

Modelado y Simulación de la Actividad Eléctrica de Células Ventriculares

Electric Activity Model of Cardiac Cells

Karen Cardona, Javier Saiz, José María de Loma, Gustavo Puerto, Carlos Suárez*

Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, Camino de Vera S/N, CP 46022, España.

(Recibido el 4 de octubre de 2007. Aceptado el 30 de junio de 2008)

Resumen

En este artículo se simula el potencial de acción ventricular mediante el modelo matemático derrollado por Luo y Rudy; este modelo contiene 22 canales iónicos representados por ecuaciones diferenciales no lineales, lo cual nos permite demostrar mediante el desarrollo de simulaciones basadas en los mismos, que la longitud del ciclo básico (Basic Cycle Length, BCL) cambia el valor máximo de la derivada máxima de potencial de acción (\dot{V}_{\max}). Por otra parte, se puede demostrar que la duración del potencial de acción (Action Potential duration, APD) es afectada.

----- *Palabras clave:* células cardíacas, potencial de acción, canales iónicos, modelos electrofisiológicos.

Abstract

In order to simulate the guinea pig ventricular action potential we used the mathematical model developed by Luo and Rudy. This model contains 22 ionic channels represented by non linear differential equations. The mathematical models give us a tool to demonstrate through the simulation, how the (Basic Cycle Length) BCL changes the normal value of \dot{V}_{\max} and the Action Potential duration (APD).

----- *Keywords:* cardiac cells, action potential, ionic channel, electro physiologic models.

* Autor de correspondencia: teléfono: + 34 + 9 + 638 770 00 ext. 77358 / 77359, fax: + 34 + 9 + 638 776 09, correo electrónico: kacarur1@eln.upv.es (K. Cardona)

Introducción

Exhaustivas observaciones experimentales acerca de las propiedades electrofisiológicas de las células cardíacas han sido llevadas a cabo en las últimas décadas, dentro de las cuales podemos resaltar entre otras la creación de técnicas como: *voltage clamp* [1], *patch clamp* [2], etc, estos resultados permiten la obtención de medidas precisas de las corrientes que atraviesan la membrana, permitiendo aclarar el funcionamiento del músculo cardíaco.

Asimismo, la obtención de estas medidas ha propiciado la formulación de modelos matemáticos que describen el comportamiento de la actividad eléctrica de este tipo de células excitables. El primer modelo desarrollado fue el propuesto por Hodgkin y Huxley en 1952 [3]; dicho modelo reprodujo de manera muy próxima el potencial de acción y las corrientes iónicas de un axón gigante de calamar. Este modelo estableció un formalismo matemático útil para describir la cinética iónica de la membrana, lo cual ha prevalecido en el tiempo y ha sido usado como base para el desarrollo de modelos más complejos de este tipo de tejidos excitables. Específicamente, la actividad eléctrica de las células cardíacas ha sido descrita cuantitativamente en los comienzos de los años 60 y desde entonces, se ha ido profundizando y detallado con mayor exactitud las propiedades de todos los canales iónicos que intervienen en dicho proceso. Los modelos del potencial de acción cardíaco han ganado importancia a través del tiempo gracias a que poseen la habilidad de reproducir de manera precisa el potencial de acción (PA). Estos modelos también permiten observar de manera fidedigna cada una de las corrientes iónicas que intervienen en el PA, además de las concentraciones iónicas y el potencial de membrana que se genera cuando el PA se está desarrollando. Dichas características son casi imposibles de obtener experimentalmente, dando lugar a una gran ventaja de los modelos matemáticos y a las simulaciones computacionales realizadas con dichos modelos, de tal forma se proporciona una manera alternativa para explorar los mecanismos electrofisiológicos de las células excitables normales o anormales. Asimismo, si se combina la formulación matemática de la cinética

iónica de la membrana con las características eléctricas de un tejido, se podría simular dicho comportamiento del tejido cardíaco o hasta incluso un corazón completo.

Este artículo resume los principios básicos del potencial de acción al igual que desarrolla un modelo matemático para un potencial de acción ventricular de cobaya, basado en los estudios de Luo-Rudy [4]. Por otra parte, se muestra la implementación del modelo tanto para miocitos aislados como para tejidos unidimensionales.

Potencial de Acción

En las membranas de casi todas las células del organismo hay potenciales eléctricos. Algunas células como las nerviosas y musculares son excitables, capaces de generar impulsos eléctricos que se propagan a través del tejido, en la mayoría de los casos estos impulsos se pueden utilizar para transmitir señales a lo largo de las células nerviosas o musculares. En el músculo cardíaco la contracción sincronizada de todas las células que están acopladas eléctricamente, genera la contracción de cada una de las cámaras del corazón. La contracción de cada célula está asociada a un potencial de acción. El PA es la diferencia de potencial entre el medio intracelular y el extracelular, es decir, entre ambos lados de la membrana iónica. La membrana celular además de separar el medio intracelular del extracelular, contiene canales iónicos y bombas electrogénicas que permiten el intercambio de iones entre ambos medios. El intercambio de iones se produce gracias a la diferencia de concentraciones iónicas entre los dos medios y por tanto a las fuerzas de difusión y de campo eléctrico. Así pues, este flujo de iones es lo que constituye las corrientes iónicas de sodio (Na^+), calcio (Ca^{2+}), potasio (K^+) y otras sustancias, que son a su vez el mecanismo responsable de la generación del PA. En la Figura 1 se puede apreciar el esquema de corrientes iónicas a través de la membrana. Cuando la célula está en equilibrio dinámico, el medio intracelular está a menor potencial que el extracelular y es entonces cuando se dice que la célula ha alcanzado su potencial de reposo. Sin embargo, hay

ciertas células especializadas cuyas membranas excitables tienen la capacidad de modificar su conductancia significativamente ante la presencia de estímulos despolarizantes y producir así el potencial de acción.

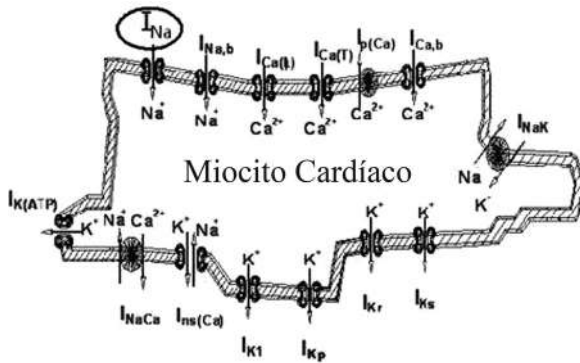


Figura 1 Representación esquemática de un miocito cardíaco y las corrientes iónicas que atraviesan la membrana

El PA provoca un cambio de polaridad momentáneo en el potencial de la membrana para luego volver de nuevo al potencial de equilibrio. El análisis de estos fenómenos ha sido posible gracias a experimentos de *voltage clamp* [1] y *patch clamp* [2]. El PA consta de varias fases (Fase 0, 1, 2, 3 y 4), las cuales se caracterizan por la activación de distintas corrientes, como se observa en la Figura 2.

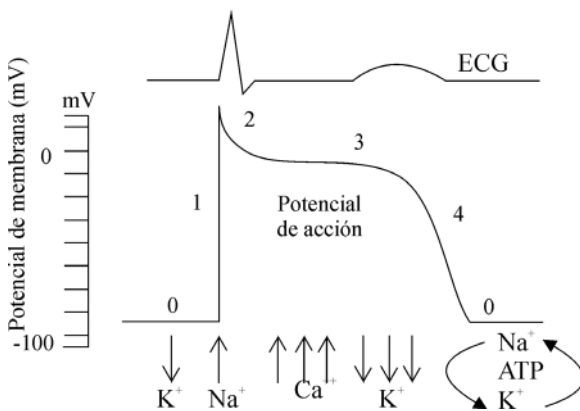


Figura 2 Representación del potencial de acción de una célula miocárdica ventricular y de las corrientes iónicas asociadas más importantes

En la figura 2, las flechas hacia abajo son corrientes salientes y las que van hacia arriba entrantes, así mismo, la fase 0 del PA ocurre cuando el potencial de membrana de la célula está en reposo (siendo este similar al potencial de equilibrio de los iones de potasio). En la medida que el potencial de membrana se aproxima al umbral se abren los canales de iones de Na^+ en la membrana, permitiendo su paso al interior de la misma [5] y se activa la corriente diferida de entrada de calcio (I_{Ca}) [6, 7]. A continuación, se produce una pequeña repolarización, activándose en algunas especies la corriente transitoria de salida (I_{to}). Posteriormente, tiene lugar la meseta del PA, en esta fase el potencial se mantiene casi constante alrededor de los 20 mV durante unos 200ms, ya que la salida de iones de potasio se compensa con la entrada de calcio. Por un lado, los iones calcio entran por los canales de tipo L, y por otro lado, los iones de potasio salen gracias a la corriente diferida de potasio (I_{K}), que está compuesta por dos componentes: la rápida (I_{Kr}) y la lenta (I_{Ks}) [8], la de meseta de potasio (I_{Kp}) [9] y la corriente no específica (I_{ns}) [10], de este modo se consigue un equilibrio entre los iones Ca^{2+} que entran y los iones K^+ que salen, compensando así la entrada de carga positiva en el interior provocada por los iones Ca^{2+} . Este proceso tiene lugar de esta manera debido a la existencia de un potencial en la membrana y a que hay una mayor concentración de iones Ca^{2+} y K^+ en el exterior y en el interior de la membrana respectivamente.

Por último, los canales de iones Ca^{2+} abiertos se inactivan haciendo que el PA disminuya gradualmente produciéndose la repolarización del potencial de la célula en la que las corrientes I_{Kr} y I_{Ks} alcanzan un gran valor. El proceso de repolarización se acelera por la apertura de los canales K^+ dependientes del voltaje. Este flujo de salida de iones K^+ elimina carga positiva de la célula.

En condiciones fisiopatológicas, también es muy importante la corriente de potasio dependiente de ATP ($I_{\text{K(ATP)}}$) [11]. Después del PA tiene lugar el período refractario, en el que la célula permanece

inexcitable y su duración depende de la intensidad del estímulo. Así pues, se le llama periodo refractario absoluto a aquel período en el que ningún impulso es capaz de producir un PA.

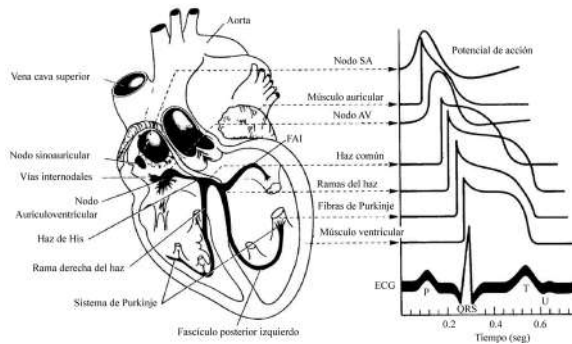


Figura 3 Propagación del potencial de acción en el músculo cardíaco

Durante el PA las concentraciones iónicas se modifican profundamente, es por ello que existen diferentes mecanismos para el restablecimiento de dichas concentraciones, como las bombas electrogénicas, (la de sodio-potasio y la de calcio) y los intercambiadores iónicos, como el de sodio-calcio. Estudios microscópicos del tejido muscular del corazón demuestran que el miocardio está constituido por fibras de forma aproximadamente cilíndrica (miocitos) de unos 21 μm de diámetro [12]. Estas fibras no están aisladas unas de otras sino que se interconectan en serie y en paralelo de forma longitudinal y transversal. Como resultado de esto, todo cambio experimentado en el potencial de una célula se comunica a sus vecinas a través de los discos intercalares. Estos discos son de muy pequeña longitud, se sitúan en los extremos de las células [12] y tienen una resistividad muy baja (400 veces menor que la membrana celular), permiten la conducción iónica entre las células y la propagación del PA. Dentro de los discos intercalares se encuentran unas regiones especializadas de membrana, compuestas por canales transmembrana que conectan directamente el citoplasma de células adyacentes, llamadas *gap junctions*. La velocidad de conducción (VC) depende enormemente de la dirección en la que el PA se propaga. Este fenómeno es debido a la

anisotropía estructural de tejido cardíaco, que se manifiesta tanto en la morfología de las células como en la distribución de *gap junctions* o discos intercalares y de los canales iónicos. La resistencia intercelular, es menor en el eje longitudinal, resultando en una mayor VC [13]. Aunque en el eje transversal la VC es menor, muchos estudios sugieren que en esta dirección la propagación del PA es más segura [14, 15]. La velocidad a la cual se propaga el PA no es constante, sino que depende de las propiedades del medio. En la Figura 3 se puede observar como el PA se propaga a través de todo el músculo cardíaco. Como se conoce en la literatura científica y se muestra en la figura 3, cada latido en el corazón se origina cerca del extremo superior de la aurícula derecha, en un punto denominado marcapasos o nodo sinoauricular (SA). El marcapasos es un grupo de células especializadas que genera espontáneamente potenciales de acción a un ritmo regular, aunque el ritmo cardíaco está controlado por nervios del sistema nervioso simpático y el nervio vago del sistema nervioso parasimpático que producen, respectivamente, su aceleración y deceleración. Para generar el latido cardíaco, el potencial de acción generado por el marcapasos se propaga en todas las direcciones a lo largo de la superficie de ambas aurículas. El frente de onda de activación viaja paralelo a la superficie de las aurículas hacia la unión de las aurículas y los ventrículos. La onda termina en un punto cerca del centro del corazón (provocando su contracción) denominado nodo aurículo-ventricular (AV). En este punto, unas fibras nerviosas especiales actúan como línea de retardo para lograr una temporización adecuada entre la acción de las aurículas y ventrículos. Posteriormente, la excitación eléctrica se distribuye en los dos ventrículos por el haz de His y sus ramas derecha e izquierda, y el sistema de Purkinje para despolarizar los ventrículos. La activación ventricular se realiza siguiendo tres secuencias de despolarización consecutivas. En primer lugar se activa el tabique interventricular por medio de la rama izquierda y se despolariza de izquierda a derecha. Después se activan simultáneamente las paredes libres ventriculares, que se despolarizan de endocardio a epicardio, con predominio de la

activación ventricular izquierda. Finalmente se activa la base ventricular, predominando la porción basal del ventrículo izquierdo que se despolariza hacia arriba. La recuperación ventricular se efectúa de epicardio a endocardio, siguiendo un camino opuesto a la activación y en secuencia única. La onda de repolarización se produce al volver cada célula a su potencial de reposo independientemente.

Modelado del Potencial de Acción

Tal y como se ha comentado en la introducción, a partir del modelo de Hodgking y Huxley [3] se han formulado modelos para diferentes células. De los diferentes modelos de potencial de acción ventricular existentes, no cabe duda que los más actuales y precisos son los desarrollados por Luo y Rudy. Estos modelos describen matemáticamente el potencial de membrana de una célula puntual eléctricamente aislada, correspondiente al endocardio del corazón de cobaya.

El primero de ellos, al que nos referimos como (modelo LR-1), fue publicado en 1991 [16], mientras el segundo (modelo LR-II) es todavía más reciente [17]. Estos investigadores realizaron importantes ampliaciones que dieron como resultado un modelo muy detallado, con una descripción muy precisa de la evolución de las concentraciones de los iones de calcio y de los demás iones responsables de los cambios de potencial de membrana, incluyendo las bombas intercambiadoras iónicas. Un año después, este mismo equipo dividió la corriente diferida de potasio en sus dos componentes: la rápida (I_{Kr}) y lenta (I_{Ks}), reformularon la corriente de meseta de potasio e incluyeron la corriente por los canales de calcio de tipo T [18]. Ferrero et al, a su vez, introdujo en este modelo la corriente de potasio dependiente a ATP (adenosin trifosfato) [19].

En este trabajo, se ha utilizado el modelo más reciente de Luo y Rudy, también denominado como modelo Luo-Rudy II modificado (LRIIm) junto a la corriente de $I_{K(ATP)}$ formulada por Ferre-

ro et al. [19]. Este modelo consiste en una serie de ecuaciones diferenciales de primer orden acopladas que describen el comportamiento de los canales iónicos de sodio, potasio, calcio, además de una ecuación diferencial adicional, que modela el comportamiento eléctrico de la membrana. Estas ecuaciones diferenciales no lineales dan como solución la evolución temporal, tanto del PA, como la de las corrientes que lo componen. A continuación, se procederá a la descripción del modelo anterior partiendo del esquema eléctrico general de la membrana celular como se muestra en la figura 4 y las variaciones de concentraciones iónicas de cada una de las corrientes.

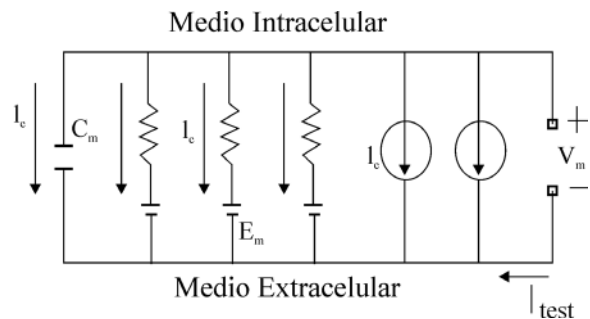


Figura 4 Esquema eléctrico general de la membrana celular

La descripción de las variables que se relacionan en el modelo planteado en la figura 4 se nota a continuación:

I_c : intensidad que atraviesa la capacidad de membrana, C_m : capacidad de la membrana, V_m : potencial de membrana, I_s : corriente iónica genérica, I_b : corriente asociada a una bomba electrogénica, I_i : corriente asociada a uno de los intercambiadores iónicos; I_{test} : corriente de estimulación externa, E_s : potencial de inversión del canal y g_s : conductancia del canal. En este esquema las corrientes salientes de la célula son positivas y las entrantes negativas. La ecuación que describe el comportamiento de la membrana se deduce de la aplicación de la primera ley de Kirchoff al circuito eléctrico equivalente de la membrana celular, así:

$$I_c + I_{ion} + I_{test} = 0$$

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \sum I_s(V_{m,t}) + \sum I_b + \sum I_i + I_{test}(t) = 0 \quad (1)$$

Donde:

I_c es la intensidad que atraviesa la capacidad de membrana (C_m), cuyo valor es $1 \mu\text{M}/\text{cm}^2$ y V_m es el potencial de membrana.

I_{ion} es la suma de las corrientes iónicas (I_s), de las corrientes de las bombas electrogénicas (I_b) y de los intercambiadores iónicos (I_i).

I_{test} es la corriente de estimulación externa

A continuación se procederá al análisis de la expresión matemática de una corriente I_s que atraviesa un canal genérico.

La expresión general de la densidad de corriente iónica correspondiente al canal iónico s es la siguiente:

$$J_s = P_s \cdot j_{s,\max} \quad (2)$$

Donde $j_{s,\max}$ es la máxima corriente por el canal y P_s es la probabilidad de apertura del canal. Esta última se expresa, en general, como un producto de variables adimensionales llamadas compuertas (x_i) elevadas a ciertos exponentes enteros (n_i):

$$P_s = k_s(V_m) x_1^{n_1} x_2^{n_2} x_3^{n_3} \dots \quad (3)$$

Las compuertas toman valores entre 0 y 1, y responden a la siguiente ecuación diferencial de primer orden:

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha_{x_i} (1 - x_i) - \beta_{x_i} x_i \quad (4)$$

Donde los coeficientes α_{x_i} y β_{x_i} dependen a su vez del potencial de membrana. El factor $k_s(V_m)$ esta comprendido entre 0 y 1, y expresa la posible dependencia directa de la probabilidad de apertura en el potencial de membrana.

La corriente máxima por el canal ($j_{s,\max}$), depende del potencial de membrana y de otros parámetros como concentraciones iónicas, temperatura,

etc. La formulación utilizada se basa en la ley de Ohm. La expresión de la corriente máxima será:

$$j_{s,\max} = g_{s,\max} (v_m - E_s) \quad (5)$$

Donde $g_{s,\max}$ es la conductancia máxima por unidad de superficie, V_m es el potencial de membrana y E_s es el potencial de inversión del canal en cuestión. Este último responde, en los canales con especificidad exclusiva de un ión a la ecuación de Nearst:

$$E_s = \frac{RT}{z_s F} \ln \left(\frac{[S]_o}{[S]_i} \right) \quad (6)$$

La conductancia específica total del canal iónico s será:

$$g_s = P_s \cdot g_{s,\max} \quad (7)$$

Entre los canales iónicos que muestran relaciones potencial-corriente no lineal, existen algunos que se comportan de la forma que predice la ecuación de Goldman del campo constante:

$$j_{s,\max} = P_s z_s^2 \frac{v_m F^2}{RT} \frac{\gamma_{s,i} [S]_i e^{(z_s v_m F / RT)} - \gamma_{s,o} [S]_o}{e^{(z_s v_m F / RT)} - 1} \quad (8)$$

Donde P_s es la permeabilidad del canal al ion S , z_s es la valencia del ión, $\gamma_{s,i}$ y $\gamma_{s,o}$ son los coeficientes de actividad del ión S en los medios intra y extracelular, respectivamente, y el resto de símbolos tienen sus significados habituales.

A continuación se enumeran las corrientes iónicas que se integran en el modelo que se ha utilizado para el presente trabajo, haciendo especial hincapié en aquellas que han influido en el mismo.

- Corriente rápida de sodio (I_{Na})
- Corriente de calcio a través de los canales tipo L ($I_{Ca,t}$)
- Corriente de calcio a través de los canales tipo T ($I_{Ca(T)}$)
- Corriente diferida rectificadora de potasio (I_K). Está compuesta de dos componentes, la rápida (I_{Kr}) y la lenta (I_{Ks}).

- Corriente rectificadora inversa de potasio (I_{K1}).
- Corriente de potasio de meseta (I_{Kp}).
- Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$).
- Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$).
- Corriente no específica activada por calcio ($I_{ns(Ca)}$).
- Corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K(ATP)}$).

Las corrientes pertenecientes a las bombas electrogénicas son:

- Corriente asociada a la bomba sodio-potasio (I_{NaK}).
- Corriente asociada a la bomba de calcio ($I_{p(Ca)}$).

Por último, la corriente asociada al intercambiador iónico sodio-calcio (I_{NaCa}) constituye el mecanismo más importante de extracción de calcio de la célula.

En cuanto a la ecuación que rige la evolución de las concentraciones de cualquier ión es la siguiente:

$$\frac{d[S]_i}{dt} = -\frac{A_m}{V_{myo} Z_s F} \sum j_s$$

Siendo A_m la superficie del sarcolema, V_{myo} el volumen del mioplasma y $\sum j_s$ la suma de todas las densidades de corriente del ión s que atraviesan el sarcolema. En el caso del ión calcio, la formulación es más complicada, ya que debe tenerse en cuenta los flujos entre el mioplasma y el retículo sarcoplásmico

Modelado de redes unidimensionales y bidimensionales de células cardiacas

Para investigar la propagación del potencial de acción, la complejidad de la estructura cardiaca deberá ser simplificada. Para el estudio de tejidos cardiacos se utiliza un modelo acoplado de células como se muestra en la Figura 5.

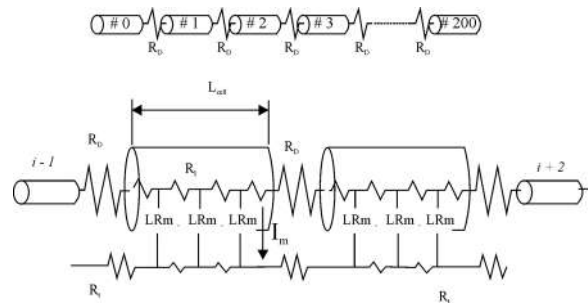


Figura 5 Modelo de fibra de tejido cardíaco. Cada célula es representada por un cilindro

En la figura 5, R_i y R_e son las resistividades intracelulares y extracelulares, respectivamente (Ωcm), R_D es la resistencia de los *gap junctions* (Ωcm^2); y I_m es la corriente de membrana ($\mu\text{A}/\text{cm}$). Una simplificación común es considerar insignificante la resistividad extracelular. Bajo estas condiciones, la ecuación que representa la propagación de un potencial de acción a lo largo de modelo unidimensional es:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{R_i} \frac{\partial V_m}{\partial x} \right] = i_m \quad (9)$$

Sin embargo, Henriquez y Plonsey [20] demostraron una reducción de la VC cuando la resistencia extracelular fue considerada. De tal forma el modelo del bidominio considera que el tejido esta formado por espacios intracelulares y extracelulares, con lo cual se presentan diferentes grados de anisotropía como ocurre experimentalmente. Así, las ecuaciones del bidominio son:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{R_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} \right] = i_m \quad (10)$$

y

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{R_e} \frac{\partial V_e}{\partial x} \right] = -i_m \quad (11)$$

El potencial de membrana, V_m es definido como $V_m = V_i - V_e$; donde V_i es el potencial eléctrico dentro de la célula y V_e es el potencial eléctrico fuera de la célula. Por otra parte, las células pueden ser acopladas en modelos de dos dimensiones, de

esta forma se pretende ser más realistas a la hora de modelar tejidos cardiacos tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas, aunque esto involucra un incremento sustancial a la hora de calcular las corrientes y voltajes de las células que se interconectan en el tejido, requiriendo un gran costo computacional. En cuanto a la ecuación de propagación del potencial de acción en un tejido bidimensional, se puede asumir que el medio extracelular en el que se encuentra la célula es infinito con una resistividad extracelular nula. De tal forma, la ecuación de propagación considera las dos direcciones de propagaciones: longitudinal (x) y transversal (y):

$$\frac{a}{2} \left(\frac{1}{R_{ix}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{1}{R_{iy}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} \right) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \quad (12)$$

Donde C_m es la capacidad de la membrana por unidad de superficie ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$) y I_{ion} la densidad de corriente iónica ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$).

Asimismo, para resolver la ecuación diferencial de propagación en derivadas parciales se utilizó el método de la diferencias finitas que calcula una aproximación a la solución de la ecuación diferencial en un conjunto discreto de instantes de tiempo y que divide la agrupación unidimensional de las células en un numero finito de elementos, de tal forma que cada elemento es considerado isopotencial y se obtiene sólo en ellos el valor del potencial de membrana.

Resultados

Las simulaciones de la actividad eléctrica de un miocito aislado, han sido realizadas con el fin de probar la autenticidad del modelo y poder apreciar los valores de cada una de las corrientes iónicas. En la figura 6 se puede apreciar la evolución temporal de las corrientes iónicas de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} . En todas las simulaciones, la estimulación eléctrica ha consistido en la inyección de una corriente de estímulo en la cual se asumió una amplitud de 1,5 veces el umbral (mínima amplitud necesaria del estímulo). El impulso de corriente es equivalente a un tren de 5 impulsos rectangulares con una duración de 2 ms separados por

período de estimulación (BCL) de 500 ms. Las simulaciones llevadas a cabo sobre un tejido de células cardiacas unidimensional, ha permitido el estudio de la propagación del potencial de acción en condiciones normales. En el presente estudio se ha simulado el tejido ventricular mediante un modelo unidimensional compuesto por 200 células homogéneas (0 – 199). Para la obtención de los diferentes parámetros se ha estimulado la célula # 0 y se registró el comportamiento de las células # 50, 70 y 90.

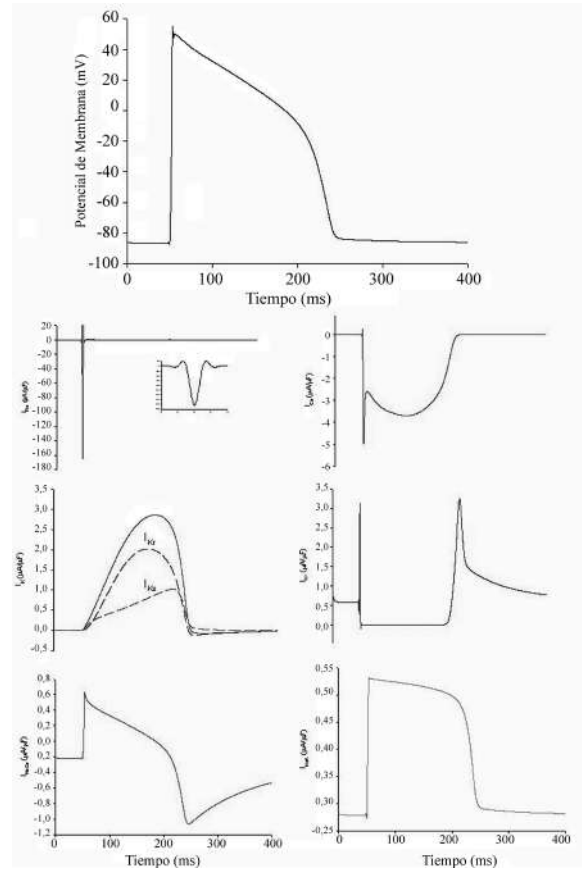


Figura 6 Evolución temporal de las principales corrientes iónicas durante un potencial de acción

En la figura 7 se puede apreciar el potencial de acción en las diferentes células registradas para un BCL 500 ms. Además, se ha podido obtener los valores para la V_{max} , el APD y la VC. Dichos valores se encuentran reflejados en la Tabla 1.

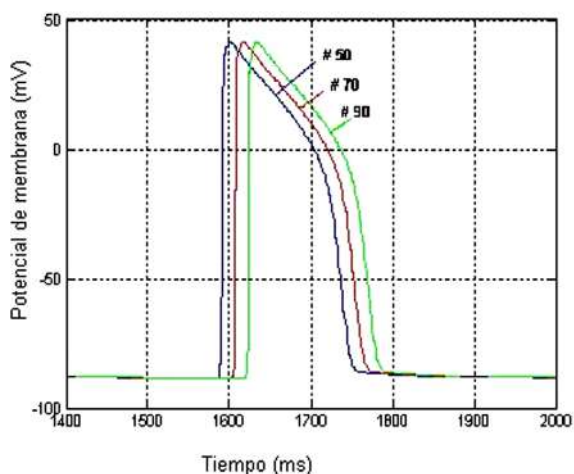


Figura 7 Potencial de acción en diferentes células del tejido unidimensional

Tabla 1 Características del PA

V_{max} (mV/ms)	77,31
APD (ms)	155
VC (m/s)	0,66

Por otra parte, también se comprobó el efecto que tiene la frecuencia de la estimulación sobre las características del potencial de acción. Para ello, se utilizaron los BCLs de 200, 400, 600 y 1000 ms. En la tabla 2 se pueden apreciar los resultados.

Tabla 2 Características del PA en diferentes BCL

BCL (ms)	V_{max} (mV/ms)	APD (ms)	VC (m/s)
200	79,68	130	0,66
400	82,07	154	0,66
600	86,48	161	0,66
1000	100,14	165	0,66

Discusión

Después de mostrar los resultados obtenidos de las simulaciones y al compararlos con los datos obtenidos por el modelo propuesto por Luo-Rudy [4] se encontró una similitud bastante alta, ya que los valores de las corrientes iónicas y su evolución temporal correspondían con bastante fidelidad con los datos presentados por estos autores. Por otra parte, el efecto observado de la variación de la \dot{V}_{max} y el APD cuando es modulada la frecuencia de estimulación, puede ser explicado por la dependencia de las compuertas de las corrientes iónicas al voltaje. Cuando se varía el BCL, el tiempo que transcurre entre cada estimulación es diferente, proporcionando cambios en la diferencia de potencial entre el medio extra e intracelular, de esta manera las compuertas de los canales iónicos cambian sus configuraciones de forma diferente, alterando los valores picos de las corrientes, y es éste efecto el que se refleja en las variaciones tanto de la \dot{V}_{max} como del APD cuando se modula el BCL.

Conclusiones

En el presente artículo se ha explicado en detalle la actividad eléctrica cardíaca, al igual que se describió en detalle la forma de modelar dicho fenómeno electrofisiológico a través de ecuaciones diferenciales no lineales. Dichas ecuaciones representan cada una de las corrientes iónicas que interactúan en la generación del potencial de acción. Por otra parte, se explicó el mecanismo utilizado para la propagación del potencial de acción a través de un tejido unidimensional y bidimensional. Para finalizar, se implementó el modelo de Luo y Rudy (fase II modificado) y se obtuvieron cada una de las corrientes iónicas mencionadas. Además, variando el BCL se consiguen medidas de \dot{V}_{max} , APD y VC, concluyendo que el BCL altera la \dot{V}_{max} y el APD, mientras que la velocidad de conducción es constante para los BCL estudiados.

Referencias

1. W. C. Cole, C. D. McPherson, D. Sontag. "ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage". *Circ. Res.* Vol 69. 1991. pp 571-581.
2. O. P. Hamill, A. Marty, E. Neher, B. Sakmann, F. J. Sigworth. "Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches." *Pflugers Arch.* Vol 391. 1981. pp. 85-100.
3. A. L. Hodgkin, A. F. Huxley. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". *J. Physiol.* Vol 117. 1952. pp. 500-544.
4. C. H. Luo, Y. Rudy. "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes". *Circ. Res.* Vol. 74. 1994. pp. 1071-1096.
5. L. Ebihara, E. A. Johnson. "Fast sodium current in cardiac muscle. A quantitative description". *Biophys J.* Vol 32. 1980. pp. 779-790.
6. H. Reuter, H. Scholz. "The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline". *J. Physiol.* Vol 264. 1977. pp. 49-62.
7. G. W. Beeler, H. Reuter. "Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres". *J. Physiol.* Vol. 268. 1977. pp. 177-210.
8. M. C. Sanguinetti, N. K. Jurkiewicz. "Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents". *J. Gen. Physiol.* Vol. 96. 1990. pp. 195-215.
9. D. T. Yue, E. Marban. "A novel cardiac potassium channel that is active and conductive at depolarized potentials." *Pflugers Arch.* Vol. 413. 1988. pp. 127-133.
10. T. Ehara, A. Noma, K. Ono. "Calcium-activated non-selective cation channel in ventricular cells isolated from adult guinea-pig hearts". *J. Physiol.* Vol. 403. 1988. pp. 117-133.
11. A. Noma. "ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle". *Nature.* Vol. 305. 1983. pp. 147-148.
12. J. R. Sommer, R. A. Waugh. "Ultrastructure of heart muscle". *Environ. Health Perspect.* Vol 26. 1978. pp. 159-167.
13. A. G. Kleber, Y. Rudy. "Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias". *Physiol.* Vol 84. 2004. pp. 431-488.
14. L. J. Leon, F. A. Roberge. "Directional characteristics of action potential propagation in cardiac muscle. A model study". *Circ. Res.* Vol. 69. 1991. pp. 378-395.
15. R. M. Shaw, Y. Rudy. "Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling". *Circ. Res.* Vol. 81. 1997. pp. 727-741.
16. C. H. Luo, Y. Rudy. "A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction". *Circ. Res.* Vol 68. 1991. pp. 1501-1526.
17. C. H. Luo, Y. Rudy. "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation". *Circ. Res.* Vol. 74. 1994. pp. 1097-1113.
18. J. Zeng, K. R. Laurita, D. S. Rosenbaum, Y. Rudy. "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.* Vol. 77. 1995. pp. 140-152.
19. J. M. Ferrero, J. Saiz, J. M. Ferrero, N. V. Thakor. "Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current". *Circ. Res.* Vol. 79. 1996. pp. 208-221.
20. C. S. Henriquez, R. Plonsey. "Simulation of propagation along a cylindrical bundle of cardiac tissue I: mathematical formulation". *IEEE Trans. Biomed Eng.* Vol. 37. 1987. pp. 850-860.