

*Alicia Mattiazzi,
Martin Vila Petroff*

Palabras clave

Acoplamiento excito-contráctil, contracción, relajación, retículo sarcoplasmático, miofibrillas, insuficiencia cardíaca.

Abreviaturas utilizadas

AC: Adenilato ciclasa
AEC: Acoplamiento excito-contráctil
AMPc: Adenosin mono fosfato cíclico
ATP: Adenosin trifosfato
CaMKII: cinasa dependiente de calcio y calmodulina de tipo II
Gs: Proteína G estimulatoria
ICa: Corriente de Ca²⁺
IC: Insuficiencia cardíaca
NCX: Intercambiador Na⁺/Ca²⁺
NKA: Bomba Na⁺/K⁺ATPasa
PA: Potencial de acción
PKA: Proteína cinasa A
PLN: Fosfolamban
RS: Retículo sarcoplasmático
RyR2: Receptor de rianodina
SERCA2: Sarcoplasmic (Endoplasmic) Reticulum Calcium ATPase, isoform 2
TnC: Troponina C
TnI: Troponina I
TnT: Troponina T
TnI: Troponina I
VDF: Volumen diastólico final
VS: Volumen sistólico

Síntesis Inicial

El miocito cardíaco puede acortarse y producir fuerza, posibilitando la generación del trabajo necesario para que el corazón impulse sangre por toda la economía del organismo. El proceso contráctil en el miocito se inicia con la despolarización a nivel del sarcolema y culmina con el deslizamiento de los miofilamentos encargados de generar la fuerza de contracción. Estos eventos, que conforman el acoplamiento excito-contráctil, son la base molecular de la fisiología del miocito y su alteración constituye el sustrato molecular primordial en la disfunción contráctil asociada con la insuficiencia cardíaca. El miocito cuenta con mecanismos especialmente adaptados para la regulación cíclica del Ca²⁺ (actor principal del acoplamiento excito-contráctil) y adecuar la función cardíaca a la cambiante demanda metabólica de los tejidos. En este capítulo examinaremos los mecanismos fundamentales del acoplamiento excito-contráctil, su regulación y algunas de sus alteraciones en la patología cardíaca.

INTRODUCCIÓN

El miocardio es un tejido altamente organizado, compuesto por diferentes tipos celulares que incluyen células de músculo

liso, fibroblastos y miocitos cardíacos. El miocito es la célula contráctil del corazón. Aunque la relación entre las propiedades biomecánicas del miocito y el comportamiento de la cámara cardíaca es compleja, es indudable que la función de

bomba del corazón está principalmente determinada por las dos propiedades para las que el miocito se encuentra especialmente diseñado: producir fuerza y acortarse. Con esto in mente, nos enfocaremos en la descripción de los mecanismos a través de los cuales el miocito lleva a cabo el proceso contráctil y sus regulaciones fisiológicas más importantes. Se ejemplificarán, además, algunas alteraciones de estos procesos que constituyen la base molecular del corazón insuficiente.

EL ACOPLAMIENTO ÉXCITO-CONTRÁCTIL

La contracción de cada miocito es consecuencia de un conjunto de fenómenos que comienzan con la despolarización de la membrana celular o sarcolema (PA) y culmina a nivel de los miofilamentos, con la contracción. Este proceso, que tiene como nexa y principal protagonista al ión Ca^{2+} , se denomina AEC (fig. 37-1A). Luego del estímulo, la membrana celular se despolariza por la entrada de Na^+ a través de los canales rápidos de Na^+ . A partir de los -40 mV, la apertura de los canales lentos de Ca^{2+} de tipo L, permite la entrada de Ca^{2+} a la célula (ICa) y configura el plateau o meseta del PA. La ICa libera una mayor cantidad de Ca^{2+} del RS, a través de sus canales de Ca^{2+} o RyR2, (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}), proveyendo así el Ca^{2+} necesario para la contracción. La liberación de varios miles de “cuantos” o chispas (sparks)

de Ca^{2+} a través de los RyR2, sincronizada por la ICa, se suma temporal y espacialmente, dando lugar a un aumento transitorio y global del Ca^{2+} citosólico (transitorio de Ca^{2+}).¹ El Ca^{2+} aumentado en el citosol se une a la TnC, lo que permite la interacción de las dos proteínas contráctiles fundamentales (actina y miosina) y se produce la contracción. Finalmente, el Ca^{2+} es recapturado fundamentalmente por la Ca^{2+} -ATPasa del RS (70% en el hombre) y, en menor proporción, es extruido por el NCX trabajando en su modo directo (28%). El pequeño porcentaje restante es removido por la Ca^{2+} -ATPasa del sarcolema y por las mitocondrias.² La remoción del Ca^{2+} citosólico promueve la relajación.

La actividad de la Ca^{2+} -ATPasa o bomba de Ca^{2+} del RS, denominada SERCA2, está regulada por la PLN, una proteína que, en su estado desfosforilado, inhibe a la SERCA2 (fig 37-1A). La fosforilación de la PLN libera la inhibición que ejerce la PLN sobre la SERCA2, lo que aumenta la afinidad de esta bomba por el Ca^{2+} y, como consecuencia, la recaptura de Ca^{2+} hacia el interior del RS.

El NCX es un transportador electrogénico, por lo que la dirección con la que funciona instante a instante durante el ciclo cardíaco depende del potencial de membrana y de las concentraciones de Na^+ y Ca^{2+} a ambos lados de esta. En condiciones normales, su función principal es la de extruir de la célula 1 ión Ca^{2+} , intercambiándolo por 3 Na^+

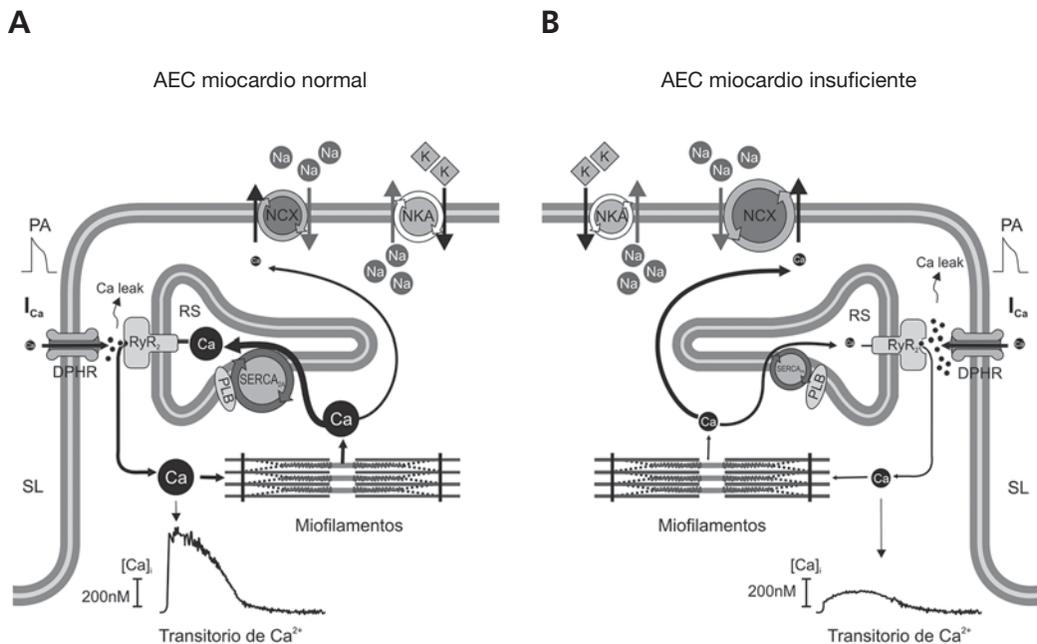


Figura 37-1. A. Esquema del acoplamiento excito-contráctil. La entrada de Ca^{2+} por los canales L (receptor de dihidropiridinas, DPHR) del sarcolema (SL) produce la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (RS) a través del canal de liberación de Ca^{2+} (receptor de rianodina, RyR2). El Ca^{2+} liberado se une a la troponina C de los miofilamentos y produce la contracción. Durante la relajación, parte del Ca^{2+} es extruido de la célula por el intercambiador Na^+/Ca^{2+} (NCX), pero la mayor parte es recapturado por el RS a través de la Ca^{2+} -ATPasa del RS (SERCA2). Esta enzima está regulada por el estado de fosforilación de la fosfolamban (PLN). En diástole ocurre una pequeña pérdida de Ca^{2+} por los RyR2 (Ca^{2+} leak). **B.** Principales alteraciones del AEC en la insuficiencia cardíaca (IC). En la IC hay una disminución del transitorio de Ca^{2+} intracelular, cuyas causas posibles son las siguientes: 1. Una menor expresión de la SERCA2a; 2. Una mayor expresión del NCX; 3. Un aumento de la pérdida de Ca^{2+} en diástole a través de los RyR2. En conjunto, estos 3 factores contribuirían a disminuir la carga del RS en el miocardio insuficiente. Se describe, además, una disminución de la expresión de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa (NKA), que podría colaborar a la alteración del manejo del Ca^{2+} , perjudicando fundamentalmente la función diastólica (véase texto). En A y B, la diferencia en el grosor de las flechas y el tamaño de los círculos que representan a los iones Ca^{2+} indican las diferentes cantidades de Ca^{2+} en movimiento.

(modo directo). El NCX también puede funcionar en modo revertido, al introducir Ca^{2+} a la célula y extruir Na^+ .² Esto ocurriría por un muy breve período, en el pico de la despolarización y en condiciones especiales, como por ejemplo, de alto Na^+ intracelular (Na_i^+).²

Ambos sistemas (SERCA2 y NCX) compiten por el Ca^{2+} citosólico. Si la actividad de la SERCA2 aumenta, la velocidad de secuestro de Ca^{2+} aumentará y el Ca^{2+} secuestrado por el RS aumentará en relación al que se extruye fuera de la célula. Esto provocará no solo un aumento de la velocidad de relajación, sino también de la carga del RS y, por lo tanto, del Ca^{2+} liberado y la fuerza generada en la contracción siguiente.³

En el miocito, la regulación del manejo del Ca^{2+} intracelular está además íntimamente ligada a la homeostasis del Na_i^+ , a través de su impacto sobre la actividad del NCX. La homeostasis del Na_i^+ es mantenida por la NKA, que extruye activamente 3 iones Na^+ en intercambio por 2 K^+ . El rol fundamental de la NKA en el AEC se pone de manifiesto en el efecto inotrópico positivo que producen los digitálicos al inhibirla. La inhibición de la NKA aumenta el Na_i^+ . Este aumento produce un aumento del Ca^{2+} intracelular (y de la contractilidad), a través del enlentecimiento del modo directo del NCX.²

La disminución de la contractilidad que ocurre en la IC tiene un origen principal a nivel celular y ocurre en gran parte de los casos por una disminución del transitorio de Ca^{2+} producida por una menor carga de Ca^{2+} del RS y una menor liberación de Ca^{2+} por los RyR2. Se describen tres mecanismos principales, no mutuamente excluyentes, que explican la disminución de la carga de Ca^{2+} del RS en la IC:

- Una disminución en la expresión de la SERCA2
- Un aumento en la expresión del NCX
- Una pérdida de Ca^{2+} por los RyR2 fosforilados (fig. 37-1B).

En la IC se ha descrito, además, una disminución en la expresión y la función de la NKA.⁴ Si el aumento de Na_i^+ es importante, el Ca^{2+} intracelular aumenta no solo a través del modo directo del NCX, sino también del modo revertido,

limita la disfunción sistólica (similar a la acción de los digitálicos), pero enlentece la relajación y puede contribuir a la disfunción diastólica⁵ (fig. 37-1B).

EL MECANISMO MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓN

La contracción del miocito ocurre a nivel de las miofibrillas, que son diferenciaciones celulares adaptadas específicamente a la función contráctil. Las miofibrillas están constituidas por la repetición en serie, a lo largo de esta, del sarcómero, que es la unidad contráctil del miocito. Cada sarcómero está limitado por dos discos Z y clásicamente se describe constituido por filamentos gruesos y finos, interdigitados entre sí (fig. 37-1 y 37-2A). Los filamentos gruesos ocupan el centro del sarcómero y están compuestos fundamentalmente por miosina. Las “colas” de las moléculas de miosina forman el cuerpo del filamento grueso, en tanto que las “cabezas” hacen protrusión hacia afuera del filamento y constituyen los puentes cruzados (fig. 37-2). Los puentes cruzados (“motores” de la miosina) interactúan con la actina, principal componente de los filamentos finos, y usando la energía química derivada de la hidrólisis del ATP, “tiran” de los filamentos finos, lo que provoca el deslizamiento de éstos sobre los gruesos y, por lo tanto, el acortamiento del sarcómero (fig. 37-2). La actina del filamento fino es una proteína globular que forma cadenas que se enroscan entre sí y constituyen el cuerpo del filamento. Los filamentos finos están formados, además, por proteínas regulatorias que constituyen el complejo tropomiosina-troponina. La tropomiosina se extiende en el hueco que forman las dos cadenas de actina. La troponina es un heterotrímero, formado por la troponina I, cuya función es la de inhibir la interacción actina-miosina, la TnT, que une la troponina a la tropomiosina y la TnC, con capacidad para unirse al Ca^{2+} . Cuando el Ca^{2+} aumenta en el citosol, esta unión provoca un cambio conformacional del complejo troponina-tropomiosina, que rota y deja libre el sitio de la actina que interactúa con la miosina, permitiendo la unión de ambas y, por lo tanto, la contracción. La parte superior de la figura 37-2 representa la estructura del sarcómero en diástole

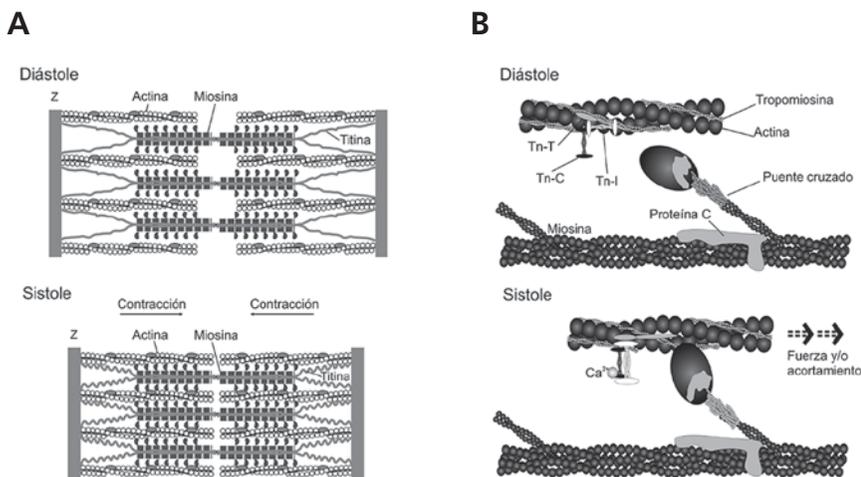


Figura 37-2. El sarcómero y el mecanismo de la contracción del miocito. **A.** Esquema de la disposición de las principales proteínas del sarcómero que intervienen en la contracción, en diástole y sistole. **B.** Esquema amplificado de las proteínas contráctiles y regulatorias en diástole y sistole.

tole. Los puentes cruzados están bloqueados para interactuar con la actina o en un estado de unión-desunión débil, de no generación de fuerza.⁶ En sístole, el aumento del Ca^{2+} permite la fuerte interacción actina-miosina a través de los puentes cruzados, asociada a generación de acortamiento y/o fuerza y alta velocidad de hidrólisis de ATP.

Existe, además, en el sarcómero un tercer filamento, el filamento de titina (fig. 37-2A). Este filamento está formado por un solo polipéptido gigante, que se extiende desde la banda Z hasta la M, en la región central del sarcómero, y constituye un filamento continuo a lo largo de la miofibrilla. La titina funciona como un resorte molecular y es fundamental en el ensamblaje del sarcómero, la generación de la tensión pasiva de los cardiomiocitos y el estrés diastólico del ventrículo.⁷ El sarcómero posee muchas otras proteínas además de las mencionadas, que no son presentadas por razones de claridad, pero que revelan una gran complejidad en su regulación, e incluyen, entre otras, a la proteína C de unión a la miosina, la obscurina y ankirina, que anclan el sarcómero a la membrana del RS y/o al sarcolema o el complejo proteico del disco Z, que acopla fuerzas mecánicas a cascadas de señales intracelulares a través de proteínas cinasas y fosfatasa.

CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA: Ca^{2+} VS. RESPUESTA AL Ca^{2+} DE LAS PROTEÍNAS CONTRÁCTILES

Las modificaciones en la contractilidad pueden ocurrir por dos mecanismos diferentes:

- A. Una modificación en el transitorio de Ca^{2+} (la contractilidad aumenta o disminuye porque aumenta o disminuye el transitorio de Ca^{2+} , fig. 37-3A);
- B. Una modificación en la respuesta de los miofilamentos al Ca^{2+} (fig. 37-3B). Esta tiene, a su vez, dos potenciales componentes:
 - 1) *Sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+}* : un aumento de la sensibilidad significa que para un dado Ca^{2+} intracelular, los miofilamentos son capaces de producir mayor fuerza o acortamiento. Una disminución significa lo opuesto.
 - 2) *Respuesta máxima de los miofilamentos*: indica la fuerza máxima desarrollada por las proteínas contráctiles a niveles saturantes de Ca^{2+} . Alguno o los dos mecanismos mencionados están involucrados en el aumento o disminución de la contractilidad, que producen inter-

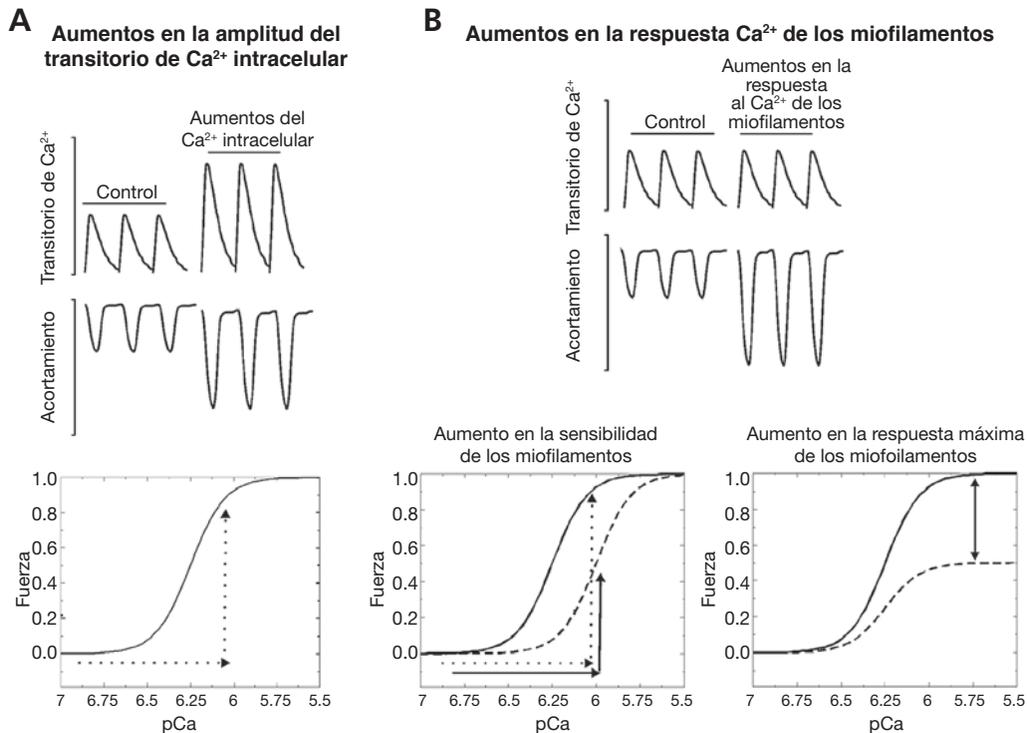


Figura 37-3. Representación esquemática de los dos mecanismos básicos por los cuales puede aumentar la contractilidad. **A.** Aumento en la amplitud del transitorio de Ca^{2+} intracelular. El acortamiento del miocito aumenta por un aumento del transitorio de Ca^{2+} . El recuadro de abajo muestra la relación fuerza-p Ca^{2+} , en la que se puede observar que un aumento del Ca^{2+} citosólico conduce a un aumento del Ca^{2+} que se une a la troponina C, lo que resulta en un aumento en la fuerza desarrollada por los miofilamentos (línea punteada). **B.** Aumento en la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos. El aumento del acortamiento del miocito se produce sin aumentos del transitorio de Ca^{2+} . Los recuadros de abajo representan un aumento en la sensibilidad al Ca^{2+} [para una dada concentración de Ca^{2+} intracelular submáxima (líneas punteada y sólida horizontales), hay mayor producción de fuerza (línea punteada vertical)] y un aumento en la respuesta máxima [para una dada ocupación de Ca^{2+} en la troponina C ocurre un aumento en la respuesta de los miofilamentos, resultando en un aumento de la fuerza máxima desarrollada (flechas sólidas verticales)]. p Ca^{2+} es una manera de expresar pequeñas concentraciones de Ca^{2+} e indica el logaritmo negativo de la concentración de Ca^{2+} intracelular.

venciones inotrópicas positivas (ley de Frank-Starling del corazón, glucósidos cardiotónicos, aumento de la frecuencia cardíaca, estimulación β -adrenérgica) o negativas (antagonistas cálcicos).

La disminución de la contractilidad en la IC se asocia fundamentalmente con una disminución del transitorio de Ca^{2+} . Sin embargo, en distintos modelos de IC pueden ocurrir alteraciones sarcoméricas que van desde una alteración en la expresión de isoformas proteicas hasta cambios postraslacionales, tales como proteólisis y fosforilación. En algunos modelos de IC se ha descrito una disminución en la respuesta al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles predominante cuantitativamente respecto a las alteraciones en el manejo del Ca^{2+} .⁸ En otros modelos, sin embargo, se describen aumentos en la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas, que contribuirían a paliar la insuficiencia sistólica, pero favorecerían un enlentecimiento en la relajación (el Ca^{2+} se desprende menos fácilmente de la TnC) y la disfunción diastólica. Las alteraciones en la titina han sido también vinculadas con la IC diastólica.⁷

LA REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA CONTRACCIÓN

Relación fuerza-longitud o mecanismo de Frank-Starling

El mecanismo de Frank-Starling describe la interrelación entre el VDF y el VS, donde un aumento del VDF conduce a un aumento del VS, conformando así un sistema de regulación intrínseco del corazón que opera latido a latido para modificar la contractilidad miocárdica ante un aumento del retorno venoso. El principal mecanismo subcelular responsable de este fenómeno es un aumento en la respuesta al Ca^{2+} de los miofilamentos (primera fase del mecanismo de Frank-Starling). El mecanismo íntimo responsable de ese aumento no ha sido completamente dilucidado. Uno de los mecanismos propuestos es que el estiramiento del sarcómero mejora la superposición de los filamentos finos y gruesos, lo que aumenta el número de puentes cruzados que se pueden formar a un dado Ca^{2+} intracelular. Este mecanismo, sin embargo, no explica adecuadamente lo que ocurre en el músculo cardíaco.⁹ Una explicación más aceptada es que la disminución en el espacio lateral que separa la miosina de la actina, que ocurre al aumentar la longitud del sarcómero, resultaría en un aumento en la probabilidad de formación de puentes cruzados capaces de generar fuerza.¹⁰ La segunda fase del mecanismo de Frank-Starling consiste en un aumento más lento de la contractilidad que representa aproximadamente el 20% del total, debido a un aumento en la entrada de Ca^{2+} ¹¹ (fig. 37-4A).

Relación fuerza-frecuencia o fenómeno de la escalera

El aumento de contractilidad que ocurre en respuesta al aumento de la frecuencia cardíaca (fenómeno de la escalera positiva, fig. 37-4B) constituye uno de los mecanismos más

importantes para ajustar la función cardíaca a la demanda metabólica. De hecho, en sujetos normales, el 40% del aumento del volumen minuto que se produce con el ejercicio depende de la escalera positiva.¹² El efecto inotrópico positivo producido por el aumento de la frecuencia se debe a una mayor amplitud del transitorio de Ca^{2+} , como consecuencia de un aumento en el contenido de Ca^{2+} por el RS.¹² Este aumento se debería a lo siguiente:

- 1) Una mayor entrada de Ca^{2+} por los canales de Ca^{2+} de tipo L, como resultado del aumento del número de despolarizaciones por unidad de tiempo.¹²
- 2) Una disminución en la extrusión de Ca^{2+} debido al enlentecimiento del funcionamiento del NCX en su modo directo (como resultado del aumento del Na^+ producido por el mayor número de despolarizaciones por unidad de tiempo) y al menor tiempo disponible para que el NCX extruya Ca^{2+} como consecuencia de la disminución del intervalo diastólico que se produce con el aumento de frecuencia.^{1,13}

Estudios recientes sugieren que el efecto inotrópico positivo del aumento de frecuencia también sería mediado por un aumento en la fosforilación dependiente de CaMKII del RyR2 (y, en consecuencia, un aumento en su probabilidad de apertura y una mayor liberación de Ca^{2+} en cada latido)¹⁴ y de PLN (y, en consecuencia, un aumento en el contenido y liberación de Ca^{2+} del RS).¹⁵

En el corazón insuficiente, la relación fuerza-frecuencia está ausente o es negativa. Esta disminución en la respuesta inotrópica ante un aumento en la frecuencia cardíaca contribuye a que el corazón insuficiente no pueda suplir los mínimos requerimientos metabólicos del ejercicio moderado.¹⁶

Estimulación β adrenérgica

El sistema nervioso simpático es un regulador crítico de la función cardíaca, responsable de la habilidad del corazón para responder a estrés o daño. La estimulación β -adrenérgica induce efectos inotrópicos y lusitrópicos positivos (respuesta de lucha y huida), que constituyen el mecanismo más efectivo para aumentar en forma aguda el volumen minuto cardíaco.

En respuesta al estrés, las catecolaminas se fijan a los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 , de los cuales los β_1 son el 75-80% del total. Los agonistas β_1 inician una cascada de señales que comienza con la fijación del agonista al receptor y activación de la Gs acoplada al receptor. La activación de Gs estimula a la enzima AC y causa la producción de AMPc y activación de la PKA. La PKA fosforila distintos sustratos intracelulares, tales como los canales de Ca^{2+} de tipo L, la PLN, el RyR2, y la TnI.

La fosforilación PKA-dependiente de los canales L provoca un aumento en la corriente de Ca^{2+} y el flujo de Ca^{2+} a la célula durante cada despolarización.¹⁷ La fosforilación de PLN es el mecanismo principal responsable de los efectos relajante e inotrópico positivo de los agonistas β -adrenérgicos¹⁸ y ocurre

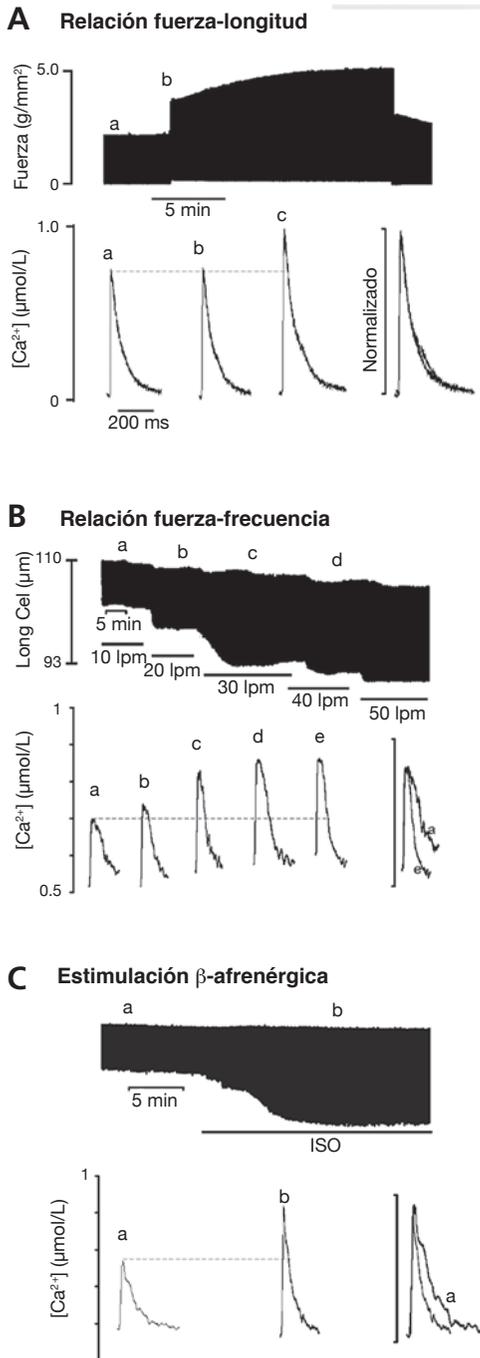


Figura 37-4. Regulación Fisiológica de la contractilidad. **A.** Relación fuerza-longitud o Ley de Starling del corazón. Registro continuo de la fuerza desarrollada por un músculo papilar sometido a estiramiento, mostrando que el aumento de su longitud aumenta la contractilidad en dos fases, una rápida (pasaje de a a b), por un aumento en la respuesta al Ca²⁺ de las proteínas contráctiles y una lenta (b a c), por un aumento de la entrada de Ca²⁺ extracelular. Los registros inferiores, cortesía de Pérez, N.G. y colaboradores, muestran que la primera fase no se asocia con un aumento en el transitorio de Ca²⁺, en cambio, la segunda sí. Los registros normalizados muestran que el aumento del transitorio de Ca²⁺ producido por el aumento de la longitud del músculo no se asocia con un cambio en la velocidad de caída de este. **B.** Relación fuerza-frecuencia. Típico registro continuo de contracción a las frecuencias de estimulación indicadas en la figura (lpm: latidos por minuto), en miocitos aislados de gato. Debajo se observan los trazos individuales del transitorio de Ca²⁺ a los momentos indicados por las letras a-e en el registro continuo. El aumento de la frecuencia de estimulación de 10 a 50 lpm resulta en un incremento paralelo de la amplitud tanto de contracción como del transitorio de Ca²⁺. Los registros normalizados muestran que el aumento del transitorio de Ca²⁺ se acompaña con un aumento en la velocidad de caída de este, responsable del típico efecto relajante asociado con el aumento en la frecuencia de estimulación. **C.** Estimulación β-adrenérgica. Típico registro continuo del efecto del agonista β-adrenérgico isoproterenol (250 nM) (ISO) sobre la contractilidad y el transitorio de Ca²⁺ en un miocito aislado de rata. La administración de isoproterenol resulta en un incremento paralelo de la amplitud tanto de la contracción como del transitorio de Ca²⁺. Los registros normalizados muestran que el aumento del transitorio de Ca²⁺ se asocia con un aumento en la velocidad de caída del mismo, responsable del efecto relajante de los agonistas β-adrenérgicos.

en el sitio Ser¹⁶ (por PKA) y en Thr¹⁷ (por CaMKII). La activación de CaMKII se produciría secundariamente al aumento del Ca²⁺ intracelular producido por PKA.¹⁸ La fosforilación de PLN libera a la SERCA2a de la inhibición que produce la PLN, lo que genera un aumento del secuestro (mayor relajación) y del contenido y liberación de Ca²⁺ del RS (mayor contractilidad) (fig. 37-4C). Los canales de RyR2 también se fosforilan por estimulación β-adrenérgica. Esta fosforilación ocurre, como en el caso de la PLN, por PKA y CaMKII.¹⁹ Aunque los efectos de la fosforilación del canal de RyR2 son altamente controvertidos,^{19,20} existe escepticismo acerca del posible rol que pueda ejercer la fosforilación del sitio Ser2808

por PKA sobre la apertura del canal en diástole o durante la estimulación β-adrenérgica.^{19,20} Por otra parte, estudios recientes indicarían que la fosforilación de RyR2 por CaMKII en Ser 2814 activa la probabilidad de apertura del canal en diástole y durante el AEC.^{19,20}

La fosforilación de la TnI disminuye la sensibilidad al Ca²⁺ de los miofilamentos,²¹ y facilita así el desprendimiento Ca²⁺ de la TnC y contribuye al efecto relajante de la estimulación β-adrenérgica.

Esta síntesis de la fisiología del miocito muestra que esta es compleja y está finamente regulada. Indica, además, que las alteraciones en la función y regulación de los compo-

nentes del AEC contribuyen de manera fundamental a la disfunción contráctil de patologías tales como la IC, y se constituyen en blancos terapéuticos fundamentales en la enfermedad cardíaca.

Bibliografía sugerida

1. Guatimosin, S.; Dilly, K. y col. Local Ca^{2+} signaling and EC coupling in heart: Ca^{2+} sparks and the regulation of the $[\text{Ca}^{2+}]_i$ transient. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34:941-50.
2. Bers, D.M. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. 2nd edition. Kluwer Academic Publishers, 2001; p. 268-270.
3. Frank, K. y Kranias, E.G. Phospholamban and cardiac contractility. *Ann Med* 2000; 32:572-578.
4. Schwinger, R.H.; Wang, J. y col. Reduced sodium pump $\alpha 1$, $\alpha 3$, and $\beta 1$ -isoform protein levels and Na^+ , K^+ -ATPase activity but unchanged Na^+ - Ca^{2+} exchanger protein levels in human heart failure. *Circulation* 1999; 99:2105-2112.
5. Weber, C.R.; Piacentino III, V.; Houser, S.R. y Bers, D.M. Dynamic Regulation of Sodium/Calcium Exchange Function in Human Heart Failure. *Circulation* 2003; 108:2224-2229.
6. Solaro, R.J. Sarcomere control mechanisms and the dynamics of the cardiac cycle. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010:105648
7. Le Winter & Granzier, Cardiac Titin: A Multifunctional Giant. *Circulation* 2010; 121:2137-2145.
8. Perez, N.G.; Hashimoto, K. y col. Origin of contractile dysfunction in heart failure: calcium cycling versus myofilaments. *Circulation* 1999; 99:1077-1083
9. Solaro, R.J. Mechanisms of the Frank-Starling Law of the Heart: The Beat Goes On. *Biophys J* 2007; 93 4095-4096.
10. Fuchs, F. y Wang, Y.P. Sarcomere length versus interfilament spacing as determinants of cardiac myofilament Ca^{2+} sensitivity and Ca^{2+} binding. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28:1375-1383.
11. Cingolani, H.E.; Pérez, N.G. y Camilión de Hurtado, M.C. An autocrine/paracrine mechanism triggered by myocardial stretch induces changes in contractility. *News Physiol Sci*. 2001, 16:88-91.
12. Palomeque, J.; Vila Petroff, M.G. y Mattiazzi, A. Pacing staircase phenomenon in the heart: from Bodwitch to the XXI century. *Heart Lung Circ* 2004; 13:410-420.
13. Vila Petroff, M.G.; Palomeque, J. y Mattiazzi, A. Na^+ / Ca^{2+} exchange function underlying contraction frequency inotropy in the cat myocardium. *J Physiol* 2003; 550:801-817.
14. Kushnir, A.; Shan, J. y col. Role of CaMKII δ phosphorylation of the cardiac ryanodine receptor in the force frequency relationship and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:10274-10279.
15. Wu, Y.; Luczak, E.D. y col. CaMKII effects on inotropic but not lusitropic force frequency responses require phospholamban. *J Mol Cell Cardiol*. 2012, In press.
16. Mulieri, L.A.; Hasenfuss, G. y col. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992, 84: 589-613.
17. Tsien, R.W.; Bean, B.O. y col. Mechanisms of calcium channel modulation by β -adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. *J Mol Cell Cardiol* 1986, 18:691-710.
18. Mattiazzi, A.; Mundina-Weilenmann, C. y col. Role of phospholamban phosphorylation on Thr17 in cardiac physiological and pathological conditions. *Cardiovasc Res* 2005, 68:366-375.
19. Ferrero, P.; Said, M. y col. Ca^{2+} /calmodulin kinase II increases ryanodine binding and Ca^{2+} -induced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release kinetics during beta-adrenergic stimulation. *J Mol Cell Cardiol* 2007, 43:281-291.
20. Bers, D.M. Ryanodine Receptor S2808 Phosphorylation in Heart Failure: Smoking Gun or Red Herring. *Circ Res* 2012, 110:796-799.
21. Okazaki, O.; Suda, N. y col. Modulation of Ca^{2+} transients and contractile properties by β adrenoceptor stimulation in ferret ventricular myocytes. *J Physiol*. 1990, 423:221-40.