

## El nodo sinusal normal: Lo que ahora sabemos

Dr. Raimundo Carmona Puerta<sup>1</sup>  y Dra. Elizabeth Lorenzo Martínez<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Servicio de Electrofisiología y Arritmología, Hospital Universitario Cardiocentro Ernesto Guevara. Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 23 de mayo de 2020

Aceptado: 2 de julio de 2020

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Abreviaturas

**HCN:** canales activados por hiperpolarización con compuertas moduladas por nucleótidos cíclicos (*hyperpolarization activated, cyclic nucleotide gated*)

**ICa<sub>T</sub>:** canales transitorios de calcio

**I<sub>f</sub>:** corriente I<sub>f</sub>

**I<sub>K1</sub>:** canal de potasio rectificador anómalo o interior

**I<sub>Kr</sub>:** canal de potasio con rectificación tardía y cinética rápida de inactivación

**NCX:** intercambiador Na/Ca (sodio/calcio)

**NSA:** nodo sinusal

### RESUMEN

El nodo sinusal constituye el marcapasos fisiológico del corazón. Diferentes estados fisiopatológicos conducen a una reducción de su función, lo que es llamado en la clínica, disfunción sinusal. Sin embargo, para la mejor comprensión de su estado de enfermedad se requiere dilucidar cómo opera en condiciones normales. Las nuevas evidencias señalan que el automatismo del nodo sinusal se produce por la interacción del reloj de membrana y el reloj de calcio, lo que le confiere un fuerte carácter que lo protege contra fallas de funcionamiento. Se presentan las evidencias actuales sobre la sincronía celular dentro del nodo sinusal, así como la forma de propagación eléctrica y el acoplamiento fuente-sumidero. Además, se describen recientes hallazgos anatómicos e histológicos.

**Palabras clave:** Células marcapasos, Electrofisiología cardíaca, Irrigación sanguínea, Nodo sinusal, Relojes biológicos

### *The normal sinus node: What we know now*

#### ABSTRACT

*The sinus node is the physiological pacemaker of the heart. Different pathophysiological conditions lead to a reduction of its function, which is clinically called sinus dysfunction. However, for a better understanding of its disease state, it is necessary to elucidate how it works under normal conditions. New evidences indicate that the automatism of the sinus node is produced by the interaction of the membrane clock and the calcium clock, which gives it a strong character that protects it against malfunctions. Current evidences on cell synchrony within the sinus node are presented, as well as the form of electrical propagation and the source-sink coupling. In addition, recent anatomical and histological findings are described.*

**Keywords:** Pacemaker cells, Cardiac electrophysiology, Blood supply, Sinus node, Biological clocks

### INTRODUCCIÓN

El nodo sinusal constituye el marcapasos fisiológico del corazón. Diferentes estados fisiopatológicos conducen a una reducción de su función, lo que se conoce en clínica cardiológica, como disfunción sinusal<sup>1,2</sup>; sin embargo, para la mejor comprensión de su estado de enfermedad se requiere dilucidar cómo opera el nodo sinusal en condiciones normales. Recientes avances han revolucionado nuestro conocimiento al respecto y aportan bases para futuros tratamientos.

✉ R Carmona Puerta  
Calle B #15 e/Maceo y Manuel Ruiz  
Rpto. Villa Josefa  
Santa Clara, Villa Clara, Cuba.  
Correo electrónico:  
raimundocp@infomed.sld.cu

## BREVE RESEÑA HISTÓRICA

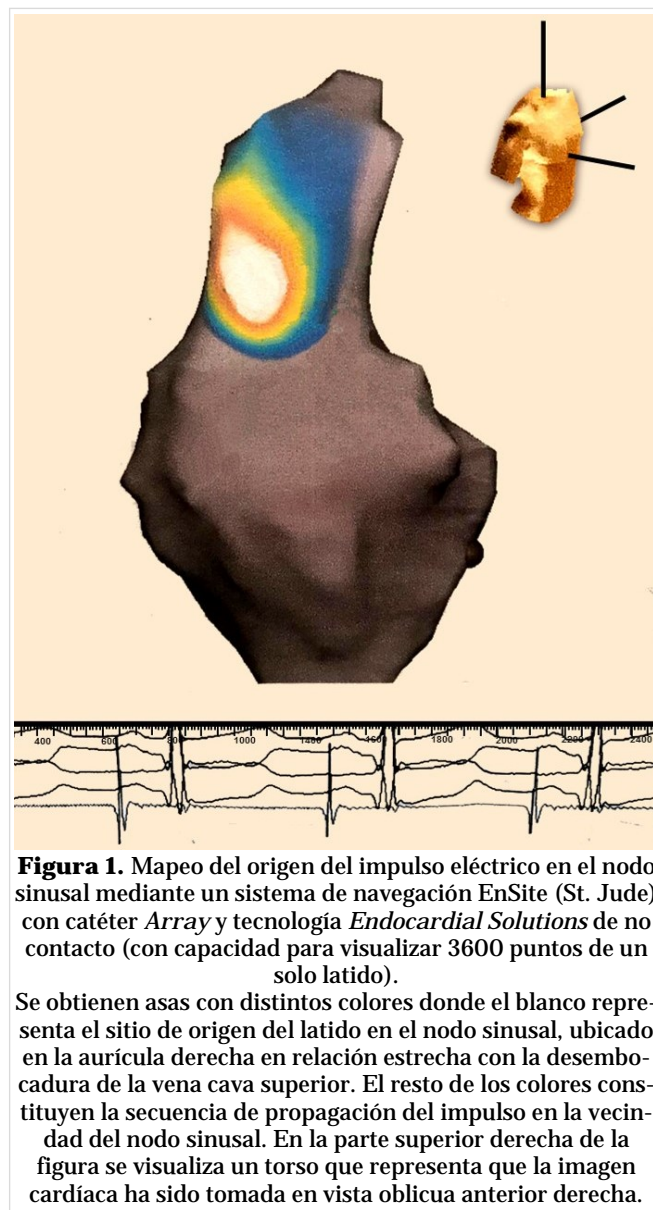
En el siglo XVIII Albrecht von Haller dio el convincente argumento de que el latido cardíaco se originaba dentro del propio corazón, sin necesitar la entrada de impulsos nerviosos, y a finales del siglo XIX Walter Gaskell observó que la señal eléctrica comenzaba en el seno atrial, se propagaba de ahí a los atrios y después a los ventrículos<sup>1</sup>. El descubrimiento del nodo sinusal (NSA) se le debe a Sir Arthur Keith y Martin Flack. Durante una expedición marítima Wenckebach le sugirió a Keith el estudio de la unión sinoauricular que él había nombrado en sus experimentos *ultimus moriens*. El Dr. Keith y el estudiante de medicina Martin Flack observaron en corazones humanos y de varios mamíferos una masa compacta de células musculares distintas a las del miocardio circundante que le recordó a Keith el nodo descrito por Tawara<sup>2</sup>. En 1907 realizaron la publicación oficial de sus hallazgos.

## EL NODO SINUSAL

El NSA constituye el marcapasos fisiológico debido a que es el sitio de origen de la actividad eléctrica del corazón<sup>3,4</sup>, se localiza en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha y, en profundidad, es epicárdico (**Figura 1**). En el humano, el NSA es una estructura compacta, rodeada por una gran cantidad de tejido adiposo y, según un estudio reciente<sup>5</sup>, presenta una forma oblongada. Es reconocida la dificultad para su identificación macroscópica en el cadáver. Nooma *et al.*<sup>6</sup> solo pudieron observarlo en 1 de 16 corazones estudiados, pero elaboraron una nueva técnica que consistió en la eliminación del epicardio del atrio derecho en la zona del *sulcus terminalis* combinándolo con la apertura de la vena cava superior, posterior a esto fue cepillado el tejido adiposo de esa área con agua a 40°C y un surfactante (Triton X, diluido 1:10 con agua del grifo). Lo anterior permitió ver en todas las muestras una estructura blanca que se apreciaba mejor al colocar un papel negro por detrás, en el interior del atrio derecho. La correspondencia de la estructura blanca con el NSA fue corroborada histológicamente con la tinción tricrómica de Masson.

### Irrigación sanguínea

La arteria del NSA es la responsable del aporte sanguíneo a esta estructura, tiene un origen proximal en la arteria coronaria derecha en el 55-65% de los pa-



**Figura 1.** Mapeo del origen del impulso eléctrico en el nodo sinusal mediante un sistema de navegación EnSite (St. Jude) con catéter Array y tecnología Endocardial Solutions de no contacto (con capacidad para visualizar 3600 puntos de un solo latido).

Se obtienen asas con distintos colores donde el blanco representa el sitio de origen del latido en el nodo sinusal, ubicado en la aurícula derecha en relación estrecha con la desembocadura de la vena cava superior. El resto de los colores constituyen la secuencia de propagación del impulso en la vecindad del nodo sinusal. En la parte superior derecha de la figura se visualiza un torso que representa que la imagen cardíaca ha sido tomada en vista oblicua anterior derecha.

cientes, 25-45% en la arteria circunfleja, y de ambas en el 10%<sup>7</sup>. Clásicamente esta arteria ha sido utilizada como referencia para la localización del NSA, pero se ha demostrado que hasta en el 47,1% de los casos posee un origen retrocavo que podría hacer no útil este punto de referencia para precisar la anatomía del NSA<sup>6</sup>. La realización reciente de estudios morfométricos plantea que el diámetro máximo promedio de la arteria del NSA en humanos es de  $765,1 \pm 229,1 \mu\text{m}$  y el mínimo, de  $465 \pm 152,7 \mu\text{m}$ , sin mostrar diferencias significativas con el NSA de cerdos, según un análisis comparativo<sup>5</sup>.

Algunos estudios anatómicos han sugerido que la verdadera irrigación del NSA parte desde su perife-

ria, a través de una densa red arteriolar que se dicotomiza después de un número variable de ramas, las cuales terminan en una red capilar glomerular consistente en anillos capilares glomerulares pericelulares<sup>8</sup>. Existe evidencia de la falta de ramas derivadas de la arteria del NSA que hacen cuestionable el nombre con el que es designada. Lopes *et al.*<sup>9</sup> afirmaron que “*es la red y no la arteria del marcapaso la mayor responsable de la nutrición del nodo sinusal*”.

### Inervación

El NSA está densamente inervado por terminales posganglionares adrenérgicas y colinérgicas<sup>10</sup>. Esta red neural proviene de los subplexos epicárdicos dorsal (contiene el 26% de todos los ganglios del corazón) y ventral atrial derechos (contiene el 11% de los ganglios epicárdicos en el humano)<sup>11</sup>. Existe una densidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos y muscarínicos que es 3 veces mayor en el NSA que en el miocardio atrial circundante<sup>10,11</sup>. La inervación vagal se encuentra lateralizada, el nervio vago derecho tiene un efecto más pronunciado sobre el NSA a diferencia del izquierdo que ejerce su acción principalmente sobre el nodo aurículo-ventricular<sup>12</sup>.

### Histología

Presenta forma de media luna con su eje largo paralelo al surco terminal, con una longitud media de 13,5 mm (rango 8 - 21,5 mm)<sup>13</sup>. Con técnicas de marcaje inmunoenzimático de la conexina 43 se ha observado que el NSA alcanza hasta 29,5 mm, lo que sugiere que los límites nodales basados solamente en la histología son insuficientes. Valores notablemente menores se encontraron mediante mediciones por morfometría del NSA en 10 corazones humanos que revelaron que este posee una longitud de 1,43 mm y un ancho de 0,4-1,6 mm<sup>5</sup>.

Las células del NSA se denominan células P (por su aspecto relativamente pálido al microscopio electrónico), tienen núcleos únicos (algunas pueden ser multinucleadas) y discos intercalares pobremente definidos. El aspecto celular pálido también ha sido observado en perros, caballos y cerdos<sup>5,14</sup>. Estas células están empaquetadas en una densa matriz de tejido conectivo, pero hacia la periferia pueden verse entremezcladas con miocitos atriales ordinarios. Las células P varían en tamaño, forma y propiedades electrofisiológicas y pueden ser divididas en tres clases mayores: 1) células en forma de huso elongado (de hasta 80  $\mu$ m) que pueden ser multinucleadas 2) células en huso, las cuales tienen un

cuerpo débilmente estriado y de menor longitud que las anteriores (hasta 40  $\mu$ m) y 3) células en araña, las cuales muestran una forma irregular con extremos romos<sup>10</sup>. No se encontraron células multinucleadas en un estudio reciente que analizó aspectos morfométricos del NSA en humanos<sup>5</sup>. Evidencias actuales sugieren que el tamaño de estas células no guarda relación con la densidad de las tres corrientes principales implicadas en la actividad de marcapasos, como habían sugerido estudios previos<sup>15</sup>. Recientemente se describieron telocitos dentro del NSA, un tipo único de célula intersticial con telópodos extremadamente largos, con prolongaciones delgadas y segmentos dilatados llamados podomas<sup>16</sup>.

Separada del NSA existe un área paranodal formada por células atriales que contienen una mezcla de expresión intermedia de conexina 43 entre los miocardiocitos atriales y los del NSA, y que se dispone a lo largo de la cresta terminal, lo que contribuye a expandir el área con actividad de marcapasos. Aún más, se han descrito extensiones del NSA mayores de 2 mm hacia la vena cava superior y la cresta terminal. Las regiones más distales del NSA constituyen el tallo, el cual se encuentra fragmentado en más de la mitad de los casos, y forma agrupaciones celulares separadas que llegan hasta la entrada de la vena cava inferior que parecen contribuir al conjunto de marcapasos subsidiarios. En la periferia del NSA puede observarse el llamado *efecto mosaico*, caracterizado por la entremezcla de células nodales y atriales con reducción gradual en la proporción de las células del nodo a medida que se avanza hacia el tejido atrial<sup>17</sup>. La morfología de las células también cambia y adopta un aspecto transicional entre células del NSA y atriales, lo cual se conoce como *efecto gradiente*.

Con el decursar de los años la población de células sinusales tiende a disminuir hasta llegar a predominar la matriz de colágeno en la cual se encuentran inmersas, también se ha observado que aumentan de volumen, lo cual ocurre por hipertrofia celular<sup>18,19</sup>. La reducción del número de células P a lo largo del proceso de envejecimiento sin dudas contribuye a la prevalencia aumentada de disfunción sinusal en edades avanzadas de la vida. En algunos pacientes mayores de 80 años no son detectables células del NSA y, a pesar de ello, conservan el ritmo sinusal. Se ha postulado que son necesarias muy pocas de estas células para mantener el ritmo sinusal.

## ELECTROFISIOLOGÍA

### Actividad de marcapasos

No existe una correlación anatómica exacta entre el NSA compacto y su expresión funcional como marcapasos. Los primeros estudios de mapeo epicárdico demostraron una actividad compleja de marcapasos en corazones humanos, que cubría una región de  $7,5 \times 1,5$  cm, centrada alrededor del eje largo del surco terminal. Los trabajos más recientes han confirmado el carácter multicéntrico del complejo NSA. Se plantean múltiples orígenes del impulso eléctrico y varios sitios de salida (**Figura 2**). Latido a latido el sitio de activación sinusal varía de 0 - 41 mm y estos hallazgos parecen sustentar la observación clínica de la alta variación en la morfología de la onda P del electrocardiograma vista en sujetos normales<sup>13</sup>. Las partes altas del NSA se asocian con mayores frecuencias de descarga y lo contrario ocurre en las porciones más bajas.

### Teoría de los dos relojes

Dos mecanismos distintos que coexisten al mismo tiempo son los responsables de la actividad de marcapasos en el NSA. El reloj de membrana (también llamado de voltaje) y el reloj de calcio<sup>17</sup> (**Figura 3**). Los elementos moleculares implicados en el funcionamiento de ambos relojes se encuentran en microdominios de tipo caveolas, ricas en caveolina-3, y que contienen una subpoblación de balsas lipídicas, o pueden estar en un sistema rudimentario de túbulos T que se encuentran en íntima relación con compartimientos subcelulares abundantes en canales de rianodina tipo 2 (RyR2), que dentro del NSA solo se han observado en células que actúan como marcapasos subsidiarios, este sistema de túbulos T funcionaría como un supereje de calcio<sup>20</sup>.

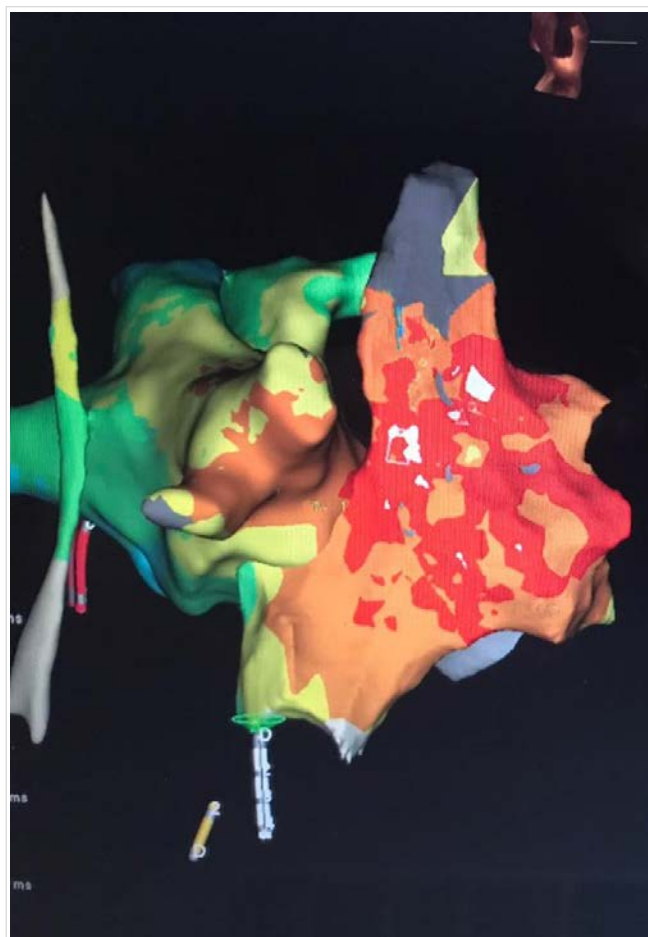
### El reloj de membrana

El término reloj de membrana se refiere a las corrientes que más contribuyen a la despolarización espontánea temprana en las células del NSA. Estas son: a) corriente  $I_f$ , b) el rectificador tardío ( $I_{Kr}$ ) con su cinética rápida de inactivación y c) la ausencia del rectificador anómalo o interior ( $I_{K1}$ ) en el NSA.

### Papel de $I_f$

La corriente  $I_f$  es portada por los canales HCN (*hyperpolarization activated, cyclic nucleotide gated*) localizados en la membrana plasmática. Son canales catiónicos no específicos, de baja conductancia, de los cuales se han descrito 4 isoformas. En humanos

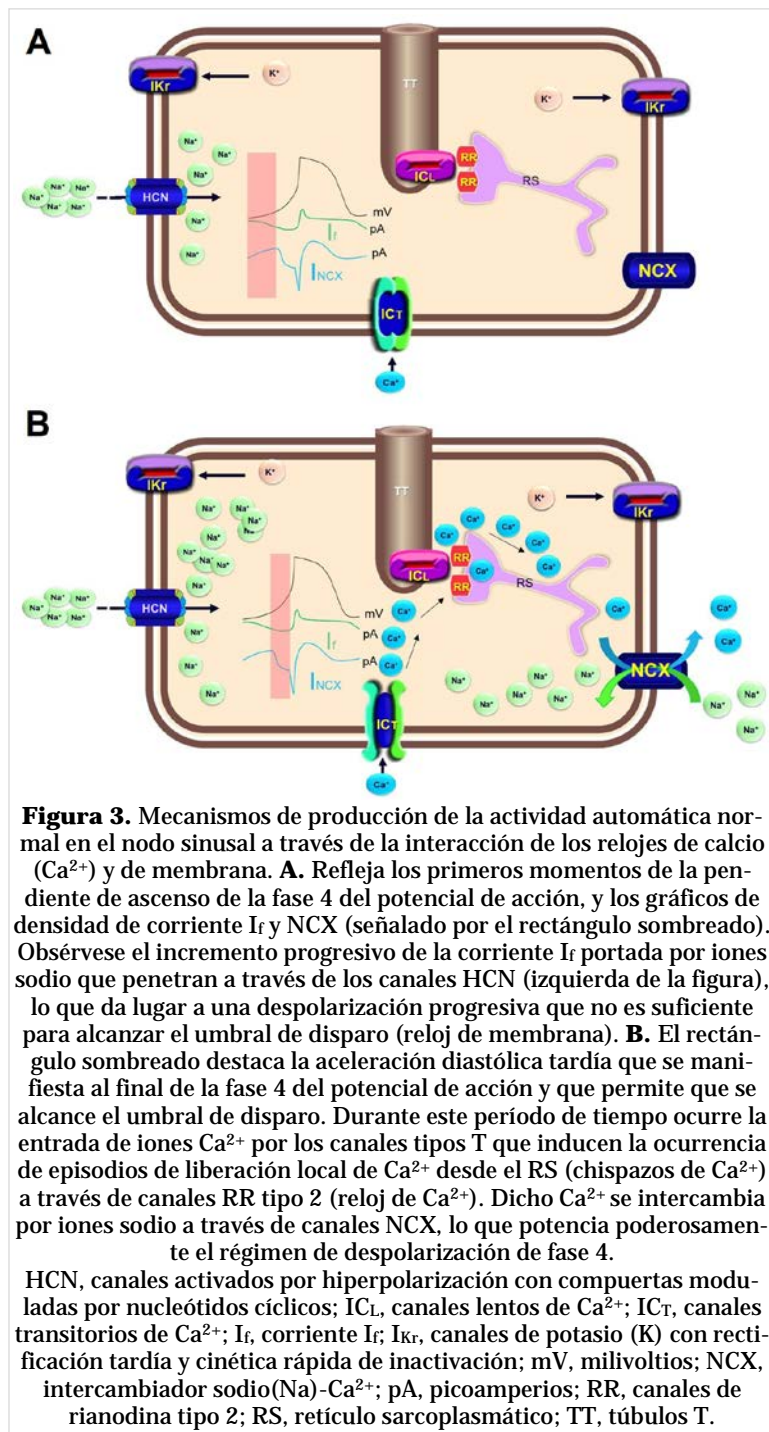
se ha encontrado que los canales HCN1, HCN2 y HCN4 se expresan en alta densidad en el NSA<sup>21</sup>. El potencial de inversión de  $I_f$  ocurre a -20 mV, perdiéndose la conductancia a potenciales más positivos con recuperación de esta a potenciales hiperpolarizados (finales de la fase 3). Los HCN son permeables a los iones sodio y potasio con amplio predominio del primero (proporción 4:1), lo cual contribuye a la despolarización de las células sinusales.



**Figura 2.** Mapa de activación temporal de las aurículas derecha e izquierda en 3D obtenido mediante un sistema de navegación EnSite (St. Jude) NavX PRECISION.

El mapeo fue realizado en ritmo sinusal, en vista oblicua anterior derecha. El color blanco representa el sitio de activación más precoz y guarda relación con la actividad del nodo sinusal. Obsérvese que existen varios sitios precoces que apoyan la existencia de más de un sitio de origen o de salida. Por orden de precocidad le sigue el color rojo que constituye la despolarización de la aurícula derecha en su zona lateral y *crista terminalis*. Le sigue el color naranja, verde, azul y por último, los tonos violeta, que le dan un sentido secuencial a la propagación del impulso desde la aurícula derecha a la izquierda.





Dos propiedades biofísicas de HCN son verdaderamente intrigantes: la primera consiste en la falta de selectividad al potasio, a pesar de contar con todos los aminoácidos esenciales para cumplir esta función; la segunda, es que la polaridad de la compuerta de voltaje esta invertida, lo que provoca un efecto contrario a lo que sucede en la mayoría de los cana-

les regulados por compuerta de voltaje: la despolarización causa el cierre de la compuerta mientras que la hiperpolarización produce su apertura<sup>22</sup>.

$I_f$  juega un importante papel en la disminución de la frecuencia cardíaca observada con el envejecimiento. Durante esta fase de la vida existe capacidad de respuesta ante la estimulación simpática, pero la frecuencia cardíaca máxima del corazón se encuentra disminuida, esto se atribuye en parte a un desplazamiento hacia la izquierda de la relación de Boltzmann (Eje X: voltaje de membrana - Eje Y: apertura de compuertas) debido a una pérdida de la sensibilidad al AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) que se piensa esté relacionado a una proteína similar a Trip8b (proteína que regula a los canales HCN1 en el cerebro)<sup>23</sup>. La administración extrínseca de AMPc puede revertir estos efectos. A pesar de conocerse que  $I_f$  juega un papel en el aumento de la frecuencia cardíaca tras la estimulación simpática y que ciertas mutaciones en los canales HCN4 dan lugar a disfunción sinusal, aún no está del todo claro la interrelación entre HCN4 y el sistema nervioso autónomo. Kozasa *et al.*<sup>24</sup> estudiaron ratones manipulados genéticamente con una nueva mutación que induce ganancia de función de los canales HCN4, con posibilidad de reducción de los niveles de expresión de 0 a -3 veces respecto a ratones con genotipo salvaje, y observaron que la sobreexpresión de HCN4 atenúa la bradicardia inducida por estimulación vagal cervical, pero solo en presencia de estimulación  $\beta$ -adrenérgica, lo que sugiere que los canales HCN4 atenúan la respuesta vagal del NSA. A pesar de que  $I_f$  es una corriente crítica en la actividad de marcapasos se ha demostrado que algunas células automáticas de la región intercava del conejo, que carecen de expresión de  $I_f$ , pueden conservar su capacidad de despolarización espontánea; en estos casos el reloj de calcio parece tener una mayor contribución<sup>15</sup>.

Actualmente se reconocen, al menos, tres aplicaciones prácticas respecto a  $I_f$ <sup>25</sup>:

1. La introducción en la práctica clínica de la ivabradina, un bloqueador selectivo de  $I_f$ , aprobado para la reducción de la frecuencia cardíaca en la

- cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, sin efecto en la contractilidad y el dromotropismo.
2. El descubrimiento de mutaciones en HCN4, principalmente con pérdida de función que conducen a un fenotipo de bradicardia, y la descripción de taquiarritmias asociadas a la única mutación con ganancia de función descrita hasta el momento.
  3. El desarrollo de marcapasos biológicos que pretenden sustituir el uso de los electrónicos. Los resultados en este campo demuestran que  $I_f$  puede transferir su capacidad de marcapasos a células silentes cuando es implantada *in situ* por métodos genéticos o celulares, como por ejemplo vectores virales.

#### Papel de $I_{Kr}$

El papel que juega  $I_{Kr}$  es el de repolarizar al potencial de acción<sup>1</sup> lo que permite que  $I_f$  se manifieste<sup>25</sup>, pero esto —necesariamente— tiene que acompañarse de la ausencia de la corriente  $I_{K1}$ , cuya función principal es la estabilización del potencial de membrana. Monfredi *et al.*<sup>15</sup> describieron una nueva relación entre  $I_f$  e  $I_K$  (rectificador tardío) en células marcapasos de la región intercava del conejo, caracterizada por mayores densidades de  $I_f$  cuando existe mayor capacidad repolarizante por parte de  $I_K$ , lo cual garantiza el aumento del automatismo.

#### Papel de $I_{K1}$

Debido a la falta de  $I_{K1}$  en el NSA su potencial es lábil, lo cual contribuye significativamente a la despolarización temprana de la fase 4. Sin embargo, estudios recientes afirman que la presencia de  $I_{K1}$  es determinante en la ignición del potencial de acción en células automáticas, lo que cambia radicalmente algunos puntos de la teoría del reloj de membrana. Sun *et al.*<sup>26</sup> demostraron que  $I_{K1}$  puede promover automatismo en miocardiocitos ventriculares adultos mediante regulación a la alta de  $I_f$ , y observaron que es suficiente la actuación de  $I_{K1}$  e  $I_f$  para inducir oscilaciones rítmicas de marcapasos, si estas se encuentran en las proporciones de densidad apropiadas en células no excitables de ratón; y llamaron a este efecto «activación de  $I_f$  inducida por  $I_{K1}$ ». Por su parte, Chen *et al.*<sup>27</sup> lograron inducir actividad automática cuando se conseguían ciertas proporciones de HCN2 e  $I_K$  en un modelo de células humanas embrionarias de riñón utilizadas como sistema de expresión heterólogo. Estos autores concluyeron que existe una dinámica muy exacta de interacción

entre estas dos corrientes y que  $I_{K1}$  es necesaria para generar actividad automática, incluso para hacer modificaciones de la frecuencia de disparo de las células marcapasos, y extrapolaron sus hallazgos al NSA, pues afirman que en ese tejido el mecanismo funciona a conductancias muy bajas de  $I_{K1}$ .

También se ha informado que la corriente de fondo de sodio ( $I_{Na,B}$ ) mediada por canales catiónicos no selectivos, cuya entidad molecular específica aún no ha sido descubierta, podría contribuir a la actividad de marcapasos en células del NSA y el nodo aurículo-ventricular; su conductancia, medida por primera vez recientemente, mostró valores de  $3,2 \pm 1,2$  picosiemens<sup>28</sup>.

#### El reloj de calcio

Se creía que toda la actividad automática podía explicarse por el reloj de membrana, pero se ha comprobado que este opera en encarrilamiento mutuo con el reloj de calcio. Se ha demostrado que desde el retículo sarcoplásmico se liberan de manera estocástica, espontánea, repetida y sincrónica, iones de calcio que funcionan como pulsos despolarizantes breves conocidos como chispazos de calcio o liberación local de calcio. Este escape se produce a través de canales de rianodina tipo 2 e incrementa su frecuencia en respuesta a la corriente que aportan los canales transitorios de calcio ( $ICa_T$ ) de la membrana celular, mediante el mecanismo de liberación de calcio inducida por calcio<sup>29</sup>. La máxima conductancia a este catión, mediada por  $ICa_T$ , se alcanza en el último tercio de la fase 4, las chispas de calcio que inducen, generan una corriente subsarcolemal que estimula al intercambiador Na/Ca (NCX) a trabajar en el sentido interior. NCX extruye el calcio que se fuga desde el retículo sarcoplásmico y a cambio introduce iones de sodio que, en adición al aportado por  $I_f$ , produce la aceleración final de la pendiente de fase 4, lo cual permite alcanzar el potencial de disparo (**Figura 3B**).

El carácter robusto de este sistema combinado de relojes quedó firmemente comprobado con el uso del nuevo inhibidor selectivo de NCX, ORM-10962 y su combinación con el bien conocido inhibidor de  $I_f$ , la ivabradina<sup>30</sup>. Los autores demostraron que el bloqueo individual de  $I_f$  o NCX no produjo en sus modelos bradicardia grave ni inestabilidad, ya que cada una de esas corrientes compensa el déficit de la otra y hace que el NSA posea una fuerte capacidad de despolarización. Este alto factor de seguridad garantiza la estabilidad de la función de marcapasos. Sin embargo, Yue *et al.*<sup>1</sup> con el uso de un modelo mu-

rino transgénico, deficiente (*knockout*) para el gen NCX-1 (intercambiador de sodio-calcio cardíaco), observaron que existía ausencia de onda P en su electrocardiograma y falta de despolarización atrial demostrada mediante electrogramas intracavitarios. Además, concluyeron que la ausencia de expresión de NCX-1 deshabilita la capacidad del reloj de calcio de despolarizar la membrana, y que  $I_f$  era incapaz de producir despolarizaciones espontáneas en células aisladas del NSA, aunque en el NSA intacto si se generaban disparos intermitentes del potencial de acción.

### Sincronía celular

Las células del NSA se encuentran agrupadas en paquetes que poseen diferentes frecuencias de descarga; sin embargo, existe una frecuencia rectora debido a un mecanismo de encarrilamiento cuyas bases mecanicistas no han sido completamente dilucidadas. Hay fuertes dudas de que esta sincronía pueda atribuirse completamente al acoplamiento intercelular mediado por conexinas, ya que solo se han observado escasos niveles de expresión de la conexina 45 (isoforma predominante) en la región central del NSA, mientras que las otras se expresan solo en la periferia (conexina 40, 43, y 45)<sup>32</sup>, por lo que últimamente se ha desviado la atención a los desmosomas que están abundantemente expresados y no parecen jugar el mismo rol que en los miocitos ventriculares.

En modelos de ratones con pérdida de función de la desmoplaquina (esencial para el ensamblaje del desmosoma) se desarrolla un fenotipo primario que manifiesta un incremento en el número de pausas sinusales en reposo y cambios en el sitio de activación primario dentro del NSA a lo largo de varios latidos, y que se acompaña de variaciones en la morfología de la onda P<sup>33</sup>. El aislamiento de las células del NSA permite observar tres tipos de comportamiento celular clasificados por Kim *et al.*<sup>34</sup>, como rítmico, disrítmico y latente. En su trabajo, las células rítmicas presentaban automatismo bien acoplado en tiempo y espacio a los episodios de liberación local de calcio desde el retículo sarcoplasmático, mientras que las células disrítmicas y latentes presentaban desacoplamiento parcial o total en el reloj de calcio. La estimulación  $\beta$ -adrenérgica recluta a ambos tipos de células para que disparen rítmicamente a través de una liberación local de calcio eficaz, lo que trae consigo la sincronía de los dos relojes. No se conoce si estas células se agrupan en diferentes conglomerados o si son responsables de

determinados rangos de frecuencia cardíaca, pero podrían constituir el mecanismo que da lugar a la localización cambiante del marcapaso dentro del NSA<sup>20</sup>.

Tsutsui *et al.*<sup>35</sup> también encontraron células del NSA sin actividad automática en humanos y observaron que hasta el 50% de ellas comenzaban a descargar tras exponerse al  $\beta$ -agonista isoprenalina. Estas células se encontraban más despolarizadas y presentaban liberación de calcio local desacoplada del reloj de membrana.

### Conducción nodal y acoplamiento fuente-sumidero

El sentido anterógrado que posee la propagación del impulso eléctrico en el NSA está determinado por el *efecto mosaico*, la interdigitación de las células nodales con los miocitos atriales de trabajo y el *efecto de gradiente*<sup>17</sup>. La forma en que se propaga el estímulo eléctrico desde el NSA hasta los miocitos atriales circundantes es compleja. Se ha propuesto que esta comunicación podría establecerse a través de barreras funcionales, comunicación estructural independiente a vías especializadas de conducción y verdaderas vías de conducción especializadas. Estudios recientes, que han utilizado mapeo óptico, han demostrado vías de salida a nivel superior, medio e inferior, que se correlacionan con los únicos sitios donde no existe aislamiento por tejido conectivo y grasa en estudios histológicos<sup>36</sup>. Hasta 5 vías de salida han sido bien documentadas con el empleo de diversas técnicas<sup>37</sup>. Mitrofanova *et al.*<sup>16</sup> han sugerido que los telocitos podrían contribuir también a la conducción del impulso.

Llama la atención que la gran masa de miocitos atriales que exhiben potenciales de reposo en -85 mV no induzcan, por influencia electrotónica, hiperpolarización de las células del NSA (potencial de reposo en -60 mV); y que el desajuste fuente-sumidero (*source-sink mismatch*) entre el NSA (fuente) y los miocardiocitos atriales (sumidero) no produzca un fenómeno de disipación de cargas que haga imposible el alcance del potencial de acción atrial hasta su valor umbral. Estas posibles situaciones parecen ser prevenidas por aislamiento funcional y estructural en la forma de fibrosis, la cual confiere un alto grado de confinación eléctrica y mecánica<sup>17</sup>. Las vías especializadas de salida desde el NSA, al poseer unas velocidades de conducción tan lentas —debido a los bajos niveles de expresión de conexina 43—, traen como consecuencia acumulación de cargas en cantidad suficiente para excitar a

los miocitos atriales<sup>36</sup>. Existen evidencias recientes de que la disposición arquitectónica existente dentro del NSA es un fuerte determinante de su biorritmicidad<sup>38</sup>.

En la actualidad se considera que el acoplamiento entre las células del NSA y los miocitos atriales es crucial para establecer el encarrilamiento mutuo que se establece entre las diferentes agrupaciones celulares dentro del NSA.

Otro tema importante en vías de esclarecimiento lo constituye el firme comportamiento del NSA frente a condiciones adversas. Li *et al.*<sup>39</sup> determinaron, con el uso de mapeo óptico infrarrojo, reconstrucción histológica 3D y mapeo molecular en corazones humanos explantados, que el NSA protege su funcionamiento tras la administración de adenosina (estímulo usado para estresar su función), al desplazar su marcapasos líder desde la región central hacia sitios superiores o inferiores, y cambiar el sitio de salida del impulso. Las variaciones en el sitio de disparo dentro del NSA también se producen en respuesta a la estimulación simpática (desplaza el marcapasos líder hacia la cabeza del NSA) o vagal (favorece el desplazamiento hacia sitios inferiores con menor frecuencia de descarga)<sup>10</sup>. Desde el punto de vista molecular se encontró heterogeneidad en la sensibilidad a la adenosina determinada por diferentes niveles de expresión de las proteínas A1R (receptor A1 de adenosina) y GIRK (canal de potasio rectificador interior acoplado a proteína G que determina a la corriente  $I_{K-Ado}$ ), lo cual sería la base de tal comportamiento. Frente a la supresión por sobrestimulación atrial o fibrilación auricular, la protección del NSA ocurrió mediante bloqueo de entrada en sus diferentes vías de conducción. Las evidencias mostradas por este estudio sugieren que los mecanismos de seguridad contra fallos, se basan principalmente en modificaciones del automatismo o la conducción, o ambas; es decir, actuación de marcapasos redundantes y cambios en las vías de conducción.

## EPÍLOGO

Se han resumido y presentado las más novedosas evidencias sobre la irrigación sanguínea del nodo sinusal, la génesis del automatismo —explicada por la teoría de los dos relojes, la importancia de la sincronía intercelular, la conducción eléctrica y el acoplamiento eléctrico entre las células del NSA y los miocitos atriales.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Luis D. Barja por su contribución con las imágenes de mapeo electroanatómico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peters CH, Sharpe EJ, Proenza C. Cardiac pacemaker activity and aging. *Annu Rev Physiol.* 2020; 82:21-43.
2. Ho SY, Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46(1):3-8.
3. Costanzo L. *Physiology.* 6ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Boron W, Boulpaep E. *Medical physiology.* 3ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
5. Gómez-Torres FA, Sebastian R, Ruíz-Sauri A. Morphometry and comparative histology of sinus and atrioventricular nodes in humans and pigs and their relevance in the prevention of nodal arrhythmias. *Res Vet Sci.* 2020;128:275-85.
6. Nooma K, Saga T, Iwanaga J, Tabira Y, Watanabe K, Tubbs RS, *et al.* A novel method with which to visualize the human sinoatrial node: Application for a better understanding of the gross anatomy of this part of the conduction system. *Clin Anat.* 2020;33(2):232-6.
7. Latarjet M, Ruiz L. *Anatomía humana.* 3ª ed. Barcelona: Médica Panamericana; 1999.
8. Petrescu CI, Niculescu V, Ionescu N, Vlad M, Rusu MC. Considerations on the sinus node micro-angioarchitecture. *Rom J Morphol Embryol.* 2006; 47(1):59-61.
9. Lopes AC, DiDio LJ, Buffolo E. Anatomical and clinical aspects of the blood supply of the sinoatrial node. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 1998; 44(1):47-9.
10. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: A companion to Braunwald's heart disease.* 3ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
11. Pauza DH, Rysevaite-Kyguoliene K, Pauziene N. Innervation of the sinoatrial node. En: Zipes DP, Jalife J, Stevenson W, editores. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside.* 7ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 356-61.
12. Kirkman E. Initiation and regulation of the heart beat. *Anaesth Intens Care Med.* 2009;10(8):377-80.
13. Lau DH, Roberts-Thompson KC, Sanders P. Sinus node revisited. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(1):55-9.



14. Gómez-Torres FA, Ballesteros-Acuña LE, Ruíz-Sauri A. Histological and morphometric study of the components of the sinus and atrioventricular nodes in horses and dogs. *Res Veter Sci.* 2019;126:22-8.
15. Monfredi O, Tsutsui K, Ziman B, Stern MD, Lakatta EG, Maltsev VA. Electrophysiological heterogeneity of pacemaker cells in the rabbit intercalated region, including the SA node: insights from recording multiple ion currents in each cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(3):H403-14.
16. Mitrofanova LB, Gorshkov AN, Konovalov PV, Krylova JS. Telocytes in the human sinoatrial node. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):521-32.
17. Choudhury M, Boyett MR, Morris GM. Biology of the sinus node and its disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2015;4(1):28-34.
18. Kane AE, Howlett SE. Differences in cardiovascular aging in men and women. En: Kerkhof PLM, Miller VM, editors. *Sex-specific analysis of cardiovascular function.* Switzerland: Springer, Cham; 2018. p. 389-411.
19. Davies MJ, Pomerance A. Quantitative study of ageing changes in the human sinoatrial node and internodal tracts. *Br Heart J.* 1972;34(2):150-2.
20. Lang D, Glukhov AV. Functional microdomains in heart's pacemaker: A step beyond classical electrophysiology and remodeling. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [citado 15 Jul 2020];9:1686. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30538641/>
21. Li N, Csepe TA, Hansen BJ, Dobrzynski H, Higgins RSD, Kilic A, *et al.* Molecular mapping of sinoatrial node HCN channel expression in the human heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1219-27.
22. Lee CH, MacKinnon R. Structures of the human HCN1 hyperpolarization-activated channel. *Cell.* 2017;168(1-2):111-20.e11.
23. Robertson GA. It's not funny: How changes in  $I_f$  limit maximum heart rate with aging. *J Gen Physiol.* 2017;149(2):177-9.
24. Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, *et al.* HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node. *J Physiol.* 2018;596(5):809-25.
25. DiFrancesco D. A brief history of pacemaking. *Front Physiol* [Internet]. 2019 [citado 17 Jul 2020];10:1599. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987461/>
26. Sun Y, Timofeyev V, Dennis A, Bektik E, Wan X, Laurita KR, *et al.* A singular role of  $I_{K1}$  promoting the development of cardiac automaticity during cardiomyocyte differentiation by  $I_{K1}$ -induced activation of pacemaker current. *Stem Cell Rev Rep.* 2017;13(5):631-43.
27. Chen K, Zuo D, Wang SY, Chen H. Kir2 inward rectification-controlled precise and dynamic balances between Kir2 and HCN currents initiate pacemaking activity. *FASEB J.* 2018;32(6):3047-57.
28. Cheng H, James AF, Boyett MR, Hancox JC. Cardiac background sodium current: Elusive but important. *Channels.* 2017;11(1):3-4.
29. Carmeliet E. Pacemaking in cardiac tissue. From  $I_{K2}$  to a coupled-clock system. *Physiol Rep* [Internet]. 2019 [citado 20 Jul 2020];7(1):e13862. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6317064/>
30. Kohajda Z, Tóth N, Szlovák J, Loewe A, Bitay G, Gazdag P, *et al.* Novel  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger inhibitor ORM-10962 supports coupled function of funny-current and  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger in pacemaking of rabbit sinus node tissue. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 20 Jul 2020];10:1632. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000430/>
31. Yue X, Hazan A, Lotteau S, Zhang R, Torrente AG, Philipson KD, *et al.*  $Na/Ca$  exchange in the atrium: Role in sinoatrial node pacemaking and excitation-contraction coupling. *Cell Calcium* [Internet]. 2020 [citado 21 Jul 2020];87:102167. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102167>
32. Tse G, Liu T, Christien Li KH, Laxton V, Wong AO, Fiona Chan YW, *et al.* Tachycardia-bradycardia syndrome: Electrophysiological mechanisms and future therapeutic approaches (Review). *Intern J Mol Med.* 2017;39(3):519-26.
33. Mezzano V, Liang Y, Wright AT, Lyon RC, Pfeiffer E, Song MY, *et al.* Desmosomal junctions are necessary for adult sinus node function. *Cardiovasc Res.* 2016;111(3):274-86.
34. Kim MS, Maltsev AV, Monfredi O, Maltseva LA, Wirth A, Florio MC, *et al.* Heterogeneity of calcium clock functions in dormant, dysrhythmically and rhythmically firing single pacemaker cells isolated from SA node. *Cell Calcium.* 2018;74:168-79.
35. Tsutsui K, Monfredi OJ, Sirenko-Tagirova SG, Maltseva LA, Bychkov R, Kim MS, *et al.* A coupled-clock system drives the automaticity of hu-

- man sinoatrial nodal pacemaker cells. *Sci Signal* [Internet]. 2018 [citado 22 Jul 2020];11(534): eaap7608. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aap7608>
36. Hansen BJ, Csepe TA, Fedorov VV. Mechanisms of normal and dysfunctional sinoatrial nodal excitability and propagation. En: Zipes D, Jalife J, Stevenson W, editores. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 259-71.
37. Kalyanasundaram A, Li N, Hansen BJ, Zhao J, Fedorov VV. Canine and human sinoatrial node: differences and similarities in the structure, function, molecular profiles, and arrhythmia. *J Veter Cardiol*. 2019;22:2-19.
38. Bressan M, Henley T, Louie JD, Liu G, Christodoulou D, Bai X, *et al*. Dynamic cellular integration drives functional assembly of the heart's pacemaker complex. *Cell Rep*. 2018;23(8):2283-91.
39. Li N, Hansen BJ, Csepe TA, Zhao J, Ignozzi AJ, Sul LV, *et al*. Redundant and diverse intranodal pacemakers and conduction pathways protect the human sinoatrial node from failure. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [citado 22 Jul 2020];9(400): eaam5607. Disponible en: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam5607>