

El papel de la heterogeneidad eléctrica celular del miocardio ventricular en la génesis de las arritmias cardíacas

SERGE SICOURI, MARÍA M. CIVETTA, PABLO A. CHIALE, MARCELO V. ELIZARI

RESUMEN

Estudios recientes demostraron la existencia de una notable heterogeneidad en el miocardio ventricular común con la presencia de al menos tres tipos celulares: las células epicárdicas, las endocárdicas y las células M, que difieren esencialmente en la fase de repolarización. Las células epicárdicas y M presentan una morfología de "espiga y domo" dependiente de la corriente I_{to} que está casi ausente en el endocardio, mientras que las células M tienen la capacidad de prolongar su potencial de acción de manera desproporcionada respecto de los demás tipos celulares debido a una menor corriente I_{Ks} , una mayor corriente de sodio y una mayor corriente de intercambio sodio/calcio ($I_{Na/Ca}$). El gradiente endocardio/epicardio al final de la fase 1 permite explicar la onda J (o de Osborne) de la hipotermia, la diferente sensibilidad de las células del epicardio y del endocardio a la isquemia y los agentes que bloquean los canales de calcio o de sodio, el fenómeno de "reentrada en fase 2" dependiente de la dispersión de la repolarización en el epicardio del ventrículo derecho y las arritmias del síndrome de Brugada. Los agentes que prolongan la repolarización inducen un aumento de la dispersión transmural de la repolarización por el mayor efecto sobre las células M. La dispersión transmural de la repolarización, los pospotenciales precoces y la actividad gatillada en las células M y las fibras de Purkinje constituyen la base de las arritmias conocidas como *torsade de pointes* en el síndrome de QT prolongado. La actividad gatillada por posdespolarizaciones tardías, posiblemente responsable de las arritmias por catecolaminas y digitálicos está limitada o es más fácilmente inducible en las células M y en las fibras de Purkinje.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 372-379

Recibido: 9/2002

Aceptado: 3/2003

Dirección para separatas: Dr.

Serge Sicouri - Hospital General

de Agudos Ramos Mejía, Servicio

de Cardiología - Urquiza 609 -

(1221) Buenos Aires - Tel. (celu-

lar) 15-5808 2892

e-mail: ssicouri@yahoo.com.ar

Palabras clave

> Epicardio - Endocardio - Células M

INTRODUCCIÓN

Hasta hace poco más de una década se creía que los ventrículos estaban constituidos por sólo dos tipos de células: las del sistema especializado His-Purkinje y las del miocardio común. Según esta concepción, el miocardio ventricular era homogéneo desde el punto de vista de sus propiedades eléctricas y se presumía que también lo era con respecto a su respuesta a los fármacos, las hormonas u otras sustancias capaces de modular la actividad cardíaca.

En 1988, Litovsky y Antzelevitch describieron las diferencias esenciales entre las células epicárdicas y las endocárdicas del corazón canino (1) y tres años después Sicouri y Antzelevitch demostraron que las células del estrato medio del ventrículo canino (células M) presentaban características singulares. (2) Estas células también se hallaron en los ventrículos porcino, humano y de ciertos roedores. Los tres tipos celulares del miocardio ventricular (epicárdico, endocárdico y M) difieren esencialmente en las característi-

cas de la fase de repolarización del potencial de acción (Figura 1).

LAS DIFERENCIAS ELECTROFISIOLÓGICAS ENTRE LAS CÉLULAS DE LOS DISTINTOS ESTRATOS DEL MIOCARDIO VENTRICULAR

1. Epicardio *versus* endocardio

Varios estudios (1, 3-6) permitieron aclarar las diferencias electrofisiológicas entre las células del epicardio y las del endocardio ventricular, al poner en evidencia las características disímiles de los potenciales de acción, de las corrientes iónicas transmembrana y de la respuesta a los fármacos que las modifican.

Las características del potencial de acción

Cuando se compara el potencial de acción de las células epicárdicas con el de las células endocárdicas del ventrículo derecho del modelo experimental canino, se advierte que las células epicárdicas poseen una fase 0

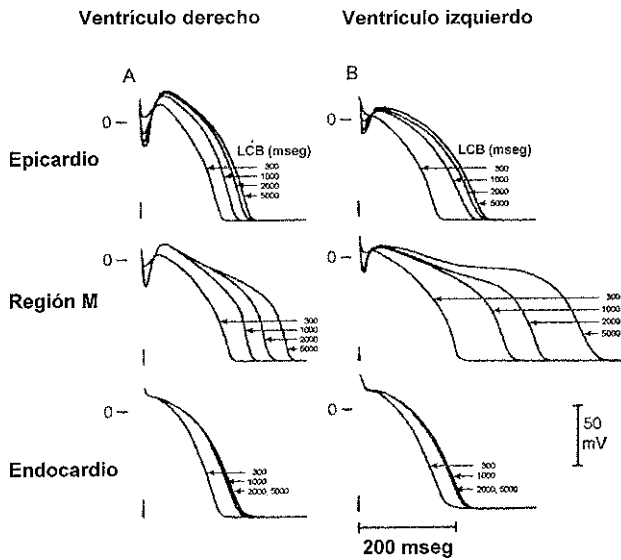


Fig. 1. Dependencia de la frecuencia de los potenciales de acción del epicardio, región M y endocardio de los ventrículos derecho e izquierdo caninos. Se muestra la actividad transmembrana a longitudes del ciclo de base (LCB) de 300, 1.000, 2.000 y 5.000 ms. (Modificado de referencia 2.)

más pequeña, una fase 1 más conspicua y una fase 2 de mayor amplitud. La presencia de una morfología de “espiga y domo” se describió en el epicardio ventricular de varias especies, incluso la humana. (7)

Las bases iónicas de las diferencias electrofisiológicas entre el epicardio y el endocardio

La corriente de salida transitoria de potasio (I_{to})

La corriente I_{to} está integrada por dos componentes: uno, prominente e independiente del calcio, I_{to1} , y otro de menor magnitud, activado por el calcio, I_{to2} , que permanece activo una vez que se bloquea el primero con 4-aminopiridina. (8-10).

El registro de los potenciales de acción con la técnica de microelectrodos intracelulares permitió correlacionar la presencia de la corriente I_{to} con la morfología de “espiga y domo” en los miocitos del epicardio y de la región mediomiocárdica. (7, 11, 12) Al analizar la magnitud de las corrientes iónicas en los diferentes tipos celulares se encontró que la corriente I_{to} era mayor en el epicardio y en el miocardio medio que en el endocardio. Estos hallazgos son los pilares sobre los que se sustenta la hipótesis de que la morfología de “espiga y domo” más prominente en las células del epicardio que en las del endocardio obedece a una corriente I_{to} de mayor magnitud en las primeras en comparación con las segundas. (13, 14) La densidad de los canales de potasio que vehiculan estas corrientes es de casi el doble en los miocitos de la región epicárdica que en los músculos papilares. (1, 15) La corriente I_{to} también difiere entre los

ABREVIATURAS

DPA	Duración del potencial de acción
ECG	Electrocardiograma
LCB	Longitudes del ciclo de base
PPP	Pospotenciales precoces
PPT	Pospotencial tardío

miocardiocitos del epicardio ventricular derecho e izquierdo. (16)

Las consecuencias de la distribución heterogénea de la corriente I_{to}

La magnitud heterogénea de la corriente I_{to} en el miocardio ventricular permite explicar varios hechos:

1. La presencia de una onda J (onda de Osborne) en el ECG en condiciones de hipotermia.
2. La diferente sensibilidad de las células del epicardio y del endocardio a la isquemia y a los componentes de la isquemia, a las neurohormonas autonómicas y a los fármacos que bloquean la corriente I_{to} , los canales de calcio o de sodio (como la ajmalina) o los agentes que favorecen la apertura de los canales de potasio.
3. La dispersión intraepicárdica (ventrículo derecho) de la repolarización como sustrato para la “reentrada en fase 2”.
4. Las manifestaciones electrocardiográficas y las arritmias del síndrome de Brugada y de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

Los efectos de la hipotermia

Yan y Antzelevitch (17) describieron las bases celulares de la onda J (característica de la hipotermia, de la hipercalemia y asociada con repolarización precoz) y sugirieron que obedece a la acentuación del gradiente de voltaje que existe durante las fases iniciales de la repolarización de los potenciales de acción epicárdicos y endocárdicos. La magnificación de la morfología de “espiga y domo” en las células M y epicárdicas por efecto de la hipotermia sería el resultado de la menor lentificación de la cinética de la corriente I_{to} con respecto a la cinética de la corriente I_{Ca} . Además, la hipotermia perturbaría la velocidad de conducción y el retardo adicional de la propagación del impulso desde el endocardio hasta el epicardio serviría para exteriorizar ondas J “latentes”, desplazándolas hacia afuera del complejo QRS. (33)

La reentrada en fase 2 como mecanismo de actividad extrasistólica

Condiciones fisiopatológicas como la simulación de isquemia, la inhibición metabólica, así como algunas intervenciones farmacológicas (bloqueantes de los canales de sodio, de calcio y activadores de los canales ATP) pueden producir una abreviación pronunciada del potencial de acción debido a la presencia de una

corriente I_{to} prominente. La presencia de una morfología de espiga y domo predispone al epicardio ventricular canino a una repolarización todo o nada y a la reentrada en fase 2. En condiciones de isquemia y en respuesta a una serie de agentes farmacológicos, el epicardio ventricular puede mostrar una repolarización todo o nada como consecuencia del rebalanceo de las corrientes presentes al final de la fase 1. La falla de la propagación del domo ocurre cuando las corrientes de salida (esencialmente la I_{to}) superan a las corrientes de entrada (esencialmente la corriente de calcio I_{Ca}) y da por resultado un acortamiento pronunciado (40% a 70%) de la duración del potencial de acción. En estas condiciones, el *plateau* del potencial de acción (domo) generalmente es abolido en algunos sitios pero no en otros, lo cual causa una dispersión importante de la repolarización. La propagación del domo del potencial de acción desde los sitios donde se mantiene hacia los sitios donde está abolido puede causar reexcitación localizada de la preparación. (30) Este mecanismo, llamado reentrada en fase 2, produce latidos extrasistólicos que pueden iniciar uno o más ciclos de movimientos circulares de reentrada (Figura 2).

La reentrada en fase 2 como desencadenante de la fibrilación ventricular idiopática: el síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada, descrito en 1992 por Pedro y Josep Brugada, es una entidad patológica que se caracteriza por episodios de taquicardia ventricular polimórfica rápida y muerte súbita en individuos jóvenes sin cardiopatía estructural aparente. Exhibe una patente electrocardiográfica de bloqueo de rama derecha y supradesnivel del segmento ST en derivaciones precordiales derechas. En el síndrome de Brugada se

han demostrado mutaciones en el gen SCN5A que ocasionan reducción en la densidad de canales sódicos en células cardíacas humanas. Esas alteraciones de los canales de sodio explican la magnificación o la aparición (en el caso de formas latentes del síndrome) de las anomalías electrocardiográficas, con la administración de agentes bloqueantes de los canales de sodio como la flecainida o la ajmalina. Las bases iónicas y celulares del síndrome de Brugada se han atribuido a una distribución no homogénea de la corriente de salida transitoria de potasio (I_{to}) a través de la pared ventricular con un predominio de la morfología de espiga y domo en el epicardio del ventrículo derecho. Las arritmias y la muerte súbita de los pacientes con síndrome de Brugada se deberían a fenómenos de reentrada (en fase 2) con punto de partida en el epicardio del ventrículo derecho (Figura 2). (31)

2. Las características singulares de las células M

La característica distintiva principal de las células M es su capacidad para prolongar las fases 2 y 3 del potencial de acción de manera desproporcionada con respecto a los otros tipos celulares, en respuesta a la disminución de la frecuencia de estimulación (2) (Figura 1). Este comportamiento es más evidente cuando se exponen a la acción de agentes que prolongan la duración del potencial de acción como el d-sotalol, la quinidina, la amiodarona y la 4-aminopiridina (18) y se explica por la presencia de una corriente I_{Ks} de menor intensidad, una corriente tardía de sodio (*late* I_{Na}) más conspicua y una corriente de intercambio sodio/calcio de mayor magnitud. (19)

Si bien el aspecto histológico de las células M es similar al de las otras células ventriculares (epicárdicas y endocárdicas), desde el punto de vista de sus propie-

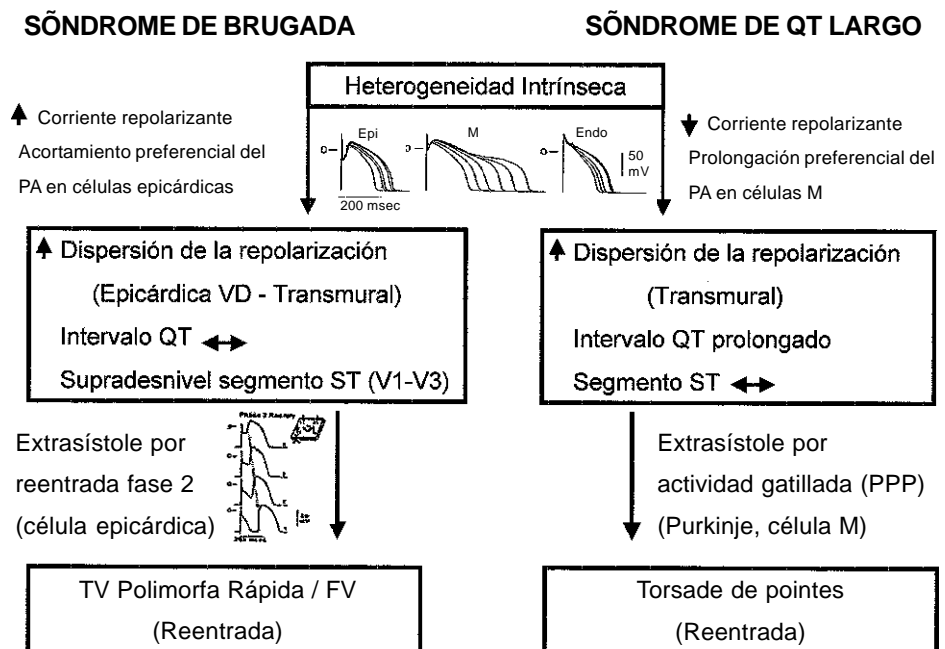


Fig. 2. Similitudes y diferencias en los mecanismos responsables del desarrollo de arritmias en los síndromes de Brugada y de QT largo. (Modificado de referencia 33.)

dades electrofisiológicas representan un “híbrido” entre las células de Purkinje y las células ventriculares. Al igual que las fibras de Purkinje, presentan una meseta y la duración del potencial de acción es mayor a frecuencias de estimulación bajas; sin embargo, a diferencia de las fibras de Purkinje, no poseen despolarización diastólica espontánea durante la fase 4 y, por ende, carecen de automatismo (Tabla 1).

La localización de las células M en la pared ventricular se ha investigado en el ventrículo izquierdo del modelo canino. Las células M y transicionales se hallan desde el subendocardio profundo hasta el miocardio medio en la pared anterior del ventrículo izquierdo, desde el subepicardio profundo hasta el miocardio medio en la pared lateral del ventrículo izquierdo y en los tractos de salida de ambos ventrículos. (20) Las células M también se localizan en las capas profundas de estructuras endocárdicas como los músculos papilares, las trabéculas y el tabique interventricular. Es dable destacar que la duración del potencial de acción es mayor en las células M del ventrículo izquierdo que en las del ventrículo derecho. (21)

3. Las respuestas farmacológicas diferenciales

Los distintos tipos de células ventriculares también responden de manera disímil a la acción de los fármacos.

Los bloqueantes del canal de sodio

Estos agentes, por ejemplo, la flecainida o la ajmalina, ejercen acciones diferentes (y en ocasiones opuestas) sobre las células del epicardio y del endocardio ventricular canino.

La inhibición de la corriente I_{Na} por los agentes bloqueantes específicos determina que la fase 1 del potencial de acción alcance valores de potencial transmembrana tan negativos que la corriente I_{Ca} no

puede activarse; por ello predominan las corrientes iónicas de salida del potencial de acción. La consecuencia directa de esos cambios es la abreviación considerable del potencial de acción con pérdida de su domo en algunas células y prolongación en otras. La dispersión pronunciada de la repolarización y de la refractariedad, sumada a la conducción más lenta que se genera en estas condiciones, proveen el sustrato ideal para que se instalen arritmias ventriculares por el mecanismo de reentrada (21-23) (Figura 2).

Los agentes antiarrítmicos de la clase III

El d-sotalol

La forma racémica del sotalol (d,l-sotalol) es un potente antagonista no selectivo de los receptores β -adrenérgicos. La forma dextrógira (d-sotalol) posee un efecto bloqueante β -adrenérgico casi despreciable. Ambos isómeros son eficaces para tratar una variedad de arritmias supraventriculares y ventriculares. Las acciones antiarrítmicas del sotalol se atribuyen a sus efectos de clase III, con el agregado del bloqueo de los receptores β -adrenérgicos para su forma racémica. (25)

Observaciones experimentales y estudios clínicos demostraron que el sotalol puede ser arritmogénico. En fibras de Purkinje expuestas a altas concentraciones de d-sotalol se describieron posdespolarizaciones precoces; en concordancia con esas observaciones *in vitro*, se observaron *torsade de pointes* durante la infusión de sotalol en perros o durante el tratamiento crónico de pacientes con arritmias. (26)

Moro y colaboradores (27) mostraron que el d-sotalol prolonga el potencial de acción de las células M en forma desproporcionada con respecto a las células epicárdicas y endocárdicas del ventrículo canino. La magnitud del efecto de este agente es mayor a frecuencias de estimulación bajas, fenómeno que se conoce como “dependencia reversa del uso”. Este com-

Tabla 1
Diferencias electrofisiológicas entre células epicárdicas, endocárdicas, M y fibras de Purkinje del ventrículo canino

	Purkinje	M	Epicardio	Endocardio
DPA prolongado	Sí	Sí	No	No
Desarrollo de PPP con agentes de la clase III	Sí	Sí	No	No
Desarrollo de PPT con digital, catecolaminas, Ca extracelular elevado	Sí	Sí	No	No
Aumento considerable de la DPA con bloqueantes de la corriente I_{Kr}	Sí	Sí	No	No
Aumento considerable de la DPA con bloqueantes de la corriente I_{Ks}	No	Sí	Sí	Sí
Cambio en la DPA con agonistas α_1 -adrenérgicos				
V _{máx}	Elevado	Intermedio	Bajo	Bajo
Despolarización de fase 4	Sí	No	No	No
Despolarización con $[K^+]_0 > 2.5$ mM	Sí	No	No	No
PPP y aumento de DPA inducidos por aceleración	No	Sí	No	No
PPP sensible a cambio $[Ca^{++}]_i$	No	Sí	-	-
Desarrollo de PPP con el agonista cálcico BAY K 8644	No	Sí	No	No
Se encuentran en fascículos	Sí	No	No	No

DPA: Duración del potencial de acción. PPP: Pospotencial precoz. PPT: Pospotencial tardío. V_{máx}: Velocidad máxima de ascenso durante la fase 0.

portamiento es común a la mayoría de los fármacos de la clase III y se manifiesta en particular en las células M y en las fibras de Purkinje.

La capacidad del d-sotalol para prolongar en forma preferencial el potencial de acción de las células M incrementa la dispersión transmural de la repolarización y crea el escenario favorable para la instalación de taquiarritmias por reentrada del tipo *torsade de pointes* (Figuras 2 y 3).

La amiodarona

La amiodarona, considerada uno de los agentes antiarrítmicos de mayor eficacia para el tratamiento de una variedad de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, tiene acciones cardíacas directas e indi-

rectas. Por su capacidad de prolongar el potencial de acción y el periodo refractario efectivo se incluye dentro de los antiarrítmicos de la clase III. Sin embargo, también bloquea los canales de sodio parcialmente inactivados (clase I), tiene efectos antiadrenérgicos (clase II) y bloquea el canal de calcio (clase IV). Los efectos electrofisiológicos de la administración crónica de amiodarona difieren en forma apreciable de los que se observan durante la terapia aguda. En efecto, la amiodarona prolonga menos la refractariedad ventricular cuando se emplea por vía endovenosa que durante el tratamiento crónico. (24, 28)

En animales tratados durante varias semanas con amiodarona, los potenciales de acción de las células epicárdicas (24) y endocárdicas se prolongan, mientras que los de las células M se abrevian. Esto determina una disminución de la heterogeneidad transmural de los potenciales de acción (Figura 4). El "aplanamiento" de la onda T en el ECG de superficie que se observa con frecuencia en los pacientes tratados con este agente también sugiere una dispersión menor de la repolarización. (29)

Células M, posdespolarizaciones precoces y síndrome de QT largo

En el ventrículo canino, las células M, pero no las endocárdicas o las epicárdicas, desarrollan posdespolarizaciones precoces y actividad "gatillada" cuando son expuestas a los bloqueantes de los canales de potasio (quinidina, 4-aminopiridina, cesio, amilorida, d,l-sotalol y d-sotalol), los agonistas de los canales de calcio (Bay-K 8644) y los agentes que licifican la inactivación de la corriente I_{Na} (ATX-II y antopleurina-A) (Figura 5). Las posdespolarizaciones precoces por lo general son inducidas a frecuencias lentas y en presencia de niveles reducidos de potasio extracelular, condiciones que operan a través de varios mecanismos. El efecto neto es una disminución de la contribución de la corriente de salida al proceso de repolarización, que facilita la aparición de posdespolarizaciones precoces y actividad "gatillada".

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que un aumento repentino de la frecuencia también puede generar posdespolarizaciones precoces y actividad "gatillada" en las células M. Ello concuerda con el desarrollo de episodios de *torsade de pointes* secundarios a una aceleración del ritmo cardíaco.

Los síndromes de intervalo QT prolongado idiopático se relacionan con alteraciones cromosómicas que comprometen a los genes reguladores de la función de los canales de sodio y de potasio; así, en el síndrome de intervalo QT prolongado 1 se hallaron mutaciones en el cromosoma 11 que comprometen al gen KVL QT1 y a la corriente repolarizante de potasio I_{Ks} . En el síndrome de intervalo QT prolongado 2, las mutaciones están localizadas en el cromosoma 7 e involucran al gen del canal de potasio HERG (se describieron varias mutaciones que alteran la función de la corriente repolarizante de potasio I_{Kr} con la consi-

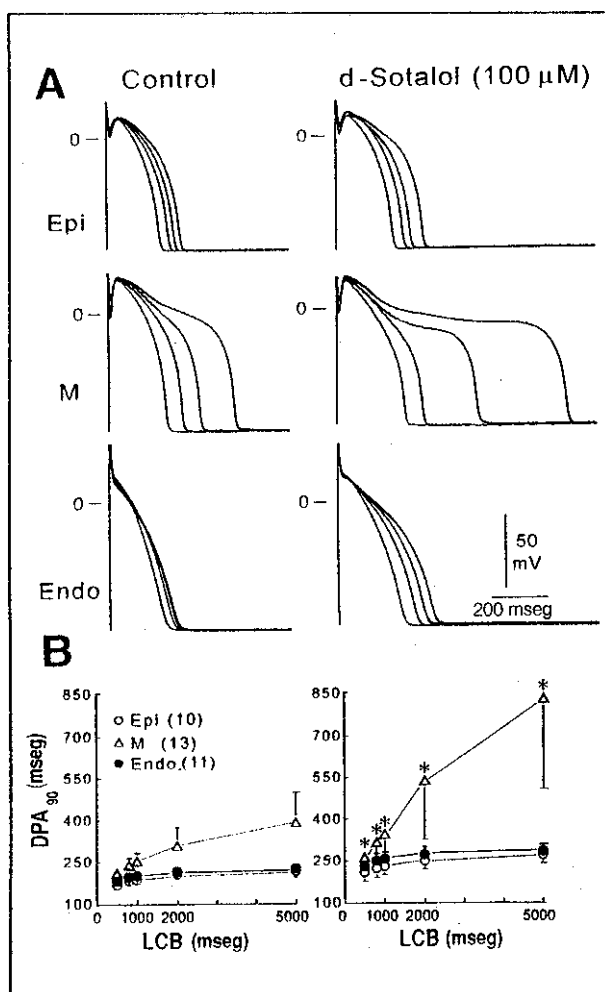
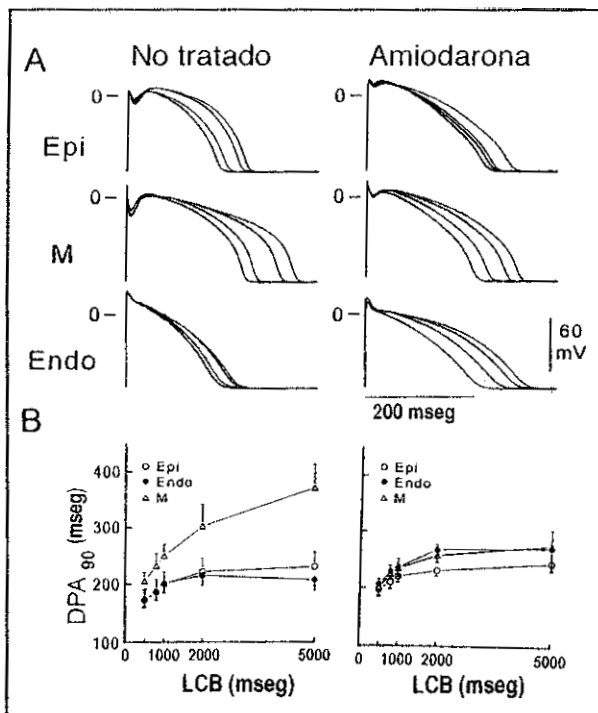
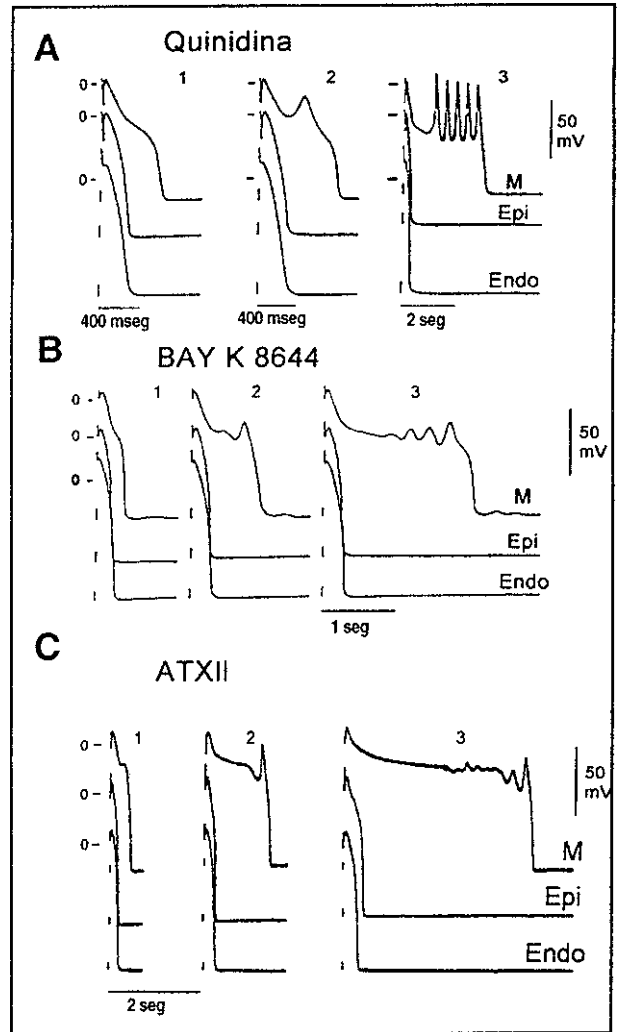


Fig. 3. Efectos del d-sotalol "dependientes de la frecuencia" en células epicárdicas (Epi), M y endocárdicas (Endo) del ventrículo izquierdo canino $K^+ = 4$ mM. A. Actividad transmembrana registrada en forma simultánea en Epi, M y Endo, antes (control, izquierda) de la exposición a 100 mM de d-sotalol (derecha) y 30 minutos después. En cada panel se muestran los registros superpuestos obtenidos a longitudes del ciclo de base (LCB) de 500, 1.000, 2.000 y 5.000 ms. B. Relación entre la duración del potencial de acción al 90% de la repolarización (DPA_{90}) y la frecuencia de estimulación en cada tejido, antes (izquierda) y después de la exposición a 100 mM de d-sotalol. (Modificado de referencia 26.)



guiente prolongación del potencial de acción). El gen *SCN5A*, regulador de la función del canal de sodio de las células cardíacas, es el responsable del síndrome de intervalo QT prolongado 3 donde la inactivación de los canales lentos de sodio se demora, con la consiguiente prolongación de la fase 2 del potencial de acción. En modelos experimentales se han usado el isoproterenol asociado con chromanol 293B (agente bloqueante de la I_{Ks}), el d-sotalol con potasio en concentración baja y el ATX II (agente que retarda la inactivación de la corriente lenta de sodio) para simular los síndromes de QT largo 1, 2 y 3, respectivamente. Se pudieron obtener arritmias del tipo de las *torsade de pointes* con el empleo de esos modelos. (33) Una prolongación preferencial del potencial de acción de las células M determina un aumento del intervalo QT y de la dispersión transmural de la repolarización,



creando una ventana vulnerable para el desarrollo de arritmias por reentrada. La disminución de la corriente repolarizante también puede inducir pospotenciales precoces (PPP) y actividad gatillada en fibras de Purkinje y en células M, que serían los responsables

de la extrasístole que desencadena el episodio de *torsade de pointes* (Figura 2).

Células M y posdespolarizaciones tardías

En tejidos aislados, las posdespolarizaciones tardías y la actividad "gatillada" ocurren en presencia de condiciones que generan aumentos importantes de la concentración intracelular de calcio. Ejemplos clásicos de esta situación están dados por las posdespolarizaciones tardías y la actividad "gatillada" causadas por los compuestos digitálicos en las fibras de Purkinje o por las catecolaminas en tejidos auriculares, ventriculares, de la válvula mitral, del seno coronario, en el miocardio ventricular hipertrófico y en las fibras de Purkinje sobrevivientes en un área de infarto de miocardio. En el músculo ventricular las posdespolarizaciones tardías y la actividad "gatillada" están limitadas o son inducidas más fácilmente en las células M. (32)

SUMMARY

The role of myocardial cell electrical heterogeneity in the genesis of arrhythmia

Recent studies have shown that the ventricle is distinctly heterogeneous, with at least three different cell types: epicardial, endocardial and M cells, which differ in the repolarization phase. Epicardial and M cells show an I_{to} dependent "spike and dome" shape, largely absent in endocardial cells, whereas M cells markedly prolong their action potential due to lesser I_{Ks} and larger sodium currents and an increased Na/Ca exchange current ($I_{Na/Ca}$). The endocardial/epicardial gradient at the end of phase 1 can account for the J wave (Osborne wave) seen in hypothermia; the different sensitivity of epicardial and endocardial cells to ischemia and sodium and calcium blocking agents; the phenomena described as "phase 2 reentry", which depends on dispersion of repolarization in the right ventricle and the arrhythmia of the Brugada syndrome. Repolarization-prolonging agents induce an increased transmural dispersion of repolarization due to a major effect on M cells. Transmural dispersion of repolarization, early afterdepolarization and triggered activities of M cells and Purkinje fibers are the basis of the arrhythmias known as "Torsade de Pointes", often seen in the prolonged QT syndrome. Delayed afterdepolarization (DAD) triggered activities, which are probably responsible for catecholamine and digitalis arrhythmias are either limited to or more easily induced in Purkinje fibers and M cells.

Key words Endocardium - Epicardium - M cells - arrhythmias

BIBLIOGRAFÍA

- Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988;62:116-26.
- 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.
- Litovsky SH, Antzelevitch C. Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: the role of transient outward current. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1053-66.
- Antzelevitch C, Litovsky SH, Lukas A. Epicardium vs. endocardium. *Electrophysiology and pharmacology*. En: Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. New York: WB Saunders; 1990. p. 386.
- Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. *Circ Res* 1991;69:1427-49.
- Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res* 1990;67:615-27.
- Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A. Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: the electrophysiology and pharmacology of epicardial, M and endocardial cells. En: Podrid PJ, Kowey PR. *Cardiac arrhythmia: mechanism, diagnosis and management*. Baltimore: William & Wilkins; 1995. p. 88.
- 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.
- Escande D, Coulombe A, Faivre JF, Deroubaix E, Coraboeuf E, et al. Two types of transient outward current in adult human atrial cells. *Am J Physiol* 1987;252:H142-48.
- Binah O. The transient current in the mammalian heart. En: Rosen MR, Janse MJ, Wit AL. *Cardiac electrophysiology: a textbook*. New York: Futura Publishing; 2001. p. 93.
- Antzelevitch C, Nesterenko VV, Shimizu W, Di Diego JM. Electrophysiological characteristics of the M cell. En: Franz MR, Schmitt C, Zrenner B. *Monophasic action potentials*. Berlin: Springer; 1997. p. 212.
- Antzelevitch C, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms contributing to transmural dispersion of repolarization and reentry. En: Mandel B. *Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. From channel proteins to clinical solutions*. In press.
- Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, et al. Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: physiological and clinical implications. En: Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p. 228.
- Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_{to} and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996;271:H548-1.
- 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.
- Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_{to} and action potential notch are smaller in left canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996;271:H548-561.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:372-9.
- Sicouri S, Fish J, Antzelevitch C. Drug-induced early afterdepolarization and triggered activity arising from M cells located in endocardial structures of the canine ventricle. *Circulation* 1993;88:I-37.
- Sicouri S, Antzelevitch C. Electrophysiological characteristics and transmural distribution of M cells in the canine ventricle. *Circulation* 1991;84:179.
- Sicouri S, Fish J, Antzelevitch C. Distribution of M cells in the canine ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:824.
- Sicouri S, Antzelevitch C. Distribution of M cells in the canine ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:898.
- Sicouri S, Antzelevitch D, Heilman C, Antzelevitch C. Effects of sodium channel block with mexiletine to reverse action potential prolongation in in vitro models of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1280-90.
- Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
- Sicouri S, Moro S, Litovsky SH, Elizari MV, Antzelevitch C.

- Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1269-79.
25. Johnston GD, Finch MB, McNeil JA, Shanks RG. A comparison of the cardiovascular effects of (+) sotalol and (+-) sotalol following intravenous administration in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:507-10.
26. Sicouri S, Moro S, Elizari MV. d-Sotalol induces marked action potential prolongation and early afterdepolarizations in M but not epicardial or endocardial cells of the canine ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997;2:27-38.
27. Moro S, Sicouri S, Nicola Siri L, Elizari MV. d-sotalol produce un marcado aumento en la duración de la repolarización y postdespolarizaciones precoces en células M pero no en epicárdicas ni endocárdicas del ventrículo canino. *Rev Argent Cardiol* 1995;63:227.
28. Moro S, Celestino D, Elizari MV, Sicouri S. Efectos agudos de amiodarona y dronedarona en células epicárdicas, M y endocárdicas del ventrículo canino. *Rev Argent Cardiol* 1999;67:351-63.
29. Sicouri S, Moro S, Litovsky SH, Elizari MV, Antzelevitch C. Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1269.
30. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. The antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine. *Cardiovasc Res* 1996;32:593-603.
31. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:268-77.
32. Sicouri S, Antzelevitch C. Drug induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cell (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:48-58.
33. Antzelevitch C, Gan-Xin Y, Shimizu W, Burashnikov A. Electrical heterogeneity, the ECG and cardiac arrhythmias. En: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 3rd ed. Chapter 26. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000.