

00362

11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

DINÁMICA DE BIFURCACIONES
EN UN SISTEMA EXCITABLE
CON PROPAGACIÓN RETARDADA

T E S I S

Que para obtener el Grado
Académico de:
Maestro en Ciencias (Física)

P r e s e n t a:

ALEJANDRO LÓPEZ VARGAS

Director de tesis:

Dr. Jorge Humberto Arce Rincón



posgrado en ciencias físicas
u n a m



posgrado en ciencias físicas
u n a m

México, D. F.

2003

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

DEDICATORIA

A mis padres, Felipa Vargas Pacheco y Leonardo López García, por todo el cariño que me han brindado.

A mis hermanos, Ángela, Juana, Rubén, Rosa, Guadalupe, Andrés, Esperanza y Leonardo, por todo el cariño que me han dado y por estar conmigo en los momentos que más los he necesitado.

A Vicenta Sánchez Morales por mostrarme que en la vida no hay metas inalcanzables.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: _____

Alejandro López Vargas

FECHA: 31-10-2003

FIRMA: López Vargas, Alejandro

2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Hortensia González Gómez y al Dr. Humberto Arce Rincón por haberme permitido formar parte de su equipo de trabajo y, por su invaluable ayuda para la realización de esta tesis.

A todos los compañeros del Laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables por sus valiosos comentarios.

A los miembros del jurado: Dra. Mercedes Rodríguez, Dr. Arturo Olvera, Médico Gustavo Pastelin, Dr. Gustavo Martínez, Dr. Raúl Rechtman y al Dr. Rafael Pérez, por el tiempo dedicado a la revisión de la tesis y su valiosa aportación para mejorar este trabajo.

A CONACyT por la beca otorgada a través del proyecto 32164-E.

Resumen

El número de muertes súbitas debidas a infartos al miocardio se ha incrementado de forma alarmante en los últimos años principalmente en los países industrializados. Algunos de los factores que han incrementado este porcentaje de decesos son entre otros el estrés, la mala alimentación y la vida sedentaria desarrollada en las grandes ciudades.

Sin embargo, aunque se tiene claro los factores que pueden dar origen a un infarto, no se ha podido determinar en forma precisa los procesos que lo desencadenan. Por ello se han realizado diversos estudios en los cuales se han estudiado las características principales de los pulsos eléctricos que se generan y propagan en el corazón, para tratar de encontrar alguna secuencia lógica de eventos y a partir de ella poder determinar si los pacientes están próximos a sufrir un infarto.

La presencia de tejido isquémico en el corazón es un factor importante y en ocasiones determinante para que una persona sufra un infarto. Un tejido isquémico es aquel en el cual hay una deficiente irrigación de sangre, lo que origina una falta de oxígeno así como un inadecuado desalojo de ciertas sustancias, como pueden ser los iones de potasio debido a un descenso en la perfusión, por lo cual, la forma en que se propagan los pulsos eléctricos a lo largo del tejido puede variar drásticamente. Por lo tanto, es de vital importancia entender los fenómenos eléctricos que tienen lugar en los tejidos isquémicos.

En esta tesis se realizó un estudio de la propagación de los pulsos eléctricos a través de una tira unidimensional de músculo ventricular con una zona isquémica en su parte central. Este estudio se llevó a cabo utilizando un modelo matemático, el cual describe las principales corrientes que toman parte en la generación de los potenciales de acción. La zona isquémica se simuló incrementando la concentración de potasio extracelular. De esta forma se hizo un estudio del comportamiento de los potenciales de acción a través de la tira, poniendo mayor atención a la propagación a través de la zona isquémica.

De este análisis se encontró que al ir aumentando la concentración de potasio extracelular, la respuesta de la tira al ser estimulada cada 400 ms también iba cambiando, siguiendo la secuencia de los siguientes ritmos: 1:1, 2:2, 2:1, 4:2, 4:1, 6:2, 6:1, 8:2, 8:1, 2:0 y 1:0.

Estos ritmos no sólo son el resultado de aumentar la concentración de potasio extracelular, sino también dependen de la frecuencia de estimulación, estos dos factores en conjunto influyen en la respuesta eléctrica del tejido cardiaco ya que los tiempos de descanso, esto es, el tiempo que tiene el sistema para recuperarse entre dos estímulos consecutivos es distinto para el sistema con diferentes grados de isquemia. Estas diferencias pueden ser desde obtener dos potenciales de acción con diferentes propiedades como la amplitud, el ancho de potencial, la velocidad de propagación entre otras, hasta el bloqueo del potencial de acción, lo que da como resultado los ritmos mostrados en el párrafo anterior.

Finalmente se construyó el diagrama de bifurcaciones en el cual se puede observar el comportamiento global del sistema donde se puede apreciar claramente la transición entre los diferentes ritmos observados, tomando como parámetro principal la concentración de potasio extracelular.

La tesis consta de cinco capítulos. En el primero se presenta una descripción electrofisiológica muy general del corazón, así como el estudio de algunos fenómenos que tienen lugar en la membrana celular, como son el potencial de membrana en reposo, la permeabilidad y los potenciales de acción entre otros. También, se hace una descripción del transporte de iones a través de los canales iónicos, que son estructuras que permiten el paso de algunos iones a través de la membrana celular, lo cual sirve para explicar cómo se genera un potencial de acción.

En el segundo capítulo se presentan algunos de los principales modelos matemáticos que se han desarrollado para estudiar la actividad eléctrica en células cardiacas aisladas, tejido cardiaco, fibras de Purkinje, etcétera. Entre estos modelos se encuentra el de Hodgkin y Huxley, que originalmente fue diseñado para estudiar los potenciales de acción en el axón de calamar, pero que ha servido de base para otros modelos como el de Noble, el de Beeler-Reuter, etcétera. Finalmente se hace una descripción del modelo que se utilizó para realizar este trabajo, el cual está basado en el modelo de Luo-Rudy el cual también tiene como base el modelo de Hodgkin y Huxley.

En el tercer capítulo se muestran los resultados obtenidos en este trabajo y en los capítulos cuarto y quinto, se presentan la discusión y las conclusiones respectivamente.

5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

I.....	INTRODUCCIÓN.....	1
<i>I.1.....</i>	<i>Corazón.....</i>	<i>2</i>
<i>I.2.....</i>	<i>Ciclo cardiaco.....</i>	<i>4</i>
<i>I.3.....</i>	<i>Sistema de conducción de impulsos del corazón.....</i>	<i>5</i>
<i>I.3.1.....</i>	<i>Haz de His.....</i>	<i>7</i>
<i>I.4.....</i>	<i>Electrocardiograma.....</i>	<i>8</i>
<i>I.5.....</i>	<i>Potenciales de membrana.....</i>	<i>10</i>
<i>I.5.1.....</i>	<i>Potencial de reposo.....</i>	<i>12</i>
<i>I.5.2.....</i>	<i>Potencial de acción.....</i>	<i>13</i>
<i>I.5.3.....</i>	<i>Repolarización temprana.....</i>	<i>19</i>
<i>I.5.4.....</i>	<i>La meseta.....</i>	<i>20</i>
<i>I.5.5.....</i>	<i>Conductancia de K^+ durante la meseta.....</i>	<i>20</i>
<i>I.5.6.....</i>	<i>Repolarización final.....</i>	<i>21</i>
<i>I.5.7.....</i>	<i>Restauración de las concentraciones iónicas.....</i>	<i>22</i>
<i>I.6.....</i>	<i>Conducción en la respuesta rápida y respuesta lenta.....</i>	<i>22</i>
<i>I.7.....</i>	<i>Arritmias.....</i>	<i>23</i>
II.....	MODELOS Y MÉTODO.....	27
<i>II.1.....</i>	<i>Modelos.....</i>	<i>28</i>
<i>II.2.....</i>	<i>Modelo de cable.....</i>	<i>29</i>
<i>II.3.....</i>	<i>Modelo de Hodgkin-Huxley.....</i>	<i>32</i>
<i>II.4.....</i>	<i>Modelos de células cardiacas.....</i>	<i>38</i>
<i>II.4.1.....</i>	<i>Modelo de Noble: fibras de Purkinje.....</i>	<i>38</i>
<i>II.4.2.....</i>	<i>Modelo de Mcallister, Noble y Tsien (MNT).....</i>	<i>40</i>
<i>II.4.3.....</i>	<i>Modelo de Beeler-Reuter (B-R).....</i>	<i>42</i>

II.4.4.....	<i>Modelo de Luo-Rudy (L-R)</i>	45
II.5.....	<i>Modelo unidimensional de tejido cardiaco</i>	50
II.6.....	<i>Integración numérica</i>	52
II.7.....	<i>Efectos del tamaño de Δx y Δt en los cálculos de los potenciales de acción</i>	57

III.....**RESULTADOS**.....59

III.1.....	<i>Introducción</i>	61
III.2.....	<i>Ritmo 1:1</i>	60
III.3.....	<i>Ritmo 2:2</i>	67
III.4.....	<i>Ritmo 2:1</i>	70
III.5.....	<i>Ritmo 4:2</i>	72
III.6.....	<i>Ritmo 4:1</i>	75
III.7.....	<i>Ritmo 6:2</i>	77
III.8.....	<i>Ritmo 6:1</i>	79
III.9.....	<i>Ritmo 8:2 y 8:1</i>	80
III.10.....	<i>Comportamiento subumbral</i>	83
III.11.....	<i>Concentrado de ritmos</i>	86
III.12.....	<i>Integral de voltaje y diagrama de bifurcaciones</i>	86

IV.....**DISCUSIÓN**.....97

IV.1.....	<i>Meseta en los pulsos marcianos</i>	98
IV.2.....	<i>Tiempos de descanso</i>	100
IV.3.....	<i>Comparación con trabajos experimentales</i>	102

V.....	CONCLUSIONES.....	108
	APÉNDICE.....	111
	REFERENCIAS.....	114

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA, CANALES IÓNICOS Y ARRÍTMIAS.

1.1 CORAZÓN

El corazón es una bomba muscular que impulsa la sangre por medio de contracciones rítmicas a través de todo el aparato circulatorio. Su tamaño es aproximadamente el del puño de una persona y pesa casi 300 gr. en una persona adulta o 1/200 del peso corporal.¹

A esta bomba, el corazón, podemos considerarla a la vez como formada por dos bombas, dispuestas una junto a la otra, que desplazan la sangre por los dos circuitos que se muestran en la figura 1.1. Dado que corresponden a las mitades derecha e izquierda del corazón, es común llamarlas hemicárdios derecho e izquierdo.²

El hemicardio derecho bombea la sangre por el *circuito pulmonar* y mantiene la *circulación pulmonar*, mientras que el hemicardio izquierdo la bombea a través del resto del cuerpo. La *circulación sistémica* o *mayor* depende del hemicardio izquierdo.

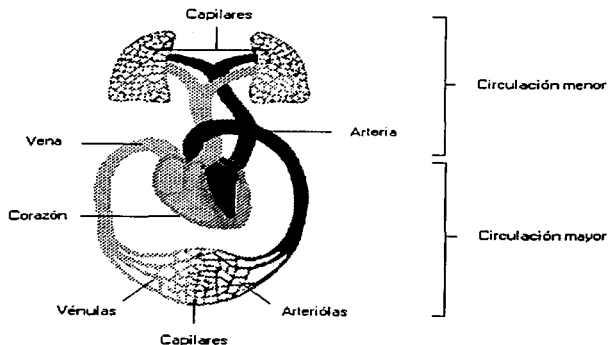


FIGURA 1.1. El sistema circulatorio efectúa paralelamente dos tipos de circulación, denominadas menor o pulmonar y la mayor o sistémica. La primera de ellas tiene como fin recoger la sangre cargada de desechos y transportarla hasta los pulmones para ser nuevamente renovada. La mayor por su parte, conduce al organismo la sangre limpia y oxigenada.

En cada circuito la bomba cardiaca impulsa la sangre bajo presión hacia los vasos de paredes gruesas, *las arterias*, que se ramifican una y otra vez hasta terminar en otros vasos de paredes más delgadas y angostas, *las arteriolas*. Una función importante de éstas es disminuir la presión hidrostática de la sangre antes de su paso a los *capilares*, vasos de paredes aún más delgadas. La sangre pasa en primer término a *vénulas* y después a *venas*. La disposición de éstas últimas es tal que la sangre que llega de los pulmones va al hemicardio izquierdo, que la bombea hacia los vasos de circulación general, mientras que la sangre proveniente de los vasos de esta circulación general va al hemicardio derecho, que la impulsa hacia los pulmones para su oxigenación y eliminación de bióxido de carbono.^{1,3}

Los hemicardios consisten cada uno de dos partes principales: la aurícula a la que llega la sangre proveniente de los vasos y el ventrículo. Por lo cual, el corazón consta de cuatro cavidades: dos atrios o aurículas y dos ventrículos. Las cuatro cavidades están separadas por los septos interatrioventricular, interatrial y el interventricular.³

El tabique interatrioventricular está interrumpido por dos orificios, que comunican ampliamente un atrio con el ventrículo del mismo lado. Los orificios atrioventriculares están ocupados por válvulas que regulan el paso de la sangre (se abren en la diástole y se cierran durante la sístole); se llaman mitral la izquierda y tricúspide la derecha.^{2,3}

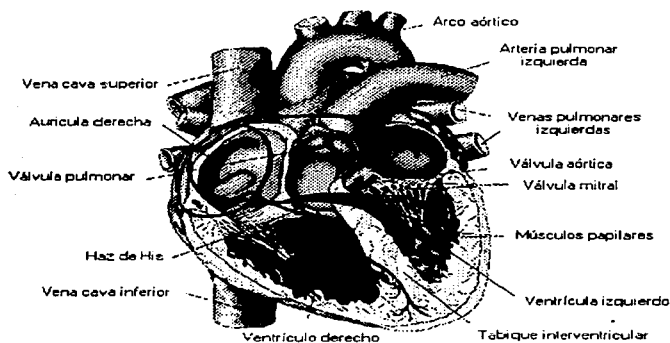


FIGURA 1.2. El corazón bombea día y noche la sangre necesaria para abastecer de nutrientes a todas las células de nuestro organismo. En una persona sana y en reposo, late alrededor de 70 veces por minuto.

La superficie interna de las aurículas es más o menos lisa y presenta los orificios de comunicación con ciertas venas. Mientras que la superficie interna de los ventrículos es, en cambio, irregular, con numerosas elevaciones, llamadas trábeculas (columnas) carnosas,

pero además presenta en su porción craneal un orificio de más o menos 2 cm de diámetro, que da origen a la aorta a la izquierda y a la arteria pulmonar en el ventrículo derecho. Estos orificios vasculares están obturados por las válvulas sigmoideas.

La función principal de las aurículas es la de servir como reservorios o depósitos de sangre entre una contracción cardíaca y la siguiente. Sin embargo, la mayor parte de la sangre que entra en una aurícula entre dos latidos atraviesa la válvula que la separa del ventrículo subyacente. La válvula tricúspide es la que se sitúa entre la aurícula y el ventrículo derechos, y la válvula mitral, entre la aurícula y el ventrículo izquierdos.⁴

1.2 CICLO CARDIACO

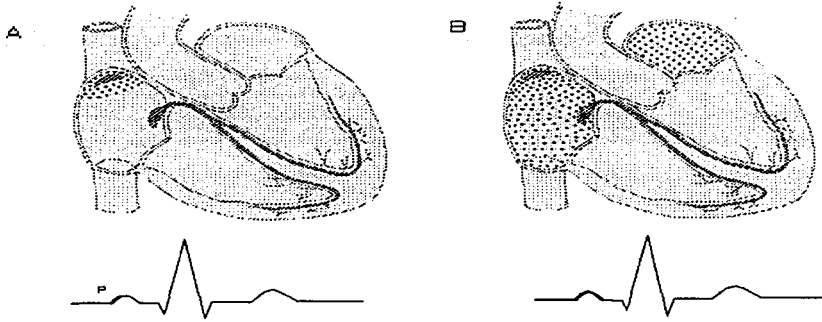
Una sucesión de fenómenos se repiten en el corazón desde el comienzo de un latido al del siguiente. Una de las etapas del ciclo cardíaco corresponde al momento en que el corazón está relajado.

En este instante, la sangre fluye desde las venas cavas hacia la aurícula derecha relajada, y de ésta al ventrículo del mismo lado, también relajado, a través de la válvula tricúspide abierta. Al mismo tiempo, la sangre de las venas pulmonares fluye hacia la aurícula izquierda relajada y también, por la válvula mitral abierta, al ventrículo izquierdo relajado.²

En la siguiente etapa del ciclo, se contraen las dos aurículas, proceso que se inicia en la derecha cerca del orificio de la vena cava superior, área punteada en la figura 1.3a. La contracción se disemina por ambas aurículas, de modo que la mayor parte de la sangre pasa de manera forzada a los ventrículos. Sin embargo, la onda de contracción que se disemina por las aurículas no se transmite inmediatamente a los ventrículos sino que hay una breve demora, tiempo suficiente para que termine la contracción de las aurículas. Además cuando ocurre esta última en los ventrículos, no se inicia cerca de las aurículas, sino en las cercanías del vértice cardíaco, como puede apreciarse en el área punteada en la figura 1.3c.

A partir de tal área, la contracción se disemina rápidamente por el miocardio de ambos ventrículos y hace que éstos desplacen su contenido hacia el tronco de la vena pulmonar y la aorta, respectivamente.^{2,4} A continuación, se describe la forma en que el pulso de contracción se origina y disemina por el corazón.

Excitación Auricular



Excitación ventricular

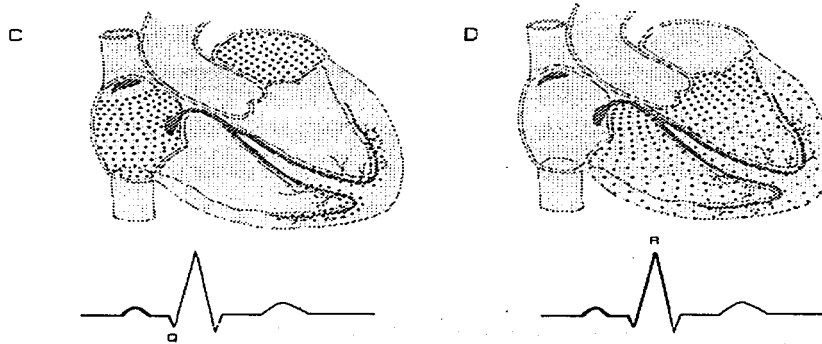


FIGURA 1.3. Esquema que ilustra la secuencia de la contracción del corazón, con relación al ciclo cardíaco. Debajo del dibujo correspondiente a cada etapa, en que se muestra la región de contracción como un área punteada, aparece la onda electrocardiográfica correspondiente a dicha fase, marcada con un trazo grueso.

1.3 SISTEMA DE CONDUCCIÓN DE IMPULSOS DEL CORAZÓN

La eficiencia del corazón como una bomba doble depende de la contracción sincrónica de los hemicardios derecho e izquierdo y de que las etapas consecutivas del ciclo cardíaco se sigan una a otra en un orden apropiado. Tal coordinación depende de que la onda de excitación se disemine por el corazón mediante el *sistema de conducción de*

impulsos,^{1,2,5} que se muestra en la figura I.4; éste consiste de células del miocardio especializadas en desencadenar impulsos de contracción y/o de conducirlos por el corazón.

El pulso que da origen a todo el ciclo cardiaco se origina en el *nodo senoauricular*, éste es una pequeña masa de fibras especializadas del miocardio incluida en otra relativamente voluminosa de tejido conectivo fibroelástico.

El nodo se localiza en la pared lateral derecha de la vena cava superior, en su unión con la aurícula del mismo lado, y lo irriga la arteria nodal. También lo inervan numerosas fibras correspondientes a ambas divisiones del sistema nervioso autónomo.⁵

Las fibras encargadas de esta función especializada se parecen a las normales del miocardio, aunque más angostas y con menos miofibrillas.²

El músculo cardiaco es capaz de contraerse rítmicamente sin influencia externa, esta capacidad es más notoria en las fibras del nodo senoauricular, que por ello determina la frecuencia de contracción de todo el miocardio y por lo cual se le llama *marcapasos cardiaco*.^{1,5} Este marcapasos genera impulsos de contracción a una frecuencia de 70 despolarizaciones por minuto aproximadamente. Estos impulsos se diseminan por todo el corazón de tal forma que originan la contracción de sus partes en el orden necesario.²

Sin embargo, la frecuencia de la despolarización depende de los impulsos nerviosos provenientes del sistema nervioso autónomo. Debido a que el nodo senoauricular está ricamente inervado por fibras simpáticas y parasimpáticas, la estimulación simpática aumenta la frecuencia cardiaca y también aumenta la fuerza de contracción cardiaca, mientras que la estimulación parasimpática (nervio vago) disminuye la frecuencia.^{2,3}

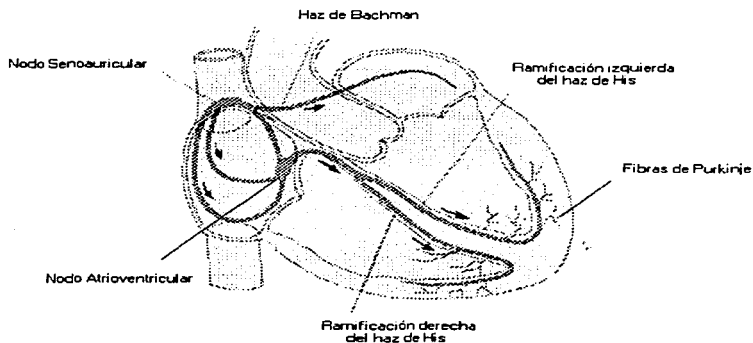


FIGURA I.4. Representación esquemática del sistema de conducción del corazón.

Por lo anterior, la frecuencia cardiaca suele disminuir durante el sueño a sólo 35 latidos por minuto, mientras que durante el ejercicio extenuante se incrementa el número de latidos hasta 200 por minuto.

Desde su origen en el nodo senoauricular, la onda de despolarización se conduce a lo largo de las vías auriculares internodales hasta un segundo nodo de células especializadas, el nodo auriculoventricular (AV).^{2,3,4,5}

El nodo auriculoventricular se sitúa en la parte inferior del tabique interauricular, inmediatamente por arriba de la inserción de la valva interna de la válvula tricúspide. Este nodo constituye el único camino de conducción entre la musculatura auricular y la ventricular. Cuando la onda de despolarización llega a este nodo, después de diseminarse por la mayor parte de la musculatura auricular, las células del nodo la detienen momentáneamente antes de conducirla a los ventrículos. Al igual que el nodo senoauricular, el auriculoventricular está provisto de su propia arteria y recibe inervación abundante de fibras autónomas. Además, su estructura microscópica es semejante a la del nodo senoauricular, es decir, está formado por las denominadas fibras nodales, que están ramificadas y corren irregularmente entrecruzándose.²

En la parte auricular del nodo, las fibras nodales se conectan con las fibrillas musculares cardíacas comunes mientras que en los ventrículos se comunican con las fibras de Purkinje.^{2,5}

A semejanza de otras células del sistema de conducción cardiaco, las del nodo auriculoventricular poseen un número reducido de miofibrillas poco organizadas. En condiciones normales estas células no desempeñan la función de células marcapaso, pero en determinadas circunstancias se encargan de ella.⁵

1.3.1 HAZ DE HIS

A partir del nodo auriculoventricular, la onda de despolarización se conduce por un haz de fibras miocárdicas especializadas en la conducción, *el haz de His*,^{2,5} esta vía única de conducción, se sitúa por delante del nodo auriculoventricular, penetra en la partición fibrosa que separa la musculatura auricular de la ventricular y entra en el tabique interventricular, en donde se divide en dos ramas, que pasan a los ventrículos izquierdo y derecho respectivamente, y que finalmente se dividen en numerosas ramas. Éstas corren hacia todas las partes del ventrículo y se diseminan en una red de fibras en el tejido subendocárdico, desde donde numerosas ramificaciones pasan al miocardio. Aquí finalmente se unen a las fibras del músculo cardiaco común.

Las células musculares cardíacas modificadas, o células de Purkinje, conducen el impulso más rápidamente que las células musculares cardíacas comunes.

Estas fibras musculares especializadas en la conducción son más anchas que las normales del miocardio y en su mayor parte, se sitúan en la región más profunda del endocardio, que es el revestimiento interno del corazón.^{1,2} Las fibras de Purkinje tienen núcleos de localización central y poseen miofibrillas relativamente escasas y dispuestas en

forma periférica alrededor de un centro transparente de sarcoplasma, que contiene cantidades considerables de glucógeno almacenado. Es importante señalar que las fibras de Purkinje distribuyen el impulso en los músculos papilares antes de hacerlo en las paredes laterales de los ventrículos, lo diseminan en éstos como una red subendocárdica. Dado que estas fibras conducen el impulso de contracción con mucha mayor rapidez que las normales del miocardio, esta disposición garantiza que los músculos papilares absorban la tensión de las valvas de las válvulas tricúspide y mitral antes de que llegue a ellos la fuerza plena de la contracción ventricular.²

También se advierte que la distribución de los fascículos de fibras de Purkinje de conducción rápida, es tal que la porción relativamente gruesa de la pared exterior de los ventrículos cercana al vértice del corazón se despolarice antes de que el impulso de contracción llegue a la porción de tal pared cercana a la base del corazón. De tal suerte que en términos generales puede decirse que las porciones apicales de los ventrículos se contraen antes que las basales, como puede apreciarse en la figura I.3C.

1.4 ELECTROCARDIOGRAMA

La actividad eléctrica del corazón puede observarse por medio de electrocardiogramas,^{2,5,6} que son registros de los campos de potencial eléctrico que pasan del corazón a los tejidos cercanos durante cada ciclo cardíaco. El registro de un electrocardiograma se muestra en la figura I.5.

Estos campos eléctricos se detectan por medio de electrodos que se colocan en puntos adecuados de la superficie corporal y corresponden a la proyección de las diferentes partes del corazón a tal superficie. A continuación se describen estos registros brevemente.

Una parte importante de un electrocardiograma típico corresponde a una línea plana la cual indica que no se ha registrado ninguna actividad eléctrica. Esta línea es llamada *línea Isoeléctrica*. Desviaciones de esta línea nos indican que existe actividad eléctrica en los músculos del corazón.

La primera desviación de la línea isoeleétrica es un pulso que se denomina onda P que dura alrededor de 0.04 segundos. Esta onda es causada por la despolarización de las aurículas y está asociada con la contracción de las mismas.

Después de la onda P el registro regresa a la línea isoeleétrica donde hay un pequeño retraso, mientras que el nodo atrioventricular se despolariza y envía una señal a través del haz de His hasta las fibras de Purkinje, las cuales llevan la despolarización a todas las partes de los ventrículos casi simultáneamente.

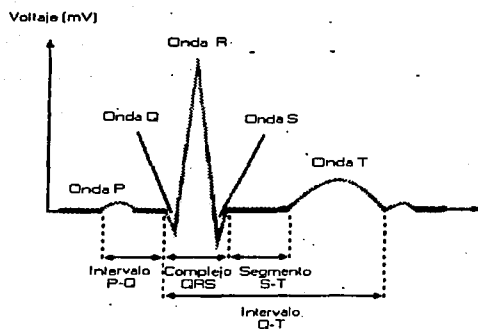


FIGURA 1.5. El electrocardiograma representa el registro gráfico en la superficie corporal de la actividad eléctrica del corazón.

Después de que el nodo atrioventricular se despolariza hay un pulso negativo, respecto a la línea isoelectrica, llamado onda Q. Inmediatamente después de la onda Q hay una subida repentina del registro llamada onda R, seguida de una fuerte caída del registro llamada onda S, y posteriormente hay un regreso a la línea isoelectrica. Estas tres ondas juntas se les denomina el *complejo QRS*. Este conjunto de ondas es causado por la despolarización de los ventrículos y está asociado con la contracción de los mismos.^{4,5}

Luego de un pequeño periodo de tiempo los iones de sodio y calcio que han participado en la contracción regresan al sitio donde se encontraban originalmente, mediante un proceso que es llevado a cabo por la llamada bomba sodio-potasio. El movimiento de estos iones genera una onda positiva en el registro, regresando posteriormente a la línea isoelectrica, este pulso es llamado la onda T la cual indica la repolarización de los ventrículos. La aurícula se repolariza durante el complejo QRS y por lo tanto no puede ser detectada por separado.

La secuencia de la onda P a la Onda T representa un ciclo cardiaco. El número de tales ciclos por unidad de tiempo se define como frecuencia cardiaca y generalmente está entre 70 y 80 ciclos por minuto.²

Los tiempos típicos entre algunos intervalos de un electrocardiograma se dan a continuación:

Intervalo P-Q ----- de 120 a 200 milisegundos.
 Intervalo QRS ----- menor a 100 milisegundos.
 Intervalo Q-T ----- menor a 380 milisegundos.

Los electrocardiogramas facilitan considerablemente el diagnóstico de lesiones del miocardio y disfunción del sistema de conducción cardiaca. Una proporción considerable de los padecimientos cardiacos que atienden los médicos, se relacionan con dicho sistema.

En las siguientes secciones describiremos la generación y propagación de las señales eléctricas a través de las células y fibras del corazón. En particular nos ocuparemos de la generación y propagación de los Potenciales de Acción (PA).

1.5 POTENCIALES DE MEMBRANA

Todas las reacciones químicas son básicamente eléctricas por naturaleza, ya que implican posesión o intercambio de electrones entre los átomos para formar iones o enlaces. La mayoría de las reacciones químicas originan moléculas neutras, pero en algunos casos se forman iones que poseen una carga eléctrica específica, por ejemplo, los grupos ionizados en las moléculas orgánicas, tales como el grupo negativo carboxilo RCOO^- , el grupo positivo amino RNH_3^+ , o los iones inorgánicos, tales como el sodio Na^+ , potasio K^+ y el cloruro Cl^- .

A excepción del agua, los principales componentes del líquido extracelular son los iones de sodio y de cloruro, mientras que el líquido intracelular contiene altas concentraciones de iones potasio y moléculas orgánicas que poseen grupos ionizados particularmente proteínas y compuestos de fosfato RPO_4^{2-} . Dado que en el interior y el exterior de la célula existen partículas cargadas, no sorprende descubrir que los fenómenos eléctricos originados por la interacción de tales partículas desempeñen un papel importante en la función celular.⁷

Todos los fenómenos eléctricos resultan de la interacción de dos tipos de carga eléctrica en los átomos: la negativa (electrones) y la positiva (protones). Cuando se separan cargas positivas y negativas, una fuerza eléctrica tiende a juntar las cargas de signo opuesto y a repeler las cargas del mismo signo. Se encuentra que la magnitud de la fuerza entre dos cargas es proporcional al producto de la magnitud de las cargas e inversamente proporcional a la distancia que las separa y está expresada en la ley de Coulomb⁸

$$F_{12} = k \left(\frac{q_1 q_2}{r_{12}^2} \right) r \quad (1.5.1)$$

La acumulación de iones en el interior y exterior de las células da lugar a una diferencia de potencial a través de la membrana celular cuya magnitud, por lo general, es del orden de milivolts. Por ejemplo, el voltaje medido a través de una membrana celular nerviosa es aproximadamente de -70 mV .^{5,7}

La diferencia de potencial entre dos puntos A y B en un campo eléctrico (E), se define como el trabajo necesario por unidad de carga, para desplazar una carga de prueba positiva q , desde A hasta B,^{8,9,10} es decir,

$$V_B - V_A = \frac{W_{AB}}{q} \quad (1.5.2)$$

por otro lado, se tiene que el trabajo realizado al desplazar la carga q en el campo eléctrico E es

$$W_{AB} = -q \int_A^B E \cdot d\ell \quad (1.5.3)$$

por lo cual,

$$V_A - V_B = \frac{W_{AB}}{q} = \frac{-q \int_A^B E \cdot d\ell}{q} = - \int_A^B E \cdot d\ell \quad (1.5.4)$$

$$V_B - V_A = - \int_A^B E \cdot d\ell \quad (1.5.5)$$

generalmente se escoge al punto A en el infinito y al potencial eléctrico en ese punto se le asigna el valor cero. De esta forma tenemos que

$$V = \frac{W}{q} \quad (1.5.6)$$

y en función de E se tiene

$$V = - \int_{\infty}^B E \cdot d\ell \quad (1.5.7)$$

W representa el trabajo que debe realizar un agente externo para traer desde infinito al punto B una carga positiva q . El potencial eléctrico es una magnitud escalar y en el sistema internacional (SI) se mide en volts (V).

El movimiento de la carga eléctrica se denomina corriente. Si entre dos puntos se separa la carga eléctrica, hay una diferencia de potencial entre dichos puntos y la fuerza eléctrica tiende a hacer fluir las cargas, produciendo así una corriente. La cantidad de carga que se desplaza depende de la naturaleza del material por el cual circula. La capacidad de una carga eléctrica para desplazarse a través de estos materiales varía, puesto que el flujo depende del número de partículas cargadas que haya en el material capaces de moverse, y por ende de transportar corriente.⁸

La cantidad de corriente dependerá también de las interacciones entre las cargas que se desplazan y el material, tales como la fricción que se producen al chocar las cargas con otras moléculas mientras se desplazan. La oposición al movimiento de la carga eléctrica a través de un determinado material se denomina resistencia eléctrica, y cuanto mayor sea la resistencia del material, tanto más bajo es el flujo de corriente, para cualquier voltaje dado. Por ejemplo, los compartimientos de agua que hay dentro y fuera de las células del cuerpo contienen numerosas partículas cargadas (iones) que son capaces de desplazarse entre las

áreas de separación de las cargas. Los lípidos contienen muy pocos grupos cargados, y así es alta su resistencia eléctrica.^{5,11} Los componentes lípidos de la membrana celular suministran una región de alta resistencia eléctrica que separa dos compartimientos de agua de baja resistencia.

1.5.1 POTENCIAL DE REPOSO

El comportamiento eléctrico de una célula de músculo cardiaco ha sido estudiado insertando microelectródos dentro (líquido intracelular) y fuera (líquido extracelular) de la célula.^{5,11,12,13} Estos microelectrodos se conectan a un multímetro el cual registra una diferencia de potencial.

Se ha encontrado que casi todas las células del cuerpo presentan un potencial de membrana de tal forma que la parte interna de la célula está cargada negativamente con relación a la región externa.^{12,13} Tal potencial se denomina *potencial de membrana en reposo*. Es decir, este potencial de reposo es el voltaje a través de la membrana de una célula no estimulada y todos los potenciales transmembranales se expresan como el interior relativo al exterior.

El potencial de reposo es negativo y su valor oscila entre -65 a -90 mV. Es debido principalmente por la tendencia de los iones de potasio a seguir su gradiente de concentración, lo que da origen a un pequeño exceso de carga negativa al interior celular.^{5,13} Existen otros iones que contribuyen a la formación del potencial de reposo pero su contribución es muy pequeña.^{5,11,12}

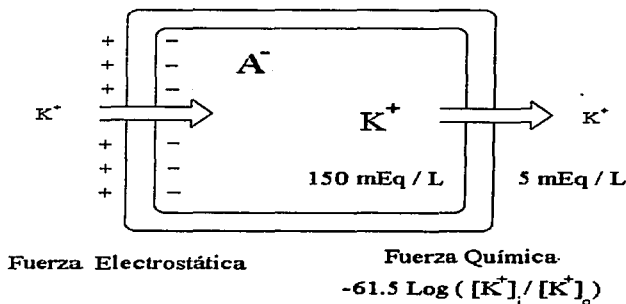


FIGURA 1.6. Representación del balance entre la fuerza electrostática y la fuerza química en la membrana de una célula cardiaca basado en una razón de 30:1 entre la concentración intracelular y extracelular de potasio y con la presencia de un anión A^- dentro pero no fuera de la célula

Existen dos fuerzas involucradas en el movimiento de los iones de potasio (K^+) a través de la membrana celular.¹¹ Una fuerza química debida al gradiente de concentración que da como resultado la difusión de los iones K^+ hacia el exterior de la célula. La otra fuerza es la electrostática; los iones de K^+ cargados positivamente, son atraídos al interior de la célula debido al potencial negativo que existe ahí, un proceso similar ocurre con los demás iones. En la figura 1.6 se observan las fuerzas electrostática y química para los iones de potasio.

Cuando la fuerza química es igual a la fuerza electrostática, se observa que no hay un flujo neto de iones a través de la membrana celular y el valor del potencial al cual ocurre lo anterior se define como potencial de equilibrio del ion.¹¹

Se puede calcular el potencial de equilibrio E_i para iones individuales usando la ecuación de Nernst^{12,13}

$$E_i = \left(\frac{RT}{ZF} \right) \ln \left(\frac{C_o}{C_i} \right) \quad (1.5.1.1)$$

R es la constante universal de los gases cuyo valor es de 8.314 J/(mol K), T es la temperatura absoluta medida en grados Kelvin, Z es la valencia del ion, F es la constante de Faraday con un valor de 9.65×10^4 Coulomb/mol, C_i y C_o son las concentraciones del ion intracelular y extracelular respectivamente medidas en moles. Para varios tipos de iones el potencial de equilibrio E_i se calcula con la ecuación de Goldman^{7,13}

$$E_i = \left(\frac{RT}{ZF} \right) \log \frac{P_{Na} [Na]_o + P_K [K]_o + P_{Cl} [Cl]_i + \dots}{P_{Na} [Na]_i + P_K [K]_i + P_{Cl} [Cl]_o + \dots} \quad (1.5.1.2)$$

$[K^+]_o$, $[Na^+]_o$ y $[Cl^-]_o$ son las concentraciones extracelulares de los iones de potasio, sodio y cloro respectivamente, $[K^+]_i$, $[Na^+]_i$ y $[Cl^-]_i$ son las concentraciones intracelulares de los iones de potasio, sodio y cloro respectivamente, P_{Na} , P_K y P_{Cl} es la permeabilidad de cada ion.

1.5.2 POTENCIAL DE ACCIÓN

Un potencial de acción ocurre cuando la célula es excitada e invierte rápida y temporalmente la polaridad eléctrica de su membrana, es decir, el interior de la membrana celular antes negativo se vuelve positivo debido al movimiento de iones de sodio al interior de la célula y llega a tener un valor aproximado de 30 mV. Obedece a la regla de todo o nada: un estímulo debe ser lo suficientemente grande como para despolarizar a la célula cardíaca por encima de un valor umbral, si no se alcanza el umbral no hay disparo, si se rebasa el umbral, el potencial de acción se dispara y tiene el mismo tamaño.^{5,11} Las células no pueden excitarse durante la despolarización y son difíciles de excitar durante la repolarización, estos constituyen los periodos refractario absoluto y relativo que limitan la velocidad máxima de disparo.^{5,11,13}

En el corazón podemos observar dos tipos de potenciales de acción. El primero, de respuesta rápida ocurre en las fibras del miocardio en las aurículas y ventrículos y en las fibras de Purkinje. El otro tipo de potencial de acción, de respuesta lenta, se observa en el nodo senoauricular o senoatrial (SA) que es el marcapasos natural del corazón y en el nodo auriculoventricular o atrioventricular (AV).⁵

Los potenciales de acción tienen una forma bien definida en la cual se distinguen distintas zonas que pueden ser explicadas considerando la entrada o salida de iones a través de la membrana celular.

En la figura I.7A podemos observar los cambios del potencial transmembranal de un tejido cardíaco aislado inmerso en una solución electrolítica. En esta figura se muestra un potencial de acción de respuesta rápida.⁵ En el punto C, un potencial de acción es transmitido a la célula "empalada" con un microelectrodo. Rápidamente la célula es despolarizada, y la diferencia de potencial es ahora positiva, es decir, el potencial del interior de la célula es mayor que el del exterior por alrededor de 20 mV.

La subida rápida del potencial de acción se designa como fase 0. Inmediatamente después de la subida hay un breve periodo de repolarización parcial (fase 1), seguida por una meseta (fase 2) que dura entre 0.1 y 0.2 segundos. El potencial entonces se vuelve más negativo progresivamente (fase 3), hasta llegar al estado de reposo de la polarización inicial (punto e). La repolarización (fase 3) tiene una razón de cambio mucho menor que la razón de cambio de la despolarización (fase 0). El intervalo desde el final de la repolarización hasta el comienzo del próximo potencial de acción es designado como la fase 4.⁵

En la figura I.7B se muestra un potencial de acción de respuesta lenta. Nótese que comparada con el potencial de acción de respuesta rápida, el potencial de reposo es menos negativo, la subida (fase 0) es también menos abrupta, la amplitud del potencial de acción es menor, la fase 1 no existe y el periodo refractario relativo se extiende dentro de la fase 4 y después de que la fibra se ha recuperado totalmente.

Puede ocurrir que los potenciales de acción de respuesta rápida lleguen a convertirse en potenciales de acción de respuesta lenta bajo ciertas condiciones clínicas o experimentales. Por ejemplo, en una fibra miocárdial un cambio gradual del potencial de membrana en reposo de su valor normal de alrededor de -90 mV a -60 mV convierte subsecuentemente los potenciales de acción de respuesta rápida a respuesta lenta. Tales conversiones pueden ocurrir espontáneamente en aquellas regiones del corazón en las cuales el suministro de sangre ha disminuido severamente.

A : Fibras cardíacas de respuesta rápida

B : Fibras cardíacas de respuesta lenta

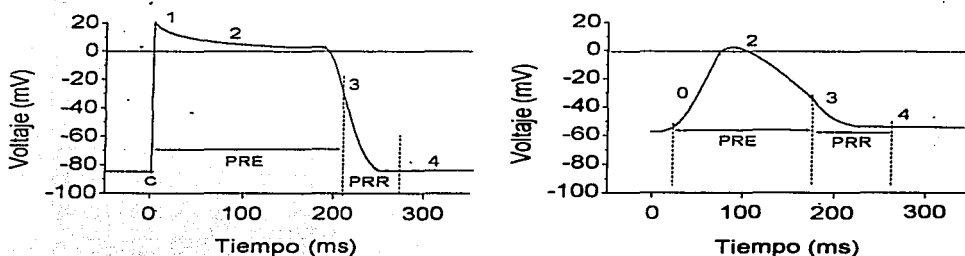


FIGURA 1.7. Cambios en los potenciales de acción observados para **A)** fibras cardíacas de respuesta rápida y **B)** fibras cardíacas de respuesta lenta. Puede observarse que comparado con el potencial de reposo de las fibras de respuesta rápida el potencial de reposo de las fibras de respuesta lenta es menos negativo, la fase 0 tiene una pendiente menor, la amplitud del potencial de acción es también menor y la fase 1 no existe para las fibras de respuesta lenta.

Como se explicó anteriormente al estimular a una célula por arriba de un voltaje umbral, ésta dispara un potencial de acción y éste es el resultado del flujo de iones a través de la membrana celular, algunos de éstos fluyen hacia dentro de la célula y otros hacia fuera, lo que genera corrientes eléctricas debidas a cada tipo de ion. Lo anterior implica que hay un cambio en la permeabilidad de la membrana a los distintos tipos de iones.^{11,14}

Los iones se mueven en el interior de la membrana siguiendo rutas proporcionadas por proteínas, como puede observarse en la figura 1.8. Al igual que en otras células, la membrana plasmática de las células cardíacas está constituida por una capa lipídica en la cual se encuentran las proteínas. Algunas de estas proteínas están especializadas para transportar cierto tipo de iones.^{3,11,14}

Los canales iónicos constituyen una clase particular de estas proteínas transportadoras en la membrana y funcionan como vías de permeabilidad para el movimiento pasivo de los iones inorgánicos. La vía para el paso de iones es un poro hidrofílico o túnel en la proteína del canal, que comunica al medio intracelular con el extracelular.¹⁴

La mayoría de los canales iónicos conocidos presentan las siguientes propiedades:

- 1) Los canales constituyen vías dinámicas de permeabilidad, ya que pueden estar en dos clases de estados, cerrados o abiertos.
- 2) Los canales son capaces de seleccionar a una o más especies iónicas de las restantes.

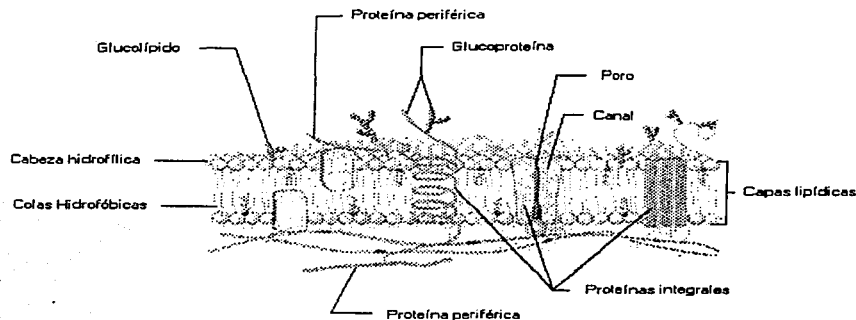


FIGURA 1.8. Esquema de la membrana celular, donde se pueden observar las proteínas que constituyen los canales iónicos

Existe una gran variedad de canales especializados para diversas funciones.¹⁵ Tal es el caso de los que participan en el potencial de reposo, otros que responden a mensajeros ya sea en la cara interna o en la externa de la membrana y algunos que responden a la diferencia de potencial o voltaje. Hay canales selectivamente permeables a Na^+ , K^+ , Ca^{++} o Cl^- . Hay también canales menos selectivos, como los permeables a cationes, canales catiónicos, y los que son permeables a aniones, llamados canales aniónicos.

Se cree que los estados abiertos y cerrados de los canales iónicos corresponden a diferentes estados conformacionales de la proteína que constituye al canal. De esta forma, la transición de un estado a otro de un canal queda explicada por cambios conformacionales en la proteína. Lo que determina que un canal este cerrado o abierto es un estímulo adecuado. Clásicamente los canales iónicos han sido clasificados en dos grandes grupos sobre la base del mecanismo que controla la apertura o cierre de los mismos: canales dependientes de ligandos y canales dependientes del voltaje.^{11,15}

En los canales dependientes de ligandos la transición entre los estados cerrados y abiertos es gobernada por la unión de un ligando específico a una región receptora de la proteína que constituye al canal. En otras palabras, en este tipo de canales, la unión del ligando favorece uno de los dos tipos de estados, cerrado o abierto, y estabiliza inicialmente

a la proteína en ese estado conformacional. En la ausencia del ligando, el estado contrario es el que resulta favorecido. El ligando tiene generalmente un peso molecular pequeño y con frecuencia se trata de un neurotransmisor o de un mensajero químico intracelular.

Los canales iónicos dependientes del voltaje son aquellos canales que responden a los cambios del potencial de la membrana (E_m). La fracción de este tipo de canales en el estado abierto depende del campo eléctrico en el interior de la membrana plasmática. Se cree que estos canales poseen sensores de voltaje, estos sensores de voltaje podrían ser grupos ionizados o dipolos en las cadenas laterales de los aminoácidos del canal que transducirían los cambios en el campo eléctrico en cambios conformacionales de la proteína.¹⁵

El flujo de iones a través de los canales iónicos no es continuo, sino que éstos se abren y se cierran, generando pulsos de corriente escalonada. La apertura o cierre de los canales es probabilística, sin embargo, la probabilidad de apertura puede cambiar en respuesta al voltaje o ligandos dependiendo del tipo de canal.^{3,13} En los canales dependientes del voltaje, la probabilidad de apertura se incrementa con el inicio de la despolarización de la membrana. La apertura de tales canales origina un movimiento de iones a través de la membrana que provocan un aumento en la despolarización, lo que causa un efecto de retroalimentación que origina que más canales se abran. Sin embargo, este aumento en la despolarización es responsable un poco más adelante de que los canales pasen rápidamente del estado abierto al estado inactivado y, finalmente, al estado cerrado inicial, al repolarizar la membrana a un potencial suficientemente negativo. Mientras que en los canales sensibles a ligandos, la unión al ligando favorece o inhibe a su apertura.

Con base en el funcionamiento de los distintos canales iónicos es posible explicar las distintas fases de los potenciales de acción, ya que cada fase corresponde a la abertura o cierre de canales iónicos específicos.

Por ejemplo, para un potencial de respuesta rápida tenemos que:

1) La rápida despolarización (fase 0) está relacionada casi exclusivamente a la entrada de iones Na^+ en la célula, por virtud de un incremento repentino de la conductancia (g_{Na}) a los iones de Na^+ . La amplitud del potencial de acción (cambio del potencial durante la fase 0) varía linealmente con el logaritmo de $[\text{Na}^+]$. Cuando el potencial de la membrana, V_m , cambia a un valor umbral de -65 mV las propiedades de la célula cambian repentinamente.^{5,12}

El movimiento de Na^+ a través de los canales iónicos sugiere que el flujo es controlado por dos tipos de compuertas en cada canal. Una de estas compuertas, llamada m , tiende a abrir el canal cuando V_m llega a ser menos negativa y se le denomina compuerta de activación. La otra compuerta, h , tiende a cerrar el canal cuando V_m llega a ser aún menos negativa y se le denomina compuerta de inactivación.^{11,15}

Con la célula en reposo, V_m tiene un valor aproximado de -90 mV. Con este valor de V_m las compuertas m están cerradas y las h están abiertas. Cualquier proceso que ocasione que V_m sea menos negativo, tiende a abrir las compuertas m por lo que se activan

los canales rápidos de Na^+ . La activación de los canales rápidos es por lo tanto llamado un fenómeno dependiente del voltaje.^{5,13}

La forma tan rápida en que se abren las compuertas m en los canales rápidos de Na^+ es responsable del gran incremento en la conductancia g_{Na} , que coincide con la fase 0 del potencial de acción. También el flujo rápido de Na^+ hacia el interior de la célula provoca un gran cambio en la razón de cambio de V_m durante la fase 0. La máxima razón de cambio de V_m , esto es, dV_m/dt varía de 100 a 200 mV/sec en células del miocardio y de 500 a 1000 mV/sec en fibras de Purkinje.⁵

Cuando Na^+ es llevado hacia dentro de la célula cardiaca durante la fase 0 las cargas negativas dentro de la célula son neutralizadas y V_m llega a ser progresivamente menos negativa. Cuando V_m es cero, la fuerza electrostática es cero, por lo tanto, los iones que siguen entrando a la célula lo hacen debido a la fuerza química, la cual tiene su origen debido a que la diferencia de concentraciones de iones dentro y fuera de la célula no es nula.⁵

Al seguir entrando iones de Na^+ a la célula provoca que el interior de la célula llegue a cargarse positivamente. Este intercambio de polaridad de la membrana, de negativa a positiva, es lo que se llama el overshoot del potencial de acción.

La entrada de la corriente de Na^+ finalmente termina cuando la compuerta h (inactivación) se cierra. La actividad de la compuerta h está gobernada por el valor de V_m . Sin embargo, mientras las compuertas m se abren, cuando V_m es cada vez menos negativo, las compuertas h se cierran bajo esta misma influencia. Las compuertas m se abren muy rápidamente entre 0.1 y 0.2 msec, mientras que las compuertas h requieren para cerrarse alrededor de 1 msec. La fase 0 finalmente termina cuando las compuertas h han sido cerradas y de esta forma los canales de Na^+ están inactivados. Las compuertas h, permanecen cerradas hasta que la célula se ha repolarizado parcialmente durante la fase 3. Durante el tiempo que transcurre de la fase 0 al inicio de la fase 3 del potencial de acción, la célula está en el período refractario efectivo y no puede responder a nuevos estímulos.^{5,15}

A la mitad de la fase 3 las compuertas m y h en algunos de los canales rápidos de Na^+ han alcanzado su estado inicial, tales canales se dice que se han recuperado de la inactivación.⁵ Las células comienzan a responder, al principio muy débilmente, a las excitaciones. Al final de la fase 3 las células se han recuperado completamente de la inactivación. Finalmente las compuertas h se han reabierto y las compuertas m se han cerrado en los últimos canales de Na^+ que aún no se recuperaban.

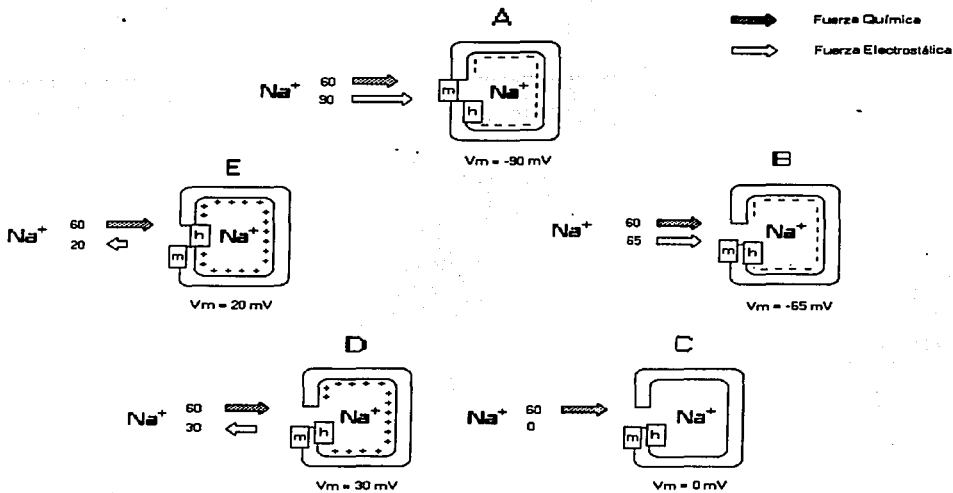


FIGURA 1.9. Compuertas *m* y *h* de un canal de sodio de una membrana de una célula cardíaca durante la fase 4 (panel A) y durante varias etapas de la elevación del potencial de acción (panel B - E). La posición de las compuertas *m* y *h* de los canales rápidos de sodio es mostrada a varios niveles del potencial de membrana (V_m). La fuerza electrostática está representada por una flecha blanca mientras que la fuerza química esta representada por una flecha negra.

1.5.3 REPOLARIZACIÓN TEMPRANA

En muchas células cardíacas que tienen una meseta prominente, la fase 1 constituye un periodo temprano y breve de repolarización entre el final de la subida del potencial y el comienzo de la meseta. La fase 1 refleja la activación de una corriente transitoria hacia afuera de la célula denominada i_{to} , debida principalmente a iones K^+ .^{5,15}

La activación de estos canales de K^+ durante la fase 1 provocan un flujo de iones de K^+ hacia fuera de la célula debido a que el interior de la célula está cargada positivamente y porque la concentración interna de K^+ excede por mucho a la concentración externa. Este breve flujo de iones cargados positivamente es lo que origina la breve repolarización.^{5,12,13}

1.5.4 LA MESETA

Durante la meseta, fase 2 del potencial de acción, los iones de Ca^{++} y algunos de Na^+ entran a la célula a través de canales que se activan e inactivan de una forma mucho más lenta que los canales rápidos de Na^+ . Durante la región "plana" de la fase 2, el flujo de carga positiva hacia el interior de la célula debida a Ca^{++} y Na^+ es balanceada por un flujo hacia el exterior de una cantidad de carga positiva debida a K^+ de igual magnitud.⁵

La salida de K^+ a través de los canales da origen a tres corrientes iónicas denominadas i_{i_0} , i_K e i_{K1} . La corriente i_{i_0} es responsable de la fase 1, pero no se inactiva completamente sino hasta después de que la fase 2 ha terminado. Las corrientes i_K e i_{K1} se describirán más adelante.

Los canales lentos que conducen la corriente catiónica hacia el interior de la célula son de 50 a 100 veces más permeables a Ca^{++} que a Na^+ por lo que se les suele llamar canales de calcio.^{5,15} La entrada de estos iones a la célula a través de estos canales lentos da origen a la corriente, i_{si} , llamada comúnmente corriente de calcio.

Los canales de Ca^{++} son dependientes del voltaje y son activados cuando V_m llega a ser progresivamente menos negativa durante la subida del potencial de acción. Dos tipos de canales de Ca^{++} han sido identificados en el tejido cardiaco. Los del tipo L que son el tipo predominante, cuya activación ocurre durante la fase 0, cuando V_m alcanza -10 mV, conduciendo una corriente de larga duración, y los del tipo T que se activan a potenciales más negativos, alrededor de -70 mV, este tipo de canal es menos abundante. La activación de los canales de calcio empieza después del inicio de la meseta.

La abertura de los canales de calcio es reflejada por un incremento en la conductancia (g_{Ca}) de Ca^{++} , la cual comienza inmediatamente después de la subida del potencial de acción. Al inicio del potencial de acción la concentración intracelular de Ca^{++} es mucho menor que la concentración extracelular. Consecuentemente con el incremento en g_{Ca} hay un flujo de Ca^{++} hacia el interior de la célula durante la meseta. Los iones de calcio que entran a la célula cardiaca durante la meseta están involucrados en el acoplamiento excitación-contracción.⁵

1.5.5 CONDUCTANCIA DE K^+ DURANTE LA MESETA

Durante la meseta de un potencial de acción, la concentración para K^+ en el interior y exterior de la célula es virtualmente la misma que en la fase 4, pero el potencial V_m es positivo.¹⁵ Por lo que las fuerzas químicas y electrostáticas favorecen a la salida de K^+ de la célula. Si la conductancia de los iones de potasio, g_K , fuera la misma durante la meseta como en la fase 4, la salida de K^+ durante la fase 2 debería exceder por mucho la entrada de Ca^{++} y de Na^+ , lo que ocasionaría que la meseta no se sostuviera. Sin embargo como V_m alcanza valores positivos cerca del final de la fase 0, g_K decrece rápidamente. Esta reducción de g_K a valores positivos de V_m es llamada rectificación de entrada la cual es característica de la corriente i_{K1} .⁵

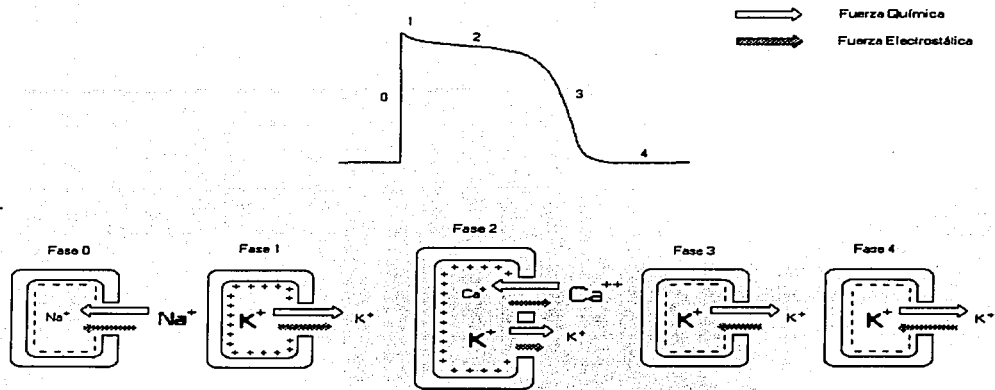


FIGURA 1.10. Principales corrientes y canales iónicos que generan el potencial de acción en una célula cardíaca. En la fase 0 la fuerza química y electrostática favorecen el movimiento de los iones Na^+ hacia el interior de la célula a través de los canales rápidos de sodio.

En la fase 1 la fuerza química y electrostática favorecen el movimiento de los iones de K^+ hacia el exterior de la célula. Esta corriente se define como i_{to} y es la responsable de una repolarización parcial temprana.

En la fase 2, durante la meseta, el flujo neto de iones Ca^{++} hacia el interior de la célula a través de canales de Ca^{++} es balanceado por un flujo hacia el exterior de corriente de K^+ a través de los canales definidos como i_K , i_{K1} e i_{to} .

En la fase 3, la fuerza química que favorece el movimiento de iones de K^+ al exterior de la célula a través de los canales iónicos i_K , i_{K1} e i_{to} es mayor que la fuerza electrostática que favorece el movimiento de los iones de K^+ hacia el interior de la célula a través de los mismos canales.

En la fase 4, la fuerza química que favorece el movimiento de los iones de K^+ hacia el exterior de la célula a través de los canales iónicos i_K e i_{K1} es ligeramente más grande que la fuerza electrostática que favorecen la entrada de iones de K^+ al interior de la célula a través de los mismos canales.

1.5.6 REPOLARIZACIÓN FINAL

El proceso de la repolarización final, fase 3, da comienzo al término de la fase 2, cuando la salida de K^+ de la célula cardíaca comienza a exceder a la entrada de Ca^{++} y de Na^+ . Al menos tres de las corrientes de salida de K^+ reflejan el retorno de g_K a su valor de reposo al final de la meseta y también provocan una rápida repolarización de la célula.⁵

La corriente transitoria de salida (i_{to}) no sólo influye en la fase 1, sino también ayuda a determinar la duración de la meseta, así como también a iniciar la repolarización. La corriente de rectificación tardía (i_{it}) es activada cerca del final de la fase 0, pero su activación es muy lenta.¹⁵ Así la corriente de salida i_K tiende a incrementarse a través de la meseta. Por otra parte, los canales de Ca^{++} están inactivados después del comienzo de la meseta, y por lo tanto la corriente lenta de Ca^{++} y Na^+ hacia el interior de la célula decrece. Como el flujo de K^+ hacia el exterior de la célula comienza a exceder al flujo de Ca^{++} y Na^+ hacia el exterior, V_m llega a ser progresivamente menos negativa, entonces da comienzo la repolarización.⁵

La corriente de rectificación (i_K) hacia el exterior de la célula, contribuye sustancialmente al proceso de repolarización. Como el flujo neto hacia el exterior de la célula causa que V_m sea más negativa durante la fase 3, la conductancia de los canales que llevan la corriente i_K progresivamente se incrementa. Así cuando V_m está en el rango de -20 a -70 mV la corriente de salida de K^+ se incrementa y de esta forma la repolarización se acelera.⁵

1.5.7 RESTAURACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES IÓNICAS

Los excesos de Na^+ que han entrado a la célula principalmente durante las fases 0 y 2 es eliminado por una bomba de Na^+/K^+ ATPasa,¹⁶ la cual intercambia Na^+ por K^+ que ha salido principalmente durante las fases 2 y 3. Esta bomba intercambia Na^+ por K^+ en una razón de 3:2. Similarmente los excesos de Ca^{++} que han entrado a la célula durante la fase 2 son eliminados por una bomba de Na^+/Ca^{++} la cual intercambia tres Na^+ por un Ca^{++} .¹⁵

1.6 CONDUCCIÓN EN LA RESPUESTA RÁPIDA Y RESPUESTA LENTA

En la respuesta rápida los canales de Na^+ son activados cuando el potencial transmembranal es repentinamente llevado a un valor umbral de alrededor de -70 . La corriente de Na^+ hacia el interior de la fibra despolariza a la célula en ese sitio muy rápidamente. Esta porción de la fibra llega a formar parte de la zona despolarizada y la frontera entre la zona polarizada y despolarizada es desplazada. El mismo proceso comienza en una nueva frontera. Este proceso se repite una y otra vez y la frontera se va moviendo continuamente a través de la fibra, como lo hace la onda de despolarización.

En cualquier punto sobre la fibra entre mayor sea la amplitud del potencial de acción y la razón de cambio del potencial (dV_m/dt) durante la fase 0, más rápida es la conducción a través de la fibra.⁵

Para la respuesta lenta las características de la conducción difieren en forma cualitativa de la respuesta rápida. El potencial de umbral es alrededor de -40 mV y la conducción es mucho menor que para la respuesta rápida. La velocidad de conducción de la respuesta lenta en los nodos SA y AV son alrededor de 0.02 y 0.1 m/sec. Para la respuesta rápida la velocidad de conducción es de 0.3 a 1 m/sec para las células del miocardio y, de 4 m/sec para las fibras especializadas en la conducción en las aurículas y los ventrículos.⁵

1.7 ARRITMIAS

Como se ha explicado en las secciones anteriores el funcionamiento del corazón depende de una sincronización muy exacta entre las contracciones de las aurículas y los ventrículos y ésto depende a su vez de que los pulsos que se generan en los nodos SA y AV se produzcan en el tiempo preciso para excitar a las fibras cardíacas y se propaguen a través del corazón sin ningún problema.

Sin embargo, ésto en muchos casos no ocurre y el funcionamiento del corazón se ve afectado. Por ejemplo, puede ocurrir que haya tejido enfermo el cual retrase la propagación de los pulsos, los bloquee totalmente o provoque que el pulso siga una trayectoria alrededor de dicho tejido y continúe propagándose alrededor de él por un tiempo muy largo.¹⁴ También puede ocurrir que el marcapasos natural emita un pulso fuera de su frecuencia normal afectando la propagación de los siguientes pulsos.⁵

Existen ciertas causas por las cuales un tejido sano puede llegar a enfermarse, entre ellas podemos citar las siguientes:

- a) Hipoxia: se entiende por hipoxia una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos a pesar de que hay una perfusión adecuada.¹⁷
- b) Anoxia: se entiende por anoxia la interrupción del aporte de oxígeno a pesar de que hay una perfusión adecuada.¹⁷
- c) Isquemia: ésta es debida a una deficiente irrigación de sangre en el tejido lo que origina una falta de oxígeno así como un inadecuado desalojo de ciertas sustancias, como pueden ser los iones de potasio, debido a un descenso de la perfusión.^{6,17}

En un corazón sano, el inicio de la actividad eléctrica se genera en las células del nodo SA, éste estimula a las aurículas y viaja a través del nodo AV hasta las fibras de Purkinje en los ventrículos. La gran velocidad de conducción de las fibras de Purkinje hace que el pulso se extienda a través de toda la superficie del endocardio de los ventrículos casi inmediatamente. La estimulación de los ventrículos es entonces sincronizada de tal forma que se contraen casi al mismo tiempo bombeando la sangre efectivamente.^{1,2}

Sin embargo durante las arritmias ventriculares, la secuencia de estimulación de los ventrículos es perturbada de tal forma que algunas veces no pueden bombear la sangre efectivamente.¹⁷

Existen dos tipos de arritmias ventriculares, la taquicardia ventricular (TV) y la fibrilación ventricular (FV). Durante la TV los latidos del corazón son más rápidos de lo normal del orden de 150 a 250 latidos por minuto. Mientras que en la FV la propagación del pulso eléctrico en los ventrículos es irregular.^{3,17}

Otro tipo de arritmias son los llamados pulsos reentrantes o reentradas. Mayer¹⁸ fue el primero en estudiar las reentradas en anillos de músculo de medusas en 1906. La teoría

para explicar este fenómeno fue desarrollada por Mines^{19,20} y Garrey.^{21,22} La idea básica es que un pulso eléctrico puede circular alrededor de un obstáculo en el tejido cardiaco bajo ciertas condiciones. Este fenómeno es responsable de algunas perturbaciones en el ritmo cardiaco. Las reentradas pueden ser ordenadas o al azar.

En las reentradas ordenadas el pulso viaja a través de una trayectoria anatómica fija, mientras que en las reentradas al azar la trayectoria continuamente cambia. El principal ejemplo de una reentrada al azar es la fibrilación.^{5,17}

Una condición necesaria para que se observe una reentrada es que en algún punto del ciclo el pulso sea capaz de pasar en una dirección pero no en la otra. Este fenómeno es llamado bloqueo unidireccional.⁷⁵

Un bloqueo unidireccional es una condición necesaria pero no suficiente para la generación de una reentrada. Es también esencial que el periodo refractario absoluto de la región reentrante sea menor que el tiempo en que el pulso se propaga a través del ciclo

Las reentradas las podemos clasificar en dos grupos, las ocasionadas por un obstáculo anatómico y aquellas provocadas por un obstáculo funcional.^{19,20} La primera depende de una trayectoria anatómica. En el segundo caso, la reentrada depende de la heterogeneidad de las propiedades electrofisiológicas de las fibras cardiacas causadas por las diferencias locales en las propiedades eléctricas.

Otro de los factores que influyen en la mala propagación de los pulsos eléctricos en el corazón son las isquemias.^{17,63} Clínicamente, una isquemia miocárdial es causada por una arteria coronaria con arteriosclerosis. Ésta comienza inmediatamente después de una reducción de flujo sanguíneo a través de la arteria coronaria. Este tipo de isquemia provoca muchos cambios metabólicos y electrofisiológicos en las células cardiacas.¹⁷

Entre los cambios electrofisiológicos que se observan están los cambios en: 1) potencial de membrana en reposo, 2) en el potencial de acción, 3) en la concentración de iones de potasio extracelular $[K^+]_o$, 4) la recuperación de la excitabilidad y 5) la velocidad de conducción.⁶³

1) El potencial de membrana de las células dentro de la zona isquémica se despolariza en poco tiempo, minutos, después de la oclusión de la arteria coronaria. Se cree que la principal causa de la despolarización del potencial de membrana en reposo es el incremento de la $[K^+]_o$ durante la isquemia. El potencial de reposo de la membrana depende principalmente del potencial de equilibrio del potasio debido a la alta permeabilidad del potasio en la membrana ventricular.¹⁷

De la ecuación de Nernst^{5,11,12,13} se deduce que un incremento en la $[K^+]_o$ despolariza al potencial de membrana en reposo. El otro factor que contribuye a la despolarización del potencial de la membrana en reposo es la bomba de Na^+/K^+ , la cual se inhibe en la isquemia.

2) El potencial de acción transmembranal también muestra cambios en los primeros minutos después de la oclusión de la arteria coronaria. Estos cambios consisten en una disminución en la amplitud del potencial de acción (APA), una disminución en la velocidad máxima de subida (V_{\max}) y una disminución en la duración del potencial de acción (APD).

Todos estos cambios están relacionados de alguna forma con la despolarización del potencial de membrana en reposo.¹¹ Cuando el potencial de reposo se despolariza alrededor de -60 mV, los canales de sodio son inactivados y como la velocidad de subida depende de la corriente de sodio en el músculo ventricular, la V_{\max} y el APA también decrecen.

3) Se ha encontrado experimentalmente que el periodo refractario de las células en una isquemia en el miocardio se acorta junto con el APD durante los primeros dos minutos después de una oclusión completa de la arteria coronaria.¹⁷

4) Los cambios en el potencial de membrana en reposo, V_{\max} , APD y el tiempo de recuperación de la excitabilidad tienen un efecto importante en la conducción de la onda de activación en la región isquémica.⁶³

5) Durante una isquemia miocárdica aguda, se ha encontrado que hay un claro aumento de $[K^+]_o$ en el área isquémica,²³ llegando a tener valores tan altos como de 20 mM. Muchos factores contribuyen al incremento de $[K^+]_o$. Durante la isquemia la disminución en el ATP causa la reducción en el nivel de actividad de la bomba de Na^+/K^+ , por lo tanto menos K^+ es trasladado al interior de la célula.

La reducción del flujo de sangre en la arteria coronaria da origen a una disminución en el traslado de K^+ del espacio extracelular, lo cual también incrementa $[K^+]_o$.²⁴

Por otro lado, el mecanismo más común de muerte cardíaca repentina en pacientes con isquemia en el corazón y pacientes con cardiomiopatía, es la iniciación de una taquicardia ventricular debido a un latido ventricular prematuro con la subsecuente transformación de la taquicardia en una fibrilación ventricular.²³

Los estudios experimentales realizados por Janse²⁵, Pogwizd y Corr^{26,27} muestran que los latidos ectópicos que dan inicio a la arritmia ventricular frecuentemente vienen de la frontera entre la zona isquémica y el tejido sano.

6) Cambios en la $[K^+]_o$. La acumulación de potasio extracelular es probablemente el cambio electrofisiológico más importante durante la isquemia.^{24,63} La distribución de potasio extracelular, y su relación con otros cambios electrofisiológicos y la incidencia de arritmias han sido estudiadas usando electrodos sensibles a potasio para medir la $[K^+]_o$ tanto en la zona isquémica como en la zona sana. Durante una isquemia aguda, se encuentra que $[K^+]_o$ en la zona sana del tejido no sufre cambios mientras que en la zona isquémica la $[K^+]_o$ tiene un valor mayor.⁶³

El estudio de las arritmias cardíacas es de gran importancia ya que éstas pueden llegar a ocasionar daños severos en el corazón y en ocasiones hasta la muerte. Por ejemplo,

la muerte cardiaca súbita es responsable de miles de fallecimientos cada año en los países industrializados y la mayoría de ellos se deben a arritmias ventriculares, básicamente fibrilación ventricular, provocadas por episodios de isquemia miocárdica. De esta forma el conocimiento de los mecanismos desencadenantes de las arritmias es de especial interés, ya que ello tiene importantes implicaciones en el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas. Aunque los mecanismos de las arritmias pueden, en ocasiones, ser estudiados en la clínica, a menudo surgen dificultades que no lo permiten. Por ello el desarrollo de modelos matemáticos de isquemia miocárdica han sido un instrumento útil para poder entender como se producen.

Debido a lo anterior, en este trabajo se presentan los resultados obtenidos con un modelo matemático, en el cual se estudió la propagación de pulsos eléctricos a través un tejido unidimensional de músculo cardiaco con diferentes grados de isquemia.

CAPÍTULO II

MODELOS Y MÉTODO

II.1 MODELOS

Debido al progreso en el área de la computación, los modelos y las simulaciones realizados a través de cálculos computacionales se han convertido en una importante técnica para el estudio de los fenómenos electrofisiológicos y en particular con los fenómenos eléctricos que tienen lugar en el corazón.

Los modelos que se han desarrollado para entender el funcionamiento del corazón pueden ser divididos en dos grandes grupos: electrofisiológicos y no electrofisiológicos.

Los modelos no electrofisiológicos incluyen a los modelos que tratan de explicar el funcionamiento mecánico del corazón así como los modelos que describen la dinámica del flujo de sangre a través del corazón, estos modelos no serán tratados en este trabajo.

Los modelos electrofisiológicos pueden ser clasificados en base al tamaño de la región del corazón que se quiere modelar, de acuerdo a lo anterior los modelos se clasifican como: Modelo de célula (Single-cell), Modelo de red (cell-Network) y Modelo de corazón completo (Whole-heart).⁹⁴

Los modelos de célula simples, simulan muy bien la mayoría de los mecanismos básicos de la actividad cardíaca. Este tipo de modelo matemático describe los potenciales de acción de diferentes tipos de células cardíacas basados en los resultados obtenidos experimentalmente a través de la técnica de fijación de voltaje y usando el método de Huxley y Hodgkin²⁸ desarrollado en su estudio de la corriente iónica de la membrana en nervios.

Los modelos de células cardíacas simples comenzaron hace más de 30 años con el modelo de Noble de las fibras de Purkinje²⁹. Recientemente un gran número de modelos de células simples han sido desarrollados, tales como modelos de células del atrio³⁰, modelos de células del nodo seno auricular^{31,32} y modelos de células ventriculares de cobayo^{33,34}.

Como los modelos de células simples están basados en la observación experimental, su precisión para describir los fenómenos mejora cuando nuevos hechos son observados.

Los modelos de red celular, usualmente se representan por un pedazo de tejido miocárdial, por lo cual también se les suele llamar *modelos de tejido cardíaco*. El principal objetivo de estos modelos es describir el proceso de propagación de los potenciales de acción en el tejido excitable.

Otro propósito de los modelos de red es describir el proceso de la depolarización del tejido cardíaco cuando se le aplica una estimulación externa. Ésto es principalmente motivado para tratar de entender el mecanismo de desfibrilación.^{35, 36, 37}

El procedimiento general para crear un modelo de red de células cardíacas consiste en unir un modelo de propagación a un modelo de membrana. En una dimensión, el modelo de propagación básica es conocido como el modelo de cable, el cual se describirá más adelante.

El modelo general de membrana usado en los modelos de redes utiliza las ecuaciones de corriente transmembranal tipo Huxley y Hodgkin. Estudios recientes han usado modelos de membranas relacionados con modelos de células simples, tales como el modelo de Difrancesco-Noble³⁸ y el modelo del nodo sinoatrial.^{39,40} En estos estudios, la entrada del modelo de red es la salida del modelo de célula simple.

En los modelos de corazón completo, no existe una definición precisa para determinar que significa completo. En un sentido estricto, estos modelos se refieren a modelos en tres dimensiones (3D), a modelos que simulan una forma realista del corazón y que son capaces de simular los procesos de activación de éste y de los potenciales generados por la actividad cardíaca que se puede medir en ciertas partes del cuerpo.⁹⁴

En un sentido amplio, los modelos de corazón completo pueden caracterizarse de la siguiente forma:

1) Estos modelos generalmente se refieren a un modelo macroscópico el cual representa a todo el corazón o a una porción de éste, tal como un ventrículo o ambos. La mayoría de ellos incluyen una forma realista del corazón.⁹⁵

2) Estos modelos son acompañados de un modelo de torso del cuerpo humano, con lo cual se pretende reproducir los potenciales de superficie (ECG).⁹⁶ Con este tipo de modelos se pueden hacer comparaciones de la forma de las ondas del ECG con las obtenidas clínicamente. En este sentido, estos modelos están más cercanos a la aplicación clínica que los modelos de células simples o de los modelos de red de células cardíacas.

II.2 MODELO DE CABLE

La periodicidad de los latidos del corazón está estrechamente relacionada con la actividad eléctrica del nodo sinoatrial el cual al excitar al músculo cardíaco genera un pulso que se propaga a distintas velocidades. Estas velocidades son aproximadamente de 0.2 m/seg en el nodo atrioventricular, 0.5 m/seg en el miocardio auricular y ventricular y de 2 a 5 m/seg en el sistema His-Purkinje,⁵ lo que determina la secuencia y sincronización de la contracción auricular y ventricular.

Los modelos de propagación necesitan combinar modelos de excitación con un modelo de conducción de la excitación. Generalmente, se estudia la propagación de la excitación considerando al tejido cardíaco como un sistema discreto de células acopladas o como un medio continuo.

El tejido cardiaco tiene una impedancia que resulta de las conductividades del fluido del sarcoplasma intracelular, del acoplamiento de conductancias célula-célula, así como de la conductancia y capacitancia de la membrana, lo cual puede ser representado a través de una ecuación diferencial para el voltaje que es función del tiempo y de la posición, además se le puede incorporar relaciones no lineales que tienen que ver con la excitabilidad.

Ecuación de cable. Las células cardiacas pueden considerarse como un cilindro cuyo eje mide aproximadamente 0.1 mm y un radio de 10 a 30 μm . Por otro lado, las fibras de Purkinje pueden tener un diámetro de 100 μm y centímetros de longitud, de esta forma tienen la simetría de una fibra delgada que puede ser modelada por un cilindro recto y uniforme.¹¹

En 1952 Weidemann⁴¹ introdujo en tales fibras dos micro electrodos, y demostró que los voltajes decaen con una constante de espacio de alrededor de 1.5 mm. Tales estructuras pueden ser modeladas por un cable semi-infinito, con una superficie membranar que tiene propiedades resistivas, capacitivas y una conductividad axial óhmica.

Para un cable simple con radio a y suponiendo que su conductividad axial cumple la ley de Ohm, la corriente axial I_a que circula a través de él está dada por

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -r_i I_a \quad (\text{II.2.1})$$

r_i es la resistencia del cable por unidad de longitud.

La corriente axial disminuye su amplitud debido a que parte de ella se fuga a través de las paredes del cilindro, lo que da origen a una corriente que se define como corriente membranar (I_m) la cual está dada por la siguiente ecuación

$$I_m = -\frac{\partial I_a}{\partial x} \quad (\text{II.2.2})$$

Como se mencionó anteriormente la membrana tiene propiedades resistivas y capacitivas por lo que puede representarse como un circuito compuesto de una resistencia y un capacitor conectados en paralelo,^{11,28} por lo cual I_m puede escribirse como

$$I_m = I_R + I_C \quad (\text{II.2.3})$$

I_R es la corriente que circula a través de la resistencia e I_C la corriente que circula por el capacitor. Entonces

$$I_m = \frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (\text{II.2.4})$$

r_m y c_m son la resistencia y la capacitancia por unidad de longitud respectivamente.

De las ecuaciones II.2.1-II.2.3 se obtiene la siguiente relación sustituyendo II.2.2 en II.2.3

$$-\frac{\partial I_o}{\partial x} = \frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (\text{II.2.5})$$

sustituyendo la ecuación II.2.1 en la relación anterior tenemos que

$$-\frac{\partial}{\partial x} \left(-\frac{1}{r_i} \frac{\partial V}{\partial x} \right) = \frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (\text{II.2.6})$$

la cual se puede escribir como

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{V}{r_m} + c_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (\text{II.2.7})$$

esta última ecuación es conocida como la ecuación de cable.

Para un cable excitable con una relación voltaje-corriente no lineal para la densidad de corriente iónica I_{ion} (medida en $\mu A cm^{-2}$) en lugar de la ecuación II.2.7 tenemos que

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = I_{ion} + c_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (\text{II.2.8})$$

$$G \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \quad (\text{II.2.9})$$

G es la conductancia, con unidades de siemens, $1S = 1/\Omega m$. Si dividimos por c_m tenemos

$$D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{I_{ion}}{c_m} \quad (\text{II.2.10})$$

D es el coeficiente de difusión y tiene unidades de $cm^2 ms^{-1}$.

Las condiciones de frontera para la ecuación II.2.9 pueden ser de Euler, que corresponden a un cable cortado, con $V=0$ en sus fronteras; o de Neumann, que corresponden a un cable que termina con una membrana donde

$$\frac{\partial V}{\partial t} = 0 \quad (\text{II.2.11})$$

en las fronteras.

A continuación se realizará una breve explicación de algunos de los modelos iónicos más importantes que se han desarrollado para tratar de comprender la actividad eléctrica del corazón.

En 1952 Hodgkin y Huxley²⁸ desarrollaron el primer modelo matemático cuantitativo de la propagación de pulsos eléctricos en el axón de calamar gigante. Este trabajo tuvo un gran impacto en la modelación de varios fenómenos biológicos no lineales.

Sobre la base de este modelo en 1962 Noble²⁹ desarrolló el primer modelo fisiológico de tejido cardíaco. Estudios posteriores en este campo dieron como resultado el desarrollo de varios modelos iónicos los cuales se derivan de los experimentos de fijación de voltaje y de fijación de microáreas (patch clamp)^{34, 42, 43, 44}, en el apéndice se hace una descripción de estas técnicas.

Los modelos iónicos reproducen con mucha precisión la mayoría de las propiedades básicas de las células, éstas incluyen las fases de depolarización y repolarización del potencial de acción, propiedades de recuperación, cambios dinámicos en la concentración de iones, etc. Tales modelos son capaces de modelar miocitos solitarios, fibras del miocardio así como un conjunto por arriba de decenas de miles de células del miocardio.⁴⁵

Sin embargo, los modelos iónicos no son muy cómodos para modelar muchos problemas importantes. Tales como el problema de las reentradas de las arritmias cardíacas, debido a que éstas ocurren en una región espacial grande de tejido cardíaco. La principal dificultad es que se requiere pequeños pasos de tiempo y de espacio para la integración en dichos modelos. Por ejemplo, un valor común de paso de integración espacial en el modelo de Beeler-Reuter es de alrededor de 0.1 mm,⁴⁶ lo cual significa que al menos un millón de puntos de integración son necesarios para representar cada centímetro cúbico de tejido cardíaco.

Para eliminar las dificultades de los cálculos computacionales se ha recurrido a la utilización de modelos de dos variables, especialmente al modelo de FitzHugh-Nagumo^{47, 48} (FHN). Estos modelos permiten hacer estimaciones analíticas y son numéricamente eficientes para estudiar pulsos dinámicos en el corazón en dos y tres dimensiones.^{49, 50, 51, 52} Aunque cualitativamente describen exitosamente los aspectos de la propagación, fallan al simular muchos parámetros cuantitativos del tejido cardíaco tales como la forma del potencial de acción y las propiedades de recuperación.

II.3 MODELO DE HODGKIN-HUXLEY

En 1952 Hodgkin y Huxley desarrollaron un modelo que describe los mecanismos iónicos principales de iniciación y propagación del potencial de acción en el axón de calamar gigante.²⁸

La hipótesis que Hodgkin y Huxley se propusieron demostrar fue la siguiente:

La membrana tiene canales que permiten el paso de iones en la dirección que determine su potencial electroquímico. Este movimiento iónico produce corrientes eléctricas que dan origen al Potencial de Acción, que se inicia con un aumento en la conductancia (g_{Na}) del ion sodio, que le permite entrar a la célula haciendo positivo el interior, lo que a su vez aumenta aún más la g_{Na} . Esta conductancia también cambia como función del tiempo. Simultáneamente, la conductancia a los iones de potasio (g_K) también está cambiando como función del potencial y del tiempo.

Esta serie de eventos fue probada por medio de experimentos hechos con la técnica de fijación de voltaje, usando el siguiente desarrollo experimental.

1) Cambiar el potencial transmembranal en pasos, es decir, en incrementos ΔV , lo que requiere trabajar con una área de membrana que cumpla dos requisitos: *a*) isopotencialidad en la región donde se registra la corriente (control de espacio), y *b*) control instantáneo del potencial por medio de un circuito electrónico de retroalimentación (fijación de voltaje).

2) El cambio brusco en el potencial de la membrana produce un aumento en la conductancia, lo que induce un movimiento de iones y como consecuencia, la generación de corriente eléctrica. Entonces, para mantener constante el potencial transmembranal el circuito electrónico proporciona o retira una corriente que es igual pero de signo contrario a la que se produce por el movimiento iónico.

3) La corriente de membrana (I_m) puede ser escrita como la suma de corrientes individuales, cada una debido a un ion diferente, a través de un canal específico

$$I_m = I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_C \quad (\text{II.3.1})$$

I_C es la corriente debida al capacitor de la membrana. En el caso del axón de calamar, Hodgkin y Huxley consideraron que las principales corrientes responsables del potencial de acción eran las corrientes debidas a los iones de sodio y potasio, junto con una corriente llamada I_L en la cual se consideró la participación de los iones restantes. Por lo que la corriente de membrana se escribió como

$$I_m = I_K + I_{Na} + I_L + I_C \quad (\text{II.3.2})$$

4) A partir de las componentes individuales de las corrientes y aplicando la ley de Ohm, se calcularon las conductancias individuales. Esto es posible porque los otros parámetros de las ecuaciones son conocidos, ya que el voltaje transmembranal (V_m) es determinado por el circuito electrónico y, los potenciales de equilibrio de los iones sodio y potasio (E_{Na} , E_K) pueden ser medidos. De esta forma las ecuaciones que describen la corriente debida a cada ion tienen la siguiente forma

$$I_K(V, t) = g_K(V, T) (V_m - E_K) \quad (\text{II.3.3})$$

$$I_{Na}(V, t) = g_{Na}(V, T) (V_m - E_{Na}) \quad (\text{II.3.4})$$

$$I_L = g_L (V_m - E_L) \quad (\text{II.3.5})$$

$$I_C = -C \frac{dV}{dt} \quad (\text{II.3.6})$$

Este es el paso crucial del método, ya que consiste en la medición eléctrica del movimiento iónico y, a partir de éste, el cálculo de las conductancias iónicas.

Finalmente, Hodgkin y Huxley propusieron expresiones matemáticas que relacionan la conductancia con el tiempo y el voltaje transmembranal.²⁸

Una prueba de que el procedimiento es adecuado, sería calcular un potencial de acción a partir de las expresiones matemáticas empíricas. Si el potencial calculado es parecido y además tiene propiedades como las del verdadero, entonces ésto se consideraría como una prueba de que la hipótesis es correcta.

Entonces, la generación del potencial de acción en el axón de calamar gigante puede ser modelado por tres conductancias en la membrana celular: g_{Na} , g_K y g_L .¹¹ Por lo que la membrana puede representarse como un circuito eléctrico, el cual se muestra en la figura II.1. Las conductancias están conectadas en serie con baterías cuyo voltaje corresponde a los potenciales V_K , V_{Na} y V_L , los cuales son descritos por la ecuación de Nernst.

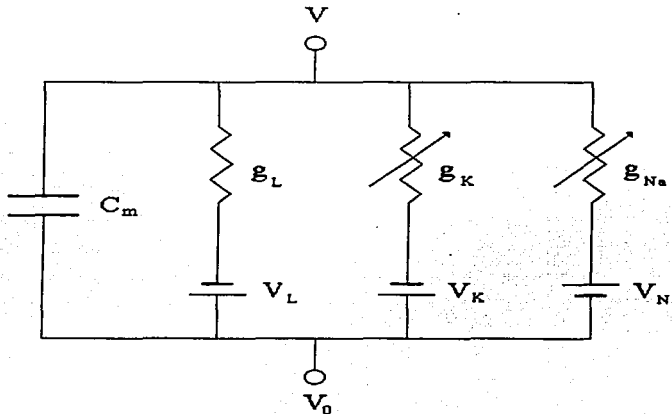


FIGURA II.1. Circuito eléctrico de la membrana utilizado en el modelo de Hodgkin y Huxley.

Ahora podemos describir los resultados de los experimentos realizados utilizando la fijación de voltaje.

En cada experimento el voltaje fue cambiado del potencial de reposo por una cantidad ΔV . Por lo que $V - V_{Na}$ y $V - V_K$ tienen valores constantes después del cambio, y el cambio en la densidad de corriente es un reflejo de los cambios en la conductividad. La corriente de sodio aumenta y disminuye de una forma rápida comparada con la corriente de potasio cuya subida es más lenta. Para tiempos más grandes se observa que la corriente de potasio llega a un valor máximo para después volver a disminuir varios milisegundos después. Además, se puede observar que para distintos ΔV los cambios en la conductancia son diferentes.

Hodgkin y Huxley querían describir los resultados obtenidos con la técnica de fijación de voltaje con un pequeño número de parámetros. Éstos los definieron como tres parámetros (n , m y h) que varían entre 0 y 1 y son las probabilidades de compuerta, los cuales, son usados para describir la cinética de los canales iónicos y son modelados por la siguiente ecuación diferencial ordinaria

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1-x) - \beta_x x \quad (\text{II.3.7})$$

x puede ser h , m o n , α_x es la razón de transición del estado cerrado al estado abierto y β_x es la razón de transición del estado abierto al estado cerrado. Así, las variables h , m y n se comportan como una función exponencial y tienden al valor x_∞ con una constante de tiempo τ_x .

Hodgkin y Huxley, experimentalmente midieron los valores de x_∞ y τ_x usando una serie de experimentos con fijación de voltaje.⁶⁹ Pero en lugar de expresar las curvas, de los experimentos, a través de una función las expresaron en términos de las razones de transición α_x y β_x , lo que los llevó a una expresión general para x_∞ y τ_x dada por

$$x_\infty = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x} \quad \text{y} \quad \tau_x = \frac{1}{\alpha_x + \beta_x} \quad (\text{II.3.8})$$

Como las corrientes cumplen con la ley de Ohm, ecuaciones II.3.3-II.3.5, y para ajustar las ecuaciones a los datos experimentales expresaron las conductancias como

$$g_K(V,t) = G_K n^4(V,t) \quad (\text{II.3.9})$$

$$g_{Na}(V,t) = G_{Na} m^3(V,t) h(V,t) \quad (\text{II.3.10})$$

la función $n(V,t)$ tiene la forma

$$n(V,t) = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau(V)_n}\right) \quad (\text{II.3.11})$$

que es solución de la ecuación diferencial

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{n}{\tau} + \frac{n_{\infty}}{\tau} \quad (\text{II.3.12})$$

que es otra forma de escribir la ecuación (II.3.7).

Considerando a V en mV y α_n y β_n en ms^{-1} , las ecuaciones que Hodgkin y Huxley utilizaron para describir los valores experimentales α_n y β_n son las siguientes

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01[10 - (V - V_r)]}{\exp\left(\frac{10 - (V - V_r)}{10}\right) - 1} \quad \beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{-(V - V_r)}{80}\right) \quad (\text{II.3.13})$$

Las cantidades α_n y β_n son cocientes constantes en la ecuación II.3.12. El comportamiento de α_n y β_n fue determinado de los experimentos de fijación de voltaje. Hodgkin y Huxley supusieron que cuando V varía con el tiempo, el valor correcto de $n(V, t)$ puede ser obtenido integrando la ecuación II.3.7, y en cada instante de tiempo los valores de α_n y β_n son obtenidos de las ecuaciones II.3.13 para el voltaje en ese instante. Lo anterior fue una suposición muy fuerte pero funcionó. El valor de $G_{K\infty}$ se escogió como 360 S m^{-2} .

Como se observa en la ecuación II.3.10 la conductancia del sodio fue descrita por dos parámetros: uno que reproduce la subida y otro que reproduce la caída de la conductancia. Los parámetros m y h obedecen la ecuación II.3.7 y su dependencia con V está dada por

$$\alpha_m = \frac{0.1[25 - (V - V_r)]}{\exp\left(\frac{25 - (V - V_r)}{10}\right) - 1} \quad \beta_m = 4 \exp\left(\frac{-(V - V_r)}{18}\right) \quad (\text{II.3.14})$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{-(V - V_r)}{20}\right) \quad \beta_h = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - (V - V_r)}{10}\right) + 1} \quad (\text{II.3.15})$$

el valor de $G_{Na\infty}$ se tomó como 1200 S m^{-2} .

Por último, todas las demás contribuciones a la corriente, como se mencionó anteriormente, se consideraron dentro de la corriente I_L la cual está descrita por la ecuación II.3.5. El valor empírico de g_L fue de 3 S m^{-2} . El parámetro V_L fue ajustado para hacer que la corriente total de la membrana fuera igual a cero cuando $V = V_r$. Por ejemplo, con los datos dados, la corriente es cero cuando $V_r = 65 \text{ mV}$ y $V_L = V_r + 10.6 \text{ mV}$.

Con las corrientes determinadas se puede escribir la ecuación diferencial para el potencial de membrana de la siguiente forma

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(V - V_{Na}) - g_K(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{st} \quad (\text{II.3.16})$$

y sustituyendo las expresiones de las conductancias tenemos que

$$C_m \frac{dV}{dt} = -G_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - G_Kn^4(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{st} \quad (\text{II.3.17})$$

I_{st} es la corriente de estimulación aplicada a la célula.

Resumiendo, las ecuaciones de Hodgkin y Huxley (II.3.7 a II.3.17) son expresiones empíricas de los datos obtenidos con experimentos de fijación de voltaje y producen una representación razonable de ellos. Con esas descripciones de las corrientes iónicas de la membrana como función del potencial de la membrana fue posible regresar y observar la fisiología de un axón en condiciones normales.

Por otro lado, la elección de las ecuaciones pudo haber sido por conveniencia, pero también está basada en la creencia de que podría corresponder a algún mecanismo intrínseco de la membrana; además, presentaron los parámetros n , m y h como probabilidades de qué sitios en la membrana puedan ser activados para permitir la recepción y el paso de los iones.

Hodgkin y Huxley presentaron como su primer resultado el potencial de acción obtenido en respuesta a un breve estímulo supraumbral, que compararon muy favorablemente con un registro real. Otro parámetro del potencial de acción obtenido fue la velocidad de propagación.

En este modelo se hicieron muchas suposiciones acerca de los canales iónicos. Una fue que éstos tenían sólo dos estados, abierto y cerrado. Otra que tenían selectividad a ciertos iones, por ejemplo, los iones de sodio sólo podían pasar a través de ciertos canales, que se denominaron canales de sodio. Una tercera suposición fue que una vez que el canal estaba abierto, el canal se comportaba como una resistencia eléctrica pasiva y la cantidad de corriente que fluía a través de ellos era proporcional al voltaje transmembranal. Usando la técnica de fijación de voltaje, Hodgkin y Huxley fueron capaces de aislar y medir la corriente iónica que fluye debido a un cambio en el potencial de la membrana. De esta forma, realizando un gran número de experimentos pudieron realizar una descripción de las corrientes que dan lugar al potencial de acción.

II.4 MODELOS DE CELULAS CARDIACAS

Existe una gran variedad de células excitables, entre las que podemos mencionar las células musculares, las células de los nodos sinoatrial (SA), atrioventricular (AV) y las células de las fibras de Purkinje, cada una de las cuales cumple una función distinta. Debido a esto, los potenciales de acción de cada una de estas células tienen formas distintas. Por ejemplo, el ancho de potencial (APD) de las células del nodo SA es más corto que en las fibras de Purkinje y en las células miocárdicas.

Los modelos de células cardíacas son generalmente del tipo del modelo de Hodgkin-Huxley (HH). La principal dificultad con las células cardíacas es que hay muchos tipos diferentes de ellas y muchos tipos distintos de canales iónicos, lo que dificulta aún más, la descripción del funcionamiento de este tipo de células.

A continuación se describe brevemente algunos de los principales modelos de células cardíacas.

II.4.1 MODELO DE NOBLE: FIBRAS DE PURKINJE

Noble²⁹ en 1962 desarrolló el primer modelo para describir el potencial de acción de una célula cardíaca. El propósito principal del modelo fue mostrar que el potencial de acción de las células de las fibras de Purkinje, el cual es diferente al del axón de calamar, podía ser descrito por un modelo del tipo de HH.

El modelo de Noble^{31,33} está expresado en función de las corrientes iónicas y de las conductancias. En este modelo se definen tres corrientes, la corriente de sodio (I_{Na}) hacia el interior de la célula, la corriente de potasio (I_K) hacia el exterior de la célula y una corriente de fuga (I_{an}) debida al ión de cloro; todas estas corrientes cumplen la ley de Ohm, por lo que la relación corriente-voltaje está dada por

$$I = g(V - V_{ion}) \quad (\text{II.4.1.1})$$

y los cambios que se observaron en las conductancias, cuando había ausencia de sodio, se consideró que se debían a las corrientes generadas por el movimiento de iones de potasio, por lo que el balance de las corrientes transmembranales está dada por

$$C_m \frac{dV}{dt} + g_{Na}(V - V_{Na}) + (g_{K1} + g_{K2})(V - V_K) = I_{st} \quad (\text{II.4.1.2})$$

$V_{Na} = 40 \text{ mV}$ y $V_K = -100 \text{ mV}$.

En el modelo de Noble se considera que existen dos tipos de canales de potasio: un canal "instantáneo" dependiente del voltaje, y un canal dependiente del tiempo que es muy similar al canal de potasio del modelo de HH, excepto que es 100 veces más lento para prolongar la duración de la meseta, la corriente a través de este canal es llamada "corriente rectificadora de retraso" (delayed rectifier current). La conductancia para este canal es g_{K2} , y depende de la variable de activación del potasio dependiente del tiempo, y está dada por

$$g_{K2} = 1.2n^4 \quad (\text{II.4.1.3})$$

la conductancia para el canal instantáneo es

$$g_{K1} = 1.2 \exp\left(-\frac{V+90}{50}\right) + 0.015 \exp\left(\frac{V+90}{60}\right) \quad (\text{II.4.1.4})$$

y la conductancia para el sodio está dada por

$$g_{Na} = 400m^3h + g_i \quad (\text{II.4.1.5})$$

en esta ecuación se consideró $g_i = 0.14$.

Las variables de compuerta m , n y h dependen del tiempo y su evolución está dada por la ecuación II.3.7, los parámetros α_x y β_x , donde x puede ser m , n o h , están dados por la siguiente ecuación

$$\frac{C_1 \exp\left(\frac{V-V_0}{C_2}\right) + C_3(V-V_0)}{1 + C_4 \exp\left(\frac{V-V_0}{C_5}\right)} \quad (\text{II.4.1.6})$$

los valores de las constantes $C_1 \dots C_5$ y V_0 para cada uno de los parámetros α_x y β_x se muestran en la tabla 1.

En este modelo el valor de C_m se consideró como 12 μf , el cual es mucho más grande que el valor real, sin embargo, este valor se tomó porque da la escala correcta en el tiempo del ancho del potencial de acción.

Las simulaciones numéricas muestran que el modelo de Noble²⁹ reproduce las características correctas del potencial de acción. El pico de subida del potencial de acción es debido a una corriente grande y rápida de sodio que entra a la célula, la meseta es sostenida por la entrada de una continua corriente de sodio con conductividad g_i , la cual balancea la salida de corriente debido a iones de potasio. Gradualmente la corriente de salida de potasio es activada causando la repolarización. Existe otra corriente de sodio hacia el interior de la célula llamada corriente de marcapaso que ayuda a la iniciación del siguiente potencial de acción.

Tabla 1

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	V ₀
α_m	0	—	0.1	-1	-15	-48
β_m	0	—	-0.12	-1	5	-8
α_h	0.17	-20	0	0	—	-90
β_h	1	∞	0	1	-10	-42
α_n	0	—	0.0001	-1	-10	-50
β_n	0.002	80	0	0	—	-90

II.4.2 MODELO DE MCALLISTER, NOBLE Y TSIEN (MNT)

En 1975, McAllister, Noble y Tsien⁴² presentaron un modelo para describir el potencial de acción de las fibras de Purkinje. Este modelo está basado en "un mosaico de resultados experimentales", a diferencia del modelo de HH, ya que la información requerida no se obtenía de una sola preparación experimental. Una de las deficiencias de este modelo es que no describe correctamente la corriente de sodio, así que la velocidad de subida que se obtiene no es muy precisa.

El modelo MNT al igual que el de Noble²⁹ tiene como base la descripción de las corrientes iónicas transmembranales. Este modelo consiste de 9 corrientes iónicas y 9 variables de compuerta. Hay dos corrientes hacia el interior de la célula, I_{Na} y I_{Si} (llamada corriente lenta hacia el interior de la célula). La corriente de sodio la expresan como

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) \quad (II.4.2.1)$$

m y h son las variables de activación e inactivación respectivamente, con $V_{Na} = 40$ mV. La corriente I_{Si} tiene una cinética más lenta que la corriente I_{Na} , y es debida, al menos parcialmente, por los iones de calcio, esta corriente tiene dos componentes y la describen por la siguiente ecuación

$$I_{Si} = (0.8df + 0.04d')(V - V_{Si}) \quad (II.4.2.2)$$

con $V_{Si} = 70$ mV. Las variables d y f son las variables de activación e inactivación, respectivamente, mientras d' depende sólo del voltaje y la expresaron por medio de la siguiente ecuación

$$d' = \frac{1}{1 + \exp(-0.15(V + 40))} \quad (II.4.2.3)$$

También se definen tres corrientes de potasio hacia el exterior de la célula, denotadas por I_{K2} , I_{x1} y I_{x2} . La corriente I_{K2} es llamada la corriente de marcapasos debido a que es responsable de la iniciación periódica de los potenciales de acción, y está dada por

$$I_{K2} = 2.8\bar{I}_{K2} \quad (\text{II.4.2.4})$$

donde

$$I_{K2} = \frac{\exp[0.04(V + 110)] - 1}{\exp[0.08(V + 60)] + \exp[0.04(V + 60)]} \quad (\text{II.4.2.5})$$

las corrientes I_{x1} y I_{x2} son llamadas corrientes de meseta y están dadas por las expresiones

$$I_{x1} = 1.2x_1 \frac{\exp[0.04(V + 95)] - 1}{\exp[0.04(V + 45)]} \quad \text{y} \quad I_{x2} = x_2(25 + 0.385V) \quad (\text{II.4.2.6})$$

También se describe una corriente, (I_{Cl}), dependiente del tiempo hacia el exterior de la célula que es debida a los iones de cloro

$$I_{Cl} = 2.5qr(V - V_{Cl}) \quad (\text{II.4.2.7})$$

q y r son las variables de activación e inactivación respectivamente y $V_{Cl} = -70$ mV.

Finalmente, se definen tres corrientes de fondo independientes del tiempo, una corriente de potasio (I_{K1}) hacia el exterior de la célula, una corriente ($I_{Na,b}$) hacia el interior de la célula debida a iones de sodio y por último, una corriente ($I_{Cl,b}$) de fondo debido a iones de cloro, estas tres corrientes están dadas por

$$I_{K1} = I_{K2} + 0.2 \frac{V + 30}{1 - \exp[-0.04(V + 30)]} \quad (\text{II.4.2.8})$$

$$I_{Na,b} = 0.105(V - 40) \quad (\text{II.4.2.9})$$

$$I_{Cl,b} = 0.01(V + 70) \quad (\text{II.4.2.10})$$

Todas las conductancias son especificadas en S/cm², y los voltajes en mV. Las nueve variables de compuertas m , d , s , $x1$, $x2$, q , h , f y r satisfacen la ecuación diferencial II.3.7 y los cocientes constantes α_w y β_w , donde w puede ser m , d , s , $x1$, $x2$, q , h , f y r , se calculan utilizando la ecuación II.4.1.6. Los valores de las constantes $C1, \dots, C5$ y V_0 de la ecuación II.4.1.6 se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	V ₀
α_m	0	—	1	-1	-10	-47
β_m	40	-17.86	0	0	—	-72
α_h	0.0085	-5.43	0	0	—	-71
β_h	2.5	∞	0	1	-12.2	-10
α_d	0	—	0.002	-1	-10	-40
β_d	0.02	-11.26	0	0	—	-40
α_f	0.000987	-25	0	0	—	-60
β_f	1	∞	0	1	-11.49	-26
α_g	0	—	0.008	-1	-10	0
β_g	0.08	-11.26	0	0	—	0
α_r	0.00018	-25	0	0	—	-80
β_r	0.02	∞	0	1	-11.49	-26
α_s	0	—	0.001	-1	-5	-52
β_s	5.0×10^{-3}	-14.93	0	0	—	-52
α_{x1}	0.0005	12.1	0	1	17.5	-50
β_{x1}	0.0013	-16.67	0	1	-25	-20
α_{x2}	1.27×10^{-4}	∞	0	1	-5	-19
β_{x2}	0.0003	-16.67	0	1	-25	-20

El potencial de acción de modelo MNT es esencialmente el mismo que el del modelo de Noble, con la ventaja que en el modelo MNT la actividad de los canales iónicos durante el potencial de acción está mejor descrita.

II.4.3 MODELO DE BEELER-REUTER (B-R)

El modelo de Beeler-Reuter (1977)⁴⁴ describe el comportamiento eléctrico de las células miocárdiales del ventrículo. Este modelo está basado en los resultados experimentales obtenidos con la técnica de fijación de voltaje. Las ecuaciones de B-R son menos complicadas que las de MNT,⁴² ya que sólo hay cuatro corrientes transmembranales, dos corrientes hacia el interior de la célula, una rápida y otra lenta, y dos corrientes hacia el exterior de la célula, una independiente del tiempo y la otra dependiente del tiempo.

La corriente de sodio está dada por la relación

$$I_{Na} = (4m^3hj + 0.003)(V - 50) \quad (II.4.3.1)$$

m , h y j son las variables de compuerta. Beeler y Reuter encontraron que era necesario introducir la variable de reactivación (j), ya que el proceso de reactivación es mucho más lento que el de inactivación y no puede ser modelado con precisión sólo con la

variable h . De esta forma la corriente de sodio es activada por m , inactivada por h y reactivada por j , la más lenta de las tres variables. Las funciones h_∞ y j_∞ son idénticas, excepto en sus constantes de tiempo.

La corriente de potasio tiene dos componentes, una corriente independiente del tiempo

$$I_K = 1.4 \frac{\exp[0.04(V + 85)] - 1}{\exp[0.08(V + 53)] + \exp[0.04(V + 53)]} \quad (\text{II.4.3.2})$$

y una corriente hacia el exterior de la célula activada por tiempo

$$I_x = 0.8x \frac{\exp[0.04(V + 77)] - 1}{\exp[0.04(V + 35)]} \quad (\text{II.4.3.3})$$

La principal diferencia entre las células ventriculares y las de Purkinje o las células del nodo SA es la presencia de calcio, el cual se necesita para la contracción muscular.⁵ En el modelo de B-R, el flujo de calcio hacia el interior de la célula es modelado por una corriente lenta definida como

$$I_s = 0.09fd(V + 66.18 + 13.0287 \ln[Ca]_i) \quad (\text{II.4.3.4})$$

y activada por d e inactivada por f . I_s es dependiente del calcio, y la concentración interna de calcio está dada vía la ecuación

$$\frac{dc}{dt} = 0.007(1 - c) - I_s \quad (\text{II.4.3.5})$$

donde $c = 10^7[Ca]_i$. Como las corrientes se consideran positivas cuando van hacia el exterior de la célula, la fuente intracelular del calcio es $-I_s$.

Las variables de compuerta siguen la dinámica de la ecuación II.3.7 y los cocientes constantes α_w y β_w , donde w puede ser m , h , j , d , f ó x , se calculan utilizando la ecuación II.4.1.6.

Para las ecuaciones II.3.7 y II.4.1.6 en este modelo las unidades de V son mV , las conductancias están dadas en $mS\ cm^{-2}$ y el tiempo en milisegundos. La gráfica de un potencial de acción obtenido con el modelo de B-R es mostrado en la figura II.2.

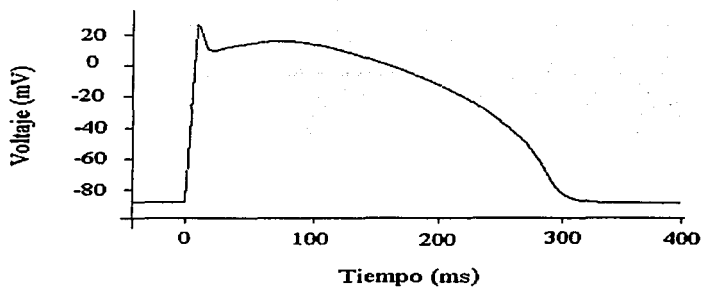


FIGURA II.2. Potencial de acción obtenido con el modelo de Beeler-Reuter.

En la siguiente tabla se muestran los valores de las constantes C_1, \dots, C_5 y V_0 que se utilizan en la ecuación II.4.1.6 para calcular α_w y β_w .

Tabla 3

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	V_0
α_m	0	—	1	-1	-10	-47
β_m	40	-1.786	0	0	—	-72
α_h	0.26	-4	0	0	—	-77
β_h	1.7	∞	0	1	-12.2	-22.5
α_j	0.055	-4	0	1	-5	-78
β_j	0.3	∞	0	1	-10	-32
α_d	0.095	-100	0	1	-13.9	5
β_d	0.07	-58.5	0	1	20	-44
α_r	0.012	-125	0	1	6.67	-28
β_r	0.0065	-50	0	1	-5	-30
α_x	0.0005	-12	0	1	17.5	-50
β_x	0.0013	-16.67	0	1	-25	-20

La gran duración de la meseta en el modelo es debido a la corriente lenta de calcio hacia el interior de la célula, y el retorno al potencial de reposo es debido a la corriente lenta de potasio (I_x) hacia el exterior de la célula.

II.4.4 MODELO DE LUO-RUDY (LR)

Este modelo está basado en el modelo de Beeler-Reuter (B-R)⁴⁴, por lo cual, aparte de hacer una formulación de las corrientes de sodio (fast inward Na current) y potasio (outward K current), Luo y Rudy³⁴ mantuvieron la formulación del modelo de B-R de la corriente lenta hacia el interior de la célula (slow inward current) que es la responsable de mantener la meseta del potencial de acción.

Con este modelo realizaron estudios sobre las fases de polarización y depolarización del potencial de acción, además de estudiar otros fenómenos relacionados con estos procesos, entre los que destacan la excitabilidad supernormal, periodicidad Weckenbach, y la respuesta aperiódica de la célula a la estimulación periódica. Estos fenómenos han sido observados en células ventriculares y en fibras de Purkinje.

En este modelo las concentraciones extracelulares de los iones se consideraron fijas, sin embargo, en la realidad no sucede así y se observa que los cambios en la concentración de potasio extracelular $[K^+]_o$ ejercen un fuerte efecto en la repolarización, por lo cual, en el modelo de L-R se introduce la dependencia de las corrientes de potasio con $[K^+]_o$.

También se incorporó la característica pendiente negativa de la corriente de potasio independiente del tiempo, además de un nuevo canal de potasio que se activa durante la meseta del potencial de acción.

La corriente rápida de sodio está caracterizada por la rápida velocidad de subida (fast upstroke velocity) V y una lenta recuperación de la inactivación, una propiedad que influye fuertemente la respuesta de la célula a una estimulación prematura.

En general el método utilizado por Luo-Rudy está basado en una reconstrucción numérica del potencial de acción ventricular usando el formalismo de Hodgkin y Huxley.²⁸

Le ecuación II.4.4.1 muestra la razón de cambio del potencial de membrana (V) en este modelo

$$\frac{dV}{dt} = -\left(\frac{1}{C_m}\right)(I_i + I_{st}) \quad (\text{II.4.4.1})$$

C_m es la capacitancia de la membrana, I_{st} es la corriente de estimulación e I_i es la suma de seis corrientes iónicas las cuales se presentan a continuación:

I_{Na}	Corriente rápida de sodio (fast sodium current).
I_{st}	Corriente lenta hacia dentro de la célula (slow inward current).
I_K	Corriente de potasio dependiente del tiempo.
I_{K1}	Corriente de potasio independiente del tiempo.
I_{Kp}	Corriente de potasio durante la meseta (plateau potassium current).
I_b	Corriente de fondo independiente del tiempo (time-independent background current).

El comportamiento de las corrientes iónicas está gobernado por las llamadas compuertas iónicas, cuyas variables de compuerta son obtenidas como la solución a un sistema acoplado de ocho ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. Estas ecuaciones diferenciales son de la forma

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_{\infty} - y}{\tau_y} \quad (\text{II.4.4.2})$$

$$\text{donde} \quad \tau_y = \frac{1}{\alpha_y + \beta_y} \quad y \quad y_{\infty} = \frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y} \quad (\text{II.4.4.3})$$

son las mismas ecuaciones utilizadas en el modelo de Hodgkin y Huxley. En estas relaciones y representa cualquier variable de compuerta (m, h, j, d, f, x), τ_y es su constante de tiempo y y_{∞} es el valor de y en el estado estacionario.

Corriente de sodio rápida: I_{Na} . Para describir esta corriente en el modelo del canal de sodio rápido se incorpora un proceso lento de recuperación de la inactivación y una conductancia máxima. Los parámetros de activación (m) e inactivación (h) de las compuertas fueron tomados del modelo de Ebihara-Johnson (E-J)⁵³, y se incluye una compuerta de inactivación lenta (j) como en el modelo de B-R, que representa al proceso de recuperación lenta.

El valor de j se obtiene con la condición de $j_{\infty} = h_{\infty}$, con h_{∞} tomado del modelo de E-J.⁵³ La constante de tiempo de j es igual a τ_j del modelo de B-R.⁴⁴ Por lo tanto, la corriente de sodio se puede escribir como

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (\text{II.4.4.4})$$

\bar{G}_{Na} la conductancia máxima del canal de sodio (23 mS/cm²)^{28,29}, E_{Na} es el potencial de sodio, dado por

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \right) \quad (\text{II.4.4.5})$$

m, h y j son obtenidas como las soluciones de las ecuaciones (II.4.4.2).

Corriente lenta de calcio: I_{si} . Esta corriente está representada igual que en el modelo de B-R, como

$$I_{si} = 0.09 df(V - E_{si}) \quad (\text{II.4.4.6})$$

con $E_{si} = 7.7 - 13.0287 \ln [Ca]_i$.

Corriente de potasio dependiente del tiempo: I_K . Se ha encontrado experimentalmente que: 1) Los canales de I_K son controlados por una compuerta de

activación dependiente del tiempo (X) y una compuerta de inactivación (X_i) independiente del tiempo, donde ninguna de las dos compuertas dependen de $[K^+]_o$ y 2) la conductancia de un solo canal es proporcional a $\sqrt{[K^+]_o}$.³⁴ Estas observaciones fueron realizadas por Shibasaki⁹⁷ y la ecuación para expresar a I_K es

$$I_K = \bar{G}_K X X_i (V - E_K) \quad (\text{II.4.4.7})$$

la dependencia de $[K^+]_o$ se introdujo en

$$\bar{G}_K = 0.282 \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5.4}} \quad (\text{II.4.4.8})$$

y el potencial de equilibrio electroquímico E_K está dado como

$$E_K = \left(\frac{RT}{F} \right) \ln \left(\frac{[K^+]_o + P_{Na/K} [Na]_o}{[K^+]_i + P_{Na/K} [Na]_i} \right) \quad (\text{II.4.4.9})$$

$P_{Na/K} = 0.01833$ es la razón de permeabilidad de Na/K ^{55,56}. Para este valor de $P_{Na/K}$ y $[K^+]_o = 5.4$ mM se obtiene $E_K = -77$ mV que es consistente con B-R.

Corriente de potasio independiente del tiempo: I_{K1} . Utilizando las técnicas de fijación de microáreas Sakmann y Trube^{57,58} demostraron que: 1) existe una dependencia que va como la raíz cuadrada de $[K^+]_o$ de la conductancia de un solo canal. 2) Existe una alta selectividad de la membrana celular al potasio (es decir, $E_{K1} \sim$ Potencial de potasio de Nernst).

Por otro lado, Kurachi⁵⁹ identificó una compuerta ($K1$) de inactivación del canal de I_{K1} . Esta compuerta, además de su dependencia del potencial de membrana, depende de E_{K1} y por lo tanto de $[K^+]_o$. $K1$ se cierra a potenciales grandes y por ello I_{K1} no contribuye en estos rangos. Además la constante de tiempo de $K1$ es pequeña ($\tau_K = 0.7$ ms a $V = -50$ mV) por lo que se aproxima por el valor de $K1_\infty$ su valor de estado estable. Por lo que I_{K1} puede escribirse como

$$I_{K1} = \bar{G}_{K1} K1_\infty (V - E_{K1}) \quad (\text{II.4.4.10})$$

$$E_{K1} = \left(\frac{RT}{F} \right) \ln \left(\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \right) \quad (\text{II.4.4.11})$$

$$K1_\infty = \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}} \quad (\text{II.4.4.12})$$

$$\bar{G}_{K1} = 0.6047 \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5.4}} \quad (\text{II.4.4.13})$$

Se ha encontrado que la corriente que actúa durante la meseta del potencial de acción es debida a un canal que es independiente del tiempo e insensible a $[K^+]_o$, a tal corriente se le denota como I_{Kp} ,⁶⁰ y a una corriente de fondo (I_b).^{61,62} I_{Kp} está definida como

$$I_{Kp} = G_{Kp} K_p (V - E_{Kp}) \quad (\text{II.4.4.14})$$

$$G_{Kp} = 0.0183, \quad E_{Kp} = E_{Kl} \quad \text{y} \quad K_p = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{7.488 - V}{5.98}\right)} \quad (\text{II.4.4.15})$$

$$\text{y} \quad I_b = G_b (V - E_p) \quad (\text{II.4.4.16})$$

$$G_b = 0.03921 \quad \text{y} \quad E_b = -59.87 \text{ mV.}$$

Finalmente, la corriente total, I_{ion} , a través de la membrana celular es la suma de las seis corrientes iónicas más la corriente de estimulación, I_{st} , es decir

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{st} + I_{K^+} + I_{Kl} + I_{Kp} + I_b + I_{st} \quad (\text{II.4.4.17})$$

A continuación se presenta la formulación de las corrientes así como de las variables de compuerta para el modelo de Luo-Rudy.³⁴

Corrientes hacia el interior de la célula

Corriente rápida de Sodio

$$I_{Na} = 23 \text{ m}^3 \text{ h} \cdot j (V - E_{Na})$$

Para $V \geq -40 \text{ mV}$

$$\alpha_h = \alpha_f = 0.0, \quad \beta_h = \frac{1}{\left(0.13 \left\{1 + \exp\left[\frac{V + 10.66}{-11.1}\right]\right\}\right)}$$

$$\beta_f = 0.3 \frac{\exp(-2.535 \times 10^{-7})}{1 + \exp[-0.1(V + 32)]}$$

Para $V < -40 \text{ mV}$

$$\alpha_h = 0.35 \exp\left[\frac{80 + V}{-6.8}\right], \quad \beta_h = 3.56 \exp(0.079V) + 3.1 \times 10^5 \exp(0.35V)$$

$$\alpha_j = \left[-1.274 \times 10^5 \exp(0.2444V) - \frac{3.474 \times 10^{-5} \exp(-0.04391V)(V + 37.78)}{1 + \exp[0.311(V + 79.23)]} \right]$$

$$\beta_j = 0.1212 \frac{\exp(-0.01052V)}{1 + \exp[-0.1378(V + 40.14)]}$$

Para todo el rango de V

$$\alpha_m = \frac{0.32(V + 47.13)}{1 - \exp[-0.1(V + 47.13)]}, \quad \beta_m = 0.08 \exp\left(\frac{-V}{11}\right)$$

Corriente lenta hacia el interior de la célula

$$I_{sl} = 0.09 \, df(V - E_{sl}), \quad E_{sl} = 7.7 - 13.0287 \ln([Ca]_i)$$

$$\alpha_d = 0.095 \frac{\exp[-0.01(V - 5)]}{1 + \exp[-0.072(V - 5)]}$$

$$\beta_d = 0.07 \frac{\exp[-0.017(V + 44)]}{1 + \exp[0.05(V + 44)]}$$

$$\alpha_f = 0.012 \frac{\exp[-0.008(V + 28)]}{1 + \exp[0.15(V + 28)]}$$

$$\beta_f = 0.0065 \frac{\exp[-0.02(V + 30)]}{1 + \exp[-0.2(V + 30)]}$$

$$\text{Corriente debida al calcio: } \frac{d([Ca]_i)}{dt} = -10^{-4} I_{sl} + 0.07(10^{-4} - [Ca]_i)$$

Corrientes hacia el exterior de la célula

Corriente de potasio dependiente del tiempo

$$I_k = G_k X X_i (V - E_k), \quad G_k = 0.282 \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}$$

$$X_i = 2.837 \frac{\exp[0.04(V + 77)] - 1}{(V + 77) \exp[0.04(V + 35)]} \quad \text{para } V > -100 \text{ mV y } X_i = 1 \text{ para } V \leq -100$$

mV

$$\alpha_x = 0.0005 \frac{\exp[0.083(V + 50)]}{1 + \exp[0.057(V - 50)]}$$

$$\beta_N = 0.0013 \frac{\exp[-0.06(V + 20)]}{1 + \exp[-0.04(V + 20)]}$$

Corriente de potasio independiente del tiempo

$$I_{K1} = G_{K1} K1 (V - E_{K1}), \quad G_{K1} = 0.6047 \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}$$

$$\alpha_{K1} = \frac{1.02}{1 + \exp[0.2385(V - E_{K1} - 59.215)]}$$

$$\beta_{K1} = \frac{0.49124 \exp[0.08032(V - E_{K1} + 5.476)] + \exp[0.6175(V - E_{K1} - 594.31)]}{1 + \exp[-0.5143(V - E_{K1} + 4.753)]}$$

Corriente de potasio en la meseta

$$I_{kp} = 0.0183 K_p (V - E_{kp}), \quad E_{kp} = E_{K1}$$

$$K_p = \frac{1}{1 + \exp\left[\frac{7.488 - V}{5.98}\right]}$$

Finalmente la corriente de fondo

$$I_b = 0.03921 (V + 59.87)$$

II.5 MODELO UNIDIMENSIONAL DE TEJIDO CARDIACO.

En nuestro modelo simulamos una tira de músculo cardíaco unidimensional, la cual tiene en su parte central una zona isquémica. Este modelo está diseñado de esta forma porque el objetivo es estudiar el comportamiento de la propagación de los potenciales de acción a través de tejido isquémico y obtener un diagrama de bifurcaciones, de los diferentes ritmos en función de la concentración de potasio extracelular.⁶³

La aparición de una isquemia provoca una alta concentración de potasio extracelular, $[K^+]_o$. Entonces, para simular distintos grados de isquemia en el tejido cardíaco el parámetro que varía durante cada simulación es $[K^+]_o$.^{64, 65, 66, 67}

La forma en que se diseñó la tira de músculo cardíaco es la siguiente: tiene una longitud de tres centímetros, de los cuales el primero corresponde a tejido sano, en el segundo se encuentra la zona isquémica y finalmente el tercero corresponde nuevamente a

tejido sano. En la figura II.3 se muestra un esquema de la composición de la tira de músculo cardiaco.

Para estudiar la propagación de los pulsos eléctricos a través de la tira de músculo cardiaco la hemos dividido en 300 secciones cada una de las cuales mide 0.01 cm de longitud, lo que nos da un tamaño de 3 cm de longitud de la tira.

La simulación se realiza de la siguiente forma:

En el extremo izquierdo de la tira de músculo cardiaco se aplica un estímulo (un pulso de corriente eléctrica). Si éste es mayor o igual que el estímulo umbral, entonces, se dispara un potencial de acción el cual a su vez sirve como estímulo a la siguiente sección de la tira y así sucesivamente, hasta llegar al final de la tira. De esta forma el potencial de acción se propaga a través de la tira de músculo cardiaco.

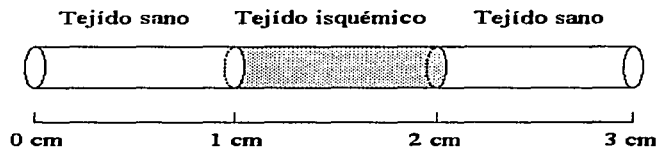


FIGURA II.3. Representación de la tira de músculo cardiaco con isquemia en su parte central.

El modelo se diseñó de tal forma que podemos realizar registros de los potenciales de acción a través de cada punto de la tira y en cada instante de tiempo. Esto es importante ya que queremos estudiar cómo se propaga el potencial de acción a través de la zona isquémica.

Entonces, para estudiar la propagación de los potenciales de acción a través de la zona isquémica de la tira de músculo cardiaco, se le aplicaron estímulos sucesivos con un intervalo de tiempo entre estímulo y estímulo de 400 milisegundos. La magnitud y la duración de los estímulos fue de 100 μ A y 1.0 ms, respectivamente.

Durante cada simulación que se realizó, el parámetro que se cambió fue la concentración de potasio extracelular $[K^+]_o$, mientras que los demás parámetros como la frecuencia de estimulación, la longitud de la zona isquémica, etc., se mantuvieron constantes.

Durante cada simulación se aplicaron 40 estímulos al sistema, ya que se observó que después de aplicar este número de estímulos, el sistema se encuentra en un estado estable y periódico, es decir, el comportamiento del sistema es el mismo después de cierto número de estímulos aplicados.

II.6 INTEGRACIÓN NUMÉRICA

La ecuación de cable se utiliza para describir la propagación eléctrica y en una dimensión⁶⁹ se escribe de la siguiente forma

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{1}{D} \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{1}{D} \frac{I_{ion}}{C_m} \quad (\text{II.6.1})$$

V es el potencial transmembranal (mV), I_{ion} es la corriente iónica total ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), t es el tiempo (ms), x es la coordenada espacial (cm), C_m es la capacitancia específica de la membrana ($1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$) y D es el coeficiente de difusión que tiene unidades de $\text{cm}^2 \text{ms}^{-1}$. El coeficiente de difusión tiene un valor de alrededor de $10^{-3} \text{cm}^2 \text{ms}^{-1}$ para tejido ventricular.

Debido a que la corriente total, I_{ion} , está dada por ecuaciones diferenciales acopladas de segundo orden, como se describió en el modelo de Lou-Rudy,³⁴ sección II.4.5, entonces la única forma de resolver la ecuación II.6.1, es a través de métodos numéricos.^{70,71,72}

Las ecuaciones de excitación cardiaca son difíciles de resolver ya que por ejemplo los procesos rápidos que se desarrollan pueden ser de órdenes de magnitud más rápidos que los procesos lentos, y de esta forma pasos de tiempo Δt más cortos son necesarios para integraciones numéricas durante la fase rápida de depolarización del potencial de acción.⁶⁹ El paso de tiempo puede ser mucho más largo durante las fases lentas de la meseta y la repolarización.³⁴

En la práctica la mayoría de las investigaciones en biofísica que utilizan modelos de excitación han optado por resolver las ecuaciones utilizando el método de Euler adelantado.^{69,73} En este método de integración numérica se toma un paso de tiempo Δt y un incremento espacial Δx fijos, con la condición de que

$$\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} > 4D \quad (\text{II.6.2})$$

para garantizar la estabilidad numérica.^{63,69} La razón por la cual se utiliza un método simple de integración es que la mayoría de las investigaciones de sistemas en biofísica con modelos de excitación están motivadas por cuestiones fisiológicas, y es más conveniente encontrar una solución particular que una familia de soluciones, además como hemos visto en las secciones anteriores, las ecuaciones que describen al sistema son muy complicadas y tiene un gran número de parámetros que se determinan empíricamente, por lo cual, con un código de integración simple es menos probable de cometer un error.

En este trabajo se utilizó $\Delta x = 0.01 \text{ cm}$ y $\Delta t = 0.01 \text{ ms}$ con lo que la condición para garantizar la estabilidad numérica, ecuación II.6.2, se cumple con $D = 10^{-3} \text{cm}^2 \text{ms}^{-1}$.

74,75 Para realizar la integración numérica se utilizó una aproximación del Laplaciano que a continuación se describe. Primero se toma una aproximación de la derivada parcial de V con respecto a x

$$\frac{\partial V}{\partial x} \approx \frac{V_j - V_{j-1}}{\Delta x} \quad (\text{II.6.3})$$

posteriormente se calcula la aproximación de la segunda derivada parcial de V con respecto a x

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial V}{\partial x} \right) \approx \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{V_j - V_{j-1}}{\Delta x} \right] \approx \frac{\frac{V_{j+1} - V_j}{\Delta x} - \frac{V_j - V_{j-1}}{\Delta x}}{\Delta x} \quad (\text{II.6.4})$$

reordenando términos la ecuación anterior se transforma en

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \approx \frac{V_{j+1} + V_{j-1} - 2V_j}{(\Delta x)^2} \quad (\text{II.6.5})$$

asi, hemos obtenido una aproximación para el Laplaciano.

Para la derivada de V con respecto a t se obtiene la siguiente aproximación⁷⁵

$$\frac{\partial V_j}{\partial t} \approx \frac{V_j(t + \Delta t) - V_j(t)}{\Delta t} \quad (\text{II.6.6})$$

sustituyendo las ecuaciones (II.6.5) y (II.6.6) en la ecuación (II.6.1) se obtiene

$$\frac{V_{j+1} + V_{j-1} - 2V_j}{(\Delta x)^2} = \frac{1}{D} \frac{V_j(t + \Delta t) - V_j(t)}{\Delta t} + \frac{1}{D} \frac{I_{ion}}{C_m} \quad (\text{II.6.7})$$

V_j es el voltaje del j -ésimo elemento de la tira de músculo cardíaco, Δx es el tamaño del incremento en la coordenada espacial y Δt es tamaño del incremento en el tiempo.

De la ecuación II.6.7 podemos despejar $V_j(t + \Delta t)$ y de esta forma calcular el voltaje como función del tiempo en cada uno de los 300 segmentos en que se dividió la tira de músculo cardíaco, que es justamente la variable que queremos estudiar en nuestro sistema, por lo tanto

$$V_j(t + \Delta t) = V_j(t) + \frac{D \cdot \Delta t}{(\Delta x)^2} [V_{j+1}(t) + V_{j-1}(t) - 2V_j(t)] - \frac{\Delta t}{C_m} \cdot I_{ion} \quad (\text{II.6.8})$$

$V_j(t + \Delta t)$ es una función de la posición y del tiempo, la dependencia con la posición está expresada por el subíndice j .

A continuación explicaremos brevemente el proceso que se sigue para calcular a $V_j(t + \Delta t)$.

Para calcular $V_j(t + \Delta t)$ de la ecuación II.6.8 necesitamos conocer a $V_j(t)$, $V_{j+1}(t)$, $V_{j-1}(t)$ e $I_{ion} = I_i + I_{st}$, donde $I_i = I_{Na} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_{Si} + I_b$ e I_{st} es la corriente de estimulación.

1) Condiciones Iniciales

El potencial de membrana en reposo, V_m , depende de la concentración intracelular y extracelular de los iones y en particular de $[K^+]_o$. En las zonas sanas de la tira donde $[K^+]_o = 5.4$ mM el potencial de membrana en reposo es de -87 mV, mientras que en la zona isquémica el potencial de membrana en reposo depende del valor de $[K^+]_o$ utilizado en cada simulación. V_m es menos negativa conforme $[K^+]_o$ aumenta.

Las corrientes debidas a cada ión al igual que la corriente de estimulación son cero en $t=0$

$$I_{Na} = I_K = I_{K1} = I_{Kp} = I_{Si} = I_b = I_{st} = 0 \quad (\text{II.6.9})$$

lo que significa que el sistema está en su estado de equilibrio estable.

2) Condiciones de frontera

La condición de frontera que debe cumplirse es que la derivada del potencial en los extremos de la tira de músculo cardíaco sea igual a cero,

$$\frac{dV}{dx} = 0 \quad (\text{II.6.10})$$

para que se cumpla la condición de frontera se define el valor del voltaje en los extremos de la tira de la siguiente forma: los valores del potencial se guardan en una matriz $V[j,t]$, donde j indica el segmento de la tira y t el tiempo en el cual se midió el voltaje, como queremos calcular el valor del voltaje en el punto j al tiempo $t + \Delta t$ definimos como $V[0,t] = V[1,t]$ y $V[298,t] = V[299,t]$, de esta forma la derivada del voltaje (V) con respecto a la posición (x) es cero en los extremos de la tira.

3) INICIO DEL CÁLCULO DEL VOLTAJE EN CADA PUNTO DE LA TIRA.

3.1) Cálculo de las corrientes iónicas

Como se ha mencionado en capítulos anteriores los canales iónicos cumplen la ley de Ohm, por lo que la corriente debida a cada ión se puede expresar por la ecuación $I_n = G_n(V_m - V_n)$, V_m es el potencial de membrana, V_n es el potencial de equilibrio del ión y G_n es la conductancia.

Las conductancias son funciones de las variables de compuerta (m, h, j, d, f y x , ver sección Modelo de Luo-Rudy) que satisfacen la ecuación diferencial

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \quad (\text{II.6.11})$$

cuya solución es de la forma

$$n(V, t) = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right) \quad (\text{II.6.12})$$

$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$ y $\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$ son el valor asintótico y la constante de tiempo de

$n(V, t)$ respectivamente, y ambas son funciones del voltaje.

Entonces, para calcular el valor de las corrientes iónicas se tiene que calcular las conductancias para cada ión, para el cálculo las conductancias se tiene que realizar el cómputo de las variables de compuerta y para calcular estas variables hay que realizar el cálculo de α_n y β_n para cada voltaje.

3.2) Cálculo de las variables de compuerta

Para ahorrar tiempo de cómputo no se calculan las variables de compuerta resolviendo la ecuación II.6.11, lo que se hace es calcularlas realizando una aproximación de la siguiente forma

$$n(t + \Delta t) = n_\infty - [n_\infty - n(t)] \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_n}\right) \quad (\text{II.6.13})$$

esta aproximación fue desarrollada por S. Rush y H. Larsen.⁷⁶

Para calcular n se construye una tabla de α_n y β_n para distintos valores de voltaje, tal que la diferencia entre cualquiera dos voltajes consecutivos en la tabla es de 0.2 mV. Si se quiere calcular n para un voltaje V_p en el cual α_n y β_n no se han calculado, con ayuda de la tabla se hace una interpolación y se calculan los valores deseados, es decir, $\alpha_n(V_p)$ y $\beta_n(V_p)$, para posteriormente calcular a n_{∞} y τ_n , con lo cual se puede calcular $n(t+\Delta t)$ con la ecuación II.6.13.

3) Cálculo de las conductancias (G) y de la corriente iónica (I_i)

Realizado el cómputo de las variables de compuerta se calculan las conductancias de cada ión. Las ecuaciones que describen a cada conductancia como función de las variables de compuerta se encuentran en la sección II.4.5. Por ejemplo, la conductancia para el canal de sodio es

$$G_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h j \quad (\text{II.6.14})$$

\bar{G}_{Na} es la conductancia máxima (23 mS/cm²) del canal de sodio, m es la variable de compuerta de activación del canal, h es la variable de compuerta de inactivación y j es la variable de inactivación lenta.³⁴ Conociendo el valor de las conductancias de cada ión se puede calcular la corriente debida a cada uno de ellos (I_{Na}, I_K, I_{K1}, I_{Kp}, I_{si}, I_h) y finalmente calcular la corriente total (I_{ion} = I_i + I_{st}) a través de la membrana celular.

De esta forma, hemos calculado todas las variables que necesitamos, V_j(t), V_{j+1}(t), V_{j-1}(t) e I_{ion}, para calcular el valor de voltaje en el tiempo $t+\Delta t$. Todo este proceso se repite sin aplicar una corriente de estímulo, I_{ist}, al sistema, por lo cual las corrientes iónicas van a seguir siendo cero y el sistema va a continuar en su estado de equilibrio estable.

Posteriormente, se aplica un estímulo con una amplitud de 100 μA cm⁻² y con una duración de 1 ms, el cual va a sacar de equilibrio al sistema, en este caso las corrientes en algunos de los segmentos de la tira ya no van a ser cero, lo cual va a provocar un cambio en el voltaje, después de aplicar el estímulo se repiten todos los procesos de cálculo para encontrar el nuevo valor del voltaje al tiempo $t+2\Delta t$. Los estímulos se aplican cada 400 ms.

Durante cada simulación se generan archivos de datos de los distintos parámetros (corrientes, conductancias, etc.) sin embargo, nosotros estamos interesados en el comportamiento de los potenciales de acción a través de la zona isquémica de la tira de músculo cardíaco, por lo que los archivos que más nos interesan son los que contienen los valores del potencial de la membrana a lo largo de la tira y en cada instante de tiempo; para después realizar un análisis detallado de los datos obtenidos, el cual será presentado en el capítulo de resultados.

Las simulaciones se realizaron en computadoras K7 (Athlon 650 Mhz), el programa utilizado se escribió en lenguaje C y los cálculos se realizaron con variables de doble precisión, es decir, con 16 cifras significativas.

II.7. EFECTOS DEL TAMAÑO DE Δx Y Δt EN LOS CÁLCULOS DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN.

Para realizar este trabajo, primero se investigó el efecto en las propiedades de los potenciales de acción al variar los pasos de integración en el espacio Δx y en el tiempo Δt en la tira de músculo cardíaco, con una concentración de potasio extracelular de 5.4 mM.

La simulación empieza con la tira en su estado de reposo, posteriormente se aplica un estímulo cada 400 ms. La figura II.4-A muestra la "subida" (upstroke) del potencial de acción número 21, con un incremento espacial de $\Delta x = 0.005$ cm, 0.01 cm y 0.025 cm, calculado en el punto medio de la tira de 3 cm de longitud con $\Delta t = 0.005$ ms, 0.01 ms y 0.025 ms respectivamente. Para la simulación con $(\Delta x, \Delta t) = (0.025$ cm, 0.025 ms) hay una oscilación después de la "subida" del potencial de acción, la cual es menos pronunciada para $(\Delta x, \Delta t) = (0.01$ cm, 0.01 ms) y $(\Delta x, \Delta t) = (0.005$ cm, 0.005 ms). Una oscilación similar ha sido descrita en el modelo de de Beeler-Reuter para los incrementos Δx mayores que una cota mínima.^{44, 77, 78}

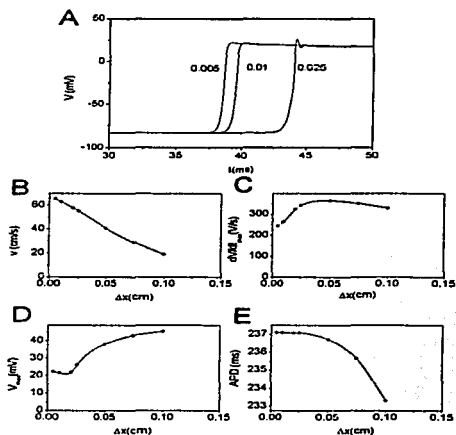


FIGURA II.4. Efecto en las propiedades del potencial de acción al variar los pasos de integración en el espacio Δx y el tiempo Δt . **A)** Subida del potencial de acción con $(\Delta x, \Delta t) = (0.005$ cm, 0.005 ms), $(0.01$ cm, 0.01 ms) y $(0.025$ cm, 0.025 ms). **B)** Cambios de la máxima velocidad de subida $(dV/dt)_{max}$. **C)** Velocidad de conducción (v) . **D)** Voltaje máximo del potencial de acción (V_{max}) y **E)** ancho del potencial de acción.

En las gráficas II.4-B a II.4-E se muestran los cálculos realizados de algunos parámetros de los potenciales de acción para distintos valores de Δx y Δt , donde se puede observar un comportamiento asintótico de tales parámetros para los valores de $(\Delta x, \Delta t) = (0.01 \text{ cm}, 0.01 \text{ ms})$ y $(\Delta x, \Delta t) = (0.005 \text{ cm}, 0.005 \text{ ms})$.

Por ejemplo, al disminuir de $(\Delta x, \Delta t) = (0.01 \text{ cm}, 0.01 \text{ ms})$ a $(\Delta x, \Delta t) = (0.005 \text{ cm}, 0.005 \text{ ms})$, los cambios de la máxima velocidad de subida, $(dV/dt)_{max}$, del potencial de acción son del 7%, para la velocidad de conducción, v , es de 4%, en el voltaje máximo, V_{max} , se obtiene un 3% y en el ancho del potencial de acción, APD, se obtiene un 0.004%. Por lo cual, en este trabajo se decidió utilizar $\Delta x = 0.01 \text{ cm}$ y $\Delta t = 0.01 \text{ ms}$. Otra de las razones por la cual se utilizó $\Delta x = 0.01 \text{ cm}$ y $\Delta t = 0.01 \text{ ms}$, es que el tiempo de cómputo disminuía hasta en un 40% del tiempo que tardaban las simulaciones al utilizar $\Delta x = 0.005 \text{ cm}$ y $\Delta t = 0.005 \text{ ms}$.

Se realizaron cálculos de los potenciales de acción resolviendo la ecuación diferencial II.6.13 para obtener los valores de las variables de compuerta y se compararon con los realizados utilizando la tabla de α_n y β_n , observándose los mismos ritmos en ambos casos, con una variación aceptable de algunos parámetros.

Por ejemplo, en la figura II.5 se muestra en el panel A los potenciales de acción obtenidos utilizando la solución exacta de la ecuación diferencial II.6.11 para las variables de compuerta y, en el panel B, los obtenidos utilizando la aproximación dada por la ecuación II.6.13.

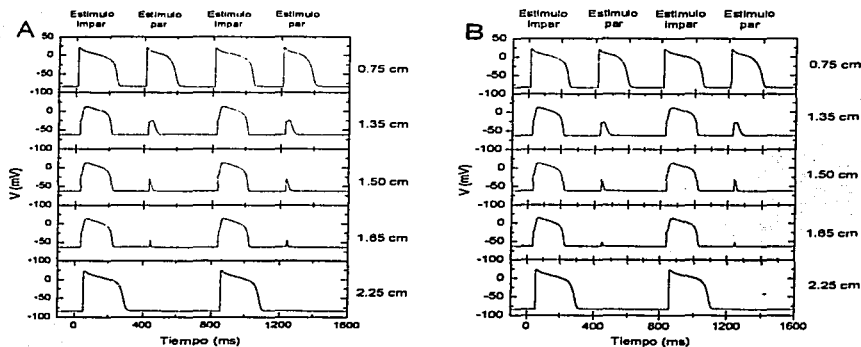


Figura II.5. Potenciales de acción a lo largo de la tira de músculo cardíaco. A) Potenciales obtenidos con la solución exacta de las variables de compuerta y B) potenciales obtenidos con la aproximación de las variables de compuerta.

En ambos casos se observa que los potenciales de acción generados por los estímulos impares, disminuyen su amplitud al pasar a través de la zona isquémica, pero logran propagarse a través de ella, mientras que la amplitud de los potenciales de acción generados por los estímulos pares, al entrar a la zona isquémica, empiezan a disminuir hasta perderse totalmente, es decir, tales potenciales de acción son bloqueados.

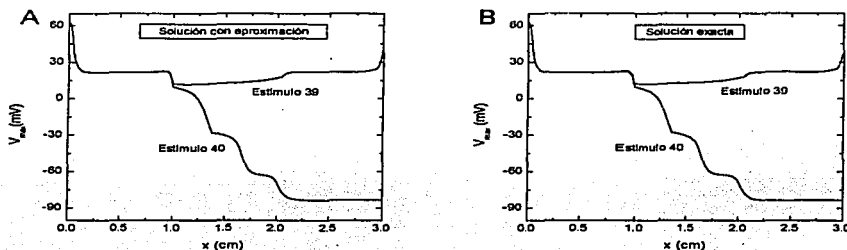


Figura II.6. Máximos de los potenciales de acción a lo largo de la tira de músculo cardiaco, obtenidos con los estímulos 39 y 40, A) con la solución exacta de las variables de compuerta y B) utilizando la aproximación.

En la figura II.6 se graficaron los máximos de los potenciales de acción en función de la distancia, obteniéndose el mismo comportamiento en ambos casos, aunque se observó un corrimiento en la concentración de potasio extracelular de 0.1 mM. Otro parámetro que se calculó fue la velocidad de propagación, la cual fue de 37.50 cm/s para los potenciales de acción calculados con la solución exacta y, de 37.92 cm/s para el otro caso. Por lo cual, tomando como base lo observado en las figuras II.5 y II.6, podemos decir que el comportamiento que sigue el sistema, no es consecuencia de la aproximación que se hace de las variables de compuerta, sino que es propio del sistema.

Finalmente, se realizaron simulaciones utilizando el método implícito de Euler, para verificar los resultados obtenidos con el método de Euler adelantado, encontrándose los mismos ritmos con ambos métodos, pero con un pequeño cambio en el valor de $[K^+]_o$ en el cual se obtenía un ritmo en particular.

Por ejemplo, con método numérico utilizado en este trabajo se encontraron los ritmos 1:1, 2:2 y 2:1 en los intervalos de concentración de potasio extracelular de [1, 13.172], [13.730, 13.229] y [13.230, 13.434] respectivamente y, con el método implícito se encontraron los mismos ritmos en los intervalos [1, 12.9843], [12.9844, 13.050] y [13.055, 13.250] todos en mili moles.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

III.1 INTRODUCCIÓN

Como hemos mencionado anteriormente, con el método utilizado se ha realizado una simulación de una tira de músculo cardíaco la cual mide 3 centímetros de longitud y está dividida en tres secciones dispuestas de la siguiente forma:

El primer centímetro de la tira se considera que está compuesto de tejido sano, el siguiente centímetro lo tomamos como la zona isquémica y el último centímetro también se considera como tejido sano.

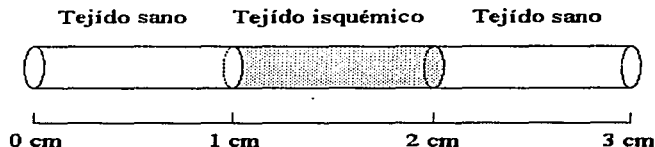


FIGURA III.1. Estructura de la tira de músculo cardíaco utilizada en la simulación.

Sabemos que para que exista un tejido isquémico se deben de cumplir ciertas condiciones y una de éstas es el aumento de la concentración de potasio extracelular $[K^+]_o$. Para nuestro modelo fue ésta la condición que impusimos para simular la zona isquémica en la tira.

Entonces para simular diferentes grados de isquemia en la tira de músculo cardíaco, lo que se hizo fue aumentar la $[K^+]_o$ en la zona isquémica.

Una vez que definimos como está constituida la tira, vamos a explicar brevemente como fue estimulada para generar los potenciales de acción.

Primero teníamos que poner a nuestro sistema en un estado base para de ahí empezar la simulación. Para ello, se realiza una simulación en la cual no se aplica estímulo a la tira, considerando que los valores de las variables después de esta primera simulación corresponden a los valores del estado base.

Posteriormente se empezó a aplicar estímulos en el extremo izquierdo de la tira cada 400 ms., para una concentración dada de $[K^+]_o$, por lo general aplicamos 40 pulsos para cada concentración de potasio extracelular, aunque hubo casos en los cuales aplicamos de 100 a 120 estímulos.

Dentro de nuestro modelo se considera que un tejido sano de músculo cardíaco tiene una $[K^+]_o$ igual a 5.4 mM. En nuestras simulaciones el rango en el cual variamos $[K^+]_o$ fue de 1.0 mM a 19.0 mM.

No se consideraron concentraciones mayores a 19.0 mM porque los resultados obtenidos con concentraciones mayores fueron los mismos que para tal concentración, como se mostrará más adelante.

III.2 RITMO 1:1

Primero hicimos la simulación con una $[K^+]_o$ igual a 5.4 mM que corresponde a una tira de músculo cardíaco totalmente sana, es decir, la tira no presenta isquemia.

Esto se hizo porque necesitamos un punto de referencia a partir del cual vamos a comparar las siguientes simulaciones con $[K^+]_o$ distinta a 5.4 mM, es decir, vamos a ver cómo se comporta la tira de músculo cardíaco cada vez que se va aumentando el grado de isquemia.

Para la simulación con concentración de potasio extracelular igual a 5.4 mM se obtuvo la siguiente gráfica de los potenciales de acción que se propagaron a través de la tira.

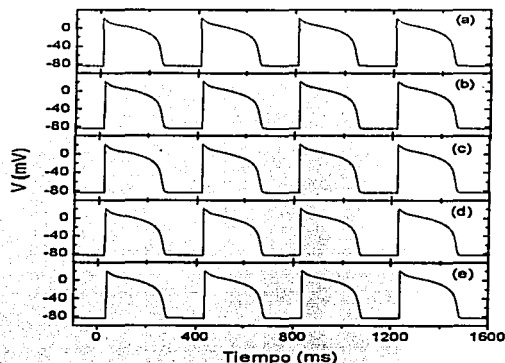


FIGURA III.2 Potencial de acción a través de la tira de músculo cardíaco con una $[K^+]_o = 5.4$ mM, los registros están realizados en cinco puntos a la largo de la tira: a = 0.75 cm, b = 1.25 cm, c = 1.50, d = 1.75 cm y e = 2.25 cm todos medidos a partir del extremo izquierdo de la tira.

Lo que deseamos hacer es estudiar el comportamiento de la tira de músculo cardíaco al estimularla con un pulso y analizar cómo se transmite el potencial de acción a través de ella.

¿Qué es lo que ocurre cuando se aplica el estímulo al primer segmento de la tira de músculo cardíaco?

Cuando se aplica el estímulo al primer segmento de la tira, si el estímulo es igual o mayor al estímulo umbral, se dispara un potencial de acción, este potencial de acción sirve como estímulo al siguiente segmento y así sucesivamente hasta que el último segmento de la tira es excitado.

Lo que se obtiene de la simulación es un conjunto de archivos que al analizarlos se puede estudiar la historia de los potenciales de acción en el tiempo y en el espacio, es decir, podemos conocer la forma del potencial de acción en cada punto de la tira durante el tiempo que dura la simulación.

De esta forma podemos monitorear la forma del potencial de acción en cualquiera de las tres secciones en que fue dividida la tira, es decir, en cualquiera de las dos zonas sanas y en la zona isquémica.

Por ejemplo, en la figura III.2 se muestran los potenciales de acción que se generaron al estimular a la tira con cuatro pulsos aplicados uno tras otro cada 400 ms, y tomando el registro de cada potencial de acción en distintos puntos $a = 0.75$ cm, $b = 1.25$ cm, $c = 1.5$ cm, $d = 1.75$ cm y $e = 2.25$ cm a lo largo de la tira, estos puntos se midieron a partir del extremo izquierdo de la tira. En el primer recuadro que corresponde a la distancia $a = 0.75$ cm lo que nos muestra son los potenciales de acción que se generan en el punto $a = 0.75$ cm debido a cada uno de los pulsos de estimulación, de forma análoga ocurre para los puntos b, c, d y e.

De esta forma podemos seguir la historia de cómo se propagan los potenciales de acción a través de la tira.

Entonces de la figura III.2 podemos deducir, primero, que para cada estímulo aplicado a la tira de músculo cardíaco se está disparando un potencial de acción. Segundo, este potencial de acción logra propagarse a través de toda la tira, esto es, cada segmento de la tira logra ser estimulado lo suficiente para disparar un potencial de acción. Tercero, todos los potenciales de acción que se disparan, para la $[K^+]_o = 5.4$ mM, son iguales en amplitud y forma.

Como se mencionó anteriormente, por cada estímulo que se le aplica a la tira se obtiene un potencial de acción que logra propagarse a través de ella. A este comportamiento de la tira para esta $[K^+]_o$, se le denomina ritmo 1:1.

La obtención del ritmo 1:1 para $[K^+]_o = 5.4$ mM y las características de los potenciales de acción disparados por los estímulos aplicados, era de esperarse ya que la simulación se realizó con tejido sano, es decir, el tejido no presentaba isquemia.

Posteriormente realizamos las simulaciones con concentraciones de potasio extracelular menores a 5.4 mM, estas concentraciones fueron 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM y 5 mM. Para estas concentraciones se observó lo siguiente:

1) Para todo estímulo aplicado a la tira se dispara un potencial de acción el cual logra propagarse a través de toda la tira, es decir, se obtiene una respuesta uno a uno o dicho de otra forma se obtiene un ritmo 1:1.

2) Las amplitudes de los potenciales de acción son iguales para todo estímulo aplicado y para una concentración de potasio extracelular dada, tal como se observa para $[K^+]_o = 5.4$ mM.

Una vez que se observó el comportamiento de los potenciales de acción para concentraciones de potasio extracelular menores a 5.4 mM, se procedió a realizar las simulaciones con concentraciones mayores a 5.4 mM.

Las concentraciones de potasio extracelular que se utilizaron en las siguientes simulaciones se tomaron en el rango de [6, 13.165] mM.

El comportamiento de los potenciales de acción, para las concentraciones de extracelulares de potasio en el rango de [6, 13.165] mM a través de la tira de músculo cardíaca se describen a continuación:

1) Para cada estímulo aplicado a la tira se genera un potencial de acción que logra propagarse a través de la tira y en especial a través de la zona isquémica, por lo tanto, se sigue obteniendo un ritmo 1:1 para estas concentraciones. Pero con la diferencia que ahora las amplitudes de los potenciales de acción no son iguales a lo largo de la tira, sino que estas amplitudes disminuyen dentro de la zona isquémica.

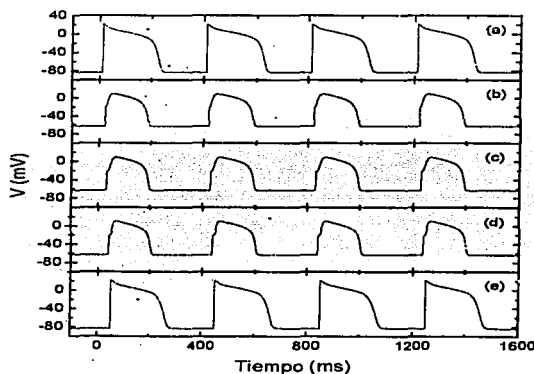


FIGURA III.3. Potenciales de acción obtenidos en distintos puntos a lo largo de la tira de músculo cardíaco, para $[K^+]_o = 13.0$ mM.

Sin embargo, una observación interesante es que la amplitud de los potenciales de acción observados en el primer centímetro de la tira, que corresponde a tejido sano, y la amplitud de los potenciales de acción observados en el último centímetro de la tira, que también corresponde a tejido sano, son prácticamente iguales. Es decir, aunque la amplitud de los potenciales de acción es menor en la zona isquémica, al propagarse el potencial de acción de la zona isquémica a la zona sana, éstos se recuperan totalmente, como se observa en la figura III.4.

De manera similar, conforme se va aumentando la concentración de potasio extracelular, las amplitudes de los potenciales de acción dentro de la zona isquémica van disminuyendo.

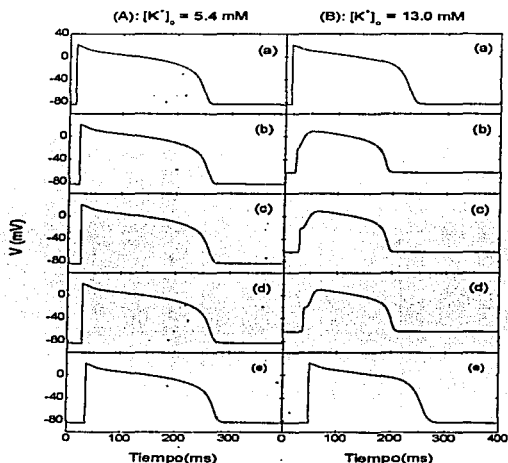


FIGURA III.4. Gráficas de los potenciales de acción para diferentes $[K^+]_o$, donde se observa que al ir aumentando $[K^+]_o$, las amplitudes de los potenciales de acción van disminuyendo dentro de la zona isquémica.

Además, conforme se aumenta $[K^+]_o$ en la zona isquémica, se puede observar que las amplitudes de los potenciales de acción, ya no tienen la misma amplitud y se empieza a notar cierta diferencia entre ellos.

Para observar más fácilmente el cambio en la amplitud de los potenciales de acción a lo largo de la tira, lo que se hizo fue graficar el máximo de estos potenciales en cada punto de la tira. De esta forma podemos hacer un seguimiento fácil del comportamiento de la amplitud de cada potencial de acción, tanto en las zonas sanas como en la isquémica.

En la figura III.5 se puede apreciar claramente como al ir aumentando la $[K^+]_o$ en la zona isquémica, las amplitudes de los potenciales de acción van disminuyendo. En esta

figura los “perfiles” de los potenciales de acción que se muestra son para las concentraciones: 5.4 mM, 10.0 mM, 12.0 mM y 13.0 mM.

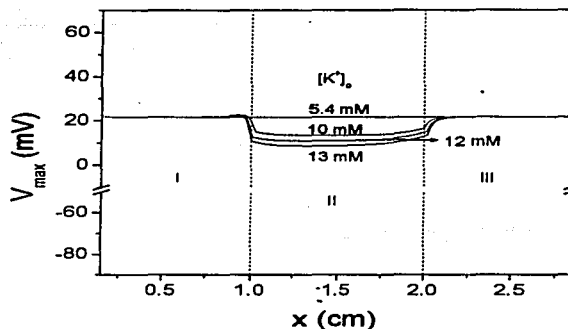


FIGURA III.5. En esta figura se puede apreciar claramente como al ir aumentando la $[K^+]_o$ en la zona isquémica, las amplitudes de los potenciales de acción van disminuyendo. En esta figura los “perfiles” de los potenciales de acción que se muestra son para las concentraciones: 5.4 mM, 10.0 mM, 12.0 mM y 13.0 mM.

Para la concentración $[K^+]_o=5.4$ mM que corresponde a la concentración de potasio extracelular de un tejido sano, se observa que las amplitudes de los potenciales de acción son prácticamente iguales, por ello la curva correspondiente a esta concentración es una línea constante. Mientras que para las concentraciones de 10 mM, 12 mM y 13 mM, la amplitud de los potenciales de acción dentro de la zona isquémica va disminuyendo conforme aumenta la concentración de potasio extracelular.

Por otro lado, en este tipo de gráficas se tiene una idea muy clara de la amplitud de los potenciales de acción a través de la tira, como se explicó anteriormente. Por ejemplo, en la figura III.5 tenemos que para una concentración de potasio extracelular dada se observa que en la región I que corresponde a tejido sano, los potenciales de acción tienen una amplitud, cuando se llega a la región II que corresponde a la región isquémica, la amplitud de los potenciales de acción decae y finalmente cuando llega a la región III, que corresponde a tejido sano nuevamente, la amplitud de los potenciales de acción es otra vez igual a la amplitud observada en la región I. Este comportamiento es similar para las concentraciones de potasio extracelular comprendidas entre los valores 1 mM y 13.172 mM, donde se observa un ritmo 1:1.

III.3 RITMO 2:2

Al aumentar la concentración de potasio extracelular por arriba de 13.173 mM, empieza a haber un cambio significativo en el comportamiento de la propagación de los potenciales de acción a través de la tira y en especial en la zona isquémica.

Lo que ocurre ahora es que no se observa un sólo comportamiento en la propagación de los potenciales de acción a través de la zona isquémica. Por ejemplo, para el ritmo 1:1, la gráfica de la propagación del potencial de acción generado con el primer estímulo es idéntica que la obtenida para el último estímulo, como puede observarse en la figura III.6.

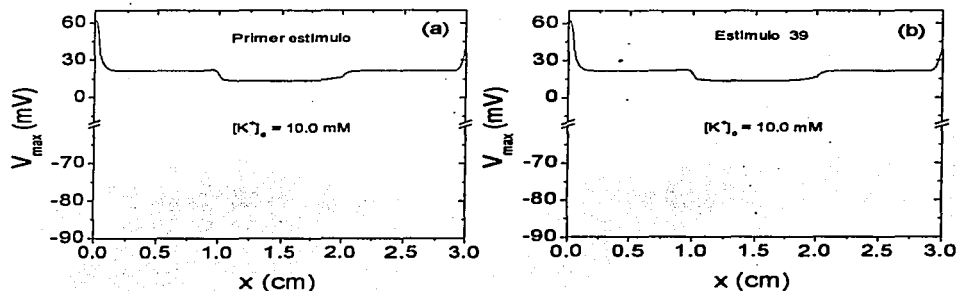


FIGURA III.6. Gráfica de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para una $[K^+]_o$ dada para el primer estímulo (a) y el estímulo número 39 (b).

Ahora lo que ocurre para las concentraciones de potasio extracelular mayores o iguales a 13.173 mM, es que los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción no son los mismos para todos los estímulos aplicados a la tira. Lo que se observa es que hay dos comportamientos de estos perfiles y además es un comportamiento periódico, con un periodo de dos, es decir, cada dos estímulos este comportamiento se repite. Lo anterior se muestra en la figura III.7a y III.7b.

Como se mencionó anteriormente el comportamiento de los perfiles de los potenciales de acción es periódico, ya que para todos los estímulos impares aplicados, el comportamiento de los perfiles de los potenciales de acción es el que se muestra en la figura III.7a, mientras que para los estímulos pares el comportamiento de los perfiles de los potenciales de acción es el mostrado en la figura III.7b, por lo tanto, se concluye que cada dos estímulos el comportamiento de la tira es el mismo. Es decir, si observamos las gráficas obtenidas con los estímulos 11 y 12, éstas son iguales a las obtenidas con los estímulos 25 y 26.

Para los estímulos impares se observa que el comportamiento de los perfiles de los potenciales de acción son muy parecidos a los obtenidos en el ritmo 1:1. Sin embargo, para los estímulos pares, el comportamiento de los perfiles de los potenciales de acción es diferente, aquí la amplitud de los potenciales de acción dentro de la zona isquémica es menor que la obtenida para los pulsos impares.

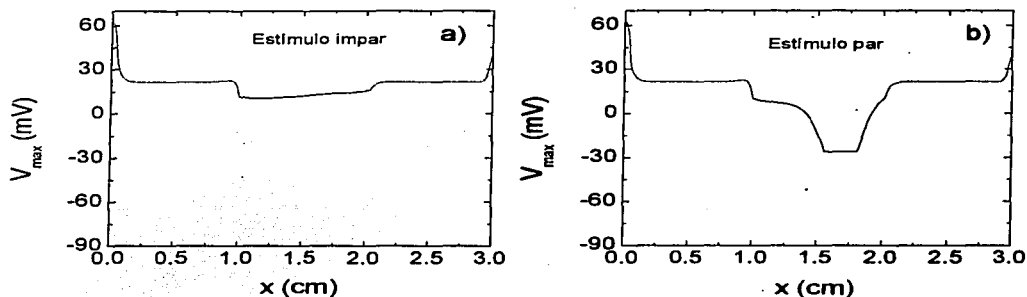


FIGURA III.7. En las gráficas a y b se muestra el comportamiento de los perfiles de los potenciales de acción para los estímulos pares e impares respectivamente, con una concentración de potasio extracelular de 13.173 mM en la zona isquémica.

Lo anterior lo podemos observar en la figura III.8 donde se graficaron los potenciales de acción para cuatro estímulos, en cinco puntos a lo largo de la tira.

Aquí los potenciales de acción generados por los estímulos impares son idénticos entre sí, al igual que los potenciales de acción generados por los estímulos pares y se observa claramente que hay una mayor disminución en la amplitud de los potenciales de acción en la zona isquémica generados por los estímulos pares.

También se observa que los potenciales de acción para cualquier estímulo en las zonas sanas son prácticamente iguales, mientras que en la zona isquémica, la amplitud de los potenciales de acción para los estímulos pares es menor que para los estímulos impares.

Otro detalle importante que se observa en las figuras III.7 y III.8, es que la amplitud de los potenciales de acción generados por los estímulos impares dentro de la zona isquémica es casi constante. Sin embargo, para los estímulos pares la amplitud de los potenciales de acción no es constante a través de la zona isquémica, ésta va disminuyendo gradualmente hasta un valor mínimo en el cual se mantiene por un momento y posteriormente comienza a aumentar rápidamente.

Entonces como hemos visto para la concentración de potasio extracelular igual o mayor a 13.173 mM se observan dos tipos de comportamiento de los potenciales de acción a través de la zona isquémica, el cual se repite cada dos estímulos. Entonces, tomando en cuenta todo lo dicho anteriormente definimos que para las concentraciones de potasio extracelular comprendidas entre 13.173 mM y 13.229 mM el sistema tiene un ritmo 2:2, es decir, de cada dos estímulos que se le aplican al sistema se generan dos potenciales de acción que logran propagarse a través de la zona isquémica, pero la forma de estos potenciales es distinta.

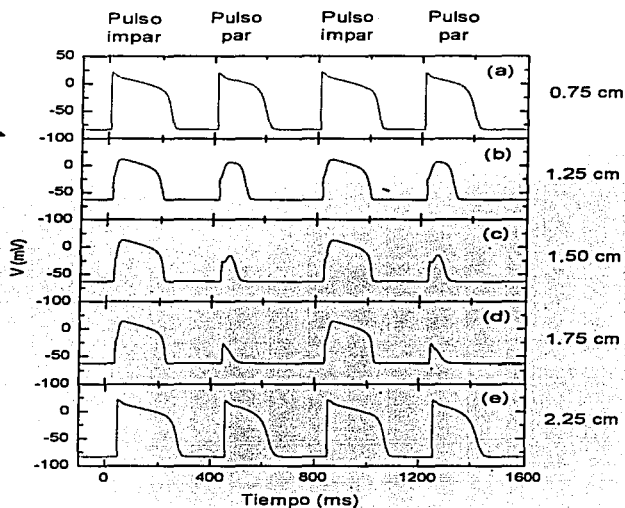


FIGURA III.8. Se muestran los potenciales de acción obtenidos con $[K^+]_o = 13.173$ mM en los puntos a = 0.75 cm, b = 1.25 cm, c = 1.50 cm, d = 1.75 cm y e = 2.25 cm para estímulos pares e impares.

Una explicación por la cual existe el ritmo 2:2 es que al aplicar el primer estímulo al sistema, éste se encuentra en las condiciones necesarias para generar un potencial de acción, pero al aplicar el segundo estímulo el sistema aún no se ha recuperado totalmente, por tal razón el segundo potencial de acción tiene una amplitud menor que el primero en la zona isquémica, es decir, el sistema al disparar el primer potencial de acción no se recupera lo suficiente para disparar al segundo potencial de acción con la misma intensidad que el primero.

III.4 RITMO 2:1

Cuando aumentamos la concentración de potasio extracelular entre los valores 13.230 mM a 13.434 mM lo que se encuentra en los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción se presenta en las siguientes figuras.

En la figura III.9a se observa algo muy parecido a lo que ocurre en el ritmo 2:2 con los estímulos impares, con la diferencia que ahora las amplitudes de los potenciales no son iguales a lo largo de la zona isquémica, sino que se aprecia una pendiente positiva en la gráfica, lo que nos indica que en la zona isquémica las amplitudes decaen y conforme el potencial de acción avanza a través de dicha zona las amplitudes van aumentando hasta alcanzar la amplitud de los potenciales de acción en segunda zona sana.

En la figura III.9b que corresponde a los potenciales de acción generados con los estímulos pares se observa lo siguiente: al aplicar el estímulo al sistema se genera el correspondiente potencial de acción que se propaga a través de la primera zona sana hasta llegar a la zona isquémica donde la amplitud del potencial de acción empieza a disminuir conforme avanza en esta zona, pero al llegar un poco antes de la siguiente zona sana, la amplitud del potencial de acción no se recupera, como sucedía para el ritmo 2:2, sino que aquí la amplitud sigue disminuyendo hasta llegar al valor del potencial de membrana en reposo, es decir, para este caso el potencial de acción ya no logra propagarse a través de la zona isquémica.

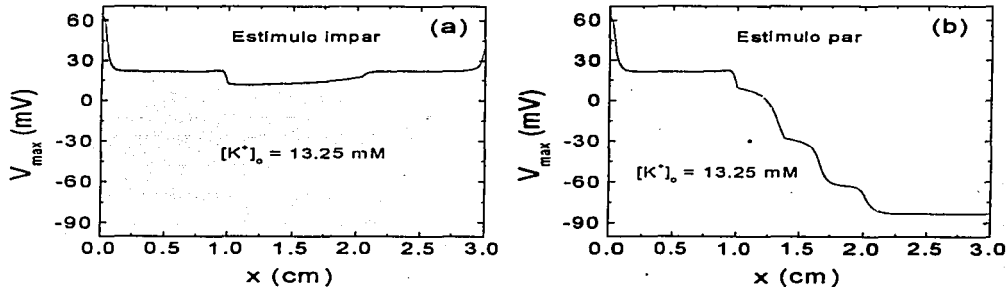


FIGURA III.9. Perfiles de los potenciales de acción generados por los estímulos pares (a) e impares (b). Para una concentración de potasio extracelular de 13.25 mM.

Todo este proceso explicado en la figura III.9 se repite cada dos estímulos aplicados al sistema, esto es, se obtiene el mismo resultado si se observan los potenciales de acción generados por los estímulos 11 y 12 que por los estímulos 27 y 28, por ejemplo.

Lo anterior lo podemos observar en la figura III.10 donde se observan los potenciales de acción generados por los estímulos pares e impares a lo largo de la tira. En esta gráfica se muestran los potenciales de acción generados en la tira para cuatro estímulos. Los potenciales se obtuvieron en diferentes puntos de la tira los cuales corresponden a 0.75 cm, 1.35 cm, 1.50 cm y 2.25 cm, medidos a partir del extremo izquierdo de la tira.

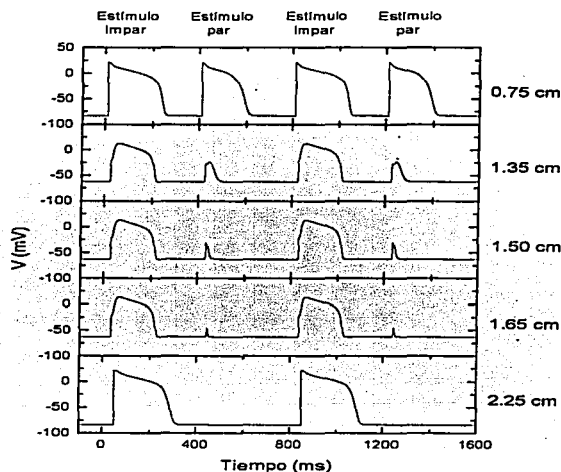


FIGURA III.10. Comparación de potenciales de acción generados por estímulos pares e impares en diferentes puntos de la tira, para $[K^+]_o = 13.25$ mM.

Como se puede apreciar en el punto $a = 0.75$ cm que corresponde a la región sana, los potenciales de acción generados por los estímulos pares e impares son prácticamente iguales, pero al observar a dichos potenciales en los puntos $b = 1.35$ cm, $c = 1.50$ cm y $d = 1.65$ cm dentro de la zona isquémica, su amplitud disminuye, pero con la diferencia que para los potenciales de acción generados por los estímulos impares su amplitud dentro de dicha zona se mantiene casi constante, mientras que para los potenciales de acción generados por los estímulos pares su amplitud va disminuyendo progresivamente hasta llegar al valor del potencial de membrana en reposo.

Lo que nos lleva a concluir que de cada dos potenciales de acción generados en el sistema sólo uno logra propagarse a través de la zona isquémica, lo que hemos definido como un ritmo 2:1.

III.5 RITMO 4:2

Al seguir aumentando la concentración de potasio extracelular entre los valores 13.436 mM y 13.439 mM nuevamente observamos cambios significativos en la forma en que se propagan los potenciales de acción a través de la tira, más específicamente a través de la zona isquémica.

En la figura III.11 se muestran los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción que se obtuvieron con cuatro estímulos consecutivos para las concentraciones de potasio extracelular mencionadas anteriormente.

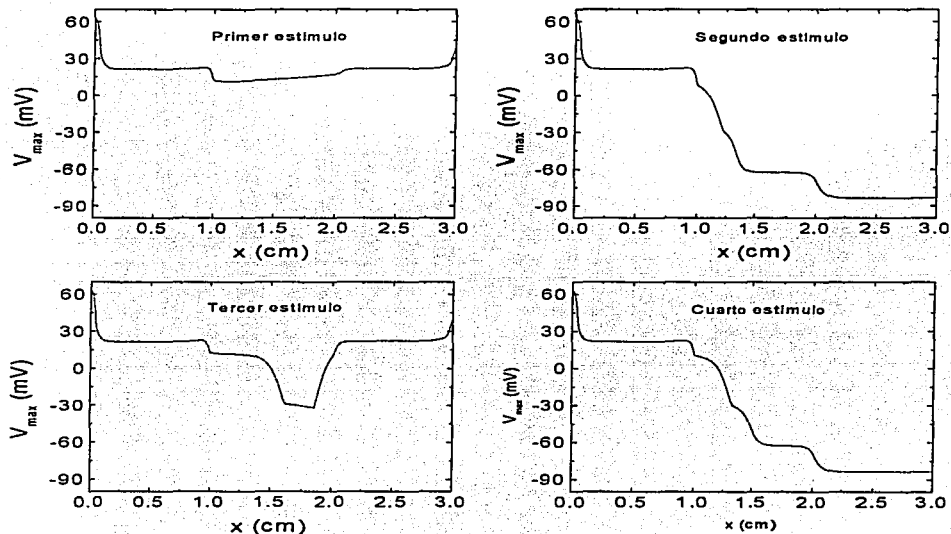


FIGURA III.11. Perfiles de los potenciales de acción para cuatro estímulos consecutivos con $[K^+]_o = 13.437$ mM.

Para estas concentraciones se observa que la forma de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción se repiten cada cuatro estímulos.

Como se puede apreciar al aplicar el primer estímulo a la tira de músculo cardíaco, éste genera un potencial de acción que logra propagarse a través de la zona isquémica, muy similar como ocurre con los ritmos 1:1 figura III.5, 2:2 figura III.6a y 2:1 figura III.9a.

Al aplicar el segundo estímulo se genera un potencial de acción que se propaga sin ningún problema en la zona sana, pero al llegar a la zona isquémica su amplitud disminuye progresivamente hasta alcanzar el valor del potencial de membrana en reposo, es decir, el potencial de acción no logra propagarse a través de la zona isquémica, como ocurre en el ritmo 2:1 figura III.9b.

Cuando se aplica el tercer estímulo al sistema, se observa que el potencial de acción dentro de la zona isquémica logra propagarse a través de ella pero su amplitud es menor que la amplitud del potencial de acción generado por el primer estímulo, esto es similar a lo que ocurre con los estímulos pares del ritmo 2:2 figura III.6b.

Para el cuarto estímulo el comportamiento de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción es similar al que se observa en el estímulo dos, esto es, el potencial de acción no logra propagarse a través de la zona isquémica, sin embargo, se observa una pequeña variación en los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción generados por los estímulos dos y cuatro de la figura III.11.

Si observamos los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción generados por los estímulos 2 y 4 en una sola gráfica, se puede apreciar que la amplitud del potencial de acción generado por el primer estímulo es menor que la amplitud de potencial de acción generado por el segundo estímulo dentro de la zona isquémica.

La explicación de cómo ocurre la secuencia de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción de la figura III.11, es que el primer estímulo encuentra las condiciones propicias para que el potencial de acción generado pueda propagarse a través de la zona isquémica, el segundo estímulo ya no encuentra tales condiciones y por lo tanto el potencial de acción no puede propagarse a través de la zona isquémica. Para el tercer estímulo, en la zona isquémica aún no se tienen las condiciones ideales, pero sin embargo el potencial de acción logra propagarse a través de ella, aunque su amplitud sea menor a la del potencial de acción generado por el primer estímulo dentro de la zona isquémica. Finalmente para el cuarto estímulo, nuevamente no se tienen las condiciones ideales para que el potencial de acción logre propagarse a través de la zona isquémica.

Entonces, para las concentraciones de potasio extracelular entre 13.436 mM y 13.439 mM, definimos que tenemos un ritmo 4:2, es decir, que por cada cuatro potenciales de acción generados por los correspondientes estímulos, sólo dos de ellos logran propagarse a través de la zona isquémica.

En la figura III.13 se muestran los potenciales de acción generados para el ritmo 4:2, los números indican el número del estímulo que genera a cada potencial de acción.

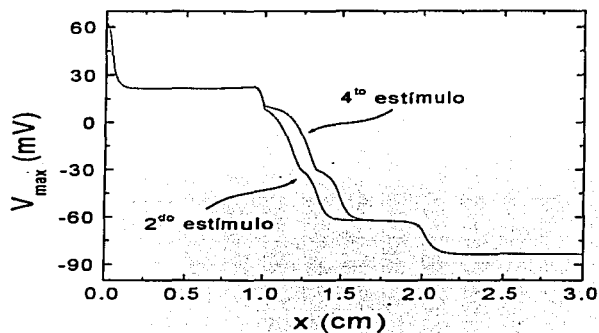


FIGURA III.12. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción generados por los estímulos 2 y 4 de la figura III.11.

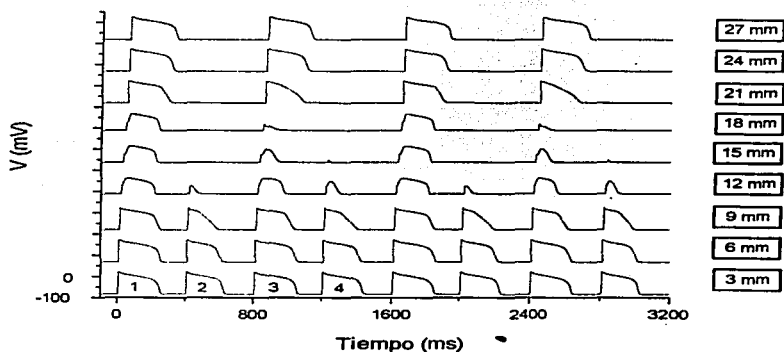


FIGURA III.13. Potenciales de acción medidos en distintos puntos a lo largo de la tira de músculo cardíaco para el ritmo 4:2, con una concentración de potasio extracelular de 13.437 mM.

III.6 RITMO 4:1

Al tomar la concentración de potasio extracelular entre los valores 13.44 mM y 13.471 mM encontramos que hay un nuevo ritmo en la propagación de los potenciales de acción a través de la zona isquémica, a continuación presentamos los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción.

Como se observó en el anterior intervalo de concentración de potasio extracelular, aquí también se encontró que los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción se repiten cada cuatro estímulos, con la diferencia que de los cuatro potenciales de acción generados sólo uno logra propagarse a través de la zona isquémica. Por lo anterior se define que para las concentraciones de potasio extracelular entre 13.44 mM y 13.471 mM se tiene un ritmo 4:1.

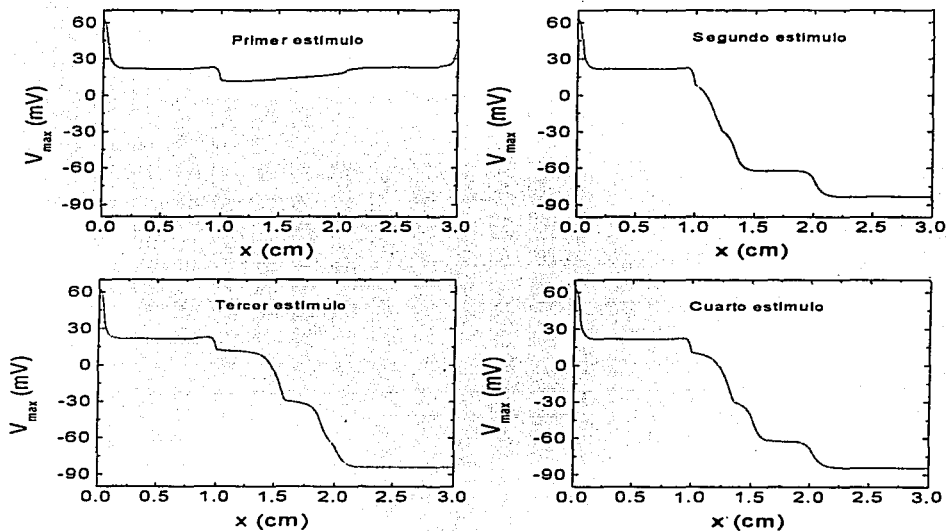


FIGURA III.14. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para cuatro estímulos consecutivos, con una concentración de potasio extracelular de 13.442 mM.

Como se explicó anteriormente, en la figura III.14 podemos observar como el potencial de acción generado por el primer estímulo es el único que logra propagarse a través de la zona isquémica.

Si graficamos todos los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción en una sola figura se puede observar cómo varía la amplitud de los potenciales de acción para cada estímulo. Lo anterior está representado en la figura III.15.

Para el primer estímulo los perfiles corresponden al potencial de acción que logra propagarse a través de la zona isquémica, para el segundo estímulo el potencial de acción fue el de menor amplitud, es decir, su amplitud decae más rápidamente al potencial de membrana en reposo. Para el tercer estímulo se observa que el potencial de acción logra propagarse un poco más adentro de la zona isquémica, pero finalmente también decae al potencial de membrana en reposo y por último, para el cuarto estímulo el perfil de la amplitud del potencial de acción generado por él, es mayor que el del segundo estímulo pero menor que el del tercero.

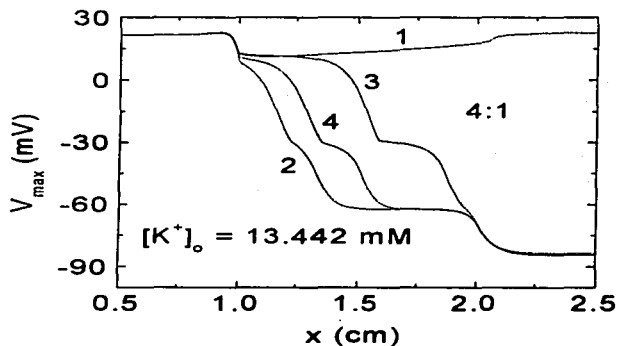


FIGURA III.15. Comparación de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 4:1.

Si graficamos una sucesión de los potenciales de acción que se generaron con las concentraciones de potasio extracelular con valores entre 13.44 mM y 13.471 mM se obtiene la siguiente gráfica.

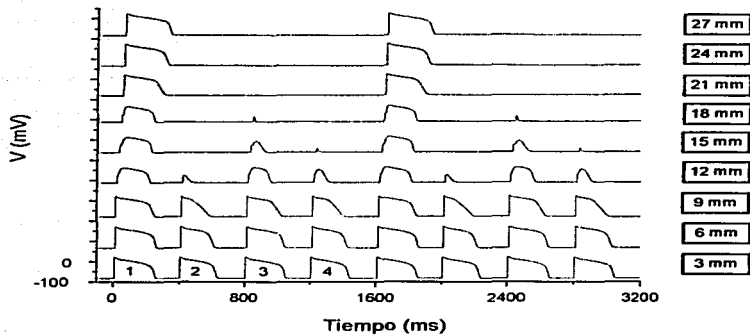


FIGURA III.16. Sucesión de Potenciales de acción generados para el ritmo 4:1, medidos en diferentes puntos a lo largo de la tira de músculo cardíaco.

III.7 RITMO 6.2

Para las concentraciones de potasio extracelular en el rango de 13.4715 mM a 13.473 mM, tenemos un nuevo comportamiento de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción.

Aquí lo que se observa es que de cada seis estímulos que se le aplican al sistema, sólo dos de los potenciales de acción que se generan logran propagarse a través de la zona isquémica, como se puede ver en la figura III.17, donde se graficaron los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción.

Los dos potenciales de acción que logran propagarse a través de la zona isquémica corresponden al primer y al quinto estímulo, la amplitud del primero de ellos es mayor que la del segundo como se puede observar en la figura III.17.

A continuación se muestra la secuencia de los potenciales de acción generados por cada uno de los estímulos aplicados a la tira. Los números en la gráfica corresponden a los estímulos aplicados al sistema.

De lo explicado anteriormente podemos definir que para las concentraciones de potasio extracelular comprendidas entre 13.4715 mM a 13.473 mM tenemos un ritmo 6:2, es decir, que de cada seis estímulos que se le aplican al sistema, sólo dos de los potenciales de acción generados por ellos, logran propagarse a través de la zona isquémica, y lo hacen de manera distinta.

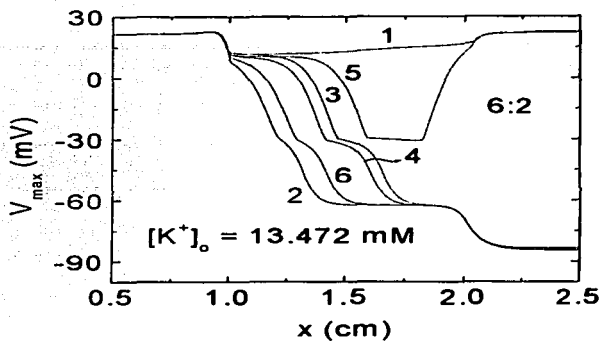


FIGURA III.17. Perfiles de los potenciales de acción para el ritmo 6:2.

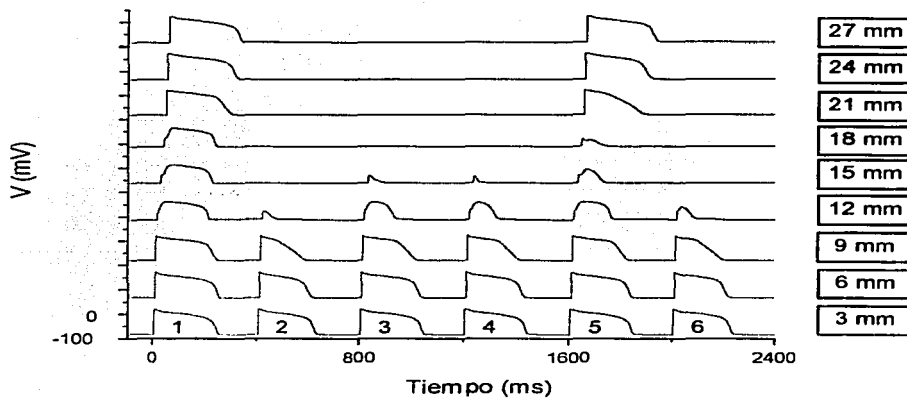


FIGURA III.18 Sucesión de los potenciales de acción generados para el ritmo 6:2. Los números indican el estímulo aplicado.

III.8 RITMO 6:1

Al aumentar la concentración de potasio extracelular de 13.474 mM a 13.485 mM se encuentra un nuevo comportamiento de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción.

Lo que se observa en las simulaciones realizadas con las concentraciones de potasio extracelular mencionadas en el párrafo anterior, es que de cada seis estímulos que se le aplican a la tira, sólo uno de los potenciales de acción generados por ellos, logra propagarse a través de la zona isquémica. Lo anterior se observa claramente en la figura III.19, donde se graficaron los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción.

Como se mencionó, sólo uno de los potenciales de acción que generan los estímulos aplicados a la tira, logra propagarse a través de la zona isquémica, por lo que para las concentraciones de potasio extracelular ésto se define como un ritmo 6:1.

En la figura III.20 se muestra la sucesión de potenciales de acción a través de la tira al estimularla. Lo que indican los números en la figura es el estímulo que se ha aplicado a la tira de músculo cardíaco.

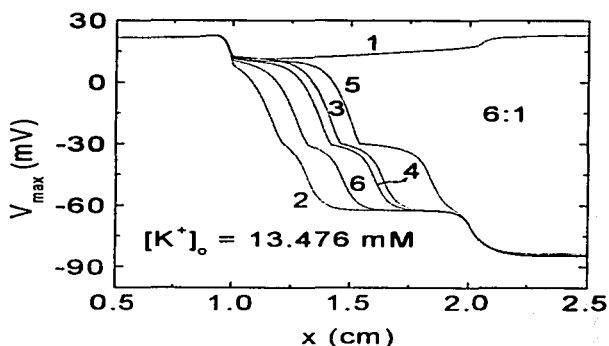


FIGURA III.19. Gráfica de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción, para el ritmo 6:1.

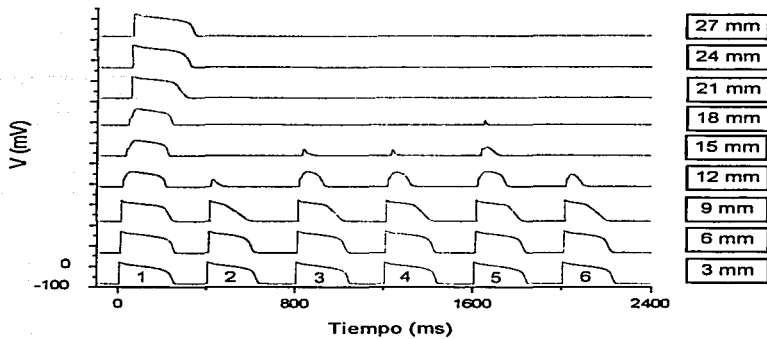


FIGURA III.20. Potenciales de acción obtenidos para el ritmo 6:1, en diferentes puntos a lo largo de la tira de músculo cardíaco.

III.9 RITMO 8:2 y 8:1

Considerando las concentraciones de potasio extracelular entre los valores 13.4825 mM y 13.4857 mM obtenemos un nuevo ritmo, esto es, la tira de músculo cardíaco está respondiendo de una forma diferente a como lo había hecho con las concentraciones anteriores.

Para este nuevo ritmo lo que se encuentra es que de cada 8 estímulos que se le dan a la tira, sólo dos de los potenciales de acción que se generan logran propagarse a través de la zona isquémica, de forma similar a como ocurre con el ritmo 6:2, la forma de los potenciales de acción que logran propagarse a través de la tira son distintas, por lo cual a este ritmo se le define como un ritmo 8:2.

En la figura III.21 se muestran los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción, como se indica en la figura sólo el primer estímulo y el séptimo generan potenciales de acción que logran propagarse a través de la zona isquémica.

En la figura III.22 se muestra la secuencia de los potenciales de acción generados por cada uno de los estímulos que se le aplican a la tira, los números en la gráfica indican el estímulo aplicado al sistema.

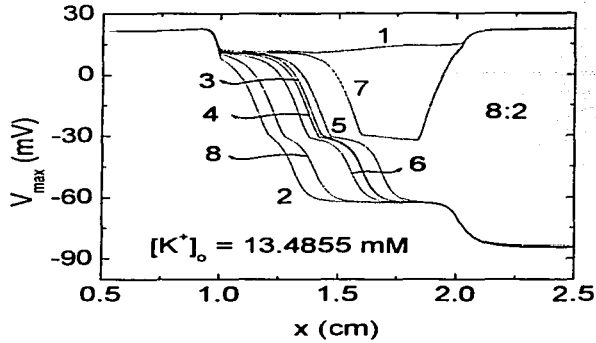


FIGURA III. 21. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 8:2.

Para las concentraciones de potasio extracelular comprendidas entre 13.486 mM y 13.4911 mM, se obtiene otro nuevo comportamiento de los potenciales de acción a través de la zona isquémica.

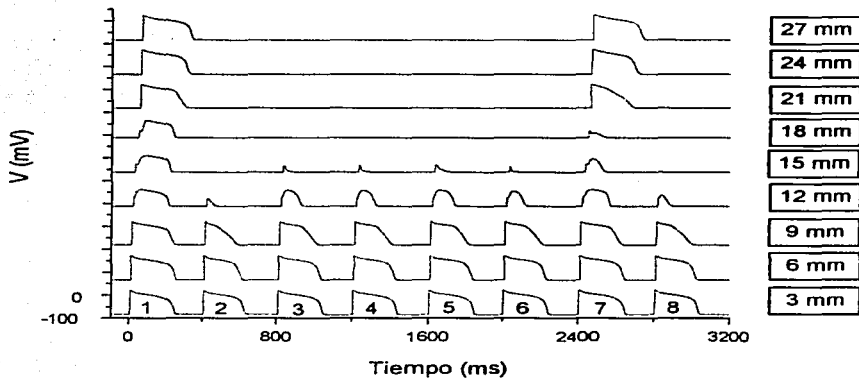


FIGURA III.22. Secuencia de los potenciales de acción para el ritmo 8:2, medidos a lo largo de la tira de músculo cardíaco con una concentración de potasio extracelular igual a 13.4855 mM.

En estas concentraciones se observa que por cada 8 estímulos que se le aplican al sistema, sólo un potencial de acción logra propagarse a través de la zona isquémica.

En la figura III.23 se muestran los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para cada uno de los 8 estímulos dados a la tira, esta figura es muy similar a la figura obtenida para el ritmo 8:2, con la diferencia que en este caso el potencial de acción debido al estímulo siete no logra propagarse a través de la zona isquémica

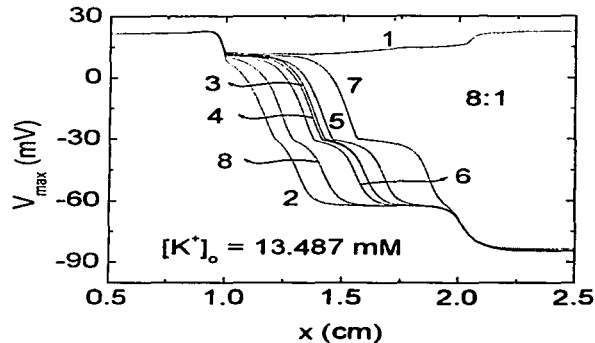


FIGURA III.23. Perfiles de los potenciales de acción para el ritmo 8:1.

Para el ritmo 8:1 también se realizó una gráfica de los potenciales de acción a lo largo de la tira de músculo cardíaco en diferentes puntos de ésta para observar el comportamiento de la propagación de tales potenciales a lo largo de la tira.

Esta gráfica se muestra en la figura III.24. En la cual podemos observar que la disminución de las amplitudes de los potenciales de acción a medida que se va avanzando a lo largo de la tira es muy similar a la gráfica de los potenciales de acción obtenida para el ritmo 8:2, con la diferencia que para el ritmo 8:2 el séptimo potencial de acción logra propagarse a través de la zona isquémica mientras que para el ritmo 8:1 el potencial de acción no lo hace.

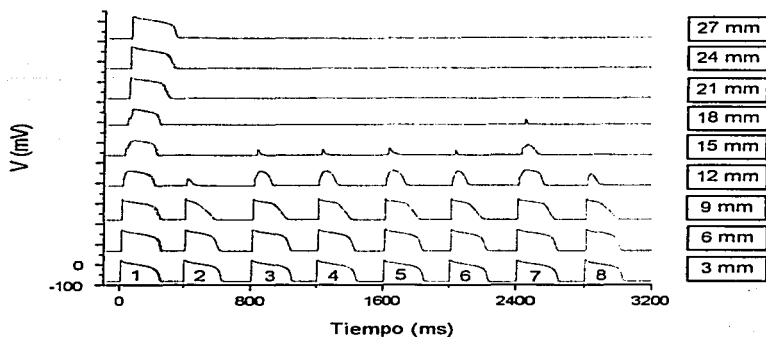


FIGURA III.24. *Secuencia de los potenciales de acción para el ritmo 8:1, medidos a lo largo de la tira de músculo cardíaco con una concentración de potasio extracelular igual a 13.487 mM.*

III.10 COMPORTAMIENTO SUBUMBRALES

Para las concentraciones de potasio extracelular comprendidas entre 13.4912 mM y 13.496 mM se encuentra que ningún potencial de acción logra propagarse a través de la zona isquémica, sin embargo, los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción siguen un patrón de comportamiento bien definido.

Por ejemplo, en la figura III.25 se muestra la forma en que decaen los perfiles de los potenciales de acción y, se encuentra que estas gráficas se repiten cada dos estímulos. De igual forma se muestran los potenciales de acción en distintos puntos a través de la tira, en donde se aprecia como sus amplitudes van decreciendo conforme se propagan a través de la tira, hasta desaparecer completamente.

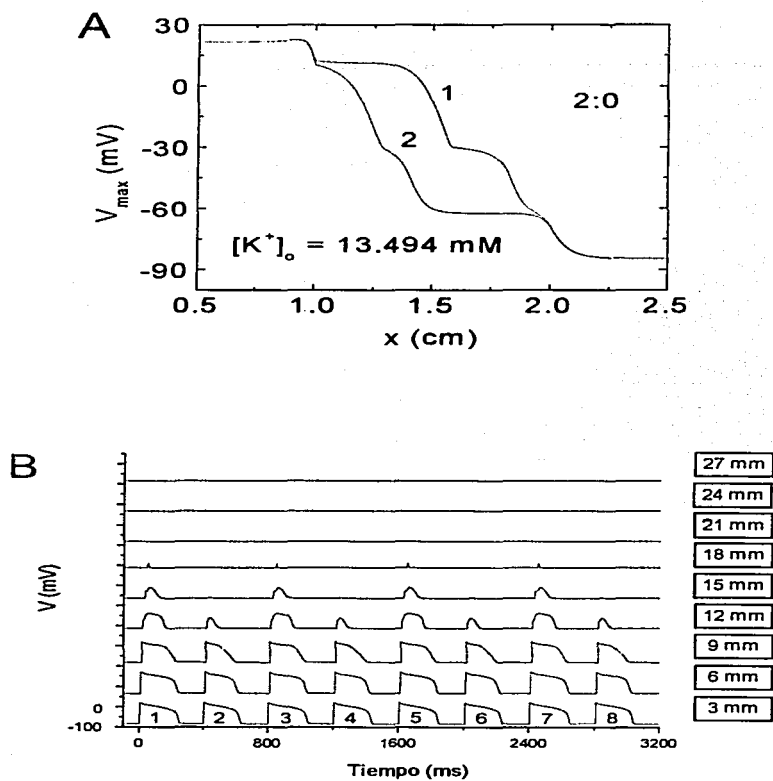


FIGURA III.25. A) Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 2:0. **B)** Potenciales de acción medidos en distintos puntos a través de la tira, con una concentración de potasio extracelular de 13.494 mM.

Como en este caso ningún potencial de acción logra propagarse a través de la zona isquémica y la forma en que decaen sus amplitudes siguen dos patrones bien definidos que se repiten cada dos estímulos, hemos definido a este ritmo como 2:0.

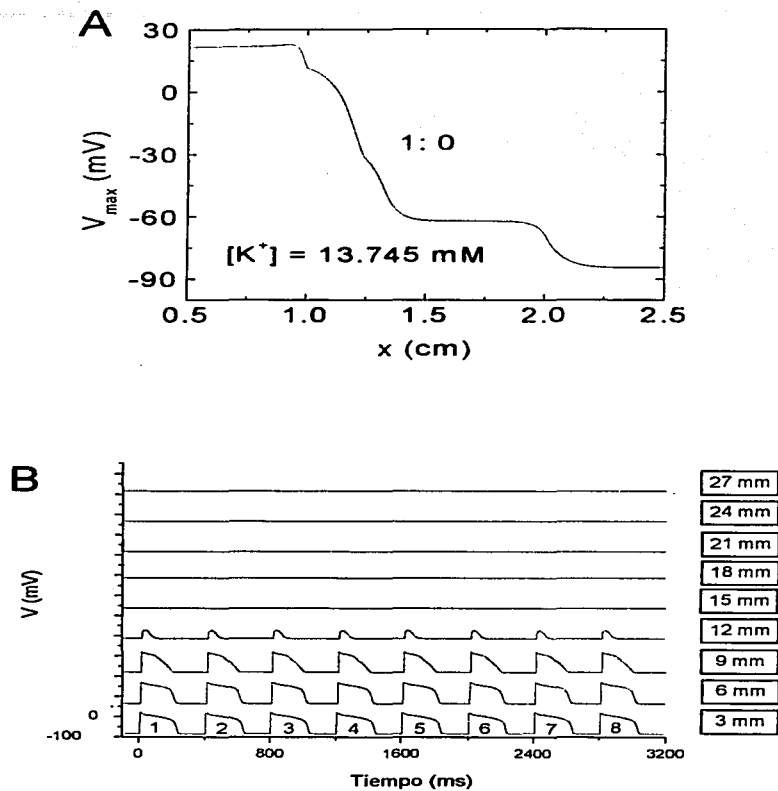


FIGURA III.26. A) Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 1:0. B) Potenciales de acción medidos en distintos puntos a través de la tira, con una concentración de potasio extracelular de 13.745 mM.

Finalmente cuando se toman las concentraciones de potasio extracelular en el intervalo de 13.595 mM a 19.0 mM, lo que se observa es que para todo estímulo aplicado a la tira, ningún potencial de acción logra propagarse a través de la zona isquémica y en este caso todos los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción son iguales, para una concentración de potasio extracelular dada, figura III.26. A este tipo de comportamiento lo hemos definido como un ritmo 1:0.

III.11 CONCENTRADO DE RITMOS

En la siguiente tabla se indican los distintos ritmos que se obtuvieron al ir aumentando la concentración de potasio extracelular, además de los intervalos en los cuales se observaron.

TABLA III.1

$[K^+]_o$ mM	Ritmo	Rango de Existencia (mM)
[1.0, 13.172]	1:1	12.172
[13.173, 13.229]	2:2	0.047
[13.230, 13.434]	2:1	0.204
[13.436, 13.439]	4:2	0.003
[13.440, 13.471]	4:1	0.031
[13.4715, 13.473]	6:2	0.0015
[13.474, 13.485]	6:1	0.011
[13.48525, 13.48575]	8:2	0.0005
[13.486, 13.4911]	8:1	0.0051
[13.4912, 13.496]	2:0	0.0048
[13.595, 19.0]	1:0	5.405

Como se puede observar en la tabla III.1, a excepción del ritmo 1:1, todos los demás corresponden a ritmos pares, es decir, no se encuentran ritmos como 3:1, 3:2, 5:1, 5:2, 5:3, 5:4, 7:1, 7:2, 7:3, 7:4, 7:5, 7:6, 9:1 ... 9:8 etc.

Otro punto importante es que para los ritmos 4, 6 y 8 nunca aparecieron los siguientes ritmos: 4:3, 6:3, 6:4, 6:5, 8:3, 8:4, 8:5, 8:6, 8:7.

III.12 INTEGRAL DE VOLTAJE Y DIAGRAMA DE BIFURCACIONES

Finalmente, en la tabla III.1 se observa que el intervalo de existencia de cada ritmo es distinto y no sigue un patrón, por ejemplo, que aumente o disminuya al pasar de un ritmo a otro.

El comportamiento que hemos descrito de la tira de músculo cardíaco al ir aumentando la concentración de potasio extracelular y con ello simular que la tira tiene cierto grado de

isquemia, dio como resultado que se obtienen distintos ritmos para determinados valores de $[K^+]_o$. Además, se aprecia que la transición entre un ritmo y el siguiente no es "suave" sino que es del tipo "catastrófica".

Entonces, lo que se hizo fue encontrar una nueva forma de representar a estos ritmos en un espacio fase, para ello se definió un nuevo parámetro, el cual se tomó como la integral de cada potencial de acción en el tiempo que duró la simulación y a lo largo de la tira, es decir, estamos considerando una integral en el tiempo y el espacio, la cual hemos definido como la "Integral de Voltaje" (IV).

Se calculó esta integral de voltaje para cada una de las concentraciones de potasio extracelular y se realizó una gráfica de la integral de voltaje contra la concentración de potasio extracelular.

En la figura III.27 se observa la gráfica de $[K^+]_o$ contra la integral de voltaje, en donde se han hecho ampliaciones de ciertos intervalos de $[K^+]_o$ para observar con más claridad el comportamiento de IV. En la figura III.27-A podemos distinguir los valores de IV para las concentraciones de potasio extracelular en las cuales se obtuvo un ritmo 1:1, que corresponden al valor de $[K^+]_o$ de 1.0 mM a 13.17 mM, de igual forma para el ritmo 1:0 se observan claramente los valores de la integral de voltaje. Sin embargo, para los demás ritmos en esta figura, no es muy claro el comportamiento de la integral de voltaje.

En la figura III.27-A se observa que la zona interesante se encuentra en los valores de $[K^+]_o$ comprendidas entre 13.0 mM y 14.0 mM, ya que en este rango es en donde ocurren la mayoría de las transiciones o cambios de ritmo.

En la figura III.27-B tenemos una ampliación de la figura III.27-A en el intervalo de $[K^+]_o$ de 13.10 mM a 13.24 mM. En esta gráfica se aprecia claramente como vienen los valores de IV para el ritmo 1:1 y al llegar al valor de $[K^+]_o = 13.173$ mM, los valores de la integral de voltaje se bifurcan en dos ramas, y esto continúa hasta $[K^+]_o = 13.22$ mM, que es justamente el intervalo en el cual se observa la aparición del ritmo 2:2, es por ello que en la figura III.27-B se ha indicado que este intervalo corresponde al ritmo 2:2.

Si recordamos las gráficas de los potenciales de acción para el ritmo 2:2, tenemos que la rama superior de la figura III.27-B corresponde a los potenciales de acción generados por los estímulos impares, mientras que la rama inferior corresponde a los potenciales de acción generados por los estímulos pares.

En la figura III.28 se muestran los perfiles de los potenciales de acción obtenidos con una concentración de potasio extracelular de 13.173 mM para la cual se obtuvo un ritmo 2:2.

Para concentraciones de potasio extracelular mayores a 13.22 mM, se obtiene una nueva bifurcación, donde se puede observar que la rama superior del ritmo 2:2 sube, es decir, el valor de la IV aumenta, mientras que los valores para la rama inferior disminuyen con respecto a los del ritmo 2:2.

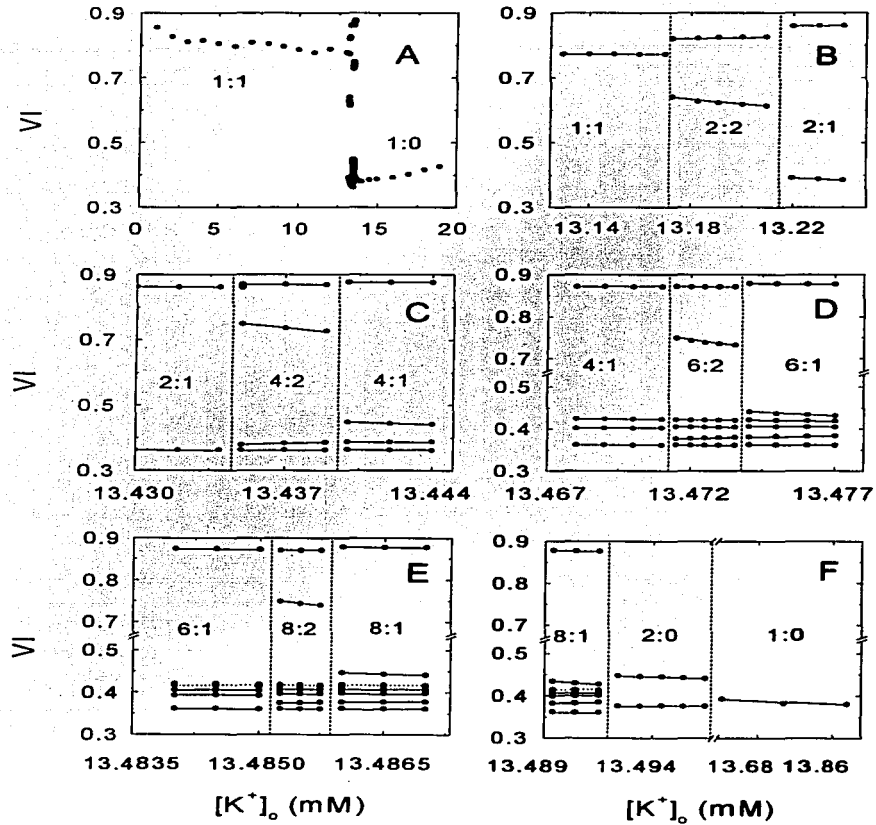


FIGURA III.27. Gráficas donde se muestran las distintas bifurcaciones obtenidas al ir aumentando la concentración de potasio extracelular dentro de la zona isquémica de la tira de músculo cardíaco.

Este comportamiento se observa en el intervalo de $[K^+]_o$ de 13.23 mM a 13.434 mM que corresponde a las concentraciones de potasio extracelular con las cuales se obtiene el ritmo 2:1, por lo que se deduce que la rama superior corresponde a los potenciales de acción que logran propagarse a través de la zona isquémica y la rama inferior corresponde a los potenciales de acción que no logran atravesar dicha zona, como se indica en la figura III.29, donde se muestran los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción.

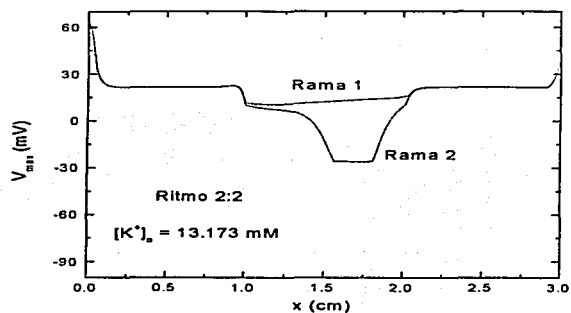


FIGURA III.28. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción obtenidos para el ritmo 2:2.

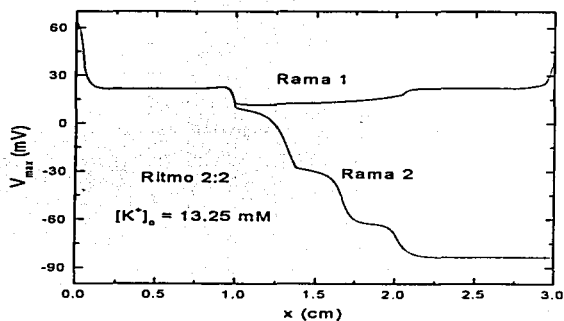


FIGURA III.29. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 2:1.

Una nueva bifurcación ocurre al pasar de la concentración de potasio extracelular 13.434 mM a 13.436 mM. Tal parece que la rama superior del ritmo 2:1 se bifurca en dos ramas, donde hemos llamado rama 1 a la que tiene los valores de la Integral de Voltaje más grandes y rama 2 a la siguiente. De igual forma sucede con la rama inferior del ritmo 2:1, donde hemos llamado a las nuevas ramas 3 y 4 respectivamente y este comportamiento de los valores de la integral (VI) se observa hasta $[K^+]_o = 13.439$ mM.

Como este comportamiento ocurre para las concentraciones de potasio extracelular en las cuales se obtiene un ritmo 4:2, a cada una de las ramas obtenidas en esta nueva transición podemos asociarles un perfil de las amplitudes de los potenciales de acción, como se muestra en la figura III.30.

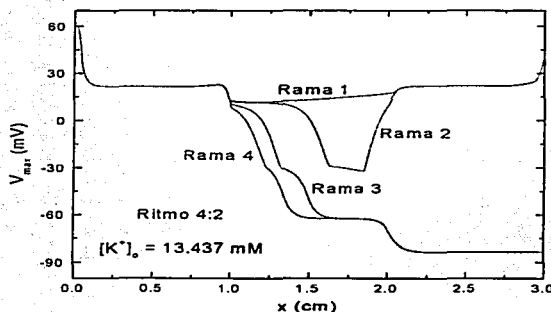


FIGURA III.30. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 4:2 y su asociación con las ramas obtenidas en la figura III.27-C al graficar $[K^+]_o$ contra la Integral de Voltaje.

Como se indica en la figura III.30, las ramas 1 y 2 corresponden a los potenciales de acción que sí logran propagarse a través de la zona isquémica y las ramas 3 y 4 a aquellos que no logran atravesar dicha zona.

Cuando aumentamos la concentración de potasio extracelular de 13.44 mM hasta 13.471 mM, se observa otra bifurcación en los valores de la Integral de Voltaje. Para este intervalo de $[K^+]_o$ se siguen observando cuatro ramas con la diferencia que ahora la rama 2 del ritmo 4:2 cae a valores menores, mientras que las ramas 1, 2 y 3, casi no tienen variación, como puede observarse en la figura III.27-C.

Como esto ocurre en el rango de $[K^+]_o$, donde se observa el ritmo 4:1, hemos asociado cada rama de la figura III.27-C a un perfil de las amplitudes de los potenciales de acción obtenidos para el ritmo 4:1.

En la figura III.31 se muestra que la rama 1 corresponde al potencial de acción que logra propagarse a través de la zona isquémica, mientras que las ramas restantes corresponden aquellos potenciales de acción que no lo logran.

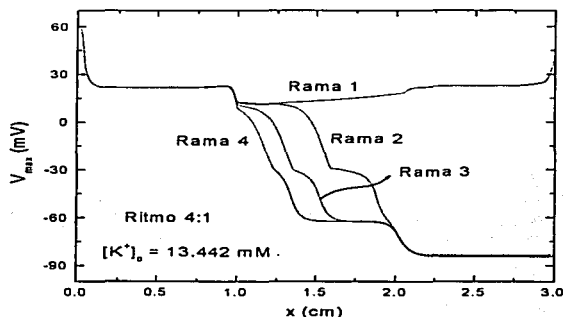


FIGURA III.31. Perfiles de los potenciales de acción para el ritmo 4:1, donde se muestra la asociación que se hace con cada una de las ramas obtenidas al graficar V contra $[K^+]_o$.

Para la concentración de potasio extracelular con valores entre 13.4715 mM y 13.473 mM se obtiene una nueva bifurcación, en este caso se observan seis ramas, dos más que en el intervalo anterior. En la figura III.27-D se pueden apreciar estas ramas.

Como se puede observar en la figura III.27-D, la rama 1 del ritmo 4:1 se bifurca en dos ramas, mientras que las ramas 2 y 3 de 4:1 continúan con su mismo comportamiento en la nueva transición, no así la rama 4 del ritmo 4:1 la cual también se bifurca en dos nuevas ramas.

Como hemos hecho con los otros intervalos de $[K^+]_o$, asociamos las distintas ramas obtenidas al graficar la concentración de potasio extracelular contra la Integral de Voltaje, con los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción, como se muestra en la figura III.32.

De lo expuesto anteriormente podemos decir que las ramas 1 y 2 en la nueva transición corresponden a los potenciales de acción que lograron propagarse a través de la zona isquémica, mientras que las ramas 3, 4, 5 y 6 corresponden a los potenciales de acción que no logran propagarse a través de dicha zona, tal y como ocurre para el ritmo 6:2.

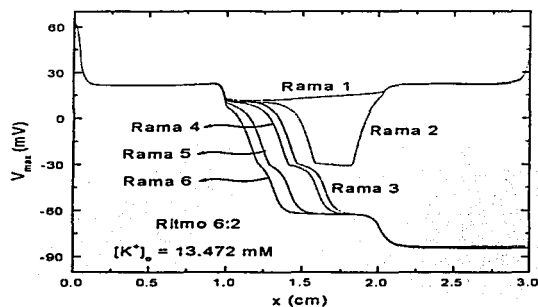


FIGURA III.32. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 6:2 y su asociación con las ramas obtenidas en la figura III.27-D al graficar $[K^+]_o$ contra la Integral de Voltaje.

Al considerar concentraciones de potasio extracelular en el intervalo de 13.474 mM a 13.485 mM se encuentra una nueva bifurcación, en la cual se puede ver, figura III.27-D, que el comportamiento de las ramas en general es el mismo que en el ritmo 6:2, a excepción de la rama 2, que para este nuevo intervalo de $[K^+]_o$, los valores de la integral de Voltaje son menores, por lo cual la rama 2 se encuentra a un nivel más bajo.

Para este nuevo intervalo de $[K^+]_o$ hemos asociado los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción con cada una de las ramas observadas en la figura III.27-D, como puede apreciarse en la figura III.33.

Por lo tanto, de la figura III.27-D y III.33 se deduce que la rama 1 corresponde a los potenciales de acción que logran propagarse a través de la zona isquémica y las ramas restantes corresponden a aquellos que no lo logran.

Podemos observar una nueva bifurcación al pasar de $[K^+]_o = 13.485$ mM a 13.48525 mM y ésta se mantiene hasta $[K^+]_o = 13.48575$ mM. Este comportamiento se puede apreciar en la figura III.27-E, donde podemos ver que hay ocho ramas. Si comparamos cada una de ellas con las obtenidas en el intervalo anterior de $[K^+]_o$ para el ritmo 6:1, tenemos que la rama 1 del ritmo 6:1 se bifurca en las nuevas ramas 1 y 2, la rama 2 de 6:1 continúa su comportamiento "normal" en la nueva rama 3, al igual que las ramas 3, 4 y 5 de 6:1 con las

nuevas ramas 4, 5 y 6 respectivamente, mientras que la rama 6 de 6:1 se bifurca en las nuevas ramas 7 y 8.

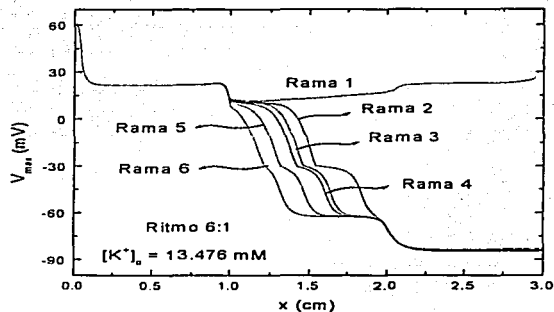


FIGURA III.33. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 6:1 y su asociación con las ramas obtenidas en la figura III.27-D al graficar $[K^+]_o$ contra la Integral de Voltaje.

Estas nuevas ramas se encuentran en el intervalo de $[K^+]_o$ en el cual se obtuvo el ritmo 8:2, por lo que si las asociamos con los correspondientes perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción obtenidos para estas concentraciones, podemos deducir que las ramas 1 y 2 corresponden a los potenciales de acción que logran propagarse a través de la zona isquémica, y las ramas restantes 3, 4, 5, 6, 7 y 8 corresponden a los potenciales de acción que no logran. Lo anterior se puede observar en la figura III.34.

Al aumentar la concentración de potasio extracelular de 13.48575 mM a 13.486 se observa otra bifurcación, en general, el comportamiento de las ramas del ritmo 8:2 es similar al de las nuevas ramas, con la única diferencia que los valores de la Integral de Voltaje para la rama 2 de 8:2 son menores para el nuevo ritmo, como se puede observar en la figura III.27-E. Este comportamiento se observa hasta $[K^+]_o = 13.4911$ mM, y como está dentro del intervalo de $[K^+]_o$ que corresponde al ritmo 8:1, hemos asignado a cada rama un perfil de las amplitudes de los potenciales de acción obtenidos para el ritmo 8:1, figura III.35, por lo tanto, podemos decir que la rama 1 corresponde a los potenciales de acción que logran propagarse a través de la zona isquémica, y las ramas restantes corresponden a aquellos potenciales de acción que no lo logran.

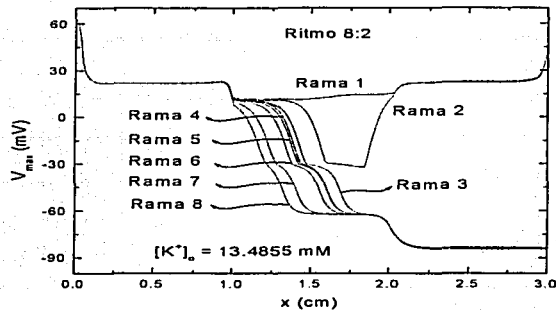


FIGURA III.34. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 8:2 y su asociación con las ramas obtenidas en la figura III.27-E al graficar $[K^+]_o$ contra la Integral de Voltaje.

Si continuamos aumentando la concentración de potasio extracelular de 13.4911 mM a 13.4912 mM se encuentra una bifurcación, figura III.27-F, que no sigue con el patrón de las otras bifurcaciones, es decir, que al ir aumentando gradualmente $[K^+]_o$ aumentaba o se mantenía igual el número de ramas. En este caso se observa que hay una disminución drástica, que pasa de ocho ramas a sólo dos.

Este comportamiento se observa hasta $[K^+]_o = 13.496$ mM, que corresponde justamente al intervalo de $[K^+]_o$ en el cual se obtuvo el ritmo 2:0. Como se explicó anteriormente, para el ritmo 2:0, todos los estímulos que se aplican a la tira generan potenciales de acción de los cuales ninguno logra propagarse a través de la zona isquémica, y se observa que sólo se generan dos perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción, uno para los estímulos pares y otro para los impares. Por lo tanto, a cada rama obtenida con $[K^+]_o$ entre 13.4912 mM y 13.496 mM se le ha asignado uno de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción obtenidos para el ritmo 2:0, como se aprecia en la figura III.36.

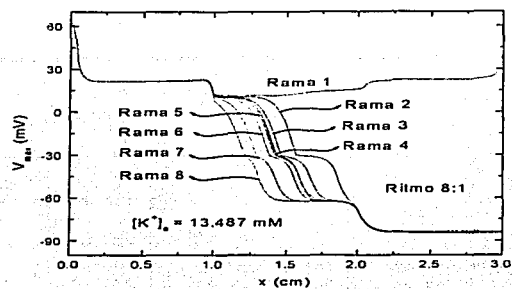


FIGURA III.35. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 8:1 y su asociación con las ramas obtenidas en la figura III.27-E al graficar $[K^+]_o$ contra la Integral de Voltaje.

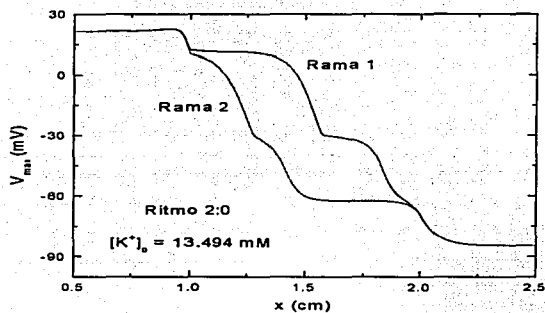


FIGURA III. 36. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 2:0 y su asociación con las ramas obtenidas en la figura III.27-F al graficar $[K^+]_o$ contra la Integral de Voltaje.

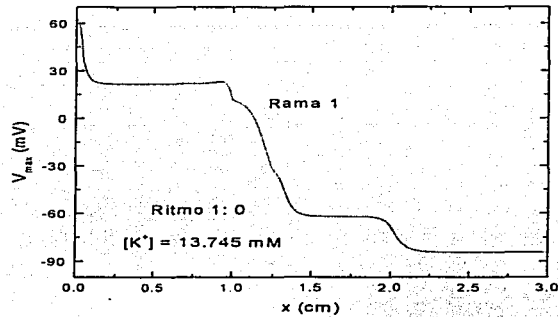


FIGURA III.37. Perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción para el ritmo 1:0 y su asociación con las ramas obtenidas en la figura III.27-F al graficar $[K^+]_o$ contra la Integral de Voltaje.

Finalmente al pasar de $[K^+]_o = 13.496$ mM a 13.595 mM, se observa que las ramas del ritmo 2:0 se transforman en una sola, figura III.27-F, este comportamiento se obtiene hasta $[K^+]_o = 19.0$ mM y corresponde al intervalo de $[K^+]_o$ donde se obtuvo el ritmo 1:0, en el cual todo estímulo aplicado a la tira genera un potencial de acción que no logra propagarse a través de la zona isquémica y todos los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción son iguales, como se muestra en la figura III.36, por lo cual, la rama obtenida en la figura III.27-F corresponde al perfil presentado en la figura III.37.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

IV.1 MESETA EN LOS PULSOS IRREGULARES.

Uno podría pensar que una vez que la amplitud del potencial de acción empieza a disminuir dentro de la zona isquémica, ésta debería de continuar disminuyendo hasta alcanzar la zona del tejido sano, sin embargo esto no ocurre, ya que al observar el perfil de la amplitud del potencial de acción a través de la zona isquémica, se puede ver que hay una región del perfil en donde la amplitud del potencial de acción permanece casi constante, a esta región es a la que hemos llamado meseta del potencial irregular, la cual puede observarse en la figura IV.1.

Tal parece que hay una disminución gradual de la corriente que se va inyectando a cada segmento de la tira dentro de la zona isquémica. Sin embargo, al llegar al punto que corresponde al inicio de la meseta parece que por cierto mecanismo la corriente inyectada a los segmentos se mantiene más o menos constante para posteriormente aumentar rápidamente.

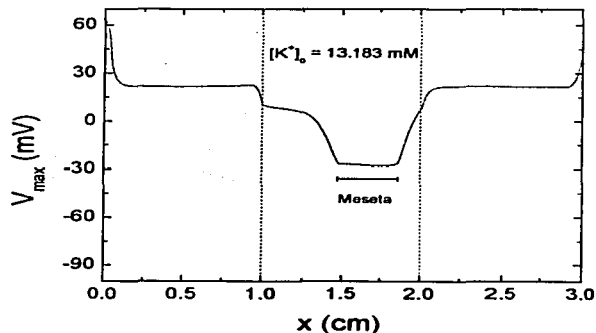


FIGURA IV.1. Gráfica del perfil de un potencial de acción irregular del ritmo 2:2.

Esta sería una posible explicación de la aparición de los perfiles de los potenciales de acción irregulares y de la existencia de las mesetas en dichos perfiles.

Como hemos mencionado en los párrafos anteriores, no hay una transición suave al pasar de un ritmo a otro, sin embargo, al observar los perfiles de los potenciales de acción para las concentraciones de potasio extracelular cercanas a la $[K^+]_o$ para la cual ocurre dicha transición, se observa un cierto comportamiento en la gráfica que nos da una idea de que estamos cerca del punto de transición.

Por ejemplo, veamos la transición del ritmo 4:1 al ritmo 6:2.

Cuando estamos en el intervalo de existencia del ritmo 4:1 el cual es de [13.44, 13.471] mM, los perfiles de los potenciales de acción con $[K^+]_o$ no muy próximos a 13.471 mM, por ejemplo 13.442 mM, son muy "suaves" o no presentan cambios de pendiente en su gráfica dentro de la zona isquémica, como se muestra en la figura IV.2.

Es decir, los valores de las amplitudes de los potenciales de acción dentro de la zona isquémica se mantienen casi constantes.

Sin embargo, conforme nos vamos acercando a la concentración $[K^+]_o = 13.471$ mM, la gráfica de los perfiles de los potenciales de acción, ya no son tan estables como antes, es decir, empieza a notarse que hay oscilaciones en la amplitud de los potenciales de acción dentro de la zona isquémica, como se muestra en la figura IV.3.

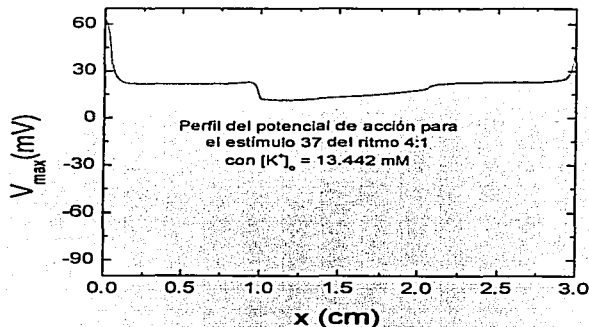


FIGURA IV.2. Perfil de un potencial de acción del ritmo 4:1, donde la gráfica del perfil dentro de la zona isquémica es suave.

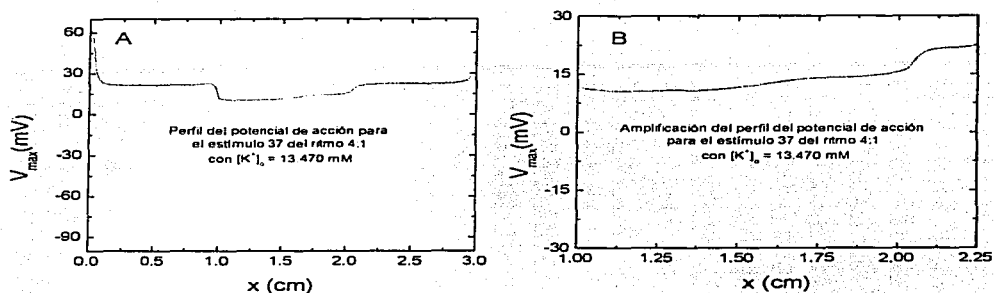


FIGURA IV.3. A) Perfil de un potencial de acción del ritmo 4:1 obtenido cercano al punto de transición del ritmo 6:2. Donde se nota las variaciones de la amplitud del potencial de acción dentro de la zona isquémica. B) Amplificación del perfil del potencial de acción para el estímulo 37 del ritmo 4:1 con $[K^+]_o = 13.470$ mM.

De esta forma, con sólo observar las gráficas de los perfiles de las amplitudes de los potenciales de acción, nos podemos dar una idea de que tan cerca estamos de la transición de un ritmo a otro. En general, el comportamiento de las gráficas de los perfiles de los potenciales de acción cerca de las concentraciones de potasio extracelular, en las cuales hay un cambio de ritmo, son muy parecidos a los mostrados en el cambio de ritmo 4:1 al 6:2.

IV.2 TIEMPOS DE DESCANSO

En los párrafos anteriores hemos mencionado que al aplicar un estímulo a la tira de músculo cardíaco ésta es excitada y genera un potencial de acción que logra propagarse a través de la zona isquémica, sin embargo, al aplicar un nuevo estímulo el potencial de acción que se genera en esta ocasión no logra propagarse a través de la zona isquémica y, finalmente se desvanece.

También se ha dicho que esto es debido a que después que se genera el primer potencial, la tira no tiene el tiempo suficiente para recuperarse y generar el siguiente potencial de acción o en otras ocasiones la recuperación es parcial y al aplicar el siguiente estímulo la tira logra generar un potencial de acción aunque de menor amplitud que el generado por el primer estímulo.

Para tratar de entender que pasa con los tiempos de descanso, vamos a analizar las gráficas de la sucesión de una serie de potenciales de acción obtenidos para el ritmo 2:2, estas series de potenciales se muestran en la figura IV.4.

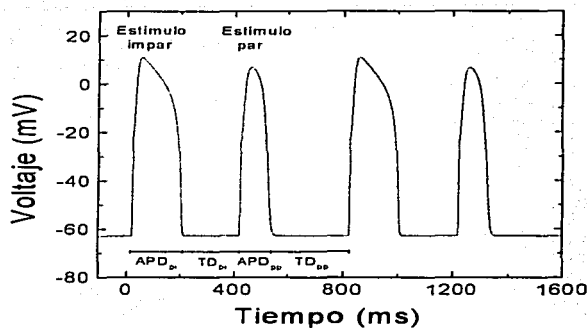


FIGURA IV.4. Potenciales de acción generados por una serie de estímulos aplicados a la tira de músculo cardíaco a intervalos de tiempos iguales. Donde los subíndices *pp* y *pi* significan potencial de acción par e impar respectivamente. Los registros de los potenciales de acción se hicieron a 1.25 cm a partir del extremo izquierdo de la tira.

En la gráfica de la figura IV.4 se muestra los tiempos de descanso (TD) entre cada potencial de acción cuyos registros se hicieron a una distancia de 1.25 cm del extremo izquierdo de la tira. Como puede apreciarse los tiempos de descanso entre el primer pulso y el segundo, es menor que el correspondiente tiempo de descanso entre el segundo y el tercer pulso.

Por lo tanto, en esta gráfica podemos observar que efectivamente el tiempo de descanso es un factor determinante para la forma del potencial del acción a través de la zona isquémica en la tira, ya que los potenciales de acción generados por los pulsos impares tienen una amplitud y ancho de potencial mayor que los potenciales de acción generados por los estímulos pares, lo que da origen a un tiempo de descanso menor para estos últimos.

Por otro lado, como la amplitud y el ancho de los potenciales de acción generados por los estímulos pares, son menores comparados con los de los potenciales de acción impares, da como resultado un tiempo de descanso mayor para los potenciales de acción impares, lo que resulta en un potencial de acción con una amplitud y un ancho de potencial mayores.

IV.3 COMPARACIÓN CON TRABAJOS EXPERIMENTALES

Hasta donde sabemos y después de realizar una búsqueda bibliográfica de trabajos experimentales, no tenemos conocimiento de experimentos con músculo cardiaco con una zona isquémica, en el cual el sistema pueda considerarse unidimensional como en nuestro modelo.

Sin embargo, revisando otros tipos de trabajos relacionados con tejido cardiaco, se han observado algunos de los fenómenos encontrados en esta tesis, los cuales a continuación presentamos.

1) La transición del ritmo 1:1 al ritmo 2:2, la cual ha sido observada en muchos estudios de preparaciones de varios tipos de músculo ventricular, incluyendo al músculo papilar,^{79,80} agregados de células ventriculares de embriones de pollo^{81,82} y en células ventriculares aisladas de conejo.⁸³ En los dos últimos estudios mencionados, la transición del ritmo 2:2 al ritmo 2:1 también fue observada.

2) La transición del ritmo 2:1 al ritmo 4:2, ha sido observada en agregados de latidos espontáneos,^{81,84} en células ventriculares aisladas de cobayo (guinea pig) con una elevada concentración de potasio extracelular,⁸² y en células ventriculares de conejo a baja temperatura.⁸³

3) El ritmo 1:0 ha sido observado a muy altas frecuencias de estimulación⁸⁵ como una consecuencia de la post-repolarización en la refractoriedad (post-repolarization refractoriness) y también ha sido observado en fibras Purkinje muy cortas.⁸⁶

Con base en lo anterior, podemos hacer una similitud con otros tipos de trabajos realizados con tejido cardiaco. Por ejemplo, aunque en la mayoría de los experimentos que se realizan se hacen tomando tejido sano, el prototipo del experimento se basa en ir cambiando el tiempo en que se aplican los estímulos al tejido. En este caso, el tiempo que tiene el tejido para recuperarse es menor al aumentar la frecuencia de estimulación y, por otra parte, podríamos pensar que por el mismo motivo el movimiento de los iones de potasio extracelular del tejido también es más lento, lo que haría el símil de la región isquémica dentro del tejido, con la diferencia que en este caso, la región isquémica se extendería a todo el tejido y no sólo a una región limitada del mismo como es el caso de este trabajo.

En lo que respecta al diagrama de bifurcaciones, se había pensado que tal vez éste podría seguir una ruta hacia el caos, a través de un desdoblamiento de periodo (Period-Doubling Cascade) como lo reporta Robert F. Gilmour en artículo "Restitution properties and dynamics of reentry"⁸⁷ en donde toman registros de tejido cardiaco aislado estimulándolo a distintas frecuencias. El protocolo del experimento consistió en ir aumentando progresivamente la frecuencia de estimulación induciendo bifurcaciones de desdoblamiento de periodo, donde al inicio se observó un ritmo 1:1 que posteriormente fue remplazado por un ritmo 2:2 y éste fue sustituido por un ritmo 4:4 y así sucesivamente hasta llegar a una frecuencia crítica donde el comportamiento periódico fue remplazado por

una dinámica aperiódica (caos). En las figuras IV.5 y IV.6 se muestran los resultados obtenidos por Gilmour.

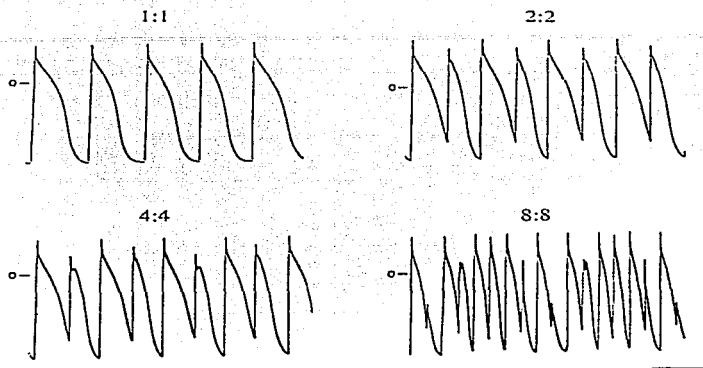


FIGURA IV.5. Bifurcación de desdoblamiento de periodo observado en una fibra de Purkinje canina. El intervalo de tiempo entre dos estímulos consecutivos fue de 200 ms para el ritmo 1:1, 120 ms para el ritmo 2:2, 113 ms para el 4:4 y 111 ms para el ritmo 8:8. La calibración vertical = 40 mV y la calibración horizontal = 400 ms para el panel inferior derecho y de 200 ms para los demás.

Sin embargo, en este trabajo no pudo observarse una bifurcación de desdoblamiento de periodo como la reportada por Gilmour, ya que en nuestro diagrama de bifurcaciones no se obtuvo un desdoblamiento de periodo estrictamente en cada bifurcación al pasar de un ritmo al siguiente.

Por ejemplo, cuando se obtiene en cierto fenómeno un desdoblamiento de periodo, éste ocurre de la siguiente forma: de una primera rama se bifurcan dos ramas, como ocurre en nuestro modelo del ritmo 1:1 al ritmo 2:2, posteriormente de cada una de las dos ramas se obtienen otras dos ramas, por lo que en la segunda bifurcación ya se cuenta con cuatro ramas, mientras que en nuestro trabajo la siguiente transición es del ritmo 2:2 al ritmo 2:1, en la cual seguimos observando sólo dos ramas. En la siguiente bifurcación de las cuatro ramas que se tenían se obtienen ocho ramas, es decir dos ramas por cada una de las anteriores, y en nuestras simulaciones la siguiente bifurcación es del ritmo 2:1 al ritmo 4:2, es decir, que en este caso sí se obtuvieron dos ramas por cada una de las anteriores. De esta forma pueden continuar las bifurcaciones de desdoblamiento de periodo hasta llegar a un número infinito de ellas, lo cual puede conducirnos al caos.

Sin embargo, en nuestras simulaciones la siguiente transición es del ritmo 4:2 al 4:1 en el cual se siguen observando cuatro ramas. Al continuar con las simulaciones se pasa del

ritmo 4:1 al 6:2, es decir, que en este caso sólo dos de las ramas del ritmo 4:1 se bifurca en otras dos ramas cada una para dar origen al ritmo 6:2.

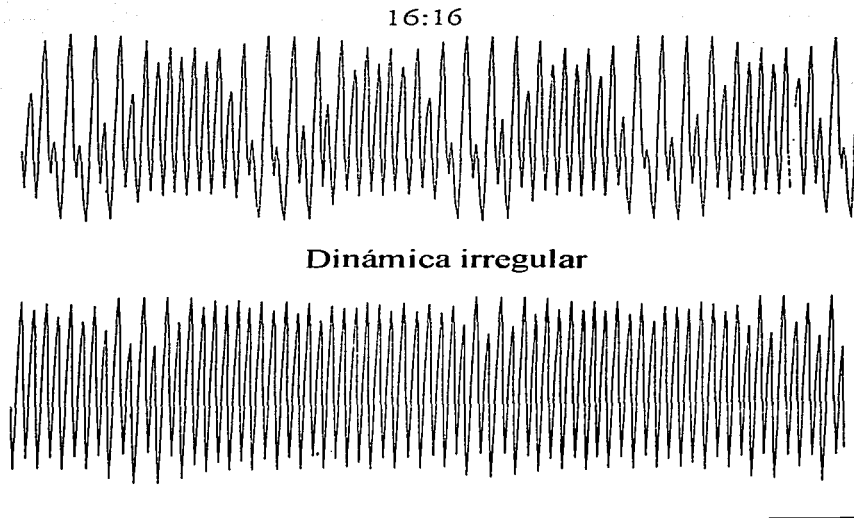


FIGURA IV.6. *Actividad periódica y no periódica de en una fibra de Purkinje canina. Con un periodo de estimulación de 120 ms se obtuvo un ritmo 16:16, mientras que para un periodo de estimulación de 118 ms se observó una dinámica irregular. La calibración vertical = 40 mV y la calibración horizontal = 1 s.*

La siguiente transición es del ritmo 6:2 al ritmo 6:1 en la cual se siguen observando sólo seis ramas. Posteriormente en nuestro diagrama de bifurcaciones se obtuvo el ritmo 8:2, es decir, que sólo dos de las ramas del ritmo 6:2 se bifurcaron en otra dos ramas cada una para dar origen al ritmo 8:2.

Siguiendo con esta secuencia el siguiente ritmo que se obtuvo fue el 8:1, es decir, en esta transición no hubo un aumento en el número de ramas. Al continuar observando la forma en que se fue desarrollando el diagrama de bifurcaciones para nuestro sistema, podemos ver que el ritmo que sigue al ritmo 8:1 es el ritmo 2:0, el cual rompe de cierta forma con el comportamiento hasta ese momento del diagrama de bifurcaciones, en el sentido de que al ir aumentando la concentración de potasio extracelular en la zona

isquémica el número de ramas que se obtenía en el diagrama de bifurcaciones iba aumentando, finalmente al aumentar nuevamente la concentración de potasio extracelular pasamos del ritmo 2:0 al ritmo 1:0 que fue el último ritmo que se observó. De esta forma queda descrita la forma en que se obtuvo el diagrama de bifurcaciones para nuestro modelo.

En un principio, al ir observando la forma que iba tomando el diagrama de bifurcaciones a medida que se iban realizando las simulaciones correspondientes, se pensó que podría tratarse de un desdoblamiento de periodo que iba a desembocar en caos.^{88,89} Sin embargo, no observamos tal comportamiento caótico en el sistema. Pero puede observarse que el sistema pasa bruscamente de un ritmo 8:1 a un ritmo 2:0, en donde no pudimos determinar si existen otros ritmos intermedios, quizá porque el intervalo de los parámetros en que existen es muy pequeño.

En trabajos experimentales de sistemas cardiacos, es muy raro encontrar reportes de bifurcaciones de desdoblamiento de periodo que vayan más allá de una segunda bifurcación consecutiva, en la cual se producen cuatro ciclos.⁸⁵

De esta forma, sólo una, dos o muy raramente tres bifurcaciones de desdoblamiento de periodo, consecutivas han sido descritas en sistemas cardiacos antes de que una dinámica irregular aparezca y, la razón por lo cual ocurre parece ser debido principalmente a dos causas:

1) El ruido presente en el experimento interfiere con las órbitas de doble periodo de alto orden, las cuales se presume deberían de existir en ausencia de ruido, lo cual origina un "gap de bifurcaciones".^{90,91} Este gap existe debido a las pequeñas diferencias entre las órbitas de alto orden que tendrían que tener lugar en sistemas libres de ruido.

2) Para algunos estados del sistema experimental obtenidos con ciertos valores de algunos parámetros resulta ser casi imposible mantener al sistema experimental lo suficientemente estable en estos estados durante tiempos largos para poder ser observados.⁹² Este efecto es más notorio en presencia de ruido.

De los dos puntos expuestos anteriormente podríamos suponer que en nuestras simulaciones, en la bifurcación del ritmo 8:1 al ritmo 2:0 podría existir un gap de bifurcaciones en el cual hay ritmos que son muy inestables y que al realizar las simulaciones no podemos observarlos.

Para terminar con las comparaciones experimentales haremos referencia a un experimento realizado por Bruce, Nearing y Richard L. Verrier.⁹³ El experimento se realizó con 12 perros a los cuales se les realizaron registros eléctricos en el epicardio y endocardio, en donde se provocó la aparición de una isquemia al pinzar una arteria coronaria.

Lo interesante de este experimento es que realizaron un diagrama de bifurcaciones tomando como variables el tiempo después de la oclusión de la arteria coronaria y el área bajo la onda T y la línea isoeléctrica de los registros. Los diagramas de bifurcación para cada perro se muestran en la figura IV.7.

Los valores positivos y negativos en las gráficas, indican áreas por arriba y por debajo de la línea isoelectrónica. El valor del área es dibujado con un punto negro cuando se tiene un ritmo 1:1. Durante una alternancia en la onda T, es decir, cuando se obtiene un ritmo 2:2, el primer pulso es dibujado en rojo y el segundo pulso es dibujado en amarillo. Para el ritmo 3:1, el primer pulso es dibujado en verde, el segundo pulso en turquesa, el tercer pulso en azul oscuro y el cuarto pulso en magenta. Para los ritmos en que se observa una periodicidad 4, el primer pulso se dibuja de color verde, el segundo pulso en turquesa, el tercer pulso en azul oscuro y el cuarto pulso en magenta. Durante los ritmos complejos cada pulso es representado con un cuadrado color naranja. La separación entre las líneas de distinto color nos indica la oscilación de la amplitud del pulso.

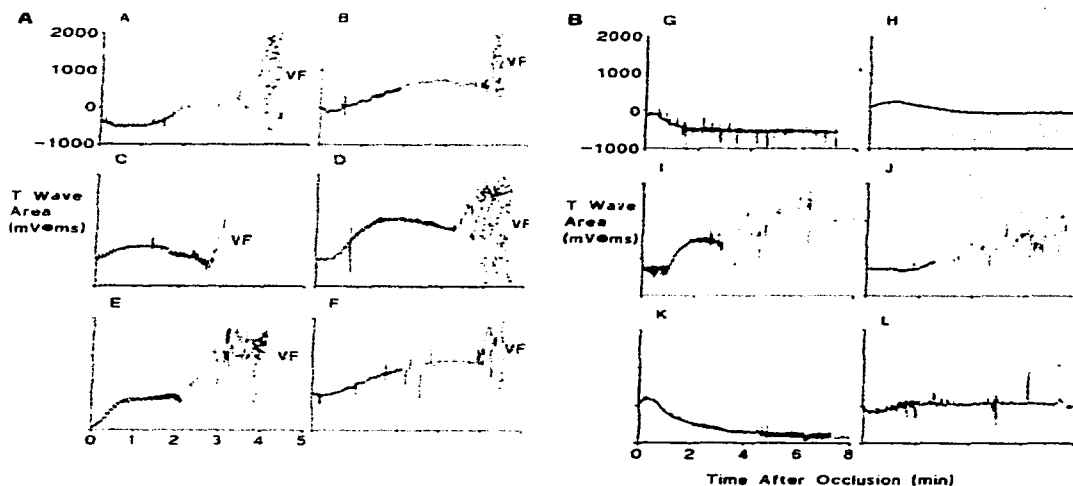


FIGURA IV.7. Diagramas de bifurcación obtenidos en el experimento realizado por Bruce, Nearing y Richard L. Verrier, en donde se hicieron registros eléctricos en el epicardio y endocardio de 12 perros. El parámetro que manejaron fue el área bajo la onda T y la línea isoelectrónica de los registros contra el tiempo de oclusión de la arteria coronaria. Gráfica original tomada del artículo.

En los paneles del A al F, se observa que el valor del área oscila entre dos estados, es decir, hay un ritmo 2:2, además de que estos 6 perros presentaron fibrilación ventricular (VF). En dos perros se observó un ritmo 3:1, es decir el área oscila entre tres valores, paneles B y F. Los ritmos con periodo 4 se observaron en 3 perros, paneles A, D y E. Los 5 perros de los paneles A, B, D, E y F presentaron ritmos complejos.

Los perros representados por los paneles del G al L, no presentaron fibrilación ventricular. Para estos perros se observó un ritmo 2:2 en los paneles G, I J y K y no se observaron ritmos complejos al aumentar el tiempo de oclusión. También se observó la ausencia de ritmo 2:2 en los paneles H y L.

Los diagramas de bifurcación presentados en este experimento se parecen mucho al diagrama de bifurcaciones obtenido en esta tesis. Los ritmos que se presentan, con excepción del ritmo 3:1, se obtienen en nuestra simulación, lo anterior puede ser debido a que la zona isquémica en nuestro trabajo es constante, mientras que en el experimento lo más probable es que varíe con el tiempo de oclusión de la arteria coronaria.

En nuestras simulaciones obtuvimos los ritmos 1:1, 2:2, 2:1, 4:2, 4:1, 6:2, 6:1, 8:2, 8:1, 2:0 y 1:0. Por lo cual, se puede afirmar que en nuestro trabajo se obtuvo toda esta gama de ritmos, debido a que se puede hacer un manejo y un control mucho más fino de algunos parámetros, en comparación con el que se realiza en los experimentos. En nuestro caso el parámetro que se manejó fue la concentración de potasio extracelular. Si recordamos los incrementos que se tenían que dar para pasar de un ritmo a otro eran muy pequeños, debido a ello tal vez al trabajar experimentalmente el tejido no sea capaz de distinguir entre concentraciones de potasio extracelular muy cercanas que teóricamente dan lugar a ritmos distintos.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

Los diagramas de bifurcaciones son una herramienta muy útil la cual nos da un panorama global de la forma en que los sistemas van a evolucionar al variar uno o varios de sus parámetros.

En este trabajo la construcción de un diagrama de bifurcaciones nos fue muy útil para entender la propagación de los potenciales de acción a través de una tira de músculo cardíaco en una dimensión con una zona isquémica en su parte central. El parámetro más importante considerado durante las simulaciones fue la concentración de potasio extracelular, la cual puede sufrir cambios importantes cuando tiene lugar una isquemia.

Es importante subrayar que los resultados obtenidos en este trabajo, es decir, la aparición de los distintos ritmos, han sido observados experimentalmente. Tal vez no en la misma secuencia en la que se obtuvieron con nuestras simulaciones, sin embargo, en ocasiones en un mismo prototipo de un experimento no es posible obtener la misma secuencia de aparición de los ritmos.

Aunque se han realizado un gran número de experimentos y simulaciones cuyo objetivo principal es entender la forma en que se propagan los pulsos eléctricos en el músculo cardíaco y a partir de ahí entender como se desarrollan los diferentes tipos de arritmias, aún no se tiene un panorama claro de ello. Algunos autores afirman que los diferentes cambios de ritmos de la propagación de los pulsos eléctricos tienen una secuencia que lleva a un comportamiento de tipo caótico, sin embargo, algunos otros creen que el comportamiento es al azar. Por ejemplo, durante una fibrilación ventricular hay quienes afirman que se puede observar un patrón caótico o fractal.

En este trabajo al observar los primeros resultados se pensó que el sistema iba a evolucionar siguiendo bifurcaciones de desdoblamiento de periodo, sin embargo no ocurrió. Lo anterior no implica que nuestros resultados sean incorrectos ya que como se mencionó en la discusión, experimentalmente sólo se han observado hasta dos bifurcaciones de desdoblamiento de periodo en los sistemas estudiados y, no se hace referencia si después se observa un comportamiento al azar, caótico o como el encontrado en este trabajo.

El diagrama de bifurcaciones nos dio una idea muy clara de cómo evolucionó nuestro sistema al ir variando la concentración de potasio extracelular, así como de la propagación de los pulsos a través de la zona isquémica. Por ejemplo, podemos distinguir claramente qué ritmo existe para una concentración de potasio extracelular y es mucho más fácil distinguir entre dos potenciales de acción, ya que en algunos casos no se puede distinguir a simple vista si la amplitud de los potenciales de acción son iguales o diferentes.

Este último problema lo resolvimos definiendo la función Integral de Voltaje (IV) la cual fue fundamental para construcción del diagrama.

También se ha observado que no sólo la amplitud de los potenciales de acción varía con el aumento de la concentración de potasio extracelular, sino también el tiempo de descanso del sistema entre estímulo y estímulo, el cual es un factor importante para la aparición de los distintos ritmos, como ha sido observado en trabajos teóricos y experimentales.

En el modelo hay muchos parámetros que pueden modificarse lo que puede provocar que el sistema entre en otra dinámica totalmente distinta, por ejemplo, en algunos sistemas es posible pasar de un ritmo 1:1 a un ritmo 2:2 o viceversa, cambiando la frecuencia de estimulación.

Otro parámetro que puede modificarse en el modelo es la longitud de la zona isquémica, la cual también puede cambiar el comportamiento del sistema. Este punto también es importante ya que al aparecer una isquemia no mantiene constante su tamaño sino que varia.

Finalmente, como la frecuencia de estimulación y el tamaño de la zona isquémica pueden variar, sólo hemos estudiado una parte del comportamiento del sistema. Por lo cual, podemos pensar que talvez en nuestro diagrama de bifurcaciones no encontramos un comportamiento caótico, debido a que en la región que hemos explorado no se encuentran las condiciones necesarias para que ésto ocurra. Lo que nos sugiere que el siguiente paso en este trabajo, es hacer un estudio del sistema variando la longitud de la zona isquémica y posteriormente variar la frecuencia de estimulación. Una vez realizado lo anterior y teniendo una idea clara del comportamiento del sistema unidimensional pasaríamos al estudio de un sistema en dos dimensiones.

APÉNDICE

A) FIJACIÓN DE VOLTAJE

En muchos casos resulta necesario y práctico medir directamente la corriente que fluye a través de la membrana. La corriente transmembranal se debe al flujo de iones a través de vías independientes y selectivas que en la figura II.1 del capítulo II, se representaron como baterías conectadas en serie con resistencias. Por esta razón, la corriente transmembranal puede expresarse como

$$I_m = I_c + I_i + I_L \quad (1)$$

I_c es la corriente capacitiva, I_i es la suma de las corrientes iónicas que atraviesan la membrana e I_L es la corriente de fuga, entonces

$$I_m = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_{Cl} + I_L \quad (2)$$

Para medir la corriente se usa la técnica conocida como fijación de voltaje, que consiste en mantener el voltaje transmembranal a un voltaje fijo y registrar la corriente. Si el voltaje es constante a lo largo del tiempo, la corriente capacitiva se anula ($dV/dt = 0$) y solamente se expresan las corrientes iónicas y la corriente de fuga. El voltaje se fija mediante un circuito de retroalimentación que inyecta a la célula una cantidad de corriente de igual magnitud pero polaridad opuesta a la que fluye a través de la membrana. De esta forma, el voltaje se mantiene fijo a lo largo del tiempo.

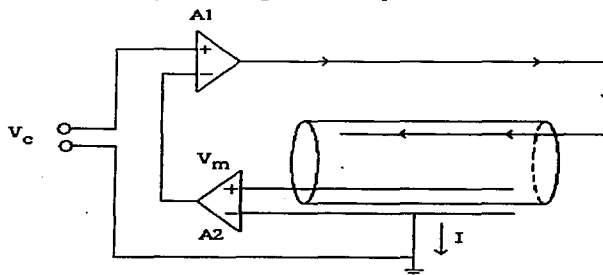


FIGURA 1A. Técnica de fijación de voltaje en el axón gigante de calamar. Un electrodo axial es usado para inyectar corriente (I) y el otro para registrar el voltaje. El voltaje de membrana (V_m) es registrado en el amplificador A2, y es comparado con el voltaje comando (V_c). El amplificador A1 envía una corriente para compensar las diferencias entre V_m y V_c . Las flechas indican la dirección de la corriente.

Es importante resaltar que, al aplicar escalones de voltaje, el cambio debe lograrse lo más rápido posible para evitar las corrientes capacitivas durante los transitorios. Esto es en ocasiones prácticamente imposible desde el punto de vista experimental, en particular cuando se registra de células de superficies y por lo tanto capacitancias grandes. Si el cambio de voltaje no es suficientemente rápido, durante el transitorio se genera una corriente capacitiva que enmascara algunos componentes de las corrientes iónicas. Existen varias configuraciones electrónicas para la fijación de voltaje, cada una diseñada para células de diferentes tamaños o características geométricas. Por ejemplo, en estructuras celulares no isopotenciales, como el axón gigante de calamar, la fuga de corrientes a lo largo de la membrana da origen a complicaciones debidas al gradiente de voltaje que se genera a partir del sitio de inyección de la corriente. En este caso el problema fue resuelto insertando un alambre axial en el interior del axón, de manera que el voltaje en todo lo largo de la fibra es constante y ésta se comporta como si fuera isopotencial. La figura 1A muestra el arreglo experimental usado para experimentos de fijación de voltaje en el axón gigante de calamar.

B) FIJACIÓN DE MICROÁREAS (PATCH CLAMP)

Las principales evidencias de que un canal podía abrirse y cerrarse de manera escalonada surgieron de experimentos en los que se incorporó el antibiótico actinomicina a bicapas lipídicas artificiales. Al registrar la corriente a través de esta bicapa artificial se registraron fluctuaciones escalonadas en la corriente. Cada salto escalonado correspondía teóricamente a la apertura o cierre de un poro.

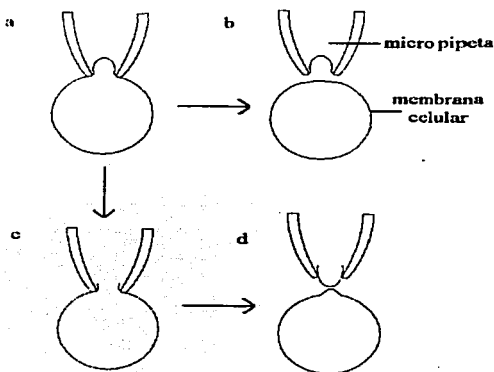


FIGURA 2A. Distintas técnicas de patch clamp. a) Registro de una microárea que permanece unida a la membrana. b) registro de la superficie membranar completa. c) y d) registros de microáreas de membrana aisladas de la célula.

Los métodos existentes dificultaban poder registrar la corriente directamente a través de un solo canal en la membrana celular, debido a que los registros de corrientes con microelectrodos sólo se podían realizar en células grandes que tienen una gran cantidad de canales abriéndose y cerrándose en todo momento, por lo que la resistencia membranal es baja y se genera una gran cantidad de ruido eléctrico de fondo.

En la búsqueda de alternativas para reducir el ruido de los registros y poder medir la corriente a través de un único canal, se logró aislar eléctricamente los fragmentos de la membrana, contenidos en el lumen de una pipeta de diámetro cercano a 1 μm . De ese modo, es posible encontrar uno o muy pocos canales y por lo tanto resistencias teóricamente muy grandes, con lo cual el ruido de fondo no interfería en la medición de la corriente.

El procedimiento original consistió en llenar pipetas con solución salina extracelular adicionada con bajas concentraciones de acetilcolina o algunos de sus antagonistas. Al poner en contacto la punta de una pipeta con la membrana celular y hacer presión sobre ella, se forma un sello eléctrico entre la membrana y la pipeta. Si como segundo paso se aplica succión, la resistencia del sello alcanza varios gigaohms.. De este modo se aísla eléctricamente el fragmento membranal y se reduce el ruido. Utilizando fijación de voltaje fue posible registrar corrientes escalonadas atribuibles a la apertura y cierre de canales iónicos activados por acetilcolina.

A esta técnica se le conoció en inglés como *patch clamp* y su desarrollo tuvo ventajas adicionales e insospechadas, por ejemplo, ahora es posible registrar canales iónicos de distintos tipos y con distintas selectividades iónicas. Además, mediante ligeras modificaciones es posible registrar los canales tanto de la cara extracelular como intracelular de la membrana. Células de apenas 10 μm de diámetro, que eran dañadas por los microelectrodos convencionales, ahora se registran rutinariamente.

REFERENCIAS:

1. Geneser, F. *Histología. Segunda edición. Edit. Panamericana, 1989.*
2. Cormack, D.H. *Histología de HAM. Novena edición. Edit. Harla, México 1998.*
3. Patton, Fuchs, Hille, Scher and Steir. *Text book of Physiology. Circulation, Respiration, Body Fluids, Metabolism and Endocrinology. Vol. II, 21st Edition. Edit. W.B. Saunders, 1989.*
4. McClintic, J.R. *Basic Anatomy and Physiology of the Human Body. Second edition. Edit. John Wiley and sons, 1980.*
5. Berne, R. and Levy, M. *Physiology. Edit. Mosby Year Book, St Louis.*
6. Braunwald, E. *Tratado de Cardiología, Vol. II. Edit. Interamericana, México, 1987.*
7. Patton, Fuchs, Hille, Scher and Steir. *Text book of Physiology. Circulation, Respiration, Body Fluids, Metabolism and Endocrinology. Vol. I, 21st Edition. Edit. W.B. Saunders, 1989.*
8. Resnick, R., Halliday, D. *Física, Vol. 2. Octava edición. Edit. Compañía Editorial Continental. 1978.*
9. Purcell, E. M. *Electricity and Magnetism, Berkeley Physics Course Vol. 2. Edit. McGraw-Hill Book Company, New York, 1970.*
10. Reitz, J. R. *Fundamentos de la Teoría Electromagnética. Edit. Hispano-Americana. 1972.*
11. Hobbie, R. K. *Intermediate Physics for Medicine and Biology. Third edition. Edit. Springer, 1997.*
12. Kandel, E. R., Schwartz, J. H. and Jessell, T. M. *Principios de Neurociencia. Cuarta edición. Edit. McGraw-Hill, 2001.*
13. Randall D., Burggren W. and French K. *Fisiología Animal, Mecanismos y Adaptaciones. Cuarta edición. Edit. McGraw-Hill, 1998.*
14. Mazumdar J. *An introduction to Mathematical Physiology and Biology. Second edition. Edit. Cambridge University Press, 1999.*
15. Cota G. *Canales para Iones en las Membranas Neuronales. Ciencias, 5:10-22.*
16. Wallick, E. T. *Biochemical mechanism of the sodium pump. Annu. Rev. Physiol. 41:397, 1979.*

17. Sinovas A. y Cinca J. Isquemia miocárdica y arritmias ventriculares en modelos experimentales: mecanismos desencadenantes. *Rev. Esp. Cardiol.* **52**: 851-859, 1999.
18. Mayer, A. G. Rhythmical pulsation in Scyphomedusae. *Carnegie Inst. Wash. Publ.* #47, 1906.
19. Mines, G. R. On dynamic equilibrium in the heart. *J. Physiol. (Lond.)* **46**:350-383, 1913.
20. Mines, G. R. On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans. Roy. Soc. Can.* **8**: 43-52, 1914.
21. Garrey, W. E. The nature of fibrillary contraction of the heart. Its relation to tissue mass and form. *Am. J. Physiol.* **33**: 397-408, 1914.
22. Garrey, W. E. Auricular fibrillation. *Physiol. Rev.* **4**: 215-250, 1924.
23. Downar, E., Janse, M. J. and Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation* **56**: 217-224, 1977.
24. Janse, M. J. and Kleber A. G. Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia. *Cir. Res.* **49**:1069-1081, 1981.
25. Janse, M. J., F. J. L. van Capelle, H. Morsink, A. G. Kleber, F. Wilms-Schopman, R. Cardinal, C. Naumann D'Alnoncourt, and D. Durrer. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ. Res.* **47**: 151-165, 1980.
26. Pogwizd, S. M. and P. B. Corr. Reentrant and nonreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: Results using three-dimensional mapping. *Circ. Res.* **61**: 352-371, 1987.
27. Pogwizd, S. M. and P. B. Corr. Mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia. *Circ. Res.* **66**: 672-695, 1990.
28. Hodgkin A. L. and Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* Vol. 177, pp. 500-544, 1952.
29. Noble, D. (1962) A modification of the Hodgkin-Huxley equation applicable to the Purkinje fibre action and pacemaker potential. *J. Physiol.* **160**, 317.
30. Earm, Y. E. and Noble, D. (1990) A model of the single atrial cell: Between calcium current and calcium release. *Proc. Roy. Soc.* **240**, 83.

31. Noble D., DiFrancesco D. Denyer J. C. (1989) Ionic mechanisms in normal and abnormal cardiac pacemaker activity. In *Cellular and Neuronal Oscillators*, p. 59 (ed. J. W. Jacklet), Dekker, New York.
32. Wilders, R. Jongsma, H. and van Ginneken, A. C. G. (1991) Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node: A comparison of mathematical models. *Biophys. J.* **60**, 1202.
33. Noble, D., Noble, S. J. Bett, G. C. L., Earm, Y. E., Ho, W. K. and So, I. S. (1991) The role of sodium-calcium exchange during cardiac action potential. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **639**, 334.
34. Luo, C. H. and Rudy, Y., A model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization, and their interaction, *Circ Res.*, vol. 68, pp. 1501-1526, 1991.
35. Plonsey, R. and Barr, R. C. (1995) Electric field stimulation of excitable tissue. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **42**, 329.
36. Trayanova, N. (1995a) Discrete versus syncytial tissue behavior in a model of cardiac stimulation. I: Mathematical formulation. *IEEE trans. Biomed. Eng.* **42**, 1129.
37. Troyanova, N. (1995b) Discrete versus syncytial tissue behavior in a model of cardiac stimulation. II: Results of stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **42**, 1141.
38. Cabo, C. and Barr, R. C. (1992) Propagation model using the DiFrancesco-Noble equations- Comparison to reported experimental results. *Med. Biol. Eng. Comput.* **30**, 292.
39. Winslow, R. L., Kimball, A. L., Varghese, A. and Noble, D. (1993) Simulating cardiac sinus and atrial network dynamics on the connection machine. *Physica* **D64**, 281.
40. Cai, D., Winslow, R. L. and Noble, D. (1994) Effects of gap junction conductance on dynamics of sinoatrial node cells: Two-cell and large-scale network models. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **41**, 217.
41. Weidemann, S. The electrical constants of Purkinje fibres. *J. Physiol.*, **118**: 348-360, 1952.
42. McAllister R. E., Noble, D., and Tsien, R. W: Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.*, **251**: 1-59, 1975.
43. DiFrancesco, D. and Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ion pumps and concentration changes. *Phil. Trans. R. Soc. B*, **307**: 353-398, 1985.
44. Beeler, G. W. and Reuter, H., Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers, *J Physiol (Lond)*, vol. 268, pp. 177-210, 1977.

45. Winslow R. L., Kimball A., Varghese T., Adlakha C. and Noble D. Generation and propagation of ectopic beats induced by Na-K pump inhibition in atrial network models. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, **254**(1339): 55-61, 1993.
46. Sharp G. H. and Joyner. Simulated propagation of cardiac action potencial. *Biophys. J.*, **31**: 403-424, 1980.
47. Fitz-Hugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophysical J.* 1, pp. 445-466, 1961.
48. Nagumo J.S., Arimoto S. and Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE.*, **50**: 2061-2071, 1962.
49. Rinzel J. and Keller J. B. Travelling wave solutions of a nerve conduction equation. *Biofis. J.*, **13**: 1313-1337, 1973.
50. Pertsov A. M., Ermakova E. A. and Panfilov A. V. Rotating spiral waves in a modified Fitz-Hugh-Nagumo model. *Physica D*, **14**: 117-124, 1984.
51. Courtemanche M., Skaggs and Winfree A. T. Stable three- dimensional action potencial circulation in the Fitz-Hugh –Nagumo model. *Physica D*, **41**: 173-183, 1990.
52. Winfree A. T. Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist approach to the theory of excitable media. *Chaos*, **1** (3): 303-334, 1991.
53. Ebihara L., Johnson E.A.: Fast sodium current in cardiac muscle: A quantitative description. *Biophys. (Lond)* 1977;**268**: 177-210.
54. Ebihara L. Shigeto N., Lberman M. Johnson E.A.: The initial inward current in spherical cluster of chick embryonic heart cells. *J Gen. Physiol.* 1980; **75**: 437-456.
55. Matsuura H., Ehara T., Imoto Y.: Análisis of the delayed outward current in single ventricular cells of the guinea pig. *Pfluger Arch* 1987; **410**: 596-603.
56. Delmar M., Glass L., Micheal D.C., Jalife J: Ionic basis and analytical solution of the Wenckebach phenomenon in guinea pig ventricular myocytes. *Circ. Res.* 1989; **65**: 775-778.
57. Sakmann B. Trube G.: Conductance properties of single inwardly rectifying potassium channel in ventricular cells from guinea-pig heart. *J. Physiol. (Lond)* 1984;**347**: 641-657.
58. Sakmann B. Trube G.: Voltage-dependent inactivation of inward-rectifying single-channel currents in the guinea-pig heart cell membrane. *J. Physiol. (Lond)* 1984;**347**: 659-683.

59. Kurachi Y.: Voltage-dependent activation of the inward-rectifier potassium channel in the ventricular cell membrane of the guinea-pig heart. *J. Physiol. (Lond)* 1985; **366**: 365-385.
60. Hume J. R. Uehara A.: Ionic basis of the different action potential configurations of single guinea-pig atrial and ventricular myocytes. *J. Physiol. (Lond)* 1985; **368**: 525-544.
61. Isenberg G.: Cardiac Purkinje fibers: Cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents. *Pflugers Arch.* 1976; **365**: 99-106.
62. Shah A. K., Cohen I. S., Datyner N. B.: Background K^+ current in isolated canine cardiac Purkinje myocytes. *Biophys. J.* 1987; **52**: 519-525.
63. Arce H., López A. and Guevara M. R. Triggered alternans in ionic model of ischemic cardiac ventricular muscle. *Chaos*; 2002; **12**: 807-818.
64. Opie, L. H., Owen, P., Thomas, M., and Samson, R.: Coronary sinus lactate measurements in assessment of myocardial ischemia: Comparison with changes in lactate/pyruvate and beta-hydroxybutyrate/aceto-acetate ratios and with release of hydrogen, phosphate and potassium ions from the heart. *Am J. Cardiol.* **32**: 295, 1973.
65. Nayler, W. G., Stone, J., Carson, V., and Chipperfield, D: Effect of ischemia on cardiac contractility and calcium exchangeability. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2**: 125, 1971.
66. Leaf, A.: Maintenance of concentration gradients and regulation of cell volume. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **72**: 396, 1959.
67. Johnson, E. A.: First electrocardiographic sign of myocardial ischemia: An electrophysiological conjecture. *Circulation* **53** (Suppl. 1): 82, 1976.
68. Holland, R. P., and Brooks, H.: The QRS complex during myocardial ischemia: An experimental analysis in the porcine heart. *J Clin. Invest.* **57**: 541, 1976.
69. Panfilov, A. V. and Holden A. V. *Computational Biology of the Heart. Ed. John Wiley and Sons, 1997.*
70. Rush S. , Larsen H.: A particular algorithm for solving dynamic membrane equations. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1978; **25**: 389-392.
71. Victorri B., Vinet A., Roberge F.A., Drouhard J.P: Numerical integration in the reconstruction of cardiac action potentials using Hodgkin-Huxley-type models. *Comput. Biomed. Res.* 1985; **18**: 10-23.
72. Moore J.W., Ramon F.: On numerical integration on the Hodgkin and Huxley equations for a membrane action potential. *J. Theor. Biol.* 1974; **45**: 249-273.

73. Dautray Robert, Jacques-Louis Lions. *Mathematical Analysis and Numerical Methods for Science and Technology*. Vol. 1. Ed. Springer-Verlag.
74. Xu, A. and Guevara Michael, M. R.: Two forms of spiral-wave reentry in an ionic model of ischemic ventricular myocardium. *Chaos* 1998: vol. 1, number1.
75. Arce H., Xu A., González H. and Guevara M. R.: Alternans and higher-order rhythms in an ionic model of sheet of ischemic ventricular muscle. *Chaos* 10: 411-426 (2000).
76. Rush, S. and H. Larsen. A practical algorithm for solving dynamic membrane equations. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 25: 389-392, 1978.
77. Boucher L. and Drouhard J. P., Analyse par simulation des effets de la discrétisation sur le potentiel d'action ventriculaire propagué. Institut de Génie Biomédical, Université de Montréal, Montréal. Technical Report, 1983.
78. Wu J. and Zipes D. P., Effects of spatial segmentation in the continuous model of excitation in cardiac muscle, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10: 965-972 (1999).
79. Hoffman, B. F. and Suckling, E. E. (1954). Effect of heart rate on cardiac membrane potentials and the unipolar electrogram. *Am. J. Physiol.* 179: 123-130.
80. Boyett, M. R. and Jewell, B. R. (1978) A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle. *J. Physiol. Lond.* 285: 359-380.
81. Guevara, M. R., Ward, G. Shrier, A. and Glass, L. (1984). Electrical alternans and period doubling bifurcations. In: *Computers in Cardiology 1984*. pp. 167-170. Silver Spring: IEEE Computer Society.
82. Guevara, M. R., Shrier, A. (1990). Rhythms produced by high-amplitude periodic stimulation of spontaneously beating aggregates of embryonic chick ventricular myocytes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 591: 11-22.
83. Guevara, M. R., Alonso, F., Jeandupeux, D. and Van Ginneken, A. C. G. (1989). Alternans in isolated ventricular myocytes. In: *Cell to Cell Signalling: From Experiments to Theoretical Models* (Goldbeter, A., ed) pp.551-563. London: Academic Press.
84. Guevara, M. R., G. Shrier, A. and Glass, L. (1990). Chaotic and complex cardiac rhythms. In *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Biventricular* (Zipes, D. P. and Jalife, J. eds.) Philadelphia: Saunders, in press.
85. Hescherler, J. and Speicher, R. (1989). Regular and chaotic behavior of cardiac cells stimulated at frequencies between 2 and 20 Hz. *Eur. Biophys. J.* 17: 273-280.
86. Chialvo D. R. and Jalife J. Non-linear dynamics of cardiac excitation and impulse propagation. *Nature (London)* 330: 749-752 (1987).

87. Gilmour Jr. R. F., Otani N. F. and Watanabe, M. A. Memory and complex dynamics in cardiac Purkinje fibers. *Am. J. Physiol.* 272, H1826-H1832 (1997).
88. Bergé P., Pomeau Y., Vidal C. *L'Ordre dans le Chaos*. Hermann, Paris, 1984.
89. Denton T. A., et al. *Am. Heart J.* 120 : 1419-1440, 1990.
90. Crutchfield J. P., Huberman B. A. *Phys. Lett. A.* 77: 407-410, 1980.
91. Glass L., Graves C., Petrillo G. A., Mackey M. C. J. *Theor. Biol.* 86: 455-875, 1980.
92. Lorenz E. N. *Ann. NY Acad. Sci.* 357: 288-291, 1980.
93. Nearing B. D. and Verrier R. L. Progressive increases in complex of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation Research*. October 18: 727-732 (2002).
94. Wei D. Whole-heart modeling: Progress, principles and applications. *Prog. Biophys. Biol.* Vol. 67, No. 1, pp. 17-66, 1997.
95. Wei. D., Harasawa E., Okazaki O., Harumi K. and Musha T. (1992a) Computer simulation of cardiac arrhythmias by incorporating phase response curve to a three-dimensional heart model. In *Computers in Cardiology*, p. 327. IEEE Computer Society, Los Alanitos.
96. Lu W. and Xia L. Computer Simulation of epicardial potentials using a heart-torso model with realistic geometry. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 43: 211, 1996.
97. Shibasaki T. Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cell of the rabbit heart. *J. Physiol. (Lond.)* 387: 227-250, 1987.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN