
COMPORTAMIENTO ANTIARRÍTMICO DE LA HIPOXIA EN SIMULACIONES DE PARED TRANSMURAL CARDÍACA EN PRESENCIA DE ISQUEMIA SUB-EPICÁRDICA

ANTIARRHYTHMIC BEHAVIOR OF HYPOXIA IN CARDIAC TRANSMURAL WALL SIMULATIONS IN PRESENCE OF SUB-EPICARDIC ISCHEMIA

Oscar Henao Gallo¹, Eduardo Ramírez Vallejo², José María Ferrero Jr.³, Jorge Reynolds Pombo⁴

RESUMEN

El papel preponderante de la corriente de potasio sensitiva a Adenosin Trifosfato y su contribución a cambios electrofisiológicos que ocurren durante heterogeneidades y alteraciones fisicoquímicas debido a isquemia en la pared transmural cardíaca son aún debatidos. El objetivo de este trabajo fue estudiar la influencia de la activación de la hipoxia en la desestabilización del frente de onda eléctrico en pared transmural heterogénea en presencia de isquemia subepicárdica en un modelo computacional de tejido virtual. La taquicardia polimórfica obtenida de las simulaciones muestra que la activación de la hipoxia presenta un comportamiento antiarrítmico.

La hiperkalemia es el principal agente capaz de generar bloqueo de conducción y alteraciones del segmento TQ y el segmento ST en los electrogramas obtenidos.

Palabras clave: Electrogramas, hipoxia, isquemia, modelo Luo-Rudy, pared transmural heterogénea, reentrada espiral, taquicardia ventricular polimórfica.

ABSTRACT

The role of potassium adenosine triphosphate sensitive flow and its contributions to electrophysiological changes that occur during chemical-physical

¹ PhD, Doctor en Bioingeniería. Instituto de Investigación Interuniversitario en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia. España. Grupo de Fisiología Celular de la Universidad Tecnológica de Pereira.

² MD, MSc, Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de Fisiología Celular de la Universidad Tecnológica de Pereira. Unidad de Cardiología y Medicina Interna, Hospital Universitario San Jorge. Pereira. Colombia.

³ PhD. Doctor en Ingeniería Industrial. Departamento de Electrónica, Universidad Politécnica de Valencia, España.

⁴ Doctor *Ad Honorem* en Ingeniería Biomédica, Director Grupo de Seguimiento al Corazón Vía Satélite. Miembro Asociado de la Academia Nacional de Medicina.

alterations and heterogeneities due to ischemia in cardiac transmural wall is still debated. The aim of this work was to study hypoxia activation influence in wavefront electric disturbance in heterogeneous transmural wall subjected to sub-epicardial ischemia, using a virtual tissue computational model. Polymorphic tachycardia obtained of simulations show hypoxic activation anti-arrhythmic behavior. Hiperkalemia is the main agent able to block heart conduction, TQ segment and ST segment alterations of calculated electrograms.

Key words: Electrograms, heterogeneous transmural wall, hypoxia, ischemia, Luo-Rudy model, polymorphic ventricular tachycardia, spiral reentry

INTRODUCCIÓN

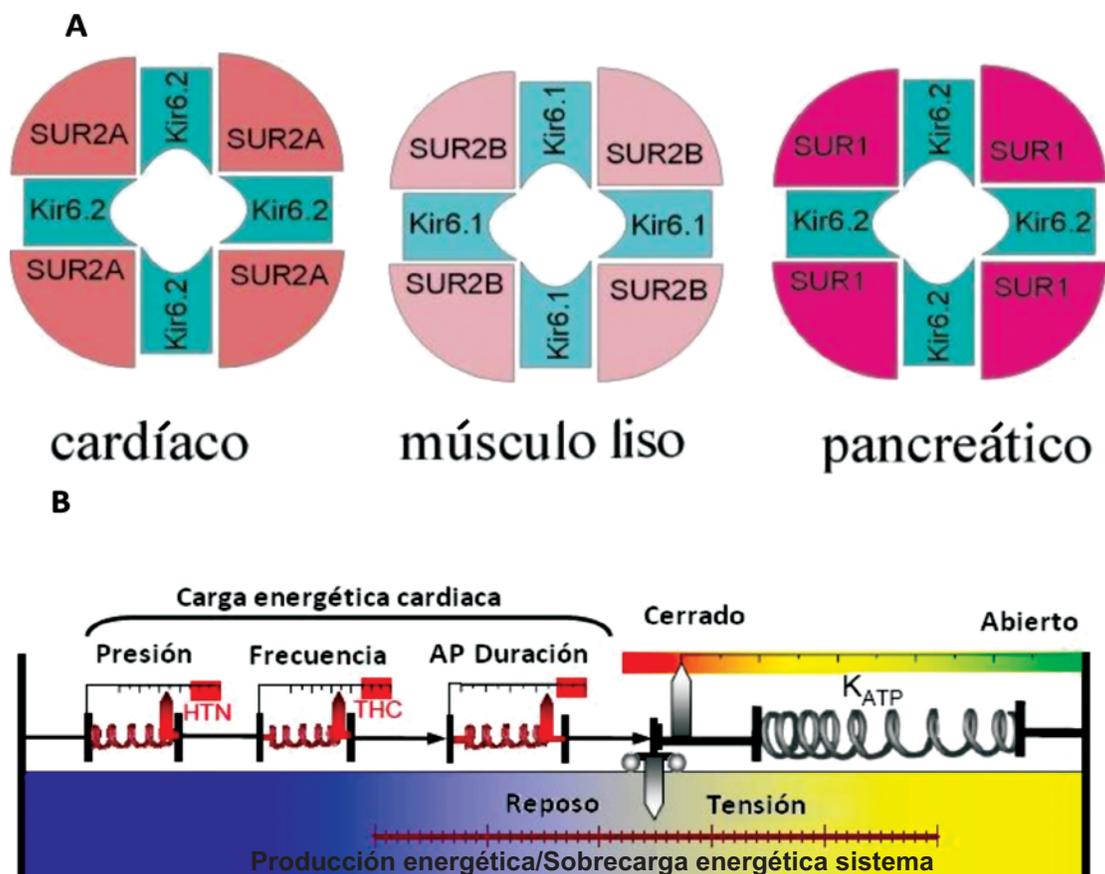
Los canales de potasio sensitivos a Adenosin Trifosfato (K_{ATP}) fueron descubiertos por Noma (1) en miocitos ventriculares. Desde entonces dichos canales se han encontrado en células b del páncreas y músculo liso. Una distribución de sus subunidades componentes es mostrada en la figura 1 para los tres diferentes tipos de tejido. Su función contribuye en diversas respuestas celulares debido a su enlazamiento con estados bioenergéticos de la célula con el potencial de membrana (2). En células cardiacas, la acción de los canales K_{ATP} es disyunta, debido a que se cree que en condiciones normales en miocitos, dichos canales están cerrados (3); sin embargo en eventos hipóxicos u isquémicos juegan un papel preponderante en dichos estados fisiopatológicos del corazón (4;5).

La reducción en la concentración de $[ATP]_i$ evoca corrientes a través de los canales regulados por ATP (K_{ATP}) en mayor magnitud en porciones de células epicárdicas que en porciones endocárdicas (6). La rápida activación de los canales de potasio

activado por ATP en epicardio aparece como responsable del acortamiento del potencial en epicardio durante isquemia en felinos (7). En caninos, la activación de los canales de potasio activados por ATP aparece involucrada en el acortamiento de la duración del potencial de acción en isquemia y la elevación de potasio extracelular. Una respuesta diferenciada de la capa epicárdica respecto de la endocárdica ante una menor reducción del ATP intracelular, sugiere una un bajo umbral para activación y/o una densa distribución de los canales de K_{ATP} en la capa epicárdica (8). El bajo umbral de activación de los canales de K_{ATP} en epicardio pueden explicar, al menos en parte, la supervivencia preferencial de la capa frente a necrosis durante prolongada isquemia regional (9;10). La modulación de los canales dependientes de ATP por la duración diferencial del potencial, permite sincronizar la producción y el consumo de energía de forma acorde con el gasto celular preservando el balance energético ante diferentes sobrecargas en procesos metabólicos agudos (ver diagrama en la parte B de la Figura 1) (11;12).

El cuadro de la Figura 2 muestra un resumen de los cambios fisiológicos y bioquímicos generados en isquemia del miocardio por estenosis parcial o total de las arterias mayores del ventrículo izquierdo. Una distinción entre eventos isquémicos fisiológicos (estenosis parcial que genera una condición donde el flujo coronario es inadecuado para que el órgano responda de manera suficiente para soportar el cuerpo en rango completo de actividad fisiológica) o bioquímicos (estenosis mayor o total que genera una condición en la cual el flujo coronario es incapaz de permitir el mantenimiento de un metabolismo de estado estacionario) (13;14). En isquemia aguda la falta de flujo coronario disminuye la función contráctil en la región isquémica. Tan pronto como el estado estacionario se ha instaurado (2-3 minutos desde el comienzo de la oclusión), aparece una relación

Figura 1.



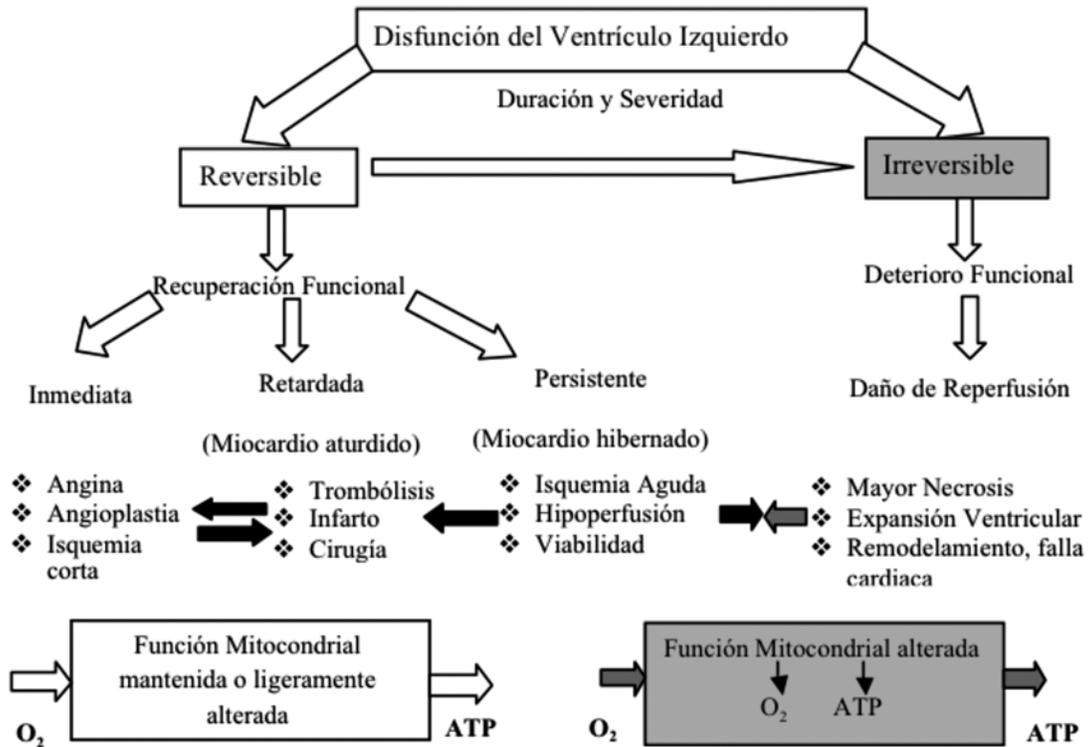
A. Co-expresión de Kir 6.2 y SUR1 constituyen la Corriente Rectificadora de entrada en células del páncreas que es inhibida por ATP intracelular y sulfonilureas. Isoformas adicionales de la familia de las sulfonilureas SUR2a y SUR2b han sido clonadas de células cardíacas y de músculo liso respectivamente. Co-expresión de Kir 6.2 y SUR2a gobiernan las propiedades de canal de potasio sensible a ATP intracelular en células cardíacas. El componente SUR del canal actúa como regulador de su actividad dependiendo de sulfonilureas, nucleosidos difosfatos y medicamentos que abren el canal. Kir 6.2 conforma la región del poro que determina la conductancia del canal. Datos adaptados de los trabajos de Enkvetchakul (87;88). **B.** Representación esquemática del papel fundamental de los canales de potasio en el balance de producción cardíaca de ATP y su respectiva utilización en carga energética metabólica (representada por la relación entre presión arterial y duración del potencial de acción). HTN: hipertensión; THC: taquicardia.

consistente entre flujo sanguíneo y la reducción regional de la función contráctil. Mientras normalmente el flujo de sangre subendocárdica es más grande que el flujo subepicárdico (15). Gallagher encontró una relación aproximadamente lineal entre el grosor de la pared en sístole y el flujo de sangre subendocárdico o transmural dependiendo de la situación hemodinámica (16).

Lo sensitivo del epicardio a cambios en isquemia podría ser explicado por el fenómeno de

la hibernación miocárdica (*reducción adaptativa del gasto de energía en la función contráctil no como consecuencia de su falta sino como un elemento regulador para evitar un déficit de energía y mantener la viabilidad miocárdica*) cuya fisiopatología es caracterizada por su reversibilidad si la estenosis arterial es removida (17). El fenómeno se ha estudiado en eventos isquémicos donde existen cero flujo de sangre en modelos de corazones de cerdo, durante el cual el pH intracelular e intersticial decreció y produjo un rápido deterioro en la función

Figura 2.



Cuadro esquemático que resume las consecuencias de isquemia miocárdica. En este proceso se considera isquemia de flujo reducido e isquemia de flujo cero. Epifenómenos como aturdimiento y miocardio hibernado son considerados como etapas de la isquemia.

contráctil del ventrículo, facilitando la restauración del balance, de gran debate en la literatura, entre suministro y demanda de energía. El inicio de este mecanismo de protección por isquemia o por el contrario, el convertirse en sustrato fisiológico es un arma de doble filo en la generación de arritmias (18).

En este trabajo se presenta un modelo detallado de pared transmural cardíaca sujeta a una lesión isquémica subepicárdica, en la cual se ha modelado una estructura conformacional de los tres tipos de células del ventrículo, para estudiar la influencia de los parámetros de la isquemia en la formación de rupturas de frentes de onda de potencial y su influencia en reentradas espirales dentro de la pared cardíaca.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estamos interesados en estudiar la influencia de la heterogeneidad de la pared cardíaca (funcional y lesionada por isquemia) y sus mecanismos iónicos como generadores de patrones reentrantes en isquemia aguda. Las diferentes alteraciones bioquímicas producidas por la isquemia (hipoxia, acidosis e hiperkalemia) han sido modeladas e incluidas en la descripción cinética de iones a través de la membrana desarrollada por Luo-Rudy (19-21). El modelo incluye 16 diferentes corrientes iónicas a través de la sarcolema (incluyendo diferentes corrientes de Na^+ , K^+ , y Ca^{2+} , así como también bombas electrogénicas e intercambiadores), el

vaciado de Ca^{2+} inducido por Ca^{2+} y almacenes de Ca^{2+} intracelular. La estructura matemática básica de una célula cardíaca del modelo es:

$$I_m = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} + I_{app} \quad (1)$$

donde I_m es la corriente a través de la membrana, C_m es la capacitancia de la membrana celular, es el potencial, I_{ion} es la suma de las corrientes por unidad de área en la descripción de Luo-Rudy, y I_{app} es el estímulo de corriente aplicado. El formalismo de Hodgkin-Huxley para la dinámica de las compuertas iónicas que describen el canal y la especificidad matemática con la que se puede modelar cada corriente iónica en el modelo fueron descritas en Henao (22).

FORMULACIÓN DEL MONODOMINIO

Si el tejido cardíaco se asume como un *syncytium* funcional (conglomerado de células que actúan como una unidad funcional), entonces se puede describir mediante la ecuación del cable, desarrollada por Wiedmann (23). Una extensión de dicha ecuación para un tejido bidimensional espacialmente extendido se suscribe como:

$$\vec{\nabla} \cdot D \vec{\nabla} \Phi_i - \frac{I_{ion} + I_{estimulo}}{C_m} = \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (2)$$

donde $\vec{\nabla}$ es el operador de Laplace, y D es el tensor difusión del voltaje a través del medio, en modelos isotrópicos el tensor se convierte en una cantidad escalar. La estructura del tejido 2D modelado se muestra en la parte A de la Figura 3. En el tejido virtual modelado ($30 \times 15 \text{ mm}^2$), cada célula interna (sin fronteras) se toma como un nodo con cuatro puntos adyacentes conectados por resistencia lineales. Algunos estudios recientes (24;25) dan soporte a dicho modelo, y por lo tanto cada conexión longitudinal y transversal puede ser programada individualmente, así la anisotropía lineal

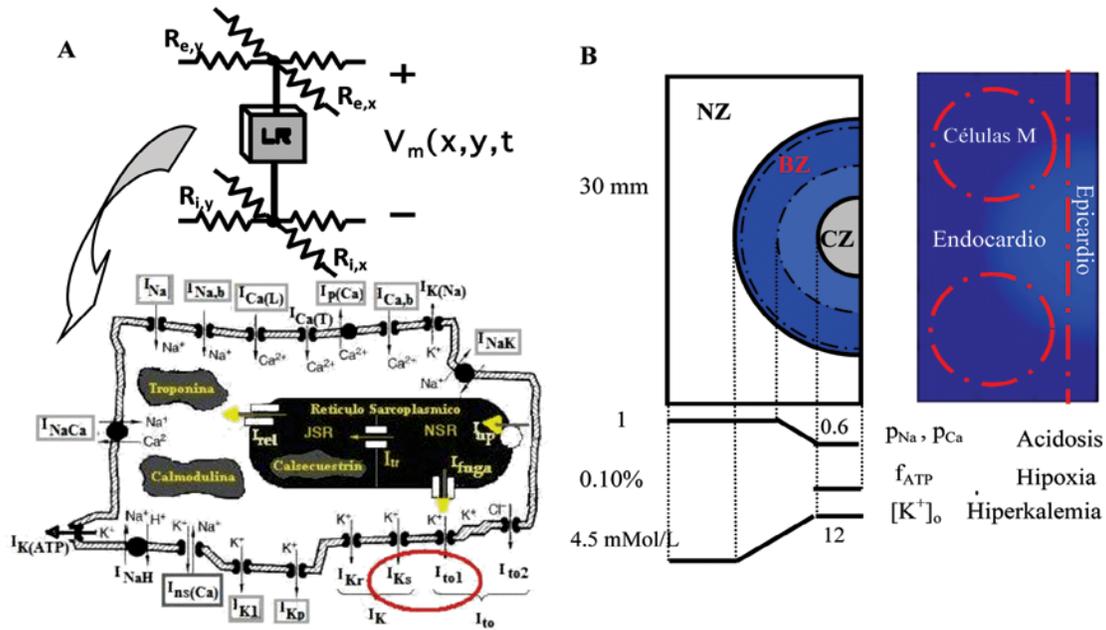
para el tejido puede ser introducida en modelo. Es de aclarar que en el tejido cardíaco se define un tensor de conductividad anisotrópica que depende de las propiedades materiales de la fibra cardíaca. Al tomarse una anisotropía lineal en el tejido se define una conductividad extracelular como infinita y la conductividad longitudinal es un 40% mayor que la transversal.

En nuestras simulaciones, se consideró un tejido representando una porción rectangular de pared transmural cardíaca sujeto a isquemia regional, como el representado en la parte B de la Figura 3. La naturaleza microscópica de la estructura del ventrículo es ignorada y así el tejido es tratado como un sistema continuo modelado por una ecuación de reacción-difusión:

$$\frac{1}{S_v} \left(\frac{1}{\rho_x} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{1}{\rho_y} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} \right) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \sum I_{ion} + I_{estimulo} \quad (3)$$

donde S_v es el cociente entre superficie y volumen celular, ρ_x y ρ_y son las resistividades en la dirección transversal y longitudinal respectivamente. Por propósitos computacionales, el tejido fue discretizado en porciones de $100 \times 100 \text{ mm}$. La ecuación (3) fue resuelta utilizando el método numérico de operador partido. La parte de difusión de la ecuación se resolvió utilizando el esquema implícito de dirección alternante, mientras que el término de reacción se utilizó un método de Euler implícito. Un paso de tiempo de 18 ms fue escogido para evitar artefactos numéricos y la no convergencia del método numérico. Se utilizaron condiciones de no flujo en la frontera y los valores de resistividades celulares fueron escogidos de tal forma que la velocidad de conducción en dirección longitudinal fue de 50 cms^{-1} y en dirección trasversal fue de 13 cms^{-1} con un cociente anisotrópico en la velocidad de aproximadamente 4:1(26).

Figura 3.



A. Diagrama esquemático de la estructura eléctrica del tejido simulado y el modelo de Luo-Rudy versión 2000 utilizado en las simulaciones. Enmarcadas en línea rojo se resaltan las corrientes que manejan la heterogeneidad de la pared. B. Estructura de la lesión isquémica sub-epicárdica (ubicada en el segmento apical lateral) simulada en el lado izquierdo; y la distribución de la heterogeneidad en la pared transmural diseñada en forma de Cluster en el lado derecho de la figura.

Protocolo de estimulación

El protocolo para estimular el tejido consistió de dos pulsos rectangulares (protocolo S1-S2). La amplitud del pulso de corriente aplicado es dos veces el umbral diastólico y su duración es de 2 ms (27). El primer pulso (diastólico) se aplica en la parte superior del tejido 50 ms después de comenzado el tiempo de simulación para efectos de estabilización de las variables independientes del modelo en la dirección longitudinal de la fibra cardiaca. El segundo estímulo (premature) se aplica al tejido en la misma parte con un intervalo de acople (CI) variable entre 170 y 220 ms de tal forma que puede formar en el tejido propagación total, colisión total, bloqueo bidireccional, o bloqueo unidireccional y finalmente un patrón reentrante.

Modelo de isquemia regional aguda

La parte B de la Figura 3 muestra la estructura electrofisiológica del tejido modelado (correspondiente al minuto ocho después del comienzo de la isquemia), en el cual existen diferentes zonas representando los cambios generados por la isquemia (28;29). El tamaño de estas zonas, así como los valores relevantes de los parámetros del modelo y sus gradientes espaciales han sido tomados de datos experimentales revisados por Coronel (30). Una zona central (CZ) de forma (semicircular) representando isquemia sub-epicárdica con su respectiva zona de borde (BZ) en la cual los parámetros relevantes para el modelo de isquemia cambian espacialmente y una zona normal de tejido epicárdico (NZ) rodeando la zona de borde.

Los valores de los parámetros que modelan la acidosis y la hiperkalemia en la lesión isquémica fueron descritos anteriormente por Ferrero (31). Es sabido que en hipoxia decrece pO_2 después de la oclusión de la arteria coronaria llevando a disminuir la concentración intracelular de ATP y aumenta la concentración de ADP. Estos cambios afectan la activación de la corriente de potasio dependiente de ATP (I_{KATP}), la cual permanece casi inactiva en miocardio normal. Usamos nuestro modelo de I_{KATP} el cual considera que la corriente depende de las concentraciones de ATP, ADP, Mg^{2+} intracelulares y de la concentración extracelular de K^+ , como también de la dependencia de los canales respecto del voltaje de membrana (32). La corriente y la fracción de canales abiertos considerados por el modelo se suscriben como:

$$I_{KATP} = g_{ATP} \cdot f_{ATP} (V_m - E_{KATP}), f_{ATP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_m ([ADP]_i)} \right)^{H([ADP]_i)}} \quad (4)$$

$$g_{ATP} = 35.3 \left(\frac{[K^+]_o}{5.4} \right)^{0.24} \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{[Mg^{2+}]_i}{K_{h,Mg} + (V_m')^2} \right)} \right) \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{[Na^+]_i}{K_{h,Na} + (V_m')^2} \right)} \right) \quad (5)$$

Los niveles de ATP y ADP proporcionan una fracción de canales dada por $f_{ATP} = 0.1\%$ y $f_{ATP} = 0.8\%$ en la NZ y la CZ respectivamente (33). En la parte superior, el tejido es estimulado con diferentes intervalos de acople para caracterizar la reentrada

y los electrogramas del tejido virtual. Se estudiaron los diferentes parámetros de isquemia descritos en la tabla 1.

MODELO DE CÉLULAS DEL MEDIO MIOCARDIO (CÉLULAS M)

Para estudiar la influencia del tejido heterogéneo en formación de arritmias, se diseñó un juego de simulaciones que representa un corte transmural del ventrículo izquierdo de 300x150 células (34) en presencia de una lesión semicircular isquémica regional en la parte medial a partir del epicardio. Este diseño de aglomerados circulares de células del medio miocardio corresponden con datos experimentales tomados de Yan y colaboradores, junto con los datos más modernos de Poelzing para datos de inmunoetiqueta de Connexin 43 en corazón canino (35;36). Para el tejido virtual diseñado la zona correspondiente con el endocardio, modelado en la parte izquierda, representando un 45% del área total, una zona epicárdica con el 20% del área total y dos isletas en forma circular que representa la distribución de las células M (37). La heterogeneidad cardíaca es incluida en el modelo por medio de la corriente transitoria de salida I_{to} (38) y la componente lenta del rectificador de potasio I_{Ks} (39) con una relación de 23:7:15 entre las

Tabla 1. Parámetros de las condiciones de isquemia en diferentes minutos de oclusión

Tiempo de isquemia (min)	Hipoxia (%) FATP (ATP,ADP)	Acidosis (PNa,PCa) (%)	Hiperkalemia [K ⁺] _o (mM/L)
5 (normal)	0.10	100	8
6	0.15	90	9
7	0.30	85	10.5
8	0.58	75	11.5
9	0.65	65	11.8
10	0.80	60	12

FATP Fracción de canales de potasio dependiente de ATP; [K⁺]_o Concentración de potasio extracelular; PNa factor de bloqueo de la corriente de sodio; PCa factor de bloqueo de la corriente de calcio a través de los canales tipo L.

células del epicardio: medio miocardio: endocardio respectivamente. Los valores de conductancia se alteraron con base en el trabajo de simulación de Clayton (40).

MODELO DE ELECTROGRAMA

La actividad eléctrica cardíaca involucra la forma del potencial de acción y su propagación a través del corazón. Esta actividad eléctrica determina las fuentes bioeléctricas. Cambios en el volumen conductor son a menudo extra cardíacos y se reflejan en el electrocardiograma (ECG). A partir del modelo de fuentes doble capa Geselowitz mostró que el ECG, calculado a partir de (6), puede dar información diagnóstica sobre eventos acaecidos en el corazón (41).

$$\vec{r} = \frac{1}{4\pi} \int_{s'} \left(\frac{1}{\sigma_e} - \frac{1}{\sigma_i} \right) \frac{J_m(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2} dS' + \frac{1}{4\pi} \int_{s'} \frac{V_m(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} (\vec{r} - \vec{r}') \cdot dS' \quad (6)$$

Corrientes de lesión. Lesiones ocasionadas por isquemia en diferentes regiones de la pared cardíaca conllevan cambios en la forma, duración y propagación del potencial. Variaciones de la línea base y deflexiones del segmento ST son ejemplo de estas corrientes de lesión (42).

Defectos de conducción. Enfermedad de alguna estructura que comprometa el sistema de conducción o presencia de caminos accesorios anormales, ocasionan alteración en la velocidad de conducción. Potenciales dobles en ECG son índice de bloqueos de conducción (43).

Efectos iónicos. El potencial de acción depende de concentraciones extracelulares y corrientes únicas a través de la membrana. Alteraciones en corrientes iónicas inscriben la onda J, la onda T, y la onda U del ECG (44;45). Un programa en matlab (The Markwors

inc) calcula el electrograma con base en una versión discreta de la ecuación (6) suponiendo un electrodo situado a 1 mm en el centro de la zona lesionada.

RESULTADOS

Este trabajo al ser una simulación matemática con la que se quiere comprender el fenómeno de la hipoxia subepicárdica en simulaciones de pared transmural en presencia de isquemia, son innecesarias metodologías estadísticas para comprender y simular el fenómeno.

Influencia de las componentes de isquemia

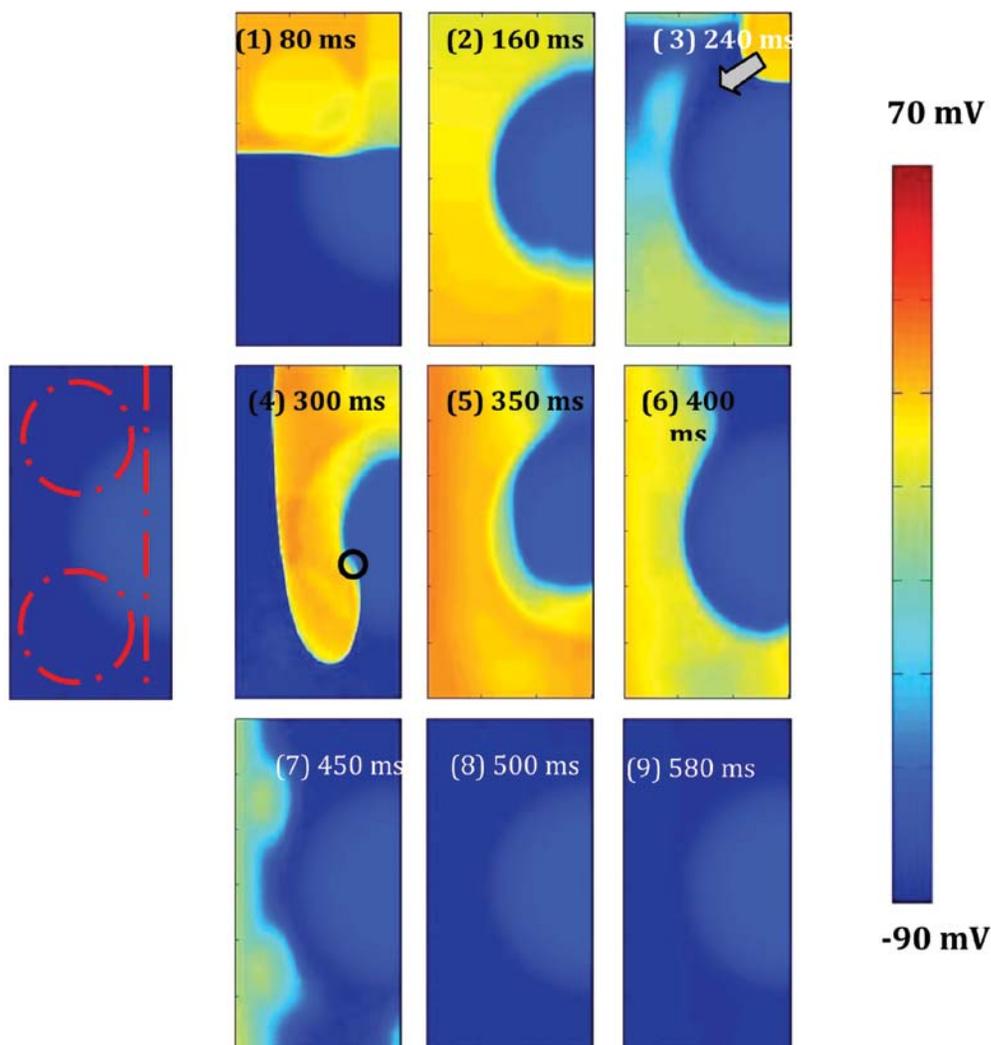
La influencia en la repolarización ocasionada por las células M, en tejido comprometido con lesiones isquémicas, se convierte en un nuevo componente que altera el delicado balance energético del tejido volviéndolo más vulnerable a iniciar eventos reentrantes.

La Figura 4 muestra la simulación en pared transmural de isquemia regional con los tres principales componentes de la isquemia modelados en tejido heterogéneo. En la izquierda de la figura se muestra la distribución geométrica de las tres componentes celulares de la pared. Las condiciones de isquemia bajo las cuales se caracterizan las diferentes componentes son mostradas en la tabla 1 y corresponden al minuto ocho desde el comienzo de isquemia de cero flujo.

El primer fotograma (80 ms) muestra el frente de onda casi plano del potencial, los círculos que se observan corresponde con la despolarización de las células M diseñadas.

El segundo fotograma muestra la pronta repolarización de la zona isquémica. El tercer fotograma

Figura 4.



Fotogramas correspondientes a una simulación del tejido virtual transmural donde se consideran los tres componentes de la isquemia con sus gradientes bioquímicos correspondientes con el minuto 8 desde el comienzo de la lesión. Se presenta bloqueo unidireccional en la parte proximal de la lesión, pero la dispersión en la repolarización no permite formación de reentrada.

(240 ms) muestra el impulso prematuro aplicado con un intervalo de acople (CI) de 175 ms. En el fotograma 3 se observa el bloqueo del estímulo prematuro en la parte correspondiente a endocardio, a su vez, el frente de onda llega a la zona lesionada del tejido para bloquearse de forma unidireccional en epicardio isquémico.

El fotograma 4 muestra el frente elíptico, que se forma después del bloqueo y se propaga por todo el tejido hasta que la onda de potencial reversa su sentido de propagación en la parte distal de la lesión (fotograma 5) para finalmente bloquearse completamente de manera bidireccional y desaparecer como se muestra en los fotogramas posteriores.

Simulación de hiperkalemia en pared transmural

La Figura 5 muestra una simulación donde la hipoxia se disminuye a su valor normal, la hiperkalemia se mantiene en el mismo valor y los valores de las corrientes de sodio y calcio se mantienen en valores normales. El patrón de activación es mucho más lento, que la simulación anterior. Es notable la gran diferencia en el fotograma 2 de ambas simulaciones. En la figura 4, la zona de la lesión se ha repolarizado mucho más rápido, debido al acortamiento en la duración del potencial producido por la activación de I_{KATP} . Mientras que en la Figura 5 el tejido se encuentra en la fase de meseta.

En el fotograma 4 se observa el comienzo de un pequeño lóbulo elíptico, sin embargo no existe bloqueo funcional en la zona central, esa parte del frente de onda invade la zona lesionada. En los fotogramas 5 a 7 se nota la propagación total del frente de onda, aunque con un retardo parcial en su transcurrir en el epicardio, cuya cola de repolarización se observa en la parte distal del tejido en fotograma siete. Los pequeños círculos en los fotogramas cuatro enmarcan la singularidad de fase formada por la interacción del frente con la lesión isquémica en la parte del tejido correspondiente a epicardio.

En la parte B de la Figura 5 se muestra el electrograma de la simulación de hiperkalemia regional correspondiente con los datos de la tabla 1. En la parte superior se muestran los fotogramas en instantes importantes para entender el comportamiento del electrograma. Un primer efecto notorio es la profunda deflexión del segmento TQ, causada por la elevación del potencial de reposo en la zona isquémica donde el gradiente de potasio extracelular toma su mayor valor. El primer pulso

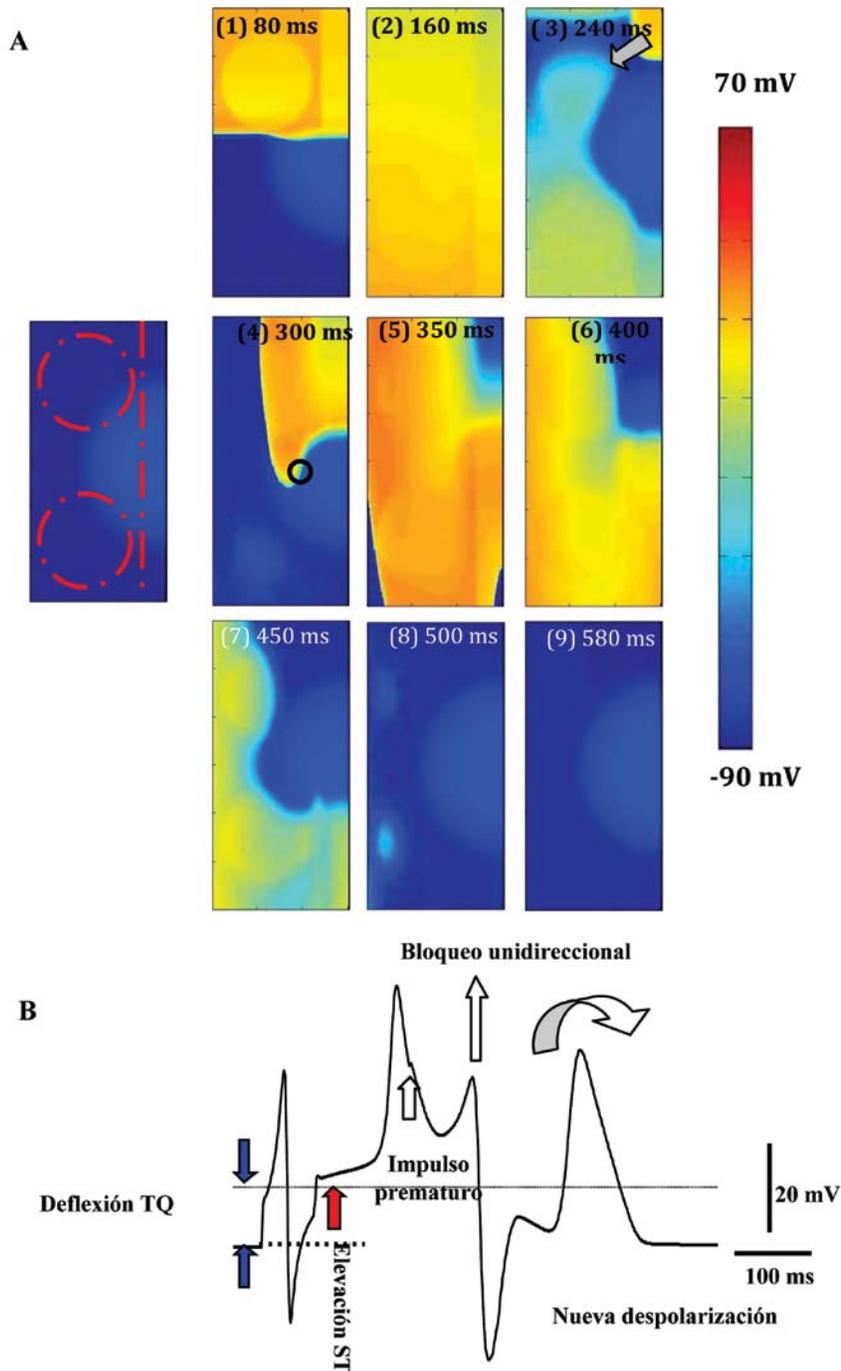
aplicado produce un QRS con una ligera amplitud negativa y a continuación un elevado y deformado segmento ST, creado por la lenta y no uniforme dispersión de repolarización del frente (fotograma 2 y 3). El pulso prematuro genera una onda Q no negativa e incompleta, seguida de una profunda excursión de onda S indicando la despolarización del tejido en la zona del electrodo (fotograma 4). Nótese que no hay una onda R evidente tras la aplicación del pulso prematuro.

Debido a que el bloqueo no es completo, se produce una excursión positiva del potencial hasta formar una incompleta onda T, matizada con un retardo de aproximadamente 50 ms (fotograma 5) y continua una despolarización completa, para formar una alta onda R que luego desciende hasta valores negativos por la no uniformidad de la repolarización (fotogramas 6 y 7).

Simulación de isquemia transmural (hipoxia, acidosis)

En las simulaciones anteriores, (incluyendo la Figura 6 donde se simula condiciones de hipoxia y acidosis correspondientes con el minuto ocho), la formación de la onda elíptica es debida principalmente a propagación transversal del frente de onda después de ralentizarse y luego bloquearse de forma unidireccional al entrar en la zona de borde de la lesión en la interfase entre el epicardio y el endocardio del tejido. La formación de las dos singularidades de fase son debidas al desbalance entre fuente y sumidero en la interacción del frente de despolarización (zona de borde de la lesión) y su cola refractaria (zona central isquémica), presentándose la formación de ondas amortiguadas en el proceso de excitación prematura del tejido transmural (ver fotograma 3 en ambos mapas de potencial). Es de notarse que la cantidad de tejido despolarizado en ambos fotogramas varía, siendo mayor la cantidad

Figura 5.



En la parte A se muestran nueve fotogramas correspondientes con una simulación de 600 ms donde se modela la hiperkalemia correspondiente con el minuto ocho. En la parte B se muestra el electrograma de la simulación anterior, donde se observa una profunda deflexión del segmento TQ y una alterada en amplitud, forma y duración del segmento ST y del pulso prematuro aplicado al tejido.

despolarizada en dirección transversal en aquellas simulaciones en que se activa la hipoxia.

De los tres casos anteriores, se pudo observar varios fenómenos importantes:

- Activación de la corriente I_{KATP} acelera el frente de onda y crea una marcada dispersión del tiempo de repolarización del potencial entre zona sana e isquémica, produciendo bloqueo unidireccional en la parte proximal del tejido;
- Hiperkalemia junto con valores normales de hipoxia y acidosis, no produce bloqueo del tejido, aunque existe una marcada disminución de la velocidad de conducción del frente de onda;
- Hipoxia junto con acidosis, sin tener en cuenta hiperkalemia, no producen bloqueo unidireccional y aumenta la velocidad del frente de despolarización en el tejido.

El electrograma mostrado en la parte B de la figura 6 corresponde con una simulación donde se ha modelado hipoxia y acidosis en una lesión regional utilizando una idéntica configuración de pared heterogénea. En la parte superior se muestran 6 fotogramas correspondientes con los primeros 400 ms de la simulación.

El electrograma no presenta deflexión TQ, debido a que no hay alteración del potencial de reposo por hiperkalemia (el primer fotograma no presenta, en su parte central, la disimilitud en tonos de azul característica observadas en las anteriores simulaciones). Un primer complejo QRS ligeramente positivo y un segmento ST de elevación muy pronunciada y rápida, debido al veloz comienzo de la repolarización en la zona isquémica (compárese el fotograma 2 y 3 con la anterior gráfica). Con la aplicación del segundo pulso prematuro en la parte superior, existe un pequeño retardo en este segmento aunque no aparece una onda Q u onda R, sino que hay una profunda onda S dando información sobre la no formación de bloqueo

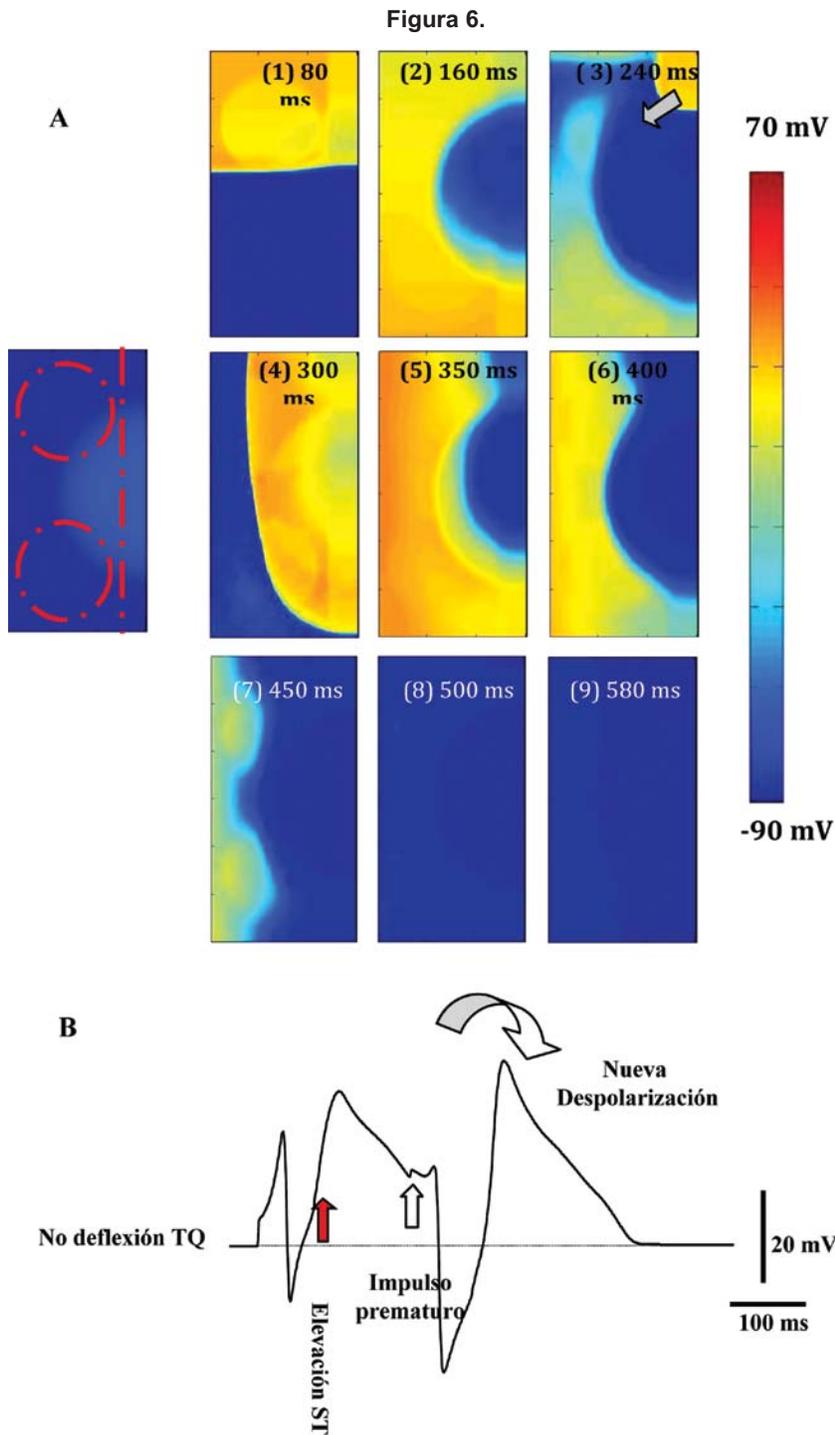
unidireccional (fotograma 4) y la nueva despolarización de la zona del electrodo. A continuación una elevada onda T indicando el paso del frente de repolarización por la zona del electrodo (fotograma 5 y 6).

Por los fenómenos anteriores, se diseñó un caso intermedio entre la primera y segunda simulación. Desde el punto de los sistemas excitables, para que exista una alteración en la conducción, debida a variación de sus parámetros (excitación modificada por eventos isquémicos); el tejido ha de presentar un bloqueo unidireccional de conducción y una zona donde se lleve a cabo un desbalance en la velocidad de conducción (cambio rápido a lento o viceversa). Todas las simulaciones realizadas comprenden isquemia regional transmural, representada por gradiente espaciales de hiperkalemia y acidosis además de hipoxia mantenida dentro de su valor normal ($f_{ATP}=0.1\%$).

Reentrada espiral en pared transmural heterogénea sometida a isquemia regional

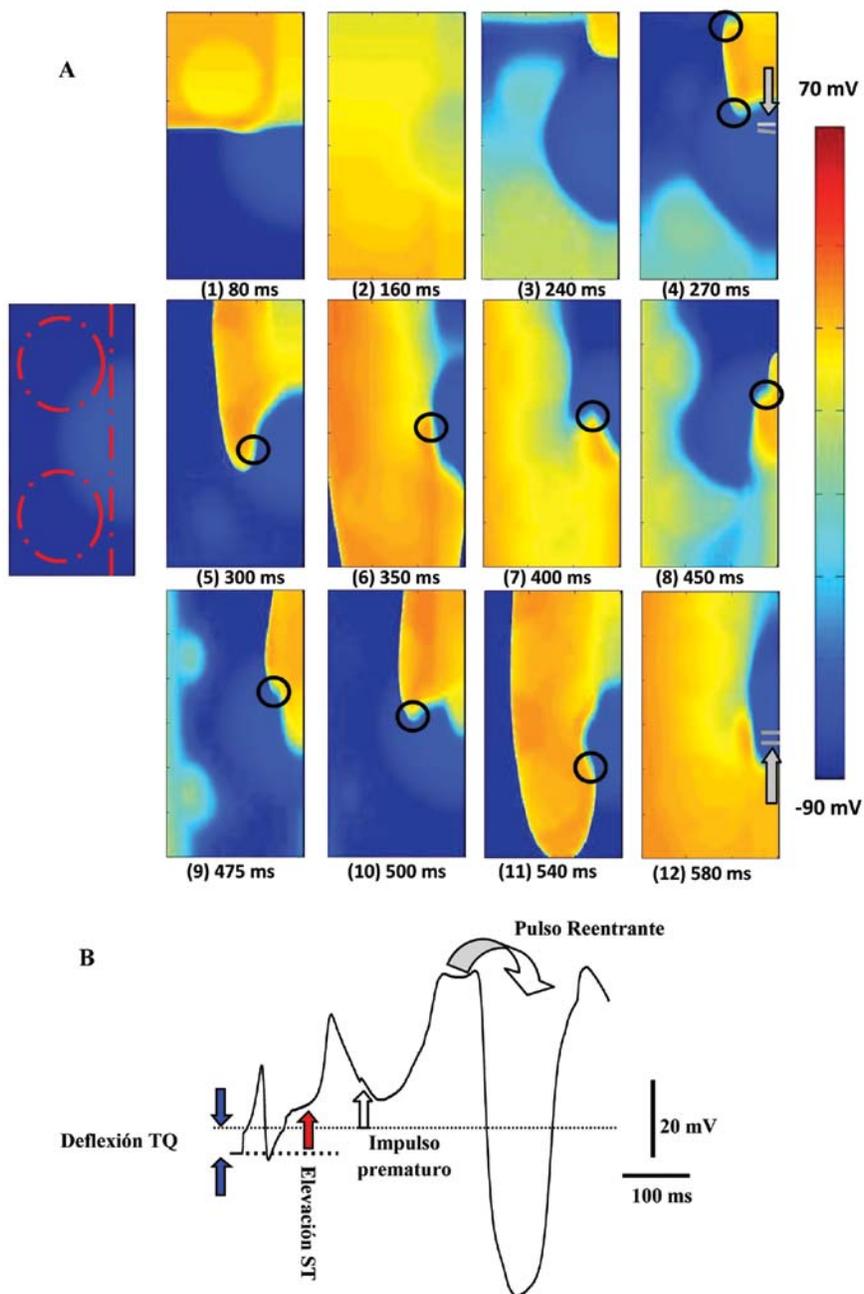
En la parte A de la Figura 7 se muestra una simulación del tejido heterogéneo de pared transmural ventricular. Los doce fotogramas mostrados corresponden a 600 ms de tiempo de simulación total. El fotograma uno de la simulación muestra la propagación del frente poco deformado ante un estímulo básico aplicado en 50 ms desde el comienzo de la simulación. Un estímulo prematuro es aplicado con un CI de 175 ms. El fotograma dos muestra el comienzo de la repolarización en la zona lesionada adyacente a epicardio. En el fotograma 3 se nota que el estímulo prematuro no se propaga a través del endocardio, al encontrarse este aun en fase de repolarización, el frente de onda se propaga solo por el epicardio.

El fotograma 4 muestra la formación de las singularidades de fase, tanto en la parte superior



En la parte A de la figura se muestran nueve fotogramas de una simulación del minuto 8 de isquemia donde solo se modela la acidosis y la hipoxia. En la parte B se muestra el electrograma correspondiente donde no se observan alteraciones en segmento TQ y existe una despolarización sin onda R en la parte correspondiente al pulso prematuro.

Figura 7.



Los doce fotogramas de la parte A. corresponden a una simulación donde se activa el valor de la normal de los canales KATP, la acidosis e hiperkalemia correspondiente con el minuto ocho. Se observa una reentrada lobular que rodea la lesión en sentido anti-horario. Se evidencia, respecto de la figura 4, que la repolarización de la zona de la lesión es más tardía, dando el tiempo suficiente para que se forme el pulso reentrante. Los pequeños círculos en los fotogramas realzan las singularidades de fase que se forman en el tejido. En la parte B se observa el electrograma, que presenta deflexión TQ, un alterado e incompleto segmento ST y una despolarización del pulso prematuro que se parece a el comienzo de taquicardia ventricular.

de la interface epicardio _ endocardio y en la parte inferior al bloquearse el frente de onda en el punto donde empieza la zona de la lesión y de manera más específica donde comienza la zona isquémica simulada. En los fotogramas 5 a 8 se muestra la formación de la espiral elíptica que se propaga rodeando la lesión isquémica. La singularidad de fase (resaltada por los círculos negros) permanece dentro de la lesión isquémica. El frente de onda invade la parte distal del tejido, encontrando una zona que ha salido del refractario y puede volver a despolarizarse, reentrando por la parte proximal de la lesión como lo muestra el fotograma ocho. Los fotogramas nueve a doce muestra el frente reentrante que re-excita todo el tejido, cambiando de nuevo su dirección de propagación, para bloquearse completamente en la parte distal del tejido por alteración de la refractariedad en la lesión isquémica modelada.

La isquemia aguda modelada, aumenta la dispersión transmural, con una mayor depresión de excitabilidad y conducción en el epicardio que en el endocardio. Esta respuesta diferencial, permite que la activación iniciada por el estímulo prematuro en epicardio, se bloquee en el borde de la lesión en la parte del epicardio, despolarizando de manera lateral, la zona de borde externa y el endocardio, y retornar al epicardio para formar el lazo reentrante. Este desbalance en la excitación y la conducción del frente crea el sustrato para generar el patrón reentrante observado. Des-balances entre APD y duración del periodo refractario (la zona lesionada se repolariza mucho más rápidamente que el tejido circundante) crea pos-repolarización en la refractariedad y establece un delicado balance entre alargamiento del periodo refractario, pudiendo favorecer la formación de reentradas estables, y su acortamiento que puede terminar el patrón reentrante después de una o dos rotaciones.

En la parte B de la figura 7 se observa el electrograma captado por un electrodo situado a

un milímetro del punto medio del tejido en la zona epicárdica lesionada. En la parte superior algunos de los fotogramas de la reentrada en instantes estratégicos del comportamiento del electrograma. Se puede observar un electrograma alterado por diversos fenómenos:

- Depresión del segmento TQ, por cambios en el potencial de reposo entre zona lesionada y normal. La amplitud y duración del complejo QRS se altera debido al desbalance en la activación de zona isquémica en epicardio, y el resto del tejido (endocardio y células M);
- Una marcada dispersión de repolarización entre zona lesionada y normal de la pared de 100 ms enmarca la pronunciada elevación del segmento ST;
- Una onda Q aparece después de la aplicación del segundo estímulo (su depresión no llega a ser negativa); luego una ancha y retardada onda R aparece en el electrograma (retardo es causado por la lenta despolarización de la zona isquémica); una deflexión negativa de la onda S
- Elevación del segmento ST (fotograma 470 ms), propagación de nueva despolarización del tejido en sentido contrario a estimulación. Una pequeña activación al intentar el frente, despolarizar la zona refractaria isquémica (instante 560 ms). Nótese que esta elevación proviene de una profunda excursión de la onda T.

DISCUSIÓN

Papel antiarrítmico de la hipoxia

Uno de los mayores efectores de arritmias en eventos isquémicos es la activación de los canales sarcolemales de potasio activados por ATP (ver Figura 6), debido a su gran influencia en el acortamiento de la duración del potencial en la zona lesionada (31;46). Sin embargo, breves periodos de

isquemia de cero flujo en modelos de animales con activación de la corriente I_{KATP} presentan protección antiarrítmica y disminuye el tamaño del infarto (47).

Se ha propuesto que la activación de la corriente I_{KATP} durante los primeros instantes del insulto isquémico acorta el potencial y de ahí que exista mucho menos tiempo viable para entrada de calcio dentro de la célula durante la meseta del potencial. Este influjo reducido de calcio puede volver más lenta la pérdida de ATP y hacer menor el daño isquémico (48-50). Debido a que el periodo refractario y el APD son burdamente correspondientes en condiciones normales, acortamiento de APD por activación de I_{KATP} puede dar como resultado acortamiento en la refractariedad y ser pro-arrítmico. Sin embargo, este concepto no es viable de manera tan directa, debido a que durante isquemia la dependencia de la refractariedad con respecto al potencial es perdida y el periodo refractario puede ser más largo que el potencial tanto como cientos de milisegundos (51;52). De esta manera la refractariedad no es determinada de forma directa por el APD.

El fenómeno de pos-repolarización en la refractariedad se ha encontrado en modelos de isquemia en animales y en humanos, tan pronto como en el primer minuto después del accidente vascular (53). Esto podría nulificar los efectos pro-arrítmicos del acortamiento en el APD como resultado de la activación temprana de I_{KATP} . Este fenómeno es una consecuencia directa de la hiperkalemia (54). En la zona de borde entre la lesión y el tejido sano, el potasio se difunde del territorio isquémico al normal. Entonces hacia el final de la zona de borde, donde el potasio puede aproximarse a valores normales, la refractariedad puede corresponder con el APD y el acelerado acortamiento del APD durante isquemia, será acompañado por un correspondiente acortamiento en la refractariedad, el cual puede ser proarrítmico. Se hace importante notar, que es en la zona de borde donde se generan la mayoría de

arritmias isquémicas, tanto en modelos animales (55) y humanos (56;57).

La amplitud del potencial de acción, su duración y la prolongación del tiempo de conducción es más grande en células epicárdicas que en endocárdica de ventrículos felinos. Sin embargo, los cambios en el potencial de reposo no sufren alteraciones. La duración del potencial de acción en endocardio decrece continuamente durante 30 minutos, mientras que en epicardio se reduce de forma máxima en 10 minutos, para luego tener una parcial recuperación. El acortamiento del periodo refractario en endocardio es paralelo con los cambios en APD, mientras que en epicardio decrece continuamente hasta los 10 minutos después de oclusión. Los anteriores cambios sugieren dispersión de repolarización transmural y de periodo refractario entre endocardio y epicardio (58).

La razón por la cual la activación de I_{KATP} puede presentar efectos duales, en tejido isquémico, esto es arrítmico y proarrítmico, aún no está establecida. Algunas explicaciones pueden estar basadas en diferencias de especies animales estudiadas. Se han observado efectos antiarrítmicos en perros (59) y cobayas (60) y efectos proarrítmicos en cerdos (61) y conejos (62). Además que el curso del tiempo de posrepolarización en la refractariedad, también varía de forma marcada entre especies (63).

En las simulaciones realizadas (ver figura 5 y 6), se encontró que la activación de la corriente I_{KATP} acelera la propagación del frente de onda y hace más marcada la alteración temporal en la refractariedad, debido a la repolarización temprana en la zona isquémica del epicardio y por tanto un aumento en el periodo refractario. Este aumento bloquea el frente de onda reentrante en la parte distal del tejido y difumina la propagación del potencial, impidiendo de esta manera el establecimiento de una reentrada funcional en el tejido virtual (64;65).

Durante los primeros 10 minutos de la oclusión la concentración de ATP intracelular desciende dando como resultado que la activación de f_{ATP} pase de 0.1% al 0.5 %, sin embargo esta depleción de ATP no sería suficiente sin que la concentración de ADP aumentara de manera drástica de 15 hasta aproximadamente 100 mM/L en las células que comprende la zona de la lesión. Estos dos cambios se deben tener en cuenta para el acortamiento del potencial (66).

En preparaciones ventriculares de cobayas, Cole, utilizando pinacidil (10 mm), muestra que la activación de los canales de potasio ejerce efectos negativos inotrópicos y acortamiento del potencial de acción; sugiriendo efectos de protección cardíaca entre la disminución de la duración del potencial y la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP (67;68). En preparaciones de ventrículo de rata, la exposición del tejido ante medicamentos mediadores de los canales de potasio, también se encontraron propiedades protectoras cardíacas (69). Sin embargo la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP en isquemia acorta la duración del potencial de manera drástica y está involucrado en la pérdida de potasio hacia el medio extracelular; ambas anomalías tienen características arritmogénicas dentro del tejido ventricular (70;71). El acortamiento del potencial de acción, puede por otro lado, prevenir la entrada de calcio durante la fase de meseta, dando como resultado la conservación del ATP, decreciendo el espasmo en la contracción como también la prevención de acumulación excesiva de calcio que puede discurrir en muerte celular (12;72). Efectos asociados con protección cardíaca de la apertura de los canales KATP se evidencian en este trabajo, al cambiar la velocidad de propagación del frente de onda y modular activamente la repolarización de la zona isquémica; dichos efectos imitan el preconditionamiento cardíaco como son analizados por Hearse (73;74).

Papel pro-arrítmico de la hiperkalemia

El ascenso del potasio extracelular se inicia tan pronto como a los 30 segundos de la oclusión, y llega a una fase de meseta 10 minutos después (5;75). Durante la fase de meseta la concentración de potasio extracelular puede aumentar o disminuir lentamente; estos cambios no son uniformes a través de la lesión, son más pronunciados en epicardio que en el endocardio (4). La duración del periodo refractario es determinada por componentes dependientes de voltaje y tiempo. La duración de la fase de meseta del potencial de acción determina la componente dependiente de voltaje del periodo refractario, mientras que el potencial de reposo determina la componente dependiente de tiempo. La dispersión de repolarización está presente en aquellas simulaciones en que las células del medio miocardio comprometen la lesión isquémica, a medida que va aumentando el gradiente espacial de los parámetros de isquemia estudiados. Durante eventos isquémicos, el periodo refractario puede primero acortarse, reflejando los cambios en APD ocasionados por la elevación inicial del potasio extracelular. Luego el periodo refractario se hace más largo excediendo la duración del potencial, reflejando un continuo aumento de la hiperkalemia actuando sobre el potencial de reposo. A través de este mecanismo, se altera la excitabilidad de la membrana y por ende la constante de tiempo del periodo refractario (76;77).

La dispersión no uniforme de refractariedad es referida como los cambios en velocidad de recuperación de excitabilidad punto a punto dentro de una región determinada. Dispersión uniforme hace referencia a cambios monótonos de la refractariedad en aproximadamente la misma cantidad sobre una distancia dada en todas las direcciones y en todos los puntos (78). Cuando se dispersa de manera no uniforme, la refractariedad cambia a diferentes

velocidades en diferentes sitios y direcciones de manera no monótona. Pueden entonces existir diferentes grados de no uniformidad dependiendo de cuanto cambie la refractariedad con la distancia. La recuperación de excitabilidad se vuelve no uniforme en mayor grado si el tejido es estimulado prematuramente (79;80).

Acorde con la anterior hipótesis, el estímulo prematuro aplicado al tejido forma un frente de onda que se bloquea cuando encuentra una región en la cual la dispersión de la refractariedad es altamente no uniforme. El frente de activación no puede desplazarse desde sitios con alta excitabilidad a sitios adyacentes de baja excitación y un camino alternativo, vía despolarización transversal, sobreviene al bloqueo unidireccional en la interface epicardio y zona lesionada. El tejido con baja excitabilidad es activado más tarde, vía conducción a través de otros caminos (reentrada), después que ha tenido suficiente tiempo para volverse menos refractario. En conejos se ha constatado que la dispersión de repolarización forma reentrada de manera funcional (81).

El protocolo de estimulación que se le aplica al tejido virtual, cambia espacialmente el gradiente de repolarización, la zona isquémica altera este gradiente, repolarizando primero la zona lesionada y luego el tejido circundante. Lo anterior indica que alteraciones dinámicas entre los pulsos aplicados y los frentes reentrantes cambian la secuencia de repolarización de todo el tejido de manera diferencial en diversos puntos. En caninos se ha mostrado que la secuencia de activación, en especial protocolo S1-S1 con CI incremental en la zona refractaria del estímulo básico, distorsiona espacialmente el gradiente de repolarización y genera in-homogeneidades en el tejido que sirven de sustrato para eventos reentrantes (82). En isquemia crónica en caninos se ha encontrado dispersión espacial de refractariedad medida mediante intervalos de activación-repolarización entre latidos y duración

de potencial de acción deferente entre epicardio y endocardio (83). En cobayas, la dispersión espacial de repolarización se midió por medios ópticos en síndromes de LQT (84). En estos experimentos se notó que dicha dispersión espacial es proarrítmica porque promueve la formación de bloqueos unidireccionales y rupturas de frentes de activación desencadenando rápidamente en fibrilación ventricular.

La fase vulnerable del tejido virtual, es una consecuencia directa de la anisotropía en la conducción. Supóngase un grupo de células sobre una región espacial específica del tejido (zona de borde y zona isquémica), se ha recobrado completamente de su estímulo básico. Si un estímulo de corriente supra-umbral llega a esta porción de tejido, siendo el tejido lo suficientemente excitable, este se propagará de manera exitosa en todas las direcciones. Un tiempo después, una onda de repolarización ha de llevar al tejido a su estado de reposo, propagándose en dirección contraria al frente de excitación. Que el estímulo prematuro se pueda propagar exitosamente por la porción de tejido depende de manera drástica del periodo de tiempo comprendido entre estímulos aplicados. Un estímulo prematuro aplicado muy tempranamente, no se propagará porque el tejido aún está en fase de repolarización y un estímulo aplicado un tiempo muy largo se propagará de manera exitosa por todo el tejido. Un caso importante, es cuando el tiempo de aplicación del estímulo es aplicado dentro de la fase vulnerable, pues el resultado es propagación en la dirección de más fuerte acople del tejido (transversal), es decir se forma un bloqueo en la otra dirección (longitudinal) (85;86).

Limitaciones del estudio

En este trabajo se pueden encontrar algunas limitaciones de tipo metodológico en la utilización del modelo de Luo-Rudy versión 2000. Como lo decía Einstein *“los modelos deben ser simples,*

pero no simplistas", con lo que se quiere hacer notar que en el modelo a pesar de ser de segunda generación, la descripción de cinética iónica basados en estados de Markov aún no se ha incluido. Otra limitación es que al modelo de células M desarrollado le falta la inclusión de heterogeneidad de la corriente de sodio, la corriente de calcio a través de los canales tipo L y la corriente del rectificador retardado, que solo hasta recientemente han sido descritos en la literatura. La forma geométrica de la pared transmural se tomó rectangular, lo cual es una simplificación guardando la anisotropía en la conducción del tejido. Finalmente los gradientes de hipercalemia y acidosis, se tomaron como interpolaciones lineales entre valores máximos y mínimos de valores experimentales, no tomando en cuenta que ellos difunden dinámicamente en el tejido.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

A pesar de ser un estudio de simulación, algunas implicaciones en el campo clínico deben ser mencionadas. Los eventos isquémicos cortos con activación de los canales de potasio dependientes de ATP pueden proteger el miocardio contra un nuevo insulto isquémico (por pre-acondicionamiento). En pared transmural heterogénea no se han obtenido datos concluyentes, sin embargo cabe pensar que la activación de los componentes de hipoxia, a pesar de cambiar el patrón de repolarización del tejido, decrece además su excitabilidad nivelando las alteraciones en el potencial de forma diferencial, es decir repolarización mayor en epicardio con excitabilidad menor y de forma contraria ocurre en endocardio. Aunque faltan algunos componentes de la heterogeneidad iónica (por ejemplo $I_{K_{ATP}}$), es notoria la respuesta del tejido. El desarrollo de medicamentos específicos que actúen sobre la pared cardíaca de forma diferencial, podría ayudar a mejorar la prognosis de arritmias por reentrada en pared transmural cuando insultos isquémicos están involucrados.

CONCLUSIONES

En este trabajo se ha presentado un modelo de pared transmural heterogénea cardíaca en presencia de una lesión isquémica subepicárdica. Los diferentes gradientes bioquímicos de la isquemia fueron modelados, presentándose un comportamiento antiarrítmico de la activación de los canales de potasio dependientes de ATP si su valor ha de exceder la cantidad normal. La activación de los canales K_{ATP} mostró una alteración marcada del proceso de repolarización del tejido virtual en la zona lesionada, y un aumento de la velocidad de conducción del frente después de presentarse el bloqueo unidireccional en la zona de borde.

La heterogeneidad del tejido acrecienta los gradientes de repolarización y velocidad de conducción en el tejido, conllevando un aumento de la vulnerabilidad a presentar reentradas de potencial en la pared transmural. Las alteraciones en la posrepolarización en la refractariedad en la zona de borde isquémica conforman el lecho funcional para la desestabilización del frente de onda del potencial. Estas alteraciones también detienen el frente reentrante de manera espontánea en la zona distal de la lesión modelada.

Los electrogramas de los diferentes componentes de la isquemia presentan alteraciones en el segmento ST y depresiones en el segmento TQ debido al gradiente de potasio extracelular entre la zona de borde y la lesionada. Alteraciones de la onda T concuerdan con el gran desbalance del proceso de repolarización del tejido. Cuando se aplica el estímulo prematuro, existen deformaciones en amplitud y tiempo de duración en los segmentos RS y ST presentando evidencia conformacional del comienzo de una taquicardia polimórfica transmural debido a las diversas alteraciones producidas por la isquemia sub-epicárdica.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Educación y Ciencia de España (proyectos TIN2004-03602 y TEC 2005-04199/TCM).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en el desarrollo de este trabajo de investigación en ciencia básica cardíaca.

REFERENCIAS

1. Noma, A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305, 5930; 147-148.
2. Nichols, CG, Ripoll, C, and Lederer, WJ. ATP-sensitive potassium channel modulation of the guinea pig ventricular action potential and contraction. *Circ. Res.* 1991; 68, 1; 280-287.
3. J. M. jr. Ferrero, A. Ferrero, B. Trenor, F. Montilla, J. Saiz, and B. Rodriguez, "Ischemia," in *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. M. Akay, Ed. John Wiley & Sons, Inc, 2006, pp. 2086-2103.
4. Carmeliet, E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999; 79, 3; 917-1017.
5. Cascio, WE, Johnson, TA, and Gettes, LS. Electrophysiologic changes in ischemic ventricular myocardium: I. Influence of ionic, metabolic, and energetic changes. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995; 6, 11; 1039-1062.
6. Gilmour, RF, Jr. and Zipes, DP. Different electrophysiological responses of canine endocardium and epicardium to combined hyperkalemia, hypoxia, and acidosis. *Circ. Res.* 1980; 46, 6; 814-825.
7. Furukawa, T, Kimura, S, Furukawa, N, Bassett, AL, and Myerburg, RJ. Role of cardiac ATP-regulated potassium channels in differential responses of endocardial and epicardial cells to ischemia. *Circ. Res.* 1991; 68, 6; 1693-1702.
8. Miyoshi, S, Miyazaki, T, Moritani, K, and Ogawa, S. Different responses of epicardium and endocardium to KATP channel modulators during regional ischemia. *Am. J Physiol.* 1996; 271, 1 Pt 2; p. H140-H147.
9. Di Diego, JM and Antzelevitch, C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation.* 1993; 88, 3; 1177-1189.
10. Lowe, JE, Cummings, RG, Adams, DH, and Hull-Ryde, EA. Evidence that ischemic cell death begins in the subendocardium independent of variations in collateral flow or wall tension. *Circulation.* 1983; 68, 1; 190-202.
11. Alekseev, A, Hodgson, D, Karger, A et al. ATP-sensitive K⁺ channel channel/enzyme multimer: Metabolic gating in the heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2005; 38, 6; 895-905.
12. Zingman, LV, Alekseev, AE, Hodgson-Zingman, DM, and Terzic, A. ATP-sensitive potassium channels: metabolic sensing and cardioprotection. *J Appl Physiol.* 2007; 103, 5; 1888-1893.
13. Ferrari, R. Pathophysiological vs biochemical ischaemia: a key to transition from reversible to irreversible damage. *European Heart Journal Supplements.* 2001; 3, C; p. C2-C10.
14. Jennings, RB and Reimer, KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am. J Pathol.* 1981; 102, 2; 241-255.
15. Eltzschig, HK and Collard, CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br. Med. Bull.* 2004; 70; 71-86.
16. Gallagher, KP, Gerren, RA, Stirling, MC et al. The distribution of functional impairment across the lateral border of acutely ischemic myocardium. *Circ. Res.* 1986; 58, 4; 570-583.
17. Heusch, G, Schulz, R, and Rahimtoola, SH. Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am. J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2005; 288, 3; p. H984-H999.
18. Heusch, G and Sipido, KR. Myocardial hibernation: a double-edged sword. *Circ. Res.* 2004; 94, 8; 1005-1007.
19. Luo, CH and Rudy, Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ. Res.* 1994; 74, 6; 1071-1096.
20. Viswanathan, PC, Shaw, RM, and Rudy, Y. Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study. *Circulation.* 1999; 99, 18; 2466-2474.
21. Zeng, J, Laurita, KR, Rosenbaum, DS, and Rudy, Y. 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.* 1995; 77, 1; 140-152.
22. Henao, O, Ferrero, JMj, Ramírez, E, and Sáiz, J. Arritmias cardíacas generadas por heterogeneidad electrofisiológica: estudio mediante simulación. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2007; 14, 4; 185-197.
23. Weidmann, S. Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart. *J. Physiol.* 1970; 210, 4; 1041-1054.
24. Jongsma, HJ and Wilders, R. Gap junctions in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2000; 86, 12; 1193-1197.

25. Kleber,AG and Rudy,Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev.* 2004; 84, 2; 431-488.
26. Beaumont,J, Davidenko,N, Davidenko, JM, and Jalife,J. Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: formation of a stationary core. *Biophys. J.* 1998; 75, 1; 1-14.
27. Winfree,AT. Sudden cardiac death: a problem in topology. *Sci. Am.* 1983; 248, 5; 144-7, 160.
28. Coronel,R, Fiolet,JW, Wilms-Schopman,JG et al. Distribution of extracellular potassium and electrophysiologic changes during two-stage coronary ligation in the isolated, perfused canine heart. *Circulation.* 1989; 80, 1; 165-177.
29. Kim,RJ, Fieno,DS, Parrish,TB et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999; 100, 19; 1992-2002.
30. Coronel,R. Heterogeneity in extracellular potassium concentration during early myocardial ischaemia and reperfusion: implications for arrhythmogenesis. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28, 6; 770-777.
31. Ferrero, JM, Jr., Trenor,B, Rodriguez,B, and Saiz,J. Electrical activity and reentry during acute regional myocardial ischemia: insights from simulations. *International Journal of Bifurcation and Chaos.* 2003; 13, 12; 3703-3715.
32. Rubart,M and Zipes,DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J. Clin. Invest.* 2005; 115, 9; 2305-2315.
33. Ferrero, JM, Jr., Saiz,J, Ferrero, JM, and Thakor,NV. Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current. *Circ. Res.* 1996; 79, 2; 208-221.
34. Wu,J and Zipes,DP. Transmural reentry during acute global ischemia and reperfusion in canine ventricular muscle. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* 2001; 280, 6; p. H2717-H2725.
35. Yan,GX, Shimizu,W, and Antzelevitch,C. Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation.* 1998; 98, 18; 1921-1927.
36. Poelzing,S and Rosenbaum,DS. Nature, significance, and mechanisms of electrical heterogeneities in ventricle. *Anat. Rec. ADiscov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2004; 280, 2; 1010-1017.
37. Akar,FG, Yan,GX, Antzelevitch,C, and Rosenbaum,DS. Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation.* 2002; 105, 10; 1247-1253.
38. Dumaine,R, Towbin,JA, Brugada,P et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ. Res.* 1999; 85, 9; 803-809.
39. Liu,DW and Antzelevitch,C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ. Res.* 1995; 76, 3; 351-365.
40. Clayton,RH and Holden,AV. Propagation of normal beats and re-entry in a computational model of ventricular cardiac tissue with regional differences in action potential shape and duration. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004; 85, 2-3; 473-499.
41. Geselowitz,DB. On the theory of the electrocardiogram. *Proceedings of the IEEE.* 1989; 77, 6; 857-876.
42. Janse,MJ, van Capelle,FJ, Morsink,H et al. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ. Res.* 1980; 47, 2; 151-165.
43. Olshansky,B, Moreira,D, and Waldo,AL. Characterization of double potentials during ventricular tachycardia. Studies during transient entrainment. *Circulation.* 1993; 87, 2; 373-381.
44. Antzelevitch,C. Cellular Basis for the Repolarization Waves of the ECG. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1080; 268-281.
45. vanOosterom,A. The dominant T wave and its significance. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14, 10 Suppl; p. S180-S187.
46. Ferrero,J, Jr., Torres,V, Montilla,F, and Colomar,E. Simulation of reentry during acute myocardial ischemia: role of ATP-sensitive potassium current and acidosis. *Computers in Cardiology.* 2000; 27; 239-242.
47. Remme,CA and Wilde,AA. KATP channel openers, myocardial ischemia, and arrhythmias--should the electrophysiologist worry? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2000; 14, 1; 17-22.
48. Saito,T, Sato,T, Miki,T, Seino,S, and Nakaya,H. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in electrophysiological alterations during myocardial ischemia: a study using Kir6.2-null mice. *Am. J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288, 1; p. H352-H357.
49. Jahangir,A and Terzic,A. K(ATP) channel therapeutics at the bedside. *J Mol. Cell Cardiol.* 2005; 39, 1; 99-112.
50. Seino,S and Miki,T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003; 81, 2; 133-176.
51. Craig,TJ, Ashcroft,FM, and Proks,P. How ATP inhibits the open K(ATP) channel. *J Gen. Physiol.* 2008; 132, 1; 131-144.
52. Flagg,TP and Nichols,CG. Sarcolemmal K(ATP) channels: what do we really know? *J Mol. Cell Cardiol.* 2005; 39, 1; 61-70.
53. Taggart,P and Yellon,DM. Preconditioning and arrhythmias. *Circulation.* 2002; 106, 24; 2999-3001.
54. Yan,GX, Yamada,KA, Kleber,AG, McHowat,J, and Corr,PB. Dissociation between cellular K⁺ loss, reduc-

- tion in repolarization time, and tissue ATP levels during myocardial hypoxia and ischemia. *Circ Res.* 1993; 72, 3; 560-570.
55. Janse, MJ and Wit, AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev.* 1989; 69, 4; 1049-1169.
 56. Taggart, P, Sutton, PM, Opthof, T et al. Transmural repolarisation in the left ventricle in humans during normoxia and ischaemia. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50, 3; 454-462.
 57. Sutton, PM, Taggart, P, Opthof, T et al. Repolarisation and refractoriness during early ischaemia in humans. *Heart.* 2000; 84, 4; 365-369.
 58. Kimura, S, Bassett, AL, Kohya, T, Kozlovskis, PL, and Myerburg, RJ. Simultaneous recording of action potentials from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle: relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmias. *Circulation.* 1986; 74, 2; 401-409.
 59. Donaldson, RM, Nashat, FS, Noble, D, and Taggart, P. Differential effects of ischaemia and hyperkalaemia on myocardial repolarization and conduction times in the dog. *J Physiol.* 1984; 353; 393-403.
 60. Wilde, AA and Kleber, AG. The combined effects of hypoxia, high K⁺, and acidosis on the intracellular sodium activity and resting potential in guinea pig papillary muscle. *Circ. Res.* 1986; 58, 2; 249-256.
 61. Morena, H, Janse, MJ, Fiolet, JW et al. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. *Circ. Res.* 1980; 46, 5; 634-646.
 62. Weiss, JN, Venkatesh, N, and Lamp, ST. ATP-sensitive K⁺ channels and cellular K⁺ loss in hypoxic and ischaemic mammalian ventricle. *J. Physiol.* 1992; 447; 649-673.
 63. Janse, MJ, van Capelle, FJ, Morsink, H et al. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ. Res.* 1980; 47, 2; 151-165.
 64. Henao, O, Ferrero, JM, Saiz, J et al. Effect of Regional Ischemia in Arrhythmia Vulnerability for Heterogeneous Transmural Cardiac Wall: A Simulation Study. *Annals of 33 Computers in Cardiology.* 2006; 33, 1; 777-780.
 65. Henao, O, Ferrero, JM, Ramírez, E, and Sáiz, J. Arritmias cardiacas generadas por heterogeneidad electrofisiológica: estudio mediante simulación. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2007; 14, 4; 185-197.
 66. Weiss, JN and Lamp, ST. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels. Evidence for preferential regulation by glycolysis. *J. Gen. Physiol.* 1989; 94, 5; 911-935.
 67. Cole, WC, McPherson, CD, and Sontag, D. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ. Res.* 1991; 69, 3; 571-581.
 68. Cole, WC. ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac ischemia: an endogenous mechanism for protection of the heart. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 7 Suppl 3; 527-537.
 69. Grover, GJ and Garlid, KD. ATP-Sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000; 32, 4; 677-695.
 70. Hiraoka, M and Furukawa, T. Functional Modulation of Cardiac ATP-Sensitive K⁽⁺⁾ Channels. *News Physiol Sci.* 1998; 13; 131-137.
 71. Rodriguez, B, Ferrero, JM, Jr., and Trenor, B. Mechanistic investigation of extracellular K⁺ accumulation during acute myocardial ischemia: a simulation study. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* 2002; 283, 2; p. H490-H500.
 72. Terzic, A, Jahangir, A, and Kurachi, Y. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and K⁺ channel-opening drugs. *Am. J Physiol.* 1995; 269, 3 Pt 1; p. C525-C545.
 73. Hearse, DJ, Maxwell, L, Saldanha, C, and Gavin, JB. The myocardial vasculature during ischemia and reperfusion: a target for injury and protection. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1993; 25, 7; 759-800.
 74. Hearse, DJ. Activation of ATP-sensitive potassium channels: a novel pharmacological approach to myocardial protection? *Cardiovasc. Res.* 1995; 30, 1; 1-17.
 75. Punske, BB, Cascio, WE, Engle, C et al. Quantitative characterization of epicardial wave fronts during regional ischemia and elevated extracellular potassium ion concentration. *Ann. Biomed. Eng.* 1998; 26, 6; 1010-1021.
 76. Cascio, WE. Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12, 6; 726-729.
 77. L. S. Gettes and W. E. Cascio, "Effect of acute ischemia on cardiac electrophysiology," in *The Heart and Cardiovascular System*. H. A. Fozzard, E. Haber, R. Jennings, A. Katz, and H. Morgan, Eds. New York: Raven Press Ltd, 1992, pp. 2021-2053.
 78. Wang, Y, Cheng, J, Tandan, S et al. Transient-outward K⁺ channel inhibition facilitates L-type Ca²⁺ current in heart. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17, 3; 298-304.
 79. Burton, FL and Cobbe, SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50, 1; 10-23.
 80. Caldwell, J, Burton, FL, Smith, GL, and Cobbe, SM. Heterogeneity of Ventricular Fibrillation Dominant Frequency During Global Ischemia in Isolated Rabbit Hearts. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007.
 81. Franz, MR and Zabel, M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2000; 42, 5; 311-324.
 82. Osaka, T, Kodama, I, Tsuboi, N, Toyama, J, and Yamada, K. Effects of activation sequence and anisotropic cellular geometry on the repolarization phase of action potential of dog ventricular muscles. *Circulation.* 1987; 76, 1; 226-236.

83. Yuuki,K, Hosoya,Y, Kubota,I, and Yamaki,M. Dynamic and not static change in ventricular repolarization is a substrate of ventricular arrhythmia on chronic ischemic myocardium. *Cardiovasc. Res.* 2004; 63, 4; 645-652.
84. Restivo,M, Caref,EB, Kozhevnikov,DO, and El-Sherif,N. Spatial dispersion of repolarization is a key factor in the arrhythmogenicity of long QT syndrome. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15, 3; 323-331.
85. Keener,J. A mathematical model for the vulnerable phase in myocardium. *Mathematical Biosciences.* 1988; 90, 1; 3-18.
86. Winfree,AT. Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors. *J. Theor. Biol.* 1989; 138, 3; 353-405.
87. Enkvetchakul,D, Loussouarn,G, Makhina,E, Shyng,SL, and Nichols,CG. The kinetic and physical basis of K(ATP) channel gating: toward a unified molecular understanding. *Biophys. J.* 2000; 78, 5; 2334-2348.
88. Enkvetchakul,D and Nichols,CG. Gating mechanism of KATP channels: function fits form. *J. Gen. Physiol.* 2003; 122, 5; 471-480.

Recibido para evaluación: 16 de septiembre de 2010

Aceptado para publicación: 2 de Diciembre de 2010

*Correspondencia:
Oscar Henao Gallo
oscarhe@utp.edu.co*