



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

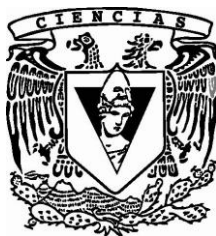
**MODELOS MATEMÁTICOS DE CONDUCCIÓN
CARDIACA, UN ENFOQUE COMPARATIVO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MATEMÁTICA**

P R E S E N T A:

ALEXANDRA GUZMÁN VELÁZQUEZ



DIRECTOR DE TESIS:

**DR. FAUSTINO SÁNCHEZ GARDUÑO
2011**



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.

Hoja de Datos del Jurado

1. Datos del alumno

Guzmán
Velázquez
Alexandra
56 43 42 12
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Matemáticas
097581873

2. Datos del tutor

Dr.
Faustino
Sánchez
Garduño

3. Datos del Sinodal 1

Dra.
Gertrudis Hortensia
González
Gómez

4. Datos del Sinodal 2

Dra.
María de Lourdes
Esteva
Peralta

5. Datos del Sinodal 3

Dr.
Pedro Eduardo
Miramontes
Vidal

6. Datos del Sinodal 4

Dra.
Catherine
García
Reimbert

7. Datos del trabajo escrito

Modelos matemáticos de conducción cardiaca, un enfoque comparativo
325 p
2011

Índice general

Introducción	1
1. El sistema circulatorio y el corazón	9
1.1. Introducción	9
1.2. Breves notas históricas	10
1.2.1. Andreas Vesalius	13
1.2.2. Leonardo da Vinci	13
1.2.3. William Harvey	14
1.3. Los distintos sistemas circulatorios	15
1.3.1. Los más simples	15
1.3.2. El sistema circulatorio abierto	17
1.3.3. El sistema circulatorio cerrado	18
1.4. Los sistemas circulatorios de los vertebrados	19
1.4.1. Sistema cardiovascular	23
1.5. Anatomía del corazón	24
1.5.1. Cavidades del corazón	24
1.5.2. Estructura y función de las válvulas	27
1.5.3. Vasos sanguíneos coronarios	29
1.5.4. Tejido muscular cardiaco	31
1.6. Fisiología del corazón	37
1.6.1. Actividad eléctrica	37
1.6.2. Contracción muscular	51
1.6.3. Arritmias cardiacas	55
2. Sobre la modelación matemática cardiaca	61
2.1. Introducción	61
2.2. Tipos de modelos cardiacos	63
2.3. Una mirada a los discretos	63
2.3.1. Las curvas de restitución	64
2.3.2. Series de tiempo	66
2.3.3. Autómatas celulares, discretos en tiempo y en espacio	66

2.4.	Modelos continuos	67
2.4.1.	van der Pol y van der Mark	68
2.4.2.	Modelos tipo Hodgkin-Huxley	70
2.4.3.	Modelos espacio-temporal	72
3.	Modelos en células de Purkinje	87
3.1.	Introducción	87
3.2.	Las primeras piedras: el modelo de Noble	89
3.2.1.	Ecuaciones del modelo de Noble	92
3.2.2.	Resultados reportados por Noble	96
3.2.3.	Simulaciones numéricas	96
3.2.4.	Comentarios	104
3.3.	El modelo MNT	106
3.3.1.	Las ecuaciones del modelo MNT	107
3.3.2.	Descripción de las corrientes iónicas	110
3.3.3.	Simulaciones numéricas	113
3.3.4.	Comentarios comparativos	118
3.4.	El modelo de DiFrancesco-Noble	120
3.4.1.	Ecuaciones que constituyen el modelo	121
3.4.2.	Descripción de las corrientes iónicas	129
3.4.3.	Simulaciones numéricas	136
3.4.4.	Comentarios comparativos	142
4.	Modelos en células miocárdiales	143
4.1.	Introducción	143
4.2.	Modelo de Beeler-Reuter (B-R)	145
4.2.1.	Ecuaciones del modelo B-R	147
4.2.2.	Descripción de las corrientes iónicas	148
4.2.3.	Simulaciones numéricas del modelo B-R	150
4.2.4.	Comentarios	157
4.3.	Modelo de Luo-Rudy I (LR-I)	159
4.3.1.	Ecuaciones del modelo LR-I	160
4.3.2.	Simulaciones numéricas del modelo LR-I	163
4.3.3.	Comentarios comparativos	168
4.4.	Modelo de Luo y Rudy II (LRd)	169
4.4.1.	Ecuaciones del modelo LRd	175
4.4.2.	Descripción de las corrientes iónicas transmembranales para condiciones fisiológicas normales	186
4.4.3.	Descripción de las corrientes iónicas transmembranales para condiciones patológicas	189
4.4.4.	Flujos transitorios de calcio en el interior de la célula	191

4.4.5.	Simulaciones numéricas	192
4.4.6.	Comentarios comparativos	198
4.5.	Modelo de Courtermanche	199
4.5.1.	Las ecuaciones	202
4.5.2.	Descripción de las corrientes iónicas	212
4.5.3.	Simulaciones numéricas	215
4.5.4.	Comentarios	216
5.	Modelos en células de los nodos	225
5.1.	Introducción	225
5.2.	Modelo YNI	227
5.2.1.	Ecuaciones del modelo YNI	227
5.2.2.	Descripción de las corrientes iónicas	229
5.2.3.	Simulaciones numéricas	231
5.2.4.	Conclusiones	239
5.3.	Modelo Noble-Noble	240
5.3.1.	Descripción de las corrientes y de las concentraciones iónicas	240
5.3.2.	Simulaciones numéricas	244
5.3.3.	Comentarios comparativos	253
5.4.	Modelo de Zhang <i>et al</i>	254
5.4.1.	Las ecuaciones	254
5.4.2.	Descripción de las corrientes iónicas	262
5.4.3.	Simulaciones numéricas	263
5.4.4.	Comentarios	267
5.5.	Modelo para las células A-V	270
5.5.1.	Comentarios	276
	Conclusiones	279
A.	Un modelo matemático de conducción nerviosa	291
A.1.	Introducción	291
A.2.	El modelo de Hodgkin y Huxley (H-H)	291
A.2.1.	Ecuaciones del modelo H-H	293
A.2.2.	Resultados	296
A.2.3.	Ecuación de Nernst	297
A.2.4.	Ecuación de la corriente Goldman-Hodgkin-Katz	298
B.	Programas y rutinas	299
B.1.	Matlab	299
B.2.	PCEnv	300

B.3. CESE 300

Introducción

El cambio en los patrones alimenticios, la vida sedentaria y el estrés al que estamos sometidos los habitantes de las grandes ciudades, han hecho que las enfermedades cardíacas se hayan convertido en una fuente importante de muertes en nuestros tiempos. Según un informe de la Secretaría de Salud de México, del 100 % de las muertes ocurridas en nuestro país durante 2004, el 14 % se debió a enfermedades cardíacas.

El corazón palpita desde antes de nacer y lo hace sin interrupciones, hasta nuestra muerte. En condiciones normales, el corazón realiza aproximadamente 60 palpitaciones por minuto lo que significa que palpita 3×10^9 veces en 70 años. Además, el corazón es un órgano muy robusto pues es capaz de responder y adaptarse a los más variados requerimientos de nuestro cuerpo: emociones, sustos, ejercicio físico, trabajos pesados, sueño, etc. Este vital órgano, se encarga de bombear la sangre a todo nuestro cuerpo.

La sangre circula por dos circuitos: uno que conduce sangre oxigenada y otro que conduce sangre que contiene impurezas (toxinas y materiales de desecho). En efecto, lleva la sangre contenida en el ventrículo derecho a los pulmones —que es donde se oxigena— de éstos, de nuevo al corazón, al ventrículo izquierdo y de ahí hacia la cabeza, las extremidades superiores e inferiores —donde descarga oxígeno y carga desechos— para regresar otra vez al corazón. El corazón bombea aproximadamente 2×10^8 litros de sangre durante una vida media de 70 años.

La frase: “el corazón es la bomba de sangre del cuerpo” —de enunciado tan simple— es la manifestación mecano-hidráulica de varios y complejos procesos electroquímicos que tienen lugar a nivel microscópico, precisamente en las partes que forman al corazón. Desentrañarlos, además de haber tomado muchos años, ha sido labor de muchos estudiosos.

Desde el punto de vista anatómico, el corazón consta de cuatro cámaras: dos aurículas (derecha e izquierda) y dos ventrículos (derecho e izquierdo), siendo el miocardio el músculo que las contiene. La sangre se acumula en las aurículas las cuales, al contraerse, la pasan a los ventrículos de donde, también por contracción, es bombeada, tanto a los pulmones como al resto

del cuerpo.

La unidad funcional del corazón, es la célula cardiaca cuya membrana —al igual ocurre en las todas las células— es *permeable* al paso de diferentes iones. Aunque hay de otros, el interior es rico en iones de potasio (K) y el exterior lo es en iones de sodio (Na) y calcio (Ca).

El desbalance de iones (entre el interior y el exterior) a través de la membrana, genera una diferencia de potencial, llamado *potencial de membrana*, que en estas células, oscila entre los -60 y -90 mV . A la inversión de este potencial de reposo a partir de un estímulo adecuado, que alcance valores mayores que cierto umbral y que regrese siempre al mismo valor del *potencial de membrana*, es llamado *potencial de acción*. En el corazón, el conjunto de células encargadas de generar las señales eléctricas rítmicas (de 60 a 90 por minuto) son las que conforman al nodo seno-auricular (SA), ubicadas en la parte superior de la aurícula derecha. Este es el *marcapasos natural* del corazón y es debido a estas células que el órgano consta de automaticidad y ritmicidad.

Excepto las células que componen los nodos seno-auricular y aurículo-ventricular, todas las células cardiacas son contráctiles, conductoras y *excitables*. Aunque las células nodales se denominan autoexcitables debido a su propiedad de automaticidad.

La conducción de los impulsos eléctricos se propaga entonces del nodo SA, hacia las demás células que lo forman y lo hace exactamente en el siguiente orden:

- Primeramente a las aurículas, donde viajan a una velocidad de 1 a 2 m/s ,
- Una vez que todas las células de las aurículas, el potencial de acción se dirige hacia el nodo aurículo-ventricular (AV), aquí viaja a 0.05 m/s . El principal papel de las células del nodo AV, es crear una pausa entre la contracción de las aurículas y la de los ventrículos para que el llenado de los ventrículos sea óptimo,
- Ya en los ventrículos, las señales eléctricas pasan por el haz de His y se dirigen hacia las fibras de Purkinje donde viajan a una velocidad de 1.5 a 3.5 m/s ,
- Finalmente, los potenciales de acción llegan a los ventrículos donde se propagan a una velocidad de 0.4 m/s .

Tanto por su duración, como por su geometría, el potencial de acción de cada grupo celular es diferente y, en cada una de las etapas de aquí, se

dan flujos iónicos, también distintos. Por ende, cada modelo, dependiendo de la localización de la célula, tendrá variantes importantes no sólo en su base iónica, sino en la forma de realizar los experimentos en cada célula cardiaca o en un conjunto de ellas.

Hay varias líneas de pensamiento en la modelación matemática¹ de la conducción cardiaca y estos esfuerzos datan de varias décadas. Sin embargo, debemos decir que la deducción del modelo de Hodgkin y Huxley (H-H) para la descripción de la conducción nerviosa a través del axón neuronal, realizada en la primera mitad de la década de los cincuenta del siglo pasado y sus posteriores simplificaciones, abrieron —también— toda una línea de desarrollo en la modelación matemática de la propagación de impulsos cardiacos. De hecho, estos autores previeron:

Las similitudes en los efectos de cambio de las concentraciones de sodio y potasio en los potenciales en reposo y de acción de muchas células excitables, indica que el mecanismo básico de conducción puede ser el mismo implicado en nuestras ecuaciones. Pero las grandes diferencias en la forma de los potenciales de acción muestran que, aun si se pueden aplicar las mismas ecuaciones a otros casos, muchos de los parámetros tendrán valores diferentes.

Toda vez que la analogía básica de ver al proceso de conducción de pulsos eléctricos en neuronas, como “equivalente” —en cuanto la fenomenología física se refiere— a un circuito eléctrico, permitió, con las salvedades expresadas en la cita anterior, la deducción de varios modelos matemáticos de conducción cardiaca, precisamente siguiendo la línea iniciada por Hodgkin y Huxley. La evolución de estos modelos, ilustra diáfaramente el proceso de modelación matemática. En efecto, en la medida que los avances tecnológicos permitieron la realización de experimentos más finos, fue posible el descubrimiento de más corrientes iónicas involucradas en los distintos procesos de conducción cardiaca y, consecuentemente, fue necesaria la reformulación de los modelos matemáticos correspondientes. Ahora bien, aunque formalmente las leyes físicas subyacentes son las mismas, de acuerdo con lo expresado por Hodgkin y Huxley, la forma explícita de los modelos matemáticos difiere, tanto por la cantidad y tipo de corrientes iónicas, los elementos celulares que

¹Son varios los enfoques matemáticos para estudiar la dinámica cardiaca, uno de ellos es el discreto y en éste destacan los autómatas celulares y las ecuaciones en diferencias no lineales (curvas de restitución eléctricas y mapeos del círculo en el círculo). Mientras que en los modelos continuos espacio-temporales se utilizan herramientas como las ecuaciones diferenciales parciales, la geometría diferencial y la topología.

se consideren, como dependiendo del tipo específico de células cardiacas de que trate. Como el lector tendrá oportunidad de convencerse, los modelos propuestos para la descripción del potencial de acción en células que forman las fibras de Purkinje, difieren de los correspondientes para las células que forman las aurículas o para las que forman los ventrículos, por ejemplo.

Desde el punto de vista matemático, los problemas que se plantean son distintos dependiendo de la escala espacial y de las hipótesis subyacentes a los modelos específicos que se estudian. Efectivamente, manteniéndose a nivel celular, puede pensarse en modelos construidos sobre la hipótesis de fijación del voltaje, lo cual conduce a que las variables relevantes sólo dependan del tiempo y , en ese caso, la dinámica de éstas la describe un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO); mientras que si la hipótesis de fijación del voltaje se quita entonces, además de depender del tiempo, las variables relevantes (incluido el potencial de acción) dependerán de las variables espaciales. En estas condiciones, la dinámica está descrita por un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales parciales (EDP).

Una problemática muy distinta se plantea si en vez de describir la propagación cardiaca en células, se pretende hacer lo propio a nivel de tejido, pues aunque éste está constituido por entes individuales excitables, conductores y contráctiles, la dinámica espacio-temporal del todo no es la simple “unión” de las dinámicas individuales. La *anisotropía* del músculo cardiaco y la forma de acoplamiento de los entes individuales que lo forman, son dos ingredientes que complican sustancialmente los estudios matemáticos en esta área.

En este trabajo nos planteamos como objetivo hacer una reseña comparativa de los diferentes modelos matemáticos continuos que se han propuesto para describir la actividad cardiaca. Específicamente, la propagación temporal de ondas cardiacas. Éstos se expresan en términos de sistemas no lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias las cuales, desde la óptica fisiológica, tienen como fundamento la técnica de *fijación del voltaje* que, en su tiempo, permitió la realización de experimentos cruciales que, de otra manera, no habrían sido hechos.

Por el lado matemático, el estudio analítico de los sistemas mencionados, se topa con problemas nada simples pues, aunada a la no linealidad, se tiene la presencia de gran cantidad de parámetros cada uno de los cuales tiene una importante interpretación fenomenológica. La variación de éstos en los rangos fisiológicamente aceptables, añade gran complejidad al análisis. Por ello, en este trabajo nuestro enfoque será más bien numérico. Así, con la ayuda de varias rutinas de Matlab y de los programas PCEnv y Cese, obtenemos soluciones aproximadas a distintos problemas de condiciones iniciales asociados a una buena cantidad de modelos de conducción cardiaca. Las soluciones obtenidas por nosotros, son comparadas con las correspondientes que obtu-

vieron los padres de los modelos matemáticos que se presentan y se hace una discusión comparativa.

A fin de guiar la lectura de este trabajo, enseguida describimos la estructura del mismo.

En el Capítulo 1 se expone la anatomía y fisiología del corazón, de tal forma que al plantear los modelos matemáticos de conducción cardiaca durante todo este trabajo, podamos hacer referencia a varios conceptos relevantes de tan importante órgano. Empezamos con una revisión histórica sobre la evolución del conocimiento de la estructura y funcionamiento cardiacos. Para ello, nos remontamos hasta la Grecia antigua para concluir con el padre de la fisiología del corazón, William Harvey, quién a pesar de no contar con las técnicas experimentales necesarias pudo descifrar el movimiento de la sangre en el cuerpo humano. Después comentaremos un poco acerca de los sistemas circulatorios de animales pertenecientes a distintas especies, cómo fue su evolución a partir de organismos tan simples como las hidras, las esponjas o las planarias, hasta organismos tan complejos como el de los seres humanos. Una vez que hemos conocido cómo se mueve la sangre en el cuerpo humano, podemos centrarnos en uno de los órganos más fascinantes y complejos que tenemos: el corazón. Comenzaremos este viaje observando sus componentes a nivel macro hasta llegar a conocer las características intrínsecas de cada una de las células que lo componen que, por cierto, tiene diferencias significativas en su configuración de acuerdo a su localización y, por tanto, en su desempeño. En una sección posterior, explicaremos la actividad eléctrica de las distintas regiones del tejido especializado, cómo y hacia dónde se mueve la sangre en el corazón, cómo ocurre la contracción en cada célula cardiaca mediante el modelo de deslizamiento de filamentos, hasta profundizar con el acoplamiento excitación-contracción, que va a describir el funcionamiento total de la parte eléctrica y mecánica de cada célula cardiaca y, por tanto, del tejido muscular en conjunto, al que se le conoce como un *sincitio funcional*, es decir, visto como una gran masa de células fusionadas.

Antes de entrar en materia, en el Capítulo 2, haremos una clasificación de los modelos matemáticos de conducción cardiaca existentes, de forma tal que tengamos claridad en el tipo de modelos que estudiaremos en este trabajo: los continuos de carácter local, de tipo Hodgkin-Huxley. Describiremos algunos modelos discretos locales, como los son, las curvas de restitución cardiaca y las series de tiempo. Así como, un modelo discreto espacio-temporal: los autómatas celulares. A fin de que tengamos el panorama general de los modelos discretos y continuos, presentaremos la estructura de todo modelo de tipo Hodgkin-Huxley. Y finalmente, estudiaremos un modelo espacio-temporal, el modelo Jalife-Gray, el cual revela como la anisotropía del corazón influye directamente en la aparición de ondas reentrantes, causantes de la fibrilación

auricular y ventricular.

En el Capítulo 3 empezamos propiamente nuestra revisión. Para ello, se presentan aquellos modelos matemáticos que, deducidos bajo la hipótesis de fijación de voltaje, desde nuestro punto de vista, son representativos para simular la propagación temporal del potencial de las células tipo Purkinje. Iniciamos con el modelo de Denis Noble [53] quien, a partir del trabajo de Hodgkin y Huxley (H-H) sobre las células neuronales, hizo ciertos cambios en los parámetros de las ecuaciones diferenciales y en la dinámica de la corriente potasio del modelo H-H a fin de que reflejaran las observaciones experimentales, reproduciendo un potencial de acción con únicamente dos corrientes iónicas. El siguiente modelo que revisamos es el de McAllister, Noble y Tsien [45] el cual contiene una recopilación, de 1962 —fecha en la que se publicó el primer modelo— hasta 1974. Da resultados electrofisiológicos sobre este tipo de células, con nueve corrientes iónicas que llevan sodio, calcio, cloro y potasio, reprodujo el potencial de acción correspondiente. Para finalizar, mostramos el modelo de DiFrancesco-Noble [18], el cual introduce dentro de la base iónica la bomba sodio-potasio y el intercambiador sodio-calcio. Su modelo consta de trece ecuaciones diferenciales, seis de ellas simulan la variación en las concentraciones iónicas del sodio, calcio y potasio al interior y al exterior de la célula. Este modelo, a pesar de su complejidad por manejar muchas ecuaciones diferenciales no lineales, explica de manera más detallada la dinámica de la célula tipo Purkinje. Es esta la relevancia del modelo de DiFrancesco y por la cual varios modelos que fueron deducidos posteriormente, siguieron su ejemplo.

En la misma vena del capítulo anterior, en el Capítulo 4 hacemos una presentación de aquéllos modelos matemáticos cuyas soluciones muestran la gráfica del potencial de acción y de las compuertas iónicas de las células miocárdicas ventriculares y auriculares. Así como el modelo de Noble, existe un modelo que con muy pocas corrientes iónicas logra obtener los resultados buscados, éste es conocido en la literatura como Beeler-Reuter [5] y consta de cuatro corrientes y ocho ecuaciones diferenciales, incluyendo una que simula los cambios de concentración de iones calcio al interior de la célula ventricular. Después de éste, nuestra exposición continúa con los modelos de Luo-Rudy I [42] y Luo-Rudy II [19], [43], [44], [74], [80], los cuales, basados en el modelo de DiFrancesco-Noble, constan de nueve y quince ecuaciones diferenciales no lineales, respectivamente. Siendo el último el más importante debido a que explica adecuadamente la descarga de iones calcio del retículo sarcoplasmático por los iones que entran a la célula durante la meseta, que dará lugar a la contracción de las células excitables miocárdicas y la incorporación de los reguladores al interior de la célula y en los compartimientos del retículo. Asimismo expone las diferencias en duración y morfología entre los

potenciales de acción de las células miocárdicas, endocárdicas y epicárdicas. Lo cual muestra un esquema general del funcionamiento de estas células contráctiles ventriculares, a pesar de la gran cantidad de ecuaciones que considera. Al final de este capítulo incluimos al modelo de Courtermanche [14], que estudió el comportamiento eléctrico de las células auriculares, reconstruyendo el modelo de Luo-Rudy II y adaptándolo a sus observaciones. Cabe mencionar que en este último se incorporaron ecuaciones que ya no son del tipo H-H.

La parte fundamental de este trabajo termina en el Capítulo 5. En éste se hace una presentación de modelos matemáticos que describen el potencial en las células automáticas del nodo seno-auricular SA y del nodo aurículo-ventricular AV. Las primeras, son responsables de las despolarizaciones de todo el músculo cardíaco y conocidas como marcapasos. El modelo YNI [79], —como el de Noble— representa con sólo cinco corrientes iónicas a las gráficas del potencial de acción y del potencial marcapasos de las células SA. El siguiente modelo, el de Noble-Noble [56], utilizó tal cual las ecuaciones diferenciales no lineales del modelo de DiFrancesco-Noble, exceptuando algunos parámetros, para realizar sus simulaciones en las cuales obtienen dos diferentes tipos de potencial de acción, uno correspondiente a las células nodales SA centrales y otro para las células periféricas del SA. El modelo que representa adecuadamente ambos potenciales de acción, es el de Zhang [81]. Lo hace con quince ecuaciones diferenciales para las células periféricas del nodo SA y doce ecuaciones para las centrales. Para ser consistentes con este trabajo, incluimos un modelo que, desde el punto de vista morfológico, nos da a conocer el tipo de células por las que está conformado el nodo AV, aunque aquél no esté compuesto por un sistema de ecuaciones no lineales como todos los modelos anteriores, ya que sus resultados son netamente experimentales.

A fin de que el lector tenga una idea de lo realizado en este trabajo en el capítulo final (no numerado) se presentan las conclusiones y una discusión comparativa del resultado que arrojan cada uno de los modelos expuestos.

Hemos reservado para los apéndices, la presentación —un tanto esquemática— de resultados y conceptos que fueron usados a lo largo de este trabajo pero que, de haberlos incluido en el texto principal, le habrían quitado continuidad a la lectura. Así, en el primero de éstos se presenta la deducción del modelo de Hodgkin y Huxley; mientras que en el segundo apéndice presentamos los códigos de las simulaciones numéricas de algunos de los modelos matemáticos que se exponen en el trabajo, realizados con rutinas de Matlab, PCEnv o Cese, como lo mencionamos anteriormente.

Capítulo 1

El sistema circulatorio y el corazón

Para nosotros, habitantes del siglo XX, la circulación de la sangre es algo que se aprende en los primeros años de la vida. Para los habitantes del siglo XVII era una teoría sorprendente.

Bruno Estañol Vidal, 1996

1.1. Introducción

A fin de que el cuerpo de los animales funcione correctamente deben llegar nutrientes y el oxígeno necesarios a todas las células, así como eliminar sus productos de desecho. Para realizar estas funciones, aquéllos suelen tener un sistema de transporte que se encarga de efectuar dichas funciones. Éste, dependiendo de la complejidad del organismo, puede ser verdaderamente simple o muy sofisticado.

La noción de estos mecanismos de transporte, en particular la circulación de la sangre, fue un tema desconocido para la humanidad por muchos siglos. El proceso mediante el cual se llegó a estos conocimientos, fue lento y complicado, pues la ideología de las diferentes culturas, la religión que profesaban (especialmente la católica) y los escasos recursos tecnológicos de los que se disponía, fueron las causas principales para el estancamiento en el descubrimiento de la circulación de la sangre en los seres humanos.

El objetivo de este capítulo es hacer una breve presentación, primero, sobre el sistema circulatorio y después, sobre la anatomía y la fisiología del corazón. Para ello, en la primera sección, hablaremos de las incipientes teorías sobre la estructura del corazón y el movimiento de la sangre. Lo hacemos a

partir del siglo V presentando lo desarrollado en Grecia, por las escuelas oriental y occidental. Específicamente por Aristóteles, Herófilo y Erasítrato en el Museo de Alejandría y finalmente, el personaje más controversial pero importante para la medicina del mundo occidental en ese tiempo: Claudio Galeno. Después nos remontaremos al luminoso Renacimiento, época en la que se lograron transformar las formas de pensamiento en la medicina. El personaje clave de este cambio fue Andreas Vesalius. Curiosamente, no sólo a médicos como Vesalius les interesó el tema del cuerpo humano y su funcionamiento, sino también a pintores y escultores, destacando entre otros: Leonardo da Vinci. Cabe señalar que da Vinci no se conoció en su época como científico, sino después de mucho tiempo al analizar sus obras del cuerpo humano. En particular, sobresale el notable manejo que Leonardo tenía sobre el tema, lo cual consiguió con base en la observación directa de algunos cadáveres humanos. Finalmente, viene William Harvey, el llamado padre de la fisiología moderna quien, gracias al medio que lo rodeaba y a su capacidad de explicar el fenómeno, aun cuando no tenía pruebas suficientes, pudo describir correctamente el movimiento de la sangre.

En la sección dos, se revisarán los distintos tipos de transporte de sangre, es decir, de los diferentes sistemas circulatorios: desde los más simples, hasta los más complejos.

Las dos secciones finales del capítulo están dedicadas exclusivamente al corazón humano. En la tercera se hablará de su anatomía; mientras que en la cuarta y última sección de este capítulo, centraremos nuestra atención en la fisiología del corazón, haciendo énfasis en los graves problemas cardiacos que provocan la muerte de muchas personas, como lo es la fibrilación.

1.2. Breves notas históricas

El objetivo de esta sección es hacer una breve revisión de la evolución de las formas de pensamiento, muchas veces opuestas, sobre el movimiento de la sangre y el funcionamiento del corazón, es decir, sobre la fisiología del sistema cardiovascular en el que se incluyen el corazón, los vasos sanguíneos y la sangre. Gran parte de este estudio sigue de cerca el trabajo de J.J. Izquierdo (véase [33]), aunque también se consultan otras referencias: [1], [2], [6], [13], [20], [31], [46], [47], [48], [57], [60], [61] y [70].

Pérez Tamayo [57] retoma a la cultura griega en antigua (entre los siglos XI o X y el siglo V a.n.e.) y en clásica (del siglo V al I a.n.e.). La medicina en la Grecia antigua se caracteriza por su sólida base mágico-religiosa, es decir, por considerar a las enfermedades como el resultado del castigo de los dioses y tratarlas mediante curas milagrosas desarrolladas por sacerdotes,

chamanes o brujos. En la Grecia clásica, se desarrolló la investigación médica más relevante hasta ese entonces. Así, se realizó un cambio importante en la concepción del cuerpo humano, de las enfermedades que lo aquejan y de cómo se podían atacar esos padecimientos.

La medicina griega clásica está representada por dos grandes escuelas que recogieron las ideas innovadoras más importantes: las escuelas griegas oriental y la occidental. La primera concebía el mundo como lo hacía Hipócrates de Cos¹ (460- 345 a.n.e.) quien plasmó su visión en la colección de libros *Corpus Hipocratticum*²; la occidental seguía la filosofía de Pitágoras y sus mejores representantes fueron Platón y Empédocles. Ambas escuelas trataron de explicar, con sus propias teorías, la anatomía del corazón humano y la fisiología cardiovascular: la oriental con base en observaciones directas del cadáver; mientras que la occidental, apegada a ciertas teorías filosóficas como la teoría *pneumática*³, exponía sus argumentos sobre el cuerpo humano y su funcionamiento mediante la observación y el análisis de los fenómenos naturales en la Tierra. Aunque sus pensamientos no fueron del todo acertados, cabe señalar que Hipócrates y sus seguidores, realizaron los primeros experimentos (muy sencillos) del funcionamiento del sistema cardiovascular.

El filósofo griego Aristóteles (384-322 a.n.e.) nunca perteneció a ninguna escuela, él desarrolló sus propias ideas y trató de sistematizar todo el conocimiento producido por el mundo antiguo, abarcando todos los campos de la ciencia. Con base en observaciones simples y a la creencia de que todo cuanto ocurre está destinado a cierto fin (teleología), Aristóteles logró deducir varios resultados sobre el sistema cardiovascular. Hizo una descripción anatómica muy detallada del corazón de varios animales, aunque un tanto errónea. En cuanto a la fisiología del corazón, basado en un experimento, sostuvo que este órgano recibía aire directamente del pulmón, para luego lanzarlo por los vasos, mezclado con la sangre.

En Alejandría, Ptolomeo II⁴ (309 - 246 a.n.e.) durante el periodo de su

¹A Hipócrates de Cos se le conoce como el “padre de la medicina” por haber sido el primero en tratar de explicar a la enfermedad como un fenómeno natural y estudiar estos fenómenos con base en la observación; además de escribir un juramento - usado hasta nuestros días - que señala la importancia de ejercer la medicina con responsabilidad .

²El *Corpus Hipocratticum* es una colección de aproximadamente cien libros anónimos sobre medicina que pertenecieron a diferentes escuelas. Fue Hipócrates quien se encargó de la tarea de reunir este material.

³La doctrina del *pneumatismo* fue descrita por Anaxímenes y Erasístrato. Esta teoría describe al *pneuma* (aire, aliento) como el principio vital de los cuerpos vivos y que domina al mundo entero. Erasístrato decía que el *pneuma* se albergaba en los pulmones, y desde ahí se dirigía al lado izquierdo del corazón, vía las venas pulmonares. Desde el lado izquierdo del corazón era distribuido a todo el cuerpo por el sistema arterial

⁴Ptolomeo II Filadelfo fue sucesor de Ptolomeo I Sóter, rey de Egipto después de la

reinado, mandó construir el instituto de investigación y enseñanza más grande e importante de aquella época, que tuvo por nombre *El museo*, como un templo dedicado a las musas: las diosas de las artes y las ciencias. Los médicos sobresalientes de esta escuela, fueron Herófilo y Erasístrato. Herófilo fue el primer médico que practicó la disección humana, gracias a ello se construyó una anatomía detallada y ordenada e incluso muchas partes del cuerpo adquirieron su nombre tal cual los conocemos ahora. Erasístrato es considerado como el padre fundador de la fisiología ya que, con base en experimentos, sostuvo que cada órgano del cuerpo recibía, a través de las venas, sangre nutritiva y por las arterias un gas; mientras que por los nervios, recibían un fluido. Su teoría está impregnada de bases filosóficas (*pneumatismo*) pero trató de explicar lo que veía.

En el siglo II, Claudio Galeno (130-190) considerado uno de los personajes más importantes e influyentes en la historia de la medicina, utilizó los resultados de las investigaciones de Alejandría y los suyos, para reunir quince libros acerca de la anatomía humana. La fisiología de Galeno se fundaba en la observación y en un conjunto de principios filosóficos antiguos (como la teoría *pneumática*) al igual que sus antecesores. Las disecciones que hizo fueron efectuadas en distintos animales vivos y muertos, principalmente en monos o en cerdos, circunstancias dadas por la época pero que le llevaron a cometer graves errores, como la suposición de que la sangre pasa a través de la pared (*septum*) que divide a los ventrículos. También es incorrecta su idea sobre la transformación de un tipo de sangre en otra en un órgano llamado *rete mirabile*, pues éste lo tienen sólo los rumiantes.

Por más de mil años, las ideas de Galeno tuvieron una fuerte influencia en el estudio y conocimiento de la medicina occidental y nadie se atrevía a cuestionarlo, todos creían ciegamente en sus escritos. Y no fue sino hasta el Renacimiento cuando se lograron revolucionar las formas de pensamiento en la medicina. Muestra de ello, es que ya se permitían las disecciones humanas en algunos lugares, el primero en realizar una disección con autorización fue Mondino de Luzzi en Bolonia, Italia.

Uno de los personajes claves del cambio en la medicina del Renacimiento fue Andreas Vesalius quien describió acertadamente la anatomía del cuerpo humano en su libro *De Humani corporis fabrica, libri septem* o simplemente *Fabrica*. Este fue un libro de medicina con características nunca antes vistas, una descripción detallada del cuerpo humano y excelentes ilustraciones. Por cierto, en la segunda edición de este libro, Vesalius contradujo la teoría de Galeno. Pongámosle más cuidado a este personaje.

muerte de Alejandro Magno y fundador de la dinastía Ptolemaica.

1.2.1. Andreas Vesalius

Andreas Vesalius nació en Bruselas, Bélgica, en 1514. Fue un gran anatomista, las disecciones que practicó en seres humanos permitieron corregir los malos entendidos que prevalecían hasta esa época. Durante varios años, Vesalius continuó viendo al cuerpo humano como Galeno lo había descrito. Sin embargo, en 1538 publicó las *Tabulae anatomical sex*, donde ya señaló algunos errores que Galeno había cometido.

Dicen los autores (véanse [47] y [46]), que desde el principio de su carrera, Vesalius quería convertirse en un cirujano y anatomista distinguido, para que el emperador Carlos V lo designara como uno de sus médicos, continuando, de esta manera, la tradición familiar, pues su padre y su abuelo habían estado al servicio imperial. Así, Vesalius planeó escribir y publicar un libro que impresionara a Carlos V por su magnificencia y elegancia. Para lograrlo, Andreas tuvo que dedicarle mucho tiempo a la disección de cadáveres de seres humanos y animales para así obtener el conocimiento enciclopédico que necesitaba. Además, tuvo que encontrar artistas dispuestos a pasar horas haciendo dibujos de órganos y tejidos de cuerpos en descomposición.

En su obra maestra *Fabrica*, publicada a finales del verano de 1543, presentó la más completa descripción de todos los órganos del cuerpo. Los siete libros de que consta su obra, contenían muchas instrucciones y descubrimientos nuevos. Ahí todavía no rechaza la posición de Galeno con respecto a los poros interventriculares del *septum*. Sin embargo, fue en 1555, en su segunda edición, cuando se da cuenta de que el médico más importante de occidente estaba en un error, el *septum* del corazón es tan macizo, denso y compacto como el resto del órgano, por lo que este señalamiento cambia por completo la teoría existente sobre la circulación de la sangre.

En 1546 logró su cometido y se hizo médico de la corte de Carlos V, permaneciendo con él hasta su abdicación, la cual sucedió en 1556. Atendió a Felipe II y continuó a su servicio hasta la muerte del médico belga en 1564. Ésta ocurrió a la vuelta de una peregrinación a Jerusalén⁵.

1.2.2. Leonardo da Vinci

A principios del Renacimiento en Italia, también los pintores y escultores mostraron gran interés por el cuerpo humano, acudiendo a las disecciones públicas e incluso empezando a hacerlas ellos mismos. Entre éstos destaca

⁵Sobre su viaje a Jerusalén, según cuentan, Vesalius comenzó a diseccionar a un noble que se suponía muerto, pero cuyo corazón aún latía. Por este error fue condenado a muerte por la Inquisición, pero el rey Felipe II sustituyó la sentencia de ejecución por la peregrinación a tierras santas, de regreso a Grecia murió.

Leonardo Da Vinci (1452-1519), uno de los genios más creativos y versátiles: artista, músico, ingeniero y científico natural. Los historiadores de la ciencia están de acuerdo en general que una de las contribuciones más brillantes de Leonardo fue en el campo de la anatomía (ver [48]). En la Edad Media se realizaron pocas disecciones, porque la Iglesia lo prohibía. Sin embargo, en el curso de su carrera, Leonardo disectó los cuerpos de unos treinta individuos y de éstas dejó un gran número de dibujos anatómicos muy detallados. Además de anatomía, Leonardo estudió fisiología, describió cómo el flujo de la sangre es fundamental para el cuerpo humano brindando energía a los órganos y llevándose los desechos. El artista florentino estudió los músculos del corazón y dibujó las válvulas. Se dice que Leonardo entendió el principio general de la circulación de la sangre al menos una centuria antes de que lo hiciera William Harvey. Sin embargo, dado que nunca imprimió nada ni tampoco lo reveló, su influencia en este campo fue insignificante.

Hasta esta parte de nuestra revisión, nadie había podido explicar adecuadamente el movimiento de la sangre en el cuerpo humano, pero ya se conocía bien la anatomía de éste. William Harvey pudo descifrar correctamente la circulación de la sangre. Él fue el primer médico en utilizar muchas herramientas experimentales para corroborar sus hipótesis y su gran acierto: dar una interpretación adecuada a los resultados que fue obteniendo. Dedicemos unas líneas a este fisiólogo inglés.

1.2.3. William Harvey

William Harvey nació en Folkstone, Inglaterra en 1578. Después de estudiar en Cambridge, Harvey llegó a Padua en 1597, donde fue alumno de Girolamo Fabricius mientras éste preparaba su obra sobre las válvulas de las venas.

Harvey intentó encontrar una explicación mecánica de los movimientos de la sangre en el cuerpo. En su obra *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*, publicada en 1628, presentó un nuevo tipo de anatomía y fisiología humanas. No se trata ya de una mera descripción de las disecciones, sino de una investigación activa en la que se visualiza al sistema cardiovascular. El trabajo de Harvey se caracterizó por:

- El análisis cuidadoso de los fenómenos logrado a costa de la más perseverante y detallada observación,
- La invención de procedimientos experimentales adecuados para dejar sólidamente establecidas las hipótesis propuestas,

- La incorporación del razonamiento cuantitativo como método de comprobación adicional,
- El cuidado constante en el razonamiento basado estrictamente en el experimento.

Apegándose sistemáticamente a este método, y sin dejar de apoyarse continuamente en los resultados de sus estudios en animales vivos abiertos, Harvey pudo probar que la sangre circula porque sale de un lado del corazón y vuelve por el otro, y la cantidad total de sangre supera la que podrían almacenar las cavidades del cuerpo. Sin embargo, no logró ver nunca cómo circulaba la sangre a través del cuerpo. Los finos vasos capilares a través de los cuales fluye la sangre, fueron descubiertos tiempo después por Malpighi, cinco años después de la muerte de Harvey, para ello utilizó un microscopio.

A pesar de la influencia de Galeno, Harvey mostró que el cuerpo puede ser considerado como una máquina hidráulica y que los misteriosos espíritus que se creía habitaban en él, simplemente no tenían razón de ser. Harvey falleció el 3 de junio de 1657, en Londres Inglaterra.

A continuación presentaremos una revisión de los diferentes sistemas circulatorios.

1.3. Los distintos sistemas circulatorios

En esta sección hacemos una breve presentación de varios tipos de sistemas circulatorios, desde los más simples, hasta los más sofisticados. Para la redacción de esta sección nos basamos en las referencias de la [4], [11] y [49].

1.3.1. Los más simples

Empecemos con las esponjas, animales acuáticos en su mayor parte marinos que se encuentran fijos a un sustrato y no tienen movimiento propio, por lo que su sobrevivencia depende de las corrientes de agua, de la cual adquieren sus alimentos (restos diminutos de materia orgánica) y el oxígeno que necesitan sus células. En la figura 1.1 (a) se ilustra el sistema circulatorio de estos organismos.

Las hidras, otros animales acuáticos pertenecientes al grupo de los *Cnidarios*, al igual que las esponjas, no cuentan con un sistema de órganos específicos para realizar el transporte interno de sustancias. Estos individuos cuentan con una cavidad gastrovascular que realiza la función digestiva y circulatoria. Aquella consta de un solo orificio por el cual entra y sale agua

y una pared corporal de tan solo dos células de espesor, que les permite adquirir los alimentos para abastecer a todas sus células, llevar sus desechos e intercambiar gases. La circulación de estas sustancias es posible gracias al movimiento (contracción y relajación) que realiza el cuerpo del animal y a los pequeños flagelos con que cuenta la pared que cubre la cavidad gastrovascular. Las hidras también realizan el intercambio de gases desde su capa exterior con el medio externo. Véase la figura 1.1 (b).

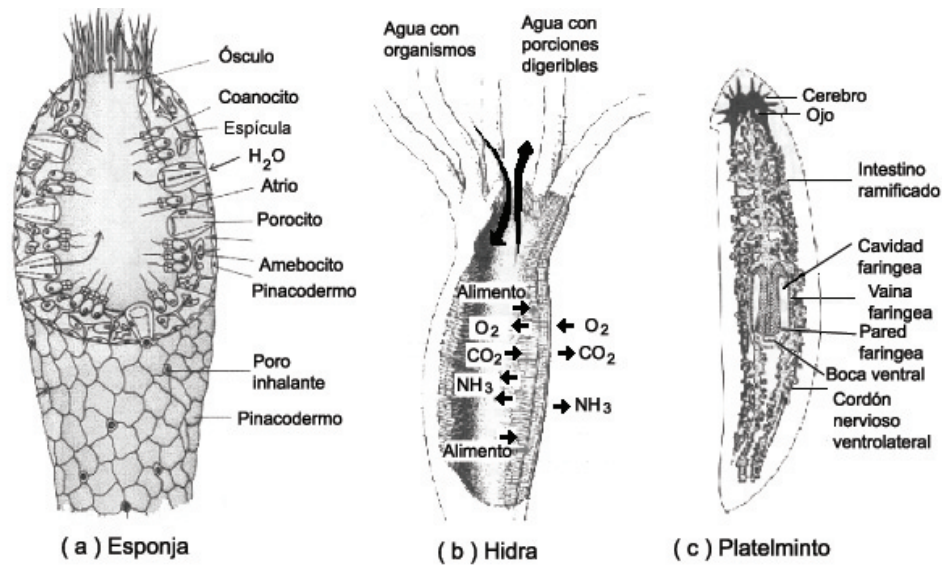


Figura 1.1: (a) La esponja no cuenta con un sistema de transporte, depende de las corrientes de agua que entran a ella. (b) La cavidad gastrovascular de la hidra funciona como un órgano circulatorio, el transporte de sustancias y gases se realiza por difusión. (c) Las planarias cuentan con un aparato digestivo, un intestino que realiza el transporte de sustancias y un aparato excretor que desaloja los productos de desecho. El intercambio de gases se efectúa por difusión. Figuras tomadas de [49] y [4].

Las planarias pertenecientes a los *Platelmintos* son más complejas comparadas con las esponjas y las hidras, pues cuentan con órganos de estructura simple para la digestión y la excreción, a pesar de la sencillez de su organización interna. Para la digestión, cuentan con un intestino compuesto de tres ramas principales: una anterior y dos posteriores. Cada una de estas ramas, tiene pliegues laterales que aumentan la superficie de digestión, absorción y compensan la ausencia de un sistema de transporte interno. En el caso del aparato excretor, tienen unos pequeños tubos localizados en todo el cuerpo con terminales en células de la superficie, donde se desalojan los materiales

de desecho. El intercambio de gases sigue siendo por difusión (entre las células del cuerpo y el exterior) debido a su forma aplanada. Véase la figura 1.1 (c).

Sin embargo, para animales más grandes y complejos, con muchas y densas capas de células, se necesita de un sistema de transporte especializado que pueda hacer los intercambios con cada una de las células de las que está compuesto. Un sistema circulatorio formado por un órgano contráctil, un sistema de vasos abierto o cerrado y un líquido, que bien puede ser hemolinfa⁶, sangre⁷ o linfa⁸.

Así, dependiendo del sistema de vasos que tengan, en los animales existen dos tipos de sistema circulatorio: el abierto y el cerrado. A continuación describimos brevemente en qué consiste cada uno de éstos.

1.3.2. El sistema circulatorio abierto

Este tipo de sistema circulatorio lo tienen muchos invertebrados, algunos moluscos y todos los artrópodos. Consta de: un órgano contráctil, vasos con extremos abiertos y hemolinfa.

Como ejemplo de este sistema de transporte podemos mencionar el del saltamontes, el cual cuenta con un corazón en forma tubular situado en la parte superior del insecto, que bombea la hemolinfa hacia la cabeza a través de un único vaso que termina en la región cefálica, desde donde sale hacia los espacios colocados entre los tejidos del cuerpo. La hemolinfa se mueve hacia atrás a través de esas cavidades corporales, bañando las células de los diferentes tejidos. Finalmente, la hemolinfa regresa al corazón a través de pequeños orificios con válvulas que impiden el regreso de la sangre. En el caso del saltamontes, éste tiene un proceso independiente para intercambiar los gases, que consta de tubos traqueales los cuales se abren al exterior. Desde sus aberturas, los tubos traqueales se extienden hacia el interior del cuerpo, ramificándose repetidamente hasta alcanzar todas las regiones del cuerpo, como puede verse en la figura 1.2.

⁶La hemolinfa es un líquido incoloro que lleva el pigmento llamado hemocianina. Lleva, además, fagocitos para digerir elementos extraños y hemocitos para transportar los pigmentos respiratorios.

⁷La sangre está formada por plasma (líquido que contiene agua, sales, proteínas, etc.), eritrocitos (células que transportan la hemoglobina), leucocitos (células con función defensiva) y plaquetas (células que intervienen en el proceso de coagulación sanguínea). La sangre contiene como pigmento respiratorio a la hemoglobina.

⁸La linfa es un líquido amarillento que circula por los vasos linfáticos y está compuesto de plasma y linfocitos. Tiene las funciones defensiva del organismo y de recuperación del fluido intersticial. Además transporta las grasas absorbidas.

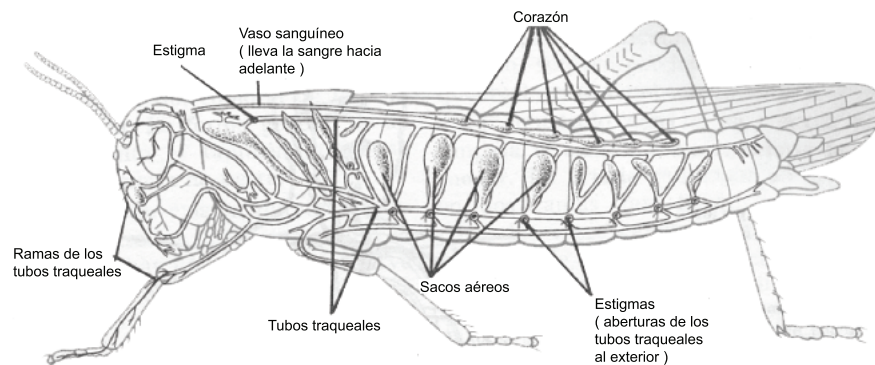


Figura 1.2: Sistema circulatorio del saltamontes, ejemplo de sistema abierto. Tomada de [49].

1.3.3. El sistema circulatorio cerrado

Este tipo de sistema circulatorio lo tienen algunos invertebrados y todos los vertebrados, incluyendo los seres humanos. Está constituido por un corazón y una red de vasos sanguíneos cerrados, como lo indica su nombre. La sangre, sustancia que fluye de forma rápida dentro de los vasos, está separada del líquido intersticial (líquido que se encuentra cubriendo a los tejidos) a diferencia del sistema circulatorio abierto. En los seres humanos, es llamado sistema cardiovascular.

Las lombrices de tierra (pertenecientes a los *Anélidos*) a pesar de no ser animales muy complejos, ya poseen un sistema de transporte de materiales dentro de su cuerpo parecido al sistema circulatorio cerrado. Este consiste de una serie de vasos cerrados por los que fluye un líquido que contiene un pigmento rojo parecido a la hemoglobina, lo que le da apariencia de sangre. Dentro de éstos destacan: el vaso ventral, el vaso dorsal y unos vasos especiales llamados corazones laterales con la propiedad de ser contráctiles. Para comenzar el recorrido que realiza la sangre, nos situamos en el vaso ventral, el cual se ramifica en muchos vasos pequeños, hasta llegar a los diminutos capilares, al interior de un tejido, donde la difusión de sustancias se lleva a cabo. Estos vasos diminutos se unen por parejas formando vasos cada vez más grandes hasta llegar al vaso dorsal, que es también contráctil y lleva la sangre hacia adelante, donde están los corazones laterales, los que la vuelven a bombear hacia el vaso ventral, completándose el ciclo. Véase la figura 1.3.

Los vertebrados tienen dos sistemas circulatorios cerrados: el sanguíneo y el linfático. En esta sección centraremos nuestra atención en el sistema circulatorio sanguíneo. Sin embargo, debemos mencionar que el sistema linfático complementa el trabajo del sistema circulatorio sanguíneo, transportando

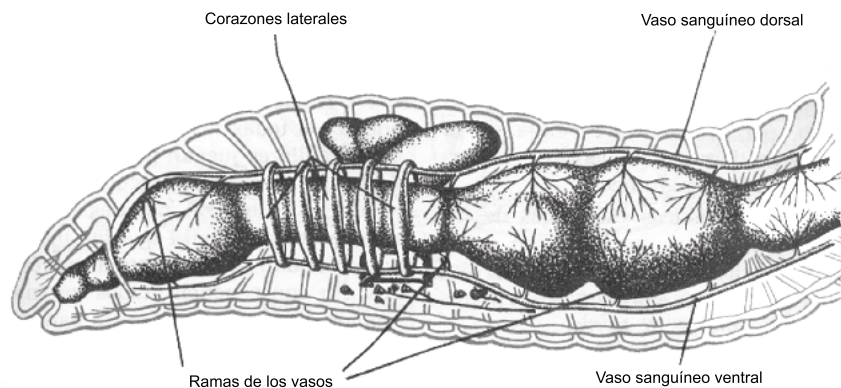


Figura 1.3: El sistema circulatorio cerrado de la lombriz de tierra (*Lumbricus*). Tomada de [49].

sustancias útiles o de desecho a la sangre por medio de los vasos linfáticos y de la linfa (el líquido que fluye por los vasos).

1.4. Los sistemas circulatorios de los vertebrados

Este sistema circulatorio sanguíneo, cuenta con una bomba muscular que se contrae para mandar la sangre: el corazón. Aunque más adelante haremos una descripción detallada de la anatomía y la fisiología de este vital órgano, basta decir aquí que el corazón se divide en: una o dos cavidades llamadas *aurículas*⁹, que tienen la función de recibir la sangre proveniente del cuerpo y de expulsarla hacia las otras cavidades, y uno o dos *ventrículos*, que bombean esa sangre hacia los pulmones o hacia todo el cuerpo. Además del corazón, este sistema también cuenta con una serie de vasos sanguíneos bien diferenciados, que a su vez, se dividen en:

- **Arterias.** Estas son vasos sanguíneos que llevan la sangre oxigenada desde el corazón, hacia todos los órganos del cuerpo, con excepción de la *arteria pulmonar* que lleva sangre sin oxígeno a los pulmones, lugar

⁹En cualquier libro de medicina en inglés se encuentra que a las aurículas se les denominan *atria* (cavidades), o *atrium* (cavidad). Sin embargo, en la traducción al español se les nombró aurículas a pesar de que existe una diferencia etimológica importante. Cuando el *atria* no está llena de sangre, la porción exterior de cada *atrium* se desinfla, tomando la forma de alas arrugadas. Esta extensión expandible del atrium, es llamada aurícula (*auris*= oreja), pues parece una oreja.

donde ocurre el intercambio de gases. Por su composición, las arterias se contraen fácilmente y pueden llevar la sangre hacia los órganos de todo el cuerpo. Las *arteriolas* son pequeñas arterias que conectan a las arterias con los capilares. Las arteriolas se ramifican en colecciones de capilares conocidas como *camas capilares*.

- **Venas.** Estas son vasos sanguíneos que llevan la sangre desde los capilares, hasta el corazón, con la excepción de las *venas pulmonares* que llevan la sangre oxigenada de los pulmones de regreso al corazón. Las venas manifiestan contracciones musculares para mover la sangre a través de ellas y además cuentan con válvulas que previenen el reflujo de la sangre. Las *vénulas* son la venas más pequeñas que conectan las camas capilares y las venas.
- **Capilares.** Estos son vasos microscópicos en los que se realizan los intercambios de sustancias entre la sangre y las células, no de forma directa, si no teniendo como medio al líquido intersticial. Los capilares están concentrados en las camas capilares, y cada cama capilar tiene ciertos canales, llamados principales, por los que fluye la sangre de las arteriolas a las vénulas. El suministro de sangre a cada órgano lo regulan pequeños esfínteres precapilares situados en el extremo entre los capilares y las arteriolas, abren o cierran otras partes de la cama capilar, regulando el suministro de sangre a cada órgano.

En los vertebrados, hay dos tipos de circulación de la sangre: la circulación simple y la doble.

- La circulación simple es propia de los peces, ya que poseen un corazón y un solo circuito que lleva la sangre hacia las branquias y hacia todo el cuerpo. Véase la figura 1.4(a). El corazón en estos organismos cuenta con una aurícula y un ventrículo. La sangre sale del corazón por un ventrículo y las arterias llevan la sangre a las branquias donde se oxigena. Después es conducida al cuerpo y vuelve al corazón, ahí es recogida por el seno venoso, pasa a la aurícula y de ésta, al ventrículo.
- La circulación doble es propia de los vertebrados con pulmones. El corazón funciona como un sistema de doble bomba y existen dos circuitos circulatorios: circuito menor o pulmonar y circuito mayor, general o sistémico. Además, la circulación doble puede ser incompleta o completa.

En el circuito menor sucede lo siguiente: la sangre va del corazón, por las arterias pulmonares hacia los pulmones, donde se oxigena y, de éstos, vuelve al corazón por las venas pulmonares.

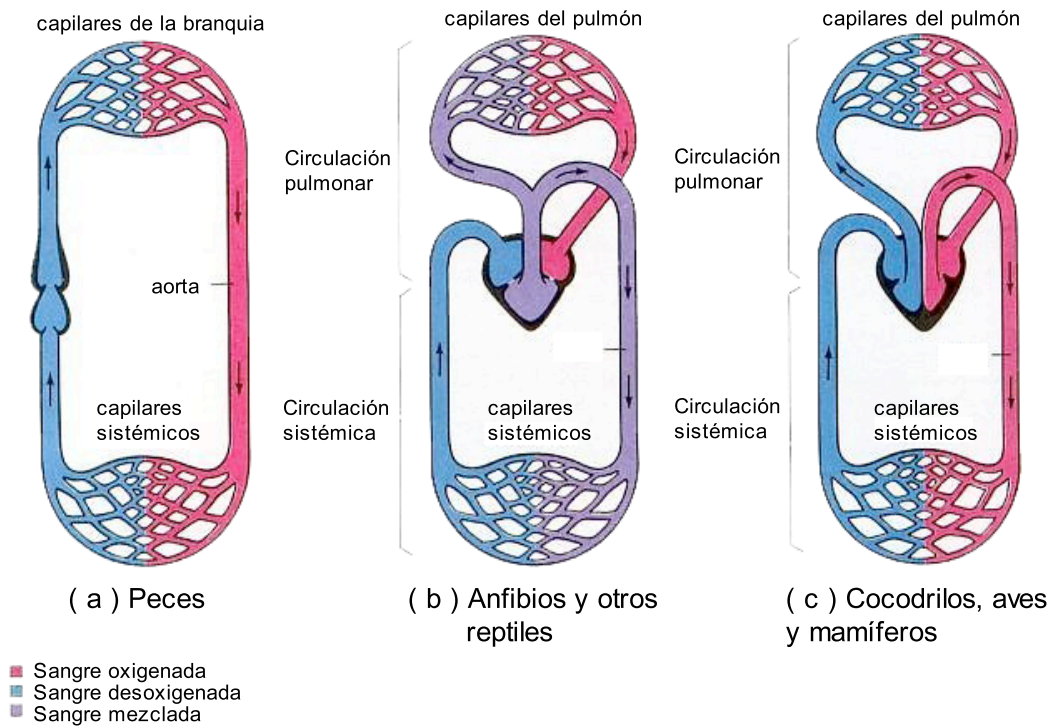


Figura 1.4: Diagrama que muestra los tres tipos de sistemas circulatorios de los vertebrados. (a) Sistema circulatorio simple, (b) Sistema circulatorio doble e incompleto, (c) Sistema circulatorio doble y completo. Figura tomada de: <http://universe-review.ca/I10-82-circulatory.jpg> (Octubre 2011).

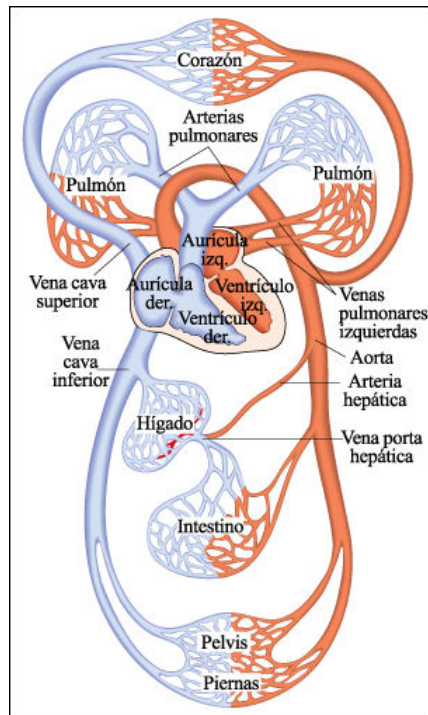


Figura 1.5: Sistema cardiovascular del ser humano. Tomado de: <http://ecociencia.fateback.com/articulos/circulacion.htm> (Octubre 2011).

En el circuito mayor, la sangre oxigenada sale del corazón por la aorta, se distribuye por todo el cuerpo y regresa al corazón por las venas.

La circulación es doble e incompleta, cuando la sangre oxigenada y la no oxigenada se mezclan en el corazón debido a que no hay paredes que lo impidan. Como ejemplo de individuos que presentan este tipo de transporte se tienen a los anfibios (ranas, sapos y salamandras) adultos y a algunos reptiles. Véase la figura 1.4(b). Estos animales tienen un corazón con únicamente tres cavidades: dos aurículas pequeñas y un ventrículo grande.

La circulación doble y completa se encuentra en los cocodrilos, las aves y los mamíferos, entre los que se incluyen los humanos, quienes tenemos un corazón con cuatro cavidades, dos aurículas y dos ventrículos con una separación total de la sangre oxigenada y la no oxigenada. Véase la figura 1.4(c).

1.4.1. Sistema cardiovascular

En el caso de los humanos, su sistema cardiovascular es un ejemplo de circulación doble y completa. A continuación vamos a describir en forma breve cómo ocurre la circulación de la sangre en los circuitos menor y mayor. Véase la figura 1.5.

- **El circuito pulmonar.** La sangre contenida en el ventrículo derecho es bombeada hacia las arterias pulmonares. Mientras la sangre fluye a través de los capilares en los pulmones, se descarga bióxido de carbono y se carga oxígeno. Más tarde, la sangre rica en oxígeno fluye de regreso hacia la aurícula izquierda vía las venas pulmonares. Finalmente, la sangre rica en oxígeno fluye desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo a través de la *válvula aurículo-ventricular izquierda*.
- **El circuito sistémico.** La sangre rica en oxígeno sale del ventrículo izquierdo a través de la aorta. Varias arterias grandes se ramifican desde la aorta y se dirigen hacia la parte superior e inferior del cuerpo. Éstas suministran la sangre hacia el corazón por las arterias coronarias, a los órganos abdominales (donde absorben sustancias), a los riñones (donde eliminan los desechos), etc. Las arterias transportan la sangre a las arteriolas las cuales, a su vez, la transportan hacia los capilares. Los capilares se vuelven a unir como vénulas, las cuales llevan la sangre de regreso hacia las venas.

La sangre pobre en oxígeno de la parte superior del cuerpo y de la cabeza se canaliza hacia una vena larga llamada vena cava superior. Otra vena larga (la cava inferior), drena la sangre desde la parte inferior del cuerpo. Las dos venas cavas vacían su sangre en la aurícula derecha. La sangre fluye desde la aurícula derecha hacia el ventrículo derecho por la *válvula aurículo-ventricular derecha*.

En las siguientes dos secciones hablaremos de la bomba muscular del sistema cardiovascular: el corazón. En la primera, describiremos su anatomía y la redacción de esta parte se basó en las referencias [4], [59] y [71]; mientras que en la segunda, presentaremos la fisiología de este importante órgano. Para la redacción de esta sección usamos como fuentes los libros [7], [24], [25], [32] y [68].

1.5. Anatomía del corazón

Empezaremos esta sección describiendo minuciosamente la estructura de las cuatro cavidades del corazón y sus diferencias anatómicas. Enfatizaremos el papel de las válvulas en la contracción cardíaca, así como de los vasos sanguíneos coronarios, quienes tienen la tarea de conducir la sangre a todas las regiones del corazón. Finalmente, nos introduciremos a un nivel microscópico para detallar las características de las células que componen a este órgano.

1.5.1. Cavidades del corazón

Como mencionamos en la sección 1.4, el corazón humano se divide en cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos. Véase la figura 1.6.

Las aurículas se encuentran separadas entre sí por una pared denominada *septum* (división) interauricular. De forma similar, los dos ventrículos están separados por una pared muscular: el *septum* interventricular. Cada aurícula se comunica con el ventrículo de su mismo lado por unas aberturas, en las que se encuentran unas válvulas que se abren y cierran, lo cual impide que la sangre regrese, por lo que el flujo de ésta se mantiene en una sola dirección.

La función de las aurículas es coleccionar la sangre que regresa al corazón y bombearla hacia los ventrículos; mientras que los ventrículos bombean la sangre, ya sea hacia los pulmones o a todos los órganos del cuerpo. Cabe mencionar que existen diferencias importantes entre los ventrículos derecho e izquierdo.

A continuación hacemos una descripción más cuidadosa de las aurículas y los ventrículos.

Las aurículas

La aurícula derecha recibe la sangre proveniente del circuito sistémico a través de dos grandes venas: la *cava superior* y la *cava inferior*. En la parte posterior del corazón, por debajo de la cava inferior, se encuentran las *venas coronarias*, que regresan la sangre del miocardio. La sangre contenida en la aurícula puede pasar al ventrículo derecho gracias a la válvula aurículoventricular (AV) derecha llamada *tricúspide*, cuyo movimiento, como veremos más adelante, se rige por la contracción o relajación del corazón. Además, esta cavidad cuenta con ondulaciones musculares prominentes: los *músculos pectinados*, que corren a lo largo de su superficie interior y ayudan a la contracción de la aurícula derecha. Como se ilustra en la figura 1.6.

La aurícula izquierda recibe la sangre proveniente de los pulmones por medio de cuatro venas pulmonares (dos izquierdas y dos derechas) que se

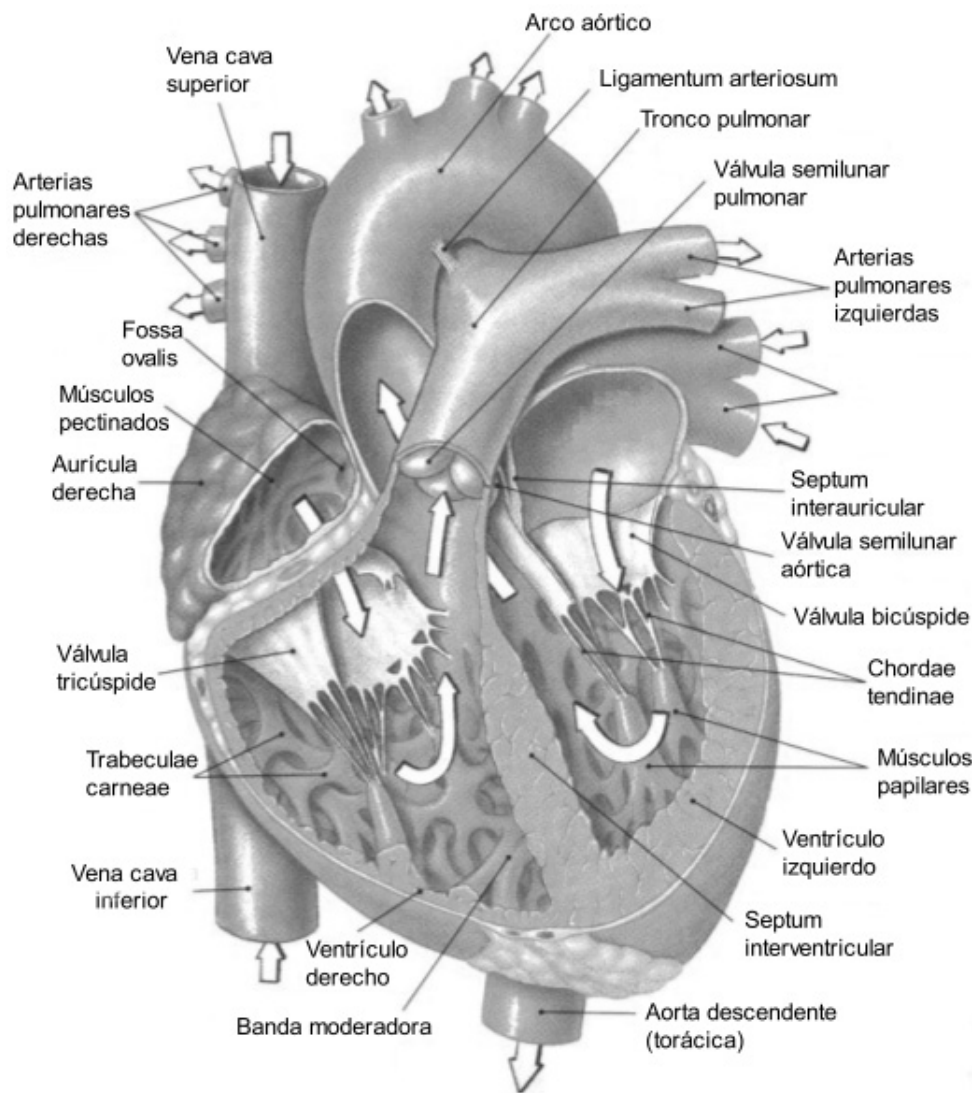


Figura 1.6: Diagrama de la sección frontal del corazón relajado, mostrando el patrón de flujo por las aurículas y los ventrículos. Tomada de [71].

abren en la parte posterior de ésta. También cuenta con una válvula AV izquierda (*bicúspide* o *mitral*) que permite el flujo de la sangre de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.

Los ventrículos

El ventrículo derecho. Cada cúspide de la válvula tricúspide, está sujeta a las fibras denominadas *chordae tendinae*, las que a su vez están conectadas

a las estructuras musculares en forma de cono, llamados *músculos papilares*, que crecen en la superficie interna del ventrículo derecho. Véase la figura 1.6 para una mejor comprensión del texto.

La superficie interna del ventrículo, contiene también una serie de zanjas profundas y pliegues (el *trabeculae carnae*) y una ondulación muscular, la *banda moderadora*, que se extiende horizontalmente desde la parte inferior del septum interventricular.

El extremo superior del ventrículo se va reduciendo hasta que toma la forma de un cono llamado *cono arterioso* que termina en la *válvula semilunar pulmonar*. Por esta válvula fluye la sangre del ventrículo derecho al tronco pulmonar.

El ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo es la cavidad más grande y ancha del corazón y, gracias a ello, está habilitado para bombear la sangre al cuerpo entero. En su superficie interna también encontramos el *trabeculae carnae* y la banda moderadora.

La sangre pasa del ventrículo izquierdo a la *aorta ascendente* por medio de la *válvula semilunar aórtica*. Cada que ocurren dilataciones en el corazón, se forman sacos en la base de la aorta ascendente, al lado de cada cúspide. Estos sacos, llamados *senos aórticos*, previenen a las cúspides individuales del reflujo de sangre dentro del ventrículo izquierdo una vez que se bombea hacia afuera del corazón: hacia el circuito sistémico. De la aorta ascendente, la sangre fluye por el *arco aórtico* y después, hacia la *aorta descendente*.

Describamos ahora las diferencias entre los ventrículos derecho e izquierdo.

Diferencias entre ventrículos. Ya que los pulmones están muy cercanos al corazón y las venas y arterias pulmonares son relativamente cortas y de radio grande, el ventrículo derecho no necesita de un impulso muy fuerte para mandar la sangre al circuito pulmonar. La pared del ventrículo derecho es relativamente delgada y si vemos un corte seccional, como el de la figura 1.7(a), se parece a una bolsa unida a la pared ancha del ventrículo izquierdo. Cuando el ventrículo derecho se contrae, actúa como un fuelle-bomba, presionando la sangre contra la masa del ventrículo izquierdo.

Un arreglo de bombeo similar al del derecho no es adecuado para el ventrículo izquierdo porque se necesita de seis o siete veces más fuerza para poder mandar la sangre por todo el circuito del sistema. El ventrículo izquierdo tiene una pared muscular extremadamente gruesa. Cuando éste se contrae, sucede lo siguiente: la distancia entre la base y el ápex decrece, así como el diámetro de la cavidad ventricular; las fuerzas generadas por el

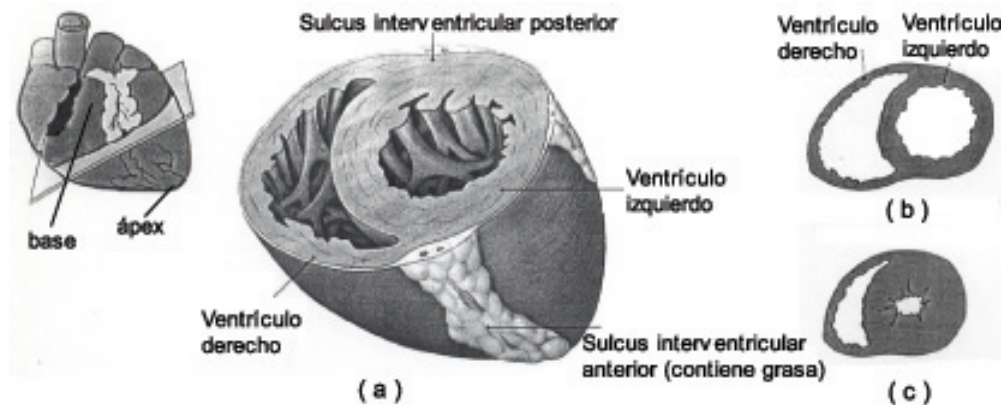


Figura 1.7: Diferencias estructurales entre los ventrículos derecho e izquierdo. (a) Corte seccional del corazón en donde se aprecian los distintos grosores de ambos ventrículos. (b) Diagrama del ventrículo derecho cuando está relajado o en diástole, (c) Diagrama del ventrículo izquierdo cuando está contraído o en sístole. Tomada de [71].

estrechamiento simultáneo son muy grandes. Véanse las figuras 1.7 y 1.8. Mientras el ventrículo izquierdo se contrae, la cavidad ventricular derecha también se dilata, empujando al ventrículo derecho y mejorando así la eficiencia de éste, como se puede observar en la figura 1.7(c). Si la musculatura ventricular derecha es dañada, ésta puede seguir funcionando a causa del empuje extra que ejerce la contracción del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, el funcionamiento adecuado del corazón no depende solamente de la sístole y diástole de las cuatro cavidades, sino de la importante tarea que desarrollan las válvulas, quienes están encargadas de mejorar la eficiencia de este indispensable órgano.

1.5.2. Estructura y función de las válvulas

El *chordae tendinae* y los músculos papilares, juegan un papel importante en la función normal de las válvulas AV. Por ejemplo, cuando ocurre el periodo de relajación ventricular o *diástole*, los músculos papilares se relajan y la abertura de las válvulas AV bicúspide y tricúspide no ofrecen resistencia al flujo de la sangre de las aurículas a los ventrículos. Véanse las figuras 1.8(a) y 1.9(a).

Durante la contracción ventricular o *sístole*, la tensión en los músculos papilares y la *chordae tendinae* cierran por completo las válvulas AV y abren las semilunares. Véanse las figuras 1.8(b) y 1.9(b). Esta acción evita el regreso de la sangre dentro de la aurícula cada vez que el ventrículo se contrae.

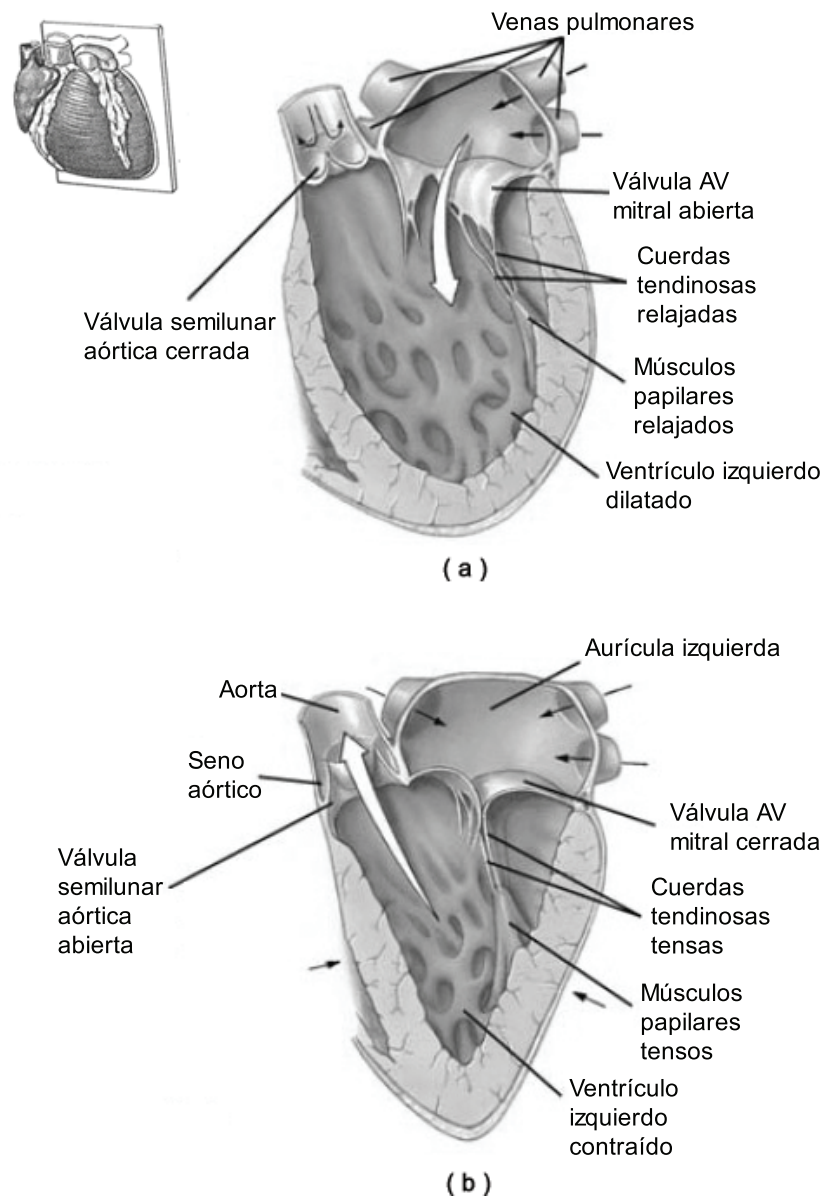


Figura 1.8: Sección frontal del corazón en donde se muestran los cambios estructurales que sufre el ventrículo izquierdo al realizar sus funciones. (a) En la diástole ventricular la sangre proveniente de la aurícula izquierda pasa por la válvula mitral y llena el ventrículo izquierdo. La *chordae tendinae* está floja y los músculos papilares están relajados, por lo que la válvula mitral se encuentra abierta. (b) En la sístole ventricular la sangre sale por medio de la válvula semilunar hacia la aorta, que la va a conducir a todo el cuerpo humano. Mientras la *chordae tendinae* y los músculos papilares se tensan y cierran perfectamente la válvula bicúspide o mitral. Tomada de [71].

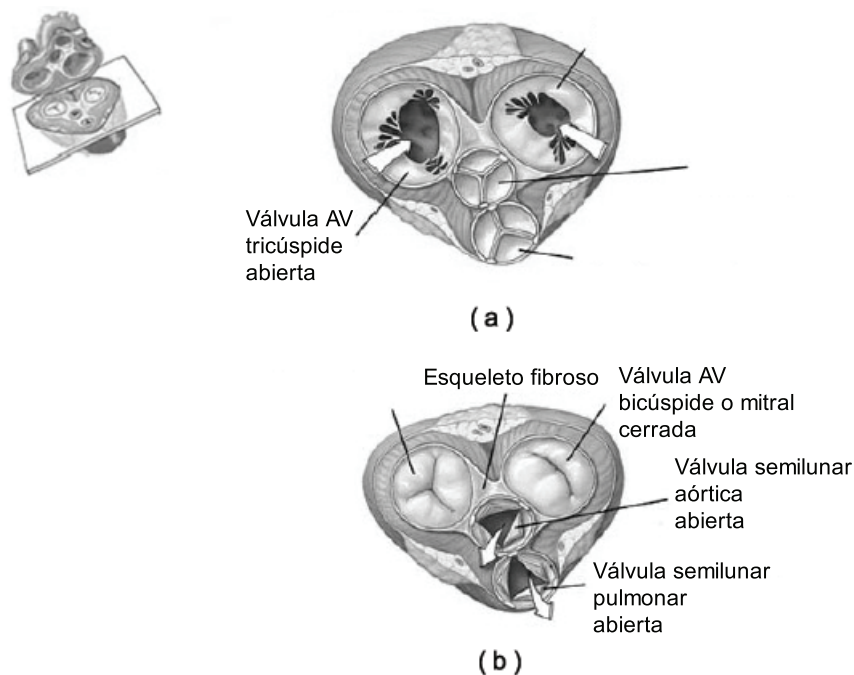


Figura 1.9: Válvulas del corazón. (a) Posiciones de las válvulas durante la diástole ventricular, cuando las válvulas AV están abiertas y las semilunares cerradas. (b) Apariencia de las válvulas cardíacas durante la sístole ventricular, cuando las válvulas AV están cerradas y las semilunares abiertas. Tomada de [71].

Las válvulas semilunares no requieren ligas musculares porque las paredes arteriales no se contraen y las posiciones de las cúspides son estables. Cuando estas válvulas se cierran, las tres cúspides simétricas se apoyan unas contra otras.

Como sabemos, el corazón trabaja continuamente, por lo que las células musculares cardíacas requieren de un suministro constante de oxígeno y nutrientes. La circulación coronaria le provee sangre al corazón por medio de una extensa red de vasos sanguíneos coronarios, arterias coronarias derecha e izquierda y venas coronarias. Véase la figura 1.10.

1.5.3. Vasos sanguíneos coronarios

La arteria coronaria derecha abastece de sangre a la aurícula derecha, partes del sistema de conducción del corazón y a algunas partes de ambos ventrículos; mientras que la arteria coronaria izquierda, hace lo correspondiente al ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda y al *septum* interventricular.

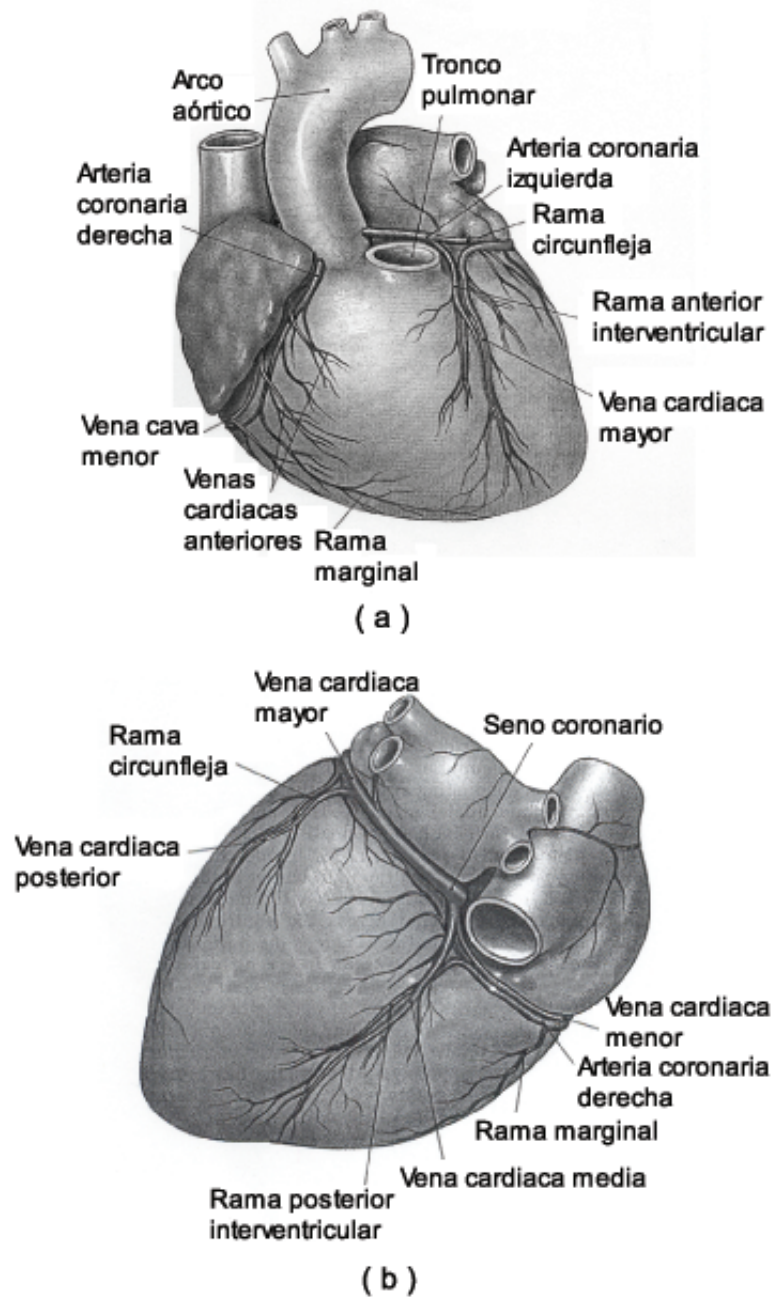


Figura 1.10: Circulación coronaria. (a) Vasos coronarios que suministran la superficie anterior del corazón. (b) Vasos coronarios que suministran la superficie posterior del corazón. Tomada de [71].

Las venas cardíacas llevan la sangre no oxigenada de regreso, de los capilares coronarios al *seno coronario*¹⁰. El seno coronario, figura 1.10(b), se comunica con la aurícula derecha por debajo de la vena cava inferior, hacia donde va a mandar la sangre que se va a oxigenar después en los pulmones.

1.5.4. Tejido muscular cardíaco

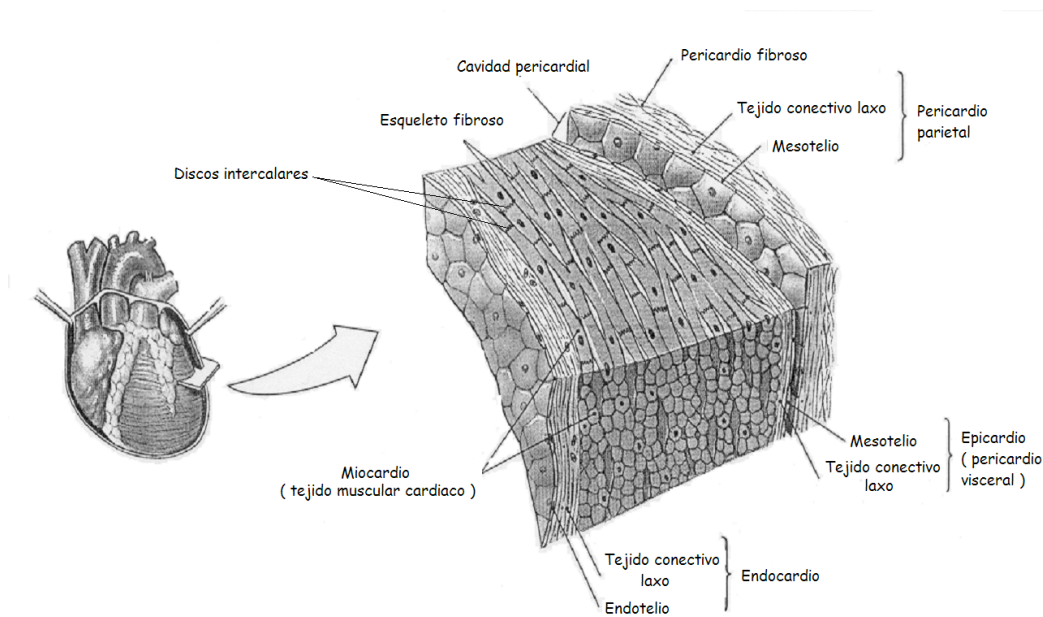


Figura 1.11: Sección del tejido muscular cardíaco, donde se muestran las posiciones del endocardio, miocardio y epicardio. Tomada de [71]

El corazón es un órgano hueco formado por tres capas de músculos: el epicardio, el miocardio y el endocardio. Es en el miocardio donde vamos a centrar el estudio de esta primera parte, ya que además de ser la capa intermedia y más gruesa del corazón, consiste de capas de tejido muscular cardíaco, donde se encuentran las unidades anatómicas y funcionales que hacen posible la contracción de todo el corazón. En la figura 1.11 se muestran estas capas.

El tejido muscular cardíaco está formado por células ramificadas que se unen entre sí por medio de estructuras especiales llamadas *discos intercalares*,

¹⁰El seno coronario es una ranura profunda en la superficie exterior del corazón, que marca el borde entre las aurículas y los ventrículos. Está cubierto de grandes cantidades de grasa.

de tal manera que una hilera de ellas forman lo que en el tejido muscular esquelético es una sola célula y es conocida como fibra. Esto se puede observar en la figura 1.11.

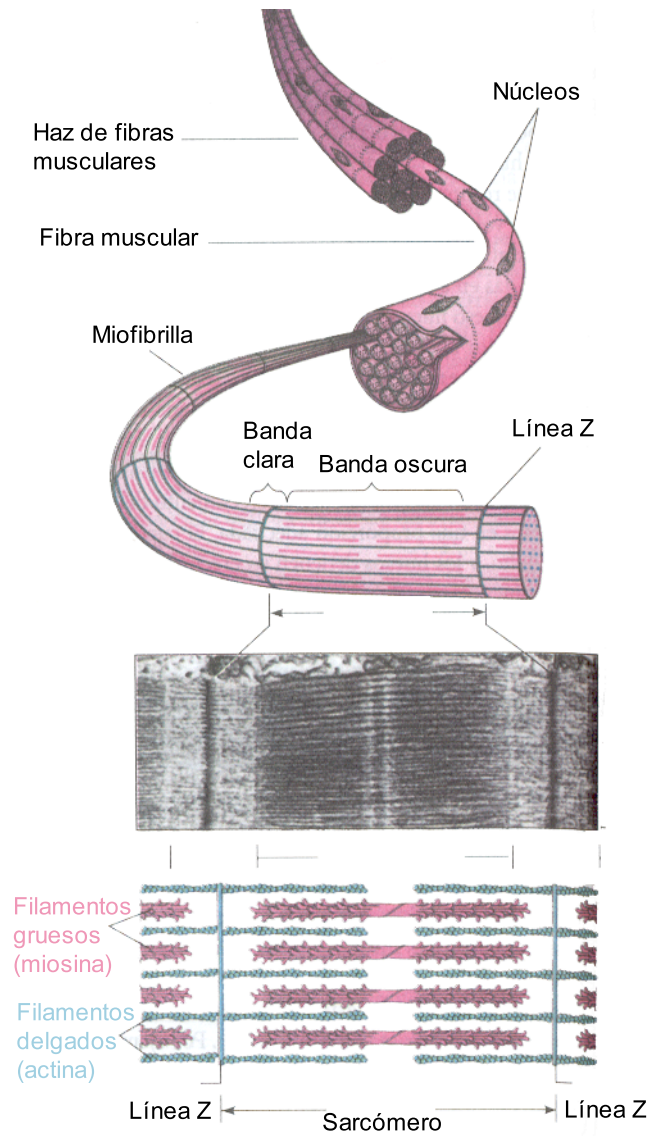


Figura 1.12: El haz de fibras musculares esqueléticas se compone de fibras dispuestas en forma paralela, las cuales se subdividen en miofibrillas y éstas a su vez en miofilamentos, la actina y la miosina. La disposición específica de estos miofilamentos da lugar al sarcómero. La gran diferencia entre los tejidos esquelético y cardíaco es que cada fibra muscular esquelética es una única célula con muchos núcleos y que ésta no contiene uniones celulares del tipo discos intercalares. Tomada de [11].

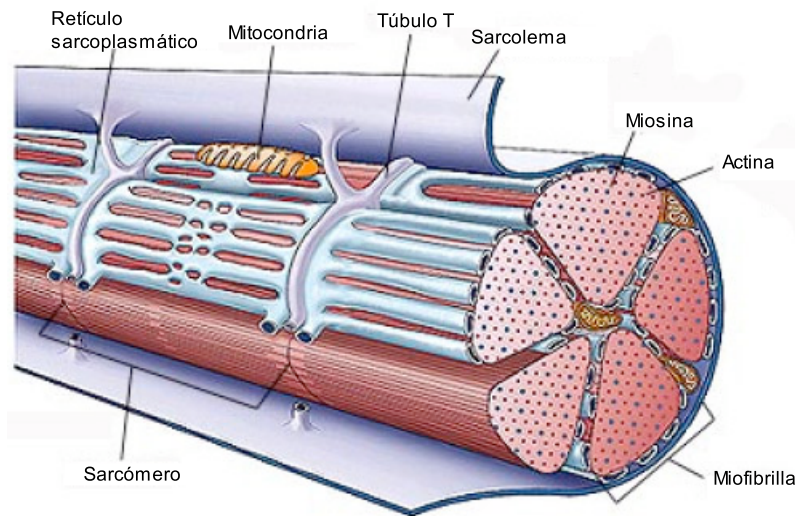


Figura 1.13: Esquema de una sola miofibrilla muscular cardíaca en donde se muestran las mitocondrias, el retículo sarcoplasmático, el sistema de túbulos T y las unidades contráctiles básicas del músculo cardíaco, los sarcómeros.

Todas las fibras musculares del cuerpo humano (esqueléticas y cardíacas) están compuestas por haces de miofibrillas, que a su vez están formadas por haces de miofilamentos, cada uno de los cuales consta de dos elementos: filamentos gruesos, compuestos por la proteína miosina y filamentos delgados, compuestos de la proteína actina y de las proteínas reguladoras tropomiosina y troponina. Véase la figura 1.12. La organización específica de estos dos tipos de filamentos, le dan a la miofibrilla y a la fibra un aspecto estriado, formando así la unidad contráctil básica de la miofibrilla, conocida como el *sarcómero*.

Las células del miocardio cuentan con mitocondrias distribuidas entre las miofibrillas de manera uniforme, además de abundantes, poseen un gran tamaño. Aquél también cuenta con un suministro rico en vasos capilares, una gran cantidad de oxígeno almacenado en las células musculares en forma de mioglobina y provisiones energéticas de gránulos de glucógeno y partículas de lípidos presentes junto a las miofibrillas. Estos elementos en conjunto le dan al corazón de un individuo la energía necesaria para su contracción repetitiva a lo largo de la vida. Para la regulación de la contracción de las células musculares, existe una red que rodea a los miofilamentos llamada retículo sarcoplasmático y unos túbulos que dividen en sarcómeros a los miofilamentos llamados sistema T. Véase la figura 1.13.

Además, el tejido muscular cardíaco tiene una característica fundamental, un latido espontáneo y rítmico originado por un conjunto de células localizadas en la aurícula derecha, de las cuales platicaremos más adelante y, es

regulado por los sistemas nervioso simpático y parasimpático, por lo que se le denomina tejido muscular no voluntario.

A continuación describiremos los componentes de las unidades contráctiles básicas, esto con la intención de que cuando expliquemos el modelo de deslizamiento de filamentos, subsección 1.6.2, se facilite su comprensión.

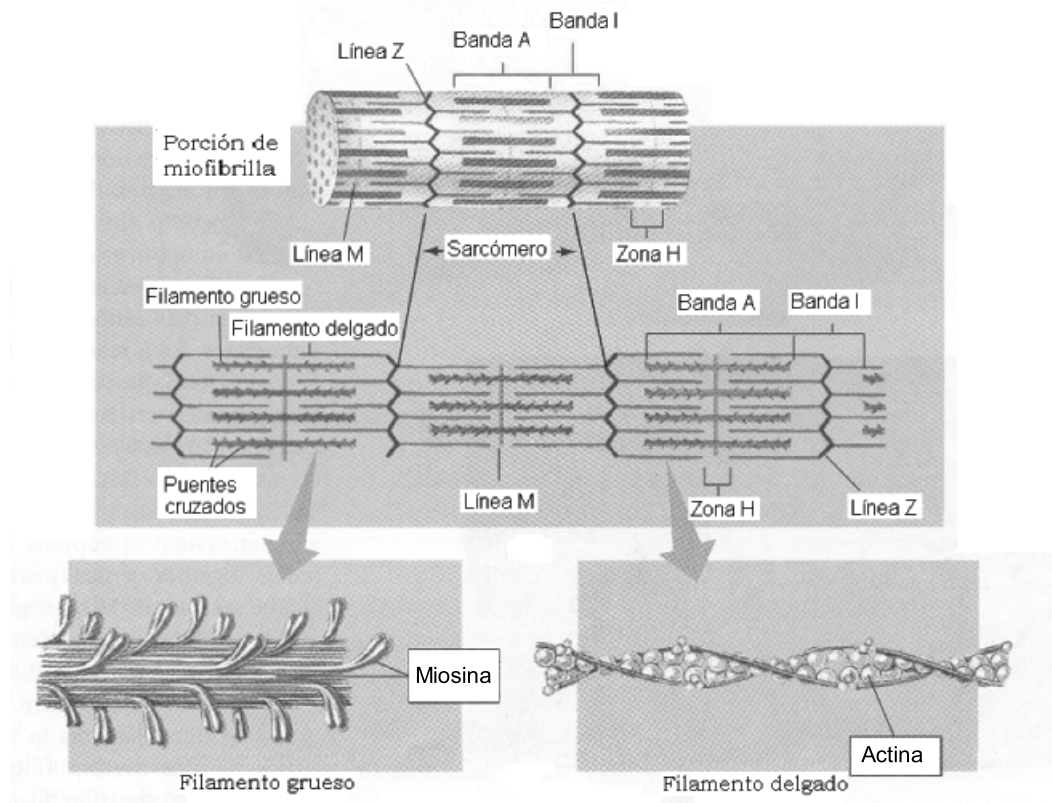


Figura 1.14: Componentes citoesqueléticos de una miofibrilla y componentes proteínicos de los filamentos gruesos y delgados. Tomada de [68]

Estrías transversales

Las estrías de forma transversal, se deben a la presencia alternada de bandas oscuras llamadas *bandas A* (anisótropa) y bandas claras conocidas como *bandas I* (isótropa). Véase la figura 1.14.

La *línea Z* o *disco Z* (del alemán *Zwischenscheibe*, disco intermedio) es una zona densa que divide en dos a la *banda I*. La *zona H* (del alemán *Helle*), es una zona clara que divide en dos a la *banda A*. Justo a la mitad de

la *banda H*, se observa una *línea M* (debida a la presencia de finos filamentos transversales de una proteína llamada miomesina).

Los filamentos de actina se extienden, desde el *disco Z*, hasta la región de la *banda A* la cual marca la extensión de los filamentos de miosina. Más adelante explicaremos el modelo de filamento deslizante que hace posible la contracción de las células musculares cardiacas.

Pero los elementos anteriores no son los únicos que le otorgan ese aspecto característico a las células cardiacas, nos falta mencionar a los más importantes desde el punto de vista electrofisiológico: los discos intercalares.

Discos intercalares

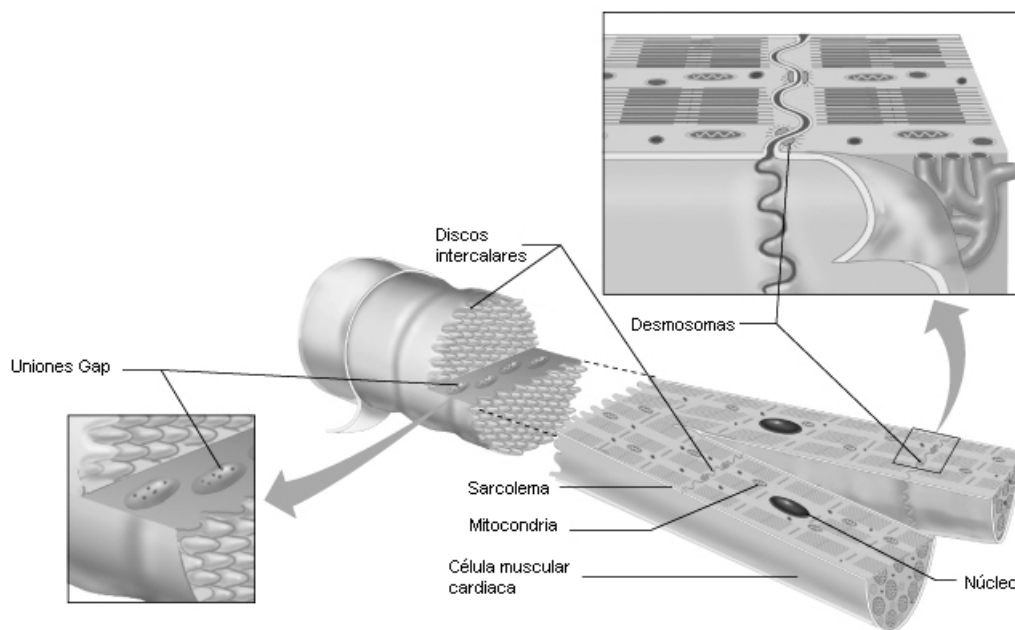


Figura 1.15: Componentes citoesqueléticos de una miofibrilla y componentes proteínicos de los filamentos gruesos y delgados. Tomada de [68]

Los discos intercalares son estructuras únicas del tejido muscular cardíaco que le confieren una apariencia distinta cuando se le compara con las estrías transversales. Debido a sus dos componentes: el transversal, que atraviesa las miofibrillas en ángulo recto y el lateral, que corre paralelo a las miofibrillas, los discos intercalares tienen forma escalonada, como se observa en la figura 1.15. Estos discos unen a las células cardiacas mediante tres enlaces:

- *Fascia adherens*. Los filamentos de actina de las dos células musculares entrelazadas están firmemente sujetos a la membrana con este enlace.

- *Desmosomas*. Las membranas celulares de dos células musculares cardíacas están unidas por este enlace. Ésta conexión ayuda a estabilizar sus posiciones relativas y a mantener la estructura tridimensional del tejido.
- Uniones comunicantes (*gap*). Están constituidas por estructuras hexagonales compuestas de proteínas que conectan el citosol (esqueleto) de células adyacentes. Permiten el intercambio de iones y pequeñas moléculas entre una célula y otra, creando así una conexión eléctrica directa entre estas células. Gracias a este intercambio químico, se puede mover la onda de excitación o potencial de acción creado por células específicas de una célula a otra, si las membranas son contiguas. Por lo que la conducción del impulso en el tejido cardíaco se propaga más rápidamente en una dirección paralela, en vez de perpendicular, por los ejes largos de las fibras constituyentes.

Ya que las células musculares cardíacas están interconectadas mecánica, eléctrica y químicamente, el tejido muscular funciona como una única y enorme célula muscular. La contracción de cualquier célula desata la contracción de muchas otras, por lo que al músculo cardíaco se le conoce como *sincitio* funcional es decir, como una gran masa de células fusionadas.

La membrana celular de toda célula muscular cardíaca es denominada *sarcolema*, y las células adyacentes están unidas por conexiones (fibras) cruzadas, como veremos en seguida.

Esqueleto fibroso

Las fibras cruzadas están entreteljadas en hojas para separar las capas musculares superficiales y las profundas formando lo que se denomina esqueleto fibroso o red de tejido conectivo interno. El esqueleto fibroso tiene funciones importantes. A saber:

- Proveer de soporte físico a las células del músculo cardíaco, a los vasos sanguíneos y a los nervios del miocardio.
- Distribuir las fuerzas de contracción.
- Dar solidez y prevenir la sobre expansión del corazón.
- Proveer elasticidad que ayuda al corazón a regresar a su forma original después de cada contracción.

Una vez terminada la revisión de la estructura del corazón, enfoquémonos en su funcionamiento.

1.6. Fisiología del corazón

En esta sección presentamos los aspectos fisiológicos del corazón. Primero describimos las propiedades eléctricas de las células cardíacas que hacen posible la propagación de impulsos eléctricos por el corazón. A continuación, hablaremos de cómo se inicia la contracción en una sola célula, esto es, del modelo de deslizamiento de filamentos; después de cómo se da el acoplamiento entre excitación y contracción, de tal forma que cuando la onda eléctrica se propague, se lleve a cabo la contracción total del músculo cardíaco.

1.6.1. Actividad eléctrica

Antes de explicar cómo se conduce la onda despolarizadora por todo el músculo cardíaco, necesitamos describir la estructura del tejido especializado y definir algunos conceptos como lo son: el potencial en reposo y el potencial de acción.

Tejido especializado

En el miocardio existe un tejido especializado encargado de la producción y la conducción del estímulo eléctrico. Dicho tejido está compuesto de las siguientes estructuras anatómicas (véase la figura 1.16):

1. El *nodo sinusal* o *senoauricular* (SA)
2. El *nodo auriculoventricular* (AV)
3. El *haz de His*
4. La *red de Purkinje*,

cuya descripción se hace enseguida.

Nodo senoauricular (SA). Es un grupo de células situado del lado posterior del corazón, más precisamente en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. Ésta estructura es el marcapasos natural del corazón ya que ahí se originan los impulsos eléctricos los cuales, a su vez, son producidos debido a ciertos cambios iónicos que ocurren en el interior de las células que lo forman. Este grupo de células tiene la propiedad de despolarizarse y por ello se les denominan *automáticas*. Éstas despolarizaciones —como veremos más adelante— ocurren con cierto ritmo.

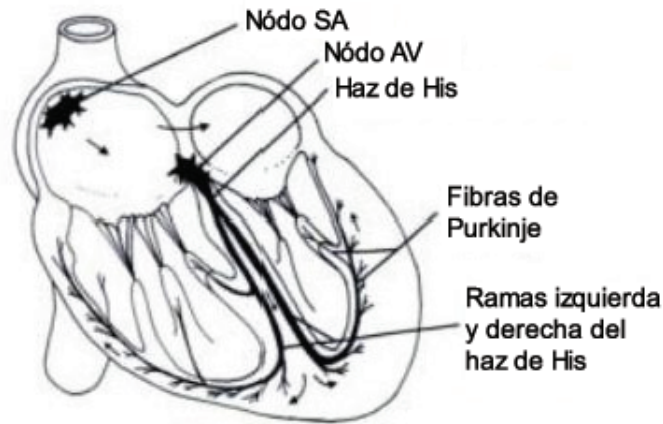


Figura 1.16: Desde el punto de vista funcional el corazón se divide en las siguientes regiones: nodo senoauricular (SA), nodo aurículoventricular (AV), haz de His, fibras de Purkinje. La figura fue tomada de [16].

Nodo aurículoventricular (AV). Es un grupo de células situado en la porción inferior de la aurícula derecha, muy cerca de la válvula tricúspide. Se divide en las siguientes regiones funcionales:

- (1) La *región A-N*. Es la zona de transición entre la aurícula y el resto del nodo.
- (2) La *región N*. Esta se encuentra a la mitad de la porción del nodo AV.
- (3) La *región N-H*. Esta es donde las fibras nodales emergen gradualmente junto con el haz de His.

Haz de His. Este es el comienzo del sistema de conducción especializado en los ventrículos. Parte del nodo AV y pasa por el borde posterior del tabique interventricular. Se divide en dos ramas: derecha e izquierda.

El haz derecho, es una continuación directa del haz de His y viene debajo del lado derecho del *septum* interventricular. El haz izquierdo, es considerablemente más angosto que el derecho. Éste crece perpendicularmente al haz de His y pasa por el *septum* interventricular. El haz de ramas a su vez, se subdivide finalmente en una compleja red de fibras de conducción, llamadas fibras de Purkinje, las cuales se ramifican sobre las superficies subendocardiales de ambos ventrículos.

Fibras de Purkinje. Están compuestas por las células más anchas del corazón, miden de 70 a 80 μm de diámetro, comparadas con 10 a 15 μm de

las células miocárdicas ventriculares. Éstas fibras se extienden por toda la superficie ventricular.

Por el momento basta decir que la red de Purkinje es el sistema de conducción especializado de los ventrículos. Más adelante, cuando veamos las propiedades eléctricas del corazón y el sistema de conducción del impulso cardíaco, se entenderá porqué.

Habiendo conocido los componentes del tejido especializado, podemos definir el potencial de membrana y el de acción, ambos fundamentales para explicar el fenómeno de conducción de la onda de excitación a través del músculo cardíaco.

Potencial de membrana en las células cardíacas

La membrana celular o sarcolema de una célula cardíaca, como lo definimos anteriormente, está constituida de lípidos y proteínas. De éstas hay varios tipos y un grupo de ellas hacen las veces de compuertas, pues tienen la función de abrir o cerrar unas aberturas (canales) de la membrana, impidiendo o cediendo el paso a ciertos iones, mediante un mecanismo dependiente, principalmente, del voltaje (potencial de la célula). Gracias a estas compuertas, la membrana tiene la propiedad de ser permeable (impermeable o selectivamente permeable) a diferentes cargas. La diferencia de permeabilidad y la distribución no uniforme de ciertos iones de ambos lados del sarcolema, determinan una diferencia de potencial específica¹¹, V .

Otras proteínas, las bombas e intercambiadores, conservan estables las concentraciones iónicas de tal manera que se genere y mantenga siempre el mismo potencial de membrana. Como ejemplos, podemos mencionar a la bomba $Na^+ - K^+$, que transporta tres iones de sodio al exterior de la célula y los intercambia por dos de potasio y, al intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$, el cual utiliza el potencial electroquímico¹² del sodio para expulsar de las células un ion de calcio, por 3 de sodio.

Definimos al *potencial en reposo* como el potencial para el cual existe un flujo de iones a través de la membrana que no provoca cambios significativos en las concentraciones iónicas en ambos lados de ésta. Cuando el valor del potencial corresponde al estado en reposo, se dice que la membrana está polarizada, ya que predominan los iones positivos en el espacio extracelular y los negativos en el espacio intracelular. Véase la figura 1.17.

¹¹Se denota como V y se le llama *potencial de membrana* de una célula. Éste se mide experimentalmente como el potencial interior menos el potencial exterior, es decir, como $V = V_i - V_e$ y sus unidades son los milivolts (mV).

¹²Ver el Apéndice A.

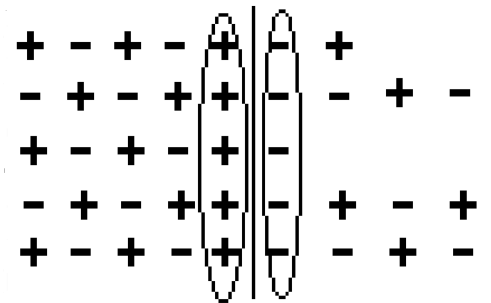


Figura 1.17: La fuerza de atracción entre las cargas separadas causa la acumulación de éstas a lo largo de las superficies interior y exterior de la membrana. Éstas cargas separadas representan sólo una pequeña fracción del número total de iones presentes en el fluido interno y externo de una célula. La mayoría del fluido interno y externo de las células es eléctricamente neutro. Así, la magnitud del potencial depende únicamente del número de cargas opuestas separadas que se tengan.

En una célula miocárdica ventricular, el potencial en reposo es de -90 mV ; mientras que en una célula del nodo SA es de -60 mV . En todas las células cardiacas se distinguen principalmente tres tipos de iones: de potasio (K^+), de sodio (Na^+) y de calcio (Ca^{++}). La concentración de K^+ en el interior de la célula miocárdica, es mucho mayor que en el exterior; mientras que las concentraciones de Na^+ y Ca^{++} son mucho mayores en el exterior que en el interior. Véase la figura 1.18. La dirección del movimiento de los iones Na^+ y Ca^{++} , es opuesta a la del K^+ . Los primeros dos van hacia el interior; mientras que el K^+ va hacia el exterior.

Cuando el potencial está en reposo, la membrana es más permeable al K^+ que al Na^+ o al Ca^{++} . Por lo que las variaciones en las concentraciones interior y exterior del K^+ , definen la medida del potencial de membrana.

Potencial de acción en las células del músculo cardiaco

Las células musculares cardiacas tienen la propiedad de que, al aplicarles un estímulo eléctrico adecuado, pueden variar su potencial en forma drástica aunque finalmente regresen a su estado de reposo. Éstas fluctuaciones respecto al potencial en reposo, funcionan como señales eléctricas y toman dos formas básicas: *potenciales graduales* y *potenciales de acción*.

Los potenciales graduales son señales que se propagan lentamente y disminuyen al aumentar la distancia; mientras que los potenciales de acción son señales que mantienen su forma a grandes distancias y se propagan rápidamente.

El potencial de acción es un cambio rápido del potencial de membrana,

Ion	Concentración Extracelular (mM)	Concentración Intracelular (mM)	Potencial de equilibrio (mV)
Na^+	145	10	70
K^+	4	135	-94
Ca^{++}	2	10^{-4}	32

Figura 1.18: Las concentraciones iónicas y los potenciales de equilibrio en las células musculares cardíacas.

de -90 mV a 20 mV , en las células miocárdicas ventriculares, a partir de un estímulo adecuado que alcance cierto valor umbral y regresando siempre al punto de partida. A continuación, mencionaremos algunos procesos electroquímicos que se dan durante un potencial de acción. Cada uno de ellos, corresponde a las diferentes fases de la gráfica de aquél:

- **Despolarización.** El potencial de membrana se incrementa hacia 0 mV . En la figura 1.19 se muestra la forma como ocurre esto.
- **Repolarización.** La membrana vuelve a su potencial en reposo.
- **Hiperpolarización.** El potencial de membrana se vuelve más negativo, es representado por una desviación hacia abajo. Véase la figura 1.19.

Las células cardíacas, al igual que las células musculares y las neuronas, tienen la capacidad de propagar actividad eléctrica. Sin embargo, la *automaticidad* y la *ritmicidad* son características intrínsecas del tejido cardíaco. La automaticidad es la propiedad que tienen un grupo de células cardíacas de despolarizarse de manera espontánea sin necesidad de un estímulo externo. La ritmicidad es la regularidad en la frecuencia de las despolarizaciones.

Como vimos anteriormente, las células que tienen las dos propiedades mencionadas en las últimas líneas, están localizadas en el nodo SA. Sin embargo, existen otras regiones del corazón que pueden iniciar latidos bajo circunstancias especiales. Éstas son llamadas marcapasos o *focos ectópicos*. Cuando el nodo SA es destruído, las células automáticas del nodo AV —que son las que tienen usualmente el siguiente nivel más alto en ritmicidad— se convierten en el marcapasos del corazón. Después de algún tiempo, que puede variar de minutos a días, el ritmo de las células automáticas en las aurículas se vuelve dominante.

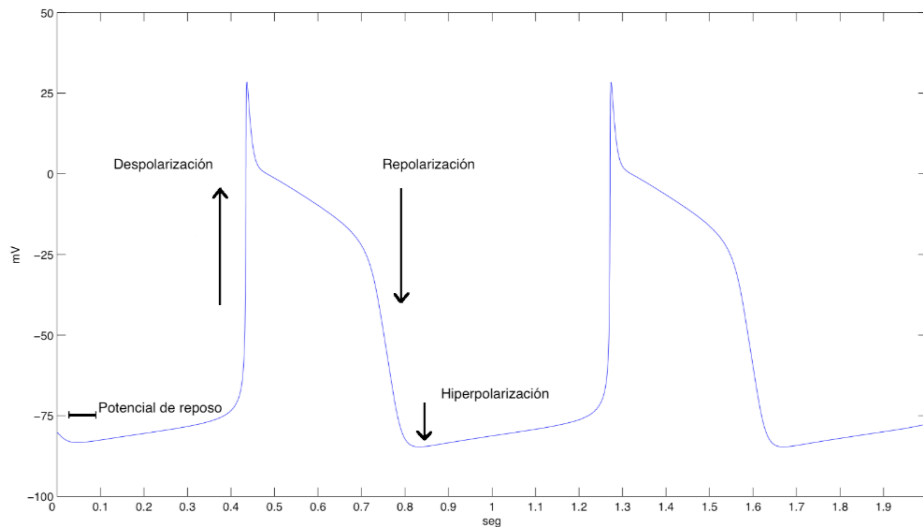


Figura 1.19: Las denominaciones que se le dan a los cambios de potencial de una membrana polarizada. Si el potencial crece, despolarización; si vuelve a su estado en reposo, repolarización y si decrece, hiperpolarización. Nuestra simulación numérica del potencial de acción del modelo de Noble (Capítulo 3).

Las fibras de Purkinje son el sistema de conducción especializado de los ventrículos porque también poseen la propiedad de automaticidad. La característica de estos marcapasos es que se despolarizan a una velocidad muy pequeña, por lo que la automaticidad de las fibras de Purkinje es inhibida por el nodo SA, esto en un corazón sano.

A la propiedad que tienen las células cardiacas de despolarizarse en respuesta a un estímulo que alcance cierto valor umbral y que consta de un periodo refractario, como explicaremos más adelante, se le denomina *excitabilidad*. Tras la despolarización, que es un fenómeno rápido, el potencial vuelve lentamente a su valor de reposo. Las células musculares de las aurículas y de los ventrículos son excitables.

Los potenciales de acción en las células musculares cardiacas tienen una duración de 200 *mseg*, mayor que la de otras células. En efecto, en las neuronas es de apenas 2 *mseg*; mientras que el de otras células musculares, es de 5 *mseg*. Además, dependiendo de la localización y función de las células cardiacas, el potencial de acción es diferente, como se puede observar en la figura 1.20. Gruesamente hablando, existen dos tipos principales de potenciales de acción:

- **De respuesta rápida.** Se presenta en las células auriculares, en las ventriculares y en las fibras de conducción especializada. En general,

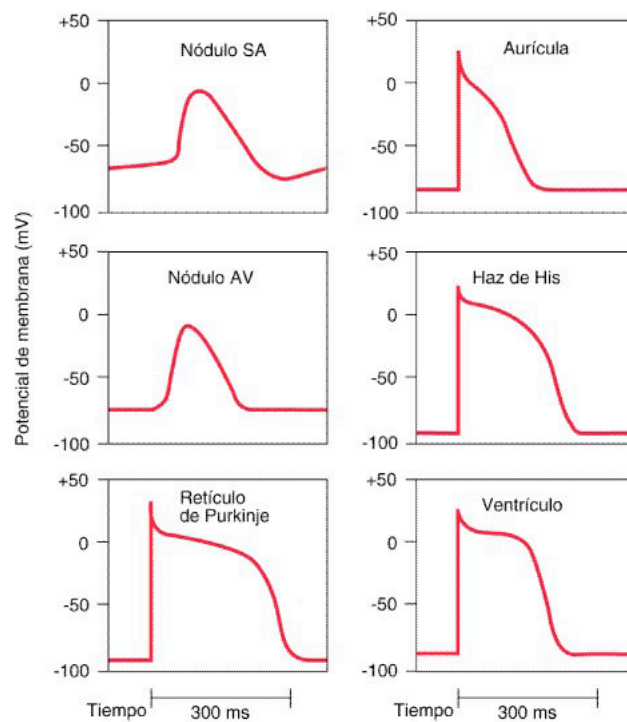


Figura 1.20: Potenciales de acción de los diferentes tejidos cardiacos: nodo SA, aurícula, nodo AV, haz de His, retículo de Purkinje y ventrículo. Tomada de <http://articulosdemedicina.com/wp-content/uploads/2008/08/paste231.jpg> (Octubre 2011).

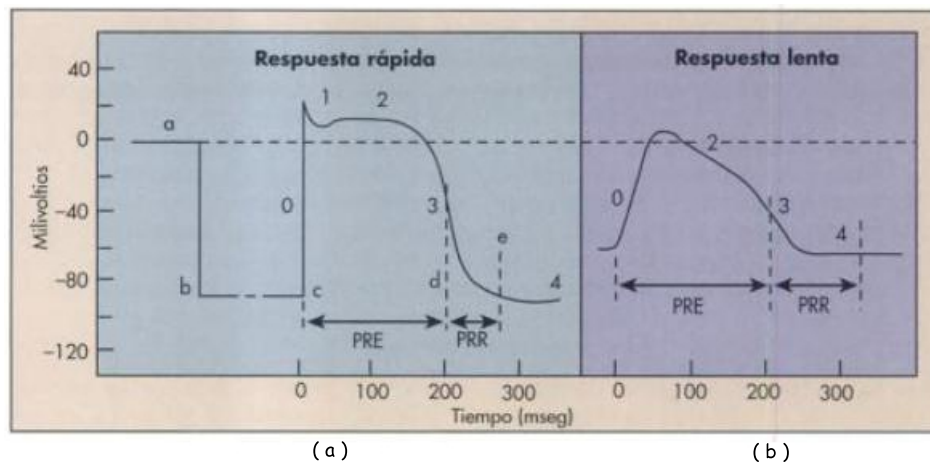


Figura 1.21: Los principales potenciales de acción en las células musculares cardíacas. (a) Potencial de acción de respuesta rápida. (b) Potencial de acción de respuesta lenta. Tomada de [7].

surge a partir de un estímulo que rebasa cierto umbral (-70 mV), sube y desciende brevemente después de haber llegado a 20 mV , se mantiene por unos cuantos *milisegundos* en un mismo valor y, después, comienza a caer para llegar finalmente al estado de reposo (-90 mV).

- **De respuesta lenta.** Este tipo de potenciales se dan en el nodo SA y en el nodo AV. El potencial es ocasionado también por despolarizaciones que alcanzan cierto umbral (-45 mV), su ascenso no es tan pronunciado como el de respuesta rápida aunque rebasa los 0 mV , no alcanza los 20 mV y desciende más lentamente hasta llegar al estado en reposo (-55 mV).

Los potenciales de respuesta lenta y rápida se ilustran en las figuras 1.21 (a) y 1.21 (b).

Para poder estudiar a mayor profundidad el potencial de acción en cualquiera de sus dos versiones (su forma, velocidad y las causas físico-químicas que lo originan) se distinguirán cinco fases importantes, en cada una de las cuales ocurren fenómenos químico-eléctricos diferentes, que se describen a continuación:

1. **Fase 0.** El ascenso rápido del potencial (despolarización). Las características de ascenso del potencial de acción de respuesta rápida dependen sólo de la entrada de sodio a la célula. Véase la figura 1.21(a). El Na^+ cuenta con dos tipos de canales: rápido y lento, cada uno con

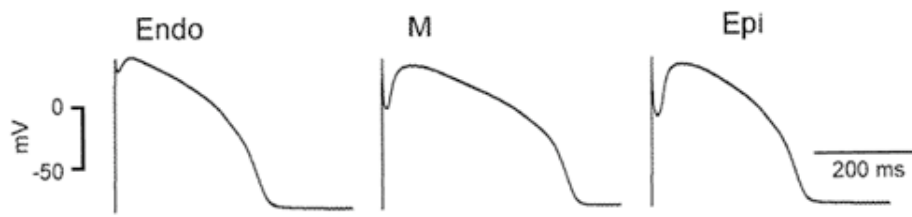


Figura 1.22: Potenciales de acción de las tres regiones de los ventrículos: epicardio, miocardio y endocardio. Tomada de <http://www.egarmo.com/eef/capitulo4.htm> (Octubre 2011).

dos compuertas, una para abrir y otra para cerrar. El flujo de Na^+ al interior de la célula miocárdica dura muy poco después de la excitación de la célula porque éste se aproxima a su potencial de equilibrio (potencial de Nernst¹³) y porque conforme V se vuelve menos negativo, la membrana tiende a repeler la entrada de sodio. De esta forma, los canales rápidos del Na^+ se cierran inmediatamente y no se recuperan rápido de la inactivación por lo que, en esta etapa, la célula cardíaca no es excitable, vuelve a serlo hasta que la membrana celular está totalmente repolarizada; mientras que en el potencial de acción de respuesta lenta el incremento del potencial se da más gradualmente. Véase la figura 1.21(b). La despolarización es producida principalmente por la activación de canales de tipo L de Ca^{++} . Sin embargo, también existe un flujo de iones sodio, hacia el interior de la célula, que se mueven por los canales lentos de Na^+ .

2. **Fase 1.** Caída o descenso. En el potencial de acción de respuesta rápida, la fase 1 es un breve periodo de repolarización que ocurre inmediatamente después de finalizada la despolarización. Aquélla puede estar acompañada de una caída muy pequeña o muy grande, entre la subida y la meseta del potencial de acción. Por ejemplo, los potenciales de acción encontrados en las regiones endocárdicas de los ventrículos, presentan un declive pequeño; mientras que aquéllas encontradas en las regiones epicárdicas, presentan un descenso prominente. Véase la figura 1.22.

Dependiendo de la localización de las células son dos los procesos que pueden ocurrir en la fase 1:

- Cuando no aparece una caída grande en el esquema del potencial, la fase 1 refleja principalmente la inactivación inicial de los canales

¹³Para conocer: de dónde proviene, para qué y cómo se usa fórmula de Nernst se recomienda revisar el Apéndice A.

rápidos de Na^+ .

- En células caracterizadas por un descenso prominente, la fase 1 refleja no sólo la inactivación de los canales rápidos de Na^+ , sino también la activación de una corriente específica de K^+ (la llamada corriente pasajera I_{to}). Estos canales de K^+ , se abren brevemente y el flujo momentáneo de K^+ hacia el exterior produce el declive.

No sucede lo mismo en el potencial de acción de respuesta lenta, donde esta etapa no existe. Véase la figura 1.21(b).

3. **Fase 2. Meseta.** En el potencial de acción de respuesta rápida, V aunque positivo, es pequeño y su valor se mantiene durante el lapso de 100 a 300 *mseg*, dependiendo del tipo de fibra. La relativa constancia de V en la meseta, indica que el movimiento de K^+ al exterior está balanceado eléctricamente por el flujo de Ca^{++} al interior. Puesto que V es positivo, las fuerzas química y eléctrica expulsan iones K^+ de la célula. Sin embargo, la salida de K^+ es pequeña pues la conductancia de los canales reelevantes para el potasio (K y K_1) es mucho menor cuando V es positivo que cuando es negativo. La dependencia de la conductancia en la polaridad, se conoce como *rectificación*. Ésta propiedad se toma en cuenta en los nombres de los canales que conducen las corrientes reelevantes de K^+ .

La entrada de Ca^{++} se realiza por medio de los canales tipo L que se activan cuando V alcanza el valor de -35 *mV*. Una cantidad sustancial de Ca^{++} entra a la célula durante la meseta debido a tres razones: la conductancia de calcio g_{Ca} se incrementa, la concentración de Ca^{++} es mucho menor adentro que afuera de la célula cardiaca y el potencial positivo (20 *mV* aprox.) en el interior de la célula, es mucho menor que el potencial de equilibrio del Ca^{++} .

El flujo de Ca^{++} al interior de una célula auricular o ventricular, durante la meseta, es un factor crucial en el acoplamiento excitación-contracción que veremos más adelante.

En el potencial de acción de respuesta lenta, la meseta no es prolongada como se ve en la figura 1.21(b), pero su ocurrencia depende también de la confluencia de los iones calcio y potasio por distintos canales.

- 4 **Fase 3. Repolarización rápida.** En el potencial de acción de respuesta rápida, hay un decrecimiento en el flujo hacia el interior de Ca^{++} y un incremento en la salida de K^+ . La reducción en la conductancia

de calcio g_{Ca} , refleja principalmente la inactivación de los canales de tipo L para el Ca^{++} . El incremento en la conductancia de potasio g_K , es mediado por los cambios en al menos tres de los tipos de canales específicos para el potasio.

La salida de K^+ durante la fase 3 restaura rápidamente el nivel de reposo del potencial de membrana en la fase 4. Cualquier alteración en las concentraciones $[Na]_i$ y $[K]_i$, producidas por los movimientos iónicos ocurridos durante las fases del potencial de acción, son corregidas principalmente por la actividad de la bomba $Na^+ - K^+$. Similarmente, las alteraciones en la concentración $[Ca]_i$ son corregidas por el intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$ y por otros procesos fisiológicos.

En las fibras de respuesta lenta, la apertura de los canales de K^+ es la responsable de la repolarización. Los canales de potasio se mantienen abiertos unos segundos más que los de sodio y calcio, produciéndose al final de la fase 3 un exceso de cargas negativas al interior de la célula (hiperpolarización).

- 5 **Fase 4.** Esta corresponde al final de la repolarización, entre el potencial en reposo y comienzo de la nueva despolarización. Las células de respuesta rápida tienen un potencial en reposo estable, necesitan de un estímulo externo que lo sitúe en el potencial umbral para volver a generar un potencial de acción. No así las células que presentan una respuesta lenta, las cuales tienen un potencial de membrana que no se mantiene constante, va despolarizándose hasta alcanzar el valor umbral de -50 mV , para el cual se genera el siguiente potencial de acción. Este fenómeno es conocido como prepotencial, potencial marcapasos o despolarización diastólica gradual.

El potencial marcapasos es ocasionado por cambios en al menos tres corrientes iónicas:

- Una corriente hacia el interior de la célula llamada *funny* y denotada como I_f , llevada principalmente por Na^+ , activada cuando el potencial es menor que -50 mV , durante la fase 3 de repolarización.
- Una corriente hacia el interior I_{Ca} , que fluye por los canales tipo T, activada al final de la fase 4 cuando el potencial de membrana es de unos -55 mV . El flujo de Ca^{++} al interior de la célula acelera la despolarización, la cual conduce a la subida del potencial de acción.
- Una corriente al exterior I_K .

Periodos refractarios efectivo y relativo.

Fibras de respuesta rápida. Al periodo que va de **c** a **d**, o de la fase 0 hasta el instante en que la fibra puede conducir otro potencial de acción (a mediados de la fase 3 cuando V alcanza los -50 mV) se le llama: *periodo refractario efectivo* (PRE). En la figura 1.21(a) se ilustra este periodo. En este valor de V , algunos canales rápidos para el Na^+ ya se recuperaron de la inactivación.

Cuando la fibra cardiaca se ha repolarizado totalmente, vuelve a tener la propiedad de excitabilidad. Sin embargo, durante el periodo que va del punto **d** al **e** se puede obtener un potencial de acción, pero sólo cuando el estímulo sobrepasa al voltaje que se obtiene durante la fase 4. Este periodo es llamado el *periodo refractario relativo* (PRR) y también se ilustra en la citada figura 1.21(a).

Si la fibra miocárdica es estimulada durante el PRR, la amplitud y la velocidad de crecimiento de la subida del potencial de acción se incrementa progresivamente con respecto al tiempo. Estos cambios tienen lugar porque el número de canales de Na^+ que se han recuperado de la inactivación crece conforme la repolarización se efectúa, esto durante la fase 3.

Fibras de respuesta lenta. El periodo refractario relativo (PRR) en estas fibras se prolonga más allá del tiempo en que la repolarización total ha sido restaurada. Véase figura 1.21(b). Ésta refractariedad prolongada se le llama *refractariedad post repolarización*.

Aún después de que la célula ha sido repolarizada completamente (fase 4), se requiere un estímulo suficientemente grande para provocar una respuesta que se propague. Por lo tanto, una excitabilidad total se logra mucho más gradualmente en una fibra de respuesta lenta, que en una de respuesta rápida.

Conducción del impulso cardiaco

Corrientes locales. Al igual que ocurre en las fibras musculares esqueléticas y los nervios, el potencial de acción se propaga a través de una fibra muscular cardiaca mediante corrientes eléctricas locales. Las corrientes locales fluyen entre las zonas polarizadas y las despolarizadas de las células cardiacas vía el fluido intersticial (una solución electrolítica, buena conductora de electricidad). La forma como se mueven estas corrientes es de la zona despolarizada, a la zona polarizada. Véase la figura 1.23.

En las fibras de respuesta rápida, los canales para el Na^+ se activan cuando el potencial llega al valor umbral (de -70 mV). La corriente de Na^+ que se mueve al interior de la célula, despolariza las células restantes y este proceso repetitivo se traslada rápidamente a lo largo de la fibra como una

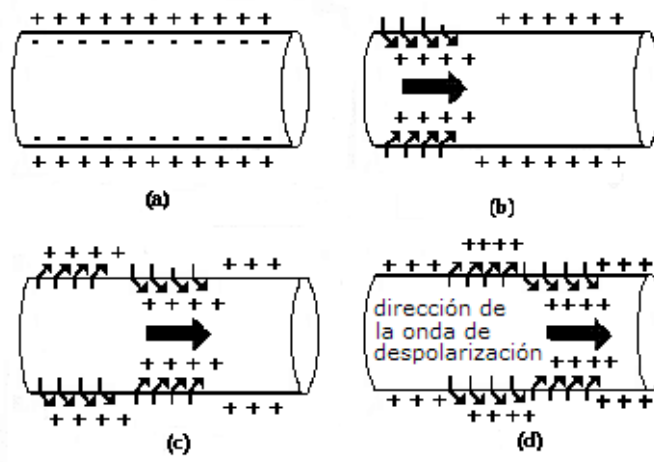


Figura 1.23: Flujo de la onda despolarizadora en la membrana celular de la célula muscular cardíaca. A esta onda se le conoce también como onda despolarizadora positiva. (a) Membrana polarizada. (b) Despolarización: iones de sodio bombeados hacia el interior de la membrana. (c) Repolarización y despolarización. (d) Flujo de despolarización. Copiada de [7].

onda de despolarización. Las velocidades de conducción de las respuestas rápidas, son de 0.3 a 1 m/seg para las células miocárdicas y de 1 a 4 m/seg para las fibras de conducción especializada como las fibras de Purkinje.

El impulso cardíaco en las fibras de respuesta lenta también se propaga localmente. Sin embargo, las características del proceso de conducción difieren de aquellas de respuesta rápida en que el potencial umbral es de -40 mV para activar los canales Ca^{++} ; la entrada de Ca^{++} despolariza la región estimulada de la fibra y en consecuencia, la diferencia de potencial entre las regiones estimuladas y en reposo de la fibra excitan la región polarizada adyacente. Éste proceso continúa: la región despolarizada excita continuamente la región contigua en reposo. Sin embargo, la conducción es mucho más lenta que la correspondiente del flujo de Na^{+} en las fibras de respuesta rápida. Las velocidades de conducción de las respuestas lentas en los nodos SA y AV son sólo de 0.02 a 1 m/seg .

Sistema de conducción. Dependiendo de la zona en la que ocurra, el sistema de conducción del corazón se divide en cuatro etapas: conducción en el nodo SA, conducción del nodo SA al nodo AV, conducción en el nodo AV y conducción en el tejido ventricular. Véase la figura 1.16. A continuación las describimos brevemente.

1. **Conducción en el nodo SA.** Como vimos anteriormente, los poten-

ciales de acción de las células del nodo SA son de respuesta lenta. La principal característica que los distingue como fibra automática reside en la fase 4 donde ocurre el potencial marcapasos. Debido a que esta despolarización es la más rápida entre las células de respuesta lenta, este conjunto de células marcapasos alcanzan antes el potencial umbral que da lugar al potencial de acción de la fase 0.

Los nervios autónomos regulan el ritmo cardiaco. Los cambios en el umbral del potencial de acción, ocurren en respuesta a ciertos medicamentos y a cambios en la composición iónica del fluido intersticial miocárdico.

2. **Conducción del nodo SA al nodo AV.** A partir del nodo SA, el impulso cardiaco se propaga radialmente a una velocidad de conducción de 1 m/seg por la aurícula derecha, a través de las células miocárdicas auriculares ordinarias. La banda anterior interauricular o haz de Bachmann, es un camino especial que conduce el impulso directamente del nodo SA, a la aurícula izquierda. Sin embargo, si se destruyera este camino directo, la conducción seguiría de la aurícula derecha a la izquierda por medio de las fibras miocárdicas ordinarias.
3. **Conducción AV.** Las bases iónicas de automaticidad en las células del nodo AV son idénticas a las del nodo SA.

Como vimos anteriormente, el nodo AV se divide funcionalmente en tres regiones: la A-N, la N y la N-H. Existe un retraso en el paso de los impulsos de las células miocárdicas auriculares a las ventriculares, éste ocurre en la región A-N del nodo. La velocidad de conducción es menor en la región N que en la region A-N, pero la longitud del camino es mucho mayor en A-N. Los tiempos de conducción de las zonas A-N y N son importantes, ya que funcionalmente este retardo permite a la contracción auricular contribuir óptimamente en el llenado ventricular.

Las células en la región N se caracterizan por los potenciales de acción de respuesta lenta. Su potencial V en reposo es de -60 mV , el ascenso no es muy empinado y la velocidad de conducción es de 0.05 m/seg . Los potenciales de acción de las células en la región A-N tienen una figura intermedia entre aquellas células de la región N y el de las aurículas. Similarmente, los potenciales de acción de las células en la región N-H son transicionales entre aquellas células de la región N y aquellas del haz de His. En el Capítulo 5 observaremos estas diferencias de potenciales.

El sistema de conducción completo entre las aurículas y los ventrículos, incluyendo las zonas transicionales, es frecuentemente denominado

unión AV.

4. **Conducción tejido ventricular.** Una vez que la corriente despolarizadora sale del nodo AV, se dirige por medio del haz de His y sus ramas derecha e izquierda hacia las fibras de Purkinje. La velocidad de conducción que alcanza el impulso cardiaco en las fibras ventriculares especializadas es la más grande de todo el tejido cardiaco, varía entre 1 y 4 *m/seg*. Esto permite la activación rápida de la superficie endocardial de los ventrículos.

La onda de excitación se propaga del endocardio al epicardio más lentamente con una velocidad entre 0.3 y 0.4 *m/seg*. Los potenciales de acción observados en las fibras de Purkinje difieren levemente de aquéllos obtenidos de las fibras miocárdicas ordinarias ventriculares. Véase la figura 1.20. En general, el potencial de las células de Purkinje tiene un desfiladero prominente (fase 1) y la duración de la meseta es mayor (fase 2), esta meseta le otorga un periodo refractario grande.

La contracción de los músculos, en particular la del miocardio, no obstante que es una manifestación macroscópica tan común, tiene fundamentos moleculares complejos a cuya descripción dedicamos la siguiente subsección.

1.6.2. Contracción muscular

Después de ver la parte eléctrica de las células cardiacas, enfoquémonos a entender cómo es que ocurre la contracción en cada una de ellas.

El modelo de deslizamiento de filamentos.

Este modelo explica la relación entre la estructura de un sarcómero y su función. Un sarcómero se contrae cuando los filamentos delgados se deslizan a través de los filamentos gruesos. La figura 1.24 muestra un diagrama simplificado de un sarcómero relajado y totalmente contraído. Como se ve en éste, la contracción sólo acorta el sarcómero, no cambia las longitudes de los filamentos gruesos ni la de los delgados.

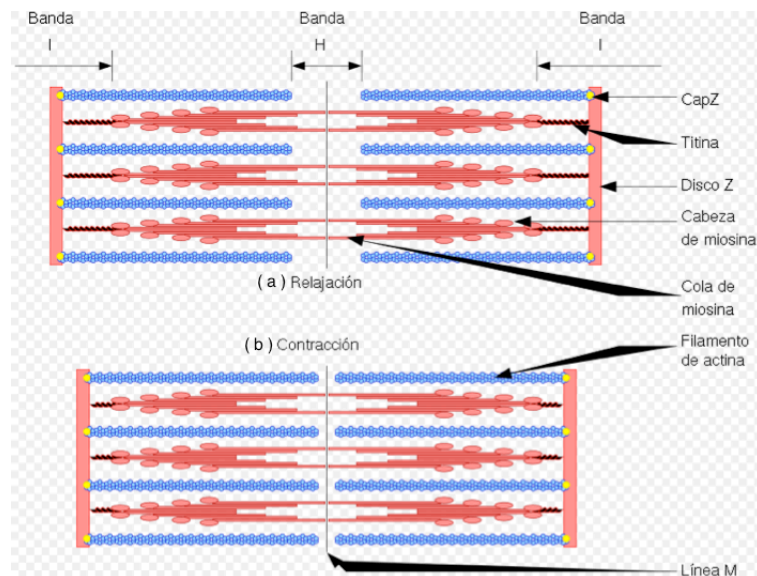


Figura 1.24: De la figura 1.12, tomamos la representación de los filamentos gruesos (miosina) y los filamentos delgados (actina) para representar ahora el modelo de deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina, que ocasionan en conjunto la contracción muscular. (a) Músculo relajado, (b) Músculo contraído. Tomada de <http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Sarcomere-es.svg> (Octubre 2011).

El deslizamiento de los filamentos tiene su origen a nivel molecular. A continuación explicamos las cuatro etapas de este proceso:

1. El ATP (trifosfato de adenosina)¹⁴ se une a una molécula de miosina (llamada cabeza de miosina), provocando que se separe de su sitio de unión en la actina. Ésto último se puede observar en la figura 1.25(a).
2. A continuación, la energía está disponible para la contracción cuando el ATP se hidroliza¹⁵ en ADP (difosfato de adenosina) y P (fosfato), los cuales permanecen enlazados con la cabeza de miosina. La cabeza gana algo de la energía y como resultado, cambia de posición. En su nueva posición, la molécula de miosina está lista para unirse, en otro sitio, a la molécula de actina. Véase la figura 1.25(b).

¹⁴La molécula de ATP es la fuente principal de energía para el trabajo celular. Es el resultado de la respiración celular, llevada a cabo por las mitocondrias. El ATP consta de varias partes: adenina y una base nitrogenada, ribosa (un azúcar de cinco carbonos) y una cadena de tres grupos fosfato (P).

¹⁵Cuando el ATP se hidroliza, ocurren tres cosas: se libera un fosfato (P), el ATP se transforma en ADP y se libera energía. La hidrólisis, es una reacción que libera energía para realizar un trabajo específico.

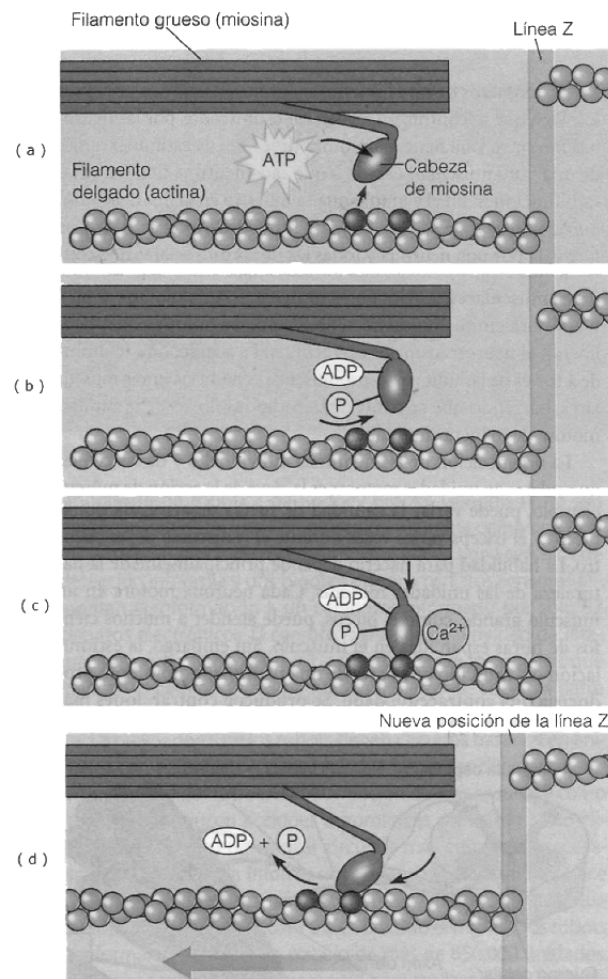


Figura 1.25: El mecanismo de deslizamiento de filamentos. (a) El ATP se une a la cabeza de miosina: la cual es liberada de un filamento de actina. (b) La hidrólisis de ATP levanta la cabeza de miosina. (c) La cabeza de miosina se une a un nuevo sitio de unión de la actina con ayuda del calcio. (d) El impulso desliza el filamento de actina (delgado). Tomado de [11].

3. Entonces, como se puede ver en la figura 1.25(c), los iones Ca^{++} permiten que la cabeza de miosina se una a la actina.
4. La cabeza de miosina se dobla cuando el ADP y el P se desprenden de ella. El doblaje, jala el filamento delgado hacia el centro del sarcómero en la dirección de la flecha, figura 1.25(d). Después se une más ATP a la cabeza de miosina y todo el proceso se repite.

El proceso descrito, se presenta de forma repetida en el músculo en contracción. Aunque en la figura sólo se muestra una cabeza de miosina, un filamento grueso típico tiene alrededor de 350 cabezas, cada una de las cuales puede unirse y separarse a un filamento delgado alrededor de cinco veces por segundo. Para evitar que los filamentos se deslicen de regreso durante la contracción, algunas moléculas de miosina mantienen fijos algunos filamentos delgados, mientras que otros alcanzan nuevos sitios de unión.

A continuación describimos la relación que hay entre la excitación de las células miocárdicas y la contracción muscular.

El acoplamiento excitación-contracción.

Inicialmente, una onda de excitación se propaga rápidamente a través del sarcolema del miocardio, de célula en célula por medio de las uniones comunicantes, gradualmente, la despolarización se propaga al interior de las células vía los túbulos T. Durante la meseta (fase 2) del potencial de acción, la permeabilidad al Ca^{++} del sarcolema se incrementa. Los iones calcio entran a la célula por los canales L del sarcolema y por las invaginaciones. La fuente primaria de Ca^{++} extracelular es el fluido intersticial (2 milimoles (mM) de Ca^{++}). Las aberturas de los canales son atribuidas a la fosforilación¹⁶ de las proteínas de canal por una proteína específica, la kinasa.

La cantidad de Ca^{++} que entra a la célula no es suficiente para inducir la contracción de las miofibrillas, pero sirve como un detonante para descargar Ca^{++} del almacén intracelular del retículo sarcoplasmático. La concentración libre de Ca^{++} en el citosol (en el citoplasma, dentro de la célula y fuera de los organelos) se incrementa de un nivel bajo de 0.1 mM a niveles de 1.0 a 10 mM durante la excitación y los iones calcio se fijan a la proteína troponina C. El complejo Ca^{++} -troponina interactúa junto con la tropomiosina para establecer sitios activos entre los filamentos de actina y miosina. Éste re-establecimiento de la acción permite el movimiento de los filamentos de actina y así la contracción de las miofibrillas.

¹⁶La fosforilación es la transferencia de un grupo fosfato a otra molécula. La mayor parte del trabajo celular depende de que el ATP transfiera energía a otras moléculas al fosforolizarlas.

Al final de la sístole, la entrada del Ca^{++} cesa y el retículo sarcoplasmático ya no se estimula.

La fosforilación de la troponina I inhibe el enlace de Ca^{++} con la troponina C, lo cual permite a la tropomiosina bloquear de nuevo los sitios de interacción entre los filamentos de actina y miosina y ocurre la diástole.

El electrocardiograma (ECG) es el estudio con el que se registra la actividad eléctrica del músculo cardiaco. Del análisis de estas señales se puede discernir entre un funcionamiento “normal” (o sano) o alguna patología. Si se quiere conocer más acerca del electrocardiograma y de las enfermedades (arritmias cardiacas) que pueden detectarse pueden consultarse las siguientes referencias: [32], [25], [24], <http://www.cardiologos.org>, <http://escuela.med.puc.cl> y <http://www.iladiba.com.co>.

A continuación describimos las arritmias cardiacas, centrandó nuestra atención en aquéllas que producen las fibrilaciones auricular y ventricular.

1.6.3. Arritmias cardiacas

El ritmo normal del corazón, originado en el nodo SA, tiene una frecuencia de entre 60 y 100 latidos por minuto (*lat/min*). Todo ritmo diferente del sinusal, es una anomalía o arritmia cardiaca.

La presencia de una arritmia cardiaca puede ser peligrosa por las variaciones hemodinámicas¹⁷ que provoca o por la posibilidad de que degenera en otra arritmia potencialmente letal. Cuando la frecuencia de la arritmia es muy grande, la consecuencia está relacionada con la imposibilidad de recuperación total del músculo cardiaco, lo cual dificulta el llenado ventricular y, como consecuencia de ello, disminuye el volumen de sangre que el corazón expulsa por unidad de tiempo. Ésta disminución afecta también al flujo coronario, pudiendo aparecer fenómenos de isquemia miocárdica o, en caso de existir previamente, la agravación de éstos. Si la frecuencia de la arritmia es muy pequeña, entonces puede provocar la existencia de bloqueos en la conducción del impulso eléctrico.

Dependiendo de la frecuencia con la que se originan los impulsos eléctricos, podemos definir dos grandes familias de arritmias.

Tipos de arritmias

Los distintos tipos de arritmias pueden clasificarse en: arritmias activas o taquiarritmias, aquéllas que tienen un ritmo mayor a 100 *lat/min* y, arritmias

¹⁷La hemodinámica es el estudio de los aspectos físicos relacionados con el movimiento de la circulación sanguínea a través del sistema cardiovascular.

pasivas o bradiarritmias, las cuales tienen un ritmo menor a los 60 *lat/min*. En el cuadro 1.1 se presenta una lista de cada una de éstas.

Arritmias activas	Arritmias pasivas
Taquicardia sinusal	Bradicardia sinusal
Taquicardia sinusal paroxística	Arritmia sinusal
Extrasístoles supraventriculares	Paro sinusal
Extrasístoles ventriculares	Bloqueo seno-auricular
Taquicardia paroxística supraventricular	Bloqueo aurículo-ventricular
Taquicardia auricular con bloqueo	Bradicardias
Taquicardia auricular multifocal	
Flutter o aleteo auricular	
Fibrilaciones	
Taquicardia paroxística ventricular	
Ritmo idioventricular acelerado	
Taquicardia (<i>torsade de pointes</i>)	
Síndromes de pre-exitación	

Cuadro 1.1: Tabla que muestra las principales arritmias cardíacas.

Cada una de ellas tiene una característica específica que se puede distinguir, ya sea por el electrocardiograma y/o por la detección de alguna irregularidad en la estructura del corazón. Pero las que estudiaremos con más detalle son las fibrilaciones, debido a su importancia médica y a su aparición recurrente en este trabajo.

Todas las arritmias surgen debido a alteraciones en la conducción del impulso, en su formación o, en ambas a la vez.

Mecanismos de producción de arritmias

- **Alteraciones en la conducción.** En ciertas zonas del corazón, como en el nodo AV, el impulso eléctrico es más lento. Estos lugares son muy vulnerables al efecto de los fármacos, trastornos electrolíticos o isquemia. En algunos casos, la conducción puede interrumpirse y es probable que aparezca un bloqueo, que puede dar lugar a la instalación de un fenómeno de *reentrada* de las ondas despolarizadoras. Ya que la reentrada es la causante principal de muchos tipos de taquiarritmias y de las arritmias con mayor grado de peligrosidad, incluyendo el *flúter* y la fibrilación, razón por la cual le dedicaremos mayor espacio.

La reentrada es un mecanismo frecuente de producción de arritmias y

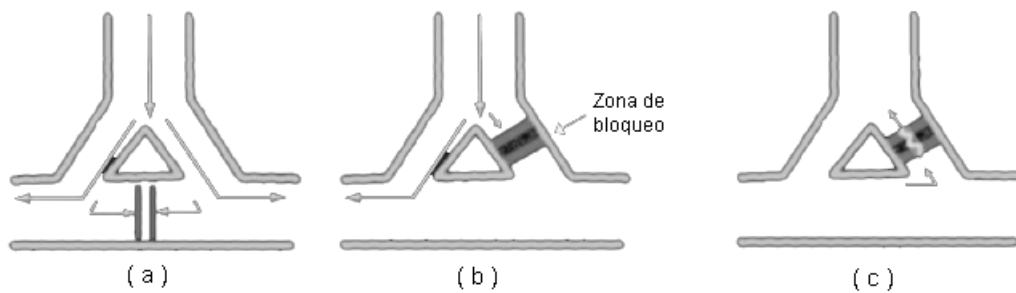


Figura 1.26: Características de un circuito de reentrada clásico. (a) Conducción normal del impulso, (b) Bloqueo unidireccional, (c) Conducción lenta en la vía alterna. Tomada de: <http://www.cardiologos.org/>.

se define como la re-estimulación de fibras previamente despolarizadas pero que están fuera de su periodo refractario. El establecimiento de una onda reentrante, depende de la ocurrencia de las siguientes situaciones:

- Inhomogeneidad electrofisiológica en dos o más regiones del corazón comunicadas entre sí, esto es, en la conducción del impulso y en los periodos refractarios subyacentes,
- Bloqueo unidireccional en una vía. Véase la figura 1.26(b),
- Conducción lenta en la vía alterna que permita a la vía bloqueada recuperar la excitabilidad. Véase la figura 1.26(c)
- Reexcitación de la vía bloqueada.

Ejemplos de problemas cardiacos relacionados con alteraciones en la conducción, son los bloqueos seno-auriculares y los aurículo-ventriculares.

- **Alteraciones del automatismo.** Por acción de diferentes estímulos, el automatismo sinusal puede aumentar o disminuir y por consiguiente, sobrepasar los límites normales, originando arritmias como la taquicardia o la bradicardia sinusal. En otras circunstancias, algunas células del tejido específico de conducción, que en condiciones normales tienen un automatismo inferior al del nodo sinusal (el nodo AV y las fibras de Purkinje), aumentan la frecuencia de sus impulsos hasta sobrepasar la de aquél y se constituyen como el marcapasos dominante. A éstos se les denominan marcapasos o focos ectópicos. También llega a ocurrir la aparición de ondas reentrantes por este mecanismo.

Ejemplos de este tipo de mecanismos son las contracciones prematuras, como las extrasístoles supraventriculares y las ventriculares.

Sin embargo, existen arritmias cardíacas que dependen, tanto de la conducción, como del automatismo, éstas son las fibrilaciones auricular y ventricular, a cuya presentación dedicamos los siguientes párrafos.

Fibrilación

La fibrilación cardíaca se define como la desincronización y aceleración rápida de las contracciones musculares del corazón. Está caracterizada por una actividad eléctrica rápida e irregular observada en el ECG. De acuerdo a la localización de este ritmo inusual, la fibrilación se divide en auricular y ventricular.

Fibrilación auricular. La fibrilación auricular se caracteriza por tener un ritmo rápido, desordenado y desincronizado, incapaz de generar contracciones auriculares efectivas. Ésta suele iniciarse por múltiples focos ectópicos en la aurícula que activan pequeñas porciones de la masa auricular, por lo que es muy probable que aparezcan ondas reentrantes. En presencia de esta fibrilación, el ritmo ventricular es totalmente anormal, puesto que la mayor parte de los impulsos auriculares que llegan al nodo AV, son bloqueados debido a la refractoriedad de estas células. Solamente uno que otro impulso encontrará sitios no refractarios y podrá conducirse para activar los ventrículos.

Esta arritmia es relativamente frecuente y suele aparecer acompañada de una cardiopatía. También puede ocurrir en personas normales en las que el abuso del alcohol puede desatar este padecimiento. Por esta razón, es conocida como síndrome de corazón de fiesta. Los efectos indeseables de la arritmia se deben a su frecuencia acelerada y anormal, que incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y puede desencadenar o agravar la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca, además de no contribuir al llenado ventricular.

Fibrilación ventricular. La fibrilación ventricular es la arritmia más grave y se manifiesta por latidos irregulares no controlados. Este tipo de padecimiento es el resultado de una descarga rápida de impulsos de un foco único o de focos múltiples en los ventrículos. En consecuencia, se producen latidos mucho más rápidos y desordenados que pueden alcanzar los 300 *lat/min*. A causa de éstos latidos arrítmicos, el corazón bombea muy poca sangre al cerebro y al resto del organismo, pudiendo ocurrir que la persona se desmaye. Para reestablecer el ritmo normal del corazón se deben administrar descargas eléctricas de forma inmediata, después de lo cual, es posible que el corazón no sufra un daño muy grave.

Según la Organización Mundial de la Salud, el infarto agudo del miocardio ocasiona la mayor parte de las muertes anuales (tanto de hombres como de

mujeres) en todo el mundo, principalmente en aquéllas ciudades en donde se vive con un estrés constante, como la Ciudad de México. Las personas que sufren de alguna enfermedad cardiovascular o que tienen antecedentes de este tipo de ataques cardiacos, tienen mayor riesgo de padecer fibrilación ventricular. Por lo que el estudio del comportamiento de esta arritmia es sumamente importante.

Con esta sección cerramos nuestro primer capítulo para dar pie a la presentación de los diferentes modelos matemáticos que se han propuesto para la descripción de diferentes aspectos de la actividad eléctrica del corazón.

Capítulo 2

Sobre la modelación matemática cardiaca

La aplicación reciente de la teoría de la dinámica no lineal a la propagación de ondas en el corazón, junto con las técnicas de mapeos de alta resolución, ha permitido a los investigadores concebir la fibrilación ventricular como un problema de autoorganización de ondas eléctricas no lineales con componentes deterministas y estocásticos. Esto ha conducido a la aplicación de nuevos enfoques experimentales y numéricos al estudio de los patrones de excitación de dimensión dos y tres que surgen en la fibrilación ventricular.

José Jalife, 2000

2.1. Introducción

En el Capítulo 1 estudiamos al corazón: su anatomía y su fisiología. Al final, hicimos una descripción del electrocardiograma y centramos nuestra atención en aquellos aspectos que permiten ver a esa señal como una herramienta importante a partir de la cual se pueden reconocer algunos padecimientos cardiacos como la fibrilación. Como el lector se habrá percatado, en el funcionamiento de nuestro corazón, variados procesos ocurren a muy diferentes escalas espaciales y temporales, donde los actores son, desde la unidad funcional: la célula cardiaca, hasta el órgano completo, pasando por los tejidos que lo forman. Conocer del corazón tanto las partes que lo forman, así como el papel que éstas desempeñan, es un punto de partida para intentar desentrañar la complicada dinámica que se da en cada ciclo cardiaco.

Al respecto, debemos decir que la actividad electroquímica del corazón, o para ser precisos, algunos aspectos de ésta, son susceptibles de estudiarse desde el punto de vista matemático. Las herramientas con las que esto se ha hecho, son variadas. En esto influye no sólo las inclinaciones personales de los autores, sino también los niveles a los que se quieran hacer las descripciones pues, como es sabido, hay matemáticas más adecuadas para ciertos propósitos, que para otros. Por ejemplo, uno bien puede ver a un ECG como una sucesión de registros de la diferencia de potencial en puntos específicos del corazón, tomados en diferentes tiempos. En estas condiciones, tales registros son una *serie de tiempo* cuyo *análisis no lineal*, trata de discernir si ésta corresponde a la dinámica de un sistema de ecuaciones diferenciales. En ese caso, dicho análisis trata de responder a interrogantes como: ¿De qué dimensión es el espacio fase?, ¿hay atractores?, ¿de qué dimensión son? Diferente es la situación si lo que interesa no es la actividad eléctrica local, sino la global. Tomemos por caso, la propagación de la onda de activación por el músculo cardiaco: aquí la herramienta matemática debe considerar el acoplamiento entre las unidades funcionales, el carácter tridimensional del músculo y la anisotropía¹ de éste. Un enfoque para estudiar el proceso de propagación espacial de las ondas de activación cardiaca son las ecuaciones diferenciales parciales no lineales.

A fin de ubicar el escenario en el que se dan los diferentes modelos, en este capítulo hacemos un intento de clasificación de los modelos de uso corriente en la literatura sobre estas cuestiones. Como el lector verá a lo largo de esta parte, no importando cuál sea el enfoque usado, invariablemente se obtienen modelos matemáticos *no lineales* en los que aparecen parámetros; cada uno tiene una importante interpretación fenomenológica. Como lo explica de forma nítida Jalife en el epígrafe de este capítulo, la *no linealidad* es ubicua, es compañera inseparable de estas incursiones... ella complica (pero también enriquece) los análisis.

El objetivo de este breve y esquemático capítulo es entonces establecer un puente entre partes de la fenomenología expuesta en el Capítulo 1 y la modelación matemática propia de este trabajo, que iniciaremos en el siguiente capítulo. Para esto, con la intención de entender el tipo de modelos matemáticos a los que principalmente está dedicado este trabajo, aquí presentaremos una sucinta revisión de los diferentes modelos que se han usado para describir distintos aspectos asociados a la fenomenología cardiaca. En la sección 2.2 empezamos haciendo la clasificación general de los modelos existentes para continuar con una descripción de dos grandes familias de éstos, lo cual se

¹El término anisotrópico se refiere a que el espacio estudiado es diferente dependiendo de la dirección.

hace en las secciones 2.3 y 2.4.

2.2. Tipos de modelos cardiacos

El estudio de la propagación de ondas a través del músculo cardiaco no ha sido una tarea fácil. Sin embargo, la realización de experimentos cada vez más finos han arrojado información valiosa que ha permitido ir mejorando paulatinamente los modelos propuestos. Éstos son de lo más variado. Con todos los riesgos que implica una clasificación conviene, por razones metodológicas, introducir una². Dependiendo del nivel de organización espacial al que pretendan enfocar sus estudios, los modelos matemáticos los podemos dividir en: *locales* o *globales*. Los modelos matemáticos locales tratan de describir la actividad eléctrica en lugares específicos del corazón a medida que transcurre el tiempo. Dentro de esta clasificación, se tienen modelos para describir el potencial de acción de la membrana en una sola célula. También se tienen los modelos asociados al análisis de la secuencia temporal contenida en los registros del ECG, que son de carácter local.

Los modelos matemáticos globales estudian la dinámica de la actividad eléctrica del corazón en conjuntos de células de este órgano, no sólo al transcurrir el tiempo, sino también al variar las coordenadas espaciales. Es importante aclarar que los fenómenos electroquímicos y mecánicos de todo el corazón no son la superposición, derivada de procesos lineales de lo que ocurre en cada una de sus células, aún cuando en grupo el órgano funcione como una gran masa fusionada (un *sincitio funcional*).

Ahora, dependiendo de la forma como se incorporen las variables tiempo y espacio en los modelos matemáticos, éstos pueden pertenecer a dos grandes familias: *discretos* o *continuos*. Como ya lo anunciamos, este trabajo centra su atención en los modelos continuos. Sin embargo, por completez, consideramos conveniente la inclusión de una breve sección en la que se presenta la descripción de una muestra de modelos discretos. Éstos se describen a continuación.

2.3. Una mirada a los discretos

El adjetivo “discretos” proviene del tipo de valores que toman las variables independientes y dependientes. Éstas incluyen el tiempo y las variables de estado, como el potencial de acción. En esta sección primero describimos

²La redacción de ésta y la siguiente sección, sigue muy de cerca las referencias [63] y [64].

algunos modelos discretos en tiempo, en los cuales la variable independiente toma valores enteros positivos, mientras que las variables de estado toman valores reales. La sección termina haciendo una descripción de modelos que son discretos en espacio, en tiempo y las variables de estado están limitadas a un conjunto finito de estados.

2.3.1. Las curvas de restitución

Dentro de la familia de sistemas dinámicos discretos se encuentran las *ecuaciones en diferencias* que, entre otros contextos, aparecen al estudiar la respuesta de las células cardiacas a estímulos aplicados periódicamente. Esto tiene sentido, pues, dependiendo del periodo de la aplicación y de la etapa de la curva del potencial en la que se aplique, la respuesta puede ser muy diferente. Uno de los cambios es de tipo cuantitativo que se manifiesta en el tiempo que dura la fase de meseta del potencial de acción. Las denominadas *curvas de restitución eléctrica* relacionan el ancho del potencial de acción (APA) con el tiempo de descanso inmediato anterior. Denotando por λ el tiempo de descanso, se tiene que para una función g apropiada, la ecuación

$$g(\lambda) = APA,$$

establece la relación entre ambas.

De acuerdo a estudios realizados en diferentes especies animales y distintos tipos de células o tejidos en el corazón, algunos investigadores propusieron una función g continua, monótona creciente y con comportamiento asintótico como la que se observa en la figura 2.1, cuya regla de correspondencia es

$$g(\lambda) = APA_{m\acute{a}x} - \alpha e^{\left(\frac{-\lambda}{\tau}\right)},$$

donde $APA_{m\acute{a}x}$ es el máximo ancho del potencial, λ y τ son constantes positivas y $\alpha > \theta$, siendo θ el periodo refractario. A partir de datos experimentales, fue posible determinar los parámetros que caracterizan a esta relación, obteniéndose

$$g(\lambda) = 207 - 136e^{\left(\frac{-\lambda}{78}\right)}. \quad (2.1)$$

Ya que el conjunto de potenciales de acción obtenidos al perturbar una célula puede verse como una sucesión ordenada, se puede enumerar cada elemento de la sucesión. De acuerdo a esto, reescribimos la curva de restitución eléctrica como sigue:

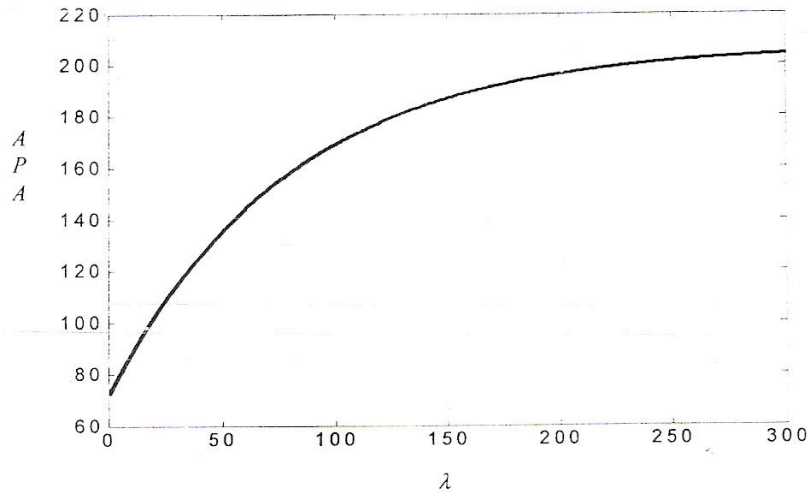


Figura 2.1: Gráfica de la curva $g(\lambda)$ descrita en el texto. Tomada de [65]

$$g(\lambda_{i-1}) = APA_i.$$

Ahora, denotemos por PE al periodo de estimulación, el cual se descompone como la suma del ancho del potencial de acción y del tiempo de descanso; es decir, como

$$PE = APA + \lambda,$$

entonces, al hacer uso de ésta y sustituir $\lambda_{i-1} = PE - APA_{i-1}$ en (2.1), llegamos a la siguiente ecuación en diferencias no lineal:

$$g(PE - APA_{i-1}) = APA_i, \quad (2.2)$$

la cual puede escribirse como:

$$g(PE - APA_{i-1}) = APA_{m\acute{a}x} - \alpha e^{-\frac{(PE - APA_i)}{\tau}} = APA_i.$$

El análisis de la dinámica asociada a esta ecuación sugiere la existencia de *comportamientos caóticos o dinámica irregular* en cierto rango de valores del parámetro PE. A esta dinámica complicada, se llega a través de una sucesión de *bifurcaciones por duplicación de periodo*. A grandes rasgos, esto significa que existe un valor crítico de PE a partir del cual al incrementar la frecuencia de estimulación, la respuesta de la célula cambia. De hecho, se pierden el

ritmo 1:1, que asociamos con potenciales de acción morfológicamente iguales, dando lugar a alternancias o ritmos: 2:2, 4:4, 8:8, etc., que, al ir avanzando, sugieren la presencia de la fibrilación en el corazón. Para mayor información sobre el tema, véase la referencia [65].

2.3.2. Series de tiempo

Dada una colección de datos, $\{x(t_i)\}$, con $i = 1, 2, \dots, N$ de campo o de laboratorio, el enfoque dinámico de las series de tiempo se plantea averiguar si la serie de datos corresponde a registros de la variable x a distintos tiempos t que tengan subyacente algún sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) y, de ser así con sus técnicas averigua: la dimensión del espacio fase, la existencia de un atractor, la dimensión éste, etc. El lector podrá imaginar que estos registros bien pudieran ser los del potencial de acción, por ejemplo, puntos sobre el ECG de una persona con fibrilación ventricular. Lo extraordinariamente irregular del trazo (por ende de la serie de tiempo correspondiente) del ECG en estado de fibrilación ventricular y la euforia provocada por la emergencia de comportamientos caóticos en sistemas deterministas, hizo que no pocos estudiosos de estas cuestiones asociara ese comportamiento irregular, con el caos matemático. Una discusión sobre esto se encuentra en [36].

2.3.3. Autómatas celulares, discretos en tiempo y en espacio

En la década de los cuarenta del siglo pasado, en el Instituto Nacional de Cardiología de México, se llevaron a cabo estudios —tanto experimentales, como teóricos (véase [77])— sobre la propagación de impulsos en músculos cardiacos. En el equipo participaban el matemático estadounidense Norbert Wiener y el cardiólogo mexicano Arturo Rosenblueth. Basados en ciertos postulados, ellos propusieron un modelo matemático discreto, sin duda pionero en este campo, para la descripción de la palpitación y la fibrilación del músculo cardiaco. En su proposición, las variables espaciales y temporales toman valores continuos; mientras que el estado de las células que forman al músculo cardiaco, puede caracterizarse por cualquiera de los tres estados: activado, refractario y reposo. Una parte de los estudios realizados por la pareja de científicos, versó sobre la propagación de ondas en músculos del corazón. Ellos establecieron teóricamente que en un tejido en el que todos sus puntos tienen el mismo periodo refractario, una onda de excitación que circule por el músculo cardiaco, puede ser generada por medio de dos estímulos dados al tejido en sitios y tiempos diferentes. Con su modelo, también abordaron el

problema de la propagación de ondas de tipo espiral rotando pero considerando tejidos inhomogéneos. La inhomogeneidad la simularon por medio de obstáculos. Ellos sugirieron:

...para que haya aleteo cardiaco es preciso que exista un obstáculo de dimensiones apropiadas, o sea de perímetro efectivo mayor que la longitud de onda.

Aunque ellos no lo llamaron así, (de hecho el término aun no se acuñaba), los pioneros en el uso de los autómatas celulares a propósito de cuestiones cardiacas fueron precisamente Wiener y Rosenblueth quienes, en 1946 propusieron un autómata celular determinista en el que se consideran tres posibles estados: Reposo(S), excitado(E) y refractario(Ref). Esta es la regla de transición (o de evolución) que propusieron:

$$\begin{array}{lcl} E & \rightarrow & (Ref)_i \\ (Ref)_i & \rightarrow & (Ref)_{i+1} \\ (Ref)_N & \rightarrow & R \end{array}$$

$i = 1, 2, \dots, N - 1$. La transmisión del estado R al E i.e., la regla de propagación, tiene lugar siempre que al menos haya un vecino en el estado E en un círculo de radio L centrado en cada autómata. Ellos estudiaron el efecto que produce la no homogeneidad del medio excitable en las ondas reentrantes.

Otra familia de modelos discretos que uno encuentra en la literatura es la de los *mapeos del círculo en el círculo*. Éstos se construyen tomando como punto de partida la aplicación periódica de una perturbación a un modelo matemático de oscilador biológico. A fin de que el lector conozca más detalles de este tema, le recomendamos el texto de Glass y Mackey [23].

Dejamos aquí esta revisión de los modelos discretos en tiempo, para dar pie al tema principal de este capítulo, los modelos continuos.

2.4. Modelos continuos

Los modelos continuos se caracterizan por el tipo de valores que toman las variables dependientes e independientes en los que aquéllos se expresan. Una familia importante de modelos continuos echa mano de conceptos y teorías acumuladas (y se siguen acumulando) por muchos años. Se trata de las ecuaciones diferenciales en su versión de ordinarias o de parciales. En este enfoque, es común pedir que las variables dependientes sean funciones “suficientemente” suaves en el dominio en el que estén definidas; mientras que las independientes toman valores continuos. Por ejemplo, si hablamos de

la variable espacial x , ésta toma valores o en un intervalo de los reales o en toda la recta real.

Aunque el primer modelo que describe un potencial de acción en una célula cardiaca en la línea de Hodgkin-Huxley, fue el propuesto en 1962 por el fisiólogo inglés Denis noble [53], es importante destacar el trabajo de los ingenieros holandeses Balthazar van der Pol y Jan van der Mark.

2.4.1. van der Pol y van der Mark

Hasta donde sabemos, el primer esfuerzo hecho para describir el palpitante del corazón por medio de un modelo matemático de tipo continuo es el realizado por van der Pol. En efecto, en un artículo de la autoría de los ingenieros holandeses Balthazar van der Pol y Jan van der Mark publicado en 1928 (véase [72]), estos autores presentaron una lista de procesos y fenómenos (la mayoría provienen de las ciencias de la vida) los cuales, más allá del origen particular que cada uno tiene, en un intento por ver en ellos lo que dinámicamente les caracteriza indican que en todos ellos se dan *oscilaciones de relajación*³, razón por la cual podrían ser descritos mediante un sistema tipo van der Pol; en su lista incluyen el palpitante del corazón para el cual proponen un modelo eléctrico (un circuito) que “imitara” los latidos de este órgano. Así, bajo la suposición (cierta sólo aproximadamente) de que la contracción de las aurículas y los ventrículos está sincronizada, el modelo electrónico propuesto consta de tres sistemas de relajación conectados como se ve en la figura 2.2, cada uno representa: el nodo senoauricular, la aurícula y el ventrículo, respectivamente. En esta imagen que se hicieron, el nodo senoauricular actúa de forma unidireccional sobre la aurícula y ésta —con un retardo representado⁴ en la figura 2.2 por la letra R) actúa —también de forma unidireccional— sobre el ventrículo. Cada circuito está compuesto de una lámpara de neón, un condensador (con capacitancia aproximada a 1 microfaradio), una resistencia de 1 megaohm y una batería de 180 volts.

³El significado dinámico de esta frase es el siguiente: la existencia de un *ciclo límite atractor* para un sistema autónomo plano no lineal, $\dot{\vec{x}} = \vec{F}(\vec{x})$, donde $\vec{F} : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$, como ocurre en el sistema

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y \\ \dot{y} &= -x + \lambda(1 - x^2)y,\end{aligned}$$

para todo valor positivo del parámetro λ . Este sistema corresponde a la ecuación de van der Pol introducida para la descripción de un circuito no lineal.

⁴El papel de este circuito de retardo, es explicado por van der Pol así: *...el tiempo finito que le toma a un estímulo para ser transmitido de la aurícula, a través del nodo auriculoventricular, al ventrículo.*

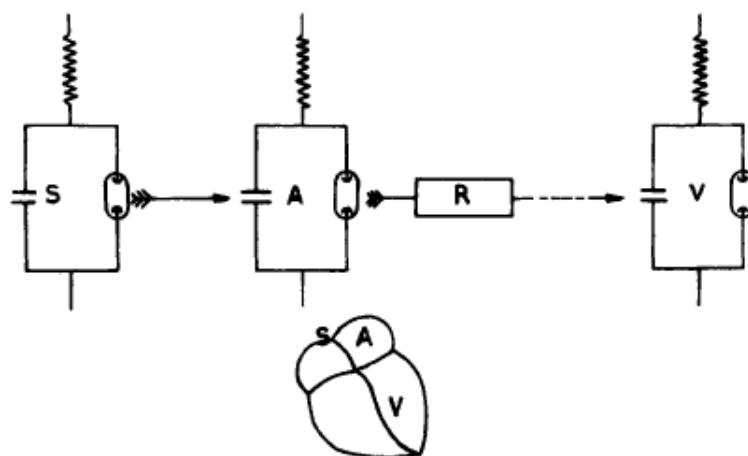


Figura 2.2: Modelo eléctrico de van der Pol y van der Mark para la descripción de las palpitaciones del corazón. Figura tomada de [73].

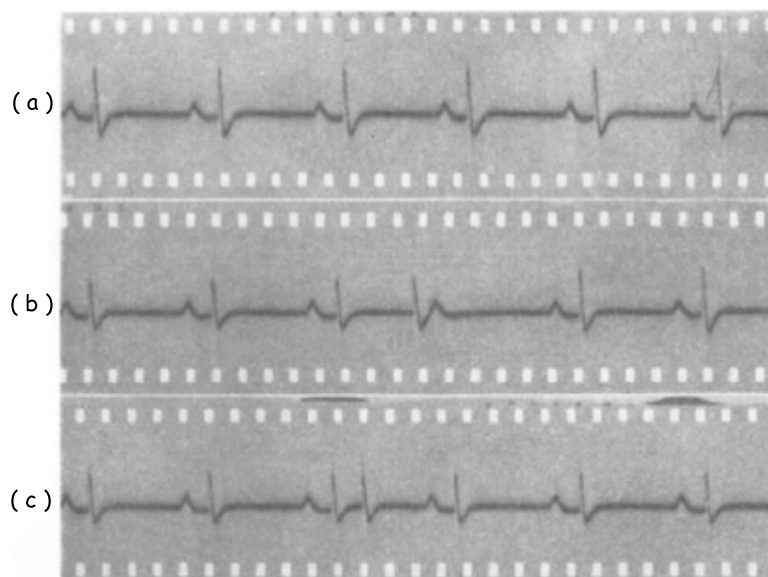


Figura 2.3: Electrocardiogramas obtenidos del modelo de van der Pol y van der Mark. (a) ECG que muestra latidos cardiacos normales, (b) ECG que muestra la extrasístole ventricular tardía, es decir, cuando el ventrículo se encuentra en periodo refractario, (c) ECG que muestra la extrasístole ventricular temprana, es decir, cuando el ventrículo no está mas en periodo refractario. Figura tomada de [73].

Estos autores obtuvieron distintos “electrocardiogramas del corazón artificial” propuesto, es decir, del modelo electrónico propuesto, lo hicieron reduciendo gradualmente el acoplamiento entre la aurícula y el ventrículo. Véase la figura 2.3 en la que se muestra la corriente de salida. Comparando el trazo de la figura 2.3 y el ECG de un corazón humano (figura 1.28) vemos que, salvo por la onda T que en ésta aparece empujados, el parecido es notable.

También la ecuación diferencial de van der Pol con forzamiento periódico

$$\ddot{u} - \epsilon(1 - u^2)\dot{u} + u = B\cos(\omega t),$$

donde ϵ , B y ω son parámetros que toman valores positivos, jugó un papel muy importante en las matemáticas aplicadas. En particular, también ha sido usada en la dinámica cardiaca. La dinámica asociada a esta ecuación conforme varían los parámetros B y ω , es por demás interesante. En particular, destaca el hecho de que en sus resultados, se presentan los primeros indicios del comportamiento caótico⁵.

2.4.2. Modelos tipo Hodgkin-Huxley

Como lo adelanta de forma visionaria la siguiente cita:

Las similitudes en los efectos que provocan los cambios en las concentraciones de sodio y potasio, como la presencia de un valor del potencial de membrana y de un potencial de acción, de muchas células excitables, indican que el mecanismo básico de conducción puede ser el mismo que el involucrado en nuestras ecuaciones. Pero las grandes diferencias en la forma de los potenciales de acción muestran que, en el caso en el que se pueden aplicar las mismas ecuaciones para otros casos, muchos de los parámetros tendrán valores distintos

Alan Hodgkin y Andrew Huxley, 1952

⁵Al lector que esté interesado en conocer tanto su deducción, como los análisis del modelo de van der Pol, le recomendamos leer la referencia [23]. Debemos apuntar que el estudio de este tipo de osciladores forzados, fueron la motivación para que, décadas después, el matemático estadounidense Stephen Smale, introdujera la herradura de Smale como un modelo dinámico geométrico de la ecuación de van der Pol con forzamiento. Esta ecuación fue estudiada con mayor profundidad por los matemáticos ingleses Mary Lucy Cartwright y John Edensor Littlewood y por el matemático estadounidense Norman Levinson. Se recomienda leer la reseña que aparece en: math.berkeley.edu/~smale/biblio/chaos.ps (Octubre 2011).

, hay aspectos cualitativos que comparten las células nerviosas y las células cardíacas. De hecho, son aquellos los que orientaron a los investigadores en la búsqueda de modelos matemáticos para la descripción de la propagación temporal de las ondas cardíacas. En efecto, una familia de los modelos continuos más primitivos que fueron propuestos para describir la dinámica temporal, se basaron —con las debidas adaptaciones— en el modelo de Hodgkin y Huxley⁶ (H-H) para la conducción nerviosa deducido a inicios de la década de los cincuenta del siglo pasado (véase [29]).

Cada uno de los modelos continuos tipo EDO para describir la dinámica temporal, describe las relaciones entre el potencial de membrana y las corrientes iónicas, como función del tiempo. Aquéllos están representados por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales cuya solución aproximada se obtiene utilizando algunos métodos numéricos. En la metodología introducida por Hodgkin y Huxley, la primera de esas ecuaciones diferenciales da el cambio instantáneo del voltaje en términos de la intensidad de la corriente eléctrica que circula por la membrana celular. Esta es:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} \sum_{i=1}^n I_i,$$

donde C es la capacitancia de la membrana celular e I_i representa a la corriente iónica correspondiente a los iones Na^+ , K^+ , Ca^{++} principalmente, aunque también se encuentran iones Cl^- en algunos modelos.

Según la ley de Ohm, cada corriente iónica tiene por ecuación:

$$I_i = g_i(V - V_i),$$

donde g_i es la conductancia que corresponde a cada corriente iónica, V es el potencial de membrana, medido a través de la diferencia entre el potencial interior y el potencial exterior, es decir, $V = V_{int} - V_{ext}$ siendo V_i el potencial electroquímico o potencial de Nernst⁷ correspondiente a cada corriente.

La cinética del flujo iónico que se mueve por los canales respectivos es, como vimos en el Capítulo 1, controlada por compuertas que se abren y se cierran a distintos valores del voltaje. El comportamiento de estas compuertas lo da la siguiente ecuación:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(V)(1 - y) - \beta_y(V),$$

⁶En el Apéndice A hacemos una deducción muy resumida del modelo de Hodgkin-Huxley al que nos referiremos frecuentemente en este trabajo.

⁷Véase el Apéndice A.

donde la variable de compuerta, y , toma los valores de: 0 si está completamente cerrada y 1 si está totalmente abierta. Donde $\alpha_y(V)$ es el coeficiente que mide la tasa de abertura, $\beta_y(V)$ es el coeficiente que mide la tasa de cierre y ambas tasas varían como función del potencial de membrana V . Estas tasas de abertura y cierre, están definidas en cada modelo de acuerdo a los datos experimentales que se hayan obtenido.

La ecuación diferencial para y también puede ser escrita de la siguiente forma:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty - y}{\tau_y},$$

donde

$$y_\infty = \frac{\alpha_y(V)}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)}$$

y

$$\tau_y = \frac{1}{\alpha_y(V) + \beta_y(V)},$$

y_∞ es conocido como el valor del estado estacionario para y y τ_y es la constante de tiempo para la compuerta y .

El sistema de ecuaciones diferenciales de cada uno de los modelos deducidos bajo la hipótesis de fijación de voltaje, presentados en este trabajo, contienen a las dos ecuaciones anteriores, conocidas como de tipo Hodgkin-Huxley⁸. Sin embargo, pueden considerar algunas otras ecuaciones que les permitan describir la dinámica observada; ejemplo de ello, son el modelo de DiFrancesco y los modelos que se deducen de éste, los cuales utilizan cinéticas del tipo Michaelis-Menten que se explicará en la sección 3.4 de este capítulo.

Una vez esbozados los modelos construidos bajo la hipótesis de fijación de voltaje, dedicaremos un poco de espacio para presentar los modelos espacio-temporales, que se expresan en términos de ecuaciones diferenciales parciales.

2.4.3. Modelos espacio-temporal

Dependiendo de su formulación los modelos espacio-temporales pueden estudiar ya sea la electrofisiología de una sola célula o bien de un conjunto de células cardiacas. Como vimos en el Capítulo 1, en el corazón, los potenciales de acción se propagan de célula a célula adyacente a través de las uniones *gap*. Así, la propagación de los impulsos eléctricos en una dimensión puede ser modelada de una forma muy sencilla proponiendo como modelo de las células cardiacas a cilindros que se conectan uno con otro, formando una

⁸Véase el Apéndice A.

fibra cilíndrica larga con resistividad uniforme en el citoplasma. Entonces, la propagación del impulso depende solamente del flujo de la corriente eléctrica de las regiones activas (excitadas) a las de reposo, a lo largo de la fibra. Este es sólo un caso particular del modelo de *monodominio*; nuestra intención es mostrar la generalización de éste y además presentar un modelo que estudia lo que sucede al exterior e interior de la célula cardiaca, al mismo tiempo. A este modelo le llamamos modelo de *bidominio*.

A manera de ejemplo, en la siguiente subsección, expondremos el modelo de Jalife-Gray, el cual versa sobre la influencia de la geometría cardiaca en la aparición de las ondas reentrantes (que ocasionan la fibrilación) en las aurículas y en los ventrículos.

Modelo de bidominio

El modelo del bidominio se propuso para explicar las propiedades eléctricas del músculo cardiaco, tomando en cuenta la anisotropía de los espacios intra y extracelular, lo cual tiene una influencia importante en el comportamiento eléctrico. Los dos dominios están separados por una membrana celular, la cual va a permitir que los iones pasen por canales específicos tal como lo estudiamos en el primer capítulo y donde cada dominio tiene una conductividad constante. Este modelo fue deducido en 1978 por Tung y ha sido retomado por otros investigadores. Actualmente se utiliza para modelar la defibrilación del corazón. Este modelo representa las propiedades de muchas células, en lugar de describir cada célula de forma individual.

Si cada punto en un espacio está compuesto de una fracción de espacio intracelular y una fracción de espacio extracelular, entonces cada punto en el espacio tiene dos potenciales eléctricos V_i y V_e , así como dos corrientes I_i e I_e . Los subíndices i y e denotan los espacios intra y extracelular, respectivamente.

La relación entre la corriente y el potencial en los espacios intra y extracelular, es la siguiente:

$$I_i = -\sigma_i \nabla V_i,$$

$$I_e = -\sigma_e \nabla V_e,$$

donde σ_i e σ_e son los tensores de conductividad.

Debido a la naturaleza cilíndrica de las células, la conductividad de los tejidos es la misma ($\sigma_i = \sigma_e$). Así, en cualquier punto del tejido cardiaco, la corriente total es: $I_{tot} = I_i + I_e$ y, al menos que haya algunas otras fuentes externas, la corriente total se conserva, por lo que $\nabla \cdot I_{tot}(x, y, t) = 0$, donde

el símbolo $\nabla \cdot$ denota el operador divergencia. Luego, al sustituir I_i e I_e en la igualdad anterior, obtenemos:

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i + \sigma_e \nabla V_e) = 0. \quad (2.3)$$

En cada punto del espacio, hay un potencial de membrana medido a través de la diferencia $V = V_i - V_e$. La corriente transmembranal, I_T , es la corriente que deja el espacio intracelular para entrar al espacio extracelular:

$$I_T = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i) = -\nabla \cdot (\sigma_e \nabla V_e).$$

La corriente total transmembranal, es la suma de las corrientes iónicas y las capacitivas, por lo que

$$I_T = \chi \left(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_i), \quad (2.4)$$

donde χ es el área de la membrana, necesario para convertir la corriente transmembranal por unidad de área, en una corriente transmembranal por unidad de volumen. Por ley de Ohm, $I_{ion} = -\frac{f(V)}{R_m}$

Generalmente se supone que no hay corrientes a través de la frontera que entren directamente al espacio intracelular, pero si hubiera una corriente aplicada, ésta entraría al tejido por el dominio extracelular.

La ecuación (2.4) muestra que el tejido cardiaco está acoplado y, junto con la (2.3), constituyen el modelo de bidominio. Para la deducción de las ecuaciones de este modelo, se recomienda la referencia [38].

Modelo de monodominio

El modelo de monodominio, como su nombre lo indica, es aquél que considera únicamente un medio: el intracelular, fijando al medio extracelular en un potencial constante.

Suponiendo que la matriz $(\sigma_i + \sigma_e)$ es invertible, la ecuación (2.4) puede ser reescrita para un solo dominio de la siguiente forma:

$$\chi \left(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V) - \nabla \cdot \sigma_i (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_{tot}.$$

donde

$$\nabla V_i = (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V - (\sigma_i + \sigma_e)^{-1} I_{tot},$$

Como vimos antes, $\nabla \cdot I_{tot} = 0$, esto sucede si la matriz $\sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1}$ es proporcional a la matriz identidad. En otras palabras, si las dos matrices de conductividad, σ_i y σ_e , son proporcionales entre si, $\sigma_i = \alpha\sigma_e$, con α una constante, entonces el último término se anula y el modelo de monodominio, se reduce a la siguiente ecuación:

$$\chi \left(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = \nabla \cdot (\sigma_i(\sigma_i + \sigma_e)^{-1} \sigma_e \nabla V) \quad (2.5)$$

Además, si $\sigma_i = \alpha\sigma_e$, el tejido es isotrópico.

El modelo de Jalife-Gray

Como vimos en el Capítulo 1, la fibrilación cardiaca es la aceleración rápida de los latidos y desincronización espacial de las contracciones mecánicas del corazón, una de las muertes más preocupantes en el mundo industrializado. En su trabajo, Jalife y Gray, estudiaron la dinámica de las ondas de excitación rotatorias en varias geometrías: aros unidimensionales, anillos bidimensionales, en el espacio; esto tanto en los ventrículos como en las aurículas. Para las simulaciones de las ondas reentrantes en dominios con distintas geometrías, estos autores utilizaron una modificación del modelo de dos variables de Fitzugh-Nagumo. Con ella reprodujeron la dinámica del potencial de acción en el corazón de un perro. Denotando por e y g al voltaje V y a la variable de la compuerta m , respectivamente. Las ecuaciones son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial e}{\partial t} &= -\alpha e(e - \beta)(e - 1) - ev + \nabla(D\nabla e), \\ \frac{\partial g}{\partial t} &= \left(\epsilon_o + \frac{\mu_1 g}{e + \mu_2} \right) (-g - \alpha e(e - \beta - 1)), \end{aligned} \quad (2.6)$$

donde $\beta = 0.15$, $\epsilon_o = 0.002$, $\mu_1 = 0.2$, $\mu_2 = 0.3$, $D = 2$ y α la variamos de 8 a 40 unidades.

Aunque los mecanismos y factores subyacentes que provocan la fibrilación auricular y ventricular son muy diferentes en general, podemos ver a estos mecanismos en términos de las ondas de excitación no lineales reentrantes, en ambos tejidos. Para más detalles, se recomienda la referencia [35].

Ondas reentrantes unidimensionales

La forma más simple del dominio en el cual se puede establecer una onda reentrante, es en un cable unidimensional unido por sus extremos, formando un aro. Véase la figura 2.4 (a). Si no ocurriera un bloqueo de conducción,

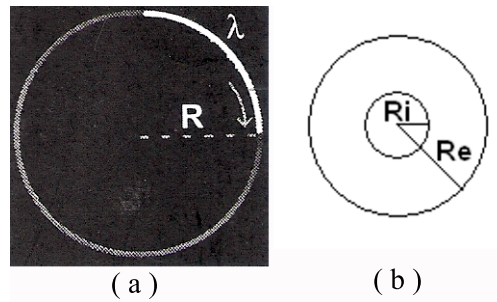


Figura 2.4: (a) Representación esquemática de la reentrada en un aro, una onda de excitación se mueve en sentido a las agujas del reloj. La zona excitada es mostrada con una curva blanca más gruesa y es denotada por λ . Tomada de [35]. (b) Diagrama de la región bidimensional en donde se mueve el frente de onda.

entonces la excitación continuaría indefinidamente en el aro. El periodo, T , de esta onda de excitación está determinado por: la velocidad de conducción, C , y el perímetro, P , del circuito. Si C es constante a lo largo del perímetro, entonces:

$$T = \frac{P}{C}.$$

Sin embargo, ya que el tejido tiene un periodo refractario PR , el perímetro del circuito debe ser mayor que la región excitada. Definimos como longitud de onda, λ , al producto de la velocidad de conducción y el periodo refractario. Ya que la duración del potencial de acción, DPA , es en este caso igual al periodo refractario, entonces

$$\lambda = C(DPA).$$

La porción del circuito que no es refractaria pero que puede ser excitada, es llamada la brecha espacial y se denota así EG , cuyo valor es

$$EG = P - \lambda.$$

Ondas reentrantes bidimensionales

El modelo unidimensional se puede extender si vemos al aro ya no como una circunferencia, sino como un círculo al cual se le ha hecho un agujero en el centro y formándose un anillo, con radio interior R_i y radio exterior R_e . Véase la figura 2.4 (b). El frente de onda en un anillo puede moverse uniformemente en una sola dirección si no hay componente radial de la velocidad. La velocidad de conducción será igual a la velocidad angular ($w = 2\pi/T$), lo que implica que C se incrementará indefinidamente. Un ejemplo de cómo

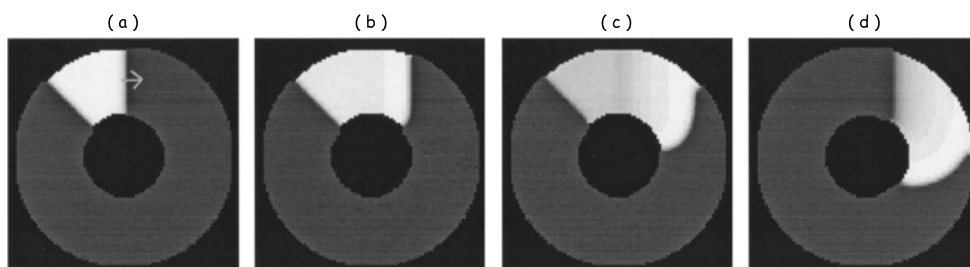


Figura 2.5: Evolución de la curvatura de un frente de onda. Una onda plana que inicia en un anillo bidimensional evoluciona como un frente de onda con curvatura, que rota de una forma sostenida alrededor del anillo. Este frente de onda no puede mantener su forma inicial ya que la velocidad de conducción crece radialmente y es determinada por la difusión y la cinética celular. Tomada de [35].

evoluciona una onda en un anillo se puede observar en la figura 2.5, en donde $R_i = 2.3 \text{ cm}$ y $R_e = 5.4 \text{ cm}$. Esa curva plana evoluciona rápidamente a una forma constante y rota repetitivamente alrededor del anillo con simetría rotacional⁹. Si la dirección de propagación es normal al frente de onda y la velocidad es constante a lo largo de éste, la forma de la onda es la involuta de un círculo de radio R_i , representado paramétricamente en coordenadas polares como

$$\Theta(r) = \sqrt{\left(\frac{R_e}{R_i}\right)^2 - 1} - \cos^{-1}\left(\frac{R_i}{R_e}\right).$$

Si R_i y R_e tienen valores similares, la idea de que la velocidad radial prácticamente sea cero es adecuada, pero si R_i/R_e decrece, la curvatura del frente de onda se incrementa. Para valores de la curvatura local, k , suficientemente pequeños la velocidad de conducción del frente de onda, está relacionada con la curvatura, k , así:

$$C = C_o - bk,$$

donde b es la constante de proporcionalidad entre la velocidad radial y la curvatura k .

En un anillo, el frente de onda curvado rota y su periodo está determinado por C y R_i . Si el frente de onda permanece unido al aro interior del anillo, esta forma de reentrada es conocida como *reentrada anatómica*. En las

⁹Decimos que una figura plana tiene simetría rotacional cuando podemos encontrar un centro (llamado centro de rotación) de manera que si giramos la figura completa un cierto ángulo (mayor o igual a 0 y menor que 360), la figura rotada coincide con la figura original.

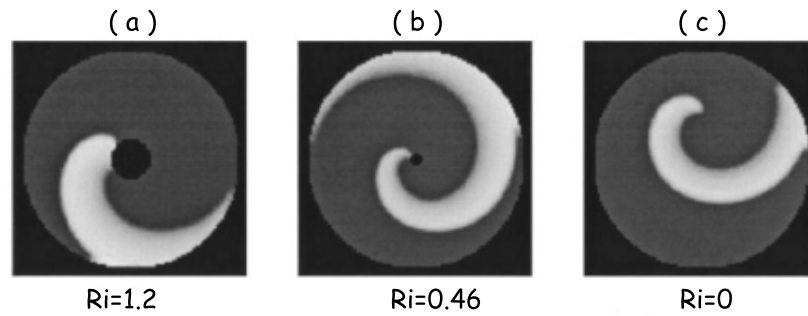


Figura 2.6: En las tres imágenes se muestra la onda reentrante en un anillo para varios valores del aro interior con radio R_i y radio exterior fijo $R_e = 5.2 \text{ cm}$. (a) $R_i = 1.2 \text{ cm}$, (b) $R_i = 0.46 \text{ cm}$, (c) $R_i = 0 \text{ cm}$. Tomadas de [35].

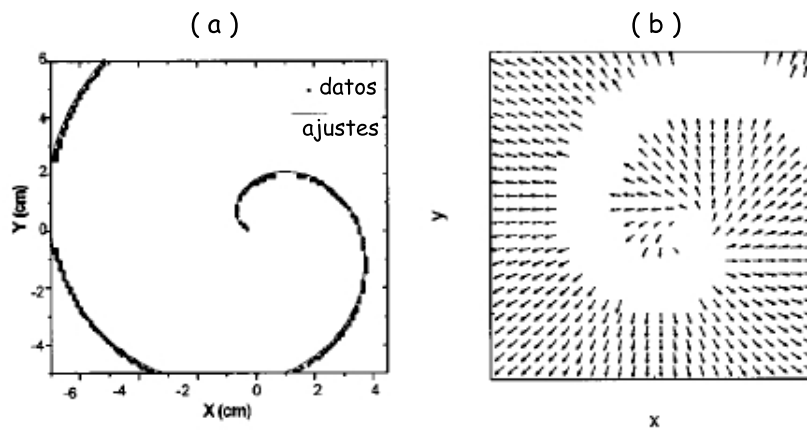


Figura 2.7: Gráfica de la onda reentrante en forma de espiral. (a) La localización de los puntos a lo largo del frente de onda son representados en coordenadas polares, con el origen igual al centro de rotación. La figura es la espiral de Arquímedes., (b) Variación espacial de los vectores de la velocidad de conducción. La dirección de la propagación del frente de onda es normal al frente de onda mismo y la velocidad se incrementa radialmente. Tomadas de [35].

figuras 2.6 (a) y (b) se ilustra un ejemplo. En cambio si R_i es muy pequeño, el frente de onda no puede unirse a éste y puede rotar libremente sin ningún obstáculo. A esto último, se le llama *reentrada funcional*. Véase figura 2.6 (c).

El punto final de un frente de onda, nombrado *wavebreak* se enrosca para formar la reentrada funcional en un tejido cardiaco normal. Sin embargo, si ese punto encuentra un obstáculo, puede formarse en una reentrada anatómica. Para entender la reentrada en dos dimensiones, es necesario considerar que cada frente de onda tiene dos puntos finales. Si observamos la figura 2.6 (c), uno de los puntos finales del frente de onda es un *wavebreak*, dando lugar a una reentrada funcional; mientras que el otro, puede anclarse al aro interior y jugar un papel pasivo.

Para estudiar la reentrada funcional, se analiza la dinámica del frente de onda rotando en una región cuadrada. En coordenadas polares, siendo el origen el centro de rotación, el frente de onda se puede representar con la fórmula de la espiral de Arquímedes:

$$r(\theta) = a\theta$$

La gráfica de esta onda espiral, se puede observar en la figura 2.7. Tanto C como DPA se incrementan radialmente lejos del centro de rotación. Esto implica que, durante la reentrada, la longitud λ se aproxima a cero, cerca del centro de rotación, pero lejos del centro C y DPA tienden asintóticamente. La longitud de la onda y la región que queda por excitar, dependen de la distancia del centro de rotación. Ya que la forma del frente de onda está descrita por la ecuación de una espiral, la curvatura local, k , puede calcularse analíticamente a través de la expresión

$$k(r) = \frac{r^2 + 2a^2}{\sqrt{(r^2 + a^2)^3}},$$

donde a es el parámetro que controla el giro de la espiral.

Ondas reentrantes tridimensionales

La onda reentrante bidimensional, puede ser extendida a tres dimensiones considerando un conjunto de ondas de dos dimensiones apiladas una sobre otra. En tres dimensiones, la unión de los puntos finales de un frente de onda forman una curva llamada filamento que, en el caso más simple, puede ser una línea recta perpendicular al plano xy . Los filamentos son líneas alrededor de las cuales las ondas enrolladas rotan y pueden formar una variedad de figuras distintas. Los extremos de los filamentos usualmente se fijan a una superficie o el mismo filamento forma un anillo.

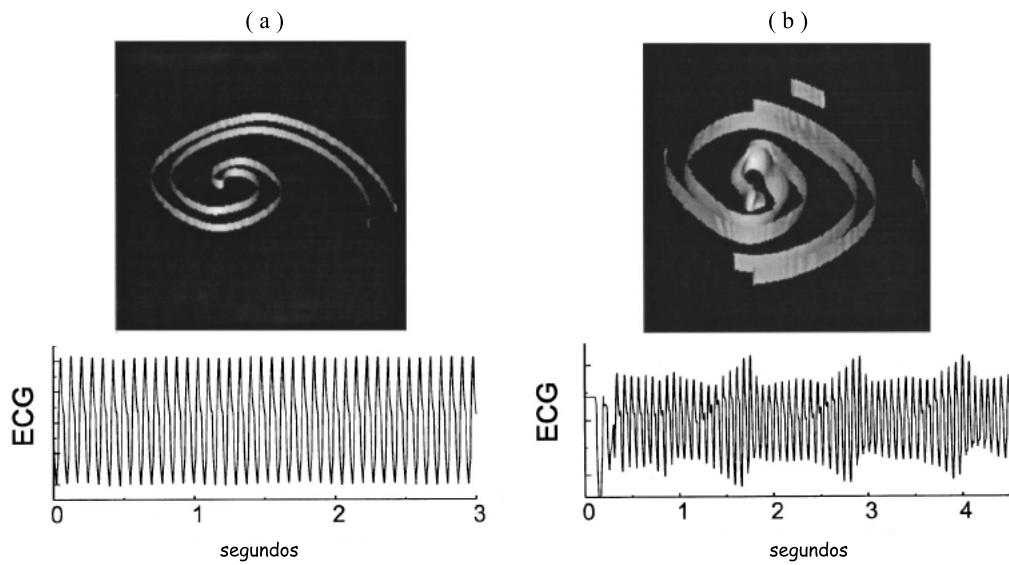


Figura 2.8: (a) Onda reentrante estable en tres dimensiones. La simulación es cualitativamente la misma que en 2-D debido a que el espesor de la preparación es muy delgado, el filamento es recto, perpendicular a la superficie. En la parte de abajo se presenta un electrocardiograma (ECG) en el cual se muestra un patrón periódico espacial del arreglo o preparación de los experimentos. (b) Re-entrada casi-estable en tres dimensiones. Filamento curvado anclado a la parte superior e inferior de la superficie. El ECG refleja periodos de tiempo con el mismo ritmo y otros con ritmos distintos. Tomadas de [35].

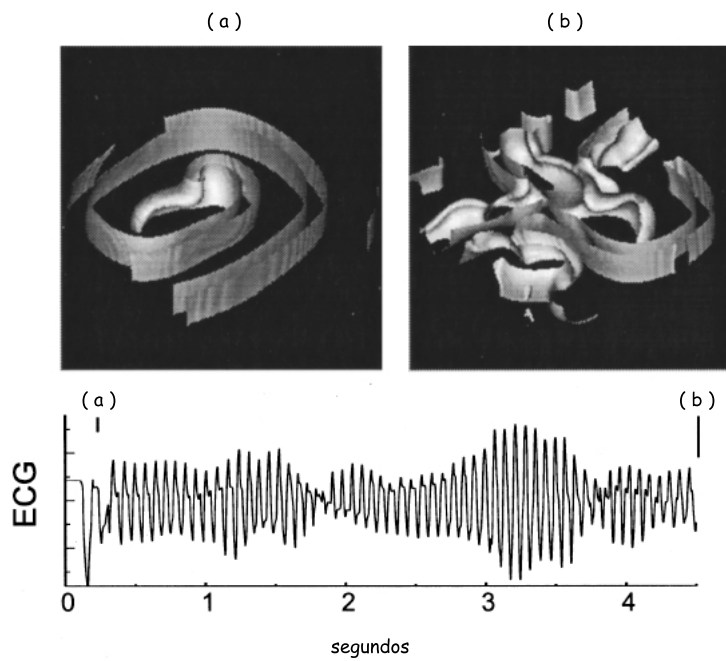


Figura 2.9: Onda reentrante inestable en tres dimensiones. (a) Filamento totalmente curvado unido a la parte inferior y exterior de la superficie. (b) Después de cierto tiempo, los patrones se vuelven más complejos con los filamentos rompiéndose continuamente. El ECG es irregular, refleja un patrón espacial no periódico. Tomadas de [35].

La diferencia principal entre una onda en dos dimensiones y una en tres dimensiones, es la anchura de ésta. Al variar el espesor de la onda y analizar la dinámica que tiene, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Si la preparación es muy delgada, entonces la onda reentrante rota de una forma estable, esto se puede ver en la figura 2.8(a),
- Cuando la preparación es un poco más gruesa, la onda reentrante empieza a rotar de forma inestable y el filamento comienza a curvarse. Véase la figura 2.8(b),
- Si el espesor se incrementa mucho más, entonces el filamento, ya curvado, se rompe en dos piezas. Ya que la onda reentrante en tres dimensiones se desarrolla cuando la onda rota alrededor del filamento, entonces se incrementa tanto el número de filamentos como la actividad de reentrada. La complejidad de los patrones se incrementan si los filamentos se siguen rompiendo, resultando en una fibrilación plenamente desarrollada. Véase la figura 2.9(a) y (b).

Ondas reentrantes en los ventrículos

Por la anatomía de los ventrículos, no puede ocurrir una reentrada anatómica en ellos, sólo una funcional. El movimiento de las ondas espiral y enrolladas en un medio excitable ocurre debido a la curvatura de las fronteras, al espesor de las paredes y a la forma del filamento. En este caso, si la longitud va disminuyendo, se observa que en un principio el filamento es recto y perpendicular a las superficies ventriculares, pero se va volviendo curvo y con forma sinusoidal por el ventrículo izquierdo y eventualmente se va rompiendo, resultando en ondas complejas tridimensionales similares a las que se observan en la fibrilación total que se ilustra en la figura 2.9 (b). El rompimiento del filamento ocurre sólo cuando la longitud de onda es comparable con el espesor de las paredes ventriculares. Véase la figura 2.10.

Jalife y Gray realizaron simulaciones con el modelo anisotrópico para estudiar los efectos de la orientación de las fibras cardiacas en la propagación de las ondas reentrantes en los ventrículos. Para mantener el promedio de la velocidad de conducción, se escogen los coeficientes de difusión longitudinales D_L y los transversos D_T de tal forma que satisfagan:

$$D = \sqrt{D_L D_T}$$

$$\frac{D_L^2}{D_T^2} = AR$$

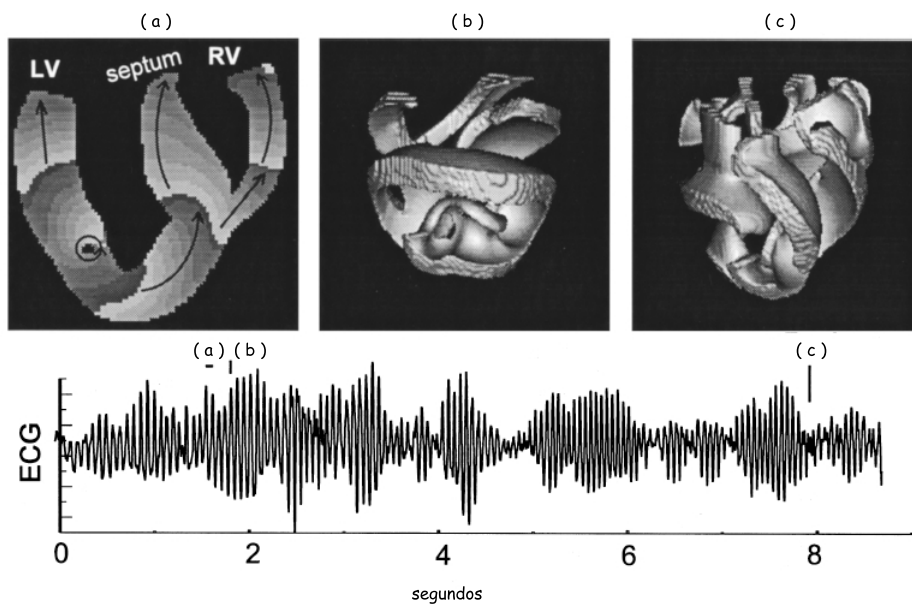


Figura 2.10: (a) En esta sección transversal se observa una onda reentrante que se mueve alrededor de la región negra. (b) Un filamento curvado toma la forma sinusoidal de la superficie endocardial hacia la epicardial del ventrículo izquierdo. (c) El filamento inicial se rompe en múltiples filamentos que dan lugar a un patrón complejo de actividad en los ventrículos. Abajo de las imágenes el ECG exhibe una actividad rápida e irregular, característica de la fibrilación ventricular, reflejando las ondas enrolladas inestables tridimensionales en los ventrículos. Tomadas de [35].

donde AR es la razón anisotrópica (la razón de velocidad de conducción a lo largo y a través de las fibras).

Aunque la trayectoria del filamento es diferente en los casos isotrópico y anisotrópico, los electrocardiogramas, la figura del filamento y la dinámica de la onda, es muy similar.

Ondas reentrantes en las aurículas

Los músculos pectinados hacen de las aurículas un objeto tridimensional más complejo que los mismos ventrículos, ya que las paredes de estos últimos son uniformes y los músculos pectinados, como vimos en el Capítulo 1, son ramas de tejido de muchos tamaños que coexisten con las mismas aurículas. Por lo tanto, las simulaciones hechas por Jalife y Gray toman en cuenta la influencia de estos músculos en las ondas reentrantes de este tejido.

Las rutas de flujo de sangre hacia afuera y hacia adentro de las aurículas son orificios que pueden actuar como sitios de anclaje para las ondas reentrantes, resultando así una onda reentrante anatómica. Debido a su geometría, pueden existir muchos circuitos anatómicos presentes al mismo tiempo. Un ejemplo de ello, sería un frente de onda con un extremo unido a la vena cava inferior y, el otro, a la válvula tricúspide. Sin embargo, se puede dar el caso de la existencia de una onda reentrante funcional en una aurícula.

Los resultados obtenidos en este caso, son patrones fibrilatorios que están caracterizados por colisiones de ondas, rupturas y reentradas incompletas. Esto sugiere que la estructura muscular subyacente a la superficie, juega un papel mayor en la dinámica de la fibrilación auricular.

Conclusiones

La orientación de las fibras cardiacas en los ventrículos, no juega un papel primordial en las simulaciones de reentrada. La fibrilación ventricular continua está caracterizada por ondas reentrantes que aparecen de vez en cuando y rotan constantemente.

La fibrilación es mantenida en los ventrículos por ondas reentrantes funcionales en tercera dimensión; mientras que en las aurículas, es debida a una combinación de reentrada anatómica y funcional. Además, la compleja red de músculos pectinados en la aurícula desestabiliza la reentrada, lo cual podría pensarse de las fibras de Purkinje en los ventrículos. Pero esto no está probado aún, los autores mencionan que algunas simulaciones computacionales sugieren que la actividad eléctrica de las fibras de Purkinje, puede ser importante para explicar los primeros latidos en la fibrilación ventricular.

Por lo tanto, se puede decir que, en el estudio espacio-temporal de la electrofisiología cardiaca, la geometría y anisotropía del corazón es el factor más relevante que contribuye a la dinámica de la propagación de las ondas

durante la fibrilación.

Con estas líneas terminamos lo que llamamos el contexto general de la modelación matemática en estas cuestiones, para centrarnos en el principal objetivo de la tesis. A saber: la presentación de los principales modelos matemáticos continuos que se han propuesto para describir la propagación temporal de la actividad eléctrica cardíaca.

Capítulo 3

Modelos de conducción en las células de Purkinje

La incorporación no sólo de los canales iónicos (siguiendo el modelo de Hodgkin-Huxley), sino también de bombas como la $Na^+ - K^+$, de el intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$, de la bomba de calcio del retículo sarcoplasmático y más recientemente de todos los transportadores involucrados en el control celular del pH ha sido un avance fundamental, ya que éstos son esenciales para el estudio de algunas enfermedades como la insuficiencia cardiaca congestiva y la enfermedad isquémica del corazón.

Denis Noble, 2001

3.1. Introducción

Una vez establecido el escenario matemático general en el Capítulo 2, empezamos con la parte más importante de este trabajo: la revisión de los modelos continuos más relevantes, tipo EDO, que estudian la actividad eléctrica de una sola célula que forma parte de las fibras de Purkinje. El orden en el que se expone el material que forma este capítulo, así como los que siguen, está estructurado tanto cronológicamente como por el nivel de complejidad. Aquí, el sentido que le damos a la palabra complejidad se refiere: a la cantidad de corrientes iónicas involucradas, a los procesos electroquímicos incluidos, las bombas, los intercambiadores y los cambios en las concentraciones iónicas, así como lo dice el epígrafe de este capítulo. Empezando así con el modelo de Noble en la sección 3.2 y los modelos MNT y de DiFrancesco-Noble, en las secciones 3.3 y 3.4, respectivamente. Nuestra presentación incluye: la

deducción de las ecuaciones que constituyen cada modelo, la realización de simulaciones numéricas, el análisis de los resultados obtenidos en los artículos originales y la comparación entre los modelos, sus ventajas y desventajas de unos con respecto a otros.

Pero antes de empezar la presentación de los modelos matemáticos, conviene —a fin de tenerlas como referencia— presentar las diferencias existentes entre la conducción de los impulsos nerviosos en el axón de una neurona y los correspondientes en las células ventriculares especializadas. Para hacer esta distinción, nos fijaremos en las etapas del potencial de acción rápido de una célula cardíaca y las compararemos con el potencial del axón de una neurona. Véase la sección 1.6.1. En la figura 3.1 se muestran las propiedades cualitativas y cuantitativas de los potenciales de acción de las células neuronales y las de las cardíacas. Con referencia a aquélla, tenemos que:

1. Durante la fase de despolarización rápida, las células musculares y las de Purkinje sufren una considerable caída de la resistencia. La subida del potencial de acción de la célula cardíaca es mucho más rápida en comparación a la de la neurona a pesar de que ambas dependen exclusivamente de la entrada de los iones sodio a la célula. La célula cardíaca de respuesta rápida debe alcanzar el valor umbral de -70 mV para que la despolarización se transmita y alcance el valor de 20 mV antes de descender. Mientras que en la neurona, el potencial de umbral debe ser de -65 mV y cuando se produce la excitación, llega más allá de los 20 mV ,
2. Un poco antes de la fase de meseta, el potencial de acción rápido de algunas células cardíacas, puede tener una breve repolarización, lo cual se refleja en una caída pronunciada debida no sólo a la inactivación de los canales de sodio, sino también a la presencia de una corriente pasajera de potasio moviéndose hacia el exterior. En las neuronas, no existe tal corriente en el proceso y, por ello, no aparece esta etapa,
3. La fase de repolarización total del potencial de acción rápido de una célula cardíaca, tarda mucho más tiempo en llegar a su valor de reposo que el de una neurona, usualmente contiene una fase denominada meseta durante la cual el valor del potencial de membrana es cercano a cero. Este fenómeno es debido al flujo hacia el exterior y hacia el interior de los iones de potasio y calcio, respectivamente. Esto no ocurre en la neurona donde la repolarización es debida únicamente al flujo de los iones de potasio hacia el exterior de la célula,
4. En las células cardíacas de las fibras de Purkinje, al final de la repolarización, se observa una despolarización diastólica que da lugar a un

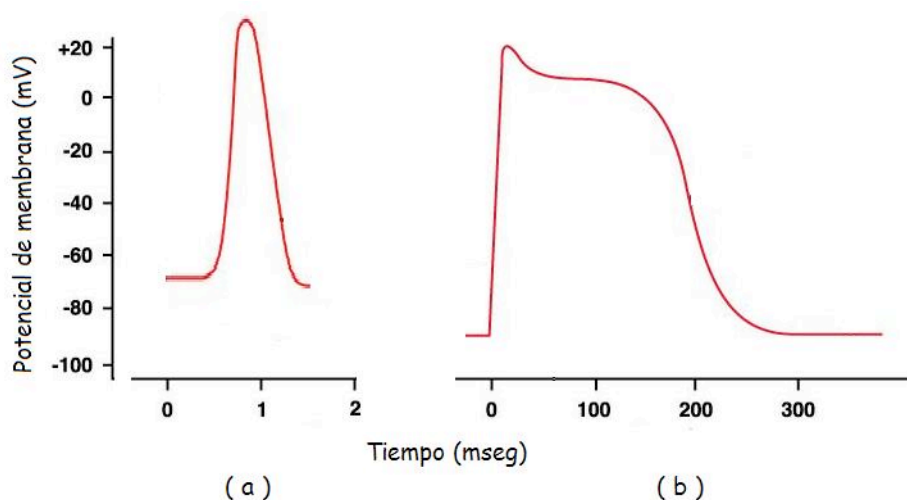


Figura 3.1: Comparación del: (a) Potencial de acción del axón de una neurona. (b) Potencial de acción rápido de una célula cardíaca. Figura tomada de: <http://www.udc.es/areas/psicobiologia/otrosdocencia.htm> (Octubre 2011).

nuevo potencial de acción. Este fenómeno, tiene su origen en la presencia de varios tipos de corrientes de calcio y de potasio. La causa de esto es porque estas células, a pesar de presentar un potencial rápido, tienen la propiedad de automatismo y generar sus propios potenciales si así fuere necesario. El potencial de membrana en reposo en una fibra de Purkinje, es de -90 mV ; mientras que el correspondiente en una neurona, es de -60 a -70 mV .

Conviene prevenir al lector de que a lo largo de este capítulo se recurre con frecuencia a los conceptos descritos en los Capítulos 1 y 2, por lo que se sugiere revisar aquellas partes relevantes cada vez que se juzgue necesario.

3.2. Las primeras piedras: el modelo de Noble

Empezamos nuestra revisión presentando en esta sección el modelo de Noble.

A fin de adaptar el modelo de H-H para describir las propiedades electrofisiológicas de una célula de las que forman las fibras de Purkinje, Noble tomó en cuenta algunas diferencias conocidas en ese entonces entre las células neuronales y las cardíacas. Basándose en los experimentos de Weidmann [75], [76] en células de Purkinje de cabritos, Noble planteó que los iones de

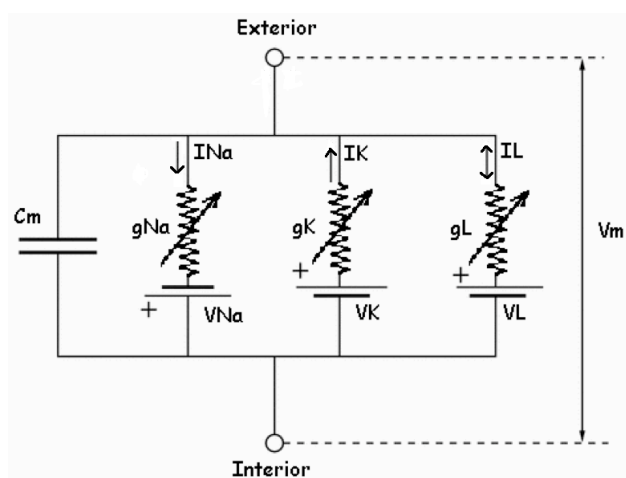


Figura 3.2: Circuito electrónico que describe los flujos de corriente a través de la membrana neuronal, usado para el axón del calamar en el modelo H-H. Diagrama tomado de: www.cellml.org/examples/examples/electrophysiological-models/hh-squid-axon-1952

potasio se mueven por dos tipos de canales. Para observar las diferencias mencionadas, en las figuras 3.2 y 3.3(a) se presentan los respectivos circuitos electrónicos que, como prototipos físicos, usan ambos modelos (el de H-H y el de Noble).

En el circuito usado por H-H (figura 3.2), se tienen tres conductancias: g_{Na} , g_K y g_L , correspondientes a las corrientes de sodio, potasio y de dispersión, respectivamente. Mientras que en el usado por Nobel (véase la figura 3.3(a)), cuenta con las mismas tres corrientes, pero la de potasio tiene dos conductancias: g_{K_1} y g_{K_2} , característicos de los respectivos canales. Éstas se representan como diodos o rectificadores en el circuito ya que van a permitir el paso de los iones potasio en una sola dirección, en cierto momento. Más adelante se explicará con detalle hacia dónde fluye la corriente en cada uno de los canales y en qué etapa del potencial de acción esto ocurre. En el diagrama 3.3(b) se muestran únicamente las corrientes involucradas en este modelo, esto es con el fin de compararlas con los diagramas de los modelos subsiguientes.

En términos de la descripción matemática, estos cambios se reflejan en que los valores de los parámetros que aparecen en las ecuaciones cambian a fin de tomar en cuenta las características especiales de las células que componen las fibras de Purkinje. Esto en concordancia con lo que previeron Hodgkin y Huxley (véase el epígrafe de la sección 2.4.2). De acuerdo a las leyes que rigen a los circuitos eléctricos, las evidencias experimentales de Weidmann

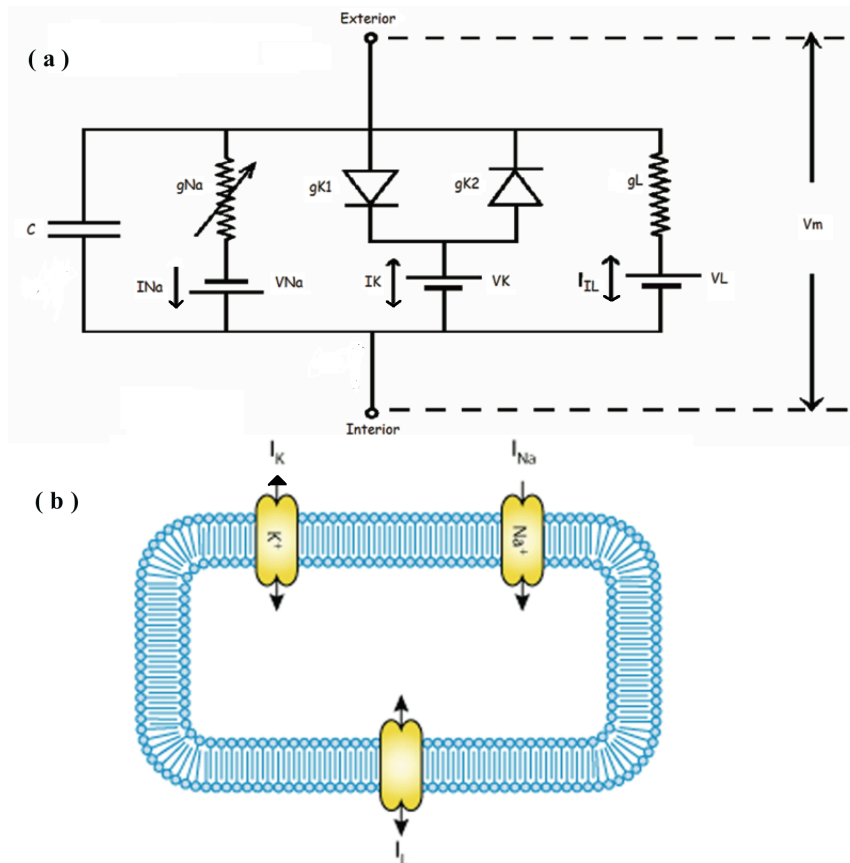


Figura 3.3: (a)Circuito electrónico equivalente usado para la membrana de las fibras de Purkinje. Tomado de [53]. (b)Diagrama donde se muestran las corrientes iónicas involucradas en este modelo. Tomada de: <http://models.cellml.org/exposure/94599657138941a87600b8eaaf3a251f> (Octubre 2011).

(véanse [75] y [76]) y los ajustes que hizo Noble, a continuación presentamos las ecuaciones que describen a este circuito electrónico.

3.2.1. Ecuaciones del modelo de Noble

Cada corriente iónica está relacionada con el potencial de membrana, $V = V_{int} - V_{ext}$, —según la Ley de Ohm— mediante la igualdad:

$$I_j = g_j(V - V_{eq(j)}),$$

donde el sub-índice j toma sucesivamente la forma de Na^+ , K^+ y An . Esta última es la corriente anión, atribuida principalmente a los iones cloro.

Siguiendo la formulación de H-H presentada en el Apéndice A, el balance de las corrientes transmembranales está representado por la primera ley de Kirchoff según la cual, la velocidad instantánea del potencial transmembranal es proporcional a la corriente iónica total, es decir, se cumple la siguiente igualdad:

$$\frac{dV}{dt}C + (g_{K_1} + g_{K_2})(V - V_K) + g_{Na}(V - V_{Na}) + g_{An}(V - V_{An}) = I_{ap}, \quad (3.1)$$

donde, $V_{Na} = 40 \text{ mV}$, $V_K = -100 \text{ mV}$ y $V_{An} = 60 \text{ mV}$ son los respectivos potenciales de equilibrio.

A g_{An} le asignan distintos valores (0 mmho/cm^2 , 0.075 mmho/cm^2 , 0.18 mmho/cm^2 y 0.4 mmho/cm^2). Como veremos más adelante en los resultados, se obtendrán gráficas diferentes del potencial de acción y marcapasos, una por cada valor dado; I_{ap} es una corriente externa aplicada, que en este modelo es cero. El tiempo, t , es medido en milisegundos. Por cierto, el valor de C es de $12\mu\text{F/cm}^2$ a diferencia del correspondiente valor en el modelo H-H en el que $C = 1 \mu\text{F/cm}^2$. Esto significa que la capacidad de almacenamiento de carga eléctrica de la membrana celular cardiaca, es más grande que la de la membrana celular del axón del calamar, esto debido a que su retículo endoplasmático es mayor.

Las ecuaciones diferenciales ordinarias de la forma $\frac{dk}{dt} = \alpha_k(1 - k) - \beta_k(k)$

con $k = n, m, h$, que se presentan a continuación, corresponden a aquéllas del modelo H-H (véase el Apéndice A) que representan los procesos de activación e inhibición de la corriente de potasio y del sodio. Sin embargo, las funciones α_s y β_s , dependientes de V son, para el modelo de Noble, diferentes a las obtenidas por H-H. De hecho,

$$g_{K_1} = 1.2e^{-0.02(V+90)} + 0.015e^{0.0167(V+90)}. \quad (3.2)$$

$$g_{K_2} = 1.2n^4, \quad (3.3)$$

$$I_K = (g_{K_1} + g_{K_2})(V + 100). \quad (3.4)$$

$$\begin{cases} \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1-n) - \beta_n(n), \\ \alpha_n(V) &= \frac{-0.0001(V+50)}{e^{-0.1(V+50)} - 1}, \\ \beta_n(V) &= 0.002e^{-0.0125(V+90)}, \end{cases} \quad (3.5)$$

$$I_{Na} = (400m^3h + 0.14)(V - 40), \quad (3.6)$$

$$\begin{cases} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m(m), \\ \alpha_m(V) &= \frac{0.1(-V-48)}{e^{-0.066(V+48)} - 1}, \\ \beta_m(V) &= \frac{0.12(V+8)}{e^{0.2(V+8)} - 1}, \end{cases} \quad (3.7)$$

$$\begin{cases} \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h(h), \\ \alpha_h(V) &= 0.17e^{-0.05(V+90)}, \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{1+e^{-0.1(V+42)}}. \end{cases} \quad (3.8)$$

$$I_{An} = g_{An}(V + 60). \quad (3.9)$$

Para entender el significado de las ecuaciones anteriores, es necesario distinguir dos tipos de diferencias entre el modelo H-H y el de Noble: una cualitativa y otra cuantitativa. A continuación las describimos, lo hacemos separadamente.

Diferencia cualitativa

Esta diferencia proviene de comparar el modelo electrónico que sirvió de base para la construcción del modelo de H-H y el correspondiente de Noble, como lo hicimos al principio de esta subsección. La idea de Noble de tener dos rectificadores para la conductancia del potasio, surge de darse cuenta de dos fenómenos: al inicio de la despolarización, la membrana de la célula cardiaca es menos permeable a los iones potasio; durante la etapa de despolarización la membrana va recuperando su permeabilidad al potasio. Con el propósito de describir matemáticamente esta conducta, Noble supuso que los iones potasio se pueden mover por dos tipos de canales en la membrana celular. A saber, el:

- **Canal rectificador instantáneo, dependiente del voltaje.** Este deja pasar fácilmente la corriente al interior de la célula. La conductancia g_{K_1} , disminuye cuando la membrana comienza a despolarizarse y aumenta en la repolarización. La dependencia de g_{K_1} respecto al potencial de membrana, V , se obtuvo empíricamente, siendo su dependencia como lo expresa la igualdad (3.2).
- **Canal rectificador de retraso, dependiente del tiempo.** Este canal deja pasar fácilmente la corriente al exterior de la célula. Aquella crece lentamente durante la despolarización de la membrana y, en el potencial marcapasos, permite —al disminuir g_K — recuperar su valor en estado de reposo. Este canal es similar al canal de potasio del modelo de H-H, aunque su respuesta es 100 veces más lenta, lo cual provoca que se prolongue la meseta del potencial de acción. Con las modificaciones adecuadas, la ecuación para describir este canal, es (3.3).

Las relaciones corriente-potencial descritas en las ecuaciones (3.2), (3.3) y (3.4) para la corriente potasio, se muestran en la figura 3.4. Una de las curvas punteadas, denominada “instantánea”, muestra la corriente fluyendo en el primer canal rectificador; mientras que la segunda curva punteada que ahí se muestra, llamada “de retraso”, muestra la corriente de estado estacionario fluyendo en el segundo canal. La curva continua muestra la suma de las corrientes en los dos canales y su expresión analítica es (3.4). Las constantes en las ecuaciones se escogieron de tal forma que la curva resultante se ajustara a los datos experimentales.

Diferencia cuantitativa

Esta diferencia se da en la conductancia del sodio, pues aunque es similar a la del modelo de H-H, también está basada en los experimentos de

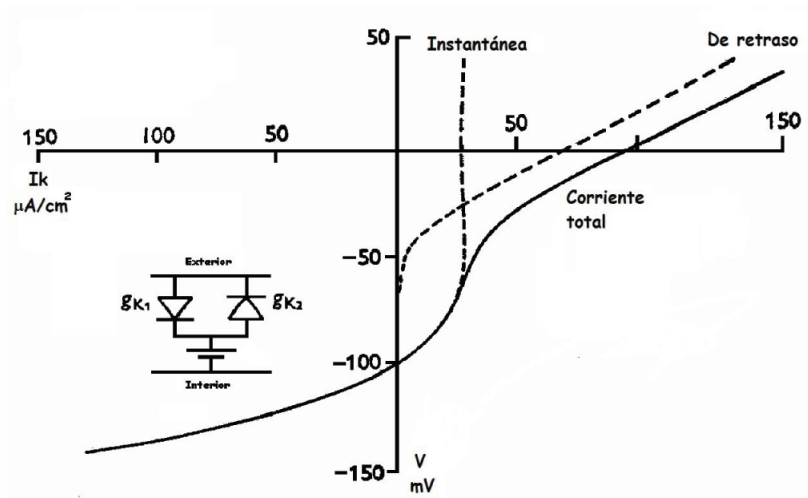


Figura 3.4: Relación corriente-potencial descrita por las ecuaciones del potasio. Figura tomada de [53].

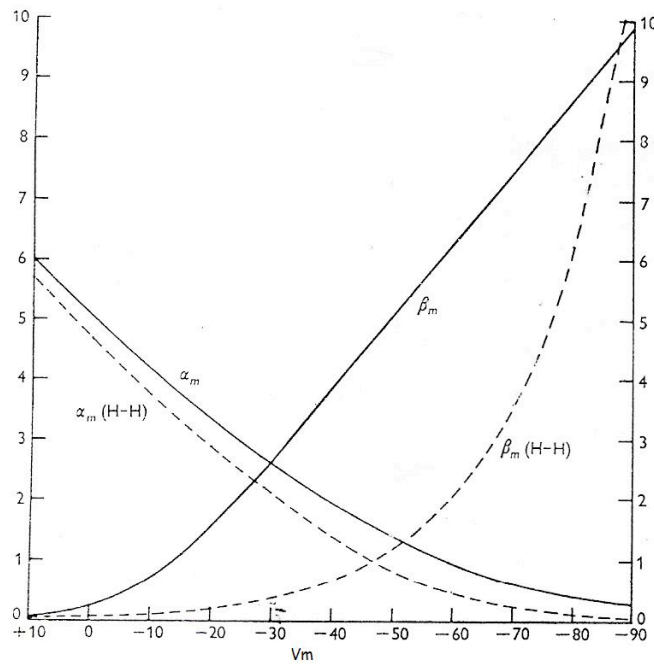


Figura 3.5: Comparación de las funciones α_m y β_m modificadas, con las que se deducen en el modelo H-H. Las curvas punteadas son las funciones que propusieron Hodgkin y Huxley; mientras que las que aparecen en líneas continuas corresponden a las funciones del modelo de Noble, ecuación (3.7). Figura tomada de [53].

fijación de voltaje realizados por Weidmann en 1955. Como lo mencionamos anteriormente, las ecuaciones que describen las compuertas m y h para la conductancia del sodio, son las mismas que las del modelo de H-H (véase el Apéndice A). La diferencia de las funciones α_m y β_m entre el modelo de H-H y el de Noble, se aprecia en la figura 3.5 y sus ecuaciones son: (3.6), (3.7) y (3.8), respectivamente. Para la descripción de la corriente total de sodio, se supone un componente pequeño (0.14 mS/cm^2) de g_{Na} independiente de V y de t , resultando la ecuación (3.6).

3.2.2. Resultados reportados por Noble

La solución numérica de las ecuaciones (3.1) a (3.9) obtenidas por Noble y que reporta en la referencia [53], muestran un potencial de acción con las siguientes características (ver la figura 3.6): la subida comienza en -80 mV aunque el umbral de excitación es de -70 mV , siendo su valor máximo de 25 mV ; inmediatamente después cae hasta 0 mV , donde inicia la meseta. Ésta se mantiene por unos 300 msec hasta que el potencial llega a -20 mV y empieza la repolarización total; finalmente regresa a su estado de reposo, dando lugar al potencial marcapasos el que, a su vez, originará un nuevo potencial de acción. Todo este ciclo, concluye después de unos 400 msec .

A partir de los resultados obtenidos, Noble explica lo que ocurre en cada una de las etapas del potencial de acción (véase la sección 1.6.1):

- La subida proviene de una entrada abrupta de sodio al interior de la célula cardíaca,
- La meseta es mantenida debido a una corriente continua de sodio hacia el interior de la célula, la cual compensa la corriente instantánea de potasio al exterior de la misma,
- El flujo, gradualmente lento, de la corriente de potasio hacia el exterior de la célula, es activado causando la repolarización. Entra una corriente pequeña llevada principalmente por iones sodio, llamada la corriente marcapasos lo cual permite al potencial incrementarse lentamente y, eventualmente, comenzar otro potencial de acción.

3.2.3. Simulaciones numéricas

Aquí pretendemos reproducir los resultados numéricos obtenidos por Noble en 1962 (véase [30]). La no linealidad de los modelos de conducción cardíaca, aunada a la cantidad de parámetros que en ellos aparecen, hace que

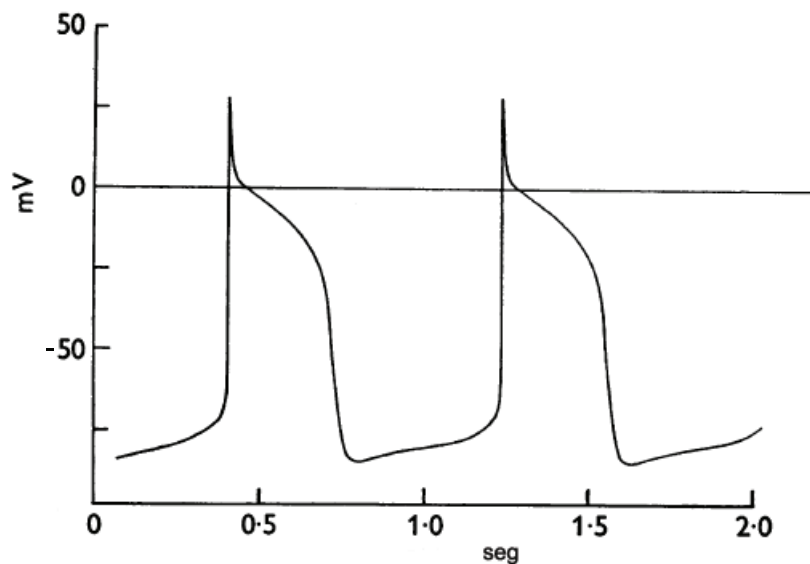


Figura 3.6: Potencial de acción obtenido en el modelo de Noble, con $g_{An} = 0$ $mmho/cm^2$. Figura tomada de [53].

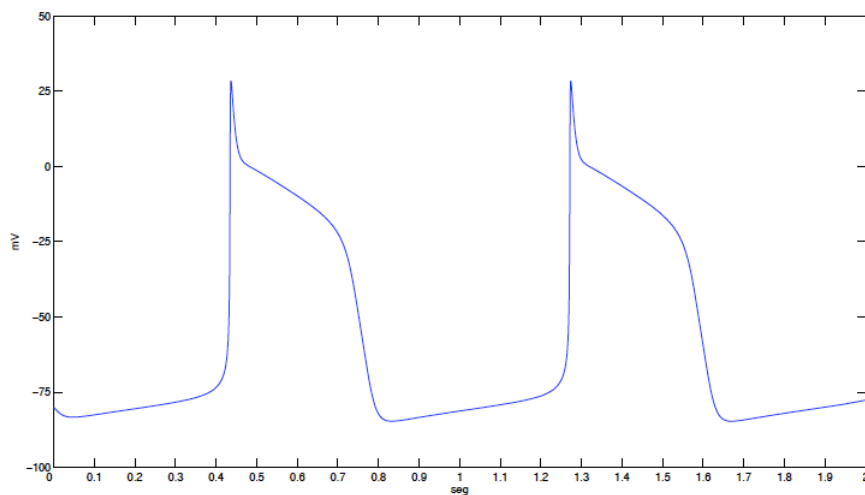


Figura 3.7: Nuestra solución numérica del potencial de acción $V(t)$ del modelo de Noble, con $g_{An} = 0$ y las condiciones iniciales que se mencionan en el texto.

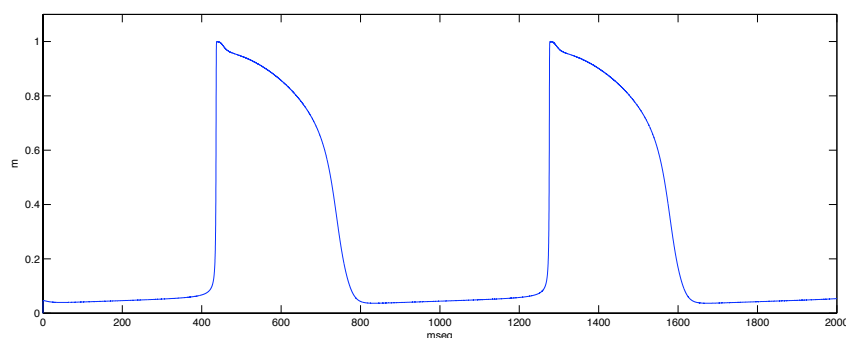


Figura 3.8: Resultado numérico que da la gráfica de la variable m , la cual simula el comportamiento de abertura de las compuertas de sodio. Resultado de nuestras simulaciones numéricas con $g_{An} = 0$.

su análisis no sea una tarea sencilla. En este trabajo nuestro acercamiento es más bien desde el punto de vista numérico. Por esto, advertimos a nuestro lector que todas las simulaciones numéricas que presentaremos, tanto en este modelo como en los de Beeler-Reuter (sección 4.2) y Luo-Rudy I (sección 4.3), fueron realizadas utilizando el *software* Matlab, rutina `ode15s`. Ésta da la solución numérica a ecuaciones diferenciales *stiff*. En el Apéndice B, incluimos el *script* correspondiente al sistema de ecuaciones (3.1) a (3.9).

El resultado de nuestras simulaciones numéricas del sistema de ecuaciones mencionado, puede verse en las figuras 3.7-3.10. A fin de tener elementos para la comparación, aquí usamos las mismas condiciones iniciales usadas por Noble: $V(0) = -80 \text{ mV}$, $n(0) = 0.62$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$.

Nótese que la solución numérica del problema de condiciones iniciales asociado al sistema formado por las EDO (3.1), (3.5), (3.7) y (3.8) es la cuarteta $(V(t), n(t), m(t), h(t))$.

Como se puede ver en la figura 3.7, el potencial de acción comienza adecuadamente en -80 mV , incrementándose hasta 25 mV aproximadamente. A partir de ese valor, el potencial de acción comienza a decrecer, poco antes de llegar a 0 mV se origina la etapa de meseta y, finalmente, a los -20 mV , inicia la repolarización total que regresa al potencial a su valor de reposo; la duración total del potencial de acción, es de 400 msec . Este resultado de nuestras simulaciones, coincide absolutamente con la gráfica del potencial de acción reportada por Denis Noble, ilustrado en la figura 3.6.

Con respecto a las variables que gobiernan las compuertas del sodio y el potasio, fijémonos en los periodos que se muestran en la figura 3.7 y los que se observan en la gráfica de m , h y n , figuras 3.8, 3.9 y 3.10, respectivamente. Se puede ver que la gráfica de m , que representa la activación del sodio, aumenta

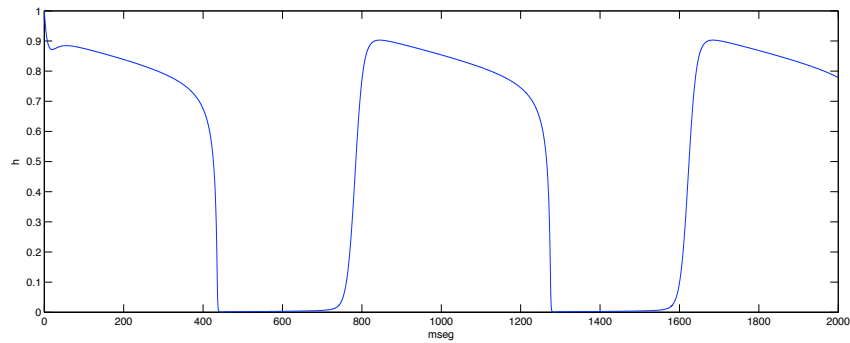


Figura 3.9: Gráfica de la variable h , que simula el cierre de las compuertas de sodio.

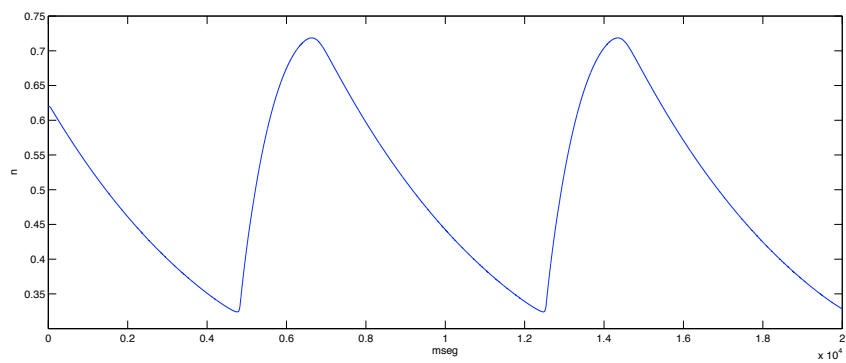


Figura 3.10: Gráfica de n , variable que representa los canales abiertos de la corriente potasio.

abruptamente de 0 a 1, al mismo tiempo que el potencial crece rápidamente hasta alcanzar su valor máximo. Esto indica que todas las compuertas que van a dejar pasar los iones sodio al interior de la célula de Purkinje, se abren en la fase 0 del potencial. Cuando el potencial cae súbitamente, la curva que representa m , va descendiendo gradualmente, lo cual significa que las compuertas se irán cerrando poco a poco. Durante la etapa de la meseta, la variable m sigue decreciendo paulatinamente hasta alcanzar de nuevo el valor 0, una vez que el potencial pasa por su valor de reposo y así todas las compuertas se encontrarán cerradas. La variable m permanecerá en 0 hasta que comience un nuevo potencial.

Mientras tanto, la variable de inactivación del sodio, h , como su nombre lo indica, se mantiene en 0 durante todo el potencial de acción y sube a 1 cuando el potencial pasa por su valor de reposo, disminuyendo poco a poco hasta el punto en el que el potencial marcapasos despolariza nuevamente a la célula de Purkinje y, entonces, h se mueve rápidamente a 0 otra vez.

En la gráfica de n , como función del tiempo (figura 3.10), la presencia de los iones potasio se hace más relevante en la etapa de la meseta, llegando a su punto máximo cuando se inicia la repolarización total del potencial de acción; lo que sugiere que la salida masiva de iones potasio de la célula de Purkinje, es fundamental para que el potencial regrese a su valor de reposo. Durante la inactivación del sodio, n decae y las compuertas del potasio se van cerrando poco a poco.

En las figuras 3.11 y 3.12, se observa un fenómeno importante en el que hay variaciones en la duración de potenciales de acción sucesivos, producidas por un incremento en la frecuencia de la estimulación. Para explicarlo, Noble hizo uso de la figura 3.12, en la cual se presentan, además de los potenciales (curva continua), la gráfica de la compuerta de activación del potasio, n (curva punteada). Si el potencial de la fibra de Purkinje es el de reposo, el valor de la variable n es pequeño y el de g_{K_2} es prácticamente cero, por lo que, durante el primer potencial de acción, a n le toma un tiempo grande alcanzar el valor requerido para iniciar la repolarización total de la membrana. En el segundo potencial, n ya no comienza en 0.62 unidades, sino en un valor mayor, por lo que g_{K_2} acelera la repolarización y así la duración de este potencial es mucho más corta que la del primero. El tercer potencial sigue, después de una diástole larga, al segundo potencial y su duración es mucho mayor que la correspondiente a la anterior, aunque más corta que la del primero. Esta alternancia puede ocurrir para muchos potenciales de acción antes de que, finalmente, después de un intervalo de tiempo, la duración de todos los potenciales posteriores, sea la misma. Esto debido a que las despolarizaciones comienzan nuevamente en el potencial de reposo y se generan potenciales de acción iguales al primero.

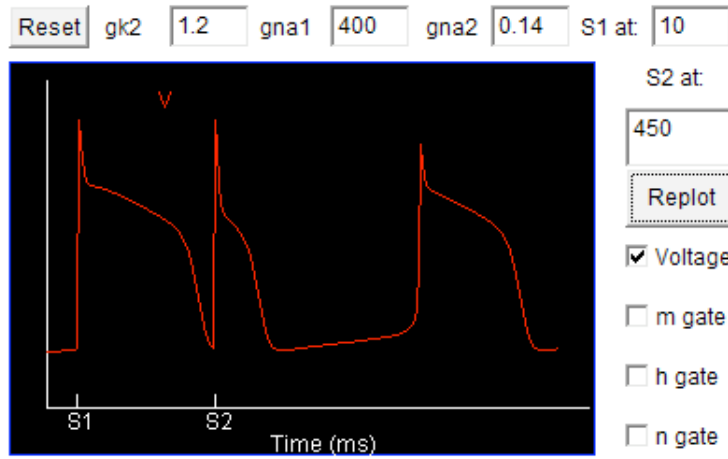


Figura 3.11: Gráfica del potencial de acción del modelo de Noble, en el intervalo de tiempo comprendido entre 10 y 450 *mseg*, obtenida por F. Fenton y E. Cherry y que aparece en la página de internet: <http://thevirtualheart.org/> (Octubre 2011).

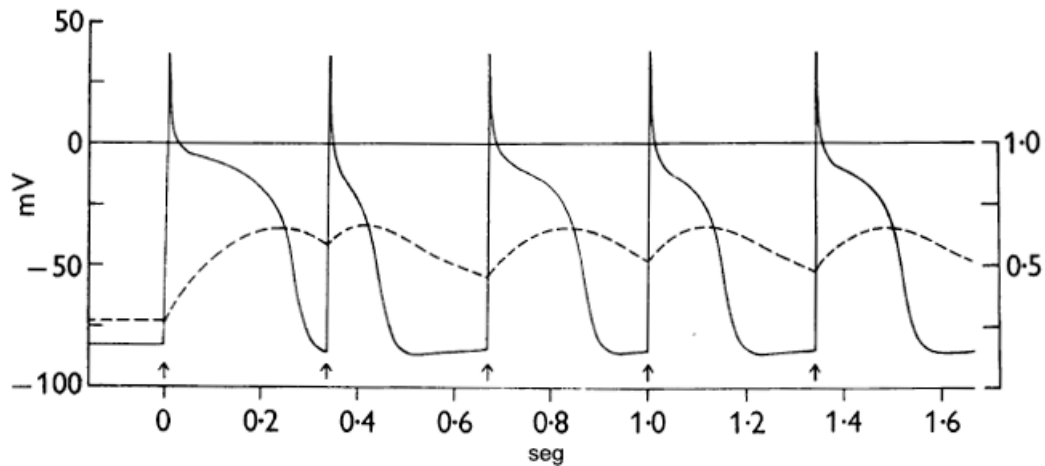


Figura 3.12: La curva continua es la gráfica de potenciales de acción sucesivos que presentan diferencias en su duración. Mientras que la curva punteada muestra los cambios en n . Figura tomada de [53].

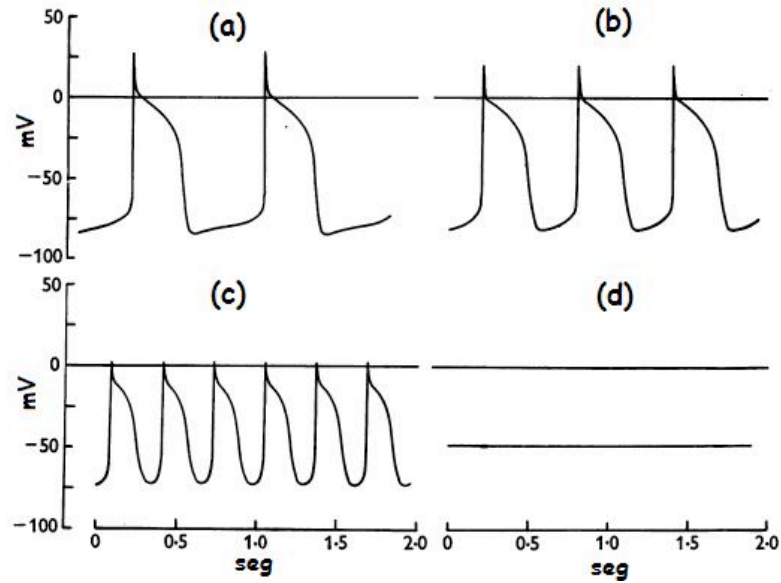


Figura 3.13: Efectos que tienen los distintos valores de la conductancia de anión sobre el potencial de acción y el marcapasos. (a) $g_{An} = 0 \text{ mmho/cm}^2$; (b) $g_{An} = 0.075 \text{ mmho/cm}^2$; (c) $g_{An} = 0.18 \text{ mmho/cm}^2$; (d) $g_{An} = 0.4 \text{ mmho/cm}^2$. Figura tomada de [53].

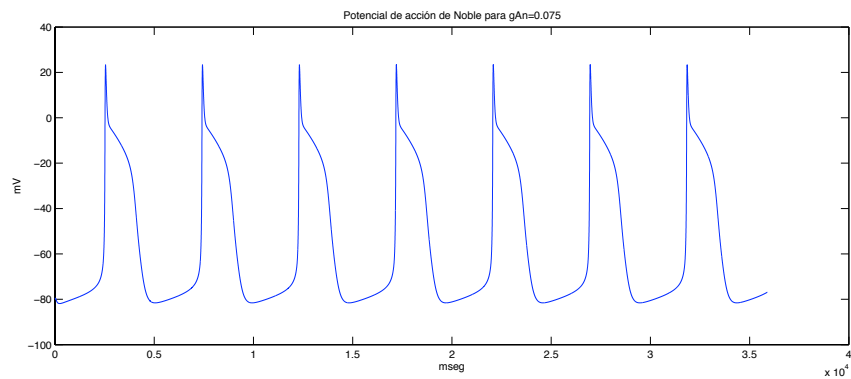


Figura 3.14: Nuestras simulaciones del potencial de acción del modelo de Noble, y $g_{An} = 0.075$ con las condiciones iniciales: $V(0) = -80 \text{ mV}$, $n(0) = 0.62$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$.

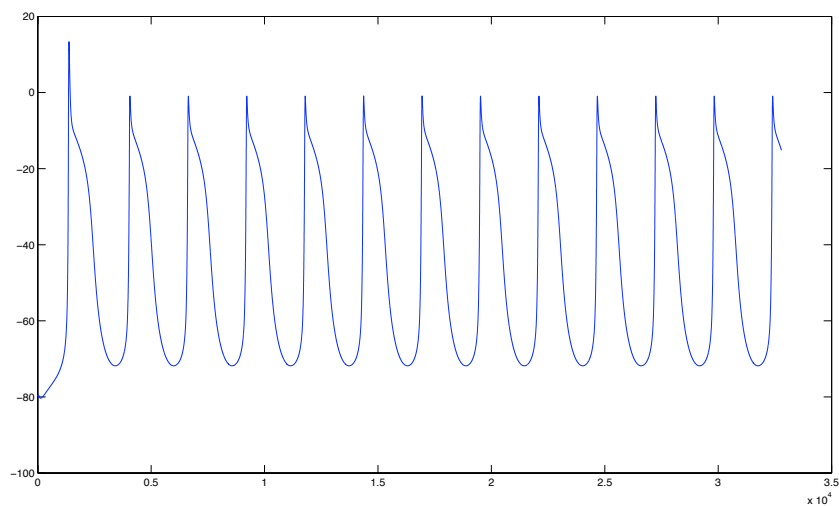


Figura 3.15: Gráfica del potencial de acción del modelo de Noble, con $g_{An} = 0.18$ y las condiciones iniciales: $V(0) = -80$ mV, $n(0) = 0.62$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$.

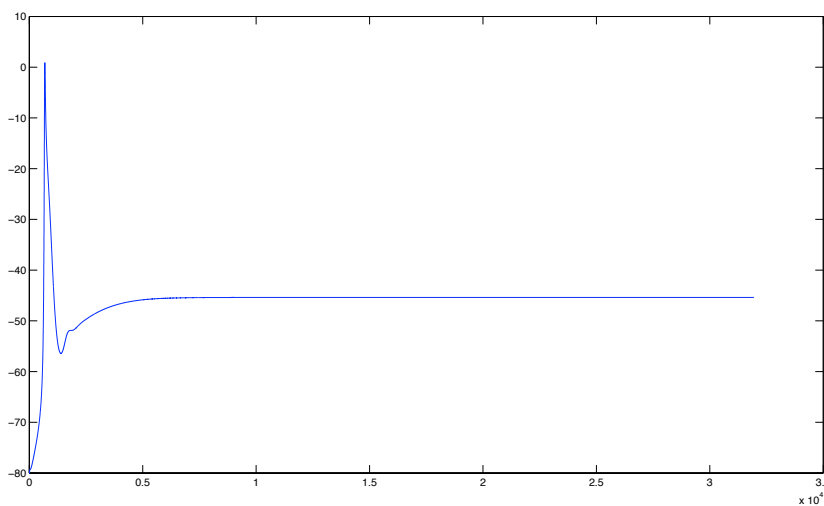


Figura 3.16: Gráfica del potencial de acción del modelo de Noble, con $g_{An} = 0.4$ y las condiciones iniciales: $V(0) = -80$ mV, $n(0) = 0.62$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$.

Además de los cambios en la duración del potencial, ocurren otros en la actividad del potencial marcapasos, el cual es muy sensible a las variaciones de la conductancia del anión, g_{An} . En efecto, cuando $g_{An} = 0 \text{ mmho/cm}^2$ obtenemos la curva de las figuras 3.7 y 3.13 (a), misma que ya fue explicada. Si $g_{An} = 0.075 \text{ mmho/cm}^2$, se obtienen las gráficas que se ven en las figuras 3.13 (b) y 3.14, la frecuencia se incrementa un 50%; mientras que la forma y la duración del potencial de acción, son afectados ligeramente. Esto último refleja el efecto de los iones cloro, observado en las fibras de Purkinje por algunos investigadores como Yoram Rudy o el mismo Denis Noble en [55]. Al llevar g_{An} al valor de 0.18 mmho/cm^2 (figuras 3.13 (c) y 3.15), la frecuencia se incrementa muchísimo, el potencial de acción no alcanza el valor máximo en la subida, la duración se acorta y, el potencial marcapasos ya no aparece. Noble indica que este fenómeno es causado por la exposición de la fibras de Purkinje a los iones NO_3 por un tiempo prolongado. Finalmente, cuando $g_{An} = 0.4 \text{ mmho/cm}^2$, figuras 3.13 (d) y 3.16, el potencial de acción no existe. La diferencia entre las gráficas del potencial de acción cuando $g_{An}=0.18 \text{ mmho/cm}^2$ y $g_{An}=0.4 \text{ mmho/cm}^2$ es muy grande, aún cuando la diferencia entre los valores es muy pequeña. Según Noble, esto ocurre porque durante el potencial marcapasos, la membrana es muy sensible a cambios de permeabilidad iónica y así un incremento en la conductancia del anión de únicamente 0.1 mmho/cm^2 es suficiente para detener completamente la actividad marcapasos. Experimentalmente, Noble obtiene este comportamiento reemplazando a los iones cloro por iones iodo.

Cabe mencionar que existen trabajos muy recientes en los que sus autores presentan las simulaciones numéricas de varios modelos. Como ejemplo de aquéllos, se encuentran unos *applets* desarrollados por Flavio Fenton y Elizabeth Cherry en la página web: <http://thevirtualheart.org/> (Octubre 2011). En este trabajo, encontramos las gráficas del potencial de acción y de las compuertas de los modelos de: Noble, DiFrancesco, Beeler y Reuter, Luo Rudy I y Luo Rudy II, Ramírez y Zhang. Con respecto a las gráficas del modelo de Noble, las que presenta Fenton son idénticas a las obtenidas por nosotros. Además, en la página *web* mencionada se pueden modificar los valores de g_{K_2} , g_{Na} y el periodo de duración del potencial, de tal forma que se obtenga la gráfica deseada. Se le sugiere al lector interesado revisarla si así lo desea. En el siguiente capítulo, mencionaremos algunos otros programas que se han desarrollado para este fin.

3.2.4. Comentarios

El modelo de Noble, al incluir una sola corriente dependiente del voltaje, que se mueve hacia el interior de la célula, I_{Na} , no incorpora una corriente

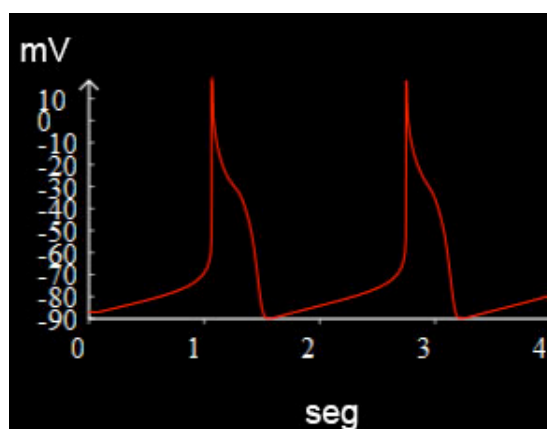


Figura 3.17: Potencial de acción de una célula de las fibras de Purkinje, obtenido al realizar las simulaciones del modelo de DiFrancesco-Noble con el programa *Physiome CellML Environment* (para mayor referencia leer el el Apéndice B).

fundamental en los procesos de conducción cardiaca: el calcio. Esto es entendible, pues hasta ese momento no se habían descubierto las corrientes que llevan iones calcio. Fue hasta 1964 cuando, usando exitosamente la técnica de fijación de voltaje, algunos investigadores se percatan de la existencia de este tipo de corrientes en el corazón [54], las cuales no se encuentran en las neuronas. Por ello, para la aparición de la meseta del potencial de acción, Noble redujo la dependencia del voltaje del proceso de activación de la corriente de sodio. Así, la corriente sodio tomó el lugar de ambas corrientes (calcio y sodio). Una consecuencia de esto, es la siguiente: al comparar el potencial de acción en las células de las fibras de Purkinje —obtenido por DiFrancesco y Noble, el cual veremos en la penúltima sección de este capítulo— con el presentado por Noble (véanse las figuras 3.6 y 3.17), observamos que, después de que el potencial alcanza su punto máximo, cae hasta -30 mV y no a 0 mV como en el trabajo de Noble. Además, la duración del potencial de acción de la figura 3.17 es mayor que la correspondiente al modelo de Noble.

Durante la dinámica del potencial de acción en las células que forman las fibras de Purkinje, existen otras corrientes y procesos que el modelo de Noble omite. Esto es razonable pensando que en ese tiempo no se disponía de técnicas experimentales que permitieran observar más minuciosamente lo que ocurre en las células del corazón durante la conducción. Ejemplo de esto, es que en este modelo no se menciona la etapa del potencial de acción conocida como caída o repolarización parcial, donde se involucran no sólo la corriente de sodio, sino también la de potasio, conocida como corriente pasajera. Véase la sección 1.6.1.

El modelo de Noble fue un primer intento, que, visto retrospectivamente,

fue fallido pero, gracias a esta contribución, se sucedieron una serie de trabajos en los que sus autores plantearon distintos modelos que paulatinamente fueron incorporando los nuevos conocimientos que los finos experimentos realizados fueron aportando. En las secciones que siguen, haremos una revisión de estos trabajos. La selección que hicimos, usó como criterio aquéllos que en nuestra opinión, presentan los resultados más innovadores en cuanto a la representación de un potencial de acción para las células de las fibras de Purkinje, se refiere.

Las simulaciones numéricas del modelo de Noble compuesto por las ecuaciones (3.1) a (3.9), nos proporcionan —entre otras— una aproximación del potencial de acción para las condiciones iniciales y el valor de los parámetros seleccionados, conforme transcurre el tiempo. Desde luego, aquéllas no nos dicen cómo son las soluciones $(V(t), m(t), h(t), n(t))$ del sistema. Por ejemplo, algo que es de interés es determinar si las soluciones son periódicas en cierto intervalo de tiempo. También es de interés determinar si la solución de Hodgkin-Huxley u otros modelos que estudien estas células excitables, comparten propiedades. Con la finalidad de tener información sobre las cualidades de las soluciones, J. Cronin realizó, en [15], un análisis del modelo de Noble utilizando la teoría de sistemas perturbados singularmente. Si el lector está interesado se le recomienda leer esta referencia.

3.3. El modelo MNT

El modelo MNT aparece publicado en 1974 y el origen de su nombre viene del apellido de sus autores: R.E. McAllister, D. Noble y R.W. Tsien (véase [45]). El contenido de aquél básicamente es un resumen cuantitativo del conocimiento recopilado hasta ese momento sobre la conducta eléctrica en las fibras de Purkinje no sólo de los cabritos sino de los borregos; también sus autores tratan de avanzar al respecto a lo publicado hasta entonces. Ellos lo expresan así: “en este artículo intentamos corregir las inconsistencias prevalecientes de trabajos anteriores”. Desgraciadamente, tampoco las técnicas con las que contaban entonces, les brindaron más información experimental detallada sobre la cinética y las magnitudes de los componentes de las corrientes que la plasmada en este modelo. Ejemplo de ello, son los problemas que tuvieron para el análisis de las corrientes que se mueven hacia el interior de la célula usando la técnica de fijación de voltaje, dificultándose así la obtención de la expresión de las ecuaciones para estas corrientes.

El modelo MNT considera nueve corrientes iónicas las cuales se ilustran en la figura 3.18. Cuatro de éstas, son hacia el interior de la célula y corresponden a los iones de: sodio (I_{Na} , $I_{Na,b}$), sodio y calcio (I_{S_i}) y cloro ($I_{Cl,b}$). Las

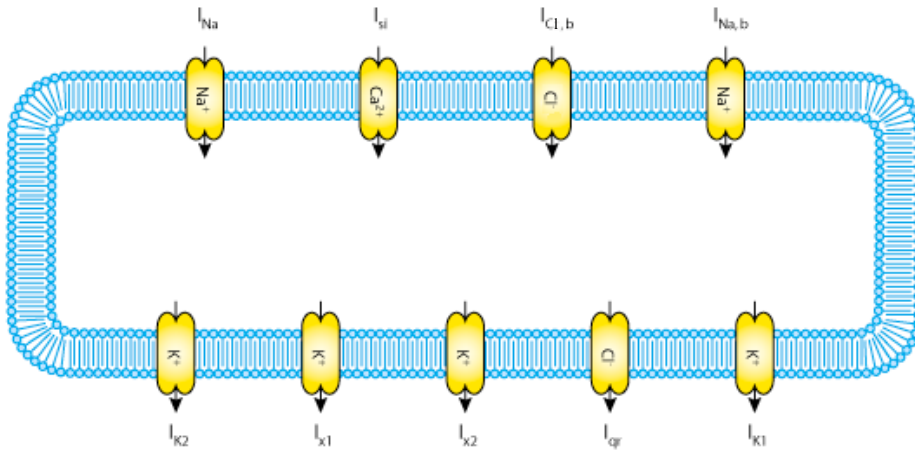


Figura 3.18: Este diagrama representa el movimiento de las nueve corrientes en una célula cardíaca de las fibras de Purkinje, en el modelo MNT. Tomado de: <http://models.cellml.org/exposure/0271ab5c1c51e3aa43315c9206e3e136> (Octubre 2011).

restantes se mueven hacia el exterior de la célula, cuatro involucran iones potasio: I_{K_2} , I_{x_1} , I_{x_2} , I_{K_1} y la última lleva iones cloro I_{qr} . Comparado con el modelo de Noble, el modelo MNT presenta los siguientes cambios en la definición de las corrientes:

- Determinación de dos corrientes sodio en vez de una,
- Incorporación de iones calcio a la corriente I_{S_i} y de una corriente denominada pasajera, I_{qr} , llevada por iones cloro,
- La corriente potasio, dependiente del tiempo, se descompone en tres corrientes, cada una de las cuales tiene que ver con una función específica en el potencial de acción,

Al igual que lo hicimos en el modelo de Noble, a continuación presentamos y describimos brevemente, las ecuaciones que constituyen el modelo MNT.

3.3.1. Las ecuaciones del modelo MNT

Siguiendo la teoría eléctrica de los modelos de Hodgkin-Huxley y de Noble, escribamos la ecuación diferencial que representa la corriente total que fluye por la membrana celular,

$$C \frac{dV}{dt} + \Sigma I_i = 0, \quad (3.10)$$

con $V = V_{int} - V_{ext}$, $i = Na, S_i, K_2, qr, x_1, x_2, Nab, Clb$ y K_1 . La capacitancia, C , en las fibras de Purkinje es de $10 \mu F/cm^2$ y está referida al área de la superficie cilíndrica en un haz de células.

Para describir la velocidad instantánea de cada una de las corrientes, se utiliza la ecuación de primer orden del modelo H-H (véase el Apéndice A), es decir:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(1 - y) - \beta_y(y),$$

donde $y = m, h, d, f, s, q, r, x_1, x_2$. Estas variables representan las compuertas de activación e inactivación de las corrientes iónicas dependientes del tiempo: m y h corresponden a la corriente I_{Na} ; d y f corresponden a la corriente I_{S_i} ; s a I_{K_2} , q y r se asocian a las compuertas de la corriente cloro I_{qr} . Finalmente, x_1 y x_2 corresponden a las corrientes I_{x_1} e I_{x_2} , respectivamente. Las funciones α_y y β_y son dependientes de V , cuya forma explícita se determinó empíricamente. Se presentan a continuación, donde también se incluye la corriente iónica correspondiente.

$$I_{Na} = 150m^3h(V - 40), \quad (3.11)$$

$$\begin{cases} \alpha_m = \frac{V + 47}{1 - e^{-0.1(V + 47)}}, \\ \beta_m = 40e^{-0.056(V + 72)}, \end{cases} \quad (3.12)$$

$$\begin{cases} \alpha_h = 0.0085e^{-0.184(V + 71)}, \\ \beta_h = \frac{2.5}{1 + e^{-0.082(V + 10)}}. \end{cases} \quad (3.13)$$

$$\begin{aligned} I_{S_i} &= (0.8df + 0.04d')(V - 70), \\ d' &= \frac{1}{1 + e^{-0.15(V + 40)}}, \end{aligned} \quad (3.14)$$

$$\begin{cases} \alpha_d = \frac{0.002(V + 40)}{1 - e^{-0.1(V + 40)}}, \\ \beta_d = 0.02e^{-0.0888(V + 40)}, \end{cases} \quad (3.15)$$

$$\begin{cases} \alpha_f = 0.000987e^{-0.04(V + 60)}, \\ \beta_f = \frac{0.02}{1 + e^{-0.087(V + 26)}}. \end{cases} \quad (3.16)$$

$$\begin{aligned} I_{K_2} &= \frac{2.8\overline{I_{K_2}}s,}{e^{0.04(V+110)} - 1} \\ \overline{I_{K_2}} &= \frac{0.08(V+60)}{e^{0.04(V+60)} + 1}. \end{aligned} \quad (3.17)$$

$$\begin{cases} \alpha_s = \frac{0.001(V+52)}{1 - e^{-0.2(V+52)}}, \\ \beta_s = 00005e^{-0.067(V+52)}. \end{cases} \quad (3.18)$$

$$I_{qr} = 2.5qr(V+70), \quad (3.19)$$

$$\begin{cases} \alpha_q = \frac{0.008(V)}{1 - e^{-0.1(V)}}, \\ \beta_q = 0.08e^{-0.0888(V)}, \end{cases} \quad (3.20)$$

$$\begin{cases} \alpha_r = 0.00018e^{-0.04(V+80)}, \\ \beta_r = \frac{0.02}{1 + e^{-0.087(V+26)}}. \end{cases} \quad (3.21)$$

$$I_{x_1} = 1.2x_1 \frac{e^{0.04(V+95)} - 1}{e^{0.04(V+45)}}, \quad (3.22)$$

$$\begin{cases} \alpha_{x_1} = \frac{0.0005e^{0.083(V+50)}}{1 + e^{0.0572(V+50)}}, \\ \beta_{x_1} = \frac{0.0013e^{-0.06(V+20)}}{1 + e^{-0.04(V+20)}}. \end{cases} \quad (3.23)$$

$$I_{x_2} = x_2(25 + 0.385V), \quad (3.24)$$

$$\begin{cases} \alpha_{x_2} = \frac{000127}{1 + e^{-0.2(V+19)}}, \\ \beta_{x_2} = \frac{0.0003e^{-0.06(V+20)}}{1 + e^{-0.04(V+20)}}. \end{cases} \quad (3.25)$$

$$I_{K_1} = \frac{\overline{I_{K_2}}}{2.8} + 0.2 \frac{V + 30}{1 - e^{-0.04(V + 30)}}. \quad (3.26)$$

$$I_{Na,b} = 0.105(V - 40). \quad (3.27)$$

$$I_{Cl,b} = 0.01(V + 70). \quad (3.28)$$

Enseguida describiremos cada una de estas corrientes y explicaremos la función que desempeñan en el potencial de acción en las células de las fibras de Purkinje.

3.3.2. Descripción de las corrientes iónicas

1. Corrientes de sodio.

En lugar de ser una sola corriente sodio, como en los modelos H-H y de Noble, el modelo MNT considera dos, ambas dependientes del tiempo, las cuales se mueven hacia el interior de la célula. Las denotaremos por I_{Na} e I_{S_i} , respectivamente.

- I_{Na} . Hasta 1974, ningún investigador había podido realizar la medición de la corriente sodio mediante la técnica de fijación de voltaje en una célula de Purkinje, bajo condiciones fisiológicas normales. Por ello, McAllister *et al*, consideraron que la cinética de la corriente sodio era muy parecida a la corriente sodio en el axón del calamar y a la dada por Weidmann (véanse [75] y [76]). De esta manera, McAllister *et al* pudieron encontrar las ecuaciones (3.11), (3.12) y (3.13). Su función dentro del potencial de acción es fundamental, ya que sin esta corriente no se lograría el ascenso de éste. Al igual que en el modelo H-H, la corriente iónica I_{Na} está gobernada por dos compuertas: la de activación m y la de inactivación h .
- I_{S_i} . Es denominada corriente secundaria porque tiene una cinética más lenta que I_{Na} y está compuesta también por iones calcio. Su contribución más importante al potencial de acción se realiza, tanto en la caída o repolarización temprana, como en la meseta. La corriente I_{S_i} tiene dos compuertas: la de activación d y la de inactivación f . Para obtener las ecuaciones correspondientes a la variable de activación, d , estos autores tuvieron que ayudarse de las ecuaciones de la compuerta m de I_{Na} , ya que para entonces la

variable d no estaba bien descrita en las células de Purkinje. Se observó, además, que existen corrientes de estos iones que siguen fluyendo aún cuando las compuertas estén desactivadas durante la meseta, por lo que se introdujo otra variable, d' , que depende sólo del voltaje para tomar en cuenta este fenómeno. La relación funcional entre estas variables (I_{S_i} , d' , α_d , β_d , α_f , β_f) y el potencial, V , está dado por las ecuaciones (3.14), (3.15) y (3.16).

2. Corrientes de potasio.

Antes de empezar a describir estas corrientes, debemos mencionar que las mediciones para las corrientes que se mueven hacia el exterior de la célula se realizaron usando la técnica de fijación de voltaje. Por lo tanto, la elección de sus ecuaciones fue la que correspondía a sus resultados experimentales.

Aquí encontramos tres corrientes de potasio dependientes del tiempo y que se mueven hacia el exterior de la célula: I_{K_2} , I_{x_1} y I_{x_2} . La corriente I_{K_2} es la responsable del inicio del potencial marcapasos y las otras dos, tienen la función específica de mantener la meseta del potencial de acción. Las corrientes I_{x_1} e I_{x_2} fueron incorporadas separadamente de I_{K_2} porque, además de los iones potasio, contienen otros iones que, por cierto, no se detallan en el artículo original de McAllister *et al.* I_{x_1} cambia rápidamente; mientras que I_{x_2} lo hace lentamente.

Desde el punto de vista cuantitativo, ninguna de estas corrientes se parece a las del modelo de Noble. No obstante, cabe señalar que las corrientes de potasio que menciona Noble en su trabajo, son justamente I_{K_1} e I_{K_2} , independiente y dependiente del tiempo, respectivamente. La primera, I_{K_1} , como veremos más adelante, está incorporada en este trabajo dentro de las corrientes de fondo. La segunda, aunque en el modelo de Noble contribuye de alguna forma al potencial marcapasos, no es la corriente principal que hace posible esta etapa del potencial, como sí lo es en el modelo MNT.

- I_{K_2} . Se denomina corriente marcapasos por su participación en la fase 4 del potencial de acción y está gobernada por la variable s . Recordemos que la fase 4 es la última etapa del potencial de acción, donde ocurre la despolarización diastólica gradual o potencial marcapasos, que da lugar a un nuevo potencial de acción. Las ecuaciones (3.17) y (3.18), están asociadas a esta corriente.

- I_{x_1} . Esta corriente es conocida como la corriente meseta rápida, sólo tiene una compuerta: x_1 y está gobernada por las ecuaciones (3.22) y (3.23),
- I_{x_2} . Esta corriente llamada la corriente lenta de meseta, con una variable de activación: x_2 . Su relación funcional está dada por las ecuaciones (3.24) y (3.25).

3. Corriente de cloro

La corriente I_{qr} es dependiente del tiempo y se mueve de forma pasajera hacia al exterior de la célula. En los modelos de Noble y H-H está integrada a la corriente anión o de dispersión, respectivamente. En este modelo tiene funciones específicas: contribuir a la repolarización temprana, ayudar a mantener la duración de la meseta, inducir la despolarización del potencial marcapasos. Sus variables de activación e inactivación son q y r , respectivamente. Las ecuaciones que la representan son: (3.19), (3.20) y (3.21).

4. Corrientes de fondo (*background*)

Las tres últimas pertenecen al conjunto de corrientes de fondo. Se les llama así porque todas ellas son independientes del tiempo y su relación con el voltaje, es no lineal. Lo que en el modelo H-H son las denominadas corrientes *leak*, con la diferencia de que la relación corriente-voltaje es una función lineal.

- I_{K_1} . Es una corriente de iones potasio que se mueve hacia el exterior de la célula de Purkinje. Esta corriente muestra las propiedades de rectificación observadas anteriormente por Noble en su modelo. Cualquier corriente, resultado de una bomba electrogénica, puede estar considerada en I_{K_1} y está descrita por la ecuación (3.26).
- $I_{N_{a,b}}$. Es una corriente de sodio que se mueve hacia el interior de la célula. Los autores de este modelo, mencionan que hasta ese momento no se tenían las bases iónicas claras para definirla. Sólo evidencian el hecho de que existe un flujo de sodio hacia el interior, cuando las fibras están en reposo y que es atribuido a la bomba sodio-potasio. La ecuación (3.27) describe esta corriente.
- $I_{C_{l,b}}$. Esta corriente contribuye a la meseta y a la actividad marcapasos, está dada por la ecuación (3.28).

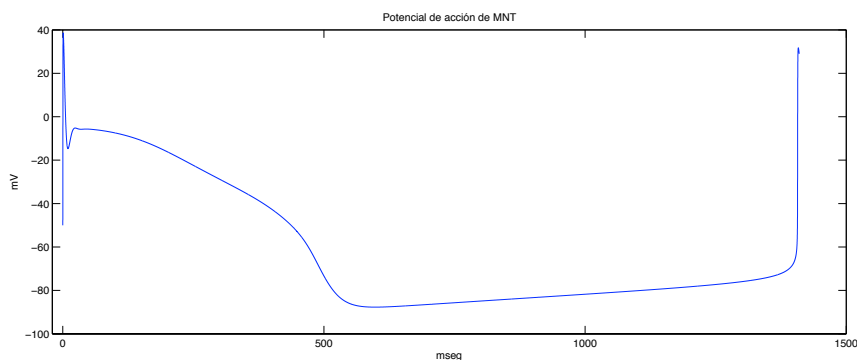


Figura 3.19: Potencial de acción obtenido en Matlab usando la rutina `ode45` utilizando las ecuaciones (3.10) a (3.28) y las condiciones iniciales: $V(0) = -50 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $s(0) = 0$, $q(0) = 0$, $r(0) = 1$, $x1(0) = 0$, $x2(0) = 0$.

3.3.3. Simulaciones numéricas

Igual que lo hicimos en el modelo de Noble, aquí nuestro objetivo es reproducir la gráfica de las variables relevantes cuyas leyes dinámicas constituyen el modelo de MNT. La solución numérica del sistema (3.10) a (3.28) que nos da la rutina `ode45` del software Matlab, para el potencial de acción, se muestra en la figura 3.19.

Al compararla con la figura 3.20, que contiene la gráfica del potencial de acción reportado por los autores en el trabajo original, observamos que tienen las mismas características: la subida comienza en -50 mV , tiempo después se acerca al potencial de equilibrio del sodio (40 mV), cayendo hasta los -15 mV ; de donde el potencial se recupera incrementándose hasta -5 mV generando la caída característica y dando lugar a la meseta. Finalmente, la repolarización termina 500 mseg después y da lugar a la despolarización lenta espontánea o potencial marcapasos.

Con respecto al potencial de acción obtenido por Noble (véase la figura 3.6), existen diferencias cuantitativas importantes. En efecto, la subida del potencial de Noble comienza en -80 mV y no en -50 mV , llegando hasta 25 mV y no hasta 40 mV ; después de la caída, no existe una forma cóncava que dé lugar a la meseta, como la que presenta el modelo MNT; el aspecto de la meseta también es distinto, así como la duración del potencial. De hecho, la diferencia es de unos 100 mseg .

En la figura 3.21, presentamos la gráfica de cada una de las variables: m , h , d , f , s , q , r , $x1$ y $x2$, obtenidas de la solución numérica del modelo MNT. La forma como influyen en el potencial de acción, la explicamos a

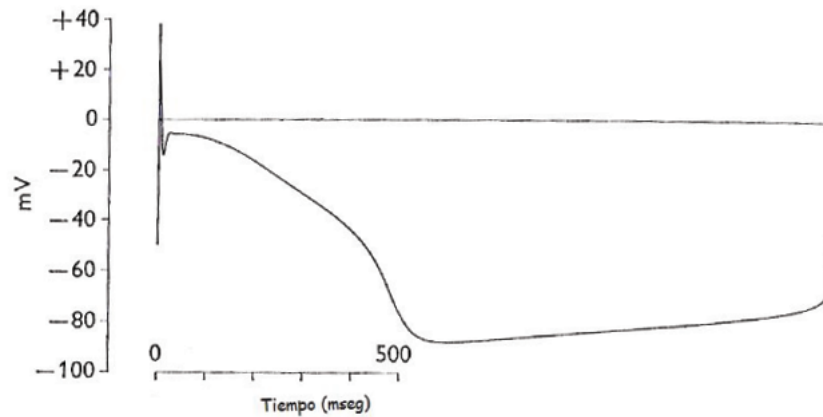


Figura 3.20: Potencial de acción y marcapasos. Figura tomada de [45].

continuación.

- En términos cualitativos la variable de activación del sodio, m , presenta el mismo aspecto que la del modelo de Noble (véanse las figura 3.8 y 3.21(a)); tomando el valor de 1 abruptamente al mismo tiempo que el potencial alcanza su valor máximo y regresando a 0, 500 *mseg* después, cuando comienza el potencial marcapasos. Lo mismo ocurre con h , la variable de inactivación, la cual también tiene la misma apariencia que la de Noble; aunque hay que destacar que los tiempos de activación e inactivación, no son los mismos que los del primer modelo.
- Las variables d y f representan las variables de activación e inactivación de la corriente secundaria I_{S_i} , respectivamente. McAllister *et al* afirman que la entrada progresiva de la corriente secundaria I_{S_i} , es notable en la generación de la caída (o desfiladero) en el potencial en este modelo. Gráficamente, podemos ver que esto es cierto ya que si observamos detenidamente las figuras 3.19 y 3.21(b), la curva d llega a 1 en el momento que ocurre una segunda despolarización del potencial que da lugar a la característica forma cóncava. Sin embargo, también tiene contribución importante en la etapa de la meseta, esto también se aprecia en la gráfica ya que d se mantiene en 1 por unos 200 *mseg* aproximadamente y después comienza a descender, cosa que hace durante todo el rango de la meseta del potencial. La variable de inactivación, f , no llega a tomar el valor de 1 y sube muy lentamente cuando se encuentra el potencial marcapasos, lo que indicaría que I_{S_i} no está totalmente desactivada durante esta etapa.
- La activación de s es muy rápida ya que se aproxima de 0 a 1 después de

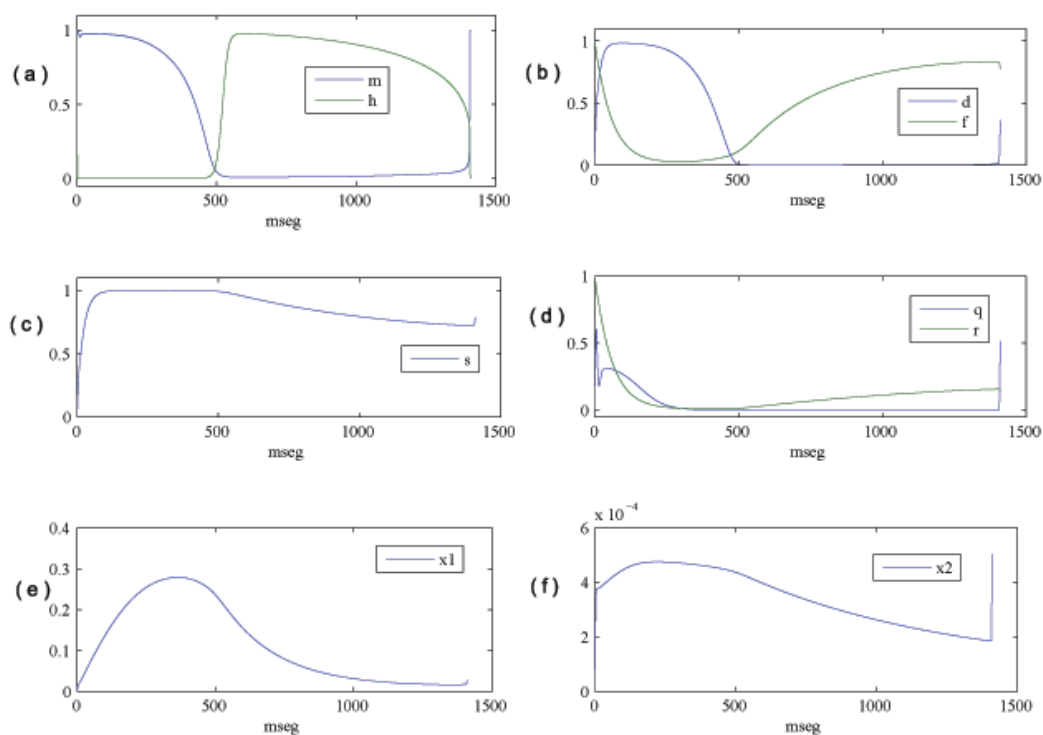


Figura 3.21: Gráfica de las variables: (a) m y h , (b) d y f , (c) s , (d) q y r , (e) x_1 , (f) x_2 , se utilizaron las mismas condiciones iniciales que las usadas para obtener el potencial de acción.

sólo 50 *mseg* de la despolarización inicial, a partir del cual se mantiene constante. Véase la figura 3.21(c). De acuerdo con la figura 3.19, el valor máximo de I_{K_2} en potenciales cercanos a cero, es pequeño, así que, aunque las compuertas estén totalmente abiertas, no hay contribución de iones potasio a la meseta debidos a esta corriente; las dos afirmaciones anteriores, indican que I_{K_2} juega un papel muy pequeño en la determinación de la meseta. Pero sí colabora en el potencial marcapasos ya que, como se puede observar en todas las gráficas de la figura 3.21, es la corriente con mayor presencia en esa etapa; además de que I_{K_2} es muy grande en el rango de marcapasos y su decaimiento es similar al tiempo de la despolarización del marcapasos.

- Como podemos ver en la gráfica 3.21(d), la variable de activación q sube de 0 a 0.5, al mismo tiempo que el potencial de acción alcanza su valor máximo. Unos milisegundos después, repentinamente disminuye de 0.5 a 0.25 y vuelve a aumentar a 0.3 aproximadamente, formando-

se un desfiladero y manteniéndose cercano a ese valor unos 100 *mseg*, hasta llegar a cero después de unos 200 *mseg*. Por ello, su contribución, tanto en la repolarización temprana como en la meseta, es muy evidente, balanceando con I_{S_i} la corriente total en esas dos etapas. Con respecto a la despolarización del potencial marcapasos, no es tan obvia su aportación. Lo que podemos decir, es que en ese rango la variable de inactivación r toma el valor de 0.2 aproximadamente, lo que significa que no todos los canales que llevan la corriente potasio están totalmente desactivados por lo que puede haber una entrada de iones cloro a la célula.

- La variable x_1 controla la duración de la meseta, la cual alcanza el 30 % de activación hacia el final de esta etapa, como se puede ver en la figura 3.21(e). Durante el potencial marcapasos, x_1 no es trascendental. En efecto, el decaimiento de ésta es muy rápido comparado con la duración de la despolarización marcapasos y, además, el valor máximo de I_{x_1} , es muy pequeño en potenciales cercanos a -95 *mV*. Véase la figura 3.22.
- La variable x_2 también está presente en la etapa de la meseta, pero su activación es muchísimo más lenta que la de x_1 , como se puede observar en la figura 3.21(f). El valor máximo de I_{x_2} llega a cero poco después de haber comenzado la repolarización total, es decir, después de los -62 *mV*, ya no existen aportaciones de esta corriente al potencial. Véase la figura 3.22.

Al intentar reproducir más de un potencial de acción con las mismas características que el primero, es decir, usando el modelo MNT y las condiciones iniciales anteriores ($V(0) = -50$ *mV*, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $s(0) = 0$, $q(0) = 0$, $r(0) = 1$, $x_1(0) = 0$, $x_2(0) = 0$), no fue posible, como se puede ver en la figura 3.23. Para obtener la sucesión de potenciales requeridos, hicimos cambios en las conductancias del sodio g_{Na} y del cloro g_{qr} , ($g_{Na} = 220$ *mmho/cm²*, $g_{qr} = 17$ *mmho/cm²*). Escogimos estos valores de los parámetros porque el primero es indispensable para que el potencial suba hasta su valor máximo y el segundo, mantiene adecuadamente la forma del desfiladero y la de la meseta. Además, fue necesario modificar las condiciones iniciales a: $V(0) = -80$ *mV*, $m(0) = 0$, $h(0) = 0.9$, $d(0) = 0$, $f(0) = 0.84$, $s(0) = 0.75$, $q(0) = 0$, $r(0) = 0.15$, $x_1(0) = 0.02$, $x_2(0) = 0$. El resultado de las simulaciones numéricas se puede observar en la figura 3.24. La modificación de las conductancias no fue sencilla, ya que la gráfica del potencial de acción es muy sensible a esas variaciones. Sin embargo, después de varias pruebas llegamos a la conclusión de que los valores deberían ser los que hemos mencionado. Con respecto a las condiciones iniciales, una vez

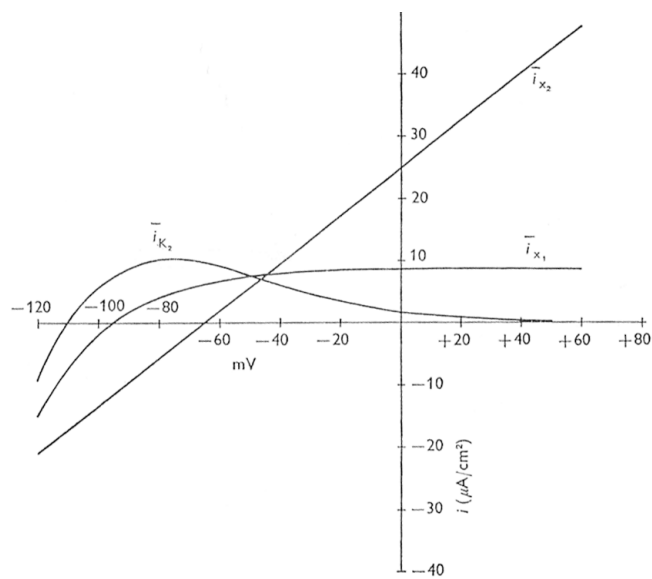


Figura 3.22: Gráfica de las características corriente-voltaje de los componentes de la corriente potasio, que se mueve hacia el exterior de la célula. Cada curva representa la relación corriente-voltaje de activación total de un componente particular, cuando sus respectivos canales están totalmente abiertos (valor de las variables de las compuertas igual a 1). Figura tomada de [45].

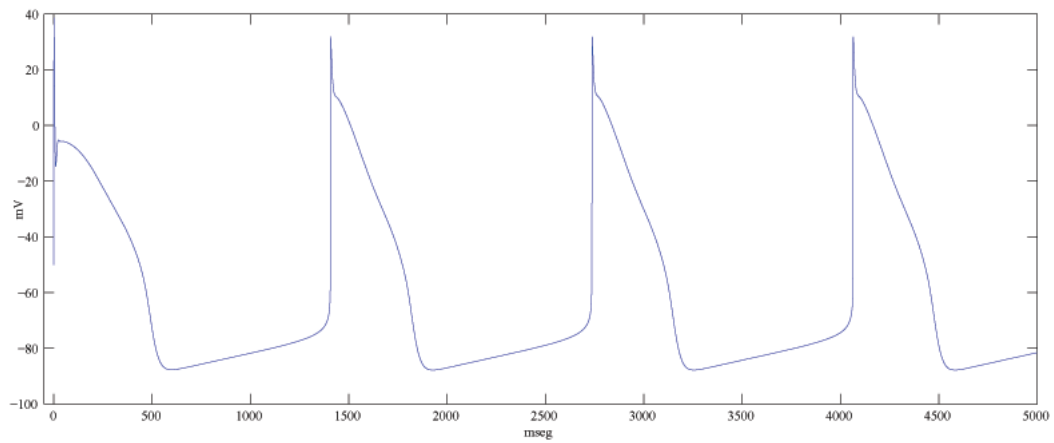


Figura 3.23: Gráfica de una sucesión de potenciales obtenida utilizando las ecuaciones (3.10) a (3.28); con las condiciones iniciales: $V(0) = -50 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $s(0) = 0$, $q(0) = 0$, $r(0) = 1$, $x_1(0) = 0$, $x_2(0) = 0$.

obtenidas las conductancias g_{Na} y g_{qr} , fue sencillo encontrarlas, ya que al momento de observar las gráficas de cada una de las compuertas, las mismas curvas nos van dando los valores.

3.3.4. Comentarios comparativos

Las ventajas del modelo MNT con respecto al de Noble, son las siguientes:

- Se añade la corriente calcio, sumamente importante en el desarrollo del potencial de acción, particularmente en las fases de caída y meseta,
- Se presentan dos corrientes de sodio las cuales tienen funciones específicas en el potencial,
- La corriente potasio dependiente del tiempo, se divide en tres para entender mejor su papel durante el desarrollo del potencial,
- La corriente cloro deja de ser de dispersión y se le asignan tareas específicas en el potencial de acción.

Con base en estos comentarios y en los resultados numéricos obtenidos, podemos decir que el modelo MNT reproduce mejor las etapas del potencial de acción en las células que forman a las fibras de Purkinje a través de estas corrientes. Recordemos además que los experimentos realizados entre el modelo de Noble (1962) y el MNT (1974) fueron evolucionando debido también

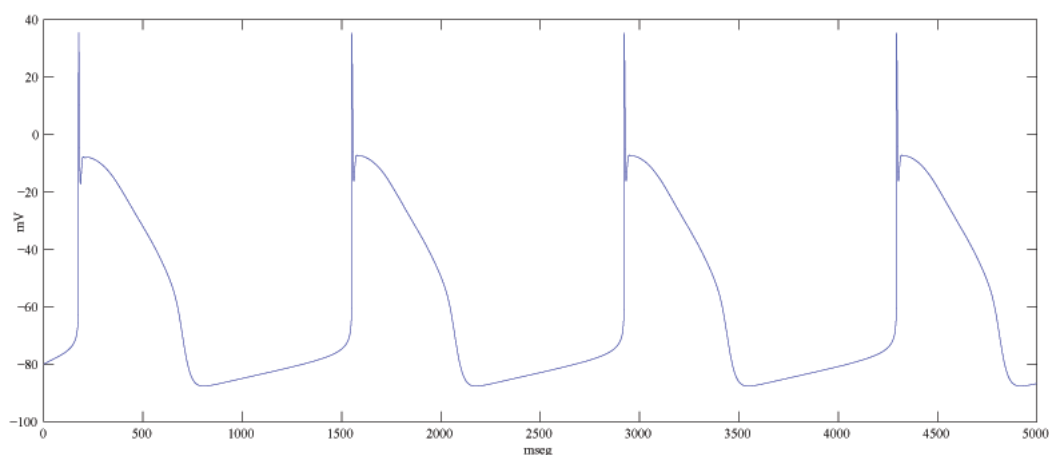


Figura 3.24: Gráfica de una sucesión de potenciales obtenida utilizando las ecuaciones (3.10) a (3.28) y los cambios: $g_{Na}=220$, $g_{qr}=17$; con las condiciones iniciales: $V(0) = -80 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 0.9$, $d(0) = 0$, $f(0) = 0.84$, $s(0) = 0.75$, $q(0) = 0$, $r(0) = 0.15$, $x_1(0) = 0.02$, $x_2(0) = 0$.

a que en un inicio éstos se realizaban en cabritos o chivos y después en borregos pequeños. Por ejemplo, explicar el fenómeno de caída o repolarización parcial en el potencial, el cual no figuró en el modelo anterior. Aunque al igual que el modelo de Noble, el potencial de acción que predice el modelo de MNT, tiene diferencias importantes con respecto al que conocemos ahora: el potencial tiene la misma duración que el primero (500 mseg) y el valor máximo que alcanza es demasiado grande, 40 mV . Véanse las figuras 3.17 y 3.19.

La gran desventaja que tiene el modelo MNT es que es más difícil de entender desde el punto de vista cualitativo, esto por la cantidad de corrientes que considera.

El error conceptual esencial en el que se incurre en el modelo MNT, es el suponer que la corriente I_{K_2} se mueve hacia el exterior de la célula y no hacia el interior como la corriente marcapasos I_f (*funny*) que conocemos actualmente y, además, que debe ser activada durante el proceso de hiperpolarización, no por el de despolarización (véase [54]).

Con estos comentarios damos por concluida nuestra presentación del modelo MNT, dando pie a la exposición de un modelo que resulta innovador, porque además de juntar todos los experimentos realizados anteriormente, tanto en las fibras de Purkinje, como en los ventrículos (modelo de Beeler y Reuter, Capítulo 3), la obtención del potencial de acción no se basa únicamente en las corrientes iónicas, sino también en las bombas e intercambiadores y en las concentraciones intra y extracelular de los iones sodio,

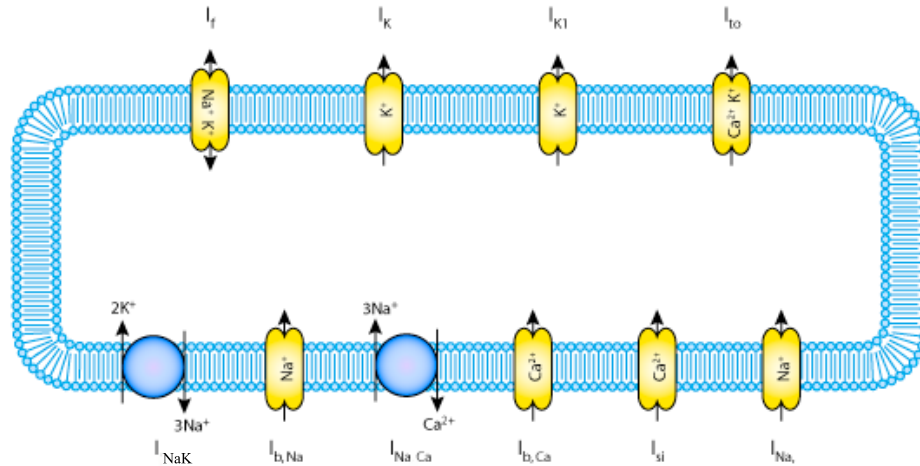


Figura 3.25: Diagrama que representa el movimiento de las corrientes iónicas en una célula cardíaca, en el modelo de Di Francesco-Noble. Diagrama tomado de: <http://models.cellml.org/exposure/91d93b61d7da56b6baf1f0c4d88ecd77> (Octubre 2011).

potasio y calcio.

3.4. El modelo de DiFrancesco-Noble

En 1985, Dario DiFrancesco y Denis Noble publicaron un artículo (véase [18]) basado principalmente en el modelo MNT y en los últimos resultados experimentales en las fibras de Purkinje y en los ventrículos obtenidos hasta ese momento, no sólo en cabritos y borregos, sino en conejos, ranas y en el cerdo de Guinea¹. A manera de lista, veamos los elementos novedosos que introdujeron estos autores:

- Su modelo consta de diez corrientes iónicas: I_{Na} , I_{Si} , I_f , I_K , I_{K1} , I_{to} , $I_{b,Na}$, $I_{b,Ca}$, I_{NaK} , I_{NaCa} . Las últimas dos son debidas a una bomba y a un intercambiador, respectivamente. En la figura 3.25 se muestra el diagrama del flujo de las corrientes iónicas.
- Reinterpretaron el papel que juega la corriente I_{K2} , mencionada en el modelo MNT,
- Reescribieron las ecuaciones de la corriente sodio basándose en la información experimental que en ese tiempo era la más actualizada,

¹Del cerdo de Guinea se platicará en el Capítulo 3.

- Introdujeron cambios en las concentraciones de potasio, sodio y calcio y observaron su repercusión en los resultados,
- Incorporaron las bombas iónicas y los intercambiadores para poder analizar la variación en las concentraciones iónicas.

La complejidad del modelo, que por brevedad denotaremos DiFN, se incrementó enormemente debido al número de ecuaciones diferenciales manejadas y a los cambios drásticos en la dinámica de algunas de estas ecuaciones. El modelo de estos autores se centra en las células de las fibras de Purkinje, pues en ese tiempo, precisamente eran las células que forman a las fibras de Purkinje sobre las que se tenía un mayor conocimiento experimental y técnico.

A continuación, haremos una breve descripción de las ecuaciones de las que consta este modelo y después explicamos la función de cada corriente, estableciendo un comparativo principalmente con el modelo de McAllister *et al.*

3.4.1. Ecuaciones que constituyen el modelo

De acuerdo con la primera ley de Kirkchoff, que también sirvió de base en los modelos anteriores, tenemos la ecuación básica:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C}\Sigma I_i, \quad (3.29)$$

donde $V = V_{int} - V_{ext}$, i toma el papel de Na , S_i , f , K , K_1 , to , bNa , bCa , NaK y $NaCa$; $C = 12 \text{ mF/cm}^2$.

La fórmula para la activación e inactivación de las compuertas, también es la misma que la usada en los dos modelos anteriores, lo que cambia son las funciones $\alpha_s(V)$ y $\beta_s(V)$. Así, tenemos

$$\frac{dw}{dt} = \alpha_w(1 - w) - \beta_w(w),$$

donde $w = m, h, d, f, y, x$. Las compuertas m y h corresponden a I_{Na} ; d y f a I_{S_i} ; y a I_f y, finalmente, x a I_K . Las funciones α_w y β_w se presentan con su respectiva corriente iónica.

Antes de escribir las ecuaciones que determinan el comportamiento de las corrientes iónicas en este modelo, escribamos el valor de algunas constantes que utilizaremos más adelante:

$$F = 96485C/M, \text{ constante de Faraday,}$$

$R = 8315 J/kM \times K$, constante de gas universal,

$T = 310K$, temperatura absoluta en grados Kelvin,

$Na_o = 140mM$, concentración inicial de sodio al exterior de la célula,

$Ca_o = 2mM$, concentración inicial de calcio al exterior de la célula.

Los potenciales de equilibrio de Nernst² de las corrientes sodio, potasio, calcio y de la bomba $Na^+ - K^+$ son los siguientes:

$$V_{Na} = RT/F(\log(Na_o/Na_i)),$$

$$V_K = RT/F(\log(K_c/K_i)),$$

$$V_{Ca} = 0.5RT/F(\log(Ca_o/Ca_i)),$$

$$V_{mh} = RT/F(\log((Na_o + 0.12K_c)/(Na_i + 0.12K_i))).$$

Ahora sí, presentemos las ecuaciones que corresponden a cada corriente iónica.

Corriente rápida de sodio

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - V_{mh}), \quad (3.30)$$

donde $g_{Na} = 750 \mu S$,

$$\begin{cases} \alpha_m = \frac{200(V + 41)}{1 - e^{-0.1(V + 41)}}, \\ \beta_m = 8000e^{-0.056(V + 66)}, \end{cases} \quad (3.31)$$

$$\begin{cases} \alpha_h = 20e^{-0.125(V + 75)}, \\ \beta_h = \frac{2000}{320e^{-0.1(V + 75)} + 1}. \end{cases} \quad (3.32)$$

Corriente secundaria

²En el Apéndice A se puede ver una presentación resumida sobre el potencial de equilibrio de Nernst y la expresión que lo cuantifica.

$$I_{S_i} = I_{SiCa} + I_{SiK}, \quad (3.33)$$

$$I_{SiCa} = \frac{(60df f_2(V - 50)F/RT) \left([Ca]_i e^{100F/RT} - Ca_o e^{2F/RT(50 - V)} \right)}{1 - e^{2F/RT(50 - V)}},$$

$$I_{SiK} = \frac{(0.15df f_2(V - 50)F/RT) \left([K]_i e^{50F/RT} - [K]_c e^{F/RT(50 - V)} \right)}{1 - e^{F/RT(50 - V)}},$$

$$\begin{cases} \alpha_d = \frac{30(V + 19)}{1 - e^{-0.25(V + 19)}}, \\ \beta_d = \frac{12(V + 19)}{e^{0.1(V + 19)} - 1}, \end{cases} \quad (3.34)$$

$$\begin{cases} \alpha_f = \frac{6.25(V + 34)}{e^{0.25(V + 34)} - 1}, \\ \beta_f = \frac{50}{1 + e^{-0.25(V + 34)}}. \end{cases} \quad (3.35)$$

$$\begin{cases} \alpha_{f2} = 5, \\ \beta_{f2} = \frac{\alpha_{f2} Cai}{K_{mf2}}, \end{cases} \quad (3.36)$$

donde $K_{mf2} = 0.001 \mu S$.

Corriente hiperpolarizadora

$$I_f = I_{fK} + I_{fNa}, \quad (3.37)$$

$$I_{fK} = y \frac{[K]_c}{([K]_c + K_{mf})} g_{fK} (V - V_K),$$

$$I_{fNa} = y \frac{[K]_c}{([K]_c + K_{mf})} g_{fNa} (V - V_{Na}),$$

donde $K_{mf} = 45 \text{ mM}$, $g_{fK} = 3 \text{ } \mu\text{S}$, $g_{fNa} = 3 \text{ } \mu\text{S}$,

$$\begin{cases} \alpha_y = 0.05e^{-0.067(V+42)}, \\ \beta_y = \frac{(V+42)}{1-e^{-0.2(V+42)}}. \end{cases} \quad (3.38)$$

Corriente potasio dependiente del tiempo

$$I_K = xI_{K_{max}} \frac{([K]_i - [K]_c e^{-VF/RT})}{140}, \quad (3.39)$$

donde $I_{K_{max}} = 180 \text{ nA}$,

$$\begin{cases} \alpha_x = \frac{0.5e^{0.0826(V+50)}}{1+e^{0.057(V+50)}}, \\ \beta_x = \frac{1.3e^{-0.06(V+20)}}{1+e^{-0.04(V+20)}}. \end{cases} \quad (3.40)$$

Corriente potasio independiente del tiempo

$$I_{K_1} = \left(\frac{[K]_c}{[K]_c + K_{m1}} \right) \left(\frac{g_{K_1} V_{meK}}{e^{2F/RT(V_{meK} + 10)} + 1} \right), \quad (3.41)$$

donde, $K_{m1} = 210 \text{ mM}$, $g_{K_1} = 920 \text{ } \mu\text{S}$, $V_{meK} = V - V_K$.

Corriente pasajera

$$\begin{aligned} I_{to} = g_{to} r \left(0.2 + \frac{[K]_c}{[K]_c + K_{mt}} \right) \left(\frac{[Ca]_i}{K_{act} + [Ca]_i} \right) \\ \left(\frac{V+10}{1-e^{-2(V+10)}} \right) \left([K]_i e^{0.02V} - [K]_c e^{-0.02V} \right), \end{aligned} \quad (3.42)$$

donde, $g_{to} = 0.28 \mu S$, $K_{mt} = 10 \text{ mM}$, $K_{act} = 0.0005 \text{ mM}$,

$$\begin{cases} \alpha_r &= 0.033e^{-(0.058V)} \\ \beta_r &= \frac{33}{1 + e^{-0.125(V + 10)}} \end{cases} \quad (3.43)$$

Corriente de fondo de sodio

$$\begin{aligned} g_{bNa} &= 0.18\mu S, \\ I_{bNa} &= g_{bNa}(V - V_{Na}). \end{aligned} \quad (3.44)$$

Corriente de fondo de calcio

$$\begin{aligned} g_{bCa} &= 0.02\mu S, \\ I_{bCa} &= g_{bCa}(V - V_{Ca}). \end{aligned} \quad (3.45)$$

Corriente debida a la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$

$$I_{NaK} = I_{NaKmax} \left(\frac{[K]_c}{K_{mK} + [K]_c} \right) \left(\frac{[Na]_i}{K_{mNa} + [Na]_i} \right), \quad (3.46)$$

donde, $I_{NaKmax} = 125 \text{ nA}$, $K_{mk} = 1 \text{ mM}$, $K_{mNa} = 40 \text{ mM}$.

Corriente debida al intercambiador $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$

$$I_{NaCa} = \frac{k_{NaCa} \left([Na]_i^3 Ca_o e^{\gamma fort V} - Na_o^3 [Ca]_i e^{(\gamma - 1) fort V} \right)}{1 + d_{NaCa} ([Ca]_i Na_o^3 + Ca_o [Na]_i^3)}, \quad (3.47)$$

donde, $k_{NaCa} = 0.02$, $\gamma = 0.5$, $d_{NaCa} = 0.001$.

Para el planteamiento de las ecuaciones que gobiernan los cambios intra y/o extracelular de las concentraciones de sodio, calcio y potasio debemos calcular el volumen interior, V_i , y el exterior, V_e^3 , de una célula perteneciente a las fibras de Purkinje.

Bajo el supuesto de que ésta tiene forma cilíndrica, se tiene que su volumen es:

$$\begin{aligned} Vol &= \pi r^2 l, \\ Vi &= (1 - Vecs) Vol, \\ Ve &= Vecs Vol, \\ V_{up} &= 0.05 Vi, \\ V_{rel} &= 0.02 Vi, \end{aligned}$$

donde $r = 50 \mu m$, $l = 0.000002 \mu m$, $\pi = 3.1416$, Vol es el volumen total de la preparación medido con las unidades μL , $Vecs$ es la fracción ocupada por el espacio extracelular que vale 0.1. V_{up} es el volumen del retículo sarcoplasmático y V_{rel} es el volumen del calcio que se va a descargar.

Cambio instantáneo en la concentración del sodio al interior de la célula

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = -\frac{I_{mNa}}{V_i F}, \quad (3.48)$$

donde, $I_{mNa} = I_{fNa} + I_{Na} + 3I_{NaCa} + 3I_{NaK} + I_{bNa}$.

Cambio instantáneo en la concentración del calcio al interior de la célula debido al mecanismo de absorción,

$$\frac{d[Ca]_{up}}{dt} = \frac{I_{up} - I_{tr}}{2V_{up} F}, \quad (3.49)$$

$$I_{up} = \alpha_{up} [Ca]_i (Cabarup - [Ca]_{up}),$$

³El volumen exterior de una célula cardiaca es el espacio ocupado por el líquido intersticial, es decir, por la sustancia que rodea a todas las células del organismo, formada por: aminoácidos, azúcares, ácidos grasos, coenzimas, hormonas, neurotransmisores, sales minerales, iones y productos de desecho.

donde, $\alpha_{up} = \frac{2FV_i}{\tau_{up}Cabarup}$, $\tau_{up} = 0.025 \text{ seg}$, $Cabarup = 5$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_p = 0.625 \frac{V + 34}{e^{0.25(V + 34)} - 1}, \\ \beta_p = \frac{5}{1 + e^{-0.25(V + 34)}}. \end{array} \right. \quad (3.50)$$

$$I_{tr} = \alpha_{tr}p([Ca]_{up} - [Ca]_{rel}),$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p$$

Cambio instantáneo en la concentración del calcio al interior de la célula debido al mecanismo de descarga,

$$\frac{d[Ca]_{rel}}{dt} = \frac{I_{tr} - I_{rel}}{2V_{rel}F}, \quad (3.51)$$

$$I_{rel} = \alpha_{rel} [Ca]_{rel} \left(\frac{[Ca]_i^r}{[Ca]_i^r + KmCa^r} \right),$$

donde, $\alpha_{tr} = \frac{2FV_{rel}}{\tau_{rep}}$, $\tau_{rep} = 2 \text{ seg}$, $r = 2$, $KmCa = 0.001 \text{ mM}$,

Cambio instantáneo en la concentración del calcio al interior de la célula,

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -\frac{I_{mCa} + I_{up} - I_{rel}}{2V_iF}, \quad (3.52)$$

donde, $I_{mCa} = I_{SiCa} - 2I_{NaCa} + I_{bCa}$, $KmCa = 0.001$, $\tau_{rel} = 0.05 \text{ seg}$,
 $\alpha_{rel} = \frac{2FV_{rel}}{\tau_{rel}}$.

Cambio instantáneo en la concentración extracelular del potasio,

$$\frac{d[K]_c}{dt} = -P([K]_c - [K]_b) + \frac{I_{mK}}{VeF}, \quad (3.53)$$

donde, $I_{mK} = I_{K_1} + I_K + I_{fK} + I_{SiK} + I_{to} - 2I_{NaK}$.

Cambio instantáneo en la concentración intracelular del potasio,

$$\frac{d[K]_i}{dt} = \frac{I_{mK}}{ViF}. \quad (3.54)$$

3.4.2. Descripción de las corrientes iónicas

La expresión de las corrientes I_{fK} , I_{fNa} , I_{K1} , I_{to} e I_{NaK} no son del tipo H-H si no que están descritas por una ecuación del tipo Michaelis-Menten⁴, la cual establece una relación funcional entre el sustrato $[S]$ y la velocidad V de la reacción. Ésta es:

$$V = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]},$$

donde V_{max} es el valor máximo de la velocidad alcanzado cuando todas la moléculas de la enzima están funcionando al máximo por no haber mucho sustrato. La constante K_m , además de ser el valor del sustrato para el que la velocidad, V , es la mitad de V_{max} , tiene la propiedad de ser una medida de la afinidad de una enzima por un sustrato. Para la deducción de la expresión anterior, así como un esquema general de la cinética de Michaelis-Menten, se recomienda la referencia [15].

1. Corriente rápida de sodio, I_{Na}

La cinética de I_{Na} es muy diferente a la utilizada en el modelo MNT. Los investigadores comentan que fue en el estudio de esta corriente en las fibras de Purkinje del conejo y en las células ventriculares, donde obtuvieron los mejores resultados experimentales, lo que les proporcionó una información más real de la dinámica de I_{Na} .

En cuanto a la variable de activación m , las ecuaciones que la describen son del tipo de las usadas en el modelo H-H pero cuantitativamente diferentes. Las ecuaciones que gobiernan a I_{Na} son (3.30), (3.31) y (3.32). Para calcular el potencial de equilibrio del sodio, V_{mh} , se plantea que el canal de sodio muestra un 12% de permeabilidad a los iones potasio, esto de acuerdo con los resultados experimentales.

2. Corriente secundaria, I_{S_i} y sus componentes

La corriente I_{S_i} , también llamada corriente secundaria, como la del modelo MNT, es llevada principalmente por iones potasio y calcio. Debido al gran avance de las técnicas experimentales que permitieron su estudio las diferencias existentes entre ésta y la citada por McAllister *et al*, son muy grandes. I_{S_i} tiene varios componentes; éstos son:

- $I_{Ca,f}$. La cinética de este componente es muy rápida según lo detallan DiFrancesco y Noble. La variable f_2 se propone para la

⁴En 1912, Leonor Michaelis y Maude Lenora Menten obtuvieron la relación entre la concentración de una enzima y su sustrato, formulando así una de las primeras leyes cuantitativas aplicadas a sistemas bioquímicos.

describir la dependencia de la inactivación de esta corriente a los iones calcio.

- $I_{S_i,1}$. El canal que controla este componente lleva iones de cadmio y de manganeso, fue encontrado mediante experimentos realizados en las células ventriculares del cerdo de Guinea⁵ y en las células auriculares de la rana. Se caracteriza por ser muy lento y, en algunos potenciales, está parcialmente inactivo, jugando un papel similar al componente d de I_{S_i} en el modelo MNT.
- $I_{S_i,2}$. También se comporta como d . Está relacionado con la contracción, los autores no dejan claro si es activado por los iones calcio que se encuentran en el interior de la célula o por el intercambiador Na^+-Ca^{2+} . Según la evidencia experimental, se encontró en los nodos auriculares de los mamíferos y en las células ventriculares del cerdo de Guinea. Pero de alguna forma, DiFrancesco y Noble pretenden retomar las propiedades de este componente para las fibras de Purkinje, en las ecuaciones planteadas para $I_{Ca,f}$.
- $I_{Ca,s}$. DiFrancesco y Noble mencionan un último componente, pero dejan en duda que éste exista en las fibras de Purkinje, por lo que remiten esto a otro artículo.

Las ecuaciones descritas para el componente $I_{Ca,f}$, (3.33), (3.34), (3.35) y (3.36), junto con la ecuación (3.47) de la corriente debida al intercambiador I_{NaCa} que veremos más adelante, representan todas las características de los componentes de I_{S_i} , descritos para las fibras de Purkinje.

3. Corrientes potasio

- I_f

Según los autores del modelo que estamos presentando, la corriente I_f es activada durante la hiperpolarización, debido principalmente al volumen exterior de potasio $[K]_b$. Ésta se incorporó para corregir la dinámica de la corriente marcapasos I_{K_2} del modelo MNT.

⁵En el Capítulo 3 se presentarán los modelos matemáticos propuestos para describir la dinámica electrofisiológica de la célula ventricular del cerdo de Guinea.

La participación de I_f es fundamental para que ocurra el potencial marcapasos, que dará lugar a un nuevo potencial de acción. I_f está determinada por dos componentes: sodio y potasio que contribuyen de igual manera a la corriente total de I_f . La relación corriente-potencial, se describe por la ecuación (3.37) y las funciones de activación e inactivación por (3.38).

El mecanismo que controla a la corriente I_f es la compuerta y , representada en el modelo MNT como s , con la diferencia que aquí ocurre durante la hiperpolarización. Es decir, el estado total de activación en este modelo, corresponde al estado total de desactivación del modelo MNT, por lo que $y = 1-s$.

- I_K

De acuerdo con algunos trabajos anteriores al que estamos revisando, DiFrancesco y Noble comentan que esta corriente se encuentra no sólo en las fibras de Purkinje, sino también en las células de las aurículas de ranas, de los ventrículos y en las células nodales auriculares de los conejos.

La corriente retardada y dependiente del tiempo, I_K , es una función que varía con respecto a la concentración de potasio en los huecos que forma la membrana celular $[K]_c$. Por esta razón, esta corriente difiere en gran medida a I_{K_2} del modelo MNT, aunque la corriente presenta también la propiedad de rectificación hacia el interior. De esta manera, la formulación de la ecuación (3.39) se acerca más a la corriente de retraso del modelo de Noble y a su desarrollo que a la corriente dependiente del tiempo del modelo MNT. Esto porque la corriente de retraso de Noble, también toma en cuenta los efectos de los iones de potasio que se encuentran en el exterior de la célula. Sin embargo, para las funciones de activación e inactivación, que expresan las ecuaciones (3.40), se utilizaron las ecuaciones usadas en el modelo MNT, porque concordaban más con sus datos experimentales.

La mayor contribución de la corriente I_K es en la etapa de la meseta.

- I_{to}

La corriente llamada pasajera, I_{to} , se mueve hacia el exterior de la célula. De acuerdo a resultados experimentales anteriores a este modelo, se concluyó que alrededor de los -20 mV, aparece una corriente rectificadora rápida con movimiento hacia el exterior

de la célula, I_{to} . Esto ocurre al mismo tiempo que la corriente rectificadora, I_{K_1} , se mueve hacia el exterior de la célula.

I_{to} en su mayoría lleva iones K^+ , pero también lleva iones Ca^{++} . Su activación depende de la concentración interior del calcio $[Ca]_i$ y de la concentración exterior del potasio $[K]_e$.

El primer término de la ecuación (3.42) representa la activación debido a la concentración exterior del potasio, el segundo representa la activación por la concentración interior del calcio. El tercer término, representa la dependencia en el voltaje. El último, es obtenido usando la siguiente argumento: la energía almacenada se encuentra en el centro de la membrana y ésta genera un grado moderado de rectificación hacia el exterior. El proceso de inactivación, que es importante únicamente para una sucesión de potenciales de acción, no estaba muy claro hasta ese momento, está descrito por las ecuaciones (3.43).

4. Corrientes de fondo (*background*)

- I_{K_1}

La corriente de potasio, independiente del tiempo, pertenece al conjunto de corrientes de fondo. En este caso, I_{K_1} no se parece a la del modelo MNT. La razón de ello es que en ese modelo, I_{K_1} , está representada por una función netamente empírica que describe la propiedad de rectificación hacia el interior. Mientras que aquí, se incluyen en el medio muchas otras corrientes además de I_{K_1} , tales como las corrientes generadas por las bombas o los intercambiadores. Estos cambios están presentes en la ecuación (3.41).

- $I_{b,Na}$

Esta corriente está compuesta por iones sodio y pertenece también al conjunto de corrientes de fondo. Así como en el modelo MNT, el flujo de sodio en reposo está representado por la relación lineal (3.44), esto mientras la bomba sodio esté bloqueada.

- $I_{b,Ca}$

Dentro del conjunto de corrientes independientes del tiempo no podía faltar aquélla que lleva iones calcio hacia el interior de la célula. Esta corriente tiene la función de conservar el valor de reposo del calcio y tiene como ecuación la (3.45).

5. Corriente bomba sodio-potasio

La corriente I_p es llevada por la bomba $Na^+ - K^+$. Poco antes de la publicación de este artículo, se obtuvieron muchos resultados acerca de la dinámica de esta corriente en las fibras de Purkinje. Los autores reunieron estos datos y propusieron la ecuación (3.46) para esta corriente. La bomba $Na^+ - K^+$ es electrogénica⁶ con una estequiometría⁷ de 3:2 ($Na^+ : K^+$) es decir, expulsa tres iones de sodio hacia el exterior de la célula por dos de potasio hacia el interior. Se postula que la bomba es activada principalmente por los iones sodio que se encuentren en el interior de la célula y por el proceso de intercambio de sodio-calcio.

6. Corriente intercambiador sodio-calcio

La corriente I_{NaCa} es debida al intercambiador $Na^+ - Ca^{2+}$. La evidencia de que este mecanismo de intercambio es electrogénico se descubrió en 1981. Se propuso que la corriente generada, I_{NaCa} , reemplazara a algunas de las corrientes antes identificadas en la electrofisiología cardiaca. La ecuación (3.47) para esta corriente, está basada en el hecho de que la única energía requerida en este proceso es aquella proporcionada por la diferencia de iones Na^+ y Ca^{2+} al interior y exterior de la célula y por el potencial de membrana V . El intercambio de iones sodio por calcio es de tres a uno, lo que se representa en la ecuación con la variable n_{NaCa} . Su valor es de 0.5 en el modelo estándar.

Concentraciones iónicas

1. Concentración intracelular del sodio

El cambio de la concentración del sodio al interior de la célula lo describe la ecuación (3.48) y es debido no sólo a la corriente sodio I_{Na} , sino al proceso de intercambio de sodio-calcio I_{NaCa} .

2. Concentración intracelular del calcio

Es en esta parte donde los autores encontraron mayor dificultad. El proceso de almacenamiento del calcio es muy complejo y hasta ese momento poco entendido. Por ello, estos investigadores intentaron representar, a través de ecuaciones muy simples, las características esenciales de los procesos de absorción y descarga desde el punto de vista electrofisiológico.

⁶El término electrogénico se refiere a la producción de impulsos eléctricos en tejidos o en organismos vivos.

⁷La estequiometría estudia las reacciones químicas teniendo como principio, la conservación de la materia en una ecuación química.

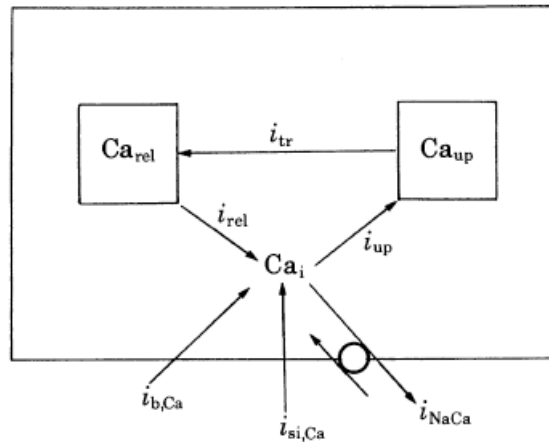


Figura 3.26: Diagrama en el que se muestran las corrientes iónicas involucradas en la dinámica intracelular del calcio. I_{rel} es la descarga de los iones calcio, I_{up} la absorción e I_{tr} el paso de iones del lugar del retículo sarcoplasmático desde donde son absorbidos hacia el lugar donde salen. La corriente I_{bCa} es independiente del tiempo, I_{SiCa} es aquel componente de la corriente secundaria I_{Si} que lleva iones calcio y, finalmente, I_{NaCa} es el intercambiador de iones sodio por calcio. Diagrama tomado de [18].

Ellos consideraron tres hipótesis importantes:

- (1) El retículo sarcoplasmático es el lugar de almacenamiento más importante y ocupa el 5% del volumen intracelular y puede contener hasta 5 mM de iones calcio. La corriente I_{up} representa el flujo de iones calcio absorbidos por un lugar específico del retículo sarcoplasmático. La concentración de iones calcio que se absorben del citoplasma está representada por la ecuación (3.49).
- (2) Una parte de los iones calcio, almacenados en el retículo, pueden ser, o bien transferidos a un lugar donde se liberará cuando ocurra la etapa de la meseta, o bien saldrán como otra forma de energía mediante otro proceso. I_{tr} es la corriente que reproduce el movimiento de los iones calcio que, una vez absorbidos, serán descargados en su momento. La ecuación de I_{tr} , así como la que representa la dependencia del intercambio de los iones calcio, entre los sitios de almacenamiento y de descarga, al tiempo t y para el voltaje V (dp/dt), están en (3.50).
- (3) La descarga de los iones calcio, del lugar de almacenamiento, es inducida por los mismos iones calcio que entran a la célula

poco después de iniciada la despolarización, la formulación (3.51) está basada en la ecuación de Hill⁸, en donde r es el número de iones calcio que se fijan al sitio de descarga y van a inducir la salida de los iones calcio que se encuentran almacenados en el retículo sarcoplasmático. Esto en consonancia con lo expuesto en la sección 1.6.2.

La figura 3.26 muestra el esquema de los procesos que controlan los movimientos del calcio dentro de la célula y a través de la membrana celular. La entrada de iones calcio a la célula es debida a tres corrientes iónicas: I_{bCa} , I_{SiCa} e I_{NaCa} , que se mueven a través de la membrana celular de una célula de Purkinje y fueron vistas anteriormente. La relación funcional entre $[Ca]_i$ y las corrientes iónicas de calcio que entran y salen de la célula de Purkinje, así como las que se mueven al interior de ésta, es (3.52).

3. Concentración extracelular del potasio

DiFrancesco y Noble afirman que los iones potasio se difunden libremente a través del espacio extracelular, suponen una concentración homogénea de estos iones y proponen una ecuación diferencial para la variable $[K]_c$ la cual es consistente con las observaciones experimentales. Ésta es (3.53).

4. Concentración intracelular del potasio

La concentración intracelular del potasio la calculan usando la ecuación (3.54).

⁸La ecuación de Hill, se usa para determinar el grado del efecto de cooperación de algunas moléculas con respecto a la fijación de una de ellas a una enzima o receptor. Fue formulada por Archibald Vivian Hill en 1910 para describir la curva hiperbólica de fijación del oxígeno a la hemoglobina. Esta es:

$$\theta = \frac{[L]^n}{Kd + [L]^n} = \frac{[L]^n}{(KA)^n + [L]^n},$$

donde θ es la fracción de sitios llenos de fijación de moléculas, $[L]$ es la concentración de las moléculas, Kd es la constante de aparente disociación deducida de la Ley de acción de masas, KA es la constante de concentración de las moléculas que ocupa la mitad de los sitios de unión y n es el coeficiente de Hill que describe la cooperatividad. Si se quiere leer más sobre este tema, se recomienda la referencia [40]

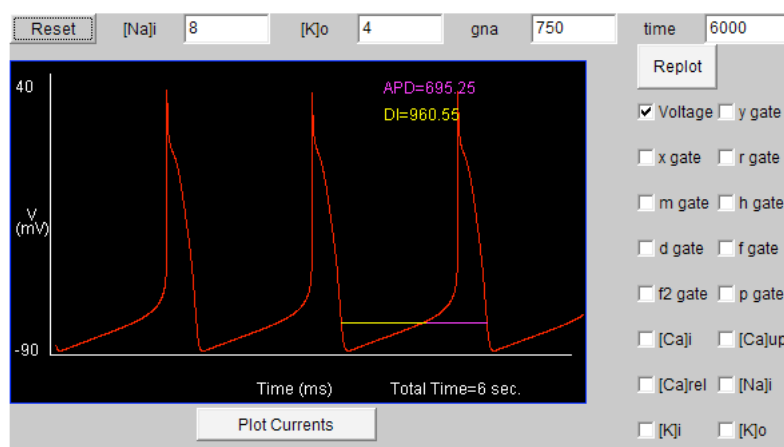


Figura 3.27: Potencial de acción obtenido por F. Fenton y E. Cherry en su página <http://thevirtualheart.org/> (Octubre 2011).

3.4.3. Simulaciones numéricas

Debido a que DiFrancesco y Noble en [18] no reportan el valor de algunos parámetros importantes que aparecen en las ecuaciones que constituyen su modelo, a fin de obtener las simulaciones numéricas consultamos otras referencias para completar esa información. Los *applets* interactivos de F. Fenton y E. Cherry en la página electrónica <http://thevirtualheart.com> y el modelo DiFN escrito en lenguaje *CellML*, desarrollado en el Instituto de Bioingeniería de Auckland, Nueva Zelanda, cuya dirección electrónica es http://www.cellml.org/models/difrancesco_noble_1985_version06 y que se abre utilizando el programa PCEnv *Physiome CellML Environment*⁹ nos fueron sumamente útiles. Las gráficas de los potenciales de acción obtenidos en esos dos trabajos, se pueden ver en las figuras 3.27 y 3.28. Éstos se diferencian únicamente en el valor máximo que puede alcanzar el potencial: en el primero, es de 40 *mV*; mientras que en el segundo, es tan solo de 20 *mV*. Sin embargo, como el modelo que presenta la Universidad de Auckland detalla todas las ecuaciones minuciosamente y da la oportunidad de modificar cualquier valor, será el algoritmo que vamos a usar (BDF 1-5), el rango (de 0 a 6 *seg*) y el tamaño máximo de paso (que en este caso lo cambiamos de 1 a 0.001), nos basaremos en sus resultados para analizar el comportamiento de las corrientes iónicas, las bombas e intercambiadores y las concentraciones durante un potencial de acción en una célula de las fibras de Purkinje.

El potencial de la figura 3.28 muestra las siguientes características: co-

⁹Para conocer más acerca de estos programas ver el Apéndice B.

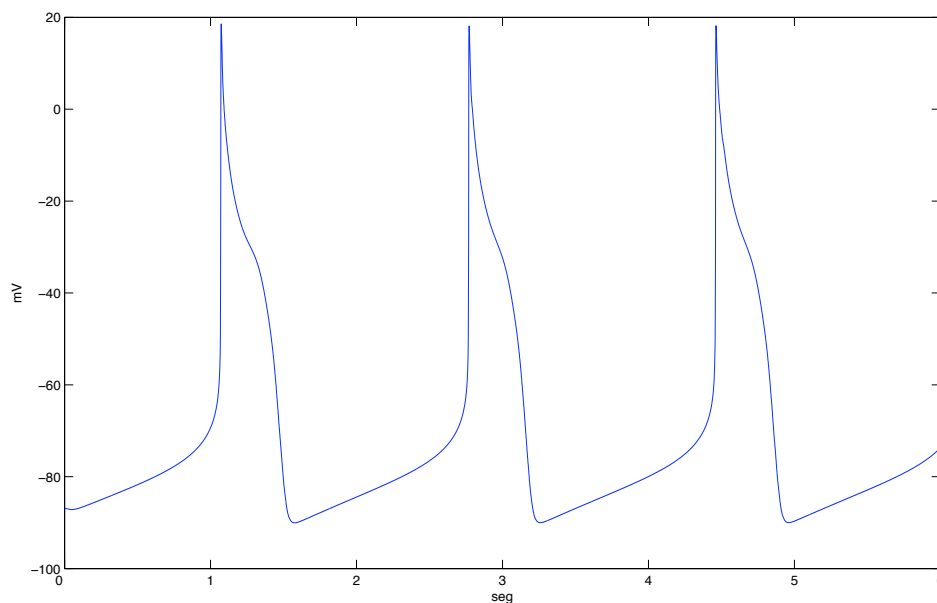


Figura 3.28: Potencial de acción de una célula de las fibras de Purkinje, obtenido al realizar las simulaciones del modelo de DiFrancesco-Noble con el programa *Physiome CellML Environment* y sus ecuaciones precargadas. Más detalles de éste, se dan en el Apéndice B. Las condiciones iniciales utilizadas son: $V(0) = -88.316 \text{ mV}$, $y(0) = 0.053$, $x(0) = 0.1318$, $r(0) = 0.391$, $m(0) = 0.003$, $h(0) = 0.9186$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $f2(0) = 0.7339$, $p(0) = 0.965$, $[Ca]_i(0) = 0.000032 \text{ mM}$, $[Ca]_{up}(0) = 1.3 \text{ mM}$, $[Ca]_{rel}(0) = 0.4 \text{ mM}$, $[Na]_i(0) = 8 \text{ mM}$, $[K]_i(0) = 140 \text{ mM}$, $[K]_c(0) = 4 \text{ mM}$.

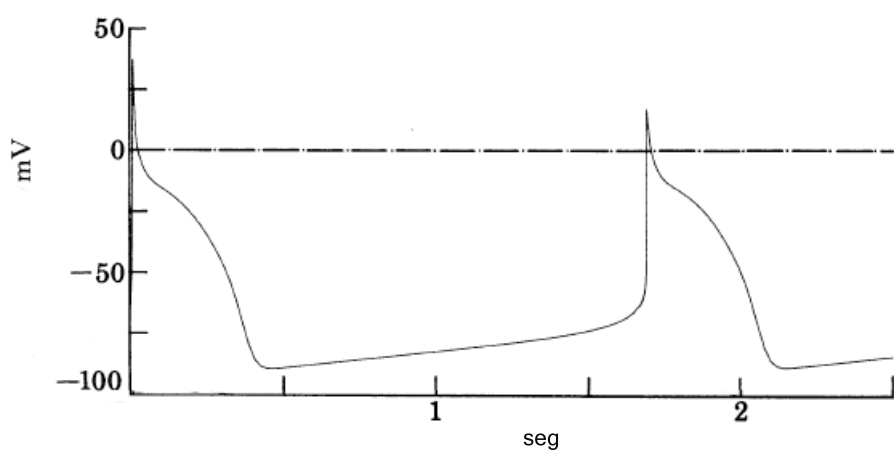


Figura 3.29: Potencial de acción presentado por DiFrancesco y Noble en [18].

mienza en -88.316 mV , pero asciende de forma rápida hasta los -70 mV , alcanzando su punto máximo de 20 mV , inmediatamente después cae y llega hasta -20 mV , en donde se da una breve meseta antes de la repolarización total. La duración total de este proceso, es de poco más de 500 msec . El cual corresponde perfectamente bien con el segundo potencial de acción de la figura 3.29, publicado por DiFrancesco y Noble.

Con respecto a las gráficas de las variables que controlan las compuertas de activación e inactivación y , x , r , m y h , observemos la figura 3.30. Para las variables d , f , f_2 , y p , se debe ver la figura 3.31. A continuación analizaremos la influencia de cada una de ellas en el potencial de acción:

- y . Ya que y representa la activación de la corriente hiperpolarizadora I_f , entonces el valor de y debería alcanzar sus máximos durante el potencial marcapasos. Como podemos observar en las figuras 3.28 y 3.30(a), esto es cierto.
- x . En este caso, la activación de la corriente de potasio dependiente del tiempo I_K , está dada por x y como se puede ver en la gráfica contenida en la figura 3.30(b), sus puntos más altos coinciden con periodo de la meseta del potencial de acción.
- r . Al ver la gráfica de r , figura 3.30(c), nos damos cuenta que su contribución más importante se encuentra en la caída del potencial, cuando r toma valores cercanos a 1. Sin embargo, también está presente en la despolarización diastólica gradual que da lugar a un potencial de acción nuevo.
- m y h . Si comparamos las gráficas de estas variables, figura 3.30(d), con las de los dos modelos anteriores, podemos ver que son cualitativamente equivalentes, puesto que, como sabemos, la corriente sodio es indispensable para la subida rápida del potencial y la inactivación de ésta ocurre durante la fase 4 del potencial de acción.
- d y f . Las gráficas de estas variables, figura 3.31(a) también son muy parecidas a las del modelo MNT, ya que ellas controlan la dinámica de la corriente secundaria que participa activamente en las etapas de la caída y de la meseta del potencial de acción.
- f_2 . DiFrancesco y Noble incorporan esta variable con el fin de representar la inactivación de la corriente I_{S_i} pero que depende específicamente del calcio. En la gráfica que aparece en la figura 3.31(b), vemos que ésta toma sus valores más altos en el potencial marcapasos y en el ascenso.

Lo que significa que la corriente secundaria está desactivada en esos rangos, al igual que lo muestra la gráfica de f .

- p . La variable p controla la activación del intercambio entre los sitios de absorción y descarga de los iones calcio, por lo que vale 1 en esos intervalos. Véase la figura 3.31(c), en la despolarización diastólica gradual y al comienzo del nuevo potencial, etapas en donde actúan las bombas e intercambiador para que se reestablezcan los valores de reposo de todos los iones.

La figura 3.31(d) contiene la gráfica de la concentración de calcio intracelular; mientras que la figura 3.32 nos muestra la gráfica de las concentraciones de: calcio intracelular debido al mecanismo de absorción, calcio intracelular debido al mecanismo de descarga, sodio intracelular, potasio intracelular y de potasio extracelular. Veamos en qué etapa del potencial de acción cada una de estas corrientes tienen mayor efecto:

- $[Ca]_i$. Todos los iones calcio entran a la célula pocos segundos después de que el potencial de acción alcanza su punto más alto.
- $[Ca]_{up}$. La absorción de los iones calcio por el retículo sarcoplasmático ocurre paulatinamente una vez que los iones calcio salen de la célula. Éstos se almacenan para cuando ocurra un nuevo potencial.
- $[Ca]_{rel}$. Los puntos máximos de esta curva se presentan justo en la etapa donde ocurre la caída del potencial de acción, cuando los iones calcio que entran al interior de la célula de Purkinje van a provocar que los iones que se encuentran en el retículo sarcoplasmático salgan al citoplasma.
- $[Na]_i$. Los iones sodio entran a la célula súbitamente cuando el potencial de acción asciende y alcanza su punto máximo.
- $[K]_i$. La concentración intracelular de potasio es mayor durante la etapa de repolarización y en la despolarización diastólica gradual incluyendo el comienzo del nuevo potencial.
- $[K]_c$. Al contrario que la concentración intracelular del potasio, ésta debe estar activa desde la caída del potencial hasta poco antes de la repolarización total.

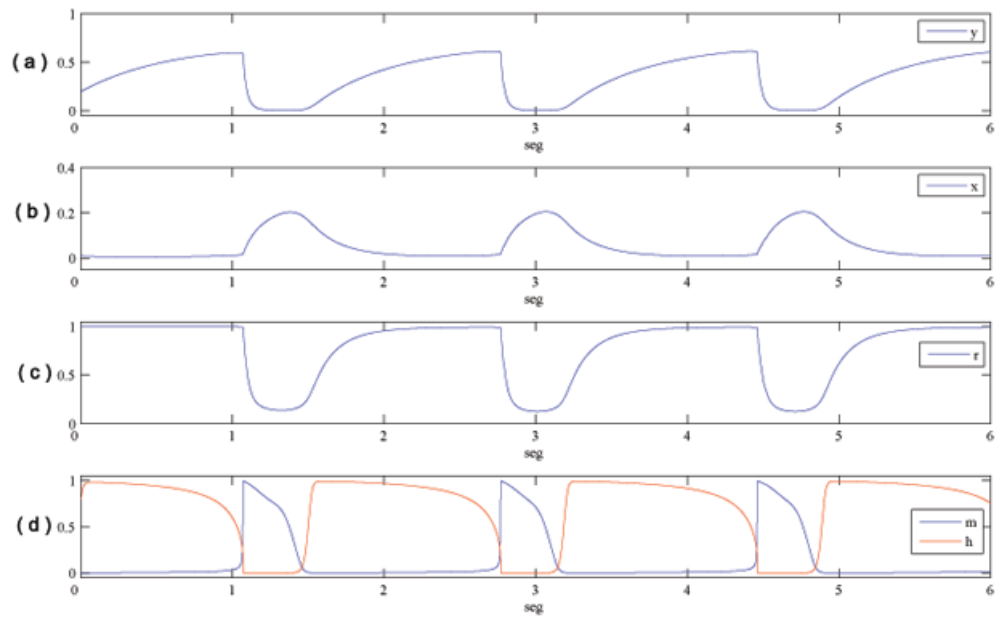


Figura 3.30: Gráficas de variables como función del tiempo: (a) y , (b) x , (c) r , (d) m y h .

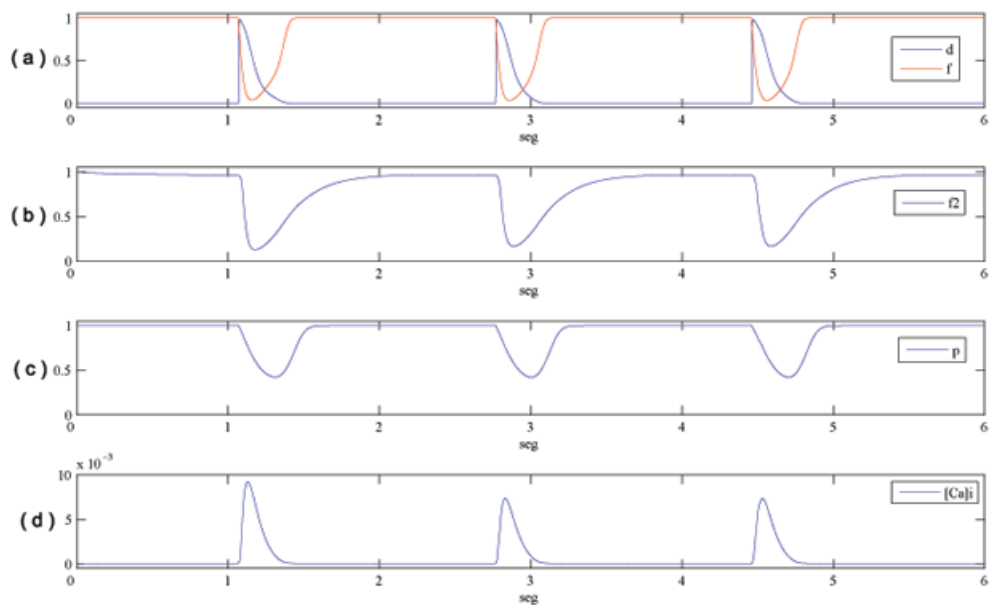


Figura 3.31: Gráficas de: (a) Variables d y f , (b) Variable f_2 , (c) Variable p , (d) $[Ca]_i$.

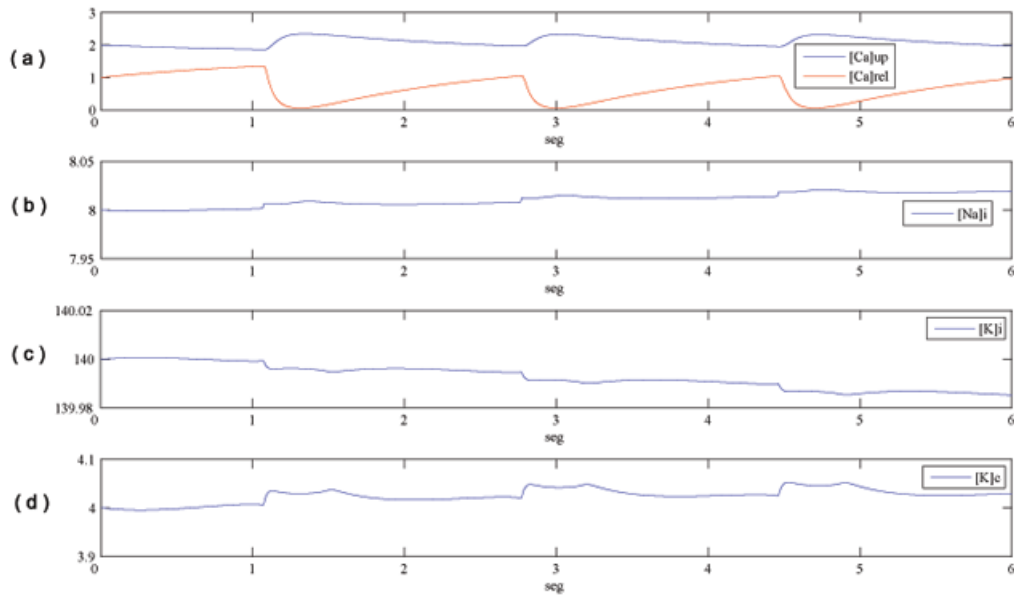


Figura 3.32: Gráficas de: (a) $[Ca]_{up}$ y $[Ca]_{rel}$, (b) $[Na]_i$, (c) $[K]_i$, (d) $[K]_e$.

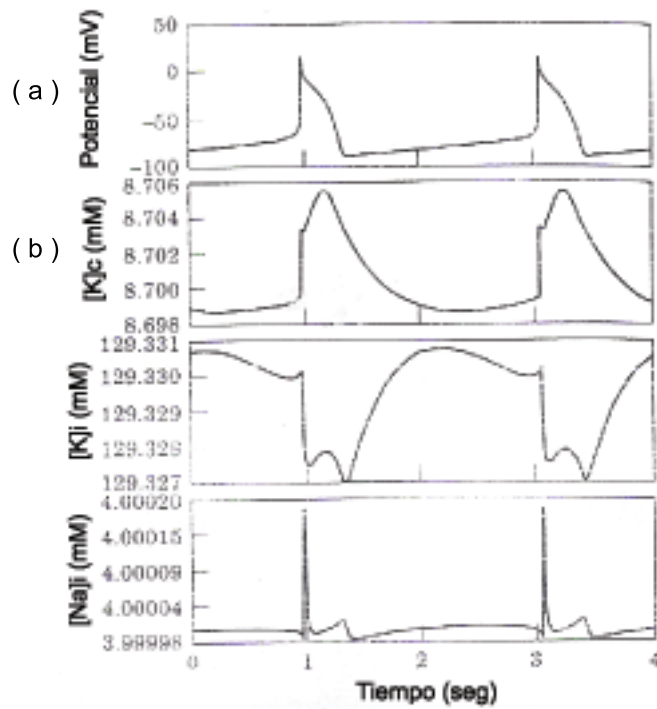


Figura 3.33: Simulaciones del modelo de DiFrancesco, publicadas por Shan Guang, Qishao Lu y Kelei Huang en [26]. (a)Potencial de acción, (b) $[K]_e$, (c) $[K]_i$, (d) $[Na]_i$.

3.4.4. Comentarios comparativos

Lo más destacado de este modelo, es lo siguiente: la incorporación de los intercambiadores y las bombas a la base iónica; la introducción del modelo de absorción y descarga del calcio del retículo sarcoplasmático y la reinterpretación correcta de la corriente I_{K_2} del modelo MNT.

El defecto más importante que tiene el modelo de DiFrancesco-Noble es el hecho de que la corriente de calcio, que pasa por el interior de la célula, es demasiado grande. Esto se debe a que el modelo no representa correctamente la unión de los iones calcio a las proteínas intracelulares, lo cual, señala la necesidad de incorporar reguladores de calcio al interior de la célula en los modelos siguientes. Esto lo hicieron Luo y Rudy en 1994 (Capítulo 4). Tampoco se logra explicar bien el funcionamiento del intercambiador sodio-calcio. Estos errores son debidos a que el modelo de DiFrancesco, como el de MNT, es una recopilación de muchos otros trabajos, que experimentalmente trabajaron con diferentes especies (cabritos, borregos, ranas, conejos y cerdo de Guinea) para lograr datos consistentes con los observados. Para conocer un poco más sobre los aciertos y errores de este modelo, léase la referencia [54].

Los investigadores Shan Guang, Qishao Lu y Kelei Huang, en 1977, publicaron un trabajo (véase [26]) en donde corrigieron algunas inconsistencias matemáticas que aún contenía el modelo de DiFrancesco y Noble, tratando de conservar la dinámica intrínseca de éste. Lo que hicieron fue manejar las concentraciones iónicas como parámetros y no como funciones que varían con respecto al tiempo. El potencial de acción que ellos presentan es muy parecido al de este modelo, exceptuando la duración de éste que es de unos 300 *mseg* aproximadamente y la gráfica de $[Na]_i$, $[K]_i$ y $[K]_c$ fueron perfeccionadas a fin de que correspondieran mejor a su comportamiento al ocurrir un potencial de acción. Éstas se pueden observar en la figura 3.33.

En el siguiente capítulo se revisarán tres de los modelos más importantes que muestran la gráfica del potencial de acción de una célula miocárdica ventricular y, al final, se presentará un modelo muy reciente que reproduce el potencial de acción en una célula auricular. Esto con el objetivo de tener un esquema completo de la dinámica de las corrientes iónicas y de otros procesos en cada una de las células que conforman el corazón.

Capítulo 4

Modelos de conducción en células miocárdiales

De alguna forma, este trabajo completa la reciente publicación de McAllister et al, la cual presenta la reconstrucción numérica del potencial de acción de una célula de las fibras de Purkinje. Existen muchas diferencias importantes entre estos dos tipos de tejido cardiaco: funcionales y experimentales, por lo cual, para brindar un panorama más o menos general de las corrientes iónicas transmembranales en el miocardio, se deben incluir ambas simulaciones.

G. W. Beeler y H. Reuter, 1976

4.1. Introducción

Como lo expresa el epígrafe de este capítulo, existen diferencias anatómicas y fisiológicas entre las células de las fibras de Purkinje y las miocárdiales ventriculares, lo que redundará en que los métodos experimentales con los que se estudian, difieran. Las primeras dos diferencias fueron revisadas en la sección 1.6.1. Sin embargo, consideramos adecuado tenerlas presente por lo que, antes de empezar la presentación de los distintos modelos, a manera de recordatorio, enlistémoslas:

1. Las células de las fibras de Purkinje son las de mayor diámetro del corazón (de 70 a 80 μm); mientras que el diámetro de las células miocárdiales ventriculares oscila entre 10 y 15 μm . Aquéllas poseen una gran cantidad de glucógeno y de mitocondrias en su interior, aunque

escasas miofibrillas. No cuentan con discos intercalares típicos, ya que no incluyen las uniones *fascia adherens*, por el mismo hecho de que tienen pocos miofilamentos.

2. La velocidad de conducción de las fibras de Purkinje, es la más grande de todo el tejido cardiaco, varía entre 1 y 4 *m/seg*. Mientras que en las células miocárdicas, el potencial viaja a una velocidad de 0.3 a 1 *m/seg*.
3. Las fibras de Purkinje son el sistema de conducción especializado de los ventrículos, por ello, poseen la propiedad de automaticidad al igual que la tienen las células que forman los nodos SA y AV, es decir, pueden ser marcapasos del corazón. Esto no ocurre en las células ventriculares, las cuales únicamente tienen la propiedad de excitabilidad.
4. Los potenciales de acción observados en las fibras de Purkinje, aunque también son rápidos, difieren levemente de aquellos obtenidos en las fibras miocárdicas ventriculares, pues los primeros tienen una caída prominente y la duración de la meseta es mayor, lo que le otorga un periodo refractario grande a las células que forman a las fibras de Purkinje.

El objetivo de las primeras tres secciones de este capítulo, es presentar los modelos matemáticos que dan la dinámica temporal. Nos restringiremos a los más sobresalientes que se han propuesto para simular el potencial de acción de una célula ventricular del cerdo de Guinea¹. Según la clasificación introducida en el Capítulo 2, los primeros dos modelos que expondremos (B-R y LR-I) pertenecen a la familia I. El último modelo que vamos a presentar, lo podemos ubicar en la familia III, pues es más elaborado que el de DiFrancesco, porque incorpora correctamente, además de las bombas, el intercambiador y fluctuaciones de las concentraciones iónicas y el mecanismo complejo del flujo de iones calcio en el interior de la células.

¹El cerdo de Guinea o cuyo, es un roedor originario de la región de los Andes comprendida entre Perú y Bolivia, su nombre científico es el de *cavia porcellus*. Es especialmente conocido por su utilización en experimentos de fisiología y patología. Los españoles le llamaron conejillo de indias por su parecido externo con los conejos, al igual que mucha fauna americana que lleva nombres comunes de especies del viejo mundo con las que no tienen que ver zoológicamente. Lo del nombre de cerdo de Guinea es una traducción literal de *Guinea pig*, cuentan que los ingleses lo bautizaron así por su gruñido que recuerda al cerdo, lo que unido a su carácter doméstico y su crianza para carne, hizo que lo equipararan al cerdo europeo. Lo del apellido Guinea no se sabe a ciencia cierta de dónde viene, aunque el diccionario de Oxford trae como etimología incierta una confusión entre Guinea y Guiana por Guayana. Para conocer más de esto consultar: <http://tremedica.org/> (Octubre 2011).

En la Sección 4.2 exponemos el primer modelo que se propuso para las células miocárdicas ventriculares: el de Beeler y Reuter (B-R) el cual está basado en los modelos de las fibras de Purkinje y en los resultados experimentales que, para ese tiempo, eran novedosos tomando en cuenta las diferencias entre los dos tipos de células enlistadas anteriormente. A continuación, presentamos el modelo de Luo Rudy I (LR-I), el cual, de acuerdo con el modelo B-R e incorporando los resultados obtenidos con las nuevas técnicas experimentales, presenta un potencial de acción más parecido al que conocemos actualmente para las células ventriculares. Finalmente, el tercer modelo que presentamos es el de Luo Rudy II (LRd), el cual en realidad es una suerte de compendio de varios trabajos realizados por diversos autores en el periodo que va de 1994 al año de 2000, es un trabajo importantísimo y trascendente dentro del conjunto de modelos temporales actuales. Esto a pesar de que la cantidad de ecuaciones que consta es muy grande. El modelo Luo Rudy II ha sido utilizado por varios investigadores para estudiar el comportamiento del potencial de acción en tejidos ventriculares que presentan alguna arritmia cardíaca.

No obstante que este capítulo se centra en revisar los modelos que simulan el potencial de acción de una célula ventricular, su última sección la dedicamos a presentar uno de los modelos matemáticos más notables a través del cual se ha estudiado a las células auriculares. Nos referimos al modelo de Coutermanche *et al* [14]. La razón por la que sólo presentamos un trabajo para describir el potencial en células auriculares, no es porque tenga menos importancia desde el punto de vista electrofisiológico, sino que existen mucho más referencias sobresalientes para las células miocárdicas ventriculares. Históricamente, los investigadores buscaron en primera instancia células en las que se pudieran usar las técnicas experimentales que en su momento se tenían. Por ello, en primera instancia trabajaron con las células de las fibras de Purkinje (las de mayor tamaño) y después hicieron lo propio con las ventriculares. Fue en 1987, cuando Hilgemann *et al* [27], basándose en el modelo de DiFrancesco, presentaron el primer modelo que reprodujo correctamente el potencial de acción de una célula auricular.

Empecemos con nuestra presentación de los modelos matemáticos que estudian el potencial en las células ventriculares.

4.2. Modelo de Beeler-Reuter (B-R)

En 1976, Beeler y Reuter (véase [5]), basándose en el modelo MNT, presentaron el primer modelo para describir el potencial de membrana en las células musculares ventriculares del cerdo de Guinea, en el cual consideraron

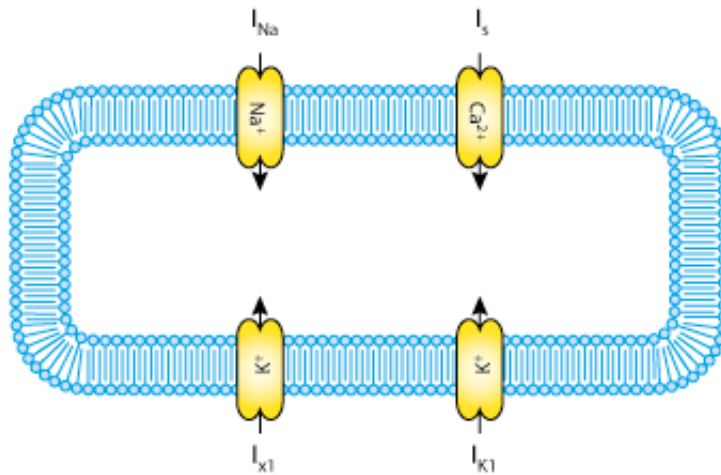


Figura 4.1: Este diagrama representa el movimiento de las cuatro corrientes en una célula cardíaca ventricular, en el modelo B-R. Tomado de: <http://models.cellml.org/exposure/476054e54f00c903162015109783d392>. (Octubre 2011).

únicamente cuatro corrientes iónicas. Las primeras dos, I_{Na} e I_S , se mueven hacia el interior de la célula son dependientes del tiempo y del voltaje. Las otras dos, se mueven hacia el exterior de la célula cardíaca y consisten de iones potasio: I_{x_1} (dependiente del tiempo y del voltaje) e I_{K_1} (independiente del tiempo). Véase la figura 4.1. Las diferencias más sobresalientes entre el modelo de Beeler y Reuter y el de McAllister *et al*, son las siguientes:

- En el caso de B-R se realizaron los experimentos en las células de los ventrículos, no en las correspondientes de las fibras de Purkinje,
- Se tienen únicamente cuatro corrientes, no nueve, como en el modelo MNT,
- La incorporación de una ecuación que simula el cambio de concentración del calcio al interior de la célula ventricular.

Antes de describir la participación de cada una de las corrientes iónicas en el potencial de acción de la célula ventricular del cuyo, presentamos las ecuaciones que constituyen este modelo.

4.2.1. Ecuaciones del modelo B-R

La ecuación que expresa la ley de conservación de energía, que relaciona el cambio del potencial con la corriente iónica total, es la misma que en los modelos anteriores, es decir

$$C \frac{dV}{dt} + \Sigma I_i = 0, \quad (4.1)$$

donde, como siempre, $V = V_{int} - V_{ext}$, $i = Na, S, x_1, K1$. En este caso la capacitancia de la membrana celular, C , es de $1 \mu F/cm^2$.

Como en el modelo H-H, la ley que da la razón instantánea de cambio de la activación e inactivación de las compuertas, es

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(V)(1 - y) - \beta_y(V)(y),$$

donde, para este caso, y toma sucesivamente el papel de las variables: m, h, j, d, f, x_1 . Las compuertas m, h y j pertenecen a la corriente I_{Na} ; d y f se adjudican a la corriente I_S ; mientras que x_1 , se asocia a la corriente I_{x_1} .

Las funciones α_y y β_y —ambas dependientes de V — se presentan a continuación², donde también hemos incluido la forma explícita de la respectiva corriente iónica.

$$I_{Na} = (4m^3hj + 0.003)(V - 50), \quad (4.2)$$

$$\begin{cases} \alpha_m = \frac{-(V + 47)}{e^{-0.1(V + 47)} - 1}, \\ \beta_m = 40e^{-0.056(V + 72)}, \end{cases} \quad (4.3)$$

$$\begin{cases} \alpha_h = 0.126e^{-0.25(V + 77)}, \\ \beta_h = \frac{1.7}{e^{-0.082(V + 22.5)} + 1}, \end{cases} \quad (4.4)$$

$$\begin{cases} \alpha_j = \frac{0.055e^{-0.25(V + 78)}}{e^{-0.2(V + 78)} + 1}, \\ \beta_j = \frac{0.3}{e^{-0.1(V + 32)} + 1}. \end{cases} \quad (4.5)$$

²La forma de estas funciones fue tomada de Beeler y Reuter (véase [5]).

$$I_s = 0.09df(V + (82.3 + 13.0287 \ln [Ca]_i)), \quad (4.6)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_d = \frac{0.095e^{-(V-5)/100}}{1 + e^{-(V-5)/14.8}}, \\ \beta_d = \frac{0.07e^{-(V+44)/59}}{1 + e^{(V+44)/20}}, \end{array} \right. \quad (4.7)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_f = \frac{0.012e^{-(V+28)/125}}{1 + e^{(V+28)/6.67}}, \\ \beta_f = \frac{0.0065e^{-(V+30)/50}}{1 + e^{-(V+30)/5}}. \end{array} \right. \quad (4.8)$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -10^{-7}I_s + 0.07(10^{-7} - [Ca]_i). \quad (4.9)$$

$$I_{x_1} = 0.8x_1 \frac{e^{0.04(V+77)} - 1}{e^{0.04(V+35)}}, \quad (4.10)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{x_1} = \frac{5x10^{-4}e^{(V+50)/12.1}}{1 + e^{(V+50)/17.5}}, \\ \beta_{x_1} = \frac{0.0013e^{-(V+20)/16.67}}{1 + e^{-(V+20)/25}}. \end{array} \right. \quad (4.11)$$

$$I_{K_1} = 0.35 \left(\frac{4e^{0.04(V+85)} - 1}{e^{0.08(V+53)} + e^{0.04(V+53)}} + \frac{0.2(V+23)}{1 - e^{-0.04(V+23)}} \right). \quad (4.12)$$

4.2.2. Descripción de las corrientes iónicas

1. I_{Na}

Así como en los modelos expuestos en el Capítulo 2, la corriente I_{Na} es la responsable del ascenso rápido del potencial de acción en las fibras de Purkinje, en este caso la corriente sodio tiene una variante en sus

compuertas. En las observaciones experimentales hechas por los autores de este modelo, ellos comentan que el proceso de reactivación de la corriente sodio, es mucho más lento que el de inactivación y consideraron que esto no podía ser representado con una sola compuerta. Por ello, introdujeron una nueva variable de inactivación denotada con la letra j .

La inactivación se refiere a la variación en el parámetro h (de 0 a 1) que corresponde al cierre de los canales de sodio durante la despolarización; mientras que el proceso de reactivación, corresponde a disminuir dicho parámetro a fin de que tome el valor cero, tan pronto como ocurra la repolarización y los canales de sodio estén preparados de nuevo para la activación. Para reproducir el fenómeno anterior se introdujo, además, la constante $g_{NaC_{max}}$, escogida para producir un flujo ininterrumpido de sodio hacia el interior de la célula e igual a $0.003 \mu A/cm^2$, durante el potencial en reposo. La relación funcional entre las variables en este caso, son de la (4.2) a la (4.5).

2. I_S

La corriente secundaria, I_S , tiene un papel fundamental en el presente modelo ya que ésta es llevada principalmente por iones calcio, los cuales, como vimos en la sección 1.6.2, son indispensables para la creación de la meseta en el potencial de acción del miocardio y para el acoplamiento excitación-contracción. Las compuertas de activación e inactivación para esta corriente, son denotadas por d y f , respectivamente. La relación funcional entre I_S y el potencial, está dada en las ecuaciones (4.6), (4.7) y (4.8).

El cambio de concentración de calcio al interior de la célula ventricular ocurre, según los autores, de la siguiente forma: el calcio fluye solamente por una parte pequeña del volumen total de la célula, como si lo hiciera en un compartimiento especial, del cual es removido por un mecanismo de absorción que reduce su concentración hasta un nivel de $10^{-7} mol^3$. La ecuación (4.9) da cuenta de esto.

3. Corrientes potasio

Como vimos en la subsección 3.3.2, McAllister, Noble y Tsien presentaron las siguientes corrientes de potasio dependientes del tiempo: I_{K_2} , I_{x1} e I_{x2} . En el caso del miocardio ventricular, los resultados experimentales arrojaron una sola corriente dependiente del tiempo: I_{x1} .

³Un mol, M, es la cantidad de materia que contiene exactamente el mismo número de átomos que 12 gr de C.

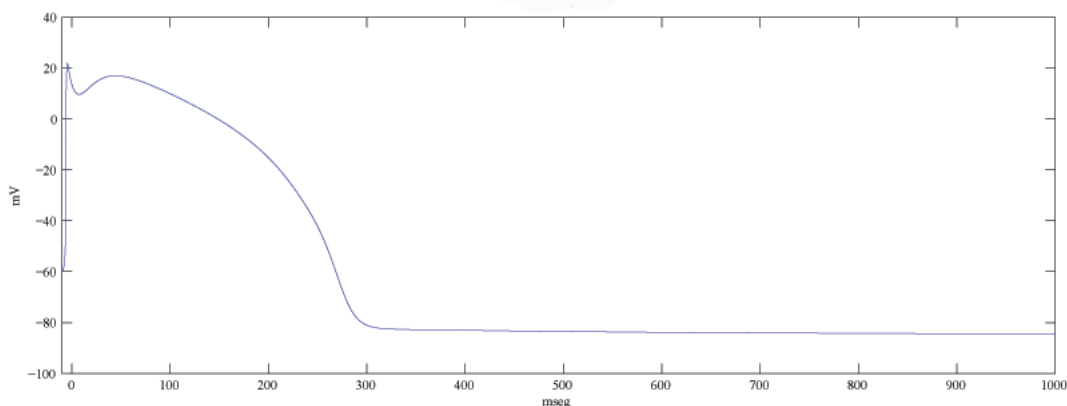


Figura 4.2: Potencial de acción obtenido utilizando Matlab, rutina `ode15s`. Las condiciones iniciales son: $V(0) = -60 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x_1(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 3 \times 10^{-7} \text{ mM}$.

La corriente I_{K_2} observada en una célula de la fibra de Purkinje, no está presente en los ventrículos, ya que éstos no exhiben una despolarización espontánea como las fibras automáticas. Estos investigadores tampoco encontraron la corriente I_{x_2} en este tejido, pero sí la presencia de I_{K_1} , la corriente *background* (o independiente del tiempo) de este modelo que, por cierto, exhibe la propiedad de rectificación vista anteriormente.

Beeler y Reuter tomaron las mismas formulaciones del modelo MNT para las ecuaciones de I_{x_1} e I_{K_1} , porque se ajustan a los datos experimentales obtenidos. Las ecuaciones (4.10) y (4.11), gobiernan los parámetros de activación de I_{x_1} ; mientras que I_{K_1} la describe la ecuación (4.12).

En los modelos revisados en el Capítulo 2, se contemplaron una o dos corrientes cloro para las fibras de Purkinje; mientras que Beeler y Reuter mencionan que en las preparaciones del miocardio ventricular, no aparece ninguna corriente de iones cloro. Estos autores explican que si hubieran agregado esta corriente a su modelo, el único efecto que produciría sería acentuar la caída del potencial de acción.

4.2.3. Simulaciones numéricas del modelo B-R

De forma similar a como lo hicimos en el capítulo anterior, ahora obtendremos la solución numérica del modelo de Beeler y Reuter. Para ello,

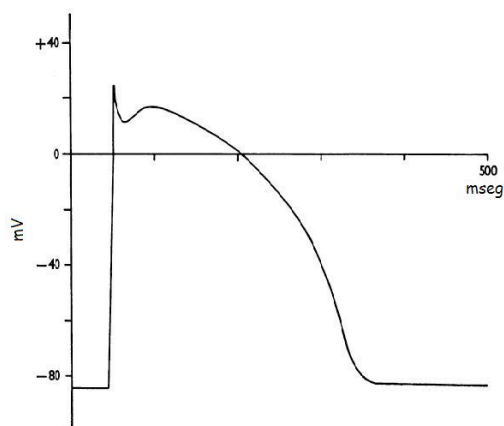


Figura 4.3: Potencial de acción calculado en el modelo B-R, según la referencia [5].

utilizaremos la rutina `ode15s` del *software* Matlab.

En la figura 4.2 se puede observar el potencial de acción resultante dadas las ecuaciones (4.1) a (4.12); mientras que en la figura 4.3 se muestra la gráfica del potencial de acción reportado por Beeler y Reuter. Como lo podemos notar, ambas gráficas tienen las mismas características cualitativas: el umbral de excitación es de -60 mV ; el máximo valor del potencial, es aproximadamente de 20 mV ; cayendo a 10 mV y no a 0 mV , para recuperarse hasta llegar a un valor cercano a 20 mV ; después entra a la etapa de la meseta, alcanzando el valor de 17 mV y ahí permanece durante 153 mseg . La duración total del potencial de acción, es de 300 milisegundos; mientras que el potencial de reposo es de -84 mV .

A continuación analizaremos la gráfica de las variables asociadas a la de las compuertas: m , h , j , d , f y $x1$. Lo hacemos en el siguiente orden: comenzamos con la variable de activación (m), inactivación (h) y reactivación (j) del sodio, figuras 4.4(a) y 4.4(b). La gráfica de la función asociada a la compuerta m , es igual a la de los modelos de Noble y McAllister *et al*, ya que, al igual que en ellos, la variable está a cargo, principalmente, de la subida del potencial de acción, excepto que el intervalo de tiempo que le toma salir y regresar al valor 0, es de 300 mseg .

La gráfica de h y la de j son casi idénticas, pero poco antes de los 300 mseg , h aumenta rápidamente a 1; mientras que j tarda poco más de 50 mseg en llegar a ese valor. Esto significa que al terminar el potencial de acción, la inactivación ocurre rápidamente y a la reactivación le toma un tiempo en llevarse a cabo, tal como lo explican Beeler y Reuter. Véase [5].

La gráfica de activación de la corriente secundaria, d , es parecida a la del modelo MNT, pero el periodo donde d alcanza sus valores máximos, es

justo cuando ocurre la meseta del potencial, mostrando así su aportación en estas etapas y no tanto en la caída o repolarización parcial. Véanse las figuras 4.4(b) y 4.2. Con respecto a la variable de inactivación, f , podemos ver que en el intervalo de 50 a 250 $mseg$ aproximadamente, que coincide con la etapa donde d es cercano a 1. La gráfica de f desciende de 1 a 0.5, lo que significa que no todas las compuertas que dejan pasar a I_S están abiertas. La corriente secundaria está prácticamente desactivada de 0 a 50 $mseg$ y de 250 $mseg$ en adelante, es decir, al comienzo del potencial de acción y cuando éste toma el valor correspondiente se encuentra en reposo.

Si observamos ahora las figuras 4.4(c) y 4.2, nos percatamos de que así como las gráficas de m y h , la curva para x_1 es equivalente a su correspondiente del modelo de McAllister *et al.*, sus puntos máximos se encuentran entre 200 y 300 $mseg$; al final de la meseta y al comienzo de la etapa de repolarización total del potencial de acción.

A partir del análisis de la gráfica de las variables d , f y x_1 , podemos concluir lo siguiente:

1. La caída reducida del potencial de acción en este modelo, es el resultado de la activación continua de I_S y del flujo constante de I_{x_1} hacia el exterior de la célula. En el modelo MNT, esta etapa depende de la entrada ininterrumpida de una corriente hacia el interior, I_{S_i} y de la corriente pasajera repolarizadora I_{qr} , lo cual corresponde, de forma adecuada, a la descripción real en las fibras de Purkinje que tienen una caída pronunciada.
2. La duración de la etapa de la meseta, está determinado por el balance de las corrientes de potasio y la corriente I_S . La inactivación de I_S y la activación de I_{x_1} son indispensables para el final de la meseta.

La gráfica de la activación de la corriente de calcio se ve en la figura 4.4(d), nos muestra como, en el intervalo entre 40 y 200 $mseg$, donde la corriente de calcio alcanza sus valores más grandes, corresponden a la etapa de la meseta del potencial de acción. Recordemos la importancia de la entrada de los iones de calcio a la célula miocárdica durante la meseta para llevar a cabo, de forma adecuada, el proceso de acoplamiento excitación-contracción, descrito en el Capítulo 1.

Cuando extendemos el intervalo de tiempo a 5 seg , nos damos cuenta que no aparecen más potenciales, esto es correcto ya que, en este modelo estamos examinando una célula que no tiene la propiedad de automaticidad como las células pertenecientes a las fibras de Purkinje. Véase la figura 4.5. Entonces, para que ocurran más potenciales, le aplicamos una corriente externa, I_{ext}

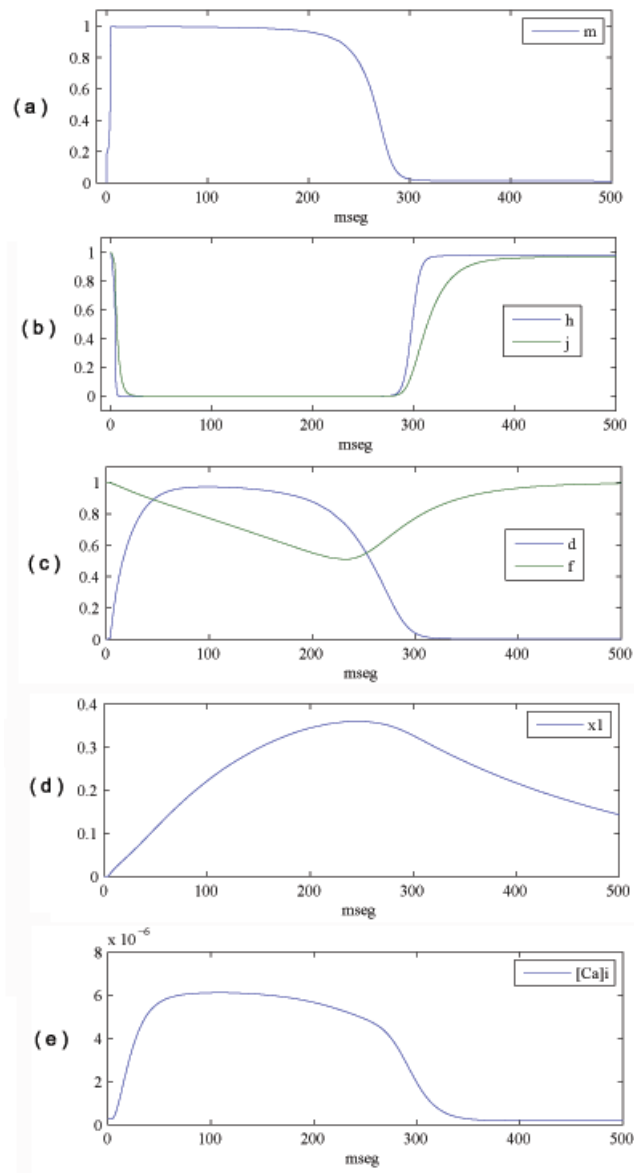


Figura 4.4: Gráfica de las variables que describen a las compuertas: (a) m , (b) h y j , (c) d y f , (d) $x1$, (e) $[Ca]_i$. Condiciones iniciales: $V(0) = -60 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x1(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 3 \times 10^{-7} \text{ mM}$.

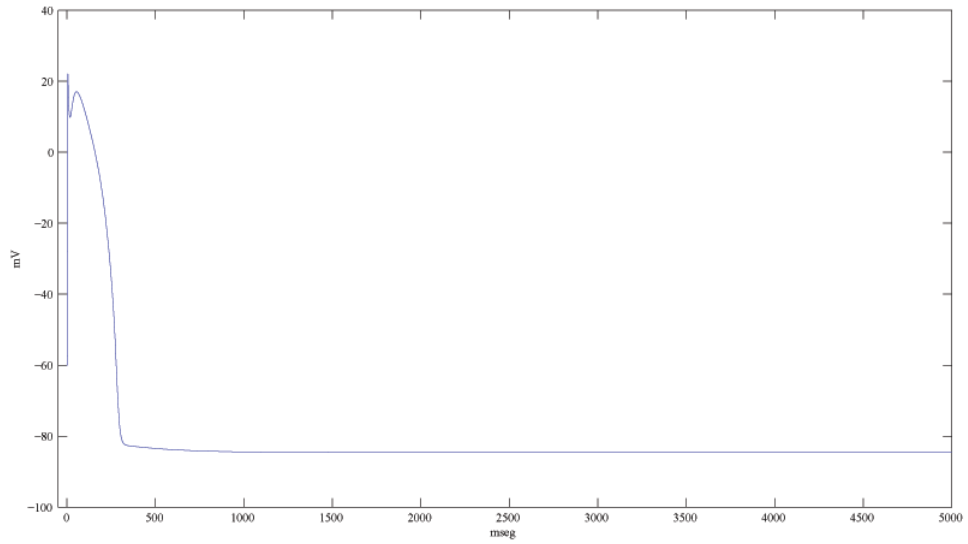


Figura 4.5: Gráfica de un potencial de acción, en un rango de 0 a 5 *seg*, con las condiciones iniciales: $V(0) = -80$ mV, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x_1(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 3 \times 10^{-7}$ mM.

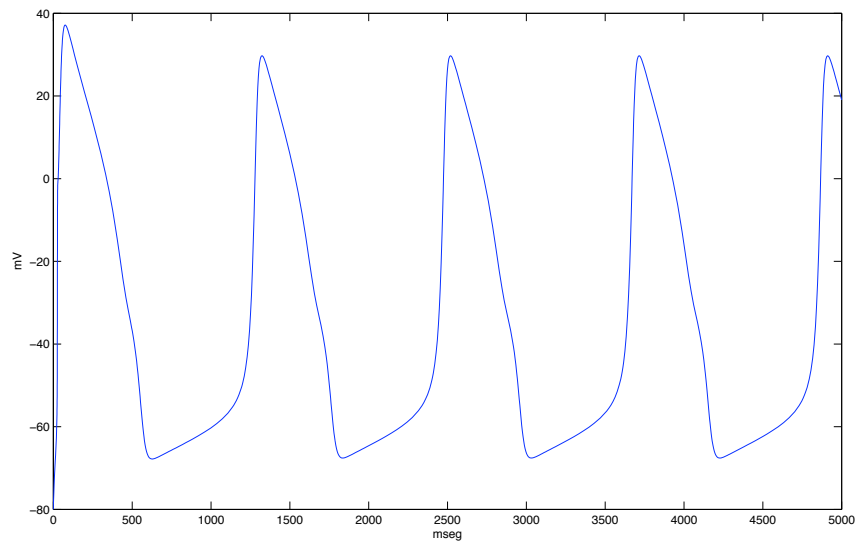


Figura 4.6: Una sucesión de potenciales oscilatorios usando la aplicación de una corriente externa de $2.3 \mu A/cm^2$, en el periodo de 0 a 5 segundos.

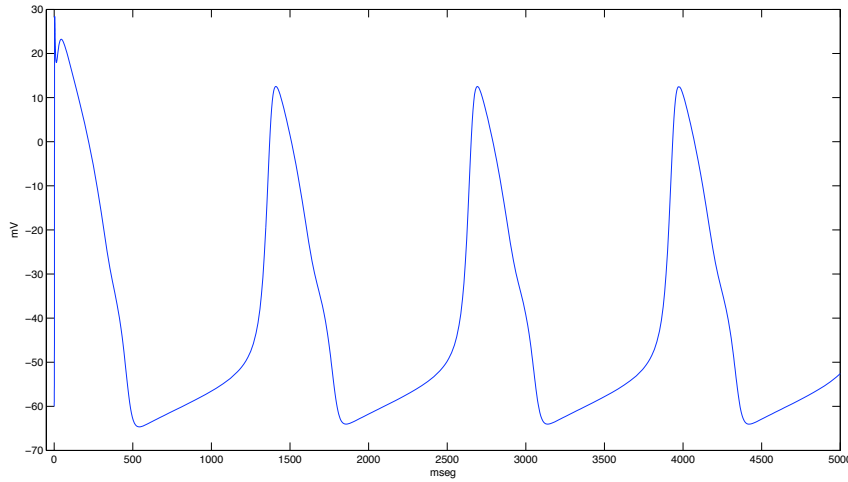


Figura 4.7: Una sucesión de potenciales oscilatorios obtenidos multiplicando a g_{NaC} por 8, en el intervalo de 0 a 5 *seg*.

$= 2.3 \mu A/cm^2$, a la célula del miocardio, por lo que la ecuación (4.1) se transforma en la siguiente:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C}(I_{total} - I_{ext}),$$

$$I_{total} = \Sigma I_i,$$

con $i = Na, S, x1, K1$.

El resultado se puede observar en la figura 4.6, donde se muestra una sucesión de potenciales oscilatorios que no tienen las propiedades del potencial de acción de la figura 4.2. La gráfica que aquí aparece se obtiene de resolver numéricamente las mismas ecuaciones con las condiciones iniciales ya mencionadas, excepto que $V(0) = -80 mV$. Esta idea se sigue de una serie de experimentos realizados en preparaciones del miocardio que publicó Katzung en 1975, poco antes de que Beeler y Reuter publicaran su artículo. La corriente de $2.3 \mu A/cm^2$ representa una despolarización moderada, más adelante veremos la curva formada por una corriente mayor. Asimismo, este mismo patrón se deduce sin aplicar ninguna corriente externa y conservando las condiciones iniciales que teníamos, multiplicando a $g_{NaC} = 0.003$, por ocho y eliminando a $g_{Na} = 4$, de la ecuación (4.2), como lo sugieren los investigadores a partir de sus datos experimentales. Esto debido a que en sus resultados, el comportamiento oscilatorio del potencial no depende de la conductancia del sodio g_{Na} , pero no se puede eliminar la corriente de sodio

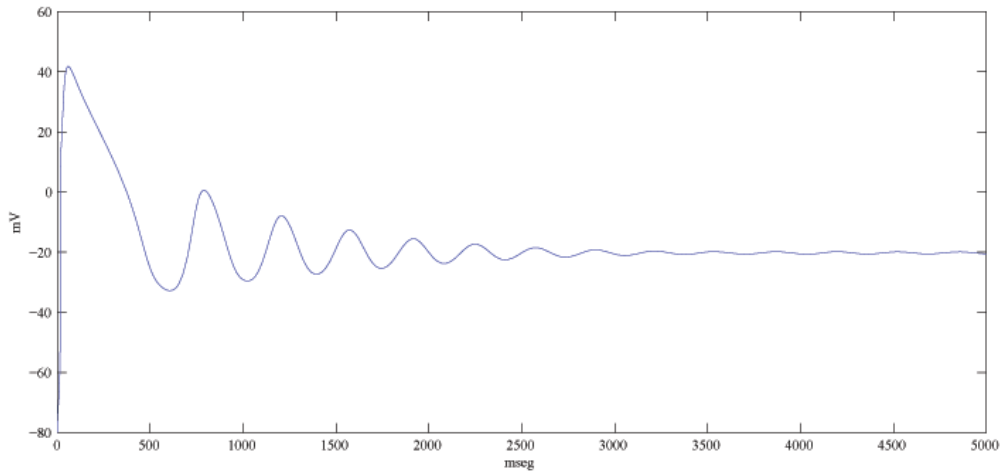


Figura 4.8: Una sucesión de potenciales oscilatorios usando la aplicación de una corriente externa de $2.8 \mu A/cm^2$, en el periodo de 0 a 5 segundos y con las condiciones iniciales: $V(0) = -80 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x_1(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 3 \times 10^{-7} \text{ mM}$. En este caso, la curva pierde su figura original, oscilando por poco más de 3 segundos y tendiendo asintóticamente a -20 mV , cuando el tiempo aumenta.

del modelo, por lo que se multiplica a g_{NaC} por un factor que permita la representación original del potencial de acción. Véase la figura 4.7.

En la figura 4.8 se exhibe la curva originada a partir de la aplicación de otra corriente, $I_{ext} = 2.8 \mu A/cm^2$ y las ecuaciones (4.1) a (4.12). Dada esa corriente externa, los primeros 500 *mseg* se origina una curva parecida a la de la figura 4.6. Sin embargo, después se amortigua oscilando alrededor del valor estable de -20 mV . Esto concuerda con los datos experimentales reportados en esa época.

Beeler y Reuter establecieron que el origen de estas oscilaciones es la influencia de la corriente I_S en la meseta y la repolarización total aunque por supuesto, existe contribución de la corriente I_{x_1} . La actividad marcapasos, inducida en este caso, es importante para la generación de focos ectópicos que se relacionan con las arritmias cardiacas lo cual está en concordancia con lo visto en la Sección 1.6.2. Según estos autores, la dinámica producida por una corriente aplicada e I_S en este modelo, son relevantes para la formación de arritmias de reentrada.

Si quisiéramos obtener una serie de potenciales que cumplan con las cualidades del potencial de acción presentado en este modelo, aplicamos la corriente $I_{ext} = 2.3 \mu A/cm^2$ y modificamos el valor de g_{Na} a $160 \mu A/cm^2$. Esto debido a que, como vimos anteriormente, la corriente sodio es la responsable

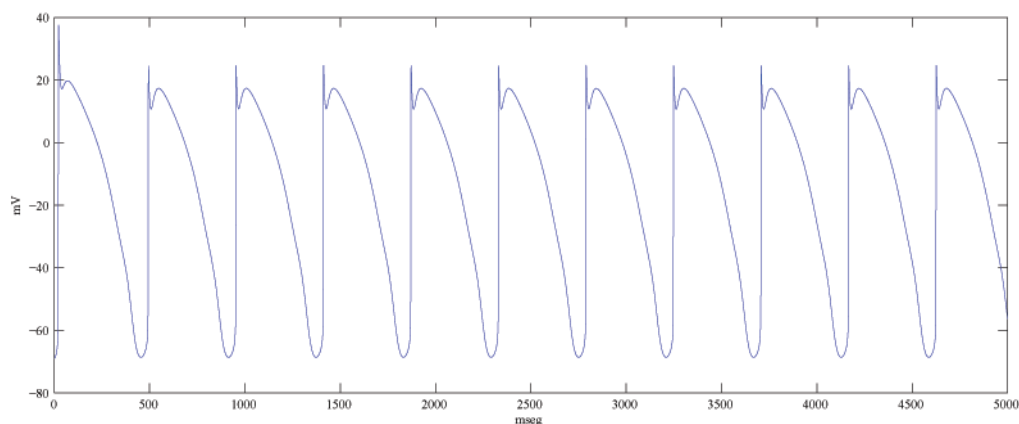


Figura 4.9: Potenciales oscilatorios que tienen las mismas características que el potencial de acción definido en este modelo. Para su reproducción, utilizamos $g_{Na} = 160$ y las condiciones iniciales: $V(0) = -69 \text{ mV}$, $m(0) = 0.09$, $h(0) = 0.23$, $j(0) = 0.16$, $d(0) = 0$, $f(0) = 0.91$, $x_1(0) = 0.18$, $[Ca]_i(0) = 4 \times 10^{-7} \text{ mM}$.

del ascenso del potencial de acción y por tanto al compensarse con las corrientes de potasio, también contribuye en la caída y meseta del potencial, lo cual da lugar a la forma original del potencial. Véanse las figuras 4.2 y 4.9. No obstante que la duración de los potenciales de acción es mayor y que el primer potencial es diferente, por lo que se intentaron hacer varios cambios numéricos a g_s , g_{x_1} e I_{K1} para que la gráfica de estos potenciales coincidiera con la presentada por Beeler y Reuter. En estos intentos nos percatamos de que, al realizar pequeñas modificaciones a un solo parámetro, la forma de los potenciales se modifica completamente, lo cual es razonable dado el acoplamiento entre las ecuaciones.

La duración del potencial de acción depende esencialmente de dos corrientes: I_S e I_{x_1} , como ejemplo observemos la figura 4.10, donde $V_s = 40 \text{ mV}$, g_s y g_{x_1} toman los valores 0.198 y 0.88, respectivamente. El potencial tiene una duración de casi 400 *mseg* y conserva las demás características. Las correcciones de las conductancias y del potencial de Nernst⁴ de la corriente secundaria, fueron sugeridas en el texto [5].

4.2.4. Comentarios

La relevancia del trabajo de Beeler y Reuter, fue tratar de simular el potencial de acción en una célula ventricular, teniendo sólo antecedentes experimentales en las células ventriculares especializadas como las de Purkin-

⁴Un resumen sobre la ecuación de Nernst se presenta en el Apéndice A.

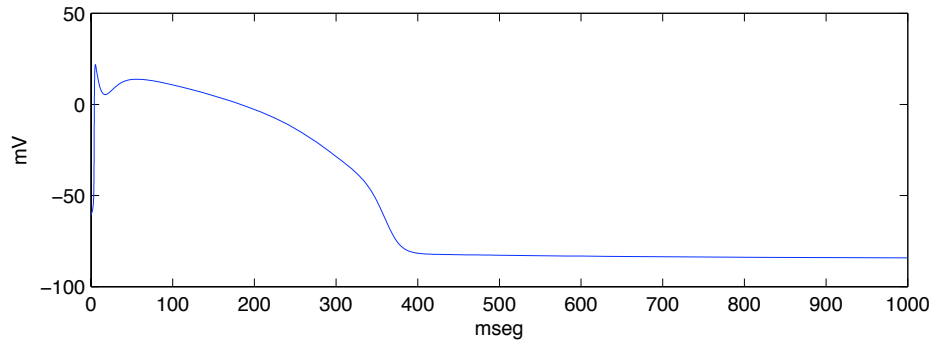


Figura 4.10: Potencial de acción obtenido con $V_s = 40 \text{ mV}$, $g_s = 0.198$, $g_{x1} = 0.88$ y las condiciones iniciales: $V(0) = -60 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x1(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 3 \times 10^{-7} \text{ mM}$.

je. Por supuesto, este modelo con sus respectivas adaptaciones —como los anteriores— sigue de cerca la formulación matemática del modelo H-H.

Un acierto de estos investigadores, fue la incorporación de una ecuación para la descripción del flujo del calcio intracelular en la etapa de meseta, que aunque cuantitativamente no corresponde del todo a lo que ocurre, en realidad éste fue un primer intento y, por ello, valioso.

Los autores dejaron abierta la pregunta: ¿Cómo y bajo qué condiciones, la acumulación y disminución de iones de sodio y potasio en los medios intra y extracelular, influyen en el potencial de acción?

Aunque el potencial de acción obtenido para las células ventriculares obtenido por Beeler y Reuter es muy parecido al conocido actualmente, encontramos ciertas inconsistencias en sus resultados al comparar los cambios en el potencial de este modelo con el de las células ventriculares presentado en la sección 1.6.1 y el del modelo LRd. El máximo valor del potencial es menor y presenta una caída muy pronunciada y una cuenca antes de iniciar la etapa de la meseta, su duración es 100 mseg mayor que el presentado por el modelo LRd.

No obstante sus ventajas, el modelo de Beeler y Reuter presenta algunas inconsistencias entre las que destacan las siguientes:

- La duración del potencial de acción es demasiado grande, para lo cual algunos investigadores sugirieron acelerar la corriente calcio para corregir esto (véase [5]),
- De acuerdo al artículo [54], la incorporación de la compuerta j no era necesaria para describir adecuadamente la cinética de la corriente I_{Na} ,

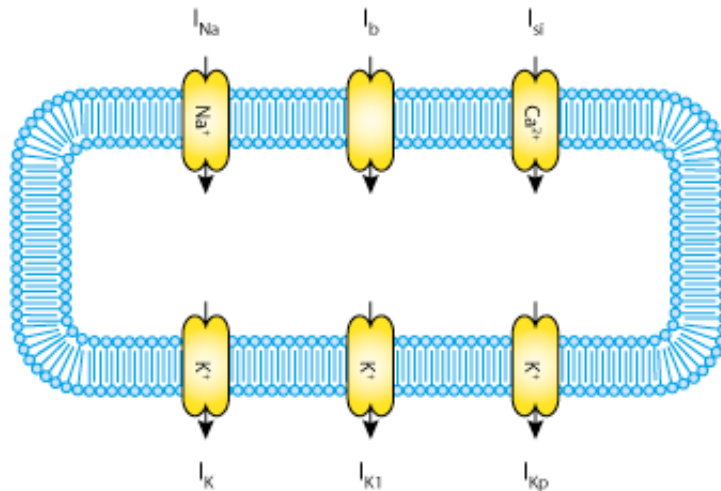


Figura 4.11: Esquema de las corrientes iónicas en el modelo LR I. Diagrama tomado de: <http://models.cellml.org/exposure/2d2ce7737b42a4f72d6bf8b67f6eb5a2> (Octubre 2011).

es decir, si no se hubiera usado esta variable, no se hubieran afectado ni la dinámica de la corriente sodio, ni la forma del potencial.

Con este comentario concluimos la presentación del modelo de Beeler y Reuter. Enseguida vamos a revisar la primera fase del modelo más importante que ha estudiado el potencial de acción en las células ventriculares del cerdo de Guinea, nos referimos al modelo Luo-Rudy I.

4.3. Modelo de Luo-Rudy I (LR-I)

En 1991, Ching-hsing Luo y Yoram Rudy, basados en el modelo B-R, publicaron lo que posteriormente se llamó la versión uno, de un modelo iónico para el potencial de acción en las células ventriculares del cerdo de Guinea a cuya presentación está dedicada esta sección. La redacción de ésta se basó en la referencia [42].

Usando las nuevas técnicas de medición descubiertas en la década de los ochenta del siglo pasado, con las que se controlaron los medios intra y extracelular, estos autores procedieron como sigue:

- Reformularon los coeficientes de las tasas de cierre y apertura (α'_s y β'_s) para todas las corriente iónicas,
- Preservaron la variable de inactivación lenta, j , usada en el modelo B-R, para la corriente de sodio, I_{Na} ,

- Dejaron la misma formulación de Beeler y Reuter para la corriente lenta compuesta de iones calcio, I_{S_i} ,
- Reescribieron un término de la ecuación de la corriente de potasio I_K , dependiente del tiempo para incorporar la posibilidad de cambiar la concentración extracelular del potasio $[K]_o$,
- Adaptaron la corriente rectificadora, I_{K_1} , del modelo B-R, de tal forma que su conductancia dependa de la concentración exterior del potasio $[K]_o$,
- Agregaron otra corriente de potasio I_{K_p} , no dependiente del tiempo que actúa en la etapa de la meseta. Véase la figura 4.11,
- Incorporaron la corriente I_b , la cual se mueve hacia el interior de la célula y pertenece al conjunto de corrientes *background* y contribuye a la meseta. Esta corriente no depende de la concentración exterior del potasio.

En total, la fase uno del modelo LR-I considera seis diferentes corrientes ilustradas en la figura 4.11. A continuación presentamos las ecuaciones correspondientes a este modelo.

4.3.1. Ecuaciones del modelo LR-I

La velocidad de cambio del potencial de membrana está dada por la ecuación básica usada en la deducción del modelo H-H, es decir:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C}(I_i + I_{ext}), \quad (4.13)$$

donde $V = V_{int} - V_{ext}$, $C = 1 \text{ mF/cm}^2$ es la capacitancia de la membrana, I_{ext} es una corriente externa e I_i es la suma de las seis corrientes iónicas. Aquí el subíndice i toma sucesivamente el papel de: Na , S_i , K , K_1 , K_p y b .

Las corrientes iónicas están determinadas por compuertas iónicas, cuyas variables se obtienen como solución de un sistema acoplado de seis ecuaciones diferenciales ordinarias, cuya forma es:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(1 - y) - \beta_y y, \quad (4.14)$$

donde y puede tomar sucesivamente el papel de las variables: m , h , j , d , f , x . En esta representación, m , h y j denotan las compuertas de activación e

inactivación de la corriente I_{Na} , d y f las correspondientes de la corriente I_{S_i} y x la de activación de I_K . Las variables correspondientes a las compuertas, están con sus respectivas corrientes iónicas.

$$I_{Na} = 23m^3hj(V - 54.4), \quad (4.15)$$

para toda V ,

$$\begin{cases} \alpha_m = \frac{0.32(V + 47.13)}{1 - e^{-0.1(V + 47.13)}}, \\ \beta_m = 0.08e^{-(V/11)}, \end{cases} \quad (4.16)$$

para $V < -40mV$,

$$\begin{cases} \alpha_h = 0.135e^{-(80 + V)/6.8}, \\ \beta_h = 3.56e^{0.079V} + 3.1 \times 10^5 e^{0.35V}, \end{cases} \quad (4.17)$$

$$\begin{cases} \alpha_j = \frac{(-1.2714 \times 10^5 e^{0.2444V} - 3.474 \times 10^{-5} e^{-0.04391V})}{V + 37.78} \\ \quad \frac{0.311(V + 79.23)}{1 + e^{0.311(V + 79.23)}}, \\ \beta_j = 0.1212 \frac{e^{-0.01052V}}{1 + e^{-0.1378(V + 40.14)}}, \end{cases} \quad (4.18)$$

para $V \geq -40mV$,

$$\begin{cases} \alpha_h = 0, \\ \beta_h = \frac{1}{0.13(1 + e^{-\frac{V + 10.66}{-11.1}})}, \end{cases} \quad (4.19)$$

$$\begin{cases} \alpha_j = 0, \\ \beta_j = \frac{0.3e^{-2.3535 \times 10^7 V}}{1 + e^{-0.1(V + 32)}}, \end{cases} \quad (4.20)$$

$$I_{S_i} = 0.09df(V - 7.7 + 13.0287(\ln [Ca]_i)), \quad (4.21)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_d = \frac{0.095e^{-0.01(V-5)}}{1+e^{-0.072(V-5)}}, \\ \beta_d = \frac{0.07e^{-0.017(V+44)}}{1+e^{0.05(V+44)}}, \end{array} \right. \quad (4.22)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_f = \frac{0.012e^{-0.008(V+28)}}{1+e^{0.15(V+28)}}, \\ \beta_f = \frac{0.0065e^{-0.02(V+30)}}{1+e^{-0.2(V+30)}}, \end{array} \right. \quad (4.23)$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = (-0.0001)I_{Si} + 0.07(0.0001 - [Ca]_i). \quad (4.24)$$

$$I_K = (0.282\sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}})xx_i(V+77), \quad (4.25)$$

donde, $x_i = 1$ si $V \leq -100mV$

$$y \ x_i = \frac{2.837(e^{0.04(V+77)} - 1)}{(V+77)e^{0.04(V+35)}} \text{ si } V > -100mV$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_X = \frac{5 \times 10^{-4}e^{0.083(V+50)}}{1+e^{0.057(V+50)}}, \\ \beta_X = \frac{1.3 \times 10^{-3}e^{-0.06(V+20)}}{1+e^{-0.04(V+20)}}, \end{array} \right. \quad (4.26)$$

$$\begin{aligned} I_{K_1} &= (0.6047\sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}mS/cm^2)K_{1\infty}(V - V_{K_1}), \\ K_{1\infty} &= \frac{\alpha_{K_1}}{\alpha_{K_1} + \beta_{K_1}}, \\ V_{K_1} &= (RT/F)\ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right), \end{aligned} \quad (4.27)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{K_1} = \frac{1.02}{1+e^{0.2385(V - V_{K_1} - 59.215)}}, \\ \beta_{K_1} = \frac{0.49124e^{0.08032(V + 5.476 - V_{K_1})} + e^{0.06175(V - V_{K_1} - 594.31)}}{1+e^{-0.5143(V - V_{K_1} + 4.753)}}. \end{array} \right. \quad (4.28)$$

$$I_{K_p} = 0.0183K_p(V - V_{K_1}),$$

$$K_p = \frac{1}{1 + e^{(7.488 - V)/5.98}}. \quad (4.29)$$

$$I_b = 0.03921(V - 59.87) \quad (4.30)$$

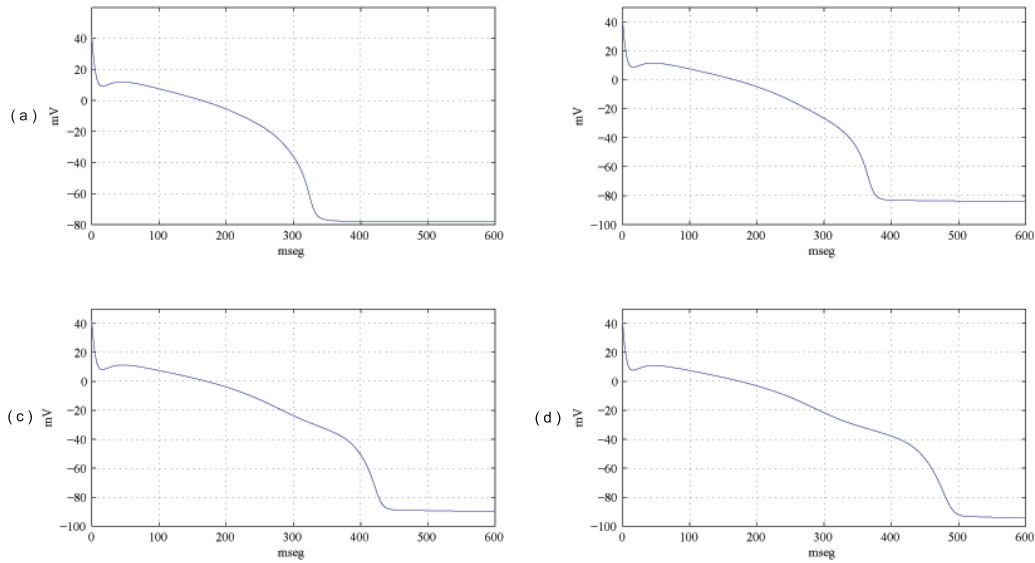


Figura 4.12: Potenciales de acción del modelo de LR-I (ecuaciones (4.13) a (4.30)) con las condiciones iniciales: $V(0) = 42 \text{ mV}$, $m(0) = 0.5$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $j(0) = 1$, $x(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 0.0002 \text{ mM}$; correspondientes a diferentes concentraciones de potasio al exterior de la célula: (a) $[K]_o = 7 \text{ mM}$, (b) $[K]_o = 5.4 \text{ mM}$, (c) $[K]_o = 4 \text{ mM}$, (d) $[K]_o = 3 \text{ mM}$.

A continuación presentamos el resultado de nuestras simulaciones numéricas.

4.3.2. Simulaciones numéricas del modelo LR-I

Como lo hicimos en el modelo de Beeler-Reuter, aquí también obtendremos y analizaremos las gráficas del potencial de acción y las correspondientes de las compuertas cuya aproximación numérica se obtendrá resolviendo numéricamente un problema de condiciones iniciales asociado a las ecuaciones (4.13) a (4.30), usando la rutina ode15s de Matlab.

Luo y Rudy propusieron variaciones en las formulaciones de: α_h , β_h , α_j , β_j ; las ecuaciones (4.17) y (4.18) junto con las condiciones iniciales $V(0) =$

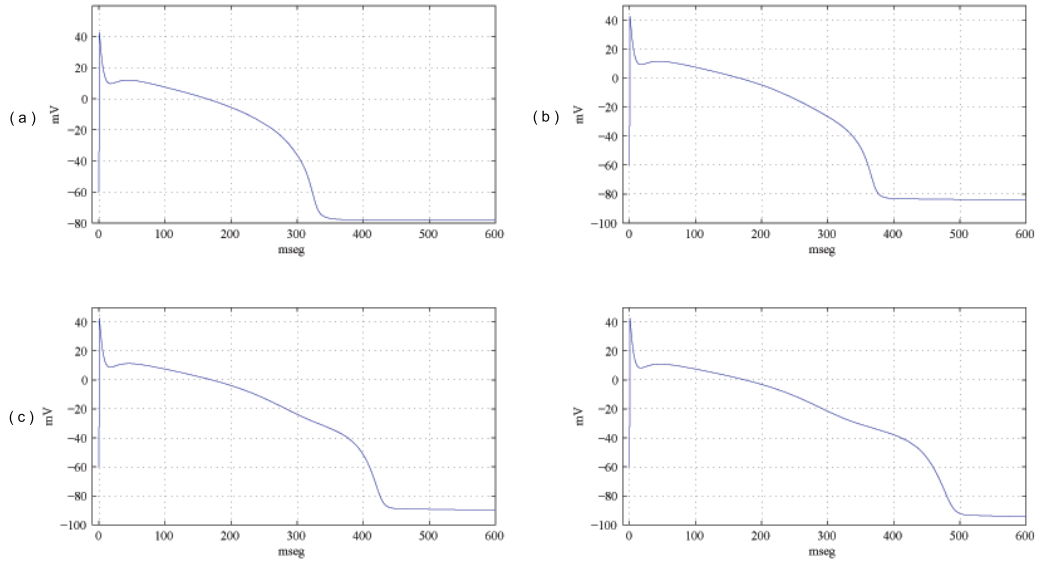


Figura 4.13: Potenciales de acción obtenidos con el modelo de LR-I correspondientes a las ecuaciones (4.13) a (4.30) y las condiciones iniciales: $V(0) = -60 \text{ mV}$, $m(0) = 0.5$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $j(0) = 1$, $x(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 0.0002 \text{ mM}$; correspondientes a diferentes concentraciones de potasio al exterior de la célula: (a) $[K]_o = 7 \text{ mM}$, (b) $[K]_o = 5.4 \text{ mM}$, (c) $[K]_o = 4 \text{ mM}$, (d) $[K]_o = 3 \text{ mM}$.

42 mV , $m(0) = 0.5$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 0.0002 \text{ mM}$ nos dan la colección de los potenciales que se ven en la figura 4.12, cada uno de los cuales corresponde a diferente concentración de potasio en el exterior de la célula; mientras que el correspondiente a las ecuaciones (4.19) y (4.20) aunadas a las condiciones iniciales $V(0) = -60 \text{ mV}$, $m(0) = 0.5$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $j(0) = 1$, $x(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 0.0002 \text{ mM}$ se muestran en la figura 4.13.

Las simulaciones numéricas que realizamos, producen un potencial de acción con un ascenso muy rápido, llegando hasta 42 mV , como se ilustra en las figuras 4.12(b), 4.13(b) y 4.14. Luego de 15 mseg de que el potencial alcanza su punto máximo, decrece hasta 10 mV , donde comienza la etapa de meseta y, 300 mseg después, el potencial se recupera totalmente, para llegar a su valor de reposo, es decir, a -82 mV aproximadamente. En la meseta, el potencial toma su valor máximo: 12 mV . Para el valor estándar de la concentración del potasio en el exterior de la célula, 5.4 mM , la duración del potencial es de 380 mV .

Como podemos observar en las figuras 4.12, 4.13 y 4.14, los efectos de la variación de la concentración extracelular del potasio, $[K]_o$, se refleja, tanto

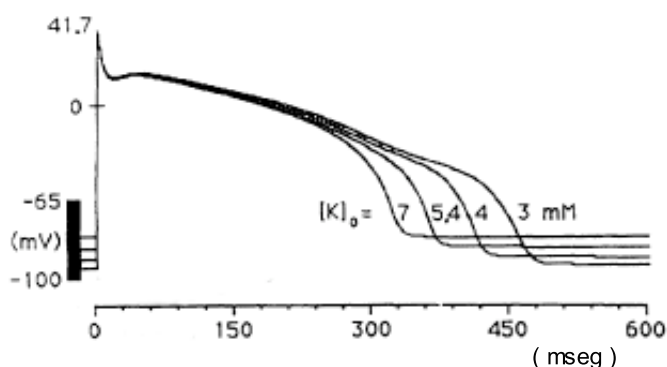


Figura 4.14: Potencial de acción reportado por Luo y Rudy en [42], para diferentes concentraciones de potasio en el exterior de la célula.

en la duración del potencial de acción (DPA), como en el potencial en reposo (V_{rep}), afectando muy poco a la etapa de la meseta. Cuando la concentración del potasio aumenta, el potencial en reposo se vuelve menos negativo y la duración del potencial disminuye. Como ejemplo, podemos ver las figuras 4.12(a) y 4.13(a) donde $[K]_o = 7 \text{ mM}$, $V_{rep} = -78.2 \text{ mV}$ y $DPA = 322.6 \text{ mseg}$; mientras que para $[K]_o = 3 \text{ mM}$, $V_{rep} = -95.5 \text{ mV}$ y $DPA = 485 \text{ mseg}$, figuras 4.12(d) y 4.13(d), el potencial en reposo es más negativo y su duración aumenta.

La gráfica de las variables que caracterizan a las compuertas m , h , j , d , f y x , de la figura 4.15, son cualitativamente similares a las presentadas por Beeler y Reuter. De igual manera, las que se observan en las figuras 4.16(a), 4.16(c) y 4.16(d). La única gráfica que cambia, es la que representa a las variables de inactivación y reactivación del sodio, h y j , que se puede ver en la figura 4.16(b). Las gráficas de h y j empiezan igual que las del modelo de B-R, tomando el valor de 1, pero al terminar el potencial de acción, ya no regresan de nuevo a 1, se mantienen constantes e igual a cero, como si las compuertas del sodio no se cerraran. Esto ocurre debido a que las funciones α_s que aparecen en las ecuaciones (4.19) y (4.20), son idénticamente igual a cero.

Por otro lado, la gráfica del cambio en la concentración interior del calcio $[Ca]_i$ (figura 4.16(e)), también difiere de la correspondiente al primer modelo de este capítulo. La concentración interior del calcio, no se mantiene cercana a su valor máximo por mucho tiempo, sólo por unos 100 mseg al inicio de la meseta y después desciende lentamente hasta un valor para un tiempo menor a 300 mseg , desde donde decrece un poco más rápido. Esto es coherente si observamos la gráfica del potencial de acción la cual, justo en $t=300 \text{ mseg}$, comienza a decrecer precipitadamente.

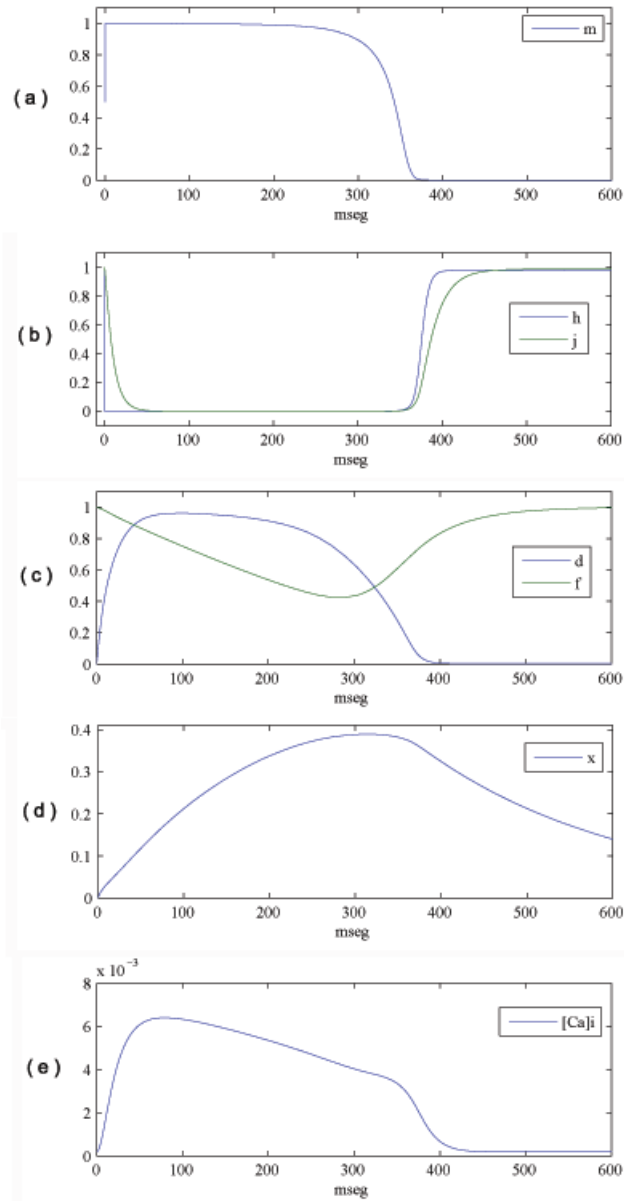


Figura 4.15: Gráfica de las variables que describen a compuertas del modelo de LR-I, con las condiciones iniciales: $V(0) = 42 \text{ mV}$, $m(0) = 0.5$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 0.0002 \text{ mM}$. (a) Variable m , (b) Variables: h en azul y j en verde, (c) Variables: d en azul y f en verde, (d) Variable x y (e) $[Ca]_i$

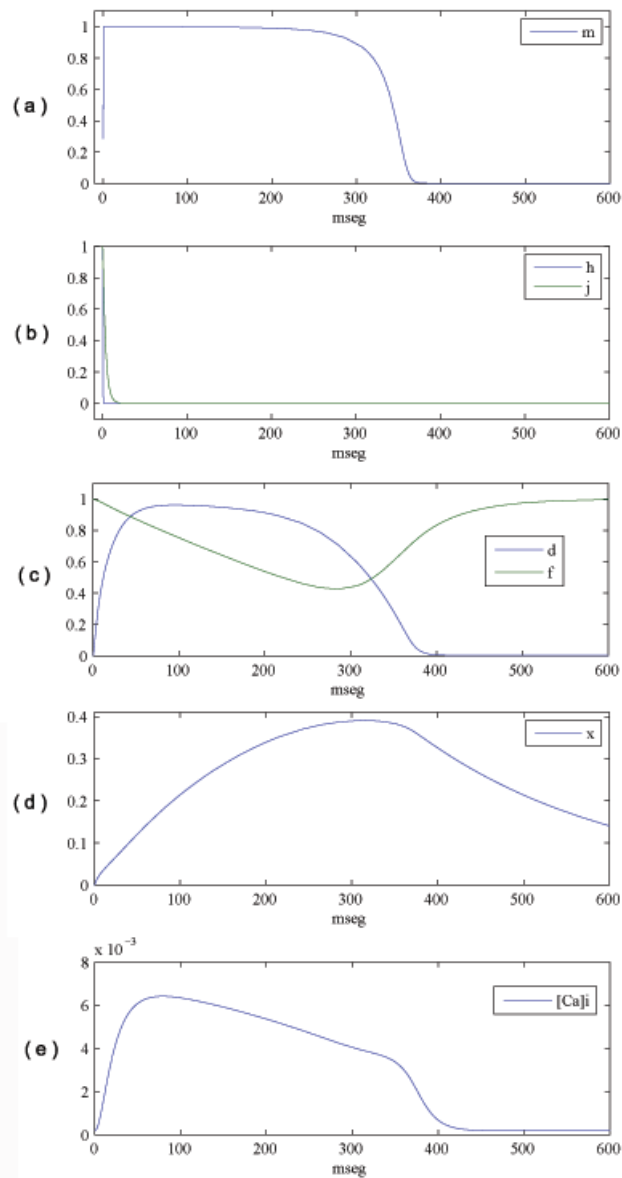


Figura 4.16: Gráfica de las compuertas del modelo de LR-I, con las condiciones iniciales: $V(0) = -60 \text{ mV}$, $m(0) = 0.5$, $h(0) = 1$, $j(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $x(0) = 0$, $[Ca]_i(0) = 0.0002 \text{ mM}$. (a) Variable m , (b) Variables: h en azul y j en verde, (c) Variables: d en azul y f en verde, (d) Variable x y (e) $[Ca]_i$

Según las observaciones experimentales, Luo y Rudy destacan que en concentraciones normales de potasio ($[K]_o=5.4$), se presentan patrones de Wenckebach⁵, que se refieren al decrecimiento del número de potenciales de acción y del número de estímulos; el ritmo se incrementa, así como los latidos alternantes de la duración del potencial de acción. Cuando existen concentraciones bajas de potasio en el exterior de la célula, se señalan periodicidades no monótonas de Wenckebach y respuestas no periódicas a estímulos periódicos. Estas propiedades intrínsecas de las células cardiacas conocidas, son como *arritmogénesis*.

4.3.3. Comentarios comparativos

Con respecto al potencial de acción, existen diferencias importantes cuando se le compara con el potencial obtenido en el modelo B-R:

- El valor máximo que alcanza el potencial del modelo de LR-I es mayor debido a que la conductancia del sodio es de $23 \mu A/cm^2$ y la conductancia del mismo ion en el modelo B-R es de sólo $4 \mu A/cm^2$,
- La forma cóncava característica del modelo de Beeler y Reuter no aparece en este caso. El potencial de acción cae hasta el valor de $10 mV$ pocos milisegundos después de alcanzar su punto más alto, así como ocurre en el modelo B-R, pero este potencial se recupera tan solo $2 mV$, antes de comenzar la etapa de meseta,
- Si nos fijamos en la gráfica del potencial correspondiente a $[K]_o = 5.4 mM$, la duración del potencial de acción es $80 msec$ mayor que en el modelo de Beeler-Reuter,

Las mediciones que realizaron Beeler y Reuter, usando la técnica de fijación de voltaje, tuvieron limitaciones impuestas por la complejidad morfológica de las preparaciones multicelulares. La ventaja que presenta este modelo, es que Luo y Rudy reformularon las corrientes despolarizadores y repolarizadores más importantes, basadas en datos experimentales extraídos de una célula y un canal aislados, usando también la técnica de fijación de voltaje, superando con esto los problemas del modelo B-R.

Otro inconveniente que tuvieron los investigadores del primer modelo de las células ventriculares, fue que, hasta ese momento, no se conocían las

⁵El fenómeno de Wenckebach es una arritmia que consiste en un bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo grado, tipo I, el cual se caracteriza por un alargamiento progresivo de los intervalos P-R hasta que falla la conducción. Recordemos del Capítulo I que el intervalo P-R mide el tiempo de conducción AV desde la despolarización auricular, hasta el principio de despolarización ventricular.

concentraciones de los distintos iones involucrados en todo el espacio extracelular, por lo que las mediciones de éstas y su influencia en las conductancias iónicas, no eran realistas.

Al comparar el potencial de acción de este modelo, con uno de los publicados más recientemente, Faber *et al* (2000), vemos que el de este modelo tiene una duración mayor, de 100 *mseg*, que le faltan 10 *mV* para alcanzar el punto máximo del de Faber y que el declive de la etapa de repolarización rápida del modelo LR-I, es más pronunciado. Esto se puede equiparar observando las figuras 4.12 y 4.20.

A continuación revisemos la segunda etapa del modelo presentado en esta sección, la cual también se debe a Luo y Rudy en 1994, además de algunos otros modelos que se dedujeron de éstos y de otros planteamientos que los investigadores propusieron.

4.4. Modelo de Luo y Rudy II (LRd)

En 1994, basados principalmente en el modelo de DiFrancesco y Noble, Ching-Hsing Luo y Yoram Rudy incorporaron al modelo LR-I de 1991, otros procesos iónicos encontrados en las células cardiacas: bombas iónicas (I_{NaK} e I_{pCa}) e intercambiadores (I_{NaCa}), los cuales contribuyeron a cambios dinámicos en las concentraciones iónicas y en los flujos iónicos durante el potencial de acción de una célula ventricular del cerdo de Guinea. El siguiente texto sigue de cerca las referencias [19], [43], [44], [52], [67], [74] y [80].

Además, implementaron algunas otras variantes dentro de la célula ventricular para estudiar el comportamiento de la concentración intracelular del calcio, $[Ca]_i$. Éstas son:

1. La división de la célula en: mioplasma, retículo sarcoplasmático de descarga (JSR) y de absorción (NSR),
2. Los reguladores de calcio en el mioplasma (troponina⁶ y calmodulina⁷),
3. El regulador en el JSR (calsequestrina⁸),

⁶La troponina es una proteína que forma parte de los mecanismos de regulación de la contracción del músculo cardíaco. Se divide en: C (fijadora de calcio), I (inhibidora de la interacción actina-miosina) y T (fijadora de tropomiosina).

⁷La calmodulina es una proteína que regula la actividad de los iones calcio. Cuando la concentración de iones calcio al interior de la célula, $[Ca]_i$, aumenta en respuesta a algunos estímulos, se unen a ella los iones calcio y cambian su conformación.

⁸La calsequestrina es un lugar de reservas para el calcio que se encuentra en el retículo sarcoplasmático.

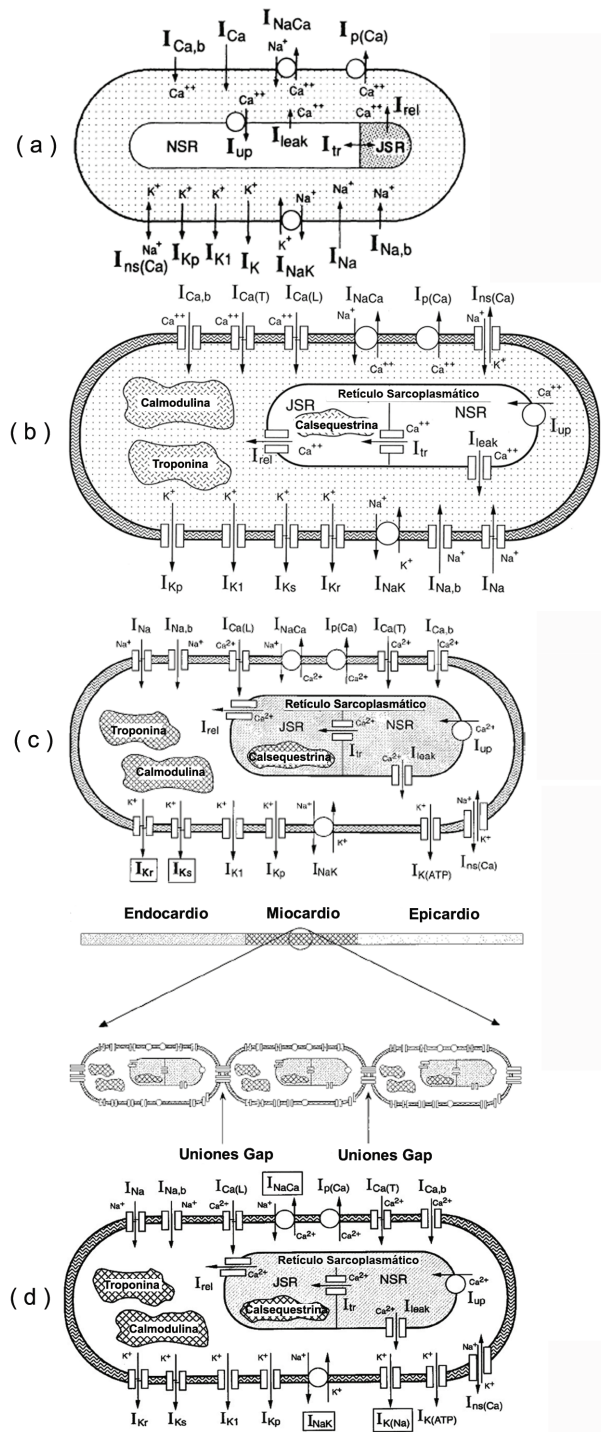


Figura 4.17: Diagrama que presentan las corrientes iónicas de: (a) Modelo de Luo-Rudy II (1994) [43], (b) Modelo de Zeng (1995) [80], (c) Modelo de Shaw (1999) [74], (d) Modelo de Faber (2000) [19]. Diagrama tomado de: <http://models.cellml.org/exposure/4e3c9d09ee9f7a01c840dce8a213c5de> (Octubre 2011).

4. El proceso en el que los iones calcio entran a la célula e inducen la descarga de los iones calcio que se encuentran en el NSR, conocido como CICR.

La base iónica de este modelo, nombrado LRd94, tiene un total de once corrientes que fluyen a través de la membrana celular (I_{Ca} , I_{Na} , I_K , I_{K1} , I_{Kp} , I_{NaCa} , I_{NaK} , I_{pCa} , I_{nsCa} , I_{Nab} e I_{Cab}) y cuatro corrientes que se mueven por y dentro el retículo sarcoplasmático (RS) y que colaboran con la dinámica de la $[Ca]_i$ (I_{rel} , I_{up} , I_{tr} e I_{leak}). Véanse la figura 4.17(a) y el Cuadro 4.1. Cinco de las 11 corrientes que se mueven por el sarcolema ya se habían mencionado en el modelo LR-I, pero fueron cambiadas a fin de que se adaptaran a los nuevos resultados experimentales. A continuación enlistamos estos cambios:

- I_{Ca} . Reemplaza a la corriente I_{S_i} , que se mueve por los canales L.
- I_{Na} . Cambio en la conductancia, de 23 mS/cm^2 a $16 \text{ mS}/\mu\text{F}$.
- I_K . Se eleva al cuadrado la variable de la compuerta de activación x .
- I_{K1} . Dada $[K]_o = 5.4 \text{ mM/L}$, se incrementa g_{K1max} de 0.6047 mS/cm^2 a $0.75 \text{ mS}/\mu\text{F}$.
- I_{Nab} e I_{Cab} . Sustituyen a la corriente *background* de LR-I, I_b .

Después de la publicación del modelo LRd94, en artículos posteriores se fueron incorporando correcciones y nuevas corrientes iónicas. De aquéllos, los más sobresalientes, fueron: Zeng (1995), Shaw (1999) y Faber (2000). Sin embargo, como se puede observar en el diagrama 4.18, existen muchos otros que utilizaron la base iónica del modelo de Luo y Rudy. Para presentar un modelo que simule correctamente el potencial de acción en una célula ventricular del cerdo de Guinea (LRd), será necesario explicar los cambios que se fueron haciendo en los trabajos subsecuentes y, al final, describiremos las ecuaciones correspondientes. Todas estas modificaciones se encuentran resumidas en el Cuadro 4.1.

En 1995, Zeng *et al.* [80] presentaron un modelo, conocido como LRd95, con trece corrientes iónicas transmembranales y las mismas cuatro corrientes iónicas hacia el interior de la célula. Véanse la figura 4.17(b) y el Cuadro 4.1. Su objetivo más importante fue estudiar el comportamiento de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} , su influencia no sólo en la etapa de repolarización del potencial de acción, sino también en su duración. Los cambios más significativos con respecto al LRd94, son los siguientes:

- I_K . Se reemplaza por dos corrientes: I_{Kr} e I_{Ks} .

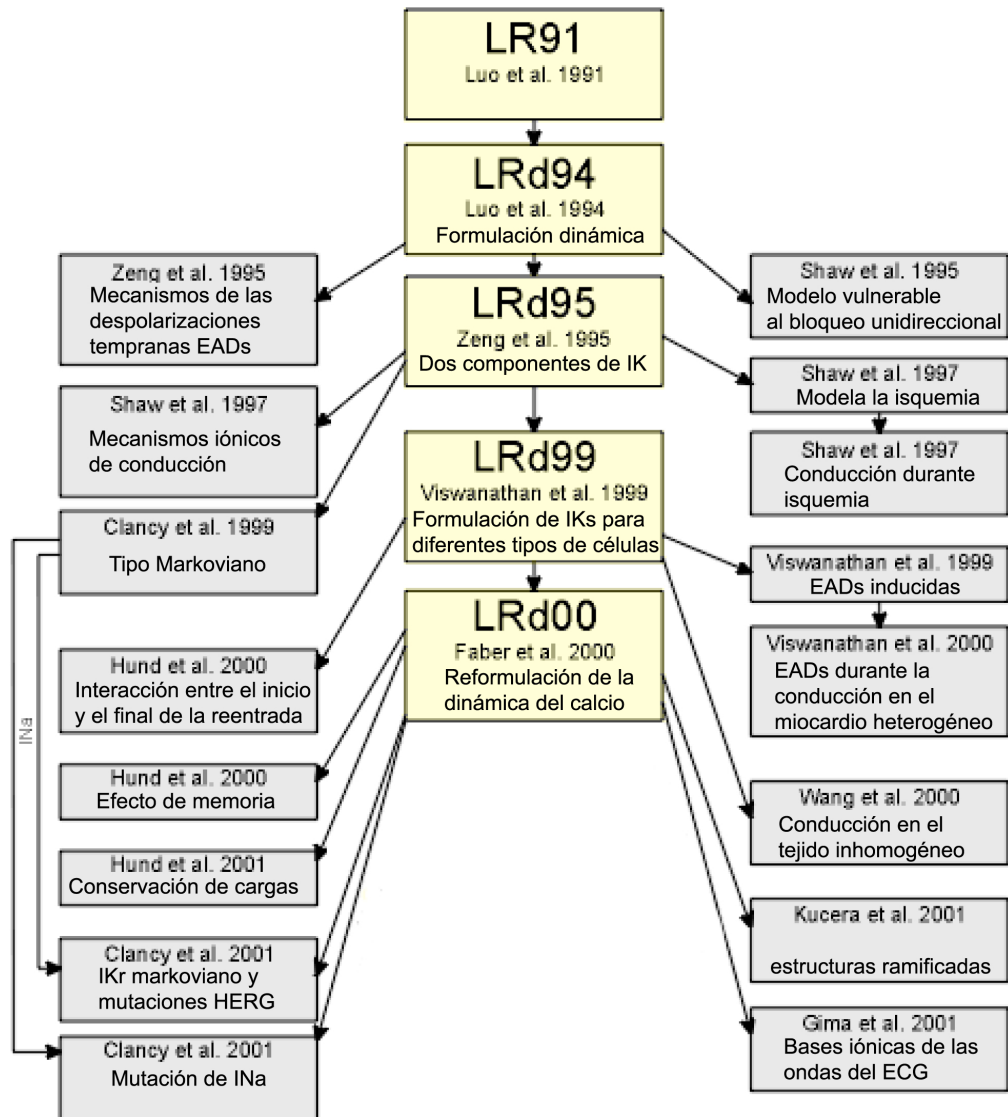


Figura 4.18: En este diagrama se muestran varios de los modelos que se hicieron con base en los modelos de Luo Rudy I y II. Tomado de: <http://rudylab.wustl.edu/research/cell/methodology/cellmodels/LRd/history.htm> (Octubre 2011).

LR-I	LRd94	LRd95	LRd99	LRd00
Corrientes membrana celular				
I_{S_i}	$I_{Ca(L)}$	$I_{Ca(L)}$ $I_{Ca(T)}$	$I_{Ca(L)}$ $I_{Ca(T)}$	$I_{Ca(L)}$ $I_{Ca(T)}$
I_{Na}	$g_{Na} = 16$	I_{Na}	I_{Na}	I_{Na}
I_K	$(x^2 \text{ no } x)$	I_{Kr} I_{Ks}	I_{Kr} $(x_{s1}, x_{s2} \neq)$	I_{Kr} I_{Ks}
I_{K_1}	$g_{K_{1max}} = 0.75$	I_{K_1}	I_{K_1}	I_{K_1}
I_{Kp}	I_{Kp}	$g_{K_{pmax}} =$ 0.00552	I_{Kp}	I_{Kp}
I_b	I_{Nab} I_{Cab}	I_{Nab} I_{Cab}	I_{Nab} I_{Cab}	I_{Nab} I_{Cab}
Bombas e intercambiador				
	I_{NaK} I_{NaCa} I_{pCa}	I_{NaK} I_{NaCa} I_{pCa}	I_{NaK} I_{NaCa} I_{pCa}	$I_{NaK_{max}} =$ 2.25 nueva ecuación I_{pCa}
Condiciones anormales				
	I_{nsCa} $I_{rel_{esp}}$	I_{nsCa} $I_{rel_{esp}}$	I_{nsCa} $I_{rel_{esp}}$ $I_{K(ATP)}$	I_{nsCa} $I_{rel_{esp}}$ $I_{K(ATP)}$ $I_{K(Na)}$
Corrientes del RS				
	I_{rel} I_{up} I_{tr} I_{leak}	I_{rel} I_{up} I_{tr} I_{leak}	término cúbico I_{up} I_{tr} I_{leak}	nueva ecuación $I_{up_{max}} =$ 0.00875 I_{tr} I_{leak}
Otras novedades				
	Método iterativo de Steffensen para el cálculo de los cambios en la $[Ca]_i$	Método analítico para el cálculo de los cambios en la $[Ca]_i$	Formulación de ecs para: el epicardio, el miocardio y el endocardio	Se reformula el proceso CICR

Cuadro 4.1: Comparación de las corrientes iónicas de los modelos LR-I, LRd94, LRd95, LRd99 y LRd00.

- I_{Kp} . La conductancia máxima de esta corriente decrece de 0.0183 a 0.00552 $mS/\mu F$.
- I_{CaL} . La ecuación de la compuerta fCa es del tipo Michaelis-Menten.
- I_{CaT} . Se incorpora una nueva corriente de calcio que se mueve por los canales tipo T.
- Se introdujo un método analítico para calcular la regulación del calcio, reemplazando el método iterativo de Steffensen⁹ que utiliza el modelo LRd94, ecuaciones (4.68) y (4.69).

El siguiente modelo fue propuesto por Shaw *et al* [74] en 1999 y se le denomina LRd99, consta de catorce corrientes iónicas que fluyen por el sarcolema y las cuatro corrientes iónicas que se mueven por el RS. Observar la figura 4.17(c) y el Cuadro 4.1. Este estudio examina los efectos de las heterogeneidades de las corrientes I_{Kr} e I_{Ks} sobre la duración del potencial. Estas heterogeneidades existen en diferentes regiones del ventrículo: epicardio, miocardio, endocardio, las cuales se describieron en el primer capítulo. Comparado con el modelo anterior, en éste se hicieron las siguientes modificaciones:

- La formulación de las ecuaciones se hace para los tres diferentes tipos de célula ventricular: epicardiales, miocárdiales y endocárdiales.
- I_{Ks} . La incorporación de una segunda compuerta, x_{s2} . La primera, x_{s1} , es la misma que x_s . Se reformula su dependencia del calcio. En una célula epicardial, $g_{Ksmax} = 0.433$; mientras que para las células miocárdiales y endocárdiales es de 0.125 y 0.289, respectivamente.
- I_{rel} . Se reformula su conductancia considerando un término cúbico.
- $I_{K(ATP)}$ Se agrega esta corriente para modelar condiciones patológicas. Más adelante explicaremos detalladamente de qué se trata.

Existen cambios que no fueron publicados en su momento, pero que después retoman otros modelos, estos son:

- I_{NaK} . I_{NaKmax} es de 2.25 $\mu A/\mu F$ y el exponente de Hill cambia de 1.5 a 2.

⁹Fue Johan Frederik Steffensen, el matemático, estadístico y actuuario danés el creador del método de Steffensen, usado para encontrar las raíces de una función. Si el lector está interesado en saber más de este método, se recomiendan las referencias [17] y [37].

- I_{Nab} . Incremento en g_{Nabmax} de de 0.00141 a 0.004 $mS/\mu F$.

Finalmente, el último modelo –conocido como LRd00– fue reportado por Faber *et al*[19] en el año 2000. Éste incluye: quince corrientes iónicas que se mueven por la membrana celular ventricular y cuatro corrientes que cruzan el retículo sarcoplasmático. Ver figura 4.17(d) y cuadro 4.1. Gregory Faber y Yoram Rudy publicaron en este artículo los efectos que produce el incremento en la concentración intracelular de sodio en el potencial de acción, en su duración y en la dinámica de los iones calcio. Su propuesta usa como base el modelo LRd94, pero modificando algunos parámetros para que el comportamiento de sus ecuaciones se apegara a sus resultados experimentales.

- I_{NaCa} . Se propone una nueva ecuación para esta corriente.
- I_{NaK} . Se incrementa I_{NaKmax} de 2 a 2.25 $\mu A/\mu F$.
- I_{up} . I_{upmax} se aumenta de 0.005 a 0.00875 $mmol/L$ por milisegundo.
- I_{rel} . Se re-escriben las ecuaciones de esta corriente.
- Se reformula el proceso CICR mencionado anteriormente.
- Para modelar la conducta de la célula bajo condiciones de sobrecarga de sodio ($[Na]_i > 10 mmol/L$), se incorpora la corriente de potasio activada por sodio, $I_{K(Na)}$.

Todos los investigadores que dedujeron los modelos anteriores, hacen notar que la corriente pasajera, I_{to} , vista en los modelos de las células de las fibras de Purkinje, es importante para el desarrollo del potencial de acción de las células ventriculares de otras especies, pero en las células del cerdo de Guinea, no es necesario incluirla.

De esta forma, el modelo LRd consta de quince corrientes iónicas que se mueven por la membrana celular, cuatro corrientes que fluyen a través del RS y al interior de éste y diecisiete ecuaciones diferenciales que a continuación presentamos.

4.4.1. Ecuaciones del modelo LRd

Comenzaremos con la primera ecuación la cual corresponde al cambio instantáneo del potencial, de acuerdo a la formulación de H-H:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} \left(I_{Ca(L)} + I_{Ca(T)} + I_{Na} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{K1} + I_{Kp} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{Nab} + I_{Cab} + I_{nsCa} + I_{KATP} + I_{KNa} \right), \quad (4.31)$$

donde $V = V_{int} - V_{ext}$ y $C = 1 \mu F$.

Para definir los potenciales de equilibrio de los distintos iones y algunos otros términos, se utilizarán las siguientes constantes: $R = 8314 J/kmol * K$, $F = 96485 C/mol$, $T = 310 K$, $Na_o = 140 mM$, $Ca_o = 1.8 mM$.

Corriente de calcio que se mueve por los canales tipo L

$$\begin{aligned} I_{Ca(L)} &= I_{Ca} + I_{CaK} + I_{CaNa}, \\ I_{Ca} &= df f_{Ca} I_{Camax}, \\ I_K &= df f_{Ca} I_{Kmax}, \\ I_{Na} &= df f_{Ca} I_{Namax}, \\ f_{Ca} &= \frac{1}{1 + ([Ca]_i / K_{mCa})}, \end{aligned} \quad (4.32)$$

$$I_{Camax} = P_{Ca} (z_{Ca})^2 \left(\frac{VF^2}{RT} \right) \frac{\gamma_{Ca_i} [Ca]_i e^{z_{Ca}(VF/RT)} - \gamma_{Ca_o} [Ca]_o}{e^{z_{Ca}(VF/RT)} - 1},$$

$$I_{Kmax} = P_K (z_K)^2 \left(\frac{VF^2}{RT} \right) \frac{\gamma_{K_i} [K]_i e^{z_K(VF/RT)} - \gamma_{K_o} [K]_o}{e^{z_K(VF/RT)} - 1},$$

$$I_{Namax} = P_{Na} (z_{Na})^2 \left(\frac{VF^2}{RT} \right) \frac{\gamma_{Na_i} [Na]_i e^{z_{Na}(VF/RT)} - \gamma_{Na_o} [Na]_o}{e^{z_{Na}(VF/RT)} - 1},$$

donde, $P_{Ca} = 5.4 \times 10^{-4} cm/s$, $P_K = 1.93 \times 10^{-7} cm/s$, $P_{Na} = 6.75 \times 10^{-7} cm/s$, $z_{Ca} = 2$, $z_K = z_{Na} = 1$, $\gamma_{Ca_i} = 1$, $\gamma_{Ca_o} = 0.341$, $\gamma_{K_i} = \gamma_{K_o} = 0.75$, $\gamma_{Na_i} = \gamma_{Na_o} = 0.75$ y $K_{mCa} = 0.6 \mu mol/L$.

$$\begin{aligned} d_\infty &= \frac{1}{1 + e^{-(V+10)/6.24}}, \\ t_d &= \frac{d_\infty \left(1 - e^{-(V+10)/6.24} \right)}{0.035(V+10)}, \\ \alpha_d &= \frac{d_\infty}{\tau_d}, \beta_d = \frac{(1-d_\infty)}{\tau_d}, \\ \frac{dd}{dt} &= \alpha_d(1-d) - \beta_d d, \end{aligned} \quad (4.33)$$

$$\begin{aligned}
f_\infty &= \frac{1}{1 + e^{(V + 35.06)/8.6}} + \frac{0.6}{1 + e^{(50 - V)/20}}, \\
t_f &= \frac{1}{0.0197e^{(-0.0337(V + 10))^2} + 0.02}, \\
\alpha_f &= \frac{f_\infty}{\tau_f}, \beta_f = \frac{(1 - f_\infty)}{\tau_f}, \\
\frac{df}{dt} &= \alpha_f(1 - f) - \beta_f f.
\end{aligned} \tag{4.34}$$

Corriente de calcio que se mueve por los canales tipo T

$$\begin{aligned}
I_{Ca(T)} &= g_{Ca(T)max} b^2 g(V - VCa), \\
VCa &= \left(\frac{RT}{2F}\right) \ln\left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}\right),
\end{aligned} \tag{4.35}$$

donde, $g_{Ca(T)max} = 0.05$.

$$\begin{aligned}
b_\infty &= \frac{1}{1 + e^{-(V + 14)/10.8}}, \\
\tau_b &= 3.7 + \frac{6.1}{1 + e^{(V + 25)/4.5}}, \\
\frac{db}{dt} &= \frac{b_\infty - b}{\tau_b}.
\end{aligned} \tag{4.36}$$

$$\begin{aligned}
g_\infty &= \frac{1}{1 + e^{(V + 60)/5.6}}, \\
\frac{dg}{dt} &= \frac{g_\infty - g}{\tau_g}.
\end{aligned} \tag{4.37}$$

Para $V \leq 0$ mV:

$$\tau_g = -0.875V + 12,$$

Para $V > 0$ mV:

$$\tau_g = 12.$$

Corriente de sodio

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na_{max}} m^3 h j (V - V_{Na}), \\ V_{Na} &= \left(\frac{RT}{F} \right) \ln \left(\frac{[Na]_o}{[Na]_i} \right), \end{aligned} \quad (4.38)$$

donde $g_{Na_{max}} = 16 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

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

$$\begin{cases} \alpha_h = 0, \\ \beta_h = \frac{1}{0.13 \left(1 + e^{\frac{V + 10.66}{-11.1}} \right)}, \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h, \end{cases} \quad (4.39)$$

$$\begin{cases} \alpha_j = 0, \\ \beta_j = \frac{0.3e^{-2.535 \times 10^{-7}V}}{1 + e^{-0.1(V + 32)}}, \\ \frac{dj}{dt} = \alpha_j (1 - j) - \beta_j j. \end{cases} \quad (4.40)$$

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

$$\begin{cases} \alpha_h = 0.135e^{\left(\frac{80 + V}{-6.8} \right)}, \\ \beta_h = 3.56e^{0.079V} + 3.1 \times 10^5 e^{0.35V}, \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h, \end{cases} \quad (4.41)$$

$$\begin{cases} \alpha_j = \left(-1.2714 \times 10^5 e^{0.2444V} - 3.474 \times 10^{-5} e^{-0.04391V} \right) \times \\ \left(\frac{V + 37.78}{1 + e^{0.311(V + 79.23)}} \right), \\ \beta_j = \frac{0.1212e^{-0.01052V}}{1 + e^{-0.1378(V + 40.14)}}, \\ \frac{dj}{dt} = \alpha_j (1 - j) - \beta_j j. \end{cases} \quad (4.42)$$

Para toda V :

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_m = \frac{0.32(V + 47.13)}{1 - e^{-0.1(V + 47.13)}}, \\ \beta_m = 0.08e^{-\left(\frac{V}{11}\right)}, \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m. \end{array} \right. \quad (4.43)$$

Corriente rápida de potasio, dependiente del tiempo

$$\begin{aligned} I_{Kr} &= g_{krmax} x_r R (V - V_{Kr}), \\ g_{krmax} &= 0.02614 \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}, \\ R &= \frac{1}{1 + e^{(V + 9)/22.4}}, \\ V_{Kr} &= \left(\frac{RT}{F}\right) \ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right), \end{aligned} \quad (4.44)$$

$$\begin{aligned} x_{r\infty} &= \frac{1}{1 + e^{-(V + 21.5)/7.5}}, \\ \tau x_r &= \frac{1}{\left(\frac{0.00138(V + 14.2)}{1 - e^{-0.123(V + 14.2)}}\right) + \left(\frac{0.00061(V + 38.9)}{e^{0.145(V + 38.9)} - 1}\right)}, \\ \frac{dx_r}{dt} &= \frac{x_{r\infty} - x_r}{\tau x_r}. \end{aligned} \quad (4.45)$$

Corriente lenta de potasio, dependiente del tiempo

$$\begin{aligned} I_{Ks} &= g_{Ksmax} x_{s1} x_{s2} (V - V_{Ks}), \\ g_{Ksmax} &= 0.433 \left(1 + \frac{0.6}{1 + (3.8V - 5/Cai)^{1.4}}\right), \\ V_{Ks} &= \left(\frac{RT}{F}\right) \ln\left(\frac{[K]_o + P_{NaK} [Na]_o}{[K]_i + P_{NaK} [Na]_i}\right), \end{aligned} \quad (4.46)$$

donde, $P_{NaK} = 0.01833$.

$$\begin{aligned}
x_{s\infty} &= \frac{1}{\left(1 + e^{-\frac{(V-1.5)}{16.7}}\right)}, \\
\frac{dx_{s1}}{dt} &= \frac{x_{s\infty} - x_{s1}}{\tau_{x_{s1}}}, \\
\frac{dx_{s2}}{dt} &= \frac{x_{s\infty} - x_{s2}}{\tau_{x_{s2}}},
\end{aligned} \tag{4.47}$$

$$\tau_{x_{s1}} = \frac{1}{7.19 \times 10^{-5} \left(\frac{V-30}{1 - e^{-\frac{0.148(V+30)}{1}}} \right) + 1.31 \times 10^{-4} \left(\frac{V+30}{e^{\frac{0.0687(V+30)}{1}} - 1} \right)},$$

$$\tau_{x_{s2}} = 4\tau_{x_{s1}}.$$

Corriente de potasio, independiente del tiempo

$$\begin{aligned}
I_{K_1} &= g_{K_1max} K_{1\infty} (V - VK_1), \\
K_{1\infty} &= \frac{\alpha_{K_1}}{\alpha_{K_1} + \beta_{K_1}}, \\
\alpha_{K_1} &= \frac{1.02}{1 + e^{0.2385(V - VK_1 - 59.215)}}, \\
\beta_{K_1} &= \frac{0.49124e^{0.08032(V - VK_1 + 5.476)} + e^{0.06175(V - VK_1 - 594.31)}}{1 + e^{-0.5143(V - VK_1 + 4.753)}}, \\
VK_1 &= \left(\frac{RT}{F}\right) \ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right),
\end{aligned} \tag{4.48}$$

donde $g_{K_1max} = 0.75 \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}$.

Corriente meseta, independiente del tiempo

$$\begin{aligned}
I_{Kp} &= g_{Kpmax} Kp (V - VKp), \\
Kp &= \frac{1}{1 + e^{(7.488 - V)/5.98}}, \\
VKp &= VK_1,
\end{aligned} \tag{4.49}$$

donde $g_{Kpmax} = 0.0183 \text{ mS}/\mu F$.

Corriente *background* de calcio

$$\begin{aligned} I_{Cab} &= g_{Cabmax}(V - VCaN), \\ VCaN &= \left(\frac{RT}{2F}\right) \ln\left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}\right), \end{aligned} \quad (4.50)$$

donde $g_{Cabmax} = 0.003016 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

Corriente *background* de sodio

$$\begin{aligned} I_{Nab} &= g_{Nabmax}(V - VNaN), \\ VNaN &= VNa, \end{aligned} \quad (4.51)$$

donde $g_{bNamax} = 0.00141 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

Corrientes que se utilizan en casos patológicos

$$\begin{aligned} I_{nsCa} &= I_{nsK} + I_{nsNa}, \\ I_{nsK} &= I_{nsKmax} \frac{1}{1 + (K_{mnsCa}/[Ca]_i)^3}, \\ I_{nsNa} &= I_{nsNamax} \frac{1}{1 + (K_{mnsCa}/[Ca]_i)^3}, \end{aligned} \quad (4.52)$$

$$I_{nsKmax} = P_{nsCa} (z_K)^2 \left(\frac{VF^2}{RT}\right) \frac{\gamma_{Ki} [K]_i e^{z_K(VF/RT)} - \gamma_{Ko} [K]_o}{e^{z_K(VF/RT)} - 1},$$

$$I_{nsNamax} = P_{nsCa} (z_{Na})^2 \left(\frac{VF^2}{RT}\right) \frac{\gamma_{Nai} [Na]_i e^{z_{Na}(VF/RT)} - \gamma_{Na0} [Na]_o}{e^{z_{Na}(VF/RT)} - 1},$$

donde, $P_{nsCa} = 1.75 \times 10^{-7} \text{ cm/s}$ y $K_{mnsCa} = 1.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$.

$$\begin{aligned}
I_{K(ATP)} &= g_{K(ATP)}(V - VK), \\
g_{K(ATP)} &= g_{K(ATP)_{max}} P_{ATP} \left(\frac{[K]_o}{K_{o(normal)}} \right)^n, \\
VK &= \left(\frac{RT}{F} \right) \ln \left(\frac{[K]_o}{[K]_i} \right), \\
P_{ATP} &= \frac{1}{1 + \left(\frac{ATP_i}{K_{05}} \right)^H}
\end{aligned} \tag{4.53}$$

donde $g_{K(ATP)_{max}} = \frac{0.000195}{\text{Área}}$, $\text{Área} = 0.005 \text{ cm}^2$, $ATP_i = 3 \text{ mM}$, $K_{05} = 0.250 \text{ } \mu\text{M}$, $H = 2$, $K_{o(normal)} = 4 \text{ mM}$, $n = 0.24$.

$$\begin{aligned}
I_{K(Na)} &= g_{K(Na)_{max}} P_{oNa} P_{ov} (V - VK), \\
P_{ov} &= 0.8 - \left(\frac{0.65}{1 + e^{(V + 125)/15}} \right), \\
P_{oNa} &= \frac{0.85}{(1 + (KD/[Na])^n)}
\end{aligned} \tag{4.54}$$

donde, $g_{K(Na)_{max}} = 0.12848 \text{ mS/cm}^2$, $KD = 66 \text{ mM}$ y $n = 2.8$.

Corriente debida al intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$

$$\begin{aligned}
I_{NaCa} &= c_1 e^{(\gamma - 1)(VF/RT)} \times \\
&\left(\frac{e^{VF/RT} [Na]_i^3 [Ca]_o - [Na]_o^3 [Ca]_i}{1 + c_2 e^{(\gamma - 1)VF/RT} (e^{VF/RT} [Na]_i^3 [Ca]_o + [Na]_o^3 [Ca]_i)} \right),
\end{aligned} \tag{4.55}$$

donde $c_1 = 0.00025$, $c_2 = 0.0001$ y $\gamma = 0.15$.

Corriente debida a la bomba $Na^+ - K^+$

$$\begin{aligned}
 I_{NaK} &= I_{NaKmax} f_{NaK} \left(\frac{1}{1 + (K_{mNai} / [Na]_i)^{1.5}} \right), \\
 f_{NaK} &= \frac{1}{1 + 0.1245e^{-0.1(VF/RT)} + 0.0365\sigma e^{(-VF/RT)}}, \\
 \sigma &= \frac{1}{7} (e^{([Na]_o/67.3)} - 1),
 \end{aligned} \tag{4.56}$$

donde $I_{NaKmax} = 2.25 \mu A/\mu F$, $K_{mNai} = 10 \text{ mmol}/L$, $K_{mKo} = 1.5 \text{ mmol}/L$.

Corriente debida a la bomba de potasio

$$I_{pCa} = I_{pCamax} \left(\frac{[Ca]_i}{K_{mpCa} + [Ca]_i} \right), \tag{4.57}$$

donde, $I_{pCamax} = 1.15 \mu A/\mu F$ y $K_{mpCa} = 0.5 \mu mol/L$.

Corriente debida a la descarga de iones calcio del JSR al mioplasma por el proceso CICR

$$\begin{aligned}
 I_{rel} &= g_{rel} Ry_{Ropen} Ry_{Rclose} ([Ca]_{JSR} - [Ca]_i), \\
 Ry_{Ropen} &= \frac{1}{1 + e^{(-t+4)/0.5}}, \\
 Ry_{Rclose} &= 1 - \frac{1}{1 + e^{(-t+4)/0.5}}
 \end{aligned} \tag{4.58}$$

$$g_{rel} = \frac{150}{1 + e^{(ICaL + ICab + IpCa + ICaT - 2INaCa + 5)/0.9}}.$$

Corriente debida a la descarga de iones calcio del JSR al mioplasma por sobrecarga de calcio

$$I_{rel_{espont\acute{a}neo}} = g_{rel} ([Ca]_{JSR} - [Ca]_i), \tag{4.59}$$

$$g_{rel} = g_{rel_{max}}(1 - e^{-t/\tau_{on}})e^{-t/\tau_{off}}$$

Si $\frac{d[Ca]_{i2}}{dt} < \frac{d[Ca]_{ith}}{dt}$ y CICR: $g_{rel_{max}} = 0$

Cualquier otro caso: $g_{rel_{max}} = 60$.

Si $([CSQN]_{buff} < CSQN_{th})$ y sobrecarga de calcio: $g_{rel_{max}} = 0$

Cualquier otro caso: $g_{rel_{max}} = 4$.

$$\begin{aligned} [Ca]_{i2} &= [Ca]_i + [CMDN]_{buff} + [TRPN]_{buff} + \frac{d[Ca]_i}{dt} + [CSQN]_{buff} + \\ &\quad [Ca]_{JSR} + [Ca]_{NSR} \\ \frac{d[Ca]_{i2}}{dt} &= [Ca]_{i2} - [Ca]_{ito} \end{aligned}$$

Corriente debida a la absorción de iones calcio por el NSR del retículo sarcoplasmático

$$I_{up} = I_{upmax} \frac{[Ca]_i}{[Ca]_i + K_{mup}}, \quad (4.60)$$

donde $I_{upmax} = 0.00875 \text{ mM/ms}$, $K_{mup} = 0.92 \text{ }\mu\text{M}$.

Corriente debida a la fuga de algunos iones calcio del SR

$$\begin{aligned} I_{leak} &= K_{leak} [Ca]_{NSR}, \\ K_{leak} &= \frac{I_{upmax}}{Ca_{NSRmax}}. \end{aligned} \quad (4.61)$$

donde $Ca_{NSRmax} = 0.15 \text{ mM}$.

Corriente debida al paso de iones calcio del NSR al JSR

$$I_{tr} = \frac{[Ca]_{NSR} - [Ca]_{JSR}}{\tau_{tr}}. \quad (4.62)$$

donde $\tau_{tr} = 180 \text{ mseg}$.

Regulador de iones calcio localizado en el JSR

$$[CSQN]_{buff} = CSQN_{max} \frac{[Ca]_{JSR}}{[Ca]_{JSR} + K_{mCSQN}}, \quad (4.63)$$

donde $CSQN_{max} = 10 \text{ mM}$, $K_{mCSQN} = 0.8 \text{ mM}$.

Reguladores de iones calcio localizados en el mioplasma

$$[TRPN]_{buff} = TRPN_{max} \frac{[Ca]_i}{[Ca]_i + K_{mTRPN}}, \quad (4.64)$$

donde $TRPN_{max} = 70 \text{ } \mu\text{M}$, $K_{mTRPN} = 0.5 \text{ } \mu\text{M}$.

$$[CMDN]_{buff} = CMDN_{max} \frac{[Ca]_i}{[Ca]_i + K_{mCMDN}}, \quad (4.65)$$

donde $CMDN_{max} = 50 \text{ } \mu\text{M}$, $K_{mCMDN} = 2.38 \text{ } \mu\text{M}$.

Las ecuaciones que definen a las concentraciones iónicas utilizan los siguientes datos: $pi = 3.141592$, $a = 0.0011$, $l = 0.01$, $V_{cell} = 1000pia^2l$, $A_{geo} = 2pia^2 + 2pial$, $A_{cap} = 2A_{geo}$, $V_{mio} = 0.68V_{cell}$, $V_{mito} = 0.26V_{cell}$, $V_{SR} = 0.06V_{cell}$, $V_{NSR} = 0.0552V_{cell}$, $V_{JSR} = 0.0048V_{cell}$, $V_{cleft} = \frac{0.12}{0.88}V_{cell}$.

Cambios en las concentraciones iónicas

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = -(I_{Na} + I_{CaNa} + I_{Nab} + I_{nsNa} + 3I_{NaCa} + 3I_{NaK}) \times \frac{A_{cap}}{V_{mio}F} \quad (4.66)$$

$$\frac{d[K]_i}{dt} = -(I_{CaK} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{K1} + I_{IKp} + I_{nsK} - 2I_{NaK} + I_{K(ATP)}) \times \frac{A_{cap}}{V_{mio}F}. \quad (4.67)$$

$$\begin{aligned}
\frac{d[Ca]_i}{dt} &= -(I_{Ca(L)} + I_{Ca(T)} + I_{pCa} + I_{Cab} - 2I_{NaCa}) \times \frac{A_{cap}}{2V_{mio}F} \\
&\quad - (I_{leak} - I_{up}) \frac{V_{NSR}}{V_{mio}} - I_{rel(CICR)} \frac{V_{JSR}}{V_{mio}} - I_{rel(OVER)} \frac{V_{JSR}}{V_{mio}}, \\
[Ca]_i &= \frac{2}{3} (\sqrt{b^2 - 3c}) \cos\left(\frac{\arccos((9bc - 2b^3 - 27d)/2(b^2 - 3c)^{3/2})}{3}\right) \\
&\quad - \frac{b}{3},
\end{aligned} \tag{4.68}$$

$$[Ca]_{total} = [TRPN]_{buff} + [CMDN]_{buff} + \frac{d[Ca]_i}{dt} + [Ca]_i.$$

$$\begin{aligned}
b &= [CMND]_{max} + [TRPN]_{max} - [Ca]_{total} + K_{mTRPN} + K_{mCMDN}, \\
c &= K_{mTRPN}K_{mCMDN} - [Ca]_{total}(K_{mTRPN} + K_{mCMDN}) + \\
&\quad [TRPN]_{max}K_{mCMDN} + [CMDN]_{max}K_{mTRPN}, \\
d &= -(K_{mTRPN}K_{mCMDN})[Ca]_{total},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d[Ca]_{JSR}}{dt} &= I_{tr} - I_{rel(CICR)} - I_{rel(JSR)}, \\
[Ca]_{JSR} &= \frac{\sqrt{b1^2 + 4c1 - b1}}{2}.
\end{aligned} \tag{4.69}$$

$$b_1 = [CSQN]_{max} - [CSQN]_{buff} - \frac{d[Ca]_{JSR}}{dt} - [Ca]_{JSR} + K_{mCSQN},$$

$$c_1 = K_{mCSQN} \left([CSQN]_{buff} + \frac{d[Ca]_{JSR}}{dt} + [Ca]_{JSR} \right),$$

$$\frac{d[Ca]_{NSR}}{dt} = I_{up} - I_{leak} - I_{tr} \left(\frac{V_{JSR}}{V_{NSR}} \right). \tag{4.70}$$

4.4.2. Descripción de las corrientes iónicas transmembranales para condiciones fisiológicas normales

Al igual que en el modelo de DiFrancesco y Noble, varias de las formulaciones para las corrientes iónicas y para otros procesos están basadas en las ecuaciones de Michaelis-Menten y de Hill, las cuales fueron comentadas brevemente en la Sección 2.5.2 y dimos las referencias [15] y [40]. Las ecuaciones de f_{Ca} , I_{pCa} , I_{up} , $CSQN_{buff}$, $TRPN_{buff}$ y $CSQN_{buff}$ son del tipo Michaelis-Menten; mientras que I_{nsK} , I_{nsNa} , P_{ATP} , P_{oNa} e I_{NaK} , son ecuaciones de Hill con distintos coeficientes.

$I_{Ca(L)}$

Los canales tipo L son permeables a los iones calcio, sodio y potasio, aunque son mucho más permeables a los primeros y por tanto su contribución es mayor. Así, la corriente total que pasa por estos canales está expresada como la suma de sus componentes, ecuación (4.32). $I_{Ca(L)}$ tiene tres compuertas: dos que dependen del voltaje, la de activación d y la de inactivación f y la compuerta f_{Ca} , que depende de la concentración de calcio que se encuentra al interior de la célula ventricular, ecuaciones (4.33) y (4.34).

Las formulaciones de $I_{Ca_{max}}$, $I_{K_{max}}$ e $I_{Na_{max}}$ son ecuaciones de Goldman-Hodgkin-Katz¹⁰ (GHK), las cuales describen el comportamiento de una corriente llevada por un ion determinado, a través de la membrana celular, como una función del potencial transmembránico y de las concentraciones de dicho ion dentro y fuera de la célula. Esta ecuación tiene como hipótesis básica que el campo eléctrico es constante por lo que el potencial electroquímico varía linealmente a través de la membrana. Para mayor información sobre esta ecuación, revisar el Apéndice A.

 $I_{Ca(T)}$

Los canales tipo T dejan pasar únicamente a los iones calcio y se activan cuando el potencial se encuentra en el rango de -50 a -30 mV . Se agrega a la base iónica para formular un modelo teórico completo del potencial ventricular del cerdo de Guinea, pero su incorporación no afecta la forma y la duración del potencial de acción. Sus compuertas de activación b y de inactivación g tienen una cinética rápida y sus ecuaciones son: (4.35), (4.36) y (4.37).

 I_{Na}

La formulación de esta corriente es exactamente la misma que en la fase 1, (4.38), excepto por un decrecimiento en $g_{Na_{max}}$, de 23 a 16 $mS/\mu F$ que se compensa con un crecimiento en su potencial de equilibrio de 54.4 a 70 mV . Las funciones de activación α_h y β_h y las de inactivación, α_j y β_j , se definen ya sea para valores del potencial mayores o iguales a -40 mV o menores a -40 mV , como se puede ver en las ecuaciones (4.39), (4.40), (4.41) y (4.42). La ecuación de la función α_m también fue modificada, (4.43).

¹⁰Véase el Apéndice A.

I_{Kr}

La ecuación de I_{Kr} incorpora tanto una compuerta de activación dependiente del tiempo xr , como una compuerta de inactivación independiente del tiempo R , ver (4.44) y (4.45), esta última para aproximar adecuadamente el proceso de inactivación rápido de este canal. La variable R introduce además la propiedad de rectificación hacia el interior de I_{Kr} . Esta corriente es selectivamente permeable a los iones potasio y su participación en el potencial de acción se da en dos etapas: meseta y repolarización. Su conductancia máxima es dependiente de $[K]_o$.

 I_{Ks}

Esta corriente muestra dos procesos de activación diferentes: rápido $xs1$ y lento $xs2$, ya que la compuerta $xs1$ tiene una constante de tiempo 4 veces mayor que $xs2$. La compuerta $xs1$ corresponde a la compuerta xs del modelo LR-I. Ecuaciones (4.46) y (4.47).

 I_{K1}

La formulación de esta corriente, (4.48), es idéntica a la de fase 1, excepto por el valor de su conductancia máxima que ahora es de $0.75 \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} \text{ mS}/\mu\text{F}$, debido a los resultados experimentales.

 I_{Kp}

La ecuación de esta corriente es igual que la de LR-I, (4.49).

 I_{Cab}

Su contribución a la $[Ca]_i$ está balanceada por la expulsión de iones calcio que realizan tanto I_{NaCa} como I_{pCa} , de tal forma que el nivel de reposo de $[Ca]_i = 0.12 \mu\text{M}/L$ se mantenga. Ver ecuación (4.50).

 I_{NaK}

Su colaboración a la $[Na]_i$ es balanceada por la salida de iones sodio debida a I_{NaK} y la entrada de éstos a la célula ventricular a causa de I_{NaCa} , de tal forma que se consiga el nivel de reposo de $[Na]_i$. Su formulación la expresa (4.51).

I_{NaCa}

El intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$ es en principio una pequeña corriente que se mueve hacia el exterior, expulsa sodio y lleva calcio hacia el interior de la célula con una estequiometría de 3 a 1. Después cambia la dirección expulsando calcio, favoreciendo una corriente significativa hacia el interior que haga lenta la repolarización y prolonge la duración del potencial de acción. Su formulación expresada en (4.55), es muy diferente a la que presentaron DiFrancesco en 1985 y Luo Rudy en 1994.

 I_{NaK}

La bomba $Na^+ - K^+$ expulsa tres iones sodio por dos iones de potasio que entran a la célula. Esta es la forma como funciona en todas la células cardiacas, en particular en las ventriculares. La ecuación (4.56) es la misma que presentaron Luo y Rudy en 1994 pero es diferente de la que presentó DiFrancesco y Noble.

 I_{pCa}

La bomba de calcio provee otro mecanismo, además del intercambiador, para el desalojo de iones calcio de la célula cuando ya no son necesarios. Es incluida en el modelo a través de la ecuación (4.57), para mantener un nivel bajo de $[Ca]_i$ cuando el potencial está en reposo.

4.4.3. Descripción de las corrientes iónicas transmembranales para condiciones patológicas

 I_{nsCa}

Luo y Rudy (véase [43]) mencionan que los canales que conducen esta corriente, se abren sólo en condiciones de sobrecarga de calcio, es decir, en la presencia de una arritmia cardiaca. Algunos otros investigadores sugieren que esa contribución, es hecha solamente por la corriente I_{NaCa} . En este modelo se considera la participación de ambas corrientes. Los canales de I_{nsCa} son igualmente permeables al sodio que al potasio y poco permeables al calcio, por lo tanto, como se puede ver en la ecuación (4.52), I_{nsCa} es la suma de I_{nsNa} e I_{nsK} . I_{nsK} muestra rectificación hacia el exterior e I_{nsNa} muestra rectificación hacia el interior. Las ecuaciones de I_{nsKmax} e $I_{nsNamax}$, están descritas usando la formulación de GHK. Para más detalles sobre esto revisar el Apéndice A.

$I_{K(ATP)}$

En 1997, Shaw y Rudy [67] presentaron un modelo donde explican cuales son los mecanismos iónicos subyacentes a los cambios electrofisiológicos que se presentan cuando ocurre una isquemia aguda miocárdial. Una de las condiciones patológicas que dan lugar a esta enfermedad es la anoxia¹¹, además de la acidosis¹² y la elevación en la $[K]_o$ las cuales, a su vez, causan: reducción de la excitabilidad de la membrana celular, acortamiento en la duración del potencial de acción y prolongación de la recuperación de excitabilidad.

Los efectos directos de la anoxia están ligados con un funcionamiento inadecuado de la respiración celular y, consecuentemente, con una disminución en la producción del ATP . En 1983, Noma reportó un canal de potasio sensible al ATP que se encuentra inactivo en tejidos ventriculares sanos y que se abre cuando decrecen los niveles de ATP . La relación funcional entre esta corriente y el voltaje, está dada por (4.53). $I_{K(ATP)}$ es una corriente que no varía con el tiempo o con el voltaje, pero sí depende tanto de $[ATP]_i$ como de $[K]_o$. Su incorporación al modelo LRd es muy importante ya que varios investigadores han explicado que durante los primeros 2 a 10 minutos de que ocurra la isquemia aguda, se pueden manifestar algunas ondas reentrantes que conduzcan a otra arritmia importante.

 $I_{K(Na)}$

Según el trabajo debido a Niu y Meech ([52]), la corriente iónica $I_{K(Na)}$, es importante para estudiar diversas patologías: la isquemia prolongada, la muerte masiva de células cuando se restauran los niveles de calcio bombeados por un periodo breve (Ca^{++} *paradox*), velocidades altas durante episodios de taquicardia y fibrilación y la toxicidad por consumo de *digitalis*¹³. Esta se presenta al usar este medicamento, el cual es recomendado generalmente a pacientes enfermos del corazón.

Sin embargo, hasta la publicación del modelo de Faber, la función de la corriente $I_{K(Na)}$ no era muy clara, puesto que contribuye muy poco a la reducción de la duración del potencial de acción aún cuando se eleva mucho la concentración interior del sodio. $I_{K(Na)}$, descrita en (4.54), es altamente permeable a los iones potasio, tiene la propiedad de rectificación hacia el

¹¹La anoxia se define como la falta de oxígeno en un tejido.

¹²La acidosis es un término clínico que indica un trastorno que conduce a la reducción del pH en la sangre.

¹³La *digital* o *dedalera* es una planta nativa de Europa cuyas hojas contienen una toxina que afecta el funcionamiento cardiaco, es recetada por los médicos para controlar algunas arritmias cardiacas.

exterior de la célula ventricular, es independiente del tiempo y dependiente, tanto del voltaje, como de $[Na]_i$.

4.4.4. Flujos transitorios de calcio en el interior de la célula

Proceso CICR

El proceso de descarga está representado como si ocurriera en un único sitio, ignorando la distribución espacial del JSR y la propagación resultante de la $[Ca]_i$. Véase la ecuación (4.58).

Calcio descargado por el JSR en condiciones de sobrecarga de calcio, $I_{rel\text{espontáneo}}$

Es común que ocurran contracciones espontáneas en las células cardiacas cuando los tejidos están dañados. Un proceso alternativo de descarga de iones calcio ocurre dentro del mismo JSR en condiciones de sobrecarga de calcio. Existen modelos que muestran que el compartimiento JSR descarga todos sus iones calcio almacenados una vez que el nivel de descarga alcanza un valor umbral. Este umbral depende de la especie, la tendencia es que la rata es el animal que necesita de un valor menor para que ocurra; mientras que el conejo requiere un valor mayor. Ya que la mayor parte de los iones que se descargan del JSR son regulados por la calsequestrina (CSQN), entonces el valor umbral se define en términos del porcentaje de la concentración de CSQN en la cual se fijan los iones calcio, como se puede observar en la expresión (4.59). En las células ventriculares de las ratas, bajo condiciones normales, 68.5 % del total de $[CSQN]$ regula iones calcio, en el modelo decimos que el valor umbral para la descarga espontánea es de 70 % ($[CSQN]_{th} = 70\%$) para la rata. Para cualquier otra especie, este valor umbral es mayor al 70 %.

De acuerdo a resultados experimentales, la cantidad de calcio descargado del JSR depende de la cantidad de calcio que entra a la célula durante los primeros 10 milisegundos después del comienzo de la estimulación. En este modelo, el incremento de $[Ca]_i$, ocurre durante los primeros 2 milisegundos después de que la célula se despolariza y la ecuación diferencial que la describe es (4.59). Además se define a $\frac{d[Ca]_{ith}}{dt} = 0.18 \mu\text{mol}/L$, como el valor umbral para que el cual el compartimiento JSR descarga los iones calcio.

I_{up} , I_{tr} e I_{leak} , absorción, flujo y fuga de iones calcio por el NSR

La absorción de los iones calcio del mioplasma, por el JSR, es imperceptible debido a que tiene un volumen muy pequeño y una velocidad menor de

absorción de estos iones. Así, esto ocurre sólo por el compartimiento NSR, el cual inmediatamente después de captar los iones calcio que sobran del proceso excitación-contracción, los conduce hacia el JSR para que vuelvan a ser expulsados. La ecuación (4.62) describe este último procedimiento. Como lo dijimos al principio, la cinética de la absorción de calcio del mioplasma por el NSR puede ser descrita por una ecuación tipo Michaelis-Menten, (4.60). Con base en las conclusiones experimentales y en las simulaciones del modelo, la concentración máxima de iones calcio en el NSR es igual a 15 mmol/L ($[Ca]_{NSR}$), el coeficiente de Hill es 1 y la concentración de saturación K_{mup} es de $0.92 \text{ } \mu\text{mol/L}$. También se necesita una tasa de absorción máxima (I_{upmax}) más rápida que 0.003 mmol/L por milisegundo para recargar los iones calcio al NSR. Así, se escogió 0.005 mmol/L por milisegundo. La diferencia entre I_{up} e I_{leak} es la tasa neta de absorción de calcio al NSR. Véase la ecuación (4.61).

Calsequestrina, el regulador de calcio del JSR

La calsequestrina incrementa la cantidad de iones calcio que se van a descargar del JSR, ya que este compartimiento por si solo no puede almacenar la cantidad suficiente de calcio que dé origen a la contracción del músculo cardiaco, al ocurrir la descarga. Se usa el valor máximo de $[CSQN]=10 \text{ mmol/L}$ (ver ecuación (4.63)) para asegurar que el JSR se quede totalmente vacío durante cada ciclo de excitación-contracción y que la simulación de la corriente calcio intracelular sea consistente con los datos encontrados.

Reguladores de calcio en el mioplasma

Los reguladores de calcio están localizados tanto en el sarcolema interno como en el mioplasma. En el sarcolema, su capacidad de regulación es muy grande pero en la regulación total de calcio no juega un papel importante durante el acoplamiento excitación-contracción. De esta forma, los iones calcio descargados del RS son regulados en el mioplasma solamente por la troponina y la calmodulina, cuyas ecuaciones son las (4.64) y (4.65), respectivamente.

4.4.5. Simulaciones numéricas

Todos los datos que se utilizaron para hacer las gráficas de esta sección, fueron obtenidos utilizando el *software* canadiense **Cese** (*Cellular Electrophysiology Simulation Environment*) versión 1.4.7 y el modelo precargado de Luo y Rudy II. **Cese** está disponible en la página de internet <http://cese.sourceforge.net> (Octubre 2011), fue desarrollado por *Simulogic* con el objeti-

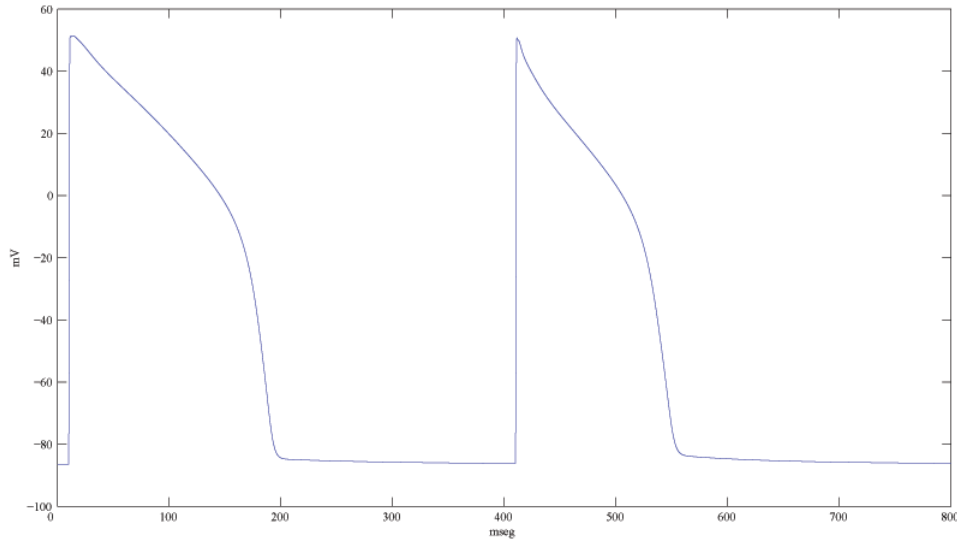


Figura 4.19: Potencial de acción obtenido en el modelo de LRd usando las condiciones iniciales: $V(0) = -86.5 \text{ mV}$, $m(0) = 0.00127$, $h(0) = 0.98834$, $j(0) = 0.99247$, $d(0) = 5.06 \times 10^{-6}$, $f(0) = 0.99506$, $xr(0) = 8.25 \times 10^{-4}$, $xs1(0) = 0.05026$, $xs2(0) = 0.11467$, $b(0) = 0.00125$, $g(0) = 0.93890$, $[Na]_i(0) = 2.36 \times 10^{-6} \text{ mM}$, $[Ca]_i(0) = -2.29 \times 10^{-6} \text{ mM}$, $[K]_i(0) = -2.17 \times 10^{-7} \text{ mM}$, $[Ca]_{JSR}(0) = 4.74 \times 10^{-4} \text{ mM}$, $[Ca]_{NSR}(0) = -2.86 \times 10^{-5} \text{ mM}$.

vo de efectuar simulaciones de modelos continuos cardiacos del tipo H-H. En el Apéndice B describimos brevemente este paquete. Estas mismas gráficas se pueden encontrar también en la página de internet <http://thevirtualheart.org/> (Octubre 2011), desarrollada por Flavio Fenton y Elizabeth Cherry, la cual ya fue mencionada previamente. La ventaja de ésta es que es interactiva y permite cambiar los parámetros con facilidad.

El potencial de acción del modelo LRd es generado por la interacción dinámica entre los diferentes canales iónicos, bombas e intercambiadores, procesos que muestran el comportamiento de los iones calcio al interior de la célula. Las condiciones iniciales que tomamos fueron: $V(0) = -86.5 \text{ mV}$, $m(0) = 0.00127$, $h(0) = 0.98834$, $j(0) = 0.99247$, $d(0) = 5.06 \times 10^{-6}$, $f(0) = 0.99506$, $xr(0) = 8.25 \times 10^{-4}$, $xs1(0) = 0.05026$, $xs2(0) = 0.11467$, $b(0) = 0.00125$, $g(0) = 0.93890$, $[Na]_i(0) = 2.36 \times 10^{-6} \text{ mM}$, $[Ca]_i(0) = -2.29 \times 10^{-6} \text{ mM}$, $[K]_i(0) = -2.17 \times 10^{-7} \text{ mM}$, $[Ca]_{JSR}(0) = 4.74 \times 10^{-4} \text{ mM}$, $[Ca]_{NSR}(0) = -2.86 \times 10^{-5} \text{ mM}$. El potencial de acción que se obtiene como resultado de las simulaciones numéricas se ve en las figuras 4.19 y 4.20(d). La longitud básica del ciclo (LBC), es decir, cada cuando se estimula la célula ventricular, es de 400 ms .

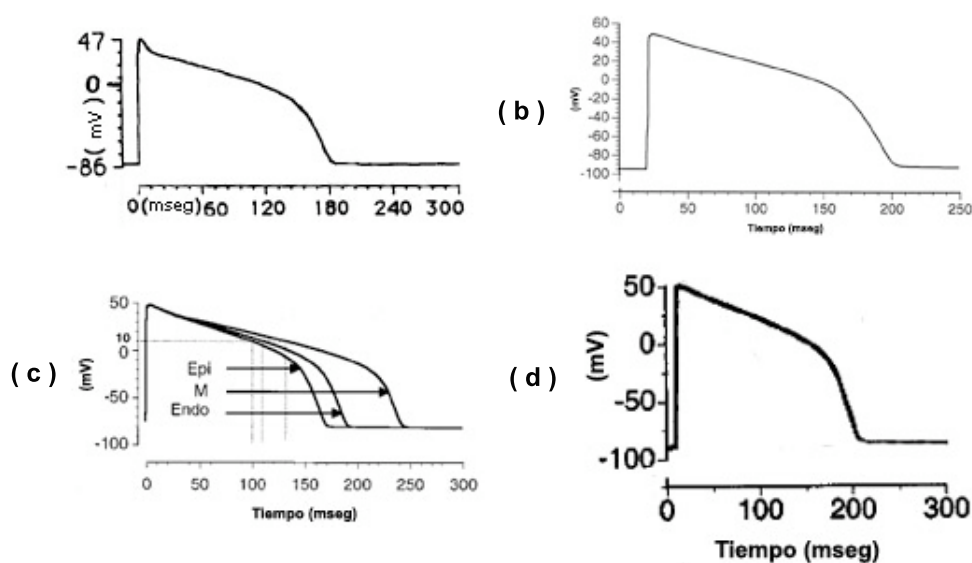


Figura 4.20: Potenciales de acción de: (a)Modelo de Luo-Rudy II (1994) [40], (b)Modelo de Zeng (1995) [42], (c)Modelo de Shaw (1999) [43], (d)Modelo de Faber (2000) [44].

Después de que la célula es excitada, I_{Na} genera la subida rápida y se inactiva instantáneamente, alcanzando el potencial su valor máximo de 50 mV . La entrada de los iones calcio, juega un papel muy importante en el proceso CICR. Los iones calcio, junto con las corrientes repolarizadoras I_{K_r} e I_{K_s} , mantienen la meseta, se incrementan gradualmente durante esta etapa, I_{K_r} lo hace más rápido pero no alcanza un valor muy grande debido a su propiedad de rectificación hacia el interior. I_{K_s} se incrementa poco a poco pero es constante durante toda la meseta, por lo cual es la corriente con la que compite I_{Ca} . Posteriormente, cuando el potencial tiene el valor aproximado de -25 mV , la corriente $I_{Ca(L)}$ se activa y el potencial de acción muestra una caída rápida. Todo el proceso tiene una duración de 200 mseg , cuando el potencial llega de nuevo al reposo. La célula es nuevamente estimulada a los 400 mseg aproximadamente, el nuevo potencial de acción presenta variaciones pequeñas: su duración es de unos 40 mseg menor y la pendiente de la repolarización temprana, es menor.

En cuanto a las diferencias entre los potenciales de acción de los cuatro modelos, que hemos expuesto en esta sección, podemos observar en la figura 4.20 que: todos los potenciales comienzan la subida en el rango de -80 a -100 mV ; tienen como punto máximo el valor de 50 mV y una duración de 200 mseg , excepto el primero cuya forma no cambia prácticamente nada;

mientras que el de Zeng (4.20(a)), tiene una caída más prominente, unos milisegundos después de que toma su valor más grande.

Las gráficas de las compuertas m , h , j , d y f (4.21(a), 4.21(b) y 4.21(c)), son cualitativamente similares a las de los modelos B-R y LR-I, ya que todas ellas tienen la misma funcionalidad: las primeras tres son activación, inactivación y reactivación del sodio y, las últimas dos, activación e inactivación de la corriente calcio que se mueve por los canales tipo L. En las ecuaciones de las corrientes I_{Na} e $I_{Ca(L)}$, se hicieron cambios cuantitativos únicamente, así que la primera corriente es fundamental para la subida del potencial de acción y la segunda debe estar presente principalmente en la etapa de la meseta, lo cual se ve claramente en las gráficas de m y d , respectivamente.

La curva xr corresponde a la compuerta de activación de I_{K_r} , como podemos observar en la figura 4.21(d), se mantiene cercana al valor de 1 por unos 120 *mseg* cubriendo toda la etapa de la meseta del potencial de acción y el comienzo de repolarización total, lo que concuerda con las características que los investigadores le confieren a esta corriente.

$xs1$ y $xs2$ son las variables de activación lenta y rápida de la corriente I_{K_s} , se pueden ver en la figura 4.21(e), ambas curvas alcanzan sus valores más altos en el rango de los 100 a 150 *mseg*, justo cuando el potencial de acción se encuentra terminando la meseta y bajan a sus puntos mínimos cuando el potencial está en su valor de reposo. Lo que nos dice que su participación en la evolución del potencial es, al igual que la compuerta xr , no sólo en la meseta, sino en la repolarización total.

Las variables b y g definen las compuertas de activación e inactivación de la corriente de calcio que pasa por los canales T. Éstas tienen un comportamiento muy parecido al de las compuertas d y f , correspondientes a la corriente que pasa por los canales L. Veamos, por ejemplo, las curvas b y d , donde la única diferencia entre ellas, es que d vale 1 durante los primeros 100 *mseg* después que el potencial de acción llega a su valor máximo y b alcanza ese valor solamente 1 o 2 *mseg* de concluir la despolarización, disminuyendo poco a poco hasta que las gráficas vuelven a ser iguales. Esto indica que la presencia de la corriente $I_{Ca(T)}$ se da al mismo tiempo que la $I_{Ca(L)}$, en la meseta del potencial de acción. Con respecto a las curvas g y f , g se mantiene en cero en el periodo comprendido entre 50 y 150 *mseg*, valor que nunca toma f pues su valor mínimo es de 0.1. Esto quiere decir que la corriente $I_{Ca(T)}$ está activada casi por completo durante todo el potencial de acción; mientras que $I_{Ca(L)}$ no está activada totalmente.

Como se puede apreciar en las figuras 4.22(a) y 4.22(b) la entrada y salida de los iones sodio y calcio a la célula ventricular, se da inmediatamente después de que ocurre la despolarización de ésta. Al mismo tiempo, todos los iones potasio salen de la célula pero su concentración regresa rápidamente (fi-

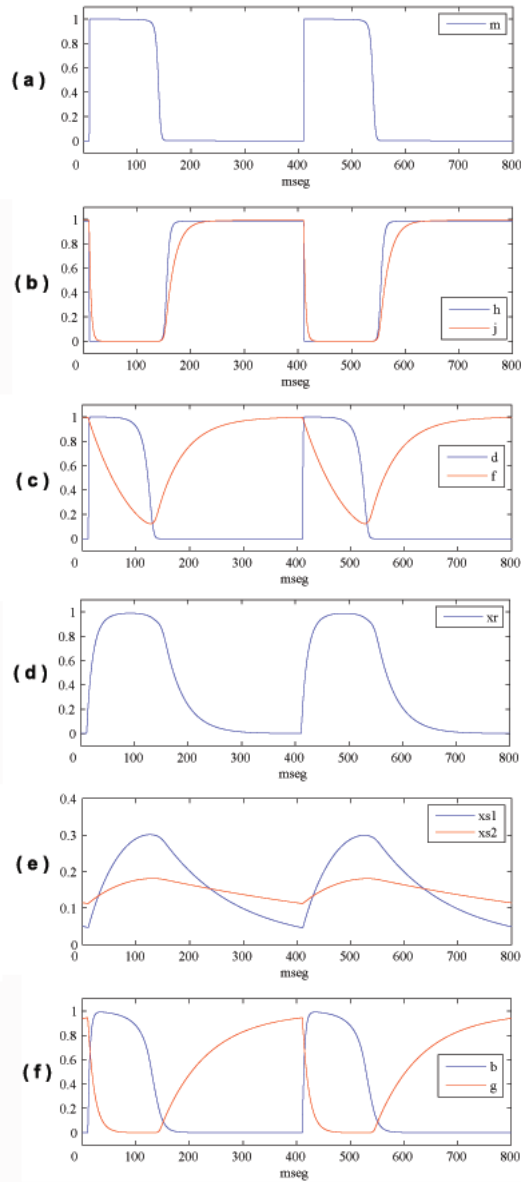


Figura 4.21: Gráfica de las variables de las compuertas del modelo LRd: (a) m , (b) h y j , (c) d y f , (d) xr , (e) $xs1$ y $xs2$, (f) b y g . Obtenidas con las mismas condiciones iniciales mencionadas en el texto.

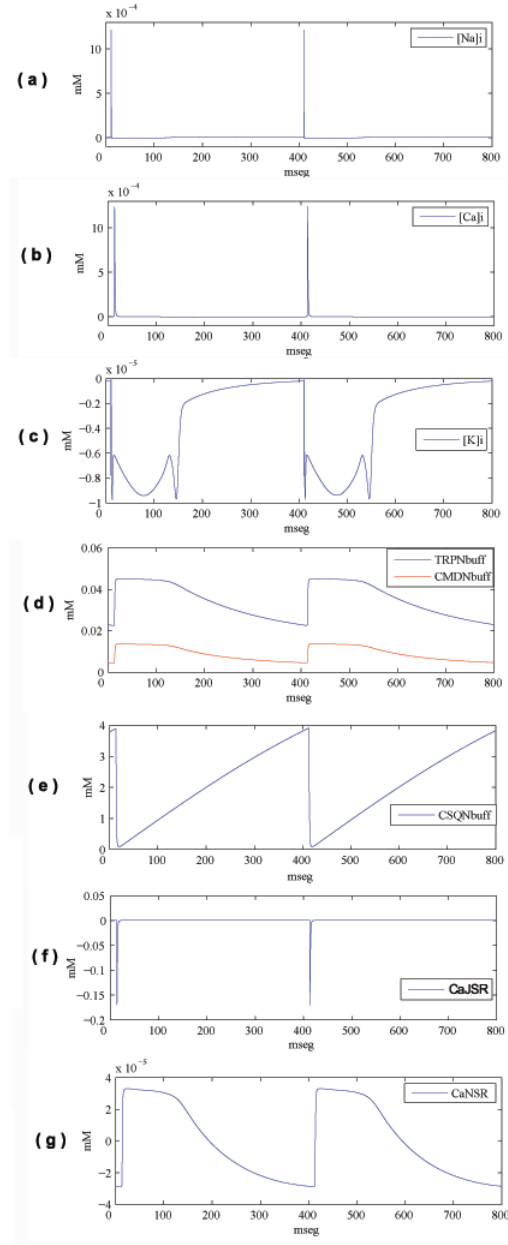


Figura 4.22: Gráfica de las concentraciones intracelulares de sodio, potasio y calcio del modelo LRd: (a) $[Na]_i$, (b) $[Ca]_i$, (c) $[K]_i$, (d) $TRPN_{buff}$ y $CMDN_{buff}$, (e) $CSQN_{buff}$, (f) Ca_{NSR} . Obtenidas con las mismas condiciones iniciales mencionadas en el texto.

gura 4.22(c)), la curva vuelve a subir una tercera parte de lo que subió antes, justo al comienzo y al término de la meseta y, finalmente, vuelve a ascender a un punto más alto, pero menor que el máximo, al final de la repolarización total. Esto explica perfectamente la participación del potasio en estas etapas del potencial de acción.

Los reguladores del mioplasma, $TRPN_{buff}$ y $CMDN_{buff}$ toman su valor máximo en el periodo de los 5 a 110 *mseg* (figura 4.22(d)), cuando el potencial está en la fase de la meseta, como podemos observar en la figura 4.19. Esto es equivalente a decir que el proceso de regulación de iones calcio dentro del mioplasma tiene lugar en esa etapa, comenzando una vez que los iones calcio entran a la célula miocárdica.

Después de 2 *mseg* de ocurrida la despolarización, el JSR descarga la mayor parte de su contenido de calcio que no está regulado por la calsequestrina, Ca_{JSR} , como se puede observar en la figura 4.22(f).

La curva de la figura 4.22(e) presenta al regulador del calcio dentro del compartimiento JSR, $CSQN_{buff}$, su comportamiento es el siguiente: al comienzo del potencial de acción baja abruptamente, se recupera y asciende paulatinamente hasta que el potencial vuelve a su valor de reposo. Lo que indica que su presencia es fundamental durante todo el potencial, pero su concentración es mayor al comienzo de éste.

La concentración Ca_{NSR} representa los iones de calcio descargados por el JSR que entran de nuevo al compartimiento NSR, lo que ocurre inmediatamente después de que el potencial alcanza su punto máximo. Luego de 150 *mseg*, el NSR pasa los iones hacia el JSR, como se puede ver en la figura 4.22(g), terminando al mismo tiempo que el potencial de acción, vuelve a su valor de reposo.

4.4.6. Comentarios comparativos

Según lo mencionan en [48], el modelo LRd representa adecuadamente la electrofisiología de una célula ventricular, pero no da los detalles biofísicos de los mecanismos que involucran la dinámica de calcio. Un modelo que describe minuciosamente la regulación de los iones calcio, es el de Keizer y Levine [49]. El trabajo realizado por Jafri *et al* [50], combina el anterior y el de Luo-Rudy, agregando la habilidad de simular el acoplamiento excitación-contracción. También se han propuesto otros modelos que involucran la arquitectura subcelular, en el contexto de la distribución iónica, así como se hizo en este trabajo con la división del RS en JSR y NSR, Peskoff y Langer [51]. De hecho, antes de tener modelos mucho más realistas y significativos para la electrofisiología celular, existen todavía muchas preguntas sin resolver relacionadas con la organización espacial de la célula cardíaca. Ejemplos de

aquéllas, son: la distribución del intercambiador sodio-calcio entre los espacios restringidos y en el volúmen del mioplasma, la distribución espacial de los reguladores de calcio, etc.

Hasta la publicación de Faber *et al*, ningún otro modelo de los miocitos ventriculares había incorporado la heterogeneidad que existe en los ventrículos en el estudio de los canales iónicos, esto a pesar de su importancia en la excitación del miocardio y en el surgimiento de las arritmias. Los resultados del modelo de Faber son los siguientes: las células M, aquéllas que están en medio del tejido del miocardio, muestran una duración mayor del potencial de acción en comparación con las células endocardiales y epicardiales, ver la figura 4.20(c); las variaciones en la duración del potencial de acción entre los tres tipos de células en el tejido multicelular, dependen enormemente del grado de acoplamiento célula-célula vía las uniones *gap* (figura 4.17(c)) y, en cuanto a esto, las diferencias se reducen si el tejido está bien acoplado.

Tiempo después, en 2005, A. Bueno, E. Cherry y F. Fenton (véase [78]) publicaron un modelo que simula la actividad de las células ventriculares humanas epicardiales, endocardiales y miocárdicas. El *applet* en el que se puede encontrar este estudio, es su página de internet.

En la siguiente sección presentaremos uno de los modelos que simula el potencial de acción en una célula miocárdica auricular. Su relevancia radica no sólo en el hecho de que es un tipo de célula diferente, sino que este trabajo lo realizaron en células humanas y no en las del corazón de una cebra, un conejo o una rana.

4.5. Modelo de Courtermanche

Aunque las células ventriculares y las auriculares pertenecen al tejido miocárdico, existen variaciones en su estructura y en su potencial de acción, Éstas son:

1. Las aurículas se encargan de recolectar la sangre proveniente de todo el cuerpo o de los pulmones, para después bombearla a los ventrículos; mientras que los ventrículos se encargan de mandar la sangre ya sea hacia los pulmones o, de regreso, a todo el cuerpo. El tamaño de las células que los forman varía, siendo las auriculares las que tienen un diámetro menor. El sistema T de las aurículas, compuesto por pliegues que permiten la despolarización de la membrana al penetrar rápidamente al interior de cada célula cardíaca, no está tan desarrollado como el de los ventrículos.
2. La duración del potencial de acción de una célula auricular, es mucho

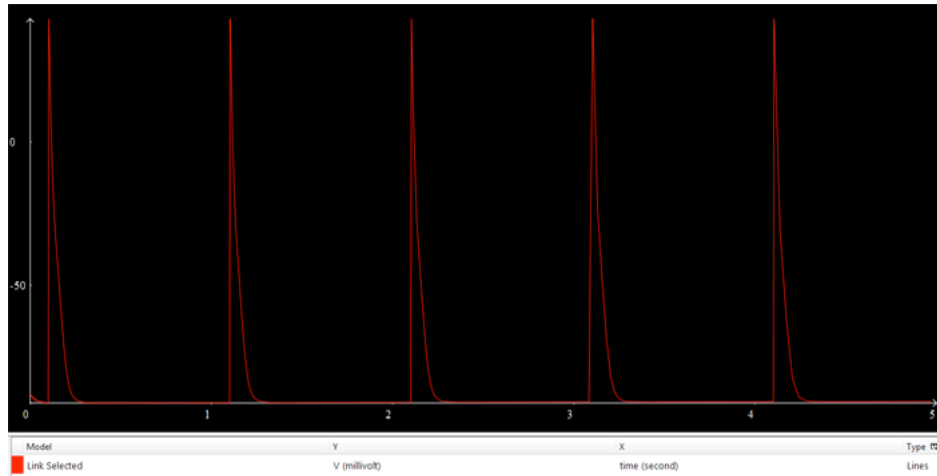


Figura 4.23: Potencial de acción del modelo de Hilgemann obtenido con el software **PCEnv** y las condiciones iniciales: $V(0) = -88 \text{ mV}$, $m(0) = 0.076$, $h(0) = 0.015$, $d(0) = 0.0011$, $f_{Ca}(0) = 0.785$, $[Na]_i(0) = 6.5 \text{ mM}$, $[K]_i(0) = 140 \text{ mM}$, $[Ca]_i(0) = 0.00001 \text{ mM}$, $[Ca]_o(0) = 2 \text{ mM}$, $[Ca]_{up}(0) = 0.3 \text{ mM}$, $[Ca]_{rel}(0) = 0.3 \text{ mM}$, $[Ca]_{calmod}(0) = 0.0005 \text{ mM}$, $[Ca]_{trop}(0) = 0.0015 \text{ mM}$, $[ActFrac](0) = 0 \text{ mM}$, $[ProdFrac](0) = 0 \text{ mM}$

más pequeña, de 100 a 200 *mseg*.

3. Los canales de calcio de las aurículas permanecen abiertos menos tiempo, lo que da como resultado que la fase de la meseta del potencial sea más corta. De hecho, la forma no es tan plana como en las células ventriculares.
4. El periodo refractario es más breve en las células auriculares, por lo que hay más potenciales de acción por minuto, lo que da lugar a que las aurículas se despolaricen más rápidamente que los ventrículos.

Por lo anterior, como veremos más adelante seguramente la base iónica de una célula auricular también va a cambiar.

Uno de los primeros trabajos que representó el potencial de acción de una célula auricular fue el debido a Donald W. Hilgemann y Denis Noble [58] en 1987. Este trabajo, es una modificación del modelo de DiFrancesco-Noble y muchas de sus características fueron retomadas por una serie de artículos de suma importancia, como los que vimos anteriormente: Luo-Rudy I y Luo-Rudy II. Su relevancia radica en su explicación de la dinámica del calcio intracelular; los procesos que incluye son los siguientes:

- Bomba de calcio del retículo sarcoplasmático,

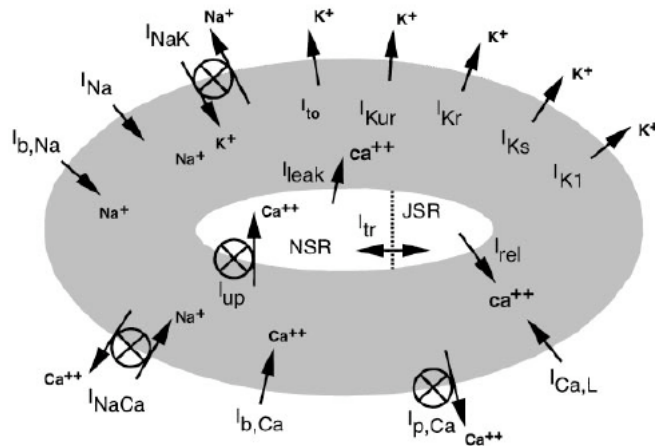


Figura 4.24: Diagrama de las corrientes del modelo de Courtermanche *et al* obtenido de [57].

- Bomba de calcio del sarcolema,
- Reguladores de calcio en el citosol,
- Mecanismos de descarga de los iones calcio del RS,
- Paso del calcio del sitio de absorción al lugar de descarga,
- Cambios del calcio extracelular.

Además de los procesos listados, el modelo de Hilgemann y Noble, incluye ocho 8 corrientes iónicas: I_{Na} , I_{Si} , I_{NaK} , I_{bNa} , I_{bCa} , I_{NaCa} , I_{bK} , I_{K1} , las que dan lugar al potencial de acción de la figura 4.23.

La gráfica del potencial de acción del modelo de Hilgemann, fue obtenida con el software *Physiome Cell Environment* (**PCEnv**), desarrollado en la Universidad de Auckland.

Como vimos en el Capítulo 3, **PCEnv** es un ambiente de edición y simulación para los modelos matemáticos presentados en la página de internet <http://www.cellml.org> (Octubre 2011). En el Apéndice B explicaremos detalladamente su funcionamiento y los métodos numéricos que utiliza.

Después de Hilgemann y Noble, muchos otros investigadores propusieron modelos para estudiar las células auriculares de diferentes mamíferos, pero nunca en los miocitos humanos. Por lo que el modelo que a continuación expondremos, publicado en 1998 y debido a Marc Courtermanche, Rafael J. Ramírez y Stanley Nattel [57], es relevante ya que sus autores hicieron sus experimentos directamente en células auriculares humanas. El modelo consta

de diez y siete ecuaciones diferenciales, de las cuales, once corresponden a las variables de las compuertas iónicas, cinco a las concentraciones de los iones sodio, potasio y calcio y, la última, al cambio de potencial que contiene doce corrientes iónicas distintas: I_{Na} , I_{K_1} , I_{to} , I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks} , $I_{Ca(L)}$, I_{pCa} , I_{NaK} , I_{NaCa} , I_{bNa} e I_{bCa} . Véase la figura 4.24.

Courtermanche *et al*, reconstruyeron la mayor parte del trabajo de Luo y Rudy, adaptándolo a sus investigaciones de las corrientes iónicas y procesos encontrados en las aurículas humanas. Ejemplo de ello son, la división del retículo sarcoplasmático en dos compartimientos (JSR y NSR), los dos reguladores del mioplasma (troponina y calmodulina) y el del JSR (calsequestrina). Cuando los datos experimentales fueron insuficientes para caracterizar totalmente a una corriente específica, los autores utilizaron y adaptaron de otros modelos y de otras especies, las formulaciones de esa corriente.

4.5.1. Las ecuaciones

Así como todos los modelos que hemos presentado en este capítulo y del anterior, la membrana celular se puede ver como un capacitor conectado en paralelo con resistencias y baterías, representando los canales iónicos y los gradientes electroquímicos, respectivamente. La ecuación que representa la dinámica del potencial de acción es la siguiente:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-1}{C} (I_{ion}), \quad (4.71)$$

donde $I_{ion} = I_{Na} + I_{K_1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca(L)} + I_{pCa} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{bNa} + I_{bCa}$, $C = 100 \text{ pF}$ y $V = V_{int} - V_{ext}$.

Los potenciales de equilibrio (de Nernst) de las corrientes de sodio, potasio y calcio se calculan así:

$$V_{Na} = \frac{RT}{z_{Na}F} \log\left(\frac{[Na]_o}{[Na]_i}\right),$$

$$V_K = \frac{RT}{z_KF} \log\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right),$$

$$V_{Ca} = \frac{RT}{z_{Ca}F} \log\left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}\right),$$

donde, $z_{Na} = 1$, $z_K = 1$, $z_{Ca} = 2$, $R = 8.3143 \text{ J/KM}$, $T = 310 \text{ K}$, $F = 96.4867 \text{ C/mM}$, $[Na]_o = 140 \text{ mM}$, $[K]_o = 5.4 \text{ mM}$, $[Ca]_o = 1.8 \text{ mM}$.

Corriente rápida de sodio

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h j (V - V_{Na}), \quad (4.72)$$

donde, $g_{Na} = 7.8 \text{ nS/pF}$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \left\{ \begin{array}{l} \alpha_m = 0.32 \left(\frac{V + 47.13}{1 - e^{-0.1(V + 47.13)}} \right), \\ \alpha_m = 3.2, \quad V = -47.13 \end{array} \right. \\ \beta_m = 0.08 e^{-(V/11)}, \\ \tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}, \\ m_\infty = \alpha_m \tau_m, \\ \frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}, \end{array} \right. \quad (4.73)$$

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

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_h = 0.135 e^{-\left(\frac{V + 80}{6.8}\right)}, \\ \beta_h = 3.56 e^{0.079V} + 3.1 \times 10^5 e^{0.35V}, \\ \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}, \\ h_\infty = \alpha_h \tau_h, \\ \frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}, \end{array} \right. \quad (4.74)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_j = -127140 e^{0.2444V} - 3.474 \times 10^{-5} e^{-0.04391V} \\ \quad \left(\frac{V + 37.78}{1 + e^{0.311(V + 79.23)}} \right), \\ \beta_j = 0.1212 \left(\frac{e^{-0.01052V}}{1 + e^{-0.1378(V + 40.14)}} \right), \\ \tau_j = \frac{1}{\alpha_j + \beta_j}, \\ j_\infty = \alpha_j \tau_j, \\ \frac{dj}{dt} = \frac{j_\infty - j}{\tau_j}, \end{array} \right. \quad (4.75)$$

Si $V \geq -40$ mV

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_h = 0, \\ \beta_h = \left(0.13 \left(1 + e^{-(V + 10.66)/11.1} \right) \right)^{-1}, \\ \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}, \\ h_\infty = \alpha_h \tau_h, \\ \frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}, \end{array} \right. \quad (4.76)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_j = 0, \\ \beta_j = 0.3 \left(\frac{-2.535 \times 10^{-7} V}{1 + e^{-0.1(V + 32)}} \right) \\ \tau_j = \frac{1}{\alpha_j + \beta_j}, \\ j_\infty = \alpha_j \tau_j, \\ \frac{dj}{dt} = \frac{j_\infty - j}{\tau_j}, \end{array} \right. \quad (4.77)$$

Corriente de potasio independiente del tiempo

$$I_{K_1} = \frac{g_{K_1}(V - V_K)}{1 + e^{0.07(V + 80)}}, \quad (4.78)$$

con, $g_{K_1} = 0.09$ nS/pF.

Corriente pasajera de potasio hacia el exterior

$$I_{to} = g_{to} o a^3 o i (V - V_K), \quad (4.79)$$

donde, $g_{to} = 0.1652$ nS/pF,

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{oa} = 0.65 \left(e^{-\left(\frac{V+10}{8.5}\right)} + e^{-\left(\frac{V-30}{59}\right)} \right)^{-1}, \\ \beta_{oa} = 0.65 \left(2.5 + e^{\left(\frac{V+82}{17}\right)} \right)^{-1}, \\ \tau_{oa} = \left(\alpha_{oa} + \beta_{oa} \right)^{-1} / K_{Q10}, \\ oa_{\infty} = \left(1 + e^{-\left(\frac{V+20.47}{17.54}\right)} \right)^{-1}, \end{array} \right. \quad (4.80)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{oi} = \left(18.53 + e^{\left(\frac{V+113.7}{10.95}\right)} \right)^{-1}, \\ \beta_{oi} = \left(35.56 + e^{-\left(\frac{V+1.26}{7.44}\right)} \right)^{-1}, \\ \tau_{oi} = \left(\alpha_{oi} + \beta_{oi} \right)^{-1} / K_{Q10}, \\ oi_{\infty} = \left(1 + e^{\left(\frac{V+43.1}{5.3}\right)} \right)^{-1}, \end{array} \right. \quad (4.81)$$

Corriente rectificadora retardada de potasio

$$\begin{aligned} I_{Kur} &= g_{Kur} u a^3 u_i (V - V_K), \\ g_{Kur} &= 0.005 + \frac{0.05}{1 + e^{-\left(\frac{V-15}{13}\right)}}, \end{aligned} \quad (4.82)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{ua} = 0.65 \left(e^{-\left(\frac{V+10}{8.5}\right)} + e^{-\left(\frac{V-30}{59}\right)} \right)^{-1}, \\ \beta_{ua} = 0.65 \left(2.5 + e^{\left(\frac{V+82}{17}\right)} \right)^{-1}, \\ \tau_{ua} = (\alpha_{ua} + \beta_{ua})^{-1} / K_{Q10}, \\ ua_{\infty} = \left(1 + e^{-\left(\frac{V+30.3}{9.6}\right)} \right)^{-1}, \end{array} \right. \quad (4.83)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{ui} = \left(21 + e^{-\left(\frac{V-185}{28}\right)} \right)^{-1}, \\ \beta_{ui} = e^{\left(\frac{V-158}{16}\right)}, \\ \tau_{ui} = (\alpha_{ui} + \beta_{ui})^{-1} / K_{Q10}, \\ ui_{\infty} = \left(1 + e^{\left(\frac{V-99.45}{27.48}\right)} \right)^{-1}. \end{array} \right. \quad (4.84)$$

Corriente rectificadora retardada de potasio hacia el exterior

$$I_{Kr} = \frac{g_{Kr} x r (V - V_K)}{1 + e^{\left(\frac{V+15}{22.4}\right)}}, \quad (4.85)$$

donde, $g_{Kr} = 0.0294 \text{ nS/pF}$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{xr} = 0.0003 \left(\frac{V + 14.1}{1 - e^{-\left(\frac{V + 14.1}{5}\right)}} \right), \\ \beta_{xr} = 7.3898 \times 10^{-5} \left(\frac{V - 3.3328}{e^{\left(\frac{V - 3.3328}{5.1237}\right)} - 1} \right), \\ \tau_{xr} = \frac{1}{\alpha_{xr} + \beta_{xr}}, \\ x_{r\infty} = \left(1 + e^{-\left(\frac{V + 14.1}{6.5}\right)} \right)^{-1}. \end{array} \right. \quad (4.86)$$

Corriente rectificadora retardada lenta de potasio hacia el exterior

$$I_{Ks} = g_{Ks} x s^2 (V - V_K), \quad (4.87)$$

donde, $g_{Ks} = 0.129 \text{ nS/pF}$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{xs} = 4 \times 10^{-5} \left(\frac{V - 19.9}{1 - e^{-\left(\frac{V - 19.9}{17}\right)}} \right), \\ \beta_{xs} = 3.5 \times 10^{-5} \left(\frac{V - 19.9}{e^{\left(\frac{V - 19.9}{9}\right)} - 1} \right), \\ \tau_{xs} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\alpha_{xs} + \beta_{xs}} \right), \\ x_{s\infty} = \left(1 + e^{-\left(\frac{V - 19.9}{12.7}\right)} \right)^{-1/2}. \end{array} \right. \quad (4.88)$$

Corriente de calcio tipo L

$$I_{Ca(L)} = g_{Ca(L)} df f_{Ca} (V - 65), \quad (4.89)$$

donde, $g_{Ca(L)} = 0.1238 \text{ nS/pF}$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau_d = \frac{1 - e^{-\left(\frac{V+10}{6.24}\right)}}{0.35(V+10) \left(1 + e^{-\left(\frac{V+10}{6.24}\right)}\right)}, \\ d_\infty = \left(1 + e^{-\left(\frac{V+10}{8}\right)}\right)^{-1}, \end{array} \right. \quad (4.90)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau_f = 9 \left(0.0197e^{-0.0337^2(V+10)^2} + 0.02\right)^{-1}, \\ f_\infty = \left(1 + e^{\left(\frac{V+28}{6.9}\right)}\right)^{-1}, \end{array} \right. \quad (4.91)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau_{fCa} = 2, \\ f_{Ca_\infty} = \left(1 + \frac{[Ca]_i}{0.00035}\right)^{-1}, \end{array} \right. \quad (4.92)$$

Corriente debida a la bomba sodio-potasio

$$I_{NaK} = I_{NaK_{max}} f_{NaK} \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{K_{mNai}}{[Na]_i}\right)^{1.5}} \right) \left(\frac{[K]_o}{[K]_o + K_{mKo}} \right), \quad (4.93)$$

donde $I_{NaK_{max}} = 0.60 \text{ pA/pF}$, $K_{mNai} = 10 \text{ mM}$, $K_{mKo} = 1.5 \text{ mM}$,

$$f_{NaK} = \left(1 + 0.1245e^{-(0.1FV/RT)} + 0.0365\sigma e^{-(FV/RT)}\right)^{-1},$$

$$\sigma = \frac{1}{7} \left(e^{\left(\frac{[Na]_o}{67.3}\right)} - 1 \right).$$

Corriente debida al intercambiador sodio-calcio

$$I_{NaCa} = \frac{I_{NaCa_{max}}(e^{\gamma(FV/RT)} [Na]_i^3 [Ca]_o - e^{(\gamma-1)(FV/RT)} [Na]_o^3 [Ca]_i)}{(K_{mNa}^3 + [Na]_o^3)(K_{mCa} + [Ca]_o)(1 + K_{sat}e^{(\gamma-1)(FV/RT)})}, \quad (4.94)$$

donde, $I_{NaCa_{max}} = 1600 \text{ pA/pF}$, $\gamma = 0.35$, $K_{mNa} = 87.5 \text{ mM}$, $K_{mCa} = 1.38 \text{ mM}$, $K_{sat} = 0.1 \text{ mM}$.

Corriente *background*

$$I_{bCa} = g_{bCa}(V - VCa), \quad (4.95)$$

donde, $g_{bCa} = 0.00113 \text{ nS/pF}$.

$$I_{bNa} = g_{bNa}(V - VNa), \quad (4.96)$$

con, $g_{bNa} = 0.000674 \text{ nS/pF}$.

Corriente debida a la bomba de calcio

$$I_{pCa} = I_{pCa_{max}} \frac{[Ca]_i}{0.0005 + [Ca]_i}, \quad (4.97)$$

aquí, $I_{pCa_{max}} = 0.275 \text{ pA/pF}$.

Corriente debida a la descarga de calcio del compartimiento JSR

$$I_{rel} = K_{rel}u^2vw([Ca]_{rel} - [Ca]_i), \quad (4.98)$$

donde, $K_{rel} = 30 \text{ msec}^{-1}$,

$$Fn = 10^{-12}V_{rel}I_{rel} - \frac{5 \times 10^{-13}}{F} \left(\frac{1}{2}I_{Ca(L)} - \frac{1}{5}I_{NaCa} \right),$$

$$\begin{cases} \tau_u = 8, \\ u_\infty = \left(1 + e^{-\left(\frac{Fn - 3.4175 \times 10^{-13}}{13.67 \times 10^{-16}} \right)} \right)^{-1}, \end{cases} \quad (4.99)$$

$$\begin{cases} \tau_v = 1.91 + 2.09 \left(1 + e^{-\left(\frac{Fn - 3.4175 \times 10^{-13}}{13.67 \times 10^{-16}} \right)} \right)^{-1}, \\ v_\infty = 1 - \left(1 + e^{-\left(\frac{Fn - 6.835 \times 10^{-14}}{13.67 \times 10^{-16}} \right)} \right)^{-1}, \end{cases} \quad (4.100)$$

$$\begin{cases} \tau_w = 6 \left(\frac{1 - e^{-\left(\frac{V - 7.9}{5} \right)}}{\left(-\frac{V - 7.9}{5} \right) (V - 7.9)} \right), \\ w_\infty = 1 - \left(1 + e^{-\left(\frac{V - 40}{17} \right)} \right)^{-1}. \end{cases} \quad (4.101)$$

Corriente debida a la transferencia del compartimiento NSR al JSR

$$I_{tr} = \frac{[Ca]_{up} - [Ca]_{rel}}{\tau_{tr}}, \quad (4.102)$$

aquí, $\tau_{tr} = 180 \text{ mseg}$.

Corriente debida a la absorción de calcio del NSR

$$I_{up} = \frac{I_{upmax}}{1 + \left(\frac{K_{up}}{[Ca]_i} \right)}, \quad (4.103)$$

donde, $I_{upmax} = 0.005 \text{ mM/mseg}$, $K_{up} = 0.00092 \text{ mM}$.

Corriente de fuga de calcio del NSR

$$I_{upleak} = \frac{[Ca]_{up}}{[Ca]_{upmax}} I_{upmax}, \quad (4.104)$$

con, $[Ca]_{upmax} = 15 \text{ mM}$.

Reguladores de calcio

$$[Ca]_{CMDN} = [CMDN]_{max} \frac{[Ca]_i}{[Ca]_i + K_{mCMDN}}, \quad (4.105)$$

donde, $[CMDN]_{max} = 0.05 \text{ mM}$, $K_{mCMDN} = 0.00238 \text{ mM}$.

$$[Ca]_{TRPN} = [TRPN]_{max} \frac{[Ca]_i}{[Ca]_i + K_{mTRPN}}, \quad (4.106)$$

aquí, $[TRPN]_{max} = 0.07 \text{ mM}$, $K_{mTRPN} = 0.0005 \text{ mM}$.

$$[Ca]_{CSQN} = [CSQN]_{max} \frac{[Ca]_{rel}}{[Ca]_{rel} + K_{mCSQN}}, \quad (4.107)$$

donde, $[CSQN]_{max} = 10 \text{ mM}$, $K_{mCSQN} = 0.8 \text{ mM}$.

En las ecuaciones que definen las concentraciones del sodio, potasio y calcio: $V_{cell} = 20100 \mu\text{m}^3$, $V_i = 13668 \mu\text{m}^3$, $V_{up} = 1109.52 \mu\text{m}^3$, $V_{rel} = 96.48 \mu\text{m}^3$, se utilizaron las siguientes constantes.

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = \frac{-3I_{NaK} - 3I_{NaCa} - I_{bNa} - I_{Na}}{FV_i} \quad (4.108)$$

$$\frac{d[K]_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_{K1} - I_{to} - I_{Kur} - I_{Kr} - I_{Ks} - I_{bK}}{FV_i} \quad (4.109)$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = \frac{B1}{B2}, \quad (4.110)$$

$$B1 = \frac{2I_{NaCa} - I_{pCa} - I_{Ca(L)} - I_{bCa}}{2FV_i} + \frac{V_{up}(I_{upleak} - I_{up}) + I_{rel}V_{rel}}{V_i},$$

$$B2 = 1 + \frac{[TRPN]_{max} K_{mTRPN}}{([Ca]_i + K_{mTRPN})^2} + \frac{[CMDN]_{max} K_{mCMDN}}{([Ca]_i + K_{mCMDN})^2}$$

$$\frac{d[Ca]_{up}}{dt} = I_{up} - I_{upleak} - I_{tr} \frac{V_{rel}}{V_{up}} \quad (4.111)$$

$$\frac{d[Ca]_{rel}}{dt} = (I_{tr} - I_{rel}) \left(1 + \frac{[CSQN]_{max} K_{mCSQN}}{([Ca]_{rel} + K_{mCSQN})^2} \right)^{-1} \quad (4.112)$$

4.5.2. Descripción de las corrientes iónicas

I_{Na}

En vista de las dificultades que los investigadores tuvieron para interpretar los datos de la corriente sodio, decidieron escoger la formulación de la cinética de I_{Na} parecida a la de LR-II (ecuaciones (4.72) a (4.77)), ajustando la conductancia máxima para producir un valor apropiado para la amplitud del potencial de acción y una velocidad máxima de subida de éste.

I_{K_1}

I_{K_1} es una corriente basada en datos experimentales nuevos y medidas de resistencia de la membrana celular auricular en reposo y está descrita por la ecuación (4.78). Su conductancia depende del voltaje y no depende de la concentración extracelular del potasio.

I_{to} e I_{Kur}

Con base en los resultados experimentales, se definieron las corrientes I_{to} e I_{Kur} , sus ecuaciones son la (4.79) y la (4.82), respectivamente. Ambas corrientes muestran cinéticas de activación similares pero difieren en sus propiedades de inactivación, ya que la velocidad de inactivación de I_{to} es más rápida, mientras que la de I_{Kur} es lenta. Véanse las ecuaciones (4.80), (4.81), (4.83) y (4.84). Además, las amplitudes de I_{to} e I_{Kur} se ajustaron para que no hubiera una modificación de la forma del potencial de acción.

Según la comparación que hicieron Courtermanche *et al*, la velocidad de recuperación rápida de I_{to} difiere sustancialmente en las células humanas que la correspondiente a la de otros mamíferos.

La corriente I_{Kur} juega un papel importante en el balance que da lugar a la meseta del potencial de acción en los miocitos auriculares humanos.

I_{Kr} e I_{Ks}

En concordancia con los datos de laboratorio en las células auriculares humanas, Courtermanche *et al*, implementaron los dos componentes de la corriente rectificadora retardada I_K , vista ya en los modelos B-R (I_{x1}) y en LR-I. Tanto I_{Kr} como I_{Ks} , tienen una sola compuerta de activación, aunque la corriente lenta usa una activación cuadrada, como lo sugieren estudios realizados previamente. Las formulaciones (4.85) a (4.88), siguen de cerca las del modelo de Zeng *et al*. La inactivación parcial de I_{Kr} se observa en algunos experimentos, pero no es incluida en este modelo. Las amplitudes de las corrientes también fueron ajustadas.

I_{Kr} es fundamental para la repolarización del potencial de acción e I_{Ks} lo es para el final de la meseta.

$I_{Ca(L)}$

La inclusión de esta corriente lenta de calcio que fluye hacia el interior de la célula por los canales tipo L, se hizo con base en los datos que se obtuvieron de experimentos realizados con las células auriculares humanas. La formulación (4.89) sigue de cerca a la del modelo LR-II, incluyendo tanto las compuertas de activación e inactivación dependientes del voltaje, como la compuerta de inactivación dependiente del calcio.

Debido a la ausencia de las mediciones de las constantes de tiempo de activación para los miocitos humanos, se usaron las ecuaciones (4.90) dadas por Luo y Rudy. La inactivación dependiente de voltaje (4.91) es retomada de modelos anteriores que estudian las células auriculares. La formulación de la inactivación dependiente del calcio, (4.92), es una modificación de la del modelo LRd, de tal forma que reproduzca la magnitud de la inactivación de $I_{Ca(L)}$ obtenida experimentalmente. Se incorpora a la compuerta f_{Ca} un tiempo fijo intrínseco para reproducir mejor la evolución temporal de la inactivación.

Bomba $Na^+ - K^+$

La expresión, (4.93) que describe a esta corriente es la misma que la del modelo LRd, la amplitud máxima (I_{NaKmax}) se ajusta para mantener invariables las concentraciones intracelulares.

Intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$

También éste lo describe una expresión que coincide con la correspondiente del modelo de Luo y Rudy, (4.94), ajustando la amplitud $I_{NaCamax}$ para que concuerde con toda la base iónica. Esta corriente es importante para la determinación de la duración del potencial de acción.

Corrientes *background* de calcio y de sodio

La fuga de iones calcio y de sodio, es ajustada para mantener tanto las concentraciones intracelular de calcio, sodio y potasio inalterables cuando el potencial está en reposo, ecuaciones (4.95) y (4.96).

Al igual que los miocitos ventriculares, células que constituyen las aurículas son células contráctiles, entonces los procesos involucrados en la dinámica

del calcio al interior de la célula son exactamente los mismos que los incluidos en el modelo LRd, como veremos a continuación.

Bomba de calcio

Se incluye una bomba de calcio que está situada en el sarcolema para mantener la concentración intracelular de calcio en niveles fisiológicos estables. Véase la ecuación (4.97).

Almacenamiento y descarga de iones calcio en el retículo sarcoplasmático (RS)

La absorción y descarga de los iones calcio se incorpora usando un modelo con dos compartimientos. El calcio intracelular se absorbe dentro del compartimiento NSR, el 5.52 % del volumen celular, acoplado al compartimiento de descarga JSR, que corresponde al 0.48 % del volumen celular. El procedimiento de absorción depende totalmente de la cantidad de iones calcio que se encuentren al interior de la célula, es decir, de la concentración de iones calcio que se encuentra presente, $[Ca]_i$, formulación (4.103).

La inducción de la descarga de calcio del JSR ha sido modificada de su formulación original, dada por Luo y Rudy, siguiendo el trabajo de otros investigadores, (4.98). Sabíamos que la descarga se iniciaba por un flujo de iones calcio que entraban a la célula, aquí se afirma que se debe a la corriente $I_{Ca(L)}$ que pasa cerca de los canales de descarga del JSR. La descarga es controlada por dos compuertas, u y v , de activación y de inactivación dependiente del flujo del Ca^{++} , ecuaciones (4.99) y (4.100). La compuerta de inactivación (4.101) dependiente del voltaje, w , contribuye al decrecimiento de la amplitud de la corriente de descarga en el RS cuando los potenciales son positivos. El paso de los iones calcio, del NSR al JSR, está dado por (4.102); mientras que la fuga de iones calcio del NSR lo describe por (4.104).

Reguladores de calcio en el mioplasma y en el RS

La regulación de calcio dentro del citoplasma, es controlada por la troponina y la calmodulina, ecuaciones (4.105) y (4.106); mientras que en el compartimiento de descarga, JSR, el calcio es regulado por la calsequestrina, formulación (4.107). La calsequestrina es esencial para proveer de suficiente capacidad de almacenamiento de calcio al JSR, el cual después va a ser descargado.

Las formulaciones de las concentraciones intracelulares del sodio, potasio y calcio no varían mucho de aquéllas propuestas por Luo y Rudy en su modelo de células ventriculares, (4.108) a (4.112).

4.5.3. Simulaciones numéricas

La solución numérica del modelo que nos ocupa da por resultado la gráfica del potencial de acción (PA), de las compuertas y las concentraciones. Aquella fue obtenida usando la rutina `ode15s` y el *software* Matlab.

El potencial de acción que se ve en las figuras 4.25 y 4.26 tiene las siguientes características: comienza en -80 mV , sube hasta los 20 mV aprox., cae inmediatamente hasta los -10 mV y vuelve a ascender unas 5 unidades, creando una cuenca bien definida parecida a la del modelo de Beeler-Reuter, bajando de nuevo después de unos 160 msec . Llega a su valor de reposo casi al completarse un segundo, desde donde al re-excitarse la célula comienza el siguiente potencial de acción cuya gráfica tiene las mismas propiedades cualitativas y cuantitativas que el anterior.

Con respecto al potencial de Hilgemann-Noble (figura 4.23) las diferencias son muchas ya que el primero: empieza en un valor más negativo (-99 mV), asciende hasta los 50 mV y tiene una duración de apenas 150 msec . Además, la gráfica nunca presenta una forma cóncava y su fase de repolarización total, es más pronunciada. Esto se debe, por supuesto, a la re-definición de los procesos que simulan el flujo de iones calcio al interior de la célula.

A pesar de que, como ya vimos, los potenciales de acción de las células ventriculares (LRd, figura 4.19) y las auriculares (figura 4.25) son morfológicamente distintos, las funciones de las corrientes iónicas I_{Na} , $I_{Ca(L)}$ e I_{Ks} , son las mismas. Por lo que las gráficas de las variables de activación y/o inactivación de estas corrientes, m , h , j , f y xs ($xs2$), figuras 4.27(a),(b),(f),(h), son equivalentes a las expuestas en el modelo de Luo-Rudy II. Aunque, por supuesto, los rangos de tiempo varían, 250 msec más, para m , h y j y, 600 msec para f y $xs2$, en este modelo. Mientras que las compuertas de activación d y xr presentan variaciones en su forma, principalmente d , figura 4.27(g), la cual tiene más parecido con el potencial de acción, esto porque la presencia de $I_{Ca(L)}$ es muy variable en un periodo prolongado, a pesar de que su participación en la meseta sigue siendo fundamental. La corriente I_{Kr} es importante en el final de la meseta y el comienzo de la repolarización total, justo donde la curva xr alcanza su valor máximo, 4.27(e).

La curva f_{Ca} es prácticamente la misma que la de f , lo que es entendible pues ambas simulan la inactivación de la corriente $I_{Ca(L)}$, la primera dependiente del calcio y, la segunda, del voltaje.

Tal y como lo comentamos en la descripción de las corrientes iónicas de I_{to} e I_{Kur} , sus gráficas de activación, oa y ua , son prácticamente iguales. Esto se puede observar en las figuras 4.27(c) y (d), lo único que varía es que la curva oa no alcanza el valor de 1 como ua . Ambas corrientes coinciden en la etapa de la meseta. Sin embargo, las de inactivación, oi y ui cambian mucho,

ya que oi indica que la corriente pasajera I_{to} no participa cuando el potencial está en reposo y la gráfica de ui , no se distingue bien cuando se manifiesta debido a que los valores de esta variable son tan pequeños.

Las compuertas de activación e inactivación, dependientes del flujo de Ca^{++} de I_{rel} , u y v , se pueden ver en las figuras 4.28(a) y (b), la de inactivación dependiente del voltaje, w , se encuentra en la figura 4.28(c). La variable u alcanza valores cercanos a 1 una vez que ocurre la despolarización, no tardando más de 100 *mseg* para regresar a cero. Esto debido a que los iones calcio entran a la célula inmediatamente después de que el potencial de acción llega a su punto máximo. Cuando u retorna a cero, la gráfica de v permanece constante unos milisegundos antes de subir a 1, lo que señala la inactivación total, dependiente del flujo, de I_{rel} . En el rango de 100 a 400 *mseg* aproximadamente, algunas de las compuertas que representa la variable w están cerradas y otras no, puesto que w nunca toma valores cercanos a cero.

Las variaciones de la concentración $[Na]_i$, de sodio, figura 4.28(d), fluctúan entre 11.17 y 11.19 *mM* durante un potencial de acción, con una tendencia a subir después del primer potencial. A diferencia de la concentración $[K]_i$ que baja su nivel proporcionalmente al paso del tiempo. La gráfica 4.29(f), muestra una elevación de la concentración de calcio justo cuando ocurre la despolarización de la célula ventricular, llegando a cero una vez que el potencial de acción, regresa a su estado basal.

La descarga de los iones calcio del JSR sucede inmediatamente después de que la variable de activación d de $I_{Ca(L)}$ llega a su valor máximo y deja de suceder una vez que el potencial termina. La absorción del calcio se da en forma paulatina ulteriormente de ocurrida la descarga, véanse las figuras 4.29(g) y (h).

Los iones calcio regulados por la calmodulina y la troponina en el mioplasma, tienen por gráficas las figuras 4.29(a) y (b), las cuales son idénticas entre ellas y a la gráfica de $[Ca]_i$, exceptuando por sus valores máximos. Esto es coherente con el hecho de que cuando los iones calcio entran a la célula, son regulados al mismo tiempo por estas proteínas. Lo mismo ocurre con el regulador del JSR, la calsequestrina, que se puede ver en la figura 4.29(c), que modula el calcio que entra a este compartimiento una vez que entró al NSR y pasado al JSR.

4.5.4. Comentarios

Varios investigadores han encontrado diferencias en los potenciales de acción de las células auriculares de distintas personas, dependiendo de la edad de éstas y del tamaño de su corazón. Courtermanche *et al*, presentaron tres tipos de potenciales de acción para las células auriculares humanas, con

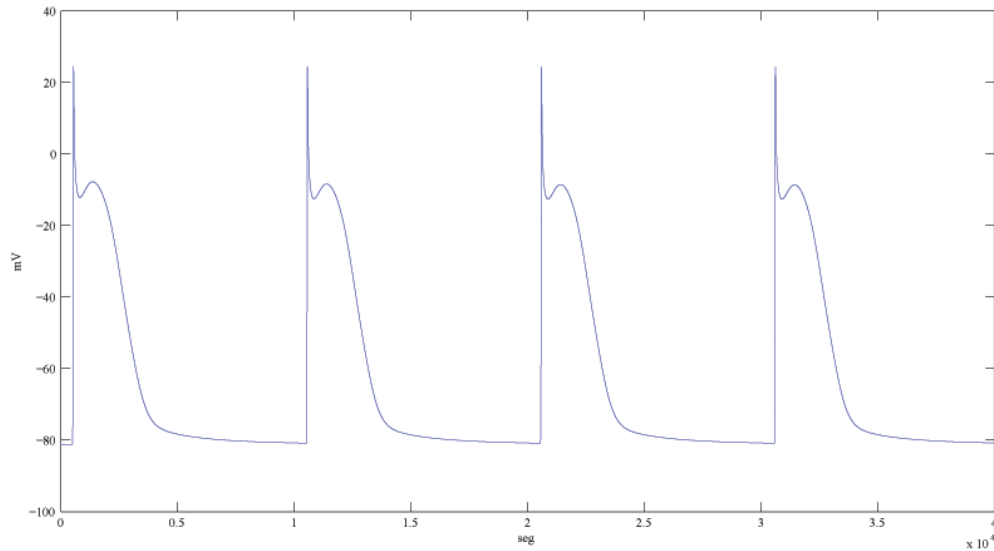


Figura 4.25: Potencial de acción del modelo de Courtermanche *et al* con las condiciones iniciales: $V(0) = -81.18 \text{ mV}$, $m(0) = 0.002908$, $h(0) = 0.9649$, $j(0) = 0.9775$, $oa(0) = 0.03043$, $oi(0) = 0.9992$, $ua(0) = 0.004966$, $ui(0) = 0.9986$, $xr(0) = 0.00003296$, $xs(0) = 0.01869$, $d(0) = 0.0001367$, $f(0) = 0.9996$, $f_{Ca}(0) = 0.7755$, $u(0) = 2.35 \times 10^{-112}$, $v(0) = 1$, $w(0) = 0.9992$, $[Na]_i(0) = 11.17 \text{ mM}$, $[K]_i(0) = 139 \text{ mM}$, $[Ca]_i(0) = 0.0001013 \text{ mM}$, $[Ca]_{rel}(0) = 1.488 \text{ mM}$, $[Ca]_{up}(0) = 1.488 \text{ mM}$. La longitud del ciclo es de un segundo aproximadamente.

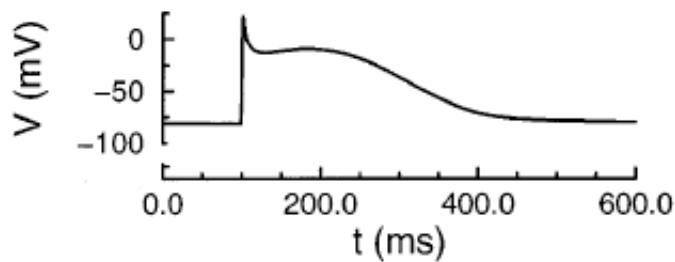


Figura 4.26: Potencial de acción tomado del modelo de Courtermanche *et al* [57].

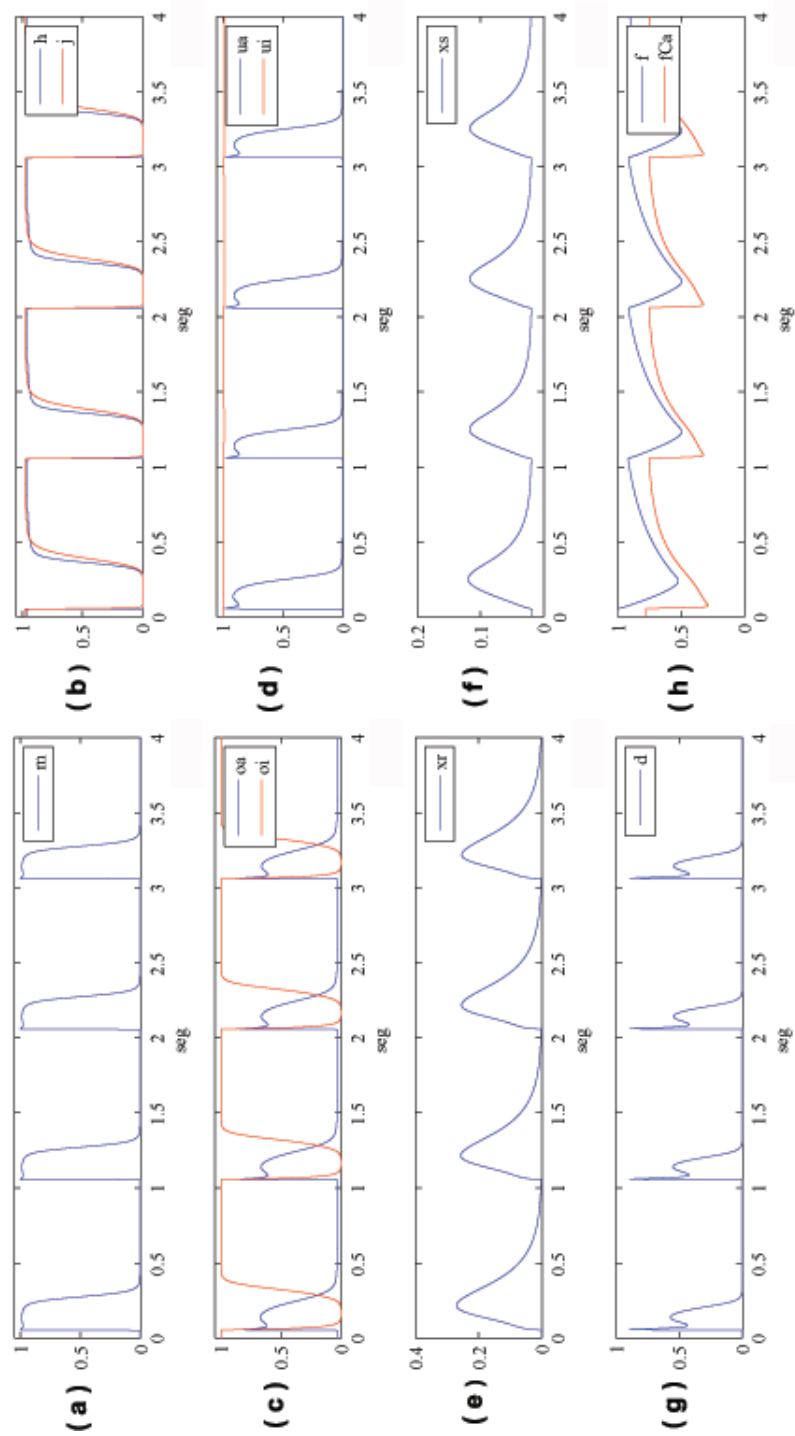


Figura 4.27: Gráficas de las compuertas de activación e inactivación del modelo de Courtemanche. (a) m , (b) h y j , (c) oa y oi , (d) ua y ui , (e) xr , (f) xs , (g) d , (h) f y fCa .

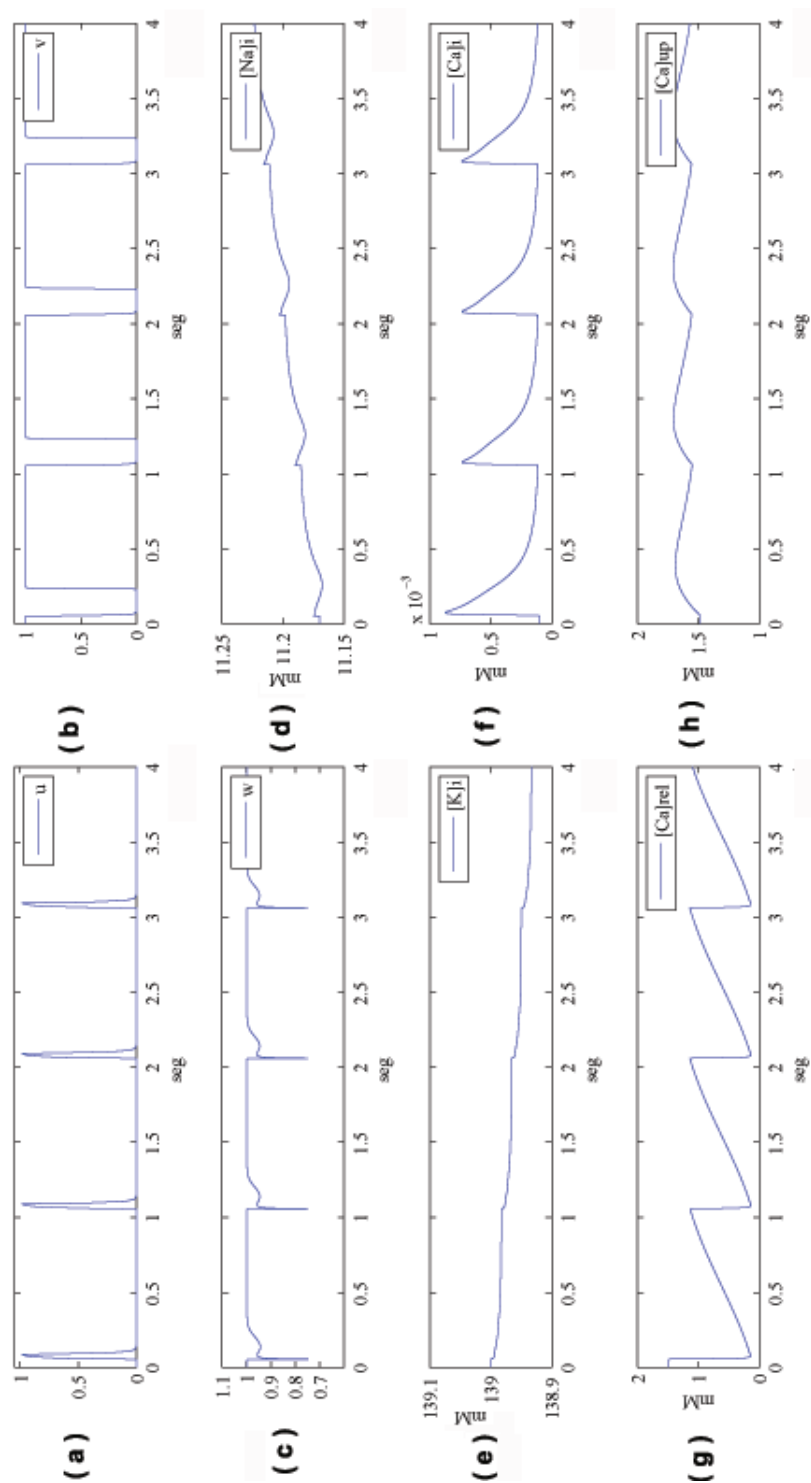


Figura 4.28: Gráficas de las compuertas y concentraciones del modelo de Courtermanche. (a) u , (b) v , (c) w , (d) $[Na]_i$, (e) $[K]_i$, (f) $[Ca]_i$, (g) $[Ca]_{rel}$, (h) $[Ca]_{up}$.

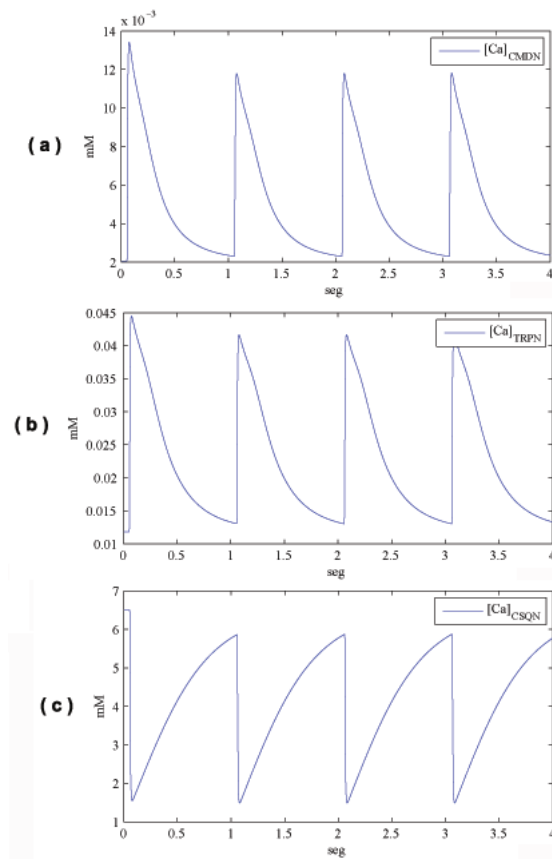


Figura 4.29: Gráficas de los cambios en los reguladores del mioplasma y del compartimiento JSR. (a) $[Ca]_{CMDN}$, (b) $[Ca]_{TRPN}$, (c) $[Ca]_{CSQN}$.

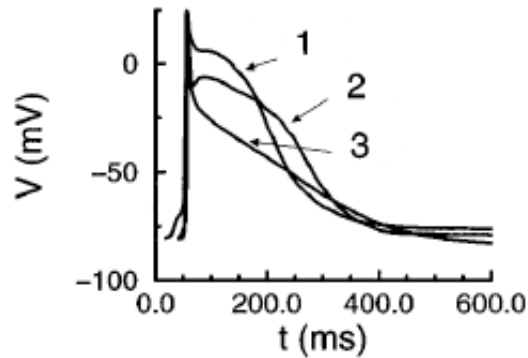


Figura 4.30: Gráfica que muestra los tres tipos de potenciales de acción que corresponden a cambios en la corriente I_{to} . El **1** corresponde a un PA rectangular y a una amplitud pequeña de I_{to} , el **2** a un PA con punta y forma cóncava para conductancias medias de I_{to} y finalmente el **3** a un PA triangular con una densidad de corriente I_{to} grande.

base en sus características de forma y/o las densidades de algunas de sus corrientes iónicas subyacentes. Véase figura 4.30. Por su forma, lo dividen en:

1. PA rectangular con el potencial de la meseta positivo.
2. PA con pico y cuenca, el potencial de su meseta cercana a los 0 mV .
3. PA triangular con una meseta corta.

Los cambios de morfología a su vez se asocian a las variaciones de I_{to} principalmente:

1. El rectangular se debe a una amplitud pequeña de I_{to} .
2. La punta y la forma cóncava a conductancias intermedias de I_{to} .
3. La apariencia triangular a un I_{to} grande.

En este modelo, el potencial simulado es del tipo I. I_{Kur} e $I_{Ca(L)}$ por si solas no pueden reproducir la forma rectangular, variaciones en estas corrientes producen cambios en la forma del potencial, pero los más sobresalientes sin duda los realiza I_{to} .

Algunos otros artículos solo hablan de dos tipos de potenciales:

Tipo A. PA con pico, domo y una meseta más alta.

Tipo B. PA triangular.

Este modelo también provee las bases para el estudio de los mecanismos subyacentes a la gran variedad de determinantes clínicos de la fibrilación auricular (FA). Como lo mencionamos en el Capítulo 1, ésta es la arritmia más común en estas cavidades pero no muy peligrosa, puede, eso sí, ser problemática si no se tiene un buen tratamiento. Se estudió la adaptación de la duración del potencial de acción (DPA) a su velocidad, en aurículas dañadas, en pacientes con fibrilación auricular. Centrándose en la inactivación, dependiente de la velocidad, de $I_{Ca(L)}$ combinada con la desactivación incompleta de I_K , como el mecanismo básico de la adaptación. Según Courtermanche *et al*, que la inhibición, sólo de $I_{Ca(L)}$, es suficiente para abolir la adaptación de la DPA y contribuir a la susceptibilidad de la FA, lo que ocurre en aurículas humanas dañadas o experimentalmente por el uso de bloqueadores de $I_{Ca(L)}$. Otra propiedad asociada con la ocurrencia de la FA es la heterogeneidad del PA. Las variaciones en las corrientes presentes en la meseta, en particular I_{to} , pueden contribuir a esta heterogeneidad.

Courtermanche *et al*, mencionan las limitaciones de su modelo. Enseguida las enlistaremos y describiremos brevemente:

- Ya que algunas de las corrientes no se pudieron medir directamente en células auriculares humanas, entonces se reconstruyeron los datos con base en artículos anteriores, como lo explicamos anteriormente. Por lo que con mejores técnicas experimentales que estudien correctamente el comportamiento de cada corriente, seguramente se tendrá un potencial de acción más realista.
- Al haber seleccionado siempre las formulaciones más simples que capturan las características esenciales de los resultados disponibles, es posible que la cinética compleja de algunas corrientes, como la de I_K , requieran formulaciones mucho más detalladas que involucren otros estados de los canales que no se modelan usando el formalismo de Hodgkin y Huxley.
- Se consideró no simular las concentraciones iónicas extracelulares con respecto al tiempo, cuando la acumulación de iones en los huecos del espacio extracelular puede ser un modulador importante de las corrientes iónicas y de las características del PA a altas frecuencias del ritmo cardiaco. Este fenómeno debe ser tomado en cuenta en las formulaciones de un trabajo posterior.
- El estímulo eléctrico que se aplica cada segundo aproximadamente no tiene un efecto directo en las concentraciones de los iones. Sin embargo, en respuesta a un estímulo periódico, el balance iónico se perturba y

ocurren cambios lentos en las concentraciones intracelulares, lo que da lugar a variaciones en la morfología del potencial de acción para una escala de tiempo muy lenta.

En el siguiente capítulo y, último de este trabajo, se deducen y revisan varios modelos que explican la dinámica electrofisiológica en células automáticas nodales, es decir, las células que hacen posible la despolarización de todas y cada una de las células cardíacas y por tanto del corazón.

Capítulo 5

Modelos de conducción en células que forman los nodos

La subida del potencial de acción en el nodo SA es generada por una corriente lenta que fluye hacia el interior de la célula nodal; mientras que en las células de las fibras de Purkinje y en las ventriculares, esta función corresponde a la corriente sodio. Esto indica que los mecanismos de actividad marcapasos del nodo SA parecen ser totalmente distintos a aquéllos de las fibras de Purkinje y del tejido ventricular.

Kaoru Yanagihara, Akinori Noma y Hiroshi Irisawa, 1980

5.1. Introducción

Como lo vimos en el Capítulo 1, la automaticidad y la ritmicidad son características intrínsecas del corazón. En el corazón sano, ambas propiedades son atribuidas a la actividad marcapasos del nodo seno-auricular (SA), ya que las células que lo conforman son capaces de generar sus propios impulsos eléctricos a una frecuencia específica de 60 latidos por minuto aproximadamente. Sin embargo, otras partes del tejido cardiaco pueden iniciar un potencial de acción (PA) en condiciones patológicas o experimentales. Esto ocurre, por ejemplo en el nodo aurículo-ventricular (40 a 60 latidos por minuto) y las fibras de Purkinje (40 o menos latidos por minuto).

En el capítulo que estamos iniciando estudiaremos algunos de los modelos matemáticos que se han propuesto para simular el comportamiento del potencial de acción lento, es decir, aquél que se presenta en las células nodales seno-auriculares y en las células aurículo-ventriculares (AV).

Tal y como lo anuncia el epígrafe con el que iniciamos este capítulo, existen diferencias anatómicas y fisiológicas entre las células nodales y las correspondientes del miocardio, las auriculares, las ventriculares y las especializadas. A continuación las describiremos:

- Las células de los nodos SA y AV pueden ser fusiformes, elípticas o tener apariencia de vara muy delgada, a diferencia del resto, que son cilíndricas y con diámetro mayor. También son más pequeñas que todas las células miocárdicas contráctiles y especializadas y contienen pocas miofibrillas y algunos miofilamentos dispuestos irregularmente. Esto último debido a que las células nodales no se contraen y, por lo tanto, tienen una concentración menor de iones calcio en su interior. Sin embargo, las células de los nodos SA y AV incluyen muchas mitocondrias que les dan la energía necesaria para realizar su función adecuadamente. Además, carecen de discos intercalares porque cuentan con una gran cantidad de uniones *gap* y con escasos desmosomas.
- El potencial de membrana en reposo de una célula del nodo SA o de nodo AV puede variar entre -50 mV y -60 mV ; mientras que el de una célula miocárdica de las fibras de conducción especializada, de las auriculares o de las ventriculares, oscila entre los -80 mV y -95 mV .
- El potencial de acción de las células nodales es lento y el de cualquiera otra célula cardíaca, es rápido. Como vimos en la Sección 1.6.1., en la fase 0, los potenciales de las células de los nodos SA y AV ascienden lentamente, no así en las células de respuesta rápida, donde el potencial sube rápidamente, hasta su punto máximo.
- Las células de los tejidos nodales y las de Purkinje son capaces de generar su propio potencial de acción, con cierta frecuencia, lo que no ocurre con las miocárdicas auriculares y ventriculares que únicamente son contráctiles y excitables.

Los modelos matemáticos que estudian la actividad eléctrica del nodo SA en su mayoría han sido obtenidos usando como objetos de experimentación a los conejos. En éstos, ese conjunto de células mide aproximadamente $8\text{ mm} \times 10\text{ mm}$. Los primeros modelos fueron deducidos por Yanagihara *et al* (Sección 5.2) y por Noble-Noble (el cual se expondrá en la Sección 5.3). El modelo YNI pertenece a la familia I de modelos cardíacos (véase el Capítulo 2), ya que para simular el potencial de acción, Yanagihara *et al*, usaron solamente las corrientes iónicas; mientras que en el segundo, ya se incorporaron bombas, intercambiadores y cambios en las concentraciones iónicas, en su mayoría en

el interior de la célula. Por lo tanto, este modelo (Noble-Noble) está dentro de la familia II. Para concluir nuestra revisión de los modelos matemáticos de las células seno-auriculares, en la Sección 5.4 expondremos el modelo de Zhang *et al*. Este trabajo es innovador en cuanto al conocimiento experimental sobre este tipo de células, a pesar de no integrar ningún otro proceso que no sean las corrientes iónicas. En el modelo de Zhang *et al* se distinguen dos tipos de células nodales: las centrales y las periféricas, las cuales, aparte de sus diferencias anatómicas, presentan potenciales de acción distintos. La última sección de este capítulo, la dedicaremos a exponer uno de los modelos que por primera vez consideró los tres tipos de morfologías celulares del nodo aurículo-ventricular, comparando sus potenciales de acción con los de las tres regiones electrofisiológicas conocidas (A-N, N y N-H). Véase el Capítulo 1. Desde el punto de vista experimental, el estudio de estas células es más complicado que el de las sinusales. De hecho, aún se desconocen muchas particularidades anatómicas y fisiológicas del nodo AV, lo que imposibilita presentar una exposición detallada de la dinámica eléctrica de las células aurículo-ventriculares. Sin embargo, el trabajo realizado por Munk, Adjemian, Zhao, Ogbaghebriel y Shrier, es un buen avance para el conocimiento general del comportamiento de estas células nodales.

Empecemos presentando los modelos que simulan el proceso de conducción en las células con automatismo.

5.2. Modelo YNI

Este modelo fue publicado en 1980 en un artículo cuya autoría se debe a Kaoru Yanagihara, Akinori Noma y Hiroshi Irisawa (véase [79]). En él, se explica de una forma muy sencilla la dinámica de las corrientes iónicas en una célula sinusal, con únicamente cuatro corrientes iónicas dependientes del tiempo: I_{Na} , I_S , I_h e I_K y una corriente I_l , independiente del tiempo. Véase la figura 5.1. De la misma forma como estructuramos los capítulos anteriores, en éste empezaremos con la descripción de las ecuaciones que constituyen los distintos modelos e inmediatamente después, hablaremos de sus corrientes iónicas para, finalmente, centrarnos en las simulaciones numéricas correspondientes y concluir con una discusión con base en los resultados obtenidos.

5.2.1. Ecuaciones del modelo YNI

El cambio instantáneo del potencial lo da la ecuación diferencial básica:

$$\frac{dV}{dt} = -(1/C)(I_{Na} + I_S + I_h + I_K + I_l), \quad (5.1)$$

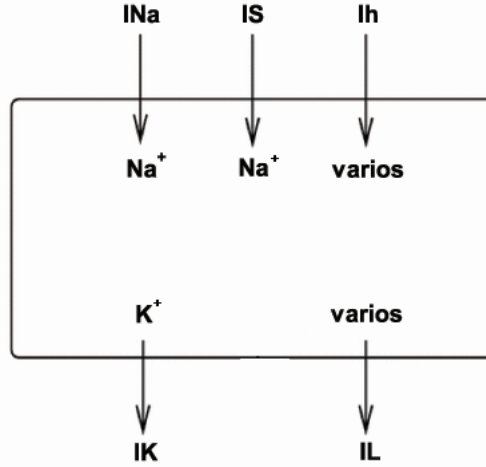


Figura 5.1: Diagrama que muestra las cinco corrientes iónicas involucradas en el modelo YNI.

con $V = V_{int} - V_{ext}$, $C = 1 \mu F/cm^2$.

$$I_{Na} = m^3 h I_{Na_{max}}, \quad (5.2)$$

donde $I_{Na_{max}} = 0.5(V - 30)$,

$$\begin{cases} \alpha_m = \frac{V + 37}{1 - e^{-(V + 37)/10}}, \\ \beta_m = 40e^{(-5.6 \times 10^{-2}(V + 62))}, \end{cases} \quad (5.3)$$

$$\begin{cases} \alpha_h = 1.209 \times 10^{-3} e^{-(V + 20)/6.534}, \\ \beta_h = \frac{1}{e^{-(V + 30)/10} + 1}. \end{cases} \quad (5.4)$$

$$\begin{aligned} I_S &= (0.95d + 0.05)(0.95f + 0.05)I_{S_{max}}, \\ I_{S_{max}} &= 12.5 \left(e^{\frac{(V - 30)}{15}} - 1 \right), \end{aligned} \quad (5.5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_d = \frac{1.045 \times 10^{-2}(V + 35)}{1 - e^{-(V + 35)/2.5}} + \frac{3.125 \times 10^{-2}V}{1 - e^{-(V/4.8)}}, \\ \beta_d = \frac{4.21 \times 10^{-3}(V - 5)}{e^{((V - 5)/2.5)} - 1}, \end{array} \right. \quad (5.6)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_f = \frac{3.55 \times 10^{-4}(V + 20)}{e^{((V + 20)/5.633)} - 1}, \\ \beta_f = \frac{9.44 \times 10^{-4} |V + 60|}{1 + e^{-(V + 29.5)/4.16}}. \end{array} \right. \quad (5.7)$$

$$\begin{aligned} I_h &= qI_{h_{max}}, \\ I_{h_{max}} &= 0.4(V + 25), \end{aligned} \quad (5.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_q = \frac{3.4 \times 10^{-4}(V + 100)}{e^{((V + 100)/4.4)} - 1} + 4.95 \times 10^{-5}, \\ \beta_q = \frac{5 \times 10^{-4}(V + 40)}{1 - e^{-(V + 40)/6}} + 8.45 \times 10^{-5}. \end{array} \right. \quad (5.9)$$

$$\begin{aligned} I_K &= pI_{K_{max}}, \\ I_{K_{max}} &= \frac{0.7(e^{(0.0277(V + 90))} - 1)}{e^{0.0277(V + 40)}}, \end{aligned} \quad (5.10)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_p = \frac{9 \times 10^{-3}}{1 + e^{-(V + 3.8)/9.71}} + 6 \times 10^{-4}, \\ \beta_p = \frac{2.25 \times 10^{-4}(V + 40)}{e^{((V + 40)/13.3)} - 1}. \end{array} \right. \quad (5.11)$$

$$I_t = 0.8(1 - e^{-(V + 60)/20}). \quad (5.12)$$

5.2.2. Descripción de las corrientes iónicas

- Corriente rápida de sodio, I_{Na}

Hasta el momento de la publicación de este trabajo, no existían datos experimentales fehacientes para la descripción de esta corriente en las células del nodo SA, ya que los investigadores tenían muchos problemas al intentar usar la técnica de fijación de voltaje en células de tamaño tan

reducido. Por lo tanto, su descripción es esencialmente la misma que la correspondiente en el miocardio ventricular. Véanse las ecuaciones (5.2), (5.3) y (5.4).

- Corriente lenta, I_S

Yanagihara *et al.*, adoptaron la formulación de Beeler y Reuter (1977) para esta corriente, $I_S = dfI_{S_{max}}$, es decir, descrita por la ecuación (5.5), donde d es la variable de activación y f la de inactivación. Sin embargo, esta corriente lleva iones sodio únicamente, no como en el modelo B-R, donde en I_S también se incluyen iones calcio.

Las funciones que describen a estas variables están dadas por (5.6) y (5.7), respectivamente. Durante la reconstrucción de los datos experimentales y del potencial de acción, los autores se dan cuenta de la ocurrencia de dos fenómenos:

1. Mientras ocurre la despolarización, una fracción de los canales (el 5%) de la corriente I_S permanece abierta a pesar de que está inactiva.
2. Cuando ocurre la hiperpolarización de la membrana no hay flujo de esta corriente, aunque se encuentra en el proceso de activación.

Para que el modelo represente adecuadamente estas características, sus autores consideraron sumar la constante 0.05 tanto a la variable d como a f , ecuación (5.5). Esto porque sólo el 5% del número total de canales permanecen abiertos, independientemente del valor del potencial de membrana.

I_S es la corriente más significativa de este modelo, no sólo porque influye en gran medida a la subida del potencial, si no porque también es responsable de las oscilaciones una vez que ocurre la repolarización en el potencial; esto es, despolariza gradualmente la célula nodal hasta que alcance su valor umbral y, así, pueda iniciarse un nuevo potencial de acción. Ver la figura 5.8.

- Corriente retardada, activada por hiperpolarización, I_h

De acuerdo a resultados experimentales, en el nodo SA de un conejo y en el seno venoso de las ranas, existe una rectificación hacia el interior de la célula atribuida a la corriente I_h que, aparentemente, no funciona bien puesto que los iones que constituyen esta corriente, también se mueven hacia el exterior de la célula nodal. Véase la figura 5.8. La

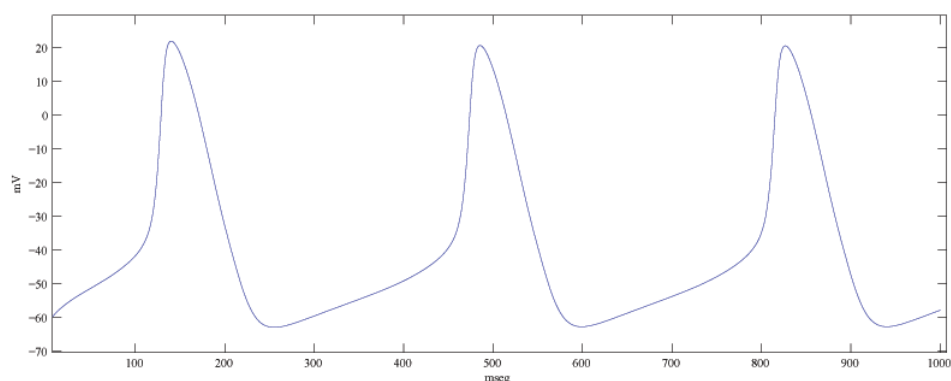


Figura 5.2: Potencial de acción obtenido con las ecuaciones (5.1) a (5.12) y las condiciones iniciales: $V = -62.4 \text{ mV}$, $m = 0$, $h = 1$, $d = 0$, $f = 1$, $q = 0.005$, $p = 0.25$.

corriente I_h depende, tanto del tiempo, como del voltaje, lleva distintos iones como el cloro y está descrita por las ecuaciones (5.8) y (5.9).

- Corriente de potasio, I_K

La función que describe a esta corriente, no es comparable con la corriente —también dependiente del tiempo— I_{K_2} , del modelo MNT. Es más bien parecida a la que define DiFrancesco y Noble, pero tiene una participación mucho mayor en todas las etapas del potencial de acción, principalmente en la meseta y en la repolarización total.

Al estudiar esta corriente, los autores encontraron un componente secundario de I_K mucho más lento en las células nodales del SA y en el seno venoso de la rana. Sin embargo, éste no se presenta en este modelo ya que no es significativo para obtener el potencial de acción buscado. La corriente I_K está descrita por las ecuaciones (5.10) y (5.11).

- Corriente *leak*, I_l

Según Yanagihara *et al.*, fue imposible medir directamente la magnitud de la corriente independiente del tiempo de este modelo, utilizando la técnica de fijación de voltaje, por lo que tuvieron que hacer una estimación de ella con base en los resultados experimentales. La ecuación (5.12) describe a la corriente I_l .

5.2.3. Simulaciones numéricas

Todas las gráficas de las variables relevantes en este modelo, corresponden a la solución numérica de las ecuaciones (5.1) a (5.12) para lo cual se utilizó el

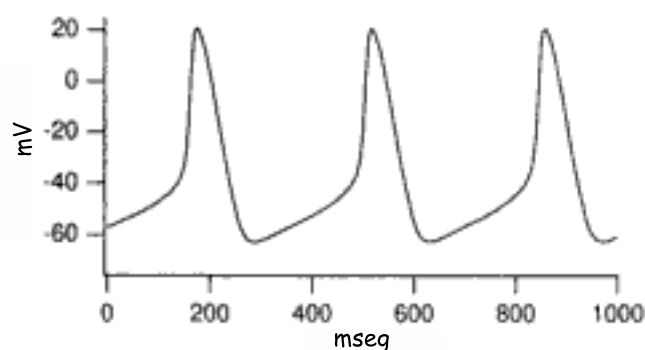


Figura 5.3: Potencial de acción del modelo YNI tomado de [79].

software Matlab y su rutina ode45. Para mayor información de este *software*, véase el Apéndice B.

El potencial de acción obtenido con las ecuaciones (5.1) a (5.12) y las condiciones iniciales: $V(0) = -62.4 \text{ mV}$, $m(0) = 0$, $h(0) = 1$, $d(0) = 0$, $f(0) = 1$, $q(0) = 0.005$, $p(0) = 0.25$, figura 5.2, es similar al presentado por Hodgkin y Huxley (véase el Apéndice A), pero éste es periódico y su duración es mayor, de unos 100 mseg . Comienza en -62.4 mV , sube gradualmente hasta su punto máximo (20.7 mV) permanece en ese valor sólo unos milisegundos y decrece paulatinamente hasta su valor de reposo, que da lugar al potencial marcapasos y éste a su vez a un nuevo potencial de acción con las mismas propiedades. Este potencial coincide con el que muestra este modelo en la figura 5.3 y que aparece en [44].

Para analizar las gráficas de las variables que rigen las compuertas de activación e inactivación de las cuatro corrientes iónicas, centrémonos en las cuatro etapas del potencial de acción de respuesta lenta, como lo vimos en el Capítulo 1 y veamos en cuáles está la mayor presencia de estas variables.

- Fase 0. Como se puede ver en la figura 5.8, la subida del potencial de acción es debida principalmente al flujo de la corriente I_S hacia el interior de la célula. En la figura 5.5, d , la variable de activación de I_S , toma rápidamente el valor de 1 cuando $t = 100 \text{ mseg}$ y se queda en este valor por unos 90 mseg . Si observamos la figura 5.4, m , la variable que controla la activación de la corriente sodio, también influye en esta etapa, aunque es mucho más lenta para tomar el valor de 1 y la cantidad de iones de esta corriente, es muy pequeña. Véase la figura 5.8.
- Fase 2. Esta etapa se refiere al periodo entre el punto máximo del potencial y el comienzo de la repolarización total que, geoméricamente corresponde a una meseta, pero de poca duración. Las corrientes que

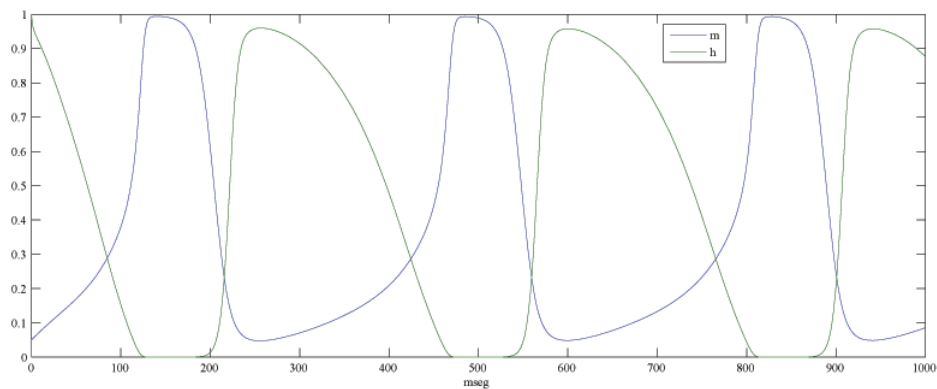


Figura 5.4: Gráfica de las compuertas de activación m e inactivación h de la corriente I_{Na} utilizando las ecuaciones y las condiciones iniciales mencionadas en el texto.

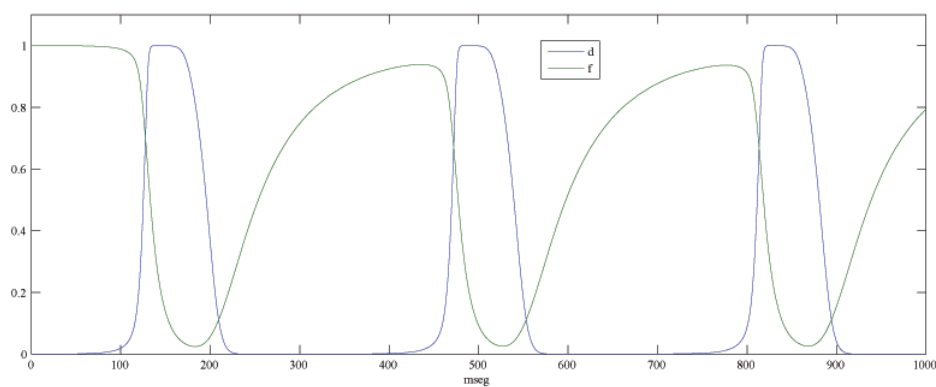


Figura 5.5: Gráfica de las compuertas de activación d e inactivación f de la corriente I_S .

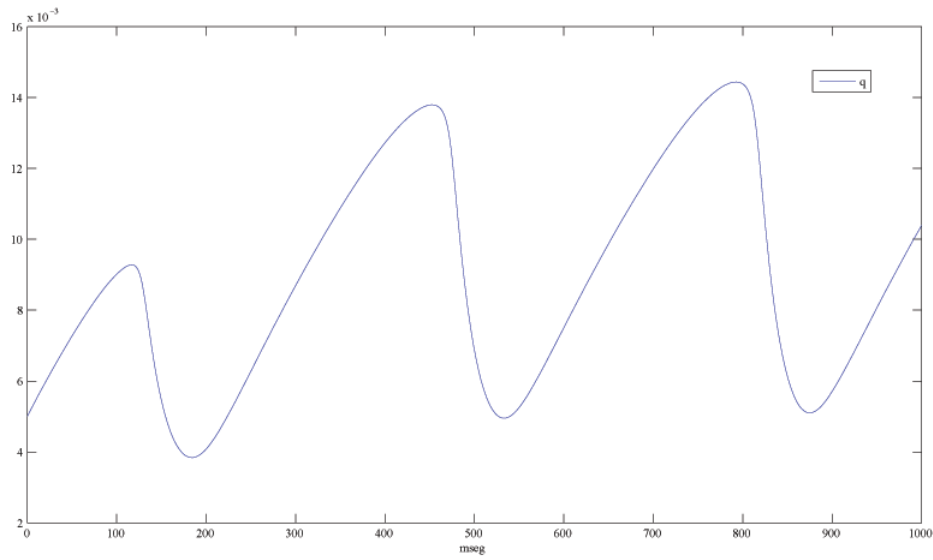
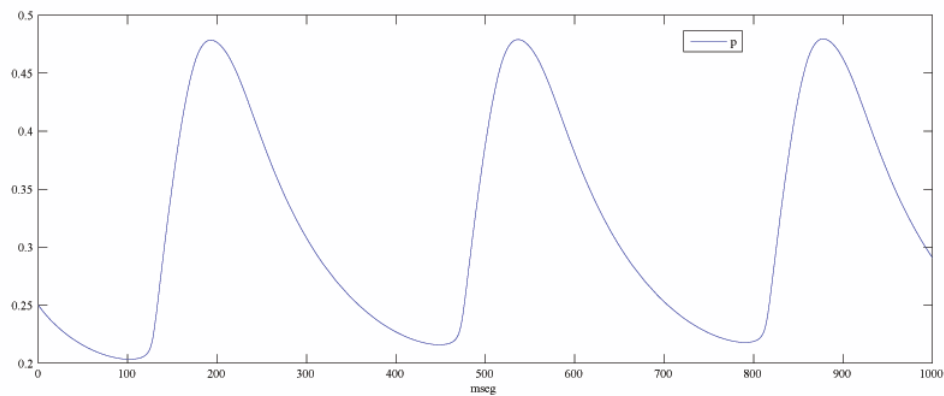
se encuentran, son: I_K , I_S , I_h e I_l . Como vemos en la figura 5.8, las primeras dos son las más importantes, pues tanto p , la variable de activación de I_K (figura 5.7), como d , toman su valor máximo precisamente en esa fase.

- Fase 3. La repolarización total del potencial es causada por la combinación de la disminución de I_S y del incremento de I_K . La corriente I_l también participa en esta etapa ya que, como podemos ver en la figura 5.8, su magnitud es muy grande.
- Fase 4. La corriente que más contribuye a la despolarización marcapasos en el nodo SA es I_S ; mientras que I_K decrece ligeramente en esta etapa. Esto es debido a la recuperación de f , la variable de inactivación de I_S (figura 5.5), que va desde valores cercanos a cero hasta 0.9 (al final del potencial de acción), lo cual causa un incremento gradual en esta corriente; la gráfica de p es decreciente en esa fase.

La corriente hiperpolarizadora, I_h , también está presente, esto puede apreciarse en la figura 5.6, en donde, si vemos cuidadosamente, en el periodo del segundo potencial, la curva q está decreciendo; mientras que de 600 a 800 *mseg*, el periodo diastólico del potencial de acción, la gráfica corresponde a la de una función creciente y toma sus valores más altos. La corriente I_l comienza a salir de nuevo poco antes de que se inicie un nuevo potencial de acción. Véase la figura 5.8.

Recordemos que la aplicación de una corriente externa a cualquier conjunto de células cardiacas, se incluye en el modelo como una corriente más, I_{ap} , añadida a la parte derecha de la ecuación (5.1). Si activamos la corriente I_{ap} en un periodo determinado P , de 300 a 1100 *mseg*, entonces alteraremos la ritmicidad de una sucesión de potenciales graficados de 0 a 1600 *mseg*, como se puede ver en las figuras 5.9 y 5.10. En la primera de éstas, por ejemplo, se aplican las corrientes: (a) $-1.25 \mu A/cm^2$, (b) $-1 \mu A/cm^2$, (c) $0 \mu A/cm^2$ y, en la segunda figura las corrientes aplicadas son: (a) $0 \mu A/cm^2$, (b) $0.25 \mu A/cm^2$, (c) $1 \mu A/cm^2$. De todas ellas, la sucesión que menos se ve afectada es aquella en donde $I_{ap} = 0.25 \mu A/cm^2$, esto se sigue al compararla con la que se observa en el inciso (c), puesto que también presenta cuatro potenciales. Las figuras 5.9(a) y 5.9(b), muestran modificaciones en la forma y duración de los potenciales que se encuentran dentro de P . Mientras que en la figura 5.10(c) únicamente se ven tres potenciales durante los 1600 *mseg*, en vez de cuatro.

El cambio de ritmo en una sucesión de potenciales de acción, puede inducirse no sólo por la aplicación de corrientes externas a las células cardiacas,

Figura 5.6: Gráfica de la compuerta de activación q de la corriente I_h .Figura 5.7: Gráfica de la compuerta de activación p de la corriente I_K .

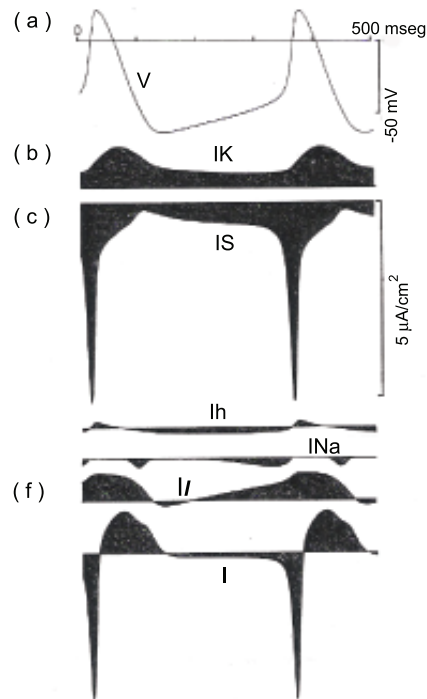


Figura 5.8: Mecanismos iónicos que ocurren durante un potencial de acción espontáneo. (a) Potencial de membrana, (b) I_K , la corriente de potasio, (c) I_S , la corriente lenta hacia el interior, (d) I_h , la corriente activada por hiperpolarización, (e) I_{Na} , la corriente de sodio, (f) I_l , la corriente de descarga o *leak* y finalmente (g) I , la corriente total. Figura tomada de [79].

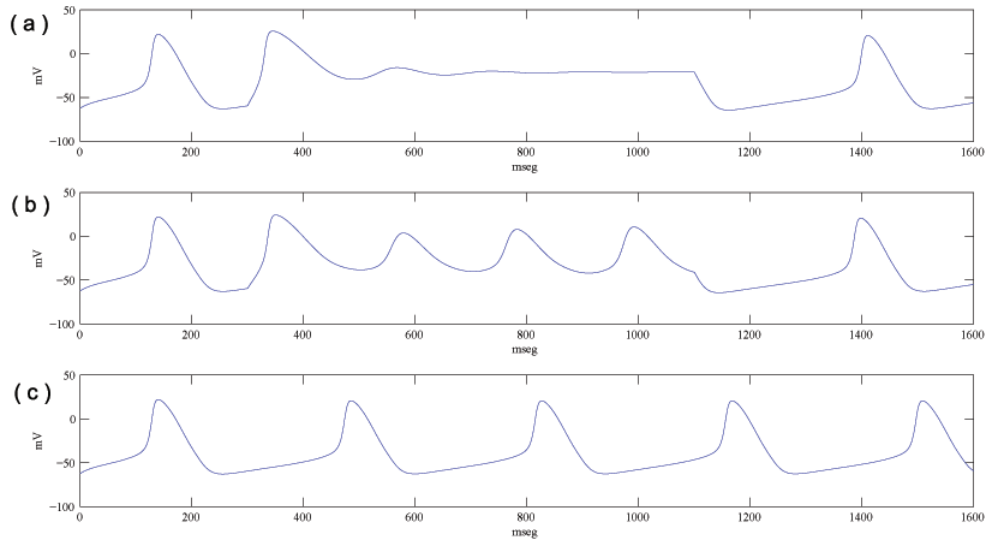


Figura 5.9: Gráficas de corrientes externas aplicadas a una sucesión de potenciales de acción en el periodo que va de 300 a 1100 *mseg.* (a)-1.25 $\mu A/cm^2$, (b)-1 $\mu A/cm^2$, (c)0 $\mu A/cm^2$.

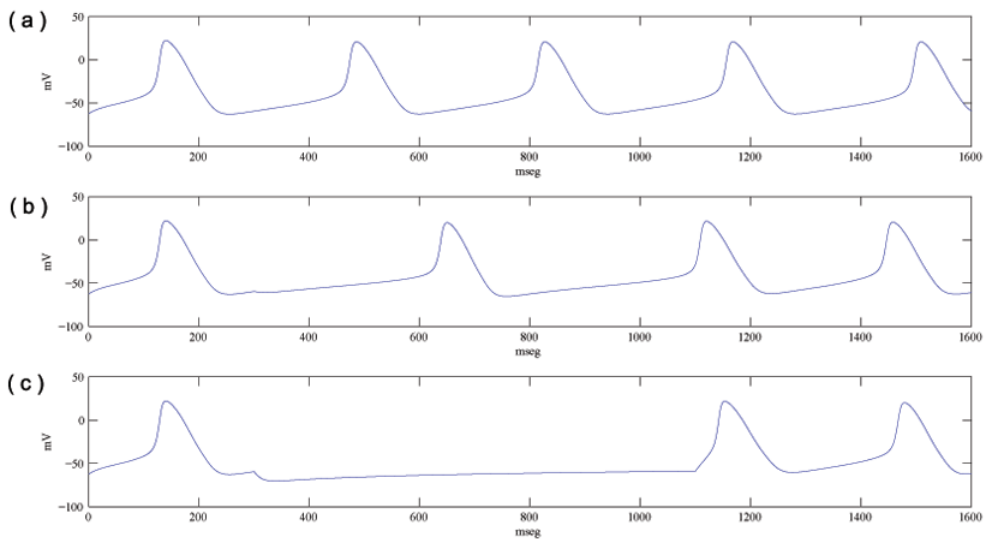


Figura 5.10: Gráficas de corrientes externas aplicadas a una sucesión de potenciales de acción en el periodo que va de 300 a 1100 *mseg.* (a)0 $\mu A/cm^2$, (b)0.25 $\mu A/cm^2$, (c)1 $\mu A/cm^2$.

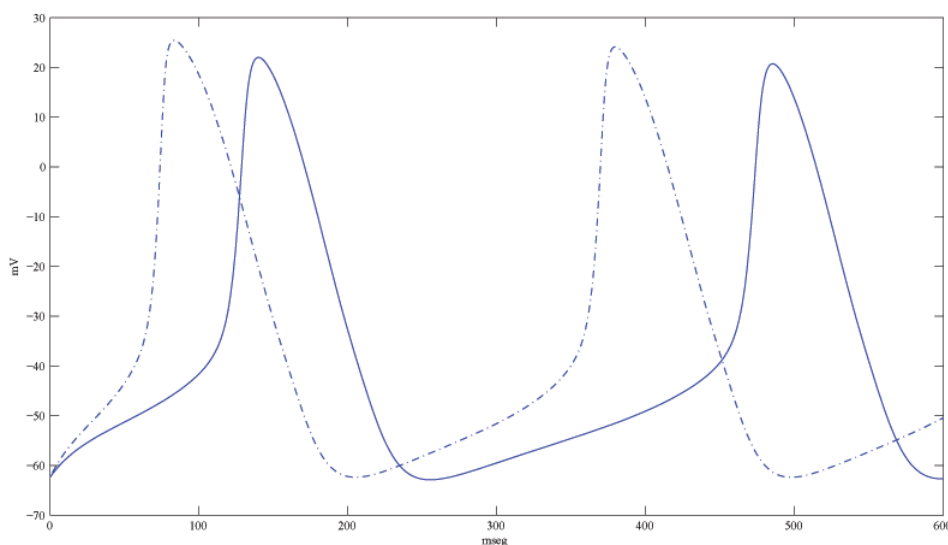


Figura 5.11: Comparación de los potenciales de acción obtenido con las ecuaciones (5.1) a (5.12), curva continua y, aquéllos en los que se multiplica el valor máximo de la corriente I_S por 1.3, curva punteada.

sino por sustancias como la epinefrina ¹ y la acetilcolina ². Yanagihara *et al.* hicieron algunas simulaciones en las que se muestran estos cambios. En el caso de la epinefrina ($5.5 \times 10M$), su uso incrementa las corrientes I_S , I_K e I_h y esto significa que la amplitud de su valor máximo se multiplican por los factores 1.3, 1.1 y 1.2, respectivamente. Cuando utilizamos el valor $I_{S_{max}} = 1.3$ en el modelo, la gráfica de los potenciales sufre una traslación, como se puede ver en la figura 5.11, curva punteada. El punto máximo que toman los potenciales de acción, aumenta unos 3 mV; mientras que su valores de reposo y su duración permanece constante con respecto a aquéllos obtenidos con el sistema de ecuaciones sin modificación (gráfica en trazo continuo).

Yanagihara *et al.*, al intentar entender cuál de las corrientes es fundamental para la etapa 4 del potencial de acción, hicieron experimentos usando los efectos del bario en la corriente total. Estos autores utilizaron 5 mM de bario, eliminan por completo la corriente I_K . En ausencia de la corriente I_K , el potencial de acción comienza a los -9 mV. Bajo estas condiciones, la aplicación constante de una corriente hiperpolarizadora reanuda la actividad marcapasos. Entonces, con $I_K = 0$, si aplicamos distintas magnitudes

¹La epinefrina o adrenalina es una hormona vasoactiva secretada en situaciones de alerta por las glándulas suprarrenales.

²La acetilcolina es un compuesto orgánico, está distribuída en el sistema nervioso central y en el periférico. Su función, al igual que otros neurotransmisores, es mediar la actividad sináptica del Sistema nervioso.

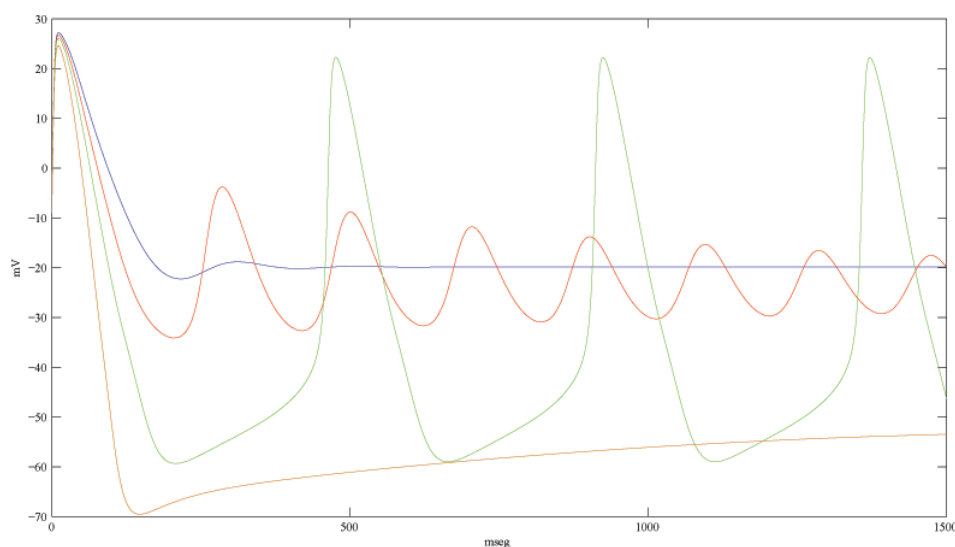


Figura 5.12: Gráfica de una sucesión de potenciales de acción obtenidos eliminando la corriente I_K y aplicando una corriente externa hiperpolarizadora: $0.1 \mu A/cm^2$, gráfica trazada en color azul; $0.28 \mu A/cm^2$, gráfica trazada en color rojo; $0.5 \mu A/cm^2$, curva verde; $1 \mu A/cm^2$, gráfica trazada en color naranja.

eléctricas a la célula: $0.1 \mu A/cm^2$ (azul), $0.28 \mu A/cm^2$ (roja), $0.5 \mu A/cm^2$ (verde) y $1 \mu A/cm^2$ (naranja), sumando estos valores a la suma total de corrientes iónicas de la primera ecuación diferencial, podemos constatar que la amplitud de la onda oscilatoria va a ir aumentando conforme se incrementa la magnitud de la corriente aplicada, hasta alcanzar el tamaño total del potencial de acción. Véase la figura 5.12. Una hiperpolarización más grande ($1 \mu A/cm^2$) descarta completamente la actividad espontánea. Así, estos investigadores concluyen que la despolarización marcapasos depende solamente de la corriente I_S y de un incremento de ésta.

5.2.4. Conclusiones

El modelo YNI adolece de un defecto muy importante y es que en las células nodales, la corriente iónica que debe estar involucrada con la subida del potencial de acción es la corriente llevada por iones calcio y que entra a la célula por medio de los canales L, así como lo vimos en el Capítulo 1. Esto mismo le ocurrió al modelo de Noble, véase la sección 2.3 Capítulo 3, porque en aquél entonces no se sabía que en la etapa de la meseta entraba una corriente llevada también por iones calcio, indispensable para la contracción de las células de las fibras de Purkinje. Noble reemplazó esa corriente de

calcio por una que contiene iones sodio, en este caso sucede exactamente lo mismo, ya que la corriente secundaria está compuesta únicamente por iones sodio.

Además, en este modelo no se analizan otros mecanismos subyacentes de la actividad eléctrica de todas las células cardiacas, como la bomba $Na^+ - K^+$ y el intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$. Tampoco se analizan los dos tipos de células nodales SA. Lo que sí ocurre en el modelo que veremos a continuación.

5.3. Modelo Noble-Noble

Con base en los resultados experimentales conocidos hasta ese momento D. Noble y S.J. Noble modificaron las ecuaciones de DiFrancesco contenidas en su trabajo de 1984 [56], para reproducir el potencial de acción y la actividad marcapasos en las células nodales seno-auriculares de los mamíferos. Estos autores presentan dos versiones del potencial de acción, correspondientes a las células que se encuentran en las regiones periféricas y, en las centrales del nodo seno-auricular, cambiando solamente dos parámetros (Psi e $I_{K_{max}}$).

Este modelo difiere radicalmente del de Yanagihara *et al.*, ya que, al igual que el de DiFrancesco, para las células de las fibras de Purkinje y el de Luo Rudy II para las células ventriculares, éste incorpora las corrientes generadas por la bomba $Na^+ - K^+$ y el intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$ y, reconstruye las variaciones en las concentraciones iónicas intra y extracelular.

En la sección 3.3, escribimos las ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble, por lo que aquí, en la descripción de las corrientes iónicas, mencionaremos las modificaciones a las ecuaciones que Noble y Noble plantean.

5.3.1. Descripción de las corrientes y de las concentraciones iónicas

El modelo de DiFrancesco y Noble consta de un sistema de dieciseis ecuaciones diferenciales; mientras que en este modelo tenemos una menos. La primera ecuación corresponde, como en todos los modelos anteriores, a la ley de conservación de la energía, en donde la suma de las corrientes iónicas incluye sólo a nueve, pues la corriente pasajera I_{to} no se encontró en los resultados experimentales. La capacitancia, C , es de $0.006 \mu F$. Las siguientes ocho ecuaciones corresponden a la activación y/o inactivación de las compuertas: y , x , m , h , d , f , $f2$, p . Finalmente, las últimas seis ecuaciones se refieren a los cambios en las concentraciones intra y extracelulares del sodio, calcio y potasio.

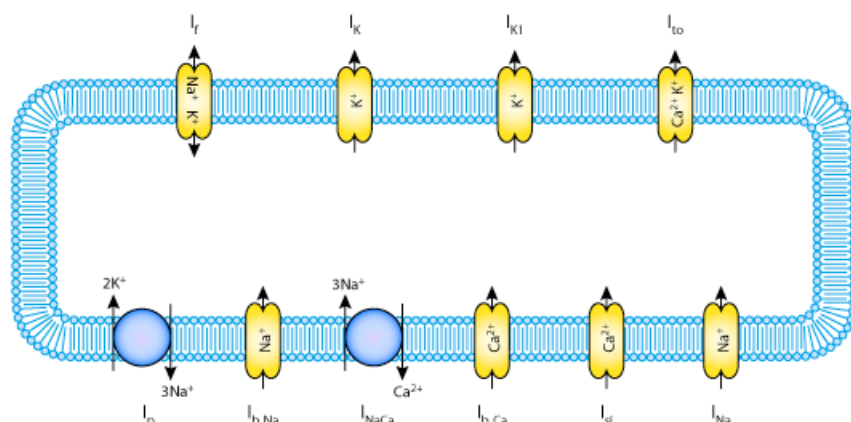


Figura 5.13: Diagrama de las corrientes iónicas del modelo de Noble y Noble, obtenida de: <http://models.cellml.org/exposure/12b4f7f7de0a7ca9dd80fed9ece07f95> (Octubre 2011).

A continuación describamos las diez corrientes iónicas involucradas en este modelo. Para esto, echaremos mano de la figura 5.13, comparando siempre su funcionalidad y sus formulaciones, con el correspondiente de DiFrancesco.

- I_{Cat} . Corriente total de calcio

El modelo de DiFrancesco *et al.* divide en varios componentes a la corriente secundaria, I_{S_i} , pero utiliza sólo dos elementos para representar todas las características: I_{Caf} y el intercambiador, que está definido como una corriente aparte; mientras que en este trabajo, la corriente total de calcio que se mueve hacia el interior, es la suma de dos componentes principalmente: la corriente dependiente del voltaje I_{S_i} y el intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$, incorporando también cualquier otra corriente activada por el calcio, ya sea que se mueva hacia el interior o hacia el exterior de la célula nodal.

Debido a que no fue posible usar correctamente la técnica de fijación de voltaje en las células nodales seno-auriculares para la medición de I_{S_i} , no fue fácil conocer la cinética de las compuertas de activación e inactivación. Sin embargo, se utilizaron muchas de las ecuaciones de DiFrancesco y éstas coinciden con las curvas encontradas experimentalmente.

Para mejorar los resultados en las simulaciones, los investigadores cambiaron el tiempo de recuperación de la inactivación, τ_{f2} a 0.1 *seg* y

la constante que determina el nivel de la concentración intracelular, $Kmf2$, a $1 \mu M$. El valor del factor de la permeabilidad, Psi , es de $8 \mu F$ para las células centrales y de $12 \mu F$ para las periféricas. Para la corriente del intercambiador, se cambian las constantes $kNaCa$ a 0.02 y $dNaCa$ a 0.001.

- I_K . Corriente retardada de potasio

Esta corriente se activa en el mismo rango de potenciales que las fibras de Purkinje y se caracteriza por una rectificación hacia el interior, pero la cinética del flujo de iones de esta corriente, es significativamente mayor en el nodo SA, por lo que se reemplaza la ecuación diferencial para x por la siguiente:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1 - x) - \beta_x x$$

donde,

$$\alpha_x = \frac{0.5(V + 22)}{1 - e^{-(V + 22)/5}}$$

y

$$\beta_x = \frac{0.178(V + 22)}{e^{(V + 22)/15} - 1}$$

La corriente máxima se cambia por $I_{K_{max}} = 20 nA$ para las células seno-auriculares centrales y por $30 nA$ para las células periféricas. La ventaja de usar la ecuación de DiFrancesco *et al*, con respecto a la de Yanagihara *et al*, es que la primera representa la dependencia de la corriente en la concentración exterior del potasio.

- I_{K_1} . Corriente *background* de potasio

Noble y Noble usan la misma ecuación que DiFrancesco pero reduciendo el valor máximo de g_{K_1} a $10 \mu S$.

- I_f . Corriente activada por hiperpolarización

Esta corriente fue hallada primero en las fibras de Purkinje, denotada como I_{K_2} por McAllister *et al.*, donde la describieron como una corriente activada por despolarización y que se movía hacia el exterior de la célula, como lo vimos en la Sección 3.2. Después fue reinterpretada como una corriente activada durante la hiperpolarización y con dos componentes, uno dependiente del sodio y otro del potasio, representada

como I_f por DiFrancesco. Ambas son fundamentales para la presencia del potencial marcapasos. En las células nodales seno-auriculares, Yanagihara *et al.*, describen una corriente parecida, denotada así I_h , la cual aunque está presente en la etapa de despolarización diastólica, no es indispensable para el potencial marcapasos.

Noble y Noble encontraron fácilmente a la corriente I_f durante la hiperpolarización, alrededor de los -70 mV , pero se les dificultó construir las curvas de activación consistentes con los resultados experimentales. Esto debido a que la desactivación de esta corriente ocurre rápidamente entre los -30 y -50 mV , en donde su participación se pierde por los cambios que ocurren en otras corrientes en ese mismo periodo. De este modo, utilizaron la misma ecuación que gobierna la activación de I_f de DiFrancesco *et al.*, pues era la que concordaba con los datos experimentales, pero multiplicándola por un factor de 2 (de forma tal que coincida con la cinética observada de esta corriente). Los valores máximos de g_{fNa} y g_{fK} son ambos de $6\ \mu S$.

- I_p . Bomba sodio-potasio

Se utilizan las mismas ecuaciones, cambia el valor máximo de I_p a 50 nA , suficiente para permitir el mantenimiento de las concentraciones al interior y exterior de la célula.

- I_{Na} . Corriente sodio

Por completez, se incluye un componente pequeño en el modelo con $g_{Na} = 1.25\ \mu S$.

- Proceso de absorción y descarga del calcio

La concentración del calcio al interior de la célula, alcanza su punto máximo al comenzar el potencial de acción y llega a valores cercanos a cero durante la repolarización. Para lograr este objetivo, en las células del nodo SA se ajustan los siguientes parámetros:

1. El tiempo que le toma al retículo sarcoplasmático absorber el calcio, es de 5 msec ,
2. El tiempo de eliminación de calcio es de 100 msec (considerablemente mayor que en las fibras de Purkinje),
3. La constante $KmCa = 0.001\text{ mM}$ mide la cantidad de iones calcio que llegan al retículo sarcoplasmático e inducen la descarga de una cantidad mayor de estos iones en la etapa de la meseta para la contracción muscular.

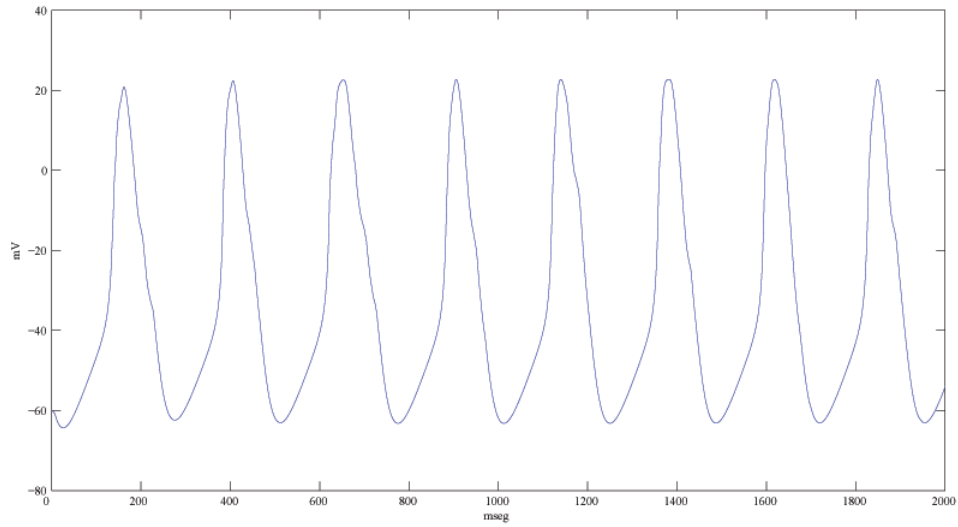


Figura 5.14: Potencial de acción de las células seno-auriculares centrales, obtenida con las condiciones iniciales: $V(0) = -60 \text{ mV}$, $y(0) = 0.007$, $x(0) = 0.54$, $m(0) = 0.076$, $h(0) = 0.015$, $d(0) = 0.0011$, $f(0) = 0.785$, $f2(0) = 0.785$, $p(0) = 0.785$, $[Na]_i(0) = 7.5 \text{ mM}$, $[Ca]_i(0) = 0.000058 \text{ mM}$, $[Ca]_{up}(0) = 1.98 \text{ mM}$, $[Ca]_{rel}(0) = 0.55 \text{ mM}$, $[K]_c(0) = 3 \text{ mM}$, $[K]_i(0) = 140 \text{ mM}$. Los valores de los parámetros para Psi e I_{Kmax} son $7.5 \mu\text{F}$ y 20 nA , respectivamente.

- Concentraciones iónicas

Los autores realizan los siguientes cambios en las concentraciones de los iones de sodio, potasio y calcio: $[Na]_i = 7.5 \text{ mM}$, $[K]_i = 140 \text{ mM}$, $[K]_b = 3 \text{ mM}$, $[Ca]_o = 2 \text{ mM}$.

- Otros parámetros

Existen algunos otros parámetros que se deben cambiar en las ecuaciones de DiFrancesco y Noble. Éstos son: $g_{bNa} = 0.07 \mu\text{S}$, $g_{bCa} = 0.01 \mu\text{S}$. El valor de g_{bNa} se escogió de tal forma que el potencial alcance un punto máximo (entre los -70 y -55 mV) durante la diástole y el valor de g_{bCa} permite que la concentración del calcio se encuentre en un intervalo pequeño alrededor de los 0.0005 mM .

5.3.2. Simulaciones numéricas

Todas las gráficas de esta sección —que corresponden a la solución numérica de las ecuaciones explicadas anteriormente— se obtuvieron con el programa *Physiome Cell Environment*, el modelo de Noble y Noble escrito en lenguaje CellML, descargado de la página de internet <http://models.cellml.org/exposure/12b4f7f7>

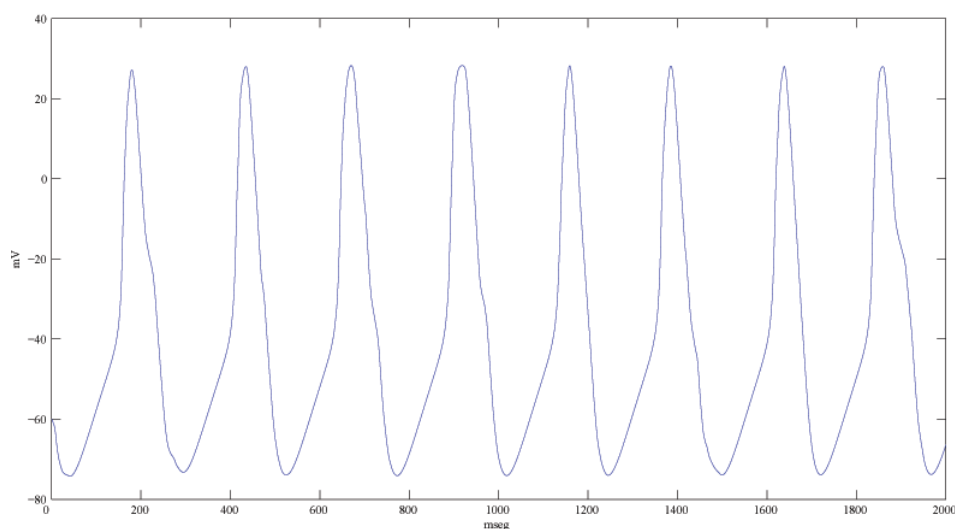


Figura 5.15: Potencial de acción de las células seno-auriculares periféricas, obtenida con las condiciones iniciales: $V(0) = -60 \text{ mV}$, $y(0) = 0.007$, $x(0) = 0.54$, $m(0) = 0.076$, $h(0) = 0.015$, $d(0) = 0.0011$, $f(0) = 0.785$, $f2(0) = 0.785$, $p(0) = 0.785$, $[Na]_i(0) = 7.5 \text{ mM}$, $[Ca]_i(0) = 0.000058 \text{ mM}$, $[Ca]_{up}(0) = 1.98 \text{ mM}$, $[Ca]_{rel}(0) = 0.55 \text{ mM}$, $[K]_c(0) = 3 \text{ mM}$, $[K]_i(0) = 140 \text{ mM}$. Los valores de los parámetros para Psi e I_{Kmax} son $12 \mu F$ y 30 nA , respectivamente.

(Octubre 2011) y el algoritmo Adams Moulton 1-12.

Las diferencias existentes entre el potencial de acción de una célula que forma el SA del centro y el correspondiente de una situada en su periferia, se encuentran en el cuadro 5.1. Como podemos observar en las figuras 5.14 y 5.15, las características morfológicas de ambos potenciales, son exactamente las mismas que las presentadas por Noble y Noble en su artículo: 5.16(a) y 5.16(b). El potencial de acción de una célula nodal periférica, tiene una amplitud mayor que el potencial de una célula central por dos razones, su punto máximo es 5 mV mayor y su potencial de reposo es 15 unidades menor. Manteniéndose iguales la duración de 300 msec y el valor de inicio (-60 mV).

Con respecto al potencial de acción del modelo de YNI, las diferencias también se pueden apreciar en el cuadro 5.1. La gráfica del potencial de Yanagihara *et al* (figura 5.2) es mucho más parecida a la correspondiente de las células seno-auriculares centrales, cambiando solamente en el valor del potencial en reposo que es de -65 mV y en su duración de 250 msec . Aunque si observamos cuidadosamente en el periodo en que se presenta la gráfica de YNI, de 0 a 1 *seg*, apenas ocurren tres potenciales de acción; mientras que en este modelo aparecen cuatro. Véase la figura 5.14.

En las figuras 5.17, 5.18, 5.19 y 5.20, se encuentran las gráficas de las

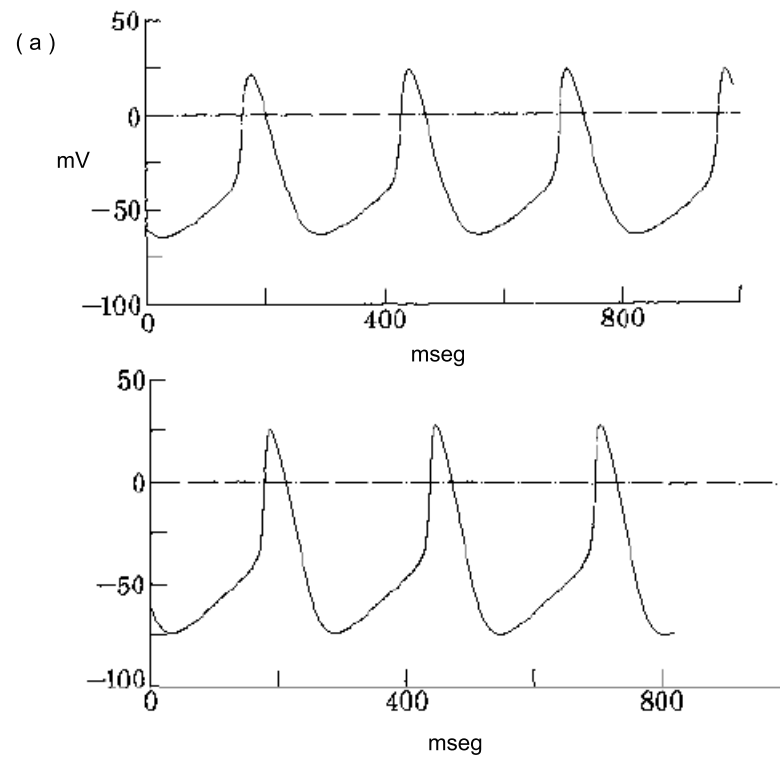


Figura 5.16: Potenciales de acción de las células nodales SA del modelo de Noble-Noble. (a) Células centrales, (b) Células periféricas. Tomado de [56].

Potencial de acción	Central	Periférico	YNI
Valor de inicio	-60 mV	-60 mV	-60 mV
Punto máximo	20 mV	25 mV	20 mV
Duración	300 mseg	300 mseg	250 mseg
Potencial de reposo	-60 mV	-75 mV	-65 mV
Forma de punta	ancha	alargada	más ancha

Cuadro 5.1: Diferencias entre los potenciales de acción de las células SA centrales, figura 5.14 y, las periféricas, figura 5.15.

compuertas de activación y/o inactivación de las células nodales del centro y de la periferia, respectivamente. Veámos cual es la participación de cada corriente iónica en los potenciales de acción de los dos tipos de células del nodo SA. Para ello, analicemos la gráfica de las siguientes variables:

- *y*. La compuerta de activación de la corriente hiperpolarizadora alcanza sus valores máximos en el periodo en que el potencial de acción se encuentra en la fase 4, mostrando así la influencia de I_f en esta etapa. Si nos fijamos en ambas curvas (figura 5.17(a) y 5.18(a)), éstas tienen la misma forma, la única variación es que la primera toma valores menores a 0.02 y la otra mayores a ese valor. No se parecen nada a la gráfica q de la corriente I_h del modelo YNI.
- *x*. Esta variable representa la activación de la corriente retardada de potasio, la cual tiene más presencia en la etapa final de la repolarización total, como se puede observar en las gráficas de las figuras 5.17(b) y 5.18(b). Su forma es similar a la compuerta de activación del potasio, p , del primer modelo de este capítulo.
- *m* y *h*. Las ya muy conocidas variables de activación e inactivación de la corriente sodio, presentes en todos los modelos que hemos visto, tienen por gráfica las mostradas en las figuras 5.17(c) y 5.18(c), respectivamente. En el caso de células del nodo SA, la gráfica de m es prácticamente la misma que la del modelo YNI, teniendo mayor influencia en la meseta breve del potencial de acción. La curva de inactivación de I_{Na} es muy distinta a la de Yanagihara *et al*, pues el valor más alto que toma h en las células centrales es de 0.1; mientras que en las periféricas, es de 0.5, manifestándose cuando el potencial está en la etapa de despolarización diastólica.
- *d*. Esta variable sobresale a las demás, por que cuando llega a sus valores máximos, el potencial de membrana asciende y alcanza el valor de 20

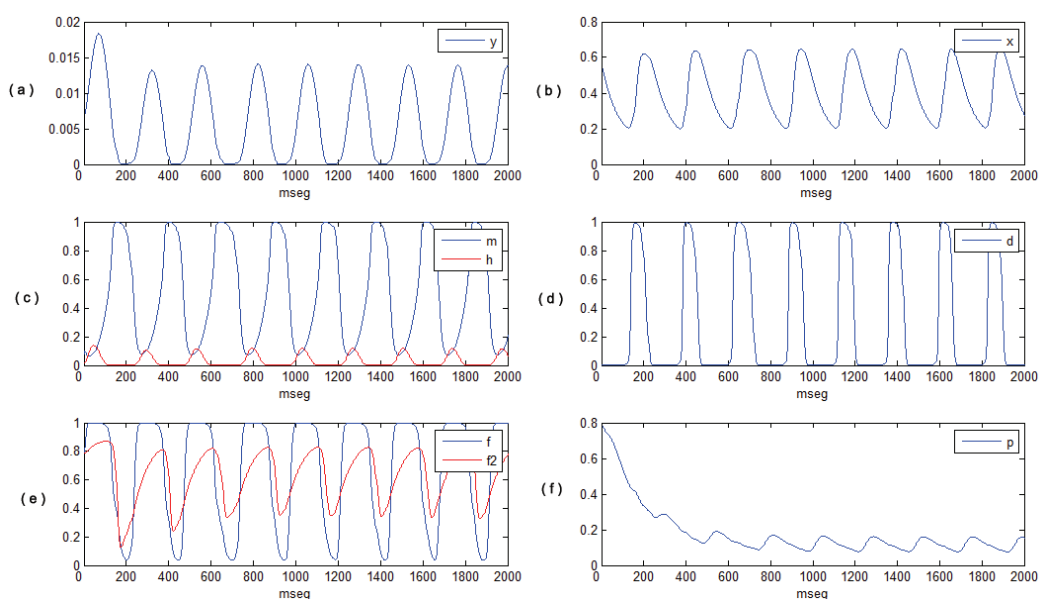


Figura 5.17: Gráficas de las compuertas de activación y/o inactivación de las células SA centrales del modelo de Noble y Noble. (a) y , (b) x , (c) m y h , (d) d , (e) f y $f2$, (f) p .

mV o de $25 mV$, dependiendo del tipo de célula nodal, originándose el potencial de acción. Esto diferencia de lo que ocurre en los modelos de las células ventriculares y de las fibras especializadas, en donde esta compuerta representa solamente a una corriente secundaria. Su gráfica es equivalente a la mostrada por Yanagihara *et al.*, a pesar de que aquí I_{S_i} sí está compuesta por iones calcio.

- f y $f2$. La corriente de calcio tiene dos compuertas de inactivación: f , dependiente del voltaje y $f2$, depende del calcio. La gráfica de $f2$ es parecida a la de f del modelo anterior, pero nunca vale 1. La funcionalidad de ambas variables, es complementaria con la de d , es decir, se acercan a sus valores máximos cuando la gráfica de d , toma valores cercanos a cero.
- p . La activación del intercambio entre la absorción y descarga de los iones calcio está definida por p , como lo menciona DiFrancesco y Noble en su artículo, la cual ocurre en las fases del potencial marcapasos y de la subida del potencial de acción.

Los cambios en las concentraciones iónicas intracelulares de este modelo, se encuentran reflejados en las figuras 5.19, 5.20, 5.21 y 5.22. Veamos cada uno de ellos:

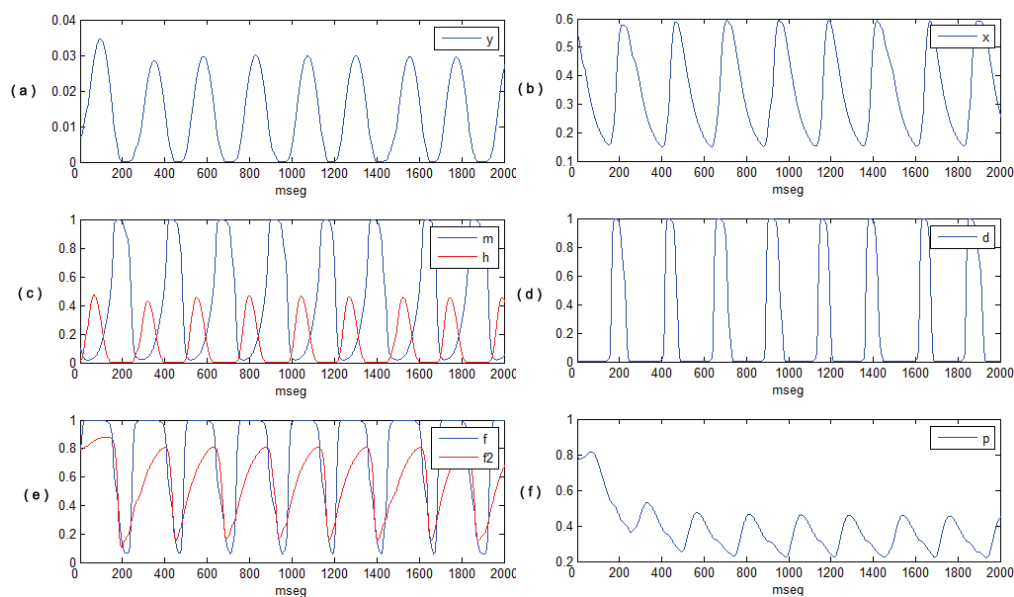


Figura 5.18: Gráficas de las compuertas de activación y/o inactivación de las células SA periféricas del modelo de Noble y Noble. (a) y , (b) x , (c) m y h , (d) d , (e) f y f_2 , (f) p .

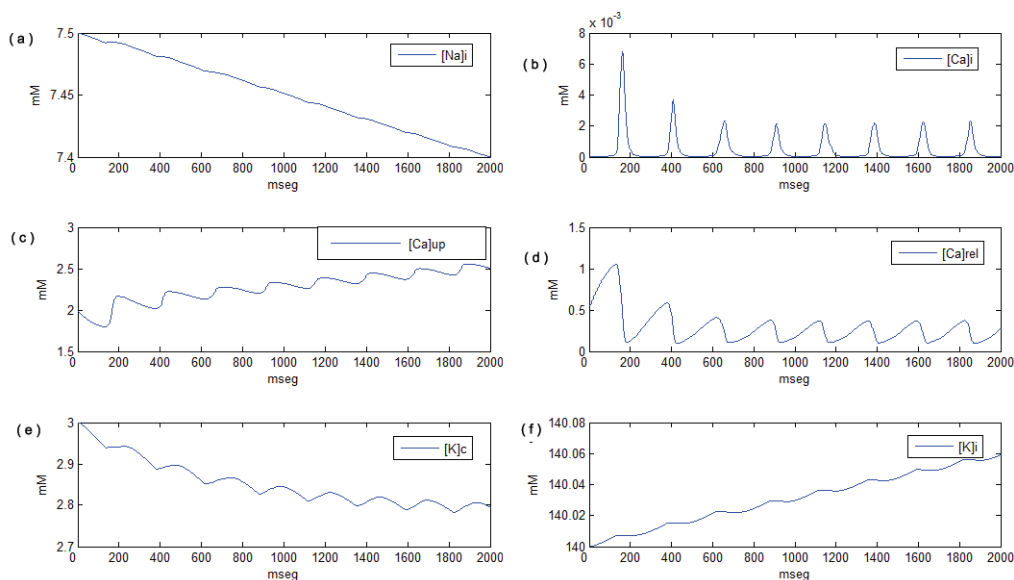


Figura 5.19: Gráficas de las concentraciones iónicas intra y/o extracelulares del sodio, calcio y potasio de las células SA centrales del modelo de Noble y Noble. (a) $[Na]_i$, (b) $[Ca]_i$, (c) $[Ca]_{up}$, (d) $[Ca]_{rel}$, (e) $[K]_c$, (f) $[K]_i$.

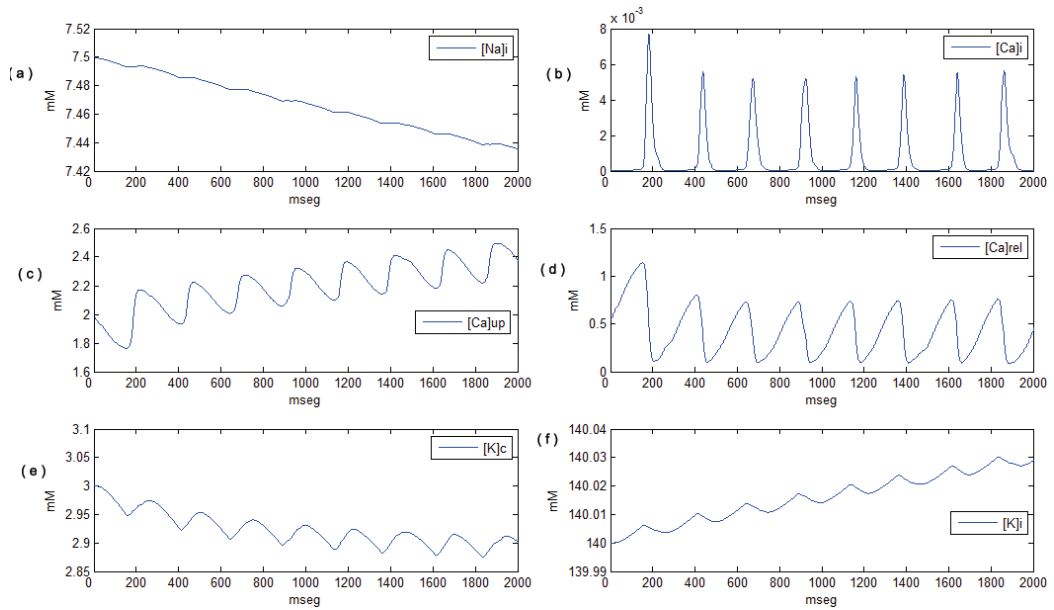


Figura 5.20: Gráficas de las concentraciones iónicas intra y/o extracelulares del sodio, calcio y potasio de las células SA periféricas del modelo de Noble y Noble. (a) $[Na]_i$, (b) $[Ca]_i$, (c) $[Ca]_{up}$, (d) $[Ca]_{rel}$, (e) $[K]_c$, (f) $[K]_i$.

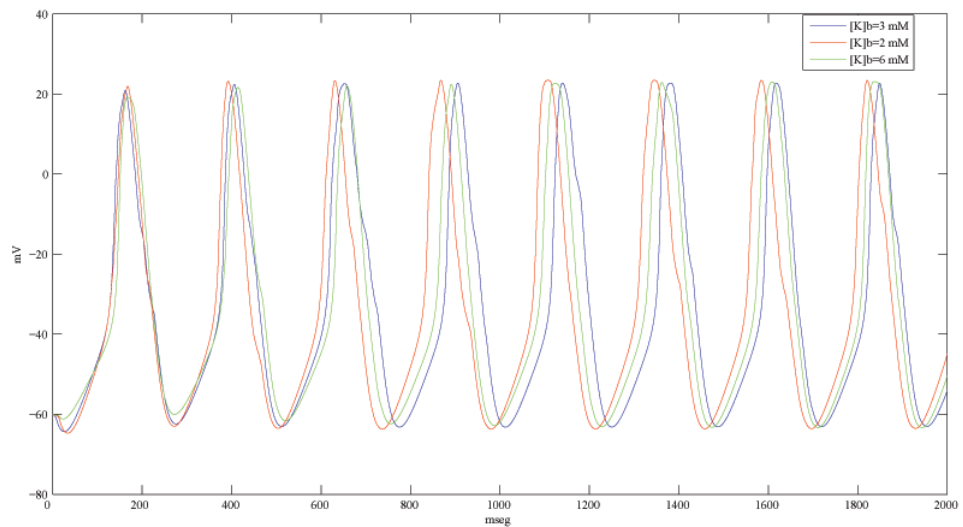


Figura 5.21: Gráfica de los potenciales de acción obtenidos con distintas concentraciones extracelulares de potasio para las células centrales del nodo SA. En azul: $[K]_b = 3 \text{ mM}$. En roja: $[K]_b = 2 \text{ mM}$. En verde: $[K]_b = 6 \text{ mM}$.

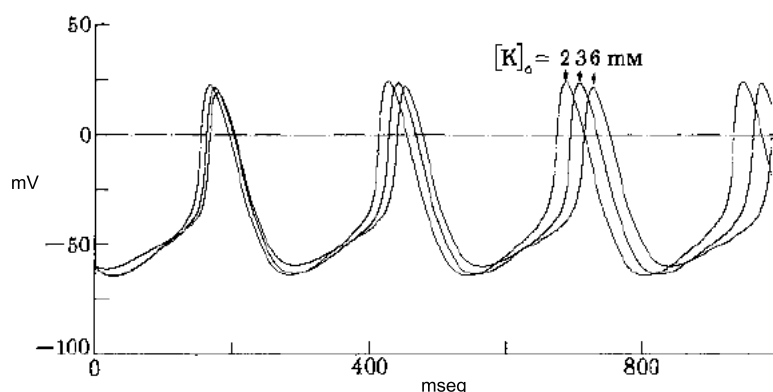


Figura 5.22: Influencia de las variaciones de las concentraciones extracelulares de potasio en la actividad de una célula central del nodo SA, $[K]_o$ puede ser 2, 3 o 6 mM , como se puede ver en la figura. Tomada de [56].

- $[Na]_i$. La gráfica de la concentración de iones sodio, muestra variaciones muy pequeñas que fluctúan entre los 7.5 y 7.4 mM para las células situadas en el centro y de 7.5 a 7.44 mM para las del periférico, para el periodo comprendido entre los 0 y 2 seg . Decreciendo paulatinamente en cada nuevo potencial de acción.
- $[Ca]_i$. La observación detallada de las gráficas contenidas en las figuras 5.19(b) y 5.20(b), junto con las de los potenciales de acción mostrados en las figuras 5.14 y 5.15, nos dice que la entrada de los iones calcio a las células del nodo SA es fundamental para una despolarización exitosa.
- $[Ca]_{up}$ y $[Ca]_{rel}$. El proceso de descarga tiene lugar una vez que los iones calcio entran a las células nodales; mientras que el de absorción, ocurre inmediatamente después de que termina el primero.
- $[K]_e$ y $[K]_i$. Las gráficas contenidas en las figuras 5.19(e), 5.19(f), 5.20(e) y 5.20(f), de las concentraciones extra e intracelular del K^+ son complementarias, ya que obviamente mientras los iones potasio fluyen hacia el exterior de las células SA, en el interior no quedan muchos iones de este tipo. Las concentraciones oscilan muy poco, de 3 a 2.8 (2.9) mM en el exterior y, de 140 a 140.06 (140.03) mM en las células nodales del centro (periférico).

Noble y Noble agregaron otras dos simulaciones de los potenciales de acción de las células nodales variando, tanto la concentración exterior del potasio en las centrales, como la concentración interior del sodio en las periféricas.

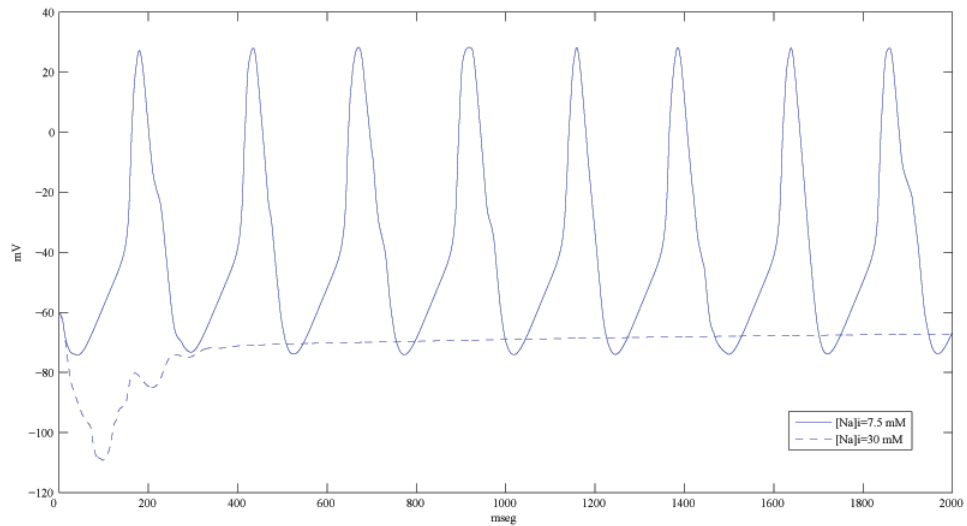


Figura 5.23: Gráfica que muestra dos curvas obtenidas cambiando la concentración intracelular del sodio de 7.5 a 30 mM , la primera (trazo continuo) es el potencial de acción de las células periféricas del nodo SA y la segunda (trazo punteado) no alcanza el valor umbral para invertir el potencial, aboliendo la actividad marcapasos.

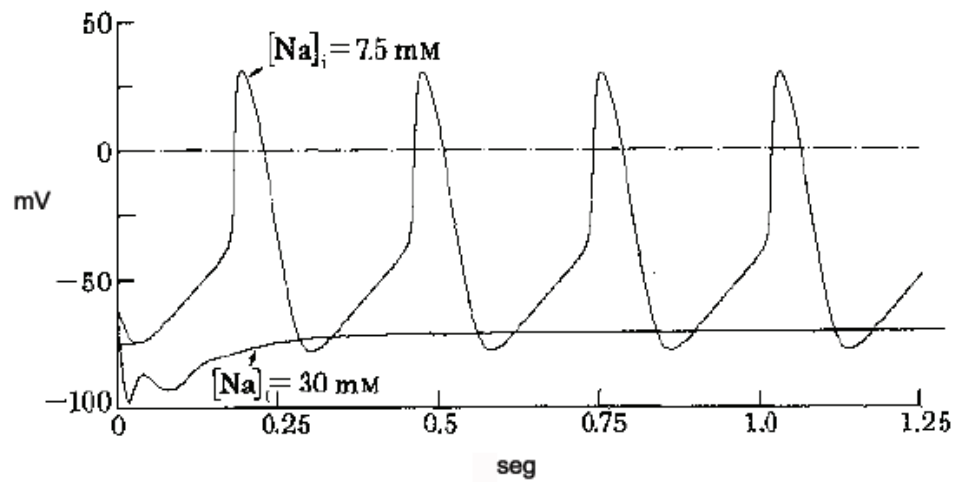


Figura 5.24: Influencia de la actividad de la bomba sodio-potasio en el potencial de acción de una célula periférica del nodo SA, cuando se incrementa la concentración intracelular de sodio de 7.5 a 30 mM , donde la actividad marcapasos es abolida. Tomada de [56].

Una de ellas hace notar las diferencias existentes entre la actividad marcapasos de las células de las fibras de Purkinje y las del nodo SA del centro, ya que la formulación de la corriente I_f que mostró DiFrancesco en 1984 es extremadamente sensible a los iones de potasio que se encuentran fuera de la célula y la ecuación de este modelo, no refleja esa característica. Esto último se puede ver en las figuras 5.21 y 5.22, ya que los cambios en las curvas con trazo azul, rojo y verde, son casi imperceptibles. En las células de las fibras de Purkinje, una modificación en $[K]_b$ de 4 a 5.4 mV , es suficiente para desaparecer la despolarización diastólica gradual. La razón de este fenómeno es la corriente rectificadora hacia el interior, I_{K_1} , la más afectada por las alteraciones en la concentración extracelular de potasio, que en las células miocárdicas especializadas, es imprescindible.

La otra simulación nos enseña que, en caso de que la solución de potasio fuese muy baja en el exterior de la célula, la bomba $Na^+ - K^+$ quedaría anulada y su reactivación después de varios minutos pudiese producir una corriente tan grande que suprima el marcapasos por completo. Lo que es la base, en parte, del fenómeno conocido como *overdrive suppression* o, anulación directa del potencial de acción. De esta forma, un incremento considerable en la actividad de la bomba sodio-potasio o, lo que es lo mismo, un aumento en la concentración interior del sodio (a 30 mM), puede eliminar la fase 4 en el nodo SA. Véanse las figuras 5.23 y 5.24, en donde la curva con trazo continuo, muestra el potencial de acción de una célula nodal de la periferia y la del trazo punteado, representa al *overdrive suppression*.

5.3.3. Comentarios comparativos

Las ventajas del modelo de Noble-Noble con respecto al modelo YNI son, por supuesto, la definición de la corriente de calcio para las etapas de subida y meseta del potencial de acción de las células seno-auriculares, la incorporación de las bombas e intercambiadores, así como las formulaciones para simular los cambios de concentración iónica al interior y exterior de la célula.

A pesar de ello, existen todavía varias inconsistencias, sobre todo experimentales, pues, como vimos, los investigadores al no disponer de información concreta de este tipo de células, utilizaron tal cual las ecuaciones del modelo de DiFrancesco, cambiando únicamente el valor de algunos parámetros y las funciones α_x y β_x de la corriente retardada de potasio. Además, no se definen claramente los dos tipos de células seno-auriculares.

En el siguiente modelo veremos una explicación detallada de los dos tipos de células nodales que se definieron anteriormente.

5.4. Modelo de Zhang *et al*

Este modelo fue presentado en 2000 por los investigadores H. Zhang, A.V. Holden, I.Kodama, H.Honjo y M.Lei, T.Varghese y M.R.Boyett [81]. Su objetivo principal fue el de reproducir adecuadamente los potenciales de acción para las células nodales del centro y de la periferia. Estos autores consideraron trece corrientes iónicas. Véase la figura 5.25. Entre estas corrientes se encuentran la bomba sodio-potasio (I_p) y el intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa}). El modelo consta de quince ecuaciones diferenciales para el caso de las células periféricas; mientras que para las células centrales, consideran doce corrientes iónicas y el modelo consta de doce ecuaciones diferenciales.

Antes de comenzar con la descripción de las ecuaciones y de las corrientes, debemos comentar algo de las características de ambas células.

Anatómicamente, las células del centro son más pequeñas, no tienen muchos miofilamentos y son poco organizados. Este conjunto de células está encargado de originar el potencial de acción, en condiciones óptimas del corazón. Se encuentra aproximadamente a la mitad de las dos venas cavas y a 1 o 2 mm de la *crista terminalis*. Véase el Capítulo 1. Desde este sitio, donde se origina el marcapasos, se propaga el potencial hacia la zona periférica del nodo SA y de ahí hacia el músculo auricular. A esta periferia se le conoce también como tejido de transición y su función principal es la de conducir el PA, aunque igualmente puede despolarizarse de forma automática. En algunos casos, así como otros tejidos, las células periféricas pueden encargarse de la actividad marcapasos. Sus diferencias electrofisiológicas se verán en las simulaciones numéricas.

5.4.1. Las ecuaciones

Muchos de los parámetros que utilizarán las siguientes ecuaciones se encuentran en la tabla 5.26, esto porque las células periféricas y las centrales del nodo SA tienen valores distintos.

El cambio instantáneo del potencial, lo expresa la “ecuación maestra”,

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-1}{C} I_{tot}, \quad (5.13)$$

donde, $I_{tot} = I_{Na} + I_{CaL} + I_{CaT} + I_{to} + I_{sus} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_f + I_{bNa} + I_{bCa} + I_{bK} + I_{NaCa} + I_p$.

Los potenciales de equilibrio de Nernst del sodio, calcio y potasio, se calculan así:

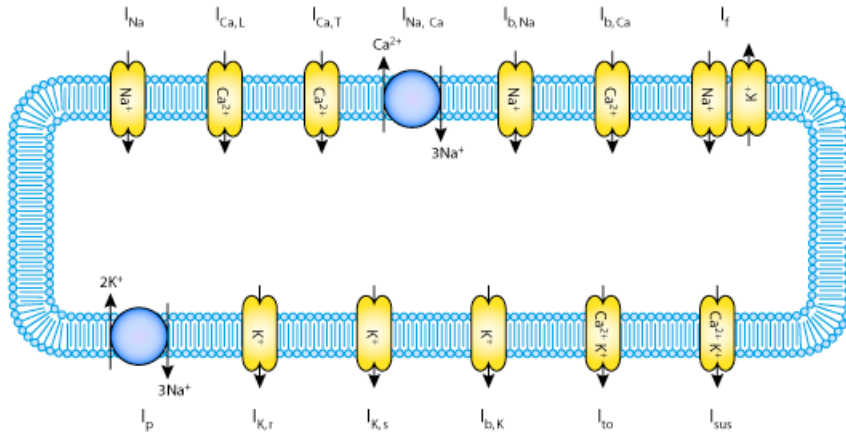


Figura 5.25: Diagrama de las corrientes iónicas del modelo de Zhang, obtenida de: <http://models.cellml.org/exposure/8ee7b618da1029439d080328426a9fad> (Octubre 2011).

$$V_{Na} = \frac{RT}{z_{Na}F} \ln\left(\frac{[Na]_o}{[Na]_i}\right), \quad V_{Ca} = \frac{RT}{z_{Ca}F} \ln\left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}\right), \quad V_K = \frac{RT}{z_K F} \ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right),$$
 donde $z_{Na} = 1$, $z_{Ca} = 1$, $z_K = 1$, $F = 96.485 \text{ C/mM}$, $R = 8.314 \text{ J/KM}$, $T = 310 \text{ K}$.

C	Modelo de la célula periférica del nodo SA		Modelo de la célula central del nodo SA	
	Valor absoluto	Valor normalizado	Valor absoluto	Valor normalizado
C	65 pF		20 pF	
d_{NaCa}	0.0001		0.0001	
E_{CaL}	46.4 mV		46.4 mV	
E_{CaT}	45 mV		45 mV	
g_{Na}	1.2×10^{-6} μ S	1.85×10^{-8} μ S/pF	0 S	0μ S/pF
g_{CaL}	6.59×10^{-2} μ S	1.0×10^{-3} μ S/pF	0.58×10^{-2} μ S	2.90×10^{-4} μ S/pF
g_{CaT}	1.39×10^{-2} μ S	2.14×10^{-4} μ S/pF	0.43×10^{-2} μ S	2.14×10^{-4} μ S/pF
g_{Ks}	36.49×10^{-3} μ S	5.6×10^{-4} μ S/pF	4.91×10^{-3} μ S	2.5×10^{-4} μ S/pF
g_{Kt}	1.14×10^{-2} μ S	1.8×10^{-4} μ S/pF	6.65×10^{-5} μ S	3.3×10^{-6} μ S/pF
g_{Ks}	1.60×10^{-2} μ S	2.46×10^{-4} μ S/pF	7.97×10^{-4} μ S	3.99×10^{-5} μ S/pF
g_{Kt}	1.04×10^{-2} μ S	1.6×10^{-4} μ S/pF	5.18×10^{-4} μ S	2.59×10^{-5} μ S/pF
g_{fNa}	0.69×10^{-2} μ S	1.05×10^{-4} μ S/pF	0.0548×10^{-2} μ S	0.27×10^{-4} μ S/pF
g_{fK}	1.89×10^{-4} μ S	2.9×10^{-6} μ S/pF	5.8×10^{-6} μ S	2.91×10^{-6} μ S/pF
g_{bNa}	4.3×10^{-5} μ S	6.61×10^{-7} μ S/pF	1.32×10^{-5} μ S	6.62×10^{-7} μ S/pF
g_{bCa}	8.19×10^{-6} μ S	1.3×10^{-6} μ S/pF	2.52×10^{-5} μ S	1.3×10^{-6} μ S/pF
i_p	0.16 nA	2.46×10^{-3} nA	4.78×10^{-2} nA	2.46×10^{-3} nA
k_{NaCa}	0.88×10^{-6} nA	1.36×10^{-7} nA	0.27×10^{-5} nA	1.36×10^{-7} nA
$[Na^+]_o$	140 mM		140 mM	
$[Na^+]_i$	8 mM		8 mM	
$[Ca^{2+}]_o$	2 mM		2 mM	
$[Ca^{2+}]_i$	0.0001 mM		0.0001 mM	
$[K^+]_o$	5.4 mM		5.4 mM	
$[K^+]_i$	140 mM		140 mM	
$K_{m,K}$	0.621		0.621	
$K_{m,Na}$	5.64		5.64	
γ_{NaCa}	0.5		0.5	

Figura 5.26: Tabla que contiene los valores de algunos parámetros que utilizan las ecuaciones 5.13 a 5.30. Obtenida de [81].

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h [Na]_o \frac{F^2}{RT} \frac{e^{(V-V_{Na})F/RT} - 1}{e^{VF/RT} - 1} V \quad (5.14)$$

$$m_{inf} = \left(\frac{1}{1 + e^{-V/5.46}} \right)^{1/3}$$

$$\tau_m = \frac{0.6247 \times 10^{-3}}{0.832e^{-0.335(V + 56.7)} + 0.627e^{0.082(V + 65.01)}} + 4 \times 10^{-5}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{inf} - m}{\tau_m}$$

$$h1_{inf} = \frac{1}{1 + e^{(V + 66.1)/6.4}}$$

$$h2_{inf} = h1_{inf}$$

$$\tau_{h1} = \frac{3.717 \times 10^{-6} \times e^{-0.2815(V + 17.11)}}{1 + 3.732 \times 10^{-3} \times e^{-0.3426(V + 37.76)}} + 5.977 \times 10^{-4} \quad (5.15)$$

$$\tau_{h2} = \frac{3.186 \times 10^{-8} \times e^{-0.6219(V + 18.8)}}{1 + 7.189 \times 10^{-5} \times e^{-0.6683(V + 34.07)}} + 3.556 \times 10^{-3}$$

$$\frac{dh1}{dt} = \frac{h1_{inf} - h1}{\tau_{h1}}$$

$$\frac{dh2}{dt} = \frac{h2_{inf} - h2}{\tau_{h2}}$$

$$F_{Na} = \frac{9.52 \times 10^{-2} e^{-6.3 \times 10^{-2}(V + 34.4)}}{1 + 1.66e^{-0.225(V + 63.7)}} + 8.69 \times 10^{-2}$$

$$h = (1 - F_{Na})h1 + F_{Na}h2$$

$$I_{CaL} = g_{CaL} dL f L + \frac{0.006}{1 + e^{-(V + 14.1)/6}} (V - V_{CaL}) \quad (5.16)$$

$$\begin{aligned}
\alpha_{dL} &= -14.19 \frac{V + 35}{e^{-(V + 35)/2.5} - 1} - \frac{42.45V}{e^{-0.208V} - 1} \\
\beta_{dL} &= \frac{5.71(V - 5)}{e^{0.4(V - 5)} - 1} \\
\tau_{dL} &= \frac{1}{\alpha_{dL} + \beta_{dL}} \\
dL_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{-(V + 23.1)/6}} \\
\frac{ddL}{dt} &= \frac{dL_{inf} - dL}{\tau_{dL}} \\
\alpha_{fL} &= \frac{3.12(V + 28)}{e^{(V + 28)/4} - 1} \\
\beta_{fL} &= \frac{25}{1 + e^{-(V + 28)/4}} \\
\tau_{fL} &= \frac{1}{\alpha_{fL} + \beta_{fL}} \\
fL_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{(V + 45)/5}} \\
\frac{dfL}{dt} &= \frac{fL_{inf} - fL}{\tau_{fL}}
\end{aligned} \tag{5.17}$$

$$I_{CaT} = g_{CaT}dTfT(V - VCaT) \quad (5.18)$$

$$\begin{aligned} \alpha_{dT} &= 1068e^{(V + 26.3)/30} \\ \beta_{dT} &= 1068e^{-(V + 26.3)/30} \\ \tau_{dT} &= \frac{1}{\alpha_{dT} + \beta_{dT}} \\ dT_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{-(V + 37)/6.8}} \\ \frac{dT}{dt} &= \frac{dT_{inf} - dT}{\tau_{dT}} \\ \alpha_{fT} &= 15.3e^{-(V + 71.7)/83.3} \\ \beta_{fT} &= 15e^{(V + 71.7)/15.38} \\ \tau_{fT} &= \frac{1}{\alpha_{fT} + \beta_{fT}} \\ fT_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{(V + 71)/9}} \\ \frac{dT}{dt} &= \frac{fT_{inf} - fT}{\tau_{fT}} \end{aligned} \quad (5.19)$$

$$I_{to} = g_{to}qR(V - VK) \quad (5.20)$$

$$\begin{aligned}
q_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{(V + 59.37)/13.1}} \\
\tau_q &= 10.1 \times 10^{-3} + \frac{65.17 \times 10^{-3}}{0.57 \times e^{-0.08(V + 49)}} + 0.24 \times 10^{-4} \times e^{0.1(V + 50.93)} \\
\frac{dq}{dt} &= \frac{q_{inf} - q}{\tau_q} \\
r_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{-(V + 10.93)/19.7}} \\
\tau_{inf} &= 2.098 \times 10^{-3} + \frac{15.59 \times 10^{-3}}{1.037e^{0.09(V + 30.61)} + 0.039e^{-0.12(V + 23.84)}} \\
\frac{dr}{dt} &= \frac{r_{inf} - r}{\tau_r}
\end{aligned} \tag{5.21}$$

$$I_{sus} = g_{sus}(V - VK) \tag{5.22}$$

$$\begin{aligned}
I_{Kr} &= g_{Kr}papi(V - VK) \\
pa &= (1 - F_{Kr})paf + F_{Kr}pas \\
paf_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{-(V + 14.2)/10.6}} \\
pas_{inf} &= paf_{inf} \\
\tau_{paf} &= \frac{1}{37.2e^{(V - 9)/15.9} + 0.96e^{-(V - 9)/22.5}} \\
\tau_{pas} &= \frac{1}{4.2e^{(V - 9)/17} + 0.15e^{-(V - 9)/21.6}} \\
\frac{dpaf}{dt} &= \frac{paf_{inf} - paf}{\tau_{paf}} \\
\frac{dpas}{dt} &= \frac{pas_{inf} - pas}{\tau_{pas}} \\
pi_{inf} &= \frac{1}{1 + e^{(V + 18.6)/10.1}} \\
\tau_{pi} &= 0.002 \\
\frac{dpi}{dt} &= \frac{pi_{inf} - pi}{\tau_{pi}}
\end{aligned} \tag{5.23}$$

$$\begin{aligned}
I_{Ks} &= g_{Ks}xs^2(V - VKs) \\
\alpha_{xs} &= \frac{14}{1 + e^{-(V - 40)/9}} \\
\beta_{xs} &= e^{-V/45} \\
xs_{inf} &= \frac{\alpha_{xs}}{\alpha_{xs} + \beta_{xs}} \\
\tau_{xs} &= \frac{1}{\alpha_{xs} + \beta_{xs}} \\
\frac{dxs}{dt} &= \frac{xs_{inf} - xs}{\tau_{xs}}
\end{aligned} \tag{5.24}$$

$$\begin{aligned}
I_f &= I_{fNa} + I_{fK} \\
I_{fNa} &= g_{fNa}y(V - VNa) \\
I_{fK} &= g_{fK}y(V - VK) \\
\alpha_y &= e^{-(V + 78.91)/26.62} \\
\beta_y &= e^{(V + 75.13)/21.25} \\
y_{inf} &= \frac{\alpha_y}{\alpha_y + \beta_y} \\
\tau_y &= \frac{1}{\alpha_y + \beta_y} \\
\frac{dy}{dt} &= \frac{y_{inf} - y}{\tau_y}
\end{aligned} \tag{5.25}$$

$$I_{bNa} = g_{bNa}(V - VNa) \tag{5.26}$$

$$I_{bK} = g_{bK}(V - VK) \tag{5.27}$$

$$I_{bCa} = g_{bCa}(V - VCa) \tag{5.28}$$

$$I_{NaCa} = kNaCa \frac{[Na]_i^3 [Ca]_o e^{0.03743V\gamma} - [Na]_o^3 [Ca]_i e^{0.0374V(\gamma - 1)}}{1 + dNaCa([Ca]_i [Na]_o^3 + [Ca]_o [Na]_i^3)} \tag{5.29}$$

$$I_p = I_{pmax} \left(\frac{[Na]_i}{KmNa + [Na]_i} \right)^3 \left(\frac{[K]_o}{KmK + [K]_o} \right)^2 \left(\frac{1.6}{1.5 + e^{-(V + 60)/40}} \right) \quad (5.30)$$

5.4.2. Descripción de las corrientes iónicas

- Corriente I_{Na} . La mayoría de los modelos que trataron las células del nodo SA, no incluyen esta corriente o le dan poca importancia. Sin embargo, los resultados experimentales recientes, muestran que I_{Na} existe en el nodo SA y que es fisiológicamente relevante.

La formulación clásica de esta corriente, dice que la conductancia del sodio es controlada por m^3h , en la cual m es la variable de activación y h la de inactivación, (5.14). Los experimentos recientes que usaron la técnica de fijación de voltaje en las células nodales SA del conejo y en otras células cardiacas, han mostrado que el tiempo de recuperación de la inactivación puede ser representado mucho mejor teniendo dos variables de inactivación: $h1$ y $h2$. La suma de $h1$, la variable rápida y $h2$, la lenta, se denota por h , lo que se puede ver en la ecuación (5.15) que la describe. FNa , es la fracción de inactivación que ocurre aún más lentamente y es dependiente del potencial de membrana. Debido a que la activación de I_{Na} es rápida, su estudio es difícil en las células nodales del conejo y no hay datos confiables de τ_m , el periodo de activación, por lo que Zhang *et al* utilizaron los estudios realizados en las células ventriculares de una rata para conocer este periodo.

- Corrientes I_{CaL} e I_{CaT} . La obtención, tanto de las ecuaciones de las corrientes, como las que representan las curvas de activación, fueron hechas con base en los resultados experimentales de varios trabajos anteriores. Véanse las formulaciones (5.16), (5.17) para los iones calcio que fluyen por los canales L y (5.18), (5.19) para los que se mueven por los canales T. Las variables de activación e inactivación de I_{CaL} son dL y fL , respectivamente; mientras que las de I_{CaT} son dT y fT .
- Corriente I_{to} . En modelos previos, en los que también se simuló el potencial de acción de células del nodo SA, no se incorporó la corriente I_{to} . Sin embargo, ahora se sabe que esta corriente también está presente en el nodo SA y que, además, juega un papel muy importante. Debido al comportamiento de esta corriente (pasajera y continua), no

es claro si sus componentes representan dos fases de una sola corriente o dos corrientes por separado. En este caso, se escogieron los dos componentes como entidades matemáticas separadas: (5.20) y (5.21) correspondientes a I_{to} , (5.22) para I_{sus} . No hay diferencia en sus curvas de activación, por lo que se utiliza la misma variable r para representar ambas, pero la variable de inactivación q sólo gobierna a I_{to} .

- Corriente I_K . De acuerdo a experimentos recientes, la corriente retardada y rectificadora de potasio, en el nodo SA de un conejo, puede ser separada en dos componentes cinéticamente diferentes: I_{Kr} e I_{Ks} .

Las variables de activación e inactivación de I_{Kr} son pa y pi , respectivamente. Véase la ecuación (5.23). Éstas tienen periodos diferentes, por lo que se usan dos variables para representarlas: pa_f , la rápida y, pa_s , la lenta, la suma de ambas es pa . FKr , es la fracción de inactivación que ocurre muy lentamente y no se sabe si depende del potencial de membrana. No hay evidencia experimental acerca del periodo de inactivación, τpi . Los autores comentan que es independiente del potencial de membrana y que tiene un valor fijo de 0.002 *seg*.

La activación lenta de I_{Ks} , es modelada por el cuadrado de la variable de activación xs . Existen limitaciones en los datos experimentales para el periodo de activación, τ_{xs} , utilizando las ecuaciones basadas en células ventriculares del cerdo de Guinea. La corriente I_{xs} es permeable también a los iones sodio. La ecuación (5.24) describe a esta corriente.

- Corriente I_f . Es una corriente mixta que lleva iones sodio y potasio, por lo que tiene dos componentes: I_{fK} e I_{fNa} . Tiene por ecuación la (5.25).
- Otras corrientes. Los investigadores plantearon las formulaciones siguientes para las tres corrientes independientes del tiempo (*background*): (5.26) para el sodio, (5.27) para el calcio y (5.28) para el potasio.

El intercambiador sodio-calcio tiene por ecuación la (5.29) y la bomba sodio-potasio, la (5.30). Su funcionamiento es exactamente el mismo que ya hemos planteado en modelos anteriores.

5.4.3. Simulaciones numéricas

Para las simulaciones numéricas del modelo de las células nodales periféricas, se utilizaron el software Matlab y su rutina ode23s, con las condiciones iniciales: $V(0) = -64.35$ *mV*, $m(0) = 0.124$, $h1(0) = 0.595$, $h2(0) = 0.05250$, $dL(0) = 0.08450$, $fL(0) = 0.987$, $dT(0) = 0.01725$, $fT(0) = 0.436$,

$q(0) = 0.663$, $r(0) = 0.01970$, $pa.f(0) = 0.400$, $pas(0) = 0.327$, $pi(0) = 0.991$, $xs(0) = 0.7670$, $y(0) = 0.05280$. Con las opciones de error y de inicio de paso: `odeset('RelTol',1e-6,'AbsTol',1e-6,'InitialStep',0.005)`.

Mientras que las gráficas pertenecientes al modelo de las células nodales centrales, se obtuvieron del *applet* de java de Zhang de la página de internet <http://thevirtualheart.org/> (Octubre 2011), desarrollado por Flavio Fenton y Elizabeth Cherry, de la Universidad Cornell. Las condiciones iniciales que utilizaron fueron: $V(0) = 20 \text{ mV}$, $dL(0) = 0.05912$, $fL(0) = 0.825$, $dT(0) = 0.106$, $fT(0) = 0.119$, $q(0) = 0.358$, $r(0) = 0.03924$, $pa.f(0) = 0.470$, $pas(0) = 0.637$, $pi(0) = 0.965$, $xs(0) = 0.5700$, $y(0) = 0.03775$.

Empezaremos nuestro análisis comparando los potenciales de acción de las células nodales periféricas de este modelo y del de Noble-Noble (N-N). Véase el cuadro 5.2. Su diferencia morfológica es muy grande, ya que como podemos observar, el potencial de la figura 5.27 cuenta con la etapa 1, conocida como caída o repolarización parcial, además de tener una duración mucho menor. Con respecto al potencial de las células centrales del nodo SA (figura 5.28), no existen muchas variaciones, solamente el valor de inicio y el potencial en reposo. Las gráficas de los potenciales de acción, presentadas en esta sección, corresponden perfectamente con las mostradas en el artículo de Zhang *et al* [81], figura 5.29.

Las diferencias electrofisiológicas entre los dos tipos de células, son las siguientes: en las periféricas el potencial de reposo es más negativo, la velocidad de subida es mayor, la duración del potencial de acción es prácticamente la mitad del otro, el máximo potencial diastólico es muy negativo y, paradójicamente, la actividad marcapasos intrínseca es más rápida que la del centro.

Potencial de acción	Periférico Zhang	Central Zhang	Periférico N-N	Central N-N
Valor de inicio	-64 mV	20 mV	-60 mV	-60 mV
Punto máximo	20 mV	18 a 20 mV	25 mV	20 mV
Duración	100-150 mseg	300 mseg	300 mseg	300 mseg
Potencial de reposo	-70 mV	-51.44 mV	-75 mV	-60 mV
Fase 1 del PA	existe	no existe	no existe	no existe

Cuadro 5.2: Diferencias entre los potenciales de acción de las células SA centrales y periféricas de los modelos de Noble y Noble (N-N) y Zheng.

A continuación comentamos las gráficas de las variables de activación o/e inactivación del modelo de Zhang para las células del nodo SA de la periferia:

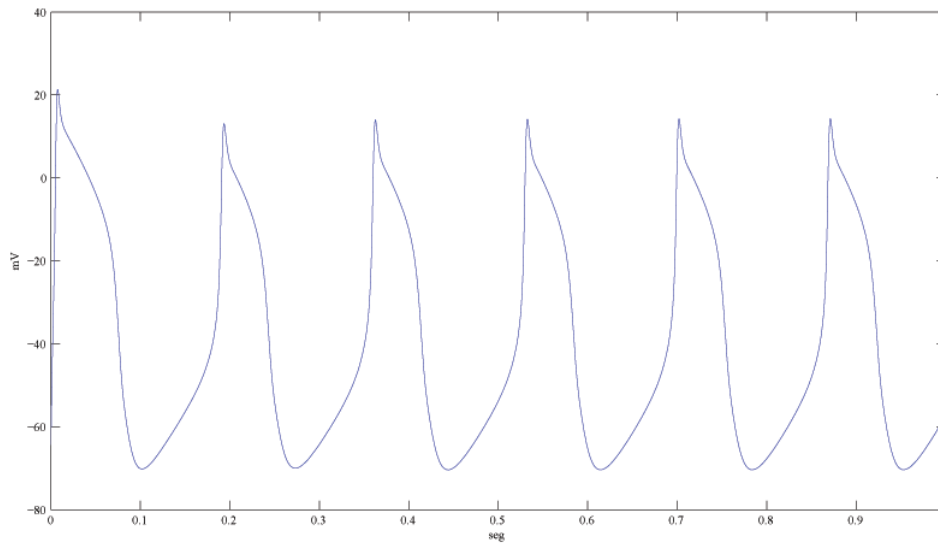


Figura 5.27: Gráfica del potencial de acción de las células nodales periféricas, obtenido con las condiciones iniciales: $V(0) = -64.35 \text{ mV}$, $m(0) = 0.124$, $h1(0) = 0.595$, $h2(0) = 0.05250$, $dL(0) = 0.08450$, $fL(0) = 0.987$, $dT(0) = 0.01725$, $fT(0) = 0.436$, $q(0) = 0.663$, $r(0) = 0.01970$, $paf(0) = 0.400$, $pas(0) = 0.327$, $pi(0) = 0.991$, $xs(0) = 0.7670$, $y(0) = 0.05280$. Y las opciones siguientes: `options=odeset('RelTol',1e-6,'AbsTol',1e-6,'InitialStep',0.005)`.

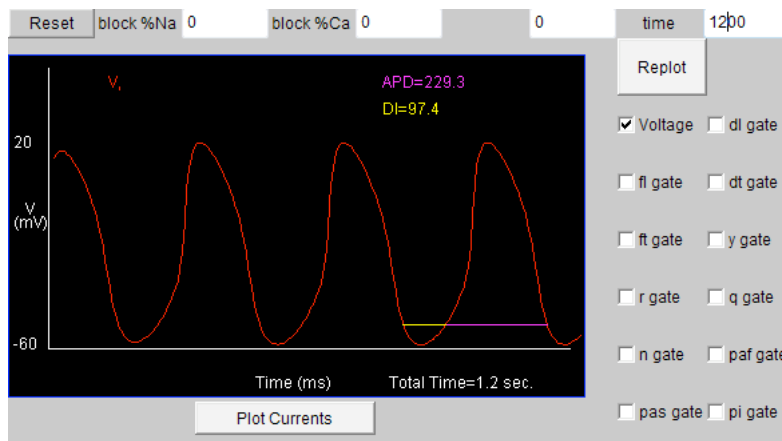


Figura 5.28: Gráfica del potencial de acción de las células nodales centrales, obtenido del *applet* de java de Zhang de la página de internet <http://thevirtualheart.org/> y las condiciones iniciales: $V(0) = 20 \text{ mV}$, $dL(0) = 0.05912$, $fL(0) = 0.825$, $dT(0) = 0.106$, $fT(0) = 0.119$, $q(0) = 0.358$, $r(0) = 0.03924$, $paf(0) = 0.470$, $pas(0) = 0.637$, $pi(0) = 0.965$, $xs(0) = 0.5700$, $y(0) = 0.03775$.

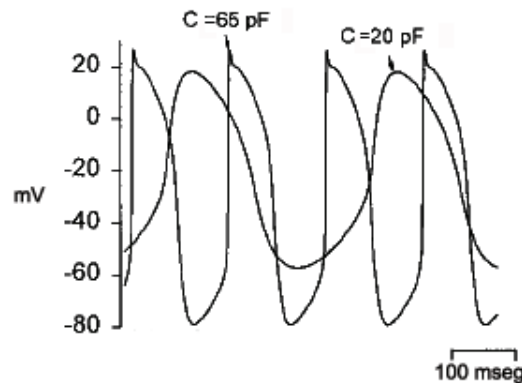


Figura 5.29: Potenciales de acción de los dos tipos de células nodales: periféricas ($C = 65 \text{ pF}$) y centrales ($C = 20 \text{ pF}$). Obtenido de [81].

- La corriente de sodio tiene por variables de activación e inactivación las curvas m , h_1 y h_2 , de la figura 5.30(a), la primera de ellas nos indica la presencia de I_{Na} en la fases 0 y 1 del potencial de acción, su forma es distinta a la de Noble y Noble. No así las compuertas de inactivación h_1 y h_2 , las cuales exceptuando sus valores máximos sí se parecen a las del modelo anterior.
- Una de las dos corrientes más importantes para la subida, caída y meseta del potencial de acción, es $I_{Ca(L)}$, dL es su variable de activación y tiene por gráfica la que se muestra en la figura 5.30(b), cuyos valores más grandes coinciden perfectamente con esas etapas del potencial. Y fL , la inactivación de $I_{Ca(L)}$ es complementaria a dL .
- $I_{Ca(T)}$ es también muy significativa para las fases 0, 1 y 2, reflejándose esto en la figura 5.30(c), donde la curva dT toma el valor de 1 justamente en esas etapas y la de fT vale 0.3 (su valor máximo) cuando dT está cerca de cero.
- La gráfica de y representa la activación de I_f , sus valores máximos (menores que 0.1), los alcanza justo en la etapa del potencial marcapasos, como bien lo indica el nombre de la corriente: hiperpolarizadora. Véase la figura 5.30(d). La gráfica no es parecida a la del modelo de Noble-Noble.
- Las corriente I_{to} tiene mayor presencia en la despolarización diastólica gradual según lo muestra la figura 5.31(a). Sin embargo, es fundamental para las etapas de repolarización parcial y meseta.

- La gráfica de xs , figura 5.31(b), señala que la participación de la corriente I_{Ks} en el potencial de acción de las células periféricas del nodo SA, es precisamente en las etapas de la meseta y repolarización total.
- Anteriormente vimos que la corriente de potasio, I_{Kr} , tiene como compuerta de activación a pa , compuesta, a su vez, por pa_f y pa_s , cuyas gráficas están en la figura 5.31(c); ambas toman sus valores máximos en las fases 2 y 3 del potencial.
- La variable de inactivación de I_{Kr} , pi , tiene sus valores más grandes justo cuando pa_f y pa_s están en sus valores mínimos. Véase la figura 5.31(d).

La gráfica de las variables dL , fL , dT , fT , y , pa_f , pa_s y pi de las células nodales del centro, figura 5.32, son morfológicamente equivalentes a sus correspondientes de las células periféricas, exceptuando por supuesto el periodo en donde toman sus valores máximos, debido a que los potenciales de acción se diferencian en su duración. No así las gráficas de las compuertas de activación r e inactivación q de la corriente pasajera y la de activación xs de la corriente lenta de potasio, figuras 5.32(d) y 5.32(e). La forma de la curva r es la misma que la del potencial de acción, lo que muestra que I_{to} es fundamental para la subida y la meseta corta. La inactivación q ocurre en el rango del potencial marcapasos. La corriente I_{Ks} es importante para la fase de la repolarización final, como lo muestra la gráfica de xs . De los resultados previos, podemos concluir que, tanto I_{to} como I_{Ks} , son esenciales para la apariencia que tienen las fases 0 y 2 del potencial de acción de las células centrales del nodo SA.

5.4.4. Comentarios

En este modelo, los investigadores mostraron la información experimental más reciente sobre los tipos de células nodales seno-auriculares, lo que no hicieron Noble y Noble quienes, a pesar de incorporar las dos divisiones de las células SA, se basaron en hipótesis cuestionables debido a la ausencia de datos experimentales de algunas de las corrientes iónicas involucradas.

Lo que Zhang *et al* propusieron para obtener sus resultados, fue aislar las células del nodo SA, separándolas con base a su capacitancia C , una medida del tamaño de la célula, el cual varía entre las células del centro y las de la periferia. De esta forma, las características del potencial de acción cambian con C de una forma consistente con su posición en la célula. En células más grandes, con una capacitancia alta (periferia), la velocidad de subida del potencial es mayor; mientras que en células pequeñas, con una capacitancia

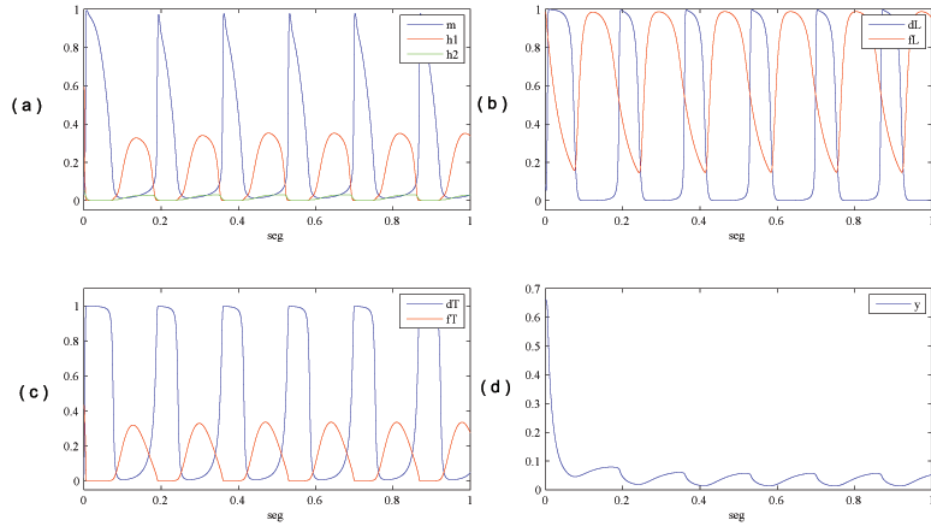


Figura 5.30: Gráficas de las variables de activación y/o inactivación del modelo de Zhang para las células periféricas del nodo SA. (a) m , $h1$ y $h2$, (b) dL y fL , (c) dT y fT , (d) y .

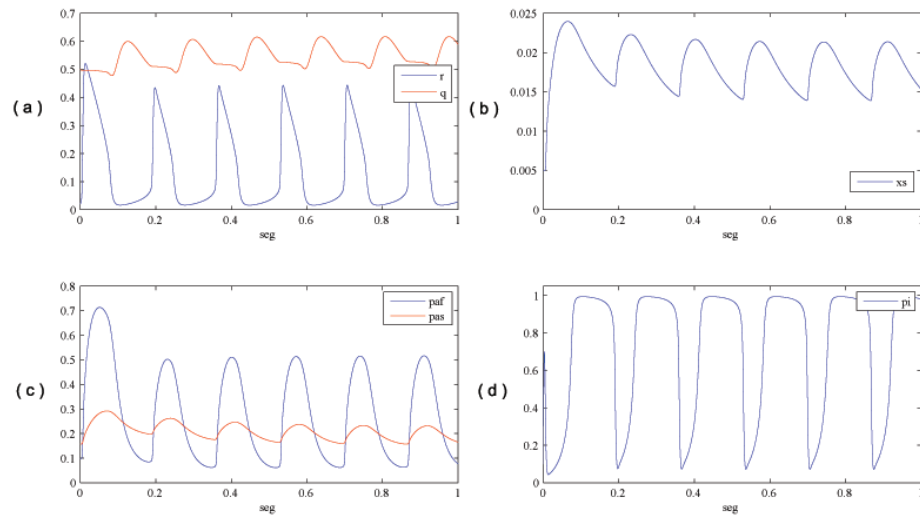


Figura 5.31: Gráficas de las variables de activación y/o inactivación del modelo de Zhang para las células periféricas del nodo SA. (a) r y q , (b) xs , (c) paf y pas , (d) pi .

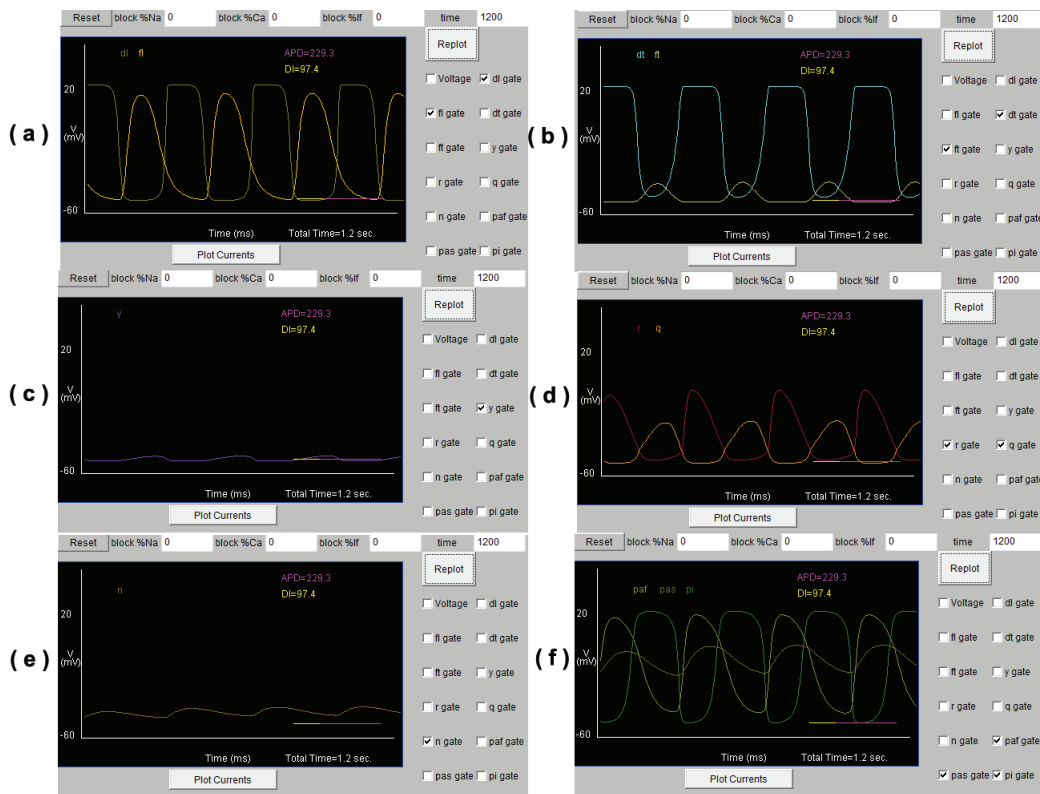


Figura 5.32: Gráfica de las variables de activación y/o inactivación del modelo de Zhang para las células centrales del nodo SA. (a) ry y q , (b) x y s , (c) paf y pas , (d) pi . Obtenidas de [81].

menor (centro), la velocidad también es menor. Así, midieron la intensidad de las corrientes iónicas en las dos zonas.

Para finalizar este capítulo, revisaremos uno de los modelos que simula el potencial de acción en una célula aurículo-ventricular.

5.5. Modelo de Munk para las células aurículo-ventriculares

A pesar de que las células seno-auriculares y las aurículo-ventriculares tienen automatismo y ritmicidad, sus potenciales de acción, dependiendo de los tipos de células y regiones que estemos observando y sus corrientes subyacentes, son distintas. Más adelante veremos estas diferencias.

El nodo aurículo-ventricular es el camino de conducción primario entre las aurículas y los ventrículos, así como el relevo del líder (el nodo SA) para ser marcapasos, si éste llegara a fallar. De acuerdo a sus propiedades electrofisiológicas, sus células pueden clasificarse en: A-N (aurículo-nodal), N (nodal) y N-H (nodal-His). Los primeros dos tipos de células, le proporcionan al nodo AV la función de filtro, atrasando la onda despolarizadora (fenómeno conocido como refractoriedad post-repolarización) para darle tiempo a los ventrículos de llenarse, antes de que ocurra la sístole ventricular. Véase Capítulo 1.

Según Munk *et al.*, (véase [50]), el nodo AV es una estructura anatómicamente heterogénea que consiste de tres tipos de células: con apariencia de vara, elípticas y en forma de huso³. De 150 células observadas, sólo el 4.2% son de aspecto de huso, por lo que en este estudio se excluyeron, determinando las características eléctricas y las corrientes iónicas de las primeras dos clases de células nodales AV. La figura 5.33 muestra las microfotografías electrónicas de las células nodales AV ovoides y de vara, acompañadas de las auriculares y ventriculares.

En todos los experimentos realizados, se utilizaron las piezas de tejido nodal ($2 \times 3 \text{ mm}$), auricular y ventricular de conejos blancos de Nueva Zelanda, los datos fueron analizados con la prueba *t de Student*⁴ con una probabilidad

³El huso es un instrumento manual de forma cilíndrica, más ancho por el centro, que sirve para hilar y devanar

⁴La prueba *t de Student* se utiliza para estimar la media de una población normalmente distribuída cuando el tamaño de la muestra es pequeño. Fue un inglés llamado William Sealy Gosset, quién en 1908 propuso este método, para deducir la función o curva de densidad real que describiera la distribución de la muestra, aunque cabe mencionar que el bioquímico Karl Pearson desarrolló la parte matemática de sus escritos. Curiosamente, esta distribución no lleva su nombre debido a que el lugar donde él trabajaba, la cervecería Guinness, le prohibía a sus empleados hacer publicaciones independientes para evitar la

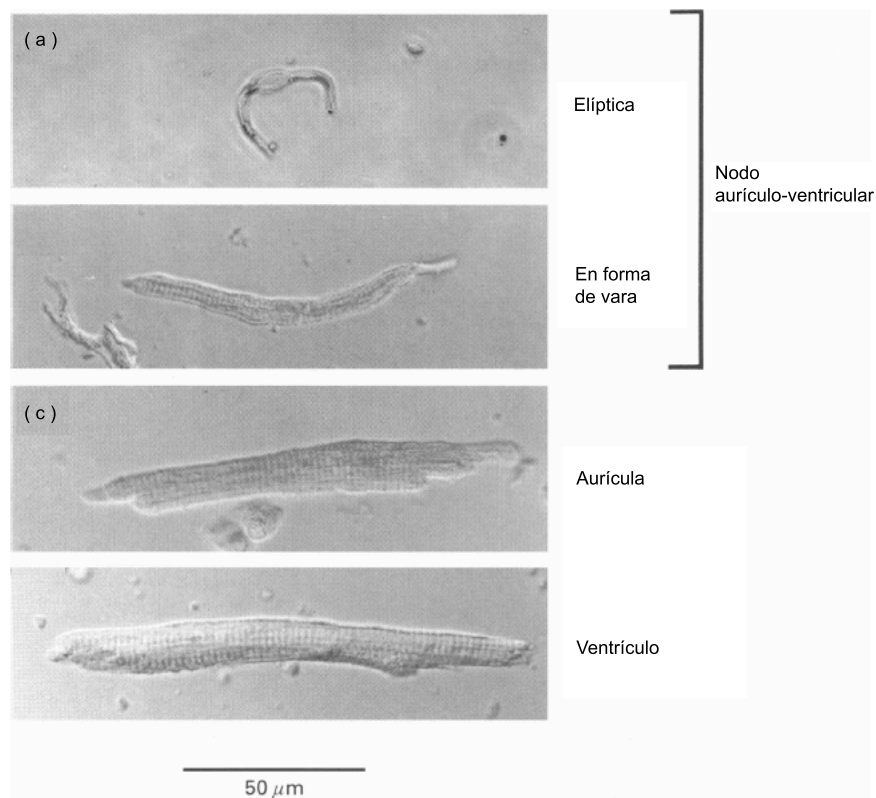


Figura 5.33: Micrografías de las diferentes morfologías celulares, observadas en los nodos AV de los conejos blancos de Nueva Zelanda. (a) Células nodales AV elípticas, (b) Células nodales AV en forma de vara, (c) Células auriculares, (d) Células ventriculares. Tomada de [50].

de error < 0.05 . Los resultados de las dimensiones, capacitancia y resistencia de las células AV, miocardiales de las aurículas y de los ventrículos, están contenidos en el cuadro 5.34, en donde se puede ver que todos los valores incluyen su desviación estándar⁵ y el número de células en las que se hicieron las pruebas. Entre las células examinadas, los miocitos ventriculares tienen la mayor longitud y ancho, el valor más grande de capacitancia, así como la impedancia más pequeña. En contraste con las células nodales ovaladas, las cuales tienen las dimensiones celulares y capacitancias menores, sus resistencias son por mucho mayores que las de las aurículas y los ventrículos, pero más pequeñas que las de forma de vara. Para determinar las ecuaciones que dan la dinámica de las corrientes iónicas involucradas y el potencial de acción en las células AV, se usó la técnica de fijación de voltaje.

Las distintas configuraciones de potenciales de acción (PA's) de las células nodales AV son muy diferentes a las de las células auriculares y ventriculares. Veamos las figuras 5.35 y 5.36. La velocidad máxima de subida y amplitud de los PA's nodales son menores a aquéllos medidos en los miocitos de las cuatro cavidades. Los potenciales de reposo de las células de las aurículas y los ventrículos son más negativos que el PDM (potencial diastólico máximo) de las células AV. Finalmente, las duraciones de los potenciales de acción nodales (DPA's) son significativamente menores que las de las ventriculares, pero están en el mismo rango que las auriculares.

Los investigadores afirman que el potencial de acción en las células ovaladas, tiene una gráfica parecida tanto a la de las células N (5.35(a)), como a las N-H (5.35(b)); mientras que las células de vara, tiene potenciales de acción exclusivamente de la forma de A-N.

En general, los potenciales de acción del tipo N, están caracterizados por

fuga de información confidencial de la empresa. La fórmula es la siguiente: $t = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$,

donde $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$ es la media, n es el número total de datos, μ es el valor crítico y $s =$

$\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$ es la desviación estándar. Y a partir de este valor, según la tabla de valores

críticos y los grados de libertad (o error estimado), se obtiene la probabilidad que dicta si se acepta o rechaza la hipótesis nula (H_0 , la teoría que se desea verificar). Si el lector está interesado en conocer más acerca de esta distribución, pueden leer las siguientes referencias: Introducción a la probabilidad y estadística de Mendenhall *et al* Ed. Thomson. y Elementary statistics. A step by step approach. de Allan G. Bluman Ed. McGraw Hill

⁵La desviación estándar es una medida que informa de la media de distancias que tienen los datos respecto de su media aritmética. Una magnitud grande indica que los puntos están lejos de la media, y una pequeña indica que los datos están agrupados cerca

a la media. Su ecuación es: $s = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$.

	Dimensiones		Capacitancia (pF)	Resistencia (M Ω)
	Longitud (μ m)	Ancho (μ m)		
Células nodales AV				
Elípticas	21.6 ± 0.8 (59)	14.9 ± 0.6 (59)	29.0 ± 1.6 (27)	903 ± 126 (27)
Forma de vara	76.2 ± 3.7 (47)	10.7 ± 0.4 (47)	40.7 ± 6.1 (8)	1200 ± 227 (8)
Células auriculares	121.8 ± 10.0 (5)	12.6 ± 1.0 (5)	50.4 ± 7.8 (5)	684 ± 122 (5)
Células ventriculares	120.0 ± 18.5 (5)	17.3 ± 2.1 (5)	74.1 ± 7.2 (5)	50.4 ± 12.4 (5)

Figura 5.34: Valores de las dimensiones, capacitancias y resistencias de las células del nodo aurículo-ventricular, aurículas y ventrículos del conejo blanco de Nueva Zelanda. En cada entrada de la tabla se puede observar que: a los valores se les suma o resta la desviación estándar correspondiente y el número de células utilizadas en los experimentos aparece entre paréntesis. Tomada de [50].

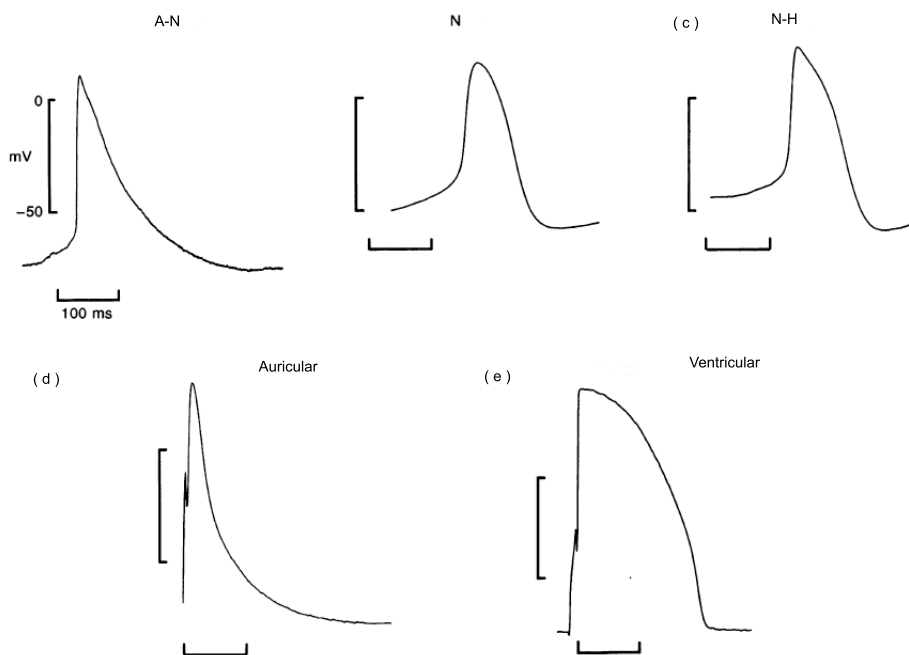


Figura 5.35: Potenciales de acción (PA) obtenidos de las células del nodo AV, de las aurículas y ventrículos de conejos. (a)PA de las células A-N, (b)PA de las células N, (c)PA de las células N-H, (d)PA de las células auriculares, (e)PA de las células ventriculares. Los potenciales de acción de las células A-N, N y N-H se activan espontáneamente. Pero los potenciales de las células de las aurículas y los ventrículos son provocados por corrientes externas, la longitud de ciclo básico es de 500 *mseg* para las aurículas y de 1 *seg* para los ventrículos. Tomada de [50].

una punta redondeada, su duración es corta y tanto el *PDM* como el punto máximo, son pequeños. El potencial de acción de células que forman el A-N tiene la velocidad de subida más grande, un inicio de la etapa 3 apresurado y la última parte de la repolarización, es muy lenta; su estructura es parecida al potencial de acción auricular, el cual tiene también una meseta breve y una fase 3 bastante prolongada. Estas semejanzas son consistentes con el hecho de que las células A-N tienen particularidades intermedias entre las células auriculares y las nodales. Aunque la amplitud de los PA's de las células A-N y N-H son similares, el potencial del A-N tiene un *PDM* más negativo y un valor máximo menor. Se pueden observar diferencias relevantes entre la DPA al 50% y al 90% de repolarización en las células N; mientras que no hay muchos cambios en las N-H. Lo que quiere decir es que a las células N les afectan más las despolarizaciones que ocurren antes de tiempo, en su periodo refractario, que a las del tipo N-H.

De acuerdo a los resultados que obtuvieron Munk *et al*, existen 5 corrientes iónicas involucradas en la dinámica de los potenciales de acción de ambas células nodales AV: $I_{Ca(L)}$, I_{Na} , I_K , I_{to} e I_f . De las cuales sólo tres, I_{Na} , I_{to} e I_f , presentan características muy distintas en cada tipo de célula. Éstas son:

- La magnitud de la corriente de sodio en todas las células en forma de vara es siempre mayor a 1 nA , mientras que eso ocurre solamente en el 30% de las ovaladas.
- La corriente pasajera I_{to} , fue encontrada en 23 de 57 células elípticas y en todas las que parecen palo. Su amplitud es la misma en todas las células nodales AV y es significativamente menor que la que se encuentra en las células auriculares. La activación de esta corriente está asociada con la inducción de una corriente continua (I_{sus}) en un potencial de $-90 mV$.
- A pesar de que la corriente hiperpolarizadora I_f se observa en prácticamente todas las células AV, se presenta en distintos rangos del potencial en cada clase de célula. En las ovaladas, su activación se da entre los -60 y $-70 mV$, coincidiendo con los potenciales diastólicos máximos de las células aurículo-ventriculares. En las células de vara, I_f se activa para potenciales más negativos.

Las distribución de estas tres corrientes iónicas en las células elípticas y en las de vara, se puede observar en la figura 5.37.

Tipo de célula	Config. PA	n	PDM (mV)	DD_{vel} (mV s ⁻¹)	DPA_{50} (mseg)	DPA_{90} (mseg)	V_{max}^{-1} (V seg ⁻¹)	V_{subida} (mV)	Amplitud (mV)
Forma de vara	A-N	5	-71.9 ± 2.8	30.6 ± 3.9	70.6 ± 18.1	148.9 ± 38.9	21.7 ± 2.7	13.9 ± 2.2	85.8 ± 2.2
	N	27	-51.1 ± 1.3	74.6 ± 10.6	78.9 ± 5.4	113.2 ± 6.6	3.8 ± 0.4	16.2 ± 1.2	67.3 ± 2.0
Elíptica	N-H	24	-56.1 ± 1.4	63.0 ± 8.5	131.9 ± 12.4	163.8 ± 14.3	6.2 ± 0.8	27.0 ± 1.2	82.4 ± 1.8
	Aurícula	5	-69.4 ± 2.2*	n.a.	39.1 ± 12.4	155.0 ± 16.7	80.0 ± 9.0	37.0 ± 3.8	106.4 ± 2.7
Ventrículo	Ventrículo	6	-77.1 ± 0.8*	n.a.	166.8 ± 20.3	215.7 ± 32.5	100.0 ± 5.0	52.5 ± 9.7	129.6 ± 8.3

Figura 5.36: Parámetros de los potenciales de acción medidos en las células aisladas del nodo AV, aurículas y ventrículos de conejos. Tomada de [50]. En donde, $config.PA$ es la configuración del potencial de acción, n es el número de experimentos, PDM es el potencial diastólico máximo, DD_{vel} es la velocidad de despolarización diastólica, DPA_{50} es la duración del potencial de acción a 50% de la repolarización, DPA_{90} es la duración del potencial de acción a 90% de la repolarización, V_{max} es la velocidad máxima de subida, V_{subida} es el valor máximo. Para las células auriculares y ventriculares, el DD_{vel} no aplica y el PDM es el potencial de reposo.

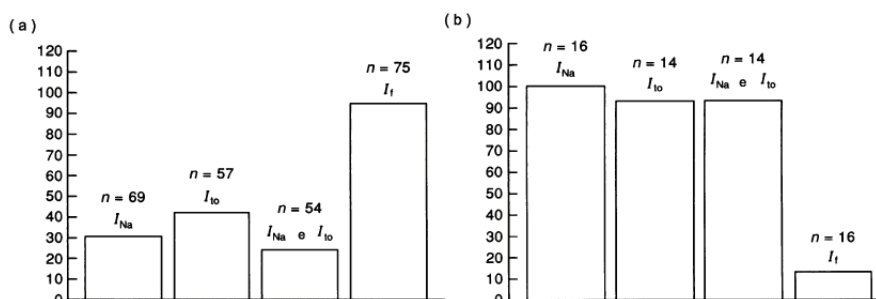


Figura 5.37: Distribución de las corrientes iónicas en las células nodales AV. (a) Corrientes en las células ovaladas, (b) Corrientes vistas en las células con apariencia de vara. El número n representa el número de células en las cuales las corrientes fueron identificadas.

5.5.1. Comentarios

El modelo de Munk, desarrollado en 1996, no utiliza ecuaciones diferenciales para simular ninguno de sus resultados, todos ellos son netamente experimentales. Los cuales tienen la finalidad de mostrar las propiedades electrofisiológicas de cada una de estas células AV, en correspondencia con las ya estudiadas en modelos anteriores [69], las células A-H, N y N-H.

La relevancia de este trabajo es el hecho de encontrar vía la microfotografía electrónica los tres tipos de configuración celular que se encuentran en el nodo aurículo-ventricular. Tomando en cuenta la enorme dificultad con la que muchos científicos se han enfrentado al estudiar estas células cardiacas, tal como lo menciona Wit en su artículo [78].

A continuación mencionaremos dos de los problemas que tuvieron Munk *et al* al hacer sus investigaciones:

- No les fue posible seleccionar células de una región particular (A-N, N o N-H), debido a la microanatomía sumamente compleja del nodo AV y al hecho de que los distintos tipos de potencial de acción de estas zonas pueden observarse en células demasiado cercanas.
- Fue imposible establecer la localización específica de las células elípticas y las de forma de palo en el nodo intacto, ya que no hay divisiones exactas que delimiten las distintas áreas nodales.

Ya habiendo presentado las tres figuras de potenciales de acción que pueden tener las células AV, podemos hacer una comparación de estas gráficas y las del modelo de Zhang para conocer las disimilitudes entre estas células nodales. El potencial de acción de las células periféricas del nodo sinusal es

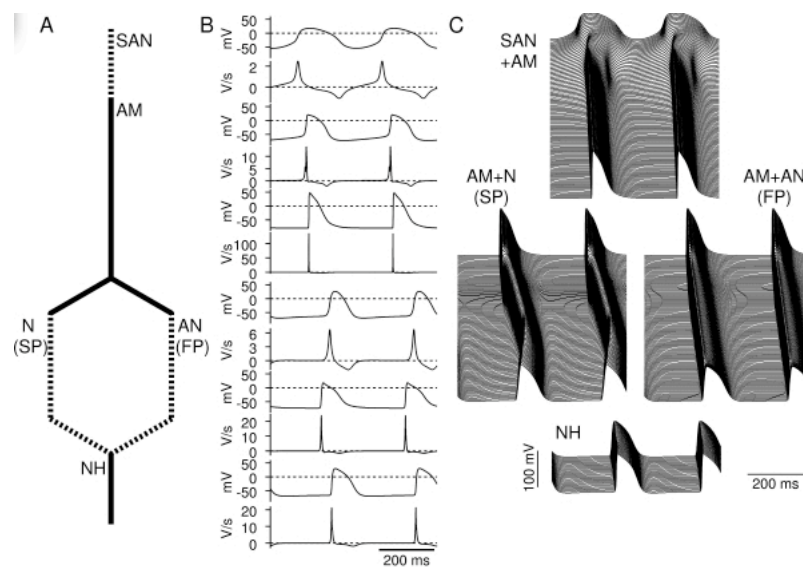


Figura 5.38: Potenciales de acción obtenidos en cada una de las regiones que van desde el nodo SA hasta el comienzo del haz de His.

más bien parecido a los de las aurículas o ventrículos, mientras que el de las centrales es semejante al PA de las células N. De hecho, la forma es prácticamente la misma, exceptuando su duración, la cual es 100 msec menor en este modelo.

Para finalizar, citaremos uno de los trabajos más recientes, basado en el modelo de Zhang para las células del nodo SA y en el de Lindblad [41] para las auriculares. Éste es el de Inada *et al*, publicado hace apenas un año [30], que desafortunadamente no pudimos encontrar. Es un modelo matemático que consiste de una cadena de 50 células seno-auriculares (SAN), incluyendo centrales y periféricas, conectadas a una cadena de 150 células auriculares (AM). Las auriculares están unidas a dos caminos paralelos: el lento (SP), con una cadena de 50 células auriculares y 150 de tipo N y, el rápido (FP), 50 auriculares y 150 de tipo A-N. Ambos caminos se unen a 50 células AV N-H. Con esta construcción simulan la propagación del potencial de acción desde el centro del nodo SA hasta el comienzo del haz de His, obteniendo primero las gráficas del potencial y de su velocidad en cada una de las células, como se puede observar en la figura 5.38. Inada *et al* desarrollaron el primer modelo que detalla toda la fenomenología biofísica del nodo AV y muestra varias de las características fisiológicas y patológicas del tejido.

Conclusiones y discusión

El objetivo que nos planteamos en este trabajo fue hacer una revisión de distintos modelos matemáticos —tipo EDO— que se han propuesto para describir la dinámica temporal de las variables relevantes en las que se incluye el potencial de acción en diferentes células que forman el músculo cardiaco. La revisión incluyó la reproducción de la solución numérica (reportada en las referencias) de cada modelo que se presentó, así como una discusión comparativa entre ellos en casos en los que se presenta más de un modelo para un mismo tipo de célula cardiaca.

Para comenzar esta parte final del trabajo, presentamos las conclusiones del mismo y, a manera de discusión, también incluimos un resumen comparativo de los resultados numéricos que se obtuvieron y —puestas en perspectiva— las mejoras que en su momento cada uno de los modelos significó. El orden en el que se hace la exposición, es el mismo que aparece en el texto principal. Así, empezamos resumiendo los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas en los distintos modelos para describir el potencial de acción en las células de Purkinje. Enseguida hacemos lo propio para los modelos propuestos para describir el potencial en células miocardio-ventriculares y auriculares.

Finalmente —y con esto damos por cerrado la parte principal de este trabajo— hacemos una presentación comparativa de los resultados obtenidos cuando se consideran modelos para describir el potencial en células nodales marcapaso, como las que forman el nodo senoauricular y en las células del nodo aurículo-ventricular.

Comenzamos la presentación de los modelos continuos con uno de los trabajos más emblemáticos sobre el estudio de las células cardiacas: el de Denis Noble. Como vimos, éste incluye únicamente dos corrientes iónicas, dependientes del tiempo y una independiente del tiempo. Con el correspondiente modelo, Noble explicó la dinámica electrofisiológica de una sola célula de Purkinje. Una ventaja de su modelo con respecto a los modelos subsecuentes es que con sólo cuatro ecuaciones diferenciales del tipo Hodgkin-Huxley, describió las observaciones experimentales obtenidas en ese momento, a pesar

de que la descripción cuantitativa de las corrientes sodio y potasio no es la adecuada y que la corriente calcio no se incluyó.

Con seis corrientes iónicas dependientes del tiempo y tres independientes, las simulaciones realizadas en el modelo MNT arrojan un potencial de acción muy distinto al reportado por Noble y DiFrancesco. La diferencia más importante en la gráfica de aquél es la forma cóncava debida a la caída o repolarización parcial; además, la duración del potencial real es mayor que la de ambos modelos. Estos dos fenómenos son debidos a la incorporación de la corriente calcio, descubierta dos años después de la publicación del modelo de Noble. La falta de elementos técnicos con los que se contaba en su tiempo impidió pudieran describir adecuadamente las corrientes iónicas que fluyen hacia el interior de la célula y a que no se regularon las concentraciones de los iones presentes, como en el modelo de DiFrancesco. Esto hizo que este trabajo se convirtiera en un compendio de las corrientes descubiertas hasta ese momento, para este tipo de célula, lo que sin duda ayudó a trabajos posteriores como el de DiFrancesco o el de Beeler-Reuter para células ventriculares.

Finalmente, el modelo de DiFrancesco-Noble, con un total de diez corrientes iónicas (incluyendo a la bomba y al intercambiador) incorporadas en la ecuación diferencial (2.43), seis ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento de las concentraciones iónicas y seis ecuaciones diferenciales que expresan la abertura y cierre de las compuertas iónicas, obtuvo los resultados más cercanos a los datos experimentales actuales, a pesar de los errores ya vistos. Comparándolo con los modelos anteriores, podemos observar que la dificultad de su análisis es enorme. Debido a la gran cantidad de variables y parámetros que maneja, por lo que cualquier alteración a alguno de ellos puede influir de forma determinante en los resultados numéricos. De hecho, el sistema de trece ecuaciones diferenciales que forman este modelo, constituyen un sistema rígido o *stiff*. Para lo cual se emplean técnicas numéricas diseñadas expresamente para estos casos.

Para concluir, en la figura 1 se pueden apreciar las características del potencial de acción correspondiente a toda célula de Purkinje, a saber:

- La subida del potencial de acción de una célula del tipo Purkinje es debida principalmente al influjo de la corriente sodio, I_{Na} , por sus canales y por los canales de los intercambiadores.
- La caída o repolarización parcial es debida principalmente a la entrada de iones sodio, I_{Na} , por los intercambiadores y a la corriente secundaria, I_{S_i} , balanceadas con la salida de iones potasio, I_K y calcio de la corriente pasajera, I_{t_o} .

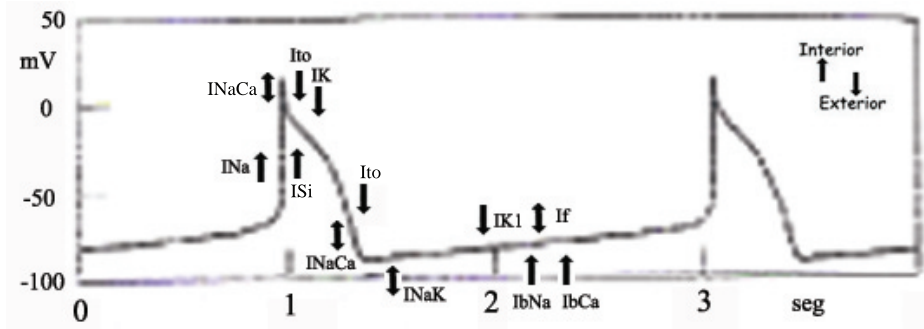


Figura 1: Potencial de acción de toda célula tipo Purkinje, en donde se describen las corrientes iónicas involucradas en cada una de las etapas. Simulaciones del modelo de DiFrancesco, publicadas por Shan Guang, Qishao Lu y Kelei Huang en [26].

- Son tres las corrientes que hacen posible la etapa de la meseta: la secundaria, I_{Si} , la pasajera, I_{to} y la rectificadora retardada, I_K .
- En la repolarización total influyen la corriente pasajera, el intercambiador $Na^+ - Ca^{++}$ y, por supuesto, la corriente rectificadora, la cual se intensifica al final de esta etapa. El exceso de iones sodio y calcio al final de la repolarización, es removido por las bombas $Na^+ - K^+$.
- Para la ocurrencia del potencial marcapasos, la corriente más importante es la corriente hiperpolarizadora I_f . Sin embargo, ésta va acompañada de las corrientes *background* I_{bNa} , I_{bCa} e I_{K1} .

Con respecto a las células miocárdicas ventriculares, el primer modelo que estudió el potencial en este tipo de células, fue el debido a Beeler-Reuter en 1977, con únicamente cuatro corrientes iónicas; su deducción se basó en el modelo MNT. Las simulaciones numéricas realizadas representaron una forma de potencial de acción adecuada a sus datos experimentales, con una forma cóncava característica que no vuelve a aparecer en ninguno de los potenciales de los modelos de Luo-Rudy debido a la incorporación de nuevas corrientes iónicas en las etapas de la repolarización y la meseta, que los investigadores Beeler y Reuter aún no conocían.

En la fase I de su trabajo, Luo y Rudy consideraron una base iónica fundamentada en nuevas técnicas de medición de control intra y extracelular. Ellos, re-formularon muchas de las ecuaciones y parámetros del modelo de Beeler-Reuter para adaptarlo a los resultados experimentales observados. En este caso, los investigadores utilizaron seis corrientes iónicas e incorporaron en las ecuaciones de las corrientes de potasio una variable en la que se cambia

la concentración extracelular del potasio. La desventaja de este modelo con respecto al de la fase II de estos mismos autores es que en éste no obtuvieron ecuaciones que simularan los cambios en la concentración de todos los iones presentes.

Así como en el Capítulo 2, el modelo de referencia para conocer la dinámica de las células de Purkinje es el de DiFrancesco-Noble, en el Capítulo 3, el modelo de Luo-Rudy fase II es fundamental para conocer el comportamiento del potencial de acción en toda célula miocárdial ventricular, el cual está basado precisamente en el modelo de DiFrancesco.

Como vimos antes, a partir del modelo LR2 se sucedieron muchos otros trabajos que fueron corrigiendo detalles, adaptando el mismo modelo para distintos tipos de células ventriculares, como las epicardiales, endocardiales y miocárdiales o, que agregaron corrientes iónicas que les ayudaban a explicar algunos problemas cardiacos como la isquemia aguda miocárdial. Para llegar a un modelo, que desde nuestro punto de vista, manifiesta adecuadamente la dinámica de las corrientes iónicas y retrata un potencial de acción bien ajustado a las observaciones experimentales. Éste es el modelo de Faber. A partir de su publicación (en el año 2000) el modelo de Faber se convirtió en la base para la construcción de otros modelos propuestos para la descripción del potencial en células ventriculares.

- La corriente de sodio genera la subida rápida del potencial, inactivándose instantáneamente,
- Tanto la caída, que en este caso no es pronunciada, como la meseta es debida a las corrientes $I_{Ca(L)}$, $I_{Ca(T)}$ de calcio y a las corrientes I_{K_r} , I_{K_s} e I_{K_p} de potasio.
- La repolarización total es debida principalmente a las corrientes I_{K_s} , I_{K_1} e $I_{Ca(T)}$. Para recuperar las concentraciones de potasio y sodio que se tienen para un potencial en reposo se tienen las corrientes: I_{NaK} e I_{Na} .

Véase la figura 2.

El modelo de Courtermanche fue propuesto para describir el potencial de acción de las células miocárdiales auriculares y consta de doce corrientes iónicas. Éste es relevante debido a que presenta resultados experimentales observados en células auriculares humanas y sus bases teóricas las fundamenta en el modelo de Luo-Rudy fase 2. El potencial de acción de este modelo puede apreciarse en la figura 3, el ascenso es debido a la corriente iónica de sodio al igual que en las células ventriculares, pero su valor máximo es de

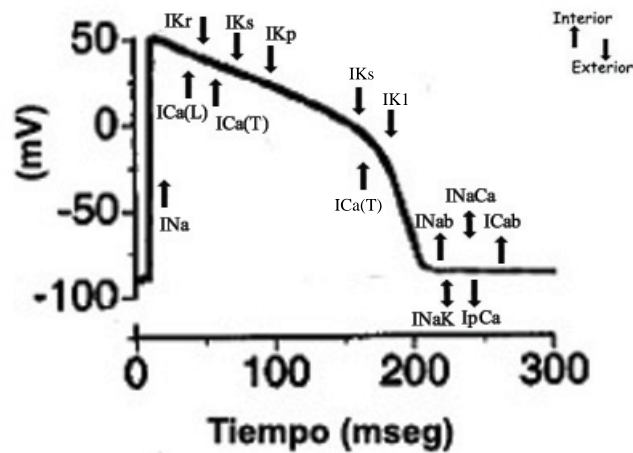


Figura 2: Gráfica del potencial de acción de toda célula miocárdial ventricular, donde se muestran las corrientes iónicas subyacentes a cada etapa de éste, obtenido del modelo de Faber.

unos 40 mV , a diferencia del de LRd que es de 50 mV . La meseta es mucho más prolongada y debida obviamente a los iones calcio que ayudarán a la contracción muscular auricular. La duración del potencial también es menor al de LRd. Incluso, la forma de su potencial es más parecida al modelo de Beeler-Reuter que al de Faber.

Finalmente, en el Capítulo 4 tenemos que como los modelos de Noble y Beeler-Reuter, para las células de Purkinje y las miocárdiales ventriculares, respectivamente, para las células nodales marcapasos existe un primer modelo: el de YNI, que con base en sólo cuatro corrientes iónicas fue propuesto para representar las propiedades electrofisiológicas de este tipo de células. Sin embargo, incurre en errores fundamentales, como es el presentar a la corriente más importante del modelo, I_S , como una corriente compuesta solamente por iones sodio y no por iones calcio, que en las células automáticas representa no sólo la subida del potencial de acción lento sino al potencial marcapasos. El potencial de acción de este modelo es el mismo para toda célula del nodo SA, pues este trabajo no hace distinción entre los tipos de células seno-auriculares. Lo que sí ocurre en los modelos de Noble-Noble y de Zhang, en los cuales se hace referencia a lo que sucede en cada tipo de célula nodal SA.

El modelo de Noble-Noble, presenta un avance significativo con respecto al de YNI. Sin embargo, ya que los investigadores tuvieron muchos problemas experimentales, la mayor parte de sus ecuaciones diferenciales y parámetros fueron los mismos que los usados en el modelo de DiFrancesco-Noble,

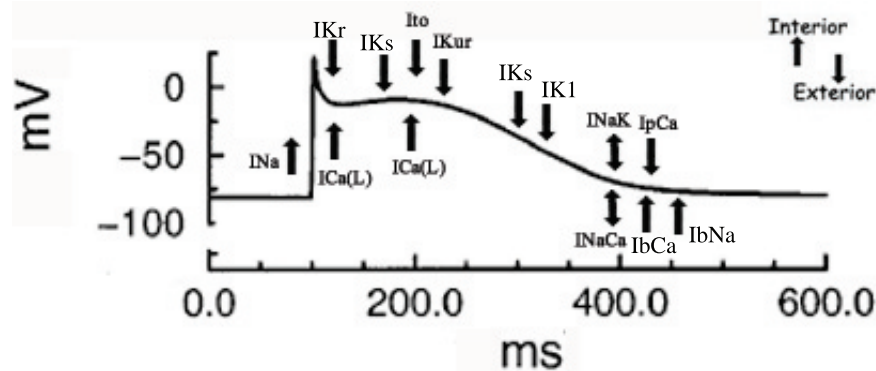


Figura 3: Gráfica del potencial de acción de toda célula miocárdica auricular, utilizando los resultados del modelo de Courtermanche, en donde se exhiben las corrientes iónicas correspondientes a cada una de las etapas de éste.

adaptándolo a sus observaciones y datos. Noble y Noble marcan diferencias entre los potenciales de acción de las células del nodo del centro y las de la periferia cambiando únicamente dos parámetros y su disimilitud radica en la amplitud de la forma del potencial, porque la duración y el valor umbral son iguales. Pero no hace una descripción más detallada de la dinámica electrofisiológica de cada tipo de célula del nodo SA, como si lo hace el modelo de Zhang.

Según el modelo de Zhang, las células centrales son más pequeñas y son las responsables de despolarizar a todo el corazón sano, tienen como base iónica a doce corrientes subyacentes a cada una de las etapas del potencial de acción; mientras que las células periféricas tienen como función principal ser conductoras del potencial, aunque también pueden despolarizar a todas las células del corazón en caso de alguna anomalía con las células centrales. Para representar esta dinámica se utilizan trece corrientes iónicas.

Las corrientes iónicas subyacentes al potencial de acción de una célula nodal central son las siguientes:

- La subida del potencial depende únicamente de las corrientes de calcio $ICa(L)$ e $ICa(T)$,
- La etapa de la meseta es causada principalmente por la corriente pasajera,
- La repolarización es debida al balance de las corrientes de calcio y las de potasio IKr e IKs ,
- La corriente hiperpolarizadora I_f genera un nuevo potencial de acción con las mismas características.

Véase la figura 4.

Mientras que en las células SA periféricas, la subida, meseta y repolarización dependen también de la corriente de sodio, además de las otras corrientes mencionadas en las células centrales. El potencial marcapasos es debido no sólo a la corriente I_f , sino a la corriente pasajera I_{to} . Esto lo podemos observar en la figura 5.

Para terminar las conclusiones, el modelo que representa adecuadamente la dinámica de una célula nodal AV es el de Munk, el cual estudia dos de los tres tipos de células AV: las células elípticas y las que tienen forma de vara, relacionandolas con los potenciales obtenidos del tipo A-N y N, respectivamente. Las propiedades de estos potenciales se pueden apreciar en la figura 6.

Para representar la dinámica de las dos regiones funcionales se utilizan cinco corrientes iónicas: $I_{Ca(L)}$, I_{Na} , I_K , I_{to} , I_f . El potencial de acción del tipo N es muy parecido al de las células centrales del nodo SA del modelo de Zhang exceptuando la duración, que es mucho menor. El potencial de acción del tipo A-N es similar al de las células periféricas sinusales o al de las células de las aurículas.

La subida de ambos potenciales es debida a dos corrientes iónicas, $I_{Ca(L)}$ e I_{Na} . La breve meseta de las células ovaladas es ocasionada por la corriente pasajera I_{to} y la repolarización a la corriente de potasio I_K balanceada principalmente por la corriente $I_{Ca(L)}$. Mientras que en las células de vara no existe tal meseta pero la repolarización total se da de forma más gradual y es debida a las mismas corrientes pasajera y de potasio. La despolarización diastólica en ambos potenciales es responsabilidad de la corriente hiperpolarizadora I_f .

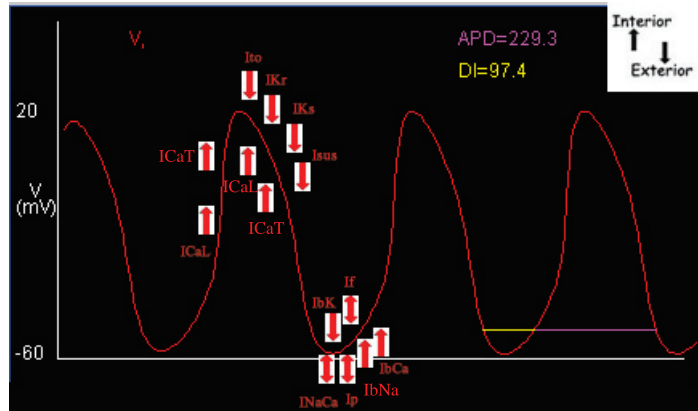


Figura 4: Potenciales de acción de las células centrales del nodo SA y las corrientes iónicas subyacentes.

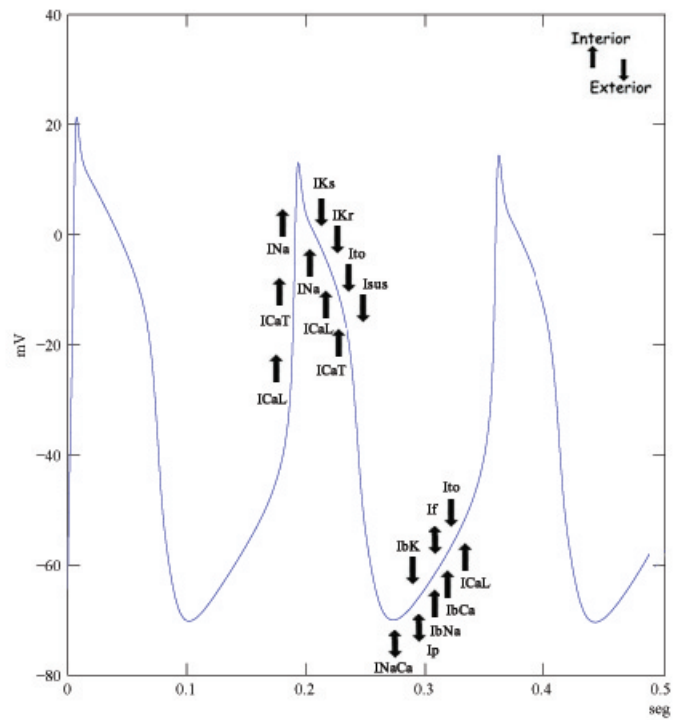


Figura 5: Potenciales de acción de las células periféricas del nodo SA y las corrientes iónicas subyacentes.

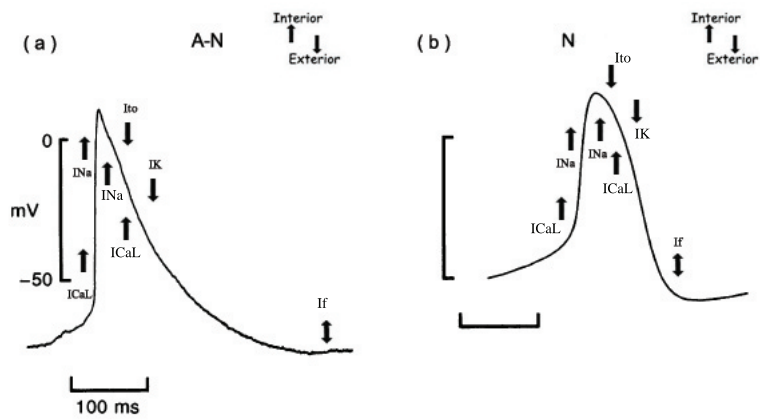


Figura 6: (a)Potencial de acción de las células en forma de vara, del tipo A-N y sus corrientes subyacentes. (b)Potencial de acción de las células elípticas, del tipo N y sus corrientes subyacentes.

Apéndice A

Un modelo matemático de conducción nerviosa

A.1. Introducción

Como lo expresamos en el Capítulo 2, el modelo de Hodgkin y Huxley no obstante que fue deducido para describir el potencial de membrana en neuronas, con las adaptaciones pertinentes también fue punto de partida para la deducción de modelos matemáticos para describir el potencial de membrana en células cardiacas. Toda vez que la presentación que hicimos a lo largo de este trabajo, es en la línea trazada por los fisiólogos ingleses consideramos indispensable presentar su modelo matemático. Lo hacemos de forma esquemática.

A.2. El modelo de Hodgkin y Huxley (H-H)

La escritura de este apéndice sigue de cerca las referencias: [9], [15], [28], [29] y [38]. Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley, junto con Bernard Katz, en una serie de cinco artículos que aparecieron en el *Journal of Physiology*, en 1952, revelaron la dinámica de las conductancias iónicas que genera el potencial de acción nervioso. Con ese trabajo Hodgkin, Huxley y Eccles ganaron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 1963. Sin embargo, esto no hubiera sido posible sin el desarrollo de la técnica de fijación de voltaje por los estadounidenses Kenneth Cole y George Marmont, después de la Segunda Guerra Mundial. Este método consistía en vaciar el contenido del axón de una célula nerviosa, controlar la corriente al introducir un conductor metálico en el axón hueco, producir baja resistencia axial y eliminar los cambios de voltaje a lo largo del axón. Luego, aplicar un voltaje cons-

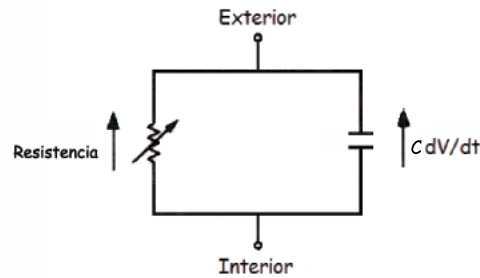


Figura A.1: Diagrama del circuito eléctrico del axón de calamar para una sola corriente.

tante simultáneamente a lo largo de todo el axón. Bajo estas condiciones, el potencial de membrana era función del tiempo solamente.

De esta forma, Hodgkin y Huxley, usando la técnica de fijación de voltaje modelaron los aspectos electroquímicos que se dan a través de la membrana del axón del calamar *Loligo*, como un circuito eléctrico. Esto con el fin de conocer las corrientes iónicas involucradas en su potencial de acción. Para ello consideraron al axón como un cable cilíndrico¹, su núcleo un conductor y la cubierta (membrana plasmática) un aislante defectuoso; las corrientes encontradas fueron la de sodio y la de potasio.

Las hipótesis más importantes que plantearon los fisiólogos ingleses para lograr la medición precisa de ambas corrientes iónicas fueron las siguientes: separar y controlar las dos corrientes iónicas usando bloqueadores químicos; toda la corriente iónica que entra a la célula al comienzo del potencial es llevada sólo por iones sodio, mientras que la corriente que sale de la célula segundos después, es llevada por iones potasio.

A continuación describiremos minuciosamente las ecuaciones del modelo H-H, explicando primero el modelo eléctrico.

¹Así como Hodgkin y Huxley lo aclaran en su trabajo, al axón del calamar lo podemos visualizar como un cable cilíndrico pero no como un cable eléctrico, por tres razones diferentes: la resistencia de una fibra nerviosa de 1 m de largo y diámetro de 1 μm , es la misma que la de un alambre de cobre de 0.6 mm de grosor y con una longitud diez veces la distancia entre la Tierra y Saturno; la corriente que transporta el axón es llevada por iones y no por electrones y la dirección de la corriente es transversal y no longitudinal, ya que atraviesa los canales de la célula, que como vimos en el primer capítulo se encuentran en la membrana celular, separando los medios intra y extracelulares.

A.2.1. Ecuaciones del modelo H-H

Como vimos en el Capítulo 1, la membrana de toda célula de un eucariote², funciona como una barrera de permeabilidad entre el líquido intersticial y el citoplasma, separando cargas distintas que generan una diferencia de voltaje conocida como potencial de membrana. Como consecuencia, esta membrana almacena energía electroquímica y puede ser vista como un capacitor. La capacitancia, C , de cualquier aislante está definida como el cociente entre la carga, Q , que fluye a través del capacitor y el potencial V , así:

$$C = \frac{Q}{V},$$

En el circuito eléctrico de la figura A.1 se esquematiza la membrana celular como un capacitor colocado en paralelo con una resistencia eléctrica. La corriente la da la razón instantánea $\frac{dQ}{dt}$; de la formulación anterior, se sigue

que la corriente capacitiva es $C \frac{dV}{dt}$.

Como no hay una acumulación neta de carga a cada lado de la membrana, la suma de las corrientes iónicas y capacitivas es, según las leyes de Kirchoff, igual a cero, por lo que:

$$C \frac{dV}{dt} + I_{ion} = 0,$$

donde V es el potencial de membrana, dado por la diferencia $V = V_{int} - V_{ext}$ e I_{ion} es la suma de las corrientes iónicas presentes.

Las corrientes iónicas principales encontradas en el axón del calamar son la de sodio I_{Na} y la de potasio I_K , pero existen otras corrientes como la corriente cloro (I_{Cl}). En la teoría de H-H ésta es muy pequeña y se toma en cuenta como la corriente de dispersión o *leak*, I_L . Véase el circuito eléctrico de la figura A.2. De la conjunción de estas tres corrientes iónicas, una corriente externa I , las leyes de Ohm y la formulación anterior, llegamos a la siguiente ecuación:

$$C \frac{dV}{dt} = - \left(g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L) \right) + I_{ap}, \quad (A.1)$$

²La célula eucariótica se define como toda aquella que tiene núcleo y membrana nuclear, a diferencia de las bacterias que no lo tienen. Todos los vegetales y animales tienen estos tipos de células.

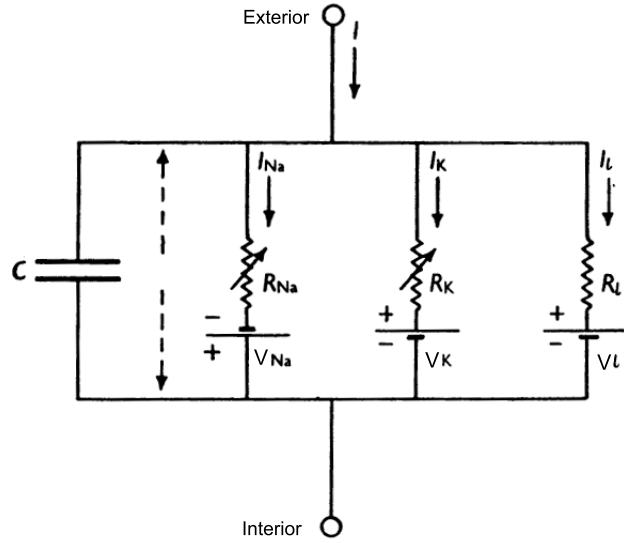


Figura A.2: Circuito eléctrico propuesto por Hodgkin y Huxley como modelo electrónico de la membrana neuronal. En éste se incluyen las corrientes I_{Na} , I_K e I_L ; la aplicación de una corriente externa, I ; la capacitancia y el potencial de membrana. Figura tomada de [29].

donde $V_{Na} = -115 \text{ mV}$, $V_K = 12 \text{ mV}$ y $V_L = -10.6 \text{ mV}$ son los potenciales en equilibrio calculados utilizando la ecuación de Nernst para cada ion;

g_{Na} , g_K y g_L denotan la conductancia del sodio, potasio y cloro, respectivamente; se especificarán más adelante.

Después de realizar varios experimentos, Hodgkin y Huxley determinaron tres variables para representar la abertura o cierre de los canales por los que pasan los iones primarios, los cuales corresponden a los procesos de activación (m) e inhibición (h) del sodio y a la activación del potasio (n). Estos procesos son paralelos aunque se efectúan a distintas escalas de tiempo. Las variables m , n y h satisfacen las siguientes ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

La forma de cada una de estas ecuaciones representa un proceso típico constituido por dos estados: abierto y cerrado. En donde, las funciones $\alpha(V)$ y $\beta(V)$ son las tasas de conversión de un estado a otro. Las siguientes, son

las expresiones para $\alpha_{(.)}$ y $\beta_{(.)}$ donde $(.)$ toma sucesivamente el papel de (m) , (h) y (n) , respectivamente. reportadas por Hodgkin y Huxley:

$$\begin{aligned}\alpha_m(V) &= \frac{2.5 - 0.1V}{e^{(2.5 - 0.1V)} - 1}, \beta_m(V) = 4e^{(-V/18)} \\ \alpha_h(V) &= 0.07e^{(-V/20)}, \beta_h(V) = \frac{1}{e^{(3 - 0.1V)} - 1} \\ \alpha_n(V) &= \frac{1 - 0.1V}{10e^{(1 - 0.1V)} - 1}, \beta_n(V) = 0.125e^{(-V/80)}\end{aligned}\quad (\text{A.3})$$

Los canales de sodio consisten de tres compuertas m y una compuerta h , cada una de las cuales puede estar abierta o cerrada. Si las compuertas operan independientemente, entonces la fracción de canales abiertos para el flujo de los iones sodio es de m^3h , donde m y h obedecen las dos primeras ecuaciones diferenciales de (A.2). Similarmente, si hay cuatro compuertas n por canal de potasio, las cuales deben estar abiertas para el flujo de iones potasio, entonces la fracción de canales abiertos para el potasio es n^4 , la cual cumple con la última ecuación de (A.2).

Cada una de las dos conductancias iónicas dependientes del voltaje es expresada como la multiplicación de la conductancia máxima ($g_{Na_{max}}$ y $g_{K_{max}}$) y el coeficiente numérico que representa la fracción de canales abiertos. Así, la ecuación (A.1) se convierte en:

$$C \frac{dV}{dt} = -(m^3 h g_{Na_{max}} (V - V_{Na}) + n^4 g_{K_{max}} (V - V_K) + g_L (V - V_L)) + I_{ap}$$

donde $g_{Na_{max}} = 120 \text{ mmho/cm}^2$, $g_{K_{max}} = 36 \text{ mmho/cm}^2$ y $g_L = 0.3 \text{ mmho/cm}^2$.

El modelo H-H consiste de las ecuaciones (A.1), (A.2) y (A.3). La gráfica de la solución numérica de la primera componente, correspondiente a la terna de funciones que constituyen la solución del sistema de ecuaciones no lineales, se observa en la figura A.2, la cual se aproxima bien al potencial de acción observado en el axón del calamar y a su dinámica.

A Alan Hodgkin y a Andrew Huxley, les tomó tres semanas de trabajo continuo para obtener la solución numérica mediante una calculadora de manivela³, para finalmente poder obtener los resultados deseados.

³La calculadora de manivela fue un instrumento mecánico que se utilizó hasta los años 60 del siglo pasado, para realizar operaciones como la adición, sustracción, multiplicación, división y raíces cuadradas principalmente, con números naturales y decimales.

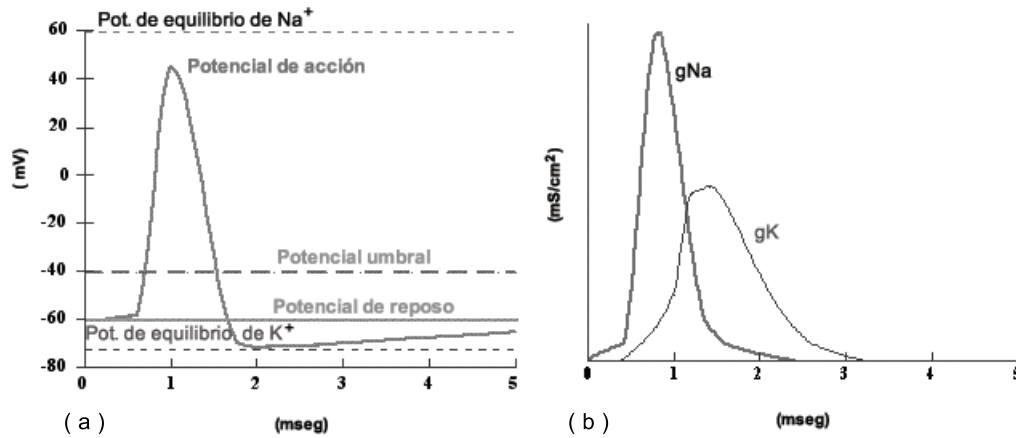


Figura A.3: (a) Potencial de acción del modelo de Hodgkin y Huxley, (b) Cambios en las conductancias del sodio y del potasio, correspondientes al potencial de acción de este mismo modelo. Tomado de: <http://www.unizar.es>.

A.2.2. Resultados

Si el estímulo aplicado a la membrana celular es muy pequeño, la célula regresa casi de inmediato a su valor de reposo o estado estacionario, que en este caso es de -60 mV . Véase figura A.3(a). Pero un impulso eléctrico mayor, cercano al valor umbral (de -40 mV), ocasiona los siguientes cambios:

1. Fase de subida, despolarización o polarización invertida. Respondiendo a un estímulo eléctrico, los canales de sodio se abren y los iones Na^+ fluyen hacia el interior de la célula. Véase la figura A.3(b) y la conductancia g_{Na} . El potencial de acción alcanza su punto máximo en tan solo un mseg , que como se observa en la figura A.3(a), es de poco más de 40 mV . En esta etapa, todos los canales de sodio están abiertos.
2. Fase de descenso o repolarización. Los canales de potasio se van abriendo paulatinamente y los iones K^+ salen de la célula. Obsérvense detenidamente las figuras A.3(a) y A.3(b). Sin embargo, los iones sodio siguen fluyendo hasta que la célula, que en la fase 1 se cargó positivamente, regresa a valores cercanos a su estado de reposo conforme salen más iones de potasio, lo cual cerrará más canales de sodio.
3. Fase refractaria y de recuperación. Ningún estímulo eléctrico aplicado a la membrana tiene respuesta trascendente, en el periodo de refractariedad. Esto debido a que los canales de sodio están inactivos, puesto que h es pequeña y necesitan tiempo para recuperarse antes de que

puedan volver a abrirse.

Durante la recuperación la mayor parte de los canales de potasio están cerrados y los canales de sodio activos, pero cerrados y la célula retorna a su valor de reposo.

La duración total del proceso es de tan solo 1.5 *mseg* aproximadamente.

Los modelos de Hodgkin-Huxley y todos los presentados en este trabajo hacen uso de una expresión matemática sumamente importante, la ecuación de Nernst. Mientras que el modelo de Luo-Rudy 2 describe algunas de sus corrientes iónicas haciendo uso de la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz. A continuación las describiremos.

A.2.3. Ecuación de Nernst

La ecuación de Nernst es una de las ecuaciones más importantes en la electrofisiología, la cual describe como una diferencia en la concentración iónica entre dos fases, puede resultar en una diferencia de potencial entre las fases.

Suponemos que se tienen dos contenedores que contienen el mismo ion S, pero con diferentes concentraciones de éste. Véase la figura A.4. Los contenedores están separados por una membrana semi permeable, el lado izquierdo es el interior y el derecho el exterior. Las soluciones de cada lado de la membrana son eléctricamente neutras (por lo menos al inicio), es decir, cada ion S está balanceado con otro ion S' de signo opuesto. Si la membrana es permeable a S pero no a S', la diferencia de concentración a través de la membrana resulta en un flujo de S de un lado al otro. Sin embargo, ya que S' no puede pasar por la membrana, la difusión de S causa una acumulación de carga a través de la membrana. Esto crea un campo eléctrico que se opone a la difusión de S por la membrana. El equilibrio se alcanza cuando el campo eléctrico balancea exactamente la difusión de S. En este estado estacionario hay mayor concentración de S en un contenedor que en otro, por lo que ningún lado es eléctricamente neutral. La difusión de S desarrolla entonces un potencial electroquímico entre el interior y exterior de una célula.

El valor del potencial de Nernst se calcula mediante la expresión:

$$V_S = \frac{RT}{F} \ln \frac{[S]_e}{[S]_i},$$

donde $R = 8,314 \text{ J/kmol}$ es la constante de los gases, T es la temperatura absoluta (medida en grados Kelvin), $F = 96,500 \text{ C/mol}$ la constante de Faraday y, finalmente, $[S]_i$ y $[S]_e$ son las concentraciones iónicas del interior y exterior de la célula, respectivamente, medidas en milimoles.

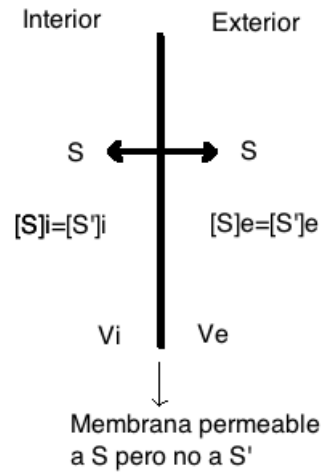


Figura A.4: Diagrama de una membrana separando dos soluciones con diferentes concentraciones iónicas.

A.2.4. Ecuación de la corriente Goldman-Hodgkin-Katz

La ecuación de corriente Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) describe el flujo iónico asociado a una especie iónica en particular, a través de la membrana celular. Éste se expresa en función del potencial de membrana y de las concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula. La ecuación GHK establece la relación entre la difusión de flujo eléctrico y el potencial de membrana. Su expresión es la siguiente:

$$I_s = P_s (z_s)^2 \left(\frac{VF^2}{RT} \right) \frac{[s]_i e^{z_s(VF/RT)} - [s]_o}{e^{z_s(VF/RT)} - 1},$$

donde I_s es la corriente a través de la membrana (A), P_s es la permeabilidad de los iones s (m^3s^{-1}), z_s es la carga del ion s , V es el potencial de membrana (mV), F , R y T se definieron anteriormente. $[s]_i$ es la concentración intracelular de iones s , $[s]_o$ es la concentración extracelular del ion s . Las concentraciones están medidas en milimoles.

Apéndice B

Programas y rutinas

El objetivo de este apéndice es presentar de forma esquemática los programas, las rutinas y los *scripts* utilizados en cada uno de los modelos de este trabajo.

B.1. Matlab

El *software* Matlab, versión 7.3 (R2006b), contiene varias rutinas para resolver sistemas de ecuaciones diferenciales. Estas son: ode45, ode23, ode113, ode15s, ode23s, ode23t y ode23tb. Las tres primeras, resuelven sistemas no rígidos; mientras que todas las demás resuelven sistemas rígidos. Para los modelos MNT y YNI recurrimos a la rutina ode45, que utiliza los pares integrados de Runge Kutta de órdenes 4 y 5, debidos a Dormand y Prince DP5(4). Véanse las figuras B.1, B.2 y B.3. La elección de esta rutina se debe a que estos modelos manejan pocas ecuaciones y las diferencias en las dinámicas de sus variables no son muy distintas.

Los modelos de Noble, Beeler-Reuter, Luo-Rudy I y Courtermanche se resolvieron utilizando la rutina ode15s que hace uso de las fórmulas de diferenciación numérica NDF, los conjuntos de ecuaciones de cada uno de estos modelos se pueden observar en las figuras B.4, B.5, B.6 y B.7, respectivamente.

El código ode23s provee una alternativa a ode15s para resolver problemas rígidos, empleando el método de Rosenbrock para obtener las soluciones numéricas. Es especialmente efectivo para sistemas en los cuales no existe un control efectivo del error. Con este algoritmo resolvimos el modelo de Zhang para las células periféricas y se puede observar en las figuras B.8, B.9, B.10 .

B.2. PCEnv

PCEnv, *Physiome CellML Environment* es un proyecto del Instituto de Bioingeniería de la Universidad de Auckland que trabaja en conjunto con investigadores de todo el mundo para tener una base de documentos guardados en <http://www.cellml.org/>, de modelos matemáticos que describen procesos biológicos, como los de fijación de voltaje para células cardíacas. Estos modelos se pueden descargar, editar y compilar para obtener las simulaciones correspondientes utilizando este programa, PCEnv. Si no se quieren hacer cambios profundos al sistema de ecuaciones de algún modelo, podemos cambiar solamente sus condiciones iniciales o los valores de algunos parámetros que nos interesen, escoger el tipo de algoritmo con el cual se quiere resolver el sistema y correr el programa. El mismo formato de PCEnv nos permite visualizar la gráfica ya sea del potencial de acción o de alguna corriente iónica, o podemos exportar la tabla de datos para graficar estos resultados en algún otro programa, por ejemplo a Matlab. Véase la figura B.11. En el mismo programa se incluyen tres métodos numéricos para darle solución a cualquier sistema de ecuaciones, éstos son: BDF (*Backward's Euler Algorithm*) y Runge Kutta 2 para problemas rígidos y Adams Moulton 1-12 para problemas no rígidos.

Como lo mencionamos en el Capítulo 2, al modelo de DiFrancesco-Noble le hacían falta muchos datos para lograr obtener las simulaciones computacionales, además de que es un sistema muy complicado debido a que cualquier modificación, por muy pequeña que sea cambia por completo la representación de sus resultados. Con ayuda de PCEnv, que contiene la información de la base iónica y la descripción exacta de sus ecuaciones diferenciales pudimos completar el sistema de ecuaciones de DiFrancesco-Noble y obtuvimos sus simulaciones numéricas utilizando el algoritmo BDF. Graficamos su potencial, las variables que describen las compuertas y las concentraciones iónicas. Así mismo, utilizamos este software para presentar las gráficas del modelo de Noble-Noble, para la descripción de las células nodales SA, ya que contiene la mayor parte de las ecuaciones diferenciales del modelo de DiFrancesco, pero utilizamos el algoritmo de Adams Moulton.

B.3. CESE

CESE 1.4.7 (*Cell Electrophysiology Simulation Environment*) es un programa (<http://cese.sourceforge.net/>) diseñado por una compañía canadiense llamada *Simulogic*, que se utiliza para ejecutar simulaciones computacionales, viene con una variedad de modelos electrofisiológicos programados específicamente.

mente para usarlos en este entorno. Véase la figura B.12. Con la característica de que su plataforma puede correr en cualquier sistema, debido a que hace uso del lenguaje estándar de Java para su ejecución. Los modelos de actividad eléctrica de Hodgkin-Huxley, Fitzugh-Nagumo, Beeler-Reuter, Luo Rudy I y Luo Rudy II (Faber), son incluidos en su descarga, junto con su código fuente. Pudiendo obtener de éstos las gráficas de sus potenciales de acción, de las corrientes iónicas individuales y de los cambios de las concentraciones iónicas presentes en cada trabajo. Además tiene las ventajas de que como usuario podemos cambiar fácilmente las condiciones iniciales, los valores de los parámetros, el tamaño de paso e incluso de modificar algún modelo o programar otro método de resolución de éstos.

Nosotros utilizamos esta plataforma para analizar el modelo de Luo-Rudy & Faber, LRd, de la sección 3.4, el cual se resuelve mediante el método Runge-Kutta Fehlberg. Cabe mencionar que todos los modelos pre-cargados se resuelven mediante este mismo método, dando resultados satisfactorios.

```

1 function dy = mnt(c, y)
2 dy = zeros(10,1);
3
4 - dy(1) = (-1/10) * ((150 * ((y(2) - 3) * y(3) * (y(1) - 40) + (0.8 * (y(1) - 70) * y(4) * y(5) + 0.04 * (y(1) - 70) * (1/(1+exp(-0.15 * (y(1) + 40)))) + (2.8 * y(6) * (exp(0.04 * (y(1) + 110)) - 1
5 - dy(2) = ((y(1) + 47) / (1 - exp(-0.1 * (y(1) + 47)))) * (1 - y(2)) - (40 * exp(-0.056 * (y(1) + 72))) * y(2);
6 - dy(3) = (0.0085 * exp(-0.184 * (y(1) + 71))) * (1 - y(3)) - (2.5 / (exp(-0.082 * (y(1) + 10) + 1)) * y(3);
7 - dy(4) = (0.002 * (y(1) + 40)) / (1 - exp(-0.1 * (y(1) + 40))) * (1 - y(4)) - (0.02 * exp(-0.0888 * (y(1) + 40))) * y(4);
8 - dy(5) = (0.000987 * exp(-0.04 * (y(1) + 60))) * (1 - y(5)) - (0.02 / (exp(-0.087 * (y(1) + 26) + 1)) * y(5);
9 - dy(6) = (0.001 * (y(1) + 52)) / (1 - exp(-0.2 * (y(1) + 52))) * (1 - y(6)) - (0.00005 * exp(-0.057 * (y(1) + 52))) * y(6);
10 - dy(7) = (0.008 * y(1)) / (1 - exp(-0.1 * y(1))) * (1 - y(7)) - (0.08 * exp(-0.0888 * y(1))) * y(7);
11 - dy(8) = (0.00018 * exp(-0.04 * (y(1) + 80))) * (1 - y(8)) - (0.02 / (exp(-0.087 * (y(1) + 26) + 1)) * y(8);
12 - dy(9) = (0.0005 * exp((y(1) + 50) / 12.1)) / (1 + exp((y(1) + 50) / 17.5)) * (1 - y(9)) - (0.0013 * exp((-y(1) - 20) / 25)) * y(9);
13 - dy(10) = (0.00012 * (1 / (1 + exp((-y(1) + 19) / 5))) * (1 - y(10)) - (0.0003 * exp((-y(1) - 20) / 16.67)) / (1 + exp((-y(1) - 20) / 25)) * y(10);
14
15 %y(1) = y;
16 %y(2) = m;
17 %y(3) = h;
18 %y(4) = d;
19 %y(5) = f;
20 %y(6) = e;
21 %y(7) = q;
22 %y(8) = r;
23 %y(9) = x1;
24 %y(10) = x2;
25
26
27
28
29
30

```

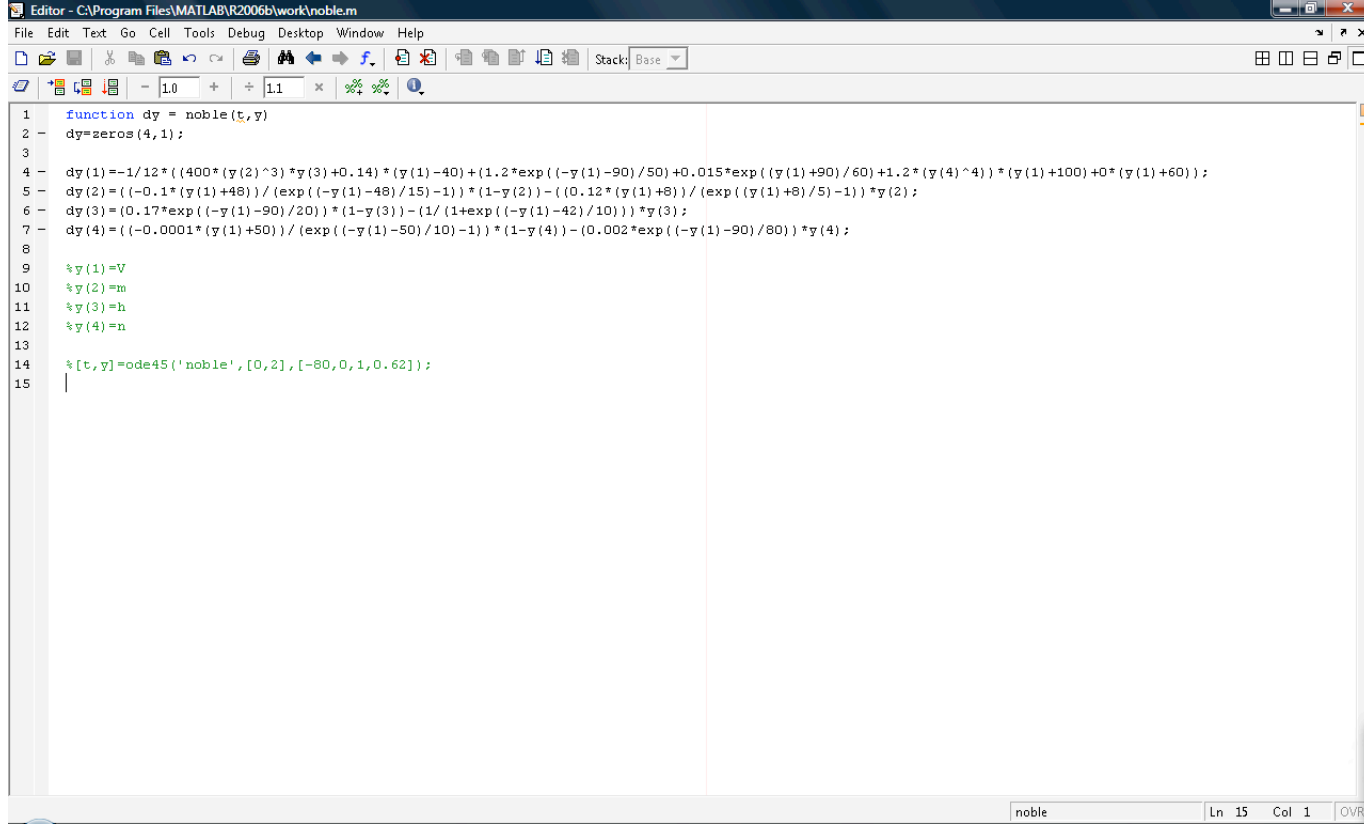
Figura B.1: Ecuaciones del modelo MNT escritas en Matlab para realizar las simulaciones numéricas, se utiliza la rutina ode45 para este propósito.


```

Editor - C:\Program Files\MATLAB\R2006b\work\yni.m
File Edit Text Go Cell Tools Debug Desktop Window Help
[Icons] Stack: Base
- 1.0 + 11 x % % % % %
26 %Delayed inward current activated by hyperpolarization
27
28 Ihmax=0.4*(y(1)+25);
29 Ih=y(6)*Ihmax;
30
31 alphaq=(0.00034*(y(1)+100)/(exp((y(1)+100)/4.4)-1)+0.0000495);
32 betaq=(0.0005*(y(1)+40)/(1-exp(-(y(1)+40)/6))+0.0000845);
33
34 %Potassium current
35
36 IKmax=0.7*(exp(0.0277*(y(1)+90))-1)/exp(0.0277*(y(1)+40));
37 IR=y(7)*IKmax;
38
39 alphap=(0.009/(1+exp(-(y(1)+3.8)/9.71)))+0.0006;
40 betap=0.000225*(y(1)+40)/(exp((y(1)+40)/13.3)-1);
41
42 Ii=0.8*(1-exp(-(y(1)+60)/20));
43
44 dy(1)=- (Is+INa+Ih+IK+Ii);
45 dy(2)=alphan*(1-y(2))-betad*y(2);
46 dy(3)=alphaf*(1-y(3))-betaf*y(3);
47 dy(4)=alphan*(1-y(4))-betam*y(4);
48 dy(5)=alphah*(1-y(5))-betah*y(5);
49 dy(6)=alphaq*(1-y(6))-betaq*y(6);
50 dy(7)=alphap*(1-y(7))-betap*y(7);
51
52 %y(1)=V
53 %y(2)=d
54 %y(3)=f
55 %y(4)=m
56 %y(5)=h
57 %y(6)=q
58 %y(7)=p
59
60
61
yni Ln 60 Col 14 OVR

```

Figura B.3: Ecuaciones del modelo YNI escritas en Matlab para realizar las simulaciones numéricas, se utiliza la rutina ode45 para este propósito.



```
1 function dy = noble(t,y)
2   dy=zeros(4,1);
3
4   dy(1)=-1/12*(400*(y(2)^3)*y(3)+0.14*(y(1)-40)+(1.2*exp((-y(1)-90)/50)+0.015*exp((y(1)+90)/60)+1.2*(y(4)^4))*(y(1)+100)+0*(y(1)+60));
5   dy(2)=((-0.1*(y(1)+48))/(exp((-y(1)-48)/15)-1))*(1-y(2))-((0.12*(y(1)+8))/(exp((y(1)+8)/5)-1))*y(2);
6   dy(3)=(0.17*exp((-y(1)-90)/20))*(1-y(3))-(1/(1+exp((-y(1)-42)/10)))*y(3);
7   dy(4)=((-0.0001*(y(1)+50))/(exp((-y(1)-50)/10)-1))*(1-y(4))-((0.002*exp((-y(1)-90)/80))*y(4));
8
9   %y(1)=V
10  %y(2)=m
11  %y(3)=h
12  %y(4)=n
13
14  % [t,y]=ode45('noble',[0,2],[-80,0,1,0.62]);
15  |
```

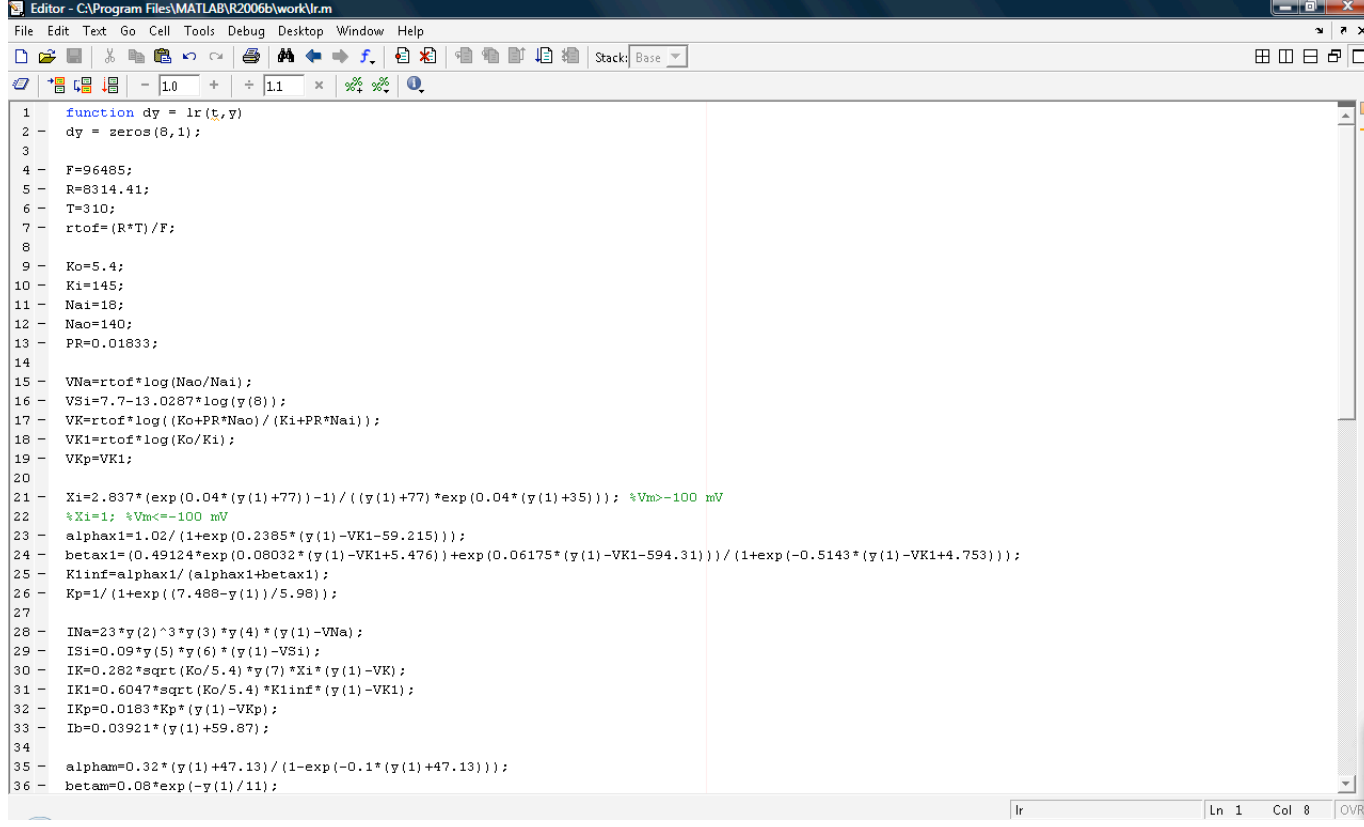
Figura B.4: Ecuaciones del modelo de Noble, escritas en Matlab, para realizar las simulaciones numéricas correspondientes utilizando la rutina ode15s.

```

Editor - C:\Program Files\MATLAB\R2006b\work\br.m
File Edit Text Go Cell Tools Debug Desktop Window Help
Stack: Base
1 function dy = br(t,y)
2   dy = zeros(8,1);
3
4   dy(1) = -((4*(y(2)^3)*y(3)*y(4)+0.003*(y(1)-50)+0.09*y(5)*y(6)*(y(1)+82.3+13.0287*log(y(8)))+0.35*(4*(exp(0.04*(y(1)+85))-1)/(exp(0.08*(y(1)+53))+exp(0.
5   dy(2) = ((-y(1)-47)/(exp(-0.1*(y(1)+47))-1))*(1-y(2))-(40*exp(-0.056*(y(1)+72)))*y(2);
6   dy(3) = (0.126*exp(-0.25*(y(1)+77)))*(1-y(3))-(1.7/(exp(-0.082*(y(1)+22.5))+1))*y(3);
7   dy(4) = (0.055*(exp(-0.25*(y(1)+78)))/(exp(-0.2*(y(1)+78))+1))*(1-y(4))-(0.3/(exp(-0.1*(y(1)+32))+1))*y(4);
8   dy(5) = (0.095*(exp(-0.01*(y(1)-5)))/(exp(-0.072*(y(1)-5))+1))*(1-y(5))-(0.07*(exp(-0.017*(y(1)+44)))/(exp(0.05*(y(1)+44))+1))*y(5);
9   dy(6) = (0.012*(exp(-0.008*(y(1)+28)))/(exp(0.15*(y(1)+28))+1))*(1-y(6))-(0.0065*(exp(-0.02*(y(1)+30)))/(exp(-0.2*(y(1)+30))+1))*y(6);
10  dy(7) = (0.0005*(exp(0.083*(y(1)+50)))/(exp(0.057*(y(1)+50))+1))*(1-y(7))-(0.0013*exp(-0.06*(y(1)+20)))/(exp(-0.04*(y(1)+20))+1))*y(7);
11  dy(8) = -0.0000001*(0.09*y(5)*y(6)*(y(1)+82.3+13.0287*log(y(8)))+0.07*(0.0000001-y(8)));
12
13  %y(1)=V
14  %y(2)=m
15  %y(3)=h
16  %y(4)=j
17  %y(5)=d
18  %y(6)=f
19  %y(7)=x1
20  %y(8)=[Ca]i
21
22  % [t,y]=ode15s('br',[0,1000],[-60,0,1,1,0,1,0,3*10^(-7)]);
23
24
br Ln 23 Col 1 OVR

```

Figura B.5: Ecuaciones del modelo Beeler-Reuter, escritas en Matlab, para realizar las simulaciones numéricas correspondientes utilizando la rutina ode15s.



```

1 function dy = lr(t,y)
2 dy = zeros(8,1);
3
4 F=96485;
5 R=8314.41;
6 T=310;
7 rtof=(R*T)/F;
8
9 Ko=5.4;
10 Ki=145;
11 Nai=18;
12 Nao=140;
13 PR=0.01833;
14
15 VNa=rtof*log(Nao/Nai);
16 VS1=7.7-13.0287*log(y(8));
17 VK=rtof*log((Ko+PR*Nao)/(Ki+PR*Nai));
18 VK1=rtof*log(Ko/Ki);
19 VKp=VK1;
20
21 Xi=2.837*(exp(0.04*(y(1)+77))-1)/((y(1)+77)*exp(0.04*(y(1)+35))); %Vm>-100 mV
22 %Xi=1; %Vm<=-100 mV
23 alphax1=1.02/(1+exp(0.2385*(y(1)-VK1-59.215)));
24 betax1=(0.49124*exp(0.08032*(y(1)-VK1+5.476))+exp(0.06175*(y(1)-VK1-594.31)))/(1+exp(-0.5143*(y(1)-VK1+4.753)));
25 Klinf=alphax1/(alphax1+betax1);
26 Kp=1/(1+exp((7.488-y(1))/5.98));
27
28 INa=23*y(2)^3*y(3)*y(4)*(y(1)-VNa);
29 ISi=0.09*y(5)*y(6)*(y(1)-VS1);
30 IK=0.282*sqrt(Ko/5.4)*y(7)*Xi*(y(1)-VK);
31 IK1=0.6047*sqrt(Ko/5.4)*Klinf*(y(1)-VK1);
32 IKp=0.0183*Kp*(y(1)-VKp);
33 Ib=0.03921*(y(1)+59.87);
34
35 alpham=0.32*(y(1)+47.13)/(1-exp(-0.1*(y(1)+47.13)));
36 betam=0.08*exp(-y(1)/11);

```

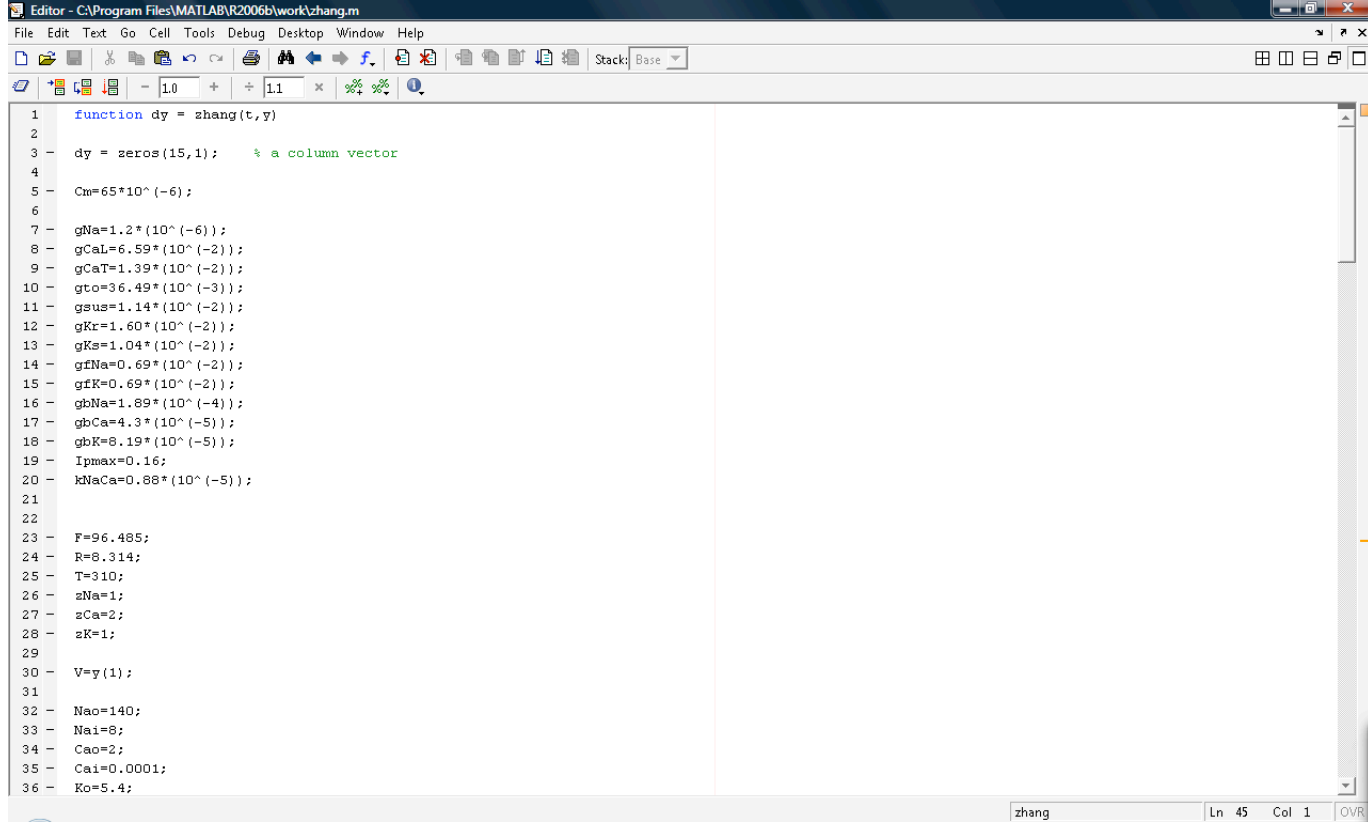
Figura B.6: Ecuaciones del modelo Luo-Rudy I, escritas en Matlab, para realizar las simulaciones numéricas correspondientes utilizando la rutina ode15s.


```

Editor - C:\Program Files\MATLAB\R2006b\work\lr.m
File Edit Text Go Cell Tools Debug Desktop Window Help
Stack: Base
37
38 - alphah=0; %V>=-40 mV
39 - betah=1/(0.13*(1+exp((y(1)+10.66)/-11.1)));
40 - alphaj=0;
41 - betaj=0.3*exp(-0.000002535*y(1))/(1+exp(-0.1*(y(1)+32)));
42
43 %alphah=0.135*exp((80+y(1))/-6.8); %Vm<-40 mV
44 %betah=3.56*exp(0.079*y(1))+310000*exp(0.35*y(1));
45 %alphaj=(-127140*exp(0.2444*y(1))-0.00003474*exp(-0.04391*y(1)))*(y(1)+37.78)/(1+exp(0.311*(y(1)+79.23)));
46 %betaj=0.1212*exp(-0.01052*y(1))/(1+exp(-0.1378*(y(1)+40.14)));
47
48 - alphad=0.095*exp(-0.01*(y(1)-5))/(1+exp(-0.072*(y(1)-5)));
49 - betad=0.07*exp(-0.017*(y(1)+44))/(1+exp(0.05*(y(1)+44)));
50 - alphaf=0.012*exp(-0.008*(y(1)+28))/(1+exp(0.15*(y(1)+28)));
51 - betaf=0.0065*exp(-0.02*(y(1)+30))/(1+exp(-0.2*(y(1)+30)));
52
53 - alphax=0.0005*exp(0.083*(y(1)+50))/(1+exp(0.057*(y(1)+50)));
54 - betax=0.0013*exp(-0.06*(y(1)+20))/(1+exp(-0.04*(y(1)+20)));
55
56 - Itot=INa+ISi+IK+IK1+IKp+Ib;
57 - %Ist=-2.5;
58 - Ist=0;
59
60 - dy(1)=-(Itot+Ist);
61 - dy(2)=alpham*(1-y(2))-betam*y(2);
62 - dy(3)=alphah*(1-y(3))-betah*y(3);
63 - dy(4)=alphaj*(1-y(4))-betaj*y(4);
64 - dy(5)=alphad*(1-y(5))-betad*y(5);
65 - dy(6)=alphaf*(1-y(6))-betaf*y(6);
66 - dy(7)=alphax*(1-y(7))-betax*y(7);
67 - dy(8)=(-0.0001*ISi+0.07*(0.0001-y(8)));
68
69 %y(1)=V
70 %y(2)=m
71 %y(3)=h
72 %y(4)=j
73 %y(5)=d
74 %y(6)=f
75 %y(7)=x
76 %y(8)=[Ca]i
77
78 % [t,y]=ode15s('lr',[0,600],[42,0.5,1,1,0,1,0,0.0002]); para Vm<-40 mV
79 % [t,y]=ode15s('lr',[0,600],[-60,0.5,1,1,0,1,0,0.0002]); para Vm>=-40 mV
lr Ln 1 Col 8 OVR

```

Figura B.7: Ecuaciones del modelo Luo-Rudy I, escritas en Matlab, para realizar las simulaciones numéricas correspondientes utilizando la rutina ode15s.



```
1 function dy = zhang(t, y)
2
3     dy = zeros(15,1);    % a column vector
4
5     Cm=65*10-6;
6
7     gNa=1.2*(10-6);
8     gCaL=6.59*(10-2);
9     gCaT=1.39*(10-2);
10    gto=36.49*(10-3);
11    gsus=1.14*(10-2);
12    gKr=1.60*(10-2);
13    gKs=1.04*(10-2);
14    gfNa=0.69*(10-2);
15    gfk=0.69*(10-2);
16    gbNa=1.89*(10-4);
17    gbCa=4.3*(10-5);
18    gbK=8.19*(10-5);
19    Ipmax=0.16;
20    kNaCa=0.88*(10-5);
21
22
23    F=96.485;
24    R=8.314;
25    T=310;
26    zNa=1;
27    zCa=2;
28    zK=1;
29
30    V=y(1);
31
32    Nao=140;
33    Nai=8;
34    Cao=2;
35    Cai=0.0001;
36    Ko=5.4;
```

Figura B.8: Ecuaciones del modelo Zhang, escritas en Matlab, para realizar las simulaciones numéricas correspondientes utilizando la rutina ode23s.

```

37 - Ki=140;
38
39 - VNa= (R*T) / (zNa*F) * log(Nao/Na1);
40 - VCa= (R*T) / (zCa*F) * log(Cao/ Cai);
41 - VKa= (R*T) / (zK*F) * log(Ko/ K1);
42 - VKs= (R*T) / (F) * log((Ko+0.12*Nao) / (K1+0.12*Nai));
43 - VCaL=46.4;
44 - VCaT=45;
45
46 - minf= (1 / (1+exp(-V/5.46))) ^ (1/3);
47 - tau= ((0.6247 * (10^(-3))) / (0.832 * exp(-0.335 * (V+56.7)) + 0.627 * exp(0.082 * (V+65.01)))) + 4 * (10^(-5));
48
49 - h1inf=1 / (1+exp((V+66.1) / 6.4));
50 - h2inf=h1inf;
51 - tauh1= ((3.717 * (10^(-6)) * exp(-0.2815 * (V+17.11))) / (1+3.732 * (10^(-3)) * exp(-0.3426 * (V+37.76)))) + 5.977 * (10^(-4));
52 - tauh2= ((3.186 * (10^(-8)) * exp(-0.6219 * (V+18.8))) / (1+7.189 * (10^(-5)) * exp(-0.6683 * (V+34.07)))) + 3.556 * (10^(-3));
53
54 - FNa= ((9.52 * (10^(-2)) * exp(-6.3 * (10^(-2)) * (V+34.4))) / (1+1.66 * exp(-0.225 * (V+63.7)))) + 8.69 * (10^(-2));
55
56 - alphasL=-14.19 * (V+35) / (exp(-(V+35) / 2.5) - 1) - (42.45 * V / (exp(-0.208 * V) - 1));
57 - betasL= (5.71 * (V-5)) / (exp(0.4 * (V-5)) - 1);
58 - tausL=1 / (alphasL+betasL);
59 - dLinf=1 / (1+exp(-(V+23.1) / 6));
60
61 - alphasT=3.12 * (V+28) / (exp((V+28) / 4) - 1);
62 - betasT=25 / (1+exp(-(V+28) / 4));
63 - tausT=1 / (alphasT+betasT);
64 - fLinf=1 / (1+exp((V+45) / 5));
65
66 - alphasT=1068 * exp((V+26.3) / 30);
67 - betasT=1068 * exp(-(V+26.3) / 30);
68 - tausT=1 / (alphasT+betasT);
69 - dTinf=1 / (1+exp(-(V+37) / 6.8));
70
71 - alphasT=15.3 * exp(-(V+71.7) / 83.3);
72 - betasT=15 * exp((V+71.7) / 15.38);

```

Figura B.9: Ecuaciones del modelo Zhang, escritas en Matlab, para realizar las simulaciones numéricas correspondientes utilizando la rutina ode23s.

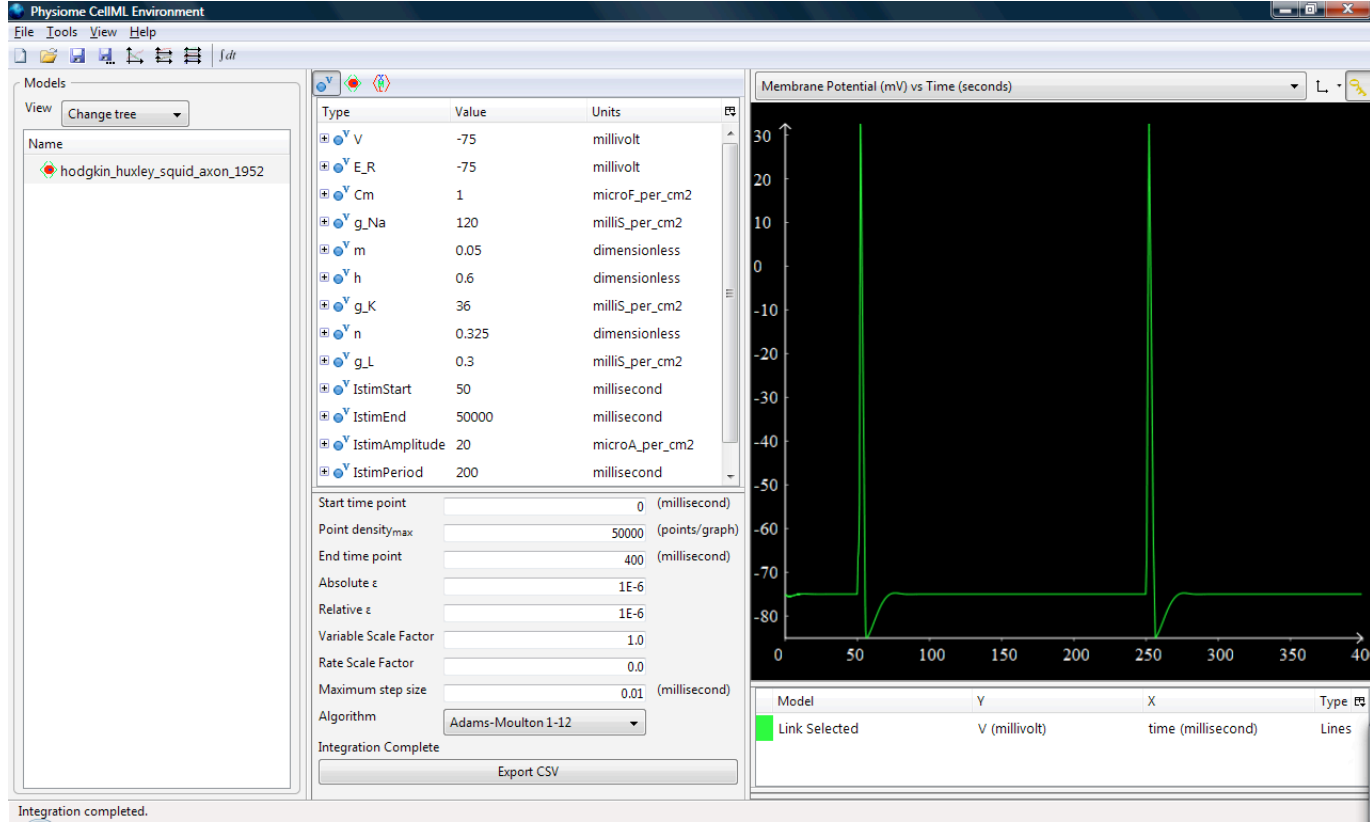


Figura B.11: Ventana de PCEnv en donde se puede apreciar el potencial de acción del modelo de Hodgkin-Huxley.

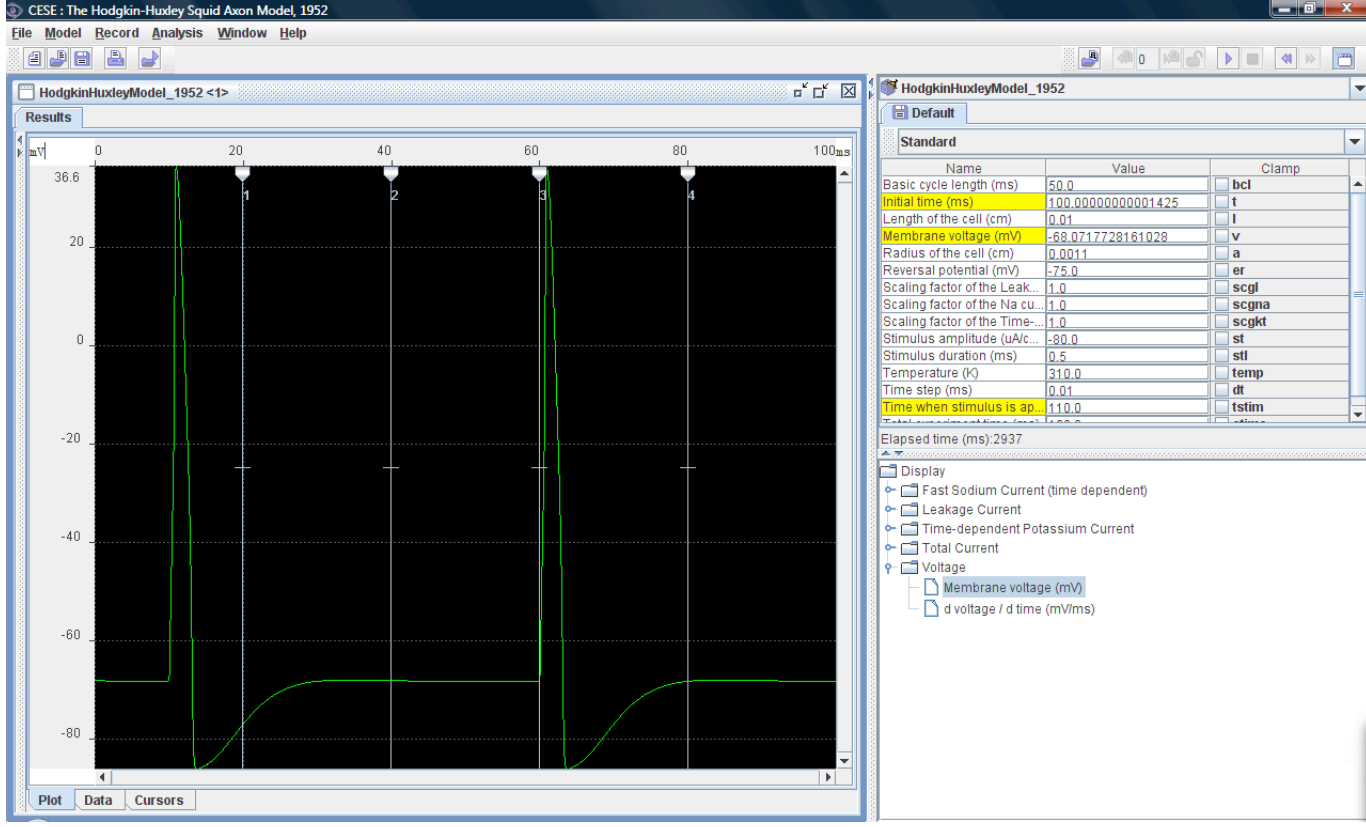


Figura B.12: Ventana donde se muestra el programa canadiense CESE.

Bibliografía

- [1] Albarracín, A. (2001): *El movimiento del corazón y la sangre. Harvey*. Nivola. España.
- [2] Allen G. (1978): *El hombre y la naturaleza en el Renacimiento*. Fondo de Cultura Económica. México.
- [3] Ashino, R., Nagase, M., Vaillancourt, R. (2000): Behind and Beyond the MATLAB ODE Suite. *Computers Mathematics with Applications* **40**: 491-512
- [4] Barnes, R.D. & Ruppert E.E. (1996): *Zoología de los invertebrados*. Mc. Graw Hill Interamericana. México.
- [5] Beeler G.W., Reuter, H. (1977): Reconstruction of the action potencial of ventricular myocardial fibres. *J. Physiol.* **268**:177-210.
- [6] Bernal, J.D. (1979): *La ciencia en la historia*. Nueva Imagen/UNAM. México.
- [7] Berne, R.M. & Levy, M. (2000): *Principles of Physiology*. Third Edition. Mosby. USA.
- [8] Boyce, W., DiPrima, R. (2006): *Ecuaciones diferenciales y problemas con valores en la frontera*. Ed. Limusa México D.F.
- [9] Britton, N. (2005): *Essential Mathematical Biology* Springer-Verlag USA.
- [10] Burden, R., Faires, J. (2002): *Análisis numérico*. Ed. Thomson México D.F.
- [11] Campbell, N.A., Mitchell L.G., Reece J.B. (2001): *Biología. Conceptos y relaciones*. Tercera edición. Prentice Hall. México.

- [12] Chapra, S., Canale, R. (2003): *Numerical Methods for Engineers*. Mc.Graw-Hill USA
- [13] Cid, F. (1977): *Historia de la ciencia*. Planeta. España.
- [14] Courtemanche, M., Ramirez, R., Nattel, S. (1998): Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am.J.Physiol.Heart Circ.Physiol.* **275**:301-321
- [15] Cronin, J. (1987): *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory*. Cambridge University Press. USA
- [16] Cunningham, J. (2003): *Fisiología veterinaria*. Elsevier Madrid, España
- [17] Dahlquist, G. (1974): *Numerical methods*. Prentice Hall. USA.
- [18] Di Francesco, D. and Noble, D. (1985): A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* **307**:353-398.
- [19] Faber G.M., Rudy Y. (2000): Action potential and contractility changes in [Na(+)](i) overloaded cardiac myocytes: a simulation study. *Biophys J.* **78**:2392-2404
- [20] Farrington, B. (1979): *Ciencia griega*. Icaria. España.
- [21] Fenton F. (1999): *Theoretical investigation of spiral and scroll wave instabilities underlying cardiac fibrillation*. Doctor of Philosophy in the field of physics. Northeastern University. Boston, Massachusetts. USA.
- [22] Fenton, F., Cherry, E., Karma, A., Rappel, W. (2005): Modelling wave propagation in realistic heart geometries using the phase-field method. *Chaos* **15**
- [23] Glass, L., Mackey, M. (1988): *From clocks to chaos. The rhythm of life*. Princeton University Press. USA.
- [24] Goldman, M.J. (1987): *Principios de electrocardiografía clínica*. El Manual Moderno. México, D.F.
- [25] Guadalajara Boo, F. (1991): *Cardiología*. Ed. Méndez Cervantes. México, D.F.
- [26] Guan S., Lu Q. and Huang K. (1997): A discussion about the DiFrancesco Noble model. *J.Theor.Biol.* **189**:27-32.

- [27] Hilgemann, D.W. and Noble, D. (1987): Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms. *Proc.R.Soc.Lond.B* **230**:163-205
- [28] Hille, B. (2001): *Ion channels of excitable membranes*. 3rd.Ed. Sinauer Associates Sunderland MA. USA.
- [29] Hodgkin A., Huxley A. (1952): A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitacion in nerve. *J. Physiol.* **117**:500-544.
- [30] Inada, S., Hancox, J.C., Zhang, H., Boyyet, M.R. (2007): Mathematical model of the atrioventricular node. *Proc.Physiol.Soc.* **8**,PC29.
- [31] Inglis, B. (1968): *Historia de la Medicina*. Grijalbo. Barcelona. España
- [32] Iturralde, P. (2002): *Arritmias cardiacas*. Segunda Edición. Mc. Graw Hill. México, D.F.
- [33] Izquierdo, J.J. (1994): *William Harvey. Del movimiento del corazón y de la sangre en los animales*. UNAM. México, D.F.
- [34] Jafri, M.S., Rice, J.J., Winslow, R.L. (1998): Cardiac Ca^{++} dynamics: the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load. *Biophys. J.* **74**:1149-1168
- [35] Jalife J., Gray, R.A. (1998): Ventricular fibrillation and atrial fibrillation are different beast. *Chaos.* **1**:65-78
- [36] Janse, M.J. (1992): Is there chaos in cardiology? *Br. Heart J.* **67**: 3-4
- [37] Johnson, L.W. and Scholz, D.R. (1968): On Steffensen method. *SIAM Journal on Numerical Analysis.* Vol.5.No.2:296-302
- [38] Keener, J. & Sneyd, J. (1998): *Mathematical Physiology. Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer Verlag. USA.
- [39] Keizer, J., Levine, L. (1996): Ryanodine receptor adaptation and Ca^{++} -induced Ca^{++} -release dependent Ca^{++} oscillations. *Biophys.J.* **71**:3477-3487
- [40] Lehninger, A., Nelson, D., Cox, M., (1993): *Principios de bioquímica*. Omega. Barcelona

- [41] Lindblad, D.S., Murphey, C.R., Clark J.W. y Giles W.R. (1996): A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am J Physiol* **271**:H1666-H1696
- [42] Luo, C. and Rudy, Y. (1991): A model of ventricular cardiac action potential. *Circ. Res.* **68**:1501-1526.
- [43] Luo, ., Rudy, Y. (1994): A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ.Res.* **74**:1071-1096.
- [44] Luo, C. Rudy, Y. (1994): A dynamic model of the cardiac ventricular action potencial II. *Circ. Res.* **74**:1097-1113.
- [45] Mc. Allister, R.E. & Noble, D. & Tsien, R.W. (1975): Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. Lond.* **251**:1-59.
- [46] Meyer, F. & Friedland, G.W. (1999): *Los diez mayores descubrimientos de la medicina.* Paidós. España.
- [47] Mieli, A. (1952): *Panorama general de la historia de la ciencia. El mundo antiguo: griegos y romanos.* Espasa-Calpe. Argentina.
- [48] Mieli, A.(1952): *Panorama general de la historia de la ciencia IV. Leonardo Da Vinci, sabio.* Espasa-Calpe. Buenos Aires, Argentina.
- [49] Moore, J.A., Degenhardt, E., Glass, B., Hallenbeck, L., Kennedy, M., Meyer, W. (1973): *Biología. Unidad, Diversidad y Continuidades de los Seres Vivos.* Compañía Editorial Continental. México, D.F.
- [50] Munk, A.A., Adjemian, R.A., Zhao, J., Ogbaghebriel, A., Shier, (1996): A. Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node. *J. Physiol.* **493.3**:801-818
- [51] Murray, J.D. (2002): *Mathematical biology I. An introduction.* Springer USA
- [52] Niu, X.W., Meech, R.W. (2000): Potassium inhibition of sodium-activated potassium (*KNa*) channels in guinea-pig ventricular myocytes. *J.Phys.* **526**:81-90
- [53] Noble, D. (1962): A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J. Physiol.* **160**:316-352.

- [54] Noble, D. (2002): Modelling the hearts: insights, failures and progress. *BioEssays*. **24**:1155-1163.
- [55] Noble, D., Rudy, Y. (2001): Models of cardiac ventricular action potentials: iterative interaction between experiment and simulation. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **359**:1127-1142
- [56] Noble, F.R.S. and Noble, S.J. (1984): A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations. *Proc.R.Soc.Lond.B* **222**:295-304
- [57] Pérez Tamayo, R. (1997): *De la magia primitiva a la medicina moderna*. La ciencia para todos. 154. Fondo de Cultura Económica. México, D.F.
- [58] Peskoff, A., Langer, G.A. (1998): Calcium concentration and movement in the ventricular cardiac cell during an excitation-contraction cycle. *Biophys.J.* **74**:153-174
- [59] Ross, M.H., Romrell, L.J., Kaye, G.I. (1997): *Histología. Texto y atlas a color*. Médica Panamericana. México.
- [60] Salinas, H. (1998): *Historia y filosofía médica*. Segunda edición. Mc. Graw Hill. México.
- [61] Sambursky S. (1990): *El mundo físico de los griegos*. Alianza Editorial. Madrid. España.
- [62] Sánchez Garduño, F. (2004): *Matemáticas y Química: Una Mirada a la Cinética Química desde la Matemática*. CIMAT. Sociedad Matemática Mexicana. México D.F.
- [63] Sánchez Garduño, F. (2006): Morfogénesis y emergencia de patrones en sistemas biológicos: del rompimiento de simetría a la autoorganización y la excitabilidad. En: *Las Ciencias de la complejidad y la innovación médica. Ensayos y modelos*. Ruelas E., Mansilla R., Rosado J. (Editores.) UNAM-SSA.
- [64] Sánchez Garduño F. Las matemáticas en el corazón, un acercamiento a las ondas de excitación. En preparación.
- [65] Sánchez González I. (2005): *Caos en curvas de restitución cardiaca*. Tesis de licenciatura en Matemáticas, Facultad de Ciencias, UNAM.
- [66] Shampine, L., Reichelt, M. (1997): The Matlab Ode Suite. *SIAM Journal on Scientific Computing archive* **18**:1-22

- [67] Shaw R.M., Rudy Y. (1997): Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiov. Res.* **35**:256-272
- [68] Sherwood L. (1997): *Human Physiology. From cells to systems*. Wadsworth Publishing Company. U.S.A.
- [69] Shrier, A, Adjemian R.A., Munk, A.A. Ionic mechanisms of atrioventricular nodal cell excitability.
- [70] Smith, C.U.M. (1975): *El problema de la vida (Ensayo sobre los orígenes del pensamiento biológico)*. Alianza Editorial. Madrid. España
- [71] Timmons, M.J. & Martini, F.H. (1997): *Human Anatomy*. Prentice Hall. U.S.A.
- [72] Van der Pol, B., and Van der Marck, J. (1928): The heart beat considered as a relaxation oscillation, and electrical model of the heart. *The London Edimburgh and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science. Series 7* **Vol.6 Issue 38**: 763-765
- [73] Van der Pol, B. (1940): Biological Rhythms Considered as Relaxation Oscillations. *Journal of internal medicine.* **Vol.103 Issue S108**: 76-88
- [74] Viswanathan P.C., Shaw R.M., Rudy Y. (1999): Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study. *Circulation* **99**:2466-2474
- [75] Weidmann S. (1951): Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle. *J. Physiol.* **115**:227-236.
- [76] Weidmann S. (1956): *Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser*. Bern. Huber.
- [77] Wiener, N. and Rosenblueth, A. (1946): The mathematical formulation of the problem of the conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Archivos del instituto de cardiología de México Año 16 Tomo XVI*: 205-265
- [78] Wit, A.L. (2003): Atrioventricular Nodal Electrophysiology. Still Exciting After All These Years. *Circ. Res.* **93**:1018-1009
- [79] Yanagihara, K., Noma, A., Irisawa, H. (1980): Reconstruction of sinoatrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments. *Jap. J. Physiol.* **30**:841-857

- [80] Zeng J., Laurita K.R., Rosenbaum D.S., Rudy Y. (1995): Two components of the delayed rectifier K⁺ current in ventricular myocytes of the guinea pig type. Theoretical formulation and their role in repolarization. *Circ Res* **77**:140-52
- [81] Zhang, H., Holden, A.V., Kodama, I., Honjo, H., Lei, M., Varghese, T., Boyett, M.R. (2000): Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**:H397H421
- [82] <http://www.cellml.org/examples/repository/DFN_model₁985_doc.html>
- [83] <http://thevirtualheart.org/>