



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
FACULTAD DE CIENCIAS

ALTERNANCIAS DISCORDANTES EN TIRAS DE TEJIDO CARDIACO
ISQUÉMICO

Tesis
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:
YUNUEN ALEJANDRA CERVANTES ESPINOSA

TUTOR PRINCIPAL

DR. JORGE HUMBERTO ARCE RINCÓN
FACULTAD DE CIENCIAS-UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. CLAUDIA LERMA GONZÁLEZ,
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

DR. CARLOS VILLARREAL LUJÁN
INSTITUTO DE FÍSICA-UNAM

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Abreviaturas

[K⁺]_o concentración de potasio extracelular

AC alternancias concordantes

AD alternancias discordantes

DPA duración del potencial de acción

ECG electrocardiograma

ID intervalo diastólico

MTWA alternancias en la onda T a nivel de microvoltios

PA potencial de acción

T periodo de estimulación

TWA alternancias en la onda T

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Funcionamiento del corazón	3
1.3. Potencial de acción cardiaco	4
1.4. Electrocardiograma (ECG)	9
1.5. Arritmias Isquémicas	10
1.6. Alternancias Discordantes	13
1.7. Objetivo	15
2. Métodos	17
2.1. Simulaciones	17
2.2. Modelo de Luo-Rudy	19
2.3. Modelo de cable	22
2.4. Integración numérica	23
3. Resultados	25
3.1. Simulaciones en un punto	25
3.1.1. Efecto de la isquemia	26
3.1.2. Efecto de la frecuencia de estimulación	27
3.2. Simulaciones en una tira	29
3.2.1. Tira sana	29
3.2.1.1. Efecto del periodo de estimulación	31
3.2.2. Tiras isquémicas	33
3.2.2.1. Tira de 10 cm	35

ÍNDICE GENERAL

3.2.2.2.	Tira de 8 cm	49
3.2.2.3.	Tira de 6 cm	51
3.2.2.4.	Tira de 4 cm	53
4.	Discusión	55
4.1.	Formación de las alternancias discordantes	55
4.2.	Bloqueo en la propagación	64
4.3.	Múltiples nodos	68
5.	Conclusiones	71
	Bibliografía	72

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

La principal causa de muerte en el mundo son las enfermedades isquémicas del corazón según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. En México, de acuerdo a los datos del INEGI [2], en el 2013 las enfermedades del corazón fueron la principal causa de muerte (18.5%), de estas defunciones el 68.2% se debieron a enfermedades isquémicas del corazón. En total los fallecimientos por enfermedades isquémicas del corazón representaron el 12.6% del total de decesos en 2013. En las figuras 1.1 y 1.2 se muestran las principales causas de muerte a nivel mundial en 2012 y a nivel nacional en 2013 respectivamente.

La isquemia ocurre cuando se restringe el flujo sanguíneo y por lo tanto se reduce el oxígeno en alguna parte del cuerpo. En el caso del corazón, cuando hay un bloqueo total o parcial en las arterias el flujo de oxígeno disminuye. Esta cardiopatía, conocida como enfermedad isquémica del corazón, puede conllevar a un ataque cardíaco [3, 4].

Es por esto que es importante entender la cardiopatía isquémica y sus probables evoluciones en el corazón. En esta tesis se estudia computacionalmente el surgimiento de alternancias en la duración del potencial de acción (DPA) cardíaco durante condiciones de isquemia. Para esto se emplean herramientas de dinámica no lineal,

1. INTRODUCCIÓN

las cuales son utilizadas en la medicina [5] y en particular en arritmias cardiacas [6].

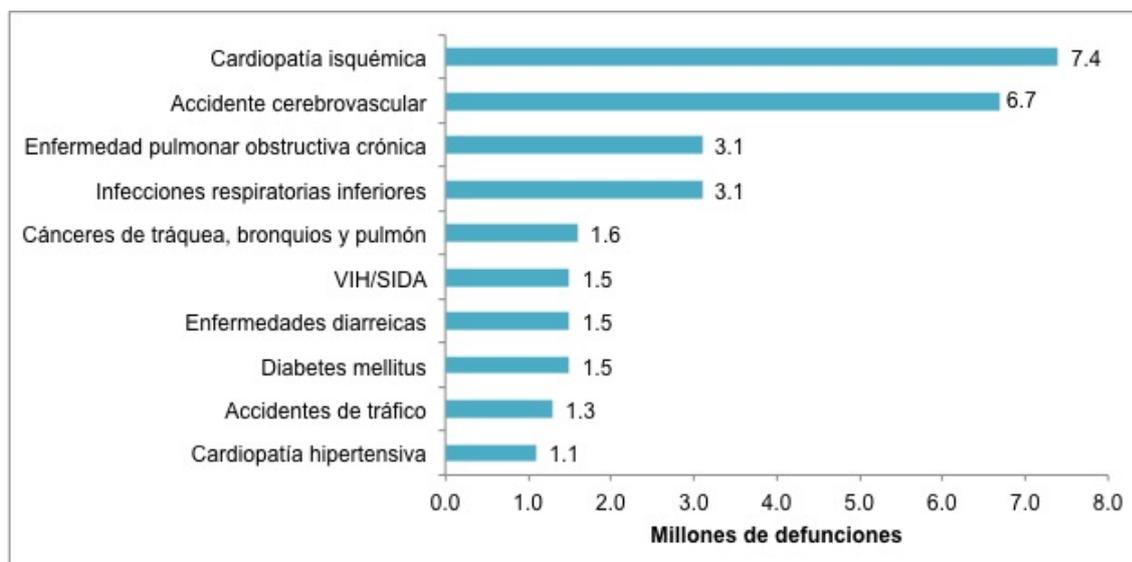


Figura 1.1: Principales causas de muerte en el mundo en 2012

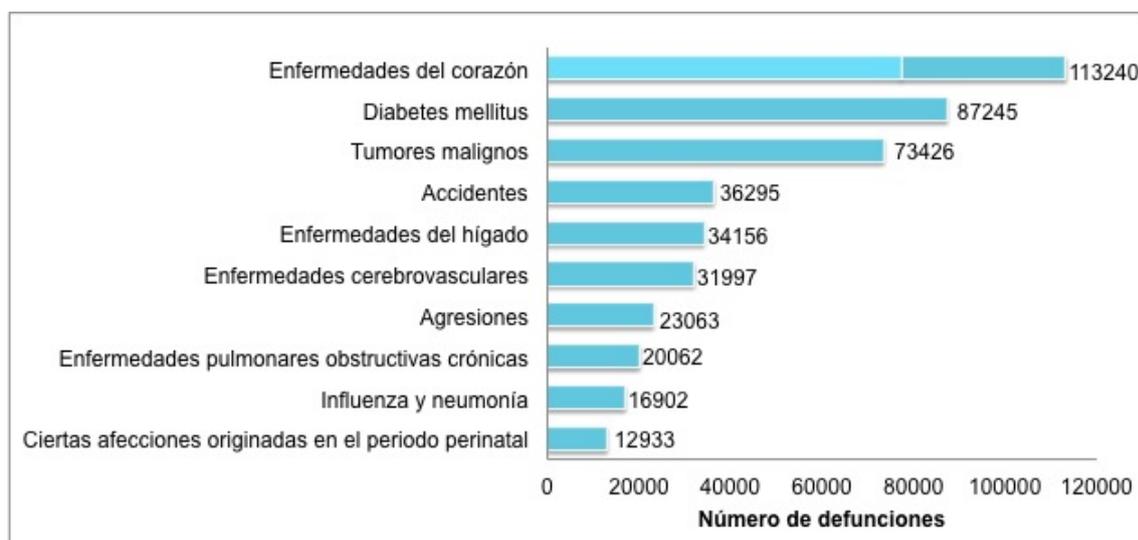


Figura 1.2: Principales causas de muerte en México en 2013. La contribución de las enfermedades isquémicas del corazón se indican en azul claro.

1.2. Funcionamiento del corazón

El corazón es el principal órgano del aparato circulatorio. Es una bomba rítmica que mantiene la circulación de la sangre por todo el cuerpo. Cualquier interrupción en su funcionamiento por más de unos minutos lleva a un colapso circulatorio y a la muerte. La propagación de la onda eléctrica en el tejido cardiaco excitable es el primer paso de una cascada de eventos que originan la contracción del músculo cardiaco. Conforme las ondas eléctricas se propagan a través del tejido cardiaco, activan la contracción de las células musculares. El bombeo rítmico del corazón se produce por una contracción casi simultánea en las dos aurículas, en la cual se bombea la sangre a los dos ventrículos que a su vez expulsan la sangre para que circule por el cuerpo. Las dos contracciones provienen de ondas de actividad eléctrica, que se propagan por las aurículas y poco tiempo después por los ventrículos.

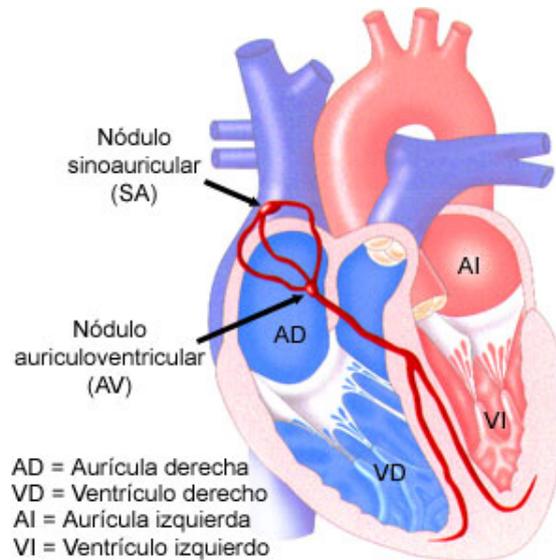


Figura 1.3: Anatomía del corazón, se muestra la división en aurículas y ventrículos. Se representa el impulso eléctrico originado en el nodo sinoauricular que posteriormente viaja por ambas aurículas hasta llegar al nodo auriculoventricular, finalmente se propaga por los ventrículos a través del haz de his y de las fibras de Purkinje. [7].

La secuencia de una excitación ordinaria empieza en el nodo sinoauricular, éste es un grupo de células activas que yacen en la pared de la aurícula derecha y son el marcapasos del corazón, después la onda de activación viaja por las aurículas hasta

1. INTRODUCCIÓN

llegar al nodo auriculoventricular. De ahí, la propagación continua, primero, por el haz de His y luego por las fibras de Purkinje, que son fibras de conducción rápida, finalmente llega a los ventrículos y provoca la contracción que libera la sangre para circular por los pulmones y el resto del cuerpo. La anatomía del corazón y la trayectoria de la propagación eléctrica se muestra en la figura 1.3.

En caso de que hubiera una perturbación en la excitación normal, la capacidad de contracción cardíaca se reduciría substancialmente. Las distintas perturbaciones y los patrones de propagación implicados se conocen como arritmias cardíacas. Existe una gran variedad de arritmias cardíacas desde los ritmos relativamente benignos como la taquicardia supraventricular hasta los letales como la taquicardia ventricular o la fibrilación. La taquicardia ventricular provoca una activación en el corazón excesivamente rápida causando que las contracciones se acorten y los ventrículos no se llenen correctamente, lo cual resulta en una reducción fatal del flujo de sangre bombeada. Durante la fibrilación, la propagación eléctrica es inestable, provocando contracciones sin coordinación que pueden desencadenar una caída mortal de la presión sanguínea.

1.3. Potencial de acción cardíaco

El potencial de acción (PA) cardíaco es la onda de actividad eléctrica que se propaga por el músculo cardíaco, y es el responsable del latido cardíaco. La forma del PA no es uniforme, varía según la región del corazón, la edad y la especie. En la figura 1.4 se muestran los potenciales de acción de distintas zonas del corazón humano. En esta tesis, únicamente se estudia el potencial de acción del músculo ventricular.

El potencial de reposo de la membrana es esencial para el funcionamiento normal del corazón, y se mantiene gracias a una distribución desigual de iones a través de la membrana celular [9].

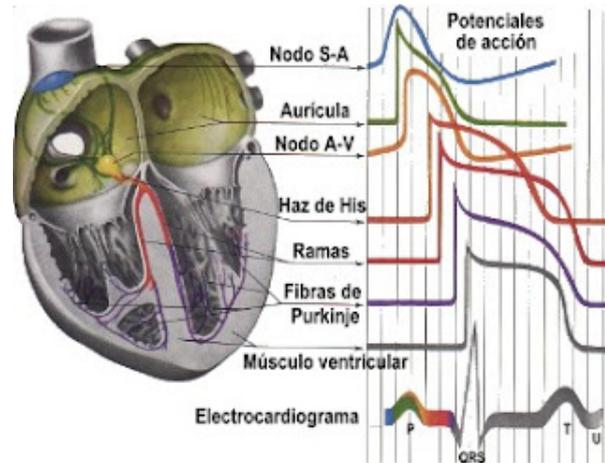


Figura 1.4: Potencial de acción en distintas regiones del corazón humano, de la referencia [8]. La tesis se enfoca en el estudio del PA del músculo ventricular mostrado en gris a la derecha en la parte inferior.

La membrana celular es la frontera entre la célula y el medio externo. La membrana está formada por una bicapa lipídica, las moléculas que la constituyen tienen cabeza hidrofílica y cola hidrofóbica. También, tiene poros o canales que permiten el paso a moléculas específicas. Una de sus características es la permeabilidad selectiva, es decir, permite el paso a algunos iones y restringe el paso a otros. De esta forma, regula el flujo entre los iones del interior y del exterior de la membrana [10].

En condiciones de reposo, la membrana celular de los cardiomiocitos está polarizada, el potencial en el interior de la célula es negativo con respecto al exterior, por definición el potencial en el exterior es nulo [11]. Los medios intra y extracelular consisten principalmente de una solución acuosa salina de NaCl y KCl que se disocia en iones de Na^+ , K^+ y Cl^- . La concentración de iones de potasio K^+ en el interior de la célula es mayor que la concentración en el exterior, mientras que el sodio Na^+ es menor en el interior. En el cuadro 1.1 se tabulan las concentraciones extra e intracelulares de los iones. La diferencia en las concentraciones de iones se mantiene gracias a las bombas de sodio-potasio que intercambian sodio interno por potasio externo, de esta forma el sodio se concentra afuera y el potasio adentro.

1. INTRODUCCIÓN

Ion	Fluido intracelular [mM]	Fluido extracelular [mM]	Potencial de equilibrio [mV]
Na ⁺	10	140	70
Ca ²⁺	0.00012	1.8	128
K ⁺	145	5.4	-88
Cl ⁻	20	123	-49

Cuadro 1.1: Concentración iónica aproximada y potenciales de equilibrio en el corazón

Cuando un estímulo excita a una célula cardiaca, la permeabilidad al sodio aumenta. Como la concentración extracelular de sodio es mayor a la intracelular, hay un gradiente de concentración, al aumentar la permeabilidad de la membrana, el sodio entra de forma masiva al interior de la célula. Este flujo de cargas positivas invierte el potencial de la membrana, ocasionando un aumento en el voltaje de -90 mV hasta $+20$ mV.

El cambio en el potencial de la membrana tiene un efecto en el movimiento de los iones de Na⁺. Conforme el gradiente eléctrico transmembranal disminuye, éste se empieza a oponer al movimiento de los iones positivos que entran a la célula. Entonces dos fuerzas opuestas actúan sobre los iones de sodio, el gradiente de concentración y el gradiente eléctrico. Estas fuerzas eventualmente alcanzan el equilibrio en un nuevo potencial estable.

La morfología del potencial de acción proviene de la diferencia en la dinámica de cada ion, los procesos iónicos tienen distintas escalas de tiempo. A grandes rasgos, las principales fases del PA son: la depolarización rápida, la fase de meseta en la cual el PA es casi constante o bien la repolarización es muy lenta y la repolarización final. La fase de meseta es una característica del potencial de acción cardiaco, controla y alarga la duración del PA y del periodo refractario absoluto con respecto a los potenciales de acción de células nerviosas. El potencial de acción del músculo cardiaco se puede dividir en cinco fases tal como se muestra en la figura 1.5:

0. La fase inicial o de depolarización rápida: en la cual hay un cambio brusco en el potencial de la membrana de alrededor de -90 mV a $+20$ mV. Una vez que la membrana es estimulada, los canales de sodio se abren, aumentando la

1.3 Potencial de acción cardiaco

permeabilidad a este ion. El cambio proviene de la entrada de un flujo rápido de iones de sodio, la velocidad de esta corriente es $dV/dt \simeq 150V/s$ para el músculo ventricular.

1. Es la fase más corta, después de la entrada rápida del sodio, se activan las compuestas del potasio y el potasio sale lo que provoca una ligera disminución en el voltaje.
2. La fase de repolarización temprana: el PA cardiaco tiene la forma de “un pico con un domo”, la fase de repolarización temprana ocurre después de la depolarización rápida (pico) y antes de la siguiente depolarización (domo). Esta fase resulta de la activación de las corrientes de entrada de calcio y de salida de potasio.
3. La fase de la meseta: durante esta fase, hay una repolarización muy lenta, como resultado el potencial de la membrana se mantiene positivo durante varios cientos de milisegundos. En esta fase varias corrientes están involucradas sin embargo la principal contribución proviene de una corriente de potasio con cinética lenta. Además hay un cambio en la permeabilidad de la membrana, ésta se vuelve más permeable al potasio.
4. Fase de rápida repolarización: es la fase en la cual el potencial de la membrana regresa a su valor de reposo.

Inmediatamente después de la activación de un PA, no es posible disparar un segundo PA, este fenómeno es conocido como *refractariedad*. El tiempo que debe transcurrir para que ocurra una segunda activación es llamado *periodo refractario* y existen dos tipos: uno es el *periodo refractario absoluto* en el cual es imposible disparar un PA sin importar el tamaño del estímulo y el otro es el *periodo refractario relativo* en el cual se puede disparar el PA si el estímulo es más grande de lo normal. Durante el potencial de acción previo, las corrientes se inactivan y después de la excitación las corrientes se deben reactivar.

Las células excitables obedecen la regla de todo o nada, es decir, cada célula puede ser excitada a su máxima capacidad o no. El estímulo debe ser mayor a un

1. INTRODUCCIÓN

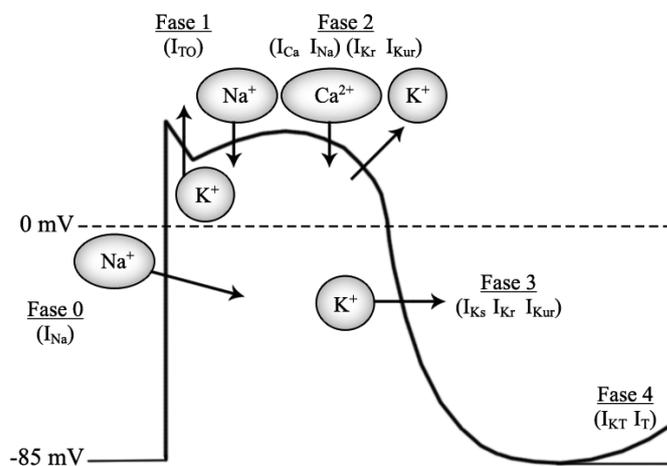


Figura 1.5: Movimientos iónicos durante un potencial de acción, imagen tomada de [12].

valor umbral para despolarizar la membrana. Si el estímulo es menor a este umbral, la membrana no se despolariza y por lo tanto no hay potencial de acción.

En las células excitables, el umbral y el periodo refractario absoluto dependen principalmente de la disponibilidad de la corriente rápida de sodio y se pueden asociar con el estado de la membrana. El umbral es una función del estado del tejido alrededor de la zona del estímulo y de las características del estímulo [13].

Duración del potencial de acción e intervalo diastólico

La duración del potencial de acción (DPA) se define como el intervalo temporal que transcurre desde que la depolarización rápida alcanza un valor de referencia hasta que la repolarización lo vuelve a alcanzar. Generalmente, el valor de referencia es -60 mV. El tiempo de recuperación o intervalo diastólico (ID) se define como el tiempo entre el final del potencial de acción y el inicio del siguiente tal y como se muestra en la figura 1.6.

Aunque la DPA depende principalmente del ID previo, también es afectado por las condiciones del tejido y por los efectos de memoria que dependen de los potenciales anteriores. La DPA se puede ver reducida en diversas circunstancias tales

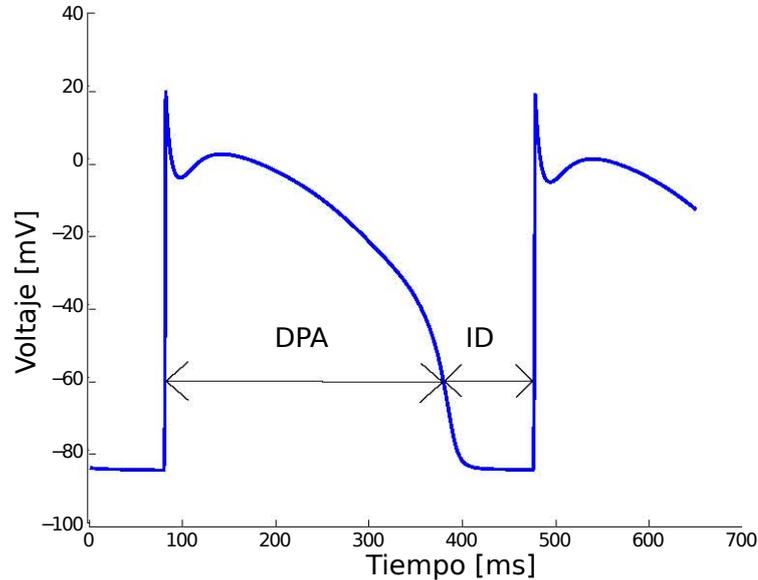


Figura 1.6: Potencial de acción en tejido cardíaco sano.

como: procesos lentos causados por un cambio en las concentraciones iónicas intra y extracelulares o por una aceleración en el ritmo de estimulación que no permita la recuperación de excitabilidad de las células.

Para tejidos multicelulares, la DPA no sólo depende del estado local de la membrana sino también del estado de las células vecinas y de la naturaleza del acoplamiento celular [14].

1.4. Electrocardiograma (ECG)

Mientras que el potencial de acción es la actividad eléctrica a nivel celular, el electrocardiograma (ECG) monitorea la actividad eléctrica en todo el corazón, la cual es la suma de todos los potenciales de acción como se muestra en la parte inferior del lado derecho de la figura 1.4. El ECG está compuesto por 3 ondas: la onda P que corresponde a la contracción de la aurícula, el complejo QRS asociado a la depolarización del ventrículo y la onda T que corresponde a la repolarización ven-

1. INTRODUCCIÓN

tricular. Estas ondas se observan en la figura 1.7, tomada de una revisión realizada por Karma [15], se trata de un ECG de un latido normal de corazón llamado ritmo sinusal. El ECG de un paciente en la unidad de cuidados intensivos se muestra en la figura 1.8, también de la referencia [15], en ella se aprecia la transición de un ritmo normal a taquicardia ventricular y posteriormente a fibrilación ventricular.

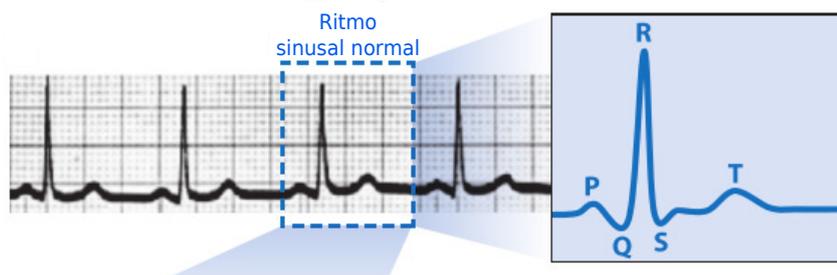


Figura 1.7: Electrocardiograma de un control sano, tomada de Karma [15].

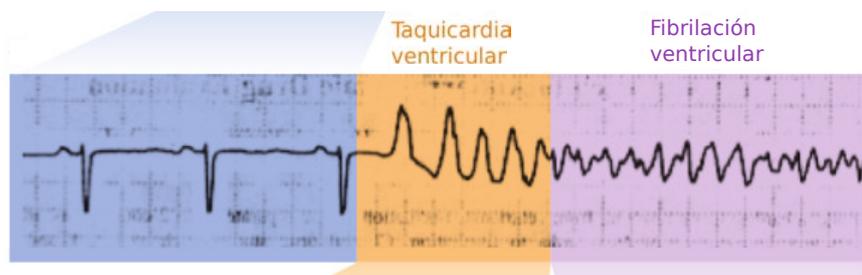


Figura 1.8: Electrocardiograma de un paciente enfermo, tomada de Karma [15].

1.5. Arritmias Isquémicas

La principal causa de muerte en el mundo occidental son las enfermedades isquémicas del corazón, la designación genérica de estos trastornos es *cardiopatía isquémica*. La mayoría de estas muertes son causadas por ritmos anormales como fibrilaciones o taquicardias ventriculares. Existen diversas razones para argumentar que estos ritmos letales son inducidos por regiones de isquemia aguda [16].

La palabra “isquemia” proviene del griego: *ischein* que significa detener y de *haima* que significa sangre. Clínicamente, isquemia se define como la obstrucción o

reducción del flujo sanguíneo a un órgano [17].

Al bloquearse el riego arterial al músculo cardiaco, el tejido cardiaco ya no recibe suficiente oxígeno ni los nutrientes necesarios para producir ATP. Además, se produce un acumulamiento anormal de CO_2 y desechos del metabolismo celular. La caída en la concentración intracelular de ATP lleva a la activación de la corriente de potasio K^+ sensible a ATP, $I_{\text{K,ATP}}$. Esta activación provoca una reducción en el potencial de acción y por lo tanto una disminución en la fuerza de contracción.

El desequilibrio causado por la isquemia resulta en fallas en las contracciones, deterioro del comportamiento eléctrico y en una eventual muerte celular. A nivel del organismo, las consecuencias pueden ser generación de arritmias graves, fallas en el mecanismo de bombeo de sangre e incluso la muerte [18].

En la mayoría de los casos, la isquemia miocardia es causada por un bloqueo en las paredes interiores de la arteria que usualmente proviene de un acumulamiento de placa aterosclerótica. El suministro de sangre también puede bloquearse totalmente por un coágulo de sangre o un trombo. Otras causas son el espasmo de la arteria coronaria o una disminución importante en la presión arterial [3, 19].

Los síntomas de la isquemia pueden ser angina o dolor de pecho, dolor en cuello, mandíbula, hombro o en el brazo, dificultad para respirar, debilidad o mareos, palpitaciones, náuseas, sudoración o fatiga extrema durante el ejercicio. Cuando hay un bloqueo total en una arteria, puede haber un ataque cardiaco. Sin embargo, en la mayor parte de los casos no se presenta ningún sintoma, por esto se le llama isquemia silenciosa [3].

Para estudiar las consecuencias de la isquemia cardiaca, experimental o computacionalmente, es necesario inducir o simular las tres condiciones principales de la isquemia [21] las cuales son:

1. Un aumento en la concentración normal del potasio extracelular $[\text{K}^+]_o$.

1. INTRODUCCIÓN

2. Acidosis respiratoria, la cual es generada por un exceso de dióxido de carbono que el cuerpo es incapaz de desechar. El pH cambia durante la isquemia a 6.5 [20].
3. La hipoxia que se refiere a la falta de oxígeno en el tejido.

Shaw y Rudy [21] realizaron un estudio teórico de los efectos electrofisiológicos durante la isquemia y simularon individualmente cada una de estas tres condiciones principales.

Las simulaciones se realizaron en condiciones isquémicas, se estudió el efecto en la velocidad de conducción, en el potencial de la membrana y en algunas de las corrientes transmembranales implicadas, compararon sus resultados con datos experimentales. Concluyeron que el aumento en la concentración extracelular de K^+ es el principal causante de los cambios en la velocidad de propagación y del bloqueo en la conducción, por lo tanto se puede simular tejido isquémico únicamente con una concentración extracelular de potasio elevada. En un corazón humano sano, se tiene $[K^+]_o = 5.4 \text{ mM}$ y la isquemia ocurre para valores mayores a éste.

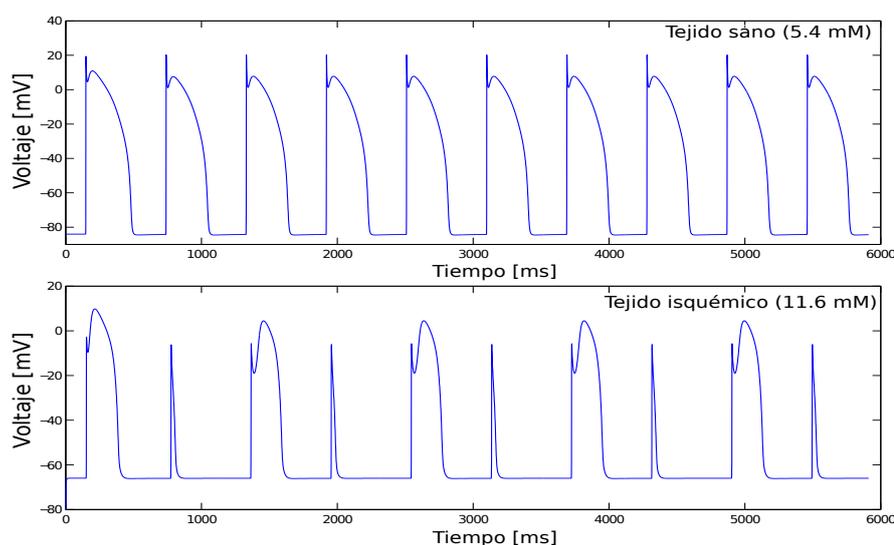


Figura 1.9: Simulación de un potencial de acción propagándose en una tira de tejido sano en la parte superior y en una tira de tejido isquémico en la parte inferior.

1.6. Alternancias Discordantes

Las alternancias eléctricas ocurren cuando la forma de la onda cardiaca cambia de un latido a otro. Se describieron por primera vez en 1908 por Hering [24] y desde entonces han sido estudiadas. En particular, la ocurrencia de alternancias en la onda T (TWA), por sus siglas en inglés, del ECG fueron notadas poco después de la publicación del primer ECG y se reconocieron como precursores de arritmias ventriculares [25, 26]. Las alternancias macroscópicas en la onda T se han asociado a un incremento en la mortalidad de la población y se han reportado en diversas situaciones clínicas como en isquemia miocardia [27], en espasmo arterial coronario y en trastornos electrolíticos [16, 28–30].

Posteriormente, se observaron alternancias en la onda T a nivel de microvoltios (MTWA), por sus siglas en inglés, y se vincularon a una mayor vulnerabilidad a fibrilaciones y arritmias ventriculares. Las MTWA provienen de las alternancias en la duración del PA latido a latido [26, 31, 32]. Esto se ha establecido mediante experimentos en ventrículos de cobayo, en los que se inducen alternancias a través de una tasa de estimulación rápida y se miden simultáneamente el ECG mediante electrodos y el APD a través de mapeos ópticos de alta resolución [28, 33, 34]. En estos estudios las MTWA fueron precursor necesario de la fibrilación ventricular.

El mecanismo que relaciona las alternancias en el PA con las arritmias ventriculares involucra el desarrollo de alternancias discordantes (AD) espaciales. Se dice que las alternancias son discordantes cuando dos regiones presentan alternancias en el PA con fases opuestas, es decir, mientras la duración del PA en una zona es larga, en la otra es corta y en el siguiente latido se invierten los papeles.

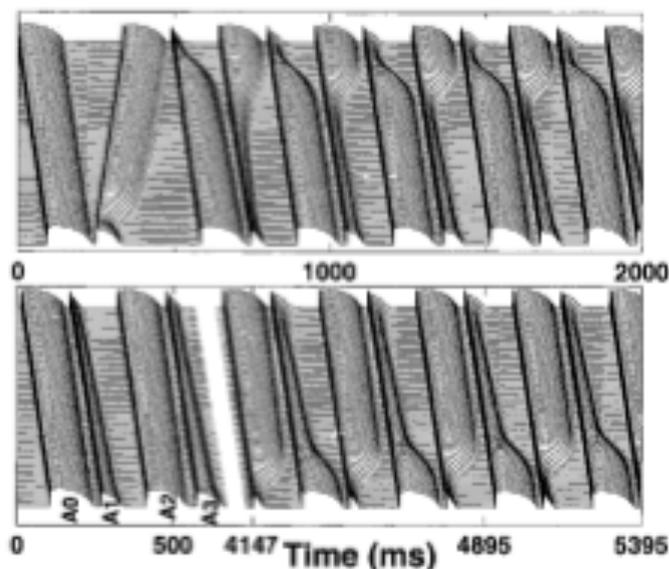
Las AD provocan una dispersión espacial de la duración del PA generando una heterogeneidad en la propiedades electrofisiológicas de las células, si esta heterogeneidad es suficientemente grande puede dar lugar a un bloqueo en la conducción o a actividad reentrante [16].

1. INTRODUCCIÓN

Otro tipo de alternancia cardiaca eléctrica son las alternancias concordantes (AC). Mientras que en las alternancias discordantes hay dos regiones con fase opuesta (APD largos en una y APD cortos en la otra) en cada latido, en las concordantes solo existe una región con una única fase en cada latido. Entonces, si en un latido en el punto de estimulación la DPA es larga, ocurrirá lo mismo en el resto del tejido, al siguiente latido la DPA será corta en todo el tejido y el ciclo se repetirá: en un latido, la DPA será larga y en el siguiente corta.

En la literatura se han reportado alternancias discordantes en simulaciones de tiras de tejido cardiaco en una dimensión [26, 35–40] y en hojas de tiras de tejido cardiaco (2 dimensiones) como en [37, 41]. En Watanabe et al [26], se presenta un mecanismo para iniciar y establecer AD en una tira de tejido cardiaco sano mediante un protocolo de estimulación especial, mostrada en la figura 1.10. Aún no se han estudiado alternancias discordantes en tiras de tejido isquémico, a pesar de que hay evidencia que indica que las alternancias en la onda T son una propiedad intrínseca de la isquemia miocardia [42].

Figura 1.10: Alternancias discordantes en un tira de tejido cardiaco de 8 cm, tomada de la referencia [26]. En ambos paneles se observan alternancias discordantes, la tira es estimulada en la parte superior cada 310 ms. En cada panel se utilizó un protocolo de estimulación diferente: en el superior la AD se generó gracias a un pulso ectópico o extra después del primer pulso de estimulación, en la parte inferior, la tira fue estimulada cada 310 en el mismo punto de estimulación hasta que la AD se formó.



En esta investigación se estudian alternancias discordantes en una tira de tejido cardiaco isquémico, el protocolo de estimulación son pulsos de periodos constantes.

Tanto el grado de isquemia como el periodo de estimulación varían, bajo ciertas condiciones aparecen las alternancias discordantes.

Métodos clínicos para evaluar las alternancias

La emergencia de alternancias en la onda T requiere un incremento en el ritmo cardiaco, para cada paciente existe un umbral del ritmo cardiaco a partir del cual aparecen. En el pasado, la evaluación de las alternancias en la onda T a nivel de microvolt se realizaba de manera invasiva, se estimulaba directamente la aurícula al ritmo deseado. Actualmente, la evaluación de MTWA se realiza de manera no invasiva, se aumenta el ritmo cardiaco mediante pruebas de ejercicio con bicicleta o caminadora.

Los registros del ECG durante el ejercicio o en la recuperación se pueden evaluar mediante dos métodos: el espectral y el de la media móvil modificado. Apartir de cualquiera de los dos métodos se puede clasificar e interpretar las MTWA, se han establecido ciertos parámetros que determinan un aumento en el riesgo de muerte cardiaca repentina. Las pruebas de MTWA han demostrado que es un predictor poderoso de muerte repentina [16] .

1.7. Objetivo

Estudiar la ocurrencia de discordancias alternantes en una tira de tejido cardiaco isquémico unidimensional y presentar un mecanismo capaz de iniciar alternancias discordantes a través de un protocolo de estimulación con periodos constantes bajo ciertas condiciones de isquemia. Adicionalmente, se analiza la estabilidad en la propagación de dichas alternancias.

1. INTRODUCCIÓN

Capítulo 2

Métodos

2.1. Simulaciones

Se realizó una serie de simulaciones de un pulso eléctrico propagándose a lo largo de una tira de tejido cardiaco tal como se muestra en la figura 2.1, según el caso de estudio el tejido podía ser sano o isquémico. Durante este estudio se variaron tres parámetros: el periodo de estimulación, el grado de isquemia y la longitud de la tira.

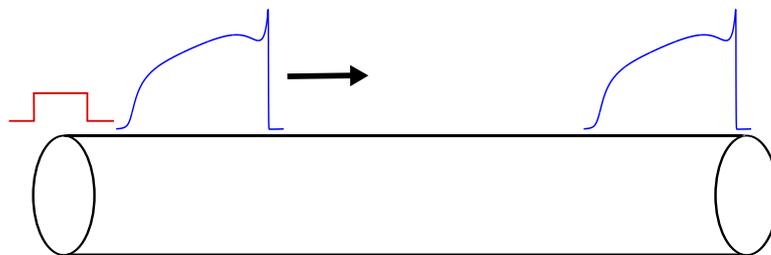


Figura 2.1: Esquema de una tira de tejido cardiaco estimulada en un extremo con un pulso de corriente.

Para modelar la respuesta de las células cardiacas al estímulo eléctrico se utilizó el modelo de Luo-Rudy 1 [43], el cual es un modelo matemático del potencial de acción membranar de las células ventriculares de mamíferos. Este modelo cuenta con seis ecuaciones acopladas que simulan la dinámica de seis corrientes iónicas a través de la membrana celular. Los detalles del modelo se explican en la sección 2.2. Posteriormente, Luo y Rudy publicaron un segundo modelo con 15 variables, las

2. MÉTODOS

cuales permiten una descripción más detallada de los procesos iónicos como bombas e intercambiadores, el modelo es conocido como el modelo dinámico de Luo-Rudy o Luo-Rudy 2 [44, 45].

El modelo de Luo-Rudy 1 describe únicamente la actividad a nivel celular. Para describir la propagación del potencial de acción a lo largo de una tira de tejido cardíaco se utiliza el modelo de Cable [46]. En la sección 2.3 se presenta la teoría del Cable.

En la introducción se explica que para simular la isquemia basta con aumentar la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) de su valor normal (5.4 mM). En esta investigación se varió $[K^+]_o$ de 5.0 mM hasta 12.0 mM con incrementos de 0.2 mM. Una de las ventajas de usar el modelo de Luo-Rudy 1 es que permite la modificación de la concentración de potasio externo.

La tira es estimulada con un pulso de corriente de amplitud de 50 μ A aplicado en un extremo, las células se excitan y el PA comienza a propagarse. El periodo de estimulación varía desde 250 hasta 500 ms con incrementos de 10 ms para cada una de las $[K^+]_o$. El número de pulsos aplicados depende de la complejidad de la propagación del PA.

El estudio inicial se realizó con una tira de 10 cm para evitar efectos por el tamaño de la tira. También se estudiaron tiras de 8, 6 y 4 cm.

La programación se realizó en lenguaje C y el análisis de datos se realizó con MATLAB R2013a (8.1.0.604).

2.2. Modelo de Luo-Rudy

En 1991, Luo y Rudy [43] describieron matemáticamente el potencial de acción membranar de las células ventriculares de mamíferos basándose en el modelo de Beeler-Reuter (BR) de 1977 [47]. Se modificaron ciertos parámetros y se incorporaron tres corrientes para caracterizar correctamente la dinámica del potasio: la corriente de potasio de la meseta, la corriente de potasio de fondo y la corriente independiente del tiempo.

El modelo de Luo-Rudy 1 cuenta con seis corrientes iónicas:

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{si}} + I_{\text{K}} + I_{\text{K1}} + I_{\text{Kp}} + I_{\text{b}} \quad (2.1)$$

En donde:

- I_{Na} es la corriente rápida de entrada de sodio

$$I_{\text{Na}} = \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h j (V_{\text{m}} - E_{\text{Na}}) \quad (2.2)$$

con $\bar{g}_{\text{Na}} = 2.3 \times 10^{-1} \text{ mS mm}^{-2}$ la conductancia máxima del sodio, m la compuerta de activación, h la compuerta de inactivación rápida, j la compuerta de inactivación lenta, V_{m} el potencial en la membrana y E_{Na} el potencial de equilibrio del sodio. La expresión es la misma que la del modelo BR, sin embargo el valor de \bar{g}_{Na} es diferente.

- I_{si} es la corriente lenta de entrada (la abreviación viene de *slow inward current* en inglés) del calcio.

$$I_{\text{si}} = \bar{g}_{\text{si}} d f (V_{\text{m}} - E_{\text{si}}) \quad (2.3)$$

2. MÉTODOS

con $\bar{g}_{si} = 9 \times 10^{-4} \text{ mS mm}^{-2}$ la conductancia del canal completamente activado, d y f las compuertas de activación e inactivación, V_m el potencial en la membrana y E_{si} el potencial de equilibrio del calcio dependiente de la concentración intracelular del calcio.

- I_K es la corriente de potasio dependiente del tiempo.

$$I_K = \bar{g}_K x X_i (V_m - E_K) \quad (2.4)$$

con $\bar{g}_K = 2.82 \times 10^{-3} \text{ mS mm}^{-2}$ la conductancia máxima del potasio, x la compuerta de activación, X_i la compuerta de inactivación, V_m el potencial en la membrana y E_K el potencial de equilibrio depende de las concentraciones iónicas del potasio y del sodio.

- I_{K1} es la corriente de potasio independiente del tiempo

$$I_{K1} = \bar{g}_{K1} K_{1\infty} (V_m - E_{K1}) \quad (2.5)$$

con $\bar{g}_{K1} = 6.047 \times 10^{-3} \text{ mS mm}^{-2}$, $K_{1\infty}$ es el valor estacionario de la variable de compuerta, V_m el potencial en la membrana y E_{K1} el potencial de equilibrio del potasio.

- I_{Kp} es la corriente de potasio de la meseta.

$$I_{Kp} = \bar{g}_{Kp} K_p (V_m - E_{Kp}) \quad (2.6)$$

con $\bar{g}_{Kp} = 1.83 \times 10^{-4} \text{ mS mm}^{-2}$, K_p es la variable de compuerta, V_m el potencial en la membrana y $E_{Kp} = E_{K1}$ el potencial de equilibrio del potasio.

- I_b es la corriente de fuga.

$$I_b = \bar{g}_b(V_m - E_b) \quad (2.7)$$

con $\bar{g}_b = 3.921 \times 10^{-4} \text{ mS mm}^{-2}$, V_m el potencial en la membrana y $E_b = -59.87 \text{ mV}$.

Luo y Rudy definen la corriente de potasio total independiente del tiempo como: $I_{K1(T)} = I_{K1} + I_{Kp} + I_b$.

En la figura 2.2 se muestran cuatro potenciales de acción generados con el modelo de Luo-Rudy 1 con diferentes concentraciones de potasio extracelular: 3, 4, 5.4 y 7 mM.

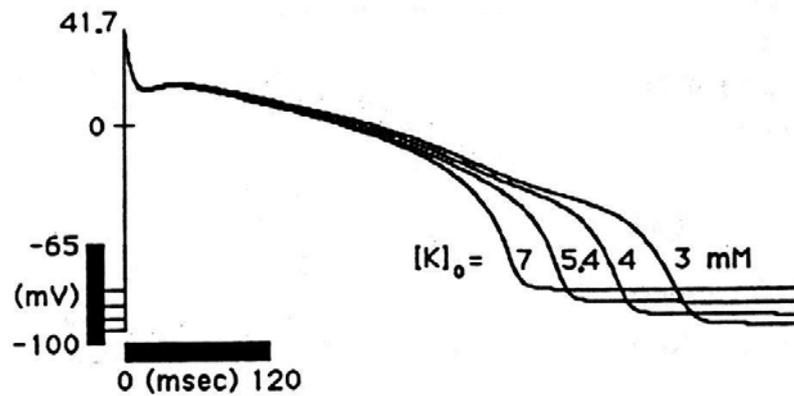


Figura 2.2: Potenciales de acción del modelo de Luo-Rudy con diferentes concentraciones de potasio extracelular, figura tomada de la referencia [43].

2. MÉTODOS

2.3. Modelo de cable

En 1855, Lord Kelvin publicó el modelo de Cable en donde se describe la propagación de las señales eléctricas en cables largos, en esa época se desarrollaba la comunicación a larga distancia a través del telégrafo [48, 49]. A mediados del siglo XX, Hodgkin y Huxley utilizaron la teoría de Cable para describir la propagación de los potenciales de acción en el axón gigante de calamar [50–55].

La ecuación de Cable se ha aplicado para describir la propagación de pulsos eléctricos en estructuras celulares, como las cardíacas, en 1, 2 y 3 dimensiones. La teoría de Cable considera una fibra infinitamente larga con sección eficaz uniforme. El circuito eléctrico análogo a la respuesta de una membrana pasiva es un circuito RC en paralelo, éste se muestra en la figura 2.3. El circuito equivalente a la membrana celular se encuentra entre las líneas punteadas, la resistencia de la membrana se modela con R_m y la capacitancia de la membrana con C_m . El espacio intracelular se representa con una cadena de resistencias R_i en serie y el extracelular con las resistencias R_e en serie [46, 56].

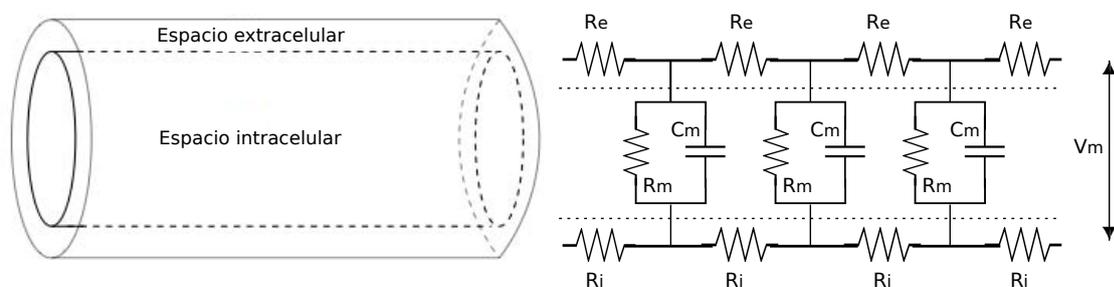


Figura 2.3: Circuito equivalente a la respuesta de una membrana pasiva en la teoría de Cable.

La ecuación de Cable para describir la propagación del potencial de acción en una tira de una dimensión, la cual es nuestro sistema de estudio, es la ecuación 2.8:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{\text{ion}}}{C_m} + D\nabla^2 V \quad (2.8)$$

En donde V es el voltaje de la membrana, la constante de difusión es $D = 10^{-3} \text{ cm}^2 \text{ ms}^{-1}$, la conductancia de la membrana es $C_m = 1/\mu\text{F cm}^{-2}$ e I_{ion} es la suma de las corrientes del modelo de Luo-Rudy 1 (ec. 2.1).

2.4. Integración numérica

Para resolver el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias se utiliza el método de Euler. El paso de integración en el tiempo es $\Delta t = 0.01 \text{ ms}$, este tiempo es suficientemente corto para integrar numéricamente los procesos rápidos como la depolarización del sodio. El paso de integración en el espacio es $\Delta x = 0.01 \text{ cm}$.

De acuerdo al método de Euler, se tienen las expresiones 2.9 y 2.10.

$$\frac{\partial V}{\partial t} \simeq \frac{V(t + \Delta t) - V(t)}{\Delta t} \quad (2.9)$$

$$\nabla^2 V \simeq \frac{V(x + \Delta x) - 2V(x) + V(x - \Delta x)}{\Delta x^2} \quad (2.10)$$

Sustituyendo las ecuaciones 2.9 y 2.10 en la ecuación de Cable 2.8 se obtiene:

$$\frac{V(t + \Delta t) - V(t)}{\Delta t} = -\frac{I_{\text{ion}}}{C_m} + D \left(\frac{V(x + \Delta x) - 2V(x) + V(x - \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \quad (2.11)$$

2. MÉTODOS

Entonces el voltaje en un punto de la tira x en el tiempo $t + \Delta t$ depende de los valores de voltaje anteriores en el tiempo como se observa en la ecuación 2.12.

$$V(t + \Delta t) = V(t) + \Delta t \left[-\frac{I_{\text{ion}}}{C_m} + D \left(\frac{V(x + \Delta x) - 2V(x) + V(x - \Delta x)}{\Delta x^2} \right) \right] \quad (2.12)$$

Esta es la expresión que se utilizó para la integración numérica a lo largo de la tira.

Capítulo 3

Resultados

En esta tesis se estudia la influencia del grado de isquemia, modelado por un aumento en la concentración de potasio extracelular, y del periodo de estimulación (T) en la génesis de alternancias discordantes en tiras de tejido cardiaco isquémico. Para esto es importante entender el efecto de cada parámetro en la duración del potencial de acción cardiaco, a continuación se estudian estos efectos en un punto de tejido cardiaco.

3.1. Simulaciones en un punto

El potencial de acción en un punto de tejido cardiaco sano, es decir con $[K^+]_o=5.4$ mM, simulado por el modelo de Luo-Rudy 1 se muestra en la figura 3.1. En ella, se observa la evolución del voltaje transmembranal en el tiempo, generada por el movimiento de las corrientes iónicas a través de la membrana. La duración del potencial de acción es 360.4 ms, el voltaje máximo del potencial de acción es 41.2 mV y el potencial de reposo $V_{\text{reposo}} = -84.01$ mV, los valores concuerdan con los presentados por Luo y Rudy [43].

3. RESULTADOS

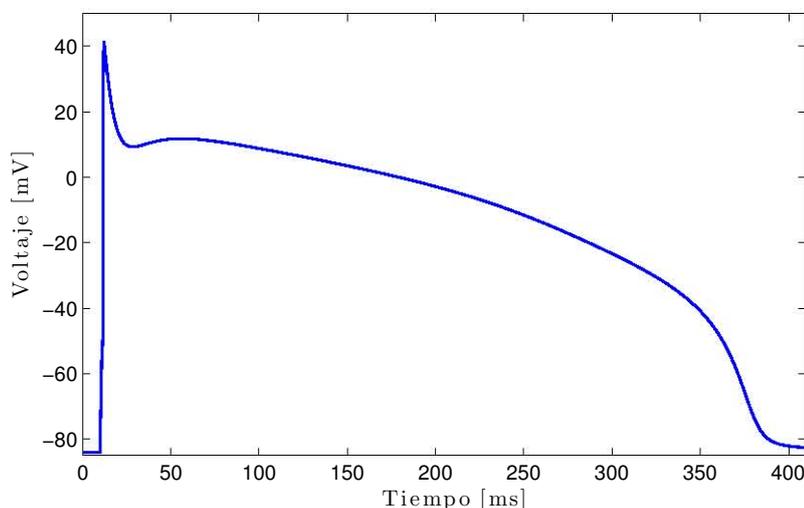


Figura 3.1: Potencial de acción simulado con el modelo de Luo-Rudy I en un punto de tejido cardiaco sano con $[K^+]_o=5.4$ mM.

3.1.1. Efecto de la isquemia

La isquemia altera las propiedades electrofisiológicas del tejido cardiaco. Conforme la isquemia aumenta, la DPA disminuye, la velocidad de propagación decrece y el potencial de reposo crece. Estos cambios pueden observarse en la figura 3.2, en ella se muestran cuatro potenciales de acción, cada uno en un punto de tejido cardiaco con diferente concentración de potasio extracelular ($[K^+]_o$). La línea azul punteada es el PA en un punto de tejido sano. Al aumentar $[K^+]_o$ a 7 mM, representado con la línea punteada roja, la DPA disminuye a 322.1 ms y el potencial de reposo aumenta $V_{\text{reposo}}=-78.34$ mV, cuando se incrementa aún más el grado de isquemia a $[K^+]_o=9$ mM, ilustrado con línea negra punteada, la DPA es igual a 288.7 ms y $V_{\text{reposo}}=-72.44$ mV, finalmente para $[K^+]_o=11$ mM, representado con la línea magenta continua, la DPA es 263.9 ms y $V_{\text{reposo}}=-67.51$ mV.

En general la morfología del PA en los cuatro casos es la misma, las fases del PA no cambian, la diferencia radica en que la meseta del potencial de acción dura menos y por lo tanto la repolarización ocurre antes conforme $[K^+]_o$ aumenta.

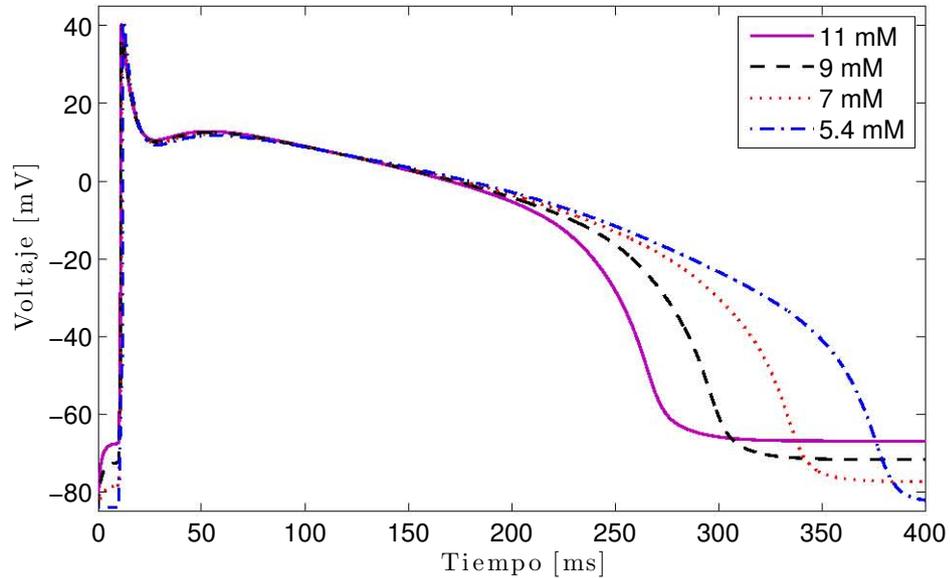


Figura 3.2: Cuatro potenciales de acción en un punto de tejido cardiaco con $[K^+]_o=5.4$ mM en azul, $[K^+]_o=7.0$ en rojo, $[K^+]_o=9.0$ mM en negro y 11.0 mM en morado.

3.1.2. Efecto de la frecuencia de estimulación

Las figuras 3.1 y 3.2 son potenciales de acción en un punto de tejido cardiaco estimulado una sola vez. El punto de tejido cardiaco puede excitarse repetidamente, si el periodo de estimulación T es largo la forma del PA no cambiará ya que el tejido tendrá suficiente tiempo para recuperarse. En cambio, si T es corto, la morfología del PA puede alterarse. Para ilustrar este fenomeno, en la figura 3.3 se grafican cuatro series de PA en un punto de tejido cardiaco sano estimulados a diferentes T .

- En el panel a), el punto es estimulado cada 300 ms, se observa que el primer PA no ha terminado cuando sucede la segunda estimulación por lo que aparece un pulso subumbral, el cual es pequeño en comparación al primero. Esto es de esperarse ya que la DPA en un punto sano es 360.4 ms, valor que es mayor a T . Como el pulso subumbral dura poco, el tejido tiene mayor tiempo de recuperación que da lugar a un PA largo nuevamente. La misma dinámica se repite en el resto de las estimulaciones.

3. RESULTADOS

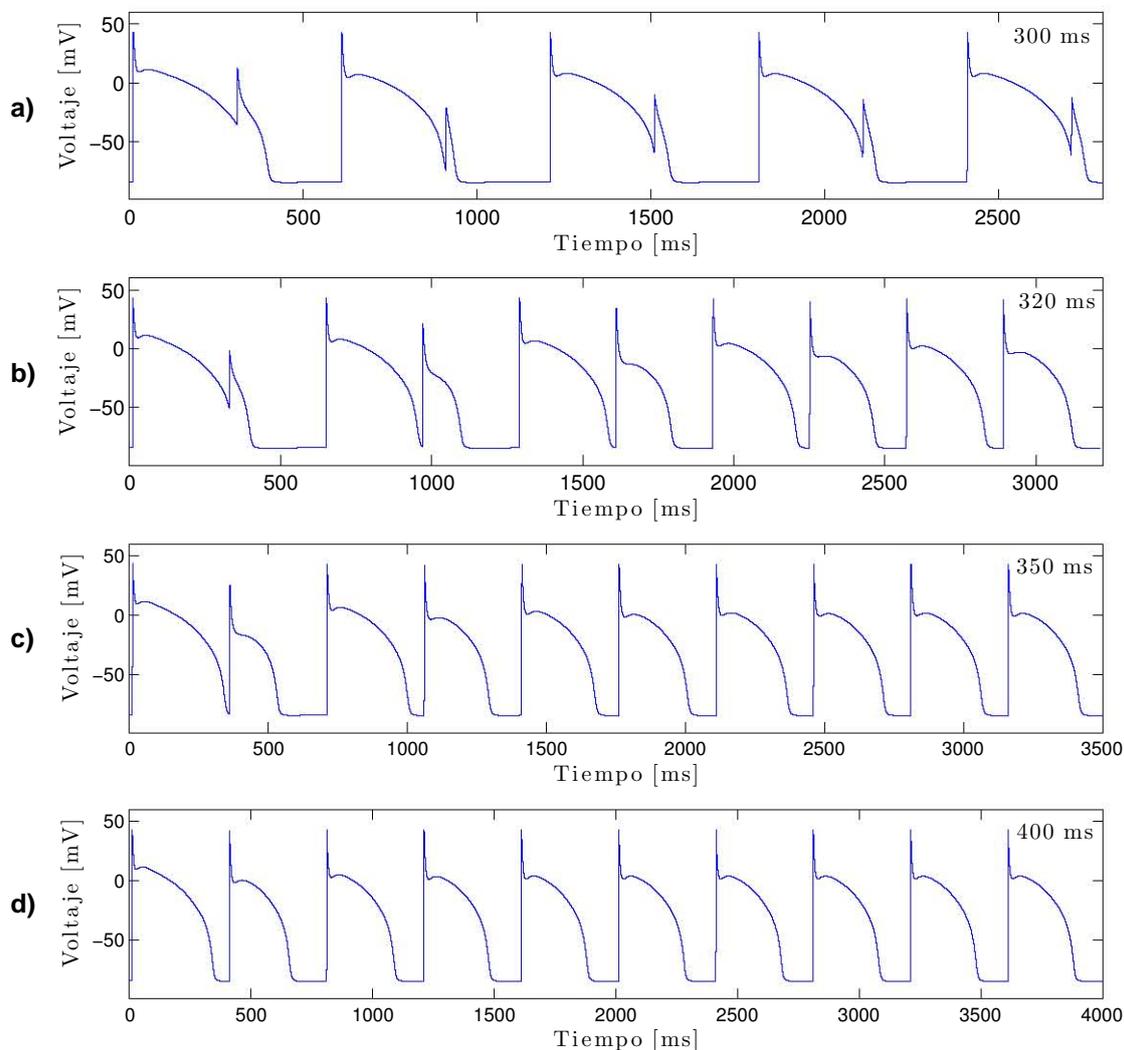


Figura 3.3: Un punto de tejido cardiaco sano estimulado diez veces a diferentes periodos $T=300, 320, 350$ y 400 ms del panel a) al d) respectivamente.

- Al estimular el punto cada 320 ms, ver panel b), el fenómeno del panel a) ocurre en las primeras dos estimulaciones. En la tercera estimulación se dispara un PA completo, ya no hay pulso subumbral, este último se convierte en un PA pequeño y corto. Hay una alternancia entre un PA largo y uno corto que se repite en las siguientes estimulaciones. Las diferencias entre los PA cortos y largos se atenuan con el tiempo; los PA largos se vuelven cada vez más cortos y *vice versa*. Los últimos dos PA tienen una duración similar.

- Cuando el periodo de estimulación es 350 ms como en el panel c), existen variaciones en las primeras cuatro DPA. A partir del quinto PA, la morfología es idéntica entre los PA.
- En el panel d), el periodo de estimulación es 400 ms, salvo por los primeros dos PA, los PA son idénticos, no se ven afectados por la frecuencia de estimulación.

3.2. Simulaciones en una tira

El sistema de estudio de esta tesis es la propagación eléctrica en tiras de tejido cardiaco con distintos grados de isquemia y estimuladas a diferentes frecuencias. En la primera parte de esta sección se estudia una tira cardiaca sana y en la segunda las tiras cardiacas con isquemia.

3.2.1. Tira sana

A continuación se estudia la propagación eléctrica en una tira de tejido cardiaco sano de 10 cm estimulada cada 400 ms. Cuando la tira es estimulada en los primeros puntos, se dispara un PA que se va propagando desde la posición inicial (0 cm) hasta la final (10 cm). En la figura 3.4, se grafican los PA que ocurren en la posición 5.00 cm de la tira, cada 400 ms hay un pulso de estimulación, la propagación es regular salvo por los primeros dos PA.

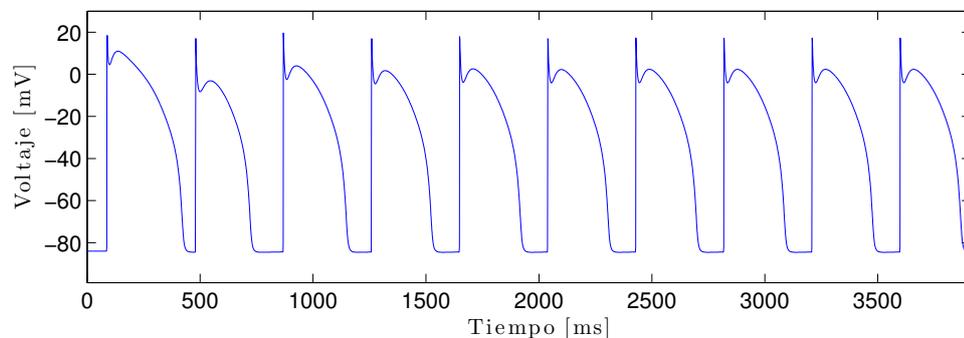


Figura 3.4: Potenciales de acción en la posición 5.00 cm en una tira de tejido cardiaco sano de 10.00 cm estimulada cada 400 ms.

3. RESULTADOS

Generalmente, hay un periodo transitorio en el que la propagación no es regular, la duración de este periodo depende de las condiciones del estudio ($[K^+]_o$, T y longitud de la tira).

Los PA en los puntos 1.00, 2.00, 4.00, 6.00, 8.00 y 10.00 cm de la tira anterior en función del tiempo se muestran en la figura 3.5. La estimulación ocurre en el punto 0 cm y el PA comienza a propagarse a lo largo de la tira hasta llegar al final, esto puede observarse en la figura 3.5 con el inicio del primer PA en cada una de las posiciones ya que estos suceden a diferentes tiempos. También, noté que el segundo PA de la posición 1.00 cm se dispara cuando el primer PA del último punto (10 cm) aún no ha terminado. Esto es importante para entender la generación de ritmos más complejos al variar la frecuencia o $[K^+]_o$.

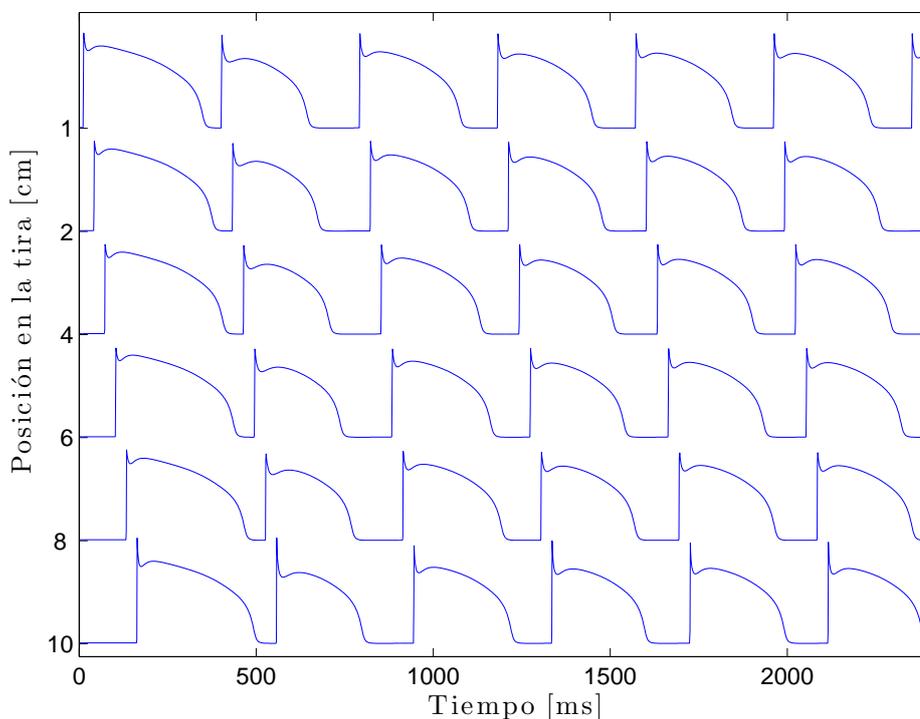


Figura 3.5: Potenciales de acción en la posición 1, 2, 4, 6, 8, 10 cm en una tira de tejido cardíaco sano de 10.00 cm, estimulada cada 400 ms.

La propagación del PA en función del tiempo en toda la tira se muestra en la figura 3.6. El voltaje está indicado con una escala de color, el azul indica el voltaje mínimo (en este caso el de reposo) y el rojo indica el voltaje máximo. Se puede observar la propagación continua del PA después de cada pulso de estimulación.

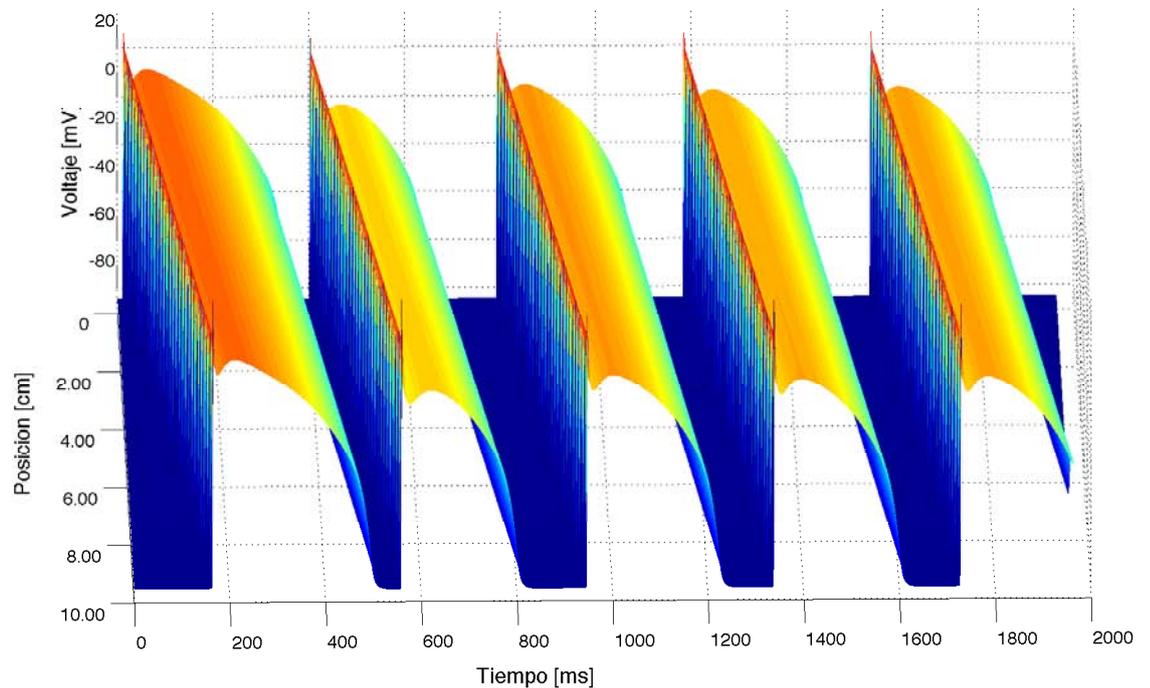


Figura 3.6: Potenciales de acción a lo largo de una tira de tejido sano de 10 cm estimulada cada 400 ms.

3.2.1.1. Efecto del periodo de estimulación

Al variar el periodo de estimulación, T , se obtienen diferentes patrones de propagación. En la figura 3.7 se muestran las series de PA encontrados en tres tiras de tejido cardiaco sano estimuladas veinte veces cada 300, 360, y 400 ms.

Para el primer casos en donde $T=300$ ms, la tira es estimulada 20 veces sin embargo unicamente se observan 10 PA, esto se debe a que el periodo de estimulación es menor a la duración del PA. Por lo tanto la estimulación, indicada con una cruz

3. RESULTADOS

roja, ocurre dentro del periodo refractario, es decir, cuando el tejido todavía no se puede volver a excitar. Este ritmo es 2:1, por cada dos pulsos de estimulación hay un PA. Por esto, la duración de los PA es mayor en este caso que en los demás.

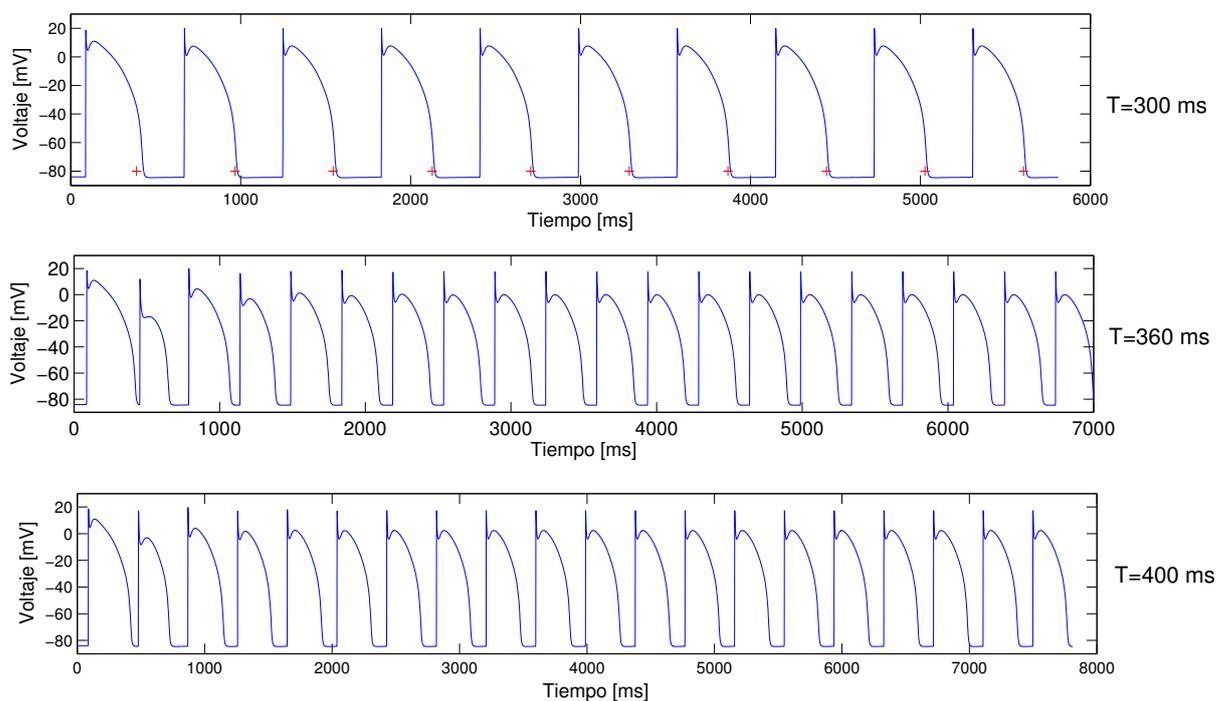


Figura 3.7: Tira de 10 cm de tejido cardiaco sano estimulada veinte veces con diferentes periodos de estimulación indicados en el margen derecho. El monitoreo del voltaje se hace en $x=5.00$ cm. En el panel superior, la propagación eléctrica tiene un ritmo 2:1. En los paneles intermedio e inferior el ritmo de la propagación es 1:1.

Para $T=360$ y 400 ms, el patrón de propagación es similar. Existe un periodo transitorio que abarca los primeros pulsos; el cual es más largo en 360 ms que en 400 ms. Enseguida la propagación se vuelve regular, por cada pulso de estimulación hay un PA, el ritmo es 1:1.

3.2.2. Tiras isquémicas

Para observar el efecto del grado de isquemia en una tira de 10 cm de tejido cardiaco isquémico se considera algún grado de isquemia y $T = 400$ ms.

Como se vio en la sección 3.1.1, la isquemia modifica la forma del PA. En la figura 3.8 se grafican los potenciales de acción que ocurren en la posición 5.00 cm en dos tiras de tejido cardiaco con isquemia: en azul se tiene $[K^+]_o = 9.0$ mM y en rojo $[K^+]_o = 11.0$ mM. El cambio en el PA es evidente, para el caso con mayor grado de isquemia ($[K^+]_o = 11.0$ mM) existe una marcada alternancia entre las duraciones del PA, primero una larga, luego una corta y así sucesivamente. Cuando el PA es corto, cambia drásticamente, la meseta desaparece y se convierte en solo un pico. Para el caso con $[K^+]_o = 9.0$ mM, no hay variación entre las formas de los PA.

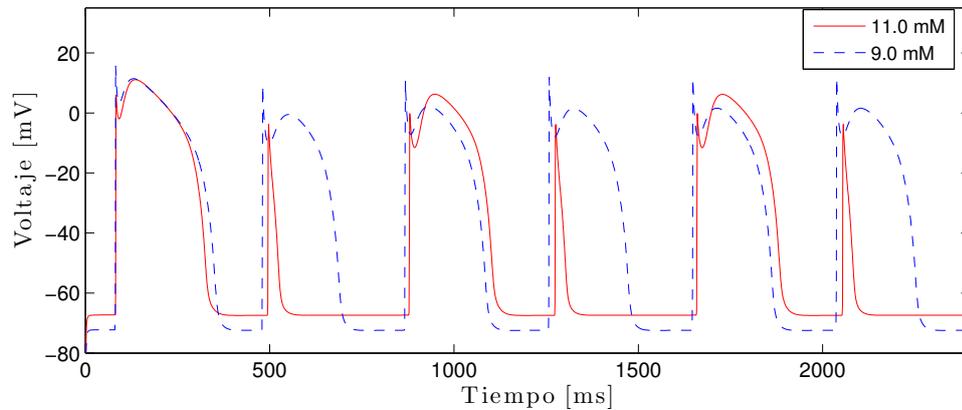


Figura 3.8: Potenciales de acción en la posición 5.00 cm en dos tiras de 10 cm de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o = 9.0$ mM y $[K^+]_o = 11.0$ mM estimuladas cada 400 ms.

En la figura 3.9, se muestran ocho series de PA en la posición 5.00 cm en tiras de 10 cm de tejido cardiaco con diferente $[K^+]_o = 5.4, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 11.0$ y 12.0 mM estimuladas cada 400 ms. Este periodo es suficientemente grande para no perturbar la propagación y observar únicamente los efectos provocados por la isquemia.

3. RESULTADOS

Se nota claramente que conforme aumenta $[K^+]_o$, la DPA se reduce, de hecho para $[K^+]_o = 12$ mM los PA son muy cortos. A pesar de la disminución de la DPA, la propagación se mantiene uniforme para $[K^+]_o$ entre 5.4 y 10.0 mM, para $[K^+]_o = 11.0$ mM hay una alternancia larga-corta en la duración del PA y finalmente para $[K^+]_o = 12.0$ mM, la propagación es regular pero se encuentra muy deprimida por la isquemia aguda.

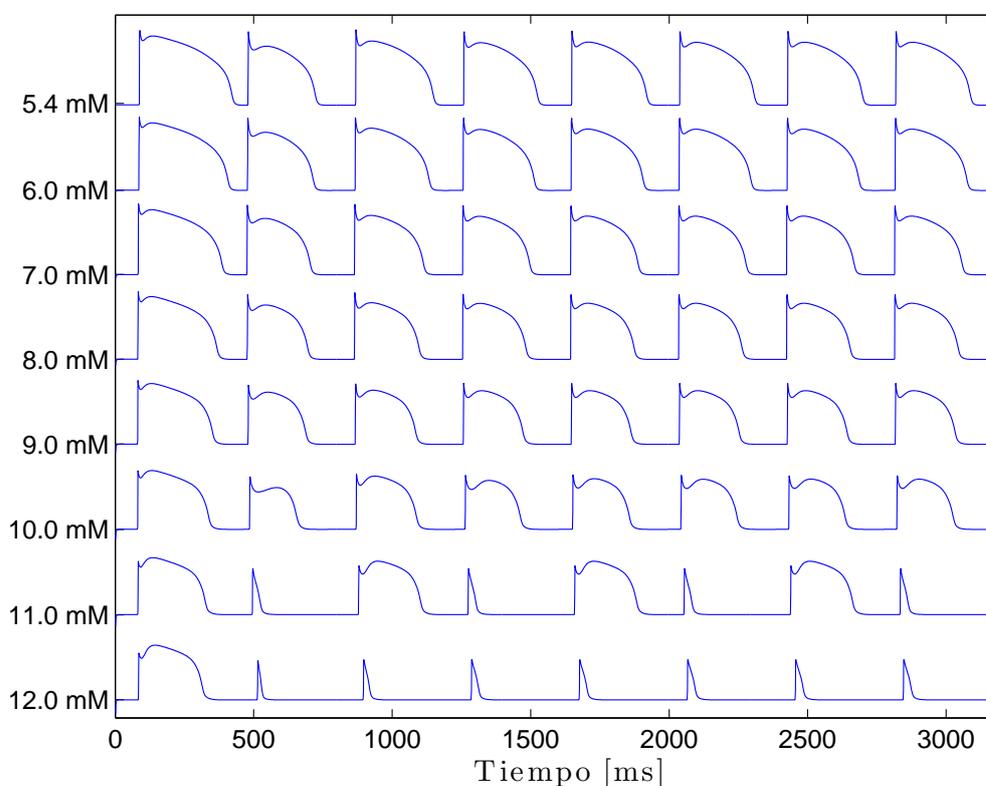


Figura 3.9: Potenciales de acción en la posición 5.00 cm en tiras de 10 cm de tejido cardiaco sano $[K^+]_o = 5.4$ mM e isquémico con $[K^+]_o = 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 11.0$ y 12.0 mM estimuladas cada 400 ms.

La propagación del PA en una tira de 10 cm de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o = 11.0$ mM estimulada cada 400 ms se muestra en la figura 3.10, existe una alternancia entre PA largos y cortos que es consecuencia de la isquemia.

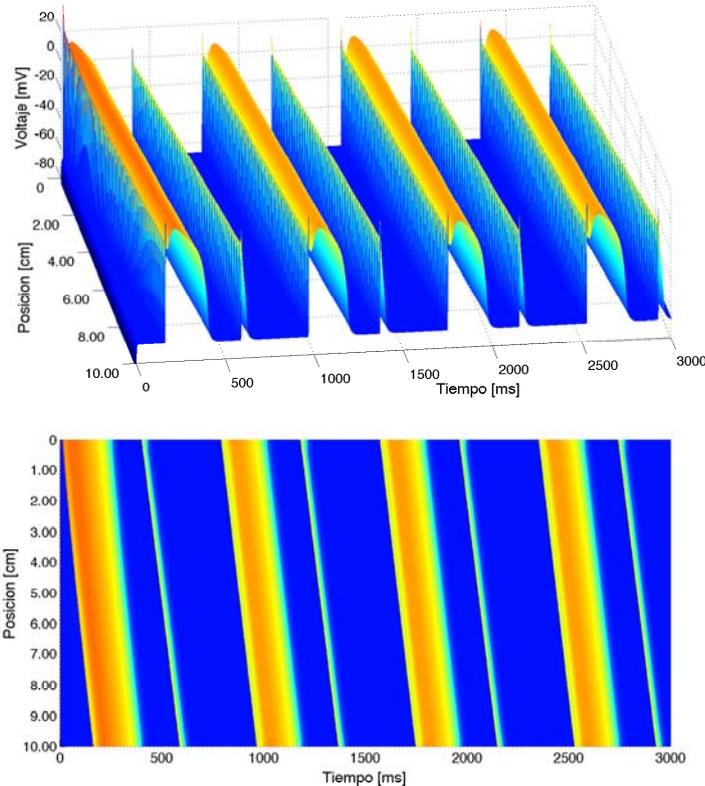


Figura 3.10: Dos vistas de la propagación del PA en una tira de tejido cardiaco isquémico con 11.0 mM. En la parte superior, una grafica tridimensional, en el eje x la posición, en el y el tiempo y en el z el voltaje, el voltaje también se indica con una escala de colores, en rojo el máximo y en azul el mínimo. En la parte inferior, es la vista bidimensional de la misma figura con los ejes de posición y tiempo, se observa el movimiento del PA de la posición 0 cm (arriba) a la posición 10 cm (abajo).

El objetivo de la tesis es establecer un mecanismo que inicie alternancias discordantes en un tira de tejido cardiaco isquémico para esto se estudiaron 900 casos. Se exploraron 25 periodos de estimulación entre 250 y 500 ms y 36 concentraciones de potasio externo entre 5 y 12 mM. En cada tira, T y $[K^+]_o$ son constantes.

En la tira de tejido cardiaco isquémico de 10, 8, 6 y 4 cm se encontraron 5 patrones de propagación: regular, alternancias concordantes, alternancias discordantes, transitorios e irregulares. A continuación se explican en detalle estos patrones para cada tamaño de tira.

3.2.2.1. Tira de 10 cm

Se estudiaron los patrones de propagación de cada uno de los 900 casos estudiados para la tira de tejido cardiaco isquémico de 10 cm. Los resultados se condensan en el diagrama de bifurcación mostrado en la figura 3.11, se muestran los cinco tipos

3. RESULTADOS

de comportamientos encontrados en función de T y de $[K^+]_o$. En azul se grafican los patrones regulares, en rojo las alternancias concordantes, en verde las alternancias discordantes, en rosa los estados transitorios y en morado los patrones irregulares.

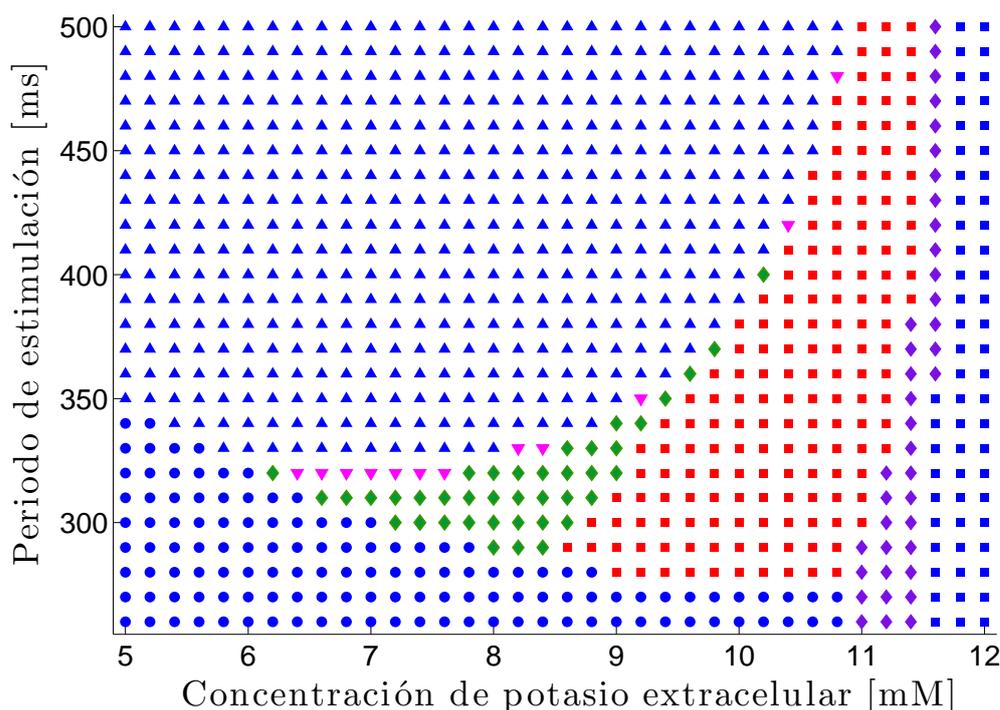


Figura 3.11: Diagrama de bifurcación de una tira de tejido cardíaco isquémico de 10 cm. En azul se presentan los tres patrones regulares: los círculos son un ritmo 2:1, los triángulos un ritmo 1:1 y los cuadrados son un ritmo 1:1 con PA deprimidos, en rojo se indican las alternancias concordantes, en verde las alternancias discordantes, en rosa los estados transitorios y en morado la propagación irregular.

La propagación regular, graficada en azul, está dividida en tres patrones:

1. Los círculos azules en la figura 3.11 indican un ritmo 2:1, es decir, por cada 2 estimulaciones hay un PA. Cuando ocurre una estimulación durante el periodo refractario, el tejido no puede excitarse.

Al estimular por primera vez, se dispara un PA, el segundo estímulo ocurre durante el periodo refractario del primer PA por lo que el segundo PA no apa-

3.2 Simulaciones en una tira

rece. Para el tercer estímulo, el primer PA ha terminado y el tejido ha tenido tiempo de recuperarse entonces el PA se dispara. Este mismo fenómeno se repite para los estímulos subsecuentes.

Este ritmo aparece para $[K^+]_o$ bajas (entre 5 y 7 mM) y para T cortos (entre 300 y 350 ms). El ritmo 2:1 se ilustra en la figura 3.12 en una tira de tejido cardiaco con $[K^+]_o=5.4$ mM y $T=300$ ms. La tira es estimulada diez veces y únicamente se aparecen cinco PA, los estímulos que no generan un PA se indican con cruces rojas.

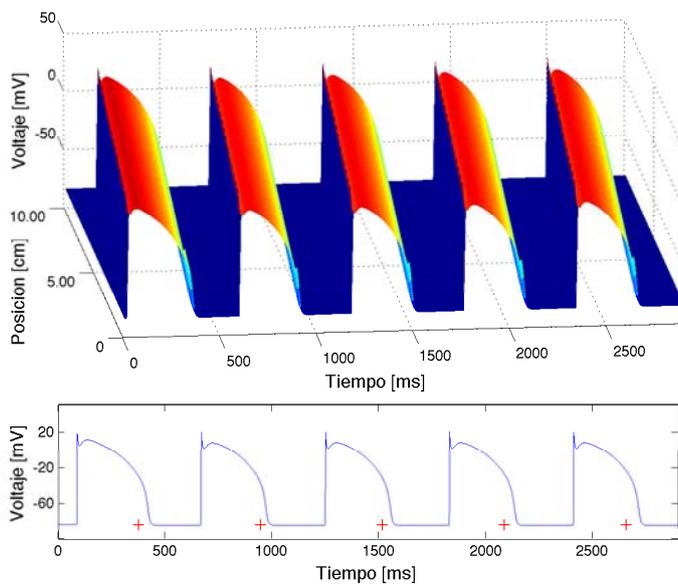


Figura 3.12: Ritmo 2:1. En la parte superior, una tira estimulada con 10 pulsos, en ella se propagan 5 PA en tres dimensiones. En la parte inferior, los perfiles de los PA en la mitad de la tira (5.00 cm), las cruces rojas indican los estímulos que ocurren en el periodo refractario y por lo tanto no generan PA.

2. Los triángulos azules representan un ritmo 1:1, por cada pulso de estimulación ocurre un PA. En este caso, T permite que el tiempo de recuperación del tejido cardiaco sea mayor al periodo refractario por lo que el tejido es capaz de re-excitarse.

Este patrón es el más recurrente, aparece en tiras con $[K^+]_o$ altas y bajas (5-10.8 mM) estimuladas con frecuencias altas y bajas. El comportamiento se muestra en la figura 3.13 en una tira con $[K^+]_o=6.0$ mM y $T=400$ ms, en cada

3. RESULTADOS

uno de los ocho pulsos estimulación, hay un PA disparado.

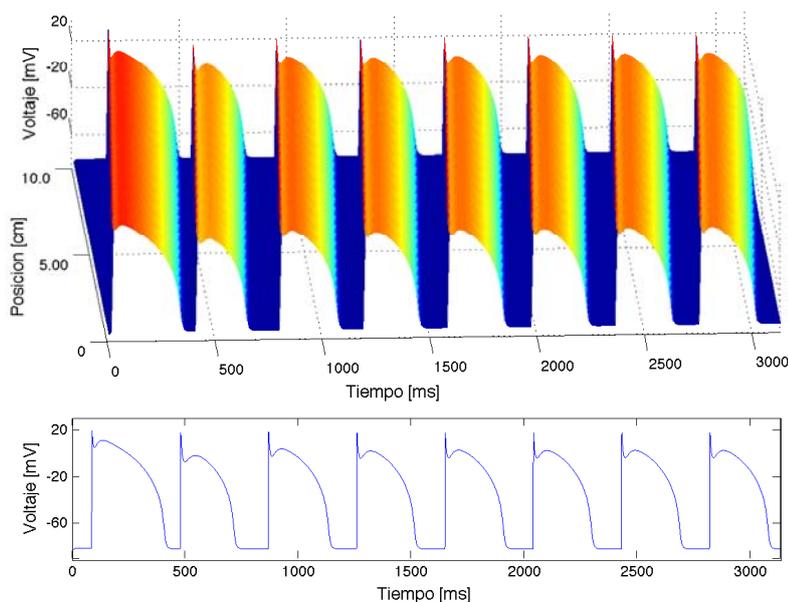


Figura 3.13: Ritmo 1:1 en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=6.0$ mM y $T=400$ ms.

3. Existe otro ritmo 1:1 indicado con cuadros azules en el diagrama de bifurcación con la diferencia de que la duración del PA es corta tal como sucede en la tira con $[K^+]_o=12$ mM y $T=400$ ms en la figura 3.14. Los potenciales duran alrededor de 36 ms a pesar de hay un tiempo largo de recuperación, las duraciones PA son cortas debido a la isquemia.

La DPA disminuye drásticamente cuando la isquemia es muy aguda, este comportamiento aparece para tiras cardiacas con $[K^+]_o = 11.6, 11.8$ y 12 mM. En la figura 3.14, se muestran los potenciales de acción en una tira con $[K^+]_o=12$ mM estimulada cada 400 ms, los potenciales duran alrededor de 36 ms. La propagación eléctrica está muy deprimida.

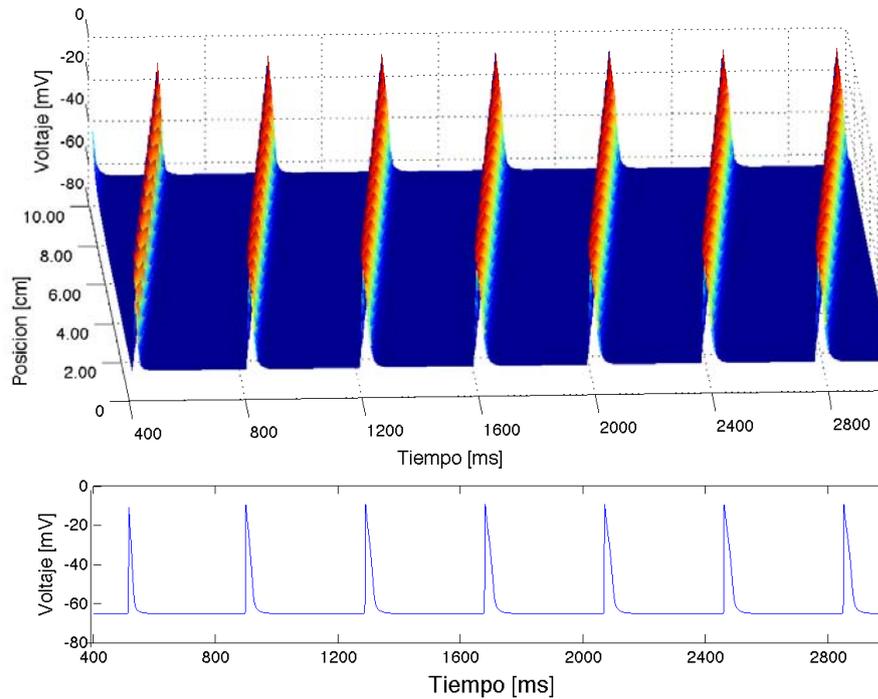


Figura 3.14: Ritmo 1:1 con PA de duración corta en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=12$ mM y $T=400$ ms.

Las alternancias concordantes (AC) corresponden a una alternancia entre un PA largo y uno corto que ocurre simultáneamente en toda la tira. En el diagrama de bifurcación, figura 3.11, las AC se indican con cuadros rojos y ocurren cuando el grado de isquemia es importante ($[K^+]_o=8.8 - 11.4$ mM).

En la figura 3.15 se ilustran las AC en una tira isquémica con $[K^+]_o=10.0$ mM y $T=350$ ms. En la parte inferior, se grafican los perfiles de voltaje en un punto de la tira, se observa un PA largo seguido por uno corto y así sucesivamente. La alta frecuencia de estimulación y el grado de isquemia alteran la recuperación del tejido por lo que después de un PA largo siempre ocurre uno corto, cuando el PA es corto el tejido es capaz de recuperarse y el siguiente PA es largo. Nótese que cuando $[K^+]_o=11.0$ mM, hay AC para $T > 300$ ms lo que implica que la alteración de las propiedades de refractariedad por la isquemia es suficiente para generar las AC.

3. RESULTADOS

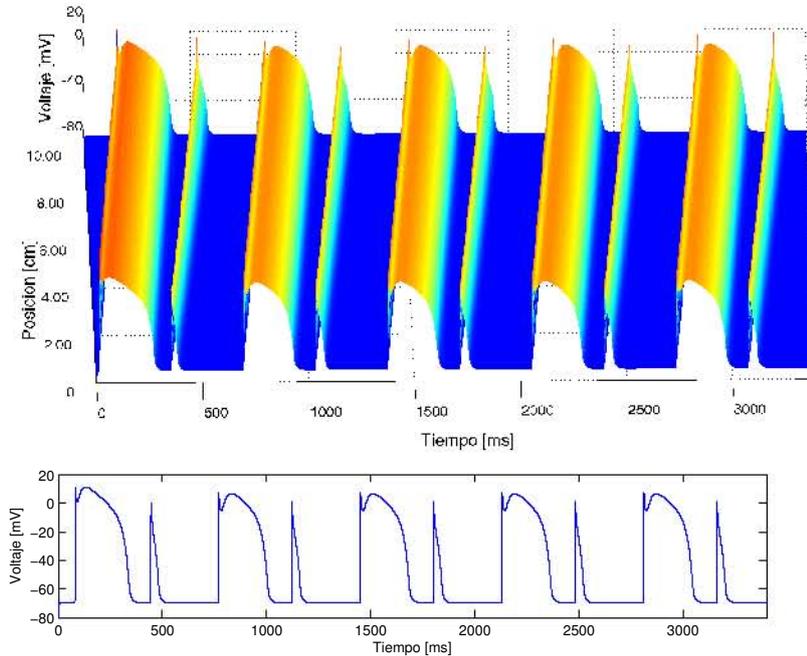


Figura 3.15: Alternancias concordantes en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=10.0$ mM y periodo de estimulación de 350 ms.

Siguiendo el protocolo de la tesis se logró establecer un mecanismo capaz de iniciar alternancias discordantes, las cuales se indican con triángulos verdes en el diagrama de bifurcación. Las AD aparecen, principalmente, entre los patrones de propagación regular y las alternancias concordantes. Todas ellas ocurren cuando el T es corto entre 290 y 400 ms y $[K^+]_o$ está entre 6.2 y 10.2 mM.

Las simulaciones en las que había AD se exploraron a profundidad, es decir, la tira se estimuló 100 veces para asegurar que realmente se tratara de una AD y no de un estado transitorio, en algunos casos se llegaron a simular 300, 500 y 1000 pulsos.

Un resultado nuevo es que se encontraron alternancias discordantes con 1, 2, 3 y 4 nodos en tejido cardiaco isquémico. Como se explicó en la introducción, cuando hay una alternancia discordante en una tira, el punto en el que dos potenciales de acción consecutivos tienen la misma duración es el nodo.

3.2 Simulaciones en una tira

La alternancia discordante con un nodo en una tira de tejido cardiaco con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms se muestra en la figura 3.16. Para visualizar mejor lo que ocurre, se construyó la figura 3.17.

El nodo se genera durante los primeros pulsos en la parte distal de la tira (10 cm), el primer PA es largo, no hay un segundo PA ya que el tejido no ha tenido suficiente tiempo de descanso. El tercer PA es largo y el siguiente es corto, sin embargo cuando el PA es corto, la velocidad de propagación es menor por lo que el tejido tiene mayor tiempo de recuperación y cerca del final de la tira, la duración del PA es mayor. El quinto PA es largo y rápido, cuando llega al final de la tira, el tejido está ligeramente deprimido por lo que la duración del PA es menor que en el resto de la tira. De esta forma el sexto PA que dura poco al inicio de la tira, es más largo al final de la tira así se origina el nodo.

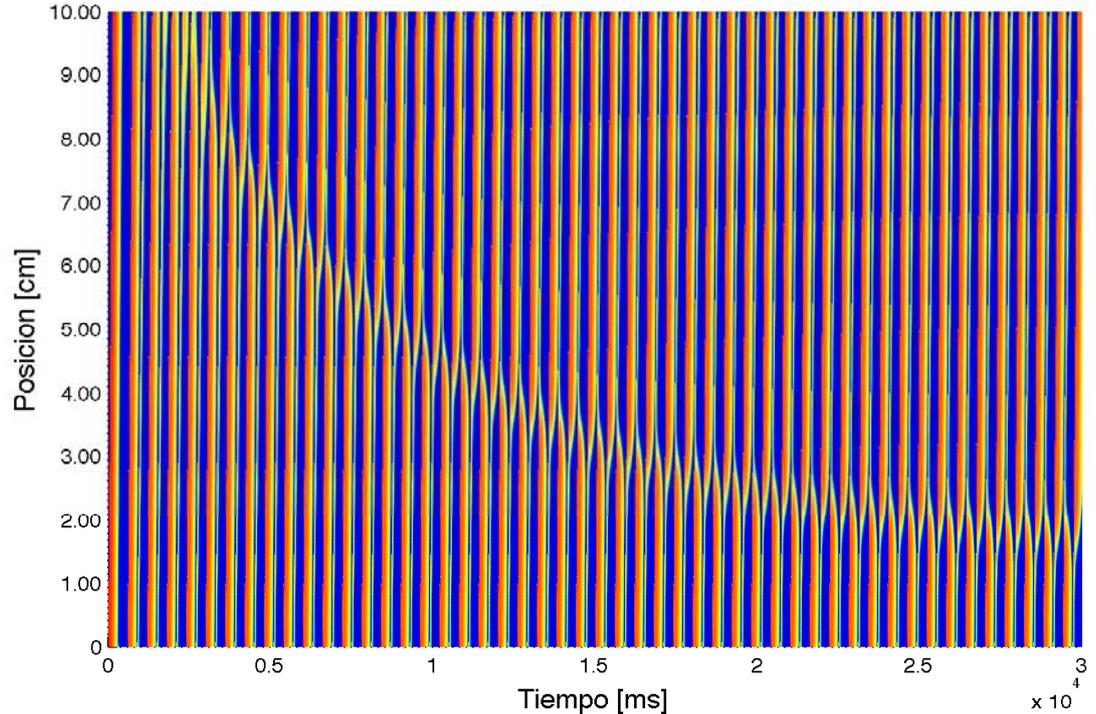


Figura 3.16: Alternancias discordantes con un nodo en una tira de tejido cardiaco isquémico de 10 cm con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms.

3. RESULTADOS

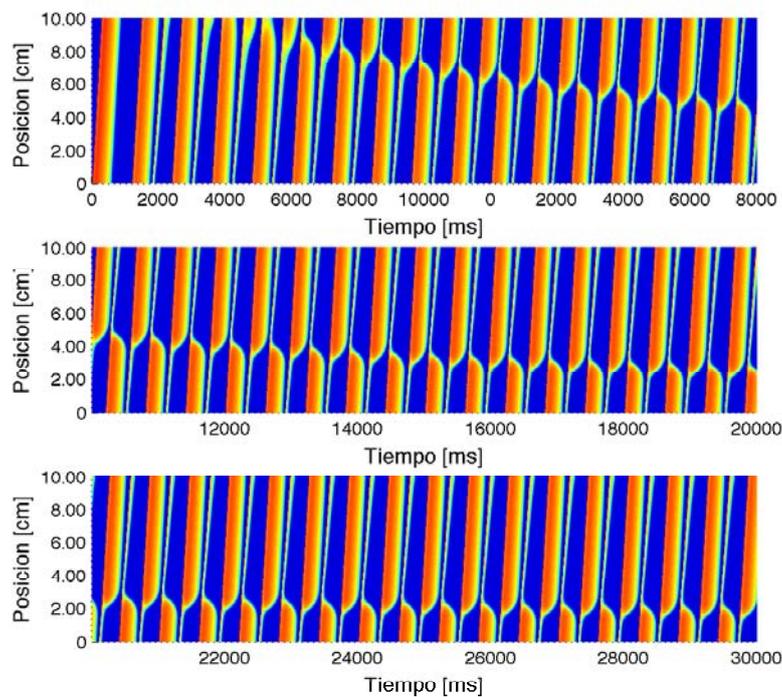


Figura 3.17: Alter-nancias discordantes con un nodo en una tira de tejido cardiaco isquémico de 10 cm con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms.

La posición del nodo varía en función del pulso como se observa en la figura 3.18. Comienza cerca de los 10 cm y desciende hacia el punto de estimulación como se ha observado en estudios teoricos anteriores en tiras de tejido sano [26].

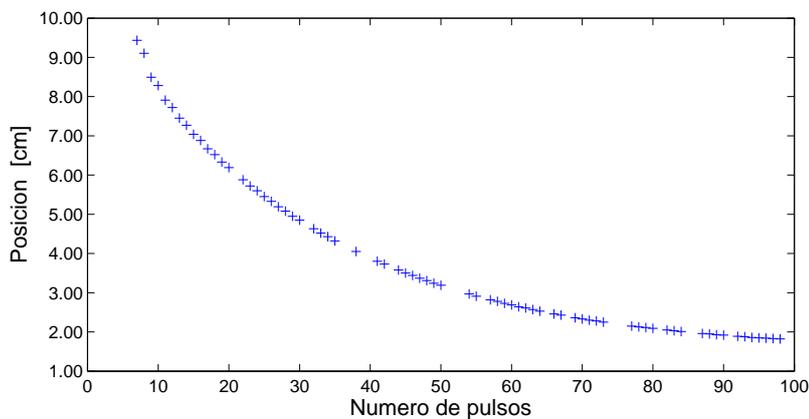


Figura 3.18: Posición del nodo durante los 100 pulsos en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms

Las alternancias discordantes con dos nodos se ilustran en las figuras 3.19 y 3.20 en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.2$ mM y $T=320$ ms. Para fines prácticos la figura 3.19 se dividió en tres partes como se muestra en la figura 3.20. En ellas se observan las AD con dos nodos, la posición de ambos en función del número de pulso se grafica en la figura 3.21.

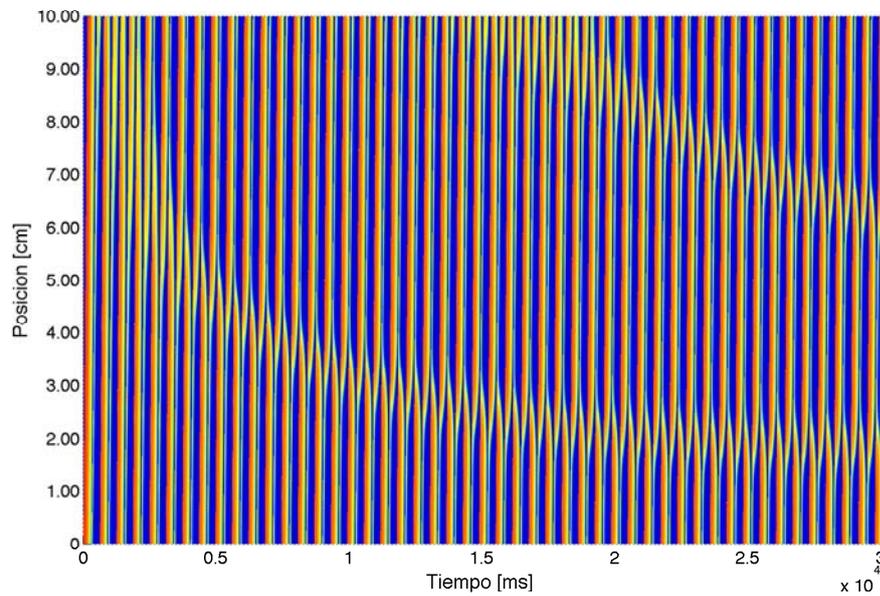


Figura 3.19: Alternancias discordantes en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.2$ mM y $T=320$ ms.

La generación del primero de los dos nodos es idéntico al caso de una AD con un nodo (figura 3.16) y la trayectoria también es similar, figura 3.21; hay una caída rápida en la posición durante los primeros pulsos y enseguida el nodo avanza lentamente en la tira hasta que finalmente se estabiliza en la posición 1.86 cm.

A partir del pulso 53, se origina el segundo nodo en la parte distal de la tira y el mecanismo de génesis es igual al del primero. Este comienza a avanzar hacia el punto de estimulación más suavemente que el anterior. Después de 100 pulsos, el segundo nodo queda a una distancia fija del primero de 4.37 cm.

3. RESULTADOS

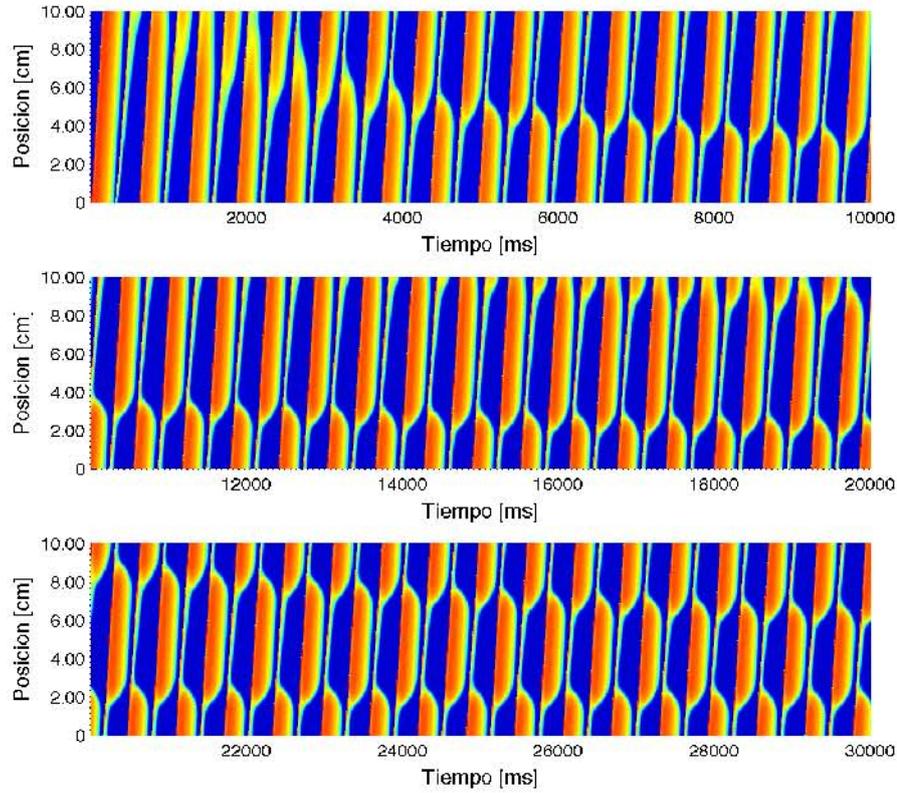
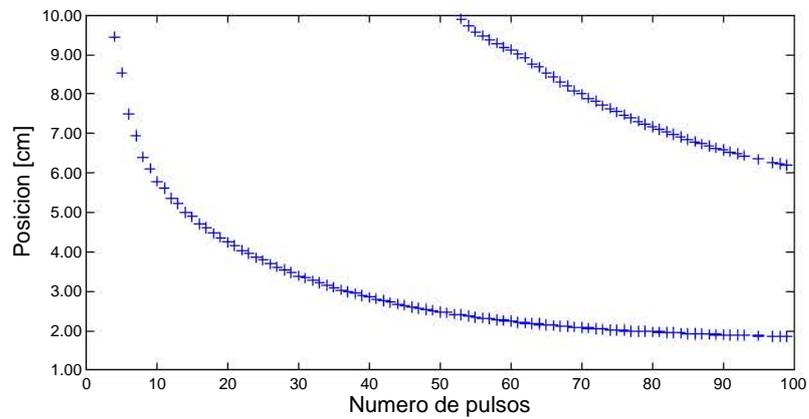


Figura 3.20: Alternancia discordante con dos nodos en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.2$ mM y $T=320$ ms.

Figura 3.21:

Posición de los dos nodos durante los 100 pulsos en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.2$ mM y periodo de estimulación de 320 ms



3.2 Simulaciones en una tira

El caso de la alternancia discordante con tres nodos se muestra en las figuras 3.22 y 3.23 en una tira con $[K^+]_o=6.8$ mM y $T=310$ ms durante 100 pulsos. Las posiciones de los tres nodos en función del pulso se grafican en la figura 3.24.

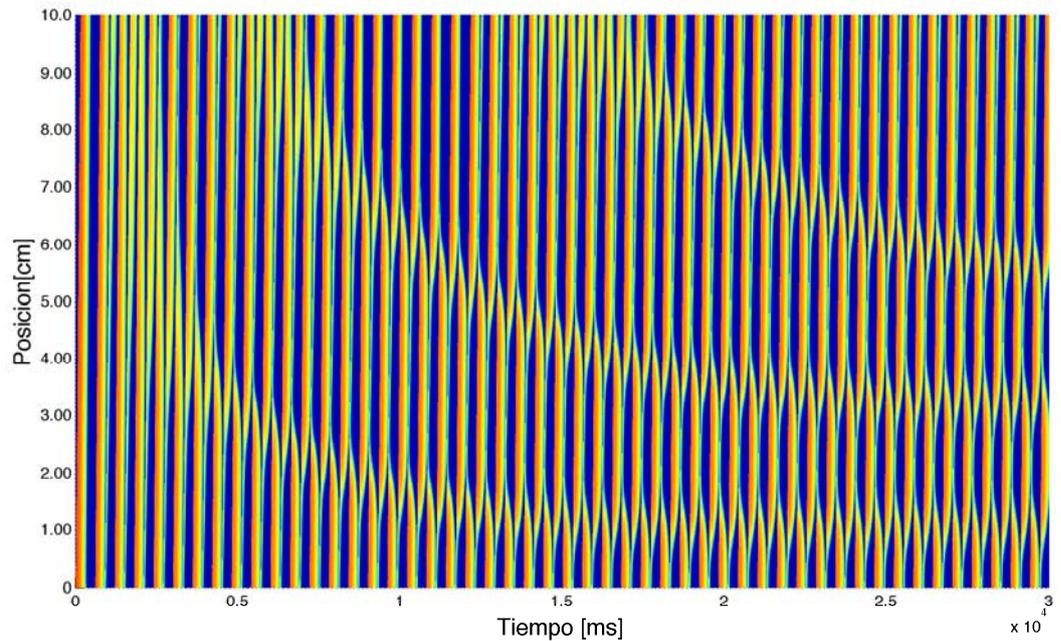


Figura 3.22: Alternancias discordantes con tres nodos en una tira de tejido cardíaco isquémico con $[K^+]_o=6.6$ mM y $T=310$ ms.

En estas figuras se observan las trayectorias de los tres nodos, el primer nodo que aparece tiene una caída muy rápida en la posición hasta quedarse en 1.16 cm. Como la caída es muy abrupta para el pulso 15, el primer nodo ya se encuentra por debajo de la mitad de la tira propiciando que existan condiciones para la génesis de un segundo nodo, el cual aparece a partir del pulso 21.

Si el PA disparado es largo después del primer nodo, el PA se volverá corto y avanzará lentamente hacia el final de la tira. Para que pueda existir un segundo nodo se necesita que el tejido se recupere por lo que la velocidad de propagación debe ser más lenta que la de recuperación o el tamaño de tejido a recorrer debe ser

3. RESULTADOS

largo o una combinación de ambas.

El segundo nodo sigue una trayectoria como la del primero, ver figura 3.24, cae suavemente y posteriormente su posición se vuelve constante en 3.55 cm. Cuando está a una distancia suficientemente grande del extremo de la tira, aproximadamente a la mitad, el tercer nodo se genera de igual forma que el segundo. La trayectoria del tercer nodo tiene una caída aún más suave que los anteriores y se detiene en la posición 6.73 cm a una distancia de 3.18 cm del segundo nodo.

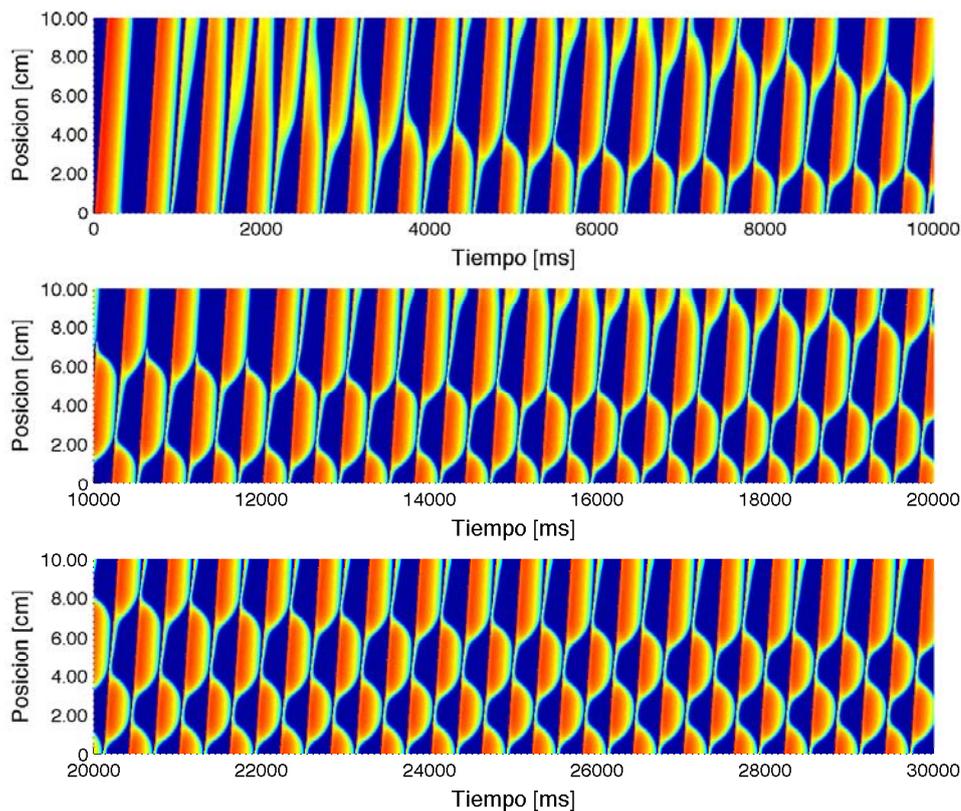


Figura 3.23: Alternancia discordante con tres nodos en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=6.6$ mM y $T=310$ ms.

3.2 Simulaciones en una tira

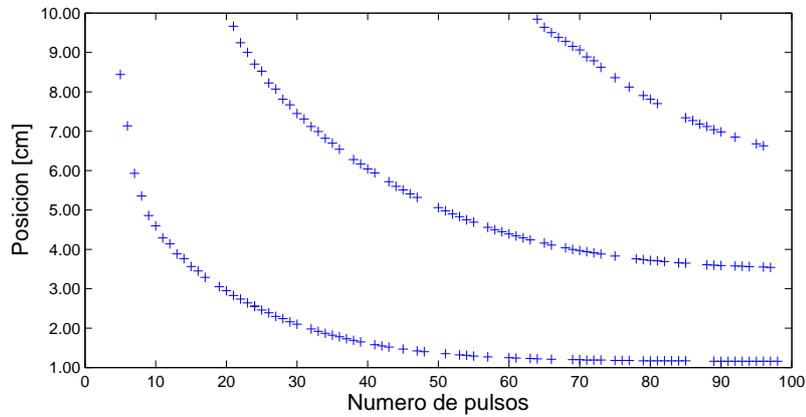


Figura 3.24: Posición de los tres nodos durante los 100 pulsos en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=6.6$ mM y $T=310$ ms

Se realizó una simulación de 300 pulsos para investigar la trayectoria de los nodos y ver si se aniquilaban. En esta simulación, apareció un cuarto nodo y los nodos no colapsaron, en la figura 3.25 se presentan los últimos 6000 ms de la simulación en donde se observan los 4 nodos. Posteriormente, se simularon 500 pulsos y los 4 nodos se mantuvieron.

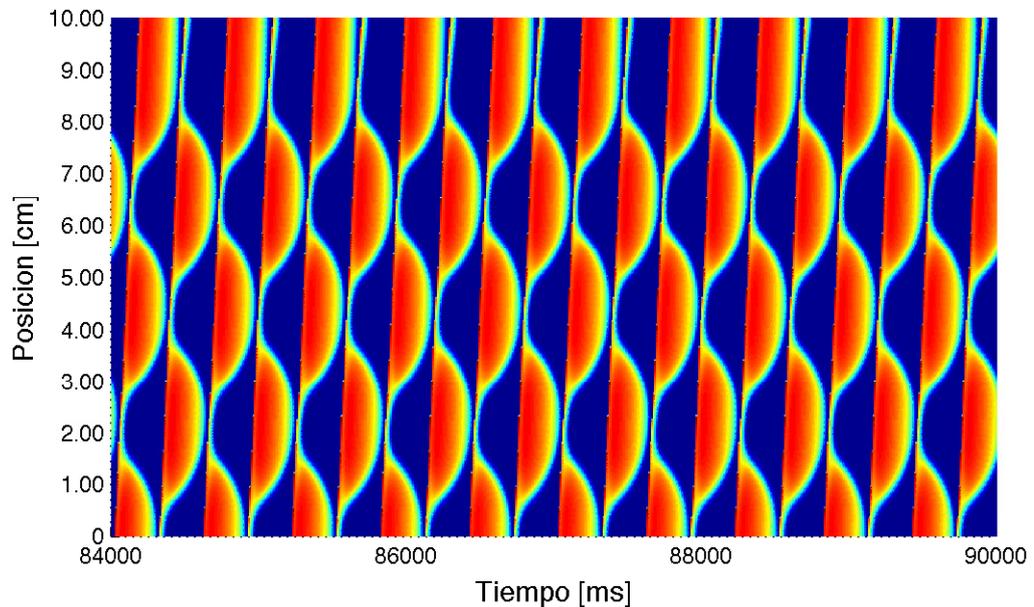


Figura 3.25: Cuatro nodos durante los últimos 6000 ms de una simulación con 300 pulsos en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=6.6$ mM y $T=310$ ms

3. RESULTADOS

En la frontera entre la propagación regular y las alternancias concordantes y discordantes existen estados transitorios, indicados con triángulos rosas en el diagrama de bifurcación, figura 3.11. Los estados transitorios pueden aparecer durante los primeros pulsos de la simulación, es decir, en los primeros n pulsos hay un patrón irregular en la propagación que desaparece a partir del pulso $n + 1$, en este caso la propagación se considera como el ritmo que aparece después del pulso $n + 1$ (regular, AD o AC). Cuando el estado transitorio no desaparece después de 100 pulsos, se considera que la tira está en estado transitorio.

Finalmente, existen patrones irregulares que se representaron con triángulos morados en el diagrama de bifurcación. Estos ocurren a altos grados de isquemia $[K^+]_o=11.2$ y 11.4 mM, hay alternancias entre PA largos y cortos pero sin ningún orden. Se utilizaron simulaciones con 100 pulsos para determinar la naturaleza de estos patrones.

En las simulaciones de 100 pulsos, se encontraron AD con 1, 2 y 3 nodos. El número de nodos en función del periodo de estimulación y de la concentración de potasio extracelular se grafica en la figura 3.26.

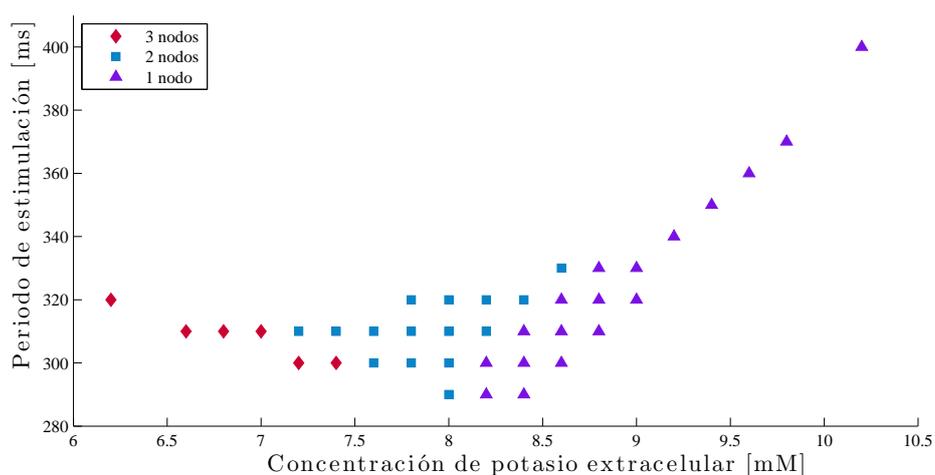


Figura 3.26: Número de nodos de acuerdo al grado de isquemia y el periodo de estimulación en una tira de tejido cardíaco isquémico de 10 cm.

Las AD con 3 nodos ocurren para los tejidos con menor grado de isquemia ($[K^+]_o=6.2 - 7.4$ mM) y con periodos de estimulación entre 300 y 310 ms. Las tiras con 3 nodos son las menos enfermas por lo que su capacidad de recuperación después de una excitación es mayor.

Las AD con dos nodos se indican con cuadros azules en la grafica 3.26, estas ocurren para tiras con $[K^+]_o=7.2 - 8.4$ mM y $T=300 - 340$ ms. Como las AD con dos y tres nodos ocurren practicamente para el mismo intervalo de periodos de estimulación, entonces el parámetro que influye en el número de nodos es el grado de isquemia y las alteraciones electrofisiológicas que causa.

Las AD con un nodo están representadas con triángulos morados, estas suceden cuando $[K^+]_o=8.2 - 10.4$ mM y en un intervalo grande de periodos de estimulación $T=300 - 400$ ms. Al aumentar $[K^+]_o$, el número de nodos decrece de dos a uno, la tendencia general es que conforme la isquemia se agudiza, el número de nodos disminuye.

De los resultados obtenidos y de la grafica 3.26, se cree que entre el ritmo regular y las alternancias concordantes ocurren alternancias discordantes sin embargo estas no se observan debido al muestreo en T y en $[K^+]_o$.

3.2.2.2. Tira de 8 cm

Se realizó el mismo estudio en una tira de tejido cardiaco isquémico de 8 cm. El diagrama de bifurcaciones para una tira de 8 cm se presenta en la figura 3.27. También se encontraron cinco tipos de comportamientos: propagación regular en azul, alternancias concordantes en rojo, alternancias discordantes en verde, estados transitorios en rosa y propagación irregular en morado.

Una diferencia importante entre los diagramas de bifurcación para las tiras de 10 y 8 cm de tejido cardiaco isquémico es el número de casos de alternancias discordantes que se generan. Para la tira de 10 cm hay 40 casos de AD y para la tira de

3. RESULTADOS

8 cm hay 30 casos. En la tira de 8 cm, las regiones con ritmo periódico y alternancias concordantes son más grandes, también aparecen menos estados transitorios y existen más ritmos irregulares.

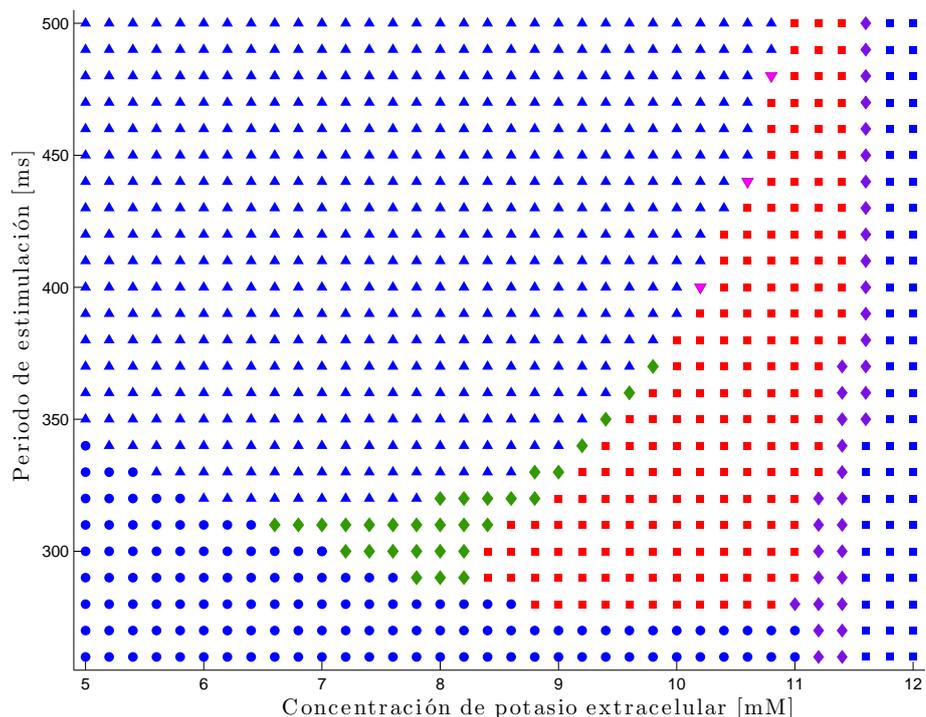


Figura 3.27: Diagrama de bifurcación de una tira de tejido cardíaco isquémico de 8 cm. En azul se presentan los tres patrones regulares: los círculos son un ritmo 2:1, los triángulos un ritmo 1:1 y los cuadrados son un ritmo 1:1 con PA deprimidos, en rojo se indican las alternancias concordantes, en verde las alternancias discordantes, en rosa los estados transitorios y en morado la propagación irregular.

Las AD que se generan en la tira de 8 cm tienen 1 o 2 nodos. El número de nodos en función de $[K^+]_o$ y T se muestra en la figura 3.28. Las AD con dos nodos, cuadros azules, ocurren para grados de isquemia moderados en donde $[K^+]_o=6.6 - 7.6$ mM y T cortos 300 y 310 m. Las AD con un nodo ocurren en un rango más amplio de isquemia con $[K^+]_o=7.8 - 9.8$ mM y para T=300 - 370 ms.

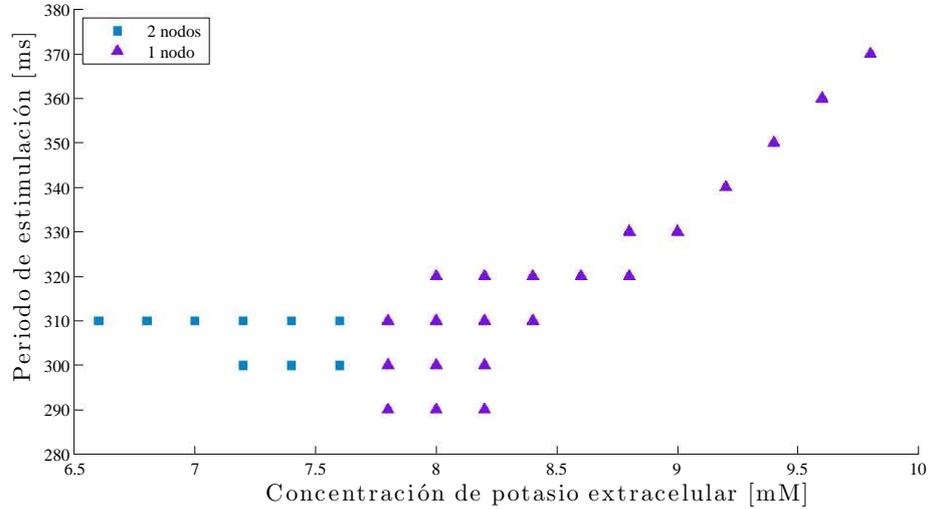


Figura 3.28: Número de nodos en las alternancias discordantes de acuerdo al grado de isquemia y el periodo de estimulación en una tira de 8 cm.

A diferencia de la tira de 10 cm, en la tira de 8 cm ya no aparecen AD con tres nodos, como la tira es 2 cm más corta ya no hay suficiente espacio para que el tejido se recupere y se genere un tercer nodo.

3.2.2.3. Tira de 6 cm

El diagrama de bifurcación para una tira de 6 cm se muestra en la figura 3.29. Al igual que en los casos anteriores (tira de 10 y 8 cm), se encontraron cinco tipos de comportamientos: propagación regular en azul, alternancias concordantes en rojo, alternancias discordantes en verde, estados transitorios en rosa y propagación irregular en morado.

En la tira de 6 cm, hay menos casos de AD que en las tiras de 8 y 10 cm. Existen 22 casos con AD de 1 y 2 nodos mientras que para 8 cm había 30 casos. La forma del diagrama de bifurcación es muy parecida a de los dos anteriores (figuras 3.11 y 3.27) excepto que la región en donde aparecen las AD es de menor tamaño en 6 cm.

3. RESULTADOS

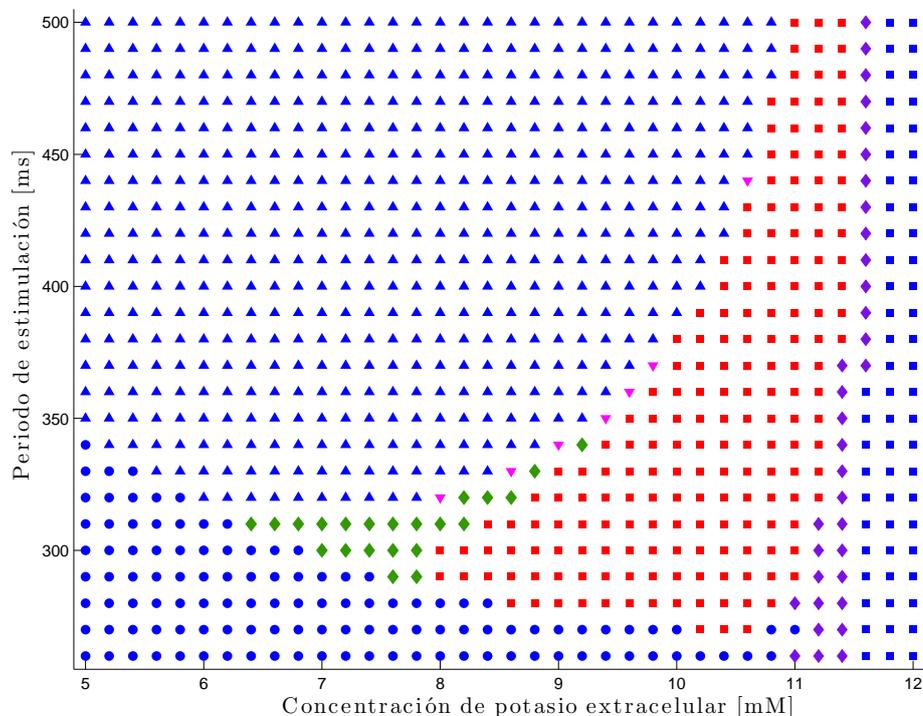


Figura 3.29: Diagrama de bifurcación de una tira de tejido cardíaco isquémico de 6 cm. En azul se presentan los tres patrones regulares: los círculos son un ritmo 2:1, los triángulos un ritmo 1:1 y los cuadrados son un ritmo 1:1 con PA deprimidos, en rojo se indican las alternancias concordantes, en verde las alternancias discordantes, en rosa los estados transitorios y en amarillo la propagación irregular.

De los 22 casos de AD, únicamente tres de las AD que se originan tienen 2 nodos y aparecen para los grados de isquemia menores tal y como se muestra en la figura 3.30 en la que se grafica el número de nodo en función de la concentración de potasio y el periodo de estimulación. Al reducir el tamaño de la tira 2 cm, se afecta la dinámica de propagación del PA y a la recuperación del tejido entonces disminuye el número de casos de AD con 2 nodos a tres, en la tira de 8 cm eran nueve.

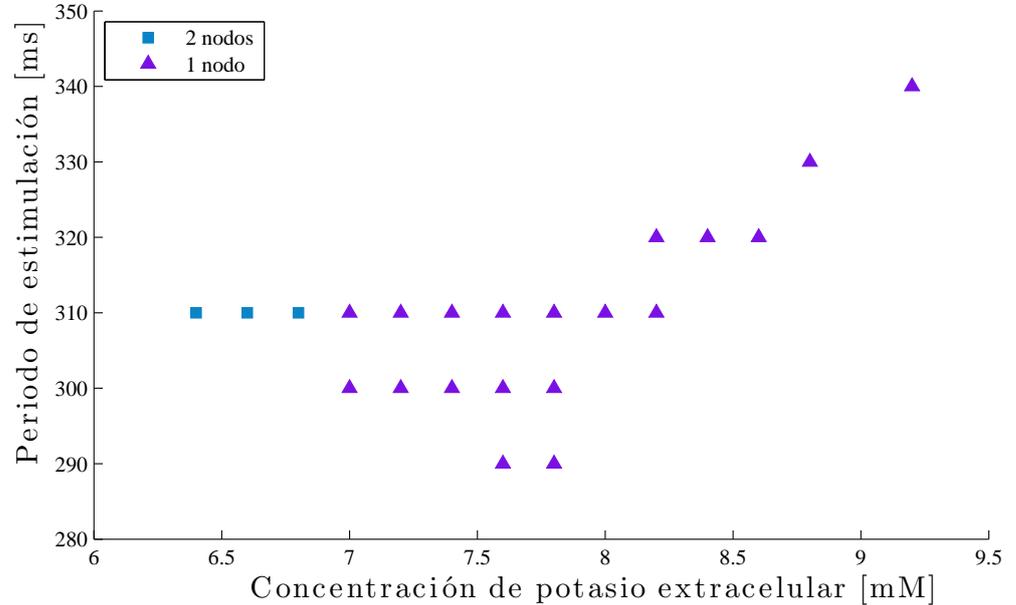


Figura 3.30: Número de nodos de acuerdo al grado de isquemia y el periodo de estimulación en una tira de tejido cardiaco isquémico de 6 cm.

3.2.2.4. Tira de 4 cm

La tira de menor tamaño que se presenta en este estudio es de 4 cm. Cabe mencionar que se realizaron simulaciones de tiras de 3 y 2 cm sin embargo no se encontraron AD por lo que los resultados no se presentan.

El diagrama de bifurcación para una tira de 4 cm se presenta en la figura 3.31. En este aparecen los mismo comportamientos que en los diagramas de bifurcación anteriores: en azul la propagación periódica, en rojo las alternancias concordantes, en verde las alternancias discordantes, en naranja los estados transitorios y en amarillo la propagación irregular.

En la tira de tejido cardiaco isquémico de 4 cm, la región con AD se reduce bastante, solamente se generan 5 casos de AD con 1 nodo y suceden para $[K^+]_o$ entre 6.4 - 7 mM y para T entre 300 y 310 ms mientras que para 6 cm había 20 casos. Otro cambio importante es que ya no hay AD con más de un nodo. De este resultado y el de los obtenidos en las tiras de 6, 8 y 10 cm, se puede establecer una

3. RESULTADOS

relación entre tamaño de la tira y número de nodos: entre más grande sea la tira mayor será el número de nodos.

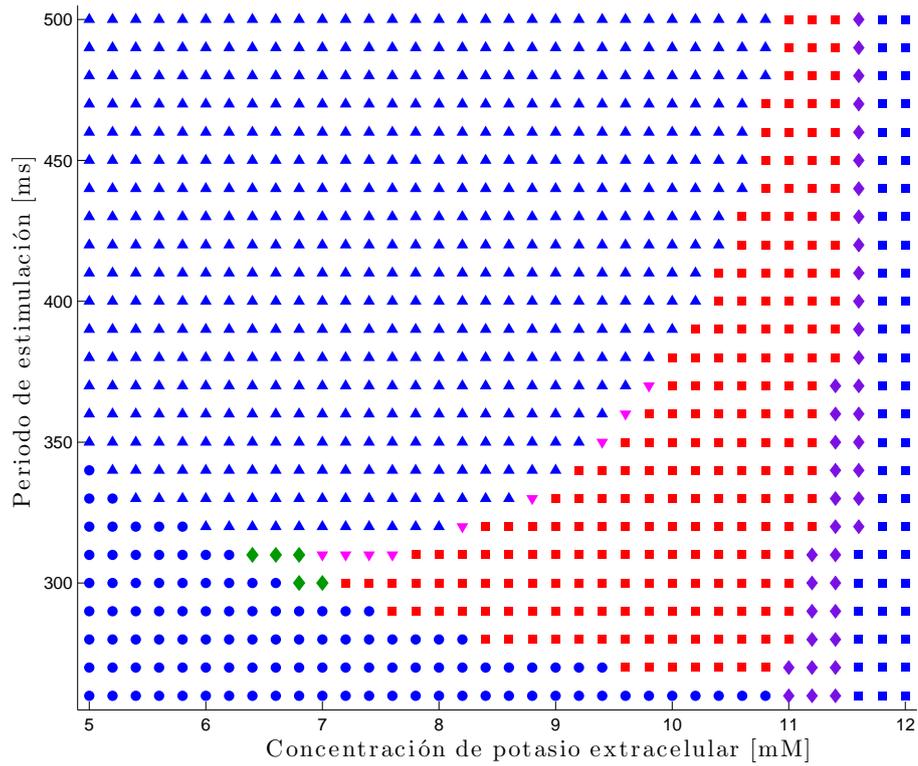


Figura 3.31: Diagrama de bifurcación de una tira de tejido cardíaco isquémico de 4 cm

Otra diferencia en el comportamiento es que aparecen más estados transitorios e irregulares. Parecería que hay un incremento en la irregularidad de la propagación en esta tira.

Capítulo 4

Discusión

En este estudio se ha mostrado que las alternancias discordantes pueden iniciarse en tiras de tejido cardiaco con diferentes grados de isquemia, en general ocurren cuando la tasa de estimulación es rápida. Las AD aparecen en tiras tejido cardiaco isquémico de 10, 8, 6 y 4 cm.

La importancia del estudio de las AD radica en su potencial para inducir alternancias en la onda T del ECG y/o fibrilación ventricular. La existencia de alternancias en la onda T se ha advertido desde los primeros registros de los electrocardiogramas. Se ha establecido que las alternancias en la onda T pueden ser indicadores del desarrollo de una arritmia o de una fibrilación. Además, las alternancias en la onda T están asociadas con la formación de actividad reentrante, fibrilaciones ventriculares y muerte súbita cardiaca [16, 28]. Sin embargo, aún no se conocen los mecanismos subyacentes a las alternancias discordantes.

4.1. Formación de las alternancias discordantes

En diversos trabajos experimentales [28, 57] y en simulaciones [26, 32] se han inducido alternancias discordantes en tejido cardiaco mediante un protocolo de estimulación rápida [57]. En esta investigación se estudió un intervalo amplio de T de 250-500 ms, las alternancias discordantes en la DPA aparecieron para frecuen-

4. DISCUSIÓN

cias de estimulación altas, es decir, T cortos. Para cada caso en el que ocurrieron alternancias discordantes existió un periodo umbral a partir del cual aparecen, el llamado “periodo umbral” corresponde al periodo más grande en el cual aparecen las alternancias discordantes.

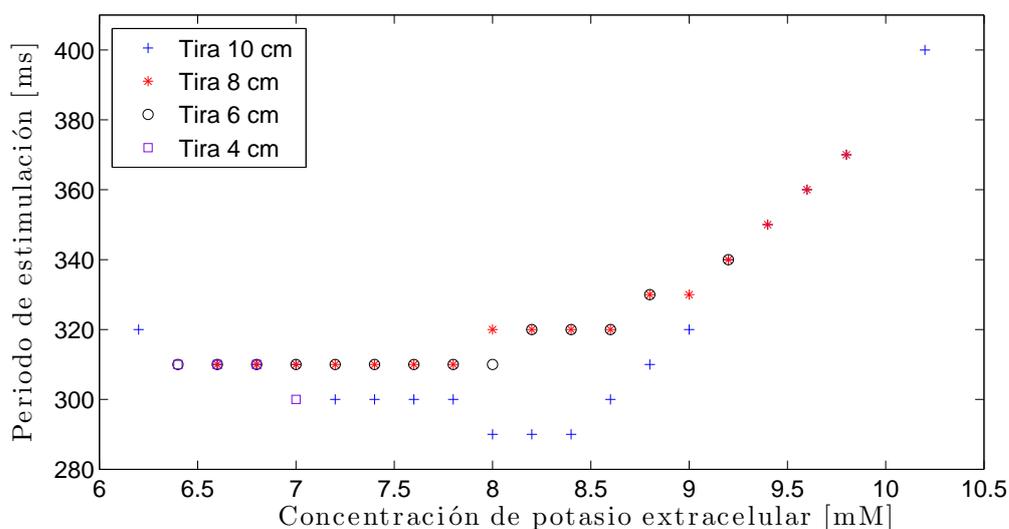


Figura 4.1: Umbrales en el periodo de estimulación para la aparición de alternancias discordantes en función de la concentración de potasio extracelular, en las tiras de 10, 8, 6 y 4 cm.

En la figura 4.1, se grafican los umbrales para las AD encontradas entre 6 y 10.2 mM en las tiras de 10, 8, 6 y 4 cm. Claramente se observa que el umbral depende del grado de isquemia y existe una tendencia general: primero el umbral disminuye (en la tira de 10 cm, cruces azules) o se mantiene constante (tiras de 4, 6 y 8 cm) hasta algún valor de $[K^+]_o$, 8.2 mM, 8 mM y 8.2 mM respectivamente para 10, 8 y 6 cm, a partir del cual el umbral aumenta conforme $[K^+]_o$ incrementa. En la tira de 4 cm, únicamente existen cuatro AD, por lo tanto solo hay cuatro periodos umbrales.

Disminuir T o aumentar el grado de isquemia, por distintas causas, tienen una consecuencia similar: un acortamiento en la DPA. Cuando esto sucede, la propagación está deprimida y la velocidad de propagación se reduce originando así las AD.

4.1 Formación de las alternancias discordantes

Experimentalmente también se han observado estos umbrales en el ritmo de estimulación cuando aparecen las alternancias, un ejemplo es el trabajo de Pastore *et al* [28] en donde se inducen alternancias en una superficie de ventrículo de cobayo. Pastore y sus colegas reportan dos umbrales para alternancias: uno para la depolarización y otro para la repolarización del PA.

El umbral de la repolarización de Pastore corresponde al umbral de la DPA de esta tesis, Pastore reporta los siguientes valores de frecuencia cardiaca como umbrales de repolarización: 171, 240 y 272 latidos por minuto (bpm) que equivalen a 1 pulso cada 351, 250 y 220 ms respectivamente. Estos valores tienen el mismo orden de magnitud que los de esta tesis, cabe recalcar que los valores de umbrales reportados en Pastore *et al* [28] se obtuvieron a 27 °C, temperatura a la cual el PA está deprimido similarmente que en condiciones isquémicas, incluso se reporta que a 37° C los umbrales incrementan tanto para la repolarización como para la depolarización.

La formación de las AD y la generación de uno o más nodos, al ser el mismo fenómeno, provienen de un juego entre la velocidad de recuperación y la de propagación. Cuando aparecen las AD en una tira de tejido cardiaco, el nodo se forma en el extremo opuesto al de estimulación. Para que esto suceda, primeramente, ocurre una alternancia largo-corto entre los PA de los primeros pulsos como se muestra en las figuras 4.2 3.16, 3.19 y 3.22.

Estudiando el caso de la alternancia discordante con 1 nodo en una tira de tejido cardiaco de 10 cm con 8.4 mM y estimulada cada 310 ms mostrado en la figura 4.2, se observa que la alternancia no es concordante en los primeros pulsos:

4. DISCUSIÓN

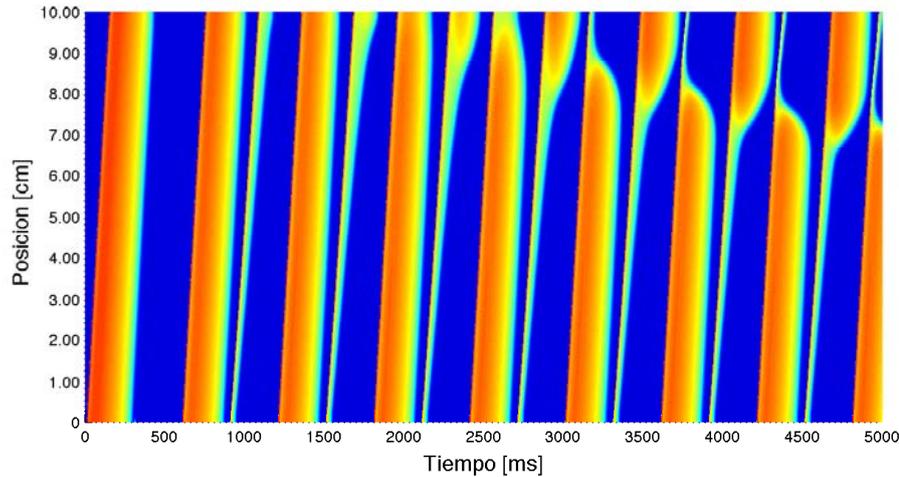


Figura 4.2: Formación de un nodo en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms. En la figura se muestran los primeros 5000 ms de la simulación.

- El primer PA es muy largo ya que el tejido proviene de un estado de reposo.
- El segundo estímulo puede no generar un PA (tal como en la figura 4.2), o bien, generar un PA muy delgado dependiendo de las condiciones del tejido y de T .
- El tercer PA es largo pero no como el primero.
- El cuarto PA es delgado, sin embargo, conforme avanza el PA su duración crece, como se muestra en la figura 4.3. La DPA va de 30 ms a 92 ms.

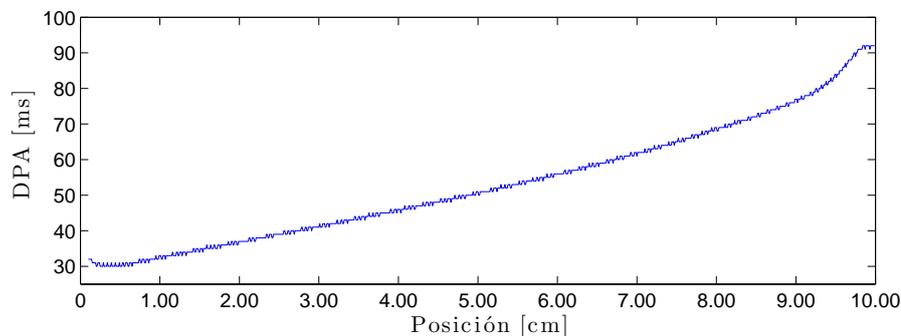


Figura 4.3: Duración del PA en función de la posición durante el cuarto estímulo en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms.

4.1 Formación de las alternancias discordantes

- El quinto PA es largo y por el contrario al cuarto PA, la DPA disminuye conforme avanza, fenómeno ilustrado en la figura 4.4. La DPA disminuye de 254 ms a 239 ms.

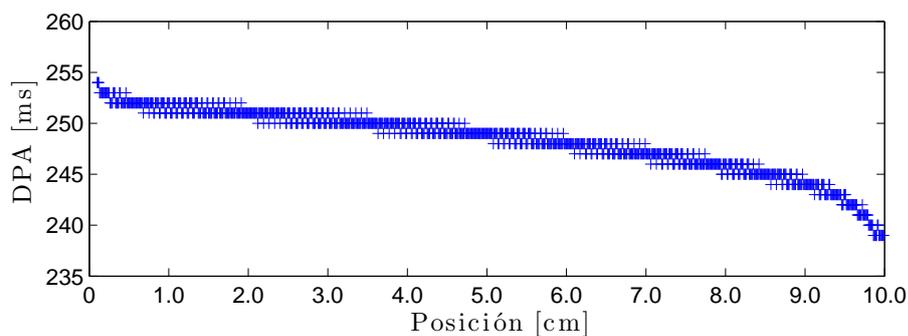


Figura 4.4: Duración del PA en función de la posición durante el quinto estímulo en una tira de tejido cardíaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms.

- El sexto PA es delgado y también conforme avanza el PA su duración crece, como se muestra en la figura 4.3. La DPA aumenta de 34 ms a 154 ms.

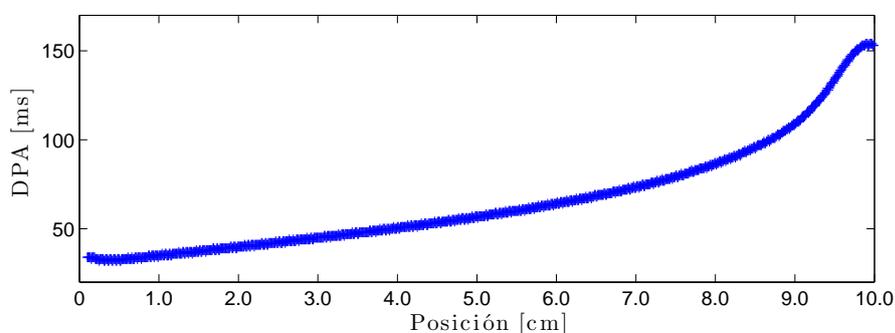


Figura 4.5: Duración del PA en función de la posición durante el sexto estímulo en una tira de tejido cardíaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms.

- El séptimo PA es largo y la DPA disminuye de 254 ms a 218 ms conforme avanza como se ve en azul en la figura 4.6.
- La duración del octavo PA aumenta de 34 ms a 194 ms, se muestra en rojo en la figura 4.6. Como se observa, el nodo aún no se forma no hay un punto en donde la DPA sea la misma en dos pulsos consecutivos, sin embargo se nota hacia el final de la tira las DPA se acercan.

4. DISCUSIÓN

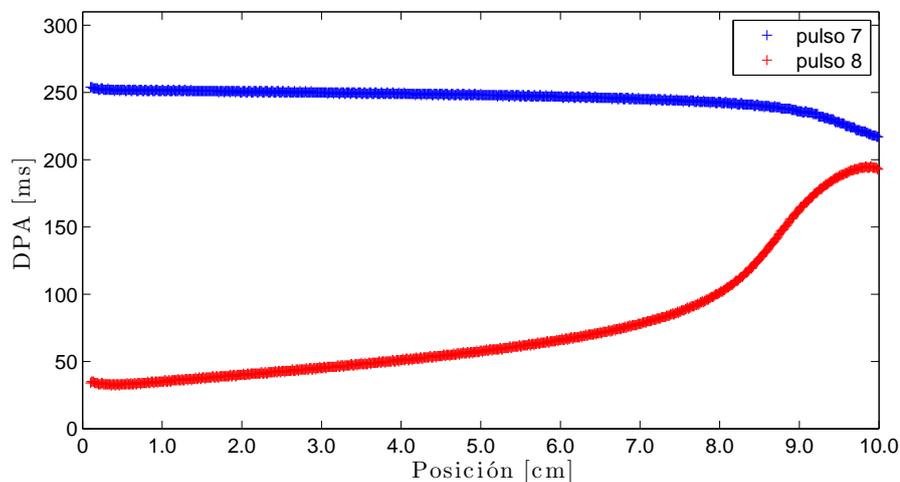


Figura 4.6: Duración del PA en función de la posición durante el séptimo (en azul) y el octavo (en rojo) estímulo en una tira con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms.

- El noveno estímulo genera un PA cuya duración decrece desde 254 ms hasta 157 ms como se observa en rojo en la figura 4.7. Por primera vez, la DPA del PA largo disminuye lo suficiente para que se genere el nodo. El punto donde cruzan las curvas de DPA de los PA 8 y 9 es el nodo, la DPA es la misma en un mismo punto en pulsos consecutivos.

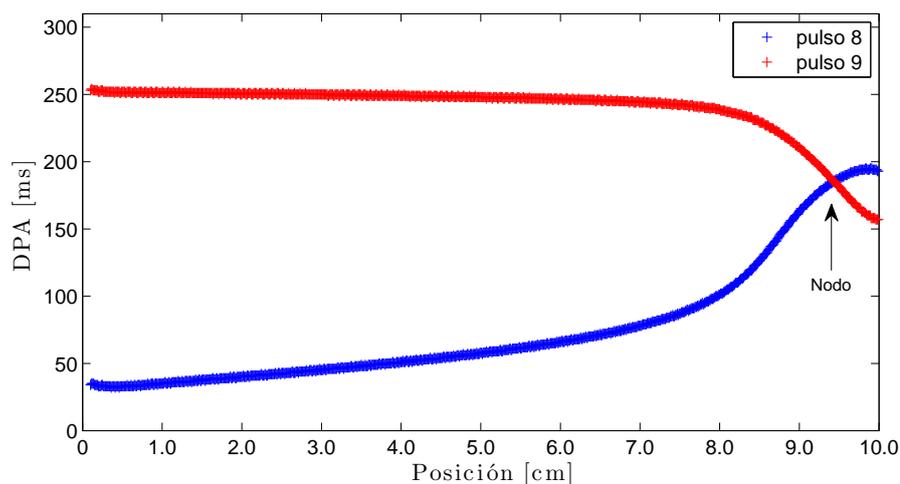


Figura 4.7: DPA en función de la posición en el octavo (en azul) y el noveno (en rojo) estímulo en una tira de tejido cardíaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms.

4.1 Formación de las alternancias discordantes

El aumento de la duración de los PA que inicialmente son cortos y la disminución de la duración de los PA que empiezan largos son consecuencia de la velocidad de propagación y de las propiedades de recuperación del tejido. El PA que comienza pequeño poco a poco va creciendo y debido a que se encuentra deprimido su velocidad de propagación es menor y al ir avanzando lentamente, el tejido que aún no ha sido excitado tiene mayor tiempo de recuperación y por lo tanto cuando el frente de onda lo excita el PA que se dispara es cada vez más grande. El siguiente pulso de estimulación da lugar a un PA que comienza grande y por el contrario su duración va decreciendo conforme avanza. Esta alternancia se mantiene durante algunos pulsos y en cada pulso se van marcando más las zonas de PA largos y PA cortos hasta que finalmente la alternancia se vuelve discordante, el punto en donde ocurren los cambios es el nodo.

La velocidad promedio se define como el cociente de la longitud de la tira (10 cm en este caso) entre el tiempo que toma el pulso en recorrer la tira completa T_t . En la figura 4.8 se muestran los PA en las posiciones 0.01 cm y 10.00 cm en función del tiempo, los cuales se usaron para medir el tiempo T_t y calcular la velocidad promedio V_{promedio} .

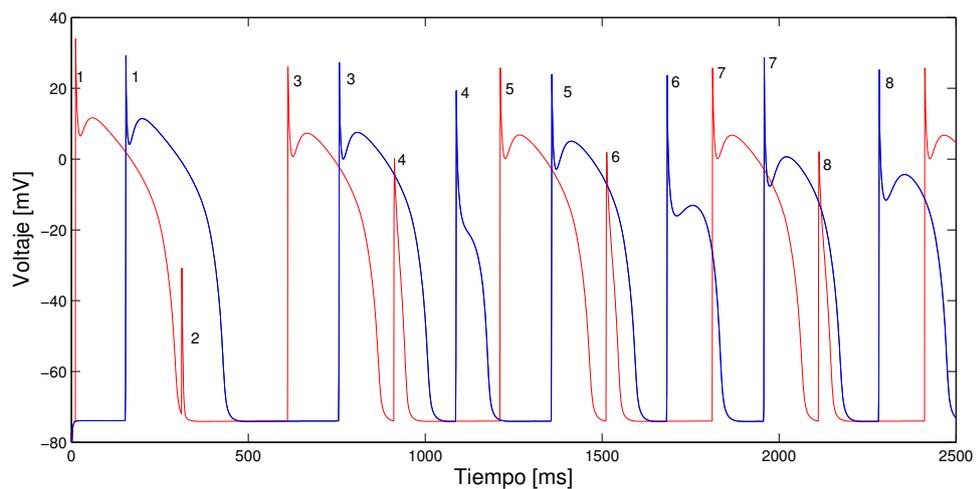


Figura 4.8: Formación de un nodo en una tira de tejido cardíaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms. En la figura se muestran los primeros 2500 ms de la simulación.

4. DISCUSIÓN

La velocidad promedio en función de los pulsos de estimulación en una tira con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms en donde hay una AD con un nodo se muestra en la figura 4.9. La V_{promedio} alterna entre un valor pequeño y uno grande, esta alternancia corresponde a los PA cortos y a los PA largos respectivamente. Además se observa la ocurrencia de un nodo en la V_{promedio} .

En los primeros pulsos se encuentran los valores extremos de V_{promedio} ya que en estos pulsos el PA es mayormente largo o corto en la tira completa, lo que implica una V_{promedio} grande y una pequeña respectivamente. Conforme el nodo avanza disminuye la longitud de las dos regiones (PA largos y PA cortos) por lo tanto la V_{promedio} que era inicialmente grande disminuye y viceversa. Una vez que el nodo rebasa la mitad de la tira (5.0 cm), el tamaño de las regiones con DPA diferentes vuelven a incrementarse o a disminuir según el caso y por lo tanto la V_{promedio} vuelve a crecer o a decrecer.

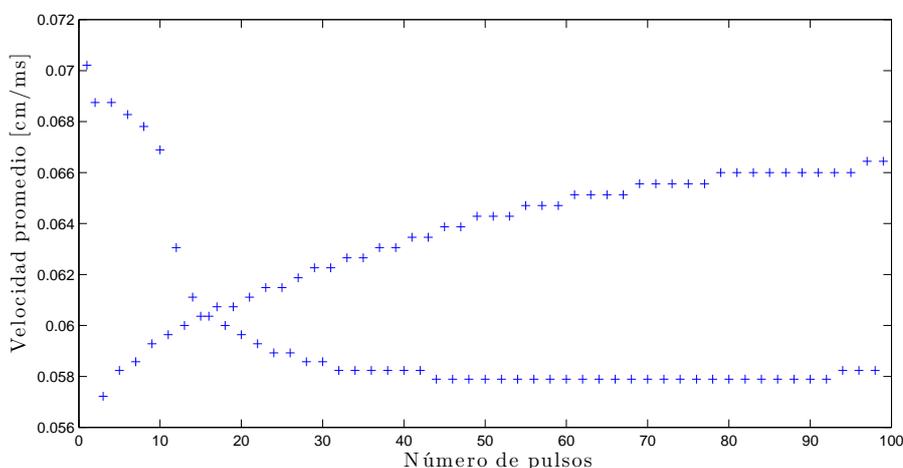


Figura 4.9: Velocidad promedio en función del pulso de estimulación en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=8.4$ mM y $T=310$ ms en la cual ocurre una AD con un nodo.

En el caso de las AD con dos nodos, la velocidad promedio en función del pulso de estimulación también presenta dos nodos así como se observa en la figura 4.10. La alternancia de V_{promedio} se explica de la misma forma que el caso de un nodo.

4.1 Formación de las alternancias discordantes

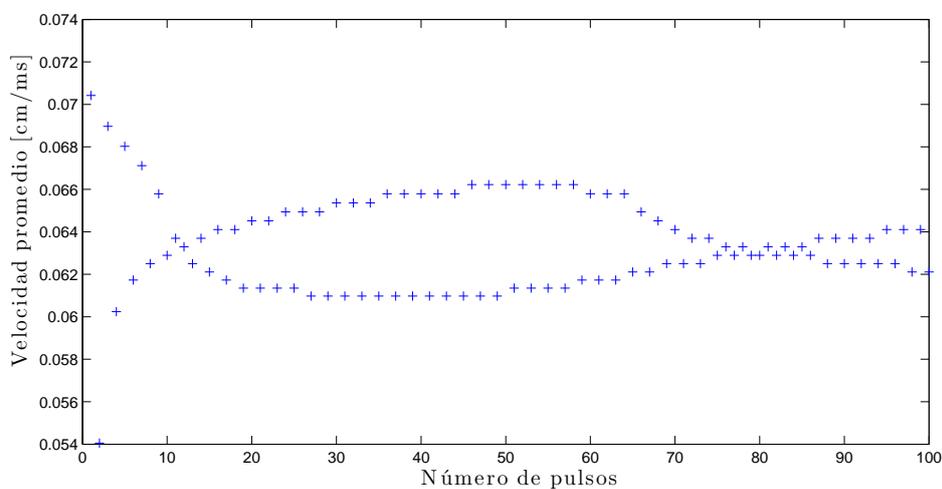


Figura 4.10: Velocidad promedio en función del pulso de estimulación en una tira con $[K^+]_o=8.2$ mM y $T=320$ ms en la cual ocurre una AD con dos nodos.

La gráfica de V_{promedio} en función del pulso de estimulación en el caso de una AD con tres nodos en una tira de tejido cardiaco isquémico con $[K^+]_o=6.6$ mM y $T=310$ ms tiene tres nodos también, tal como se muestra en la figura 4.11.

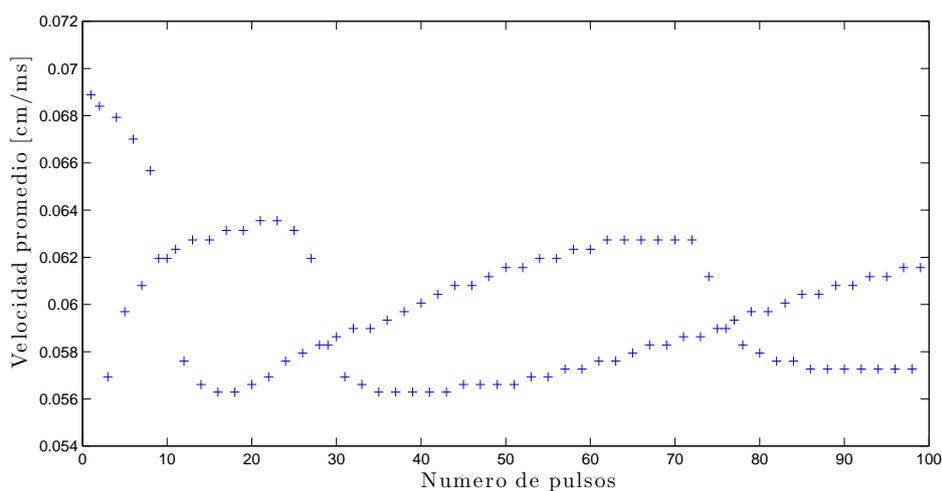


Figura 4.11: Velocidad promedio en función del pulso de estimulación en una tira con $[K^+]_o=6.6$ mM y $T=310$ ms en la cual ocurre una AD con tres nodos.

4. DISCUSIÓN

4.2. Bloqueo en la propagación

En el trabajo de Pastore *et al* [28], se muestra que cuando existen alternancias discordantes en la DPA y se acelera el ritmo de estimulación ocurre una secuencia determinada de eventos: primero se generan las alternancias discordantes en el potencial de acción, las cuales provocan un bloqueo unidireccional en la propagación que da lugar a la formación de actividad reentrante que puede detonar en una fibrilación ventricular.

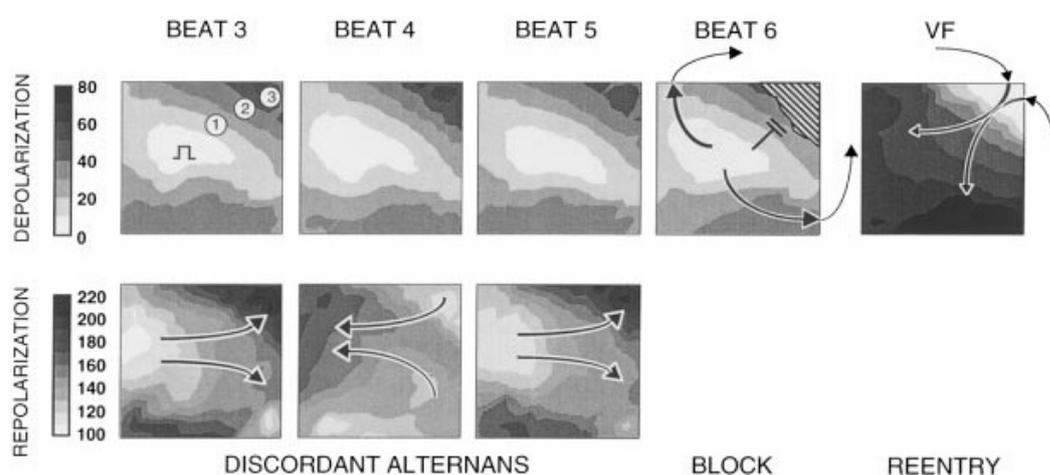


Figura 4.12: Secuencia de eventos demostrada por Pastore [28]: primeramente aparecen las alternancias discordantes después hay un bloqueo unidireccional en la propagación que da lugar a una reentrada que es el primer pulso espontaneo de fibrilación ventricular.

Para explicar detalladamente lo que sucede, se toma como apoyo la figura 4.12 de la investigación de Pastore *et al* [28]. En los latidos (BEAT) 3, 4 y 5 ocurren las alternancias discordantes, las AD se observan mejor en el segundo renglón que corresponde a la repolarización siguiendo las flechas. Las AD crean un gradiente de repolarización significativo cerca de la zona del nodo hasta que para algún latido, el número seis en el caso de la figura 4.12, ya no es posible excitar el tejido por lo que sucede un bloqueo unidireccional temporal. La región del bloqueo está en la esquina superior derecha del cuarto cuadro del renglón de depolarización. Pastore observó que la propagación rodea la zona bloqueada como lo muestran las flechas, la región por donde avanza no se muestra en la figura 4.12. Después de 90 ms, la

4.2 Bloqueo en la propagación

zona bloqueada recupera su excitabilidad y el impulso entra a la zona por el lado opuesto, como se muestra en el quinto cuadro, y se crea una reentrada que origina la fibrilación ventricular. La reentrada es un desorden electrofisiológico en el cual uno o varios frentes de onda se propagan continuamente por la misma trayectoria [10].

A diferencia de Pastore [28] en esta investigación se encontraron varios casos de bloqueo unidireccional sin necesidad de reducir el periodo de estimulación o de dar un pulso de estimulación extra o prematuro. En la tira de 10 cm hubo 12 casos de bloqueo los cuales se presentan en la tabla 4.1.

$[K^+]_o$ [mM]	t [ms]	$[K^+]_o$ [mM]	t [ms]	$[K^+]_o$ [mM]	t [ms]
6.6	310	7.8	300	8.2	300
7.2	300	8.0	290	8.4	290
7.4	300	8.0	300	8.4	300
7.6	300	8.2	290	8.6	300

Cuadro 4.1: Casos en los que ocurrió bloqueo unidireccional en la AD en una tira de tejido cardiaco isquémico de 10 cm.

Los bloqueos en la propagación ocurrieron en presencia de 1, 2 y 3 nodos. En la figura 4.13 se ilustra el bloqueo en una AD con un nodo, el cual ocurre cuando el periodo de estimulación es de 300 ms y $[K^+]_o=8.4$ mM. En la parte superior de la figura 4.13 se presenta la propagación del PA en función de la posición y el tiempo, a partir de los 4000 ms, en cinco PA que comienzan con una duración larga, después del nodo se acortan hasta finalmente bloquearse. En la parte de en medio de la figura 4.13 se grafican los perfiles de voltaje de los PA en el punto 8.00 cm y en la parte inferior están las duraciones de cada PA mostrado.

En los primeros pulsos existe una alternancia entre duraciones largas y cortas, poco a poco el PA corto comienza a durar más lo que provoca que el PA largo se acorte por lo ya explicado anteriormente. Esta dinámica continúa hasta que las duraciones entre PA consecutivos se igualan y se forma el nodo entre los PA número 10, 11 y 12, enseguida hay una alternancia de un PA largo y uno corto. El PA número 14 es muy corto y el intervalo diastólico o tiempo de recuperación es largo por lo que el siguiente PA es tan largo que ya no permite la recuperación del tejido provocando

4. DISCUSIÓN

un bloqueo temporal en la propagación, el tejido recupera su excitabilidad y el siguiente pulso de estimulación genera un PA largo. Este patrón se repite durante los siguientes 8 pulsos de estimulación: un PA con duración largo alternando con un bloqueo temporal.

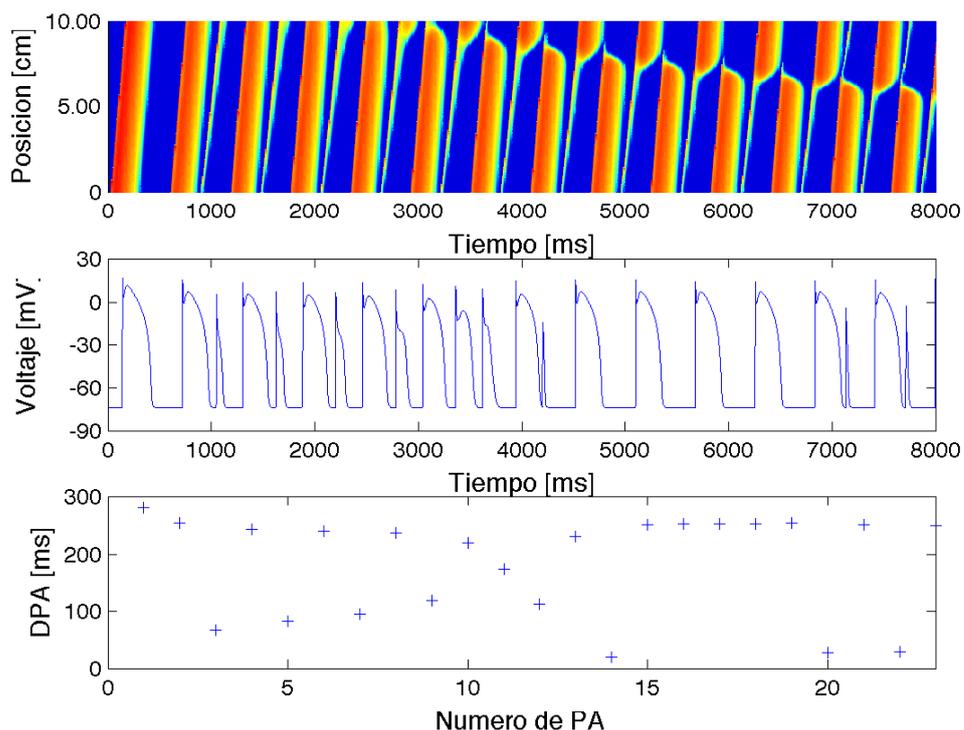


Figura 4.13: Bloqueo en la propagación en una alternancia discordante con un nodo en una tira de tejido cardiaco isquémico de 10 cm con $[K^+]_o=8.4$ mM y $t=300$ ms.

Es de notar que el bloqueo sólo sucede para algunos pulsos, después del potencial de acción 19 reaparece un potencial de acción corto y la alternancia largo-corto continúa por el resto de la simulación. Esto se debe a que el nodo avanza paulatinamente hacia el punto de estimulación (0 cm), el movimiento del nodo se debe a un juego entre la velocidad de propagación del PA y la velocidad de recuperación del tejido: cuando el PA está deprimido (DPA corta) su velocidad de propagación es menor por lo que el tejido que no ha sido excitado tiene más tiempo de recuperarse por lo tanto conforme el frente de onda avanza en la tira su duración va creciendo.

4.2 Bloqueo en la propagación

Un caso de bloqueo con dos nodos sucede cuando $[K^+]_o=7.6$ mM y $T=300$ ms, ver figura 4.14, el bloqueo aparece arriba del segundo nodo desde aproximadamente los 14000 ms hasta los 19000 ms.

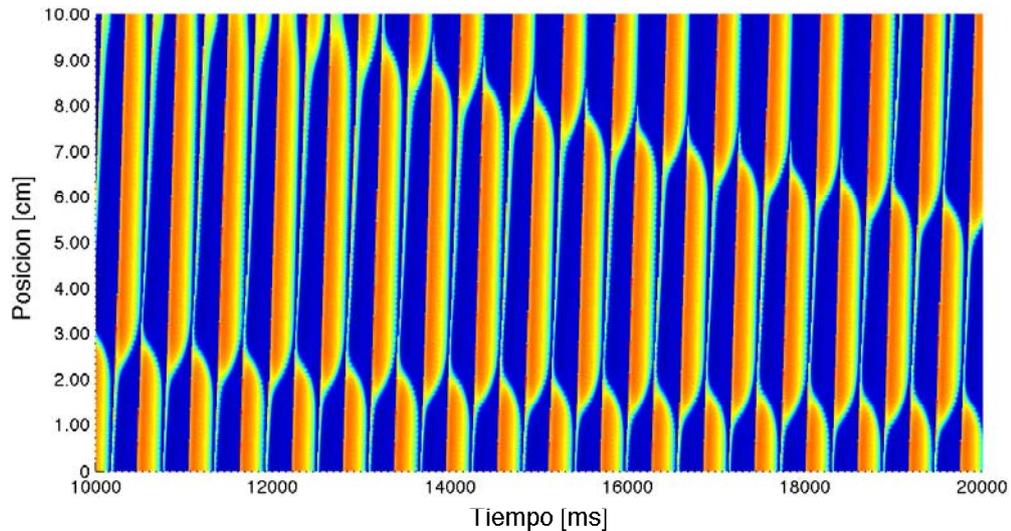


Figura 4.14: Bloqueo en la propagación en una alternancia discordante con dos nodos en una tira de tejido cardíaco isquémico de 10 cm con $[K^+]_o=7.6$ mM y $t=300$ ms.

El bloqueo con tres nodos se ilustra en la figura 4.15 para una tira con $[K^+]_o=7.2$ mM y $T=300$ ms, se pueden observar dos zonas con bloqueos: la primera entre 18000 y 21000 ms y la segunda entre 26000 y 29000 ms. Los mecanismos de inicio y sustento del bloqueo son los mismos al caso de un nodo.

En las simulaciones realizadas se han encontrado potenciales de acción con duraciones muy cortas como los PA que aparecen antes y después del bloqueo en la figura 4.13. Podría pensarse que estos potenciales son artefactos de la simulación y que fisiológicamente no pueden existir, sin embargo, Pastore [28] describe y confirma la existencia de PA con amplitudes relativamente pequeñas propagándose en el ventrículo de un cobayo durante alternancias discordantes. De hecho, parece ser que el PA de duración corta es requisito para que exista el bloqueo unidireccional en este estudio.

4. DISCUSIÓN

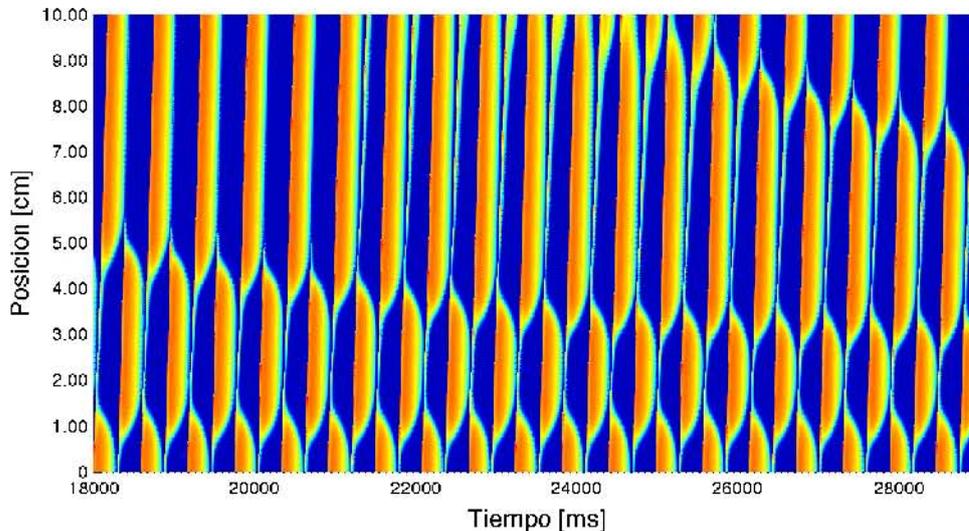


Figura 4.15: Bloqueo en la propagación en una alternancia discordante con tres nodos en una tira de tejido cardiaco isquémico de 10 cm con $[K^+]_o=7.2$ mM y $t=300$ ms.

4.3. Múltiples nodos

La aparición de AD implica la ocurrencia de un nodo, punto en el cual dos potenciales de acción consecutivos tienen la misma duración. Algunas alternancias discordantes presentaron un comportamiento complejo ya que aparecieron múltiples nodos: 2, 3 y 4. El número de nodos depende de la longitud de la tira, el grado de isquemia y el periodo de estimulación. En la tira de 10 cm, hubo AD con 1, 2, 3 y 4 nodos, en las tiras de 8 y 6 cm aparecieron AD con 1 y 2 nodos, finalmente en la tira de 4 cm únicamente hubo 1 nodo.

Watanabe *et al.* [26] estudiaron la generación de AD en tejido cardiaco en 1 y 2 dimensiones mediante simulaciones de modelos de propagación del PA. Ellos siguieron dos protocolos para investigar dos mecanismos de génesis de AD: el primero involucra un pulso ectópico prematuro que bajo ciertas condiciones es capaz de iniciar alternancias discordantes inmediatamente, en el segundo las AD se desarrollan a partir de un protocolo de estimulación específico en el cual el ritmo de estimulación es rápido. Una característica común a estos dos protocolos es que no requieren de

inhomogeneidades espaciales en las propiedades del tejido cardiaco.

Para las simulaciones de una dimensión sin pulso ectópico, Watanabe *et al.* consideraron cables unidimensionales de 8 cm y de otras longitudes, la propagación del PA se realizó con el modelo de canales iónicos de Beeler-Reuter [47] en el cual está basado el de Luo-Rudy 1. La tira se estimula en la parte superior con un periodo de estimulación de 310 ms.

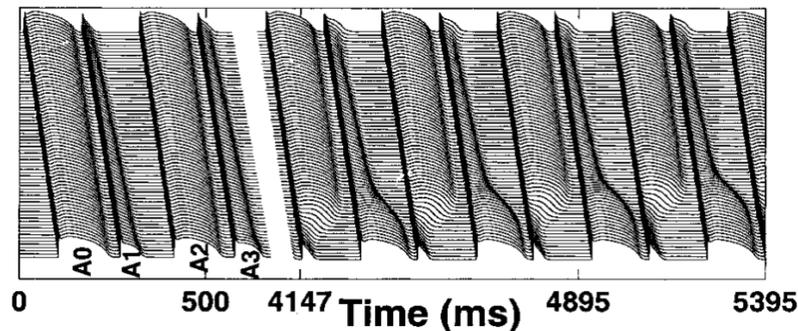


Figura 4.16: Figura 1 de Watanabe *et al.* [26], alternancias discordantes iniciadas con un periodo de estimulación de 310 ms.

En la figura 4.16 se muestran las alternancias discordantes generadas por Watanabe *et al.* Al igual que en este estudio, se escogió un periodo de estimulación corto (310 ms) para que el segundo estímulo (A1 en la figura 4.16) siguiera de un intervalo diastólico corto que genera una velocidad de conducción lenta la cual provoca un aumento en el ID mientras la onda viaja a la parte inferior del cable. Conforme el ID se incrementa, el tiempo de recuperación es mayor permitiendo que el siguiente PA (A1) dure cada vez más conforme avanza. Este gradiente en la duración del ID y del PA se va marcando cada vez más con cada estímulo dado hasta que se generan las alternancias discordantes y el nodo.

La trayectoria del nodo encontrada en la tira de tejido cardiaco sano en Watanabe *et al.* es idéntica a las encontradas en tejido isquémico: el nodo se forma en el extremo opuesto al de estimulación y avanza asintóticamente hacia el punto de estimulación hasta que finalmente se detiene a una distancia fija de este punto.

4. DISCUSIÓN

Watanabe *et al.* encontraron AD con múltiples nodos: el número de nodos dependía de la longitud del cable y del periodo de estimulación. Las tiras largas y periodos de estimulación cortos generaban un mayor número de nodos. En particular, aparecieron 1, 2 y 3 nodos en cables de longitud 8.0, 11.75 y 13.55 cm respectivamente. Este resultado es similar al obtenido en este estudio, sin embargo, para la tira de 8 cm de tejido cardiaco isquémico se llegaron a encontrar 2 nodos en algunas condiciones. Además, en esta investigación los casos de 1, 2 y 3 nodos existen para longitudes de tiras más pequeñas. Ambas diferencias podrían deberse a la isquemia ya que provoca un acortamiento en la duración del PA y una disminución en la velocidad de conducción.

Notése que esta tira de tejido cardiaco sano estimulada cada 310 ms corresponde a un punto en el diagrama de bifurcación de una tira de 8 cm, figura 3.27, Watanabe y sus colegas encontraron AD en esas condiciones mientras que en este estudio no fue así. Esto se debe principalmente a que el potencial de acción en el modelo de Luo-Rudy tiene mayor amplitud que el de Beeler-Reuter.

Capítulo 5

Conclusiones

En esta investigación, se mostró mediante simulaciones la ocurrencia de alternancias discordantes en la duración del potencial de acción en tiras de tejido cardiaco isquémico cuando el ritmo de estimulación es rápido. Lo cual ya había sido mostrado en tejido sano en trabajos teóricos [26,32,35] pero nunca en condiciones de isquemia. Se estudiaron cuatro tamaños de tira: 10, 8, 6 y 4 cm, los periodos de estimulación fueron de 250 ms a 500 ms y las concentraciones de potasio extracelular para simular la isquemia fueron de 5.4 mM hasta 12 mM.

Se encontró una relación entre el tamaño de la tira y el número de casos con AD que aparecieron. Entre más grande es la tira, hay una mayor ocurrencia de AD. Para la tira de 10 cm ocurrieron 40 casos con AD, mientras que para la de 8 cm fueron 8 casos, para la de 6 cm 22 casos y finalmente para la de 4 cm sólo hubieron 5 casos. Las AD aparecieron en un intervalo amplio de grados de isquemia, desde 6.6 mM hasta 9.8 mM, sin embargo la mayoría de los casos aparecieron entre 6.6 mM y 8.0 mM, es decir, cuando el tejido está menos enfermo. Los periodos de estimulación en los que se encontraron las AD fueron entre 290 ms y 400 ms. Estos valores dependen del tamaño de la tira.

Además, se explicó la formación de las alternancias discordantes a partir de una heterogeneidad provocada por la velocidad de propagación y la velocidad de recuperación del tejido. Cuando el PA generado por el estímulo es corto entonces su

5. CONCLUSIONES

velocidad de propgación es menor al largo, al avanzar lentamente permite que el tejido que aún no ha sido excitado se recupere más, lo que provoca un incremento en la duración de los PA que se generan posteriormente. Este fenómeno conlleva a la generación de un nodo y por lo tanto de la alternancia discordante.

Las alternancias discordantes que se generaron en las tiras de cardiaco isquémico contaron con 1, 2 y 3 nodos. El número de nodos depende principalmente de la longitud de la tira, entre más larga hay más nodos. En general, el movimiento y trayectoria de los nodos fue el mismo, se forman en el extremo opuesto al de estimulación y viajan hacia el lado opuesto hasta quedarse a una distancia fija del punto de estimulación. Este mismo comportamiento fue observado por Watanabe et al [26] en tiras de tejido sano.

Por último, se presentaron varios casos de bloqueo unidireccional en la propagación. Este también se ha encontrado experimentalmente en tejido cardiaco con condiciones similares a la isquemia. En particular, Pastore *et al* [28] establecieron que este bloqueo es fundamental para la formación de fibrilaciones ventriculares ya que primeramente se generan las alternancias discordantes, enseguida ocurre el bloqueo unidireccional, lo que da lugar a la actividad reentrante y finalmente a la fibrilación ventricular.

Bibliografía

- [1] World Health Organization, “WHO | The top 10 causes of death,”
- [2] INEGI, “Estadísticas de Mortalidad,” 2015.
- [3] Mayo Clinic, “Myocardial ischemia,” 2015.
- [4] American Heart Association, “Silent Ischemia and Ischemic Heart Disease,” 2015.
- [5] L. Glass, “Dynamical disease : Challenges for nonlinear dynamics and medicine,” vol. 097603, no. 25, pp. 1054–1500, 2015.
- [6] H. S. Karagueuzian, H. Stepanyan, and W. J. Mandel, “Bifurcation theory and cardiac arrhythmias,” *American journal of cardiovascular disease*, vol. 3, no. 1, pp. 1–16, 2013.
- [7] Texas Heart Institution, “Categories of Arrhythmias,” 2014.
- [8] F. Netter, *Heart, the Netter collection of medical illustrations - Volume 5*. Elsevier, 1 ed., 1969.
- [9] M. W. Barnett and P. M. Larkman, “The action potential,” *Practical Neurology*, vol. 7, no. 3, pp. 192–7, 2007.
- [10] A. Beuter, L. Glass, M. Mackey, and M. Titcombe, *Nonlinear dynamics in physiology and medicine*. New York: Springer, 2005.
- [11] R. Klabunde, *Cardiovascular physiology concepts*. Lippincott Williams & Wilkins, 2nd ed., 2012.

BIBLIOGRAFÍA

- [12] C. A. León Román, *Enfermería en Urgencias. Tomo II*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2008.
- [13] W. Quan and Y. Rudy, “Unidirectional block and reentry of cardiac excitation: a model study,” *Circulation Research*, vol. 66, no. 2, pp. 367–382, 1990.
- [14] A. Vinet and F. A. Roberge, “The dynamics of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 22, no. 6, pp. 568–591, 1994.
- [15] A. Karma, “Physics of Nonlinear Excitable Waves in Cardiac Tissue,” *Annual Review of Condensed Matter Physics*, vol. 3, p. 313, 2011.
- [16] D. Zipes and J. Jalife, *Cardiac electrophysiology : from cell to bedside*. Philadelphia: Saunders, 6th ed., 2014.
- [17] Mosby, “Ischemia,” in *Mosby’s Medical Dictionary*, Elsevier, 8 ed., 2009.
- [18] A. Panfilov, V. Holden, and V. Arun, *Computational Biology of the Heart*. John Wiley & Sons Inc, 2000.
- [19] F. B. Smith, A. J. Lee, F. G. Fowkes, J. F. Price, A. Rumley, and G. D. Lowe, “Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study,” *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, vol. 17, pp. 3321–5, Nov. 1997.
- [20] J. Seifter, “Acid-base disorders,” in *Cecil Medicine* (L. Goldman and A. Schafer, eds.), ch. 120, Philadelphia: Elsevier, 24 ed., 2011.
- [21] R. M. Shaw and Y. Rudy, “Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia. A mechanistic investigation of action potential conduction and conduction failure,” *Circulation Research*, vol. 80, no. 1, pp. 124–138, 1997.
- [22] M. J. Janse and A. L. Wit, “Electrophysiological Mechanisms of Ventricular Arrhythmias Resulting From Myocardial Ischemia and Infarction,” *The American Physiological Society*, vol. 69, no. 4, 1989.

- [23] E. Carmeliet, “Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias,” *Physiological Reviews*, vol. 79, no. 3, pp. 917–1017, 1999.
- [24] H. Hering, “Das Wesen des Herzalternans,” *Muenchner Med Wochenschr.*, vol. 4, pp. 1417–1421, 1908.
- [25] Lewis T, “Notes upon alternation of the heart,” *Q J Med.*, vol. 4, pp. 141–144, 1910.
- [26] M. a. Watanabe, F. H. Fenton, S. J. Evans, H. M. Hastings, and A. Karma, “Mechanisms for discordant alternans,” *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 12, no. 2, pp. 196–206, 2001.
- [27] S. G. Dilly and M. J. Lab, “Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anaesthetized pig,” *The Journal of physiology*, vol. 402, pp. 315–333, 1988.
- [28] J. M. Pastore, S. D. Girouard, K. R. Laurita, F. G. Akar, and D. S. Rosenbaum, “Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation,” *Circulation*, vol. 99, no. 10, pp. 1385–94, 1999.
- [29] B. Surawicz and C. Fisch, “Cardiac Alternans: Diverse Mechanisms and Clinical Manifestations,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 20, no. 2, pp. 483–99, 1992.
- [30] A. G. Kléber, M. J. Janse, F. J. van Capelle, and D. Durrer, “Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings,” *Circulation research*, vol. 42, no. 5, pp. 603–613, 1978.
- [31] F. Fenton, E. Cherry, and L. Glass, “Cardiac arrhythmia,” *Scholarpedia*, vol. 3, p. 1665, July 2008.
- [32] Z. Qu, A. Garfinkel, P.-S. Chen, and J. N. Weiss, “Mechanisms of Discordant Alternans and Induction of Reentry in Simulated Cardiac Tissue,” *Circulation Research*, vol. 102, no. 14, pp. 1664–1670, 2000.

BIBLIOGRAFÍA

- [33] J. M. Pastore and D. S. Rosenbaum, “Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry,” *Circulation Research*, vol. 87, pp. 1157–1163, 2000.
- [34] M. L. Walker and D. S. Rosenbaum, “Repolarization alternans: Implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death,” *Cardiovascular Research*, vol. 57, pp. 599–614, 2003.
- [35] J. Fox, R. Gilmour, and E. Bodenschatz, “Conduction Block in One-Dimensional Heart Fibers,” *Physical Review Letters*, vol. 89, p. 198101, Oct. 2002.
- [36] B. Echebarria and A. Karma, “Instability and Spatiotemporal Dynamics of Alternans in Paced Cardiac Tissue,” *Physical Review Letters*, vol. 88, no. 20, pp. 4–7, 2002.
- [37] B. Echebarria and a. Karma, “Mechanisms for initiation of cardiac discordant alternans,” *European Physical Journal: Special Topics*, vol. 146, pp. 217–231, 2007.
- [38] J. J. Fox, M. L. Riccio, F. Hua, E. Bodenschatz, and R. F. Gilmour, “Spatiotemporal transition to conduction block in canine ventricle,” *Circulation Research*, vol. 90, no. 3, pp. 289–296, 2002.
- [39] H. Hayashi, Y. Shiferaw, D. Sato, M. Nihei, S.-F. Lin, P.-S. Chen, A. Garfinkel, J. N. Weiss, and Z. Qu, “Dynamic origin of spatially discordant alternans in cardiac tissue,” *Biophysical journal*, vol. 92, no. 2, pp. 448–60, 2007.
- [40] H. Arce, A. Lopez, and M. R. Guevara, “Triggered alternans in an ionic model of ischemic cardiac ventricular muscle,” *Chaos Woodbury Ny*, vol. 12, no. 3, pp. 807–818, 2002.
- [41] T. Krogh-Madsen and D. J. Christini, “Action potential duration dispersion and alternans in simulated heterogeneous cardiac tissue with a structural barrier,” *Biophysical journal*, vol. 92, no. 4, pp. 1138–1149, 2007.

- [42] R. L. Verrier and B. D. Nearing, “Electrophysiologic basis for T wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation.,” *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 5, no. 5, pp. 445–61, 1994.
- [43] C. H. Luo and Y. Rudy, “A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction,” *Circulation Research*, vol. 68, pp. 1501–1526, June 1991.
- [44] C. H. Luo and Y. Rudy, “A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes,” *Circulation Research*, vol. 74, no. 6, pp. 1071–96, 1994.
- [45] F. Fenton and E. Cherry, “Models of cardiac cell,” *Scholarpedia*, vol. 3, p. 1868, Aug. 2008.
- [46] A. J. Pullan, L. K. Cheng, and M. L. Buist, *Mathematically modelling the electrical activity of the heart : from cell to body surface and back again*. New Jersey: World Scientific, 2005.
- [47] G. W. Beeler and H. J. Reuter, “Reconstruction of action potential of ventricular myocardial fibers,” *The Journal of Physiology*, vol. 268, pp. 177–210, 1977.
- [48] K. WT, “On the theory of electric telegraph,” *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 7, pp. 382–99, 1855.
- [49] E. Niebur, “Neuronal cable theory,” *Scholarpedia*, vol. 3, p. 2674, May 2008.
- [50] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of Physiology*, vol. 117, pp. 500–544, 1952.
- [51] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz, “Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*,” *The Journal of Physiology*, vol. 116, pp. 424–448, 1951.
- [52] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*,” *The Journal of Physiology*, vol. 116, pp. 449–472, 1952.

BIBLIOGRAFÍA

- [53] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo,” *The Journal of Physiology*, vol. 116, pp. 473–496, 1952.
- [54] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo,” *The Journal of Physiology*, vol. 116, pp. 497–506, 1952.
- [55] M. Nelson and J. Rinzel, “The Hodgkin-Huxley Model,” *Genesis*, pp. 29–50, 1990.
- [56] J. P. Keener and J. Sneyd, *Mathematical Physiology*, vol. 1 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, 1998.
- [57] J. M. Cao, Z. Qu, Y. H. Kim, T. J. Wu, a. Garfinkel, J. N. Weiss, H. S. Karagueuzian, and P. S. Chen, “Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing: importance of cardiac restitution properties.,” *Circulation research*, vol. 84, pp. 1318–1331, 1999.