células del corazón. Wilson⁵ y Hecht⁶ lo consideran como la segunda curva derivada del PAT. Prinzmetal⁷ demostró experimentalmente la correlación entre ambas curvas. No es posible, en la presente revisión, hacer una descripción detallada de lo anterior; sencillamente, para facilidad de la comprensión, referiremos que al trazo clínico lo podemos considerar como la suma algebraica del promedio de los potenciales de acción del endocardio y el promedio de los potenciales de acción del epicardio.⁸ En la figura 2 está representado el promedio de los potenciales endocárdicos por la curva A a la que se resta el promedio de los potenciales epicárdicos (curva B). El resultado es el electrocardiograma clínico (C) con las siguientes relaciones con los potenciales de acción: la fase 0 del PAT subendocárdico origina la

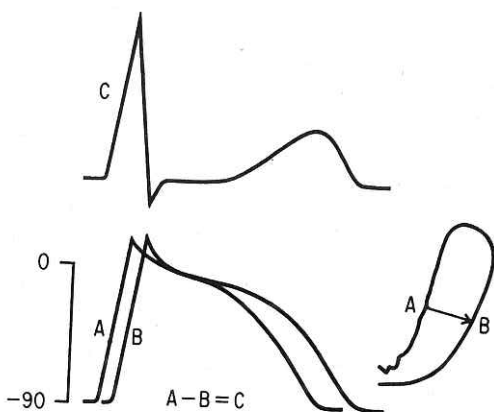


FIG. 2. El esquema representa los potenciales de acción transmembrana subendocárdico (curva A) y subepicárdico (curva B). La suma algebraica de ambas da por resultado el electrocardiograma (curva C). Obsérvese que el potencial de acción subendocárdico tiene una duración mayor que el subepicárdico: principia antes y termina después.

rama ascendente de la onda R, mientras que la inscripción de la deflexión intrínsecoide (rama descendente de R) es simultánea con la fase 0 del potencial subepicárdico. La fase 2, al mismo nivel en ambas curvas, origina el segmento RS-T; si esta fase 2 fuera de menor voltaje en la curva subendocárdica o en la subepicárdica, la substracción daría como resultado un segmento RS-T que se inscribiría por debajo o por arriba de la línea isoelectrónica, originando un desnivel negativo o positivo del segmento RS-T por lesión subendocárdica o subepicárdica, respectivamente. La resta de la fase 3 subendocárdica menos la respectiva subepicárdica determina la onda T; esta onda es positiva en el epicardio

del ventrículo izquierdo por la diferente duración de ambos potenciales de acción: el PAT subendocárdico tiene una duración mayor que el subepicárdico, por lo que comienza antes y termina después. El retardo en la recuperación de grupos celulares endocárdicos a epicárdicos altera la morfología de la onda T (isquemia miocárdica).

EL DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES CARDÍACAS INTRACELULARES

Los conceptos anteriores, entre otros como la ultraestructura y la bioquímica, han permitido elaborar un método poliparamétrico en el cual el electrocardiograma clínico pueda dar a nivel celular, una información que antes pa-

recía imposible.⁸ Con este procedimiento se pueden sugerir las condiciones del metabolismo celular, los contenidos iónicos, o la contractilidad.

Los alcances de este método se extienden a todas las condiciones cardíacas. Esta comunicación se limita a las miocarditis agudas, ejemplo en el cual la variabilidad en la patología nos permite la descripción de variadas alteraciones intracelulares que se pueden detectar por el electrocardiograma clínico.

Los focos inflamatorios en las miocarditis agudas, múltiples y con evolución variable, determinan tres grupos principales de alteraciones electrocardiográficas:

a) Las que se refieren a la conducción del estímulo: bloqueos de rama,

bloqueos intraventriculares y bloqueos auriculoventriculares.

b) Las que se refieren al automatismo anormal: extrasístoles y taquicardias auriculares y ventriculares.

c) Las que se refieren al grado de polarización diastólica: tejidos muertos, lesionado e isquémico.

Las alteraciones del primer grupo son características en las miocarditis agudas (Figs. 3 y 4); el complejo QRS aparece ancho, empastado y muy aberrante, con muescas e inscripción lenta en sus ramas ascendente y descendente; la duración de QRS dura 0.16, 0.18 y aun 0.20 seg.; la deflexión intrínsecoide está retardada. La inscripción lenta de la rama ascendente de QRS sugiere que la fase 0 del potencial de acción subendocárdico se inscribe, tam-

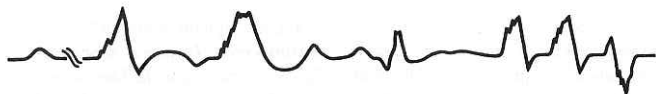


FIG. 3. El esquema muestra las morfologías habituales en las miocarditis agudas. (Ver texto)

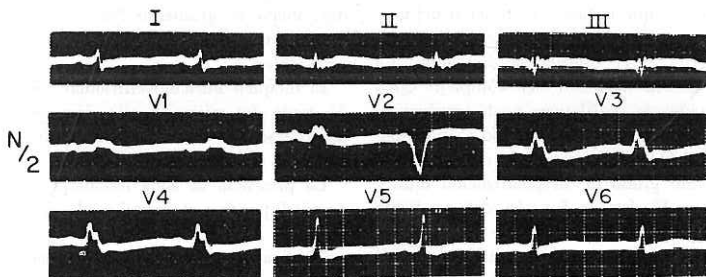


FIG. 4. Electrocardiograma de un paciente con miocarditis aguda. Los complejos anchos y aberrantes son positivos y con deflexión intrínsecoide retardada de V1 a V6 por bloqueo intraventricular.

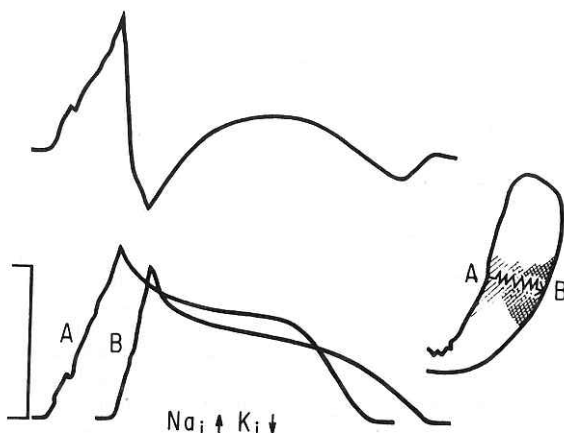


FIG. 5. Potenciales de acción y electrocardiograma cuando existe bloqueo intraventricular, tejido lesionado e ischemia subepicárdica en el ventrículo izquierdo.

bién, lentamente y su magnitud está disminuida (Fig. 5, curva A). Esto a su vez significa que el músculo sub-endocárdico dañado tiene un gradiente Na_e/Na_i disminuido por aumento del sodio intracelular. Ya se vio anteriormente que la fase 0 es función del gradiente de sodio que existe entre el exterior y el interior de la célula. La excesiva duración del complejo QRS evidencia un bloqueo en la conducción del estímulo de endocardio a epicardio. Tal bloqueo es resultado de un importante grado de despolarización diastólica. Si ésta es función del gradiente K_i/K_e , el bloqueo sugiere a su vez que esta relación está disminuida por una importante kalocitopenia. El potasio intracelular bajo ha sido demostrado en la lesión miocárdica.^{8, 9}

La inscripción lenta del a deflexión intrínsecoide (rama descendente de QRS) sugiere que la fase 0 del potencial de acción subepicárdico (Fig. 5, curva B) tiene las mismas alteraciones descritas para la fase 0 del subendocardio; luego el gradiente Na_e/Na_i está alterado en todo el espesor de la pared ventricular.

El bloqueo auriculoventricular (Fig. 6) tiene la misma explicación, pero las alteraciones se encuentran a nivel del nodo o en sus cercanías.

La presencia de zona lesionada, con desnivel positivo o negativo de RS-T (Fig. 6) sugiere que la fase 2, subepicárdica o subendocárdica, respectivamente, está alterada por despolarización diastólica de los grupos celulares correspondientes. En el esquema de la

figura 5 mostramos la existencia de una lesión subepicárdica (desnivel positivo del segmento RS-T) como resultado de una fase 2 subepicárdica (curva B) de menor magnitud que la subendocárdica; esto a su vez sugiere que el potasio intracelular está disminuido con el correspondiente abatimiento del gradiente K_i/K_e . La isquemia subepicárdica (onda T negativa) sugiere un

retardo en la fase 3 del PAT subepicárdico (Fig. 5). Ya se señaló que esta fase es función de la mayor permeabilidad de la membrana al K; su alargamiento es, por consiguiente, el resultado de un retardo en la salida del K_i , salida que determina la repolarización celular.

La duración total de la sístole eléctrica o espacio Q-T en el electrocar-

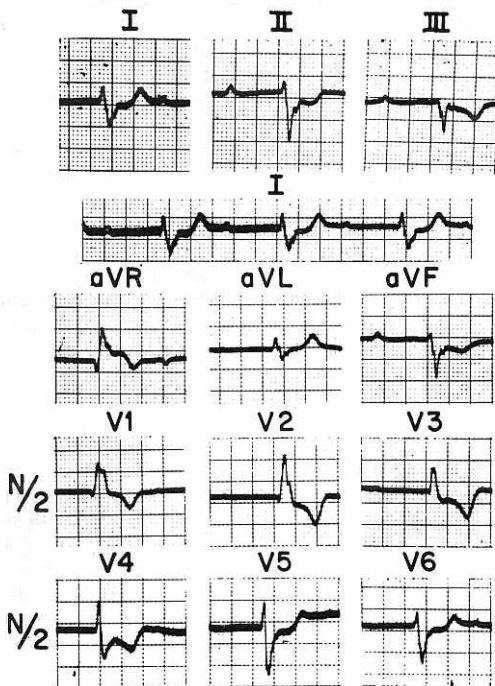


FIG. 6. Electrocardiograma de un paciente con miocarditis aguda. Obsérvese el bloqueo aurículo-ventricular, el bloqueo intraventricular y la lesión sub-endocárdica.

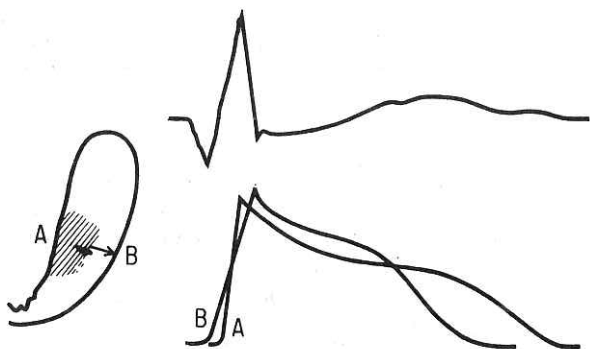


FIG. 7. Potenciales de acción y electrocardiograma cuando existe tejido muerto y kalocitopenia.

diograma se alarga a valores extremos y llega a alcanzar 0.60 ó 0.70 seg. (Fig. 7). Este alargamiento corresponde a alteraciones en las fases 2 y 3 de los P.A.T., tanto endocárdicos como epicárdicos. Si se recuerda que durante estas fases hay aumento de la permeabilidad al potasio y que es precisamente la salida de este catión lo que determina la repolarización,³ es menester aceptar que el espacio Q-T alargado significa kalocitopenia, disminución del gradiente K_i/K_e y reducción en la velocidad de la salida del potasio al exterior celular.

Si la polarización diastólica está muy por debajo de los valores normales, por ejemplo en el 50 ó 60% (despolarización diastólica acentuada), cesan las funciones metabólicas, se agrava cada vez más el desequilibrio electrolítico por la falta de compuestos de alta energía para los mecanismos de transporte activo y desaparecen los potenciales de acción transmembrana. Esta situación

extrema corresponde al tejido muerto. La presencia de ondas Q con las características electrocardiográficas ya de sobra conocidas, indicarán por consiguiente las alteraciones mencionadas llevadas a su máximo.

Cuando el grado de despolarización diastólica no es muy importante, pero la polarización se encuentra en valores cercanos a los del potencial umbral (P. U. de Fig. 8), se necesitarán estímulos menores para desencadenar focos de automatismo ectópico. Al mismo tiempo hay una disminución de polarización durante la diástole, cuya pendiente en la fase 4 hace que las curvas que se obtienen en las células que habitualmente no son de marcapaso, parezcan serlo y se comporten como tal. Así se originan las arritmias activas, sean extrasístoles o taquicardias paroxísticas (Fig. 9). La frecuencia del foco de automatismo ectópico es función de la pendiente de la fase 4 (a mayor pendiente mayor frecuencia del foco de

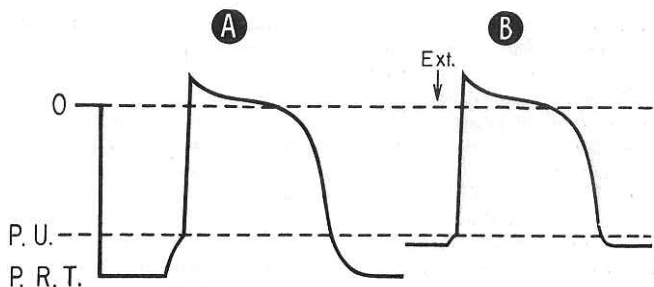


FIG. 8. Potenciales de acción transmembrana de una célula ventricular. La curva A es normal; la curva B muestra despolarización diastólica con potencial de reposo transmembrana (P.R.T.) muy cerca del potencial umbral (P.U.).

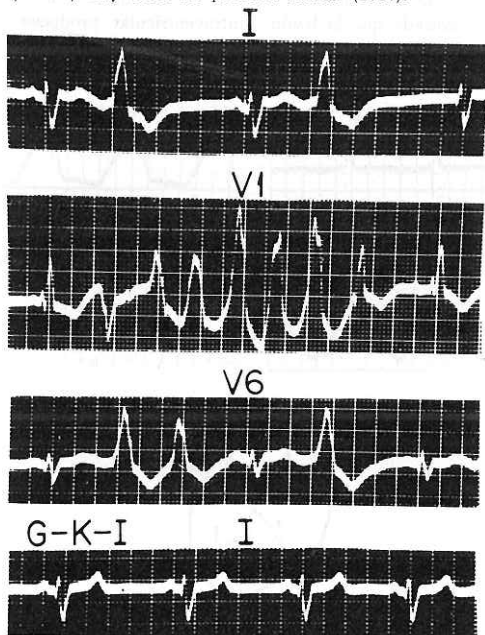


FIG. 9. Electrocardiograma de un paciente con miocarditis aguda. Hay bloqueo de rama derecha y crisis de taquicardia paroxística ventricular.

automatismo) y también es función del grado de despolarización diastólica. Estos parámetros a su vez son función del gradiente anormal K_i/K_e , abatido por disminución del potasio intracelular. Si el grado de polarización diastólica disminuye aún más, entonces desaparecen los focos de automatismo ectópico por inexcitabilidad celular, tal como sucede en el tejido muerto.

La alteración electrocardiográfica también nos informa de la ineficiencia de la contracción ventricular en los sitios del miocardio ventricular lesionado. Ha quedado demostrado que la lesión

miocárdica producida por la ligadura de un vaso coronario, determina las siguientes alteraciones en la amplitud de la contracción ventricular, medida por medio de arcos de Brodie:¹⁰

a) La lesión discreta disminuye y aun abate la amplitud de la contracción.

b) La lesión acentuada invierte el sentido de la curva; es decir, hay dilatación del miocardio lesionado durante la sístole de las regiones sanas (Fig. 10).

c) La lesión acentuada y el bloqueo intraventricular producen lo anterior,

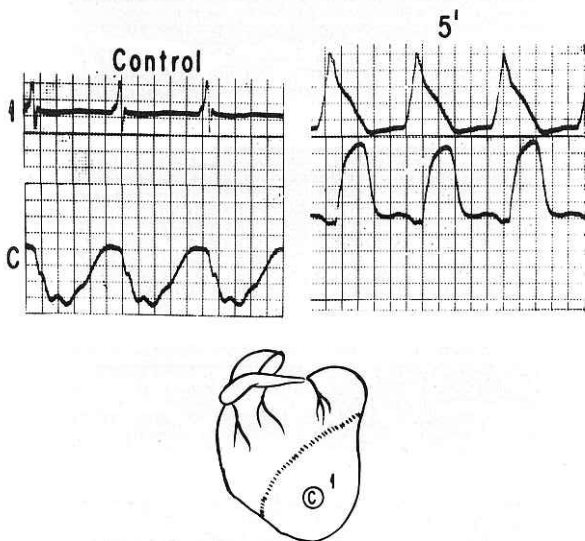


FIG. 10. Electrocardiograma epicárdico (1) y amplitud de la contracción ventricular (C) en condiciones de control y a los 5' de obstrucción de una arteria coronaria en el perro. Obsérvese la inversión de la curva de contracción. La dilatación diastólica y la dilatación sistólica aparecen cuando hay intensa lesión subepicárdica.

además de desplazamiento de la línea de referencia, por dilatación miocárdica durante la diástole (Fig. 10).

Esta comunicación se ha referido a la información que puede proporcionar el electrocardiograma clínico de la miocarditis; faltarían por estudiar las alteraciones en la ultraestructura y en el metabolismo celular.

No debe extrañar que al través de una simple curva eléctrica podamos deducir y detectar alteraciones intracelulares, si después de todo el electrocardiograma no es más que la suma de los potenciales de acción transmembrana de todas las células; estos son función del potencial de reposo que a su vez existe por el contenido iónico desigual a través de la membrana, por el metabolismo celular que entre otros fenómenos provee la energía. Estudios futuros y continuados ampliarán los conceptos y abrirán nuevas sendas de investigación.

REFERENCIAS

1. Sodi-Pallares, D.; Medrano, G. A.; Bisteni, A. y Ponce de León, J.: *Electrocardiografía Clínica. Análisis Deductivo*. México, Ed. Instituto Nacional de Cardiología. 1968.
2. Maxwell, M. H. y Kleeman, C. R.: *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York, McGraw-Hill Book Co. 1962.
3. Baker, P. F.: *The nerve axon*. Scient. Amer. 214: 74, 1966.
4. Hoffman, B. F. y Granefield, P. F.: *Electrophysiology of the Heart*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1960.
5. Wilson, F. N.: *On the choice of a reference point for the study of the electrical field of a tissue immersed in a volume conductor*. Libro Homenaje al Prof. Dr. Ignacio Chávez. México, Ed. Universidad Nal. Autónoma de México. 1945.
6. Hecht, H. H.: *Electrical properties of cardiac fibers*. En: Brest, N. A. y Moyer, J. A.: *Cardiovascular Disorders*. Philadelphia, F. A. Davis Co. 1968.
7. Prinzmetal, M.; Toyoshima, H.; Hattori, M.; Horiba, M.; Ishikawa, K.; Nakayama, R.; Nonogawa, A.; Ozkan, E.; Tsuchida, T., y Baine, J. M.: *Effect of high and low potassium on the electrocardiogram*. Jap. Heart J. 8: 69, 1967.
8. Sodi-Pallares, D.; Ponce de León, J.; Bisteni, A. y Medrano, G. A.: *Polyparametric electrocardiography*. En: *Progress in Cardiovascular Diseases*. En prensa.
9. Sodi-Pallares, D.; Bisteni, A.; Medrano, G. A.; De Micheli, A.; Ponce de León, J.; Calva, E.; Fishleder, B. L.; Testelli, M. R., y Miller, B. L.: *The polarizing treatment in cardiovascular conditions*. En: Bajusz, S.: *Electrolytes and Cardiovascular Diseases*. Basel, S. Karger. 1966. Vol. 1, p. 198.
10. Bisteni, A.; Ariza, D. y Sodi-Pallares, D.: *La contracción y la dilatación del miocardio. Su expresión electrocardiográfica*. VI Congreso Nacional de Cardiología. México, 1969.