

Principales causas del síndrome taqui-bradi

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Sinonimia: síndrome del nódulo sinusal enfermo, disfunción del nodo sinusal (SND por sus siglas en inglés) o SSS de la sigla inglesa "*Sick Sinus Syndrome*" relacionando varios mecanismos importantes a saber:

1) Alteraciones en la función de los canales iónicos determinantes del automatismo en fase 4 de las células P marcapaso I_f , Ca^{2+} lento y calcio T

2) Alteraciones en las conexinas como la 40 (Cx40) expresada en aurículas y ventrículos, la conexina 45 (Cx45) encontrada en el centro del nódulo sino-atrial (N-SA) y las conexinas Cx43, Cx40 y Cx45 que se expresan periféricamente. No obstante pocos *gap junctions* son encontrados en la parte central del N-SA lo que sugiere que no es necesario el acoplamiento intracelular para el sincronismo o actividad eléctrica dentro del mismo.

3) Procesamiento anormal del calcio intracelular Ca^{2+} en los cardiomiocitos: se origina a partir de dos fuentes: el espacio extracelular y el almacenamiento intracelular, en el sistema retículo sarcoplasmático (SR). El aumento de los niveles de Ca^{2+} puede desencadenar de una serie de eventos, tales como la entrada de Ca^{2+} a través de canales de iones de *voltaje-gated*, operada por el receptor (ROCE), entrada de Ca^{2+} (SOCE) y liberación de Ca^{2+} desde el sistema retículo sarcoplasmático (SR). Las alteraciones en cualquiera de estos procesos pueden promover el desarrollo del SSS. La sobrecarga de Ca^{2+} puede promover apoptosis de las células N-SA y estimular la fibrosis y así reduciendo la velocidad de conducción por una vía dependiente de la calmodulina quinasa II. También en la ICC se observa activación persistente de angiotensina II y calmodulina quinasa II, que aumenta la incidencia de taquiarritmias. La disfunción del N-SA se observa frecuentemente en pacientes con ICC, y se estima que las complicaciones bradicárdicas representan aproximadamente la mitad de los casos de muerte súbita. El aumento de la liberación de Ca^{2+} desde el de SR causa la TV polimórfica catecolaminérgica (CPVT), puede deberse a

defectos en la detección de Ca^{2+} , aumento de la sensibilidad al Ca^{2+} citoplasmático o activación anormal por calmodulina. Los pacientes con CPVT demuestran SSS, arritmias auriculares inducibles, así como la TV bidireccional tradicionalmente observada en esta condición. Los experimentos en modelos de ratón indican que el SSS y las arritmias auriculares son debido al manejo anormal de Ca^{2+} en la CPVT. En los ratones 2-null de calsequestrina, la liberación espontánea de Ca^{2+} condujo a postraspolarizaciones tardías y actividad desencadenada por las aurículas. La pérdida de calsequestrina 2 también encontrada en la forma recesiva de CPVT conduce a fibrosis intersticial selectiva en el complejo de marcapasos auricular, lo que interrumpe la actividad del marcapasos del NSA y ocasiona trastornos dromótopos que aumentan la tendencia a la aparición de arritmias auriculares, probablemente por un mecanismo reentrante.

4) Acoplamiento intercelular alterado En el N-SA, las uniones con el miocardio que rodea el tejido nodal. Ratones con mutaciones en la conexina Cx40 muestran bloqueo intra-auricular, ritmos ectópicos y conducción anormal en la aurícula derecha y taquicardia auricular inducible

5) Mecanismo tisular a través de la remodelación: Si la arritmia persiste sin tratamiento, la estructura del N-SA puede ser modificada y esta remodelación puede conducir a fibrosis y alteración de la electrofisiología e incluso la apoptosis celular. Esto a su vez aumenta el riesgo de FA y la FA paroxística se convierte en AF permanente. El remodelado electrofisiológico y de la estructura del N-SA no sólo conduce a arritmias, sino que también es responsable por arritmias refractarias a la medicación y recurrentes tras la cardioversión.

6) Síndrome Bradi-taquicardia: ¿Cuál es la causa?

La relación causal entre bradicardia y taquicardia es bidireccional. No está claro quién precipita a quién. Las taquiarritmias pueden promover SSS, resultando en bradicardia sinusal. Los pacientes con FA presentan anomalías estructurales como fibrosis dentro del N-SA. Se encontró que la taquicardia auricular en perros condujo a la regulación negativa de HCN2, HCN4 y KCNE1 (que modulan la subunidad α del canal K^+). En un modelo de estimulación de taquicardia auricular en conejos, el N-SA tuvo reducción de la expresión de HCN4, (I_f) reversible al cesar la estimulación de taquicardia. En humanos, HCN4 (canal I_f) ha sido identificado como un

candidato genético asociado con FA en un meta-análisis de todo el genoma de los estudios de asociación.

La adenosina plasmática está elevada en los pacientes con la consecuente activación de los receptores de adenosina A1 en el N-SA. Este es el probable responsable de la reducción de la frecuencia cardíaca. En un modelo de ritmo de la taquicardia canina, los receptores A1 fueron “*upregulated*”, y se asoció con prolongación del tiempo de conducción en el N-SA, bloqueo de conducción dentro del N-SA, pausas post-pacing, acortamiento de la duración de la repolarización auricular con mayor propensión a FA. Por el contrario, SSS puede conducir al desarrollo de taquicardia. Ratones modificados genéticamente con una delección inducible de células específicamente en el marcapasos cardíaco y el sistema de conducción presentaron fibrosis degenerativa del tejido nodal, bradicardia progresiva, pausas sinusales, taquicardia supraventricular y ventricular e incompetencia cronotrópica. Se encontró que la fibrosis de la aurícula conducía a trastorno dromótopos y a una mayor dispersión de la refractariedad, predisponiéndose así al desarrollo de la reentrada de tipo circular o de onda espiral. La fibrosis en el contexto de una reserva de repolarización reducida puede promover las pos-depolarizaciones precoces (*early depolarization*), taquicardia auricular y ventricular.

Opciones terapéuticas actuales y futuras

Las opciones de tratamiento actuales implican en la eliminación o corrección de causas extrínsecas. En situaciones agudas en las que se observa bloqueo cardíaco, se puede utilizar el agente parasimpaticomimético atropina o el beta-agonista isoproterenol, o estimulación temporaria para mejorar las anomalías de la conducción. Las taquiarritmias pueden ser controladas con propranolol. La estimulación permanente utilizando un marcapasos electrónico es, en la actualidad, la única opción curativa, sin embargo la duración de la batería y las interferencias electromagnéticas son a menudo problemáticas. Modelos animales han sido ampliamente utilizados para explorar la base electrofisiológica de los trastornos del ritmo complejos en un intento de desarrollar un marcapasos biológico que estaría libre de complicaciones como la vida limitada de la batería. Estos sistemas proporcionan una plataforma para elucidar los mecanismos de la arritmogénesis en diferentes condiciones médicas, determinando la eficacia de nuevos enfoques terapéuticos y proporcionando conocimientos para su aplicación. Existen

dos alternativas de ingeniería biológica para los marcapasos electrónicos. El primero es un N-SA biológico basado en genes. Los cardiomiocitos ventriculares normalmente no poseen actividad de marcapasos, pero pueden ser inducidos a exhibir la función de marcapasos por supresión genética de los canales K^+ rectificadores hacia adentro o expresión de canales HCN por transferencia adenoviral.

Un segundo enfoque son los marcapasos bio-artificiales basados en células madre embrionarias humanas o células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Por ejemplo, se pueden usar células madre mesenquimales humanas pre-transfectadas con canales de HCN2 para introducir en los cardiomiocitos circundantes actividad de marcapaso. Los cardiomiocitos pueden convertirse en células marcapasos mediante una técnica de fusión celular, en la que los fibroblastos diseñados para expresar HCN1 se fusionan químicamente a los cardiomiocitos utilizando productos químicos tales como polietilenglicol 1500). Las células madre embrionarias humanas también se han diferenciado en cardiomiocitos que demostraron actividad intrínseca de marcapasos, capaz de estimular el miocardio ventricular in vivo. Los datos experimentales no siempre producen los mismos resultados cuando se aplican a modelos animales y, por lo tanto, sería razonable no asumir que los modelos animales producirán los mismos resultados en un corazón humano. Es necesaria una investigación futura para establecer la seguridad de estos marcapasos biológicos artificiales, y poco se sabe sobre su eficacia a largo plazo.

Conclusión

En esta revisión los autores resumen la literatura actual para entender los mecanismos moleculares y electrofisiológicos del SSS y discuten el tratamiento actual y la excitante posibilidad futura de marcapasos biológicos superiores, que esperan no sea una posibilidad demasiado lejana.