

## La espontaneidad y el marcapaso cardíaco

Un poco menos de cada segundo, el corazón genera su propio latido en forma espontánea, como un oscilador cuya dinámica natural conduce a la repetición de un mismo ciclo. Los osciladores, los hay en toda la naturaleza, por alguna razón rompen a tiempos regulares un patrón de estabilidad en fluctuaciones que nos permiten predecir la aparición del fenómeno al conocer el período en el que ocurren. Ahora bien, el término espontáneo, algo involuntario y de propio movimiento, un hecho que se produce sin un estímulo externo, no indica la inexistencia de una causa, sino que la misma no es aparente. En el caso que nos ocupa muestra que las células pueden generar su propio estímulo sin haber recibido una señal de otra célula por medio de una sinapsis o por la liberación de una sustancia o intermediario químico. Sabemos que el marcapaso sobrevive a la desnervación experimental y que continúa funcionando cuando es trasplantado.

El latido cardíaco se origina por un proceso eléctrico; para mantener una coordinación de la actividad rítmica el automatismo debe estar restringido en condiciones normales a una estructura en particular, en el nódulo sinusal o sinoauricular o de Keith y Flack, ubicado en la aurícula derecha, cerca de la desembocadura de la vena cava superior. Mide en el hombre unos 10 por 4 mm, con la arteria que lo nutre en su centro, y se compone de células musculares cardíacas modificadas de unos 2  $\mu\text{m}$  de longitud. Si las estudiamos con la ayuda de un microelectrodo vemos que su potencial de membrana no es estable, fluctúa entre valores más o menos negativos, siendo lo que se denomina el máximo potencial diastólico el punto más negativo que alcanza –durante la diástole–, entre –55 y –65 mV (Fig.1). Desde el máximo potencial diastólico la célula comienza a despolarizarse en forma progresiva (despolarización diastólica) hasta que al alcanzar el umbral, ~ -25 mV, se genera el potencial de acción cuyo desarrollo velocidad de transmisión es mucho menor que en otras zonas del miocardio (1-10 V/s y 0.01- 0.1 m/s respectivamente). Viene bien aclarar algunos términos; por despolarización entendemos una disminución en el potencial de membrana en tanto que lo opuesto es la hiperpolarización. La célula se repolariza cuando el potencial retorna a su valor control luego de haber sido excitada.

Los canales iónicos tienen una naturaleza bifásica. Una vez que el canal se abre o se activa, un flujo de iones atraviesan el poro, pero luego de un tiempo, variable según el canal, el flujo se detiene y de ahí la naturaleza bifásica que mencionamos: conduce-no conduce. Agregamos que también puede estar en un estado de inactivación, distinto al cerrado donde tampoco conduce (la naturaleza dual, sí-no, se mantiene) pero en este caso debe transcurrir un tiempo mayor, de hasta minutos con ciertos canales, luego del cese del estímulo para que retorne a sus estados potencialmente excitables (cerrado-abierto). Hay canales que se activan con la despolarización y otros con la hiperpolarización, permitiendo el pasaje de iones hacia afuera o hacia adentro de la célula, aniónicos unos, catiónicos otros. Tienen diferente umbral de activación, de modo que algunos requieren de un mayor cambio en el potencial para activarse, otros se inactivan más lentamente, de forma tal que en un determinado momento unos están activos, algunos cerrados y esperando su turno y otros ya inactivos. Las células tienen numerosos tipos de canales y su funcionamiento en conjunto da lugar a una alternancia de corrientes eléctricas fundamental para la generación del potencial de acción.

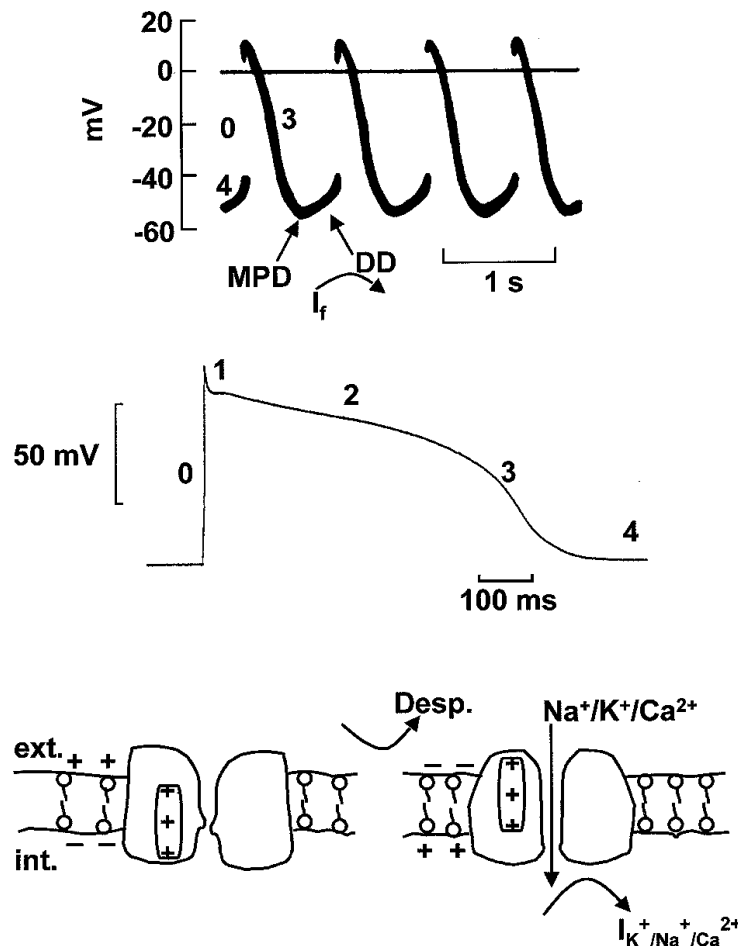


Fig. 1.— Panel superior: Potenciales de acción en una fibra del nódulo sinusal con las fases correspondientes (ver panel medio). MPD: máximo potencial diastólico;  $I_f$ : corriente del marcapaso responsable de la DD, despolarización diastólica. Un incremento en la corriente  $I_f$  llevará a una taquicardia, una bradicardia una disminución de la misma, fenómenos que se evidencian por un aumento o una disminución respectivamente en la pendiente de la DD. Panel medio: Fases o períodos del potencial de acción cardíaco; tomamos a la fibra ventricular como ejemplo. La fase 0, despolarización o ascenso, la 1 y la 3 que corresponden a la repolarización rápida y lenta respectivamente, continuando con la fase 2, entre las dos anteriores, período relativamente estable y de ahí que se la conozca como meseta y la fase 4 que en ciertas áreas del corazón corresponde al marcapaso cardíaco y en otras al potencial de reposo. Para mejorar la perspectiva del lector, consideramos un mismo fenómeno en distintos niveles, el complejo QRS del ECG es un registro extracelular de la despolarización ventricular que se corresponde con la fase de despolarización del potencial de acción generado en cada fibra ventricular por una corriente eléctrica debida al movimiento de iones por canales específicos. Panel inferior: Representación esquemática de un canal activado por voltaje de tipo clásico. Con la despolarización el sensor del canal (con cargas positivas) se desplaza en el espesor de la membrana y el canal se activa y ocurre el pasaje de iones que constituyen las diferentes corrientes (I). Se agradece a la Sra. Fernanda Rodríguez la confección de la figura.

En las fibras musculares esqueléticas o en las nerviosas, para citar dos ejemplos, el potencial de acción se genera como consecuencia de un potencial sináptico que despolariza la membrana y por este medio se activan canales iónicos. ¿Dónde está el estímulo despolarizante para que las células del marcapaso generen el potencial de acción? No hay estímulo despolarizante, lo que hay es una repolarización que activa canales iónicos especializados en responder a este tipo de estímulo. A menudo dar por entendido un problema es el principal obstáculo para comprenderlo. La *conditio sine qua non*

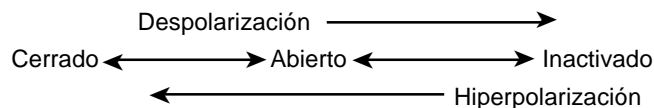
para el funcionamiento del marcapaso es una corriente entrante neta, definida como una carga positiva dirigida hacia el interior de la célula para que ésta se despolarize. Una de las corrientes mejor estudiadas es la denominada  $I_f$ , activada durante la repolarización celular, su estímulo natural o por la hiperpolarización en condiciones experimentales<sup>1,2</sup>. El subfijo que la identifica proviene de la palabra inglesa *funny*, por su peculiar comportamiento, distinto al de los canales iónicos que responden a la despolarización y su importancia originó una disputa entre dos grupos de investigadores que se extendió por varios años, dando lugar a trabajos publicados con títulos antagónicos<sup>3,4</sup>. La activación de los canales de  $I_f$  se evidencia a potenciales más negativos que  $-40$  mV y si bien en condiciones experimentales permiten el paso de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  –calificados por esto como promiscuos en la jerga científica– en el rango de los potenciales diastólicos, la corriente entrante es debida básicamente al  $\text{Na}^+$  y experimentalmente bloqueada por el  $\text{Cs}^+$ .

El nódulo sinusal fue descubierto hace casi 100 años por Arthur Keith y Martin Flack<sup>5</sup>; describieron además la relación entre las células del nódulo sinusal y las fibras simpáticas y parasimpáticas, principales moduladores nerviosos del marcapaso. Entusiasmados por el trabajo del investigador japonés Tawara sobre el nódulo auriculoventricular, comenzaron a diseccionar corazones humanos y de numerosas otras especies mientras pasaban las vacaciones en Kent. La casa que alquilaban se había convertido en un laboratorio y James Mackenzie, un colega, los proveía con corazones de pacientes fallecidos. El trabajo publicado en 1907 los hizo famosos, al menos en la Medicina. Las enciclopedias destacan a Keith como un antropólogo, curador de un museo importante en Gran Bretaña y con estudios sobre la tuberculosis pero no hacen referencia alguna a su participación en el descubrimiento del nódulo sinusal. Muy poco es lo que sabemos acerca de Flack, sólo que para entonces era estudiante de medicina. La historia de las ideas sobre el marcapaso merece, por su interés, un tratamiento que nosotros aún no le hemos dado pero el lector podrá encontrar una buena cantidad de información sobre esto en un trabajo de Keith y Flack publicado en 1906 en *Lancet*<sup>6</sup> y en la historia de la cardiología de Acierno<sup>7</sup>.

Veamos en las células del nódulo sinusal un ciclo completo de corrientes durante el potencial de acción para apreciar la alternancia de las mismas y ver que cada potencial depende del anterior y a su vez influencia al siguiente. La fase 0 o despolarización se debe básicamente a la entrada de iones  $\text{Ca}^{2+}$  por canales tipo L de lenta inactivación y sensibles a las dihidropiridinas, en tanto que las fases 1 y 2, repolarización rápida y meseta típicas en otras áreas, son inexistentes. La fase 3 de repolarización lenta es por una salida de iones  $\text{K}^+$  a través de canales específicos activados por la despolarización. Este movimiento de  $\text{K}^+$  no es neutralizado totalmente por el flujo entrante ya que muchos de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  se encuentran ya inactivados (recordemos su naturaleza bifásica) y de este modo la célula pierde cargas positivas alcanzando el máximo potencial diastólico. La repolarización inactiva los canales de  $\text{K}^+$ . Los canales responsables de  $I_f$  permiten el paso de una corriente entrante progresiva y constante que al alcanzar el umbral produce la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . Fase 0 nuevamente. A continuación se activan los canales de  $\text{K}^+$  recién mencionados, se inactivan los de  $I_f$ , la célula se despolariza y repolariza y el ciclo, afortunadamente, se repite.

Los canales activados por la hiperpolarización forman parte de una superfamilia regulados por nucleótidos cíclicos. Se los conoce con el acrónimo inglés HCN (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated*). Se ha caracterizado molecularmente su estructura en varias regiones del corazón y en el sistema nervioso central donde forman complejos compuestos por cuatro subunidades (tetrámeros) dispuestas alrededor del poro del canal<sup>8,9</sup>. La clonación de estos canales probablemente será importante para identificar las alteraciones genéticas que resultan en arritmias, epilepsia y otras enfermedades neurológicas debidas a fallas en el funcionamiento de los mismos. ¿A qué se debe que estos canales respondan a la hiperpolarización? Los canales sensibles al voltaje o potencial tienen una zona especial

denominada sensor, un grupo de moléculas cargadas que se desplazan por el interior de la membrana de acuerdo a la polaridad de la misma; la Figura anexa brinda un esquema muy simplificado sobre esto. Debido a la carga positiva del sensor –producto de los residuos básicos de los aminoácidos que lo constituyen– el canal se activa por un estímulo que despolarize la membrana. Si el sensor tuviese una carga negativa, el canal se activaría por un estímulo que contribuyera a aumentar la diferencia de potencial. Hipótesis simple, pero no convalidada por los resultados ya que los estudios indican que la carga de este sensor no es diferente en uno y otro tipo de canal<sup>10</sup> y de este modo surge entonces otra explicación, más compleja. No son sencillas las respuestas que damos a los interrogantes de la naturaleza y en este como en muchos otros temas, la "navaja de la simplificación" no puede hundirse profundamente sin lesionar el argumento. El siguiente esquema pretende ilustrar este punto.



Como en una reacción enzimática podemos imaginar que en condiciones de reposo los canales clásicos,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  se ubican a la izquierda en este esquema cinético. La despolarización los activa para luego inactivarse. A la derecha del esquema los canales HCN, la mayoría de ellos inactivados en el reposo. El estímulo hiperpolarizante desplaza la reacción hacia la izquierda, abre los canales y luego éstos se cierran. Por el mismo razonamiento, un estímulo despolarizante no produciría efecto ya que los canales se encuentran inactivados. Esta hipótesis que bien se podría calificar como especulativa, ha sido confirmada en experimentos de mutaciones de canales de  $\text{K}^+$  en los que sustituciones de determinados aminoácidos de la zona del sensor, convierten a un canal que se activa con la despolarización en otro que lo hace con la hiperpolarización<sup>10</sup>.

Otros factores afectan el marcapaso. La digital y los  $\beta$  bloqueantes tienen a los HCN como uno de sus blancos incrementando la corriente  $I_f$ <sup>1</sup> y las clásicas acciones de los neurotransmisores simpático y parasimpático son debidas a modulaciones de estos canales. La unión como segundo mensajero del cAMP a un grupo químico del cual sería responsable de su activación<sup>8</sup>. La inactivación de los canales de  $\text{K}^+$  durante la repolarización del potencial de acción colabora para que la corriente  $I_f$  despolarize la membrana. Los canales no selectivos tipo *background* pueden tener un papel en el marcapaso<sup>2</sup>, en tanto que los canales de  $\text{Na}^+$  sensibles a la tetrodotoxina son escasos y su participación y modo de activación en el marcapaso al igual que con los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  no está aclarada<sup>11</sup>. Un error en algunos textos de fisiología y en los apuntes es considerar a la disminución del flujo de iones  $\text{K}^+$  dirigido hacia afuera de la célula como responsable del marcapaso. No es así ya que esto no se traduce en una corriente entrante neta, sólo facilita la generación del impulso. Otro punto importante es que las membranas de las células del nódulo sinusal tienen una gran resistencia eléctrica, causada principalmente por la escasa presencia de un tipo particular de canal de  $\text{K}^+$ , canal de rectificación entrante, su nombre técnico<sup>12</sup>. Para entender esto apelamos a la ley de Ohm:  $\Delta V = i \times R$ , donde  $\Delta V$  es la diferencia de potencial,  $i$  la corriente y  $R$  la resistencia. Esta relación empírica que a algunos les recuerda penosamente la escuela secundaria, es central en la electrofisiología y nos ayuda a darnos cuenta que cuando  $R$  tiene un gran valor, el potencial de membrana y por lo tanto el nódulo sinusal pueden ser afectados por muy pequeñas corrientes, como con los intercambiadores y sistemas de transporte activo que al desplazar cantidades diferentes de cargas en uno y otro sentido de la membrana no son eléctricamente neutros<sup>2</sup>.

Hasta aquí nuestra descripción del marcapaso cardíaco y de los canales activados por la hiperpolarización. No consideramos la generación del primer potencial de acción ya que nos llevaría a un terreno en el que no deseamos entrar; sólo describimos el fenómeno ya puesto en marcha, su mantenimiento, como una pelota picando, sin ver la mano que la arrojó. Nuestra explicación fue basada principalmente en estudios *in vitro*. ¿Ocurre todo esto y de esta forma en el corazón humano? No lo sabemos y se requieren más datos y experimentos para poder contestar la pregunta. Por otro lado, la extrapolación de las investigaciones de las drogas *in vitro* a los efectos *in vivo* (y viceversa) debe realizarse con cautela ya que los efectos sobre el ritmo cardíaco dependen del tipo de droga, efectos generales e indirectos (por ejemplo la activación simpática refleja), concentración, tiempo y forma de administración<sup>13, 14, 15</sup>.

Se dice que nacemos con dos corazones, uno, el literal, una sombra en la placa radiográfica y otro, un corazón metafórico que no bombea sangre, que le agrega una nueva dimensión a su compañero para que el arte, la teología y la filosofía le otorguen cualidades y nobles atributos. Por su parte, la ciencia y la tecnología, han posibilitado, *deus ex machina*, que este conglomerado de células pueda ser reemplazado por el marcapaso electrónico; el corazón, noble músculo al fin, obedece las órdenes del artefacto. El corazón literal es activo desde el día 22 de gestación, mide por entonces menos de 1 mm de longitud, ya comienza a retorcerse sobre su eje y late 65 veces por minuto<sup>16-17</sup>. Un Sísifo –la piedra reemplazada por la postcarga– que nos acompaña, contrayéndose unas 70 veces por minuto, 40 millones en un año y 3 000 millones de veces durante la vida del hombre, número que continúa aumentando en una espiral inflacionaria a medida que se extiende la edad del ser humano. Los años que alcanza a vivir el hombre y la inusual frecuencia cardíaca de la musaraña (800/min) diferencian a estos dos del resto de los mamíferos: la frecuencia cardíaca es relativamente independiente del peso corporal y en todos ellos laten entre 1 000 y 2 000 millones de veces<sup>18</sup>.

El corazón ha sido considerado un sofisticado reloj físico-químico, no sólo símbolo de vida, sino que frecuentemente el límite para la misma. El genio de Leonardo da Vinci abarcó casi todo el conocimiento de su época y aunque no pudo librarse de los prejuicios galénicos acerca de la comunicación interventricular, entendió el linde impuesto por el latido cardíaco a la vida y la propiedad del corazón de generarlo<sup>19</sup>; dejó una frase que resume su importancia. En castellano es así: "El corazón es un admirable instrumento forjado por el Creador. Se mueve por sí solo, y no se detiene, a no ser para siempre".

Basilio A. Kotsias

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires, Combatientes de Malvinas 3150,  
1427 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: kotsias@mail.retina.ar

1. DiFrancesco D. Pacemaker mechanism in cardiac tissue. *Ann Rev Physiol* 1993; 55: 455-72.
2. Cameliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev* 1999; 79: 917-1017.
3. Di Francesco D. The pacemaker current ( $I_h$ ) plays an important role in regulating SA node pacemaker activity. *Cardiovascular Res* 1995; 30: 307-8.
4. Vassalle M. The pacemaker current ( $I_h$ ) does not play an important role in regulating SA node pacemaker activity. *Cardiovascular Res* 1995; 30: 309-10.
5. Keith A, Flack M. The form and nature of the muscular connection between the primary divisions of the vertebrate heart. *J Anat Physiol* 1907; 41: 172-89.
6. Keith A, Flack M. The auriculo-ventricular bundle of the human heart. *The Lancet* 1906; 1: 359-64.
7. Acierno LJ. The history of Cardiology. The Parthenon Publishing Group, London, 1994.
8. Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M, Hofmann F, Biel M. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. *Nature* 1998; 393: 587-91.
9. Santoro B, Liu DT, Yao H, et al. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain. *Cell* 1998; 93: 717-29.
10. Miller AG, Aldrich W. Conversion of a delayed rectifier  $K^+$  channel to a voltage-gated inward rectifier  $K^+$  channel by three amino acid substitutions. *Neuron* 1996; 16: 853-8.
11. Muramatsu H, Zou AR, Berkowitz GA, Nathan RD. Characterization of a TTX-sensitive  $Na^+$  current in

- pacemaker cells isolated from rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol* 1996; 270, H2108-19.
12. Campbell DL, Rasmusson RL, Strauss HC. Ionic current mechanisms generating vertebrate primary cardiac pacemaker activity at the single cell level: an integrative view. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 279-302.
  13. Chiappe De Cingolani GE, Mosca SM, Vila Petroff M, Cingolani HE. Chronic administration of nifedipine induces upregulation of dihydropyridine receptors in rabbit heart. *Am J Physiol* 1994; 267: H1222-6.
  14. Willis Hurst J ed. El corazón. Interamericana-McGraw Hill, Mexico. 7ª edición. 1994; Capítulo 4, Vol. 1, pp 74-94.
  15. Elizari M. Bases fisiopatológicas de las arritmias cardíacas. En Bertolasi. *Cardiología 2 000*. Bertolasi CA, Barrero C, Gimeno G, Liniada G, Mauro V, eds. Ed. Med. Panamericana 1997; vol. 1: 135-90.
  16. Longmore D. The heart. New York: McGraw-Hill, 1971.
  17. Larsen WJ. Human Embryology. New York: Churchill Livingstone, 1993.
  18. McMahon T, Bonner RJ. On size and life. W.H Freeman, NY, 1983.
  19. Leonardo da Vinci. New York: Reynal and Co, s/f.

-----

#### FE DE ERRATA

En la cita de pie de página del N° 2 de *Medicina (Buenos Aires)* 2000, 60: 276, se ha deslizado un error. Los años de nacimiento y muerte de Arnold Rice Rich son 1893 y 1968 y no 1983-1962

Milagros de *Medicina (Buenos Aires)*  
 morir sin haber nacido,  
 publicar sin haber vivido...