

Influencia de la Concentración Extracelular de Potasio y la Resistencia del Tejido Ventricular en la Conducción de Potenciales en el Sistema Purkinje-Ventrículo

E. Ramírez Islas^{1,2}, J. Sáiz Rodríguez², B. Trénor Gómis²

¹Laboratorio de Bioingeniería, Instituto Tecnológico de Cuautla, Cuautla Morelos, México, jebmor@gmail.com

²I3BH, Universitat Politècnica de València, València, España

Resumen

Las arritmias ventriculares inducidas por isquemia se generan en dos fases, 1A y 1B. Las arritmias de la fase 1B no han sido estudiadas ampliamente y el mecanismo responsable de su generación aún es incierto. En el presente trabajo se desarrolló un modelo 2D de un haz de fibras de Purkinje acoplado mediante dos uniones Purkinje-ventrículo a una zona ventricular isquémica 1B. Con el modelo desarrollado se estudió la influencia del incremento en la concentración extracelular de potasio y de la resistencia de la zona ventricular isquémica en las características eléctricas de las células del sistema Purkinje-ventrículo. Los resultados obtenidos sugieren que un incremento mayor a 14.2 mmol/L en la concentración extracelular de potasio y un incremento moderado en el desacoplamiento de las células ventriculares isquémicas incrementan la probabilidad de bloqueos unidireccionales y reentradas.

1. Introducción

Las arritmias ventriculares se producen en diferentes fases y por diferentes mecanismos. Un estudio experimental llevado a cabo con corazones caninos mostró que la primera fase de arritmias (1A) ocurría en el intervalo de 2 a 8 minutos del inicio de isquemia [1]. Por otra parte, Smith y colaboradores definieron una ventana de fibrilación ventricular observada en el periodo de 19 y 30 minutos tras el inicio de un episodio isquémico [2]. La ventana de fibrilación se presentaba en el periodo de 12 a 30 minutos tras el inicio de isquemia reportado en otros estudios experimentales para la fase 1B de arritmias [3,4]. Las arritmias ventriculares también se han observado en corazones caninos y porcinos en el intervalo de 15 a 45 minutos tras el inicio de un evento isquémico [1]. El mecanismo responsable de las arritmias ventriculares de la fase 1B inducida por isquemia no se ha precisado hasta el momento.

Uno de los fenómenos asociados a la incidencia de las arritmias de la fase 1B es el incremento en la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$). Bajo condiciones de isquemia, se desarrolla acidosis intracelular rápidamente, lo que provoca una salida acelerada de potasio de las células cardíacas. De acuerdo a estudios experimentales $[K^+]_o$ se incrementa durante episodios isquémicos de manera trifásica [5]. La última fase de este incremento se ha relacionado con la generación de arritmias de la fase 1B [1].

Por otra parte, estudios experimentales han mostrado una relación entre el desacoplamiento celular de la zona ventricular isquémica y el comienzo de las arritmias de la fase 1B [2]. Las arritmias ventriculares tienen una mayor incidencia cuando ocurre el segundo incremento en la resistencia de tejido ventricular provocado por isquemia [2,6]. El porcentaje máximo del incremento de la resistencia de tejido ventricular relacionado con las arritmias de la fase 1B se ha establecido entre un 50 y un 175 % a los 60 minutos de isquemia, obtenido con diferentes especies de animales de laboratorio [1,2].

La red de fibras de Purkinje tiene un papel fundamental en la correcta activación ventricular. Las fibras de Purkinje transmiten los impulsos eléctricos a los ventrículos en sitios específicos que reciben el nombre de uniones Purkinje-ventrículo (PVJs) [7]. En un evento isquémico, las uniones Purkinje-ventrículo alteran su comportamiento eléctrico, puesto que se ha observado un incremento en el retraso en la propagación de los impulsos de Purkinje a ventrículo [8]. Además, el número de uniones Purkinje-ventrículo involucradas en la propagación de los potenciales de acción tiende a reducirse bajo condiciones de isquemia, existiendo la probabilidad de bloqueos unidireccionales en la conducción (UDBs).

El objetivo del presente trabajo es estudiar mediante modelización matemática y simulación por ordenador la influencia del incremento de la concentración extracelular de potasio y de la resistencia del tejido ventricular que ocurren durante isquemia sobre las características eléctricas del sistema Purkinje-ventrículo.

2. Métodos

La interacción entre la red de fibras de Purkinje y tejido ventricular se modelizó mediante el modelo bidimensional mostrado en la Figura 1. El modelo 2D consistía de un haz de cinco fibras de Purkinje (5 X 452 nodos) conectado a endocardio mediante dos uniones Purkinje-ventrículo. La primera unión (PVJ1) se conectaba a una zona ventricular bajo condiciones de isquemia 1B. La segunda unión (PVJ2) se acoplaba a tejido ventricular bajo condiciones normales fisiológicas. El tejido ventricular estaba formada por tres zonas: zona central isquémica 1B (CIZ1B), zona de borde (BZ) y zona normal (NZ). Las dimensiones del tejido ventricular

fueron de 175 X 150 nodos. Cada nodo, de las células de Purkinje y ventrículo, tenía una forma cuadrada con dimensiones $dx = 100 \mu m$ y $dy = 100 \mu m$. El modelo se estimuló con un impulso aplicado en los sitios indicados con los números 1 y 2 en la figura 1, con una amplitud de 1.2 veces el umbral diastólico y una duración de 2 ms.

Las condiciones de isquemia 1B se modelizaron modificando diferentes parámetros del modelo para el potencial de acción de cobaya de Luo-Rudy fase II [9]. La modelización de isquemia 1B se basó en una versión modificada de la propuesta hecha por Pollard y colaboradores en 2002 [10] y ha sido utilizada en trabajos anteriores del grupo [11,12].

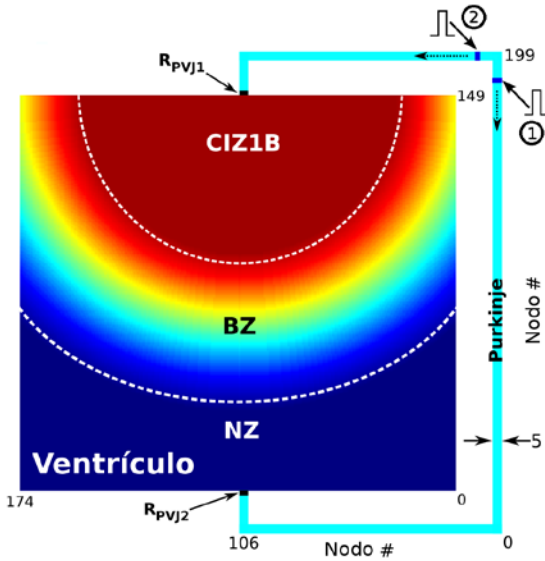


Figura 1. Modelo bidimensional de un haz de fibras de Purkinje acoplado mediante dos uniones Purkinje-ventrículo a una zona de tejido ventricular isquémica 1B.

En el presente trabajo, los parámetros de la modelización de isquemia 1B mantuvieron constantes, excepto la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) y la resistencia del tejido ventricular (R_{endo}) que fueron variadas en la zona central isquémica 1B y en la zona de borde. El rango de variación para $[K^+]_o$ fue de 5.4 a 14.5 mmol/L y para R_{endo} fue de 5 a $40 \Omega \cdot cm^2$.

3. Resultados

En una serie de simulaciones, en las zonas ventriculares isquémica y de borde del modelo 2D de la Figura 1, se varió la concentración extracelular de potasio en un rango de 5.4 a 14.5 mmol/L. Los parámetros restantes para la modelización de isquemia 1B se mantuvieron constantes. En la Figura 2 se muestran los fotogramas de potencial para dos simulaciones en diferentes instantes. En el panel A de la Figura 2, el modelo se estimuló en el sitio 1 indicado en la Figura 1 y $[K^+]_o$ se fijó en 11.5 mmol/L. El estímulo generó dos frentes de onda que se dirigieron hacia las uniones Purkinje-ventrículo (fotograma 1A, Figura 2). Uno de los frentes de onda cruzó PVJ1 y comenzó su propagación a través de la zona central isquémica 1B ventricular (fotograma 2A, Figura 2). El segundo frente de onda cruzó PVJ2 aproximándose al primer frente de onda (fotograma 3A, Figura 2).

Finalmente en el fotograma 4A de la Figura 2, los dos frentes de onda habían colisionado. Cuando $[K^+]_o$ se incrementó a 14.5 mmol/L, el impulso aplicado generó dos frentes de onda. Uno de los frentes se propagó hacia PVJ1, pero el valor fijado de $[K^+]_o$ en la zona central isquémica 1B provocó bloqueo en la conducción (fotograma 2B, Figura 2). El otro frente de onda cruzó PVJ2 y continuó propagándose por el tejido ventricular. Cuando este frente de onda alcanzó PVJ1, provocó una nueva despolarización de las células de las fibras de Purkinje cercanas a la unión PVJ1. Debido a que las células de Purkinje más alejadas de la unión PVJ1 estaban en periodo refractario, el frente de onda se extinguió. El valor fijado de $[K^+]_o$ provocó en esta simulación bloqueo unidireccional (UDB), es decir, bloqueo de Purkinje a ventrículo, pero conducción de ventrículo a Purkinje. Las simulaciones llevadas a cabo mostraron que a partir de 14.2 mmol/L, se obtuvo bloqueos unidireccionales (UDBs). Los resultados obtenidos sugieren que existe la probabilidad de reentradas en el sistema Purkinje-ventrículo cuando $[K^+]_o$ es mayor a 14.2 mmol/L en la zona CIZ1B.

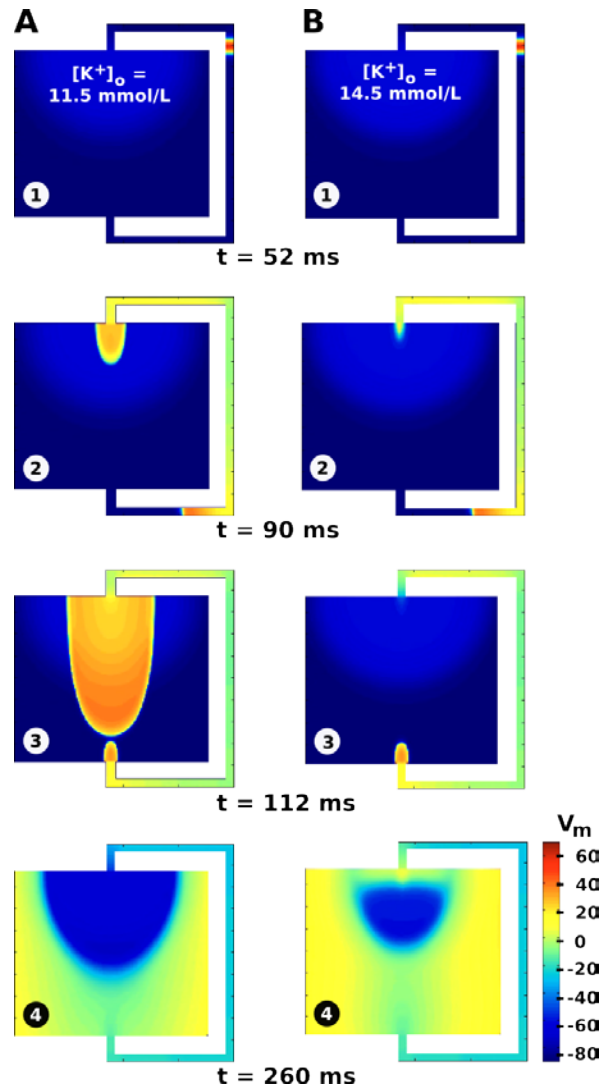


Figura 2. Fotogramas de potencial para cuatro instantes de simulación utilizando el modelo 2D Purkinje-ventrículo isquémico 1B. Se muestran dos casos donde se incrementó la concentración extracelular de potasio.

En otro conjunto de simulaciones, se fijó $[K^+]_o$ para valores donde se producía bloqueo unidireccional en la unión PVJ1, como se muestra en el panel A de la Figura 3. En ese conjunto de simulaciones la resistencia ventricular de la zona central isquémica 1B se estableció en $5 \Omega \cdot \text{cm}^2$, valor considerado para la resistencia de tejido ventricular sano. En los fotogramas de potencial se muestra que el estímulo aplicado en el sitio 2 de la Figura 1 genera dos frentes de onda. El primer frente de onda no pudo propagarse por ventrículo ya que las condiciones de isquemia 1B provocaron bloqueo en la conducción de Purkinje a ventrículo. Posteriormente, la resistencia del tejido ventricular se incrementó en un rango de 0 al 100 % (de 5 a $10 \Omega \cdot \text{cm}^2$). Con la nueva serie de simulaciones se estudió el efecto del incremento de la resistencia del tejido ventricular inducido por isquemia, y que se ha propuesto como uno de mecanismos responsables de la generación de arritmias ventriculares. Hasta un incremento del 60 % en la resistencia del tejido ventricular ($R_{\text{endo}} = 8 \Omega \cdot \text{cm}^2$) el bloqueo unidireccional se mantuvo. Para incrementos mayores al 80 % ($R_{\text{endo}} > 9 \Omega \cdot \text{cm}^2$) el bloqueo unidireccional dejó de producirse. En el panel B de la Figura 3 se muestran 4 fotogramas de potencial donde R_{endo} se incrementó un 100 %. Los dos frentes de onda generados por el estímulo aplicado, cruzaron las uniones PVJ1 y PVJ2, produciéndose colisión de potenciales como se muestra en el fotograma 4 del panel B de la Figura 3. Los resultados indican que un desacoplamiento intermedio en el tejido ventricular incrementa la probabilidad de bloqueos unidireccionales, los cuales pudieran ser la causa de reentradas en el sistema Purkinje-ventrículo. Además, si el desacoplamiento es mayor, ya no se generan bloqueos unidireccionales, lo que explicaría la naturaleza temporal de las arritmias de la fase 1B inducida por isquemia.

4. Discusión

Los resultados muestran que bajo las condiciones de isquemia 1B simuladas, es posible que se produzcan bloqueos unidireccionales de la conducción. Los bloqueos en la conducción se han producido en las células ventriculares cercanas a la unión PVJ1. Lo anterior concuerda con un estudio experimental que utilizó una preparación de fibras de Purkinje caninas acopladas mediante dos uniones Purkinje-músculo ventricular (PMJs) a músculo papilar. Con esta preparación Gilmour y colaboradores encontraron que una estimulación prematura en las fibras de Purkinje provocaba bloqueo en la conducción anterógrada en una unión PMJ y conducción retrógrada en la misma unión [13].

En el estudio llevado a cabo, un desacoplamiento moderado de las células del tejido ventricular provocó bloqueo en la conducción de potenciales de Purkinje a ventrículo isquémico 1B. Un desacoplamiento mayor permitió la conducción en la misma dirección (conducción P-V). Este resultado es apoyado por el estudio de Quan y Rudy que utilizaron el modelo de una fibra unidimensional ventricular con una configuración en anillo [14]. Quan y Rudy encontraron que el desacoplamiento de las células ventriculares puede provocar bloqueo en la conducción. El estudio anterior no

utilizó condiciones de isquemia, se enfocó al desacoplamiento celular de las células ventriculares. Además, Quan y Rudy determinaron que la probabilidad de bloqueo en la conducción era proporcional al grado de desacoplamiento ventricular. Los resultados obtenidos en el presente estudio son diferentes con respecto al grado de desacoplamiento, lo que remarcaría la importancia de las condiciones de isquemia 1B en la conducción de potenciales entre la red de Purkinje y tejido ventricular. Bajo estas condiciones isquémicas, el desacoplamiento ventricular moderado puede provocar bloqueo en la conducción, pero un desacoplamiento mayor permite conducción.

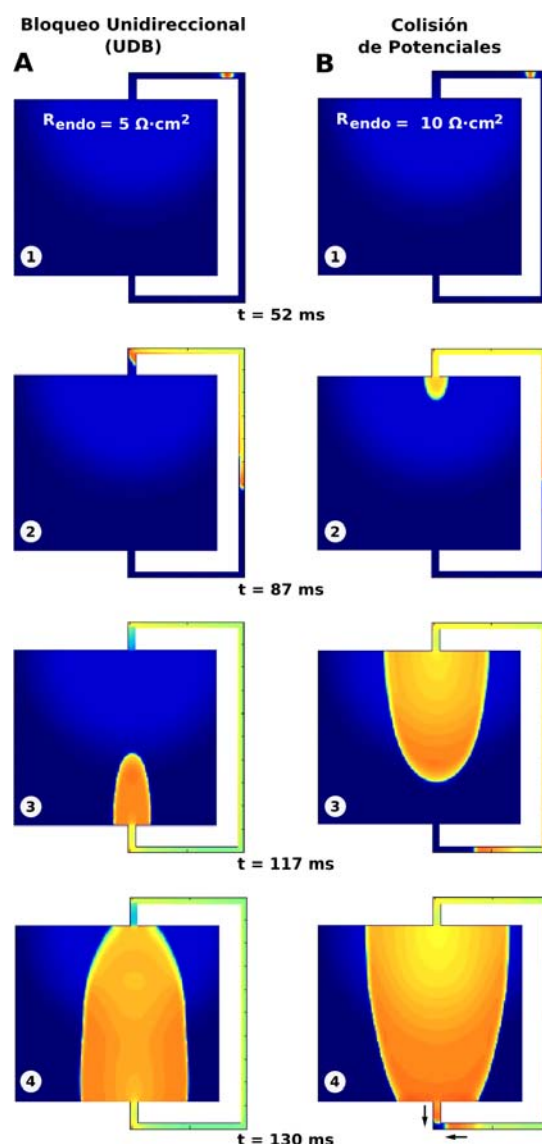


Figura 3. Fotogramas de potencial obtenidos con el modelo 2D Purkinje-ventrículo isquémico 1B. En el panel B se muestra el efecto del incremento de la resistencia del tejido ventricular en la conducción de potenciales.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo también mostraron que un desacoplamiento ventricular mayor al 80 % en la zona central isquémica 1B, provoca que en una unión Purkinje-ventrículo donde se tenía bloqueo en la conducción, se restablezca la conducción. Esto parece una situación paradójica que también ha sido planteada por Morley y colaboradores [15]. Estos investigadores

encontraron que la reducción en el acoplamiento celular podía provocar conducción en uniones Purkinje-ventrículo que normalmente permanecían inactivas. Este mecanismo es diferente al planteado en el presente estudio, la conducción o bloqueo en la unión Purkinje-ventrículo es provocado por las condiciones de isquemia 1B y por el desacoplamiento de las células ventriculares. Finalmente, podemos señalar que la importancia del desacoplamiento celular bajo condiciones de isquemia ha sido resaltada en diversos estudios [16,17].

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que una concentración mayor a 14.2 mmol/L y el desacoplamiento moderado del tejido ventricular isquémico 1B incrementan la probabilidad de bloqueos unidireccionales en la conducción en el sistema Purkinje-ventrículo. Los bloqueos unidireccionales tienen una naturaleza temporal y podrían ser la causa de actividad reentrante. Las reentradas estarían relacionadas con la generación de las arritmias ventriculares de la fase 1B inducida por isquemia.

Agradecimientos

Por último agradecer el soporte financiero recibido por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (TEC2008-02090), Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, Plan Avanza en el marco de la Acción Estratégica de Telecomunicaciones y Sociedad de la Información del Ministerio de Industria Turismo y Comercio de España (TSI-020100-2010-469), Programa de Apoyo a la Investigación y Desarrollo (PAID-06-09-2843 y PAID-06-11-2002) de la Universidad Politécnica de Valencia, Dirección General de Política Científica de la Generalitat Valenciana (GV/2010/078).

Referencias

- [1] de Groot JR, Coronel R. Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis. *Cardiovascular Research*, vol 62, 2004, pp 323-34.
- [2] Smith WT, Fleet WF, Johnson TA, Engle CL, Cascio WE. The Ib phase of ventricular arrhythmias in ischemic in situ porcine heart is related to changes in cell-to-cell electrical coupling. *Circulation*, vol 92, 1995, pp 3051-60.
- [3] Menken U, Wiegand V, Bucher P, Meesmann W. Prophylaxis of ventricular fibrillation after acute experimental coronary occlusion by chronic beta-adrenoceptor blockade with atenolol. *Cardiovascular Research*, vol 13, 1979, pp 588-94.
- [4] Kaplinsky E, Ogawa S, Balke CW, Dreifus LS. Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model. *Circulation*, vol 60, 1979, pp 397-403.
- [5] Hill JL, Gettes LS. Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K⁺ activity in swine. *Circulation*, vol 61, 1980, pp 768-78.
- [6] Cinca J, Warren M, Carreno A, Tresanchez M, Armadans L, Gomez P, Soler-Soler J. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning: correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. *Circulation*, vol 96, 1997, pp 3079-86.
- [7] Huelsing DJ, Spitzer KW, Cordeiro JM, Pollard AE. Conduction between isolated rabbit Purkinje and ventricular myocytes coupled by a variable resistance. *Am J Physiol*, vol 274, 1998, pp H1163-73.
- [8] Tan RC, Ramza BM, Joyner RW. Modulation of the Purkinje-Ventricular Muscle Junctional Conduction by Elevated Potassium and Hypoxia. *Circulation Research*, vol 79, 1989, pp 1100-05
- [9] Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential: I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, vol. 74, 1994, pp 1071-96.
- [10] Pollard A, Cascio W, Fast V, Knisley S. Modulation of triggered activity by uncoupling in the ischemic border. A model study with phase 1b like conditions. *Cardiovascular Research*, vol 56, 2002, pp 381-92.
- [11] Ramirez E, Saiz J, Trenor B, Ferrero J, Molto G, Hernandez V. Influence of 1B ischemic ventricular tissue on the automaticity of Purkinje fibers: a simulation study. *Computers in Cardiology*, vol 34, Durham USA, 2007, pp 617-620 (ISSN 0276-6547).
- [12] Ramirez E, Trenor B, Saiz J, Ferrero J, Molto G, Hernandez V. Safety in Purkinje to ventricular conduction and reentrant activity under simulated 1B ischemia. *Computers in Cardiology*, vol 34, Bologna Italy, 2008, pp 1013-16 (ISSN 0276-6547).
- [13] Gilmour JRF, Watanabe M. Dynamics of circus movement re-entry across canine Purkinje fibre-muscle junctions. *J Physiol*, vol 476, 1994, pp 473-85.
- [14] Quan W, Rudy Y. Unidirectional block and reentry of cardiac excitation: a model study. *Circulation Research*, vol 66, 1990, pp 367-82.
- [15] Morley GE, Danik SB, Bernstein S, Sun Y, Rosner G, Gutstein DE, Fishman GI. Reduced intercellular coupling leads to paradoxical propagation across the Purkinje-ventricular junction and aberrant myocardial activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol 102, 2005, pp 4126-9.
- [16] de Groot JR, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Remme CA, Coronel R. Late ventricular arrhythmias during acute regional ischemia in the isolated blood perfused pig heart. Role of electrical cellular coupling. *Cardiovascular Research*, vol 50, 2001, pp 362-72.
- [17] Dhein S. Cardiac ischemia and uncoupling: Gap junctions in ischemia and infarction. *Adv Cardiol. Basel, Karger*, vol 42, 2006, pp 198-212.