

La miocardiopatía dilatada induce el remodelado eléctrico en el ventrículo humano

SANDRA MORO, SERGE SICOURI, MARCELA FERREIRO, MARCELO V. ELIZARI

RESUMEN

Estudios previos han mostrado una notoria heterogeneidad en el miocardio ventricular. Las células epicárdicas (EPI), endocárdicas (ENDO) y M difieren respecto de las características de la repolarización: en EPI y M se observó una morfología de *espiga y domo* en las fases iniciales del potencial de acción (PA); en las células M se halló una prolongación del PA especialmente a bajas frecuencias. Potenciales de acción prolongados se han observado en corazones de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal.

Material y métodos

En este estudio, por medio de una técnica con microelectrodos se registraron los PA de EPI, M y ENDO de tejidos obtenidos de la punta de 11 corazones explantados con miocardiopatía dilatada (MCD) y de 9 corazones normales.

Resultados

En corazones normales, la duración del PA de las células M fue significativamente mayor que en EPI o ENDO, especialmente a bajas frecuencias de estimulación (longitud de ciclo [LC] = 5.000 mseg): DPA_{90} : 271 ± 10 (EPI); 346 ± 12 (M); 238 ± 9 (ENDO). En corazones con MCD, se registró un aumento significativo en la duración del PA en ENDO y EPI, pero no en las células M (LC: 5.000 mseg): DPA_{90} : 336 ± 17 (EPI); 351 ± 17 (M); 339 ± 16 (ENDO). La morfología de espiga y domo presente en las células epicárdicas y M de los corazones normales se encontró atenuada en los corazones con MCD. El d-sotalol, agente de clase III, indujo una prolongación preferencial en la duración del PA en las células M tanto en corazones normales como con MCD (n = 3).

Conclusión

En la punta ventricular del corazón humano, la miocardiopatía dilatada induce un remodelado eléctrico objetivado por una alteración en la morfología del potencial de acción en el epicardio, el endocardio y en las células M.

REV ARGENT CARDIOL 2004; 72: 109-115.

Recibido: 8/2003

Aceptado: 12/2003

Dirección para separatas:

Dr. Serge Sicouri - Laboratorio de

Electrofisiología Celular, División

Cardiología, Hospital Ramos

Mejía - Urquiza 609 (1221)

Buenos Aires - Tel. (54)-011-4931-

4046 - Fax: (54)-011-4956-2102 -

e-mail: ssicouri@yahoo.com.ar

Palabras clave

> Electrofisiología - Miocardiopatía dilatada - Remodelado eléctrico

INTRODUCCIÓN

Estudios previos han demostrado la existencia de una notoria heterogeneidad eléctrica a través de la pared ventricular de diversas especies, incluido el corazón humano. (1- 5) Las células epicárdicas, endocárdicas y de la región M difieren especialmente con respecto a las características de su repolarización. Las células epicárdicas y M muestran una morfología de "espiga y domo" en las fases iniciales de la repolarización, generalmente ausente en el endocardio. Las células M poseen una duración mayor de su potencial de acción respecto de los otros tipos celulares, generándose de esta manera una dispersión transmural de la repolarización. Las células M han demostrado además ser el blanco principal de los agentes que prolongan

la repolarización ventricular, incluidos los antiarrítmicos de clase III. (6-8)

Estudios previos han demostrado alteraciones electrofisiológicas en la miocardiopatía dilatada, destacándose la presencia de potenciales de acción generalmente más prolongados. (9-10) La finalidad de este estudio fue comparar las características electrofisiológicas básicas de los tejidos epicárdicos, endocárdicos y de la región M de corazones normales con los tejidos de corazones con miocardiopatía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención de las muestras

Los tejidos se obtuvieron de la punta del ventrículo izquierdo de 11 corazones provenientes de pacientes con miocardiopatía dilatada.

patía dilatada (MCD) y de 9 corazones sanos provenientes de donantes (Tabla 1). El tejido se mantuvo en solución de Tyrode a 4°C hasta su llegada al laboratorio (5-30 minutos). Los preparados de las superficies endocárdicas (trabéculas o músculos papilares), epicárdicas y transmuralas se obtuvieron utilizando un dermatomo (Davol Simon Dermatome Power Handle hoja N° 3295, Cranston, R. I.). Las dimensiones aproximadas fueron: 10-20 mm de ancho, 10-25 mm de largo y aproximadamente 1,00 mm de profundidad.

Los preparados se perfundieron con solución de Tyrode normal equilibrada a pH 7,3 ± 0,1 con 95% de O₂ y 5% de CO₂. La composición de la solución en mM es: NaCl, 137; KCl, 4; NaH₂PO₄, 0,9; NaHCO₃, 20; CaCl₂, 1,8; MgSO₄, 0,5; y dextrosa, 5,5. La perfusión de los tejidos se comenzó a una temperatura de 25°C, que se incrementó gradualmente hasta alcanzar la temperatura de trabajo, 37°C (3°C/20 min), bajo estimulación de campo a un ciclo de 2 seg. Los diferentes protocolos se iniciaron una vez estabilizados los preparados, lo cual requirió un lapso mínimo de 2 horas. La viabilidad de los tejidos excedió la duración de los experimentos.

Registros de los potenciales de acción intracelulares

Se aplicó estimulación de campo por medio de un par de electrodos de AG-Cl. Los estímulos fueron pulsos rectangulares de corriente, de 0,5-3 mseg de duración e intensidad doble a la umbral. Los registros se obtuvieron en el estado estacionario, comenzando por la frecuencia de estímulo más lenta, a ciclos de base de 8.000, 5.000, 2.000, 1.000, 800, 500 y 300 mseg. Los registros del potencial transmembrana se obtuvieron con microelectrodos de vidrio (3 mM KCl, 10-25 MΩ DC) conectados a un sistema de amplificación de alta impedancia de entrada (World Precision Instruments, modelo KS-

ABREVIATURAS

Amp. fase 0	Amplitud de fase 0
DPA	Duración de potencial de acción
ENDO	Célula endocárdica
EPI	Célula epicárdica
ID	Intervalo diastólico
LC	Longitud de ciclo
MCD	Miocardiopatía dilatada
Vmax	Velocidad máxima de despolarización de la fase 0
Vrep	Potencial de membrana en reposo

700, New Haven, CT). Las señales se mostraron en un osciloscopio Tektronix, digitalizadas (Digidata 1200 interface, Axon Instruments, Inc.), se analizaron (Axotape, Clampfit 6 software, Axon Instruments, Inc.) y se almacenaron en el disco rígido de una computadora (PC Pentium 166X).

Las restituciones de los parámetros de los potenciales de acción se realizaron con la aplicación de un tren de 10 pulsos a un ciclo de base de 2 seg, seguido por un extraestímulo introducido a intervalos diastólicos (ID) crecientes, desde la primera respuesta prematura (período refractario absoluto), recorriendo todo el intervalo diastólico que lo separa del potencial de acción siguiente.

En los experimentos en los que se estudió el efecto del d-sotalol, éste se disolvió en Tyrode el día del experimento y se agregó a la solución de perfusión en una concentración final 10⁻⁴ mM.

Tabla 1

A. Características de los pacientes sujetos a trasplante (n = 119). B. causas de muerte de donantes con corazones sanos (n = 9)

A. Pacientes explantados sujetos a trasplante

Caso	Medicación	Patología	Edad/Sexo
1	Anticoagulantes diuretico	CMC	59/M
2	Anticoagulantes	CMC	45/M
3	Anticoagulantes diuretico espironolactona amiodarona	CMC	56/F
4	?	CMC	27/F
5	Enalapril L-dopa isosorbide	CMC	10/M
6	Anticoagulantes diuretico digoxina MNI enalapril	CMC	65/F
7	Diureticos digoxina enalapril amiodarona	CMC	23/M
8	Diureticos digoxina enalapril amiodarona	CMC	65/M
9	Dopamina digoxina enalapril isosorbide amiodarona	CMC	52/M
10	?	CMC	56/M
11	Enalapril diureticos digoxina espironolactona	CMC	44/M

B. Donantes con corazón normal

Caso	Causa de muerte	Edad	Sexo
1	Disparo de arma de fuego	18	M
2	Accidente cerebro vascular	48	F
3	Accidente cerebro vascular	46	F
4	Accidente cerebro vascular	61	M
5	Accidente cerebro vascular	56	M
6	Accidente cerebro vascular	59	F
7	Accidente cerebro vascular	56	M
8	Accidente cerebro vascular	43	F
9	Accidente cerebro vascular	33	M

Análisis de los datos

Las señales adquiridas se analizaron con software Axotape o Clampfit. Se midieron: la pendiente máxima de despolarización de la fase 0 (V_{max}), las duraciones de los potenciales de acción al 50% y al 90% de la repolarización (DPA_{50} y DPA_{90}), el potencial de reposo de la membrana (V_{rep}) y las amplitudes de la fase 0 y de la fase 1. Los resultados se expresan como valor medio \pm error medio estándar ($X \pm SEM$). Los datos se analizaron por análisis de la varianza acoplado a las pruebas de Scheffé, Tukey o de Student.

RESULTADOS

El miocardio ventricular humano, al igual que en otras especies animales, se caracteriza por mostrar una notoria heterogeneidad eléctrica, que se evidencia en las diferentes morfologías del potencial de acción en sus tres tipos celulares. En preparados obtenidos de corazones normales (Figura 1, panel izquierdo) se observa una configuración de “espiga y domo” en la célula epicárdica (EPI) y en la región M, pero no en la célula endocárdica (ENDO). La célula M se destaca por una duración mayor del potencial de acción, especialmente a baja frecuencia de estimulación. En consecuencia, la relación duración del potencial de acción (DPA_{90})-longitud de ciclo (LC) de la célula M muestra una pendiente mayor en relación con los otros tipos celulares. Resultados similares se observaron en 4 corazones normales. No se observaron diferencias significativas en la amplitud de la fase 0 y en el potencial de reposo de la membrana (V_{rep}) (Tabla 2).

En los preparados obtenidos de corazones con miocardiopatía dilatada, (MCD) (Figura 1, panel derecho) se observó una amplitud menor de la morfología de “espiga y domo” en las células epicárdicas y M, con una reducción en la magnitud de la fase 1 y en la amplitud del *plateau* (fase 2). En relación con los preparados obtenidos de corazones normales, la duración del potencial de acción fue mayor en EPI y ENDO pero similar en células M (Figura 1B, panel derecho superior, Tabla 2), que dio por resultado una relación DPA_{90} -LC más uniforme entre los tres tipos celulares (Figura 1B, panel derecho inferior). La amplitud de la fase 0 y el potencial de reposo no difieren en los corazones con miocardiopatía dilatada respecto de los corazones normales, y la V_{max} se encuentra reducida sin llegar a cambios significativos (Tabla 2).

Las células miocárdicas humanas también difieren entre sí en su respuesta a extraestímulos, como lo muestra la restitución de los parámetros de los potenciales de acción. Luego de un tren de 10 pulsos a un ciclo regular de 2 seg, se introdujeron extraestímulos a intervalos diastólicos (ID) crecientes. En la Figura 2 se muestra la curva de restitución de los 3 tipos celulares en un corazón normal y con MCD. En el normal (panel izquierdo) se observó la desaparición de la morfología de “espiga y domo” en los latidos más prematuros de la célula epicárdica (EPI) y de la región M con una recuperación del domo a los 200 mseg. En el

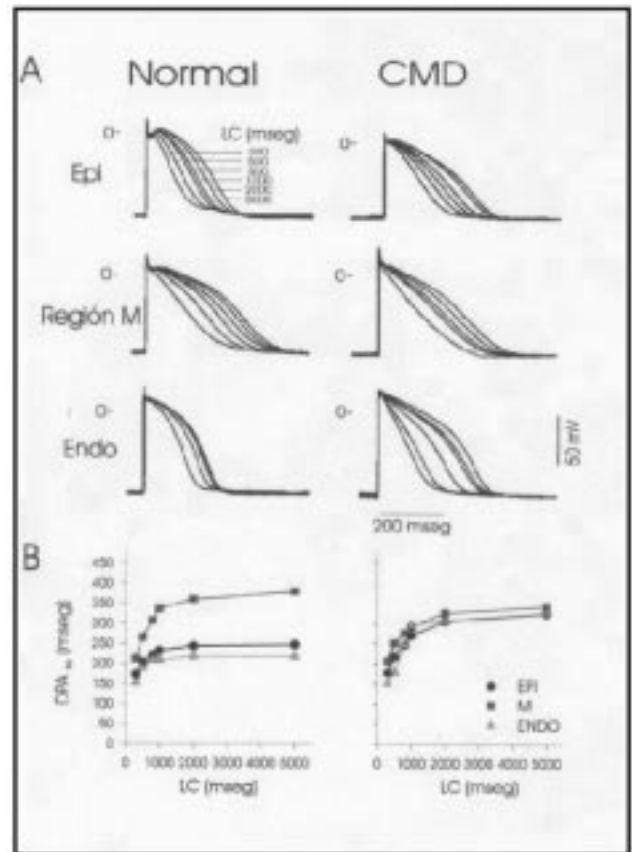


Fig. 1. Potenciales de acción de la punta del ventrículo izquierdo de corazones normales y con MCD. **A** (paneles superiores): Actividades transmembrana de EPI, M y ENDO. LC: 300 a 5000 mseg. **B** (paneles inferiores): dependencia de la frecuencia de la DPA medida al 90% de la repolarización (DPA_{90}). La induce un aumento en la DPA de ENDO y EPI pero una disminución en la DPA de las células M. La morfología de espiga y domo de EPI y M se atenúa en los corazones con MCD.

normal, la relación duración del potencial de acción (DPA_{90}) - intervalo diastólico muestra una pendiente mayor en la curva de la célula M. En cambio, en la miocardiopatía dilatada (panel derecho) se observó una morfología más uniforme de los latidos prematuros y una DPA_{90} -ID homogénea, similar a la observada en el estado estacionario.

Efecto del d-sotalol

Se examinó el efecto del bloqueo del d-sotalol, un bloqueante del componente rápido de la corriente de rectificación tardía (IKr) en 3 corazones normales y 3 corazones con MCD. En ambos, el d-sotalol indujo una prolongación del potencial de acción de mayor magnitud en las células M, especialmente a bajas frecuencias de estimulación (Figura 3). De esta manera, se produjo un incremento de la dispersión transmural de la repolarización tanto en corazones normales como en aquellos con MCD (Figura 3).

Tabla 2
Parámetros del potencial del acción en células epicárdicas (EPI) de la región M (M) y endocárdica en corazones normales y con MCD

	CORAZON NORMAL			CORAZON CON CARDIOMIOPATIA DILATADA		
	EPI	M	ENDO	EPI	M	ENDO
LC: 500 msec						
DPA 90 (mseg)	214 + 4 (7)*	268 + 10 (11)	190 + 7 (9)*	252 + 12 (5)*	274 + 15 (8)	243 + 10 (10)*
DPA 50 (mseg)	132 + 7(7)	163 + 11 (11)	130 + 5 (9)	141 + 14 (4)	143 + 7 (9)	138 + 6 (11)
Amp. Fase 0 (mV)	91.5 + 3.0 (9)	98.5 + 2.3 (11)	98.5 + 1.9 (13)	85.5 + 1.9 (7)	95.7 + 5.6 (4)	102.6 + 2.5 (9)
V rep. (mV)	-80.1 + 1.9 (9)	-81.0 + 2.9 (11)	-81.6 + 2.0(13)	-75.9 + 1.5 (7)	-80.7 + 3.6 (4)	-81.2 + 2.1 (9)
LC: 5000 msec						
DPA 90 (mseg)	271 + 10 (7)*	346 + 12 (11)	238 + 9 (9)*	336 + 17 (5)*	351 + 17 (8)	339 + 16 (10)*
DPA 50 (mseg)	189 + 22 (7)	244 + 14 (11)	175 + 7 (9)	226 + 11 (4)	225 + 10 (9)	230 + 12 (11)
Amp. Fase 0 (mV)	95.9 + 3 (9)	104.1 + 2.2 (11)	98.7 + 1.7 (13)	93.4 + 2.4 (7)	99.4 + 6.8 (4)	105.9 + 2.2 (9)
V rep. (mV)	-81.1 + 1.8 (9)	-84.1 + 2.9 (11)	-80.4 + 1.9 (13)	-78.2 + 1.2 (7)	-80.3 + 2.8 (4)	-79.7 + 2.2 (9)
Vmax (V/seg)						
LC: 500 msec.	192 + 8 (3)	214 + 17 (13)	192 + 23 (9)	167 + 15 (4)	153 + 30 (6)	148 + 11 (7)
LC: 2000mseg.	208 + 6 (3)	244 + 19 (13)	204 + 21 (9)	194 + 15 (4)	193 + 32 (6)	174 + 16 (7)

Los valores corresponden a los valores medios ± SEM. EPI: Células epicárdicas. M: Región M. ENDO: Células endocárdicas. LC: Longitud del ciclo de estimulación. DPA₉₀: Duración del potencial de acción medida al 90% de la repolarización. Amp fase 0: amplitud de la fase 0. Vrep: Potencial de membrana en reposo. Vmax: Velocidad máxima de despolarización de la fase 0. La significancia se testeó por análisis de la varianza acoplado a la prueba de Turkey (* p<0,001 versus M).

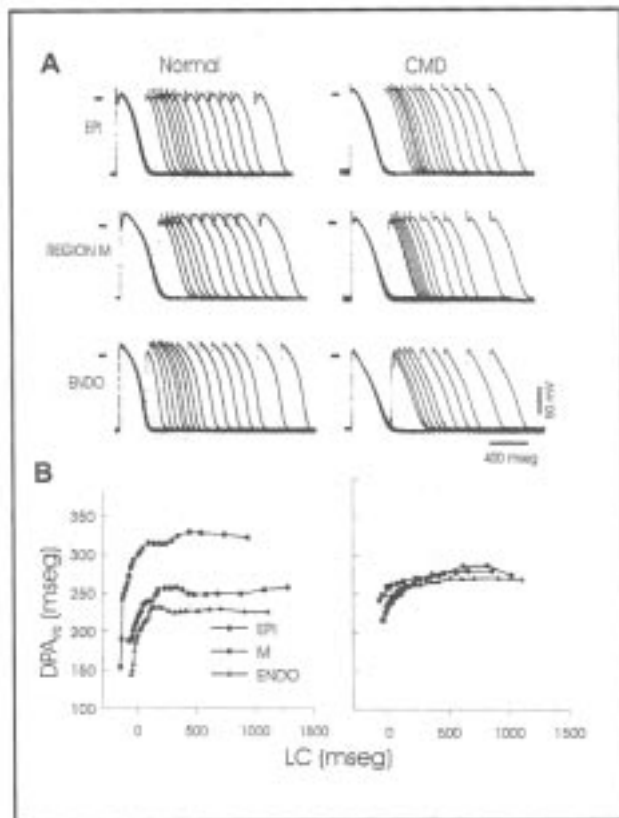


Fig. 2. Restitución de los parámetros del potencial del acción de EPI, M y ENDO de corazones normales (A) y con MCD (B). **A** (paneles superiores): Actividades transmembrana. **B** (paneles inferiores): DPA₉₀ en función del ID. En los corazones normales la relación DPA-ID es más empinada en las células M; la MCD induce una relación DPA-ID más homogénea.

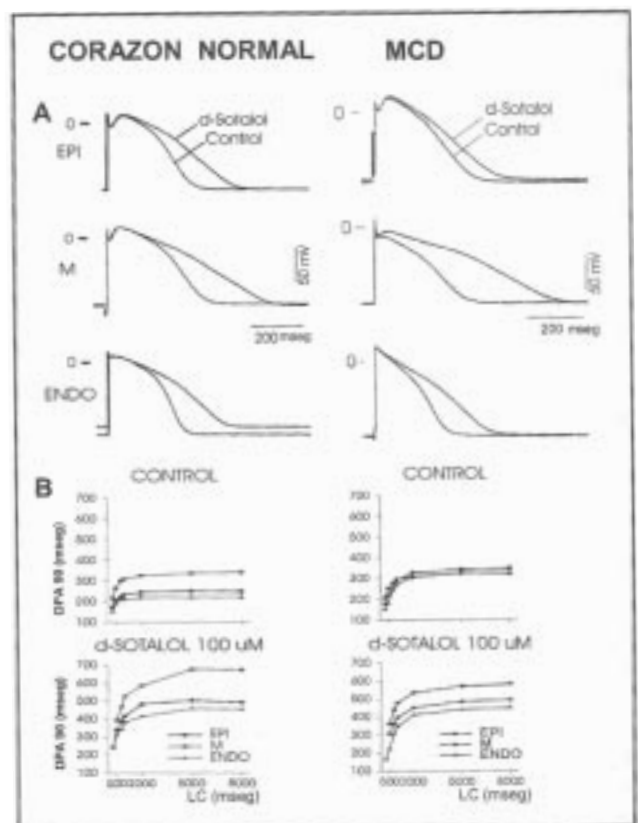


Fig. 3. Efecto del d-sotalol en EPI, M y ENDO en corazones normales y con MCD. **A** (panel superior): Actividades transmembrana antes (control) y después de 60 minutos de perfusión con 100 uM d-sotalol. LC: 2000 msec. **B**. Relación DPA₉₀-LC en control, y después del d-sotalol. Se observa una prolongación preferencial de la DPA en la célula M en el corazón normal y con MCD.

DISCUSIÓN

Este trabajo describe la electrofisiología del miocardio ventricular humano sano y con miocardiopatía dilatada en preparados multicelulares de la punta del ventrículo izquierdo. Se investigaron las características de los diferentes tipos celulares y las consecuencias de las alteraciones eléctricas producidas por grados avanzados de insuficiencia cardíaca con dilatación ventricular. Este estudio confirma la existencia de heterogeneidad celular en el ventrículo humano y muestra las características del remodelado inducido por la miocardiopatía dilatada.

Heterogeneidad celular en el corazón humano

En la punta del miocardio ventricular humano se observó la presencia de tres tipos celulares con propiedades electrofisiológicas distintas, las células epicárdicas, endocárdicas y M, lo cual corrobora los datos obtenidos por Drouin en preparados multicelulares de corazones normales, (4, 11) y por Li en miocitos del ventrículo derecho de corazones con insuficiencia cardíaca. (12) Las células epicárdicas humanas comparten con las células M una morfología de *espiga y domo*, generalmente ausente en células endocárdicas, atribuida a la presencia de una corriente de salida transitoria Ito, responsable de la prominente fase 1 del potencial de acción, acompañada por cambios concomitantes en la fase 2 (Figura 1). Las células M, al igual que en otras especies animales, (4, 13, 14) se caracterizan por poseer un potencial de acción más prolongado que los otros tipos celulares, especialmente a bajas frecuencias de estimulación (Figura 1, Tabla 2).

Remodelado en la miocardiopatía dilatada

En los preparados obtenidos de pacientes con miocardiopatía dilatada se observó un aumento significativo en la duración del potencial de acción en las células endocárdicas y epicárdicas respecto de los obtenidos de corazones normales (Tabla 2). En estudios previos, la prolongación de los potenciales de acción se ha atribuido a la adaptación de los miocitos a la disminución de la función sistólica y diastólica. (10, 15-19) En contraste con la prolongación observada en el endocardio y el epicardio, la miocardiopatía dilatada no indujo cambios significativos en la duración del potencial de acción de las células M. A diferencia de estudios previos (10) en células aisladas de corazones con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca, en nuestros preparados nunca se observaron despolarizaciones precoces. La ausencia de cambios significativos en el potencial de la membrana en reposo y la velocidad de despolarización de la fase 0 en los tres tipos celulares miocárdicos coincide con observaciones previas. (20)

Efectos del bloqueo de la IKr

Se estudió el efecto del d-sotalol, un bloqueante de la corriente IKr sobre la electrofisiología del miocardio

ventricular. En un trabajo previo realizado en el modelo canino demostramos que el d-sotalol genera un incremento preferencial de la duración del potencial de acción de las células M e induce despolarizaciones precoces y actividad gatillada en las células M. (8) En el miocardio humano, el d-sotalol prolongó el potencial de acción de los tres tipos celulares, pero el aumento fue más pronunciado en las células M respecto de las células del epicardio y el endocardio. El efecto del d-sotalol fue mayor a baja frecuencia de estimulación, efecto común a la mayoría de los agentes de clase III.

En los corazones con miocardiopatía dilatada, en los cuales la dispersión de la repolarización se halla reducida, el bloqueo de IKr logró incrementarla, al prolongar preferencialmente la repolarización de las células M (Figura 3, panel derecho). El aumento de la dispersión transmural podría proveer el sustrato adecuado para arritmias por reentradas. Un ensayo clínico diseñado para evaluar los efectos de la administración oral de d-sotalol en sobrevivientes de un infarto agudo de miocardio (SWORD) se interrumpió prematuramente por la mayor mortalidad del grupo d-sotalol respecto del control. (21, 22)

Mecanismos iónicos

Los mecanismos iónicos responsables del remodelado eléctrico en la miocardiopatía dilatada se han atribuido a una reducción de las corrientes de potasio, incluso la corriente de salida transitoria (Ito [23, 24]), rectificadora rápida y lenta (IKr e Iks [30-33]), a una sobreexpresión del intercambiador sodio-calcio ($\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ [25, 26]), a una disminución en la tasa de recaptación del Ca^{2+} por el retículo sarcoplasmático (27) y a una alteración de la corriente sódica (INa tardía [28]).

La morfología de espiga y domo en células epicárdicas y M se relaciona con una corriente Ito prominente en estos tipos celulares. El potencial más prolongado de las células M se ha explicado por una corriente IKs de menor intensidad, una corriente tardía de Na mayor y una corriente de intercambio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ atenuada. (28, 29)

La existencia de IK en el miocardio humano está avalada por los trabajos de Iost y colaboradores, quienes caracterizaron sus dos componentes: el componente de activación rápida (IKr) y el de activación lenta (IKs) en miocitos de corazones humanos sanos. (30) La rápida activación de IKr y la relativamente lenta cinética de inactivación de esta corriente podrían sugerir que en el corazón humano IKr modula los cambios frecuencia dependientes de la repolarización. (31) Ambos componentes, IKr, y IKs se detectaron en corazones con miocardiopatía. (32, 33)

Maltsev y colaboradores caracterizaron el papel de la corriente lenta de sodio (I_{NaL}) en células ventriculares humanas, (34) y en un modelo canino de insuficiencia cardíaca. (35, 36)

La distinta contribución de las corrientes en los tres tipos celulares junto con la alteración en la inten-

sidad de las corrientes Ito, IKs, I_{Na} lenta y las complejas alteraciones del mecanismo del calcio podría ser responsable del remodelado eléctrico que se observa en corazones con miocardiopatía.

Limitaciones

Los preparados estudiados se obtuvieron de la punta del corazón en operativos quirúrgicos de ablación valvular para homoinjerto/heteroinjerto de válvulas. De esta manera, sólo se dispuso de esta parte del corazón tanto en los modelos normales como en aquellos con miocardiopatía dilatada. Cabe preguntar si las alteraciones eléctricas observadas en la punta del corazón son aplicables al resto del ventrículo.

La variedad de etiologías y los fármacos recibidos por los pacientes sujetos a trasplante podrían influir los resultados obtenidos en nuestros experimentos. En particular, 4 de los 11 corazones estudiados de pacientes sujetos a trasplante (Tabla 1) estaban tratados con amiodarona, que reduce la heterogeneidad de la repolarización en el ventrículo humano. (11) No obstante, en este trabajo no se han observado diferencias en la duración del potencial de acción ni en la respuesta al d-sotalol en los preparados de pacientes tratados o no con amiodarona.

La influencia de las alteraciones producidas por la MCD sobre el sistema simpático no se caracterizó en este trabajo y necesitaría nuevos estudios.

CONCLUSIÓN

En la punta ventricular del corazón humano, la miocardiopatía dilatada induce un remodelado eléctrico objetivado por una alteración en la morfología del potencial de acción en el epicardio, el endocardio y en las células M.

SUMMARY

Dilated cardiomyopathy induces electrical remodeling in the human ventricle.

Background

Previous studies have shown marked heterogeneity across the ventricular wall. Epicardial (EPI), endocardial (ENDO) and M cells differ in their repolarization characteristics: EPI and M cells display a prominent "spike and dome" morphology, whereas M cells display a more prolonged action potential duration, especially at slow rates. Prolonged action potentials have been observed in the hearts of patients with terminal heart failure.

Research design and methods

This study used microelectrode techniques to record action potentials from EPI, M region, and ENDO tissues isolated from the apex of 11 explanted hearts with dilated cardiomyopathy (DCM) as well as from 9 normal hearts.

Results

In normal hearts, M cell action potential durations (APD) were significantly longer than those of EPI or ENDO, especially at slow rates (basic cycle length, BCL= 5000 msec;

APD₉₀ = 271+10, 346+12 and 238+9 msec in EPI, M and ENDO, respectively). In DCM hearts, ENDO and EPI APD were significantly increased but remained relatively unchanged in M cells (APD₉₀ = 336+17, 351+17 and 339+16 msec in EPI, M and ENDO, respectively). Spike and dome morphology of EPI and M cells was attenuated in DCM hearts. The class III agent d-sotalol induced a preferential prolongation of M cell APD in both normal and DCM hearts (n = 3).

Conclusion

DCM induces electrical remodeling by altering the morphology of action potentials of epicardial, endocardial and M cells.

Key words: Electrophysiology - Cardiomyopathy - Remodeling

Agradecimientos

Agradecemos la participación activa y el apoyo del INCUCAI, los equipos de ablación de órganos de la Fundación Favalaro y del Hospital Garrahan, así como al personal médico y paramédico de los diferentes centros donde se llevaron a cabo los operativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watanabe T, Delbridge LM, Bustamante JO, McDonald TF. Heterogeneity of the action potential in isolated rat ventricular myocytes and tissue. *Circ Res* 1983; 52: 280-90.
2. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res* 1991;68:1729-41.
3. Sicouri S, Quist M, Antzelevitch C. Evidence for the presence of M cells in the guinea pig ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:503-11.
4. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H. Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for presence of M cells. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 185-92.
5. Sicouri S, Civetta MM, Chiale PA, Elizari MV. El panel de la heterogeneidad eléctrica celular del miocardio ventricular en la génesis de las arritmias cardíacas. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71: 372-379.
6. Sicouri S, Antzelevitch C. Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6: 591-603.
7. Sicouri S, Antzelevitch C. Drug-induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:48-58.
8. Sicouri S, Moro S, Elizari MV. d-Sotalol induces marked action potential prolongation and early afterdepolarizations in M but not empirical or endocardial cells of the canine ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997;2:27-38.
9. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Kruger C, Erdmann E. Altered diastolic [Ca²⁺]_i handling in human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Am Heart J* 1995;129:684-9.
10. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 1993;73:379-85.
11. Drouin E, Lande G, Charpentier F. Amiodarone reduces transmural heterogeneity of repolarization in the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1063-7.
12. Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M. Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *Am J Physiol* 1998;275:H369-77.

13. Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium. In vitro and in vivo correlations. *Circulation* 1996;94:1981-8.
14. Furukawa T, Myerburg RJ, Furukawa N, Bassett AL, Kimura S. Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circ Res* 1990;67:1287-91.
15. Richard S, Leclercq F, Lemaire S, Piot C, Nargeot J. Ca^{2+} currents in compensated hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;37:300-11. Review.
16. Nanasi PP, Varro A, Pankucsi C, Homolay P, Knilans TK, Kovacs L, et al. Electrical restitution in diseased human ventricular myocardium. *Clin Physiol* 1996;16:339-51.
17. Gwathmey JK, Slawsky MT, Briggs GM, Morgan JP. Role of intracellular sodium in the regulation of intracellular calcium and contractility. Effects of DPI 201-106 on excitation-contraction coupling in human ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1988;82:1592-605.
18. Gwathmey JK, Slawsky MT, Hajjar RJ, Briggs GM, Morgan JP. Role of intracellular calcium handling in force-interval relationships of human ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1990;85:1599-613.
19. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1992; 85:1046-55.
20. Sakakibara Y, Furukawa T, Singer DH, Jia H, Backer C, Arentzen CE, et al. Sodium current in isolated human ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1999;265:H1301-9.
21. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
22. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res* 1996;32:593-603.
23. Kaab S, Nuss HB, Chiamvimonvat N, O'Rourke B, Pak PH, Kass DA, et al. Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1996;78:262-73.
24. Nabauer M, Beuckelmann DJ, Uberfuhr P, Steinbeck G. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation* 1996;93:168-77.
25. Flesch M, Schwinger RH, Schiffer F, Frank K, Sudkamp M, Kuhn-Regnier F, et al. Evidence for functional relevance of an enhanced expression of the Na^{+} - Ca^{2+} exchanger in failing human myocardium. *Circulation* 1996;94:992-1002.
26. Reinecke H, Studer R, Vetter R, Holtz J, Drexler H. Cardiac Na^{+} / Ca^{2+} exchange activity in patients with end-stage heart failure. *Cardiovasc Res* 1996;31:48-54.
27. Pieske B, Kretschmann B, Meyer M, Holubarsch C, Weirich J, Posival H, et al. Alterations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1169-78.
28. Zygmunt AC, Eddlestone GT, Thomas GP, Nesterenko VV, Antzelevitch C. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H689-97.
29. Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res* 1995;76:351-65.
30. Iost N, Virag L, Opincariu M, Szecsi J, Varro A, Papp JG. Delayed rectifier potassium current in undiseased human ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1998;40:508-15.
31. Iost N, Virag L, Opincariu M, Szecsi J, Varro A, Papp JG. Fast and slow delayed rectifier potassium currents in undiseased human ventricular myocytes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22, N4, PartII:762 (abstract).
32. Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M, Nattel S. Evidence for two components of delayed rectifier K^{+} current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 1996;78:689-96.
33. Veldkamp MW, van Ginneken AC, Ophhof T, Bouman LN. Delayed rectifier channels in human ventricular myocytes. *Circulation* 1995;92:3497-504.
34. Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation* 1998;98:2545-52.
35. Maltsev VA, Sabbah HN, Tanimura M, Lesch M, Goldstein S, Undrovinas AI. Relationship between action potential, contraction-relaxation pattern, and intracellular Ca^{2+} transient in cardiomyocytes of dogs with chronic heart failure. *Cell Mol Life Sci* 1998;54:597-605.
36. Maltsev V, Lesch M, Undrovinas AI. A non-inactivating inward current in cardiomyocytes of dogs with chronic heart failure. *Circulation* 1999;92(Suppl I):I-504 (abstract).