

Cambios paradójicos de la excitabilidad dependientes de la frecuencia de estimulación en el músculo papilar del cobayo

GUSTAVO F. MAID, JORGE M. DAVIDENKO, JUAN R. ESCOBAR, RAUL J. LEVI, MARCELO V. ELIZARI

Laboratorio de Electrofisiología Celular, División de Cardiología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 11/91. Aceptado: 12/91

Dirección para separatas: Hospital Ramos Mejía, División de Cardiología, Laboratorio de Electrofisiología Celular, Urquiza 609, Buenos Aires, Argentina

Es bien sabido que en algunos tejidos cardíacos, de un incremento de la frecuencia resulta un decremento de la excitabilidad y, eventualmente, un bloqueo de la conducción. Usando técnica de microelectrodos evaluamos los cambios de la latencia de la excitabilidad dependientes de la frecuencia y el tiempo de estimulación en 27 músculos papilares de cobayo (MPC) aislados. La latencia fue definida como el intervalo entre el estímulo aplicado y la fase 0 del potencial de acción. Cuando la intensidad de la corriente fue justo umbral, el aumento del ciclo de base de estimulación de 300 a 1.000 mseg produjo un incremento de la latencia o falla de la excitación. Este fenómeno se observó con estimulación extracelular e intracelular. Los cambios de la latencia dependientes de la frecuencia fueron máximos durante los primeros 10-20 segundos posteriores al cambio de frecuencia y se estabilizaron en aproximadamente 200 segundos. La bradicardia produjo disminución de la excitabilidad, hiperpolarización, incremento de la velocidad de ascenso de la fase 0 y de la amplitud del potencial de acción, y disminución de la resistencia de la membrana. Nuestros resultados sugieren un cambio paradójico de la excitabilidad producido por variaciones de la frecuencia de estimulación en músculos papilares de cobayo como resultado de modificaciones en las propiedades pasivas de la membrana. En condición de depresión de la conductividad este fenómeno podría explicar la aparición de bloqueo bradicárdico-dependiente.

La latencia, definida como el intervalo entre un pulso de corriente estimulante y la aparición de un potencial de acción, experimenta cambios dependientes: a) de la frecuencia de estimulación (FE), b) del tipo de tejido estudiado y c) de las condiciones del mismo.

En el tejido de conducción intraventricular canino normal la latencia se prolonga con el aumento de la frecuencia y viceversa.⁸ Un comportamiento opuesto ha sido descrito en fibras auriculares comunes anormales despolarizadas hasta el nivel de las respuestas lentas.¹³

En este trabajo analizamos el comportamiento de la latencia en relación con la frecuencia de estimulación en un preparado de músculo papilar normal de cobayo (MPC). Se observó una relación inversa entre latencia y frecuencia de estimulación, comportamiento que estaría vinculado con cambios en el potencial de reposo, con

la excitabilidad y con las propiedades pasivas de la membrana.

METODO

Cobayos hembras de 600 a 800 g de peso fueron sacrificados por desnucamiento, y sus corazones extraídos por toracotomía, separándose los músculos papilares de ambos ventrículos. Las preparaciones fueron fijadas al piso de una cámara de Lucita de 5 ml y perfundidas con solución de Tyrode cuyo contenido en mM fue: ClNa, 137; ClK, 3; PO₄H₂Na, 0,9; CO₃HNa, 20; Cl₂Ca, 1,8; y SO₄Mq, 0,5 (pH 7,4). La solución fue gasificada con una mezcla de O₂ 95% y CO₂ 5% y mantenida a una temperatura de 37 ± 0,5 C. Los músculos papilares fueron estimulados desde sus bases con pulsos rectangulares (1 a 3 mseg de duración e intensidad justo umbral, salvo que se indique lo contrario)

aplicados por medio de electrodos bipolares de plata.

La actividad transmembranal fue registrada con microelectrodos de vidrio llenos de ClK 3 M (resistencia 10-20 Mohms) desde un lugar tan cercano a los electrodos de estimulación como fue posible.

El potencial de membrana en el momento previo a la iniciación de la fase 0 (potencial de *take off*), la amplitud del potencial de acción (APA), el potencial reverso o *overshoot* (OS), y la velocidad máxima de ascenso de la fase 0 (dV/dt) fueron registrados luego de períodos de estimulación de cinco minutos con diferentes longitudes de ciclos de base (LCB) y después de largos períodos de quiescencia (más de tres minutos). La latencia fue definida como el intervalo entre el artefacto del estímulo y el 50% de la fase 0 del potencial de acción medido a altas velocidades de barrido (10-20 mm/mseg).

Estudios sobre excitabilidad

Para evaluar cambios en la excitabilidad se utilizó la inyección intracelular de corriente (cuatro experimentos) a través de microelectrodos intracelulares colocados cerca de la punta de preparaciones pequeñas (aproximadamente 1 mm x 1 mm x 1 mm) del músculo papilar. Los microelectrodos de registro y de inyección de corriente fueron mantenidos en la misma posición a lo largo de todo el experimento.

En otra serie (cuatro experimentos) los músculos papilares fueron colocados en una cámara con tres compartimientos separados por dos delgadas membranas de látex con un orificio central. Durante un período de estabilización de una hora los tres compartimientos fueron perfundidos con solución de Tyrode. Luego el compartimiento central fue perfundido con una solución libre de iones compuesta por sacarosa purificada (300 mM) y dextrosa (5 mM) disuelta en agua deionizada equilibrada con O₂ 100% y con una pequeña concentración de Cl₂Ca (0,1 mM) para evitar el desacople celular.

Uno de los compartimientos externos fue perfundido con solución de Tyrode con alto contenido de potasio (20 mM de ClK) para facilitar el pasaje de corriente y prevenir las respuestas activas en el segmento correspondiente. El compartimiento control, que contenía la punta del músculo papilar fue perfundido con solución de Tyrode normal. Los potenciales transmembranales en el segmento control fueron obtenidos mediante registro diferencial. Este modelo se utilizó para el análisis de la influencia de la frecuencia de estimulación

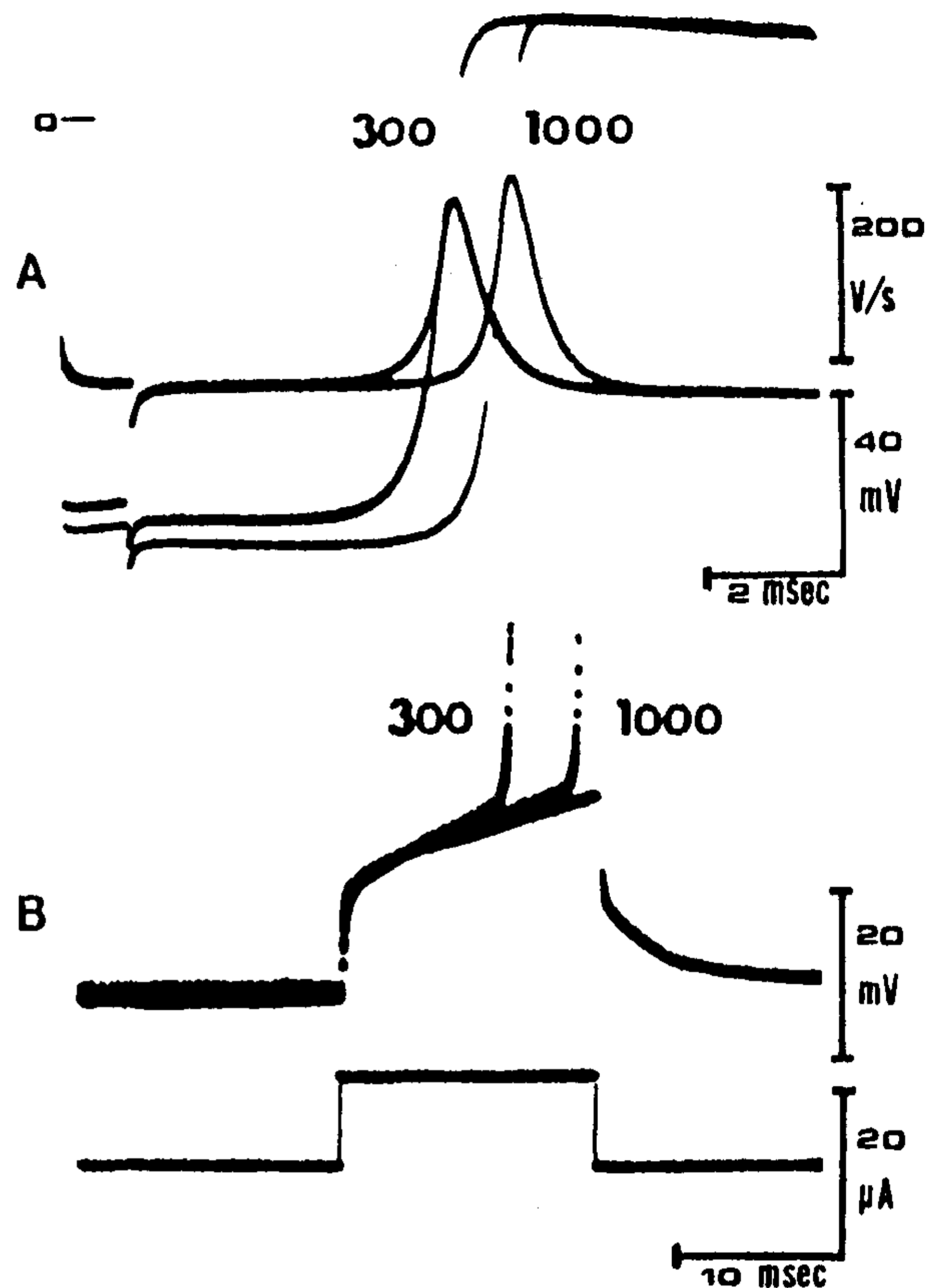


Fig. 1. Efectos de la FE sobre la latencia. *Panel A*: El trazado inferior es el registro transmembranal superpuesto de un latido estimulado con una LCB de 300 mseg y otro estimulado con una LCB de 1.000 mseg. El trazado superior es el registro de la dV/dt . La prolongación súbita de la LCB produjo una prolongación marcada de la latencia. *Panel B*: Gap de sacarosa. Inyección intracelular de corriente. El voltaje umbral es el cambio de potencial de membrana producido por el pulso justo umbral. Se observa que a una LCB de 300 mseg el potencial umbral es más negativo que a LCB de 1.000 mseg (ver texto).

sobre la latencia (estimulaciones justo umbrales) y en el análisis de la relación intensidad de corriente y voltaje. Esta última se obtuvo mediante la aplicación de pulsos cuadrados de corriente despolarizante e hiperpolarizante de 20-50 mseg de duración después de trenes de estimulación basal a distintas frecuencias.

En el modelo del *gap* de sacarosa fue posible registrar la despolarización electrotonica que precede a la fase 0, estableciéndose el V_{th} como el cambio del potencial de membrana producido por el pulso justo umbral (Fig. 1B).

La determinación del umbral de excitabilidad se obtuvo mediante la construcción de curvas intensidad-duración (ocho experimentos).

La intensidad de corriente umbral (I_{th}) fue determinada para pulsos de 0,1-20 mseg aplicados durante el intervalo diastólico postestimulación basal, consistente en trenes de diez lati-

dos con una LCB de 300 y 1.000 mseg.

La normalización de las curvas se realizó graficando I_{th}/I_{Rh} como una función de T/T_0 , donde I_{Rh} es corriente rheobásica, T es la duración del pulso y T_0 es la constante de tiempo de la curva, definida como: $T = \lim(T \rightarrow 0) T I_{th}/I_{Rh}$.⁷

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron expresados como la media \pm del desvío estándar. La significación de las diferencias fue evaluada mediante el test de Wilcoxon.

RESULTADOS

1. Efectos de la frecuencia sobre la latencia

Tanto en los experimentos realizados con corriente extracelular, como intracelular, y en el *gap* de sacarosa, se demostró que la latencia guarda una relación directa con la frecuencia de estimulación. La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos en 19 experimentos realizados con

estimulación extracelular. La prolongación de la LCB de 300 a 1.000 mseg produjo un aumento de la latencia en 16 experimentos (de $4,7 \pm 2,7$ a $5,2 \pm 3,1$ mseg; $p < 0,01$). Resultados similares fueron obtenidos con estimulación intracelular y en el modelo del *gap* de sacarosa (ver Tablas 2 y 3 respectivamente). En los experimentos en los que se utilizaron distintas intensidades de estimulación se observó que la magnitud de los cambios fue inversa a la intensidad de la estimulación. Así, cuando se aplicó una corriente de intensidad justo umbral, la prolongación de la LCB fue acompañada por un marcado aumento de la latencia y, eventualmente, por fallas de captura. Es destacable precisar que en estas circunstancias el restablecimiento de las capturas ocurrió sólo después de aumentar la intensidad de la corriente y no al aumentar la frecuencia de estimulación. La Figura 1 muestra los efectos de la frecuencia sobre la latencia en MPC (panel A), en donde se observan dos barridos superpuestos que muestran la fase 0 de la

Tabla 1

Cambios del potencial de reposo, de la amplitud del potencial de acción de la dV/dt , del voltaje umbral y de la latencia, dependientes de la frecuencia. Estimulación extracelular

CB	PR (mV)		APA (mV)		dV/dt (V/s)		V_{th} (mV)		Latencia (mseg)	
	300	1.000	300	1.000	300	1.000	300	1.000	300	1.000
1	-87	-93	110	116	200	220	-61	-67	5,50	6,25
2	-89	-96	123	132	320	330	-68	-70	6,75	7,80
3	-85	-90	120	123	345	390	-65	-70	4,90	5,60
4	-90	-95	123	129	310	320	-63	-65	7,10	7,55
5	-82	-85	102	107	180	190	-57	-64	6,00	6,50
6	-88	-91	117	122	190	195	-50	-54	6,40	6,80
7	-98	-104	125	134	160	206	-66	-78	8,00	8,40
8	-84	-87	120	123	150	170			2,00	2,20
9	-96	-99	124	126	180	185			1,90	2,00
10	-83	-86	111	112	200	220			1,98	2,45
11	-87	-89	116	118	170	175			1,89	2,00
12	-99	-101	123	126	160	170	-58	-65	1,70	2,00
13	-79	-82	112	116	170	180	-55	-60	8,40	9,00
14	-86	-88	113	114	170	175	-55	-60	7,00	11,30
15	-82	-83	111	112	200	210	-58	-65	9,70	9,50
16	-94	-94	120	120	200	210	-68	-70	2,70	2,70
17	-98	-102	123	127	175	175	-70	-68	2,50	2,60
18	-104	-105	124	123	155	155	-70	-70	2,20	2,10
19	-100	-100	120	120	140	140	-70	-72	1,80	2,20
N	19	19	19	19	19	19	15	15	19	19
Media	-90,1 (*)	-93,2 (*)	117,7 (*)	121,1 (*)	198,7 (*)	211,4 (*)	-62,3 (*)	-66,5 (*)	4,7 (*)	5,2 (*)
DS	7,3	7,2	6,3	7,2	59,2	65,0	6,5	5,8	2,7	3,1

(*) Las diferencias son estadísticamente significativas, $p < 0,01$. Test de Wilcoxon signado. CB: Ciclo de base (en mseg); PR: Potencial de reposo; APA: Amplitud del potencial de acción; V_{th} : Voltaje umbral.

Tabla 2
Cambios en el potencial de reposo, la amplitud del potencial de acción, dV/dt , el voltaje umbral y la latencia dependiente de la frecuencia. Estimulación intracelular

BCL	PR (mV)		APA (mV)		dV/dt (V/s)		V_{th} (mV)		Latencia (mseg)	
	300	1.000	300	1.000	300	1.000	300	1.000	300	1.000
1	-94	-96	129	132	200	210	-65	-66	3,20	6,00
2	-90	-92	130	132	215	230	-65	-66	2,70	4,00
3	-89	-91	132	135	200	205	-78	-80	5,80	6,30
4	-93	-94	135	138	190	196	-78	-81	7,20	8,40
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Media	-91,5	-93,3	131,5	134,3	201,3	210,5	-71,5	-73,3	4,7	6,2
DS	2,4	2,2	2,6	2,9	10,3	14,3	7,5	8,4	2,1	1,8

última respuesta estimulada con el LCB de 300 mseg y la primera estimulación con el LCB de 1.000 mseg. El incremento del LCB se acompañó con un aumento del potencial de reposo *take off*, de la dV/dt y de la latencia.

La Figura 2 muestra un experimento en donde la latencia fue medida en un amplio rango de frecuencias. El acortamiento progresivo de la LCB se acompañó con un acortamiento proporcional de la latencia y una disminución paralela del PR. Similares resultados fueron obtenidos en los otros experimentos.

2. Influencia del tiempo de estimulación

La latencia sufrió un progresivo aumento durante los primeros 10 segundos posteriores a la disminución de la frecuencia, para luego estabilizarse a los 200 seg. El curso temporal de estos cambios fue estudiado en siete experimentos. La Figura 3 resume los resultados obtenidos en

uno de los preparados. La preparación fue estimulada durante 10 minutos con una LCB de 300 mseg con una latencia de 6,8 mseg y un PR de -88 mV. Luego el ciclo de base fue bruscamente aumentado a 1.000 mseg (flecha) y la latencia aumentó a 7,65 mseg y el PR a -96 mV. Cinco minutos más tarde, acortado nuevamente a 300 mseg (flecha). Al disminuir la FE la latencia aumentó bruscamente y alcanzando sus valores máximos para esa LCB en 10 a 20 segundos. Luego se observó una disminución gradual de la misma hasta que se alcanzaron valores estables con tendencia a igualarse para ambas frecuencias. Después de aumentar la FE se observaron cambios en sentido inverso pero con similar evolución temporal.

3. Efecto de la frecuencia sobre la excitabilidad

La disminución de la frecuencia produjo un deterioro de la excitabilidad, evidenciado por

Tabla 3
Cambios en el potencial de reposo, la amplitud del potencial de acción, dV/dt , el voltaje umbral y la latencia, dependientes de la frecuencia. *Gap* de sacarosa

BCL	PR (mV)		APA (mV)		dV/dt (V/s)		V_{th} (mV)		Latencia (mseg)	
	300	1.000	300	1.000	300	1.000	300	1.000	300	1.000
1	-91	-93	123	126	170	180	-63	-65	10,00	13,80
2	-93	-96	120	122	190	195	-55	-55	11,70	13,50
3	-93	-94	125	126	200	210	-55	-60	11,70	11,30
4	-93	-96	120	123	150	155	-63	-65	12,50	17,80
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Media	-92,5	-94,8	122,0	124,3	117,5	185,0	-59,0	-61,5	11,5	14,1
DS	1,0	1,5	2,4	2,1	22,2	23,5	4,6	4,5	1,1	2,7

EFECTOS DE LA FRECUENCIA SOBRE LA LATENCIA(●) Y EL Vm(■)

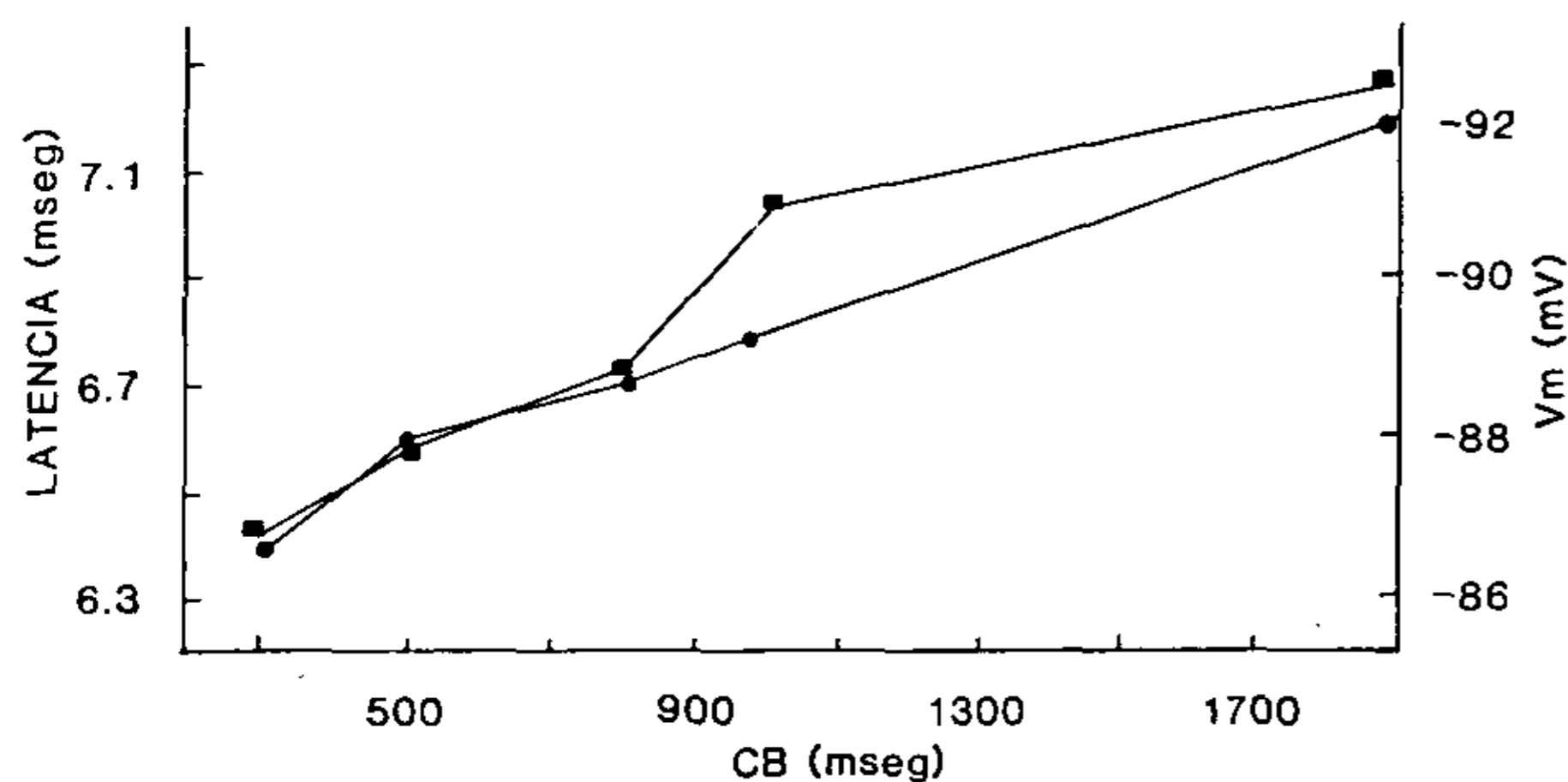


Fig. 2. Efectos de la FE sobre la latencia y el potencial de membrana (Vm) en el MPC. El aumento del CB determinó un incremento en la latencia y una hiperpolarización en el Vm.

un desplazamiento hacia arriba de la curva intensidad-duración. La Figura 4A muestra los hallazgos en un experimento típico. La corriente rheobásica (IRh) fue menor cuando la frecuencia de estimulación fue más alta (LCB 300 mseg). Similares variaciones de la IRh fueron observadas en otros tres experimentos realizados con inyección intracelular de corriente y en cuatro experimentos con pasaje de corriente a través de la brecha de sacarosa. En la Figura 4B las curvas fueron normalizadas. La relación I_{th}/IRh se graficó en función de T/t , donde T es la duración del pulso y t es la constante de tiempo de la curva definida como: $t = \lim_{T \rightarrow 0} IT/IRh$. Las curvas, que se encontraban separadas, se superpusieron después de la normalización, sugiriendo que los cambios de I_{th} , IRh y t fueron de similar magnitud.

Los datos presentados hasta el momento hacen suponer que la disminución de la frecuencia produce disminución de la excitabilidad, reflejada en un aumento de la latencia y en condiciones críticas, una falla de la estimulación.

El potencial de reposo, la amplitud del potencial de acción, el *over shoot*, la dV/dt (ver Figura 1 y Tablas 1, 2 y 3) y la duración del potencial de acción aumentaron al hacerse más lenta la frecuencia. Cabe señalar que el aumento de la dV/dt y de la amplitud del potencial de acción tenderían a producir un efecto opuesto al observado y, por lo tanto, no pueden explicar la disminución concomitante de la excitabilidad. Las variaciones del potencial de reposo, sin embargo, podrían relacionarse con los cambios observados en la excitabilidad. Por este motivo se realizaron mediciones simultáneas del PR y la latencia durante los cambios de frecuencia (ver Figuras 1 y 2). Llama la atención el paralelismo existente entre estos dos parámetros.

EFECTO DE LA FRECUENCIA Y EL TIEMPO SOBRE LA LATENCIA Y EL Vm

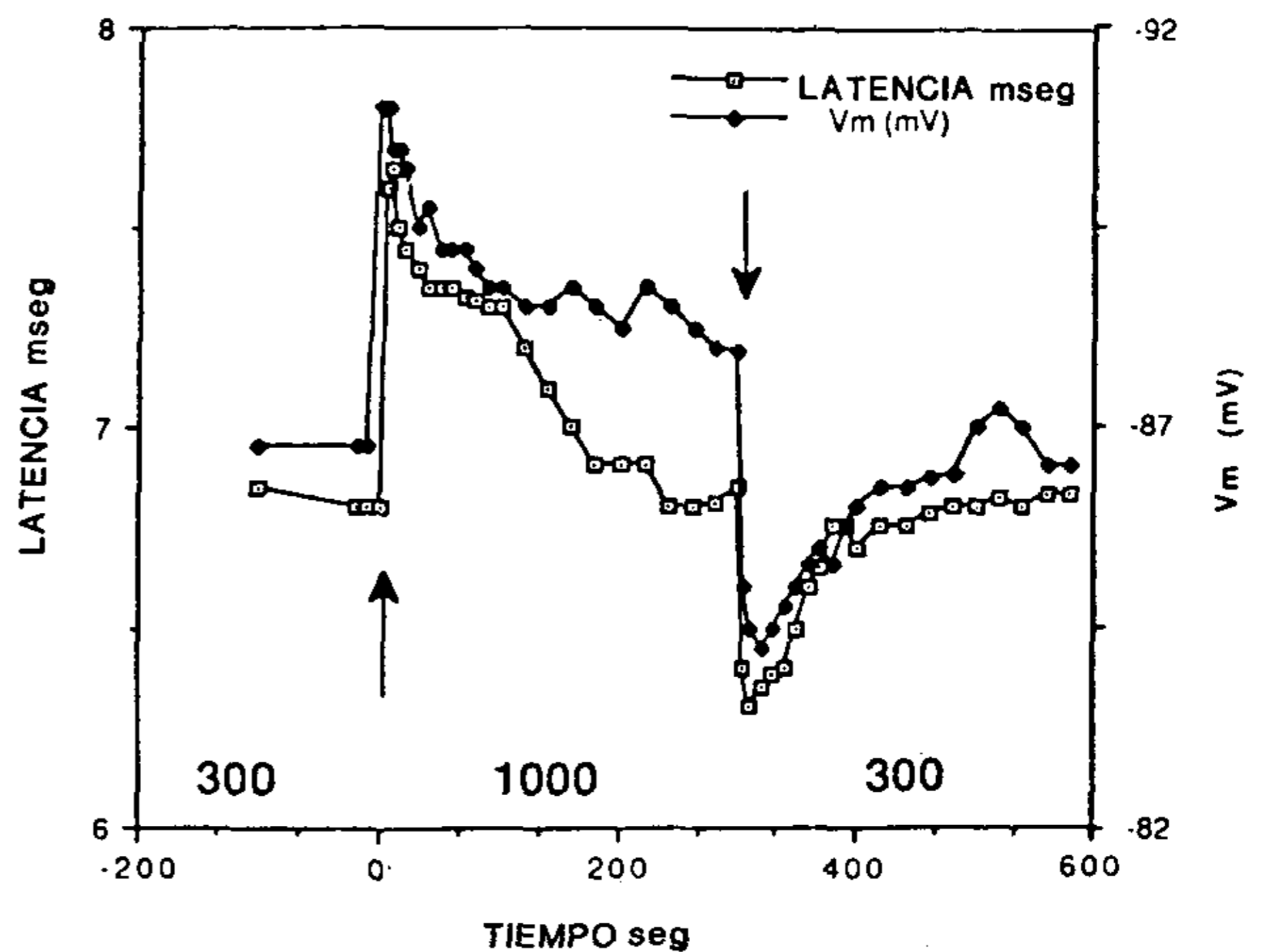


Fig. 3. Efecto de la FE y del tiempo de estimulación sobre la latencia y el potencial de membrana (Vm) en el MPC. La preparación fue estimulada durante 10 minutos con un CB de 300 mseg; luego el CB se prolongó súbitamente a 1.000 mseg (tiempo 0), lo que indujo un incremento de la latencia (que fue máximo a los 20 segundos) y del Vm. Ambos parámetros disminuyeron gradualmente hasta alcanzar un valor estable de aproximadamente 200 seg. A los 300 seg se cambió bruscamente el CB de 300 mseg (flecha), observándose cambios opuestos.

Los incrementos de la latencia observados a bajas frecuencias de estimulación se acompañaron de incrementos proporcionales del potencial de reposo tanto durante los cambios bruscos de la frecuencia como durante la evolución de los mismos a lo largo del tiempo.

La Figura 2 muestra que un cambio de voltaje de 6 mV (comparar el potencial de reposo observado con el ciclo de base de 300 mseg con el correspondiente a una LCB de 2.000 mseg) fue acompañado por un incremento de la latencia del 11%.

Estos resultados sugieren que el potencial de membrana es uno de los principales determinantes de los cambios de la latencia vinculados con modificaciones de frecuencia. La Figura 5 ilustra la relación entre latencia y potencial de membrana. Se obtuvo un amplio rango de potenciales de membrana mediante la introducción de latidos prematuros, estimulando sobre la fase 3 del potencial de acción y durante la diástole tardía. La latencia fue más prolongada en las respuestas evocadas a potenciales de membrana altos (-96 a -102 mV) o bajos (-74 a -82 mV), que en las obtenidas a valores intermedios (-86 a -94 mV), generándose así una curva bifásica. Si los valores obtenidos con los potenciales de reposo más bajos (producidos por

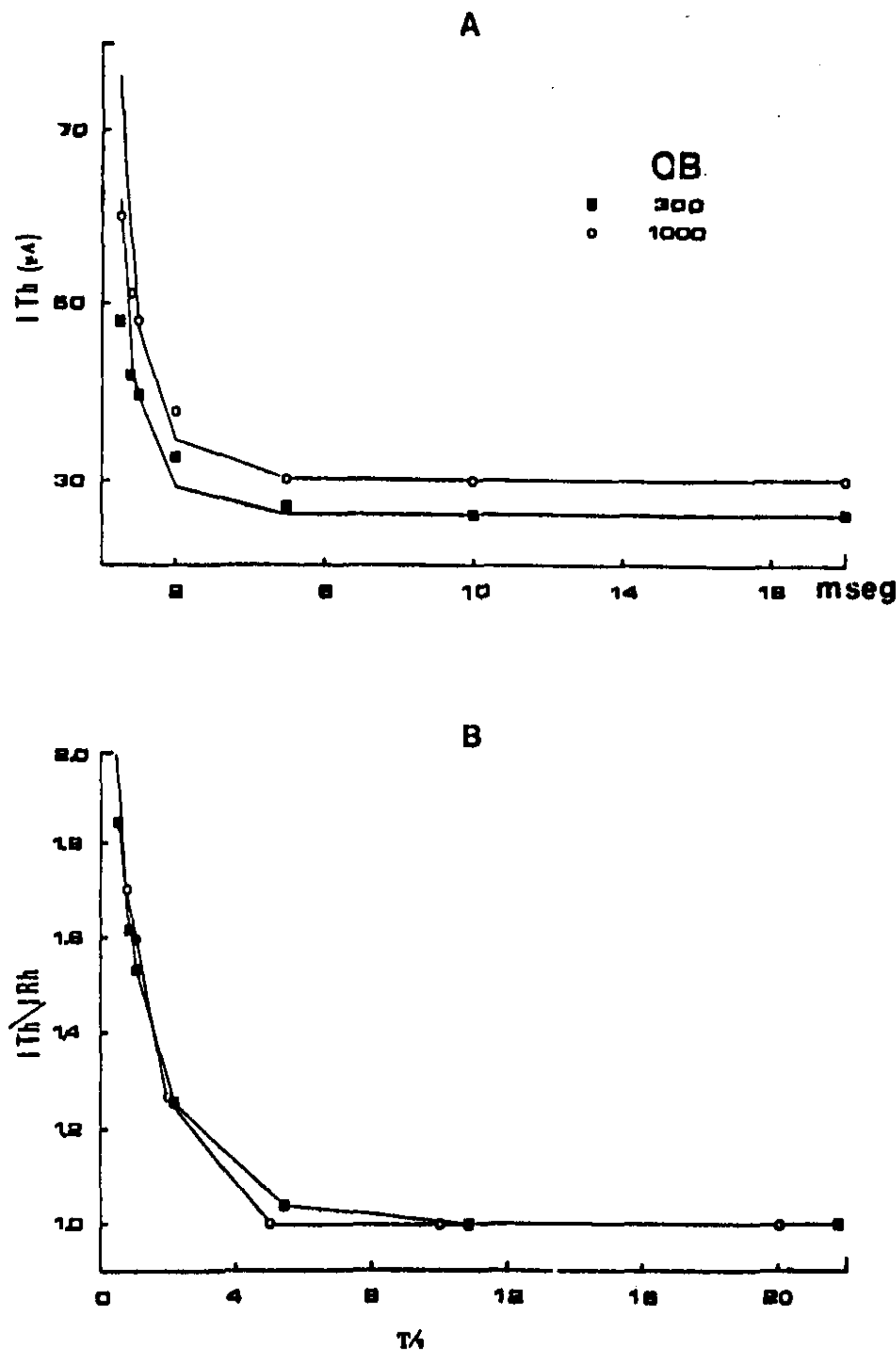


Figura 4. Curvas de intensidad-duración. A: La corriente umbral está graficada en función de la duración del pulso. La bradicardización produjo un desplazamiento de la curva hacia arriba debido al incremento de la corriente rheobásica (I_{Eh}) (ver texto). B: Normalización de la curva intensidad-duración. La relación I_{Th}/IRh está graficada en función de la razón T/τ , donde T es la duración del pulso y τ es la constante de tiempo de la curva (ver texto).

pulsos prematuros durante la fase 3 de un potencial de acción) son excluidos, y se considera sólo el rango de valores diastólicos normales de *take off* (desde aproximadamente -90 a -102 mV), se observa una relación directa entre potencial de reposo y latencia.

Sobre la base de estos hallazgos se plantearon dos posibles mecanismos para explicar la disminución de la excitabilidad inducida por el enlentecimiento de la FE. La hiperpolarización resultante podría determinar un aumento de la diferencia entre el potencial de reposo y el potencial umbral (ΔV), y/o reduciría la resistencia de membrana, disminuyendo de este modo la variación de voltaje ante un impulso excitatorio determinado.

Nuestros experimentos mostraron que los cambios de voltaje umbral producidos por los

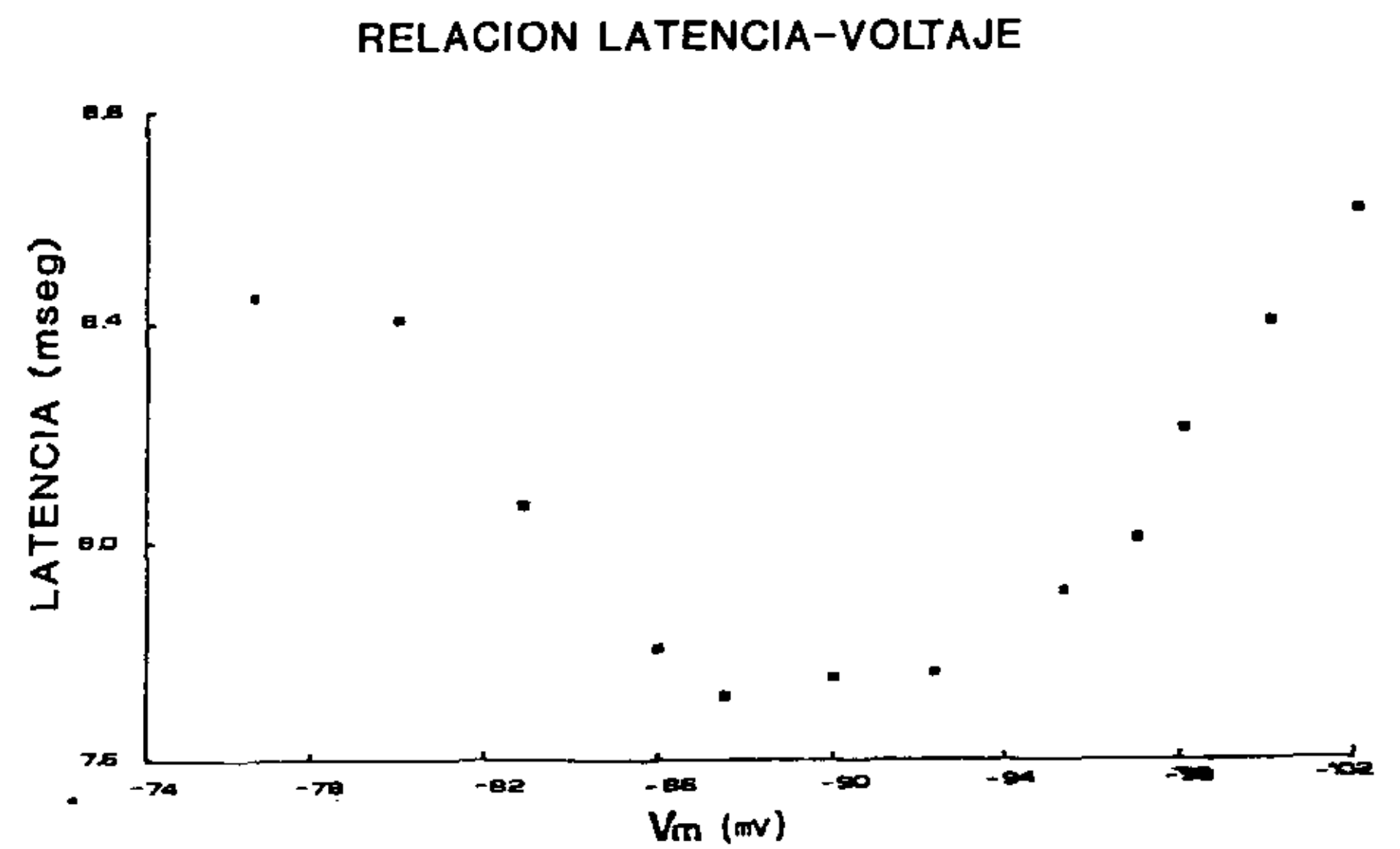


Fig. 5. Efectos del potencial de *take off* sobre la latencia. La duración de la latencia fue medida en respuestas originadas desde distintos niveles de potencial de *take off*. Si se excluyen las respuestas prematuras se observa una relación lineal entre ambos parámetros (ver texto).

cambios de frecuencia ocurren en dirección similar a la que presentan los cambios en el potencial de reposo (ver Tablas 1, 2 y 3). La disminución de la LCB indujo un desplazamiento del V_{th} hacia valores más negativos, lo que demuestra que las variaciones en la frecuencia de estimulación no generaron cambios importantes en el ΔV (Figuras 1B y 6).

La Figura 7 ilustra la relación del potencial de membrana durante el estado estacionario del pulso vs la intensidad de corriente aplicada. Las flechas representan el voltaje umbral en el sitio de registro. La disminución de la frecuencia produjo un desplazamiento de la curva hacia abajo y una disminución de la pendiente (de

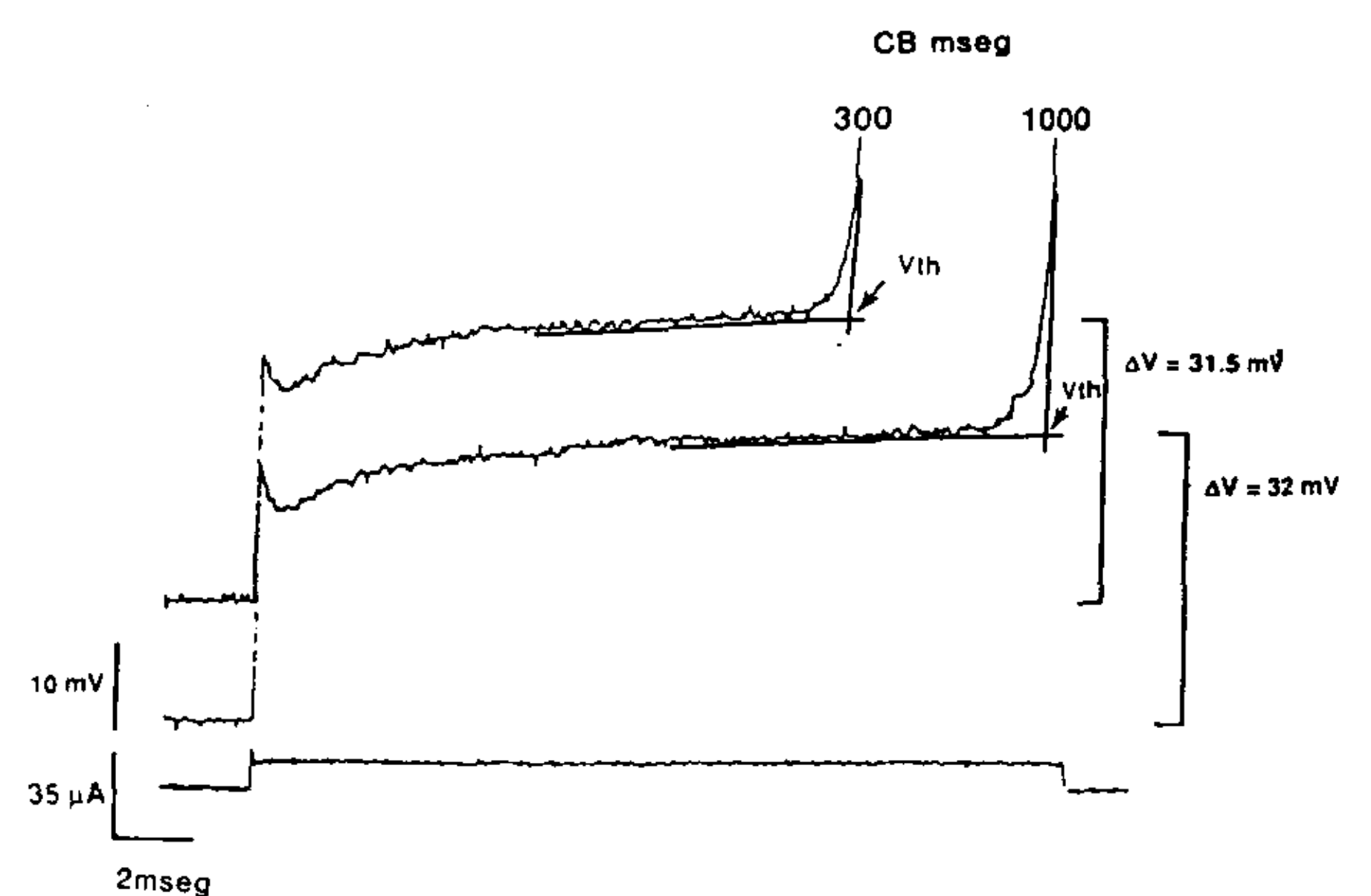


Fig. 6. Efecto de los cambios de frecuencia sobre el voltaje umbral (V_{th}). Los registros superpuestos muestran parte del potencial de acción que incluye la despolarización electrotonica (pie del potencial) y la parte inicial de la fase 0 del potencial de acción a 300 msec y 1.000 msec de BCL. El V_{th} se calculó como la intersección de la tangente a la fase 0 y el pie del PA. El ΔV no muestra cambios importantes.

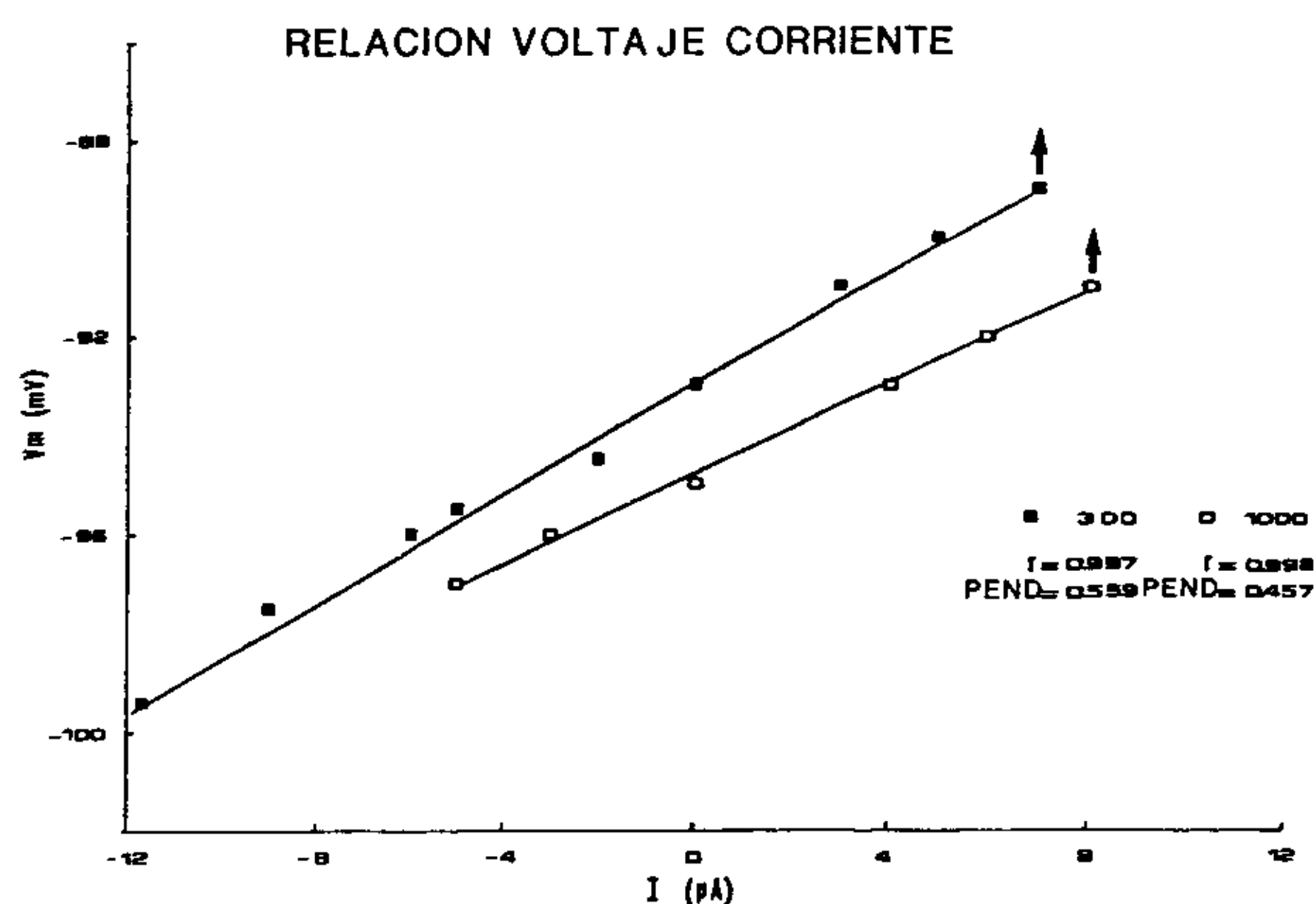


Fig. 7. Relación corriente voltaje: los niveles de despolarización o hiperpolarización obtenidos con pulsos de corriente subumbral enviados a través de la brecha de sacarosa se graficaron en función de la intensidad de corrientes. Los pulsos fueron enviados después de trenes de estimulación con CB de 300 y 1.000 mseg. Las flechas indican la aparición de respuestas activas. La bradicardización produjo un desplazamiento de la recta de regresión hacia abajo, una disminución de la pendiente de la misma, un incremento de la corriente umbral y del voltaje umbral (valores más negativos).

0,559 con una LCB de 300 mseg a 0,457 con una LCB de 1.000 mseg), indicando que para un pulso de corriente determinado, el cambio de voltaje fue menor. Estos resultados sugieren que la disminución de la frecuencia va unida a una reducción de la resistencia de la membrana y que ello puede desempeñar un rol decisivo en las modificaciones de la excitabilidad.

DISCUSION

En el miocardio de cobayo, el enlentecimiento de la frecuencia de estimulación va acompañado con una disminución de la excitabilidad que se expresa por un aumento de la latencia o, en condiciones críticas de estimulación, por fallas de la excitación.

Las modificaciones del PR y de la respuesta de la membrana observadas en nuestros experimentos explicarían este comportamiento.

Las variaciones del PR con los cambios de frecuencia han sido extensamente estudiadas. La iniciación o el aumento de la frecuencia de la estimulación son seguidas de una despolarización del miocardio ventricular en varias especies.^{1, 3, 5, 10, 11} Atwell y colaboradores¹ demostraron que esta despolarización es exponencial con una constante de tiempo de 10 seg. La progresiva pérdida del potencial de membrana fue atribuida a la acumulación de potasio en el espacio extracelular.^{1-3, 10-12} la concentración de K en los repliegues membranales depende de la actividad de la bomba de Na-K y de la difusión

de K entre los repliegues membranales y el líquido extracelular. La recuperación parcial y la estabilización del potencial de membrana que se observan mientras se mantiene el tren de estimulación (como se muestra en la Figura 3) se debería a dos mecanismos: 1) la mayor parte del K extracelular acumulado en los repliegues membranales difunde hacia el líquido intersticial, y 2) una parte menor es bombeada dentro de la célula por la bomba de Na-K,² cuya actividad está incrementada por la acumulación de Na intracelular.

Al detenerse o al hacerse más lenta la estimulación, los mismos mecanismos producen depleción del K que está en contacto con la membrana, ya que se interrumpe el incremento de su salida, determinando un cambio abrupto del potencial de membrana (Figura 3). Este patrón de respuesta del potencial de membrana a los cambios de frecuencia es diferente en distintos tejidos.¹⁵

La ausencia de fase 4 en el músculo ventricular facilita la persistente despolarización durante el tren de estimulación, así como también la persistente hiperpolarización que ocurre al enlentecerse o interrumpirse la estimulación.

La despolarización observada a alta frecuencia induce un incremento de la excitabilidad reflejado en el desplazamiento de la curva intensidad-duración hacia abajo y en el acortamiento de la latencia. El aumento de la excitabilidad puede ocurrir por los siguientes mecanismos: 1) aumento de la corriente de Na, 2) mayor proximidad entre el PR y el Vth, 3) modificaciones de las propiedades pasivas.

Existen otras situaciones en las cuales una pequeña despolarización mejora la excitabilidad y la conducción, a pesar de una reducción concomitante de la dV/dt . Butchanan y colaboradores⁵ encontraron que el incremento en el $[K]_o$ de 2 a 8 ml produce una progresiva despolarización en el músculo papilar de cobayo (de 99 a 77 mV), una reducción de la dV/dt y un aumento de la velocidad de conducción.

En fibras de Purkinje, la despolarización que se observa al disminuir la frecuencia de estimulación⁸ o al interrumpir la actividad¹³ genera un incremento en la resistencia de membrana. En este caso, como ante despolarizaciones originadas por otros mecanismos, los efectos del voltaje sobre la resistencia de la membrana se atribuyen a la rectificación anómala de las corrientes de K (i_{K1}).⁹ Es razonable pensar que la despolarización que se produce durante la taquicardia en el MPC pueda incrementar la resistencia de membranas de manera análoga a la

despolarización inducida por la bradicardia en fibras de Purkinje.

Nuestros resultados reafirman esta hipótesis. En primer lugar, la normalización de las curvas intensidad-duración produjo superposición de las mismas, lo que sugiere que los cambios de I_{th} , I_{Rh} y t fueron de magnitud similar, lo que no sucede cuando las diferencias se deben a cambios en las propiedades activas.⁶ En segundo lugar, la disminución de la frecuencia de estimulación redujo la pendiente de la curva corriente-voltaje (Fig. 7). Ello significa que para un pulso de corriente de intensidad determinada, el cambio de voltaje es menor cuando la frecuencia de estimulación disminuye. Esto constituye una demostración indirecta de la disminución de la resistencia de membrana a bajas frecuencias de estimulación. Por lo anterior, la despolarización inducida por altas frecuencias en el MPC generaría un aumento de la excitabilidad debido, fundamentalmente, a un incremento de la resistencia de membrana.

Kishida y colaboradores⁹ mostraron que la resistencia de membrana en MPC está determinada por el nivel del potencial de membranas y la $[K]_o$: a una $[K]_o$ determinada la resistencia de membrana aumenta con la despolarización y a un potencial de membrana determinado la resistencia de membrana disminuye con el incremento de potasio. Puede sugerirse que el incremento de la frecuencia de estimulación genera un cambio en el potencial de membrana por aumento del $[K]_c$ que modifica la resistencia de membrana en una dirección coherente con los cambios del potencial de membrana y opuesta a la esperada por el propio cambio del $[K]_c$.

Aunque la resistencia longitudinal no fue medida en nuestros experimentos, no podemos descartar la posibilidad de cambios en la resistencia axial inducidos por la frecuencia. Bredikis y colaboradores⁴ describieron un incremento en la resistencia longitudinal (y disminución de la constante de espacio) producido por la alta frecuencia de estimulación en músculo ventricular de conejo, y postularon que se debía a la acumulación intracelular de Na y Ca. A pesar de que ello determinaría un incremento de la excitabilidad local (se requeriría menos intensidad de corriente, ya que existiría una menor fuga axial), los requerimientos de corriente podrían ser mayores, ya que la disminución concomitante de la constante de espacio origina un aumento del área de tejido mínima que requiere ser llevada al umbral para iniciar una respuesta propagada.¹⁴

Si la resistencia longitudinal estuviera verdaderamente incrementada, se requeriría más corriente para la despolarización de la membrana y la propagación del impulso.

IMPLICACIONES CLINICAS DEL ESTUDIO

Podemos sugerir, con la cautela que debe primar en las inferencias clínicas de hallazgos experimentales, que la disminución de la excitabilidad relacionada con frecuencias de estimulación lentas en el miocardio común del ventrículo puede participar en el mecanismo de bloqueos de la conducción en diferentes condiciones (por ejemplo el bloqueo bradicárdico dependiente en vías accesorias A-V del síndrome de Wolff-Parkinson-White), así como en fallas de captura de marcapasos artificiales en período de agotamiento.

SUMMARY

It is known that in most cardiac tissues an increase in rate results in a decrease of excitability and, eventually, conduction block. We used microelectrode techniques to evaluate the rate and time dependence of excitation latency in 27 isolated guinea pig papillary muscles (GPPM). Latency was measured as the interval between the stimulus onset and action potential upstroke. When the intensity of current was just supra threshold, prolongation of the basic cycle length (BCL) from 300 to 1000 msec produced an increase in latency or failure of excitation. Such behavior was observed with extracellular as well as intracellular stimulation. Rate-dependent changes in latency were maximal during the first 10-20 sec following the rate change and reached a steady-state in approximately 200 sec. Deceleration-induced decrease of excitability was attended by hyperpolarization, increase of action potential upstroke velocity (V_{max}) and action potential amplitude, and decrease in membrane resistance. Our data suggest that paradoxical rate-related changes of excitability in GPPM are the result of changes in the passive membrane properties. Under conditions of depressed conductivity, this particular behavior may account for the occurrence of bradycardia-dependent block.

BIBLIOGRAFIA

1. Attwell D, Cohen I, Eisner DA: The effects of heart rate on the action potential of guinea pig and human ventricular muscle. *J Physiol* 1980; 313: 439-461.
2. Attwell D, Cohen I, Eisner DA, Noble D: Activity dependent changes ion mammalian ventricular muscle. *J Physiol* 1977; 271: 17-18.
3. Boyett MR, Jewell BR: Analysis of the effects of changes in rate and rhythm prolonged rapid activity in the heart. *Prog Biophys and Molec Biol* 1980; 36: 1-52.
4. Bredikis J, Bukauskas F, Beteikis I: Depressed intracellular couplings after prolonged rapid stimulation in rabbit atrial muscle. *Circ Res* 1981; 49: 815-820.

5. Buchanan JW, Saito T, Gettes LS: The effects of antiarrhythmic drugs, stimulation frequency and potassium-induced resting membrane potentials changes on conduction velocity and dV/dt max in guinea pig myocardium. *Circ Res* 1985; 56: 696-703.
6. Domínguez G, Fozzard HA: Influence of extracellular K^+ concentration on cable properties and excitability of sheep cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1970; 26: 565-574.
7. Fozzard HA, Schoenberg M: Strength-duration curves in cardiac Purkinje fibers. Efecto of liminal length and charge distribution. *J Physiol (London)* 1972; 226: 593.
8. Hoffman B, Cranefield: *Electrophysiology of the heart*. McGraw Hill, New York, 1960.
9. Kishida H, Surawicz B, Fult: Effects of K^+ and K^+ induced polarization on $(dV/dt)_{max}$, threshold potential and membrane input resistance in guinea pig and cat ventricular myocardium. *Circ Res* 1979; 44: 800-814.
10. Kline RP, Cohen I, Falk R, Kypesmith J: Activity-dependence extracellular K^+ fluctuations in canine Purkinje fibers. *Nature* 1980; 286: 68-71.
11. Kunze DL: Rate-dependence changes in extracellular potassium in the rabbit atrium. *Circ Res* 1977; 41: 122-127.
12. Noble D, Tsien RW: Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibers. *J Physiol (London)* 1969; 200: 205-231.
13. Paes de Carvalho A, Masuda MO, Cukierman S: Frequency dependence of artificial slow response excitability. In: *Frontiers of cardiac electrophysiology*. Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, 1983, pp 224-289.
14. Trautwein W, McDonald TF: Current-voltage relation in ventricular muscle preparation from different species. *Pflüger Arch* 1978; 374: 79-89.
15. Vasalle M: Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circ Res* 1970; 27: 361-377.

Marcapasos ventriculares *versus* marcapasos fisiológicos en enfermedad del nódulo sinusal

NESTOR NICOLAS, NOEMI A. PRIETO*, HUGO AMAYA, PEDRO G. JUSTICH, LILIANA BONELLI

Unidad de Cardiología, Hospital General de Agudos "Francisco Santojanni", Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/91. Aceptado: 12/91

Dirección para separatas: Gaona 2442, Buenos Aires, Argentina

Se estudiaron 41 pacientes, portadores de enfermedad del nódulo sinusal sin miocardiopatía dilatada, de los cuales 26 tenían bradicardia sinusal marcada y 15 síndrome taquicardia-bradicardia. Fueron separados en dos grupos: grupo I, compuesto por 30 pacientes que recibieron estimulación ventricular tipo VVI, y grupo II, de 11 pacientes tratados con sistemas de estimulación fisiológicos, tipo AAI o DDD. La edad promedio del grupo I fue de $64,6 \pm 12,9$ años, mientras que la del grupo II fue de $73,16 \pm 8,67$ años. El tiempo promedio de seguimiento fue de $36,0 \pm 18$ meses y de $18,5 \pm 9,5$ meses, para los grupos I y II respectivamente. Se procedió a comparar la sobrevida global de ambos grupos, así como la incidencia de complicaciones: fibrilación auricular, fenómenos tromboembólicos e insuficiencia cardíaca, las cuales no fueron significativas para los niveles de significación habituales. Sin embargo, una mayor incidencia de complicaciones y mortalidad en el grupo I marcaría una tendencia, a confirmar en el futuro, con aumento de la casuística y/o tiempo de seguimiento.

La enfermedad del nódulo sinusal constituye una de las indicaciones más frecuentes de implante de marcapasos definitivos.^{1, 2}

Los estudios efectuados por otros autores señalan en su mayoría que dicho implante no prolonga la vida de estos pacientes.^{3, 4}

El objetivo de este trabajo es determinar si el modo de estimulación empleado modifica la sobrevida y/o la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 41 pacientes portadores de marca-

paso permanente cuyo diagnóstico de implante fue en todos los casos enfermedad del nódulo sinusal. Fueron separados en dos grupos: grupo I, compuesto por 30 pacientes que recibieron estimulación ventricular tipo VVI, y grupo II, de 11 pacientes tratados con sistemas de estimulación fisiológicos, tipo AAI o DDD.

La distribución por sexo fue: 25 varones y 16 mujeres. La edad promedio del grupo I fue de $64,6 \pm 12,9$ años, mientras que la del grupo II fue de $73,16 \pm 8,67$ años.

La etiología responsable de la enfermedad del nódulo sinusal fue la enfermedad de Chagas en