

TRABAJOS ORIGINALES

I. RESPUESTA DEL POTENCIAL DE ACCION VENTRICULAR A LA HIPOXIA Y SU VARIACION CON LA CONCENTRACION EXTERNA DE POTASIO

Amira Z. Ponce Zumino, Profesora Asociada de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina de la U. N. de Cuyo e Investigadora Independiente del CONICET.

Elena Ruiz-Ceretti, Profesora Titular del Departamento de Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sherbrooke, Quebec, Canadá.

Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina, y Département de Biophysique, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, P. Q., Canadá.

RESUMEN

La despolarización del potencial de acción ventricular presenta dos componentes de diferente amplitud y velocidad. Se investigó el efecto de la hipoxia sobre el potencial de reposo (PR), las fases despolarizantes rápida (I) y lenta (II) y la máxima velocidad de despolarización (\dot{V}_{max}), con diferentes concentraciones extracelulares de potasio (K_0). Los corazones fueron perfundidos con Krebs equilibrado con carbógeno o con $N_2 + CO_2$, conteniendo de 1,5 a 10 mM K_0 . La exposición a diferentes K_0 en normoxia cambió el tipo de respuesta de un potencial de acción rápido en 1,5 mM K_0 , a una respuesta rápida deprimida en 7,5 y 10 mM K_0 . La hipoxia disminuyó la amplitud del potencial de acción: en $K_0 \leq 5$ mM esta reducción se debió a una disminución de la fase II, mientras que en $K_0 > 5$ se debió a la depresión de la fase I. La hiperpotasemia *per se* no enlenteció la conducción durante la hipoxia. El PR en hipoxia se aproximó más al potencial de equilibrio del K que en normoxia. Estos resultados no permiten dilucidar si los efectos diferenciales de la hipoxia en función de K_0 son secundarios a las variaciones del PR, o dependen de efectos directos de los iones K sobre las corrientes iónicas que determinan el potencial de acción. La persistencia de la fase II en hipoxia en células parcialmente despolarizadas, contribuiría a mantener la actividad eléctrica en condiciones semejantes a las encontradas en la isquemia cardíaca.

ABSTRACT

The upstroke of the ventricular action potential consists of two components with different rates of rise. The effects of hypoxia on the resting potential; the upstroke phases and the maximum rate of rise of phase I were studied at different K concentrations (K_0). Perfused hearts were submitted to N_2 -equilibrated media containing 1.5 to 10 mM K_0 . Exposure of oxygenated hearts to different K_0 changed the regenerative response from a fast rising action potential at 1.5 mM K_0 to a depressed fast response at 7.5 and 10 mM K_0 . Hypoxia decreased the action potential amplitude (APA) at all K concentrations. In $K_0 \leq 5$ mM the reduction of APA was due to a decrease in the amplitude of phase II but the maximum rate of rise (\dot{V}_{max}) did not change. In contrast, phase I was markedly depressed by hypoxia in high K_0 , phase II was unmodified and its \dot{V}_{max} agreed with values reported for other normoxic cardiac cells. Hyperkalemia *per se* did not slow conduction during normoxia but increased conduction time in hypoxia. The resting potential of hypoxic cells was closer to the K equilibrium potential than in normoxia. Our results did not indicate whether the differential effects of hypoxia on the upstroke components were potential dependent or related to direct effects of K^+ on the ionic currents that determine the action potential. The persistence of phase II during hypoxia in partly depolarized cells may assure the maintenance of electrical activity under conditions similar to those encountered in cardiac ischemia.

INTRODUCCION

Los efectos electrofisiológicos de la isquemia resultan de la acción combinada de la hipoxia y de la reducción del flujo coronario. Esto conduce a un incremento de la concentración extracelular de K, disminución de pH intra y extracelular y acumulación de metabolitos.⁽¹⁾ La inhibición metabólica ejerce importantes efectos sobre la actividad eléctrica de la membrana,⁽²⁾ pero no puede explicar todos los efectos electrofisiológicos de la isquemia, algunos de los cuales dependen de la hiperpotasemia y la acidosis metabólica.^(3, 4) Los efectos de una alteración en la concentración extracelular de potasio (K_0) sobre la actividad eléctrica cardíaca son complejos debido a que además de participación en las corrientes potásicas de salida, el potasio puede modificar la naturaleza de la respuesta regenerativa, a través de los cambios en la polarización de reposo de la membrana.⁽⁵⁾ Las variaciones de K_0 y los cambios subsecuentes del potencial de reposo, desplazan la respuesta regenerativa desde un potencial de acción rápido, determinado fundamentalmente por la corriente rápida de sodio, hacia una respuesta rápida deprimida o una respuesta lenta. La inhibición metabólica deprime la corriente lenta de entrada (I_{s1}) y los potenciales lentos de calcio,^(2, 6, 7) pero no afecta significativamente la corriente rápida de sodio.⁽²⁾ Por lo tanto, los efectos electrofisiológicos de la hipoxia podrían ser modulados por la contribución relativa de las corrientes rápida y lenta al potencial de acción. Este fenómeno provee las bases para una modulación de los efectos electrofisiológicos de la hipoxia por los iones K.

A fin de investigar esta hipótesis estudiamos los efectos de la hipoxia de corta duración (30 min) sobre el potencial de membrana del ventrículo de conejo, en concentraciones de K de 1,5 a 10 mM. Las concentraciones más altas utilizadas (7,5 y 10 mM) son compatibles con valores que pueden encontrarse *in vivo* en condiciones de isquemia. La combinación de una hipoxia de corta duración y estas concentraciones de K reproducirían los efectos tempranos de la isquemia. Analizamos la contribución de las fases rápida y lenta de la despolarización a la amplitud total de los potenciales de acción,^(8, 9, 10, 11) y observamos que la hipoxia deprime una u otra de acuerdo con el tipo de respuesta eléctrica involucrada. La hipoxia deprimió la fase de despolarización rápida solamente en células parcialmente despolarizadas por el K, donde el componente lento de la fase de despolarización representó alrededor de 40 % de la amplitud total del potencial de acción (APA).

MATERIAL Y METODOS

Como los métodos empleados en esta investigación han sido descritos detalladamente en un trabajo previo,⁽¹²⁾ aquí sólo los mencionaremos en forma breve. Corazones aislados de conejos fueron perfundidos a flujo constante de 15 a 18 ml/min con una solución de Krebs a 33°C y conteniendo (en mM) ClNa, 120; ClK, 5,0; Cl₂Ca,

1,25; SO₄Mg, 1,20; PO₄H₂Na, 1,20; CO₃HNa, 25,0, y glucosa, 5,5. Cuando esta solución fue equilibrada con carbógeno, 5 % CO₂ + 95 % O₂, el pH era de 7,35 a 7,40 y el contenido de O₂ de 2,05 ml de O₂/100 ml de solución (pO₂ de 640 torr). La solución hipóxica se equilibró con una mezcla gaseosa de 5 % CO₂ + 95 % N₂ y contenía 0,35 ml de O₂/100 ml (pO₂ de 100 torr). El tenor de CO₂ fue de 3,70 ml CO₂/100 ml (45 torr) en ambas. Las soluciones experimentales tenían una concentración de 1,5, 2,5, 7,5 ó 10 mM/l de ClK. Se extirpó la región del nódulo sinusal y los corazones fueron comandados a una frecuencia de 2,5 a 3 Hz a través de electrodos bipolares ubicados en la base del ventrículo derecho. De esta manera se evitó la posibilidad de cambios en la frecuencia ventricular que podrían resultar de la presencia de un bloqueo AV durante la hipoxia si se estimularan desde la región auricular.

Los potenciales de membrana, provenientes de la superficie subepicárdica del ventrículo izquierdo, se registraron por medio de microelectrodos de vidrio llenos con ClK 3 M y montados en un hilo de tungsteno para hacerlos flexibles. El equipo de registro consistió en un seguidor catódico tipo Bak modificado, un osciloscopio Tektronix tipo 565 y una cámara fotográfica Grass C4 de avance automático. La primera derivada del potencial (\dot{V}) se obtuvo por diferenciación electrónica. Los registros fueron ampliados usando un lector de microfílm para su medición, como puede verse en la figura 1.

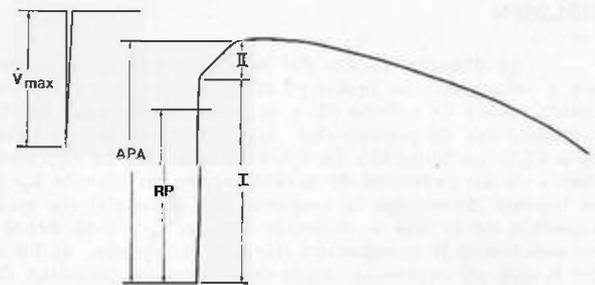


Figura 1. Fase de despolarización del potencial de acción ventricular del conejo (trazado inferior) y su primera derivada (trazado superior). APA, amplitud del potencial de acción; PR, potencial de reposo; I y II, componentes rápido y lento de la fase de despolarización, y \dot{V}_{max} , máxima velocidad de despolarización. Redibujado a mano de un registro original.

En concordancia con otros autores,^(13, 8) la fase de despolarización del potencial de acción (PA) ventricular posee dos componentes (aquí denominados componentes rápido y lento o fases I y II) que se desarrollan con diferente velocidad. La transición de una fase a la otra aparece como una quebradura o inflexión en el registro de la despolarización, especialmente cuando se hace con altas velocidades de barrido. Actualmente se acepta que estas fases surgen de la activación de una corriente entrante rápida de sodio y otra lenta sódico-cálcica, respectivamente.^(13, 8, 14, 9, 10, 11)

En algunos experimentos se estimaron los cambios globales de la velocidad de conducción a través de las mediciones del retardo o latencia entre el artefacto del estímulo y el comienzo del potencial de acción o de la señal \dot{V} (tiempo de conducción).

Protocolo experimental

Se realizaron dos grupos de experimentos: control e hipoxia. En la serie de control se determinaron los efectos de las variaciones de la concentración externa de K sobre el potencial de transmembrana en los corazones bien oxigenados. Cada K_0 se mantuvo durante 15 min y todas las concentraciones fueron ensayadas en cada corazón. Los resultados fueron los mismos con cambios crecientes o decrecientes de K_0 y se alcanzaron nuevos valores estables de potencial de membrana dentro de los 2 min de la variación de K_0 , de acuerdo con observaciones previas.⁽¹⁵⁾

En el segundo grupo de experiencias, los corazones fueron mantenidos durante 15 min en condiciones control. A este período se lo llamó de equilibración. Después del mismo, y siempre bajo perfusión con Krebs conteniendo 5 mM de K, se instaló la hipoxia que se mantuvo durante 30 min antes de cambiar a una solución con K_0 diferente de 5 mM. Una única concentración de K fue probada en cada corazón durante 15 min adicionales, mientras se mantenía la hipoxia. El potencial de transmembrana se registró durante todo el experimento, excepto en el período de equilibración. Los valores entre los 2 y 15 min de hipoxia se promediaron y compararon con aquellos medidos durante la misma K_0 en los corazones oxigenados.

A través del test "t" de Student se estableció la significación estadística de la diferencia entre las medias.

RESULTADOS

La figura 2 muestra la configuración de la fase de despolarización durante la perfusión con tres diferentes K_0 (1,5, 5,0 y 10 mM) en corazones oxigenados e hipóxicos. La disminución de K_0 de 5 a 1,5 mM hiperpolarizó la membrana, aumentó la amplitud del potencial de acción y disminuyó la contribución del componente lento a la amplitud total. El aumento de K_0 de 5 a 10 mM despolarizó la membrana y cambió la composición de la fase de despolarización de tal forma que la fase rápida disminuyó y la fase lenta se hizo más pronunciada. Tal como se esperaba, la despolarización de la membrana provocó una marcada disminución de $\dot{V}_{máx}$. (Notar la diferente calibración para los registros de \dot{V}).

La hipoxia redujo sustancialmente la despolarización lenta (fase II) e inversión de la polaridad (*overshoot*) en Krebs conteniendo 1,5 y 5 mM K_0 , pero la amplitud de la fase I y su $\dot{V}_{máx}$ no fueron afectados. En cambio, la fase II no se modificó con la hipoxia en alto potasio mientras que la I y su $\dot{V}_{máx}$ disminuyeron marcadamente. Los registros de la velocidad de despolarización

mostraron dos picos de aproximadamente la misma amplitud ($\dot{V}_{máx}$ de 12,3 y 8,0 V/s) en correspondencia con los dos componentes de la fase de despolarización del potencial de acción.

Los resultados obtenidos en 30 corazones se muestran en la tabla I. La hipoxia no cambió el potencial de reposo, pero disminuyó la amplitud del potencial de acción en todas las concentraciones de K. Los efectos de esta noxa sobre los componentes de la fase de despolarización variaron con las diferentes K_0 . En $K_0 \leq 5$ mM una marcada depresión del componente lento fue la responsable de la disminución de APA y del *overshoot*. Este componente no pudo ser individualizado en 43 de los 80 registros medidos en K_0 de 1,5 mM durante la hipoxia y el *overshoot* cayó de 15 a 6 mV en estas condiciones (ver figura 2). La amplitud de la fase rápida y su $\dot{V}_{máx}$ no cambiaron en los corazones hipóxicos perfundidos con K_0 normal o bajo, pero disminuyeron marcadamente con la hipoxia en 7,5 y 10 mM K_0 . El solo incremento de K_0 a 7,5 mM no enlenteció la conducción, pero la combinación de hipoxia con hiperpotasemia aumentó el tiempo de conducción de $38 \pm 0,87$ a $48 \pm 0,86$ ms ($x \pm EEM$).

Weidmann⁽¹⁶⁾ demostró que la caída de $\dot{V}_{máx}$ observada en las fibras de Purkinje perfundidas con alto K_0 era un efecto dependiente del potencial, pero recientemente se han propuesto⁽¹⁷⁾ efectos directos del alto K_0 sobre la disponibilidad del sistema sódico en ventrículos de cobayos y gatos. Para comprobar si la hipoxia cambiaba la dependencia del voltaje de los componentes de la fase de despolarización del potencial de acción, se reunieron todas las mediciones de cada condición experimental (control e hipoxia) sin tener en cuenta la concentración extracelular de K, y se representaron los valores individuales de APA, fase I y fase II en función de PR. Luego se eligieron intervalos de valores de PR de unos pocos milivoltios, de tal manera que no hubiera cambios significativos de las variables dentro de un intervalo. Los valores

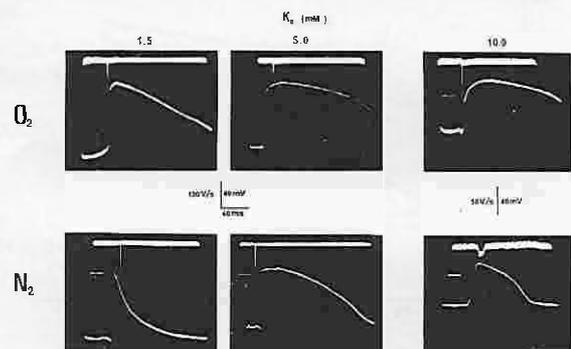


Figura 2. Efectos de la variación de K_0 sobre la configuración del potencial de acción de corazones oxigenados (hileras superior) e hipóxicos (hileras inferior). Cada panel muestra los registros, no sincronizados, del potencial de acción ventricular (trazado inferior) y de su primera derivada (trazado superior). Las barras horizontales indican la línea de potencial cero. Reparar en la diferente calibración para los registros de \dot{V} .

TABLA I

Potencial de acción ventricular y diferentes K_0 en hipoxia

K_0	Condición	PR	APA	I	II	\dot{V}_{max}
1,5	C	-98,8 ± 0,6	113,7 ± 0,6	99,9 ± 0,7	13,4 ± 0,7	138,3 ± 3,4
	H	-95,9 ± 0,8	102,2 ± 0,9*	98,2 ± 0,8	4,1 ± 0,6*	140,7 ± 5,0
2,5	C	-89,9 ± 0,8	108,3 ± 1,0	89,4 ± 1,1	18,6 ± 1,0	145,5 ± 4,3
	H	-88,7 ± 0,5	96,8 ± 0,8*	91,4 ± 0,7	5,3 ± 0,4*	150,5 ± 4,0
5,0	C	-80,7 ± 0,6	100,0 ± 0,7	81,2 ± 0,7	18,8 ± 1,0	143,0 ± 3,4
	H	-79,5 ± 0,6	92,5 ± 0,7*	82,1 ± 0,7	10,5 ± 0,7*	148,5 ± 3,1
7,5	C	-64,7 ± 1,8	83,3 ± 2,0	57,9 ± 2,2	25,3 ± 0,8	73,5 ± 4,5
	H	-65,6 ± 0,8	74,6 ± 1,4*	54,2 ± 1,7*	20,0 ± 1,0*	57,6 ± 5,0*
10,0	C	-59,2 ± 0,7	77,7 ± 1,0	43,3 ± 1,8	34,5 ± 1,5	27,4 ± 3,4
	H	-58,7 ± 1,1	69,5 ± 1,6*	34,0 ± 1,2*	35,5 ± 1,3	14,5 ± 1,4*

Los valores son promedios ± E.E.M. Datos de 4 a 8 corazones por concentración. K_0 en mM. PR, APA, I y II en $m\dot{V}_{max}$ de la fase I en V/s. C y H corresponden a control e hipoxia, respectivamente. * Significativamente diferente del control a un nivel de $P < 0,05$.

fueron promediados y se representan en la figura 3. En los corazones oxigenados la despolarización a partir del PR control (-80 mV) disminuyó la amplitud del componente rápido. Concomitantemente, la amplitud de la fase lenta aumentó de tal manera que la amplitud total disminuyó menos que lo esperado a partir de los efectos combinados de la despolarización y la reducción de la fase I. Esta disminución del componente rápido con la despolarización se acentuó en presencia de la hipoxia a potenciales por debajo de -70 mV. La fase II fue marcadamente inhibida por la hipoxia a niveles de PR más negativos que -70 mV y desapareció cuando el PR fue mayor de -95 mV. La disminución promedio en la amplitud de la fase lenta con hipoxia fue de 7 mV a un PR de -70 mV y de 15 mV para un PR de -95 mV.

Por otra parte, la amplitud del componente lento también aumentó con la despolarización durante la hipoxia, pero alcanzó un valor relativo

vamente constante a potenciales menores de -65 mV. De lo anteriormente enunciado surge el hecho de que la despolarización lenta en células parcialmente despolarizadas es mucho menos sensible a la hipoxia que en las células normalmente polarizadas.

DISCUSION

Nuestros resultados indican que los efectos de la hipoxia sobre los componentes rápido y lento de la fase de despolarización, como sobre \dot{V}_{max} fueron diferentes en las células bien polarizadas o en las parcialmente despolarizadas.

Las propiedades de estas últimas pueden considerarse parcialmente semejantes a las de las células isquémicas, ya que los efectos combinados de la hiperpotasemia y de la hipoxia reproducen la mayoría de los cambios eléctricos observados durante la isquemia localizada, en el septum interventricular de corazones de conejo y cobayos.^(4, 3)

Los datos de la tabla I y de la figura 3 muestran que la primera fase de la despolarización en la respuesta rápida deprimida disminuye con la hipoxia mientras que la fase I de la respuesta rápida, característica de células normalmente polarizadas, no fue afectada. La disminución de \dot{V}_{max} con la hipoxia ha sido atribuida principalmente a la reducción del gradiente de sodio a través de la membrana, pero la acumulación intracelular de sodio no puede explicar la diferente sensibilidad de \dot{V}_{max} a la hipoxia en alto o bajo K_0 , porque todos los corazones fueron sometidos a hipoxia de igual duración y perfundidos con la misma solución, previo al cambio de K_0 , en consecuencia, los incrementos del sodio intracelular con la hipoxia debieron ser comparables en todos los experimentos. Por lo tanto, la mayor sensibilidad a la hipoxia de la fase I de la respuesta rápida deprimida podría reflejar o una propiedad del sistema de sodio o un incremento del efecto depresor del alto K_0 sobre la conductancia al sodio.⁽¹⁷⁾ Nuestros hallazgos están de acuerdo con los de Moréna y col.,⁽³⁾ quienes

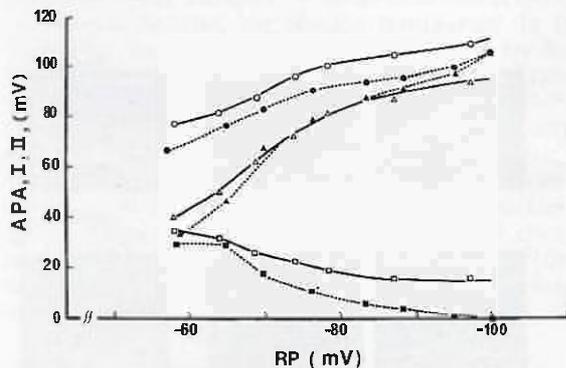


Figura 3. Efecto de las variaciones del potencial de reposo (RP) sobre APA (círculos) y las amplitudes de la fase I (triángulos) y la fase II (cuadrados) en corazones oxigenados (símbolos blancos, líneas llenas) e hipóxicos (símbolos negros, líneas punteadas). Los símbolos representan medias de los valores observados dentro de intervalos de potencial de reposo de ± 3 a 10 mV. Los errores estándar de la media son del mismo orden de magnitud que los de la tabla I.

demonstraron que las células hipóxicas de los corazones de cerdos son más sensibles a un aumento en el K_0 que las normalmente perfundidas. Durante la isquemia, la velocidad de despolarización disminuye más de lo esperado para el potencial de reposo y el gradiente de sodio existentes.^(3, 15) Nuestros resultados sugieren que la baja $V_{máx}$ de las células isquémicas podría deberse a un efecto combinado de la hipoxia más alto K_0 de acuerdo con Moréna y col.,⁽³⁾ pero no podemos desechar la posibilidad de que la concomitante acidosis de la isquemia contribuya a la reducción de la velocidad de despolarización.⁽¹⁸⁾

Después de la oclusión coronaria ocurre un aumento temprano del K intersticial de 7 a 8 mM,⁽⁴⁾ concomitante con una lenta conducción del impulso.^(3, 4) En nuestros experimentos no pudimos medir directamente los cambios en la velocidad de conducción, debido a la complejidad geométrica de la preparación, pero pudimos estimarla a través de las variaciones en el tiempo de conducción. En concordancia con las observaciones de otros investigadores⁽³⁾ la hiperpotasemia no retardó la activación de las células subepicárdicas durante la normoxia, pero incrementó sustancialmente el tiempo de conducción durante la hipoxia. A la luz de estos resultados, postulamos que el entlentecimiento de la conducción durante la isquemia refleja la conversión de un potencial de acción rápido en una respuesta rápida deprimida.

La corriente lenta entrante contribuye a la fase de despolarización del potencial de acción ventricular, como componente lento, y determina la magnitud de la inversión de la polaridad (*overshoot*) en numerosas especies.^(13, 8, 11) Se reconoce por su sensibilidad a los cambios en las concentraciones iónicas o a los inhibidores de los canales lentos.⁽¹⁴⁾ La contribución del componente lento (fase II) a la amplitud total del potencial de acción parecería estar condicionada por el grado de desarrollo del componente rápido (fase I). En fibras parcialmente despolarizadas se observó que la amplitud de la fase lenta aumentaba cuando la fase rápida estaba deprimida. Este hallazgo no fue un artefacto debido a una más precisa determinación del punto de inflexión en una fase de despolarización más lenta, porque el tamaño del *overshoot* permaneció incambiado en valores de potencial de reposo entre -59 y -90 mV, a pesar de la disminución de 46 mV en la amplitud del componente rápido (ver fase I en tabla I). Más aún, estos hallazgos están de acuerdo con los resultados de Chen y Gettes,⁽⁵⁾ quienes también demostraron que la inversión de la polaridad solamente disminuye en presencia de verapamil.

A pesar de ciertas evidencias contradictorias,⁽¹⁹⁾ se acepta corrientemente que la hipoxia y los inhibidores metabólicos deprimen la corriente lenta de entrada.^(2, 20, 6, 7, 21) Nosotros observamos que la fase de despolarización lenta es sustancialmente deprimida o abolida por la hipoxia en las células bien polarizadas, pero permanece inmodificada en las fibras parcialmente despolarizadas por K.

El valor promedio de $V_{máx}$ de la fase lenta, durante la hipoxia fue de $9,9 \pm 0,67$ V/s ($\bar{x} \pm EEM$, $n=21$) en 7,5mMK y $9,4 \pm 0,60$ ($n=19$) en 10 mM K. Entre ambos valores no existe diferencia significativa. Estos resultados sugieren que la hipoxia no afecta la corriente neta de entrada durante la fase lenta en alto K_0 , pero están en conflicto con las observaciones de Shigenobu y col., quienes demostraron que la hipoxia puede abolir los potenciales de acción lentos producidos por la estimulación de las células despolarizadas por el K en el músculo papilar del cobayo.⁽²¹⁾ Nosotros no podemos explicar esta discrepancia que podría deberse no solamente a diferencias de especie porque I_{kl} también contribuye a la fase de despolarización en el potencial de acción del cobayo,⁽¹¹⁾ sino que esté relacionado a condiciones experimentales diferentes: preparaciones perfundidas versus subperfundidas.

Nuestros resultados no indican si la falta de sensibilidad a la hipoxia del componente lento en las fibras parcialmente despolarizadas depende del potencial de reposo de la membrana que determina la naturaleza de la respuesta regenerativa (rápida, deprimida o lenta) o si es un fenómeno dependiente del potasio. Se sabe que las corrientes potásicas se modifican con los cambios en la concentración externa de K y que estas modificaciones median los efectos de los inhibidores de la corriente lenta sobre la meseta y la duración de los potenciales de acción en las fibras despolarizadas con K,⁽⁵⁾ pero una extrapolación directa de estos hallazgos a nuestros resultados sería especulativa.

En conclusión, aunque no podemos dilucidar si la persistencia de la fase II durante la hipoxia con alto K_0 refleja una pérdida de sensibilidad de la corriente lenta de entrada a esta noxa, o si es un efecto indirecto debido a cambios concomitantes en las corrientes K-dependientes, nuestros resultados sugieren que el potencial de membrana modula los efectos eléctricos de la hipoxia porque determina la naturaleza de la respuesta regenerativa. Además, la corriente lenta de entrada domina la electrogénesis en un medio con alto K, en normoxia como en hipoxia, y este mecanismo contribuiría a asegurar la persistencia de actividad eléctrica en condiciones que generalmente se producen en la isquemia cardíaca. Sin embargo, la baja sensibilidad de la fase lenta de despolarización a la hipoxia en las células parcialmente despolarizadas por K, favorecería la producción y desarrollo de arritmias cardíacas dada la participación de la corriente lenta en la formación de impulsos anómalos.⁽²²⁾ La actividad ectópica anómala agregada a la propagación lenta de una respuesta rápida deprimida, puede inducir bloqueos unidireccionales y originar mecanismos de re-entrada. Finalmente, parecería que aquellos factores que controlan o regulan el potencial de reposo son de gran importancia en determinar la potencialidad arritmogénica de una condición fisiopatológica dada.

BIBLIOGRAFIA

1. Elharrar, V.; Zipes, D. P.: "Cardiac electrophysiologic alterations during myocardial ischemia". *Am. J. Physiol.*, 233, H329-H345, 1977.
2. Carmeliet, E.: "Cardiac transmembrane potentials and metabolism". *Circ. Res.*, 42, 577-587, 1978.
3. Moréna, H.; Janse, M. J.; Fiolet, J. W. T., y col.: "Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart". *Circ. Res.*, 46, 654-646, 1980.
4. Weiss, J.; Shine, K. L.: "Extracellular potassium accumulation during myocardial ischemia: implications for arrhythmogenesis". *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 13, 699-704, 1981.
5. Chen, C. M.; Gettes, L. S.: "Effects of verapamil on rapid Na channel-dependent action potentials of K⁺-depolarized ventricular fibers". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 209, 415-421, 1979.
6. Payet, M. D.; Schanne, O. F.; Ruiz-Ceretti, E., y col.: "Slow inward and outward currents of rat ventricular fibers under anoxia". *J. Physiol. (Paris)*, 74, 31-35, 1978.
7. Schneider, J. A.; Sperelakis, N.: "Slow Ca²⁺ and Na⁺ responses induced by isoproterenol and methylxanthines in isolated perfused guinea-pig hearts exposed to elevated K⁺". *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 7, 249-273, 1975.
8. Matsubara, I.; Matsuda, K.: "Contribution of calcium current to the ventricular action potential of dog". *Jpn. J. Physiol.*, 19, 814-823, 1969.
9. Ruiz-Ceretti, E.; Ponce Zumino, A.: "Action potential changes under varied [Na⁺]_o and [Ca²⁺]_o indicating the existence of two inward currents in cells of the rabbit atrioventricular node". *Circ. Res.*, 39, 326-336, 1976.
10. Ruiz-Ceretti, E.; Ponce Zumino, A.; Schanne, O. F.: "Effects of TTX and verapamil on the upstroke components of the action potential from the atrio-ventricular node of the rabbit". *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 10, 95-107, 1978.
11. Windisch, H.; Tritthart, H. A.: "Calcium ion effects on the rising phases of action potential obtained from guinea-pig papillary muscles at different potassium concentrations". *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 13, 457-469, 1981.
12. Ruiz-Ceretti, E.; Nguyen-Thi, A.; Schanne, O. F., y col.: "An electrogenic component of resting potential in rabbit ventricular muscle". *Am. J. Physiol.*, 240, C28-C34, 1981.
13. Antoni, H.; Delius, W.: "Nachweis von zwei Komponenten in der Antriegsphase des Aktionspotentials von Froschmyokardfasern". *Pfluegers Arch.*, 283, 187-202, 1965.
14. Reuter, H.: "Divalent cations as charge carriers in excitable membranes". *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 26, 3-43, 1973.
15. Nguyen-Thi, A.; Ruiz-Ceretti, E.; Schanne, O. F.: "Electrophysiologic effects and electrolyte changes in total myocardial ischemia". *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 59, 876-883, 1981.
16. Weidmann, S.: "The effects of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system". *J. Physiol. (Londres)*, 127, 213-224, 1955.
17. Kishida, H.; Suawicz, B.; Fu, L. T.: "Effects of K⁺-induced polarization on (dV/dt)_{max}, threshold potential, and membrane input resistance in guinea-pig and cat ventricular myocardium". *Circ. Res.*, 44, 800-814, 1979.
18. Van Bogaert, P. P.; Carmeliet, E.: "Sodium inactivation and pH in cardiac Purkinje fibers". *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 80, 833-835, 1972.
19. Vleugels, A.; Vereecke, J.; Carmeliet, E.: "Ionic currents during hypoxia in voltage-clamped cat ventricular muscle". *Circ. Res.*, 47, 501-508, 1980.
20. Coraboeuf, E.; Deroubax, E.; Hoerter, J.: "Control of ionic permeabilities in normal and ischemic heart". *Circ. Res.*, 38, 92-98, 1976.
21. Shigenobu, K.; Asano, T.; Kasuya, Y.: "Effects of hypoxia and metabolic inhibitors on the electrical and mechanical activities of isolated guinea-pig papillary muscles". *J. Pharmacol. Dynam.*, 4, 317-328, 1981.
22. Cranefield, P. F.: "Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias". *Circ. Res.*, 41, 415-423, 1977.