

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
Departamento de Ingeniería Electrónica
Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería



**Modelización Matemática y Simulación de los
Efectos de la Lidocaína sobre la Actividad
Eléctrica Cardíaca en Tejido Ventricular**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Dña. Karen Cardona Urrego

DIRIGIDA POR:

Dr. Francisco Javier Sáiz Rodríguez

Dr. José María Ferrero de Loma-Ororio

Valencia, 2008

A mis padres

Agradecimientos

Sin duda alguna desde que empecé a escribir esta tesis siempre quise que llegara este momento porque es el inicio de la culminación de una parte muy importante en mi vida, en donde he aprendido demasiado en todos los sentidos. Son tantas las personas que me han aportado algo que espero no olvidar a ninguna y a las que quiero agradecer por estar ahí.

Primero quería agradecer a Javier y a Chema, por introducirme en el mundo de la investigación. A Javier gracias por guiarme en este largo camino, por tenerme paciencia, por aconsejarme, por darme ánimo y siempre comprobarlo todo. A Chema, por aportar sus ideas espontáneas, por plantear sus inquietudes y por ser guía a la hora de buscar soluciones a los problemas. A los dos muchas gracias por ser no sólo tutores sino amigos.

También quiero aprovechar este momento para agradecer a mis padres, quienes han hecho todo por mí, desde darme la oportunidad de venir y conocer un mundo nuevo, hasta ser ese apoyo incondicional, esa voz de aliento cuando los ánimos estaban demasiado bajos y por estar conmigo, sin ellos estoy segura este trabajo no sería realidad. También a mi familia que desde lejos me han brindado su cariño. A mi prima Paola, que desde que llegó ha sido esa voz de aliento tangible que me ha apoyado en todas las decisiones que he tomado.

A la gente del departamento, a Cata por ser mi amiga, mi compañera y confidente, a Lucia, Carmen, Aurora, Fran, Gabi, Helbert, Eugeni, Jaime, Carlos, Oscar, Yi Yao, Fede, Juan Manuel y Yeison, todos siempre han hecho del café un rato agradable y divertido. A Javi que tuvo mucha paciencia con mis preguntas y ahora me enseña nuevos caminos de felicidad. No podía olvidar a Bea y Marta por su colaboración y ayuda.

Otra persona muy importante a la que quiero agradecer es a Gustavo, sin él creo que no hubiera comenzado ni terminado este proyecto, siempre estuvo y esta ahí durante todos los momentos de esta tesis.

En la parte técnica quisiera agradecer a Miguel Martínez quien me ayudó con los algoritmos genéticos, a Germán Moltó y su software CAMAEC.

Y no podía dejar atrás a mis amigos de Colombia, que aunque nos separa una gran distancia siempre han confiado en mí, a la Petu, Elkin, Anamaria y Taty. Y, al Monito que siempre me ha brindado su sonrisa y amistad.

Por último agradecer al Ministerio de Ciencia y Tecnología por la beca que durante 4 años sustento económicamente el desarrollo de esta tesis, al igual a los proyectos en los que he participado (TEC2005-04199, TIN2004-03602, TIC2001-2686).

Resumen

Hoy resulta más complejo que nunca abordar el estudio de los fármacos antiarrítmicos, en virtud de los vuelcos experimentados por la aparición de diferentes trabajos donde se ha comprobado la acción proarrítmica de este tipo de fármacos. Estos resultados han obligado a un replanteamiento en la terapia antiarrítmica actual. Por tal motivo, como objetivo principal de esta tesis se planteó la realización de un modelo matemático capaz de simular la acción de la lidocaína, para determinar las razones de la acción antiarrítmica o pro-arrítmica de este fármaco cuando es administrado bajo condiciones patológicas como la isquemia. En este trabajo se planteó y validó el modelo del efecto de la lidocaína, donde como aportación original se logró modelizar el efecto de la dependencia del pH a través de la utilización de los algoritmos genéticos para el ajuste de las constantes de asociación y disociación de las ecuaciones diferenciales. De esta forma, este modelo nos proporciona una herramienta útil a la hora de estudiar el efecto del fármaco en diferentes patologías.

En nuestros resultados se observó como la lidocaína redujo parámetros como la corriente de sodio, la derivada máxima del potencial de acción y la velocidad de conducción. Estos efectos se incrementaron cuando la frecuencia de estimulación aumentó y el valor de pH disminuyó. Adicionalmente, se mostró como el período refractario se incrementó significativamente sólo para altas frecuencias de estimulación y concentración del fármaco. Al estudiar el efecto del fármaco bajo condiciones de isquemia aguda, se observó como la vulnerabilidad a reentradas se incrementó a medida que aumentaba la concentración del fármaco, proporcionando un efecto pro-arrítmico de la lidocaína bajo estas condiciones. Este efecto se atribuyó a la reducción de la velocidad de conducción en las diferentes zonas del tejido isquémico ocasionado por la lidocaína. Adicionalmente, se estudió la acción de la lidocaína en combinación con fármacos antiarrítmicos clase III. En la actualidad, esta técnica se emplea para el tratamiento de arritmias. Nuestros resultados sugirieron que bajo condiciones de isquemia regional aguda la acción combinada del bloqueo de la corriente diferida de potasio y la lidocaína disminuye la vulnerabilidad a reentradas. No obstante, nuestros resultados demostraron como la lidocaína presenta una acción pro-arrítmica .

En conclusión, la lidocaína tiene un efecto pro-arrítmico ya que facilita la aparición de reentradas estables, bajo condiciones de isquemia aguda. Si bien, la lidocaína tiende a convertir situaciones de bloqueo unidireccional en bloqueo bidireccional, dificultando la rotura de los circuitos reentrantes y la aparición de múltiples frentes de activación. Este comportamiento le confiere un carácter antiarrítmico.

Palabras claves: modelos matemáticos, simulación computacional, fármacos antiarrítmicos, lidocaína, isquemia aguda, velocidad de conducción, período refractario, dispersión de la CV, vulnerabilidad, ventana vulnerable.

Abstract

Addressing the study of antiarrhythmic drug is today more complex than ever, due to the changes drastically experienced by the appearance of different studies where the proarrhythmic action of these types of drugs has been verified. These results force to redefine the antiarrhythmic therapy. For this reason, the aim of this PhD thesis is to develop a mathematical model of the sodium channel blockade by lidocaine and to determine the proarrhythmic effect of this drug under pathological conditions as ischemia.

In this work, we have developed a model of the effect of lidocaine. We model the use and pH dependent through the use of the genetic algorithms to adjust the association and dissociation rate constants of the differential equations. Thus, this model provides a useful tool to study the effect of the drug in different pathologies.

We observed that lidocaine reduced the fast sodium current, the maximum upstroke velocity and the conduction velocity. These effects were increased when the frequency of stimulation and the pH diminished. We have shown that the refractory period increased raised only at high frequencies and high concentration of drug. Additionally, we found that under ischemic conditions and in the presence of lidocaine, the vulnerability to re-entry increased, tending to widen the vulnerable window as the drug concentration increased. Thus, this drug presents a proarrhythmic effect under these conditions. This effect is produced by the reduction on conduction velocity in the different zones of ischemic tissue. Also, we studied the action of lidocaine when it was combined with class III antiarrhythmic drugs. Our results suggest that under acute ischemic conditions, the combined action of the blockade of the rapid delayed rectifier potassium current and lidocaine diminishes the vulnerability to re-entry, ratifying in this way the proarrhythmic effect produced by lidocaine.

In conclusion, the lidocaine under simulated acute ischemic conditions shows a proarrhythmic effect, due to its reduction on the conduction velocity, which is much higher than the effect on the effective refractory period.

In conclusion, lidocaine under conditions of acute ischemia has a proarrhythmic effect due to enhance the start of re-entries. Although, lidocaine tends to turn situations from unidirectional blockage to bidirectional blockage, making difficult to break the reentry. This behaviour confers an antiarrhythmic effect.

Keywords: mathematical models, computational simulation, antiarrhythmic drugs, lidocaine, acute ischemia, conduction velocity, effective refractory period, dispersion on conduction velocity, vulnerability, vulnerable window.

Resum

Hui resulta més complex que mai abordar el tema dels fàrmacs antiarítmics per l'aparició de diferents estudis on s'ha comprovat l'acció proarítmica d'este tipus de fàrmacs. Estos resultats van obligar a un replantejament en la terapèutica antiarítmica.

Per tal motiu, com a objectiu principal d'esta tesi es va plantejar la realització d'un model matemàtic capaç de simular l'acció de la lidocaína, per a determinar les raons de l'acció proarítmica d'este fàrmac quan és administrat davall condicions patològiques com la isquèmia.

En este treball es va plantejar i va validar el model de l'efecte de la lidocaína, on com a aportació original es va aconseguir modelitzar l'efecte de la dependència del pH a través de la utilització dels algorismes genètics per a l'ajust de les constants d'associació i dissociació de les equacions diferencials. D'esta forma, este model ens proporciona una ferramenta útil a l'hora d'estudiar l'efecte del fàrmac en diferents patologies.

Com resultats es va observar que la lidocaína va reduir paràmetres com el corrent de sodi, la derivada màxima del potencial d'acció, la a velocida de conducció. Estos efectes van ser augmentats quan la freqüència d'estimulació i el valor de pH van ser disminuïts. Addicionalment, es va mostrar com el període refractari es va incrementar significativament només per a altes freqüències d'estimulació i concentració del fàrmac. A l'estudiar l'efecte del fàrmac baix condicions d'isquèmia aguda, es va observar com la vulnerabilitat a reentrades es va incrementar a mesura que s'augmentava la concentració del fàrmac, proporcionant un efecte proarítmic de la lidocaína baix estes condicions. Este efecte és atribuït a la reducció de la a velocida de conducció en les diferents zones del teixit isquèmic ocasionat per la lidocaína. Així mateix es va estudiar l'acció de la lidocaína en combinació amb fàrmacs antiarítmics classe III, ja que clínicament se esta emprant esta tècnica per al tractament d'arítmies. Els nostres resultats suggeriren que baix condicions d'isquèmia regional aguda l'acció combinada del bloqueig de la I_{Kr} i la lidocaína disminuïx la vulnerabilitat a reentrades. No obstant això, els nostres resultats van demostrar com la lidocaína presenta una acció proarítmica baix condicions d'isquèmia aguda.

En conclusió, la lidocaína té un efecte proarítmic ja que facilita l'aparició de reentrades estables, baix condicions d'isquèmia aguda. Si bé, la lidocaína tendix a convertir situacions de bloqueig unidireccional en bloqueig bidireccional, dificultant la ruptura dels circuits reentrants i l'aparició de múltiples fronts d'activació. Este comportament li conferix un caràcter antiarítmic.

Paraules claus: models matemàtics, simulació computacional, fàrmacs antiarítmics, lidocaína, isquèmia aguda, velocitat de conducció, període refractari, dispersió de la a velocida de conducció, vulnerabilitat, finestra vulnerable.

Listado de abreviaturas y símbolos

Abreviaturas utilizadas en el texto:

τ	Constante de tiempo
λ	Longitud de onda de excitación
b_C	Bloqueo del canal por fármaco cargado
b_N	Bloqueo del canal por fármaco neutro
[D _C]	Concentración de fármaco cargado
[D _N]	Concentración de fármaco neutro
ADP	Adenosín Difosfato
AL	Anestésicos locales
AG	Algoritmo genético
APD	<i>Action potential duration</i> - Duración del potencial de acción
ATP	Adenosín Trifosfato
AV	Auriculoventricular
BCL	<i>Basic cycle length</i> – Ciclo básico de estimulación
BDB	<i>Bidirectional block</i> – Bloqueo bidireccional
Ca ²⁺	Ión calcio
CAST	<i>Cardiac arrhythmia supresion trial</i>
CI	<i>Coupling Interval</i> – Intervalo de acoplamiento
CV	<i>Conduction velocity</i> - Velocidad de Conducción
DAD	<i>Delayed afterdepolarizations</i> – Post-despolarizaciones tardías
DI	<i>Diastolic interval</i> – Intervalo diastólico

EAD	<i>Early afterdepolarizations</i> – Post-despolarizaciones tempranas
ECG	Electrocardiograma
ERC	<i>Electric restitution curve</i> - Curva de restitución eléctrica
ERP	<i>Effective refractory period</i> - Período refractario efectivo
FA	Fármacos antiarrítmicos
GRT	<i>Guarded Receptor Theory</i>
h	Compuerta rápida de inactivación del canal de sodio
H ⁺	Ión hidrógeno
j	Compuerta lenta de inactivación del canal de sodio
k _X	Constante de asociación para el estado X
k _p	Constante de asociación para los iones de hidrógeno
K ⁺	Ión potasio
l _X	Constante de disociación para el estado X
l _p	Constante de disociación para los iones de hidrógeno
LI	Límite inferior
LS	Límite superior
LR	Luo-Rudy
m	Compuerta de activación del canal de sodio
MRT	<i>Modulated Receptor Theory</i>
Na ⁺	Ión sodio
NP	No propagación
PA	Potencial de acción

PRA	Período refractario absoluto
PRR	Período refractario relativo
SA	Sinoauricular
S1	Tren de estimulación básica
S2	Estímulo prematuro
TsP	<i>Torsade de Pointes</i>
UDB	<i>Unidireccional block</i> – Bloqueo unidireccional
\dot{V}_{\max}	Derivada máxima del potencial de acción
VF	Fibrilación ventricular
VT	Taquicardia ventricular
VV	Ventana Vulnerable
ZB	Zona de borde
ZI	Zona isquémica
ZN	Zona normal

Símbolos utilizados en las ecuaciones y en el texto:

$[S]_i$	Concentración intracelular del ión S
$[S]_o$	Concentración extracelular del ión S
C_m	Capacidad de membrana
E_S	Potencial de equilibrio del ión S
F	Constante de Faraday
f_{ATP}	Fracción de canales K-ATP activados

g_s	Conductancia por unidad de superficie del canal iónico s
$g_{s,max}$	Máxima conductancia por unidad de superficie del canal iónico s
\bar{g}_s	Conductancia máxima del ión s
I_c	Intensidad que atraviesa la capacidad de membrana
I_{Ca}	Componente de la corriente de calcio a través de los canales tipo L
$I_{Ca(L)}$	Corriente de calcio a través de los canales tipo L
$I_{Ca(T)}$	Corriente de Calcio a través de los canales tipo T
$I_{Ca,b}$	Corriente de fondo de calcio
$I_{Ca,K}$	Componente de la corriente de calcio a través de los canales tipo L por iones de potasio
$I_{Ca,Na}$	Componente de la corriente de calcio a través de los canales tipo L por iones de sodio
I_{est}	Corriente de estimulación externa
I_{ion}	Corrientes iónicas
I_K	Corriente diferida de potasio
$I_{K(ATP)}$	Corriente de potasio dependiente de ATP
$I_{K(Na)}$	Corriente de potasio dependiente de sodio
I_{K1}	Corriente rectificadora inversa de potasio
I_{Kp}	Corriente de meseta de potasio
I_{Kr}	Componente rápida de la corriente diferida de potasio
I_{Ks}	Componente lenta de la corriente diferida de potasio
I_{Na}	Corriente rápida de sodio
$I_{Na,b}$	Corriente de fondo de sodio

$I_{Na,Ca}$	Corriente asociada al intercambiador iónico sodio-calcio
I_{NaK}	Corriente asociada a la bomba sodio-potasio
I_{ns}	Corriente no específica
$I_{ns(Ca)}$	Corriente no específica activada por calcio
I_{out}	Corriente saliente de la célula
$I_{p(Ca)}$	Corriente asociada a la bomba de calcio
I_{rel}	Corriente de liberación de calcio del JSR
I_{to}	Corriente transitoria de salida
I_{up}	Corriente de calcio de entrada al retículo sarcoplásmico
R	Constante de Boltzman
S	Superficie de membrana
t	Tiempo
T	Temperatura
V_m	Potencial de membrana
Z_s	Valencia del ión s

Tabla de contenido

Capítulo I. Introducción.....	3
1 Anatomía Cardíaca	3
2 Potencial de Acción Miocárdico	4
2.1 Descripción	4
2.2 Propagación del potencial de acción	8
2.3 Modelización del potencial de acción	10
3 El Canal de Sodio	13
3.1 Estados del canal de sodio.....	16
4 Fármacos Antiarrítmicos.....	18
4.1 Descripción	18
4.2 Clasificación	19
4.3 Modelización de fármacos antiarrítmicos	22
4.3.1 Guarded Receptor Theory (GRT).....	23
5 Lidocaína.....	26
5.1 Características	26
5.2 Bases farmacocinéticas	29
5.3 Efecto del pH	30
5.4 Efectos sobre el potencial de acción	34
5.4.1 Corriente de sodio.....	34
5.4.2 Derivada máxima del potencial de acción	36
5.4.3 Duración del potencial de acción.....	38
5.4.4 Velocidad de conducción.....	39
5.4.5 Período refractario efectivo	39
5.5 Uso clínico de la lidocaína	40
5.6 Acción combinada con otros fármacos	42
6 La Isquemia Miocárdica	44
6.1 Efectos de la isquemia.....	44
6.1.1 Efectos electrofisiológicos de la isquemia	45
6.1.2 La aparición de la zona de borde	47
6.1.3 Efectos de la isquemia sobre el potencial de acción celular ...	49
6.1.4 Cambios inducidos por isquemia en la propagación.....	50
6.2 Reentradas.....	50
6.2.1 Efecto de la baja velocidad de conducción	53
6.2.2 Tipos de reentradas	54
6.3 Vulnerabilidad.....	56
Capítulo II. Justificación y Objetivos	61
Capítulo III. Métodos	65

7	Modelo de Potencial de Acción.....	65
7.1	Modelo de Luo-Rudy	65
8	Modelo Matemático de Propagación 1D	71
8.1	Ecuación de propagación	71
8.2	Solución aproximada. Método de diferencias finitas	72
9	Modelo Matemático de Propagación 2D	78
10	Modelización Matemática de la Lidocaína.....	81
10.1	Estimación de parámetros	81
10.1.1	Regresión lineal y exponencial	81
10.1.2	Algoritmos genéticos	83
11	Simulación del Tejido Isquémico	84
11.1	Tejido unidimensional	85
11.2	Tejido bidimensional	87
11.3	Incidencia de la lidocaína en tejido isquémico	88
12	Implementación Informática.....	89
13	Condiciones Iniciales.....	90
13.1	Condiciones de contorno.....	91
14	Protocolo de Estimulación	92
Capítulo IV. Modelo de la acción de la lidocaína		97
15	Modelo de la Acción de la Lidocaína	97
15.1	Cinética de asociación y disociación	101
15.2	Estimación de parámetros	110
15.3	Validación del modelo	119
15.3.1	Comparación con datos experimentales en pH 7.4	120
15.3.2	Comparación con datos experimentales con diferentes pH ..	123
Capítulo V. Resultados		127
16	Efecto de la Lidocaína sobre las Características del Potencial de Acción	128
16.1	Efecto sobre la corriente de sodio y la derivada máxima del potencial de acción	128
16.2	Efecto sobre la duración del potencial de acción	136
16.3	Efecto sobre el período refractario efectivo	137
16.4	Efecto sobre la velocidad de conducción	139
16.5	Efecto sobre la acción de un estímulo prematuro	141
17	Efecto de la Lidocaína sobre las Características del Potencial de Acción en Condiciones de Isquemia Aguda.....	148
17.1	Efecto sobre la corriente de sodio	149
17.2	Efecto sobre la derivada máxima del potencial de acción.....	152

17.3	Efecto sobre la velocidad de conducción.....	155
17.4	Ventana de bloqueo	158
18	Efecto de la Lidocaína sobre Arritmias Reentrantes	167
18.1	Ventana vulnerable	168
19	Efecto de la Lidocaína y el Bloqueo de I_{Kr} sobre la Ventana Vulnerable	181
19.1	Ventana vulnerable	181
	<i>Capítulo VI. Discusión</i>	<i>195</i>
20	Modelo Matemático de la Lidocaína	195
20.1	Metodología (Hipótesis).....	196
20.2	Modelos de la acción de la lidocaína	198
20.3	Efecto del bloqueo de la lidocaína	199
20.3.1	Corriente de sodio.....	199
20.3.2	Derivada máxima del potencial de acción	200
20.3.3	Duración del potencial de acción.....	203
20.3.4	Período refractario efectivo	204
20.3.5	Velocidad de conducción.....	205
20.3.6	Restitución eléctrica.....	205
21	Efecto de la Lidocaína sobre las Condiciones de Isquemia Aguda y Sobre la Ventana Vulnerable	206
21.1	Efecto de la lidocaína sobre las características del potencial de acción	207
21.2	Vulnerabilidad	208
22	Efecto de la Lidocaína y el Bloqueo de I_{Kr} sobre las Condiciones de Isquemia Aguda y la Ventana Vulnerable.....	212
23	Limitaciones del Modelo y Estudio.....	215
	<i>Capítulo VII. Conclusiones</i>	<i>226</i>
24	Líneas Futuras	229
	<i>Anexo I. Modelo modificado de Luo Rudy para el potencial de acción ventricular en miocitos de cobaya.....</i>	<i>225</i>
	<i>Bibliografía</i>	<i>243</i>
	<i>Publicaciones</i>	<i>265</i>

CAPÍTULO

I

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1 Anatomía Cardíaca

El corazón es el órgano principal del aparato circulatorio, encargado de propulsar la sangre en el interior del organismo. Está compuesto esencialmente por tejido muscular (miocardio) y, en menor proporción, por tejido conectivo y fibroso (tejido de sostén, válvulas y tejido especializado de conducción). Está subdividido en cuatro cavidades, dos derechas y dos izquierdas, separadas por un tabique medial; las dos cavidades superiores son llamadas aurículas; las dos cavidades inferiores se denominan ventrículos. Cada aurícula comunica con el ventrículo mediante una válvula. Las cavidades izquierdas no comunican con las derechas en el corazón (Ver Figura 1.1).

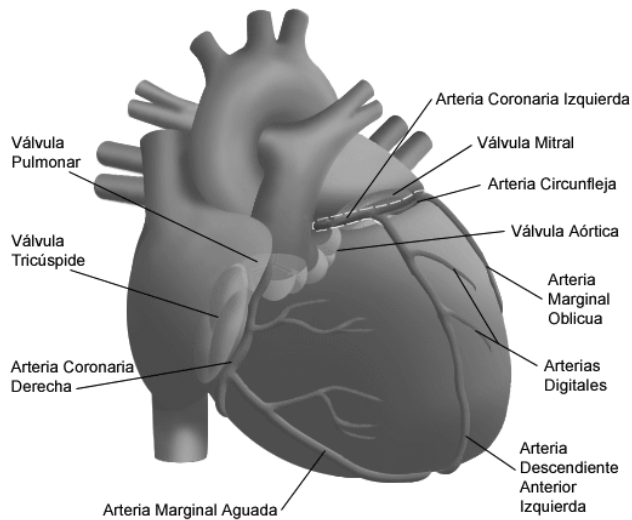


Figura 1.1 Músculo cardíaco.

El tejido especializado de conducción es el responsable del origen y conducción de los estímulos eléctricos que provocan las contracciones cardíacas. Este tejido especial no tiene función contráctil, pero por su metabolismo es capaz de producir automáticamente y de transmitir los estímulos eléctricos que van a excitar la contracción del miocardio. Los estímulos se originan

normalmente en el nodo sino-auricular; de éste se difunden al miocardio auricular hasta alcanzar el nodo aurículo-ventricular y después a través del haz de His y de las fibras de Purkinje, llegan a los dos ventrículos. La transmisión de estos estímulos eléctricos produce potenciales de acción que se registran en la superficie de la piel, mediante el electrocardiograma. Cada latido del corazón desencadena una secuencia de eventos llamados ciclos cardíacos, que consiste principalmente en tres etapas: sístole auricular, sístole ventricular y diástole. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 75 veces por minuto, es decir el ciclo cardíaco dura unos 0,8 segundos. La estimulación del corazón está coordinada por el sistema nervioso autónomo, tanto por el sistema nervioso simpático (aumentando el ritmo y fuerza de contracción) como por el parasimpático (reduce el ritmo y fuerza de contracción).

2 Potencial de Acción Miocárdico

2.1 Descripción

Para efectuar sus diversas funciones, algunos sistemas del cuerpo humano generan sus propias señales, que a su vez tienen información útil sobre las funciones asociadas. Estas señales son los potenciales bioeléctricos que son producidos como resultado de la actividad electroquímica de ciertas clases de células, conocidas como células excitables, que son componentes del tejido nervioso, muscular o glandular.

La actividad eléctrica del corazón es consecuencia del potencial eléctrico que generan las células miocárdicas como resultado de las diferencias en la composición iónica entre los medios intra y extracelular, así como de la naturaleza semipermeable de la membrana celular. Los iones que originan la actividad eléctrica son sodio, potasio, calcio, cloruro así como los aniones no difusibles intracelulares. Los iones difusibles más importantes son sodio (Na^+), calcio (Ca^{2+}) y potasio (K^+).

Los distintos iones intentan un equilibrio entre el interior y el exterior de la célula, de acuerdo con la concentración y la carga eléctrica. El equilibrio se alcanza con una diferencia de potencial a través de la membrana, negativo en el interior respecto al exterior.

En este estado de reposo se dice que la célula está polarizada y la diferencia de concentraciones iónicas dan como resultado un potencial eléctrico negativo (-80 mV a -90 mV), que se denomina potencial de reposo. Cuando se excita la membrana celular de forma espontánea o a consecuencia de un estímulo eléctrico externo, la superficie interna pasa a tener un potencial positivo. En este

estado se dice que la célula está despolarizada y presenta un potencial cercano a +20 mV. Después de la despolarización celular, comienza el proceso (repolarización) en el que el potencial vuelve al potencial de reposo inicial. Esta variación transitoria del potencial celular se denomina potencial de acción (PA).

En la Figura 2.1 se muestra la forma de onda de un potencial de acción de una célula del músculo ventricular. El tiempo entre el inicio de la activación y el retorno al estado de reposo se denomina duración del potencial de acción intracelular (APD). El potencial umbral se define como un nivel de potencial crítico (-60 mV), que una vez superado desencadena un potencial de acción. A su vez, el período refractario se conoce como el intervalo de tiempo desde que un tejido se despolariza hasta que recupera su excitabilidad, este se divide en: (a) un período refractario absoluto (PRA), durante el cual ningún estímulo, sin importar su intensidad, induce una respuesta y (b) un período refractario relativo (PRR) en el que sólo un estímulo intenso es capaz de producir una respuesta. Después sigue el período de excitabilidad supernormal (SN), durante el cual un estímulo relativamente débil puede producir una respuesta.

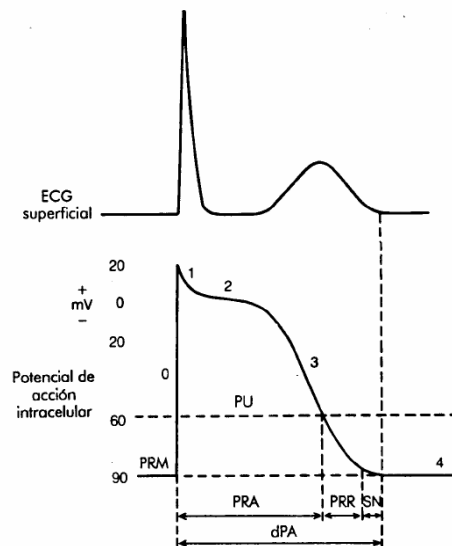


Figura 2.1 Potencial de acción del músculo ventricular.

El potencial de acción 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 2.1. La fase 0 representa la despolarización, las fases 1, 2 y 3 la repolarización y la fase 4 la diástole eléctrica. En las tres fases de repolarización se presenta una etapa inicial de repolarización rápida que lleva al potencial intracelular hasta casi al nivel cero, una segunda etapa de repolarización lenta

llamada meseta, y una etapa final de repolarización rápida, el descenso. El análisis de estos fenómenos ha sido posible gracias a experimentos de *voltage clamp* (fijación de potencial) [Cole 1968] y *patch clamp* [Hamill et al. 1981].

La fase de reposo ocurre cuando el potencial de membrana de la célula está estable (en las células musculares), siendo similar al potencial de equilibrio de los iones de potasio, dado que durante esta fase la permeabilidad al ión potasio es muy superior a las permeabilidades de los demás iones. La corriente rectificadora inversa de potasio (I_{K1}), permanece activa durante este período, al poseer una elevada conductancia a potenciales negativos. Su característica de rectificación inversa [Sakmann y Trube 1984a, b] hace que se desactive durante la fase de meseta y se reactive progresivamente durante la repolarización de la célula.

Con la despolarización de la membrana, se inicia la fase 0 del potencial de acción. La duración aproximada de esta fase es de 1 ms y las principales corrientes iónicas que la determinan son la corriente de entrada rápida de sodio (I_{Na}) [Ebihara y Jonhson 1980] y la corriente diferida de entrada de calcio (I_{Ca}) [Reuter y Scholz 1977; Beeler y Reuter 1977]. La I_{Na} tiene un elevado valor de pico y provoca una fuerte pendiente de subida del potencial de acción. Esta corriente permanece inactiva en las demás fases del potencial de acción. Paralelamente, y posterior a la activación de la I_{Na} , se activa una corriente secundaria de entrada, la I_{Ca} . Ésta colabora en la despolarización de la membrana y se mantiene activa durante toda la fase de la meseta. Los iones Ca^{2+} entran por el canal de calcio tipo L principalmente.

A continuación en la fase 1, se produce una pequeña repolarización, activándose en algunas especies la corriente transitoria de salida (I_{to}), más importante en el epicardio que en el endocardio [Antzelevitch et al. 1991].

Posteriormente en la fase 2, tiene lugar la meseta del potencial de acción. En esta fase el potencial se mantiene casi constante alrededor de los 0 mV, 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 (I_{Ca}), y por otro lado, los iones de potasio salen gracias a la corriente diferida de potasio (I_K) (compuesta por dos componentes, una rápida (I_{Kr}) y una lenta (I_{Ks})) [Shibatski 1987; Mansura et al. 1987; Sanguinetti y Jurkiewicz 1990], la de meseta de potasio (I_{Kp}) [Yue y Marban 1988] y la corriente no específica (I_{ns}) [Ehara et al. 1988]. De este modo se consigue un equilibrio entre los iones Ca^{2+} que entran y los iones K^+ que salen para compensar la entrada de carga positiva.

Por último, la repolarización de la membrana determina la fase 3, los canales de Ca^{2+} abiertos se inactivan haciendo que el potencial de acción disminuya gradualmente produciéndose la repolarización del potencial de la célula, en la que la corriente I_K alcanza 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 (I_{K1}).

La bomba Na^+-K^+ (I_{NaK}) y el intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ (I_{NaCa}) son los principales mecanismos usados por la célula para mantener estables las concentraciones de los principales iones.

En condiciones fisiopatológicas, también es muy importante la corriente de potasio dependiente de ATP (Adenosin trifosfato) ($I_{\text{K(ATP)}}$) [Noma 1983].

En la Figura 2.2 se muestra la evolución temporal de las principales corrientes iónicas que intervienen en la generación del potencial de acción cardiaco, obtenido a través del modelo propuesto por Luo-Rudy 1994.

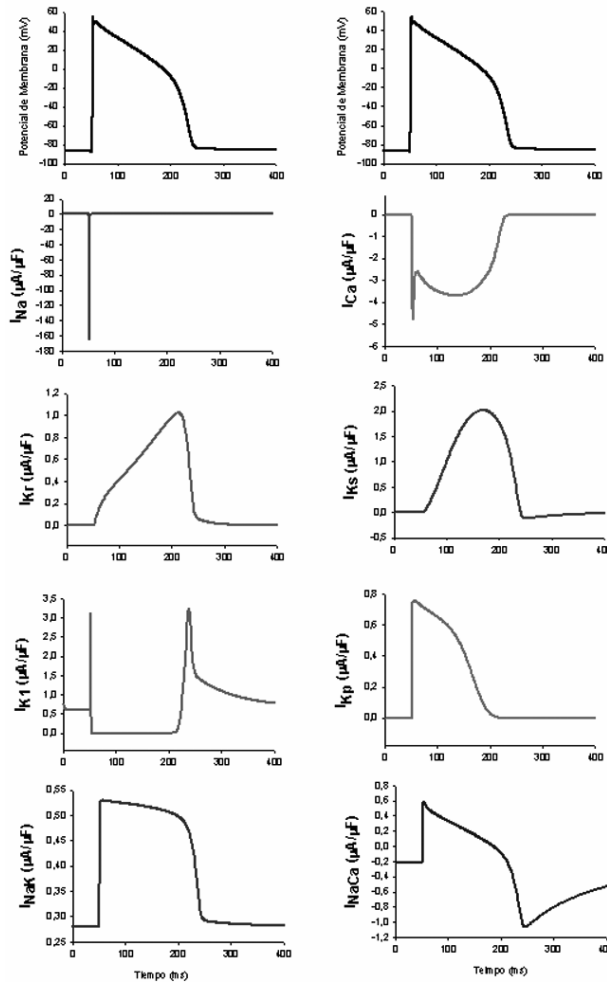


Figura 2.2 Evolución temporal de las corrientes iónicas durante un potencial de acción.

2.2 Propagación del potencial de acción

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 [Sommer y Johnson 1979]. Estas fibras no están aisladas unas de otras sino que se interconectan en serie y en paralelo de forma longitudinal y transversal.

Así, 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 [Sommer y Johnson 1979] y tienen una resistividad muy baja (400 veces menor que la membrana celular) [Guyton 1989], por lo que permiten la conducción iónica entre las células y la propagación del potencial de acción. 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* (Figura 2.3).

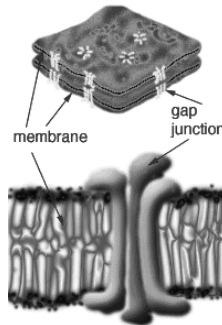


Figura 2.3 Esquema de *gap junction*.

La velocidad de conducción (CV) depende enormemente de la dirección en la que el potencial de acción 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. La resistencia intercelular es menor en el eje longitudinal, resultando en una mayor CV [Kléber et al. 2004]. Aunque en el eje transversal la velocidad de conducción es menor, muchos estudios sugieren que en esta dirección la propagación del potencial de acción es más segura [Leon et al. 1991; Shaw et al. 1997]. La velocidad a la cual se propaga el potencial de acción no es constante, sino que depende de las propiedades del medio.

La duración del potencial de acción y de la fase de repolarización, así como la velocidad de conducción dependen de la frecuencia de estimulación. A este

fenómeno se le denomina restitución de las características eléctricas de las células. Para estudiar ese fenómeno se utiliza la curva de restitución eléctrica (ERC), siendo esta curva de gran importancia en el campo de arritmogénesis. La curva de restitución eléctrica se define como la variación de la duración del potencial de acción respecto al intervalo diastólico anterior (DI, *diastolic interval*) [Franz 2003], siendo DI el tiempo que transcurre desde el final de la repolarización del PA anterior hasta el inicio del PA generado por el siguiente estímulo.

Para bombear sangre e impulsar su circulación, el corazón necesita generar continuamente impulsos eléctricos que son transmitidos por el sistema de conducción cardíaco, haciendo que las cuatro cámaras del corazón (dos aurículas y dos ventrículos) se contraigan en una sucesión ordenada, de tal forma, que la contracción auricular (sístole auricular) va seguida de la contracción de los ventrículos (sístole ventricular) y durante la diástole todas las cámaras están relajadas.

La generación del ECG depende de cuatro procesos electrofisiológicos: la formación del impulso eléctrico en el marcapasos principal del corazón, la transmisión de este impulso a través de las fibras especializadas en la conducción, la activación (despolarización) del miocardio y la recuperación (repolarización) del miocardio. La Figura 2.4 muestra los potenciales de acción típicos de membrana para las estructuras del sistema de conducción y músculos auriculares y ventriculares junto con la correlación con la actividad eléctrica registrada extracelularmente (ECG).

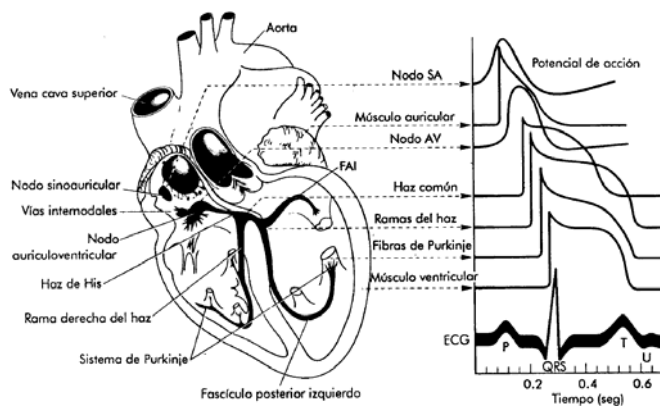


Figura 2.4 Sistema conductor del corazón y correlación con el ECG.

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. 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, 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.

2.3 Modelización del potencial de acción

Cuando el sistema es complejo, tal como el caso del corazón, no es posible estimar su comportamiento basándose solamente en la anatomía o disposición geométrica de sus componentes, pues el comportamiento del conjunto suele ser mucho más complicado de lo esperado.

Si el corazón opera en forma normal, se puede decir que es una bomba contráctil que permite la irrigación de toda la economía humana. Pero si algo sale fuera de sus límites esa simple bomba puede convertirse en un complejo mecanismo que no es fácil de entender. Los modelos suelen ayudar y lo que es más importante se pueden operar sobre ellos sin que ponga en riesgo la vida de un paciente.

Pero para esto, el modelo debe operar de la forma más parecida al sistema que pretende simular pues sino su valor se anula ya que no se logran conocimientos adicionales al usarlo.

Desde hace tiempo se sabe que ciertos tejidos responden a estímulos eléctricos, de tal suerte que se buscó encontrar los mecanismos básicos de esos tejidos excitables. Al estudiar estos mecanismos se encontró que existía una estrecha relación entre los iones del tejido y la presencia de unas vías eléctricas a través de la membrana celular.

La membrana tiene poros muy complejos que son selectivos al tipo de iones y es esta característica de la célula la que hace posible la vida.

Desde la década de los 50's, la electrofisiología se ha enriquecido gracias al desarrollo de modelos matemáticos que simulan las características más relevantes de los potenciales de acción. Estos modelos describen con detalle las corrientes iónicas involucradas en el desarrollo de los PA, y se utilizan como una herramienta muy poderosa a la hora de estudiar los fenómenos electrofisiológicos, ya que nos permiten idealizar situaciones y controlar los parámetros más relevantes.

La modelización del potencial de acción se realiza mediante sistemas de ecuaciones diferenciales que describen con elevado grado de detalle las corrientes iónicas y otros fenómenos electrofisiológicos. Para que estos modelos reproduzcan fielmente la realidad se necesitan herramientas experimentales, entre las cuales destacan por su gran importancia, el *voltage clamp* [Cole 1968] y el *patch clamp* [Hamill et al. 1981].

Por lo tanto, los modelos de potencial de acción, basados en resultados experimentales, permiten la realización de simulaciones y de estudios teóricos del comportamiento celular que muchas veces no son posibles experimentalmente.

Los pioneros en el desarrollo de un modelo matemático para describir el potencial de acción de las células de membrana excitables fueron Hodgkin y Huxley. En su trabajo de 1952, los científicos desarrollaron una teoría matemática aplicable a fibras nerviosas capaz de simular los potenciales de acción de neuronas aisladas [Hodgkin y Huxley 1952]. El modelo HH consta de tres ecuaciones diferenciales lineales de primer orden que modelizan el comportamiento de los canales iónicos de sodio y potasio, cuyos coeficientes son función del potencial de membrana, además de una cuarta ecuación diferencial que modeliza el comportamiento eléctrico de la membrana. Hodgkin y Huxley utilizaron sus propios experimentos de *voltage clamp* para ajustar los coeficientes de las ecuaciones.

Posteriormente, experimentos de *voltage clamp* en células miocárdicas y fibras de Purkinje demostraron que los mecanismos iónicos asociados a este tipo de células eran más complejos que los de las neuronas, interviniendo algunas corrientes adicionales [McAllister, Nobel y Tsien 1975]. Aquí ya de distinguían tres corrientes de potasio diferentes, se consideraba la corriente de calcio y se mantenía la formulación de HH. Más adelante, este modelo fue completado con

una formulación más precisa de las corrientes de sodio [Ebihara y Johnson 1980]. Finalmente, en 1985, apareció el modelo DN [Di Francesco y Noble 1985], que puede considerarse como el más completo de los desarrollados hasta la fecha para las fibras de Purkinje.

Paralelamente, aparecieron modelos para describir el PA en fibras ventriculares cardíacas [Beeler y Reuter 1977]. Este modelo fue completado y modificado posteriormente [Ebihara y Johnson 1980; Drouhard y Roberge 1987]. En 1991 Luo y Rudy modificaron el modelo, adaptándolo a experimentos de *patch clamp* referentes a las corrientes de sodio y potasio, incluyendo además el efecto de las variaciones de concentración del potasio sobre las corrientes del mismo ión [modelo LR-I, Luo y Rudy 1991]. Unos años más tarde, en 1994, estos mismos científicos realizaron importantes modificaciones que dieron como resultado un modelo muy detallado, con una descripción mejorada de la dinámica del Ca^{2+} , incluyendo las bombas e intercambiadores iónicos. Un año después, este mismo equipo dividió la corriente diferida rectificadora de potasio en sus dos componentes, rápida (I_{K_T}) y lenta (I_{K_S}), reformularon la corriente de meseta de potasio e incluyeron la corriente por los canales de calcio de tipo T [Zeng et al. 1995]. A su vez, este modelo fue completado con la formulación de las corrientes de potasio dependiente de ATP ($I_{K(ATP)}$) [Ferrero et al. 1996].

A mediados de los 90's, los modelos matemáticos integraron los datos obtenidos mediante *voltage-clamp* de diferentes especies con los datos capturados en células aisladas para cada especie. En 1995, estudios electrofisiológicos mostraron diferencias en las formas de potencial de acción y de las corrientes iónicas en las diferentes especies utilizadas. Por ejemplo, en rata la corriente I_{to} es la mayor componente de las corrientes iónicas mientras que en cobaya esta corriente no existe. Otra diferencia que se encontró con respecto a las especies fue las corrientes de potasio I_{K_T} e I_{K_S} , ya que difieren de las encontradas en conejo [Salata et al. 1996], de esta forma, se fueron creando modelos para diferentes especies. Demir y Pandit desarrollaron modelos de ratas [Demir et al. 1994; Pandit et al. 2001, 2003]. Para conejos fueron los grupos de investigación de Winslow, Cabo y Boyden los que desarrollaron dichos modelos para las diferentes células del músculo cardíaco (células ventriculares [Winslow et al. 1999; Greestein et al. 2000; células auriculares [Ramirez et al. 2000; Kneller et al. 2002], y para células del epicardio [Cabo y Boyden 2003]). También han sido publicados algunos modelos para humano, aunque éstos incorporan la dificultad de la validez de sus datos debido a la problema de la toma de datos experimentales. Los modelos publicados han sido desarrollados por Nygren, Courtemanche, Priebe y Beuckelmann y Ten Tusscher y Panfilov [Nygren et al. 1998; Courtemanche et al. 1998; Priebe y Beuckelmann 1998; Ten Tusscher y Panfilov 2004; 2006].

En la actualidad, los nuevos datos electrofisiológicos obtenidos conducen al refinamiento del formulismo propuesto por Hodgkin y Huxley. Para ello se está utilizando modelos de estado, los cuales reproducen con bastante fidelidad el

comportamiento de los canales [Greenstein y Winslow 2002]. En la Tabla 2-1 se puede apreciar un pequeño resumen de los modelos existentes para ventrículo en diferentes especies.

Tabla 2-1 Modelos matemáticos utilizados para ventrículo en diferentes especies

Autores	Especie	Referencia
Beeler-Reuter	Canino	[Beeper et al. 1977]
Noble	Cobaya	[Noble et al. 1991]
Puglisi-Bers	Conejo	[Puglisi et al. 2001]
Luo-Rudy	Cobaya	[Luo-Rudy 1994a; b]
Jafry -Rice-Winslow	Cobaya	[Jafri et al. 1998]
Hund - Rudy	Canino	[Hund et al. 2004]
Priebe	Humano	[Pruebe et al. 1998]
Ten Tusscher	Humano	[Ten Tusscher et al. 2004]
Iyer - Winslow	Humano	[Iyer et al. 2004]

3 El Canal de Sodio

¿Cuál es la causa para que el corazón lata y el músculo cardíaco se contraiga? ¿Que ayuda a la absorción de nutrientes y a la eliminación de toxinas? ¿Qué le permite al cerebro reconocer señales y sonidos? Ninguna de estas funciones seria posible sin los canales iónicos. Los canales iónicos son proteínas que cruzan la membrana celular formando un poro acuoso a través del cual los iones pasan (Figura 3.1). Estos canales iónicos se han encontrado en todas las células y en tejidos del cuerpo en abundante variedad. Algunos son selectivos y solo conducen ciertos iones, mientras otros son relativamente no específicos. Uno de los más abundantes e importantes es el canal iónico específico de sodio. Este canal provee el mecanismo por el cual las señales son

transmitidas en nervios y la contracción del corazón es coordinada. Este canal ha sido estudiado desde los años 40's.

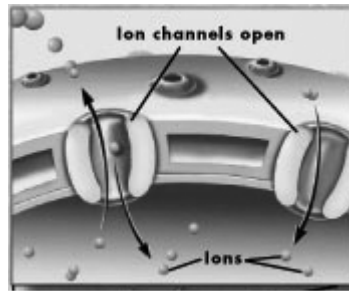


Figura 3.1 Canales iónicos.

Hodgkin y Huxley fueron pioneros en el estudio del canal de sodio [Hodgkin y Huxley, 1952a-c]. Ellos propusieron que el canal de sodio posee tres estados: el estado cerrado, activado e inactivado, y éstos dependen del potencial de membrana que se genere (Figura 3.2). A su vez, postularon que el estado de activación es el proceso por el cual los canales rápidamente se abren desde el estado cerrado durante la despolarización. En cambio, la inactivación es el proceso donde los canales lentamente se cierran durante una prolongada despolarización [Hodgkin y Huxley, 1952d]. Basados en sus datos experimentales ellos propusieron tres compuertas de activación (m^3) y una de inactivación (h), los cuales son las encargadas de controlar los estados del canal (Figura 3.2).

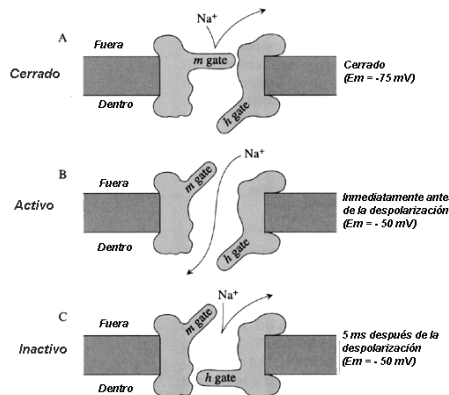


Figura 3.2. Estados del canal de sodio.

Ellos propusieron que cada compuerta experimenta transiciones entre la forma abierta y cerrada con una relación que satisface las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\frac{\partial m}{\partial t} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h h\end{aligned}\quad (3-1)$$

Donde α_m y α_h son las constantes que gobiernan la transición hacia el estado abierto y β_m y β_h son las relaciones que gobiernan la transición hacia el estado cerrado. La probabilidad que todas las compuertas estén en estado abierto es m^3h . De esta manera, la corriente de sodio (I_{Na}) fue descrita por la siguiente ecuación:

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (3-2)$$

Donde \bar{G}_{Na} es la conductancia máxima del canal de sodio, V_m es el potencial de membrana y E_{Na} es el potencial de equilibrio para el sodio. Usando estas ecuaciones para la corriente de sodio y similares para el potasio, Hodgkin y Huxley pudieron reproducir matemáticamente el potencial de acción observado para un axón de calamar.

A partir del modelo desarrollado por Hodgkin y Huxley del canal de sodio, muchos modelos fueron formulados para diferentes canales además de nuevos modelos para el canal de sodio cardiaco; entre los que cabe destacar, los modelos de: Beeler-Reuter [Beeler y Reuter, 1977], el de Ebihara-Johnson [Ebihara y Johnson, 1980], el de DiFrancesco-Noble [DiFrancesco y Noble, 1985] y por último las modificaciones propuestas por Luo y Rudy [Luo y Rudy, 1991] del modelo de Ebihara-Johnson, en donde se incorpora la compuerta lenta de inactivación (j). Cada uno de estos modelos tiene la misma forma del modelo de Hodgkin y Huxley pero tienen diferentes descripciones de sus α y β . La diferencia radica en la relación de constantes que es atribuida a las variaciones en las preparaciones experimentales, incluyendo las diferentes formas del miocardio de las diversas especies y las diferentes temperaturas. A pesar de estas diferencias, todos los modelos capturan el comportamiento fundamental del canal de sodio cardiaco. De tal forma, el modelo que actualmente se utiliza para el canal de sodio de Luo-Rudy es:

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (3-3)$$

Donde:

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \right) \quad (3-4)$$

$$\bar{G}_{Na} = 16 \text{mS}/\mu\text{F}$$

Y las compuertas del canal de sodio se definen así:

Para $v \geq -40$ mV

$$\alpha_h = \alpha_j = 0 \quad (3-5)$$

$$\beta_h = \frac{1}{0.13 \cdot \left(1 + e^{\left(\frac{V_m + 10.66}{-11.1} \right)} \right)} \quad (3-6)$$

$$\beta_j = 0.3 \cdot e^{\left(\frac{-2.535 \times 10^{-7}}{1 + e^{-0.1(V_m + 32)}} \right)} \quad (3-7)$$

y para $v < -40$ mV

$$\alpha_h = 0.135 \cdot e^{\left(\frac{80 + V_m}{-6.8} \right)} \quad (3-8)$$

$$\beta_h = 3.56 \cdot e^{(0.079 \cdot V_m)} + 3.1 \times 10^5 \cdot e^{(0.35 \cdot V_m)} \quad (3-9)$$

$$\alpha_j = \frac{[-1.2714 \times 10^5 \cdot e^{(0.2444 \cdot V_m)} - 3.474 \times 10^{-5} \cdot e^{(-0.0439 \cdot V_m)}] \cdot (V_m + 37.78)}{1 + e^{[-0.1378(V_m + 40.14)]}} \quad (3-10)$$

Y para todos los valores de v

$$\alpha_m = \frac{0.32(V_m + 47.13)}{1 - e^{[-0.1(V_m + 47.13)]}} \quad (3-11)$$

$$\beta_m = 0.08 \cdot e^{\left(\frac{V_m}{11} \right)} \quad (3-12)$$

3.1 Estados del canal de sodio

De acuerdo al formalismo de Hodgkin y Huxley [Hodgkin y Huxley 1952], cuando el potencial de membrana varía, las compuertas de los canales iónicos se abren y cierran dando lugar a las diferentes conformaciones del canal. De esta

manera, si consideramos que el canal de sodio tiene 5 compuertas: 3 de activación (m^3), y dos de inactivación: una rápida (h) y una lenta (j); el canal de sodio tendrá 8 posibles conformaciones las cuales transcurrirán mientras el potencial de acción se desarrolló. Así, cuando una compuerta x está cerrada, ésta estará representada por el factor: $(1-x)$ y cuando esté abierta esta equivaldrá a: x . Es importante destacar, que el estado activo es aquel donde todas las compuertas están abiertas. Los estados inactivados corresponden a los estados donde las compuertas m^3 se encuentra abiertas y las compuertas h y j realizan transiciones entre abierto y cerrado. Para el estado cerrado, se ha considerado los estados donde las compuertas m^3 están cerradas. En la Tabla 3-1 se puede observar las diferentes conformaciones existentes:

Tabla 3-1 Diferentes conformaciones del canal de sodio

m^3	h	j	Ecuación	Estado del canal
m^3	h	j	m^3hj	Activo
m^3	h	$(1-j)$	$m^3h(1-j)$	Inactivo
m^3	$(1-h)$	j	$m^3(1-h)j$	Inactivo
m^3	$(1-h)$	$(1-j)$	$m^3(1-h)(1-j)$	Inactivo
$(1-m^3)$	h	j	$(1-m^3)hj$	Cerrado
$(1-m^3)$	h	$(1-j)$	$(1-m^3)h(1-j)$	Cerrado
$(1-m^3)$	$(1-h)$	j	$(1-m^3)(1-h)j$	Cerrado
$(1-m^3)$	$(1-h)$	$(1-j)$	$(1-m^3)(1-h)(1-j)$	Cerrado

En la Figura 3.3 se puede apreciar el comportamiento de los estados del canal de sodio mientras un potencial de acción se desarrolla. Como se puede observar, cuando se despolariza la célula tienen lugar los estados del canal donde las compuertas m^3 están abiertas, cabe destacar que estos estados tienen poca duración de tiempo (Figura 3.3 A, B, C) y es sólo el estado $m^3(1-h)(1-j)$ el que tiene mayor duración en el tiempo mientras transcurre el potencial (Figura 3.3 D). Posteriormente, después de la despolarización empiezan a ocurrir los estados donde las compuertas m^3 están cerradas como se observa en la Figura 3.3 E, F, G y H.

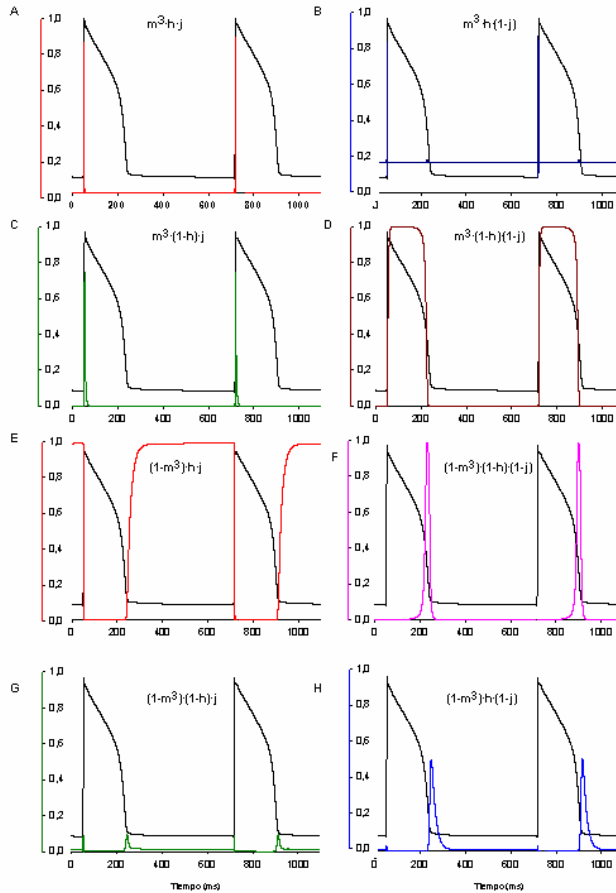


Figura 3.3 Estados del canal de sodio.

4 Fármacos Antiarrítmicos

4.1 Descripción

Hoy resulta más complejo que nunca abordar el tema de los fármacos antiarrítmicos (FA), en virtud de la variación de los resultados experimentales encontrados. En la actualidad se sigue buscando el antiarrítmico ideal, que busque el sustrato específico de la arritmia y la destruya de forma selectiva sin afectar a ningún otro tejido cardíaco o extracardíaco. Como consecuencia de

tanta variabilidad experimental existen diferentes conflictos a la hora de su utilización.

Con los FA se han recorrido etapas de euforia, duda, incertidumbre, desilusión, reflexión y realidad. Los conflictos inherentes a los FA, en parte se explican por la gran complejidad de los mecanismos de las arritmias que deben resolver y por su propia acción múltiple y variada, potencialidad selectiva y acción diversa en dirección anterógrada y retrógrada. También podría señalarse: su poca efectividad en algunas arritmias, sus cambios de acción, la difícil evaluación de sus efectos, la potencialidad proarritmogénica (con frecuencia impredecible) y los efectos secundarios indeseables (cardíacos y extracardíacos). Por otra parte, los grandes ensayos clínicos han demostrado en ocasiones una mayor mortalidad en los grupos tratados con FA (CAST - *cardiac arrhythmia supresión trial*) [Circulation 2000].

La respuesta a un FA es diferente, incluso al tratar una misma arritmia y hasta en un mismo paciente pues otros muchos factores influyen: estado del sistema de conducción, estructuras y funciones normales o no, medio circulante, diferencias locales en las propiedades de cada tejido, acción no uniforme, suma de isquemia o acidosis. Los FA pueden disminuir la excitabilidad y la velocidad de conducción y así prevenir o, paradójicamente, inducir una reentrada, con la transformación de un bloqueo unidireccional en bidireccional y viceversa. La dispersión del QT, por ejemplo, puede ser una expresión de eficacia y al mismo tiempo de acción proarritmogénica de un FA.

4.2 Clasificación

Los FA se clasifican en cuatro grupos, según la fase del potencial de acción que afecten [Vaughan Williams 1975]

La clasificación electrofisiológica de los agentes antiarrítmicos es:

1. **FARMACOS CLASE 1:** estabilizadores de la membrana/bloqueadores de las vías del sodio

Tabla 4-1 Fármacos antiarrítmicos clase I

CLASE 1A	CLASE 1B	CLASE 1C
quinidina	lidocaina	flecainida
procainamida	mexiletina	encainida
disopiramida	aprindina	propafenona

- Clase 1A:

Los fármacos de este grupo prolongan el período refractario efectivo por: (a) inhibición de la corriente rápida de sodio; y (b) prolongación de la duración del potencial de acción

La quinidina enlentece la fase 0 del potencial de acción y deprime la despolarización diastólica espontánea de la fase 4, no alterando el potencial de reposo de la membrana. Alarga el período refractario efectivo en las aurículas, ventrículos y sistema de His-Purkinje

La procainamida no prolonga el intervalo QT hasta el extremo que lo hace la quinidina.

La disopiramida tiene una mayor acción vagolítica y efectos inotrópicos negativos.

- Clase 1B:

Inhiben la corriente rápida de sodio pero acortan la duración del potencial de acción. Esta última propiedad evita la prolongación del QT. Se cree que actúan en el tejido isquémico, incrementando el bloqueo de la conducción, interrumpiendo así los circuitos de reentrada.

La lidocaina tiene como acción electrofisiológica principal la depresión de la despolarización diastólica espontánea de la fase 4. Esta depresión causa una disminución en la automaticidad de los marcapasos ventriculares ectópicos e incrementa el umbral de la fibrilación ventricular.

La mexilmetina tiene propiedades electrofisiológicas que se parecen a las de la lidocaina. No es efectivo en el control de las taquiarritmias supraventriculares.

La aprindina tiene un efecto depresor a todos los niveles de la conducción cardiaca, incluyendo la SA, la AV y la de las fibras de His- Purkinje. También ejerce una actividad inotrópica negativa suave.

- Clase IC:

Inhiben de forma potente los canales de sodio, bloquean la conducción en el His-Purkinje, ensanchando el QRS, y acortan marcadamente la duración del potencial de acción, pero sólo en las fibras de Purkinje. Son antiarrítmicos potentes, que se utilizan en arritmias ventriculares resistentes. La depresión marcada de la conducción, a su vez, les dota de potentes efectos arritmogénicos. Destacan la flecainida y la propafenona.

La flecainida comparte algunas propiedades electrofisiológicas de la quinidina y de la lidocaína. La mayor desventaja es su efecto pro-arrítmico.

La encainida es efectiva en la supresión de arritmias ventriculares complejas y potencialmente fatales. Afecta principalmente a la conducción en el sistema de His-Purkinje. Interfiere en la entrada del sodio en las células cardíacas a través de la vía rápida de sodio, acorta la duración del potencial de acción y eleva el umbral de la fibrilación ventricular.

La propafenona posee efectos similares a los de los agentes bloqueadores β drenérgicos, además de los antagonistas del calcio. Ejerce un efecto inotrópico ligero.

2. FARMACOS CLASE II: bloqueadores β drenérgicos

Los agentes bloqueadores β se emplean para controlar las arritmias inducidas o exacerbadas por el aumento de la actividad simpática mediante el incremento de los niveles de catecolaminas como puede ocurrir en la isquemia miocárdica. Aumentan significativamente el umbral de la TV.

Las indicaciones incluyen la taquicardia sinusal inapropiada, taquicardia auricular paroxística, provocada por la emoción y el ejercicio, las arritmias ventriculares crónicas en ausencia de insuficiencia cardíaca.

- propanolol
- acebutolol
- metropolol
- pindolol

3. FARMACOS CLASE III:

Son un grupo de fármacos que aumentan el período refractario por diferentes mecanismos: bloqueando los canales de Na^+ , bloqueando algunas corrientes de Ca^{2+} , bloqueando algunos canales de K^+ .

- amiodarona
- dofetilide
- bretillo

4. **FARMACOS CLASE IV:** bloqueadores de las vías del calcio

Los bloqueadores de las vías del calcio son agentes que deprimen selectivamente los canales miocárdicos lentos.

- diltiazem
- verapamilo
- nifedipina

4.3 *Modelización de fármacos antiarrítmicos*

Las últimas dos décadas, diferentes hipótesis han sido propuestas para explicar la acción de los fármacos. Éstas son: a) Bloqueo del poro; b) *Guarded Receptor* (receptor guardado **GR**) [Starmer, et al., 1984; Starmer y Grant, 1985; Starmer y Courtney, 1986; Starmer, 1987]; c) *Modulated Receptor* (receptor modulado **MR**) [Hille, 1977; Hondeghem y Katzung, 1977; Hondeghem y Katzung, 1980]. En el modelo de bloqueo del poro, el fármaco tiene acceso continuo hacia su receptor y la afinidad al receptor es independiente del estado del canal. Por lo tanto, la unión del fármaco es modelizada como un simple decremento de la conductancia. Este modelo es útil para predecir el efecto de un fármaco independientemente de cómo las compuertas del canal actúan en respuesta a un estímulo dado. Sin embargo, la acción de fármacos antiarrítmicos clase I es dependiente de la respuesta del canal a un particular estímulo como lo evidencian el mayor efecto del fármaco cuando la estimulación es más rápida (dependencia de frecuencia). De esta forma, el modelo de bloqueo del poro no puede ser usado para la modelización de la interacción de fármacos bloqueadores del canal de sodio.

Por otra parte, las hipótesis de GR y MR tienen en cuenta la dependencia de la frecuencia, pero las hipótesis difieren en como asumen el mecanismo y las consecuencias de la asociación del fármaco. La hipótesis GR asume que la afinidad del receptor para el fármaco es constante, mientras el acceso hacia el receptor varía con el estado del canal. Una vez el fármaco se asocia, el canal queda en un estado de no conducción hasta que el fármaco se pueda disociar del receptor [Starmer, et al., 1984; Starmer y Grant, 1985; Starmer y Courtney, 1986; Starmer, 1987].

En contraste, la hipótesis MR define que la afinidad del receptor para el fármaco cambia en función del estado del canal, mientras que el acceso al receptor es constante. El fármaco puede asociarse en cualquiera de los tres estados del canal (cerrado, activo e inactivo), pero con diferentes afinidades para cada estado y cada fármaco [Hille, 1977; Hondeghem y Katzung, 1977]. Para

permitir la asociación dependiente del estado, el comportamiento del fármaco asociado al canal deberá ser modificado para preservar el balance de energía. Por lo tanto la hipótesis MRT requiere alterar la cinética del canal cuando el fármaco esté asociado al canal.

Recientemente, una cuarta hipótesis de acción de fármaco ha sido propuesta: la hipótesis *Allosteric Effector (AE)* [Balsler, et al., 1996]. Al igual que la MR postula que la asociación del fármaco altera la cinética de las compuertas. Esta teoría, asume que el fármaco decrementa la energía libre Gibbs para la conformación de estado inactivo. Este cambio causa que la inactivación del canal sea más fácil y que el canal quede inactivo por un período de tiempo extendido.

De las cuatro hipótesis propuestas para modelizar la acción de fármaco, sólo dos la MRT y AE, requieren alteraciones en la cinética de las compuertas del canal.

4.3.1 Guarded Receptor Theory (GRT)

Como se mencionaba con anterioridad la presencia de FA genera variaciones del pico de la corriente de sodio durante repetitivas estimulaciones sugiriendo cambios sensibles a voltaje en el equilibrio de los canales bloqueados y los no bloqueados [Arnsdorf y Bigger 1975; Cahalan 1978, Bean 1983; Grant et al. 1989]. Además, el desarrollo del bloqueo, es dependiente de la disponibilidad del canal, es decir, las compuertas del canal limitan el acceso del fármaco a su receptor, como se ilustra en la Figura 4.1. Esto es conocido como la *Guarded Receptor Theory* [Starmer 1984; Baumgarten et al. 1991].

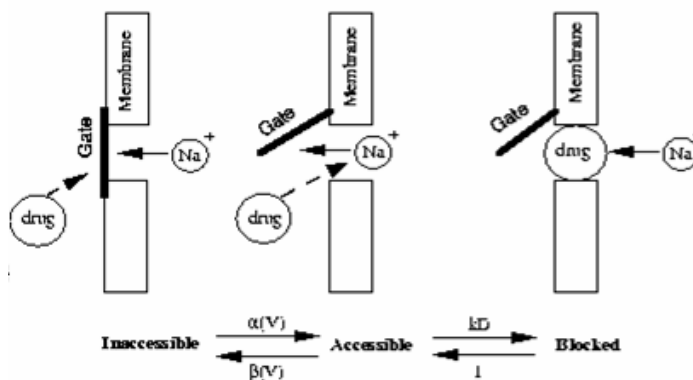
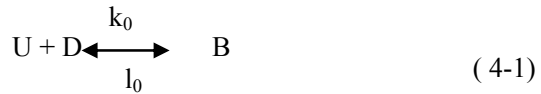


Figura 4.1 Modelo de acción de las compuertas cuando un fármaco bloquea un canal iónico. [Starmer et al. 2003].

El desarrollo del modelo se realiza en 3 fases:

- La interacción del fármaco con el sitio de asociación.
- La modificación de la relación de coeficientes, incorporando la energía necesaria para mover la carga del fármaco hasta el sitio de asociación.
- El efecto de la conformación del canal sobre los sitios de acceso de asociación.

Para una conformación del canal, la interacción del agente bloqueante D, con el canal no bloqueado U, puede ser representado por



Donde B representa la asociación del fármaco con el canal, k_o y l_o son la relación de coeficientes de asociación y disociación. Para una conformación específica de canal, la fracción de canales asociados al fármaco, b , está dado por:

$$\frac{db}{dt} = k_o \cdot [D] \cdot (1 - b) - l_o \cdot b \quad (4-2)$$

En presencia de una carga de membrana, la cinética de asociación se modificará por la carga del fármaco debido a la relación de energía requerida para el movimiento del fármaco a través de la diferencia de potencial. Así, V_{pool} representa el potencial de la fuente de origen del fármaco y V_{rec} representa el potencial del receptor del fármaco del canal. Entonces la energía adicional requerida por el movimiento de carga del agente bloqueante, z , desde la fuente hasta el receptor es $z(V_{pool} - V_{rec})$. La incorporación del efecto de movimiento de carga modifica la relación de coeficientes de asociación y disociación así:

$$\begin{aligned} k_o &= k e^{z \cdot \varepsilon \cdot (V_{pool} - V_{rec}) / RT} \\ l_o &= l e^{z \cdot (1 - \varepsilon) \cdot (V_{pool} - V_{rec}) / RT} \end{aligned} \quad (4-3)$$

Donde ε representa la partición del efecto de carga entre las reacciones de asociación y disociación. Para $\varepsilon = 1$, todo el efecto de la carga reside en la reacción de asociación, mientras para $\varepsilon = 0$, el efecto de la carga reside en la reacción de disociación, dando lugar a la siguiente ecuación:

$$\frac{db}{dt} = k \cdot [D] \cdot (1-b) \cdot e^{z \cdot \varepsilon \cdot (V_{pool} - V_{rec})F/RT} - l \cdot b \cdot e^{z \cdot (1-\varepsilon) \cdot (V_{pool} - V_{rec})F/RT} \quad (4-4)$$

Para cada una de las configuraciones del canal, hay una constante de disociación en equilibrio independiente de la configuración, K_d , la cual refleja las diferentes constantes de asociación y disociación, que caracterizan la transición entre en canal asociado y el disociado. Por lo tanto, aunque las constantes de asociación y disociación sean diferentes, K_d será igual para todas las conformaciones en las que el fármaco actúa.

Combinando la cinética de asociación y el modelo de compuertas independientes se podrá plantear una expresión para esta teoría:

$$\frac{db}{dt} = \sum_{s=1}^{s_u} f_s \cdot k_s \cdot [D] \cdot (1-b) \cdot e^{z \cdot \varepsilon \cdot (V_{pool} - V_{rec})F/RT} - \sum_{s=1}^{s_u} g_s \cdot l_s \cdot b \cdot e^{z \cdot (1-\varepsilon) \cdot (V_{pool} - V_{rec})F/RT} \quad (4-5)$$

Siendo S_u los diferentes estados de conformación, s las conformaciones del canal, $f_s \cdot (1-b)$ es la fracción de canales no bloqueados, $g_s \cdot b$ es la fracción de canales bloqueados, y k_s y l_s son los coeficientes de asociación y disociación para cada estado del canal.

Asumiendo una afinidad del receptor independiente de la conformación del canal, la expresión de equilibrio de bloqueo será:

$$b(\infty) = \left[1 + \frac{W \cdot K_d}{D} e^{-z \cdot (V_{pool} - V_{rec})F/RT} \right]^{-1} \quad (4-6)$$

Donde $K_d = l_s/k_s$ y W es un factor determinado por la fracción de canales en cada conformación, f_s y g_s [Starmer y Kerr 1985; Starmer y Grant 1985; Starmer 1986; Starmer et al. 1991; Starmer et al. 1990].

Esta teoría ha sido usada por diferentes autores y a través de ella se han podido modelizar la acción de diferentes fármacos utilizando las compuertas del canal y los diferentes estados en los que el fármaco se puede asociar o disociar, además de incluir satisfactoriamente la reducción de la \dot{V}_{\max} de manera dependiente de la frecuencia [Weirich y Antoni 1989, 1990; Kojima y Ban 1988; Ban et al. 1989a, b] y de la I_{Na} [Makielski et al. 1990]

5 Lidocaína

5.1 Características

La lidocaína pertenece a la familia de fármacos llamados anestésicos locales (AL) además de ser usado como fármaco antiarrítmico. Éstos inhiben el transporte de sodio del exterior al interior de la membrana, al ocupar un sitio específico en el receptor del canal. Este fármaco actúa reduciendo la velocidad de despolarización y de conducción, prolongando el período refractario e inhibiendo por completo la despolarización de la membrana. (Figura 5.1)

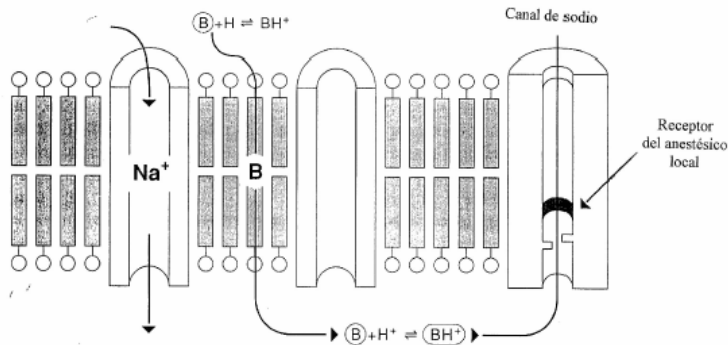


Figura 5.1 Mecanismo de acción de los anestésicos locales.

Físicamente se conoce que las moléculas de anestésicos locales están formadas por tres componentes (Figura 5.2):

1. Un anillo insaturado aromático lipofílico, que es generalmente de tipo bencénico,
2. Un grupo amino terciario hidrofílico que actúa como una base aceptadora de protones, que confiere un carácter de base débil, y

3. Una cadena intermedia que une a la amina básica con el anillo aromático, existiendo además un enlace que puede ser de tipo éster derivado del ácido benzoico o amida homóloga de la anilina, entre esta cadena intermedia y el anillo aromático.

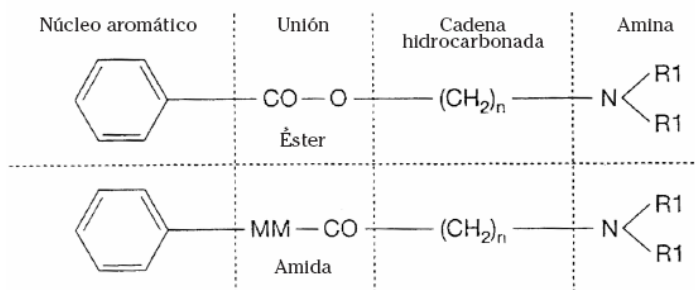


Figura 5.2 Estructura química de los anestésicos locales.

El grupo aromático le confiere liposubilidad a los anestésicos locales, lo cual le permite atravesar la bicapa lipídica de las membranas celulares para llegar a su sitio de acción. Por su parte, el grupo amino otorga hidrosolubilidad y capacidad de unirse a las proteínas de la fibra. Finalmente, la cadena intermedia le hace reactivo. En base a las características de esos enlaces los anestésicos locales se clasifican en amino-ésteres y amino-amidas, los primeros metabolizan en el plasma por la colinesterasa, son poco estables y pueden producir fenómenos alérgicos, los segundos se biotransforman por los microsomas hepáticos, son estables y su potencial alérgico es mínimo.

Las propiedades fisicoquímicas que regulan la actividad clínica de los anestésicos locales son:

- Liposolubilidad: Mientras más liposoluble penetraran más fácilmente a través de la membrana y menos moléculas del mismo serán requeridas para producir el bloqueo de la conducción nerviosa.
- Unión a proteínas: La duración del bloqueo de conducción se debe a su unión a las proteínas de los receptores localizados en el interior de los canales de Na^+ .
- pKa: La latencia de los anestésicos locales, está determinada por su pKa, el cual ha sido definido como el pH en el cual las formas ionizables y no ionizables de este fármaco se encuentran en una proporción igual de 50%.

Por otra parte, el efecto de los anestésicos locales se relaciona con los siguientes factores, entre otros: dosis, sitio de administración, ajustes de pH, adición de otros agentes, mezcla con otros anestésicos locales.

Se conoce que la lidocaína pertenece al grupo de las amino-amidas y tiene un pKa en los rangos de 7.5 – 9.0. La forma catiónica de la lidocaína predomina para bajos pH, y la forma neutra para altos pH. La forma cargada bloquea de manera mas potente el canal cuando es aplicada desde dentro de la célula y para que éste se pueda asociarse a su receptor es necesario que el canal esté abierto (trayectoria hidrofílica - Figura 5.3). Conjuntamente, la forma neutra actúa rápidamente cuando es aplicada desde fuera de la célula, probablemente por que se difunde libremente a través de la membrana celular (trayectoria hidrofóbica - Figura 5.3) [Hille 1977 a,b]. Las moléculas más lipofílicas del fármaco tienen acceso al receptor durante la repolarización del potencial de acción y muestran una pequeña acumulación extra durante repetitivas estimulaciones, ya que ellas pueden llegar al receptor rápidamente durante el intervalo entre estimulaciones. A su vez, se ha comprobado que todas las formas del fármaco están disponibles para interactuar con el receptor cuando se varía el pH extracelular.

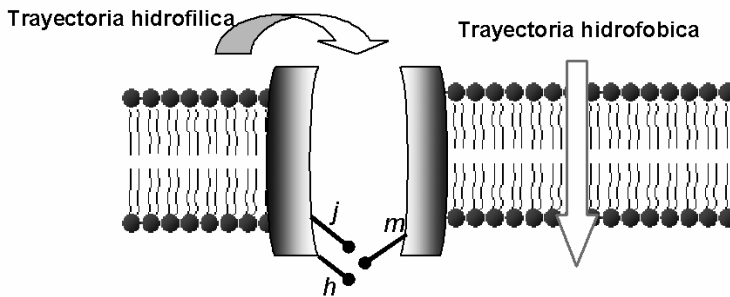


Figura 5.3 Trayectoria hidrofóbica e hidrofílica que utiliza un fármaco para acceder a su receptor.

También, se conoce que el pH externo gobierna el estado de ionización de las moléculas de fármaco asociadas y afecta el tiempo que éstas se quedan asociadas al receptor. Finalmente, el receptor del fármaco está en uno de los 3 estados: F, canal libre de fármaco, N, canal bloqueado por la forma neutra del fármaco y C, canal bloqueado por la forma catiónica. Estos estados se interconectan siguiendo este esquema: (Figura 5.4)

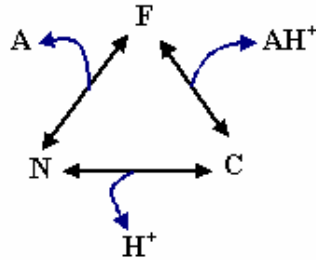


Figura 5.4 Diagrama de estados de interacción de un fármaco con un canal iónico cuando se presentan cambios en el pH.

Donde A es el fármaco amina libre y disponible, AH⁺ es el fármaco protonado y disponible y H⁺ es el protón intercambiado con el medio externo.

Como se ha mencionado anteriormente la lidocaína bloquea el canal de sodio. Dicho bloqueo se ha demostrado que depende del voltaje y de la frecuencia de estimulación. Dichas conclusiones se basan en la evidencia experimental con diferentes técnicas de medidas electrofisiológicas: estudios de la I_{Na} en tejidos del corazón por medidas directas en preparaciones multicelulares [Bean 1983], estudios de *voltage clamp* en células cardíacas [Lee 1981, Sanchez-Chapula 1983, Clarkson et al. 1988], estudios de canales de sodio usando *patch-clamp* [Grant 1989, Nilius 1987] y por estimaciones indirectas derivadas de mediciones realizadas sobre la derivada máxima del potencial del acción [Chen 1975; Weld 1975; Hodeghem y Katzung 1980; Clarkson et al. 1985; Matsubara et al. 1987].

Por otra parte, Clarkson [Clarkson et al.1988] y otros autores demostraron que el bloqueo dependiente de la frecuencia puede ser dividido en dos componentes: una rápida asociación en el estado de activación, siendo ésta dependiente del voltaje y otra componente lenta cuando el canal está inactivado. Finalmente, la recuperación del bloqueo es lento y no alcanza una completa recuperación antes de la siguiente despolarización, por lo que se dice que su bloqueo es dependiente de la frecuencia.

5.2 Bases farmacocinéticas

Experimentalmente se ha demostrado que la lidocaína se asocia al canal de Na⁺ de manera dependiente del voltaje. De esta forma, despolarizaciones de la membrana aumentan el bloqueo y las hiperpolarizaciones disminuyen el bloqueo

[Cahalan 1978; Bean 1983; Matsubara 1987; Starmer 1991]. Starmer demostró que variando el potencial de reposo del *voltage clamp*, el bloqueo producido por la lidocaína sobre la I_{Na} era a su vez modificado como se observa en la Figura 5.5.

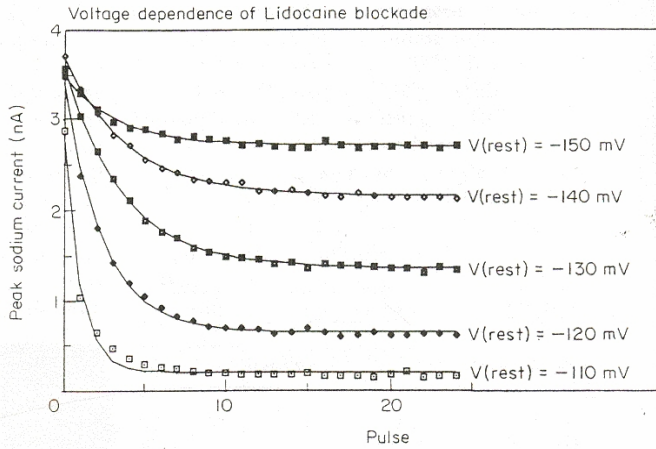


Figura 5.5 Dependencia del voltaje de la lidocaína. Starmer et al. [Starmer et al. 1991].

Por otra parte, resultados experimentales en diferentes especies [Hodeghem y Katzun 1980; Bean et al. 1983; Sanchez-Chapula et al. 1983; Matsubara et al. 1987; Clarkson et al. 1988] también han demostrado que la lidocaína produce un bloqueo dependiente de la frecuencia de estimulación, al mismo tiempo que es dependiente de la concentración del fármaco y de la duración del pulso de estimulación.

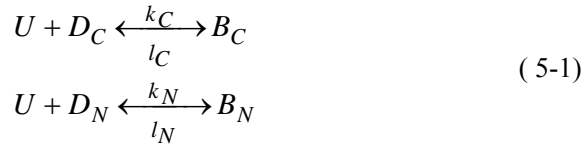
5.3 Efecto del pH

Como se explicó con anterioridad, la lidocaína al ser un AL posee características de variabilidad en su efecto debido a cambios en el pH. Un gran número de estudios en nervios, tejidos cardíacos y esqueléticos han mostrado que la cinética de interacción de anestésicos locales con su receptor es dependiente del pH [Grant et al. 1980; Grant et al. 1982; Hille 1977; Nattel et al. 1986; Schwart 1977].

Hille [Hille 1977] propuso que la forma catiónica de los fármacos puede acceder al receptor sólo desde dentro de la membrana y sólo cuando el canal está abierto (estado activado). Mientras, la forma neutra de los fármacos puede interactuar con el receptor aún si el canal está cerrado, consiguiendo acceso a éste a través de la trayectoria lipofílica. Estas observaciones han sido confirmadas por Gliklich y Hoffman [Gliklich y Hoffman 1978].

Así, cambios en pH pueden marcadamente alterar la relación de fármaco neutro y cargado; de esta manera se alteraría la efectividad del fármaco. Un claro ejemplo de este cambio es cuando se produce una acidosis externa, ya que se promueve la forma cargada del fármaco ocasionando que la acción de éste sea mucho más lenta [Nattel 1983], además de un decremento en la concentración de equilibrio. Por lo tanto, fármacos que actúan primordialmente bloqueando el estado inactivo, reducirían su efecto sobre el canal de sodio cuando se presentará una acidosis extracelular. Por otra parte, en otras investigaciones se comprobó que la acidosis podría prolongar el potencial de acción y de este modo se prolongaría el tiempo en el cual el bloqueo del estado inactivado podría ocurrir [Spitzer, Hogan 1979]. Finalmente, cuando se presenta una acidosis extracelular se facilita la protonación del fármaco asociado al receptor y sólo la forma neutra del fármaco puede disociarse desde el canal cerrado. En este caso la recuperación desde el bloqueo se espera que sea mucho más lenta a causa de la acidosis [Schwartz 1977, Nattel 1981].

Por otra parte, se ha considerado que las moléculas de fármaco neutro de la lidocaína se pueden asociar y disociar de acuerdo al estado en el que el canal se encuentre, es decir, mientras la membrana alcance potenciales de despolarización, el canal pasará a estar en estado activo y posteriormente a estado inactivo, siendo en estos dos estados donde se producirá una mayor asociación del fármaco neutro [Hille 1977a; Verma y Wallach 1976]. Asimismo, dadas las propiedades de las moléculas de fármaco neutro éste podrá disociarse con mucha mayor rapidez en todos los estados del canal. A su vez, la forma cargada podrá disociarse del canal solamente a través de una trayectoria hidrofílica (canal abierto) [Khodorov et al. 1976; Yeh 1978 y Yeh y Tanguy 1985] y son los diferentes estados del canal los que impiden que la forma cargada del fármaco escape y deje a el canal bloqueado hasta que se presente otra estimulación, en donde el canal se abrirá de nuevo para así permitir que esta molécula pueda disociarse del canal. Broughton [Broughton et al. 1984] quiso sintetizar de una manera más clara estos procesos y propuso el siguiente esquema de asociación y disociación:



También asumió que la relación entre el canal bloqueado por el fármaco neutro y cargado permanece constante a través de la reducción total del bloqueo de la \dot{V}_{\max} , además propuso que el ambiente de pH y el pKa del fármaco permanece igual con el canal bloqueado que con el fármaco libre, así:

$$\frac{b_N}{b_C} = 10^{pH - pKa}
 \tag{5-2}$$

De acuerdo a los resultados experimentales observados, se ha concluido que cuando se incrementa $[H^+]$ del medio extracelular, los iones de hidrógeno protonan el fármaco asociado al receptor y reducen la proporción de fármaco neutro, produciendo que el fármaco se pueda disociar sólo por la trayectoria hidrofílica, por lo que el canal deberá estar abierto o en estado activo para poder disociarse, ocasionando de esta forma un retardo en la recuperación del bloqueo. En la Figura 5.6 se puede apreciar como el retado en la recuperación es mayor cuando la relación entre fármaco neutro y cargado es menor que uno, lo que significa que hay mayor cantidad de fármaco cargado [Kupersmith et al. 1975; Strichartz 1973; Schwarz et al. 1977; Gintant et al. 1983]. De igual forma, la relación de inicio de bloqueo también se verá reducida por el aumento de la $[H^+]$ [Wendt et al. 1993]. El incremento del retardo de la cinética de recuperación en entornos ácidos, provoca un mayor período refractario producido por la lidocaína en tejidos isquémicos. Éste hecho sugiere que la lidocaína podría bloquear ciertos estímulos prematuros en tejidos isquémicos.

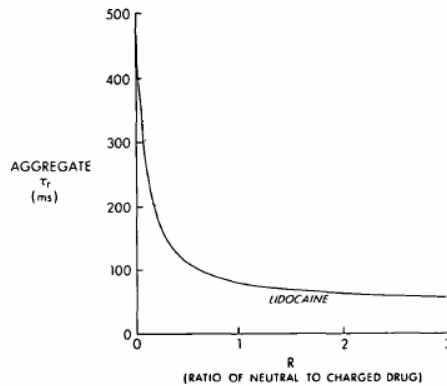


Figura 5.6 Relación entre el tiempo de recuperación (τ_r) del bloqueo producido por lidocaína y la relación entre fármaco neutro y cargado [Broughton et al. 1984].

Por otra parte, se ha comprobado como la relación de bloqueo del canal es más rápida en altos pH. En bajos pH cuando la forma cargada predomina, la relación de bloqueo es aparentemente más lenta. Además, existe mucha mayor dependencia de la frecuencia para cuando el fármaco cargado tiene una mayor proporción respecto con el fármaco neutro [Schwarz et al. 1977].

Diferentes autores han comprobado la influencia del pH sobre el efecto de la lidocaína en diferentes especies y tejidos. Nattel et al. [Nattel et al. 1981] encontró como al disminuir el pH el efecto que ejercía la lidocaína sobre el potencial de reposo, la amplitud del potencial de acción, la \dot{V}_{\max} y la CV fue mucho mayor. Por otra parte, Broughton et al. y Moorman et al. [Broughton et al. 1984; Moorman et al. 1986] observaron como se incremento la duración del potencial de acción al disminuir el pH. De igual forma, Wendt et al. [Wendt et al. 1993] encontró que la relación de asociación de la lidocaína con el receptor fue retardada cuando el pH fue disminuido, además dicha reducción tiene mayor impacto sobre el estado estacionario de bloqueo.

Al encontrar estos resultados algunos investigadores se plantearon estudiar la eficacia de este fármaco sobre tejidos isquémicos, ya que se conoce experimentalmente que éstos sufren una fuerte acidosis. De este modo, Butwell [Butwell 1993] encontró que la lidocaína protege el miocardio en modelos de isquemia regional y global. Además, propuso que el mecanismo de acción incluye una conservación de alta energía fosfata, atenuación de la acidosis y reducción de la $[Na^+]_i$, estos resultados también fueron validados por Kojima y Miura; Matsumura et al. y Tosaki [Kojima y Miura 1991; Matsumura et al. 1987; Tosaki et al. 1988]

También Butwell comprobó como en ventrículos de rata, la lidocaína retarda la acumulación de Na^+ intracelular durante los primeros 10 minutos de isquemia. Del mismo modo encontró que la lidocaína también reduce el ATP durante los primeros minutos de isquemia.

5.4 Efectos sobre el potencial de acción

Se han realizado muchos estudios sobre la variación de algunas de las características electrofisiológicas del potencial de acción causada bajo la influencia de anestésicos locales, entre las que se destacan:

5.4.1 Corriente de sodio

Medidas realizadas utilizando *voltage clamp* para diferentes tejidos y especies han mostrado como diferentes concentraciones de lidocaína generan una reducción considerable de la corriente de sodio [Bean 1983]. Los estudios realizados por Bean en fibras de Purkinje de conejo, aplicando un tren de impulsos arrojaron como resultado una disminución de I_{Na} de forma directa con la concentración de lidocaína; como se ilustra en la Figura 5.7.

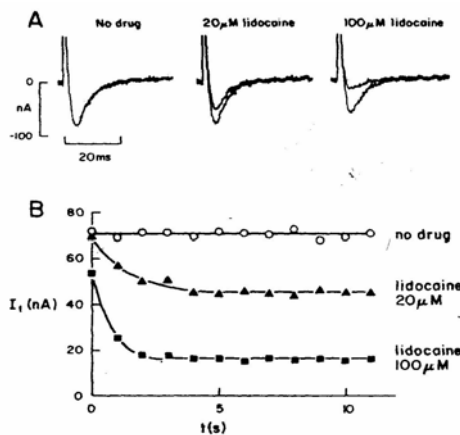


Figura 5.7 Influencia de la frecuencia sobre el efecto de la lidocaína para diferentes concentraciones. Fibras de Purkinje de conejo [Bean 1983].

Bean a su vez encontró que la lidocaína tiene una alta afinidad cuando el canal está inactivado. También, Clarkson [Clarkson et al.1988] sugirió que el bloqueo dependiente de la frecuencia es el resultado de la interacción de la lidocaína con el canal de sodio en el estado de activación al igual que en el de inactivación. Además demostró claramente como a mayor frecuencia mas alto es el bloqueo de la corriente de sodio. Así, en presencia de 100 μM de lidocaína la amplitud de I_{Na} fue reducida en un 50% en ventrículo de cobaya (Figura 5.8). Gilliam [Gilliam 1989] y Starmer [Starmer et al. 1991] demostraron que el grado de bloqueo de la lidocaína es fuertemente dependiente del patrón de estimulación y del voltaje (Figura 5.9).

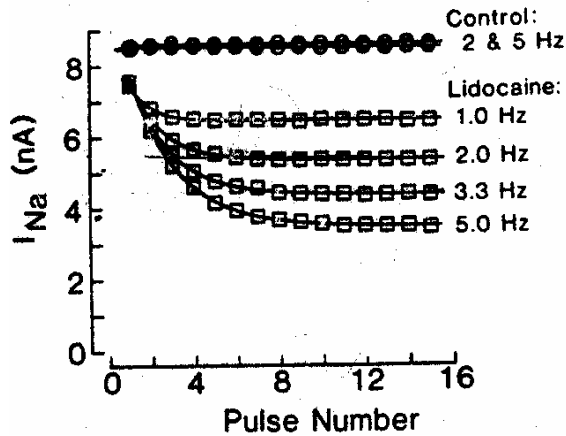


Figura 5.8 Influencia de la frecuencia sobre el bloqueo por la lidocaína. Cobaya [Clarkson et al. 1988].

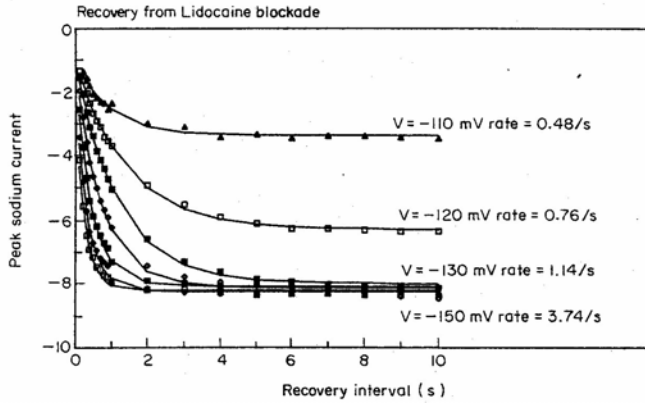


Figura 5.9 Bloqueo de la I_{Na} dependiente del voltaje. Aurícula de conejo [Starmer 1991].

Por otra parte, Furukawa [Furukawa et al. 1995] demostró a través de la medida de I_{Na} utilizando *whole cell voltage clamp*, que el bloqueo por lidocaína es idéntico para células de aurícula y ventrículo de humano, además la asociación del fármaco se realiza en los estados de activación e inactivación (Figura 5.10).

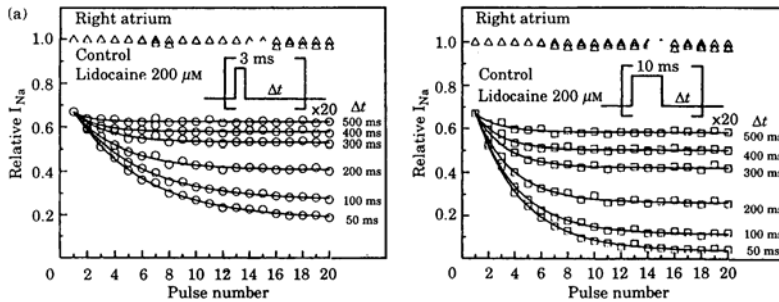


Figura 5.10 Bloqueo de I_{Na} dependiente de la frecuencia en aurícula y ventrículo humano. [Furukawa 1995].

5.4.2 Derivada máxima del potencial de acción

Al igual que la corriente de sodio, la \dot{V}_{max} se reduce al aplicar diferentes concentraciones de lidocaína y a medida que aumenta la frecuencia de estimulación. [Sanchez – Chapula et al. 1985, Enhring et al. 1987, Nawada et al. 1994, Matsubara et al. 1987, Mestre et al. 1999]. Además las diferentes

experiencias demostraron un significativo bloqueo dependiente de la frecuencia sobre la derivada máxima del potencial de acción, lo cual es explicado ya que el intervalo diastólico no fue lo suficientemente largo para completar la reactivación de la derivada máxima, así se produce una acumulación de bloqueo con cada potencial de acción hasta que el estado estacionario sea alcanzado (Figura 5.11 y Figura 5.12).

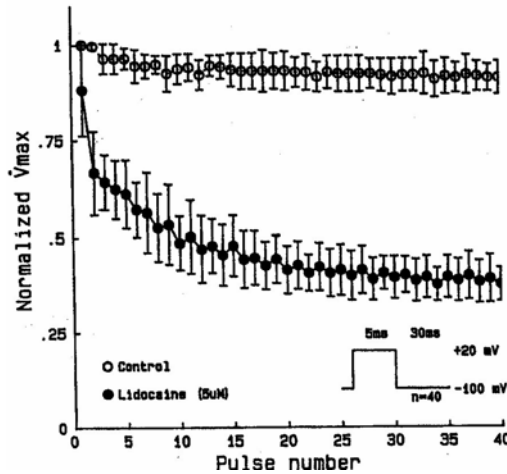


Figura 5.11 Reducción de \dot{V}_{max} por un tren de pulsos de 5ms [Matsubara et al. 1987].

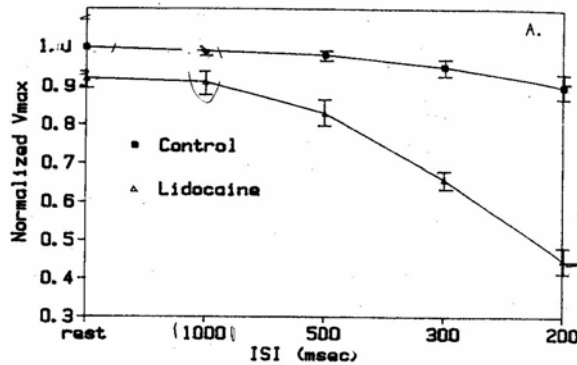


Figura 5.12 Variación de la \dot{V}_{max} en función de la frecuencia de estimulación por una concentración de 22.2 µM de lidocaína [Ehring et al. 1987].

Al igual que como ocurre con la I_{Na} , los resultados experimentales demostraron como el bloqueo producido por lidocaína es asociado con repetidas despolarizaciones en donde se pueden apreciar dos componentes: una temprana, muy rápida en la cual se desarrolla en los primeros milisegundos, seguido por una fase lenta, la cual tiene una constante de tiempo de unos cien milisegundos. Así, la fase rápida ocurre cuando el fármaco se asocia en el estado de activación del canal y la fase lenta ocurre mientras el canal está inactivado.

5.4.3 Duración del potencial de acción

En cuanto al APD existen muchos resultados divergentes. Algunos autores han observado que la lidocaína acorta la duración del potencial de acción [Nawada et al. 1994; Mestre et al. 1999]. Por otra parte, Quintero [Quintero 1990] encontró que el APD_{90} es incrementado ligeramente en los diferentes ciclos de estimulación estudiados. En Tabla 5-1 se puede apreciar los valores de cambio del APD en diferentes concentraciones y especies.

Tabla 5-1 . Relación de los diferentes resultados encontrados experimentalmente por diferentes autores en varias especies para la duración del potencial de acción. Las flechas indican si el APD_{90} es ↓ disminuido o ↑ aumentado

Nawada - Cobaya	
<i>Concentración ($\mu\text{mol/L}$)</i>	<i>% de cambio de APD_{90}</i>
3	1.2 ↑
10	2 ↓
30	4.8 ↓
100	9.7 ↓
Mestre – Rata	
0.3	6.3 ↓
3	32 ↓
Quintero – Perro	
22	3 ↑

5.4.4 Velocidad de conducción

Al igual que en los parámetros anteriores, datos experimentales en diferentes especies han demostrado que la lidocaína también reduce la velocidad de conducción de manera dependiente de la frecuencia, como se puede apreciar en la Figura 5.13 [Anderson et al. 1990, Quinteiro et al. 19990, Watanabe et al. 2000]. Esta reducción puede ser un mecanismo importante de acción de los fármacos antiarrítmicos y pueden de algún modo facilitar la arritmogenesis. Además, se observó que los cambios sobre la velocidad de conducción son casi iguales tanto para la propagación longitudinal como para el transversal.

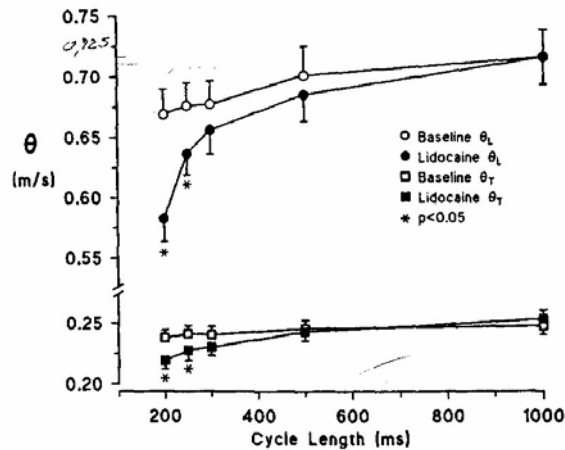


Figura 5.13 Efecto de la lidocaína sobre la velocidad de conducción longitudinal (L) y transversal (T) [Anderson et al. 1990].

5.4.5 Período refractario efectivo

En cuanto al ERP, previos estudios *in vitro* sobre fibras de Purkinje y ventrículo han demostrado que el efecto electrofisiológico de la lidocaína es dependiente de la concentración, no obstante son necesarias altas concentraciones para que se prolongue significativamente el período refractario [Davis 1969; Bigger 1970]. Experimentalmente se ha comprobado, que el período refractario en presencia de lidocaína es incrementado [Nakaya 1989, Martins 1985] además, algunos autores afirman que la lenta cinética de recuperación de la I_{Na} es la responsable de dicho incremento sobre el período refractario.

Li [Li 1991] por su parte encontró que bajas concentraciones de lidocaína no indujeron cambios significativos sobre el ERP tanto en condiciones normales como en condiciones isquémicas; sin embargo, 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína incrementaron considerablemente el ERP durante condiciones isquémicas y en condiciones de reperfusión.

5.5 Uso clínico de la lidocaína

Los fármacos antiarrítmicos clase I (bloqueadores del canal de sodio) como la lidocaína son habitualmente usados en la clínica para tratamientos de arritmias, pero su uso ha sido limitado por su efecto pro-arrítmico [Woosley 1991]. Los efectos clínicos de este fármaco no han sido aclarados en su totalidad ya que los estudios realizados para comprobar la efectividad de este tipo de antiarrítmicos divergen en sus resultados.

El uso profiláctico de la lidocaína fue considerado en las décadas de los 70's y 80's sobre la base de su efecto reductor principalmente en fibrilación ventricular (VF). En los años 90's, la rutina de usar profilácticamente la lidocaína en AMI (infarto agudo al miocardio) fue abandonada debido a que su relación riesgo beneficio era poco favorable.

Algunos investigadores han argumentado que el uso profiláctico de la lidocaína reduce la incidencia principalmente de VF [Farkas et al. 2002; Yadav 2004]. No obstante, estos estudios fueron realizados en elevadas concentraciones de fármaco. Otros estudios clínicos demostraron como el uso profiláctico de lidocaína adversamente incrementa la tasa de mortalidad en pacientes recién infartados [Hélie 1995; Murasato 1997; Sadowski 1999; CAST - *cardiac arrhythmia supresión trial* Circulation 2000].

Por otra parte, se ha encontrado que este fármaco también produce una acción proarrítmica atribuida al retardo producido en la conducción en tejidos normales que a su vez compite con la acción antiarrítmica. Carson et al. mostró que la administración de lidocaína incrementa la incidencia de VF después de una oclusión coronaria en cerdos, con una depresión de la conducción dependiente de la concentración [Carson et al. 1986; Aupetit et al. 1995].

A su vez, autores como Harrison, Berte y Kompa encontraron que la lidocaína reduce las complicaciones alcanzadas desde la VF durante un AMI [Harrison y Berte, 1982; Kompa 2000]. Sin embargo, Singh observó que este fármaco predispone al paciente hacia una bradicardia debido al exceso en el retardo de la velocidad de conducción [Singh 1992].

Clínica y experimentalmente se demostró que la lidocaína inhibe varias formas de automaticidad. Sin embargo, no previene la taquicardia ventricular

(VT) que es generada desde una oclusión coronaria, debido a la reducción en la excitabilidad y en la propagación del impulso producida por el fármaco [Castellanos et al. 1982; Sheu 1985; Cardinal et al. 1991; Barret et al. 2000; Murasato et al. 1997]. Aunque, cabe destacar que se encontró que altas concentraciones podrían prevenir la multiplexación de varios frentes de ondas que se degeneran en circuitos reentrantes; lo cual es característico de la VF.

Al analizar un poco más a fondo el mecanismo por el cual la lidocaína puede ser antiarrítmica o proarrítmica en tejidos isquémicos se encontró también una gran divergencia en los resultados. El mecanismo por el cual la isquemia produce arritmias no es conocido con certeza pero se cree que las reentradas juegan un rol importante en la generación de arritmias [Cranfield et al. 1973]. Como los circuitos de reentradas incluyen ambos tejidos normal e isquémico, las arritmias producidas por isquemia pueden ser interrumpidas rompiendo el circuito reentrante. Así, los fármacos antiarrítmicos podrían prevenir las arritmias por una acción en el tejido normal o en el tejido isquémico. Sin embargo, muchos antiarrítmicos clase I actúan prolongando en exceso la velocidad de conducción en el tejido normal, contribuyendo así a la generación de circuitos reentrantes [Dhein et al. 1993; Hodeghmen 1987].

Algunos estudios realizados a final de los años 70's y comienzo de los 80's, han demostrado que la lidocaína eliminó las reentradas en zonas isquémicas además, ejerció mayor selectividad y bloqueo de las reentradas [El-sherif et al. 1977; Kupersmith 1979; Sanchez-Chapula et al. 1983; Campell y Hemsworth 1990; Kamiyama et al. 1994]. No obstante, Yin et al. y Patterson, encontraron como la lidocaína promovió las reentradas debido a un incremento en el gradiente de refractariedad, resultando un bloqueo adicional y un decremento selectivo en la velocidad de conducción en tejidos isquémicos. El incremento en el gradiente de la refractariedad corresponde a un incremento en la longitud del arco del bloqueo de la conducción, el cuál no puede responder por el incremento en la incidencia de arritmias y la VT [Yin et al. 1997; Patterson 1982; Hélie 1995].

Lake encontró que la lidocaína aumenta la desfibrilación ventricular intraoperativa [Lake 1986] aunque, clínicamente comprobó que este fármaco no tiene ningún efecto protector contra arritmias de reperfusión inducidas por trombosis intracoronarias en pacientes con infarto agudo al miocardio [Kuck 1985]. No obstante, previene efectivamente la VF después de una revascularización miocárdica en pacientes con cirugía de *bypass* coronario [Fall 1987].

La lidocaína es capaz de suprimir las arritmias ventriculares inducidas por DAD (*delayed afterdepolarization*) en concentraciones clínicamente relevantes, sugiriendo que la inhibición del canal de sodio llega a ser una alternativa farmacológica para suprimir la sobrecarga de Ca^{2+} [Takahara et al. 2004]. Groot et al. encontró experimentalmente que la lidocaína redujo la pendiente diastólica

y la incidencia de DAD hasta un 57 %, además previno la incidencia de focos ectópicos [Groot et al. 1995; Kano et al. 1986]

Otra patología como el síndrome de QT largo, el cual se caracteriza por un alargamiento del intervalo QT sobre la superficie del electrocardiograma, otorga una propensión a severas arritmias ventriculares, *Torsades de Pointes* (TsP) y VF, las cuales pueden desencadenar la muerte súbita. Este alargamiento en el intervalo QT es debido a una repolarización anormal ventricular. El principal problema es la dispersión de la repolarización que acompaña la prolongación del intervalo QT. Algunos estudios clínicos han demostrado como la lidocaína puede contrarrestar los efectos generadores del LQT (long QT) adquirido aunque, cabe destacar que ésta ha sido pocas veces usada para tratar esta patología [Assimes y Malcolm 1998; Halkin et al. 2001].

Por otra parte, ha sido usada con éxito en TsP dependiente de pausa seguido de AMI. El mecanismo de acción ha sido estudiado en animales y se supone que reduce la despolarización de la corriente de sodio y suprime las EAD inducidas por bloqueadores de potasio e hipokalemia además, se ha demostrado como los episodios recurrentes de TsP fueron abruptamente terminados y el ritmo sinusal fue restaurado después de la intervención con lidocaína [Carlsson et al. 1993; Kazekas 1994]

Como conclusión se puede decir que aún queda por realizar muchos estudios para comprobar el verdadero efecto de la lidocaína en las diferentes patologías observadas en el miocardio.

5.6 Acción combinada con otros fármacos

Debido a la falta de certeza en la actuación de los fármacos antiarrítmicos, en las últimas décadas se ha optado por usar combinaciones de fármacos para potenciar su efecto antiarrítmico y disminuir sus efectos pro-arrítmicos. La combinación de fármacos antiarrítmicos ha sido probada en humanos [Duff et al. 1983; Stroobandt et al. 1987; Wagner et al. 1987; Dorian et al. 1993] y en animales [Duff y Gault 1986] demostrando que una interacción entre fármacos puede generar resultados positivos a la hora de prevenir arritmias que pueden desencadenar la muerte.

Como se sabe, la isquemia miocárdica causa un acortamiento del APD en todas las especies y está asociada con la ocurrencia de arritmias reentrantes. Por lo tanto, prolongar el APD o prevenir el acortamiento podría prevenir las arritmias. Estudios de fármacos antiarrítmicos clase III, demuestran que éstos ejercen su acción antiarrítmica prolongando la duración del potencial de acción aunque la mayoría de ellos ejercen su efecto de manera dependiente de la frecuencia en forma inversa, dando lugar a una pérdida de eficacia, ya que se

observa una pérdida de la prolongación del APD en altas frecuencias y su acentuación en bajas frecuencias [Cheng et al. 1996]. La excesiva prolongación del APD incrementa el riesgo de incidencia de TsP, lo cual ha sido comprobado experimentalmente con el tedisamil. Por otra parte, fármacos como la lidocaína han reducido la incidencia de TsP tanto en humanos como en animales. Se ha sugerido que la combinación de estos dos fármacos podría proporcionar un beneficio adicional a la hora de reducir los efectos pro-arritmicos generados por cada uno de los fármacos [Hodeghem y Snyders 1990; Barret et al. 2000].

Diferentes estudios han sido realizados para probar el efecto antiarrítmico de esta combinación de fármacos.

Un claro ejemplo de ello es el uso combinado de nifekalant (bloqueador de I_{Kr}) y lidocaína. Los resultados de este estudio muestran que nifekalant reduce la longitud del ciclo de la VT y causa una terminación temprana en asociación con la desestabilización de la dinámica de espiral. Al adicionar lidocaína, las modificaciones en la reentrada de espiral de la VT fueron prevenidas [Amino et al. 2005]. Este estudio ha sido realizado debido a que clínicamente para la prevención de la ocurrencia de VF se usa la amiodarone, pero este fármaco no ha sido aprobado en Japón, por lo que se están utilizando las combinaciones de nifekalant y la lidocaína

Por otra parte, también se ha estudiado la combinación de tedisamil, que es un fármaco antiarrítmico clase III, que al igual que el nifekalant bloquea la I_{Kr} y la lidocaína. Sarraf et al. demostró como la coadministración de tedisamil y lidocaína ocasiona un cambio hacia la izquierda de la curva dosis-respuesta, demostrando que la acción de estos dos fármacos incrementan su efecto antiarrítmico y la cantidad de dosis necesaria se ve reducida al utilizarlos juntos. Como se conoce, la lidocaína no tiene un efecto relevante sobre el ERP mientras que el tedisamil incrementa el ERP. Dicha prolongación en el ERP en tejidos normales puede suprimir las arritmias cardiacas por una reducción del tiempo durante el cual pueden ocurrir dichas arritmias. Alternativamente, el incremento en la refractariedad prolonga la longitud del circuito reentrante con lo cual dicha reentrada no puede ocurrir [Sarraf et al. 2003].

También se realizaron estudios sobre la combinación de adenosina y lidocaína (AL). En el tratamiento con lidocaína no hubo muertes, pero el fármaco fue inefectivo para decrementar la incidencia de arritmias o el tamaño del infarto. Por el contrario, la administración de adenosina y lidocaína previno la muerte cardiaca, abolió la VT y VF y redujo el tamaño del infarto desde un 61 % a un 38 %, por lo que se concluyó que esta combinación permite la protección de la muerte súbita, otras arritmias y la necrosis del tejido [Canyon et al. 2004]. Además, la adición de lidocaína y adenosine ha mostrado una reducción de la disfunción ventricular después de un procedimiento quirúrgico de *bypass* [Flameng W 1995; Lasley y Mentzar 1995; Garrat et al. 1998].

La habilidad de la unión de estos dos fármacos podría estar relacionado con la baja excitabilidad cardíaca y la mejor estabilización de las funciones electrofisiológicas y metabólicas en corazones isquémicos. Este efecto protector en tejidos isquémicos podría estar relacionado con el acortamiento del APD, ya que el adenosine ocasiona que los canales sensibles a ATP se abran. Las arritmias reentrantes podrían ser reducidas por la habilidad de adenosina y lidocaína para reducir la heterogeneidad regional anormal del frente de onda del potencial de acción y reducir el período refractario en las diferentes cámaras del corazón, incluyendo las regiones transmurales, transepicárdicas, interventriculares y supraventriculares. Por lo tanto, para reducir la excitabilidad miocárdica, la demanda de energía, sincronizar el acortamiento del APD y la dispersión a través del manejo de las concentraciones intracelulares de Na^+ , la combinación de adenosina y lidocaína podría limitar la formación y dispersión de la refractariedad en la zona isquémica y en la zona de borde.

6 La Isquemia Miocárdica

Se conoce desde hace más de 100 años, que desde el punto de vista experimental, la oclusión de una arteria coronaria puede conducir a situaciones de arritmias que pueden desembocar en fibrilación ventricular (VF). Experimentalmente se ha demostrado que cuanto mayor es el área isquémica, más frecuente es la aparición de arritmias y que el grado de obstrucción de la arteria coronaria influye en la frecuencia de la VF, lo cual refleja que el tamaño y la severidad de la isquemia son factores determinantes de la arritmogénesis.

6.1 Efectos de la isquemia

La obstrucción de una arteria coronaria provoca la reducción de aporte de oxígeno y nutrientes de la célula, y el cese de flujo de iones y metabolitos externos. En períodos de isquemia se dan ciertos cambios electrofisiológicos en la célula que provocan cambios en el potencial de acción celular y pueden dar lugar a arritmias potencialmente mortales como las arritmias por reentrada, las cuales pueden desencadenar la fibrilación ventricular.

Un episodio de isquemia presenta etapas diferenciadas, según la especie animal, en los corazones de animales de gran tamaño como los perros o los cerdos, las arritmias ventriculares provocadas por la situación de isquemia ocurren en dos períodos de tiempo distintos. Tras la obstrucción de la arteria, se inicia la fase de isquemia temprana (fase Ia) desde los 2 hasta los 10 minutos.

Sigue un período en el que no ocurre ningún tipo de arritmia, para iniciarse en el minuto 15 - 20 la fase arritmica Ib que dura hasta los 30 - 50 minutos. Tras la primera hora, disminuyen las arritmias hasta una fase subaguda que sucede a las 24 horas. En especies más pequeñas, como ratas y cobayas, el período de arritmias dura unos 30 minutos, iniciándose a los 6 minutos de la obstrucción coronaria, siendo máximas a los 10 o 12 minutos y reduciéndose a los 15 minutos.

Es importante distinguir estas fases de isquemia (Ia, Ib y fase subaguda) puesto que se distinguen por los cambios electrofisiológicos que en ellas suceden y por tanto en las arritmias que tienen lugar.

6.1.1 Efectos electrofisiológicos de la isquemia

La reducción de aporte de oxígeno que tiene lugar durante una fase de isquemia provoca la disminución de la fase de fosforilación oxidativa y por tanto de la producción de ATP mitocondrial. Asimismo aumenta la concentración intracelular de ADP y otros metabolitos.

Debido a la dependencia del ATP intracelular que poseen los canales K(ATP), ya desde su descubrimiento [Noma 1983], se les ha asignado un papel muy importante en los cambios electrofisiológicos que se producen en isquemia. Al analizar los cambios metabólicos que se producen durante los primeros 10-15 minutos de isquemia, se observa como la concentración intracelular de ATP disminuye levemente [Weiss et al. 1992] y permanece en el rango 4-5 mM. Sin embargo, para que la mitad de los canales K(ATP) se hallen activados, la concentración de ATP podría oscilar entre 25 y 100 $\mu\text{mol/L}$. Así, parece en principio que en la primera fase de isquemia, los canales K(ATP) no ejerzan ninguna función [Elliott et al. 1989].

Una prueba evidente de la activación de los canales en situaciones de isquemia miocárdica es el acortamiento de la duración del potencial de acción que tiene lugar. Se sabe que la corriente $I_{K(ATP)}$ está implicada en este acortamiento [Nichols y Lederer 1991]. Para provocar cambios en el APD es suficiente que se abran un número inferior al 1 % [Nichols y Lederer 1991; Faivre y Findlay 1990; Weiss et al. 1992; Findlay y Faivre 1991; Terzic et al. 1994]. Ferrero et al. realizó trabajos de simulación basados en un modelo matemático de la corriente $I_{K(ATP)}$ y un modelo de potencial de acción ventricular [Luo-Rudy 1994], en los cuales obtuvo que la activación del 0.6 % del número total de canales era suficiente para acortar el APD hasta la mitad de su duración normal [Ferrero et al. 1996]. Estos resultados coincidían con los experimentales [Faivre y Findlay 1990; Nichols et al. 1991; Weiss et al. 1992]. Este hecho se debe a la elevada conductancia [Takei et al. 1985; Cohetes 1992] y a la alta

densidad de estos canales en la membrana celular [Nichols y Lederer 1990]. Esto tiene sentido si se considera la hipótesis de los canales de reserva, que sostiene el hecho que el número de canales K(ATP) presente en la célula es excesivo, y que la mayor parte de ellos están funcionalmente de reserva.

Por otra parte, se sabe que en condiciones de normoxia la concentración de ATP intracelular oscila entre 5 y 10 mM. Pero esta concentración se ve reducida durante los primeros 10 minutos de isquemia en menos de un 45 % [Weiss et al. 1992].

En cuanto a la variación de la concentración intracelular de ADP durante la fase de isquemia, se sabe que es más elevada. En normoxia la $[ADP]_i$ varía entre 5 $\mu\text{mol/L}$ en miocito de Hurón [Allen et al. 1985] y 70 $\mu\text{mol/Lol/L}$ en miocito de rata [Matthews et al. 1981]. Al cabo de 10 minutos de isquemia puede alcanzar valores del 630 % con respecto a condiciones de normoxia [Weiss et al. 1992] o incluso del 3400% [Allen et al. 1985]

Paralelamente, se da una disminución del pH intracelular y extracelular durante la fase de isquemia. En los 10 primeros minutos tiene lugar una disminución de pH_i de una unidad aproximadamente [Kirkels et al. 1989; Yan y Kleber 1992]. En condiciones normales el pH_i es de 7.3, y en isquemia se reduce en mayor grado en la zona isquémica, mientras que la zona limítrofe (zona de borde) con la zona no afectada, sufre una disminución más leve del pH_i , pero que también debe ser considerada.

Otro efecto importante de la isquemia es el aumento de la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$) [Harris et al. 1954], es decir la hiperkalemia. El aumento tiene lugar en dos etapas. En los 4-8 minutos de isquemia la concentración extracelular de potasio se duplica, estabilizándose en el valor 10-12 mM. Algunos minutos más tarde vuelve a iniciarse una fase de aumento [Weiss et al. 1992]. Durante la fase aguda el valor de la concentración extracelular de potasio oscila entre 11 y 14 mM [Hill y Gettes 1980; Weiss y Shine 1981, 1982; Kléber 1984; Weiss y Shine 1986; Hicks y Cobbe 1991]. Debido a la falta de flujo de lavado en episodios de isquemia, y al aumento de flujo de salida de los iones de potasio, se produce esta acumulación de potasio en el medio extracelular, causante de efectos arritmogénicos. En efecto, por un lado el aumento de $[K^+]_o$ provoca un aumento del potencial de reposo de la célula, reduciendo su excitabilidad. Así, al aumentar la concentración extracelular de potasio aumenta el potencial de reposo. Por otra parte, el aumento de potasio extracelular ralentiza la velocidad de propagación del potencial de acción. Todos estos cambios en las concentraciones iónicas y pH durante la isquemia son mostrados en la Figura 6.1.

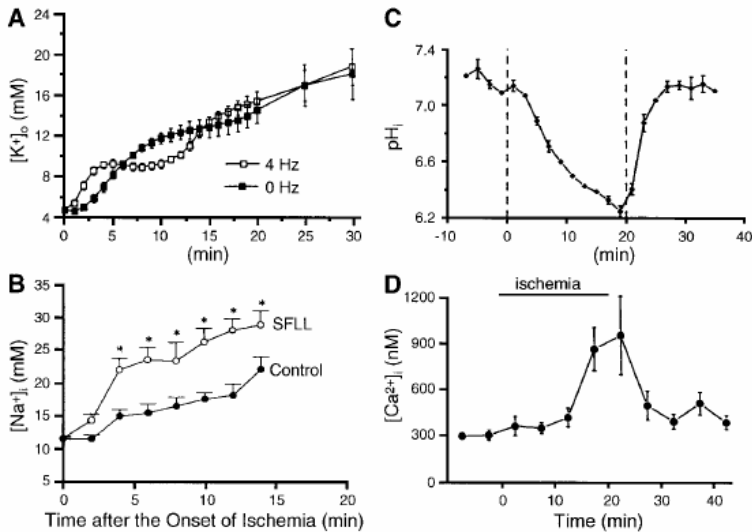


Figura 6.1 Cambio en las concentraciones iónicas y pH durante isquemia. A) incremento de la $[K^+]_o$; B) variación de la $[Na^+]_i$; C) variación del pH y D) variación de la $[Ca^{2+}]_i$ [Carmeliet 1999].

Asimismo, las corrientes de repolarización, particularmente la corriente transitoria de K^+ (I_{to}), la corriente rápida diferida rectificadora de K^+ (I_{Kr}) y la corriente de K^+ independiente del tiempo (I_{K1}), son sensible a los cambios en el entorno iónico y metabólico.

Finalmente, en episodios de isquemia, también tiene lugar un aumento de la concentración intracelular de iones Na^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} [Yan et al. 1992; Murphy et al. 1991]

6.1.2 La aparición de la zona de borde

Los cambios electrofisiológicos que se producen en isquemia afectan únicamente al tejido isquémico. Por este motivo, existe una dispersión espacial en cuanto a las características fisiológicas del tejido isquémico y del tejido sano, que se manifiesta en la actividad eléctrica celular. Entre la zona central isquémica (ZI) y la zona normal (ZN) existe una zona llamada zona de borde (ZB). Diversas hipótesis explican la composición de la ZB. Las alteraciones electrofisiológicas producidas por la isquemia varían gradualmente a lo largo de esta ZB, desde las condiciones de normoxia en la ZN hasta las condiciones isquémicas en la ZI [Wilensky et al. 1986, Coronel et al. 1988; Rumsey et al.

1994; Coronel 1994; Yamane et al. 1997; Schwartzman et al. 1999], como se muestra en la Figura 6.2.

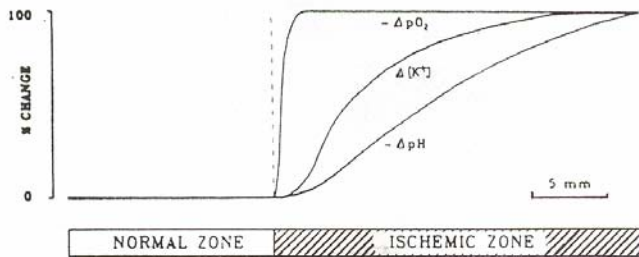


Figura 6.2 Esquema de la zona de borde en donde se muestra las variaciones del $[K^+]$; pH y la presión de oxígeno pO_2 . [Coronel 1988].

Experimentos realizados sobre tejido miocárdico de cerdo indican que la variación de potasio extracelular durante la fase aguda de isquemia regional es progresiva a lo largo de aproximadamente 1 cm de tejido [Hill y Gettes 1980; Coronel et. al 1988]. Este aumento se da en la ZB, desde el valor normal en la ZN hasta el valor isquémico en la ZI.

En cuanto a la variación de la presión de oxígeno (pO_2), ésta es más abrupta, extendiéndose a lo largo de 1mm, según los experimentos realizados por Walfridson et al. [Walfridson et al. 1985] en miocardio de cerdo. Es decir, que las concentraciones intracelulares de ATP y ADP varían gradualmente en 1mm de espesor en la ZB, desde los valores de la ZN a los valores de ZI.

En isquemia regional, los cambios en el pH se producen en la zona de borde, son cambios progresivos desde la zona normal hasta la zona central isquémica. En la zona isquémica, se estima que el pH disminuye en una unidad [Kirkels et al. 1989; Yan y Kléber 1992] con respecto a la zona normal, desde 7.4 hasta aproximadamente 6.4 unidades de pH. La zona de borde del pH se ha estimado experimentalmente y se extiende unos 10 mm desde la zona central [Coronel et al. 1988]. La acidosis extracelular que tiene lugar en isquemia, reduce la conductancia máxima de la corriente de sodio en un 25% para una disminución de una unidad de pH [Kagiyama et al. 1982; Shaw y Rudy 1997]. Asimismo, la acidosis extracelular desplaza la dependencia del voltaje de la corriente de sodio hasta voltajes más positivos [Kagiyama et al. 1982; Watson y Gold 1995]. Por otra parte, la disminución del pH intracelular provoca una reducción de la conductancia máxima de los canales de calcio de tipo L [Sato et al. 1985]. El efecto de la acidosis sobre las corrientes empieza a manifestarse cuando el pH es de 6.9 aproximadamente, es decir cuando la reducción de éste alcanza el 50 % de su valor de normoxia.

6.1.3 Efectos de la isquemia sobre el potencial de acción celular

Los efectos electrofisiológicos que conlleva la isquemia miocárdica provocan numerosas alteraciones en la actividad eléctrica de la célula, como se detalla a continuación.

En períodos de isquemia miocárdica, tiene lugar una despolarización del potencial de reposo de la célula, debido a la acumulación extracelular de potasio [Passer y Vaughan-Jones 1990]. Este efecto se traduce en un retraso en la recuperación de la actividad de la corriente de sodio, es decir de la excitabilidad de la célula. Por este motivo, se observa una disminución de la velocidad de conducción del potencial de acción dos minutos después de la oclusión coronaria [Janse y Kléber 1981].

El acortamiento de la duración del potencial de acción (APD) en condiciones isquémicas es un hecho constatado experimentalmente por un gran número de autores y no existe discusión al respecto [Venkatesh et al. 1991; Vanhell y Hemtinne 1992; Wilde y Janse 1994; Smallwood et al. 1990; McCullough et al. 1991; Cole et al. 1991; Hicks y Cobbe 1991; Nakaya et al. 1991; Yang et al. 1992; Shigematsu et al. 1998]. En la Figura 6.3 se observa una simulación de la evolución celular del potencial de acción en los primeros 12 minutos de isquemia. Este acortamiento de APD se debe en parte a la acumulación de $[K^+]_o$ que eleva la conductancia del canal rectificador inverso de potasio (g_{k1}) [Sakmann y Trube 1984a].



Figura 6.3 Evolución del potencial de acción durante los primeros 12 minutos de isquemia simulada.

Otras de las alteraciones que se crea sobre el potencial de acción es la depresión del máximo valor (V_{max}).

6.1.4 Cambios inducidos por isquemia en la propagación

La propagación de un impulso eléctrico en el corazón requiere de un flujo de corriente excitatorio de célula a célula. El éxito de la transmisión de este impulso eléctrico o de su fallo es relacionado con la magnitud de la corriente de entrada, el grado de acoplamiento eléctrico entre las células y la arquitectura del tejido. Se conoce experimentalmente que en tejidos isquémicos la propagación de los impulsos eléctricos es mas lenta que en condiciones normales. Para explicar el efecto de la conducción en miocitos isquémicos, es conveniente dividir el período de isquemia de acuerdo a los cambios producidos en la acumulación de K^+ extracelular. Los cambios en el K^+ extracelular ($[K^+]_o$) son relacionados con cambios en el potencial de reposo, el cual determina la magnitud de la corriente de entrada y la velocidad de propagación del impulso. En la Figura 6.4 se muestra la relación entre la excitabilidad de la membrana (reflejada por la \dot{V}_{max}) y la velocidad de conducción (CV) en condiciones de hiperkalemia y acidosis, de tal forma que al incrementar $[K^+]_o$ se incrementa la CV.

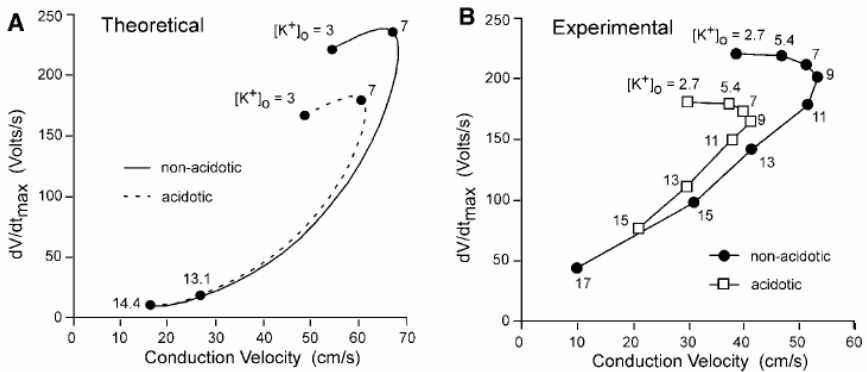


Figura 6.4 Relación entre la derivada máxima del potencial de acción (\dot{V}_{max}) y la velocidad de conducción (CV) en condiciones de isquemia. **A)** Resultados simulados. **B)** Resultados experimentales. [Kébler y Rudy 2004].

6.2 Reentradas

Una de las características para la aparición de reentradas es la presencia de inhomogeneidades en la velocidad de conducción, las cuales pueden aparecer en

episodios de isquemia. A su vez, la reentrada es un mecanismo frecuente de producción de arritmias. Para que se establezca, es necesaria la existencia de un circuito anatómico o funcional. En el corazón humano existen múltiples posibilidades de establecimiento de circuitos de reentrada, que incluyen estructuras del sistema de conducción cardíaco y muscular. Las reentradas pueden ser descritas como reentrada funcional, reentrada anisotrópica, reflejo o reflexión y rotor. El concepto de reentrada supone la circulación permanente de un mismo frente de propagación alrededor de algún tipo de estructura u obstáculo, de manera que el frente de propagación accede una y otra vez a áreas en las que previamente ya ha “entrado” (de ahí el nombre de reentrada).

El concepto clásico de reentrada supone la existencia de algún obstáculo anatómico rodeado de tejido excitable, a través del cual, bajo determinadas condiciones, “circula” el frente de propagación. El obstáculo anatómico condiciona el hecho de que cuando un frente de propagación accede al obstáculo se constituyen dos vías de propagación. De forma general los componentes del fenómeno de reentrada suponen: 1) existencia de dos vías de conducción; 2) propiedades electrofisiológicas (períodos refractarios) diferentes en las dos vías, lo que permite la aparición de bloqueo unidireccional; 3) conducción lenta de los impulsos en determinadas condiciones. (Figura 6.5)

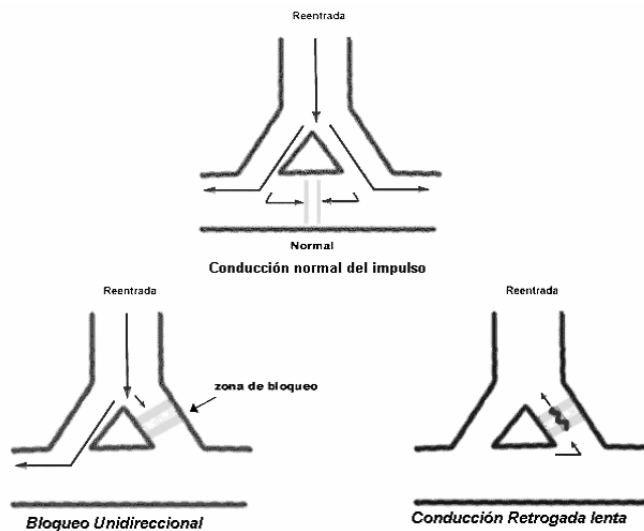


Figura 6.5 Esquema que muestra los componentes de un mecanismo de reentrada.

La reentrada puede ser promovida por un enlentecimiento de la conducción, por disminución de la refractariedad, o por una combinación de ambas. La excitación por reentrada puede ser al azar u organizada; la diferencia entre las dos es la forma en que se propaga el impulso, bien sobre vías que continuamente

cambian de sitio y localización (fibrilación), o por vías de reentrada relativamente fijas (taquicardias auriculo-ventricular por reentrada).

Una de las causas de la aparición de los circuitos reentrantes es la presencia de inhomogeneidades en el tejido, con respecto a la duración del potencial de acción y al período refractario. Este tipo de inhomogeneidades ocurre por ejemplo en caso de isquemia, en el que las células del tejido afectado sufren una reducción de la duración de su potencial de acción y una variación del período refractario. Estas circunstancias unidas a la aparición de un estímulo prematuro pueden crear un bloqueo unidireccional en el tejido y por tanto una reentrada.

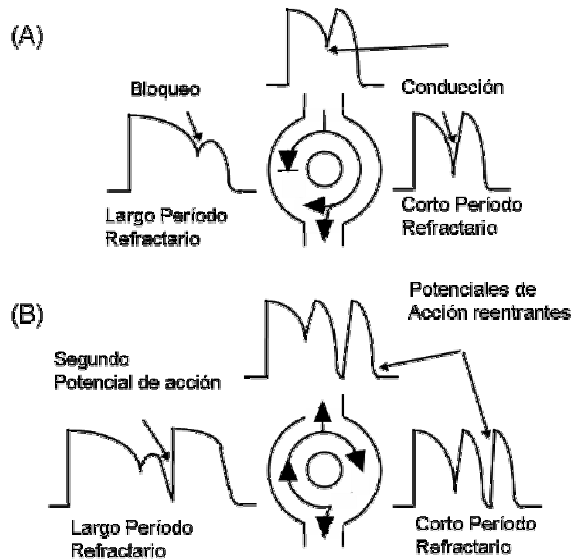


Figura 6.6 Diagrama de reentrada causada por la dispersión del período refractario. En la figura A) se observa un estímulo prematuro que es bloqueado en la rama izquierda debido al largo período refractario dejando así el tejido inexcitable. El potencial de acción se propaga por la rama derecha, la cual exhibe una rápida recuperación (corto período refractario). B) Se continúa la propagación del estímulo por la rama derecha, así el tejido está listo para estimularse, estableciéndose una reentrada [Wit y Janse 1992].

En la Figura 6.6A, se muestra como un estímulo prematuro alcanza una región de corto y largo período refractario. En el trazo de arriba se muestra un declive del máximo nivel de despolarización debido a que el tejido ha sido estimulado previamente, además se muestra como la conducción del frente de onda izquierdo fue bloqueado, debido a que el tejido tiene un largo período refractario, así cuando se aplique el segundo estímulo, éste será incapaz de

iniciar la despolarización. Sin embargo, la conducción del frente de onda por el trayecto derecho si se propaga como consecuencia del corto período refractario.

En la Figura 6.6B se completa el circuito de reentrada. A continuación el frente de onda circula hacia la rama izquierda, de esta forma el tejido ha tenido tiempo para recuperar su excitabilidad. Si el tiempo alrededor del lazo es lo suficientemente largo el trayecto izquierdo se repolarizará antes del siguiente estímulo, se podrá facilitar una reentrada continua.

Es importante destacar que una de las causas del bloqueo unidireccional son las diferencias regionales en la recuperación de la excitabilidad. Al existir diferencias en los períodos refractarios efectivos en áreas adyacentes, puede bloquearse la conducción de un estímulo prematuro iniciado en el intervalo de tiempo concreto, llamado “ventana vulnerable”. El bloqueo se produciría en la región de mayor período refractario convirtiéndose en un lugar de bloqueo unidireccional, puesto que la conducción en la otra dirección permitiría la propagación del potencial de acción, posibilitando la reentrada del impulso. La aparición del impulso prematuro puede ser debida a la *triggered activity* o a la automaticidad anormal de algún grupo de células.

6.2.1 Efecto de la baja velocidad de conducción

La longitud de onda (λ) de una forma de onda de reentrada circular es el producto de la velocidad de conducción del frente de onda y el período refractario efectivo del tejido a través del cual se está propagando. Para que la reentrada ocurra, la longitud de onda de la reentrada deberá ser más corta que la longitud del tejido. Esto garantiza que el impulso siempre encuentre el tejido excitable. La reentrada también puede ocurrir en velocidades de conducción normales mientras que la longitud del tejido sea lo suficientemente larga.

Lentas respuestas al potencial de acción son propiedades de algunas células del corazón, como lo son las células de nodo aurículo-ventricular, siendo éstas propicias para el origen de reentradas taquicardicas.

Cambios en el período refractario de tejidos cardiacos también podrían facilitar las reentradas. Un decremento en el período refractario decrementa la longitud de onda del frente de onda reentrante, de ese modo decrementan el tamaño necesario del circuito reentrante.

En tejidos sometidos a isquemia regional, aparece una zona de borde en la cual existe un gradiente espacial de la concentración extracelular de potasio, desde los valores de normoxia hasta los valores isquémicos. Kagiya et al. [Kagiya et al. 1982] observaron como la velocidad de conducción aumentaba para los valores superiores a 9 mM, en tejido ventricular de cobaya. Por lo tanto,

en la zona de borde isquémica la velocidad de conducción es superior que en la zona normal o en la zona central isquémica, apareciendo así inhomogeneidades en este parámetro.

Por otra parte, propiedades anisotrópicas del músculo cardíaco contribuyen a la formación de reentradas. En un tejido anisotrópico, el factor de seguridad para la conducción es menor en la dirección longitudinal que en la dirección transversal, siendo esto contrario a lo propuesto por la teoría de cable continuo. Este bajo factor de seguridad es debido a una gran cantidad de corrientes de carga asociadas con una baja resistencia axial y una gran capacitancia de membrana en la dirección longitudinal. En un tejido uniformemente anisotrópico, un decremento en la corriente de entrada durante la despolarización, podría generar una mayor disminución de la velocidad de conducción en la dirección longitudinal que en la transversal. Si se aplicará un estímulo prematuro se presentaría un bloqueo en ambas direcciones. En un tejido no uniforme anisotrópico, la activación del estímulo prematuro podría resultar en un bloqueo longitudinal mientras que en la dirección transversal se presentaría la conducción del mismo.

Puesto que tanto la variación del período refractario como la disminución de la velocidad de conducción son susceptible de provocar la aparición de reentradas, el parámetro λ , es decir la longitud de onda, definido como el producto del período refractario y de la velocidad de conducción, es el parámetro a considerar como posible causa de reentrada [Rensma et al. 1988].

6.2.2 Tipos de reentradas

A nivel experimental, Janse et al. [Janse et al. 1980] observó reentradas circulares en forma de ocho durante la fase temprana de isquemia miocárdica. Estos experimentos fueron realizados en corazones de cerdo aislado sometidos a isquemia regional.

A nivel teórico, también se han estudiado reentradas de diversos tipos excitando de un modo concreto para desencadenar la reentrada. Roth [Roth 2001] reprodujo reentradas en 8 mediante simulaciones basadas en un modelo bidominio. Contemplando un modelo de tejido celular sano bidimensional y estimulando en el centro de manera prematura, observo reentradas en forma de 8, resultados que pudo contrastar con otros trabajos experimentales.

Reentradas en forma de espiral fueron observadas experimentalmente y reproducidas por medio de simulaciones por ordenador utilizando diversos modelos [Davidenko et al. 1995; Beaumont et al. 1998; Biktashev y Holde 1999; Xie et al. 2002]. Estos trabajos fueron realizados sobre modelos celulares sanos bidimensionales en los cuales se aplicaba una estimulación cruzada (*cross-over*)

para provocar reentrada (Figura 6.7). Para ello, se estimulaba en primer lugar la primera columna de células y posteriormente, en un instante prematuro concreto se estimula la primera fila de células.

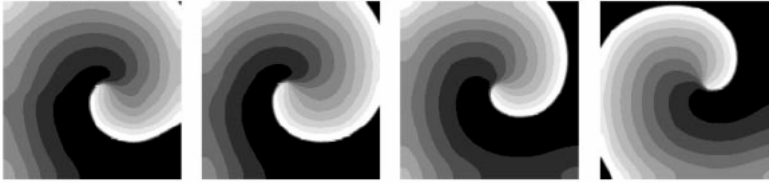


Figura 6.7 Reentrada en forma de espiral simulada en un tejido 2D iniciada por estimulación de *cross-over* [Xie et al. 2002].

Como se conoce experimentalmente, cuando se produce una oclusión coronaria se presenta una región isquémica en la cual se presentan variaciones de los niveles de $[K^+]_o$, I_{Na} , I_{CaL} e $I_{K(ATP)}$, generando una dispersión en la refractariedad y en la velocidad de conducción. La dispersión en la refractariedad y la lenta velocidad de conducción en la zona isquémica provee un sustrato significativo para el establecimiento de circuitos de reentradas. En la Figura 6.8 se ilustra la iniciación de una reentrada en forma de ocho; ésta fue obtenida a través de un modelo bidimensional en el que se destaca una zona central isquémica [Ferrero et al. 2003]. El estímulo prematuro induce un frente de onda, el cual se propaga por la zona saludable además de la zona de borde de la isquemia, pero éste es bloqueado en la zona isquémica donde la refractariedad es extendida. Mientras tanto, el tejido en la zona isquémica superior ya ha recobrado su excitabilidad, así cuando el frente de onda llegar a esta zona permite que éste reentre y genere el circuito de reentrada en forma de ocho. Estos datos fueron observados experimentalmente por Janse y Kléber [Janse et al. 1980; Janse y Kléber 1981]

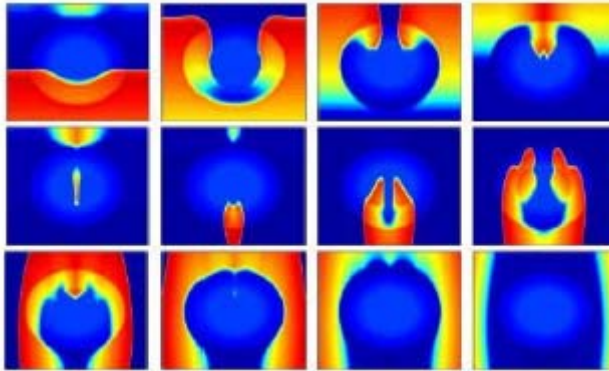


Figura 6.8 Reentrada en forma de ocho producida por una zona central isquémica [Ferrero et al. 2003].

6.3 Vulnerabilidad

Ferris et al. [Ferris et al. 1936] y después Wiggers y Wegria [Wiggers y Wegria 1939] observaron que la fibrilación ventricular podría ser fácilmente inducida por una estimulación del corazón durante un intervalo de tiempo que ellos llamaron fase de vulnerabilidad. Posteriormente, Winfree [Winfree 1998] propuso que la fibrilación ventricular podría estar relacionada con la activación de ondas espirales, las cuales pueden ser iniciadas por una estimulación en una región vulnerable.

Se puede definir la vulnerabilidad como la susceptibilidad del miocardio hacia un estímulo que cambia bruscamente desde un relativo ritmo normal con una contracción sincrónica hacia uno con mayor frecuencia que inicialmente es sincrónico pero que eventualmente conmuta a uno asíncrono.

No obstante, el período vulnerable se refiere al intervalo de tiempo durante el cual un estímulo prematuro es capaz de generar una reentrada. La duración de este intervalo depende de la amplitud y duración del estímulo prematuro. Éste necesita superar el umbral requerido para generar una propagación de dicho estímulo. El ancho de este intervalo es aproximadamente el mismo tiempo requerido para la activación (o recuperación) de la propagación completa a través del ventrículo.

El período vulnerable es fácilmente entendido si se reconoce que hay un punto crítico en la recuperación de la excitabilidad celular que separa el estado de excitabilidad del estado de refractariedad. Starmer [Starmer 1991] definió un punto transitorio de excitabilidad. Cuando este punto se reduce con el campo de excitación de un estímulo prematuro, la conducción se decrementará en la región refractaria, pero por otra parte alcanzará una región excitable, en la cual se

presentará una conducción unidireccional. Cuando este punto se reduce fuera del campo de excitación, entonces se producirá un bloqueo o una conducción bidireccional.

Starmer [Starmer et al. 1993] también probó la vulnerabilidad con un estímulo prematuro (S2) y varió el retardo entre la estimulación condicional (S1) y el estímulo prematuro. De tal forma, definió la ventana vulnerable como la diferencia entre el más largo y más corto retardo entre S2-S1 que es capaz de producir un bloqueo unidireccional. Además, demostró la existencia de las diferentes clases de respuestas generadas al aplicar este protocolo de estimulación (Figura 6.9).

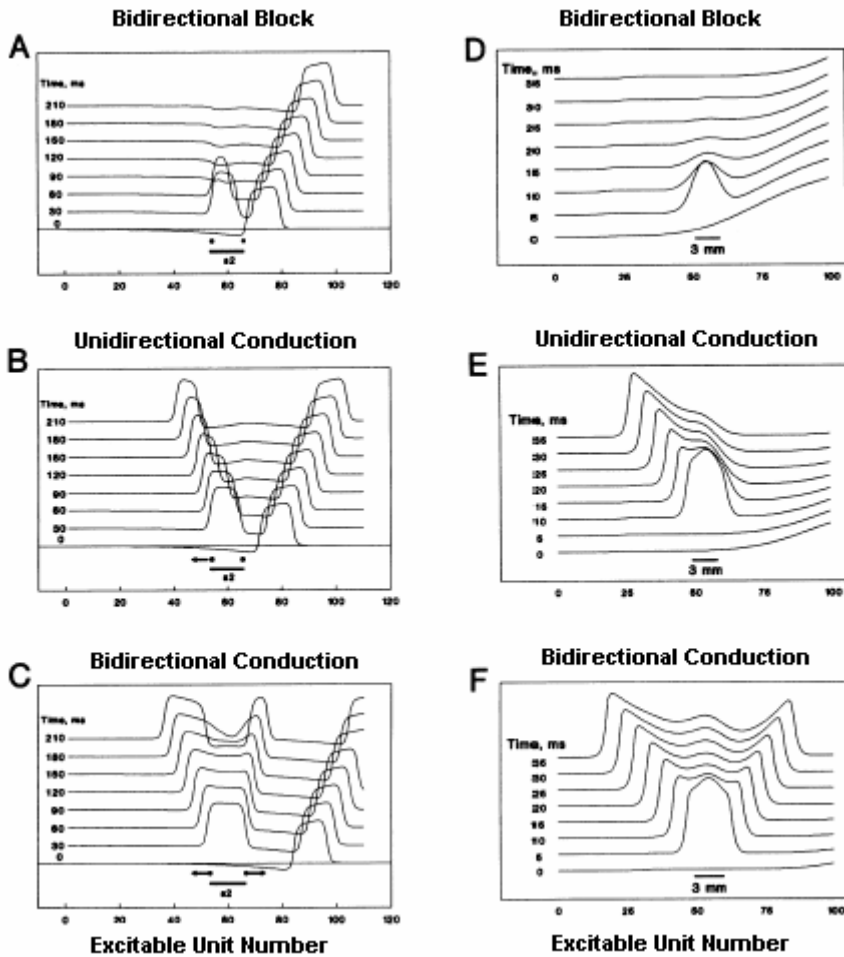


Figura 6.9 Clases de respuestas al protocolo de estimulación S1-S2. A y D muestran un bloqueo bidireccional, B y E una propagación unidireccional y C y F una propagación bidireccional. [Starmer et al. 1993].

En la Figura 6.9 A y D se muestra la respuesta cuando el retardo de S2 fue lo suficientemente corto como para generar un nuevo potencial de acción. La Figura 6.9 B y E muestran la respuesta a la estimulación donde S1-S2 ocurre dentro de la ventana vulnerable y se observa un bloqueo unidireccional. Por último, la Figura 6.9 C y F ilustran una propagación bidireccional, una respuesta que ocurre después de la ventana vulnerable.

CAPÍTULO

II

CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En el capítulo de introducción se han expuesto los conocimientos científicos que han sido planteados a lo largo de las últimas décadas sobre la utilización y modelización de fármacos antiarrítmicos, motivando de manera general el desarrollo de esta tesis doctoral. A continuación se resumen las bases científicas que justifican los objetivos de este trabajo:

En la actualidad la variación de los resultados experimentales encontrados respecto a la acción de fármacos antiarrítmicos genera una gran controversia y escepticismo a la hora de utilizarlos para tratar determinadas patologías. Asimismo, existe una búsqueda constante del antiarrítmico ideal, el cual debe ser capaz de encontrar el sustrato específico de la arritmia y destruirla de forma selectiva sin afectar a ningún otro tejido cardíaco y extracardíaco o sin generar otro efecto negativo.

Una de las principales patologías cardíacas que ocasiona arritmias es la isquemia. Aunque no es conocido con certeza, se cree que la reentrada es un importante mecanismo para que éstas sucedan. Dichas arritmias producidas por la isquemia pueden ser interrumpidas rompiendo el circuito reentrante. Así, los fármacos antiarrítmicos podrían prevenir las arritmias por una acción en el tejido normal o en el tejido isquémico. Sin embargo, la respuesta a un fármaco antiarrítmico es diferente, incluso al tratar una misma arritmia y hasta en un mismo paciente, debido a la diferencia de tantos factores que influyen: estado del sistema de conducción, estructuras y funciones normales, medio circulante, diferencias locales en las propiedades de cada tejido, acción no uniforme, suma de isquemia o acidosis. Se conoce experimentalmente que ciertos fármacos antiarrítmicos disminuyen la excitabilidad y la velocidad de conducción, de tal forma que se plantea que éste puede ser el sustrato para prevenir o, paradójicamente, inducir una reentrada, la cual puede desencadenar arritmias fatales.

Por lo expuesto anteriormente, el estudio de fármacos antiarrítmicos a través de modelos matemáticos podría aclarar y ayudar a entender los datos experimentales, además de otorgar una caracterización fiable y completa de la acción del fármaco tanto en situaciones normales como en situaciones patológicas.

La utilización de modelos matemáticos para estudiar el comportamiento de un fármaco es una alternativa que día a día está tomando mayor importancia dentro del mundo científico. Si bien los estudios experimentales arrojan datos reales de la interacción de las moléculas de fármaco con las células, en ocasiones es difícil extraer conclusiones detalladas y concluyentes acerca del mecanismo iónico que se está desarrollando. Así, la realización de simulaciones basadas en los modelos matemáticos existentes otorgan una útil herramienta a la hora de comprobar y caracterizar un fenómeno como el descrito con anterioridad. Las ventajas de esta vía matemática son evidentes, ya que este método nos permite investigar los hechos de una forma directa; todas las magnitudes pueden controlarse a voluntad, y las medidas obtenidas no tienen en cuenta el error experimental; se puede reproducir una misma situación indefinidamente además de dar variabilidad a los diferentes parámetros del modelo. No obstante, esta herramienta tiene una limitación, ya que al trabajar con modelos matemáticos los fenómenos reproducidos no son reales. De esta forma, los datos obtenidos serán fiables cuanto mayor exactitud tenga el modelo; es decir, cuanto mayor sea la capacidad para reproducir la realidad.

Partiendo de lo expuesto previamente, se han planteado los siguientes objetivos generales para el desarrollo de esta tesis doctoral:

- Modelizar de manera completa la acción de la lidocaína en tejidos ventriculares bajo condiciones de isquemia
- Contribuir a entender el carácter pro-arritmico o antiarritmico de la lidocaína en episodios de isquemia aguda regional

A su vez, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Desarrollar un modelo matemático que represente la acción de la lidocaína a nivel celular en tejidos ventriculares, incluyendo el efecto de variabilidad que introduce el pH.
2. Incorporar el modelo matemático del fármaco dentro del modelo de potencial de acción ventricular ya existente. Evaluar y comprobar la acción de la lidocaína en las diferentes características del potencial de acción
3. Evaluar la acción del fármaco en condiciones patológicas como la isquemia aguda a través del concepto de vulnerabilidad a reentradas para determinar el efecto anti o pro-arritmico del fármaco
4. Comprobar la acción combinada del modelo de lidocaína con el bloqueo de la corriente I_{Kr} (simulando la acción de un fármaco clase III).

CAPÍTULO
III

CAPÍTULO III. MÉTODOS

7 Modelo de Potencial de Acción

7.1 *Modelo de Luo-Rudy*

Tal y como se ha comentado en la introducción, a partir del modelo de Hodgking y Huxley se han formulado modelos para diferentes células. De los diferentes modelos de potencial de acción ventricular de corazón de cobaya existentes, no cabe duda de que los más actuales y precisos son los desarrollados por el grupo de Luo y Rudy. Estos modelos describen matemáticamente el potencial de membrana de una célula eléctricamente aislada, correspondiente al endocardio. El primero de ellos, al que nos referimos como modelo LR-I, fue publicado en 1991 [Luo y Rudy, 1991], mientras el segundo (modelo LR-II) es mas reciente [Luo y Rudy 1994a; Luo y Rudy 1994b]. Posteriormente se 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, 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 [Zeng et al., 1995]. Ferrero et al, a su vez, introdujo en este modelo la corriente de potasio dependiente a ATP [Ferrero et al. 1996].

En este trabajo, se ha utilizado el modelo más reciente de Luo y Rudy, también denominado como modelo Luo-Rudy II modificado [Luo y Rudy 2000] junto a la corriente de $I_{K(ATP)}$ formulada por Ferrero et al. [Ferrero et al. 1996].

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 7.1 y las variaciones de concentraciones iónicas de cada una de las corrientes.

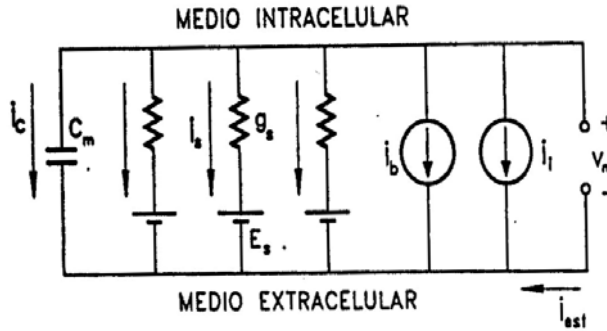


Figura 7.1 Esquema eléctrico general de la membrana celular. I_c : intensidad que atraviesa la capacidad de membrana, C_m : capacidad de la membrana, V_m : potencial de membrana, I_s : corriente iónica genérica, I_b : corriente asociada a una bomba electrogénica, I_i : corriente asociada a uno de los intercambiadores iónicos; I_{est} : 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 de la Figura 7.1, así:

$$I_c + I_{ion} + I_{test} = 0 \tag{7-1}$$

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum I_s(V_{m,t}) + \sum I_b + \sum I_i + I_{test}(t) = 0$$

Donde:

I_c es la intensidad que atraviesa la capacidad de membrana (C_m), cuyo valor es $1 \mu M/cm^2$ 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 electrogenicas (I_b) y de los intercambiadores iónicos (I_i).

I_{est} 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:

$$J_s = P_s \cdot j_{s,max}$$

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 componentes enteros (n_i):

$$P_s = k_s \cdot (V_m) \cdot x_1^{n1} x_2^{n2} x_3^{n3} \dots$$

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

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha_{x_i}(1 - x_i) - \beta_{x_i} x_i \tag{7-2}$$

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:

$$j_{s,max} = g_{s,max}(V_m - E_s) \tag{7-3}$$

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 ion, a la ecuación de Nerst:

$$E_s = \frac{RT}{Z_s F} \ln \left(\frac{[s]_o}{[s]_i} \right) \tag{7-4}$$

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

$$j_{s,max} = P_s z_s^2 \frac{v_m F^2}{RT} \frac{\gamma_{s,i} [s]_i e^{\left(\frac{z_s V_m F}{RT}\right)} - \gamma_{s,o} [s]_o}{e^{\left(\frac{z_s V_m F}{RT}\right)} - 1} \tag{7-5}$$

donde P_s es la permeabilidad del canal al ion s , z_s es la valencia del ion, $\gamma_{s,i}$ 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 más han influido:

- Corriente rápida de sodio (I_{Na}): es una corriente entrante compuesta por iones que se activa cuando V_m llega al umbral, siendo la responsable de la fase rápida de despolarización del PA. Su expresión es la siguiente :

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (7-6)$$

donde m es la variable de compuerta de activación y h y j son las de inactivación.

- Corriente de calcio a través de los canales tipo I ($I_{Ca,t}$): es una corriente entrante compuesta principalmente por iones de calcio (I_{Ca}), aunque también se compone de iones de sodio ($I_{Ca,Na}$) y potasio ($I_{Ca,K}$). Esta corriente es la responsable de la meseta del PA y provoca la liberación de calcio procedente del retículo sarcoplásmico. Esta corriente depende de V_m y de la concentración de calcio intracelular. Esta corriente se define del siguiente modo:

$$I_{Ca,t} = I_{Ca} + I_{Ca,K} + I_{Ca,Na} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot (\bar{I}_{Ca} + \bar{I}_{Ca,K} + \bar{I}_{Ca,Na}) \quad (7-7)$$

donde d y f son las compuertas dependientes de V_m y f_{Ca} es la compuerta dependiente de la concentración de calcio intracelular.

- Corriente de calcio a través de los canales tipo T ($I_{Ca(T)}$). Es una corriente de calcio entrante.
- Corriente diferida rectificadora de potasio (I_K). Está compuesta de dos componentes, una rápida (I_{Kr}) y otra lenta (I_{Ks}).
- Corriente rectificadora inversa de potasio (I_{Kl}). Esta corriente saliente de potasio es la mayor responsable del potencial de reposo de la célula, también contribuye a la repolarización del PA.
- Corriente de potasio de meseta (I_{Kp}). Esta corriente saliente de potasio es importante en la fase temprana de la meseta del PA.

- Corriente no específica activada por calcio ($I_{ns(Ca)}$). Corriente formada por iones de sodio y potasio, y regulada por la concentración de calcio intracelular.
- Corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K(ATP)}$). Esta corriente es importante en condiciones patológicas como la inhibición metabólica, hipoxia e isquemia. La formulación matemática que se ha utilizado en este trabajo ha sido la propuesta por Ferrero et al. [1996].

$$I_{K(ATP)} = \sigma \cdot g_0 \cdot p_0 \cdot f_{Na} \cdot (V_m - E_{K(ATP)}) \quad (7-8)$$

Donde $I_{K(ATP)}$ es la densidad de corriente por el canal, σ es la densidad de canales, g_0 es la conductancia unitaria, que depende de las concentraciones de varios iones, potasio, magnesio y sodio, de V_m , de la temperatura y del pH, p_0 es la máxima probabilidad de apertura, f_{ATP} es la fracción de canales abiertos, V_m es el potencial de membrana y $E_{K(ATP)}$ es el potencial de inversión del canal.

Las corrientes pertenecientes a las bombas electrogénicas son:

- Corriente asociada a la bomba sodio-potasio (I_{NaK}). Corriente saliente que se encarga de reestablecer las concentraciones de sodio y de potasio después del PA.
- Corriente asociada a la bomba de calcio ($I_{p(Ca)}$). Corriente saliente de calcio que contribuye al reestablecimiento de la concentración de calcio.

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

En la Figura 7.2 se puede observar el comportamiento de las diferentes corrientes iónicas en función del tiempo.

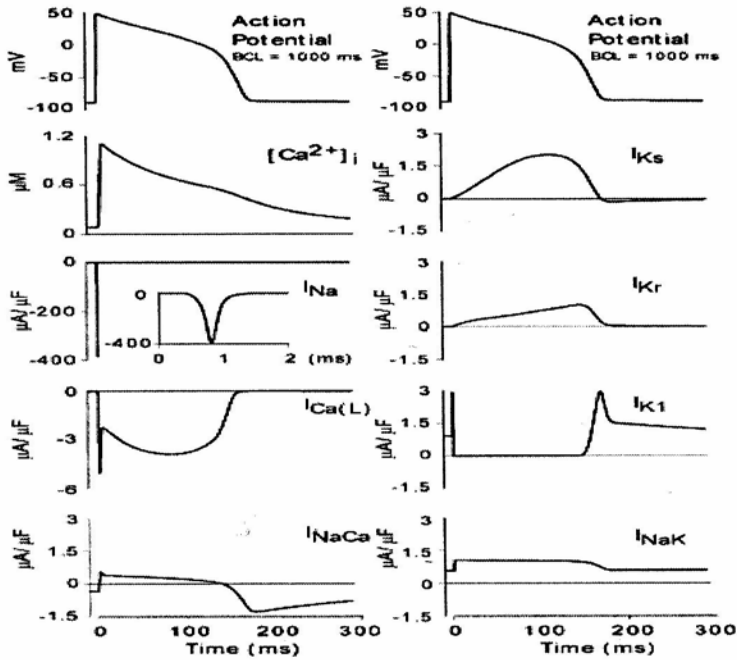


Figura 7.2 Evolución temporal de las principales corrientes iónicas durante un potencial de acción [Luo y Rudy 2000].

Respecto a las dimensiones geométricas, en el modelo LRIIm, la célula miocárdica se considera como un cilindro de radio $11 \mu\text{m}$ y de $100 \mu\text{m}$ de longitud. El área total resultante (A_{Geo}) ha de multiplicarse por 2 para obtener el área real o capacitiva (A_{cap}); esto se hace así para tener en cuenta los pliegues del sarcolema. El volumen celular total (V_{cel}) se divide en volumen citoplásmico (V_{myo} , 68%), volumen mitocondrial (26%) y volumen del retículo sarcoplásmico (V_{sr} , 6%). Éste, a su vez, se divide funcionalmente en retículo sarcoplásmico de unión (V_{ISR} , 0.48% del volumen celular total) y en el retículo sarcoplásmico propiamente dicho (V_{NSR} , 5.52% del volumen celular total). En cuanto al volumen extracelular, se considera que éste ocupa un 12% del espacio total, correspondiendo el otro 88% al miocito propiamente dicho.

Los valores iniciales de las concentraciones de sodio, calcio y potasio son los siguientes:

- $[\text{Na}^+]_i = 10 \text{ mM}; \quad [\text{Na}^+]_o = 140 \text{ mM}$
- $[\text{Ca}^{++}]_i = 0.12 \mu\text{M}; \quad [\text{Ca}^{++}]_o = 1.8 \text{ mM}$

- $[K^+]_i = 145 \text{ mM}; \quad [K^+]_o = 4.5 \text{ mM}$
- $\text{ATP} = 6.8 \text{ mM}$
- $\text{ADP} = 15 \text{ } \mu\text{M}$

La ecuación que rige la evolución de la concentración de cualquier ión es la siguiente:

$$\frac{d[S]_i}{dt} = -\frac{A_m}{V_{myo}Z_sF} \Sigma I_s \quad (7-9)$$

Siendo A_m la superficie del sarcolema, V_{myo} el volumen del mioplasma y Σj_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.

8 Modelo Matemático de Propagación 1D

8.1 Ecuación de propagación

Una vez desarrollado el modelo de membrana para un tipo de célula determinado, el siguiente paso consiste en ampliar el modelo para poder representar la propagación del potencial de acción (PA) a lo largo de una distribución unidimensional (1D) de células. De esta forma, el nuevo modelo está formado por una serie de segmentos de membrana eléctricamente conectados entre sí, como se puede apreciar en la Figura 8.1.

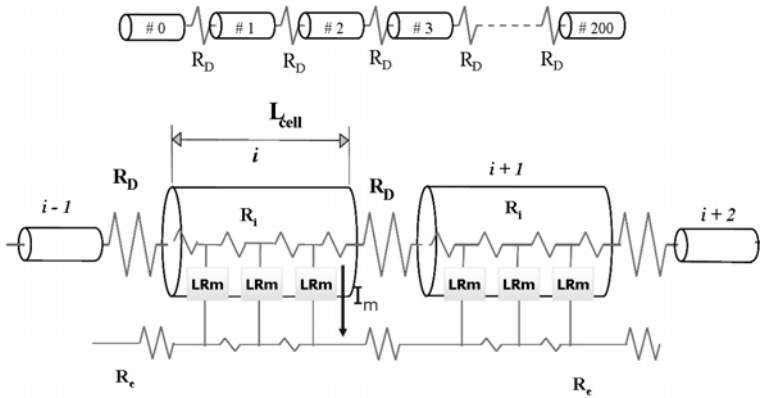


Figura 8.1 Modelo eléctrico 1D de un tejido cardíaco.

Si no se tienen en cuenta los discos intercalares, puede aplicarse la teoría de líneas eléctricas continuas, para obtener la ecuación matemática que describe la propagación del PA. Se considera que la fibra se encuentra en un medio extracelular ilimitado y se desprecia la resistividad extracelular. Al despreciar esta resistividad, el medio extracelular es isopotencial y si por simplicidad se considera que ese potencial es cero, el potencial de membrana resulta ser igual al potencial intracelular:

$$\frac{a}{2R_i} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + j_{ion} \quad (8-1)$$

Donde a es el radio (cm) de las células, consideradas cilíndricas, R_i es la resistividad intracelular ($K\Omega\text{cm}$), V_m es el potencial de membrana (mV), C_m es la capacidad de membrana por unidad de superficie ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$) y j_{ion} es la densidad de corriente iónica ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), que vendría descrita por el modelo de potencial de acción.

Como no es posible aplicar ningún método analítico para obtener la solución exacta de este tipo de ecuaciones diferenciales, hace falta recurrir a métodos numéricos para conseguir una aproximación a la solución de la ecuación diferencial.

8.2 Solución aproximada. Método de diferencias finitas

La modelización del comportamiento eléctrico de un tejido celular unidimensional, consta del sistema de ecuaciones diferenciales propuesto por

Luo y Rudy (LRIIm), al que se añade la ecuación de propagación (ecuación 8-1). El programa de simulación utilizado contempla el método de resolución propuesto por Monserrat [Monserrat 1999]. El primer sistema se resuelve con el método de Euler. Paralelamente, la resolución de la ecuación de propagación, se lleva a cabo discretizándola siguiendo el procedimiento de diferencias finitas.

Para obtener una ecuación en diferencias finitas que se corresponda con una ecuación diferencial en derivadas parciales, las variables independientes continuas de la ecuación diferencial (espacio (x) y tiempo (t) en nuestro caso) se discretizan como indica la relación:

$$\begin{aligned} t_\tau &= \tau \Delta t; & \tau &\geq 0 \\ x_i &= i \Delta x; & 0 &\leq i \leq n \end{aligned} \quad (8-2)$$

donde Δt y Δx son los pasos de discretización temporal y espacial, de forma que sólo se obtendrá una aproximación a la solución de la ecuación diferencial en los puntos en los que se han discretizado las variables tiempo y espacio: V_{mi}^τ , es decir, se obtendrá una aproximación para el potencial de membrana en los puntos x_i para los instantes de tiempo t_τ .

Posteriormente, se aproximan las derivadas de la ecuación diferencial por cocientes de diferencias, y la ecuación diferencial se transforma en un sistema de ecuaciones algebraicas.

En nuestro caso, la derivada parcial del potencial de membrana respecto al tiempo puede sustituirse por el cociente de Ecuación 8-3:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} \cong \frac{V_m^{\tau+i} - V_m^\tau}{\Delta t} \quad (8-3)$$

mientras que para la segunda derivada del potencial de membrana respecto al espacio puede utilizarse varias aproximaciones.

La utilización de un método explícito fue descartado, ya que para conseguir convergencia numérica y poder garantizar la estabilidad del método, haría falta utilizar un paso de discretización temporal extremadamente pequeño. Para poder emplear pasos de discretización temporal más grandes y poder, por tanto, necesitar un menor tiempo de cálculo, se utilizan los métodos implícitos.

Con un método implícito, se sustituye la segunda derivada del potencial de membrana respecto al espacio por la siguiente expresión (Ecuación 8-4)

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} \cong (1-\alpha) \frac{V_{m_{i-1}}^\tau - 2V_{m_i}^\tau + V_{m_{i+1}}^\tau}{(\Delta x)^2} + \alpha \frac{V_{m_{i-1}}^\tau - 2V_{m_i}^\tau + V_{m_{i+1}}^\tau}{(\Delta x)^2} \quad (8-4)$$

Con $\alpha = 1$, se dice que el método es un método implícito puro, mientras que cuando $\alpha = 0.5$, el método recibe el nombre de Crack-Nicholson [Crack y Nicholson 1947].

Aunque ambos métodos implícitos son incondicionalmente estables y más rápidos que el método explícito, el método de Crack-Nicholson es más preciso que el método implícito puro y es el que se ha utilizado en esta tesis doctoral.

La ecuación en diferencias finitas que utiliza la aproximación de Crack-Nicholson para la derivada segunda del potencial de membrana respecto al espacio, presenta la siguiente forma:

$$\frac{a}{2R_i} \left[\frac{V_{m_{i-1}}^\tau - 2V_{m_i}^\tau + V_{m_{i+1}}^\tau}{2(\Delta x)^2} + \frac{V_{m_{i-1}}^{\tau+1} - 2V_{m_i}^{\tau+1} + V_{m_{i+1}}^{\tau+1}}{(\Delta x)^2} \right] \cong C_m \frac{V_{m_i}^{\tau+1} - V_{m_i}^\tau}{\Delta t} + j_{ion_i}^\tau \quad (8-5)$$

En este caso, puede observarse que para cada instante de tiempo ($t_{\tau+1}$), es necesario resolver un sistema de ecuaciones y que para cada ecuación de este sistema, es decir, para cada valor de i , existen tres incógnitas: el potencial de membrana del nodo x_i , $V_{m_i}^{\tau+1}$, el del nodo inmediatamente anterior, $V_{m_{i-1}}^{\tau+1}$, y el del nodo inmediatamente posterior, $V_{m_{i+1}}^{\tau+1}$.

Este esquema puede representarse a través del circuito equivalente que se muestra en la Figura 8.2.

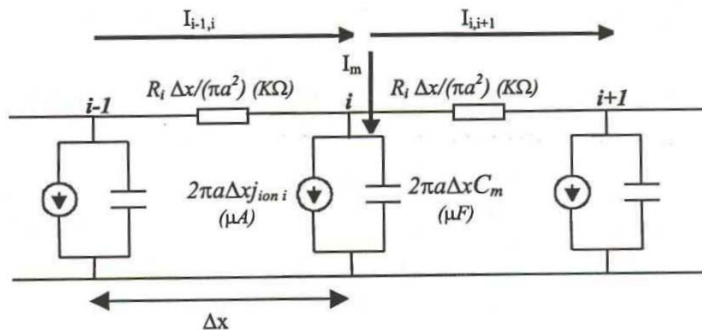


Figura 8.2 Propagación unidimensional del PA. Circuito equivalente.

Así, la matriz de coeficientes del sistema de ecuaciones resultante representa una estructura simétrica y tridiagonal (sólo hay tres diagonales de la matriz con elementos no nulos: la principal y sus dos diagonales adyacentes). Además, los coeficientes de esta matriz presentan un valor constante de forma que cada sucesivo sistema de ecuaciones sólo difiere de los demás en el término independiente.

Para resolver los sistemas de ecuaciones tridiagonales resulta muy ventajosa la utilización de la descomposición LU, que se describe a continuación.

Descomposición LU

En el método LU una matriz A se transforma en el producto de dos matrices L y U, donde L es una matriz triangular inferior con 1^s en su diagonal principal, y U es una matriz triangular superior. Una matriz triangular inferior posee elementos nulos en toda la zona que se encuentra por encima de la diagonal principal, mientras que una matriz triangular superior tiene elementos nulos por debajo de dicha diagonal.

En el caso particular de matrices tridiagonales, la descomposición LU sufre una gran simplificación, ya que las matrices L y U obtenidas son bidiagonales.

Veamos a continuación cómo se obtendría la descomposición LU para el caso de una matriz tridiagonal de tamaño 4 x 4:

$$\begin{pmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & 0 & 0 \\ a_{2,1} & a_{2,2} & a_{2,3} & 0 \\ 0 & a_{3,1} & a_{3,2} & a_{3,3} \\ 0 & 0 & a_{4,1} & a_{4,2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ l_{2,1} & 1 & 0 & 0 \\ 0 & l_{3,2} & 1 & 0 \\ 0 & 0 & l_{4,3} & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} u_{1,1} & u_{1,2} & 0 & 0 \\ 0 & u_{2,2} & u_{2,3} & 0 \\ 0 & 0 & u_{3,3} & u_{3,4} \\ 0 & 0 & 0 & u_{4,4} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_{1,1} & u_{1,2} & 0 & 0 \\ l_{2,1}u_{1,1} & l_{2,1}u_{1,2} + u_{2,2} & u_{2,3} & 0 \\ 0 & l_{3,2}u_{2,2} & l_{3,2}u_{2,3} + u_{3,3} & u_{3,4} \\ 0 & 0 & l_{4,3}u_{3,3} & l_{4,3}u_{3,4} + u_{4,4} \end{pmatrix} \tag{8-6}$$

Igualando los elementos de las matrices se deduce que:

$$\begin{aligned}
 u_{i,j+1} &= a_{i,j+1} & \forall i / 1 \leq i \leq 3 \\
 u_{1,1} &= a_{1,1} \\
 u_{i,i-1} &= \frac{a_{i,i-1}}{u_{i-1,i-1}} & (8-7) \\
 u_{i,i} &= a_{i,i} - \mathbf{l}_{i,i-1}u_{i-1,i} & \forall i / 2 \leq i \leq 4
 \end{aligned}$$

Este método es muy popular al resolver este tipo de sistemas de ecuaciones por ordenador ya que permite un gran ahorro en el espacio de almacenamiento requerido. No es necesario almacenar los ceros ni de L ni de U, ni los 1^s de la diagonal principal de L, ya que son valores conocidos. De esta forma, se pueden almacenar todos los elementos esenciales en sólo tres vectores.

Como además, cada elemento de la matriz A, a_{i,j}, se utiliza durante la descomposición una única vez, una vez empleado, puede ser remplazado por el correspondiente elemento de L o de U. De esta forma, al finalizar la descomposición LU, la matriz A se transforma de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & a_{2,3} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & a_{3,1} & a_{3,2} & a_{3,3} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & a_{4,1} & a_{4,2} \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{pmatrix} u_{1,1} & \mathbf{u}_{1,2} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ l_{2,1} & \mathbf{u}_{2,2} & \mathbf{u}_{2,3} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & l_{3,2} & \mathbf{u}_{3,3} & \mathbf{u}_{3,4} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & l_{4,3} & \mathbf{u}_{4,4} \end{pmatrix} \quad (8-8)$$

La descomposición LU de la matriz de coeficientes de un sistema de ecuaciones simplifica enormemente la resolución de dicho sistema. En nuestro caso, además, sólo es necesario realizar una única descomposición LU, ya que todos los sistemas de ecuaciones comparten la misma matriz de coeficientes.

A continuación se muestra la simplificación que representa descomponer la matriz de coeficientes de un sistema de ecuaciones en el producto de dos matrices L y U:

$$Ax \Rightarrow b \quad \Rightarrow \quad LUx = Lc = b \quad (8-9)$$

El sistema original se descompone en dos sistemas auxiliares de resolución extremadamente sencilla:

1^{er} sistema

$$Lc = b$$

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ l_{2,1} & 1 & 0 & 0 \\ 0 & l_{3,2} & 1 & 0 \\ 0 & 0 & l_{4,3} & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_{1,1} \\ c_{2,1} \\ c_{3,1} \\ c_{4,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b_{1,1} \\ b_{2,1} \\ b_{3,1} \\ b_{4,1} \end{pmatrix} \quad (8-10)$$

Si empleamos la notación $L[i]$ para hacer referencia a los elementos de la diagonal de la matriz L inmediatamente por debajo de la principal (única que tiene elementos significativos) ($L[1] = l_{2,1}$, $L[2] = l_{3,2}$, $L[3] = l_{4,3}$, $L[4] = 0$).

$$c_{1,1} = b_{1,1}$$

$$c_{i,1} = b_{i,1} - L[i-1]c_{i-1,1} \quad \forall i / 2 \leq i \leq 4 \quad (8-11)$$

2^{do} sistema

$$Ux = c$$

$$\begin{pmatrix} u_{1,1} & u_{1,2} & 0 & 0 \\ 0 & u_{2,2} & u_{2,3} & 0 \\ 0 & 0 & u_{3,3} & u_{3,4} \\ 0 & 0 & 0 & u_{4,4} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x_{1,1} \\ x_{2,1} \\ x_{3,1} \\ x_{4,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_{1,1} \\ c_{2,1} \\ c_{3,1} \\ c_{4,1} \end{pmatrix} \quad (8-12)$$

Para este sistema empleamos la siguiente notación: $U_1[i]$ serán los elementos de la diagonal principal de la matriz U ($U_1[1] = u_{1,1}$, $U_1[2] = u_{2,2}$, $U_1[3] = u_{3,3}$, $U_1[4] = u_{4,4}$) y $U_2[i]$ serán los elementos de la diagonal inmediatamente por encima de la principal ($U_2[1] = u_{1,2}$, $U_2[2] = u_{2,3}$, $U_2[3] = u_{3,4}$, $U_2[4] = 0$). Este sistema de ecuaciones emplea la solución (vector c) del sistema anterior (Ecuación 8-13):

$$x_{4,1} = \frac{c_{4,1}}{U_1[4]}$$

$$x_{i,1} = \frac{c_{i,1} - U_2[i] \cdot x_{i+1,1}}{U_1[i]} \quad \forall i / 1 \leq i \leq 3 \quad (8-13)$$

En resumen, la ecuación diferencial en derivadas parciales que representa la propagación del PA se resuelve numéricamente mediante el método de

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 células en un número finito de elementos (celdas), de tal forma que cada elemento es considerado isopotencial y se obtiene sólo en ellos el valor del potencial de membrana.

9 Modelo Matemático de Propagación 2D

Una vez planteado el método numérico utilizado para la propagación del modelo 1D, se analizará la implementación matemática utilizada para los tejidos bidimensionales. En la Figura 9.1 se puede apreciar el modelo eléctrico bidimensional de un tejido cardiaco.

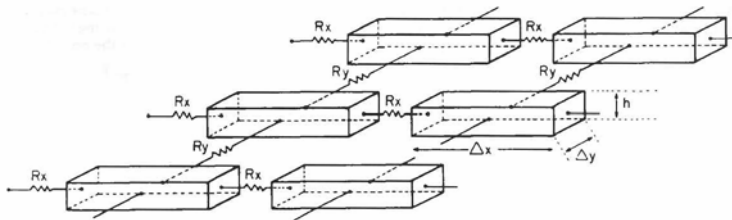


Figura 9.1 Modelo eléctrico 2D de un tejido cardiaco.

De esta forma, la ecuación que describe la propagación del PA en un tejido bidimensional (2D) de las células se muestra a continuación (se considera que las células se encuentran en un medio extracelular ilimitado y se desprecia la resistividad extracelular):

$$\frac{a}{2} \left(\frac{1}{R_{ix}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{1}{R_{iy}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} \right) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + j_{ion} \quad (9-1)$$

donde a es el radio de la célula, consideradas cilíndricas, (cm), R_{ix} , R_{iy} son las resistividades intracelular longitudinal y transversal respectivamente ($K\Omega \cdot cm$), V_m es el potencial de membrana (mV), C_m es la capacidad de membrana por unidad de superficie ($\mu F/cm^2$) y j_{ion} es la densidad de corriente iónica ($\mu A/cm^2$).

Aplicando el método de diferencias finitas para obtener una aproximación a la solución de la ecuación diferencial y utilizando, igual que en el caso unidimensional, la aproximación de Crack-Nicholson, se obtiene la siguiente ecuación en diferencias finitas (Ecuación 9-2)

$$\frac{a}{2R_i} \left[\frac{1}{Rix} \frac{V_{mi-1,j}^\tau - 2V_{mi,j}^\tau + V_{mi+1,j}^\tau}{2(\Delta x)^2} + \frac{1}{Rix} \frac{V_{mi-1,j}^{\tau+1} - 2V_{mi,j}^{\tau+1} + V_{mi+1,j}^{\tau+1}}{2(\Delta x)^2} + \frac{1}{Riy} \frac{V_{mi-1,j}^\tau - 2V_{mi,j}^\tau + V_{mi+1,j}^\tau}{2(\Delta y)^2} + \frac{1}{Riy} \frac{V_{mi-1,j}^{\tau+1} - 2V_{mi,j}^{\tau+1} + V_{mi+1,j}^{\tau+1}}{2(\Delta y)^2} \right] \quad (9-2)$$

$$\cong C_m \frac{V_{mi,j}^{\tau+1} - V_{mi,j}^\tau}{\Delta t} + J_{ion_{i,j}}^\tau$$

En este caso, puede observarse que para cada instante de tiempo ($t_{\tau+1}$), es necesario resolver un sistema de ecuaciones y que para cada ecuación de este sistema, es decir, para cada pareja de valores (i,j) , existen cinco incógnitas: el potencial de membrana del nodo $x_{i,j}$ ($V_{mi,j}^{\tau+1}$) y el de sus cuatro nodos vecinos, dos de los cuales pertenecen a su misma familia ($V_{mi-1,j}^{\tau+1}$ y $V_{mi+1,j}^{\tau+1}$), mientras que los otros dos pertenecen a su misma columna ($V_{mi,j-1}^{\tau+1}$ y $V_{mi,j+1}^{\tau+1}$).

Para el caso bidimensional, la matriz del sistema de ecuaciones es una matriz pentadiagonal, es decir, los elementos no nulos de la misma se encuentran exclusivamente en cinco diagonales de la matriz, tres de las cuales son la principal y sus diagonales adyacentes.

Para resolver el sistema de ecuaciones, podría pensarse en mantener el sistema de resolución empleado en el caso unidimensional (descomposición LU), sin embargo, la descomposición LU no preserva los ceros que se encuentran entre la diagonales no nulas, así que la relativa simplificación que suponía la existencia de sólo cinco diagonales no nulas desaparecería. Surge, por tanto, la necesidad de buscar métodos de resolución adecuados al nuevo sistema de ecuaciones y se opta por utilizar métodos iterativos, en los que sucesivas aproximaciones obtienen en cada paso de iteración soluciones más precisas. El proceso iterativo finaliza cuando la diferencia entre dos iteraciones sucesivas es menor que un error preestablecido.

Método Alternating Direction Implicit (A.D.I)

El gran interés del método A.D.I se basa en la reducción de complejos problemas multidimensionales en una secuencia de problemas unidimensionales más sencillos. Aunque originalmente el método fue desarrollado en el ámbito de la industria del petróleo, el hecho de que la empresa en la que trabajaban (“Humble Oil and Refining Company”) permitiese la publicación de su artículo, dió lugar a la rápida difusión del método.

El método A.D.I divide en dos etapas cada iteración. En cada etapa el sistema de ecuaciones original se reduce a un sistema tridiagonal. Como ya se ha comentado en el caso unidimensional, en el que los sistemas de ecuaciones resultaban ser tridiagonales, estos sistemas presentan unas características envidiables como son la economía de almacenamiento y la alta velocidad de resolución.

En la primera etapa de cada iteración, a los términos de potencial de la Ecuación 9-2 correspondientes al eje transversal:

$$\frac{a}{2R_{iy}} \left[\frac{V_{m_{i,j-1}}^{\tau+1} - 2V_{m_{i,j}}^{\tau+1} + V_{m_{i,j+1}}^{\tau+1}}{2(\Delta y)^2} \right] \tag{9-3}$$

Se les asigna un valor constante (son considerados parte del término independiente, asignándoles el valor obtenido en la iteración anterior). De esta forma, el sistema de ecuaciones resultante, en el que los términos de potencial correspondientes al eje longitudinal constituyen las incógnitas, se convierte en un sistema tridiagonal.

Análogamente, en la segunda etapa de cada iteración, a los términos de potencial de la Ecuación 9-4 correspondientes al eje longitudinal:

$$\frac{a}{2R_{ix}} \left[\frac{V_{m_{i-1,j}}^{\tau+1} - 2V_{m_{i,j}}^{\tau+1} + V_{m_{i+1,j}}^{\tau+1}}{2(\Delta x)^2} \right] \tag{9-4}$$

Se les asigna un valor constante y se resuelve un sistema de ecuaciones tridiagonal cuya solución proporciona un nuevo valor aproximado para los términos de potencial correspondiente al eje transversal.

Este método tiene un esfuerzo computacional mínimo, equivalente al de otros métodos eficientes como el S.O.R (*Successive Over Relaxation*), pero posee una velocidad de convergencia mayor. Además, las matrices de coeficientes para los sistemas de ecuaciones son siempre las mismas, así que

emplear el método de descomposición LU sólo implica realizar una única vez la transformación de dichas matrices en productos LU.

10 Modelización Matemática de la Lidocaína

Para la modelización de la acción de la lidocaína sobre la corriente de sodio (I_{Na}) se han tenido en cuenta ciertas consideraciones que van a ser destacadas.

Tal y como se ha comentado en la introducción, para la estimación de parámetros del modelo matemático se pueden utilizar dos alternativas, la regresión lineal y los algoritmos genéticos. En este apartado se pretende también detallar el procedimiento seguido para la obtención de los parámetros del modelo.

10.1 Estimación de parámetros

Para la estimación de las constantes que aparecen en las ecuaciones diferenciales que representan la acción del fármaco, es importante utilizar un método matemático que pueda reproducir con bastante precisión las curvas encontradas experimentalmente, basándose claramente en las ecuaciones planteadas ya sea a través de la MRT o GRT. En la actualidad existen diferentes metodologías para la búsqueda de los parámetros; una de ellas, ha sido propuesta por Starmer [Starmer 1988], en la cuál a partir de las hipótesis hechas por la GRT, logra obtener los valores de las constantes de asociación y disociación. Por otra parte, en esta tesis se está utilizando como herramienta para resolver este tipo de problemas los algoritmos genéticos; ya que éstos realizan una búsqueda global dentro de todas las posibles soluciones, optimizando de manera sorprendente los resultados.

10.1.1 Regresión lineal y exponencial

Starmer desarrolló un modelo de interacción periódica del bloqueo de fármacos antiarrítmicos con el canal de sodio. Como se conoce, la configuración de los canales es sensible a los potenciales de membrana así, los periódicos cambios en el potencial de membrana, inducen cambios en la configuración del canal.

Cuando un pulso de estimulación es aplicado a una célula, se puede describir el comportamiento del canal por un proceso de dos pasos. Estos dos intervalos consisten en un intervalo de inactivación, t_i , seguido por uno de recuperación, t_r . En una simple caracterización, la verdadera relación de asociación, k y r , serían consideradas independientes de la estimulación, mientras la fracción de sitios accesibles (f_i, f_r) y la fracción de canales bloqueados por el fármaco disponibles para disociarse (g_i, g_r) son considerados sensibles al estímulo. La verdadera relación de asociación y disociación es representada por K y L , mientras las relaciones aparentes son determinadas por el producto de la verdadera relación y la fracción de sitios accesible y la fracción de canales bloqueados disponibles para disociarse. Estas aparentes relaciones son claramente sensibles a la naturaleza del protocolo de estimulación. Por esta razón es necesario tener en cuenta el protocolo de estimulación para la obtención de las constantes aparentes. En la Figura 10.1 se puede observar la relación de bloqueo que se considerará para un determinado protocolo de estimulación

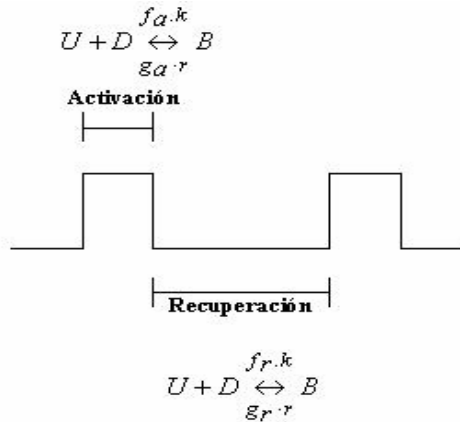


Figura 10.1 Comportamiento del canal cuando es aplicado un protocolo de estimulación, el cual hace que el bloqueo por fármacos sea dependiente de la estimulación.

Asimismo, para un estado i (activación; inactivación o recuperación), la evolución temporal de la fracción de canales bloqueados por el fármaco estará dada por:

$$\frac{db}{dt} = k_i \cdot D \cdot (1 - b) - l_i \cdot b \tag{10-1}$$

con una solución:

$$b(t) = b_{i,\infty} + (b_0 - b_{i,\infty}) \cdot e^{-\lambda_i t} \tag{10-2}$$

donde:

$$b_{i,\infty} = \left[1 + \frac{l_i}{k_i D} \right]^{-1} \quad (10-3)$$

10.1.2 Algoritmos genéticos

Como se mencionó anteriormente, una metodología que últimamente ha sido utilizada para la estimación de los parámetros son los algoritmos genéticos (AG). Éstos aplican los mecanismos de evolución de la biología: selección basada en la población, reproducción y mutación, para la obtención de los resultados. Este método sistemático nos brinda una resolución de problemas de búsqueda y una optimización.

Los algoritmos genéticos son métodos de optimización, que tratan de resolver el mismo conjunto de problemas que se ha contemplado anteriormente, es decir, hallar (x_1, \dots, x_n) tales que $F(x_1, \dots, x_n)$ sea máximo. En un algoritmo genético, tras parametrizar el problema en una serie de variables, (x_1, \dots, x_n) se codifican en un cromosoma. Todos los operadores utilizados por un algoritmo genético se aplicarán sobre estos cromosomas, o sobre poblaciones de ellos. En el algoritmo genético va implícito el método para resolver el problema; a diferencia de otros algoritmos evolutivos como la programación genética. Hay que tener en cuenta que un algoritmo genético es independiente del problema, lo cual lo hace un algoritmo robusto, por ser útil para cualquier problema, pero a la vez débil, pues no está especializado en ninguno.

Las soluciones codificadas en un cromosoma compiten para ver cuál constituye la mejor solución (aunque no necesariamente la mejor de todas las soluciones posibles). El ambiente, constituido por las otras soluciones, ejercerá una presión selectiva sobre la población, de forma que sólo los mejor adaptados (aquellos que resuelvan mejor el problema) sobrevivan o leguen su material genético a las siguientes generaciones, igual que en la evolución de las especies. La diversidad genética se introduce mediante mutaciones y reproducción.

El algoritmo genético procede de la forma siguiente:

- Evaluar la puntuación (*fitness*) de cada uno de los genes.
- Permitir a cada uno de los individuos reproducirse, de acuerdo con su puntuación.
- Emparejar los individuos de la nueva población, haciendo que intercambien material genético, y que alguno de los bits de un gen se vea alterado debido a una mutación espontánea.

Cada uno de los pasos consiste en una actuación sobre las cadenas de bits, es decir, la aplicación de un operador a una cadena binaria. Se les denominan, por razones obvias, operadores genéticos, y hay tres principales: selección, cruce y

mutación; aparte de otros operadores genéticos no tan comunes. En la Figura 10.2 se puede apreciar un esquema donde se representa la implementación de los algoritmos genéticos.

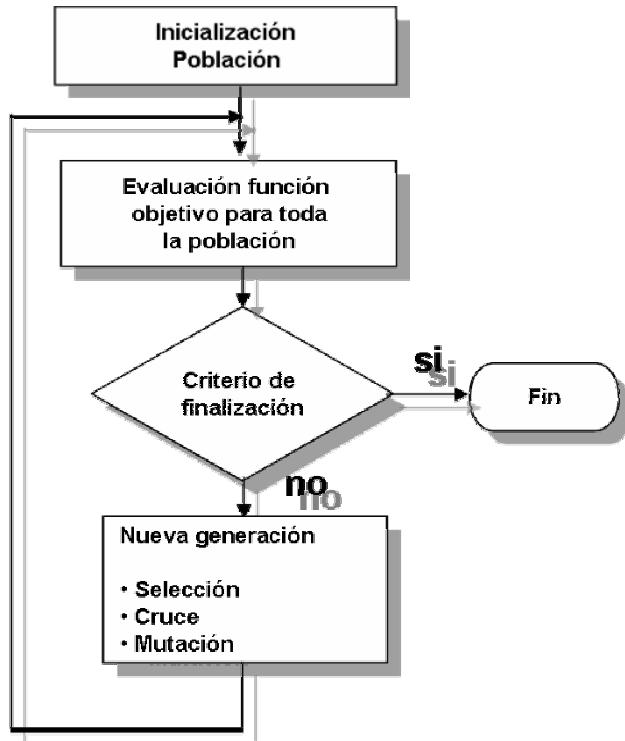


Figura 10.2 Diagrama de flujo de los algoritmos genéticos.

Para la estimación de los parámetros se implementó el algoritmo genético en MATLAB, en la Figura 15.12 se presenta el diagrama de flujo de esta implementación.

11 Simulación del Tejido Isquémico

Durante la fase aguda de la isquemia miocárdica que transcurre durante los primeros 10 minutos después del cese de aporte sanguíneo a la región del tejido

afectado, aparecen alteraciones electrofisiológicas entre el tejido sano y el tejido isquémico, siendo una de las principales causas de las arritmias reentrantes.

Partiendo de las condiciones isquémicas experimentalmente descritas, se ha escogido para las simulaciones del tejido central isquémico los valores que aparecen en la Tabla 11-1 contrastados con los valores del tejido sano (condiciones de normoxia).

Tabla 11-1 Condiciones fisiológicas en normoxia y en isquemia

	Normoxia	Isquemia
$[\text{ATP}]_i$ (mM)	6.8	4.6
$[\text{ADP}]_i$ (μM)	15	99
$[\text{K}^+]_o$ (mM)	4.5	12.5
f_{Na}	1	0.75
f_{Ca}	1	0.75

11.1 Tejido unidimensional

Las simulaciones realizadas sobre una fibra de tejido miocárdico unidimensional compuesto por 370 células, contemplan las condiciones fisiológicas de isquemia anteriormente descritas.

Se han tomado las mismas consideraciones geométricas celulares que contempla el modelo de Luo Rudy, es decir células cilíndricas de $11\mu\text{m}$ de diámetro y $100\mu\text{m}$ de longitud.

Las 74 primeras células del tejido son células normales (ZN), las 100 siguientes constituyen a la zona de borde (ZB) y las últimas 196 a la zona isquémica (ZI). En la Figura 11.1 se muestran las condiciones fisiológicas de cada una de las zonas y la variación progresiva a lo largo de la ZB.

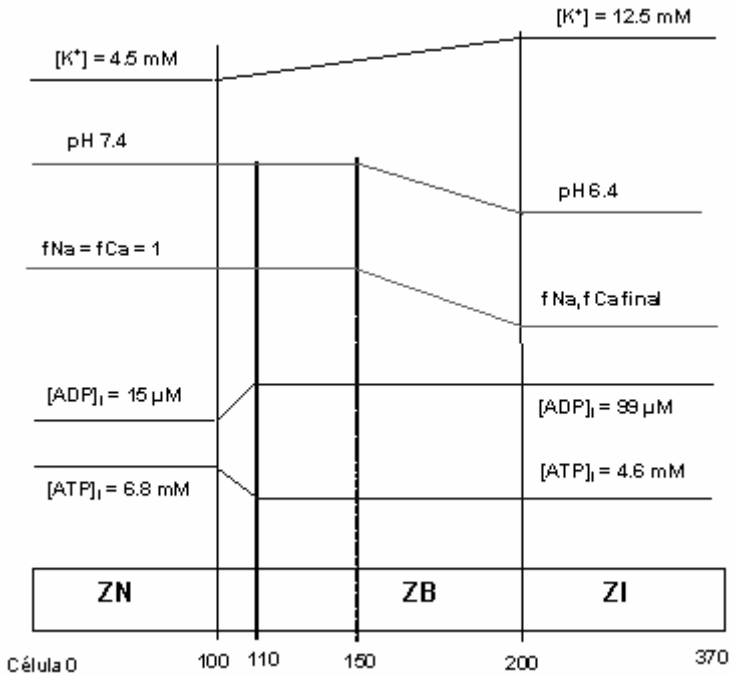


Figura 11.1 Tejido isquémico unidimensional celular.

El aumento de la concentración extracelular de potasio, desde el valor normal (4.5 mM) en la ZN hasta isquémico (12.5 mM) en la ZI, se extiende a lo largo de 100 células de la ZB, es decir a lo largo de 1 cm, ajustándose a los resultados experimentales [Coronel et al. 1988]. Asimismo, el ATP y ADP intracelulares varían gradualmente en las 10 primeras células de la ZB, correspondiendo a 1 mm de variación de la presión de oxígeno [Walfridson et al. 1985]. Finalmente, la variación de pH en las últimas 50 células de la zona de borde se manifiesta con la disminución gradual del factor de bloqueo de las corrientes de sodio y calcio [Kagiyama et al. 1982; Watson y Gold 199; Sato et al. 1985]. En efecto, el pH disminuye en una unidad (desde 7.4 hasta 6.4 aproximadamente) en la zona central con respecto de la zona normal, a lo largo de 1 cm de espesor. Sin embargo, el efecto sobre las corrientes de calcio y sodio empieza a manifestarse a partir de un pH de 6.9 aproximadamente, es decir en los últimos 5 mm de la zona de borde, considerando una disminución lineal del pH.

11.2 Tejido bidimensional

Las simulaciones se realizan sobre tejidos miocárdicos bidimensionales anisótropos compuestos por 302500 (550 x 550) células utilizando así mismo las condiciones fisiológicas de isquemia anteriormente descritas.

En la Figura 11.2 se muestra el tejido bidimensional con una zona normal, una zona central circular isquémica y una zona de borde en forma de anillo a su alrededor, dividida en tres áreas en las que cambian las distintas condiciones fisiológicas. Estas condiciones fisiológicas son idénticas a las definidas en el tejido unidimensional en cada una de las zonas normal, de borde o isquémica. También se han mantenido los espesores de cada una de las zonas de borde mencionadas en el apartado anterior. Las concentraciones intracelulares de ATP y ADP, la concentración extracelular de potasio y los factores de bloqueo de los canales de calcio y sodio parten de las condiciones normales en la ZN y varían en la ZB hasta alcanzar los valores isquémicos en la ZI.

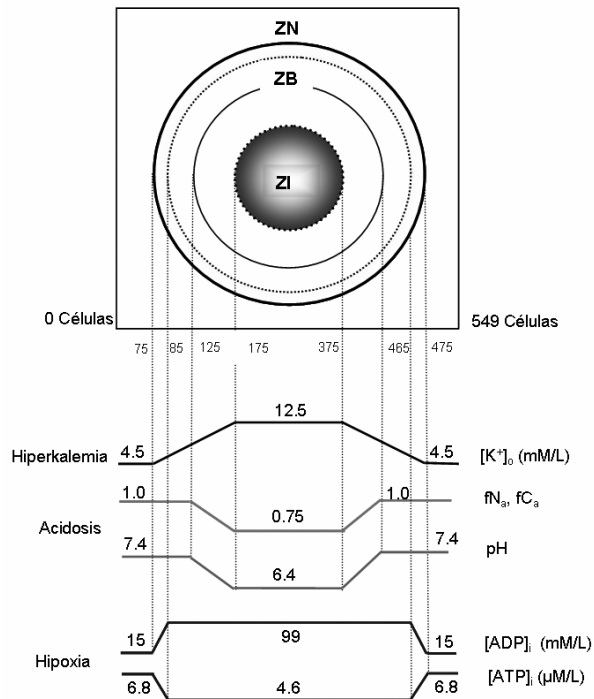


Figura 11.2 Tejido isquémico bidimensional celular.

11.3 Incidencia de la lidocaína en tejido isquémico

La isquemia miocárdica puede ser producida por una obstrucción súbita de cualquier arteria coronaria principal o de una de sus ramas menores, lo cual genera una disminución parcial o total del riego sanguíneo. Si esta oclusión persiste durante un período de tiempo suficiente se origina la necrosis que se denomina infarto del miocardio. En la Figura 11.3 se puede apreciar como se genera una región isquémica.

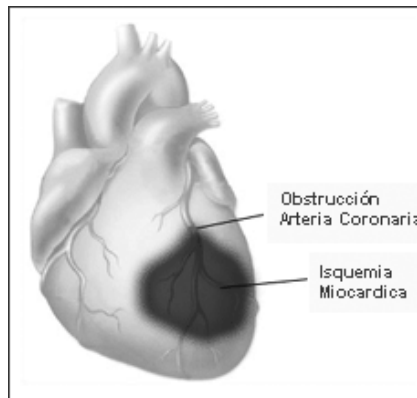


Figura 11.3 Isquemia miocárdica.

Cuando se produce este tipo de patologías se recomienda tratarlas rápidamente con fármacos, ya que éstas pueden desencadenar patologías más contundentes, que podrían evolucionar hacia la muerte súbita. Estos fármacos son introducidos a través del flujo sanguíneo, pero al producirse la oclusión de la arteria este flujo queda reducido considerablemente, por lo que la incidencia del fármaco desde la zona de borde a la zona central isquémica cambiará gradualmente.

En las simulaciones realizadas se ha querido reproducir con exactitud dicho fenómeno, por lo que se considera que la lidocaína puede entrar a la zona isquémica hasta la zona de borde. Curtis et al. demostró a través de marcadores radioactivos esta inclusión de los fármacos tipo III a la zona isquémica. Además demostró como los iones de potasio pueden salir del tejido isquémico aunque siga obstruida la arteria que produjo la isquemia [Curtis et al. 1998]. Así, el nivel de inclusión para la lidocaína corresponde al mismo grado con el que las moléculas de K^+ salen del tejido. En la Figura 11.4 se representa el tejido unidimensional y bidimensional simulado.

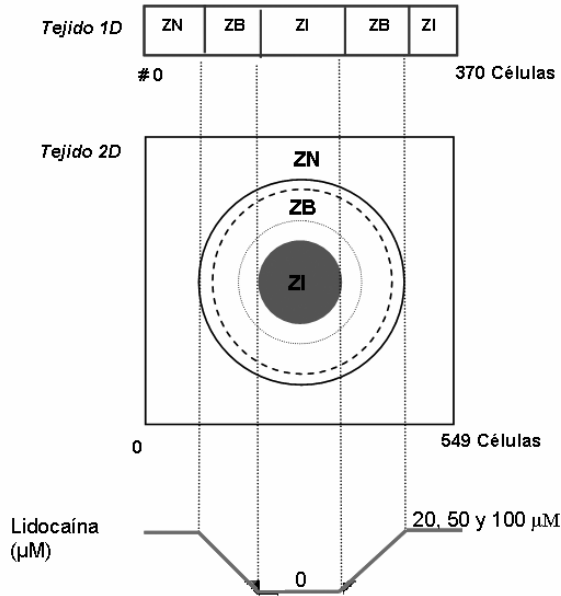


Figura 11.4 Esquema de la variación espacial de la lidocaína en las diferentes zonas de transición para el tejido 1D y 2D en condiciones de isquemia.

12 Implementación Informática

El modelo de propagación unidimensional fue implementado en el software LR00sim (programa escrito en C++); dicho programa ha sido desarrollado con anterioridad por el grupo de investigación Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci²B), de la Universidad Politécnica de Valencia. La estación de trabajo en la que se llevaron a cabo estas simulaciones fue en un cluster IBM 1350 llamado “Hyades” de la Universidad Politécnica de Valencia, el cual está constituido por un conjunto de 60 servidores biprocesador Intel Xeon, 1 Gbyte de memoria RAM y 18 Gbytes de HD, además tiene un sistema operativo Linux RedHat. Hyades está compuesto de 57 nodos destinados a servicios de cálculo y tres nodos que realizan tareas fundamentales para el funcionamiento del cluster.

En cuanto al modelo de propagación bidimensional fue implementado en el software CAMAEC realizado en colaboración con el Grupo de Redes y Computación de Altas Prestaciones (GRyCAP), de la Universidad Politécnica de Valencia. Debido a que la simulación de la propagación del potencial de acción representa una tarea computacionalmente costosa y con elevados requerimientos

de memoria, este software combina dos estrategias computacionales. Por un lado, la computación de altas prestaciones que permite la reducción en el tiempo de una simulación mediante el empleo de un cluster de PCs. Y por otro lado, las tecnologías Grid que permiten la ejecución concurrente de múltiples simulaciones sobre un entorno computacional geográficamente distribuido [Alonso et al. 2004].

Las estaciones de trabajo donde se realizaron estas simulaciones fueron 2:

- Europa: cluster de PCs formado por 7 nodos de computación cada uno de los cuales está formado por un biprocesador intel xeon a 2.0 GHz con 1 Gbyte de memoria Ram, la conexión entre dichos nodos se realiza mediante una red Gigabit ethernet.
- GryCap: formado por 2 clusters de PCs, de 10 nodos biprocesadores de cómputo cada uno de ellos y una estación de trabajo Intel Itanium 2.

13 Condiciones Iniciales

Se han considerado las mismas condiciones celulares para el instante inicial ($t = 0$) de simulación en los dos tipos de modelos estudiados. Las células parten del estado de reposo, cuyas características dependen del tipo de célula.

- Células sanas: el valor inicial del potencial de membrana corresponde al estado de reposo:

$$V_m(t=0) = V_{m,0} = -86 \text{ mV} \quad (13-1)$$

Los valores estacionarios de las compuertas se obtienen a partir de este valor. Para una compuerta genérica x , el valor estacionario viene dado por la expresión:

$$x(t=0) = \frac{\alpha_x(V_{m,0})}{\alpha_x(V_{m,0}) + \beta_x(V_{m,0})} \quad (13-2)$$

- Células isquémicas: el valor inicial del potencial de membrana correspondiente al estado de reposos se ve incrementado con respecto a las células sanas debido al aumento de potasio extracelular.

$$V_m(t = 0) = V_{m,0} = -65 \text{ mV} \quad (13-3)$$

El valor estacionario de las compuertas es el correspondiente a la Ecuación 13-2, tomando $V_{m,0} = -65 \text{ mV}$.

En cuanto a las concentraciones iónicas iniciales se ven determinadas en la Tabla 13-1. Sólo varían con respecto a las células sanas las concentraciones de ADP, ATP y potasio extracelular. Las demás concentraciones iónicas permanecen idénticas.

Tabla 13-1 Concentraciones iónicas en condiciones patológicas

CONCENTRACIÓN	
<i>Intracelular</i>	<i>Extracelular</i>
K ⁺	12.5 mM
ATP	4.6 mM
ADP	99 μM

- Células situadas en zona de borde: las células presentes en esta zona de tejido tiene unas condiciones iniciales variables en función de su situación en el tejido. Y éstas vienen determinadas por las rampas definidas en el apartado de simulación del tejido isquémico regional.

13.1 Condiciones de contorno

Para la realización de las simulaciones se ha escogido la condición de contorno sellada, ya que es la más habitual, y también más sencilla (condición *von Neumann*). Al utilizar esta condición, se impone que la derivada del potencial de membrana respecto al espacio sea nula en los extremos ($\frac{\partial V_m}{\partial x} = 0$), es decir, se impone que no fluya corriente en los extremos de la fibra.

En resumen, la ecuación diferencial en derivadas parciales que representa la propagación del PA se resuelve numéricamente mediante el método de 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 células en un número finito de elementos

(celdas), de tal forma que cada elemento es considerado isopotencial y se obtiene solo en ellos el valor del potencial de membrana.

Para considerar el efecto de los disco intercalares basta con introducir en las ecuaciones correspondientes, aquellas para las que el nodo x_i constituye el extremo de una célula, la contribución a la resistencia entre nodos que representa el disco intercalar.

14 Protocolo de Estimulación

Con el fin de comprobar la validez del modelo de la lidocaína se compararon los resultados obtenidos con los resultados experimentales publicadas en la literatura científica. Para realizar las comparaciones adecuadas, se ha ajustado el protocolo de estimulación en cada caso según el modo de simulación del experimento de referencia.

En todas las simulaciones, la estimulación eléctrica ha consistido en la inyección de una corriente de estímulo I_{est} una vez y media mayor que la intensidad umbral de estimulación. El impulso de corriente es equivalente a un tren de 10 pulsos rectangulares de 2 ms de duración, separados por un período de estimulación (*Basic Cycle Length* o BCL). Se han aplicado 10 impulsos para obtener el estado estacionario del bloqueo de la lidocaína. En la Figura 14.1 se muestra el protocolo de estimulación de los tejidos.

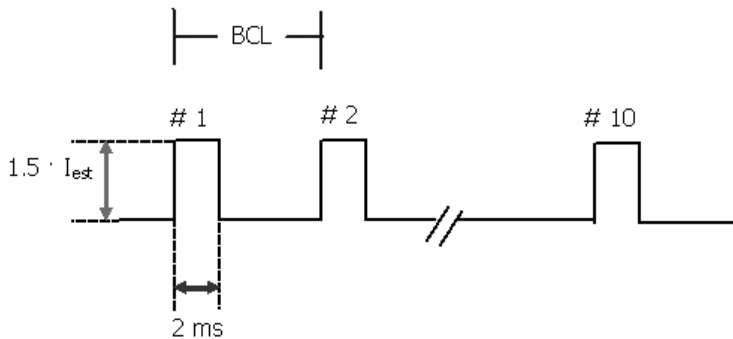


Figura 14.1 Protocolo de estimulación para obtener el estado estacionario.

En las simulaciones realizadas en tejido unidimensional, para la obtención de los diferentes parámetros se ha estimulado la célula # 1 (Ver Figura 14.2).

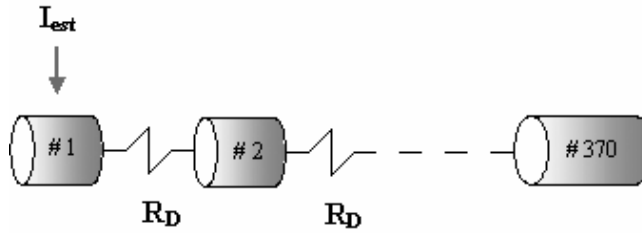


Figura 14.2 Esquema de tejido unidimensional simulado.

Para la obtención de los parámetros de ERP (intervalo de tiempo desde que un tejido se despolariza hasta que recupera su excitabilidad) y ERC (variación del APD respecto al DI) se utilizó un tejido unidimensional tanto en condiciones normales como en condiciones de isquemia aguda regional. El protocolo fue aplicado en la célula # 1 y se utilizó un tren de 10 impulsos básicos S1 y posteriormente un estímulo prematuro S2, con un BCL de 500 ms y una intensidad 1.5 mayor al umbral. El APD fue considerado como la duración del potencial de acción medida desde la despolarización del PA, es decir, la máxima deriva del potencial de membrana respecto al tiempo hasta el 90% de la repolarización.

Las simulaciones llevadas a cabo sobre un tejido bidimensional de células cardíacas han permitido el estudio de la propagación y de bloqueo del potencial de acción, además del estudio de la generación de las reentradas bajo los efectos de la lidocaína en condiciones de isquemia regional aguda.

En estas simulaciones, la estimulación eléctrica se aplicó en la parte superior del tejido como se muestra en el esquema de la Figura 14.3

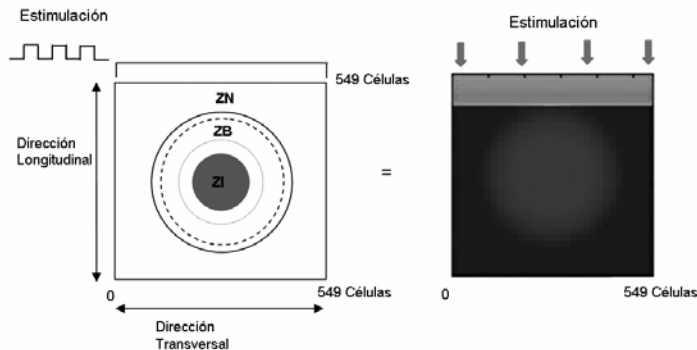


Figura 14.3 Protocolo de estimulación en las simulaciones de la actividad eléctrica de tejidos bidimensionales.

En cuanto al protocolo de estimulación, se aplicó un tren de 10 impulsos para obtener el estado estacionario del tejido, posteriormente se aplicó un segundo impulso (estímulo prematuro) separado del anterior por un intervalo de tiempo (*Coupling Interval* o CI) variable según la simulación realizada. En la Figura 14.4 se puede apreciar el protocolo de estimulación aplicado.

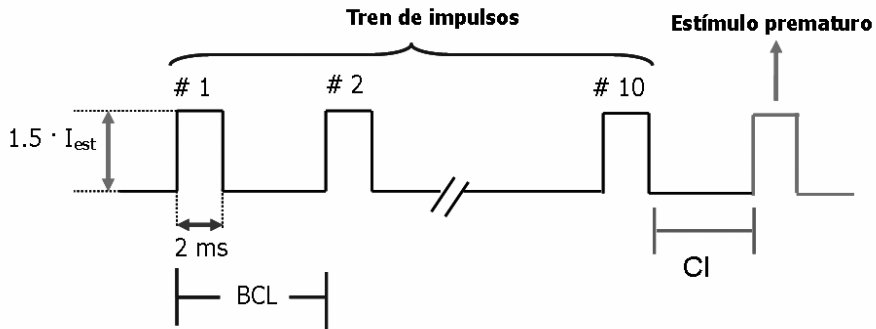


Figura 14.4 Protocolo de estimulación utilizado para obtener la ventana vulnerable.

CAPÍTULO
IV

CAPÍTULO IV. MODELO DE LA ACCIÓN DE LA LIDOCAÍNA

En este capítulo se desarrolla el modelo matemático que representa la acción de la lidocaína sobre el canal de sodio en células ventriculares (una de las contribuciones originales de la tesis doctoral), incluyendo cada uno de sus efectos cuando la estimulación, la concentración y el pH son variados. Se analiza la interacción del fármaco con el canal, que se plantea a través de ecuaciones diferenciales y se hallan cada uno de los parámetros que intervienen dentro de la expresión matemática.

Para finalizar, se realiza la validación que determina la bondad del modelo, simulando los protocolos utilizados por diferentes autores que evalúan experimentalmente la acción de la lidocaína.

15 Modelo de la Acción de la Lidocaína

Uno de los objetivos de esta tesis doctoral es desarrollar un modelo matemático que represente de manera fidedigna el efecto de la lidocaína sobre el canal de sodio en tejidos ventriculares tanto en situaciones normales como en situaciones patológicas asociadas a la isquemia. Además de incluir el efecto del pH sobre la acción del fármaco; ya que como se ha comprobado experimentalmente cambios en el pH afectan la acción de este fármaco sobre el canal de sodio. Al introducir dicha característica dentro del modelo matemático que se plantea, se dispondrá de una nueva herramienta para estudiar de manera más realista la acción de la lidocaína en condiciones patológicas, donde el cambio en el pH juega un papel importante.

En este apartado se presenta la cinética de interacción que se ha considerado para la realización del modelo y se plantean las ecuaciones diferenciales que representan la acción del fármaco.

Como se mencionó en el primer capítulo, la lidocaína reduce la I_{Na} de manera dependiente del voltaje y de la frecuencia de estimulación. Este efecto ha sido explicado en términos de la teoría propuesta por Hille [Hille 1977],

denominada *Modulated Receptor Theory (MRT)*. Esta teoría postula que las moléculas del fármaco tienen una afinidad variable al sitio de asociación del canal y que esta asociación a su vez genera modificaciones en la cinética de inactivación cuando el fármaco está asociado al canal.

Por otra parte, otro planteamiento como el de Starmer [Starmer 1984] postula (*Guarded Receptor Theory GRT*) que son las compuertas del canal de sodio las que regulan la difusión entre el fármaco y el sitio de asociación del canal, dando lugar a una dependencia de voltaje introducida por la formulación de compuertas propuesta por Hodgking y Huxley [Hodking y Huxley 1977]. A su vez, cuando se presenta una reducción neta de la conducción del canal dependiente del voltaje, se puede observar un aparente cambio en la inactivación en la dirección de hiperpolarización. De esta forma, son las compuertas del canal las responsables de restringir el acceso del fármaco hacia y desde el receptor, donde la afinidad del fármaco con el receptor permanecerá constante, mientras el potencial de acción se desarrolle. Una de las características más importantes de la GRT es que con sólo 3 parámetros, esta teoría es capaz de predecir los cambios aparentes en el canal asociado al fármaco y los cambios aparentes en el canal inactivado sin incorporar modificaciones en los parámetros de las compuertas cuando el fármaco ya está asociado. Esta teoría es útil para caracterizar la cinética del canal asociado a fármacos amino-amidas, además de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos.

Hille [Hille 1977], postuló la existencia de dos accesos para las diferentes clases de fármacos; así los fármacos hidrofóbicos pueden acceder al canal a través de la membrana y los fármacos hidrofílicos acceden a través del propio canal; por lo que es necesario que la compuerta de activación este abierta.

Siguiendo con el planteamiento del modelo, un factor que juega un rol muy importante dentro del modelo es el formalismo de compuertas de Hodgking y Huxley, ya que define las propiedades del canal en términos de conducción, determinado por cuatro compuertas: tres de activación (m^3) y una de inactivación (h). Es importante anotar, que en el modelo plantado en esta tesis se tienen en cuenta dos compuertas de inactivación, una lenta (j) y otra rápida (h) de acuerdo a las modificaciones hechas por Luo y Rudy [Luo y Rudy 1994]. El formalismo planteado por Hodgking y Huxley describe las transiciones entre los estados abierto (O) y cerrado (C) representados por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h h \\ \frac{dj}{dt} &= \alpha_j(1-j) - \beta_j j \end{aligned} \tag{15-1}$$

Donde α_m , β_m , α_h , β_h , α_j y β_j , son sensibles al voltaje.

Para el desarrollo de este análisis se ha tenido en cuenta los tres principales estados del canal de sodio:

- Estado de activación: el cual corresponde al estado donde todas las compuertas están abiertas (Figura 15.1A). En este estudio se ha asumido que las compuertas de activación son las que gobiernan la acción de la lidocaína de acuerdo a los resultados obtenidos por Yeh y Tanguy [Yeh y Tanguy 1985]
- Estado de inactivación: conformado por todos los estados en los que las compuertas m^3 están abiertas y las compuertas h y j se encuentran entre abierto y cerrado (Figura 15.1B).
- Estado cerrado: este estado corresponde al conjunto de estados donde las compuertas m^3 están cerradas independientemente del estado de las compuertas h y j (Figura 15.1C).

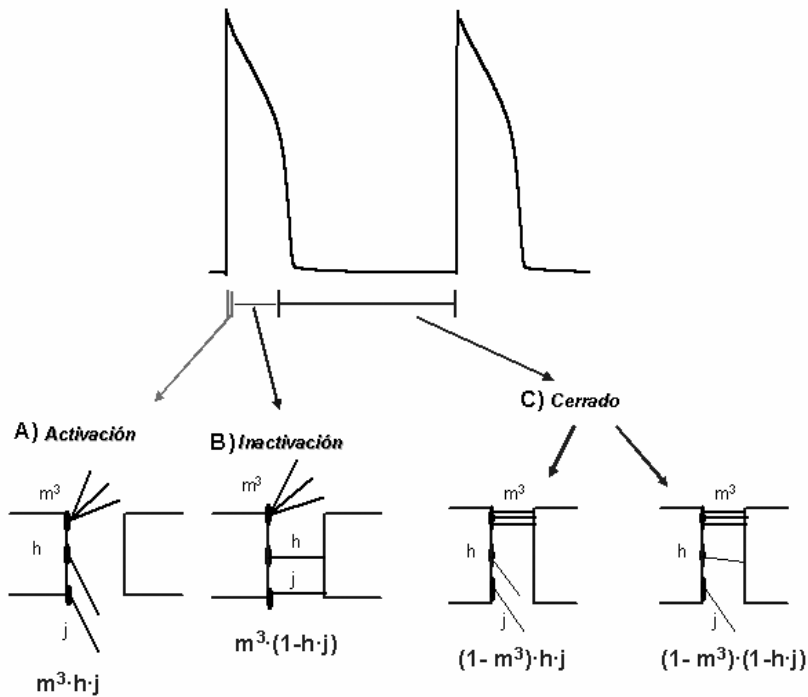


Figura 15.1 Estados del canal de sodio mientras un potencial de acción es desarrollado. A) estado de activación, B) estado de inactivación, C) estado cerrado.

Por otra parte, como se ha mencionado en el primer capítulo, la lidocaína es un fármaco amino-amida, por lo que posee moléculas cargadas y neutras. Para que las moléculas de fármaco cargado se puedan asociar y disociar al receptor es necesario que el canal se encuentre en el estado activo; mientras que las moléculas de fármaco neutro se pueden asociar y disociar en todos los estados del canal [Starmer et al. 1984; Starmer et al. 1986; Strichartz 1973; Yeh et al. 1985]. Esto sugiere que la forma cargada de la lidocaína es la responsable de la componente lenta de bloqueo y la forma neutra determina la rápida componente de bloqueo dependiente de la frecuencia. La forma cargada de la lidocaína tiene acceso a su sitio de asociación sólo por un corto período de tiempo, lo que produce una componente lenta en la reducción de la I_{Na} durante un tren de impulsos. A su vez, la forma neutra de la lidocaína posee diferentes afinidades hacia su receptor haciendo dicha afinidad dependiente del estado en el que el canal se encuentre.

Ambas formas de la lidocaína son importantes. Esto ha sido claramente demostrado por observaciones realizadas sobre el efecto del pH y la dependencia de la frecuencia del bloqueo y su recuperación [Broughton et al. 1984; Grant et al. 1982; Schwarz 1977]. En particular, la variación de la cinética de recuperación modulada por el pH, implica que se realice un intercambio de protones que involucra a las moléculas de fármaco, por lo que es importante tenerlo en cuenta a la hora de modelizar dicho efecto. Así, para modelizar adecuadamente fármacos amino-amidas como la lidocaína, es necesario incluir un proceso de asociación que represente el intercambio entre la parte cargada y la no cargada. Realmente, hay dos procesos de intercambio de protones: uno que acopla la forma cargada y neutra libre, y otro que acopla las partes de las moléculas ya asociadas al canal. En la Figura 15.2 se muestra un diagrama de interacción entre las moléculas de fármaco cargado y neutro, al mismo tiempo se representa el intercambio de protones existente entre las formas de asociación del fármaco.

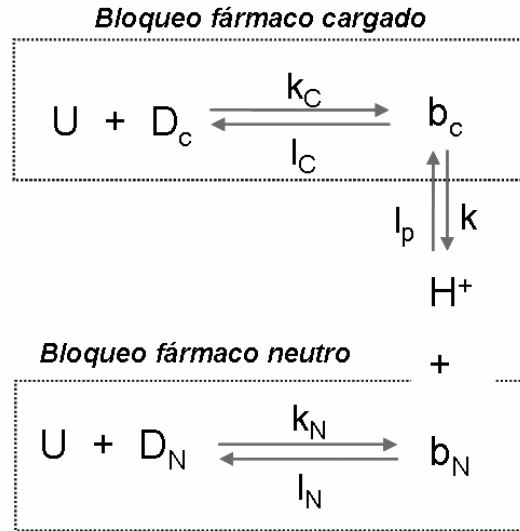


Figura 15.2 Diagrama de interacción de la lidocaína con el canal de sodio a través de GRH. D_c – Fármaco cargado, D_N – fármaco neutro, b_N – bloqueo del canal por fármaco neutro, b_c – bloqueo del canal por fármaco cargado.

Este esquema de asociación y disociación incorpora elementos que difieren de la MRT, tales como: 1) no se modifica la cinética de las compuertas cuando el fármaco está asociado al canal, 2) la interacción entre la forma cargada y la membrana cargada incorpora una relación de disociación y una relación de protonación, 3) las constantes de asociación y disociación no dependen del estado del canal.

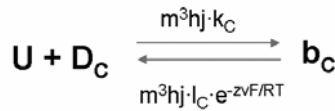
15.1 Cinética de asociación y disociación

Después de analizar cada uno de los elementos que interactúan cuando un fármaco como la lidocaína se asocia al canal, es importante reconocer de manera explícita cada uno de los factores que hacen posible la asociación y disociación del mismo.

El planteamiento de la cinética de asociación de la lidocaína se dividirá en dos fases, una donde se modeliza la interacción del fármaco cargado y el canal de sodio y otra donde se simula la interacción del fármaco neutro con el canal.

Interacción de la forma cargada de la lidocaína y el canal de sodio

En esta tesis doctoral se postula que el receptor es accesible a la forma cargada de la molécula de lidocaína únicamente cuando el canal puede conducir, es decir, cuando todas sus compuertas están abiertas (canal en estado abierto), como ha sido observado por Courtney y Yeh [Courtney 1975; Yeh 1978; Yeh 1982]. Adicionalmente se postula que la parte cargada del fármaco es atrapada por el canal cuando las compuertas están cerradas. Por lo tanto, la transición entre el canal no bloqueado (U) y bloqueado (b_c) es descrito por:



En la Figura 15.3 se puede apreciar el diagrama de interacción de la forma cargada de la lidocaína con el de sodio.

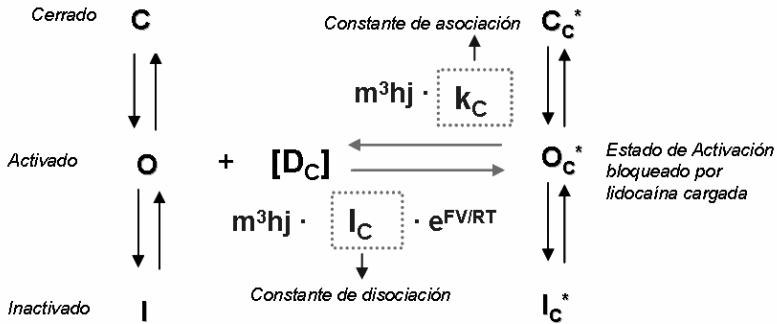


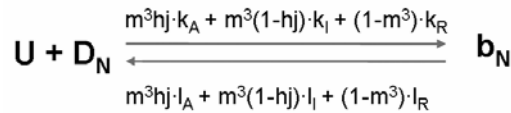
Figura 15.3 Diagrama de interacción de la forma cargada de lidocaína con el canal de sodio.

Para introducir en la ecuación diferencial el término de la asociación y disociación del fármaco cargado en el estado de activación, se utilizó la formulación del estado abierto del canal representada por m³·h·j. La exponencial que se observa en la Figura 15.3 refleja la modificación que sufre la cinética de asociación generada por el movimiento de carga que se produce cuando la molécula de fármaco cargado cruza el campo eléctrico de la membrana para así poder acceder a su receptor dentro del canal. Asimismo, las constantes de asociación y disociación son simbolizadas por k_c y l_c.

Interacción de la forma neutra de la lidocaína y el canal de sodio

Para la forma neutra de la lidocaína se ha asumido que el fármaco se asocia al receptor de acuerdo al estado en que se encuentre el canal. De esta forma, la parte neutra de la lidocaína tendrá diferentes afinidades hacia el receptor dependiendo del estado en que el canal se encuentre.

La transición entre el canal no bloqueado (U) y el bloqueado (b_N) está representado por:



En la Figura 15.4 se muestra el diagrama de transición entre el fármaco neutro y los 3 estados del canal.

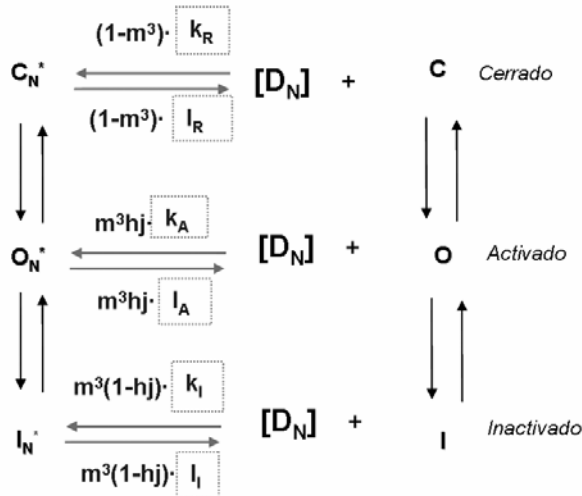


Figura 15.4 Diagrama de interacción del fármaco neutro y el canal de sodio.

Para representar matemáticamente la asociación del fármaco cuando el canal está en el estado de activación se utilizará la formulación de m^3hj , para el estado

de inactivación: $m^3(1-hj)$ y para el estado cerrado: $(1-m^3)$. A cada uno de estos estados le corresponderá una constante de asociación (k_A , k_I , k_R) y una de disociación (l_A , l_I , l_R), respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, después de tener representados cada uno de los trayectos en los que el fármaco se puede asociar al canal, es necesario incorporar la unión entre la forma neutra y la forma cargada. Al igual que en los procesos anteriores se incorporan las constantes de asociación y disociación de dicha cinética, simbolizadas por k_p y l_p (en la Figura 15.5 se esquematiza la interacción del fármaco y las moléculas). Si acoplamos cada uno de los procesos mencionados anteriormente en un solo esquema, se podrá obtener la formulación matemática adecuada que incluya la interacción del fármaco cargado y el neutro, además de la interacción con las moléculas de hidrógeno.

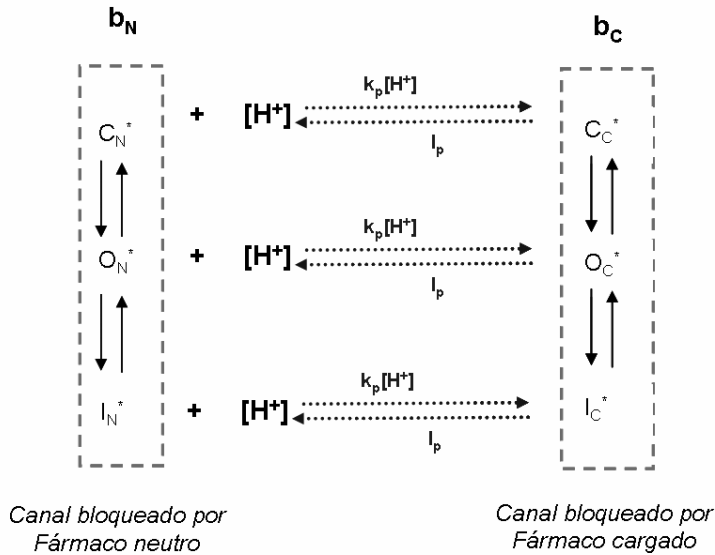


Figura 15.5 Esquema de interacción del canal bloqueado por el fármaco en estado neutro y cargado y las moléculas de hidrógeno.

Agrupando cada uno de los elementos que intervienen en la interacción del fármaco con el canal, éste se expresará como un proceso hidrofóbico, uno hidrofílico y un acoplamiento entre el bloqueo producido por el fármaco neutro y cargado, y el intercambio de protones. En la Figura 15.6 se puede observar el esquema completo del modelo de la acción de la lidocaína sobre el canal de sodio propuesto por esta tesis doctoral:

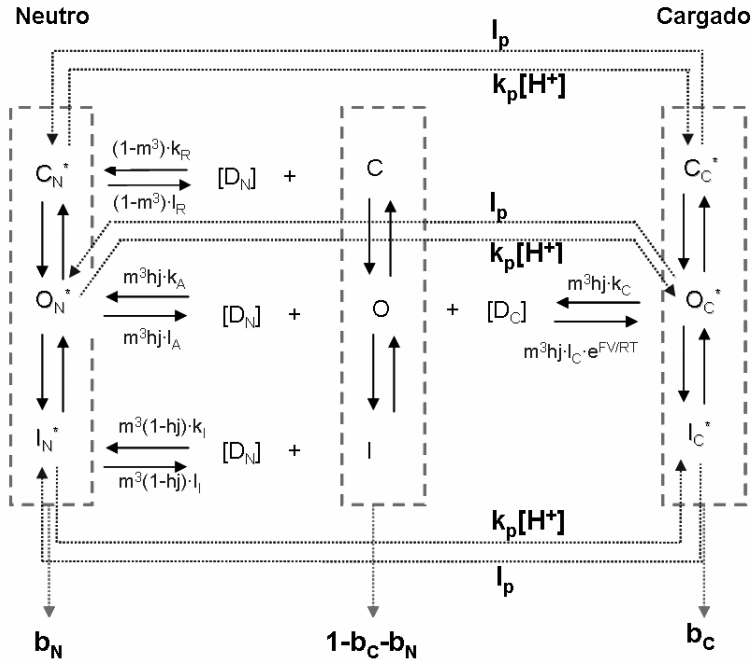


Figura 15.6 Diagrama de bloqueo de la lidocaína, teniendo en cuenta su asociación en las formas cargadas (b_C) y neutra (b_N).

Atendiendo al modelo propuesto, la ecuación que describe la interacción del fármaco en estado neutro (D_N) será:

$$\frac{db_N}{dt} = \left[m^3 hj \cdot k_A + m^3 (1-hj) \cdot k_I + (1-m^3) \cdot k_R \right] \cdot [D_N] \cdot (1-b_N - b_C) - \left[m^3 hj \cdot l_A + m^3 (1-hj) \cdot l_I + (1-m^3) \cdot l_R \right] \cdot b_N + l_p \cdot b_C - k_p [H^+] \cdot b_N \quad (15-2)$$

El primer término corresponde a la asociación del fármaco neutro en sus tres estados, el factor (1-b_N-b_C) representa la fracción de canales no bloqueados ni por el fármaco neutro ni por el cargado. Posteriormente, se encuentra el término que simboliza la disociación del fármaco neutro con sus respectivas constantes de disociación (l_A, l_I, l_R) y por último los términos l_p·b_C y k_p[H⁺]·b_N que caracterizan el intercambio de las moléculas de hidrógeno y las dos trayectorias de asociación (b_N y b_C). Nótese que se han incorporado los términos k_p y l_p que

representan las constantes de asociación de las moléculas de hidrógeno. En la Figura 15.7 se muestra el bloqueo obtenido por la forma neutra del fármaco para los valores de pH de 6.4 (Figura 15.7A) y 7.4 (Figura 15.8B) cuando se aplica un *voltage clamp* (representado por la línea azul de la figura). Como se muestra en la Figura 15.7, el bloqueo se incrementa cuando se presenta un mayor pH, debido a que si se aumenta el pH, se incrementa el bloqueo producido por el fármaco neutro.

En la Figura 15.8 se representa el comportamiento de los términos de la ecuación donde se asocia y disocia la forma neutra del fármaco para dos diferentes valores de pH. Aquí se observa como la asociación y disociación se presenta durante toda la estimulación, aunque este proceso tiene menor valor cuando el canal se encuentra en estado de cerrado. Adicionalmente, se muestra como al incrementar el valor de pH se incrementa la interacción del fármaco neutro con el canal, ocasionando una mayor asociación y disociación.

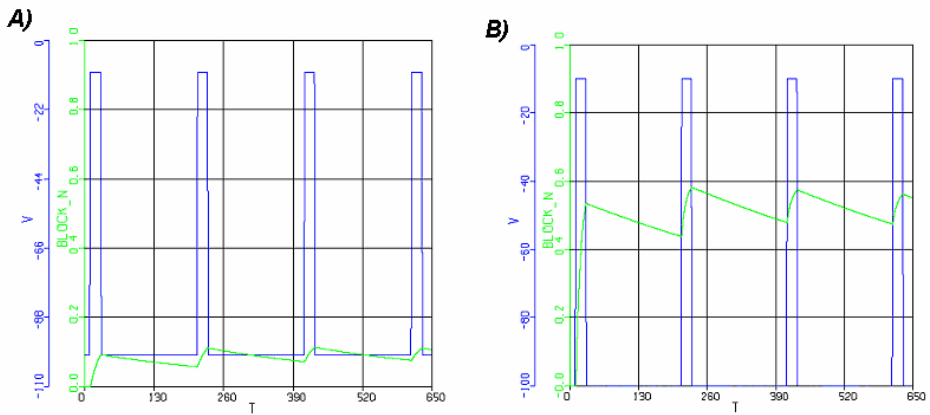


Figura 15.7 Bloqueo obtenido por la forma neutra de la lidocaína cuando se aplica un *voltage clamp* ($V_h = -120$ mV, $V_t = -10$ mV) para los valores de pH A) 6.4 y B) 7.4.

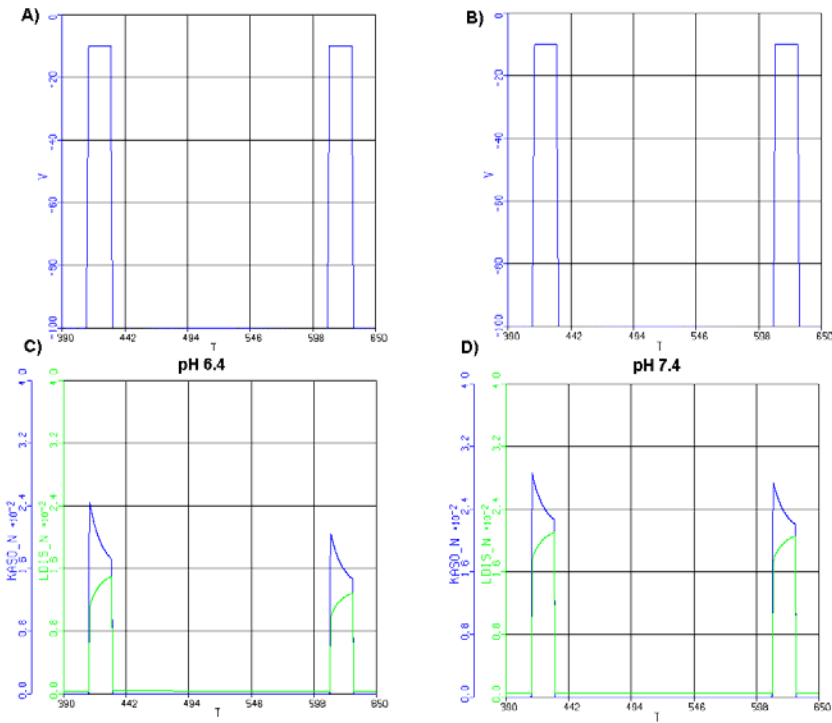


Figura 15.8 Comportamiento de los dos primeros términos de la ecuación 15-2 cuando se aplica un *voltage clamp* (A y B), para los valores de pH de 6.4 (C) y 7.4 (D). En las líneas adyacentes esta representado el eje de cada una de las gráficas siendo $Kaso_N$ el primer término de la ecuación (asociación en los 3 estados del canal), $Ldis_N$ segundo término (disociación en los 3 estados), V (*voltage clamp*).

La ecuación que representa la interacción del canal con el fármaco cargado (D_C) es:

$$\frac{db_C}{dt} = \left[m^3 h_j \cdot k_C \right] \cdot [D_C] \cdot (1 - b_N - b_C) - \left[m^3 h_j \cdot e^{-zV_m F / RT} \cdot l_C \right] \cdot b_C - l_p \cdot b_C + k_p [H^+] \cdot b_N \quad (15-3)$$

En esta ecuación el primer término equivale a la asociación del fármaco cargado en el estado de activación multiplicado por su constante de asociación, la concentración del fármaco cargado y la fracción de canales no bloqueados por el fármaco. Posteriormente, se encuentra el término que representa la

disociación del fármaco multiplicado por la exponencial que simboliza el movimiento de carga que existe debido a la parte cargada de la molécula de fármaco. Finalizando están los términos que incluyen dentro de la ecuación el intercambio de moléculas de hidrógeno. En la Figura 15.9 se presenta la acción de la forma cargada del fármaco cuando se aplica un *voltage clamp* en los dos valores de pH de 6.4 (Figura 15.9A) y 7.4 (Figura 15.9B). En este caso, el bloqueo de la forma cargada es mayor cuando se encuentra el pH menor, debido a que el decremento del pH genera un incremento en la concentración de moléculas de fármaco cargado. En la Figura 15.10 se muestra el comportamiento de cada uno de los términos de la ecuación 15-3. Como se indica en la Figura 15.10 C y D la asociación y disociación solamente se realiza durante el estado de activación así como esta interacción tiene mayor relevancia cuando el nivel de pH es disminuido a un valor de 6.4.

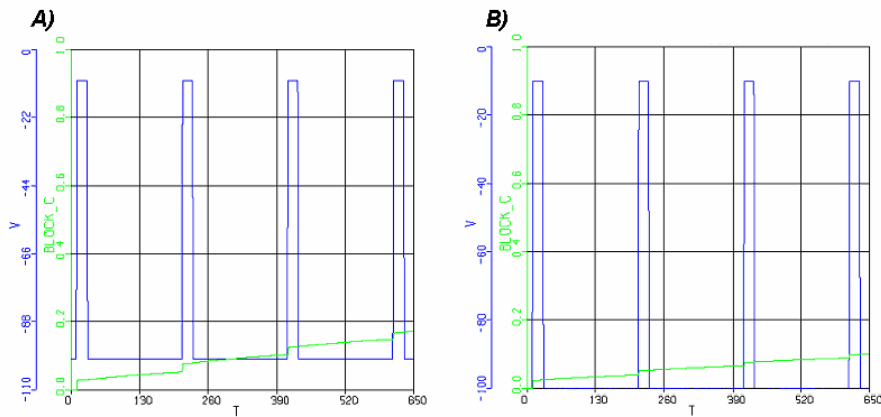


Figura 15.9 Bloqueo obtenido por la forma cargada de la lidocaína cuando se aplica un *voltage clamp* ($V_h = -120$ mV, $V_t = -10$ mV) para los valores de pH A) 6.4 y B) 7.4.

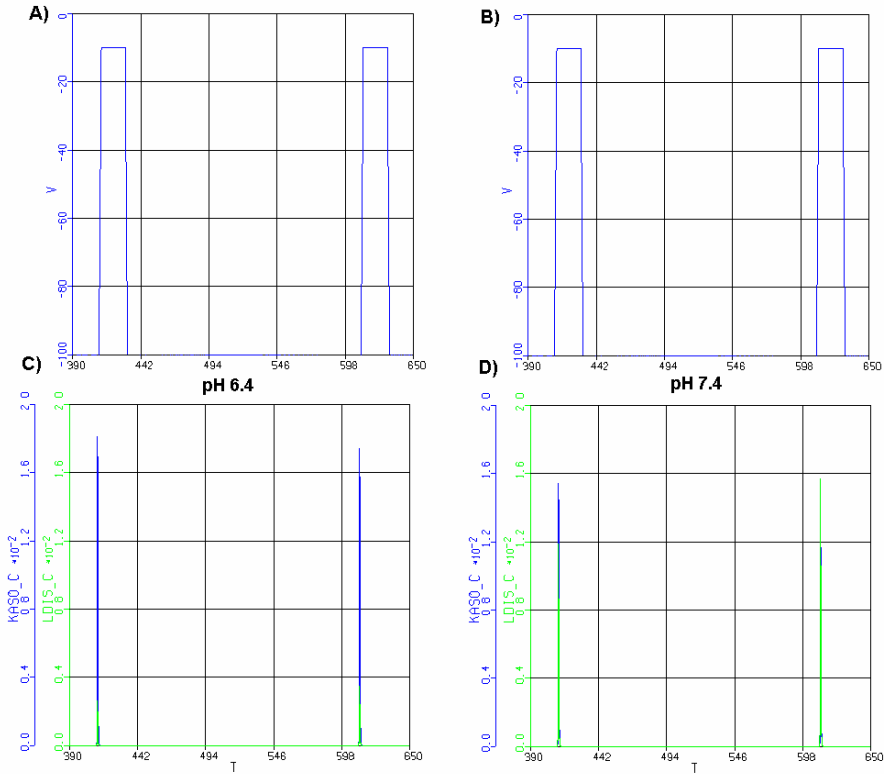


Figura 15.10 Comportamiento de cada los dos primeros términos de la ecuación 15-3 cuando se aplica un *voltage clamp* (A y B), para los valores de pH de 6.4 (C) y 7.4 (D). En las líneas adyacentes esta representado el eje de cada una de las gráficas siendo Kaso_C el primer término de la ecuación (asociación en el estado de activación), Ldis_N segundo término (disociación en el estado de activación), V (*voltage clamp*).

Así, el bloqueo total será la suma del bloqueo producido por el fármaco cargado y el neutro.

$$b = b_N + b_C \tag{15-4}$$

Para introducir el bloqueo del fármaco dentro del modelo matemático del potencial de acción se asume que el efecto del bloqueo del fármaco disminuye la conductancia máxima (\bar{g}_{Na}), de esta forma la corriente de sodio queda modificada por el factor 1-b que representa la fracción de canales no bloqueados por el fármaco:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot (1-b) \cdot m^3 h j \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (15-5)$$

15.2 Estimación de parámetros

Después de plantear el modelo de interacción de la lidocaína con el canal de sodio, a través de las ecuaciones diferenciales (Ecuación 15-2, 15-3, 15-4 y 15-5) esbozadas en el apartado anterior, es necesario encontrar los valores de las diferentes constantes de asociación y disociación para así completar el modelo.

Para ello es necesario encontrar un método fiable que garantice una satisfactoria representación de la cinética de interacción de la lidocaína con el canal, teniendo en cuenta cada una de sus características electrofisiológicas.

La estimación de los parámetros se ha realizado utilizando los datos publicados por Schwarz et al. en ventrículo de rana [Schwarz et al. 1977]. En la Figura 15.11 se representa la reducción producida por 0.2 mmol/L de lidocaína de la I_{Na} en función del tiempo para diferentes valores de pH y BCLs. Para la estimación de los parámetros se utilizarán los BCLs de 200, 400 y 800 ms por estar dentro del rango de BCLs de interés.

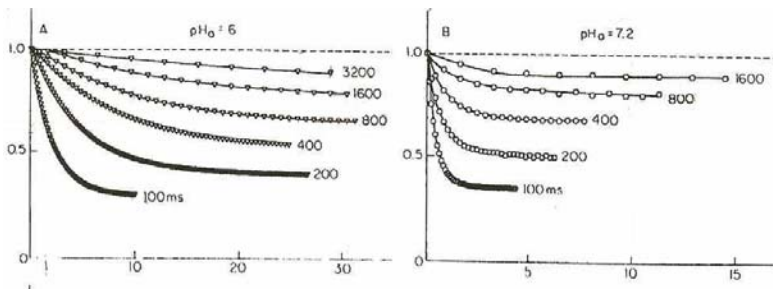


Figura 15.11 Dependencia de frecuencia de 0.2 mM de lidocaína en diferentes BCL y para pH 6 y 7.2 Schwarz et al. [Schwarz et al. 1977].

Para determinar cada una de las constantes de asociación/disociación, el método escogido juega un papel muy importante ya que éste permitirá encontrar los valores que mejor se adapten a los datos experimentales.

Starmer y Courtney [Starmer y Courtney et al. 1989] plantearon un método basado en el modelo de la GRH (dicho modelo ha sido explicado con anterioridad en el capítulo I, adicionalmente incorporaron algunas modificaciones para poder modelizar fármacos como las amina-amidas, ya que

este tipo de fármacos divide la fracción de canales bloqueados en dos: los canales bloqueados por la forma cargada del fármaco y los canales bloqueados por la forma neutra. Para el planteamiento de su estimación se realizan unas hipótesis en las que desprecia la relación de disociación del fármaco cargado al canal en potenciales diastólicos además, se considera que la relación de disociación de fármaco neutro es el encargado de la recuperación de dicha asociación debido a su rapidez.

En el desarrollo que da a lugar este trabajo, se utilizó este método para obtener una estimación de los parámetros, pero el resultado no fue el más favorable, ya que al utilizar un ajuste basado en una regresión lineal y exponencial, se produce una solución con un error cuadrático medio muy alto, que no nos garantiza un comportamiento válido a la hora de modelizar diferentes condiciones electrofisiológicas. Es importante destacar, que para una buena estimación del modelo es necesario obtener una lenta recuperación cuando el pH es disminuido además, de su efecto dependiente de la frecuencia y de la concentración.

Por tal motivo, en esta tesis doctoral se utilizó como herramienta para la identificación de las constantes, un método basado en algoritmos genéticos [Houck et al. 1995], ya que estos han sido utilizados para resolver problemas con un grado de complejidad bastante alto. Estos algoritmos mantienen y manipulan una familia de soluciones e implementaciones como estrategia para la búsqueda de la mejor solución. En el apartado de métodos se explicó de manera general el procedimiento utilizado para la obtención de las constantes y es la Figura 15.12 donde se detalla cada uno de los pasos realizados.

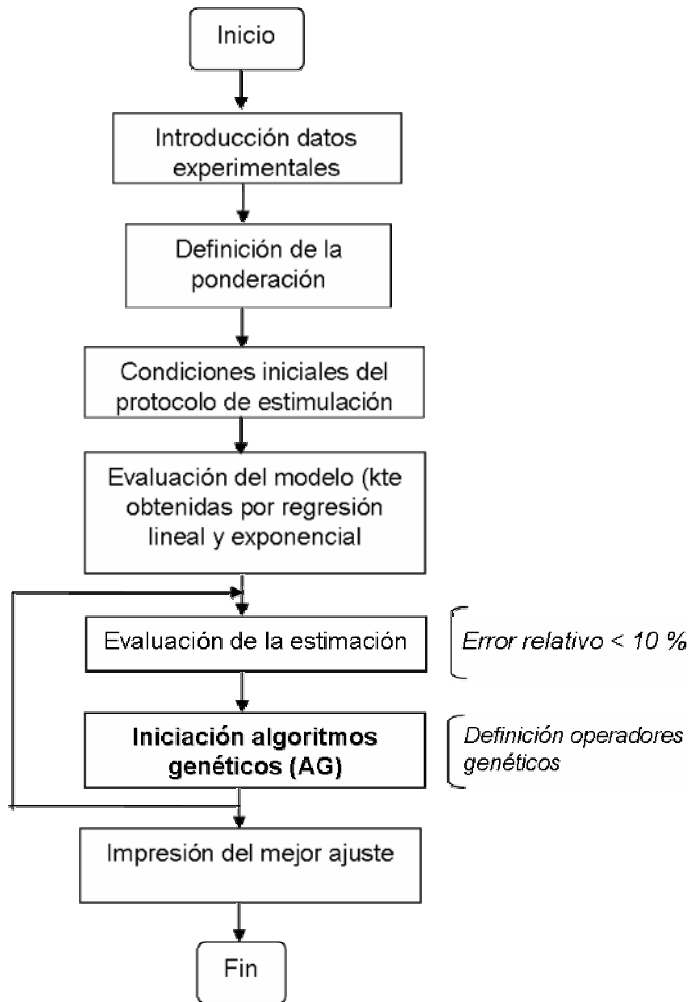


Figura 15.12 Diagrama de flujo para la estimación de los parámetros.

En este diagrama de flujo se representa cada una de los pasos seguidos para obtener la mejor solución al problema de la obtención de las 10 constantes de asociación y disociación (k_A , k_I , k_R , k_p , k_C , l_A , l_I , l_R , l_p , l_C) utilizando como función objetivo las dos ecuaciones de bloqueo tanto para fármaco cargado como para neutro, además de tener en cuenta las dos familias de curvas a las que se debe ajustar este modelo.

Además, se ha agregado un criterio de ponderación debido a que es necesario dar prioridad a la cinética lenta de recuperación del fármaco cuando el pH es

disminuido. También se ha querido priorizar el efecto del fármaco en el estado estacionario, ya que como la lidocaína es un fármaco de rápida acción, es importante tener un bloqueo estacionario muy semejante a lo observado experimentalmente.

El proceso de optimización utilizó 400 generaciones y la función evaluación fue formulada para obtener el mejor ajuste con los datos experimentales, caracterizando el bloqueo del canal durante un protocolo determinado y su subsecuente recuperación desde el bloqueo.

En cuanto a las condiciones iniciales del protocolo de estimulación se han considerado los siguientes puntos:

- La concentración de fármaco total (D_T) es: 0.2 mmol/L de lidocaína. Para obtener la porción de fármaco cargado (D_C) o neutro (D_N) se utilizó el principio utilizado por Broughton et al. [Broughton et al. 1984] en donde se considera que:

$$D_T = D_C + D_N$$

$$\frac{D_N}{D_C} = 10^{pH - pKa} \quad (15-6)$$

Se ha utilizado un $pKa = 8.2$ como lo indica Schwarz et al. [Schwarz et al. 1977].

- En la Figura 15.13 se muestra el protocolo de estimulación para poder evaluar el modelo

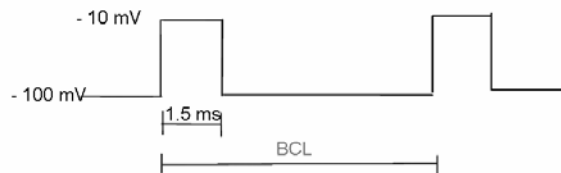


Figura 15.13 Protocolo de estimulación.

Para la implementación de los algoritmos genéticos se han definido los siguientes parámetros:

- Número de individuos = 150
- Probabilidad de cruce = 0.8
- Probabilidad de mutación = 0.01

El ajuste del modelo de lidocaína propuesto a los datos experimentales se ha realizado en colaboración con el grupo de Control Predictivo y Optimización Heurística de la Universidad Politécnica de Valencia.

En la Tabla 15-1 se aprecia los valores para cada una de las constantes obtenidas:

Tabla 15-1 Valores de las constantes de asociación y disociación

<i>Valores de las constantes de asociación y disociación</i>			
k_A ($M^{-1}ms^{-1}$)	5173	l_A (ms^{-1})	0.0128
k_I ($M^{-1}ms^{-1}$)	4998.4	l_I (ms^{-1})	0.0384
k_R ($M^{-1}ms^{-1}$)	0.000196	l_R (ms^{-1})	0.000942
k_C ($M^{-1}ms^{-1}$)	1288	l_C (ms^{-1})	0.041038
k_P ($M^{-1}ms^{-1}$)	5000	l_P (ms^{-1})	0.000446

En la Figura 15.14 y Figura 15.15 se puede apreciar los valores reales (datos experimentales – puntos) y los valores estimados a partir de las constantes encontradas (líneas continuas) para un pH de 6 y un pH de 7.2.

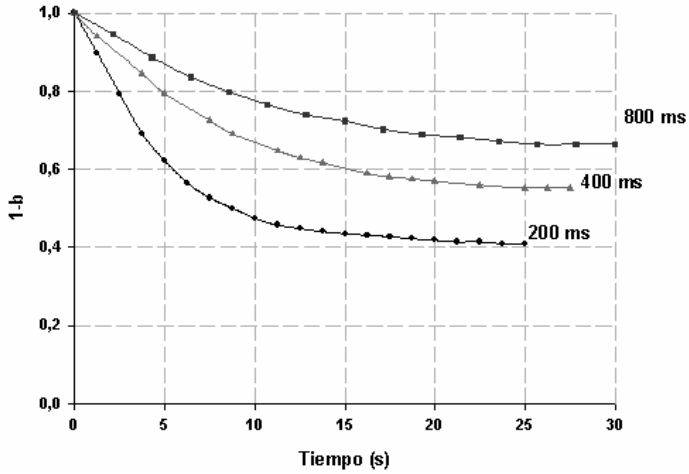


Figura 15.14 Evaluación del modelo propuesto para un pH 6 y una concentración de lidocaína de 0.2 mmol/L. Datos experimentales (puntos), datos simulados (líneas continuas). BCL 200 ms (●), 400 ms (▲) y 800 ms (■).

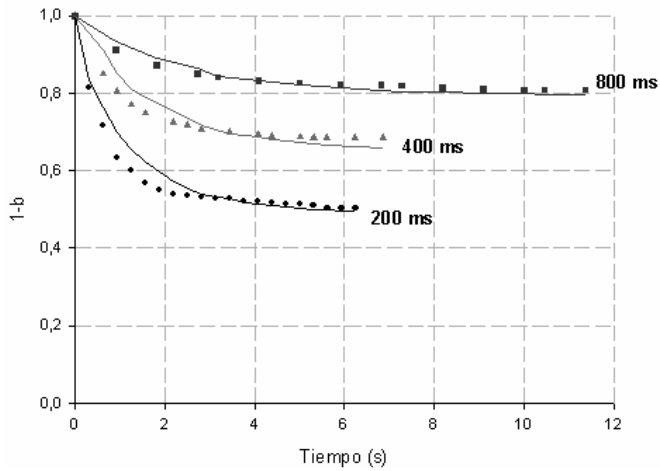


Figura 15.15 Evaluación del modelo propuesto para un pH 7.2 y una concentración de lidocaína de 0.2 mmol/L. Datos experimentales (puntos), datos simulados (líneas continuas). BCL 200 ms (●), 400 ms (▲) y 800 ms (■).

En las Tabla 15-2 a 15-5 se encuentran representados el porcentaje de desviación que sufren los resultados experimentales y los datos obtenidos a través del modelo propuesto. Como se puede apreciar la mayor desviación corresponde a un porcentaje del 9 %.

Tabla 15-2 Comparación con los datos experimentales de Schwarz et al. y los datos obtenidos a través del modelo para pH 6 [Schwarz et al. 1977] y un BCL 200 y 400 ms

pH 6							
Tiempo (ms)	Datos Reales	Datos estimados	% desviación	Tiempo (ms)	Datos Reales	Datos estimados	% desviación
BCL 200 ms				BCL 400 ms			
0	1	1	0	0	1	1	0
2,5	0,79	0,72	8,49	1,25	0,94	0,92	1,89
5	0,62	0,58	5,05	5	0,79	0,74	5,75
7,5	0,52	0,51	3,04	7,5	0,72	0,68	5,44
10	0,47	0,47	0,73	12,5	0,62	0,61	2,70
12,5	0,44	0,44	0,13	16,25	0,58	0,58	1,19
15	0,43	0,43	-0,21	17,5	0,58	0,57	0,68
17,5	0,42	0,42	-0,52	20	0,56	0,56	0,33
20	0,41	0,42	-1,89	22,5	0,55	0,56	-0,33
22,5	0,41	0,42	-2,40	25	0,55	0,55	-0,76
25	0,40	0,42	-3,42	27,5	0,55	0,55	-0,27

Tabla 15-3 Comparación con los datos experimentales de Schwarz et al. y los datos obtenidos a través del modelo para pH 6 [Schwarz et al. 1977] y un BCL 800 ms

pH 6			
Tiempo (ms)	Datos Reales	Datos estimados	% desviación
BCL 800 ms			
0	1	1	0
2,1	0,94	0,92	1,99
6,4	0,83	0,83	-0,45
8,56	0,79	0,80	-0,72
10,7	0,76	0,78	-2,56
12,8	0,73	0,76	-3,05
17,1	0,70	0,73	-4,65
21,4	0,68	0,71	-4,97
23,5	0,67	0,71	-5,70
25,6	0,66	0,70	-6,15
29,9	0,66	0,69	-5,18

Tabla 15-4 Comparación con los datos experimentales de Schwarz et al. y los datos obtenidos a través del modelo para pH 7.2 [Schwarz et al. 1977] y un BCL 200 y 400 ms

<i>pH 7.2</i>							
Tiempo (ms)	Datos Reales	Datos estimados	% desviación	Tiempo (ms)	Datos Reales	Datos estimados	% desviación
BCL 200 ms				BCL 400 ms			
0	1	1	0	0	1	1	0
0,93	0,63	0,68	-7,86	0,62	0,85	0,91	-7,26
1,25	0,60	0,65	-8,95	1,25	0,77	0,80	-5,11
1,87	0,54	0,59	-8,77	2,18	0,72	0,75	-3,68
2,81	0,53	0,54	-2,63	2,5	0,71	0,73	-2,26
3,75	0,52	0,51	0,62	3,43	0,69	0,69	0,63
4,06	0,52	0,51	1,29	4,06	0,69	0,68	1,28
5	0,51	0,50	1,95	5	0,68	0,67	2,11
5,6	0,50	0,49	1,08	6,2	0,68	0,66	3,53
6,2	0,50	0,49	1,69	6,87	0,68	0,65	3,91

Tabla 15-5 Comparación con los datos experimentales de Schwarz et al. y los datos obtenidos a través del modelo para pH 7.2 [Schwarz et al. 1977] y un BCL 800 ms

pH 7.2			
Tiempo (ms)	Datos Reales	Datos estimados	% desviación
BCL 800 ms			
0	1	1	0
1,81	0,87	0,89	-2,21
2,72	0,85	0,86	-1,64
3,18	0,84	0,84	-0,43
4,09	0,83	0,83	0,128
5,90	0,82	0,81	1,10
7,27	0,81	0,80	1,71
8,18	0,81	0,80	1,44
9,09	0,81	0,80	1,31
11,36	0,81	0,79	1,58

15.3 Validación del modelo

Para verificar la bondad del modelo, se han comparado los efectos de la lidocaína sobre diferentes características del potencial de acción obtenidos a través del modelo, con datos experimentales obtenidos para diferentes valores de pH.

Este apartado ha sido dividido en dos: uno para datos experimentales con pH de 7.4 y otro donde se comprobará para diferentes valores de pH.

15.3.1 Comparación con datos experimentales en pH 7.4

Para comparar los resultados de las simulaciones con datos experimentales, se han reproducido los protocolos de estimulación utilizados experimentalmente para obtener el efecto de diferentes concentraciones de lidocaína sobre: la corriente de sodio (I_{Na}), la derivada máxima del potencial de acción (\dot{V}_{max}) y la duración del potencial de acción (APD). Para la comparación se han utilizado los datos experimentales obtenidos por Ehring et al. [Ehring et al. 1987]; Nawada et al. [Nawada et al. 1994] y Mestre et al. [Mestre et al. 1999].

Enhring et al. evaluó el efecto de la lidocaína sobre la \dot{V}_{max} en tejidos papilares de cobaya. Además, estudió el efecto dependiente de la frecuencia de la lidocaína para diferentes ciclos de estimulación (BCL); utilizando una concentración de 22 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. En las simulaciones realizadas se reprodujeron dichas características y se obtuvo que los datos son semejantes a los obtenidos experimentalmente por Enhring. En la Figura 15.16 se puede observar la comparación de los datos experimentales (representado por puntos) y los datos de las simulaciones (triángulos).

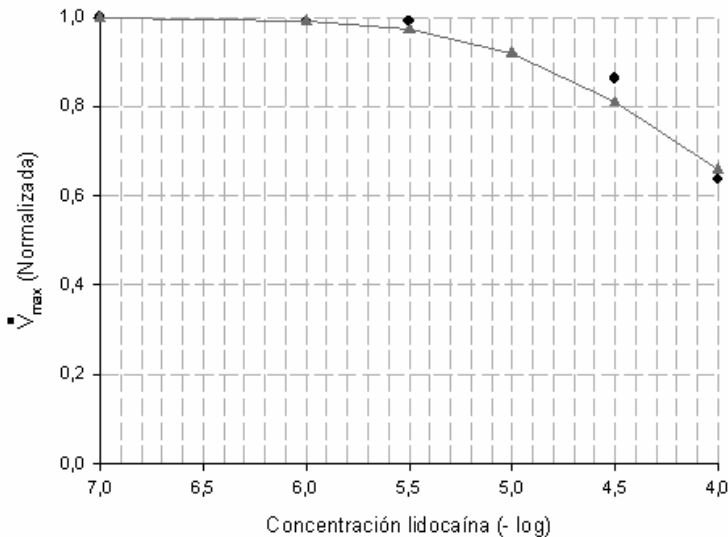


Figura 15.16 Comparación del efecto de 22 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína sobre \dot{V}_{max} , datos experimentales de Enhring [Enhring et al. 1987] y datos de simulaciones, en función del BCL. (●) Datos experimentales, (▲) datos simulaciones.

Los datos de la Figura 15.16 fueron normalizados a las características de un potencial de acción obtenido después de estimular la célula durante 20 s con un BCL de 1000 ms y sin fármaco. En la Tabla 15-6 se puede apreciar el factor de bloqueo producido por la lidocaína tanto en los datos experimentales como en los de las simulaciones. Se muestra que el porcentaje de error máximo en los diferentes BCLs estudiados, no es superior al 13 %.

Tabla 15-6 Comparación de la reducción de \dot{V}_{\max}

<i>Reducción de \dot{V}_{\max}</i>			
BCL (ms)	Exper	Simulación	% de error
300	0,66	0,76	-13,0
500	0,83	0,78	6,0
1000	0,91	0,84	7,7

Por otra parte, Nawada et al. [Nawada et al. 1994] analizó la dependencia de la \dot{V}_{\max} con la concentración de lidocaína. En su estudio utilizó músculo papilar de cobaya y estimuló el tejido con un impulso rectangular de voltaje de 2 ms de duración, con una intensidad de dos veces el umbral y con un BCL de 1000 ms. La toma de los registros se realizó cuando el tejido ya había sido estimulado con anterioridad y se encontraba en el estado estacionario de bloqueo.

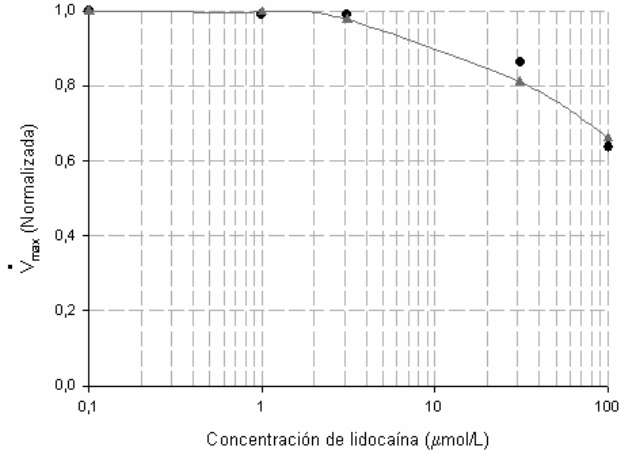


Figura 15.17 Comparación de datos experimentales de Nawada [Nawada et al. 1994] con simulaciones. Se evaluó el efecto de \dot{V}_{\max} en función de concentración de lidocaína en un BCL de 1000ms. (●) Datos experimentales, (▲) datos simulaciones.

Como se puede apreciar en la Figura 15.17 y en la Tabla 15-7 los datos arrojados por las simulaciones (líneas continuas) son similares a los encontrados por Nawada experimentalmente (puntos). El porcentaje de error en este caso no supera el 6,4 %.

Tabla 15-7 Comparación de los resultados experimentales de Nawada y los obtenidos mediante simulación

<i>Reducción de \dot{V}_{\max}</i>			
Concentración (μmol/L)	Exper	Simulación	% error
1	0,99	0,99	-0,2
3.1	0,99	0,97	1,9
31	0,86	0,81	6,4
100	0,64	0,66	-3,8

15.3.2 Comparación con datos experimentales con diferentes pH

Posteriormente se comprobó si el modelo propuesto por esta tesis es capaz de reproducir los datos experimentales encontrados cuando se evalúa el efecto de la lidocaína en diferentes valores pH. Es importante destacar que se han encontrado muy pocos datos experimentales.

Broughton et al. [Broughton et al. 1984] en su artículo presenta el efecto de 15 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína en diferentes pH: 6.95 y 7.4. Además estudia la variación que este fármaco ocasiona tanto en la \dot{V}_{max} como en la duración del potencial de acción (APD). Para su estudio utilizó músculo papilar de cobaya y estimuló el tejido con un impulso de 2 ms de duración, cuya amplitud era 2 veces el umbral de estimulación y con un BCL de 1000 ms. Al igual que en los casos anteriores, las medidas fueron tomadas cuando la acción del fármaco ya había llegado a su estado estacionario. En la Figura 15.18 se puede observar el efecto de la lidocaína sobre la \dot{V}_{max} y el APD en los pH estudiados, obtenidos tanto experimentalmente como los arrojados por el modelo propuesto.

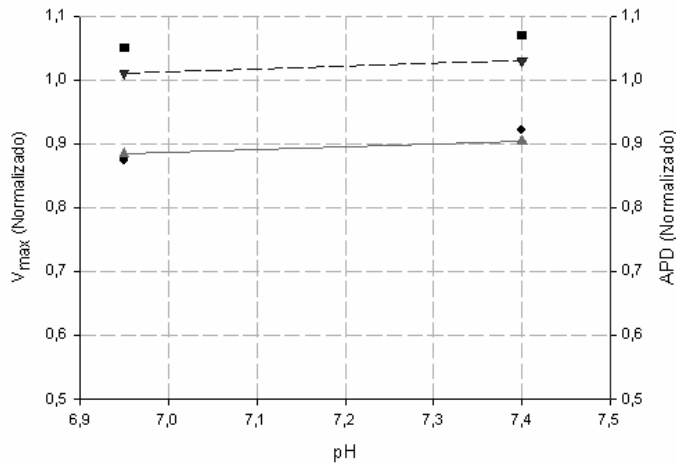


Figura 15.18 Comparación entre los datos experimentales de Broughton et al. [Broughton et al. 1984] en donde se observa el efecto de 15 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína sobre \dot{V}_{max} (●) y el APD (■) y las simulaciones realizadas tanto para la \dot{V}_{max} (▲) como para el APD (▼).

En la Tabla 15-8 se puede apreciar los valores encontrados experimentalmente por Broughton et al. y los resultados de las simulaciones tanto para el parámetro de la \dot{V}_{\max} como para el APD en diferentes pH. También se puede apreciar como el porcentaje de error de las simulaciones no supera el 4 %.

Tabla 15-8 Comparación de los datos experimentales de Broughton [Broughton et al. 1984] y las simulaciones del modelo propuesto

<i>pH</i>	\dot{V}_{\max}			APD		
	<i>Exper</i>	<i>Simulación</i>	% error	<i>Exper</i>	<i>Simulación</i>	% error
6.95	0,92	0,90	2,2	1,05	1,01	3,8
7.4	0,87	0,88	-1,1	1,07	1,03	3,7

CAPÍTULO

V

CAPÍTULO V. RESULTADOS

En este capítulo se analiza el efecto de la lidocaína (cuyo modelo matemático se ha desarrollado en el capítulo anterior) sobre las corrientes y las características del potencial de acción. Como ya se ha comentado, este fármaco varía su efecto de bloqueo de acuerdo a parámetros como la concentración del fármaco, frecuencia de estimulación y el pH. En este capítulo se evaluará el efecto de bloqueo del fármaco frente a variaciones de estos parámetros.

Por otra parte, también se estudia el efecto del fármaco en condiciones patológicas. En las últimas décadas ha surgido una gran controversia sobre la acción antiarrítmica del fármaco debido a que no se ha reconocido explícitamente el efecto beneficioso de este fármaco en ciertas circunstancias patológicas. En muchos estudios se demostró un efecto antiarrítmico, pero en otras circunstancias presentó una acción proarrítmica. Datos experimentales de diferentes autores han sugerido que en condiciones de acidosis la lidocaína incrementa su bloqueo, por lo que en este capítulo se presenta el estudio de la lidocaína en condiciones de isquemia aguda. Para valorar el efecto beneficioso o perjudicial de este fármaco se utilizará el concepto de ventana vulnerable, definido como el intervalo de tiempo durante el cual un estímulo prematuro es capaz de generar una reentrada, la cual puede a su vez, desencadenar una taquicardia ventricular, posteriormente una fibrilación ventricular y finalmente la muerte.

Asimismo, también se estudia el efecto combinado de la lidocaína con otros fármacos bloqueadores del canal de potasio, ya que en los últimos años se ha demostrado experimentalmente que la unión de dos fármacos antiarrítmicos de diferente clase puede potenciar el efecto antiarrítmico de estos fármacos y disminuir su efecto pro-arrítmico.

16 Efecto de la Lidocaína sobre las Características del Potencial de Acción

En primera instancia se mostrará la acción de la lidocaína sobre cada una de las características del potencial de acción. Para ello se estudiará el efecto de diferentes concentraciones de lidocaína y diferentes frecuencias de estimulación sobre la corriente de sodio (I_{Na}), la derivada máxima del potencial de acción (\dot{V}_{max}), la duración del potencial de acción (APD_{90}), la velocidad de conducción (CV), el período refractario efectivo (ERP) y la curva de restitución eléctrica (ERC). Además, se analizará la acción del fármaco cuando existen variaciones en el pH. Para ello, se utiliza un modelo unidimensional de 370 células en condiciones normales. Para la obtención de los diferentes parámetros se ha estimulado la célula # 0 con un tren de 10 impulsos hasta obtener el estado estacionario y se ha registrado el comportamiento de la célula # 99 como se muestra en la Figura 16.1.

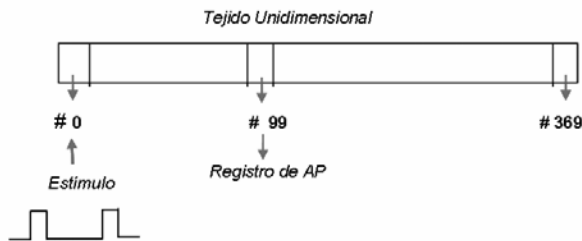


Figura 16.1 Tejido unidimensional simulado.

16.1 Efecto sobre la corriente de sodio y la derivada máxima del potencial de acción

Como se ha mencionado en capítulos anteriores la lidocaína bloquea el canal de sodio; por tal motivo es interesante observar y analizar los valores que toma la corriente de sodio cuando el tejido se ve afectado por el fármaco.

En la Figura 16.2, se muestra la corriente I_{Na} para diferentes concentraciones para un BCL de 500 ms. El valor máximo de la corriente I_{Na} alcanzó un valor de $-344 \mu A/\mu F$ en condiciones de control, es decir sin fármaco. Al introducir concentraciones de lidocaína de 20, 50 y 100 $\mu mol/L$, respectivamente, su valor se vió reducido a -276 , -225 y $-181 \mu A/\mu F$, respectivamente. De tal forma que la I_{Na} fue decrementada un 20 %, 34 % y 47 %. Otra característica que se observa

en la Figura 16.2 es el retardo que sufre la I_{Na} cuando se encuentra bajo la influencia de la lidocaína.

Como se mencionó en el capítulo I, la lidocaína ejerce mayor efecto cuando se ve sometida a ciclos de estimulación (BCL) bajos (frecuencias de estimulación altas). En la Figura 16.3 se puede apreciar el efecto de los diferentes BCLs sobre la I_{Na} para una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Así, para un BCL de 1000 ms, la I_{Na} fue reducida un 24 %. Si se decremента el BCL a 200 ms, la depresión sobre I_{Na} se incrementa a un 40 %.

Por otro lado, para una concentración de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, la I_{Na} es reducida un 57, 47 y 33 % para los BCL de 200, 500 y 1000 ms, respectivamente. En la Figura 16.4 se puede apreciar el efecto tanto del BCL como de la concentración de fármaco. Así, a medida que se incrementa la concentración y se disminuye el BCL, la acción de la lidocaína sobre I_{Na} es mayor.

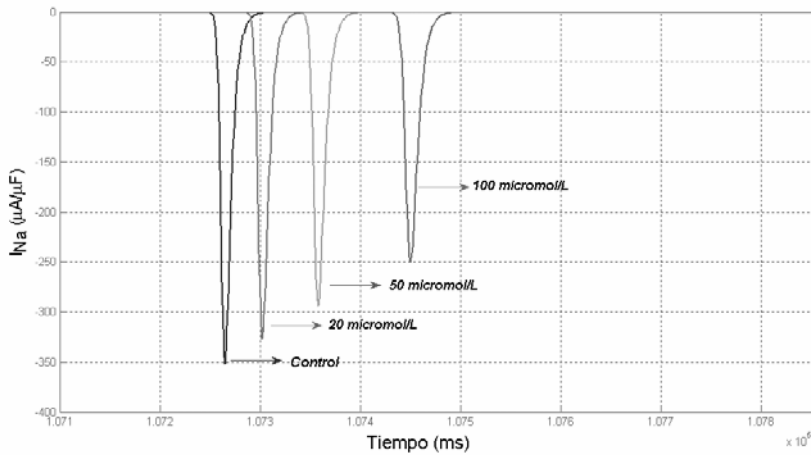


Figura 16.2 Evolución temporal de I_{Na} cuando ha sido sometida a diferentes concentraciones de lidocaína para un BCL de 500 ms.

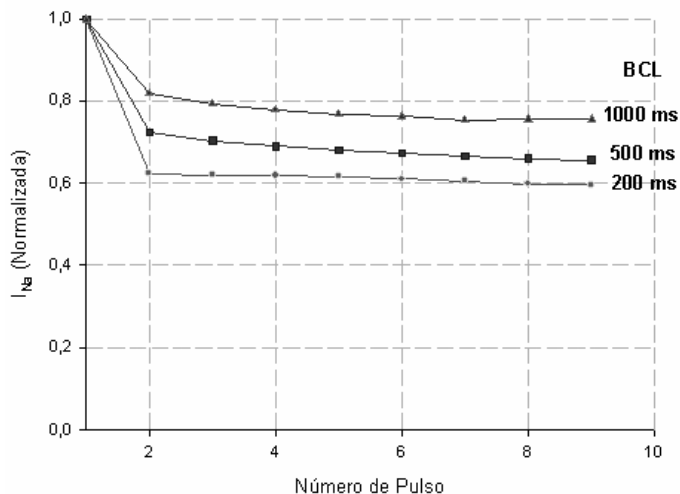


Figura 16.3 Efecto de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína sobre I_{Na} para diferentes BCLs. Normalizada a su valor sin fármaco. BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲).

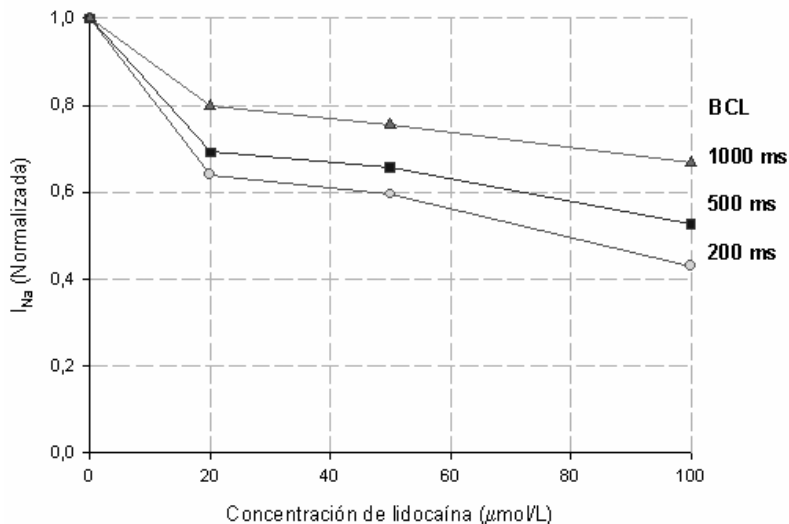


Figura 16.4 Efecto de la concentración de la lidocaína sobre I_{Na} . BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲). Estas medidas fueron tomadas después de obtener el estado estacionario de bloqueo.

La lidocaína cambia su efecto de bloqueo sobre el canal de sodio dependiendo del pH en que se encuentre. Si se produce una reducción del pH, se incrementa la cantidad de moléculas cargadas de fármaco y se incrementa el bloqueo ejercido por el fármaco, aunque se retarda el tiempo de bloqueo y de recuperación. En la Figura 16.5 se observa como la lidocaína incrementó su efecto reductor sobre la I_{Na} a medida que se decrementaba el pH. Para un pH de 6.4 la reducción de la I_{Na} fue de 49 % mientras que para un pH de 7.4 la reducción fue de tan solo 34 %. En las Figura 16.6 y 16.7 se muestra el efecto de reducción dependiente de la concentración para los valores de pH de 6.9 y 6.4 para los diferentes BCLs estudiados. Para un BCL de 1000 ms, la variación de 1 unidad del pH (pH = 7.4 a pH = 6.4) provoca una reducción del 31 % y 36 % para concentraciones de lidocaína de 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína respectivamente. Sin embargo, para un BCL de 200 ms la variación de 1 unidad del pH provoca una reducción del 58 % y 77 % para las mismas concentraciones. Estas simulaciones sugieren que a medida que se reduce el BCL y el pH, el bloqueo ejercido por la lidocaína se incrementa.

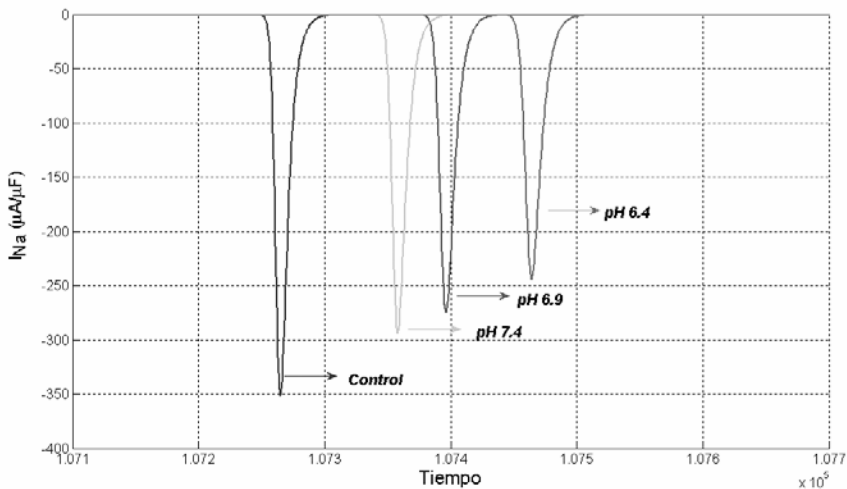


Figura 16.5 Reducción de la I_{Na} para una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína para un BCL de 500 ms y para diferentes valores de pH.

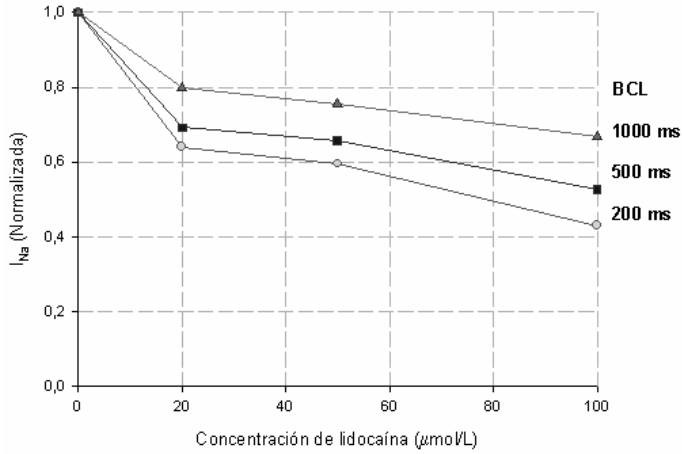


Figura 16.6 Dependencia de la concentración de la lidocaína sobre I_{Na} para un valor de pH de 6.9 . BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲). Estas medidas fueron tomadas después de obtener el estado estacionario de bloqueo.

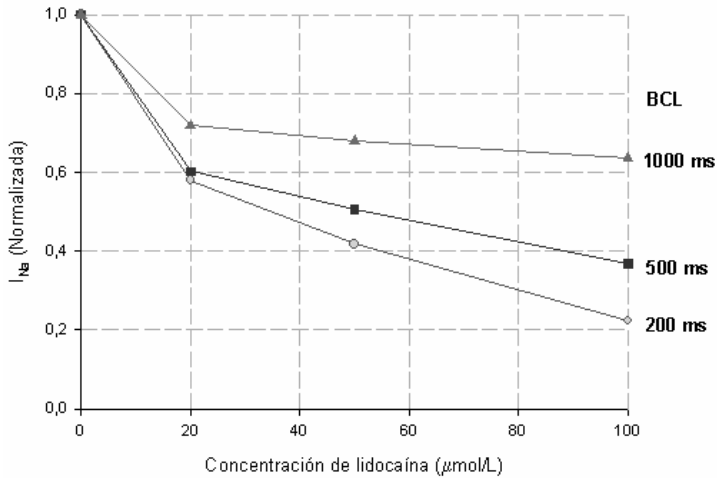


Figura 16.7 Dependencia de la concentración de la lidocaína sobre I_{Na} para un valor de pH de 6.4 . BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲). Estas medidas fueron tomadas después de obtener el estado estacionario de bloqueo.

Otro parámetro que arroja datos relevantes sobre la acción de la lidocaína es la derivada máxima del potencial de acción (\dot{V}_{max}). En la Figura 16.8 se puede

apreciar, al igual que como ocurría con la I_{Na} , que la \dot{V}_{max} se ve reducida al decrementar el BCL. Así, para una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, la \dot{V}_{max} se redujo un 44 %, 36 % y un 25 % para BCL de 200, 500 y 1000 ms.

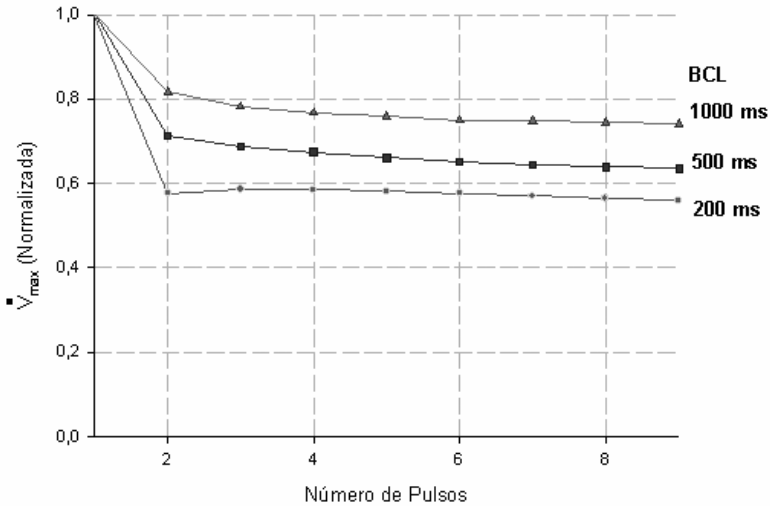


Figura 16.8 Dependencia de la frecuencia de \dot{V}_{max} para una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲).

También se estudió el efecto que tiene la variación del pH sobre la \dot{V}_{max} y, como se observa en la Figura 16.9 y en la Figura 16.10, la \dot{V}_{max} se ve reducida de manera diferente para los diferentes valores de pH estudiados. En la Tabla 16-1 se muestra los valores de la reducción de \dot{V}_{max} y la constante de tiempo (τ) para cada uno de los pH estudiados. Además, en la Figura 16.10 se observa como el estado estacionario es mucho más crítico para el pH 6,4, mientras que para el pH 7,4 ocurre de manera más inmediata. Asimismo, en la Figura 16.11 se muestra el efecto de reducción de 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína para diferentes valores de pH y BCLs; al igual que con la I_{Na} cuando se reduce el BCL y el pH, el bloqueo ejercido sobre la \dot{V}_{max} por la lidocaína se incrementa.

En conclusión, al disminuir el valor de pH y el BCL, la acción de la lidocaína se incrementa, al mismo tiempo se incrementa el tiempo en el que el fármaco alcanza su estado estacionario.

Tabla 16-1 Valores de reducción de la \dot{V}_{\max} y de la constante de tiempo (τ) para un BCL 500 ms y una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$

pH	\dot{V}_{\max} (%)	τ (ms)
7.4	36	46
6.9	49	130
6.4	71	304

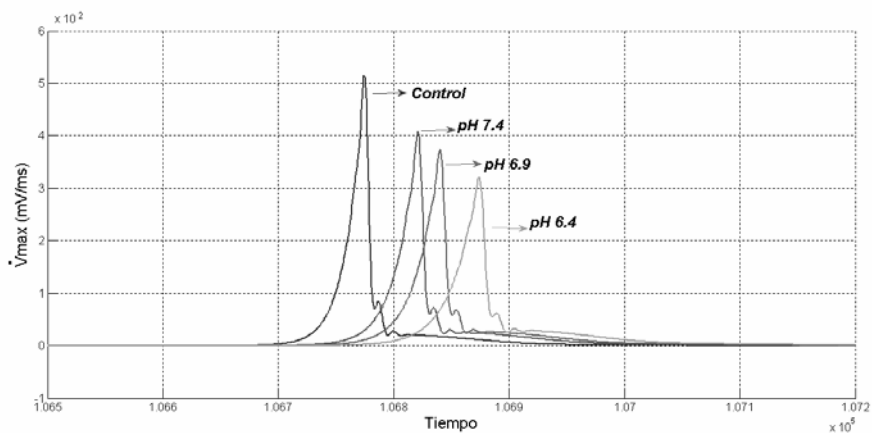


Figura 16.9 Reducción de la \dot{V}_{\max} para una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína en un BCL de 500 ms y para diferentes valores de pH.

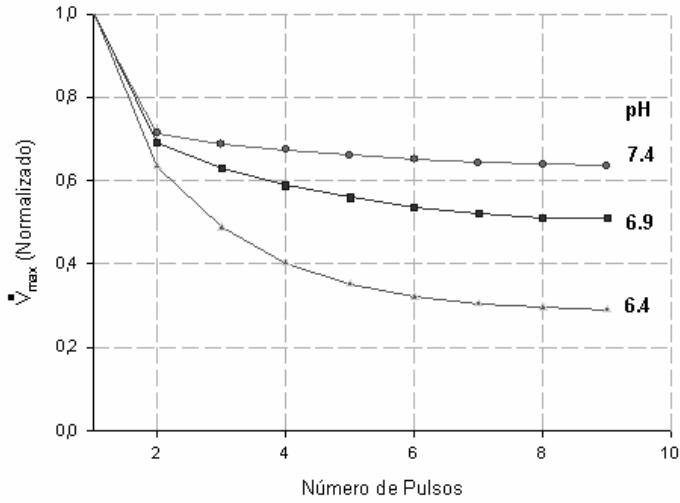


Figura 16.10 Reducción de \dot{V}_{max} para una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína en un BCL de 500 ms. Normalizada a su valor de control. pH 7.4 (●); pH 6.9 (■); pH 6.4 (▲).

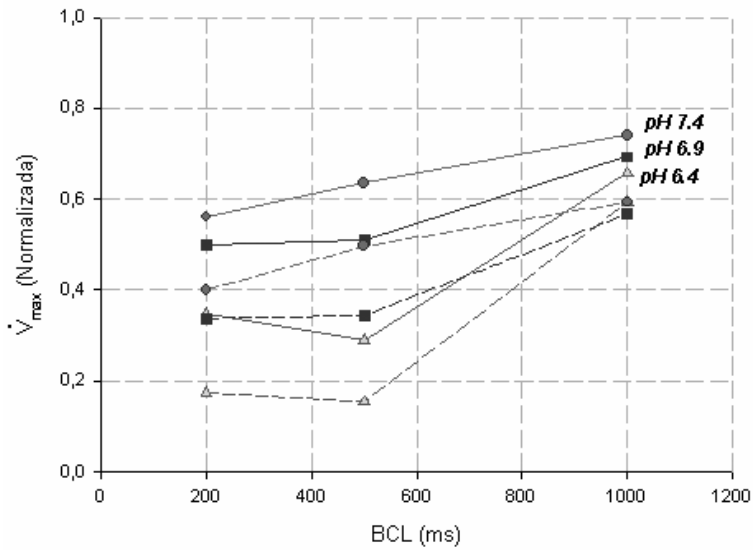


Figura 16.11 Efecto de 50 (líneas continuas) y 100 $\mu\text{mol/L}$ (líneas discontinuas) de lidocaína sobre la \dot{V}_{max} para diferentes BCLs y pH. pH 7.4 (●); pH 6.9 (■) y pH 6.4 (▲).

16.2 Efecto sobre la duración del potencial de acción

En este apartado se analiza el efecto de la acción de la lidocaína sobre la duración del potencial de acción (APD). En las simulaciones realizadas para caracterizar este parámetro, se ha encontrado que el APD se ve reducido un 0.87 %, 2.6 % y un 3.4 % para las concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente para un BCL de 200 ms. No obstante, para los otros BCLs estudiados el cambio fue poco significativo ya que el APD se vio incrementado tan solo un 0.6 % para el BCL 500 ms y una concentración de 20 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, mientras que para el BCL de 1000 ms este cambio sólo se pudo percibir en la concentración de fármaco más alta utilizada, como se puede apreciar en la Figura 16.12.

Por otra parte, el efecto que tiene la variación del pH en la acción de la lidocaína sobre el APD es poco significativo como se puede apreciar en la Figura 16.13. Así, para un pH de 6.4 el APD fue 115 ms mientras que para un pH de 7.4 el APD fue de 112 ms, es decir que cuando disminuimos el pH en una unidad, el APD se incrementó un 2.7 %.

Estos resultados confirman que la lidocaína no tiene un efecto significativo sobre el APD, debido a que no se obtuvieron reducciones importantes en este parámetro para los diferentes BCLs y pH estudiados.

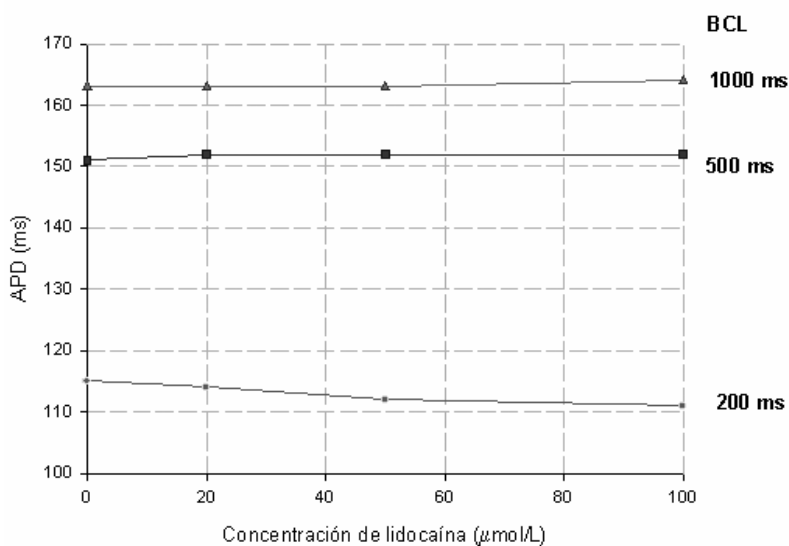


Figura 16.12 Efecto de diferentes concentraciones de lidocaína sobre el APD, en diferentes BCL. BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲).

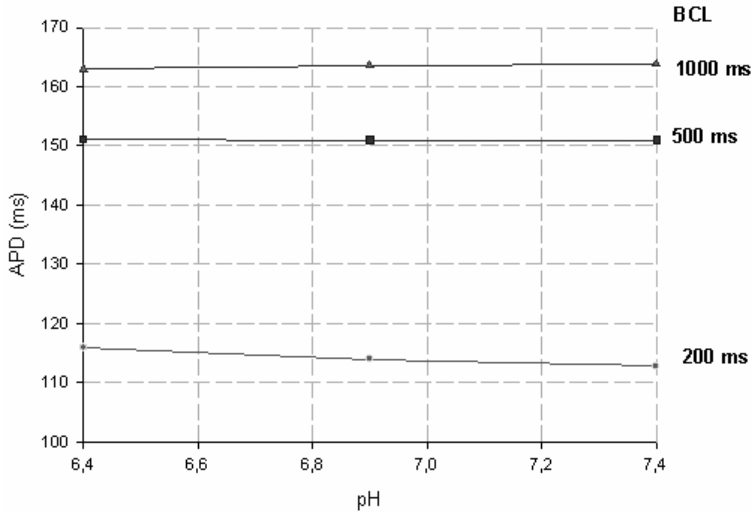


Figura 16.13 Efecto de 50 µmol/L de lidocaína sobre el APD para diferentes valores de pH. BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲).

16.3 Efecto sobre el período refractario efectivo

Al igual que como ocurre experimentalmente, el ERP se ve incrementado ligeramente en presencia de lidocaína. En la Figura 16.14, se puede apreciar el efecto que tienen las diferentes concentraciones de fármaco, para las variaciones de BCLs estudiados. También se observa como el ERP tiene mayor incremento para el BCL de 200 ms y para la concentración más alta. Así para un BCL de 200 ms el ERP aumento de 121 ms (sin fármaco) a 122, 123 y 128 ms para concentraciones de 20, 50 y 100 µmol/L de lidocaína respectivamente, mientras que para un BCL de 1000 ms el ERP sólo se incremento de 171 ms en condiciones sin fármaco a 172, 173 y 175 ms en las mismas concentraciones mencionadas anteriormente.

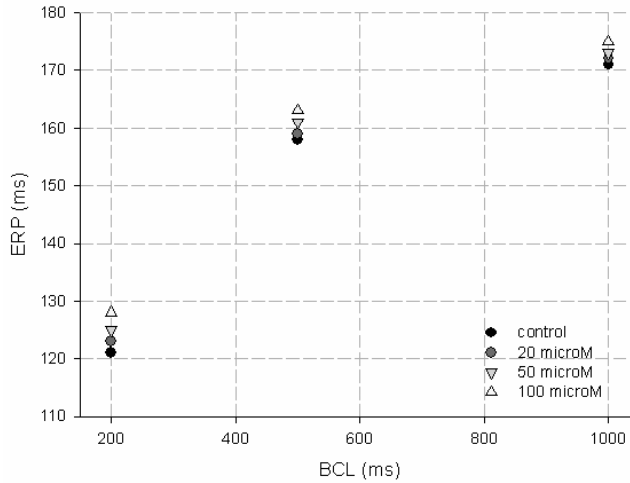


Figura 16.14 Efecto de diferentes concentraciones de lidocaína sobre el ERP par los diferentes BCLs estudiados. Control (●); 20 (●); 50 (▼) y 100 (▲) $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína.

Al igual que en los parámetros anteriores, se ha estudiado el efecto del ERP en diferentes pH y, como se muestra en la Figura 16.15, a medida que se disminuye el pH el incremento del ERP se ve aumentado por la lidocaína.

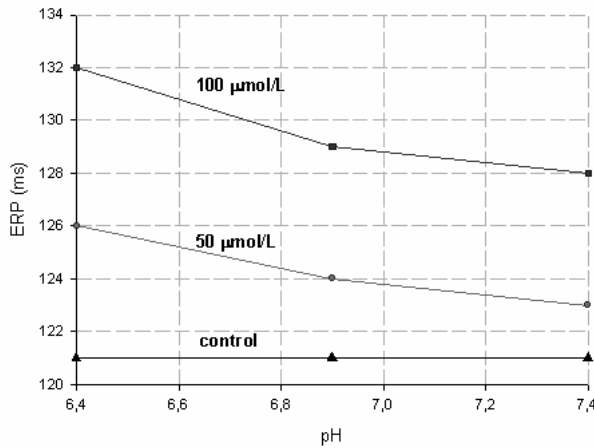


Figura 16.15 ERP en función del pH. Para un BCL de 200 ms y en concentraciones de 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. 50 (●) y 100 (■) $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína.

Al igual que con la I_{Na} y la \dot{V}_{max} , en estas simulaciones se encontró que la acción de la lidocaína es mayor cuando el BCL y el pH es menor. No obstante, es necesaria una concentración muy alta para observar una variación significativa en el ERP.

16.4 Efecto sobre la velocidad de conducción

Uno de los parámetros sobre el que la lidocaína tiene mayor efecto es la velocidad de conducción (CV). Experimentalmente se ha observado como al bloquear el canal de sodio se inhibe el mecanismo por el cual las señales eléctricas son transmitidas tanto en nervios como en músculos. En la Figura 16.16 se puede apreciar la disminución que sufre la CV en diferentes concentraciones de lidocaína, al estimular el tejido con un BCL de 500 ms. La CV fue reducida un 2 %, 6 % y un 11 % para las concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, respectivamente.

Otro factor que también introduce modificaciones al efecto de inhibición de la lidocaína es la frecuencia de estimulación del tejido. En la Figura 16.17 se puede apreciar el efecto que tienen los diferentes BCLs sobre la reducción producida por la lidocaína en la CV. De tal forma que 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína ocasionó una reducción del 9 %, 6 % y 1 % para los BCL de 200, 500 y 1000 ms. Al igual que como se mostró con la I_{Na} y la \dot{V}_{max} , a medida que se disminuye el BCL se incrementa el efecto depresivo de la lidocaína.

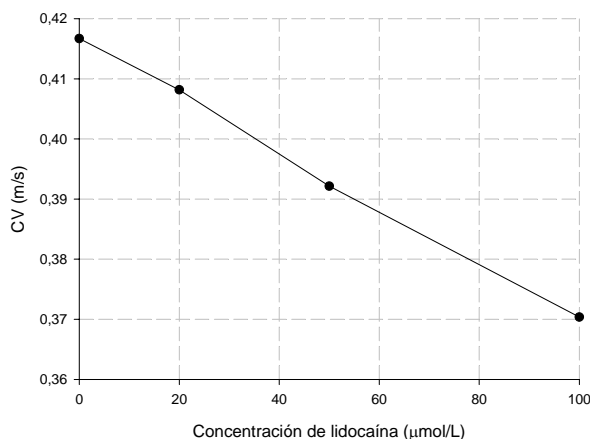


Figura 16.16 Efecto de la lidocaína sobre la CV al estimular el tejido con un tren de impulsos de BCL de 500 ms. Medidas en estado estacionario y con pH normal (pH 7.4).

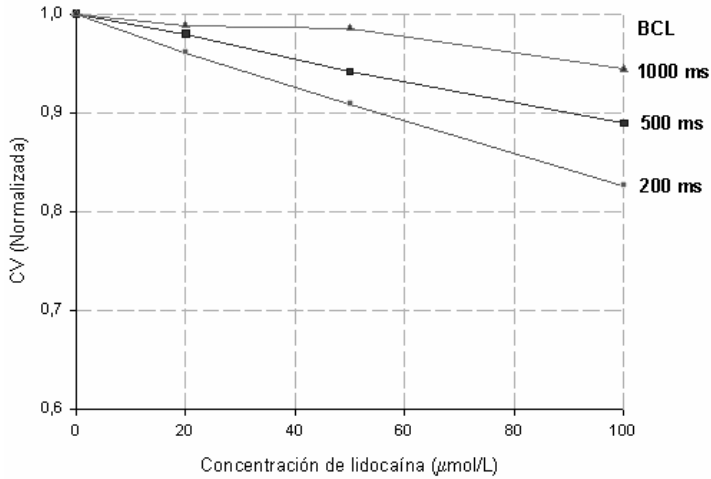


Figura 16.17 Efecto de los diferente BCL sobre la reducción de la CV ocasionada por la lidocaína. BCL 200 ms (●); 500 ms (■); 1000 ms (▲). Medidas en estado estacionario y con pH normal.

El efecto del pH sobre la reducción de la CV provocada por la lidocaína puede observarse en la Figura 16.18, en donde está representada la CV en función del pH. En estas simulaciones, al aplicar lidocaína la CV fue reducida desde 0.41 m/s (sin fármaco) hasta 0.37 m/s, es decir un 11 % en la concentración más alta utilizada para un pH 7.4. Si se disminuye el pH en una unidad, la CV se redujo hasta 0.25 m/s (38 %), para la misma concentración de lidocaína; con lo que se puede concluir que a media que se decrementa el pH, la lidocaína provoca una mayor reducción de la CV.

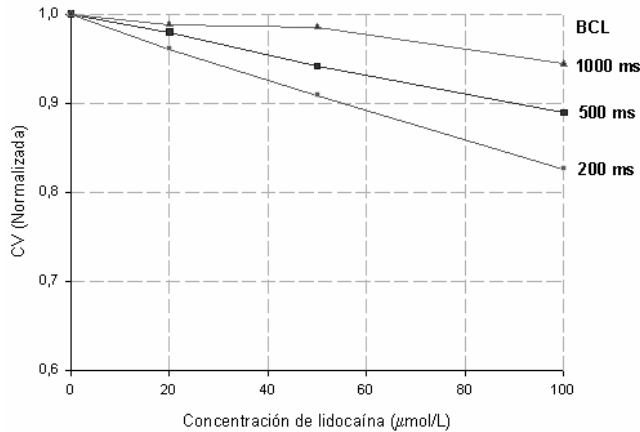


Figura 16.18 Valor de la CV en diferentes pH para diferentes concentraciones de fármaco y en diferentes valores de pH para un BCL de 500 ms. pH 7.4 (●); 6.9 (■) y 6.4 (▼).

16.5 Efecto sobre la acción de un estímulo prematuro

Según varios estudios teóricos y experimentales, existe una estrecha relación entre la cinética de restitución eléctrica (ERC) y la arritmogénesis presentada por un tejido, la cual es explicada a través de alternancias en la duración del potencial de acción (APD). Estas alternancias han sido mostradas como pronosticadores de la fibrilación ventricular (VF) o de la muerte súbita cardiaca. Estudios experimentales han mostrado como al conseguir un aplanamiento de la pendiente de la curva de restitución se reduce la propensión para la VF.

En este apartado se estudia la acción de la lidocaína sobre la curva de restitución. Además, se caracteriza el efecto que tiene el fármaco sobre los diferentes parámetros que son modulados por la lidocaína (la I_{Na} , la \dot{V}_{max} y la CV) cuando se aplica un estímulo prematuro.

En la Figura 16.19A se observa el efecto de la lidocaína sobre la curva de restitución para diferentes valores de pH, como se muestra en la Figura 16.19A, 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína no generó modificaciones significativas en la pendiente de la curva ni en su forma. Sin embargo, al aplicar el estímulo prematuro en diferentes intervalos de acoplamiento (CI- *coupling interval*), se encontró como la lidocaína genera un bloqueo de la propagación en CIs pequeños, Figura 16.19B. En condiciones sin fármaco, el estímulo prematuro más cercano al

último estímulo básico que se propagó fue con un BCL de 181 ms, mientras que en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína para los dos valores de pH estudiados, el estímulo prematuro que se propagó fue en un CI de 185 ms. En la Figura 16.20A y B se muestra el bloqueo en condiciones sin fármaco y la propagación con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, respectivamente para un BCL de 181 ms. Por otra parte, en la Figura 16.21 se puede observar la propagación completa para un CI de 185 ms tanto en condiciones de control como con fármaco, donde la lidocaína genera un retardo en su propagación por el tejido, como se indica a través de las flechas en los PAs.

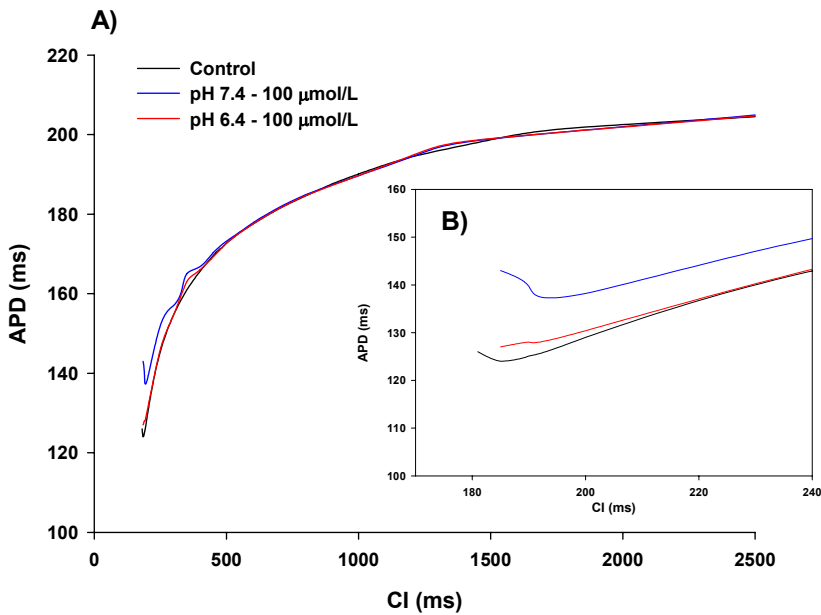


Figura 16.19 Curva de restitución del APD para un tejido unidimensional, para condiciones sin fármaco (línea negra) y en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína en dos diferentes valores de pH. pH 7.4 (línea azul); pH 6.4 (línea roja).

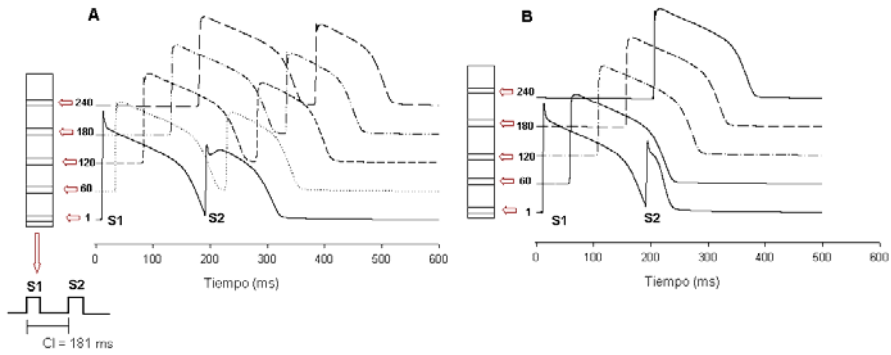


Figura 16.20 A Propagación del potencial de acción para un CI de 181 ms en condiciones sin fármaco y B) Bloqueo del mismo CI en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína.

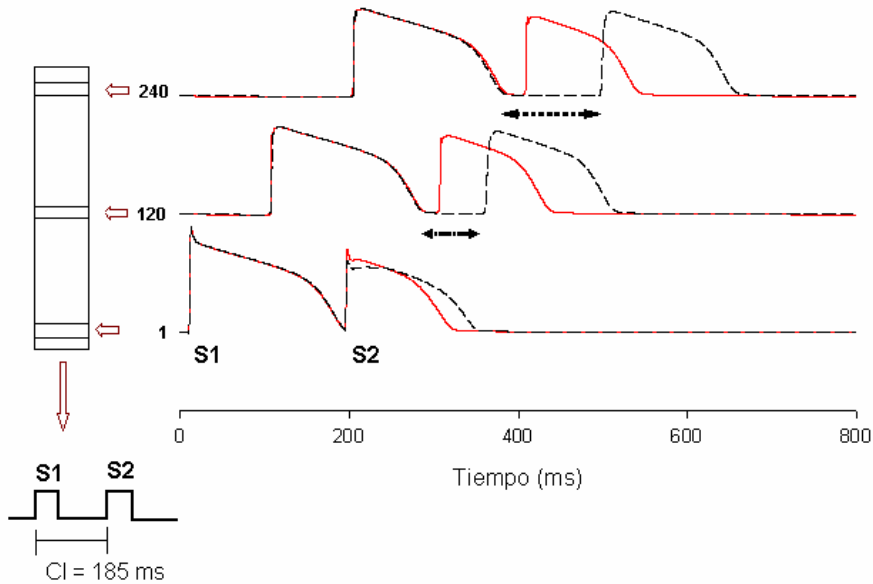


Figura 16.21 Propagación del potencial de acción para un CI de 185 ms en condiciones sin fármaco (líneas continuas) y en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína (líneas discontinuas).

La corriente I_{Na} es determinante sobre la propagación en un tejido al igual que sobre la restitución de la CV. Por tal motivo, se estudió el efecto que ejerce la lidocaína cuando se aplica un estímulo prematuro. En la Figura 16.22 se observa como la lidocaína proporciona un aplanamiento de la curva de

restitución de la I_{Na} para CIs menores. Cabe destacar como el pH de 6.4 tiene mayor efecto sobre la curva de restitución de la I_{Na} .

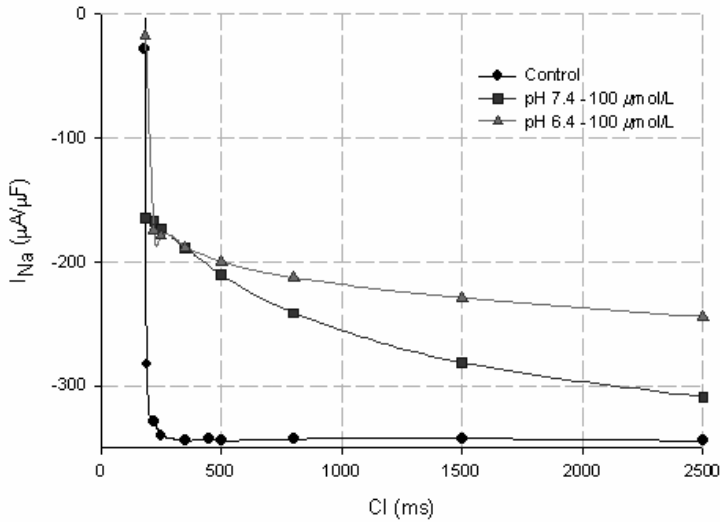


Figura 16.22 Curva de restitución de la I_{Na} , para condiciones sin fármaco (●); con 100 $\mu mol/L$ de lidocaína en pH 7.4 (■) y en pH 6.4 (▲).

Por otra parte, la magnitud de la I_{Na} determina la \dot{V}_{max} alcanzada durante un potencial de acción. Así, para valores bajos de CI la I_{Na} y la \dot{V}_{max} se reducen. La reducción de la \dot{V}_{max} provoca un incremento de la corriente de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L que compensan la pérdida de sodio y provoca que el APD se mantenga prácticamente constante para dichos valores de CI. El incremento que se observa de la I_{Ca} para valores menores de \dot{V}_{max} está motivado por la dependencia del voltaje de las compuertas del canal de Ca^{2+} . En la Figura 16.23 se compara el efecto del estímulo prematuro (CI = 185 ms) sobre el V_m , la \dot{V}_{max} , la I_{Na} y la I_{Ca} bajo condiciones de control y con 100 $\mu mol/$ de lidocaína y se aprecia la compensación realizada por los canales Ca^{2+} de tipo L para que el APD no se modifique significativamente.

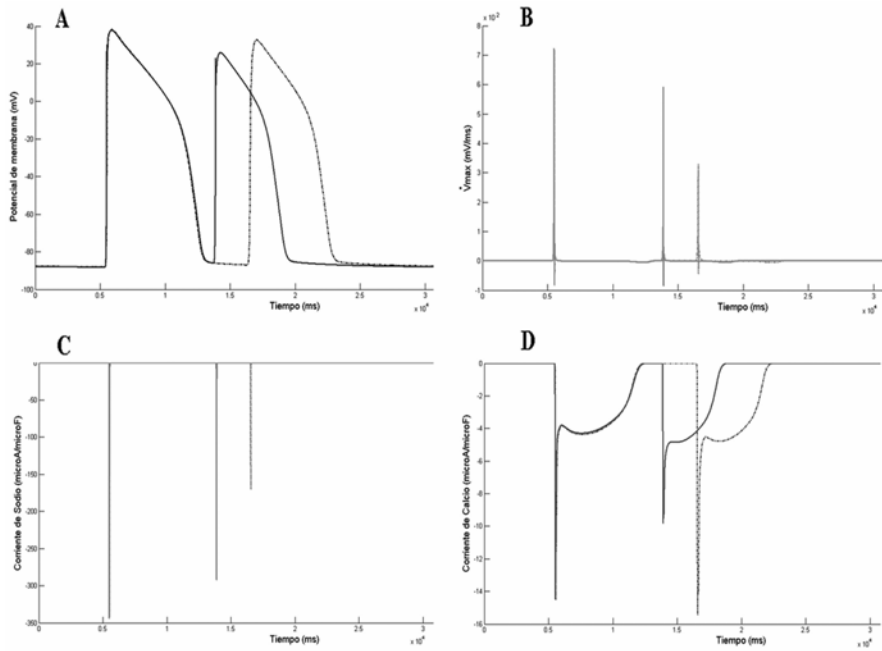


Figura 16.23 Comparación del efecto que tiene un estímulo prematuro (CI = 185 ms) sobre el A) el V_m ; B) la \dot{V}_{\max} ; C) la I_{Na} y D) la I_{Ca} en condiciones de control (líneas continuas) y en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína (líneas discontinuas).

En la Figura 16.24 se muestra el efecto que tiene la lidocaína sobre la restitución de la \dot{V}_{\max} . Al igual que como ocurría con la I_{Na} , la pendiente de la curva es disminuida en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína y para el menor pH estudiado éste decremento es aún mayor.

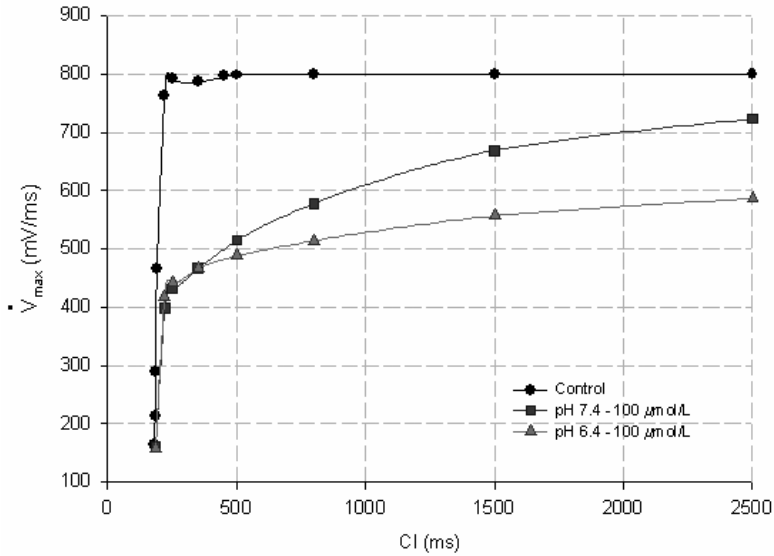


Figura 16.24 Curva de restitución de la \dot{V}_{max} , para condiciones sin fármaco (●); con 100 μ mol/L de lidocaína en pH 7.4 (■) y en pH 6.4 (▲).

Por último se estudió, la acción de la lidocaína sobre la restitución de la CV, ya que se sabe experimentalmente que ésta está determinada por la recuperación de la inactivación de la I_{Na} , la cual es significativamente modulada por el fármaco. Como se observa en la Figura 16.25 la pendiente de la curva es mayor en condiciones de control, mientras que al introducir lidocaína ésta se vuelve más plana tanto para pH 7.4 como para pH 6.4, siendo el pH menor el que más efecto tiene sobre la pendiente de la curva.

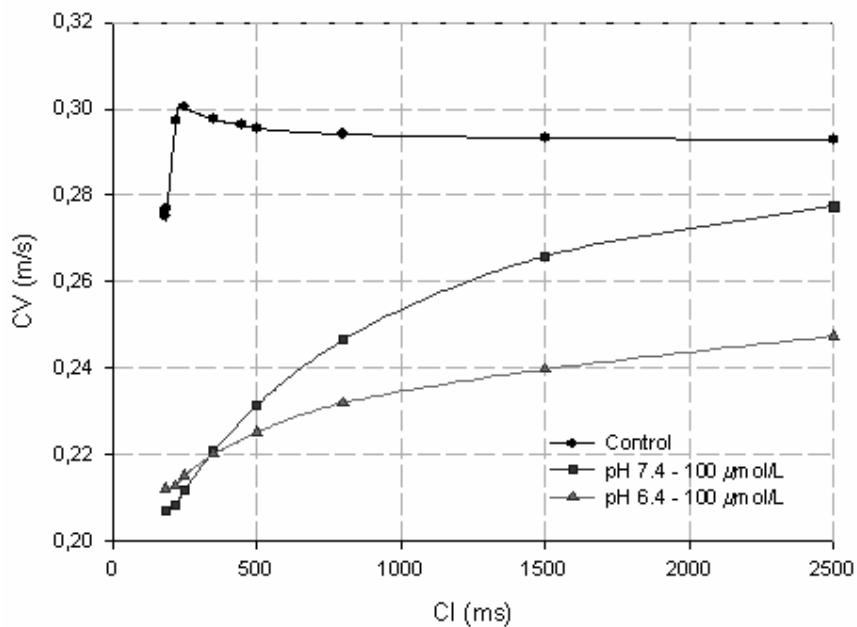


Figura 16.25 Curva de restitución de la CV, para condiciones sin fármaco (●); con 100 μmol/L de lidocaína en pH 7.4 (■) y en pH 6.4 (▲).

17 Efecto de la Lidocaína sobre las Características del Potencial de Acción en Condiciones de Isquemia Aguda

Después de analizar cada una de las características del potencial de acción que pueden verse afectadas por la lidocaína, se estudió el efecto del fármaco cuando éste se encuentra en condiciones patológicas y más concretamente en condiciones de isquemia. Para introducir la heterogeneidad que produce la isquemia se tienen en cuenta las 3 principales características: hipoxia, hiperkalemia y acidosis. Así, la hiperkalemia se reprodujo aumentando la concentración de potasio extracelular ($[K^+]_o$), la hipoxia repercutió en la activación parcial de los canales sensibles a ATP y para ello se consideraron variaciones en las concentraciones de ATP y ADP ($[ATP]_i$ y $[ADP]_i$) y finalmente, la acidosis se simuló reduciendo la corriente de sodio (I_{Na}) y la de calcio ($I_{Ca(L)}$). En este estudio se consideró el minuto sexto a partir de la oclusión coronaria. En el apartado de métodos ha sido explicado en detalle los valores considerados para todos estos parámetros.

En cuanto al protocolo de estimulación, se aplicó al tejido un tren de 10 impulsos con un BCL de 500 ms y se utilizaron concentraciones de lidocaína de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$. Además, se consideró que ésta se introduce de manera que sólo afecte la zona normal (ZN) y de borde (ZB), debido a la interrupción del riego sanguíneo que presenta la zona isquémica. En las simulaciones se asumió que el gradiente de difusión de lidocaína es el mismo que el del potasio.

Para la realización de este estudio se ha utilizado un tejido unidimensional de 370 células. Para la obtención de los diferentes parámetros se estimuló la célula # 0 y se registró el comportamiento de cada una de las zonas del tejido isquémico (ZN – zona normal; ZB zona de borde y ZI – zona isquémica) como se muestra en la Figura 17.1.

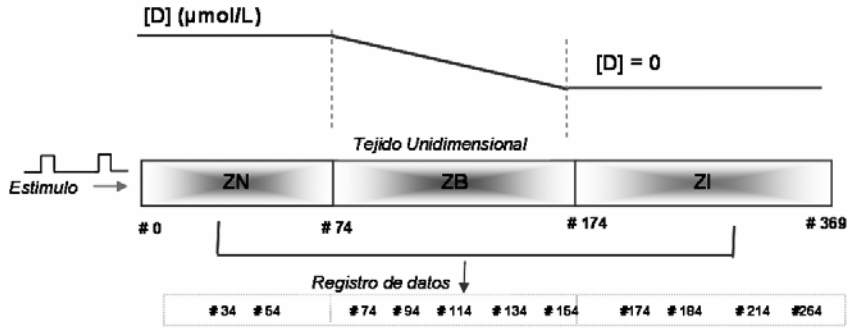


Figura 17.1 Esquema del tejido unidimensional simulado en condiciones de isquemia.

17.1 Efecto sobre la corriente de sodio

Al igual que en condiciones normales, se ha estudiado el comportamiento de la I_{Na} cuando ésta se ve sometida a un bloqueo producido por la lidocaína bajo condiciones de isquemia. En las Figura 17.2 (control) y 17.3 (100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína) se puede apreciar el efecto de la lidocaína en las diferentes zonas del tejido. Así, la I_{Na} obtenida en la célula # 74 (zona normal) se ve reducida un 30 % y un 42 % para las concentraciones de 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína cuando el tejido es estimulado con un BCL de 500 ms. Mientras que en la zona de borde el bloqueo es disminuido a medida que se acerca a la zona isquémica, así en la célula 94 la reducción sobre la I_{Na} para la concentración más alta probada es de 37 % y en la zona limítrofe a la isquemia (célula 174) dicha reducción es tan solo del 1 %, mientras que la reducción en la zona isquémica es nula. En la Figura 17.4 se ven reflejados los valores que toma la I_{Na} en las diferentes zonas del tejido después de haber aplicado un tren de 10 impulsos para las concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína.

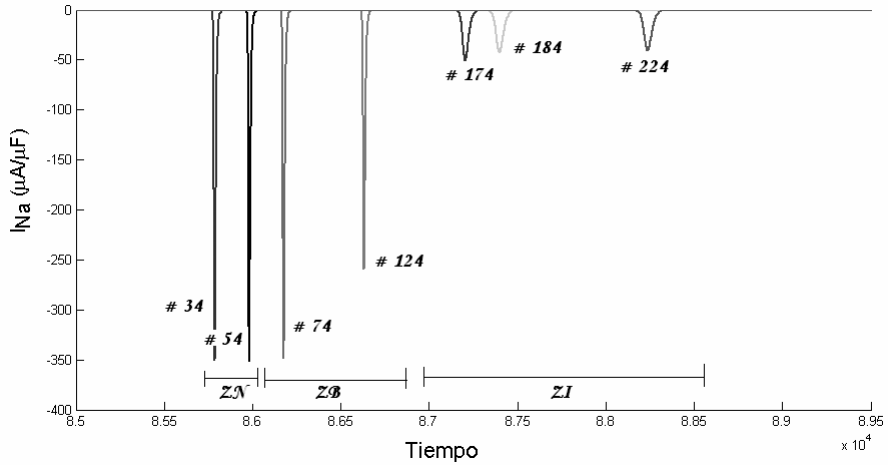


Figura 17.2 Efecto de la lidocaína sobre la I_{Na} para las diferentes zonas del tejido simulado durante el minuto 6 de la isquemia cuando el tejido se encuentra en condiciones normales. Se muestra la I_{Na} en la célula 34 y 54 (zona normal - ZN); 74 y 124 (zona de borde - ZB) y la 174, 184 y 224 (zona isquémica - ZI).

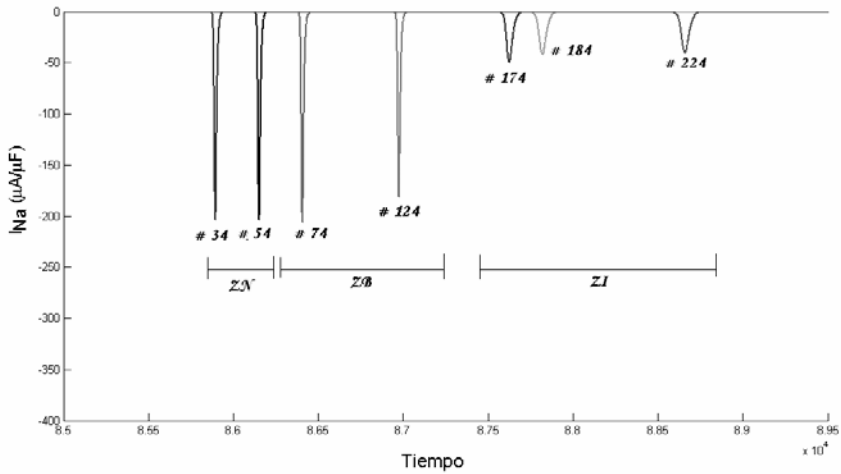


Figura 17.3 Efecto de la lidocaína sobre la I_{Na} para las diferentes zonas del tejido simulado durante el minuto 6 de la isquemia cuando el tejido se encuentra en presencia de 100 $\mu mol/L$ de lidocaína. Se muestra la I_{Na} en la célula 34 y 54 (zona normal - ZN); 74 y 124 (zona de borde - ZB) y la 174, 184 y 224 (zona isquémica - ZI).

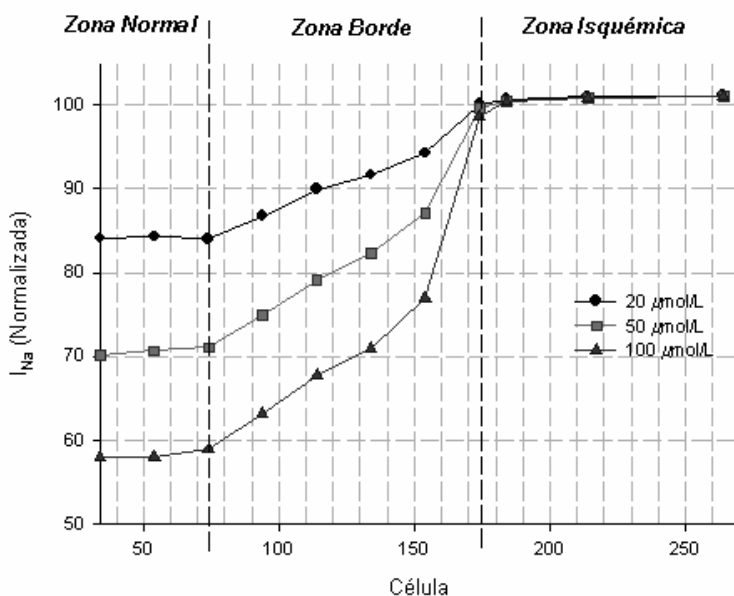


Figura 17.4 Efecto de la lidocaína sobre la I_{Na} en función de la zona del tejido simulado. 20 $\mu\text{mol/L}$ (●), 50 $\mu\text{mol/L}$ (■) y 100 $\mu\text{mol/L}$ (▲). Valores normalizados respecto a su valor sin lidocaína.

Por otra parte, también se estudió el efecto de la lidocaína en diferentes minutos de isquemia aguda (minutos 5, 6 y 7). Como resultado no se observaron diferencias significativas en el bloqueo de la lidocaína sobre la I_{Na} . Cabe notar que la variación del pH es muy leve en estos minutos, ya que en el minuto 5 de isquemia el pH llega a obtener un valor de 7.15 en la zona isquémica y en el minuto 7 éste tan sólo se reduce a 6.97.

Posteriormente, se estudió el efecto de la lidocaína sobre el minuto 6 de isquemia cuando el tejido era estimulado por diferentes BCLs. En la Figura 17.5 se puede apreciar el efecto tanto en condiciones de control como en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Así, en la célula 54 que se encuentra en la zona normal, la lidocaína redujo la I_{Na} un 54 %, 51 % y un 41 %, para los BCL de 200, 300 y 500 ms, respectivamente. Si se observa el efecto de la variación del BCL en la zona de borde, esta también fue significativa a la hora de reducir el BCL, consiguiendo una reducción del 48 % y 41 % para las células 94 y 134; para el BCL de 200 ms, mientras para un BCL de 500 ms la reducción fue del 36 % y 29 % para las mismas células. Al igual que en los casos anteriores, a medida que se acerca a la zona isquémica el efecto de decremento de la I_{Na} por la lidocaína es menor. En cuanto a la zona isquémica la reducción de la I_{Na} , fue imperceptible cuando se varió el BCL.

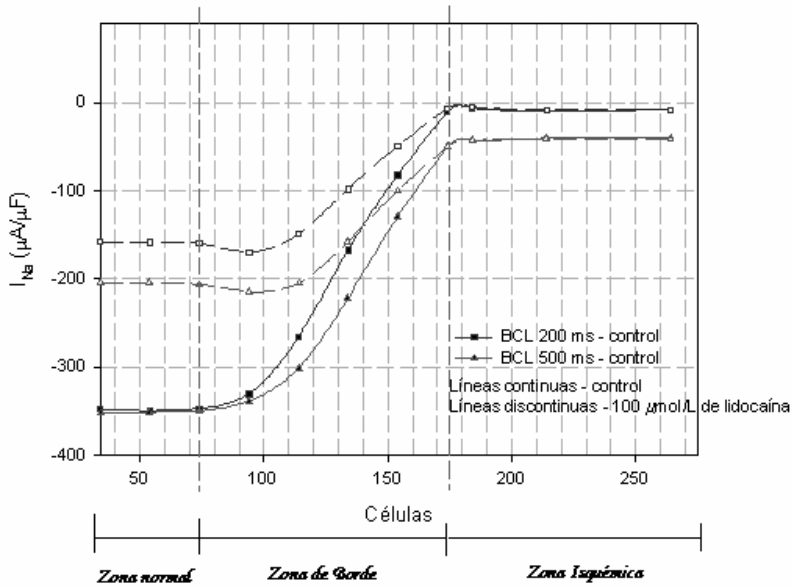


Figura 17.5 Efecto de la lidocaína en el minuto 6 de isquemia para diferentes BCLs. BCL 200 ms (■); BCL 300 ms (●); BCL 500 ms (▲). Líneas continuas condiciones de control, líneas discontinuas condiciones en presencia de 100 $\mu mol/L$ de lidocaína.

17.2 Efecto sobre la derivada máxima del potencial de acción

Utilizando el mismo protocolo del apartado anterior, se estudió el efecto sobre la \dot{V}_{max} de las diferentes concentraciones de lidocaína. Al igual que con la I_{Na} , el efecto de bloqueo ejercido por la lidocaína sobre la \dot{V}_{max} disminuye a medida que se acercaba a la zona isquémica, como se muestra en las Figura 17.6 (condiciones de control) y 17.7 (condiciones de 100 $\mu mol/L$ lidocaína). En la Tabla 17-1 se puede observar la variación del bloqueo producido por el fármaco para las tres concentraciones estudiadas (20, 50 y 100 $\mu mol/L$ de lidocaína). Así, para una concentración de lidocaína de 50 $\mu mol/L$ se observó una reducción del 35 %, 25 % y 7.8 % para las células 74, 114 y 154 (zona de borde) respectivamente. Mientras que en la zona normal la reducción fue del 36 %. En la zona isquémica no se encontró una variación significativa de la \dot{V}_{max} .

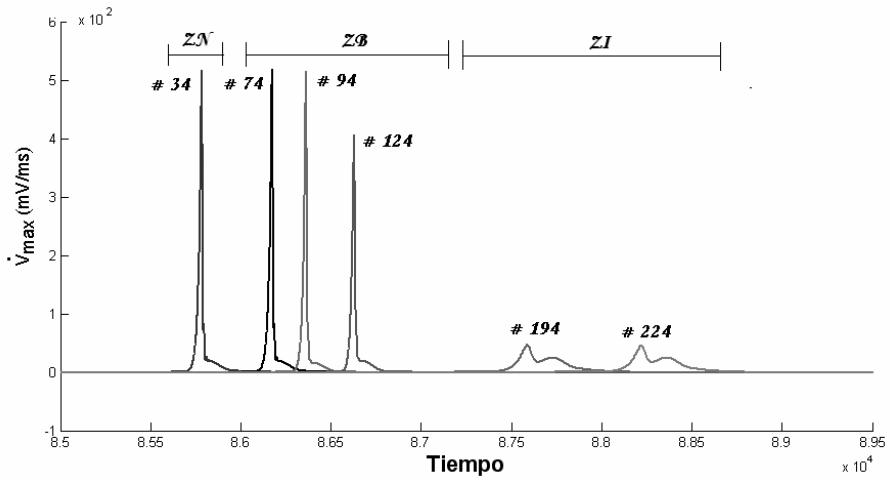


Figura 17.6 Efecto de la lidocaína sobre la \dot{V}_{max} para las diferentes zonas del tejido simulado durante el minuto 6 de la isquemia en condiciones de control. Se muestra la \dot{V}_{max} en la célula 34 (zona normal); 74 y 124 (zona de borde) y la 194 y 224 (zona isquémica).

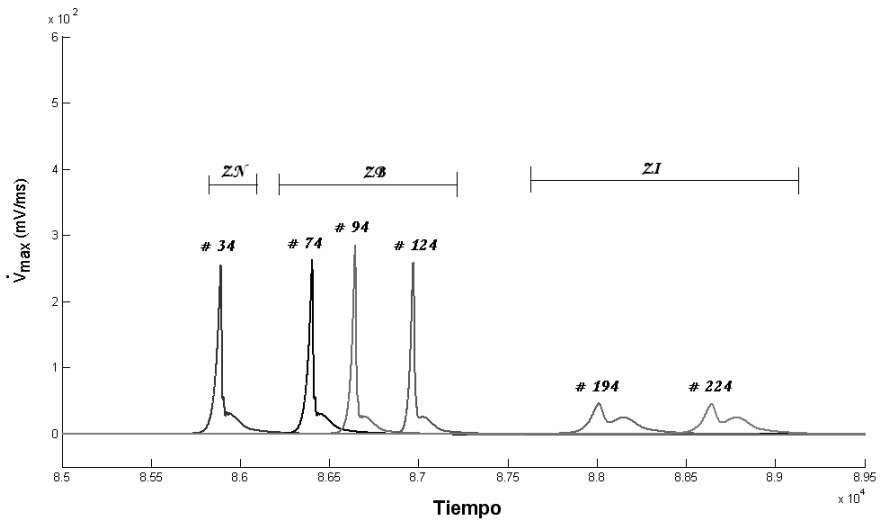


Figura 17.7 Efecto de la lidocaína sobre la \dot{V}_{max} en la zona de borde. Las líneas continuas representa el valor de \dot{V}_{max} en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Se muestra la célula 34 (zona normal); 74 y 124 (zona de borde) y la 194 y 224 (zona isquémica).

Tabla 17-1 Valores que toma la \dot{V}_{\max} en condiciones de isquemia aguda (minuto 6) cuando se ve sometida a concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, para un BCL de 500 ms

Valores de \dot{V}_{\max} y su porcentaje de reducción							
	Célula	20 $\mu\text{mol/L}$	%	50 $\mu\text{mol/L}$	%	100 $\mu\text{mol/L}$	%
ZN	34	411,3	20	326,0	36	255,4	50
	54	410,9	20	328,0	36	256,5	50
ZB	74	416,3	19	333,1	35	263,1	49
	94	429,5	16	354,3	31	284,8	44
	114	408,8	12	348,8	25	286,5	38
	134	304,2	10	265,9	21	222,2	34
	154	176,4	3,2	239,8	7,8	229,5	11,7
	174	66,9	0,7	66,1	4	64,6	4,1
ZI	214	45,2	0,1	45,2	0,1	45,2	0,1

Al igual que con la I_{Na} , la variación del minuto de isquemia tampoco produjo un efecto significativo sobre la reducción que ejerce la lidocaína sobre el valor de la \dot{V}_{\max} en las diferentes células que forman el tejido.

Al estudiar el efecto de la variación del BCL sobre el minuto 6 después de la oclusión, se encontró como ésta también es reducida cuando el BCL se decrementó. En la Tabla 17-2 se aprecia los valores de reducción sobre la \dot{V}_{\max} para las diferentes zonas del tejido y BCLs. En la zona normal y en el BCL de 200 ms se obtuvo el mayor valor de reducción sobre la \dot{V}_{\max} , el cuál fue del 64 %. Al incrementar el BCL, este decremento fue del 60 % y 50 % para los BCL de 300 ms y 500 ms respectivamente.

Tabla 17-2 Valores de reducción de la \dot{V}_{\max} para diferentes BCLs y zonas del tejido

Valores de \dot{V}_{\max} y su porcentaje de reducción				
	Célula	BCL 200 ms	BCL 300 ms	BCL 500 ms
ZN	34	64	60	50
	54	64	60	50
	74	63	59	49
ZB	94	57	54	44
	114	51	48	38
	134	48	43	34
ZI	154	47	36	11
	174	11	10	4
ZI	214	0,24	0,15	0,13

17.3 Efecto sobre la velocidad de conducción

En la Tabla 17-3 se muestran los valores de CV en algunas de las células del tejido, las cuales se encuentran en las diferentes zonas (zona normal, de borde e isquémico). Así para la célula 54 que se encuentra en la zona normal, la CV fue disminuida un 7, 16 y 23 % para las concentraciones de lidocaína de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. Cuando la CV se mide en la zona de borde, se puede apreciar como el efecto de la lidocaína se va reduciendo a medida que se acerca a la zona isquémica como se muestra en la Figura 17.8. De tal forma, en la célula 94 la reducción producida por 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína fue de 10 % ; y en un célula más cercana a la zona isquémica, como lo es la 154 este decremento fue del 4 %.

Tabla 17-3 Efecto de la lidocaína sobre la CV en las diferentes zonas del tejido isquémico

Velocidad de conducción (m/s)				
	<i>Control</i>	<i>20 μmol/L</i>	<i>50 μmol/L</i>	<i>100 μmol/L</i>
<i>Zona Normal</i>				
Célula 54	0,42	0,39	0,35	0,32
<i>Zona de Borde</i>				
Célula 94	0,46	0,44	0,41	0,37
Célula 134	0,41	0,39	0,37	0,35
<i>Zona Isquémica</i>				
Célula 194	0,19	0,19	0,19	0,19
Célula 224	0,19	0,19	0,19	0,19

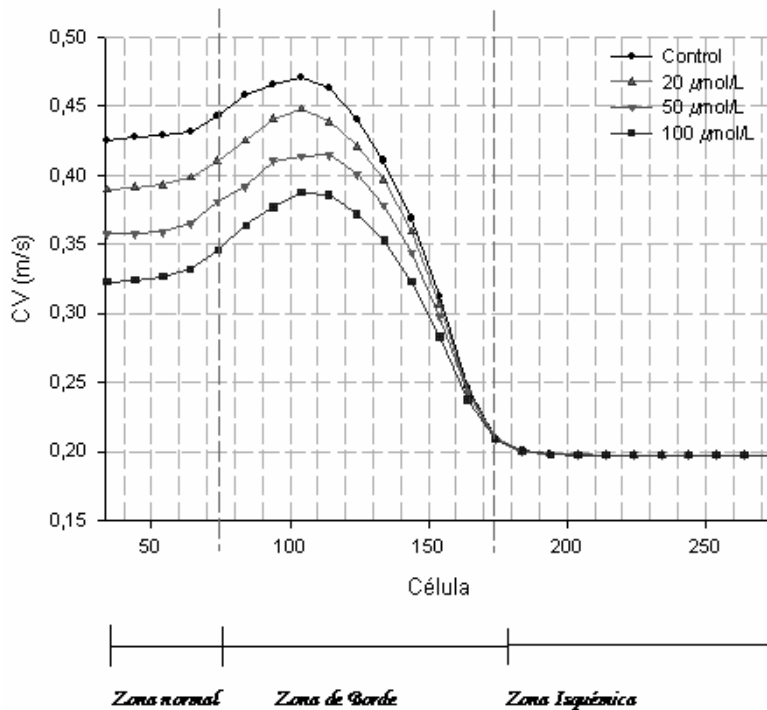


Figura 17.8 Efecto de la lidocaína en función de la zona del tejido simulado. Condiciones sin fármaco (●), 20 μmol/L (▲); 50 μmol/L (▼) y 100 μmol/L (■).

También, se ha comparado el efecto de reducción que sufre la CV en diferentes minutos de isquemia, siendo este muy similar para los minutos 5, 6 y 7, como ocurre con la I_{Na} y la \dot{V}_{max} . Cabe notar que el efecto de disminución de la CV fue ligeramente mayor cuando se encontraba en un minuto avanzado después de la oclusión coronaria (minuto 12), en donde el valor del pH llega a ser reducido en una unidad.

Por último, se estudió el efecto de la reducción de la CV para diferentes BCLs. En la Figura 17.9 se presenta la variación de la CV tanto en condiciones sin fármaco como en presencia de 100 μmol/L de lidocaína para un BCL de 200ms (Figura 17.9). En un BCL de 200 ms, se obtuvo un decremento de la CV del 33 % (célula 54) y 23 % (célula 124); al incrementar el BCL a 300 ms la reducción fue del 30 % (célula 54) y 20 % (célula 124) y del 24 % y 15 % para el BCL de 500 ms.

Así, se concluye que a medida que se decrementa el BCL se incrementa la reducción de la CV en las diferentes zonas del tejido cuando se encuentra en condiciones de isquemia aguda.

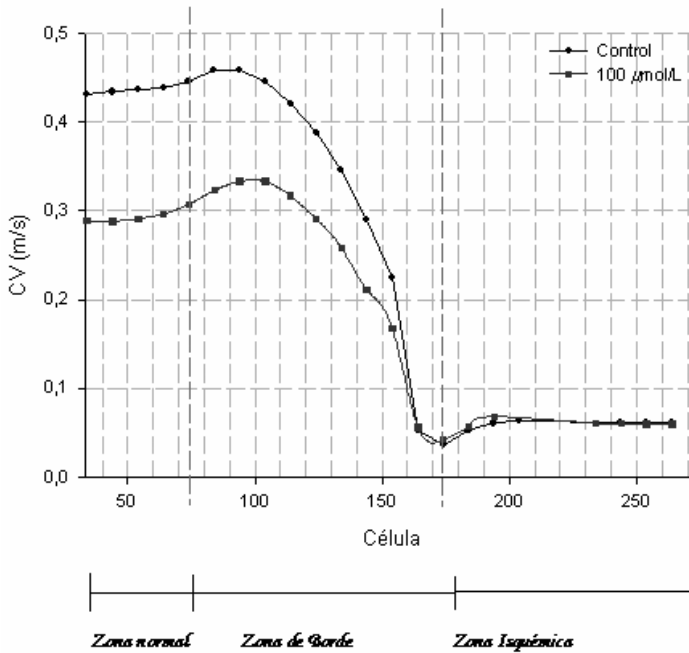


Figura 17.9 Efecto de la lidocaína sobre la CV en función de la zona del tejido simulado para un BCL de 200 ms. Condiciones sin fármaco (●) y en presencia de 100 μmol/L (■).

17.4 Ventana de bloqueo

En el capítulo de introducción, se describieron algunos de los factores que desencadenan una arritmia reentrante. El origen de este tipo de arritmia podría residir en un bloqueo unidireccional (UDB) de la propagación del PA, el cual es ocasionado por las diferencias regionales en la recuperación de la excitabilidad. Al existir las variaciones en los períodos refractarios (ERP) en áreas adyacentes, podía bloquearse la conducción de un estímulo prematuro iniciándose en un período de tiempo concreto, llamado ventana vulnerable. Como se ha mencionado con anterioridad, la lidocaína actúa sobre la CV y el ERP, con lo cual variaría los límites de esta ventana. De esta forma, se planteó en esta tesis el estudio de la ventana de bloqueo (VB), definida como el intervalo de tiempo (CI

– *coupling interval*) en el que se aplica un estímulo prematuro y éste puede propagarse pero no a lo largo de toda la fibra. En la Figura 17.10 se muestra el esquema que representa la VB.

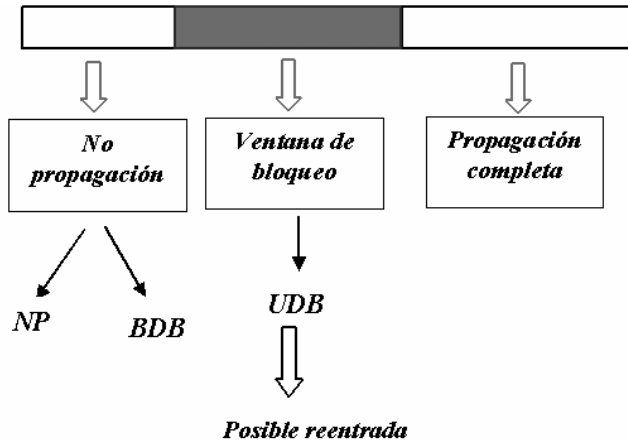


Figura 17.10 Esquema de la ventana bloqueo para tejidos unidimensionales.

Las simulaciones han sido realizadas en tejidos unidimensionales bajo condiciones de isquemia aguda, teniendo en cuenta la heterogeneidad del tejido, la zona normal, de borde e isquémica. Además se simuló en condiciones sin fármaco y en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Para la obtención de la VB se utilizaron 2 protocolos de estimulación diferentes, en ambos se aplicó una estimulación básica (S1) para la obtención del estado estacionario con un BCL de 500 ms. En el primer protocolo se varió el CI del estímulo prematuro para obtener los intervalos de tiempo de la VB; tanto la estimulación básica como el estímulo prematuro fueron aplicados en el mismo lugar (célula # 0) como lo indica la Figura 17.11A. En el segundo protocolo, se cambió no sólo el CI del estímulo prematuro sino su lugar de aplicación, éste se realizó en la célula # 124, como se muestra en la Figura 17.11B.

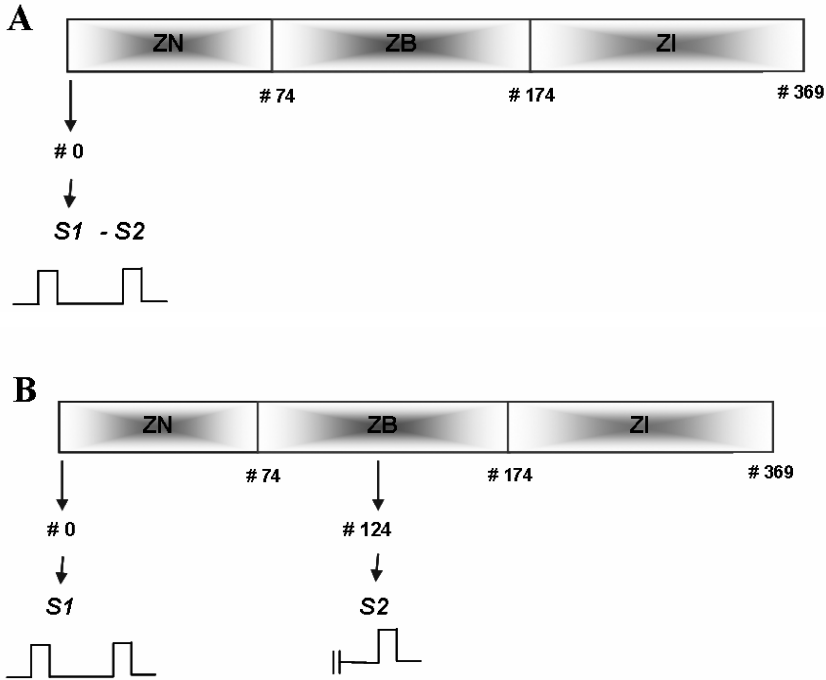


Figura 17.11 Esquema de los protocolos de estimulación utilizados para hallar la ventana de bloqueo. A) Protocolo 1, S1-S2 aplicado en el mismo lugar; B) Protocolo 2, S1 aplicado célula # 0 y S2 en la célula # 124.

Con el primer protocolo de estimulación se encontraron 3 patrones de activación: uno donde la propagación del estímulo no se presentó (NP) debido a que el instante de estimulación prematura era demasiado cercano al último estímulo básico. Otro patrón fue el UDB donde se presentó una propagación del estímulo pero éste fue bloqueado en alguna parte del tejido y por último, se observó una propagación completa del estímulo a través de toda la fibra. De esta forma, el límite inferior de la VB correspondió al CI donde el estímulo prematuro generó un PA, pero que fue bloqueado en algún punto de la fibra, causando un UDB y se consideró al límite superior al CI donde comienza la propagación completa. En la Figura 17.12 se representan los patrones de propagación encontrados con este protocolo (no propagación, UDB y propagación completa Figura 17.12A, B y C, respectivamente).

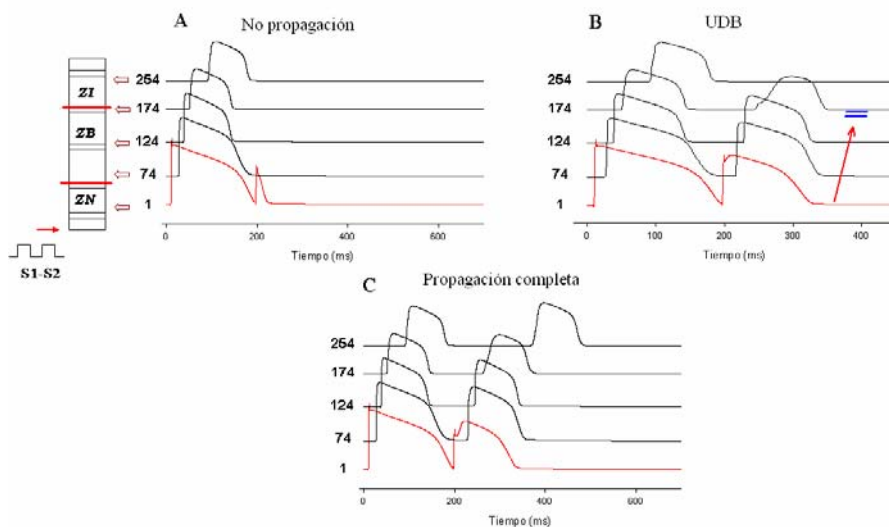


Figura 17.12 Patrones de propagación obtenidos cuando se aplicó un estímulo prematuro S1-S2 en la célula # 0 en un tejido unidimensional bajo condiciones de isquemia aguda. A) No propagación; B) Bloqueo unidireccional; C) Propagación completa. Las flechas indican la dirección de la propagación y las líneas paralelas el lugar donde se produce el bloqueo.

Cuando se aplicó el tren de estímulos básicos y el estímulo prematuro en el mismo lugar, en condiciones de control se obtuvo una ventana de bloqueo de 8 ms donde el límite inferior fue encontrado en el CI de 183 ms y el límite superior en el CI de 191 ms, y es a partir de este instante de tiempo donde se produce una completa propagación del estímulo prematuro a través de todo el tejido. Bajo la presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína no se encontró una ventana de bloqueo, sólo se observaron dos patrones de propagación, uno donde el estímulo prematuro es bloqueado por completo debido a que la célula # 0 se encontraba aún en refractario y el otro donde la propagación del estímulo es completa.

En la Figura 17.13A se muestra la ventana de bloqueo obtenida para las condiciones de control y bajo la presencia de lidocaína. Asimismo, en la Figura 17.13B se presenta el patrón de propagación para un CI de 187 ms en donde se observó una propagación del estímulo prematuro bajo condiciones sin fármaco aunque éste fue bloqueado en la célula # 174. Bajo la presencia de lidocaína en este mismo CI se produjo un bloqueo completo de la propagación. Por otra parte, en la Figura 17.13C se presenta el patrón de activación encontrado para un CI de 188 ms en donde bajo condiciones de control se presenta un UDB mientras que bajo la presencia lidocaína se generó una propagación completa del

estímulo prematuro, pasando de un bloqueo total del estímulo a una propagación total a través de todo el tejido.

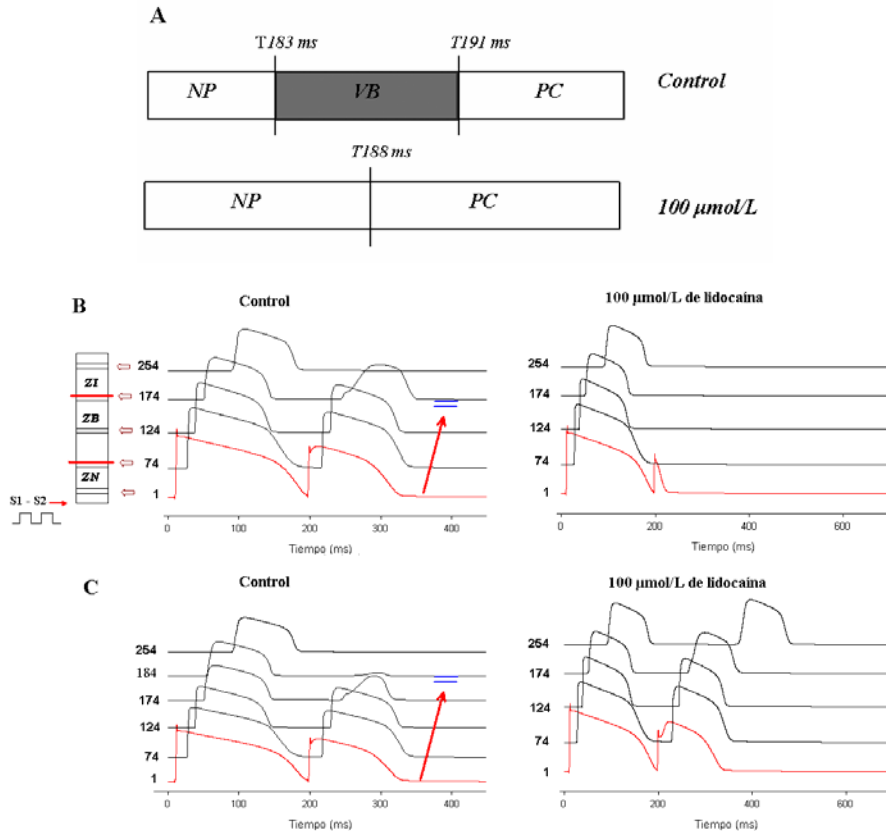


Figura 17.13 Ventana de bloqueo y patrones de propagación obtenidos cuando se aplicó la estimulación básica y el estímulo prematuro en la misma célula para condiciones normales y bajo la presencia de $100\ \mu\text{mol/L}$ de lidocaína. **A)** Ventana de bloqueo; **B)** propagación del estímulo prematuro en condiciones de control y bloqueo de dicho estímulo bajo la presencia de lidocaína; **C)** UDB en condiciones de control y propagación del estímulo prematuro bajo la presencia de lidocaína.

Por último, se estudió la acción de la lidocaína cuando se aplicó el estímulo prematuro en una célula diferente de donde se estimuló con el S1. En la Figura 17.14 se presentan los patrones de propagación encontrados cuando se utilizó este protocolo. Con la aplicación del estímulo prematuro en otra célula se pudo observar un bloqueo bidireccional (BDB) (Figura 17.14A); un UDB con dos diferentes patrones: uno donde se bloquea totalmente el estímulo en la dirección anterograda (Figura 17.14B) y otro donde se propaga parcialmente en esta

dirección (Figura 17.14C). Adicionalmente, también se observó la propagación completa en ambas direcciones (Figura 17.14D).

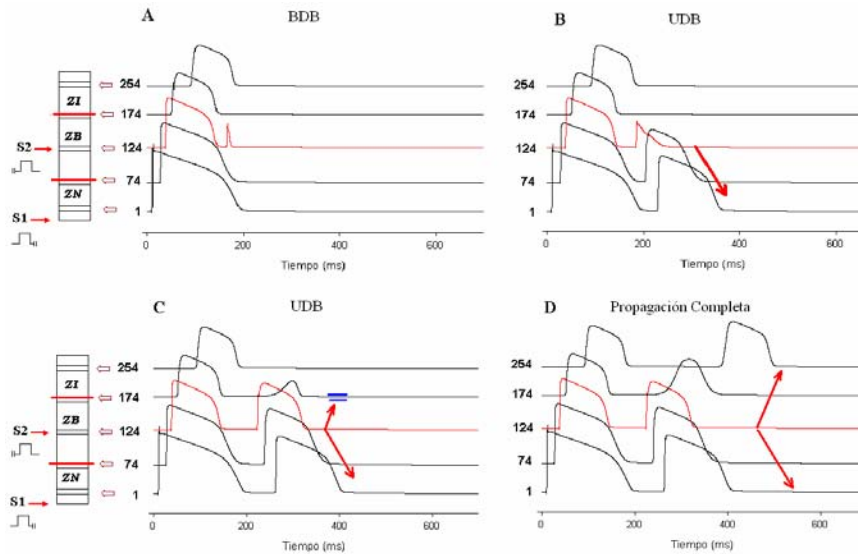


Figura 17.14 Patrones de propagación obtenidos cuando se aplicó el estímulo prematuro S2 en la célula # 124 en un tejido unidimensional bajo condiciones de isquemia aguda. A) Bloqueo bidireccional; B) Bloqueo unidireccional con bloqueo total anterogrado; C) Bloqueo unidireccional con propagación parcial anterograda y D) Propagación completa. Las flechas indican la dirección de la propagación y las líneas paralelas el lugar donde se produce el bloqueo.

Como se ha explicado previamente, en función del CI del estímulo prematuro, la propagación del PA a lo largo de la fibra puede iniciarse y propagarse o bloquearse. En la Figura 17.15 se presentan los resultados obtenidos para las condiciones estudiadas. Bajo condiciones de control, se encontró como con un CI de 135 ms al aplicar el estímulo prematuro éste fue bloqueado en ambas direcciones produciéndose un BDB. Al estimular un milisegundo después se produjo una propagación del estímulo pero sólo en la dirección retrograda y es en el CI de 152 ms donde se empieza a propagarse en la dirección anterograda aunque éste es bloqueado en la célula # 154. Ambos patrones reflejan un UDB. Es a partir del CI de 194 ms donde se produce la propagación completa del estímulo prematuro en ambas direcciones

Bajo la presencia de lidocaína la VB se redujo como se presenta en la Figura 17.15. Siendo ambos límites los que han sido modulados por el fármaco. El límite inferior se desplazó hacia valores más lejanos del último estímulo básico,

debido al efecto que genera el fármaco sobre la CV y el ERP. Por otra parte, en CIs donde se presentó la VB, siempre se inició la propagación hacia ambos lados del tejido: en la dirección retrograda la propagación fue completa mientras que hacia la dirección anterograda ésta fue bloqueada. Cabe destacar, como el bloqueo de la propagación anterograda llegó hasta la célula # 174, incluso hasta el CI anterior a la propagación completa. En condiciones de control la propagación en la dirección anterograda llegó hasta la célula 194 antes de llegar a la propagación completa del estímulo prematuro. En la Figura 17.16 se presentan los CI anteriores a la propagación completa tanto para condiciones de control Figura 17.16A (CI = 193 ms) y bajo la presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína Figura 17.16B (CI = 179 ms)

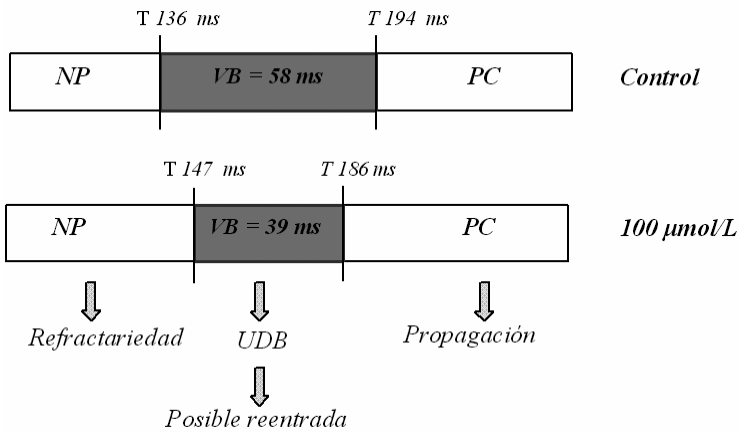


Figura 17.15 Ventana de bloqueo para condiciones de control y con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. La región sombreada corresponde a la zona de bloqueo, es decir, la zona donde el estímulo prematuro se propaga pero en alguna de las células es bloqueado.

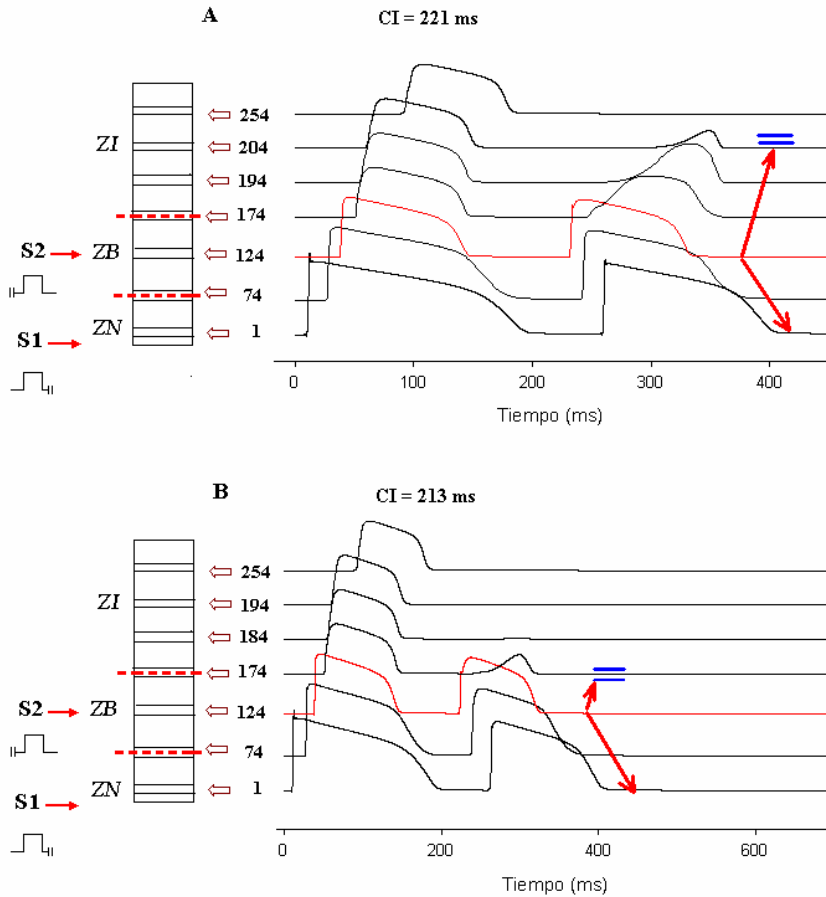


Figura 17.16 Patrón de propagación un instante de tiempo antes de producirse la propagación completa. A) para condiciones de control; B) en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Las flechas indican la dirección de propagación y las líneas paralelas el lugar donde se produce el bloqueo.

Se comparó el patrón de propagación observado en un mismo CI (CI = 162 ms), el cual se encuentra dentro de la VB para las condiciones de control y con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Como se observa en la Figura 17.17, en condiciones de control el estímulo prematuro fue bloqueado en la dirección anterograda en la célula 164 mientras que con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína el bloqueo fue en la misma dirección pero en la célula # 154.

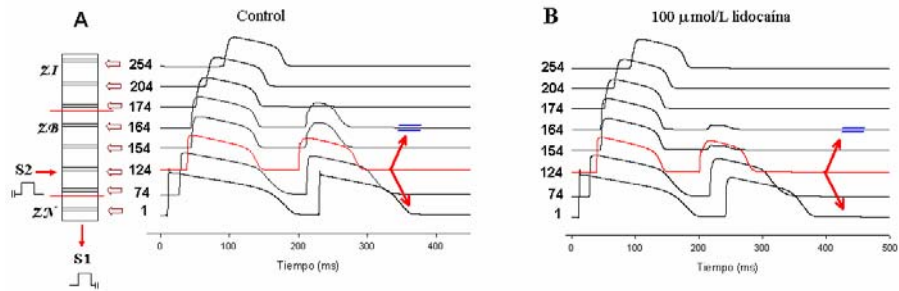


Figura 17.17 Patrón de propagación para un CI = 162 ms al producirse un UDB en la dirección anterogradaun. A) para condiciones de control; B) en presencia de 100 μmol/L de lidocaína. Las flechas indican la dirección de propagación y las líneas paralelas el lugar donde se produce el bloqueo.

Como se mencionó con anterioridad, si la VB es ancha existe mayor probabilidad de que un estímulo prematuro sea bloqueado de forma unidireccional. Los resultados obtenidos sugieren que bajo la presencia de lidocaína la VB fue reducida y tanto los límites inferiores como superiores se ven decrementados por el fármaco.

En resumen, los resultados encontrados sugieren que bajo condiciones de isquemia aguda son el BCL y la concentración de la lidocaína los mayores responsables de la modulación del efecto de la lidocaína sobre la I_{Na} , la \dot{V}_{max} , la CV y el ERP. Asimismo, uno de los efectos más contundentes de este fármaco es la acción reductora sobre la CV, la cual es diferente en las diversas zonas del tejido. Ésta disminución generada por el fármaco es mayor en la zona normal que en las zonas de borde e isquémica. A su vez, la diferencia en la propagación del PA en las diferentes zonas genera una dispersión espacial en las velocidades de conducción. Bajo la presencia de lidocaína se encontró una reducción en la dispersión generada entre la zona isquémica y la zona normal incluyendo la zona de borde.

Por otra parte, nuestros resultados sugieren, que la lidocaína reduce la aparición de bloqueos unidireccionales, lo que indica una característica antiarrítmica del mismo.

18 Efecto de la Lidocaína sobre Arritmias Reentrantes

En los apartados anteriores se caracterizó el factor de bloqueo que sufre la I_{Na} , la \dot{V}_{max} , el APD, el ERP y la CV tanto para condiciones normales como para tejidos isquémicos, bajo la presencia de diferentes concentraciones de lidocaína. En este capítulo, se estudia el posible efecto antiarrítmico o proarrítmico de la lidocaína en situaciones de reentrada. Para ello, se ha utilizado el concepto de vulnerabilidad a reentradas y las modificaciones que estas pueden tener cuando se presentan diferentes concentraciones de lidocaína en un tejido bidimensional de 550 x 550 células. En la Figura 18.1 se muestra el tejido utilizado.

Al igual que en el capítulo anterior, las condiciones de isquemia aguda fueron introducidas modificando la concentración extracelular de potasio ($[K^+]_o$), las concentraciones de ADP y ATP y el factor de bloqueo de la I_{Na} y la I_{Ca} , simulando las características típicas de la isquemia aguda: hiperkalemia, hipoxia y acidosis. En el apartado de métodos se ha explicado en detalle todas las modificaciones consideradas en esta tesis.

La estimulación se aplicó en la parte superior del tejido, se utilizó un tren de 10 impulsos con un BCL de 500 ms para obtener el estado estacionario de bloqueo del fármaco. Se aplicaron concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Se consideró que el fármaco se encuentra en el tejido con el mismo gradiente de difusión que presenta el $[K^+]_o$ en la zona isquémica.

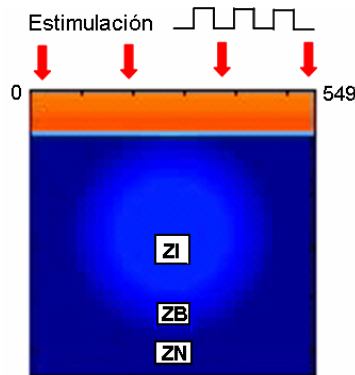


Figura 18.1 Esquema del tejido bidimensional simulado en condiciones de isquemia.

18.1 Ventana vulnerable

En el capítulo de introducción, se describieron algunos de los factores que pueden desencadenar una arritmia reentrante. El origen de este tipo de arritmias reside en un bloqueo unidireccional (UDB) de la propagación del PA, debido a la dispersión en la recuperación de la excitabilidad. Al existir diferencias en los períodos refractarios en áreas adyacentes, se puede bloquear la conducción de un estímulo prematuro iniciado en un período concreto. Este bloqueo se produciría en la región de mayor período refractario convirtiéndose en un lugar de UDB, puesto que la conducción en la otra dirección permitiría la propagación del PA, posibilitando la reentrada del impulso.

En las simulaciones realizadas en tejidos bidimensionales, se varió el instante de aplicación del estímulo prematuro para obtener el intervalo de tiempo (CI – *coupling interval*) correspondiente a las posibles ventanas vulnerables, para cada una de las concentraciones contempladas.

Propagación del protocolo S1-S2

Al estimular el tejido, la propagación del PA ocurre de manera similar tanto en presencia como en ausencia de lidocaína, aunque cabe destacar que la lidocaína introduce un retardo en dicha propagación. En la Figura 18.2 se observa como el PA avanza verticalmente desde la parte superior del tejido hacia la parte inferior con distintas velocidades en la zona normal, central y de borde bajo condiciones de control (Figura 18.2A) y en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína (Figura 18.2B). Adicionalmente, se puede observar como la velocidad de conducción es diferente en los dos tejidos, ya que en condiciones sin fármaco la CV es de 0,41 m/s mientras que al introducir 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína la CV es de 0,37 m/s. Cabe notar que en las simulaciones realizadas se tiene un tejido anisotrópico, con una velocidad de conducción longitudinal tres veces mayor que la velocidad de conducción transversal.

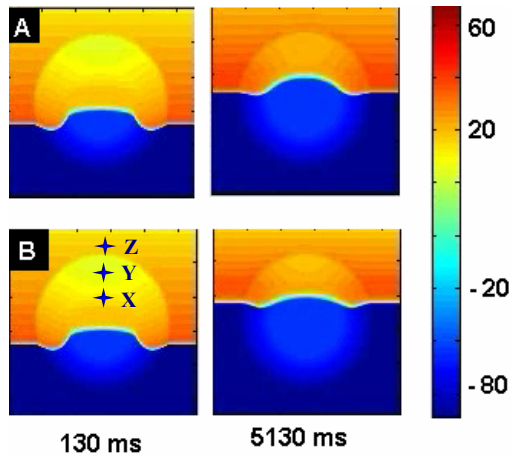


Figura 18.2 Propagación del PA durante un tren de estímulos básicos. El primer fotograma representa el primer estímulo dado en el instante 130 ms y el segundo fotograma es en el instante 5130 ms que corresponde al décimo estímulo. En el segundo fotograma están representados los puntos en los cuales se ha evaluado el PA (zona normal, de borde e isquémica). A) Condiciones sin fármaco, B) con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. La escala de colores representa el valor de potencial que representa cada color.

En la Figura 18.3 se puede apreciar la evolución temporal de los potenciales de acción en las diferentes zonas del tejido (zona normal (z), de borde (y) e isquémica (x)) tras aplicar un tren de impulsos básicos. En la Figura 18.2 se muestra los puntos en los cuales fue evaluado el PA y en la Figura 18.3 se presenta como la lidocaína genera un retardo en la propagación de los potenciales de acción (líneas discontinuas) a medida que estos se van desarrollando. Este efecto es agudizado en la zona isquémica debido a que el frente de onda del estímulo ya ha sido retardado por la lidocaína cuando ha cruzado por la zona normal y de borde.

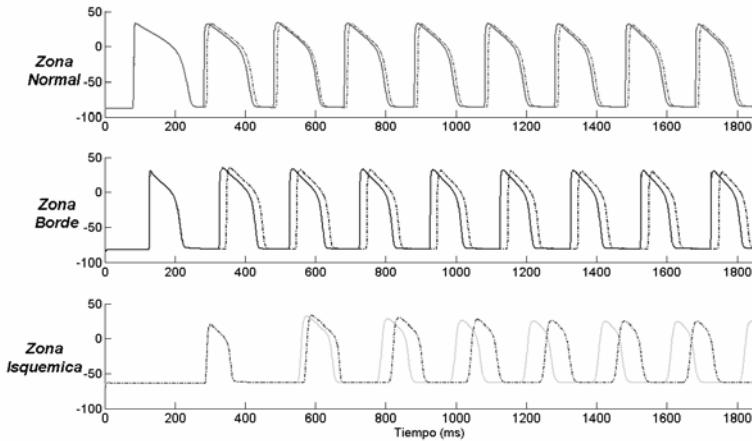


Figura 18.3 Evolución temporal del PA tras un tren de estímulos para las diferentes zonas del tejido. Las líneas continuas indican los PA en condiciones normales, y las líneas discontinuas con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína.

Tras el tren de estímulos básicos, se aplicó un estímulo prematuro, en el mismo lugar, pero con diferentes CIs. Si el estímulo prematuro era demasiado cercano al último estímulo básico, no se generaba el PA, debido a que la célula se encontraba todavía en su período refractario, pero si por el contrario, el instante de estimulación prematuro era muy tardío, la propagación del PA a través del tejido era completa o se producía un bloqueo bidireccional (BDB) o una colisión de los frentes de onda. Sin embargo, si el estímulo se aplicaba en un intervalo de tiempo concreto (dentro de la ventana vulnerable), el PA se propagaba en la zona proximal, bloqueándose en la zona isquémica, de manera unidireccional (UDB) para reentrar de nuevo de forma retrograda por la zona distal del tejido, generando así una onda reentrante alrededor de la lesión isquémica.

El BDB ocurre en aquellos tejidos afectados por isquemia severa. Este patrón de activación conlleva un bloqueo del frente de onda al llegar a la zona proximal del tejido isquémico (UDB), seguidamente el frente de onda se propaga alrededor de la lesión isquémica de manera simétrica hasta la zona final del tejido donde colisionan los dos frentes de onda. La intensidad generada por el choque no es lo suficientemente alta para que penetre por la zona isquémica además, las condiciones del tejido son más propicias para bloquear de manera contundente el frente de onda generado, produciéndose de esta manera el BDB.

La colisión o propagación total ocurre cuando el estímulo prematuro se propaga por la zona normal y de borde y al llegar a la zona isquemia no se

bloquea sino que se propaga por su interior, aunque con menor velocidad. En la zona isquémica distal colisionan los frentes de onda que se han propagado por alrededor de la zona isquémica y el que esta cruzando esta zona.

En las Figura 18.4, 18.6 y 18.7 se muestra el efecto de la lidocaína sobre el patrón de reentrada para los minutos 5, 6 y 7 de isquemia aguda.

En la Figura 18.4 se puede apreciar el patrón de reentrada durante el minuto 5 de isquemia, para un CI de 170 ms. En esta figura están representados los fotogramas tanto en condiciones normales como en las tres concentraciones de fármaco utilizadas es esta tesis doctoral. Cada fotograma fue tomado con un intervalo de tiempo de 100 ms.

En el primer instante de tiempo ($t = 5250$ ms) se muestra como el estímulo prematuro se empieza a propagar a través del tejido. En el siguiente fotograma, el estímulo es bloqueado por la zona isquémica, produciéndose un UDB que se confluye en una propagación alrededor de la lesión isquémica. Posteriormente, el frente de onda se propaga retrogradamente por la zona isquémica generando el circuito reentrante. Al observar el efecto de la lidocaína en las diferentes concentraciones, se encontró que el frente de onda es retardado a medida que se incrementa la concentración de fármaco. El instante de tiempo 5350 ms éste efecto es más marcado, además se puede observar como la lidocaína generó una mayor dispersión de la propagación en las diferentes zonas del tejido haciendo mayor la diferencia entre los períodos refractarios. La lidocaína también generó un retardo en la repolarización, siendo mayor cuando se incrementó la concentración del fármaco. En el instante de tiempo $t = 5450$ ms en ausencia del fármaco, se aprecia como en la zona normal la repolarización es casi completa mientras que en presencia de $100 \mu\text{mol/L}$ de lidocaína, la repolarización esta aún en la parte medial del tejido. Este efecto es marcado en la Figura 18.4 a través de las flechas.

En la Figura 18.5 se muestran los instantes de tiempo donde se presenta el bloqueo unidireccional tanto en condiciones normales como en presencia de $100 \mu\text{mol/L}$ de lidocaína. En condiciones de control, cuando el estímulo prematuro llega a la zona de borde y a la zona isquémica la diferencia de la propagación entre estas zonas del tejido no es muy abrupta, mientras que en presencia de la lidocaína existe una notoria diferencia. Esta dispersión en la propagación podría potencializar el frente de onda reentrante. En ambas condiciones el bloqueo producido por la zona isquémica es en la misma zona.

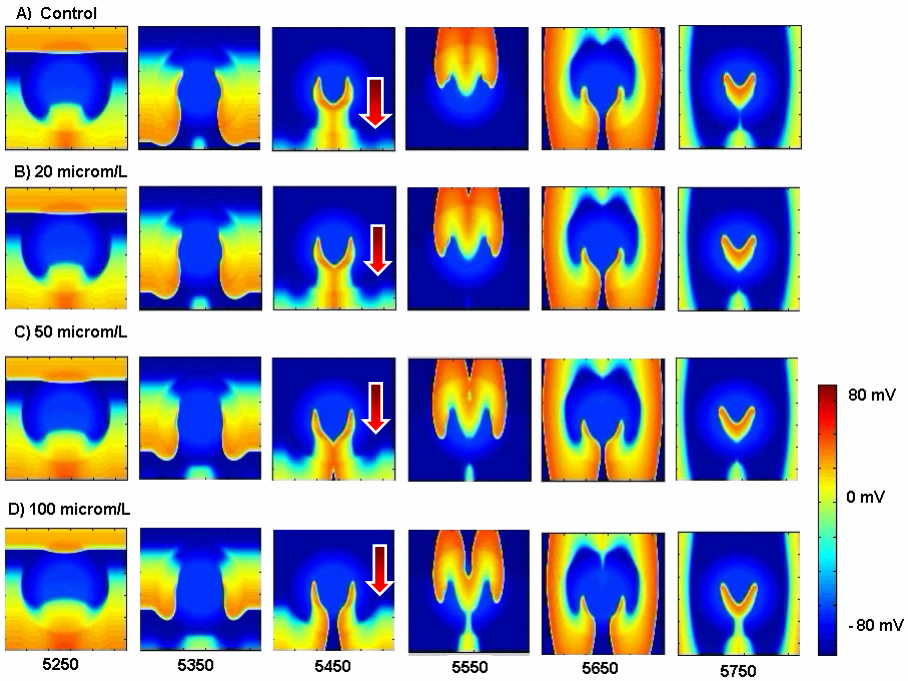


Figura 18.4 Patrón de reentrada para el minuto 5 de isquemia en A) condiciones normales (sin fármaco) y en presencia de B) 20, C) 50 y D) 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína con un CI = 170 ms. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 100 ms.

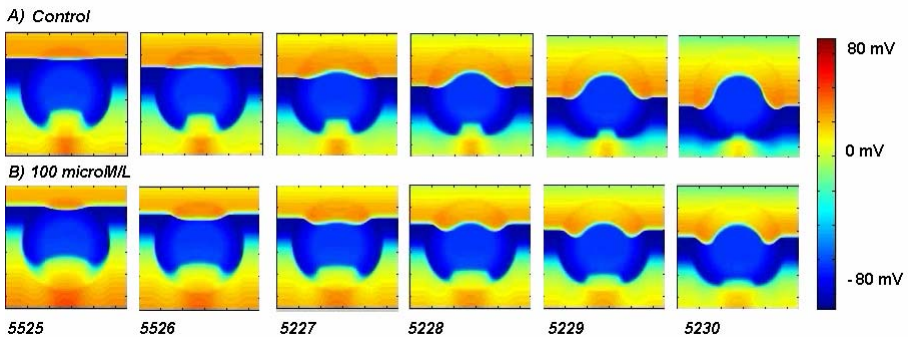


Figura 18.5 Patrón de bloqueo unidireccional para el minuto 5 de isquemia en A) condiciones normales y B) en presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína con un CI = 170 ms. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 1 ms.

En las Figura 18.6 y 18.7 se muestra el patrón de reentrada para los minutos 6 y 7 en los CI de 170 ms y 220 ms, respectivamente. Al igual que en el minuto 5, la reentrada es generada por el UDB del estímulo prematuro producido por la zona isquémica. Posteriormente, la propagación rodea la lesión isquémica y colisiona en la parte inferior del tejido. Este choque tiene la suficiente intensidad para generar una propagación retrograda en la zona isquémica, formando así la reentrada. En los dos minutos, se encontró como en presencia de lidocaína, los frentes de onda fueron retrasados a medida que se incrementaba la concentración del fármaco. El retardo en la repolarización producido por la lidocaína también fue observado en estos minutos de isquemia, como es indicado por las fechas en las Figura 18.6 y 18.7. Al igual que en el minuto 5 de isquemia, la lidocaína generó una mayor diferencia en la propagación de las diferentes zonas del tejido.

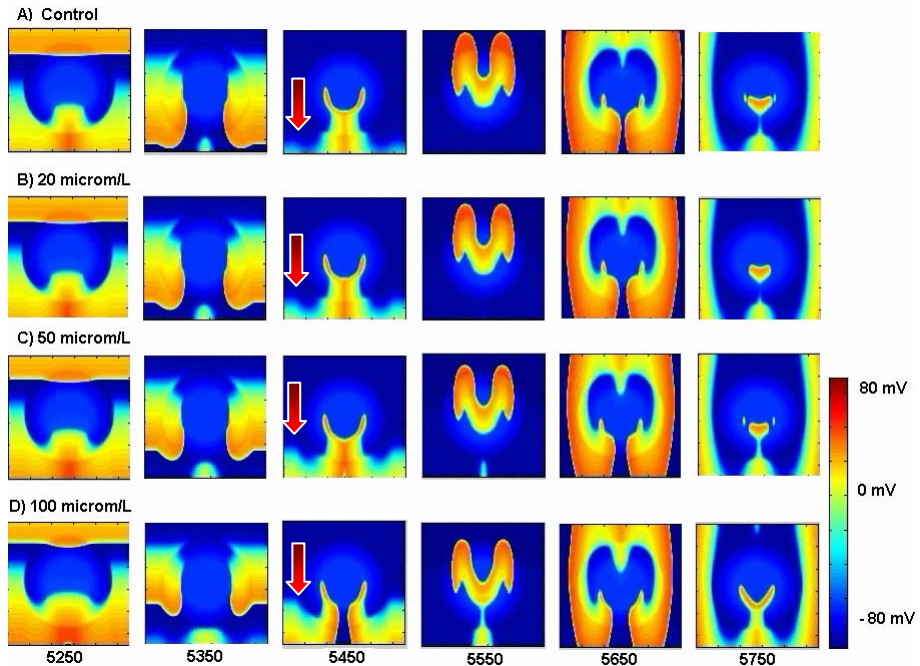


Figura 18.6 Patrón de reentrada para el minuto 6 de isquemia en A) condiciones normales (sin fármaco) y en presencia de B) 20, C) 50 y D) 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína con un CI = 170 ms. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 100 ms.

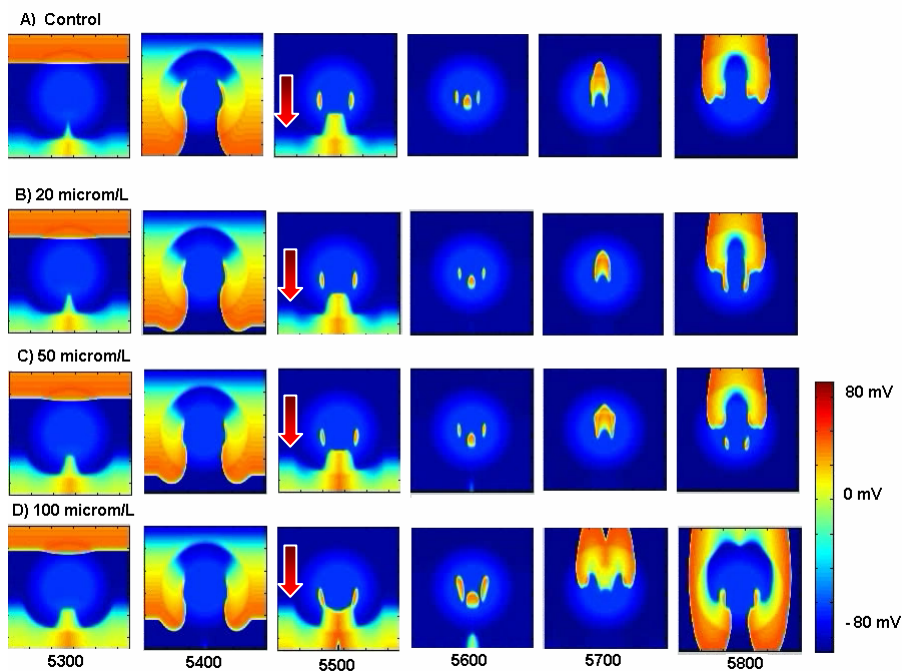


Figura 18.7 Patrón de reentrada para el minuto 7 de isquemia en A) condiciones normales (sin fármaco) y en presencia de B) 20, C) 50 y D) 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína con un CI = 220 ms. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 100 ms.

Después de analizar el patrón de reentrada de los minutos 5, 6 y 7, se obtuvo la ventana vulnerable para todas las concentraciones de lidocaína estudiadas. En la Tabla 18-1 se muestra los valores de los intervalos en los cuales el estímulo prematuro fue capaz de inducir un circuito reentrante, además del valor de la ventana vulnerable y su porcentaje de incremento. Si se observa la Tabla 18-1, los límites inferiores de la ventana vulnerable fueron prácticamente mantenidos constantes y fue el límite superior el que era modificado por el fármaco.

En la Figura 18.8 se representa la ventana vulnerable en función del minuto de isquemia y la concentración de fármaco, y en la Figura 18.9 se muestra más explícitamente el incremento que sufre la VV cuando se encuentra bajo la presencia de las diferentes concentraciones de lidocaína en los minutos 5, 6 y 7 (Figura 18.9A, B y C, respectivamente). Los resultados obtenidos sugieren un efecto pro-arritmico de este fármaco durante la fase de isquemia aguda. Cabe destacar que fue en el minuto 7 donde la lidocaína generó mayor efecto pro-arritmico sobre la vulnerabilidad.

Tabla 18-1 Ventanas Vulnerables (VV) para los minutos 5, 6 y 7 de isquemia en un tejido de 550 x 550 células en diferentes concentraciones de lidocaína

Min	Lidocaína ($\mu\text{mol/L}$)	Intervalos VV (ms)	Ventana Vulnerable (ms)	% Incremento
5	0	[159 – 175]	16	
	20	[159 – 178]	19	18,75
	50	[160 – 182]	22	37,5
	100	[160 – 184]	24	50
6	0	[159 – 194]	35	
	20	[159 – 196]	37	5,7
	50	[160 – 199]	38	8,5
	100	[160 – 204]	44	25,7
7	0	[215 – 223]	8	
	20	[217 – 225]	8	0
	50	[213 – 227]	14	75
	100	[195 – 230]	35	337,5

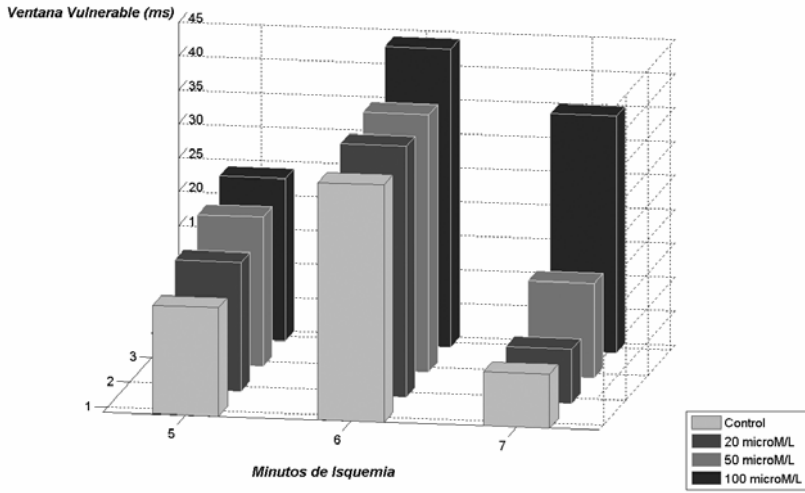


Figura 18.8 Ventana Vulnerable para los minutos 5, 6 y 7 de Isquemia en condiciones de control (sin fármaco) y con 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína.

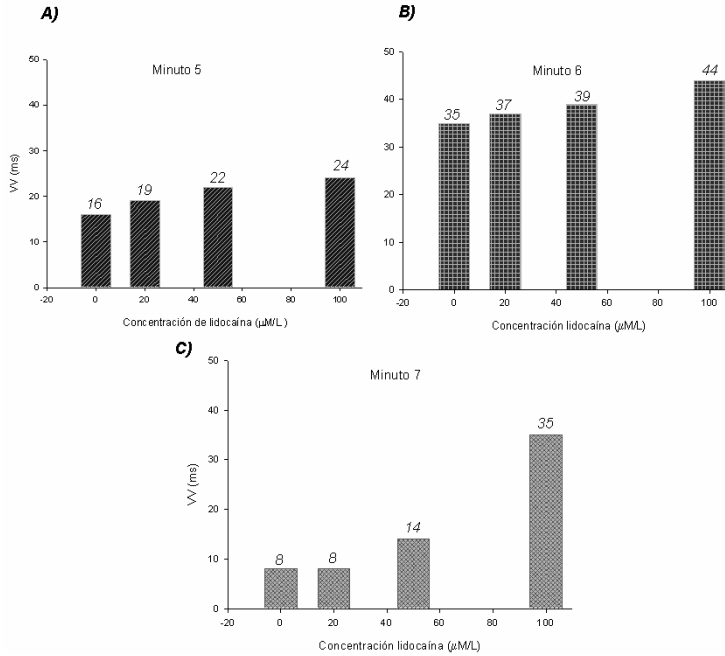


Figura 18.9 Efecto de la lidocaína sobre la ventana vulnerable para los minutos A) 5; B) 6; C) 7.

Como se ha explicado con anterioridad, los patrones de activación para el estímulo prematuro dependen estrechamente del grado de isquemia simulado, sugiriendo que la probabilidad de reentrada depende fuertemente de que tanto ha sido afectado el miocardio por la isquemia. Es conocido experimentalmente y mediante simulaciones, que en condiciones severas de isquemia se produce un BDB, con lo que se disminuye la ventana vulnerable y la probabilidad a generar episodios fibrilatorios en minutos tardíos de isquemia aguda.

En las simulaciones realizadas se observó como en el minuto 7 se encontró un BDB, que conlleva a un incremento en el límite inferior de la ventana vulnerable y con ello una disminución de la misma, ya que el aumento del límite superior a medida que aumenta la isquemia es menor. En la Figura 18.10 se muestra los límites para todos los patrones de activación encontrados para todos los minutos de isquemia aguda y concentraciones de lidocaína estudiados. Como se observa en la Figura 18.10, en el minuto 7 cuando se incrementa la concentración de lidocaína se disminuyen los límites en los cuales se encontró el BDB, generando un incremento en la VV, de esta forma se hace mas marcado el efecto pro-arrítmico de la lidocaína.

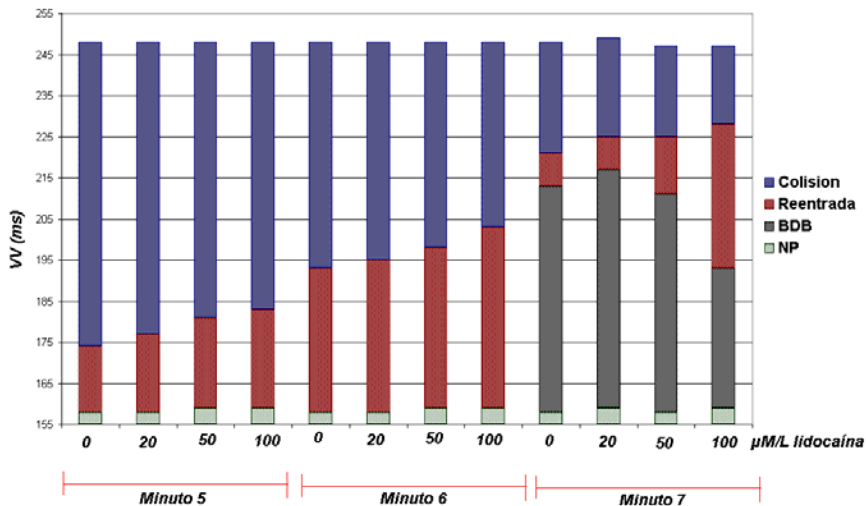


Figura 18.10 Patrones de activación del tejido ante una estimulación prematura en función del minuto de isquemia y de la concentración de lidocaína. Los patrones encontrados fueron: (■) NP No propagación; (■) BDB Bloqueo bidireccional; (■) Reentrada y (■) colisión.

Debido al efecto pro-arrítmico encontrado de la lidocaína, se analizó la acción del fármaco en un CI donde en condiciones de control (sin fármaco) el

estímulo prematuro no generará reentradas, pero que por el contrario al aplicar lidocaína esta sí se produjera. En la Figura 18.11 se muestra la propagación del estímulo prematuro del minuto 5 de isquemia, para un CI de 180 ms. En condiciones de control (Figura 18.11 A) no se presentan reentradas mientras que en presencia de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína (Figura 18.11 B) la reentrada se genera gracias al estímulo prematuro y las condiciones electrofisiológicas del tejido.

En condiciones de control, se puede observar como el estímulo prematuro es propagado a través de todo el tejido incluyendo la zona isquémica, aunque cabe destacar que en la zona normal y de borde viaja con mayor velocidad que en la zona isquémica, con lo cual al llegar a la zona distal del tejido los dos frentes de onda chocan y se genera una colisión, previniendo así la aparición de una reentrada.

En la Figura 18.11B se observa como al introducir 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína se genera un UDB en la zona isquémica. De esta forma, el frente de onda del estímulo prematuro es bloqueado haciendo que la propagación se suceda alrededor de la zona isquémica hasta llegar a la zona distal del tejido en donde los frentes de onda colisionan. Éstos tienen la suficiente intensidad para generar un frente de onda retrogrado el cual cruza la zona isquémica y forma el circuito reentrante.

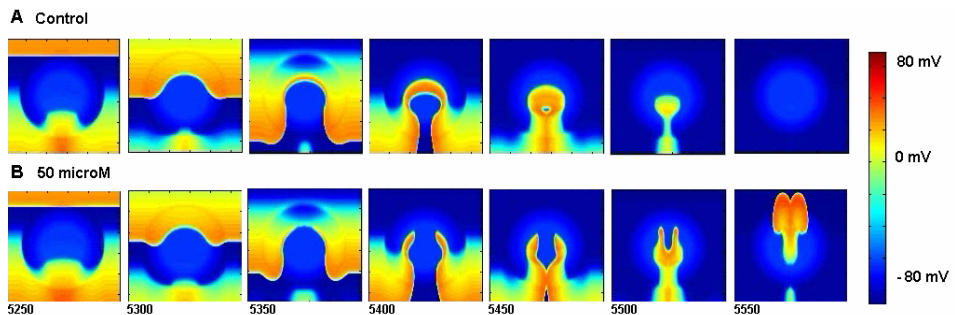


Figura 18.11 Evolución temporal de un estímulo prematuro con un CI = 180 ms en el minuto 5 de isquemia aguda, A) condiciones de control y B) con 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 50 ms.

En cuanto al minuto 6 de isquemia, al comparar el CI = 197 ms en condiciones de control y con fármaco se encontraron resultados similares a los del minuto 5 (Figura 18.12). Así en condiciones de control el circuito reentrante fue prevenido por la colisión del frente de onda anterogrado proveniente de una activación retrograda del estímulo prematuro. Al introducir 50 $\mu\text{mol/L}$ de

lidocaína el frente de onda retrogrado es bloqueado por la zona isquémica apareciendo un UDB, el cual es el responsable de la reentrada.

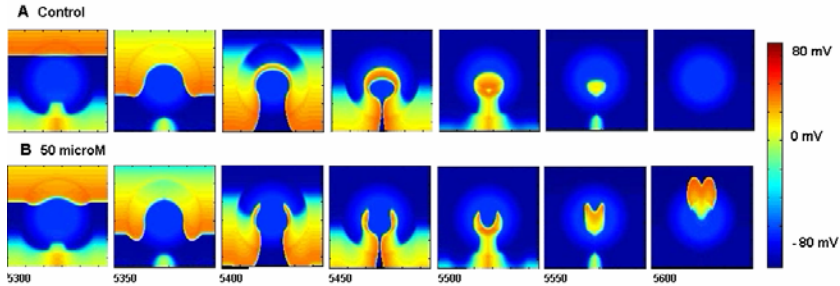


Figura 18.12 Evolución temporal de un estímulo prematuro con un CI = 197 ms en el minuto 6 de isquemia aguda, A) condiciones de control y B) con 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 50 ms.

Por otra parte, en el minuto 7 de isquemia al analizar el CI = 213 ms en condiciones de control se encontró que el mecanismo por el cual no se presenta la reentrada fue por un BDB del frente de onda del estímulo prematuro. En la Figura 18.13 A se aprecia como el frente de onda anterogrado fue bloqueado en la zona proximal y distal de la zona isquémica. En presencia de lidocaína (Figura 18.13 B), al llegar el frente de onda del estímulo prematuro éste es bloqueado por la zona isquémica y al llegar a la zona distal la colisión producida tiene la suficiente intensidad para generar un frente de onda retrogrado, además la zona isquémica esta en estado refractario, con lo cual tiene las condiciones propicias para conducir y generar el circuito reentrante.

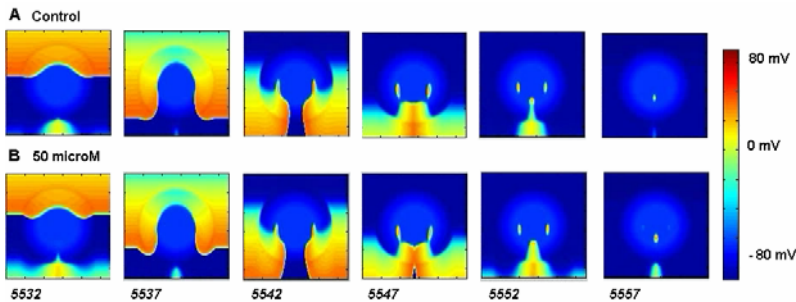


Figura 18.13 Evolución temporal de un estímulo prematuro con un CI = 213 ms en el minuto 7 de isquemia aguda, A) condiciones de control y B) con 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 50 ms.

Como se ha mencionado con anterioridad, la lidocaína tiene mayor efecto cuando el pH es disminuido. A medida que se incrementa el grado de isquemia, se aumenta la acidosis sufrida por el tejido (disminución del pH) ocasionando que el efecto de la lidocaína sea mayor, es decir, a medida que se incrementa el grado de isquemia el efecto que tiene la lidocaína es mayor. Los resultados planteados sugieren que bajo condiciones de isquemia aguda la acción de la lidocaína fue proarrítmica, ya que en todos los minutos estudiados el fármaco incremento la VV, además de disminuir el BDB obtenido en el minuto de isquemia aguda más severo estudiado. Adicionalmente, se encontró como al incrementar el minuto de isquemia la lidocaína tuvo mayor efecto.

19 Efecto de la Lidocaína y el Bloqueo de I_{Kr} sobre la Ventana Vulnerable

Como se mencionó en la introducción de esta tesis doctoral, recientes estudios experimentales intentan que fármacos antiarrítmicos que poseen características proarrítmicas pierdan éste efecto combinándolos con otros fármacos, ya que al mezclar sus efectos se puede contrarrestar de manera efectiva sus características proarrítmicas y potenciar sus características antiarrítmicas, brindando una nueva alternativa a la hora de tratar patologías. En esta tesis doctoral se ha considerado caracterizar a través de la ventana vulnerable el efecto que tiene la combinación de la lidocaína, la cual actúa sobre el canal del sodio, con el bloqueo de la corriente diferida de potasio (I_{Kr}), para determinar de esta forma el efecto anti o pro-arrítmico de la combinación de lidocaína y fármacos bloqueadores de la corriente I_{Kr} .

19.1 Ventana vulnerable

Al igual que en apartado anterior, se obtuvo la ventana vulnerable para los minutos 5, 6 y 7 de isquemia aguda considerando las modificaciones espaciales que sufre el tejido debido a ésta patología (hipoxia, hiperkalemia y acidosis). En presencia de un bloqueo del 70 % de la I_{Kr} para simular el efecto de un fármaco bloqueador de la I_{Kr} .

Para las simulaciones se han utilizado tejidos bidimensionales de 550 x 550 células (descritos en el capítulo de Métodos). Al igual que en el caso anterior se aplicó un tren de estímulos básicos S1 y posteriormente se generó un estímulo prematuro S2, en el mismo lugar pero con diferentes intervalos de tiempo (*CI – coupling interval*), para determinar la ventana vulnerable. Las simulaciones fueron realizadas en condiciones de control (sin fármaco pero con el bloqueo de la corriente I_{Kr}) y en presencia de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. En la Figura 19.1 se muestra el esquema del tejido y el protocolo utilizado para las simulaciones

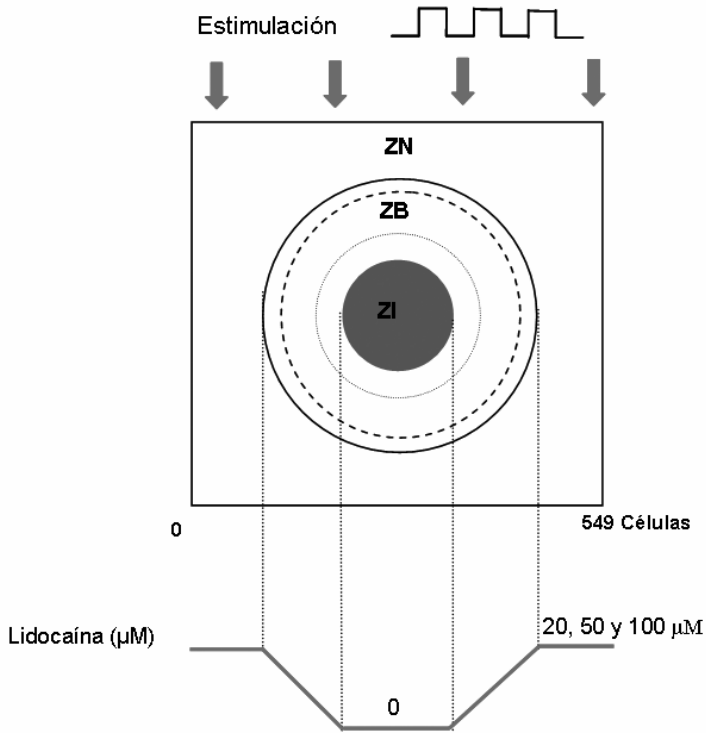


Figura 19.1 Esquema de tejido bidimensional simulado en condiciones de isquemia.

En la Figura 19.2 se muestra la evolución temporal del potencial de acción en las diferentes zonas del tejido: zona normal (célula 50), de borde (célula 95) e isquémica (célula 274) (Figura 19.2). Además se observa el efecto que genera tanto el bloqueo del 70 % de la corriente I_{K_r} como la acción de la lidocaína. En la zona normal el sólo bloqueo de la corriente I_{K_r} genera un alargamiento del APD. Al introducir lidocaína se incrementa el efecto sobre la APD. En la zona de borde se observa como el fármaco empieza a tener más efectos sobre la repolarización del PA, ya que es cada vez más lenta. Y es en la zona isquémica donde se aprecia el retardo que sufre el PA bajo la presencia de lidocaína. Cabe destacar que al bloquear solamente la corriente I_{K_r} el APD se ve aumentado.

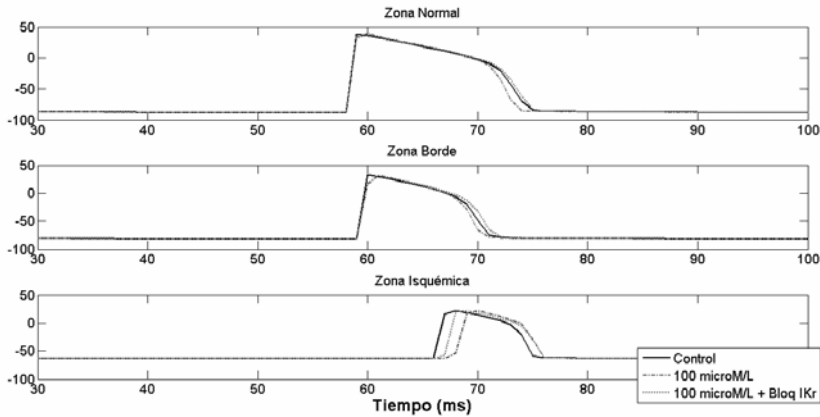


Figura 19.2 Evolución temporal del PA tras un tren de estímulos para las diferentes zonas del tejido (zona normal, de borde e isquémica) cuando en el tejido se encuentra en condiciones normales (línea continua negra) y cuando la corriente I_{K_r} fue bloqueada un 70 % (línea continua azul). Y también bajo la presencia de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína en condiciones sin bloqueo (línea discontinua roja) y con bloqueo de la I_{K_r} (línea discontinua magenta).

En las Figura 19.3 y 19.4 se muestra el patrón de reentrada para los minutos 6 y 7 de isquemia, en condiciones sin fármaco y con concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína.

En la Figura 19.3, se presenta el patrón de reentrada en el minuto 6 de isquemia, cuando se aplicó un estímulo prematuro en el CI de 195 ms. El circuito reentrante ha sido generado por una activación anterograda del estímulo prematuro, el cual se propagó a través de la zona normal y de borde desde la zona proximal hasta la distal, rodeando la lesión isquémica. En el instante de tiempo $t = 5500$ ms se observó como la zona central se despolariza y por tanto se excita generándose la reentrada. En las diferentes concentraciones estudiadas se encontró como el frente de onda del estímulo prematuro se propaga con mayor lentitud, siendo éste efecto incrementado a medida que se aumentaba la concentración del fármaco como es indicado con los círculos en el instante de tiempo $t = 5400$ ms. Cabe destacar que tanto la lidocaína como el bloqueo de I_{K_r} producen una repolarización mucho más lenta como se muestra en el fotograma del instante de tiempo de 5500 ms (indicado a través de flechas).

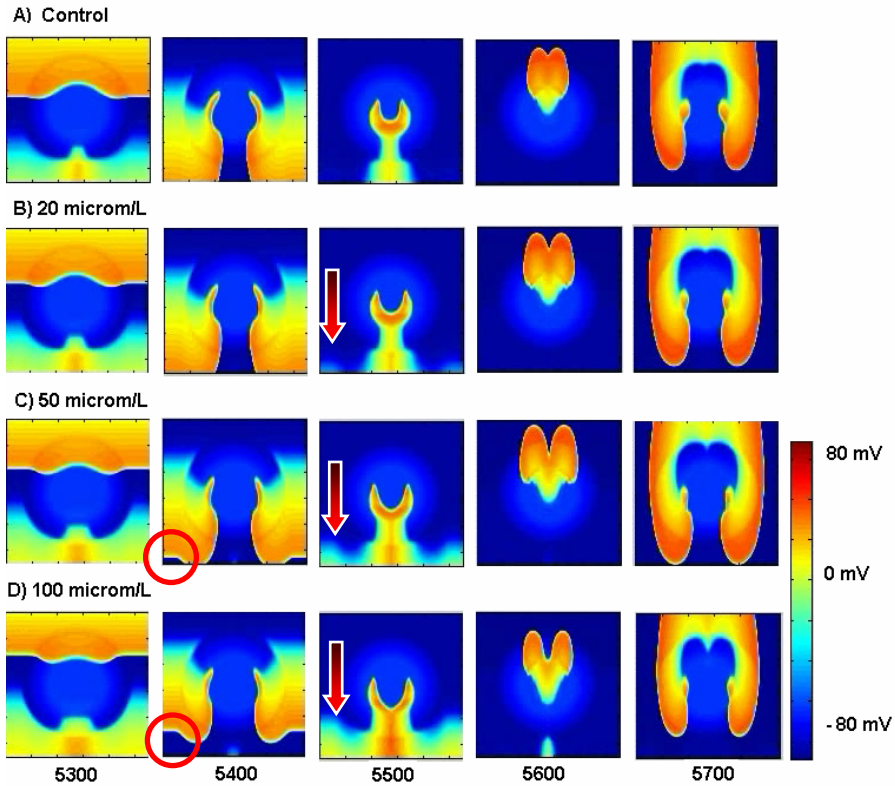


Figura 19.3 Patrón de reentrada para el minuto 6 de isquemia en condiciones normales (sin fármaco) y en presencia de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína con un CI = 195 ms con un bloqueo del 70 % de I_{K_r} . La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 100 ms.

En la Figura 19.4 se observa el patrón de reentrada para el minuto 7 de isquemia en el CI de 225 ms. Al igual que en los casos anteriores, el estímulo prematuro fue bloqueado por la lesión isquémica, produciéndose un UDB, la propagación generada rodea dicha zona y al llegar a la zona distal del tejido encuentra las condiciones propicias para propagarse y de este modo generar el circuito reentrante. Bajo la presencia de lidocaína se observó como la propagación del frente de onda se hace más lento cuando se incrementa la concentración del fármaco. Adicionalmente, se comprobó como la repolarización del frente de onda es mucho más lenta debido al efecto generado por el bloqueo de la I_{K_r} , ya que la disminución de ésta corriente crea un desplazamiento de los límites del período refractario (ERP). Este efecto se muestra en el instante de tiempo $t = 5400$ ms.

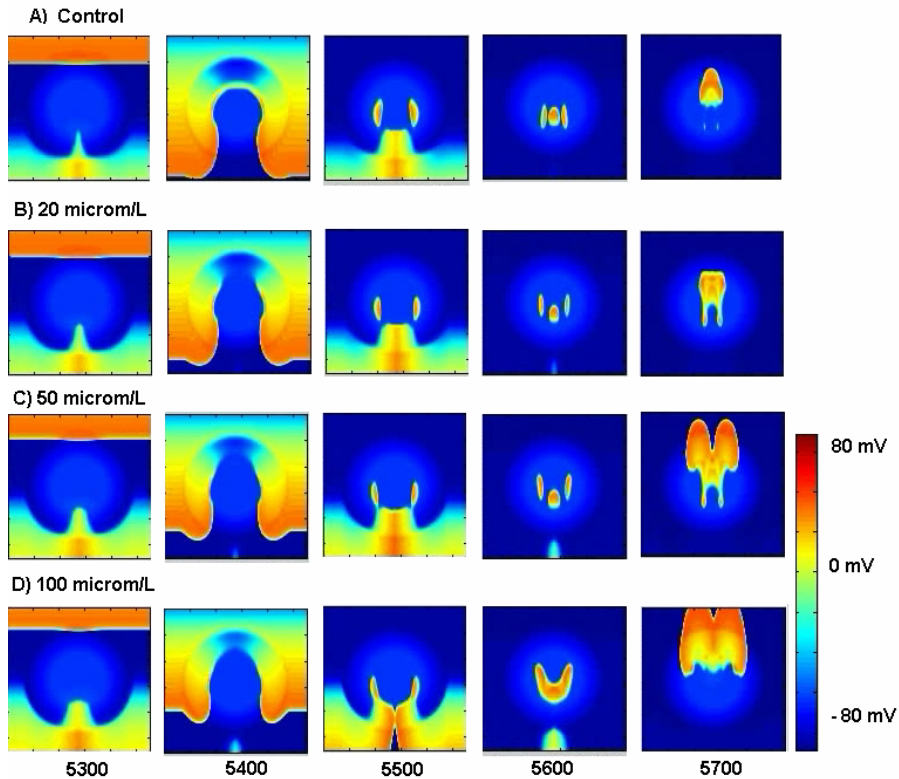


Figura 19.4 Patrón de reentrada para el minuto 7 de isquemia en condiciones normales (sin fármaco) y en presencia de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína con un CI = 225 ms con un bloqueo del 70 % de I_{K_r} . La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 100 ms.

Al estudiar la evolución temporal de los potenciales de acción generados en las diferentes zonas del tejido (normal, de borde e isquémica) cuando se presentó una reentrada (representado en la Figura 19.5) y el patrón de reentrada encontrado cuando se aplicó un estímulo prematuro en un CI de 180 ms en el minuto 6 después de la oclusión coronaria (Figura 19.6), para las condiciones de control, con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína y al incorporar 100 $\mu\text{mol/L}$ de fármaco. Se encontró que al incorporar la lidocaína se produjo un retardo en la propagación del frente de onda tanto en condiciones de control como en condiciones de bloqueo de la I_{K_r} siendo mayor cuando se presentó el bloqueo de I_{K_r} y a medida que el tejido se fue estimulando por los frentes de onda de las reentrada el efecto sobre el retardo en la generación de los PA se fue incrementando como se observa en la Figura 19.5 y Figura 19.6 B y D. Adicionalmente, se comprobó de

forma más evidente en la Figura 19.6 como la repolarización se hace más lenta, como se indica en los fotogramas de la Figura 19.6 A y C. Al incorporar la lidocaína (instante de tiempo $t = 5500$ ms) éste efecto se vio intensificado.

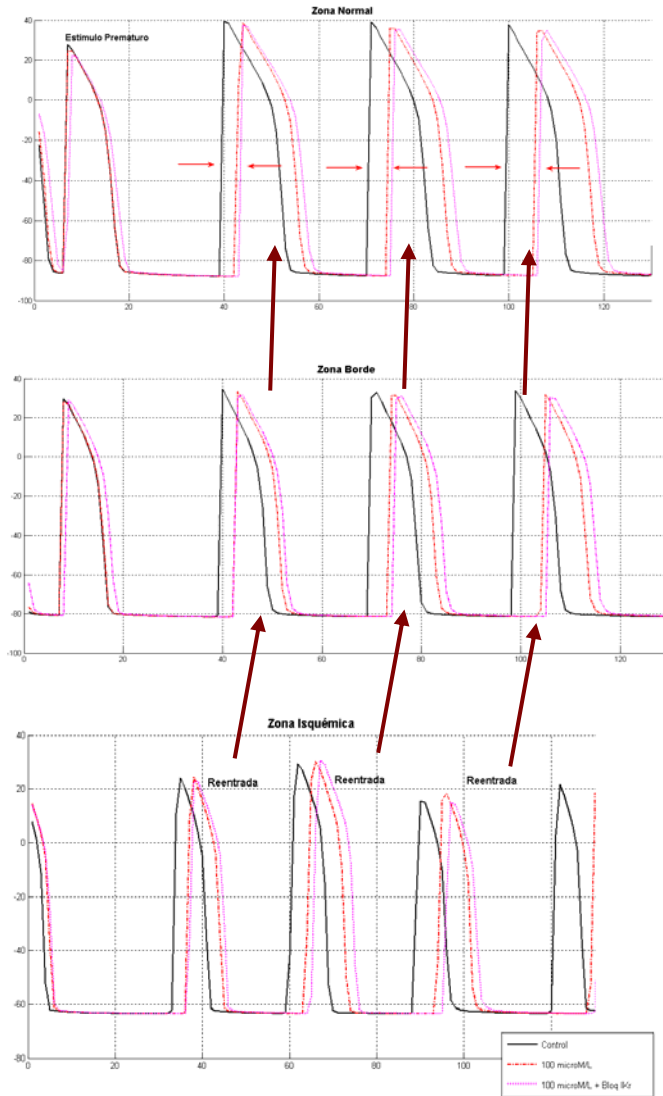


Figura 19.5 Evolución temporal del PA para el minuto 6 de isquemia en las diferentes zonas del tejido cuando el estímulo prematuro (CI = 180 ms) genera una reentrada. La líneas continuas representan las condiciones de control, líneas punto raya (-) condiciones con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, líneas punteadas (...) condiciones con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína y bloqueo del 70 % de I_{K_r} .

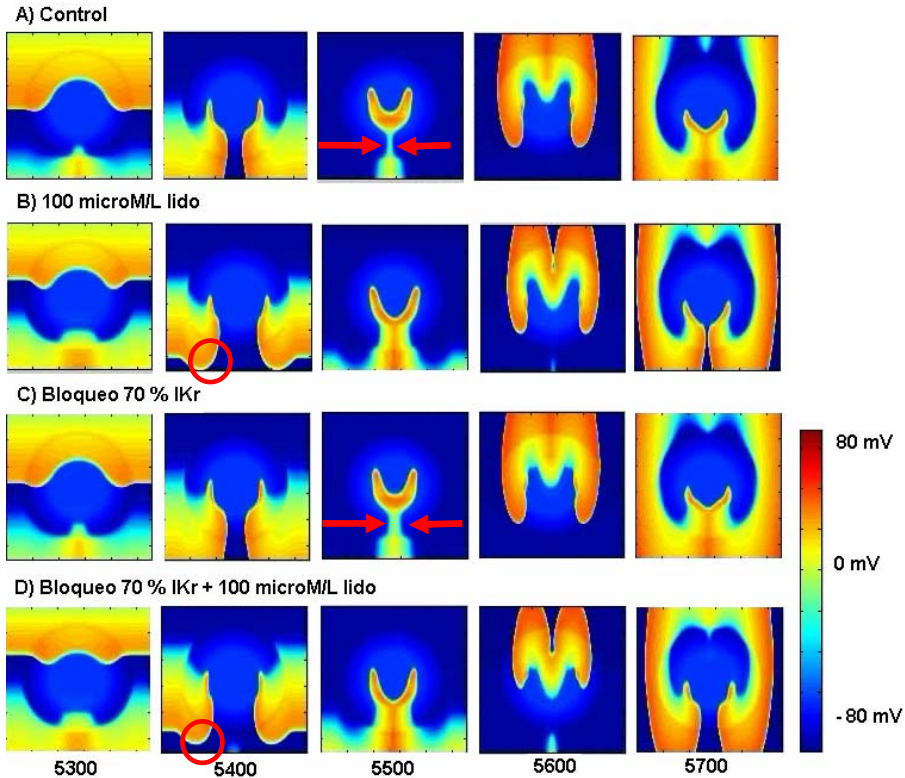


Figura 19.6 Comparación del patrón de reentrada para el minuto 6 de isquemia en un CI de 180 ms. A) Condiciones de control; B) con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína; C) con un bloqueo del 70 % de I_{Kr} ; D) con un bloqueo de I_{Kr} y con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 100 ms.

En la Figura 19.7 se comparó el efecto que tiene tanto la lidocaína cuando actúa sola como cuando se incorpora el bloqueo de la I_{Kr} . Este patrón de reentrada fue obtenido cuando se aplicó un CI de 220 ms. Como se muestra en el instante de tiempo $t = 5400$ de la Figura 19.7B y D, la lidocaína genera un retardo en la propagación del frente de onda (indicado a través de círculos en la figura), mientras que el sólo bloqueo de I_{Kr} ocasiona una repolarización mas lenta del frente de onda como lo muestran las flechas de la Figura 19.7 A y C, en el instante de tiempo $t = 5300$ ms. El patrón de la reentrada no fue alterado ni por el bloqueo de la I_{Kr} ni por la acción de la lidocaína.

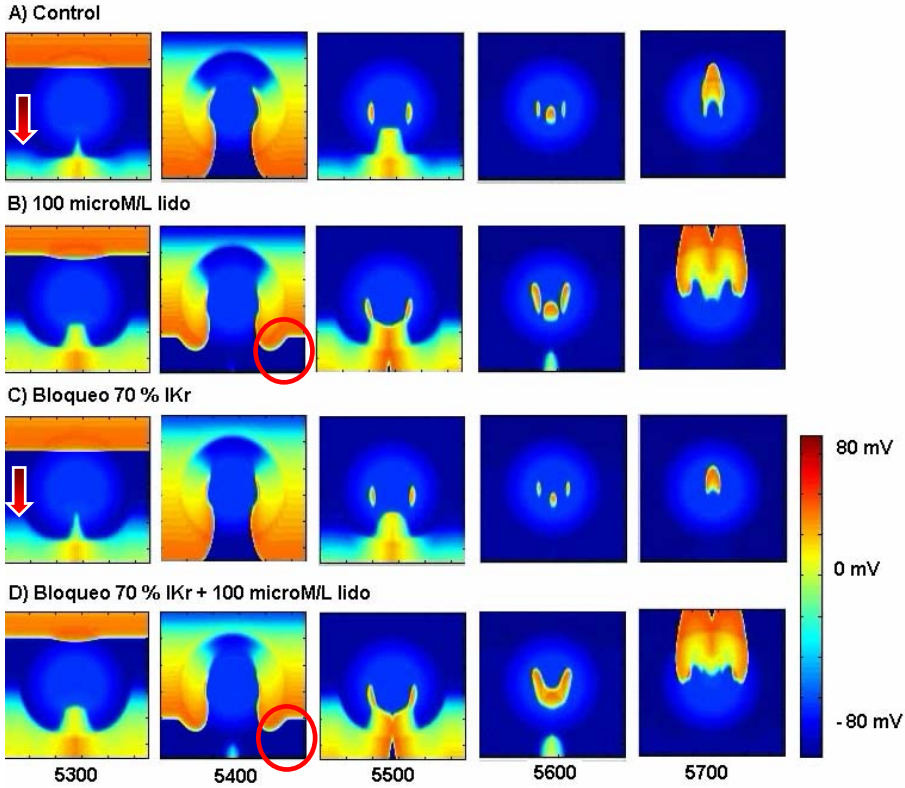


Figura 19.7 Comparación del patrón de reentrada para el minuto 7 de isquemia en un CI de 220 ms. A) Condiciones de control; B) con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína; C) con un bloqueo del 70 % de I_{Kr} ; D) con un bloqueo de I_{Kr} y con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. La escala de colores representa los diferentes valores de potencial que sufre el tejido. Cada fotograma fue tomado cada 100 ms.

Posteriormente se obtuvo los valores de la ventana vulnerable para los minutos 5, 6 y 7, para un 70 % de bloqueo de la corriente I_{Kr} . En el minuto 5 de isquemia no se encontró ningún CI que provocara una reentrada tanto para condiciones sin fármaco (sin lidocaína) o bajo la presencia de las diferentes concentraciones de lidocaína. En cuanto a la mayor probabilidad de reentrada esta fue encontrada en el minuto 6 de isquemia siendo la VV de 23 ms; al compararlo con la VV observada cuando el tejido no estaba bajo la influencia de ningún bloqueo en este mismo minuto, se obtuvo que ésta fue de 35 ms, así el bloqueo de la corriente I_{Kr} produce una reducción de la VV. Como se ha mostrado en este apartado todas las reentradas fueron producidas por un UDB del estímulo prematuro generado por el grado de isquemia simulado.

En cuanto al minuto 7 de isquemia se presentó un BDB, el cual es característico de los minutos avanzados de isquemia aguda debido al aumento de las condiciones de isquemia (hipoxia, hiperkalemia y acidosis). Bajo la presencia de lidocaína se encontró como este patrón de activación se fue reduciendo a medida que se incrementaba la concentración del fármaco y fue en la mayor concentración estudiada donde el BDB fue extinguido. En la Tabla 19-1 se muestran los valores de los intervalos en los cuales el estímulo prematuro fue capaz de inducir un circuito reentrante, además del valor de la ventana vulnerable y su porcentaje de incremento.

Tabla 19-1 Ventanas Vulnerables (VV) para los minutos 6 y 7 de isquemia en un tejido de 550 x 550 células en diferentes concentraciones de lidocaína con un bloqueo del 70 % I_{Kr}

Lidocaína y el 70 % de I_{Kr} bloqueada				
Min	Lidocaína ($\mu\text{mol/L}$)	Intervalos VV (ms)	VV (ms)	% Incremento
6	0	[174 – 197]	23	
	20	[175 – 199]	24	4,35
	50	[176 – 201]	25	8.70
	100	[178 – 198]	20	-4,35
7	0	[219 – 225]	6	
	20	[219 – 227]	8	33
	50	[213 – 228]	15	150
	100	[184 – 224]	40	566

En la Figura 19.8 se muestra de manera más clara el efecto de la lidocaína y el bloqueo de I_{Kr} sobre la ventana vulnerable. Tanto en la Tabla 19-1 como en las Figura 19.8 se muestra como la ventana vulnerable fue incrementada en los dos minutos de isquemia estudiados y en casi todas las concentraciones de fármaco. Cabe destacar como en la condición de isquemia más aguda la acción de la lidocaína se ve incrementada de manera mas significativa que cuando se utiliza una concentración mayor.

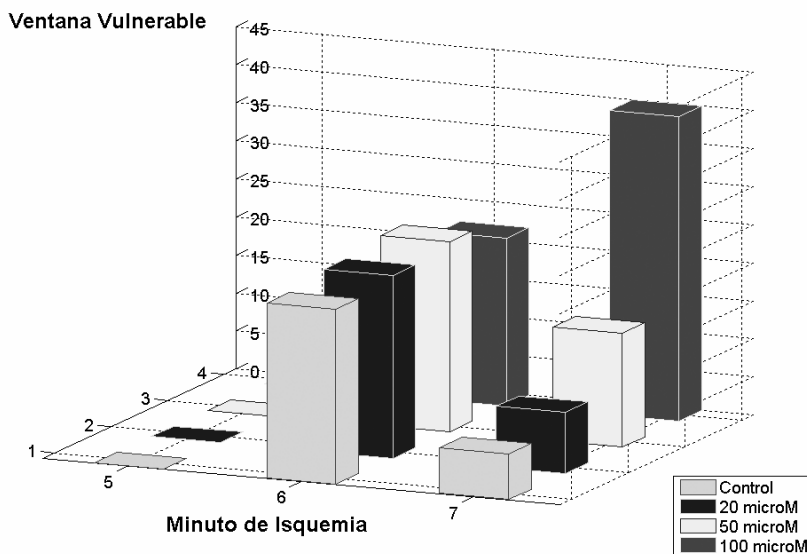


Figura 19.8 Ventana Vulnerable para los minutos 5, 6 y 7 de Isquemia en condiciones de control (sin fármaco) y con 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína mas el bloqueo del 70 % de I_{K_r} .

En la Figura 19.9 A (minuto 6) y B (minuto 7) y en la Tabla 19-2 se compara los diferentes efectos obtenidos sobre la ventana vulnerable (VV) y sus límites inferior (LI) y superior (LS) cuando se presentaba el bloqueo de la I_{K_r} y cuando se incorporo la lidocaína. En cuanto al límite inferior en el minuto 6, al bloquear la I_{K_r} el LI se desplazó a CIs más lejanos del último estímulo básico. Ése efecto es explicado por el incremento en el ERP que genera el bloqueo de la corriente I_{K_r} . Al introducir la lidocaína, el valor del LI se vio incrementado levemente, ya que como se ha comprobado experimentalmente y en esta tesis, la lidocaína genera un pequeño incremento en el ERP. No obstante, en el minuto 7 cuando la concentración de fármaco era mayor de 50 $\mu\text{mol/L}$, el valor del LI se desplazó a CI más cercanos al último estímulo. El límite superior, se movió hacia valores más lejanos tanto para el minuto 6 como para el 7 y a medida que el tejido se encontraba bajo la presencia de la lidocaína el LS se situaba en valores mas alejados. Con respecto a la ventana vulnerable, el sólo bloqueo de la I_{K_r} ocasionó una reducción en éste parámetro; cuando el tejido se encontró bajo la presencia de la lidocaína la VV se incrementó. Éste efecto fue dependiente de la concentración, es decir, mientras más concentración de fármaco mayor VV, afianzando de esta forma, el efecto pro-arrítmico de la lidocaína bajo condiciones de isquemia aguda.

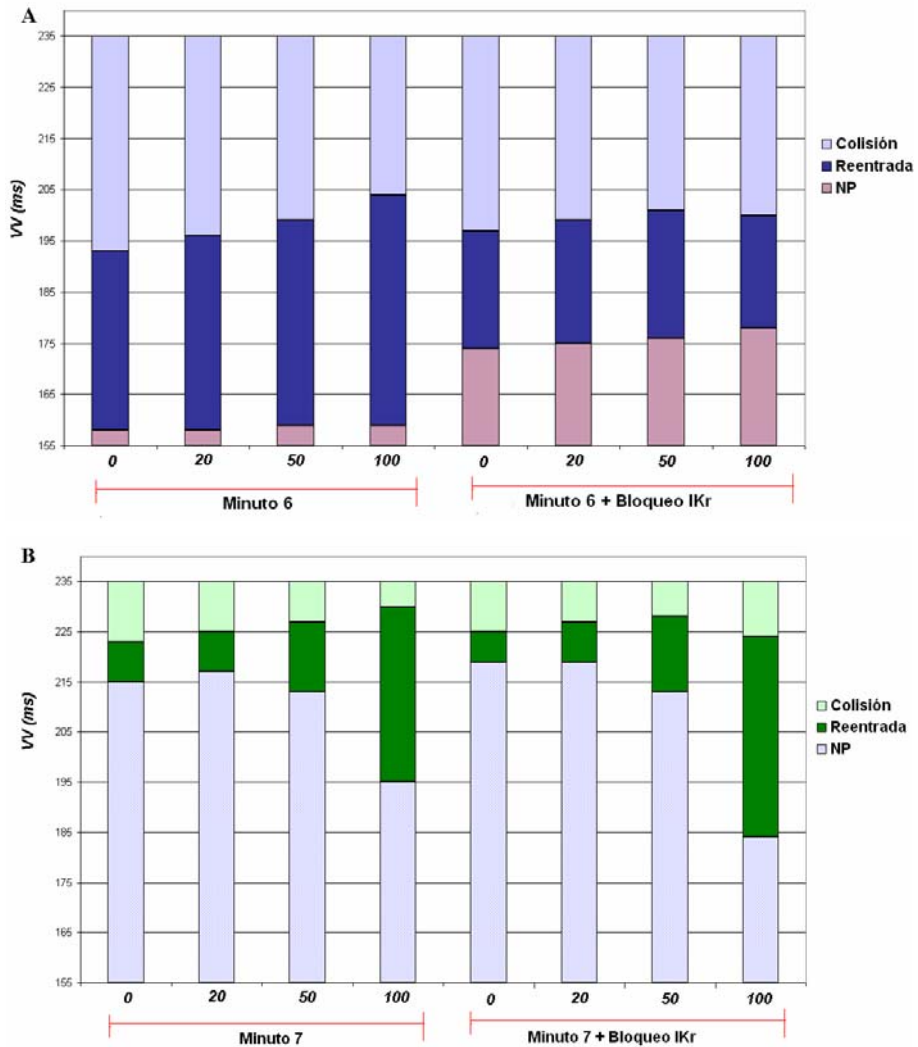


Figura 19.9 Comparación de los límites de los patrones de activación encontrados para los minutos 6 (A) y 7 (B) de isquemia aguda cuando el tejido se encuentra en condiciones de control, con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína y al bloquear el 70 % la corriente I_{K_r} tanto en condiciones de control como con 100 $\mu\text{mol/L}$ lidocaína. Los patrones encontrados fueron: A) (■) No propagación - NP; (■) Reentrada y (■) Colisión. B) NP (■); (■) Reentrada y (■) Colisión.

De esta forma, los resultados obtenidos sugieren que la lidocaína aún en combinación con otros fármacos presenta un efecto pro-arritmico bajo condiciones de isquemia aguda.

Tabla 19-2 Comparación de los resultados obtenidos sobre la ventana vulnerable cuando se encuentra en condiciones de control, con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína y al bloquear el 70 % la corriente I_{K_r} , tanto en condiciones de control como con 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína

	Concentración ($\mu\text{mol/L}$)	Min 6	Min 6 + Bloq I_{K_r}	Min 7	Min 7 + Bloq I_{K_r}
Límite Inferior	0	159	174	215	219
	20	159	175	217	219
	50	160	176	213	213
	100	160	178	195	184
Límite Superior	0	194	197	223	225
	20	196	199	225	227
	50	199	201	227	228
	100	204	200	230	224
Ventana Vulnerable	0	35	23	8	6
	20	37	24	8	8
	50	39	25	14	15
	100	44	20	35	40

CAPÍTULO
VI

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

En el capítulo anterior se han expuesto con detalle los resultados obtenidos con el modelo de potencial de acción que incorpora los efectos de la lidocaína, cuyo modelo se desarrolló en el capítulo IV. En este capítulo se discutirán la metodología utilizada para encontrar el modelo propuesto por esta tesis doctoral y los resultados obtenidos a través del modelo tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas. Asimismo, se evaluarán los resultados encontrados con respecto a la ventana vulnerable hallada cuando se aplicó el fármaco sólo y cuando éste fue asociado con un bloqueo de la I_{Kr} . Por último, se describirán las limitaciones del modelo formulado y del estudio de simulación realizado.

20 Modelo Matemático de la Lidocaína

El bloqueo de los canales iónicos a través de fármacos ha llegado a ser un desafío tanto experimental como teórico. En esta tesis doctoral se ha planteado un modelo matemático que representa la acción de la lidocaína, en donde se incluye el efecto de la dependencia de la frecuencia, concentración y pH. Para el planteamiento de las ecuaciones diferenciales se ha utilizado como base la teoría de GRT (*Guarded Receptor Theory*), propuesta por Starmer, en donde son las compuertas del canal de sodio las que regulan la difusión entre el fármaco y el sitio de asociación del canal.

La lidocaína es un fármaco amino-amida, por lo que posee moléculas cargadas y neutras que interactúan con el canal de diferentes formas y condiciones siendo este un importante factor a tener en cuenta a la hora de modelizar la acción del fármaco. En la ecuación diferencial que representa la acción de la forma cargada del fármaco se considera que ésta se puede asociar y disociar del receptor sólo cuando éste se encuentre en el estado activo; mientras que la ecuación de la forma neutra, se plantea como una asociación y disociación en todos los estados del canal [Starmer et al. 1984; Starmer et al. 1986; Strichartz 1973; Yeh et al. 1985]. Adicionalmente, en el planteamiento del modelo se introduce el efecto del pH, a través de un intercambio de protones, en donde se realiza el acoplamiento de la forma cargada y neutra de la lidocaína.

20.1 Metodología (Hipótesis)

En cuanto a los modelos matemáticos existentes, una extensa literatura describe experimentos dirigidos a la validación de las dos hipótesis (GRT y MRT), pero ningún estudio ha arrojado resultados concluyentes sobre cual de estas hipótesis es la mejor a la hora de modelizar el efecto de algún fármaco. La mayor área de contraste entre la MRT y la GRT reside en el cambio de la cinética del canal inactivado cuando el fármaco esta asociado al canal. La inactivación de un canal es medida por técnicas electrofisiológicas, basadas en la medida del pico de la corriente de sodio bajo condiciones de cuasiequilibrio (estado estacionario), el cual es alcanzado con una estimulación continua del tejido. Cuando un canal iónico es bloqueado por algún fármaco, las medidas obtenidas del pico de la corriente hacen imposible conocer si dicha reducción es debida a cambios en la cinética de las compuertas o si ésta es causada por el bloqueo del canal.

Por otra parte, son muchos los estudios sobre anestésicos locales que han utilizado la MRT para describir y modelizar el efecto de este tipo de fármacos sobre el canal de sodio, entre ellos cabe destacar los realizador por: Cahalan y Almers; Bean et al.; Duff et al. y Hanck et al. [Cahalan y Almers 1978; Bean et al 1983; Duff et al, 1983 ; Hanck et al. 1994], en donde modelizan fármacos como el QX22, QX314, la lidocaína, benzocaína, etc. A su vez, la MRT también ha sido usada extensamente para modelizar antagonistas de Ca^{+} como lo son el nifedipine, el verapamil y el diltiazem [Hescheler et al 1982; Lee y Tsien 1983; McDonald et al 1989]. Sin embargo, evidencias experimentales encontraron que la acción de algunos bloqueadores de Na^{+} y Ca^{+} era modulada por la compuerta de activación (m^3), lo que hace que la MRT sea incompleta a la hora de modelizar de manera eficaz la acción de este tipo de fármacos; dando lugar a que la GRT sea utilizada para reproducir a través de modelos matemáticos el efecto de fármacos como la lidocaína, QX314, etc; los cuales se ha comprobado experimentalmente que interactúan con más de una conformación del canal de sodio para asociarse y disociarse de su receptor. Del mismo modo que la MRT, la GRT reproduce con suficiente bondad el efecto de bloqueo dependiente de la frecuencia observado experimentalmente por fármacos bloqueadores del canal de sodio [Weirich y Antoni 1989, 1990; Kojima y Ban 1988; Ban et al. 1989 a, b; Makielski et al. 1990; Starmer et al. 1991].

En este trabajo, para el planteamiento del modelo de la acción de la lidocaína no se consideraron cambios en las cinéticas de las compuertas cuando el fármaco se había asociado, como bien lo indica la GRT. Sin embargo, si se consideró que son las compuertas del canal de sodio las que gobiernan el acceso al canal, al mismo tiempo que se incluyó las dos formas de la lidocaína (cargada

y neutra, las cuales utilizan las trayectorias hidrofóbicas e hidrofílicas para acceder al canal, respectivamente).

De manera general, la diferencia entre los elementos de la teoría planteada en este trabajo y la MRT, son:

- No se modifica la cinética de las compuertas cuando el fármaco esta asociado al canal.
- La interacción entre la forma cargada y la forma neutra incorpora una relación de asociación y disociación para cada forma del fármaco además, de una relación de protonación.
- Las constantes de asociación y disociación no dependen del estado del canal.

Posteriormente, a la hora de realizar la estimación de parámetros se plantearon varios inconvenientes debido a la complejidad que se ha introducido al tener dos familias de curvas para los diferentes valores de pH y frecuencias de estimulación. Starmer y Courtney plantearon un método para realizar la estimación de las constantes aplicado a fármacos amino-amidas [Starmer y Courtney 1986] basándose en su hipótesis de la GRT. Esta metodología no arrojó unas constantes de asociación y disociación fiables a la hora de incorporarlas dentro de las ecuaciones diferenciales planteadas en esta tesis, ya que al comparar los datos simulados con los experimentales se encontró un error relativo mayor al 20 % en la mayoría de las curvas. Starmer y Courtney basan su metodología en la división de las dos trayectorias que luego son acopladas con un proceso de intercambio de protones. Además, para lograr obtener las constantes plantearon algunas hipótesis donde se desprecian ciertos términos, por ser muy pequeños para potenciales muy negativos (donde $m^3 \approx 0$), pero que pueden tener valores significativos para otros potenciales. Por tal motivo, para el procedimiento de estimación de parámetros se buscaron otras alternativas, en donde para el ajuste de las constantes se utilizarán todos los términos de las ecuaciones, para así no despreciar ningún término que pueda afectar la cinética de interacción del fármaco con el canal mientras que un potencial de acción es desarrollado. Adicionalmente, estas constantes deben representar con bastante bondad los datos experimentales y su error relativo no debe ser superior al 10 % ya que se alejaría del propósito general de la modelización.

En este trabajo, para la estimación de los parámetros se ha utilizado la técnica de los algoritmos genéticos. Los algoritmos genéticos son métodos sistemáticos para la resolución de problemas de búsqueda y optimización que aplican a estos los mismos métodos de la evolución biológica: selección basada en la población, reproducción y mutación. Hay que tener en cuenta que un algoritmo genético es independiente del problema, lo cual lo hace un algoritmo robusto, para ser útil para cualquier problema, pero a la vez débil, pues no está especializado en ninguno en concreto. No obstante, al agregar una ponderación

de los resultados a encontrar se minimiza esta característica de los algoritmos genéticos. De tal forma, con esta metodología se hallaron resultados bastante fiables ya que el error relativo nunca superó el 9 %. La comparación de los datos experimentales y los datos que arroja el modelo de acuerdo a los parámetros encontrados es mostrada en el capítulo IV.

20.2 Modelos de la acción de la lidocaína

Se han desarrollado previamente otros modelos matemáticos para reproducir el bloqueo ejercido por la lidocaína sobre el canal de sodio, pero en ninguno de ellos se incorpora la interacción que existe entre el fármaco y las moléculas de $[H^+]$ y, por tanto, no podrían ser utilizados para estudiar la acción del mismo en situaciones de isquemia. Uno de los más importantes, donde se desarrolla la teoría de GRT, es el modelo propuesto por Starmer [Starmer 1984]. En este modelo se asume que la asociación del fármaco se realiza en el estado de activación e inactivación, despreciando la posible asociación en el estado de reposo, la cual si ha sido tenido en cuenta en el modelo propuesto por esta tesis doctoral, ya que evidencias experimentales encuentran una pequeña asociación durante este estado [Bean 1984; Furukawa et al. 1995; Nuss 1995].

En cuanto a la estimación de parámetros, Starmer se basa en el modelo de corriente de Ebihara y Johnson [Ebihara y Johnson 1980] donde no está modelizada la compuerta lenta inactivación (j). Adicionalmente, este modelo no tiene en cuenta que la lidocaína es un fármaco amino-amida que presenta dos formas, cargada y neutra. Haciendo de éste, un modelo incompleto a la hora de estudiar patologías como la isquemia en donde se presentan cambios en el pH.

Irvine et al. [Irvine et al. 1999] también realizó un modelo de lidocaína, el cual esta basado en la MRT, además para el desarrollo de este modelo utilizó modelos de Markov. Esta técnica ha sido utilizada para caracterizar el comportamiento del canal de sodio tanto en tejidos cardíacos como en neuronales [Patlak 1991; Vanderberg y Bezanilla 1991], pero ha sido este grupo el que ha utilizado esta teoría para caracterizar la interacción de la lidocaína con el canal de sodio. En este modelo se asume que la cinética de las compuertas es modificada tal y como lo indica la MRT. A su vez, la concentración de fármaco y las constantes de asociación y disociación son los responsables de determinar la cantidad de fármaco que se asocia y disocia del canal. Este modelo reproduce efectivamente los efectos de la dependencia de la frecuencia, el inicio y recuperación del bloqueo, pero al igual que el modelo propuesto por Starmer, éste no tiene en cuenta la dependencia que tiene la lidocaína con respecto al pH debido a su condición de amino-amida.

La utilización de las cadenas de Markov para generar la formulación de la interacción del fármaco con el canal proporciona beneficios a la hora de realizar la estimación de parámetros, ya que a través de este planteamiento, basado en diagramas de estados, se crea una alta cantidad de parámetros para las ecuaciones diferenciales que representan la interacción del fármaco con el canal. Dichas estimaciones son realmente precisas y arrojan errores relativos muy bajos. No obstante, las cadenas de Markov incorporan una alta complejidad a la hora de introducirlas dentro de un modelo de potencial de acción como el de Luo y Rudy (LR00), lo que generaría un alto costo computacional en simulaciones en tejidos 2D y 3D. Adicionalmente, las cadenas de markov no caracterizan la interacción electrofisiológica del canal de sodio con las moléculas de fármaco.

En cuanto a la implementación del modelo que incluye el pH es difícil contrastarlo con otros debido a que en la actualidad no existe ningún modelo que lo incluya. De tal forma el modelo propuesto por esta tesis doctoral es una aportación original a la modelización de fármacos.

20.3 Efecto del bloqueo de la lidocaína

En este apartado se compararán los resultados obtenidos por el modelo planteado y los datos experimentales que se encuentran en la literatura científica. Para ello se dividirá este apartado en los diferentes parámetros del potencial de acción estudiados: la corriente de sodio (I_{Na}), la derivada máxima del potencial de acción (\dot{V}_{max}), la duración del potencial de acción (APD), el período refractario efectivo (ERP), la velocidad de conducción (CV) y la curva de restitución (ERC).

Para la comparación de los resultados se ha utilizado la medida del error absoluto y relativo, ya que estos nos permiten observar de manera más precisa la variación que sufren los diferentes parámetros.

20.3.1 Corriente de sodio

Como se comprobó en el apartado de resultados, el bloqueo producido por la lidocaína sobre el canal de sodio tiene una dependencia de la frecuencia de estimulación o ciclo básico (BCL). En las simulaciones realizadas para los diferentes BCLs se demostró como al decrementar el BCL el bloqueo ejercido sobre la I_{Na} era mayor, así para los BCLs de 200, 500 y 1000 ms y con una

concentración de 100 $\mu\text{mol/L}$ de fármaco, la reducción de la I_{Na} fue del 57 %, 47 % y 33 %, respectivamente.

Clarkson et al. [Clarkson et al. 1988] utilizando un protocolo de *voltage clamp* en cobaya demostró que con una concentración de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, la I_{Na} se redujo un 60 %, 38 % y 26 % para los BCLs de 200, 500 y 1000 ms. Cabe notar, que las diferencias encontradas podrían deberse al hecho que en las simulaciones se ha utilizado una corriente de estimulación, mientras que Clarkson utilizó un protocolo de *voltage clamp*, en el cual el potencial de reposo fue de -140 mV, lo que sugiere que los canales del canal de sodio estarán inactivados desde el principio del estudio, generando un incremento en el bloqueo encontrado.

Asimismo, Furukawa et al. encontró en aurícula humana una reducción sobre la I_{Na} de 43 % para un BCL de 625 ms y una concentración de 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Aunque en este estudio no se utilizó ese mismo BCL, los resultados encontrados son bastante semejantes a la estimulación con un BCL de 500 ms que presenta una reducción del 47 % para la misma concentración usada por el autor [Furukawa et al. 1992].

No obstante, existen otros resultados experimentales que presentan diferencias significativas con los presentados anteriormente. Un claro ejemplo son los resultados encontrados por Bean [Bean et al. 1983], en donde en aurícula de conejo halló una reducción de I_{Na} del 47 % al utilizar 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína y un BCL de 1000 ms. Analizando los protocolos utilizados se ha encontrado que Bean en sus experimentos utilizó un ancho de pulso mucho mayor, por lo que los canales estarían mucho más tiempo en estado de activación e inactivación, generando un mayor bloqueo y una menor disociación del fármaco con el receptor del canal a medida que se aplica el tren de impulsos.

En resumen, al comparar los datos experimentales de varios autores con los resultados obtenidos de las simulaciones, el efecto de la lidocaína sobre la I_{Na} es dependiente tanto de la frecuencia de estimulación como de la concentración. Adicionalmente, el modelo propuesto por este trabajo reproduce con la suficiente validez el efecto del fármaco sobre la I_{Na} .

20.3.2 Derivada máxima del potencial de acción

En el capítulo IV se utilizó éste parámetro como referencia para realizar la validación del modelo propuesto por esta tesis doctoral, debido a que la \dot{V}_{max} es un parámetro de fácil medición experimental. Para la comprobación de los resultados se intentó reproducir con la mayor precisión los protocolos utilizados por los diferentes autores estudiados. En estas simulaciones se validó la

variación del efecto de la lidocaína cuando son modulados el BCL, la concentración y el pH.

Enhring et al. en su estudio comprobó el efecto de la lidocaína cuando es variado el BCL con valores de 300, 500 y 1000 ms. Al compararlo con los datos arrojados por las simulaciones, se encontró que el error relativo no superó el 13 %, la reducción sobre la \dot{V}_{\max} observada por este autor fue del 66 % y en las simulaciones el decremento fue del 76 %, para un BCL de 300 ms. Para los BCLs de 500 y 1000 ms el error relativo fue del 6 % y 7 % respectivamente [Ehring et al. 1987]. Por otra parte, Nawada et al. midió el efecto de la lidocaína cuando se varió la concentración del fármaco entre un rango de 1 hasta 100 $\mu\text{mol/L}$. En este caso el máximo error relativo tan sólo fue del 6 % para una concentración de 31 $\mu\text{mol/L}$ de fármaco [Nawada et al. 1994]. Adicionalmente, al comparar los resultados de Mestre con los datos simulados, se halló que el mayor error relativo encontrado fue del 13 % para una concentración de 3 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, cabe destacar que en este artículo se utilizaron sólo dos concentraciones de fármaco (0.3 y 3 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína) [Mestre et al. 1999].

Autores como Mestre et al., Nawada et al. y Ehring et al., presentan resultados sobre cobaya semejantes entre ellos, lo que proporciona una fiabilidad en sus resultados, motivo por el cual han sido utilizados para la validación del modelo. Aunque, ellos no utilizan las mismas concentraciones de fármaco si utilizan el mismo BCL (1000 ms). Así, Mestre et al. y Nawada et al. encontraron una reducción de la \dot{V}_{\max} del 14 % para una concentración de 30 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, mientras que Enhring observó una reducción del 9% para 22 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, esta diferencia en el porcentaje de reducción es proporcional a las concentraciones utilizadas. En las simulaciones realizadas por esta tesis se encontró una aproximación bastante alta a estos datos, ya que con un BCL de 1000 ms y con una concentración de 20 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína la \dot{V}_{\max} se redujo un 14 %.

Sin embargo, existen otros resultados experimentales que divergen de los presentados y de los obtenidos mediante el modelo. Un claro ejemplo de ello, son los resultados mostrados por Sanchez-Chapula et al. En su estudio, este grupo de investigación encontró una reducción mucho menor para una concentración más alta de lidocaína (10 % para 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína) [Sanchez-Chapula et al. 1985]. La diferencia entre estos resultados puede ser debida al protocolo utilizado para la preparación del tejido y al tiempo que utilizaron para obtener el estado de equilibrio; ya que para obtener este estado Sanchez-Chapula et al. estimularon la preparación con una frecuencia de 1 Hz durante sólo 3 minutos. Adicionalmente, el tren de impulsos tenía como ancho de pulso 3 ms, mientras Enhring y demás autores para conseguir el estado de equilibrio utilizaron un período de 30 minutos y un ancho de pulso de 1 ms.

De igual forma, al estudiar el efecto de lidocaína en otra especie, también se encontró que los resultados de Quinteiro et al., Wasserstrom et al. y Jeck et al. difieren entre ellos, aunque los tres utilizan ventrículo de perros [Wasserstrom y Salata; 1988; Quinteiro et al. 1990; Jeck y Rosen. 1990]. Wasserstrom et al. encontró una reducción de la \dot{V}_{\max} del 3 % para un BCL de 1000 ms, mientras que Quinteiro sólo encontró una reducción del 0,8 %; ambos utilizaron una concentración de 20 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Al estudiar los protocolos usados por estos autores se encontró que la estimulación fue diferente, ya que Wasserstrom utilizó mayor intensidad y ancho de pulso, y como se ha demostrado experimentalmente estos factores también generan una modulación del efecto bloqueador producido por la lidocaína. Quinteiro et al. en su artículo estudió el efecto de otros BCLs, observando que la \dot{V}_{\max} se redujo un 14 % para un BCL de 300 ms. Al comparar este resultado con el obtenido por Jeck et al. se encuentran diferencias significativas, ya que Jeck et al. mostró una reducción de 30 %. Aunque, en esta tesis no se estudió ese BCL, el valor obtenido para los BCLs de 200 y 500 ms fue de 44 % y 36 %, con lo cual el valor de la reducción de la \dot{V}_{\max} obtenido por Jeck et al. esta dentro del rango de las simulaciones realizadas.

Como conclusión, se puede decir que la validación del modelo a través de este parámetro es bastante aceptable y otorga una alta fiabilidad al modelo propuesto en este trabajo.

Otro resultado experimental que también fue contrastado, fue la variación de la \dot{V}_{\max} cuando el pH es modificado. Cabe destacar que fueron muy pocas las fuentes bibliográficas, además existen discrepancias en los resultados experimentales encontrados. Así, Broughton et al. observó una reducción de la \dot{V}_{\max} del 8 % y 13 % para los pH de 6.9 y 7.4 respectivamente, utilizando una concentración de 15 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. Sin embargo, Moorman et al. por su parte mostró reducciones del 2.7 % y 3 % para los mismos valores de pH y concentración de fármaco [Broughton et al. 1984; Moorman et al. 1986]. Las diferencias entre sus resultados pueden estar determinadas por el procedimiento utilizado para obtener estos niveles de pH, ya que ambos utilizan diferentes metodologías. No obstante, para la validación del modelo respecto al efecto de la modulación del pH, se comparó los datos experimentales de Broughton et al., debido a que el procedimiento utilizado por este autor fue el más fácil de reproducir a través de las simulaciones; de tal forma se encontró que al comparar los datos experimentales donde su porcentaje de reducción fue del 0.92 % y 0.87 para los valores de pH de 6.9 y 7.4, mientras que en nuestras simulaciones este porcentaje fue del 0.9 % y 0.88 %, valores muy similares a los experimentales. Por otra parte, Nattel et al. en su estudio mostró una reducción de la \dot{V}_{\max} en músculo de Purkinje de perro de un 34 % y 17 %, para los pH de 6.9 y 7.3, utilizando la misma concentración de fármaco [Nattel et al.

1981]. Las diferencias con este autor pueden estar determinadas por el procedimiento utilizado para preparar el tejido, ya que Broughton y Moorman utilizan una solución de Krebs para oxigenar el tejido después de haber removido el corazón del animal, mientras que Nattel somete al tejido a una solución Tyrode.

En resumen, el efecto de la lidocaína depende de la concentración, la frecuencia de estimulación y el pH. Además, variaciones en el ancho de pulso, temperatura y procedimientos para preparar el tejido generan modificaciones en la acción bloqueadora del fármaco.

20.3.3 Duración del potencial de acción

Con respecto a los resultados experimentales encontrados sobre el APD existe una gran divergencia entre ellos. Algunos autores como Mestre han encontrado que al estimular el tejido con un BCL de 1000 ms y utilizando una concentración de 3 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, el APD se ve reducido un 33 %. Mientras, Nawada et al. encontró una reducción mucho menor para concentraciones de fármaco más elevadas (2 % y 5 % para concentraciones de 10 y 30 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína). Asimismo, Nakaya et al. al igual que Nawada et al. mostraron una disminución del APD del 7 % para una concentración de 34 $\mu\text{mol/L}$ de fármaco. Y son los valores de estos dos últimos autores a los que más se aproximan los resultados obtenidos por las simulaciones realizadas, ya que la mayor reducción encontrada fue del 3.4 % para la concentración mas alta probada. Las diferencias encontradas podrían estar debidas a los tejidos utilizados, ya que Mestre et al. utilizó tejido de Purkinje mientras Nakaya et al. y Nawada et al. utilizaron músculo papilar [Nakaya et al. 1989; Nawada et al. 1994; Mestre et al. 1999].

Por otra parte, al estudiar el efecto de la lidocaína en perros, Wasserstrom encontró una disminución del APD del 24 % para la concentración de 22 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína y con un BCL de 1000 ms, mientras Quinteiro et al. mostró un alargamiento del APD cuando se incrementaba la frecuencia de estimulación, así para los BCLs de 300, 400, 500 y 1000 ms el APD aumentó un 6.5 %, 5.5 %, 4.2 % y 3 % respectivamente, utilizando 22 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína [Quinteiro et al. 1990]. Estos resultados son bastantes controvertidos, debido a que son los únicos datos experimentales donde el APD se incrementa. Al estudiar su metodología no se encontraron diferencias significativas en cuanto al protocolo y la preparación del tejido utilizado en donde se pueda dar explicación a la discrepancia en sus datos.

20.3.4 Período refractario efectivo

En las simulaciones realizadas en esta tesis se ha observado que el ERP se ve incrementado ligeramente por la lidocaína. Así, para el menor BCL estudiado (200 ms) el ERP se aumentó un 0.8 %, 1.6 % y 5.8 % para las concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, respectivamente. Por otra parte, para un mayor BCL (1000 ms) y la concentración más alta estudiada el incremento fue del 2 %.

Experimentalmente se ha encontrado que el efecto de la lidocaína sobre el ERP es significativamente importante para elevadas concentraciones de fármaco, como ha sido demostrado por las simulaciones realizadas en esta tesis. Li y Ferrer encontraron como el ERP no era modificado en concentraciones menores a 20 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, pero en una concentración de 50 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína éste se vio incrementado un 13 % al estimular el tejido con un BCL de 500 ms, la divergencia encontrada al comparar estos datos con nuestros resultados esta debida al protocolo de estimulación escogido, ya que ellos en su estudio utilizan una mayor amplitud de los impulsos de estimulación, además que las medidas están realizadas en epicardio, con lo cual se pueden presentar modificaciones en la repolarización del PA. Asimismo, Nakaya et al. encontró que el ERP era incrementado un 9 % para un BCL de 800 ms y una concentración de 34 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína [Nakaya et al. 1989; Li y Ferrer 1991].

Por otra parte, Martins y Kelly observaron un incremento del ERP en todas las concentraciones probadas, de tal forma el ERP aumentó un 6 %, 7 % y 12 % para las concentraciones de 5.3, 10 y 21 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, respectivamente. Cabe destacar que estos autores utilizaron un corazón completo para hacer sus mediciones del ERP mientras que Nakaya et al. utilizaron un tejido oxigenado mediante una solución Tyrode, introduciendo una modificación a la medida obtenida [Martins y Kelly 1985].

En cuanto al efecto producido por la disminución del pH, en la actualidad no hay ninguna bibliografía que caracterice el efecto de la lidocaína sobre el ERP en diferentes valores de pH. No obstante, existen estudios experimentales donde en condiciones de isquemia, específicamente cuando se presenta la acidosis, se observó como la lidocaína generaba un retardo en la repolarización del PA, intrínsecamente éste efecto actúa cambiando el ERP del tejido. Al comparar éste retardo en las diferentes zonas del tejido, el efecto del fármaco era mayor en condiciones de isquemia que en condiciones normales.

20.3.5 Velocidad de conducción

Si bien los datos experimentales existentes en condiciones normales están registrados en perros, éstos datos dan un precedente de la influencia de la lidocaína sobre la CV. Anderson et al. y Quinteiro et al. encontraron como la frecuencia de estimulación también introduce modificaciones en la acción del fármaco. Así, estos autores observaron que con una concentración de 22 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína la CV se disminuyó un 14 % para un BCL de 200 ms, mientras que para un BCL de 1000 ms ésta no fue afectada significativamente [Anderson et al. 1990; Quinteiro et al. 1990]. Al compararlos con los datos arrojados por las simulaciones del modelo, se observó que para una concentración de 20 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína, la CV se vio disminuida un 11 % para un BCL de 200 ms, resultado que es muy similar a lo encontrado experimentalmente por estos autores.

En la literatura científica no se ha encontrado resultados experimentales que midan el efecto de la lidocaína sobre la CV al variar el valor de pH. Sin embargo, si se ha demostrado que en condiciones de isquemia este fármaco ocasiona una dispersión en la propagación del PA justificada por la diferente acción de la lidocaína sobre la CV en las diversas zonas del tejido, lo que con lleva a que el tejido que presenta isquemia esta más propenso a desarrollar reentradas y de este modo generarse arritmias que pueden ser mortales.

20.3.6 Restitución eléctrica

En corazones normales e isquémicos, la dinámica de inestabilidad juega un papel importante sobre la probabilidad para desarrollarse roturas del frente de onda durante reentradas. La dinámica de inestabilidad es causada por factores como la restitución del APD y de la CV.

Según datos experimentales y teóricos a través de la curva de restitución del APD (ERC) se puede determinar el comportamiento anti o pro-arritmico de determinadas características electrofisiológicas presentados en un tejido cardíaco. Si la pendiente de esta curva es mayor a 1, la vulnerabilidad a reentradas es alta, mientras que pendientes menores a la unidad disminuyen la probabilidad de producirse reentradas y roturas de los frente de ondas producidos por la reentrada. Qu et al. en su estudio sugirió que son las corrientes I_{Na} e I_{Ca} las principales responsables de la inclinación de la ERC, de esta forma cambios en la disponibilidad del canal de sodio podrían alterar la inclinación de esta curva. En nuestras simulaciones se observó como al reducir la I_{Na} por las diferentes concentraciones de lidocaína, la ERC fue modificada en rangos muy

leves debido a la poca modificación que genera la lidocaína sobre el APD. En cambio, la lidocaína generó modificaciones considerables sobre la restitución de la CV, ya que decrementó la pendiente y la magnitud de esta curva, sugiriendo un posible efecto antiarrítmico en intervalos diastólicos pequeños. Estos resultados también han sido obtenidos por Qu et al. en sus simulaciones [Qu et al. 1999].

Deprimir la corriente I_{Na} genera modificaciones en la CV del tejido y más explícitamente en la curva de restitución de la CV, ya que se genera un aplanamiento de la curva, la cual es determinada por la completa activación de la corriente de I_{Ca} y la reducción del valor de la V_{max} . Cabe notar, como la lidocaína modificó levemente los rangos de DI en los cuales se producía una propagación, indicando un mínimo efecto sobre éste parámetro. Por otra parte, el efecto sobre la restitución de la CV fue mucho mayor, sugiriendo que esta diferencia entre los efectos del fármaco podrían alterar de manera significativa la vulnerabilidad a reentradas debido a su acción sobre la dispersión de la CV. Cabe destacar que Qu et al. en un estudio posterior encontró como el bloqueo del canal de sodio incrementó en mayor medida el ciclo de longitud de la reentrada debido al aumento en la refractariedad, con lo cual se desarrolló una fuerte fibrilación del tejido, sugiriendo así el efecto pro-arrítmico de la lidocaína [Qu et al. 2005]

21 Efecto de la Lidocaína sobre las Condiciones de Isquemia Aguda y Sobre la Ventana Vulnerable

Después de analizar, comprobar y discutir el modelo propuesto en condiciones normales, en esta tesis doctoral se realizaron simulaciones para observar el efecto de la lidocaína en condiciones patológicas, más específicamente en condiciones de isquemia aguda. Es preciso señalar que una de las principales contribuciones de este trabajo es la realización del modelo del fármaco teniendo en cuenta las variaciones del pH, las cuales han sido observadas experimentalmente en condiciones patológicas y más concretamente en condiciones de isquemia, por lo que el modelo propuesto se convierte en una potente herramienta para estudiar los posibles efectos anti o pro-arrítmicos de la lidocaína.

21.1 Efecto de la lidocaína sobre las características del potencial de acción

Existe una limitada bibliografía en donde se refleja el efecto de la lidocaína sobre las diferentes características del potencial de acción (la corriente de sodio (I_{Na}), la derivada máxima (\dot{V}_{max}), la duración del potencial de acción (APD) y la velocidad de conducción (CV) en condiciones de isquemia aguda. Al intentar compararlo con los resultados obtenidos en las simulaciones se han encontrado discrepancias significativas, ya que en muchos de ellos sólo se considera alguna de las características típicas de la isquemia, por lo que no se tiene una medida de referencia del efecto de la lidocaína sobre alguno de estos parámetros. Cambell et al. en su estudio encontró que bajo condiciones de hiperkalemia la \dot{V}_{max} se redujo un 55 % y un 64 % para concentraciones de 15 y 30 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína respectivamente, estimulando el tejido con un BCL de 600 ms. A su vez, cuando generó condiciones de acidosis, obtuvo una reducción del 42 % y 49 % para las mismas concentraciones y BCL [Cambell et al. 1991]. Al compararlo con los resultados obtenidos de las simulaciones en condiciones de isquemia, no se encontraron similitudes, ya que en el minuto 6 de isquemia se obtuvo un decremento de la \dot{V}_{max} del 16 % y 31 %, para las concentraciones de 20 y 50 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente, estimulando el tejido con un BCL de 500 ms. Las discrepancias encontradas entre nuestros resultados y los datos experimentales de este autor pueden estar debidas a que en cada uno de los datos obtenidos por Cambell et al. sólo se consideró una de las características de la isquemia. Al producir la hiperkalemia sin introducir el fármaco, la \dot{V}_{max} se redujo un 24 %, posteriormente al medir la \dot{V}_{max} bajo la influencia de la lidocaína la reducción sobre la \dot{V}_{max} fue aún mucho mayor. Al incrementar la $[\text{K}^+]_o$ se generó una reducción del potencial de reposo, el cual afecta el tiempo de inactivación del canal de sodio y, como se ha comprobado experimentalmente y se ha planteado en el modelo propuesto por esta tesis doctoral, la lidocaína tiene una mayor asociación cuando el canal está inactivado (sin olvidar que también existe una menor asociación en los otros dos estados), por lo que al presentarse la hiperkalemia también se presenta un incremento en la acción del fármaco sobre el canal de sodio [Hondeghe 1987; Kodama et al. 1987; Campbell y Hemsworth 1990; Kodama et al. 1990].

A su vez, cuando se somete el tejido a condiciones de acidosis, el efecto de la lidocaína sobre parámetros como la I_{Na} ó la \dot{V}_{max} es mayor. Cambell et al. observó como la \dot{V}_{max} se redujo un 19 % en condiciones de control (sin fármaco) y como bajo la influencia de la lidocaína la depresión sobre la \dot{V}_{max} se incremento considerablemente. En las simulaciones realizadas en esta tesis se

encontró que al disminuir el pH (condiciones de sólo acidosis) el efecto de bloqueo de la lidocaína sobre el canal de sodio se incrementó, además de presentarse una lenta recuperación del bloqueo. Cuando se disminuye el pH se incrementa la proporción de moléculas de fármaco cargado, las cuales tienen una mayor afinidad al receptor. Simultáneamente estas moléculas sólo se pueden disociar de su receptor cuando el canal vuelve a este estado, por lo que la recuperación se genera de manera más lenta; otorgando un mayor bloqueo del canal de sodio en ambientes más acidosis.

Estos resultados también fueron observados por diferentes autores como Pacini et al. en donde en fibras de Purkinje de oveja encontró como bajo condiciones de isquemia (hiperkalemia, acidosis e hipoxia) el efecto de la lidocaína era mayor [Pacini et al. 1992]. Adicionalmente, estos resultados también fueron contrastados por otros muchos autores los cuales trabajaron disminuyendo sólo el valor de pH [Singh y Williams 1971; Grant et al. 1980; Nattel et al. 1981; Grant et al. 1980; Moorman et al. 1986; Campbell 1983].

21.2 Vulnerabilidad

En cuanto a la acción de la lidocaína sobre la vulnerabilidad, el estudio se dividió en dos partes: una para tejidos unidimensionales definida bajo el concepto de ventana de bloqueo y otra para tejidos bidimensionales con la teoría de la ventana vulnerable.

Tejido Unidimensional

En el capítulo de resultados se describió con claridad el significado de los límites que enmarcaban la ventana de bloqueo (VB). Así, cuanto más ancha es la ventana, mayor probabilidad existiría que un estímulo prematuro sea bloqueado. Al observar los resultados obtenidos, la lidocaína disminuyó la ventana de bloqueo, siendo el límite inferior el más afectado por el fármaco proporcionando un efecto antiarrítmico. Es de destacar, que con la utilización de dos protocolos de estimulación diferentes (se aplicó el estímulo prematuro tanto en el mismo lugar de la estimulación básica como en una célula diferente, la cual corresponde a una célula de la zona de borde del tejido), se obtuvieron los mismos resultados. Éste efecto es consecuencia de la acción de la lidocaína principalmente sobre la I_{Na} que influye notablemente en la disminución de la CV y en menor medida sobre el ERP. Así el efecto de la lidocaina cambia el UDB

encontrado en condiciones normales por un BDB, lo que reduce la VB en minutos avanzados de isquemia.

Estudios experimentales de diferentes autores han encontrado que la lidocaína no previene la taquicardia ventricular (VT), no obstante altas concentraciones de fármaco podrían prevenir la degeneración de la VT a una VF. Cardinal et al. en su estudio mostró como la lidocaína no previno la incidencia de movimientos circulares generados en zonas isquémicas y su posible continuación a taquicardias [Cardinal et al. 1981]. Sin embargo, encontró como la lidocaína si previno las roturas de los frentes de onda, proporcionando un efecto antiarrítmico a éste fármaco. En nuestro estudio, no se analizó este efecto debido a que el modelo de potencial de acción de Luo-Rudy 00 es muy estable y no es factible la obtención de roturas de frente de onda de los circuitos reentrantes. De esta forma, la lidocaína podría ser utilizada como antiarrítmico cuando se presenten este tipo de anamolías y prevenir o detener las roturas del frente de onda de una reentrada para evitar la generación de la VF.

Tejido Bidimensionales

En cuanto a los resultados encontrados sobre la vulnerabilidad a reentradas en tejidos bidimensionales, se observó que durante los 10 primeros minutos de isquemia, la vulnerabilidad de un tejido 2D a un circuito reentrante tuvo su mayor probabilidad de ocurrencia en el minuto 6 de isquemia, además de poseer una forma de campana. Esta situación se presentó tanto en condiciones de control (sin fármaco) como en todas las concentraciones de lidocaína estudiadas.

Por otra parte, las reentradas encontradas son altamente estables, ya que los circuitos reentrantes producidos a través del protocolo S1-S2 generaron reentradas en forma de ocho las cuales fueron mantenidas durante varios segundos, pero en ningún de los casos se obtuvo una rotura del frente de onda. A su vez, las reentradas en forma de ocho encontradas han sido similares a las encontradas por otros autores en corazones reales [Janse et al. 1980; Janse y Kléber 1981; Klébler 1987]. Este efecto también ha sido observado por otros estudios realizados bajo simulaciones [Rodríguez et al. 2004; Bardou et al. 1995; Clayton y Holden 2005].

En esta situación de reentrada en figura de ocho estable, los datos encontrados sobre la ventana vulnerable (VV) muestran que la lidocaína la incremento en todos los minutos de isquemia estudiados, sugiriendo un efecto pro-arrítmico del fármaco. Al mismo tiempo, Starmer comprobó experimentalmente como la VV se incrementó al bloquear el canal de sodio a niveles celulares [Starmer et al. 1991; Starmer et al. 1992; Starmer et al. 1993; Zilberter et al. 1994]. Estudios experimentales realizados en ventrículos de

cobaya aislados [Nesterenko et al. 1992] y en aurículas de conejo [Starmer et al. 1992] revelaron también como el período vulnerable era incrementado debido a el bloqueo en el canal de sodio. Este efecto fue atribuido a la reducción de la velocidad de conducción generada por el bloqueo de la lidocaína [Starmer 1991], ya que como se explicó anteriormente, el bloqueo del canal de sodio (el cual reduce la excitabilidad y ralentiza la recuperación de la excitabilidad en células individuales), incrementa el gradiente espacial de excitación de tal forma que extiende el período vulnerable durante el cual un estímulo prematuro puede iniciar una propagación unidireccional.

De la misma forma, el comportamiento que se ha observado en las simulaciones presentadas en esta tesis doctoral están acorde a las simulaciones realizadas por Cimponeriu et al., en donde utilizando un modelo bastante básico de bloqueo de canal de sodio se comprobó el efecto pro-arritmico de fármacos que bloquean dicho canal [Cimoneriu et al. 2003]. En sus simulaciones mostró como al bloquear el canal de sodio en condiciones de isquemia, se presentó un doble incremento de la VV debido a la reducción de la conducción generada tanto por el bloqueo como por la patología.

En nuestros resultados se muestra como la lidocaína reduce la velocidad de conducción con mayor intensidad en la zona normal que en la zona de borde e isquémica del tejido. No obstante, aunque se presenta una disminución en la CV, el estímulo prematuro se propaga a través de la zona normal y de borde bloqueándose en la zona isquémica (bloqueo unidireccional). A su vez, la propagación del estímulo alcanza la zona isquémica a través de la zona distal, la cual se encuentra en las condiciones propicias para propagar dicho estímulo y generar el circuito reentrante.

Diferentes trabajos experimentales han sugerido que el mayor mecanismo para la facilitación de reentradas debido a la acción de fármacos como la lidocaína, es consecuencia a la crítica reducción de la velocidad de conducción en las diferentes zonas del tejido isquémico [Campbell 1990; Wyse et al. 1993; Hèlie et al. 1995; Restivo et al. 1995; Yin et al. 1997]. Estos cambios regionales en la velocidad de conducción provocan una situación en donde la propagación es más rápida en una región mientras que en la otra es más lenta, ocasionando un desfase de la generación de los potenciales de acción dentro del tejido, propiciando así que tanto la repolarización y la refractariedad también estén en desfase entre las diferentes zonas, aunque la duración del potencial de acción sea la misma en todo el tejido. Algunos autores como Yin et al. y Fazekas et al. han propuesto que fármacos bloqueadores del canal de sodio como la lidocaína generan un incremento en la dispersión en la velocidad de conducción entre la zona normal y la zona isquémica. Éste efecto es considerado por ellos como el directo responsable de la facilitación de reentradas ejercida por este tipo de fármacos. Esta hipótesis ha sido sugerido por diferentes autores [Kupersmith et al. 1975; Kulbertus et al. 1978; Cardinal et al. 1981; Campbell 1983; Burgess et

al. 1985; Carson et al. 1986; Hondeghem 1987; Fazekas et al. 1994; Aupetit et al. 1995; Yin et al. 1997; Sims et al. 2003 y Cimponeriu et al. 2003]. Nuestros resultados muestran como la dispersión en la velocidad de conducción se disminuye debido al efecto reductor de la velocidad de conducción ejercido por la lidocaína sobre el tejido normal, mientras se mantiene constante en el tejido isquémico. A la luz de nuestros resultados, el efecto de retardo de la conducción es el mayor responsable del incremento en la probabilidad a reentradas, sugiriendo un efecto pro-arritmico del fármaco.

En los resultados encontrados se observó como el efecto de la lidocaína sobre la VV se incrementó a medida que aumentaba el minuto de isquemia. Así, para el minuto 5 de isquemia, el incremento de la VV fue del 50 % para la concentración mas alta probada (100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína), mientras que para el minuto 7 éste incremento fue del 337 % para la misma concentración. Éste aumento en la acción del fármaco ha sido encontrado también experimentalmente por Campbell y Wyse et al. En sus estudios observaron como a medida que aumentó el grado de daño miocárdico, se incrementó la probabilidad que la acción del fármaco ayude a facilitar o/a potenciar el sustrato para la ocurrencia de circuitos reentrantes [Campbell 1990; Wyse et al. 1993].

A su vez, en el minuto 7 de isquemia en condiciones de control, se encontró como los límites inferiores de la VV fueron desplazados hacia CI más tardíos. Éste efecto se produjo como consecuencia de un BDB del estímulo prematuro, el cual generó una disminución de la duración de la VV. Así, en los últimos minutos isquemia aguda la probabilidad de que un estímulo prematuro provoque una reentrada es menor. Datos experimentales de Wu y Zipes demostraron como en ventrículo aislado de perro y en condiciones de isquemia aguda la vulnerabilidad a reentradas se decremento cuando se generó un BDB [Wu y Zipes 2001]. Bajo la presencia de lidocaína también se observó como la duración de la VV fue menor, además de la aparición del BDB, el cual ocasionó un desplazamiento de los límites inferiores de la VV en el minuto mas avanzado de isquemia aguda estudiado. No obstante, el incremento de la VV fue mayor para este minuto en las diferentes concentraciones de fármaco.

En cuanto al BDB en el minuto 7 de isquemia, en nuestras simulaciones se encontró que la lidocaína reduce el BDB. En condiciones de control la duración del BDB fue de 55 ms, bajo la presencia de 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína la duración fue del 53 y 34 ms, respectivamente. Con lo cual la duración de la ventana vulnerable fue incrementada a medida que se aumenta la concentración de fármaco. El mayor efecto generado por la lidocaína en este minuto es explicado a través del incremento en la acidosis que sufre el tejido, con lo cual hace que se incremente el efecto pro-arritmico del fármaco bajo estas condiciones. Datos encontrados en simulaciones en tejido con isquemia aguda han afirmado que la causa del BDB esta relacionado con la insuficiente activación de los corrientes de I_{Na} y I_{Ca} , las cuales no permiten el desarrollo del

PA como consecuencia de la severa acidosis [Trenor et al. 2007]. No obstante, Shaw y Rudy otorgan una mayor importancia a la corriente I_{Ca} como mecanismo generador del bloqueo de la propagación cuando la corriente I_{Na} es deprimida. Así, el posible mecanismo iónico responsable del decremento del BDB es la activación de la corriente de I_{Ca} cuando la corriente I_{Na} es deprimida por la lidocaína. Simulaciones realizadas en fibras unidimensionales por Trenor et al. y Wang y Rudy han demostrado como el bloqueo de la corriente I_{Na} favorece el bloqueo de la propagación, haciendo a la corriente I_{Ca} responsable sobre el BDB [Trenor et al. 2005, Wang y Rudy 2000]

En cuanto al patrón de reentrada éste no fue alterado por el fármaco, lo cual fue observado experimentalmente por Hélie et al. en corazones de perro [Hélie et al. 1995] y comprobado en nuestras simulaciones.

Algunas controversias han surgido como consecuencia de los resultados arrojados por algunos estudios en donde la lidocaína tiene efectos antiarrítmicos bajo condiciones de isquemia. El incremento que este fármaco genera sobre el período refractario podría ocasionar una prolongación de la refractariedad, así un estímulo prematuro no encontrará al tejido en condiciones propicias para la propagación del estímulo, previniendo el circuito reentrante [El-sherif et al. 1977; Patterson et al. 1982; Krejcy et al. 1992; Yin et al. 1994]. Este efecto antiarrítmico será posible siempre y cuando la depresión sobre la velocidad de conducción no sea mayor. En las simulaciones realizadas en esta tesis doctoral se encontró que para un BCL de 200 ms el incremento en el ERP fue del 0.8 %, 1.6 % y 5.8 % para las concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína respectivamente, mientras que el decremento en la CV fue del 10 %, 23 % y 36 % para las mismas concentraciones. De tal forma, el incremento en el ERP fue menor al decremento en la CV. Estos resultados fueron corroborados con los datos encontrados experimentalmente en ventrículos de perros, en donde se observó como la reducción de la CV era mayor al incremento del ERP cuando se encontraba el tejido bajo la influencia de la lidocaína en los diferentes ciclos de estimulación estudiados [Aupetit et al. 1995; Yin et al. 1997].

22 Efecto de la Lidocaína y el Bloqueo de I_{Kr} sobre las Condiciones de Isquemia Aguda y la Ventana Vulnerable

Al comprobar el efecto pro-arrítmico de la lidocaína a través de la ventana vulnerable en condiciones de isquemia aguda, se estudió el efecto que puede tener la combinación de la lidocaína con otros fármacos clase III, para

determinar la acción de la lidocaína bajo estas condiciones. Conjuntamente también se observó efecto antiarrítmico de éstos fármacos.

Para estudiar el efecto de la combinación de fármacos antiarrítmicos se ha utilizado todas las concentraciones de lidocaína utilizadas por esta tesis doctoral, además se consideró un bloqueo del 70 % de la I_{Kr} , ya que corresponde aproximadamente al valor de bloqueo alcanzado por las concentraciones comúnmente utilizadas tanto teórica como experimentalmente [Saiz et al 2003]. Para el desarrollo de las simulaciones se simuló de manera general la acción de fármacos clase III, los cuales actúan prolongando la duración del potencial de acción. Experimentalmente se ha comprobado como estos fármacos influyen en el proceso de repolarización [Colatasky et al, 1990], así como una prolongación del ERP genera una fuerte acción antiarrítmica. Se conoce teóricamente que la longitud de onda de una reentrada es medida como el producto de la velocidad de conducción y el período refractario. Si la isquemia produce un acortamiento del potencial de acción la reentrada podrá ser generada más fácilmente. Una reentrada no podrá ocurrir si la conducción es mucho más rápida o si el ERP es mucho más largo. De esta forma, una manera de prevenir la aparición de reentradas es incrementando el ERP como se ha comprobado experimentalmente que actúan los fármacos clase III como son el dofetilide, almokalant, tedisamil [Chen et al. 1996, Rees y Curtis 1999; Barret et al. 2000; Sarraf et al. 2003]. No obstante, estos fármacos poseen limitaciones, ya que se encontró como su excesiva prolongación sobre el APD incrementa el riesgo de *Torsade de Pointes* (TsP), ocasionando un efecto pro-arrítmico [Jackman et al. 1988; Carlsoon et al 1993; Cheng et al. 1996]. A su vez, éstos fármacos actúan de manera dependiente de la frecuencia de estimulación pero de forma inversa.

Para determinar el efecto pro o antiarrítmico de la combinación de estos fármacos hemos utilizado el concepto de vulnerabilidad. Para ello se utilizaron las concentraciones de 20, 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$ de lidocaína. En nuestros resultados se encontró que la mayor probabilidad de ocurrencia a las reentradas se observó en el minuto 6 de isquemia tanto en condiciones de control (bloqueo de I_{Kr}) como bajo la presencia de las diferentes concentraciones de lidocaína. Asimismo, los circuitos reentrantes son altamente estables y no se produjeron roturas del frente de onda. En esta tesis se encontró como el bloqueo sólo de la I_{Kr} disminuye la ventana vulnerable (VV). Así, en el minuto 5 de isquemia no se encontraron reentradas, mientras que en el minuto 6 y 7 de isquemia las VV se redujo en un 34 % y 25 %, respectivamente. Al incorporar la lidocaína, las VVs se incrementaron para estos mismos minutos, de esta forma se ratifica la acción proarrítmica de la lidocaína en condiciones de isquemia aguda.

Como se ha expuesto con anterioridad, los pocos estudios experimentales realizados que combinan la acción de dos fármacos hacen difícil la validación de los resultados encontrados en nuestras simulaciones, además de ser obtenidos para determinados fármacos clase III. Así por ejemplo, Amino en su estudio

comprobó la acción de la combinación de nifekalant y lidocaína a través de la VV [Amino et al. 2005]. El nifekalant es un fármaco clase III, bloquea la I_{Kr} y de manera individual actúa prolongando el APD, reduce la longitud del ciclo de la VT y causa desestabilización de las espirales típicas de la VT. No obstante, éste fármaco posee las características de los fármacos clase III, es decir, en bajas frecuencias de estimulación genera TsP. Amino et al. en su estudio encontró que la VV se incrementó cuando utilizó la combinación de la lidocaína y el nifekalant, ya que el efecto de prolongación de APD generado por el nifekalant fue invertido cuando se incorporaron las diferentes concentraciones de lidocaína. En condiciones de control (sin fármaco) se obtuvo una VV de 100 ms (CIs = 130~230 ms), al introducir 0.5 $\mu\text{mol/L}$ de nifekalant la VV se redujo a 70 ms (CIs = 200~270 ms) y bajo la presencia de la lidocaína la VV se aumentó a 100 ms (CIs = 170~270 ms). Al compararlos con los resultados obtenidos, estos son semejantes ya que se encontró como la VV se incrementó cuando la lidocaína fue introducida, además también se observó como los límites inferiores fueron desplazados hacia valores más alejados del último estímulo básico. Cabe destacar que éste autor es el único que caracterizó el efecto de la lidocaína y un fármaco clase III a través de la VV.

Otras observaciones realizadas por Canyon et al. mostraron un beneficio a la hora de mezclar la lidocaína con la adenosine, ya que encontró como a través de mediciones en los parámetros del ECG, la combinación de estos fármacos reduce el tamaño del infarto y la terminación de arritmias ventriculares severas (VT y VF)[Garraf et al. 1998; Canyon y Dobson 2004; 2005]. En su estudio concluyó que la acción antiarrítmica de ésta mezcla se basa en la integración de tres procesos: uno electrofisiológico, uno mecánico y otro metabólico. Adenosine es un fármaco clase III, el cual retarda el ritmo sinoauricular y auriculoventricular y reduce la contractibilidad auricular, mientras que la lidocaína como se ha mencionado anteriormente reduce la CV en condiciones de isquemia. Ésta reducción en la excitabilidad auricular y ventricular, el posible acortamiento del potencial de acción y el enlentecimiento de la repolarización proporcionados por la mezcla de éstos fármacos, darían la explicación a la terminación de arritmias ventriculares. En nuestro estudio no se comprobó este efecto debido a que en esta tesis nos centramos en tejidos ventriculares, no obstante, como líneas futuras nos hemos planteado realizar un estudio del efecto de la lidocaína en diferentes tejidos cardiacos y los resultados de Canyon nos dan un punto de partida para el planteamiento de futuras simulaciones.

23 Limitaciones del Modelo y Estudio

El modelo de potencial de acción utilizado en este trabajo se compone de las ecuaciones del modelo LR fase II [Luo y Rudy 1994], además de incluir las ecuaciones de I_{KATP} formuladas por Ferrero et al. [Ferrero et al. 1996]. Las limitaciones del modelo, serán las propias de las ecuaciones utilizadas por Luo y Rudy, además de las inherentes a las ecuaciones utilizadas para simular el comportamiento eléctrico de las corrientes iónicas.

En cuanto al desarrollo del modelo de la acción de la lidocaína, una limitación fue la falta de más resultados experimentales en donde se mostrará el efecto del fármaco en diferentes valores de pH, ya que para la estimación de parámetros nos hemos tenido que basar sólo en los resultados experimentales de Schwartz, ya que son los únicos que presentan la variación del pH en función del número de estimulaciones utilizando diferentes valores de pH y de BCLs de estimulación [Schwartz 1977].

Por otra parte, el modelo de isquemia presenta algunas limitaciones, ya que el efecto de la acidosis no ha sido considerado de manera precisa. Para el desarrollo de esta tesis se intentó modelizar la dependencia de las variaciones del pH sobre el canal de sodio. No obstante, los datos experimentales encontrados son muy pocos, por lo que al modelizar y comprobar la bondad del modelo, los resultados arrojados no eran lo suficientemente precisos. Por tal motivo, se optó por considerar un bloqueo del 25 % del canal de sodio y calcio en la zona isquémica, como ha sido considerado en muchos trabajos que modelizan las condiciones de isquemia.

También se han pasado por alto otros efectos electrofisiológicos conocidos durante la fase de isquemia aguda, como la inhibición parcial de la bomba sodio potasio y las alteraciones en la corriente rápida de sodio o la disminución de volumen del espacio extracelular. Asimismo, las simulaciones de este trabajo son realizadas en dos dimensiones, por lo que no se ha tenido en cuenta la distribución transmural del tejido. La heterogeneidad presentado por las 3 clases de células del tejido cardíaco (endocardio, epicardio y células m) introducen un factor relevante para la generación de reentradas, de este modo las simulaciones tridimensionales nos ayudarían a cuantificar de manera precisa el efecto del fármaco sobre la complejidad del tejido isquémico.

El tejido cardíaco presenta una morfología compleja y a la hora de simularlo computacionalmente se realizan simplificaciones en donde en el proceso de calculo introduce pequeñas alteraciones en los resultados. No obstante, muchos de ellos han sido corroborados con datos experimentales. Al adicionar patologías como la isquemia, es necesario introducir variables espaciales las cuales hacen al tejido más realista, pero que a la hora de realizar el cálculo

requieren grandes recursos de cómputo. Por tal motivo, se ha optado por reducir el tamaño del tejido a simular. Asimismo, el planteamiento de realizar simulaciones tridimensionales están limitadas debido a que requerirían bastante más condiciones de cómputo.

CAPÍTULO
VII

CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

En la presente tesis doctoral se formula un novedoso modelo que permite simular la acción del fármaco antiarrítmico lidocaína sobre las principales características electrofisiológicas de las células del tejido ventricular, tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas. Una de las principales aportaciones del modelo es la introducción del efecto del pH sobre la acción de la lidocaína, lo que permite (por primera vez) la simulación realista de los efectos de dicho fármaco en tejidos sometidos a situaciones de isquemia. A través del concepto de la vulnerabilidad a reentradas sobre tejidos isquémicos se ha estudiado el efecto antiarrítmico y pro-arrítmico de la lidocaína sobre este tipo de tejidos.

A continuación se resumen las principales conclusiones de este trabajo, relacionándolos con los objetivos expuestos en el capítulo 2.

1. Plantear un modelo matemático que representa la acción de la lidocaína a nivel celular en tejidos ventriculares, incluyendo el efecto del pH

Se ha planteado un modelo matemático que tiene en cuenta la acción de las dos formas en las que se puede encontrar la lidocaína (forma cargada o forma neutra), en función del pH extracelular. Este modelo es un aporte original de esta tesis.

Se ha desarrollado un método de identificación de las diferentes constantes de asociación y disociación basado en algoritmos genéticos que permite un ajuste de los resultados experimentales con un error inferior al 10%.

2. Incorporar el modelo matemático del fármaco dentro del modelo de potencial de acción ventricular ya existente. Evaluar y comprobar la acción de la lidocaína sobre las diferentes características del potencial de acción

Se ha comprobado que, en condiciones normales, la lidocaína disminuye el pico de la corriente rápida de sodio (I_{Na}), el valor de la derivada máxima del potencial de acción (\dot{V}_{max}) y la velocidad de conducción (CV). Además, se ha

observado que este efecto es más acusado para mayores concentraciones del fármaco y frecuencias de estimulación más elevadas.

Se ha estudiado el efecto del pH sobre la acción de la lidocaína y se ha observado un incremento de dicha acción a medida que el pH disminuía. Este estudio es un aporte original de este trabajo.

Nuestros resultados muestran que la lidocaína aumenta ligeramente el período refractario efectivo (ERP). Sólo se observó un aumento significativo del mismo para elevadas concentraciones del fármaco y altas frecuencias de estimulación. Además, la lidocaína apenas afecta a la curva de restitución de la duración del potencial de acción (APD), debido al leve cambio generado por la lidocaína sobre el APD.

Sin embargo, la lidocaína sí tiene un efecto importante sobre la curva de restitución de la CV, efecto que se incrementa para valores bajos de pH. Este estudio y su conclusión es un aporte original de este trabajo.

3. Evaluar el efecto antiarrítmico o pro-arrítmico de la lidocaína en condiciones de isquemia regional

Se estudió el efecto de la lidocaína sobre la probabilidad de generar bloqueos unidireccionales (UDB) cuando se aplica un estímulo prematuro en un tejido unidimensional. Se estudiaron dos condiciones de estimulación prematura de un tejido isquémico: (a) estímulo prematuro aplicado en el mismo lugar que la estimulación básica y (b) estimulación prematura aplicada en una célula diferente situada en la zona de borde. Nuestras simulaciones muestran que en ambas situaciones la aplicación de lidocaína redujo la ventana de bloqueo (VB) y por lo tanto la probabilidad de generación de bloqueos unidireccionales, indicando un efecto antiarrítmico del fármaco. Este estudio es una aportación original del presente trabajo.

Al analizar la acción de la lidocaína sobre el tejido isquémico se encontró como el fármaco actúa de manera diferente en las diversas zonas del tejido. El fármaco disminuye la velocidad de propagación en el tejido normal y en el tejido de la zona de borde, si bien no actúa sobre la velocidad de propagación en la zona central isquémica. La lidocaína disminuye la dispersión de la velocidad de conducción entre el tejido de la zona central isquémica y el tejido de la zona normal y de borde, si bien se observó un ligero aumento de la dispersión espacial de las velocidades entre la zona normal y la región de la zona de borde cercana a la zona normal.

El estudio realizado en tejidos isquémicos bidimensionales demuestra que la lidocaína aumenta la ventana vulnerable, en la aparición de reentradas estables mediante la aplicación de un estímulo prematuro. Por ello, bajo estas

condiciones, la lidocaína tendría efectos pro-arrítmicos. Dichos efectos pro-arrítmicos aumentan con la concentración de lidocaína.

Nuestro estudio además concluye que la acción pro-arrítmica de la lidocaína sobre la ventana vulnerable aumenta cuando se hacen más severas las condiciones de isquemia debido al incremento de la acidosis (decremento del pH).

4. Evaluar el efecto antiarrítmico o pro-arrítmico de la combinación de lidocaína y fármacos clase III en condiciones de isquemia regional

Se analizó el efecto que tiene la combinación de la lidocaína con fármacos antiarrítmicos clase III. Para ello se incorporó en el modelo un bloqueo del 70 % de la corriente diferida de potasio (I_{Kr}) al mismo tiempo que se aplicaba lidocaína. Nuestro estudio demuestra que la aplicación simultánea de fármacos clase III y lidocaína, tiene un efecto pro-arrítmico menor que el que presenta la lidocaína.

Conclusión final:

Se ha presentado un detallado modelo de los efectos del fármaco lidocaína sobre las propiedades electrofisiológicas del tejido ventricular, tanto en condiciones normales como en condiciones de isquemia regional, y se han estudiado los efectos antiarrítmicos y pro-arrítmicos de su aplicación sola o en combinación con fármacos clase III. Es necesario destacar que es la primera vez que se implementa el efecto del pH, el cual juega un papel muy importante dentro del estudio de patologías como la isquemia. Además, se utiliza un modelo matemático de la acción de un fármaco clase Ib (lidocaína) para estudiar efectos pro-arrítmicos del mismo en tejidos sometidos a estas situaciones patológicas.

En la presente tesis doctoral se ha demostrado la utilidad de la modelización matemática de fármacos antiarrítmicos en el estudio de los mecanismos que inducen su comportamiento antiarrítmico o pro-arrítmico.

A juicio de la autora, el presente trabajo aporta, además de los resultados obtenidos en los diferentes estudios de simulación, herramientas que permitirán, por un lado, la realización de modelos matemáticos de otros fármacos antiarrítmicos, y por otro lado, el estudio de su comportamiento en tejidos normales y patológicos. La presente tesis doctoral realiza un aporte a la modelización de fármacos antiarrítmicos, ya que plantea un modelo matemático que simula la acción de la lidocaína, fármaco que actúa bloqueando el canal de

sodio. Este planteamiento permite un estudio de la acción de la lidocaína en diferentes condiciones.

24 Líneas Futuras

La realización de esta tesis ha contribuido al desarrollo de nuevos métodos de modelización de fármacos antiarrítmicos, con los cuales se puede abordar el estudio de diferentes patologías para determinar la acción de los fármacos antiarrítmicos bajo determinadas condiciones. Aunque en esta tesis se trató de caracterizar de manera completa la acción de la lidocaína, el estudio de fármacos antiarrítmicos comprende una amplia gama de situaciones que pueden generar modificaciones en la acción de éste fármaco, abriendo el abanico hacia posibles estudios futuros:

- Según datos experimentales, la lidocaína podría ejercer una acción antiarrítmica al romper o prevenir las roturas del frente de onda de circuitos reentrantes, previniendo la fibrilación ventricular. Por tal motivo, sería interesante estudiar la acción de la lidocaína bajo condiciones de fibrilación ventricular.
- En esta tesis se ha estudiado la acción de la lidocaína en condiciones de isquemia aguda (Ia), que corresponde a los primeros minutos después de la oclusión coronaria. Estudiar la acción del fármaco en los minutos posteriores a los 10 primeros minutos que corresponden a la fase de isquemia Ib, nos daría una completa caracterización de la acción de este fármaco cuando se presente una oclusión coronaria.
- De acuerdo a los resultados obtenidos sobre la vulnerabilidad a reentradas y el bloqueo unidireccional y bidireccional encontrado, un análisis a través del factor de seguridad acerca de la evolución de las corrientes involucradas en dichos bloqueos, nos daría una nueva perspectiva de la acción de este fármaco a nivel iónico y de propagación.
- También sería interesante comprobar la acción de la lidocaína al ser introducida en diferentes tipos de tejidos cardíacos como: el auricular, de Purkinje, etc. Y comprobar la acción de este fármaco al presentarse patologías como la fibrilación auricular, DAD, EAD, *Tosade de Pointes*, etc.
- Realizar simulaciones en tejidos tridimensionales, nos otorgaría resultados mas reales de la acción del fármaco, ya que se involucraría la heterogeneidad transmural del tejido, la cual es una condición importante en la generación de circuitos reentrantes.

ANEXO

Anexo I. Modelo modificado de Luo Rudy para el potencial de acción ventricular en miocitos de cobaya

Consideraciones geométricas

Dimensiones de la célula:	Largo: $L=100 \mu\text{m}$ - Radio: $r=11 \mu\text{m}$
Volumen celular:	$V_{\text{cell}}=\pi r^2 L=38 \cdot 10^{-5} \mu\text{L}$
Área geométrica de la membrana:	$A_{\text{Geo}}=2\pi r^2+2\pi r L=0.767 \cdot 10^{-4} \text{cm}^2$
Área capacitiva de la membrana:	$A_{\text{Cap}}=R_{\text{CG}} \cdot A_{\text{Geo}}=1.534 \cdot 10^{-4} \text{cm}^2$
Volumen del mioplasma:	$V_{\text{myo}}=0.68 \cdot V_{\text{Cell}}=25.84 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$
Volumen mitocondrial:	$V_{\text{mito}}=0.26 \cdot V_{\text{Cell}}=9.88 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$
Volumen del RS:	$V_{\text{SR}}=0.06 \cdot V_{\text{Cell}}=2.28 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$
	$V_{\text{NRS}}=0.0552 \cdot V_{\text{Cell}}=2.098 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$
	$V_{\text{JSR}}=0.0048 \cdot V_{\text{Cell}}=0.182 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$
Volumen del espacio intersticial:	$V_{\text{cleft}}=(12\%/88\%) \cdot V_{\text{Cell}}=5.182 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$
Capacidad específica de la membrana celular:	$C_m=1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$

2 Concentraciones iónicas normales

$[\text{K}^+]_o = 4.5 \text{ mmol/L}$
$[\text{K}^+]_i = 145 \text{ mmol/L}$
$[\text{Na}^+]_o = 140 \text{ mmol/L}$
$[\text{Na}^+]_i = 10 \text{ mmol/L}$
$[\text{Ca}^{2+}]_o = 1.8 \text{ mmol/L}$
$[\text{Ca}^{2+}]_i = 0.012 \mu\text{mol/L}$

3 Unidades

Magnitud	Unidades
Corrientes	$\mu\text{A}/\mu\text{F}$
Potenciales	mV
Concentraciones	mol/L
Volumenes	μL
Temperatura	$^{\circ}\text{K}$
Constante de Faraday (F)	C/mol
Constante de Boltzman (B)	J/(mol $^{\circ}\text{K}$)
Conductancias	mS/ μF
Tiempo	ms

Ecuación de cambio de las concentraciones:

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

donde $[S]_i$ es la concentración del ión S, la I_s es la suma de la corrientes iónicas en la que participa dicho ión, F es la constante de Faraday.

4 Ecuaciones de las corrientes iónicas

- *Corriente de rápida de sodio (I_{Na})*

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na})$$

donde \overline{G}_{Na} es la conductancia máxima de los canales de sodio y su valor es de 16 mS/cm² y E_{Na} es el potencial de equilibrio del sodio que viene dado por la ecuación:

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i}\right)$$

siendo $[Na^+]_o = 140$ mmol /L y $[Na^+]_i = 10$ mmol/L

m, h y j son las compuertas del canal de sodio y su evolución temporal estan determinadas por la ecuación:

$$dy/dt = (y_\infty - y)/\tau_y;$$

$$\tau_y = 1/(\alpha_y + \beta_y)$$

$$y_\infty = \alpha_y /(\alpha_y + \beta_y)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m \cdot m$$

$$\alpha_m = \frac{0.32 \cdot (V + 47.13)}{1 - e^{-0.1 \cdot (V + 47.13)}}$$

$$\beta_m = 0.08 \cdot e^{\frac{-V}{11}}$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h \cdot h$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Para } V \geq -40mV \Rightarrow \begin{cases} \alpha_h = 0 \\ \beta_h = \frac{1}{0.13(1 + e^{\frac{V+10.66}{-11.11}})} \end{cases} \\ \text{Para } V < -40mV \Rightarrow \begin{cases} \alpha_h = 0.135 \cdot e^{\frac{(80+V)}{-6.8}} \\ \beta_h = 3.56 \cdot e^{0.079V} + 3.1 \cdot 10^5 \cdot e^{0.35V} \end{cases} \end{array} \right.$$

$$\frac{dj}{dt} = \alpha_j \cdot (1 - j) - \beta_j \cdot j$$

$$\begin{aligned} \text{Para } V \geq -40\text{mV} &\Rightarrow \begin{cases} \alpha_j = 0 \\ \beta_j = \frac{0.3 \cdot e^{(-2535 \cdot 10^{-7} \cdot V)}}{1 + e^{-0.1 \cdot (V+32)}} \end{cases} \\ \text{Para } V < -40\text{mV} &\Rightarrow \begin{cases} \alpha_j = \frac{(-1.2714 \cdot 10^5 \cdot e^{0.2444V} - 3.474 \cdot 10^{-5} \cdot e^{-0.04391V}) \cdot (V + 37.78)}{1 + e^{0.311 \cdot (V+79.23)}} \\ \beta_j = \frac{0.1212 \cdot e^{(-0.01052 \cdot V)}}{1 + e^{-0.1378 \cdot (V+40.14)}} \end{cases} \end{aligned}$$

- Corriente de calcio a través de los canales tipo L (I_{CaL})

$$I_{Ca(L)} = I_{Ca} + I_{Ca,K} + I_{Ca,Na}$$

$$I_{Ca} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{I}_{Ca}$$

$$I_{Ca,K} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{I}_{Ca,K}$$

$$I_{Ca,Na} = d \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot \bar{I}_{Ca,Na}$$

donde I_{Ca} , $I_{Ca,K}$ y $I_{Ca,Na}$ se rigen por las siguientes ecuaciones:

$$\bar{I}_{Ca} = P_{Ca} \cdot Z_{Ca}^2 \cdot \frac{V \cdot F^2}{RT} \cdot \frac{[\gamma_{Ca}]_i \cdot [Ca]_i \cdot e^{\left(Z_{Ca} \frac{V \cdot F}{RT}\right)} - [\gamma_{Ca}]_o \cdot [Ca]_o}{e^{\left(Z_{Ca} \frac{V \cdot F}{RT}\right)} - 1}$$

$$\begin{aligned} P_{Ca} &= 5.4 \cdot 10^{-4} \text{ cm/s} & [\gamma_{Ca}]_i &= 1 & [Ca]_{i,rest} &= 0.12 \mu\text{mol/L} \\ Z_{Ca} &= 2 & [\gamma_{Ca}]_o &= 0.341 & [Ca]_o &= 1.8 \text{ mmol/L} \end{aligned}$$

$$\bar{I}_{Ca,Na} = P_{Na} \cdot Z_{Na}^2 \cdot \frac{V \cdot F^2}{RT} \cdot \frac{[\gamma_{Na}]_i \cdot [Na]_i \cdot e^{\left(Z_{Na} \frac{V \cdot F}{RT}\right)} - [\gamma_{Na}]_o \cdot [Na]_o}{e^{\left(Z_{Na} \frac{V \cdot F}{RT}\right)} - 1}$$

$$\begin{aligned} P_{Na} &= 6.75 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s} & [\gamma_{Na}]_i &= 0.75 & [Na]_i &= 10 \text{ mmol/L} \\ Z_{Na} &= 1 & [\gamma_{Na}]_o &= 0.75 & [Na]_o &= 140 \text{ mmol/L} \end{aligned}$$

$$\bar{I}_{Ca,K} = P_K \cdot Z_K^2 \cdot \frac{V \cdot F^2}{RT} \cdot \frac{[\gamma_K]_i \cdot [K]_i \cdot e^{\left(Z_K \frac{V \cdot F}{RT}\right)} - [\gamma_K]_o \cdot [K]_o}{e^{\left(Z_K \frac{V \cdot F}{RT}\right)} - 1}$$

$$P_K = 1.93 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s} \quad [\gamma_K]_i = 0.75 \quad [K]_i = 145 \text{ mmol/L}$$

$$Z_K = 1 \quad [\gamma_K]_o = 0.75 \quad [K]_o = 5.4 \text{ mmol/L}$$

$$\frac{dd}{dt} = \alpha_d \cdot (1-d) - \beta_d \cdot d$$

$$d_\infty = \frac{1}{\frac{1+e}{-e} \frac{6.24}{(V+10)}} \quad \tau_d = d_\infty \cdot \frac{-e}{0.035(V+10)} \frac{6.24}{(V+10)}$$

$$\alpha_d = \frac{d_\infty}{\tau_d} \quad \beta_d = \frac{1-d_\infty}{\tau_d}$$

$$\frac{df}{dt} = \alpha_f \cdot (1-f) - \beta_f \cdot f$$

$$f_\infty = \frac{1}{\frac{1+e}{(V+32)} + \frac{0.6}{\frac{1+e}{(50-V)}}} \quad \tau_f = \frac{1}{0.0197 \cdot e \cdot \left\{ \frac{1}{[0.0337(V+10)]^2} \right\}_{+0.02}}$$

$$\alpha_f = \frac{f_\infty}{\tau_f} \quad \beta_f = \frac{1-f_\infty}{\tau_f}$$

$$f_{Ca} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[Ca]_i}{K_{m,Ca}} \right)}$$

$$K_{m,Ca} = 0.6 \mu\text{mol/L}$$

- *Corriente de calcio a través de los canales tipo T ($I_{Ca(T)}$)*

$$I_{Ca(T)} = \bar{G}_{Ca(T)} \cdot b^2 \cdot g \cdot (V - E_{Ca})$$

$\bar{G}_{Ca(T)}$ es la conductancia máxima y su valor es 0.05 mS/ μ F

E_{Ca} es el potencial de equilibrio del calcio y viene determinado por la ecuación:

$$E_{Ca} = \frac{RT}{2F} \cdot \ln \left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i} \right)$$

b y g son las compuertas de activación e inactivación respectivamente, que se define del siguiente modo:

$$\frac{db}{dt} = \frac{b_\infty - b}{\tau_b}$$

$$b_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\left[\frac{-(V+14)}{10.8}\right]}} \quad \tau_b = 3.7 + \frac{6.1}{1 + e^{-\frac{4.5}{(V+25)}}$$

$$\frac{dg}{dt} = \frac{g_{\infty} - g}{\tau_g}$$

$$g_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\left[\frac{(V+60)}{5.6}\right]}} \quad \tau_g = \begin{cases} -0.875 \cdot V + 12 & \text{para } V \leq 0.0mV \\ 12 & \text{para } V > 0.0mV \end{cases}$$

- *Comparte rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr}) y componente lenta de la corriente rectificadora de potasio (I_{Ks})*

$$I_{Kr} = \bar{G}_{Kr} \cdot X_r \cdot R \cdot (V - E_{Kr})$$

\bar{G}_{Kr} es la conductancia máxima y su valor se calcula

$$\bar{G}_{Kr} = 0.02614 \cdot \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}$$

E_{Kr} es el potencial de equilibrio del potasio y viene determinado por la ecuación: $E_{Kr} = \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right)$

X_r y R son las compuertas de activación dependiente del tiempo y de inactivación independiente del tiempo respectivamente y están definidas de la siguiente forma:

$$X_{r\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\left(\frac{(V+21.5)}{7.5}\right)}}$$

$$\tau_{r\infty} = \frac{1}{\left(\frac{0.00138(V+14.2)}{1 - e^{-0.123(V+14.2)}} + \frac{0.00061(V+38.9)}{e^{0.145(V+38.9)} - 1}\right)}$$

$$\frac{dX_r}{dt} = \frac{X_{r\infty} - X_r}{\tau_{r\infty}}$$

$$R = \frac{1}{1 + e^{-\left(\frac{(V+9)}{22.4}\right)}}$$

$$I_{Ks} = \bar{G}_{Ks} \cdot X_{s1} \cdot X_{s2} \cdot (V - E_{Ks})$$

\bar{G}_{Ks} es la conductancia máxima y su valor se calcula a través de:

$$\bar{G}_{Ks} = 0.433 \cdot \left(1 + \frac{0.6}{1 + \left(\frac{3.8E-5}{[Ca]_i} \right)^{1.4}} \right)$$

E_{Ks} es el potencial de equilibrio del potasio y viene determinado por la ecuación: $E_{Ks} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K]_o + P_{Na,K} \cdot [Na]_o}{[K]_i + P_{Na,K} \cdot [Na]_i} \right)$

X_{s1} y X_{s2} son las compuertas del canal y se definen así:

$$\frac{dX_{s1}}{dt} = \frac{X_{s\infty} - X_{s1}}{\tau_{xs1}}$$

$$\frac{dX_{s2}}{dt} = \frac{X_{s\infty} - X_{s2}}{\tau_{xs2}}$$

$$X_{s\infty} = \frac{1}{1 + e^{\left(\frac{-(V-1.5)}{16.7} \right)}} \quad \tau_{xs1} = \frac{1}{\left(\frac{7.19 \cdot 10^{-5}(V+30)}{1 - e^{-0.148(V+30)}} + \frac{1.31 \cdot 10^{-4}(V+30)}{e^{0.0687(V+30)} - 1} \right)} \quad \tau_{xs2} = 4 \cdot \tau_{xs1}$$

- *Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1})*

$$I_{K1} = \bar{G}_{K1} \cdot K_{1\infty} (V - E_{K1})$$

\bar{G}_{K1} es la conductancia máxima y se calcula a través de $\bar{G}_{K1} = 0.75 \cdot \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}}$

y E_{K1} es el potencial de equilibrio y esta dado por: $E_{K1} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K]_o}{[K]_i} \right)$

y la compuerta $K_{1\infty}$ es:

$$K_{1\infty} = \frac{\alpha_{k1}}{\alpha_{k1} + \beta_{k1}}$$

$$\alpha_{k1} = \frac{1.02}{1 + e^{0.2385 \cdot (V - E_{K1} - 59.215)}}$$

$$\beta_{k1} = \frac{0.49124 \cdot e^{0.08032 \cdot (V - E_{K1} + 5.476)} + e^{0.06175 \cdot (V - E_{K1} - 594.31)}}{1 + e^{-0.5143 \cdot (V - E_{K1} + 4.753)}}$$

- *Corriente de meseta de potasio (I_{Kp})*

$$I_{Kp} = \bar{G}_{Kp} \cdot Kp \cdot (V - E_{Kp})$$

\bar{G}_{Kp} es la conductancia máxima y se calcula a través de $\bar{G}_{Kp} = 0.0183 \text{ mS} / \mu\text{F}$, E_{K1} es el potencial de equilibrio y esta dado por $E_{Kp} = E_{K1}$ y la compuerta es representada por la ecuación:

$$Kp = \frac{1}{1+e^{-\frac{(7.488-V)}{5.98}}}$$

- *Corriente de potasio dependiente del sodio ($I_{K(Na)}$)*

$$I_{K(Na)} = \bar{g}_{K(Na)} \cdot P_{oNai} \cdot P_{oV} \cdot (V - E_k)$$

$\bar{g}_{K(Na)} = 0.12848 \text{ mS}/\mu\text{F}$ la conductancia de membrana máxima de $I_{K(Na)}$

P_{oV} la dependencia del potencial de membrana, que se formula como:

$$P_{oV} = 0.8 - \frac{0.65}{1+e^{-\frac{V+125}{15}}}$$

P_{oNai} la dependencia de $[\text{Na}^+]_i$, formulada como:

$$P_{oNai} = \frac{0.85}{1+(K_D / [\text{Na}]_i)^n}$$

con $K_D = 66 \text{ mM}$ y $n = 2.8$

- *Corriente de potasio dependiente de ATP ($I_{K(ATP)}$)*

$$I_{K(ATP)} = \sigma \cdot g_o \cdot p_o \cdot f_{ATP} \cdot (V_m - E_{k(ATP)})$$

σ es la densidad de canales

g_o es la conductancia unitaria, que corresponde a un canal completamente abierto y se formula como:

$$g_o = \gamma_o \cdot f_N \cdot f_T \cdot f_H$$

$$\gamma_O = 35.375 \cdot \left(\frac{[K^+]_O}{5.4} \right)^{0.24}$$

$$f_M = \frac{1}{1 + \left(\frac{[Mg^{2+}]_i}{K_{h,Mg}} \right)^n}$$

donde $n = 1$ y $K_{h,Mg}$ es la constante de semisaturación que depende el potencial de membrana como indica la siguiente ecuación:

$$K_{h,Mg} = K_{h,Mg}^O \cdot e^{\left(-\frac{2\delta_{Mg} F}{RT} V_m \right)} \cdot 0.31 \cdot \sqrt{[K^+]_O + 5}$$

$$f_N = \frac{1}{1 + \left(\frac{[Na^+]_i}{K_{h,Na}} \right)^n}$$

donde $n = 2$ y $K_{h,Na}$ es la constante de semisaturación que depende el potencial de membrana como indica la siguiente ecuación:

$$K_{h,Na} = K_{h,Na}^O \cdot e^{\left(-\frac{2\delta_{Na} F}{RT} V_m \right)}$$

$$f_T = Q_{10}^{\frac{T-T_O}{10}} \quad \text{donde } Q_{10}=1.3 \text{ y } T_O=35.5^\circ\text{C}$$

$$f_H = 1 + 0.15 \cdot (pH_i - 7.4)$$

$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_m} \right)^H}$$

$$K_m = 35.8 + 17.9[ADP]_i^{0.256}$$

$$H = 1.3 + 0.74 \cdot e^{(-0.09[ADP]_i)}$$

$E_{K(ATP)}$ es el potencial de equilibrio del potasio y se calcula como:

$$E_{K(ATP)} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K]_O}{[K]_i} \right)$$

- *Corriente transitoria de salida (I_{to})*

$$I_{to} = \bar{G}_{ito} \cdot z^3 \cdot y \cdot R_V \cdot (V - E_K)$$

E_K es el potencial de equilibrio del potasio

$\bar{G}_{ito} = 0.5 \text{ mS} / \mu\text{F}$ para el epicardio ventricular izquierdo

$\bar{G}_{ito} = 1.1 \text{ mS} / \mu\text{F}$ para el epicardio ventricular derecho

$$E_K = E_{K1} = \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right)$$

$$R_V = e^{\left(\frac{V}{100}\right)}$$

$$\frac{dz}{dt} = \alpha_z \cdot (1 - z) - \beta_z \cdot z$$

$$\alpha_z = \frac{10 \cdot \exp\left(\frac{V-40}{25}\right)}{1 + \exp\left(\frac{V-40}{25}\right)}$$

$$\beta_z = \frac{10 \cdot \exp\left(\frac{-(V+90)}{25}\right)}{1 + \exp\left(\frac{-(V+90)}{25}\right)}$$

$$\tau_z = 1/(\alpha_z + \beta_z) \text{ y } z_\infty = \alpha_z / (\alpha_z + \beta_z)$$

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

$$\alpha_y = \frac{0.015}{1 + \exp\left(\frac{V+60}{5}\right)}$$

$$\beta_y = \frac{0.1 \cdot \exp\left(\frac{(V+25)}{5}\right)}{1 + \exp\left(\frac{(V+25)}{5}\right)}$$

$$\tau_y = 1/(\alpha_y + \beta_y) \text{ y } y_\infty = \alpha_y / (\alpha_y + \beta_y)$$

- *Corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa})*

$$I_{NaCa} = c_1 \cdot e^{(\gamma-1) \frac{VF}{RT}} \cdot \frac{e^{\frac{VF}{RT}} \cdot [Na]_i^3 \cdot [Ca]_o - [Na]_o^3 \cdot [Ca]_i}{1 + c_2 \cdot e^{(\gamma-1) \frac{VF}{RT}} \cdot \left(e^{\frac{VF}{RT}} \cdot [Na]_i^3 \cdot [Ca]_o + [Na]_o^3 \cdot [Ca]_i \right)}$$

siendo $c_1 = 0.00025$ $c_2 = 0.0001$ $\gamma = 0.15$

- *Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})*

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \cdot f_{NaK} \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{K_{m,Na_i}}{[Na]_i} \right)^2} \cdot \frac{[K]_o}{[K]_o + K_{m,Ko}}$$

$$\bar{I}_{NaK} = 2.25 \mu A / \mu F$$

$$K_{m,Na_i} = 10 \text{ mmol/L}$$

$$K_{m,Ko} = 1.5 \text{ mmol/L}$$

$$f_{NaK} = \frac{1}{1 + 0.1245 \cdot e^{-0.1 \cdot \frac{VF}{RT}} + 0.0365 \cdot \sigma \cdot e^{\frac{-VF}{RT}}}$$

$$\sigma = \frac{1}{7} \cdot \left[e^{\frac{[Na]_o}{67.3}} - 1 \right]$$

- *Corriente no específica activada por calcio ($I_{ns(Ca)}$)*

$$I_{ns,(Ca)} = I_{ns,K} + I_{ns,Na}$$

$$I_{ns,K} = \frac{\bar{I}_{ns,K}}{1 + \left(\frac{K_{m,ns(Ca)}}{[Ca^{2+}]_i} \right)^3}$$

$$\bar{I}_{ns,K} = P_{ns(Ca)} \cdot Z_K^2 \cdot \frac{V \cdot F^2}{RT} \cdot \frac{[\gamma_K]_i \cdot [K]_i \cdot \exp\left(Z_K \cdot \frac{V \cdot F}{RT}\right) - [\gamma_K]_o \cdot [K]_o}{\exp\left(Z_K \cdot \frac{V \cdot F}{RT}\right) - 1}$$

$$[\gamma_K]_i = 0.75$$

$$[\gamma_K]_o = 0.75$$

$$Z_K = 1$$

$$I_{ns, Na} = \frac{\bar{I}_{ns, Na}}{1 + \left(\frac{K_{m, ns(Na)}}{[Na^{2+}]_i} \right)^3}$$

$$\bar{I}_{ns, Na} = P_{ns(Ca)} \cdot Z_{Na}^2 \cdot \frac{V \cdot F^2}{RT} \cdot \frac{[\gamma_{Na}]_i \cdot [Na]_i \cdot \exp\left(Z_{Na} \cdot \frac{V \cdot F}{RT}\right) - [\gamma_{Na}]_o \cdot [Na]_o}{\exp\left(Z_{Na} \cdot \frac{V \cdot F}{RT}\right) - 1}$$

$$[\gamma_{Na}]_i = 0.75$$

$$[\gamma_{Na}]_o = 0.75$$

$$Z_{Na} = 1$$

$$P_{ns(Ca)} = 1.75 \cdot 10^{-7} \text{ cm/s}$$

$$K_{m, ns(Ca)} = 1.2 \text{ mol/L}$$

$$E_{ns(Ca)} = \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K]_o + [Na^+]_o}{[K]_i + [Na^+]_i} \right)$$

- *Corriente de la bomba de calcio ($I_{p(Ca)}$)*

$$I_{p(Ca)} = \bar{I}_{p(Ca)} \cdot \frac{[Ca]_i}{K_{m, p(Ca)} + [Ca]_i}$$

$$\bar{I}_{p(Ca)} = 1.15 \text{ } \mu\text{A}/\mu\text{F} \quad K_{m, p(Ca)} = 0.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

- *Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$)*

$$I_{Ca,b} = \bar{G}_{Ca,b} \cdot (V - E_{Ca,N})$$

$$E_{Ca,N} = \frac{RT}{2F} \cdot \ln \left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i} \right)$$

$$\bar{G}_{Ca,b} = 0.003016 \text{ mS}/\mu\text{F}$$

- *Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$)*

$$I_{Na,b} = \bar{G}_{Na,b} \cdot (V - E_{Na,N})$$

$$\bar{G}_{Na,b} = 0.00141 \text{ mS}/\mu\text{F} \quad E_{Na,N} = E_{Na}$$

5 Flujo de calcio del NSR al JSR (ITR)

$$I_{tr} = \frac{[Ca^{2+}]_{NSR} - [Ca^{2+}]_{JSR}}{\tau_{tr}} \text{ mmol/L/ms}$$

$$\tau_{tr} = 180 \text{ ms}$$

6 Cálculo analítico del almacenamiento de calcio

$$[Ca^{2+}]_{JSR,new} = \frac{\sqrt{b_1^2 + 4 \cdot c_1} - b_1}{2}$$

$$b_1 = [CSQN] - [CSQN]_{old} - \Delta[Ca]_{JSR} - [Ca]_{JSR,old} + K_{m,CSQN}$$

$$c_1 = K_{m,CSQN} \cdot ([CSQN]_{old} + \Delta[Ca]_{JSR} + [Ca]_{JSR,old})$$

$$\Delta[Ca]_{JSR} = [Ca]_{JSR,old} - [Ca]_{JSR,new}$$

- *Corriente de liberación de calcio del JSR inducido por el aumento de calcio intracelular (I_{rel})*

$$(I_{rel})_{CICR} = g_{rel} \cdot RyR_{open} \cdot RyR_{close} \cdot ([Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_i)$$

$$RyR_{open} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-t+4}{\tau_{open}}}}$$

$$RyR_{close} = 1 - \frac{1}{1 + e^{\frac{-t+4}{\tau_{close}}}}$$

$$g_{rel} = \frac{\bar{g}_{rel}}{1 + e^{\left\{ \frac{(I_{Ca(L)} + I_{Ca,b} + I_p(Ca) + I_{Ca(T)} - 2 \cdot I_{NaCa}) + 5}{0.9} \right\}}}$$

$$\tau_{open} = \tau_{close} = 0.5$$

$$\bar{g}_{rel} = 150$$

- Almacenamiento de calcio en el JSR: Calsequestrina (CSQN)

$$Buffered[CSQN] = \overline{[CSQN]} \cdot \left\{ \frac{[Ca^{2+}]_{JSR}}{[Ca^{2+}]_{JSR} + K_{m,CSQN}} \right\}$$

$$\overline{[CSQN]} = 10 \text{ mmol/L}$$

$$K_{m,CSQN} = 0.8 \text{ mmol/L}$$

- Liberación de calcio del JSR en condiciones de sobrecarga de calcio

$$(I_{rel})_{JSR-OV} = G_{rel} \cdot ([Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_i) \text{ mmol/L/ms}$$

$$\text{Si } [CSQN] > [CSQN]_{th}$$

$$G_{rel} = \bar{G}_{rel} \cdot (1 - e^{-\frac{t}{\tau_{on}}}) \cdot e^{-\frac{t}{\tau_{off}}}$$

$\bar{G}_{rel} = 4 \text{ ms}^{-1}$; $[CSQN]_{th} = 0.7$ o mayor $\tau_{on} = \tau_{off} = 2 \text{ ms}$ y $t = 0$ en el instante de liberación espontánea.

$$\text{Si } [CQSN] < [CQSN]_{th}$$

$$\bar{G}_{rel} = 0$$

- *Retículo sarcoplásmico (Network Sarcoplasmic Reticulum) (NSR)*

$$\frac{dNSR}{dt} = I_{up-leak} - I_{tr} \frac{V_{JSR}}{V_{NSR}}$$

- *Entrada y fuga de calcio en el NSR: I_{up} corriente de calcio de entrada al retículo sarcoplásmico y I_{leak}*

$$I_{up-leak} = I_{up} - I_{leak}$$

$$K_{leak} = \frac{\bar{I}_{up}}{[Ca^{2+}]_{NSR}}$$

$$\bar{I}_{up} = 0.00875 \text{ mmol/L/ms}$$

$$[Ca^{2+}]_{NSR} = 15 \text{ mmol/L}$$

$$I_{leak} = K_{leak} \cdot [Ca^{2+}]_{NSR} \text{ mmol/L/ms}$$

$$I_{up} = \bar{I}_{up} \cdot \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,up}} \text{ mmol/L/ms}$$

$$\bar{I}_{up} = 0.00875 \text{ mol/L/ms}$$

$$K_{m,up} = 0.92 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

- *Concentración de calcio en el citosol*

$$[Ca^{2+}]_{i,new} = \frac{2}{3} \cdot \sqrt{b^2 - 3c} \cdot \cos \left(\frac{\arccos \left[\frac{9bc - 2b^3 - 27d}{2 \cdot (b^2 - 3c)^{3/2}} \right]}{3} \right) - \frac{b}{3}$$

$$b = [\overline{CMDN}] + [\overline{TRPN}] - [Ca]_{total} + K_{m,TRPN} + K_{m,CMDN}$$

$$c = (K_{m,CMDN} \cdot K_{m,TRPN}) - ([Ca]_{total} \cdot [K_{m,TRPN} + K_{m,CMDN}]) + ([\overline{TRPN}] \cdot K_{m,CMDN}) + ([\overline{CMDN}] \cdot K_{m,TRPN})$$

$$d = -(K_{m,TRPN} \cdot K_{m,CMDN}) \cdot [Ca]_{total}$$

$$[Ca]_{total} = [TRPN]_{old} + [CMDN]_{old} + \Delta[Ca]_i + [Ca]_{i,old}$$

$$\frac{\Delta[Ca]_i}{\Delta t} = - \left\{ \frac{[Ca]}{Z_{Ca}} \cdot \frac{ACap}{V_{myo} \cdot F} + (I_{up} - I_{leak}) \cdot \frac{V_{NSR}}{V_{myo}} - (I_{relcicr} - I_{relJSR}) \cdot \frac{V_{JSR}}{V_{myo}} \right\}$$

Las definiciones son las siguientes (las concentraciones se expresan en mmol/L):

- $[Ca^{2+}]_i$ corresponde a la $[Ca^{2+}]_i$ en el citosol
- $[CSQN]$ es la concentración de Ca^{2+} almacenada por la calsequestrina en el JSR
- $[\overline{CSQN}]$ es la concentración máxima de Ca^{2+} almacenada por la en el JSR
- $[CMDN]$ concentration of Ca^{2+} almacenada por calmodulin en el citosol
- $[\overline{CMDN}]$ concentración máxima de Ca^{2+} almacenada por calmodulin en el citosol
- $[TRPN]$ concentración de Ca^{2+} almacenada por la troponina en el citosol
- $[\overline{TRPN}]$ concentración máxima de Ca^{2+} almacenada por la troponina en el citosol
- $K_{m,CSQN}$, $K_{m,TRPN}$, y $K_{n,CMDN}$, las constantes de equilibrio en el almacenamiento de Ca^{2+} por la calsequestrina, troponina, y calmodulina, respectivamente
- $\Delta[Ca^{2+}]_i$ cambio en el total Ca^{2+} durante un incremento de tiempo.

Los subíndices i, new, and old indican intracelular, paso de tiempo actual y anterior, respectivamente.

- *Almacenamiento de calcio en el mioplasma*

$$\text{buffered}[TRPN] = \overline{[TRPN]} \cdot \left(\frac{[Ca]_i}{[Ca]_i + K_{m,TRPN}} \right)$$

$$\text{buffered}[CMDN] = \overline{[CMDN]} \cdot \left(\frac{[Ca]_i}{[Ca]_i + K_{m,CMDN}} \right)$$

$$\overline{[TRPN]} = 70 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

$$\overline{[CMDN]} = 50 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

$$K_{m,TRPN} = 0.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Allen, D. G., Morris, P. G., Orchard, C. H., and Pirolo, J. S., "A nuclear magnetic resonance study of metabolism in the ferret heart during hypoxia and inhibition of glycolysis 7," *J.Physiol*, vol. 361 pp. 185 3703-204, Dec.1985.
- [2] Amino, M., Yamazaki, M., Nakagawa, H., Honjo, H., Okuno, Y., Yoshioka, K., Tanabe, T., Yasui, K., Lee, J. K., Horiba, M., Kamiya, K., and Kodama, I., "Combined effects of nifekalant and lidocaine on the spiral-type re-entry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium 2," *Circ.J.*, vol. 69, no. 5, pp. 576 3703-584, May2005.
- [3] Anderson, K. P., Walker, R., Lux, R. L., Ershler, P. R., Menlove, R., Williams, M. R., Krall, R., and Moddrelle, D., "Conduction velocity depression and drug-induced ventricular tachyarrhythmias. Effects of lidocaine in the intact canine heart 3," *Circulation*, vol. 81, no. 3, pp. 1024 3703-1038, Dec.1990.
- [4] Antzelevitch, C., Sicouri, S., Litovsky, S. H., Lukas, A., Krishnan, S. C., Di Diego, J. M., Gintant, G. A., and Liu, D. W., "Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells 1 Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 69, no. 6, pp. 1427 3703-1449, Dec.1991.
- [5] Arnsdorf, M. F. and Bigger, J. T., "The effect of lidocaine on components of excitability in long mammalian cardiac Purkinje fibers 1," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 195, no. 2, pp. 206 3703-215, Dec.1975.
- [6] Assimes, T. L. and Malcolm, I., "Torsade de pointes with sotalol overdose treated successfully with lidocaine 1," *Can.J.Cardiol.*, vol. 14, no. 5, pp. 753 3703-756, Dec.1998.
- [7] Aupetit, J. F., Timour, Q., Loufoua-Moundanga, J., Barral-Cadiere, L., Lopez, M., Freysz, M., and Faucon, G., "Proarrhythmic effects of lidocaine in the acutely ischemic porcine heart 3," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 25, no. 5, pp. 810 3703-816, Dec.1995.
- [8] Balsler, J. R., Nuss, H. B., Orias, D. W., Johns, D. C., Marban, E., Tomaselli, G. F., and Lawrence, J. H., "Local anesthetics as effectors of allosteric gating. Lidocaine effects on inactivation-deficient rat skeletal muscle Na channels 1," *J.Clin.Invest*, vol. 98, no. 12, pp. 2874 3703-2886, Dec.1996.
- [9] Ban, T., Kojima, M., Ichiyama, M., Sada, H., and Hamamoto, T., "Effects of lidocaine alone and in combination with tetraethylammonium on the maximum upstroke velocity in guinea-pig papillary muscles 26," *Arzneimittelforschung.*, vol. 39, no. 7, pp. 770 3703-774, Dec.1989.

- [10] Bardou, A. L., Auger, P. M., Achour, S., Dumeé, P., Birkui, P. J., and Govaere, M. C., "Effect of myocardial infarction and ischemia on induction of cardiac reentries and ventricular fibrillation 1," *Acta Biotheor.*, vol. 43, no. 4, pp. 363-372, Dec.1995.
- [11] Barrett, T. D., Hayes, E. S., Yong, S. L., Zolotoy, A. B., Abraham, S., and Walker, M. J., "Ischaemia selectivity confers efficacy for suppression of ischaemia-induced arrhythmias in rats 4," *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 398, no. 3, pp. 365-374, Dec.2000.
- [12] Barrett, T. D., MacLeod, B. A., and Walker, M. J., "RSD1019 suppresses ischaemia-induced monophasic action potential shortening and arrhythmias in anaesthetized rabbits 2," *Br.J.Pharmacol.*, vol. 131, no. 3, pp. 405-414, Oct.2000.
- [13] Baumgarten, C. M., Makielski, J. C., and Fozzard, H. A., "External site for local anesthetic block of cardiac Na⁺ channels," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 23 Suppl 1 pp. 85 3703-93, Dec.1991.
- [14] Bean, B. P., Cohen, C. J., and Tsien, R. W., "Lidocaine block of cardiac sodium channels Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Gen.Physiol.*, vol. 81, no. 5, pp. 613 3703-642, Dec.1983.
- [15] Bean, B. P., Cohen, C. J., and Tsien, R. W., "Lidocaine block of cardiac sodium channels 2," *J.Gen.Physiol.*, vol. 81, no. 5, pp. 613-642, May1983.
- [16] Beaumont, J., Davidenko, N., Davidenko, J. M., and Jalife, J., "Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: formation of a stationary core 1," *Biophys.J.*, vol. 75, no. 1, pp. 1 3703-14, Dec.1998.
- [17] Beeler, G. W. and Reuter, H., "Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Physiol.*, vol. 268, no. 1, pp. 177 3703-210, Dec.1977.
- [18] Bigger, J. T., Jr. and Mandel, W. J., "Effect of lidocaine on conduction in canine Purkinje fibers and at the ventricular muscle-Purkinje fiber junction 2," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 172, no. 2, pp. 239 3703-254, Dec.1970.
- [19] Biktashev, V. N. and Holden, A. V., "Reentrant arrhythmias and their control in models of mammalian cardiac tissue 2," *J.Electrocardiol.*, vol. 32 Suppl pp. 76 3703-83, Dec.1999.
- [20] Bray, M. A., Lin, S. F., Aliev, R. R., Roth, B. J., and Wikswo, J. P., Jr., "Experimental and theoretical analysis of phase singularity dynamics in cardiac tissue 1," *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, vol. 12, no. 6, pp. 716 3703-722, Dec.2001.
- [21] Broughton, A., Grant, A. O., Starmer, C. F., Klinger, J. K., Stambler, B. S., and Strauss, H. C., "Lipid solubility modulates pH potentiation of local anesthetic block of V_{max} reactivation in guinea pig myocardium 3," *Circ.Res.*, vol. 55, no. 4, pp. 513 3703-523, Dec.1984.
- [22] Burgess, M. J., Steinhaus, B. M., Spitzer, K. W., and Green, L. S., "Effects of activation sequence on ventricular refractory periods of ischemic canine myocardium 22," *J.Electrocardiol.*, vol. 18, no. 4, pp. 323-329, Oct.1985.

- [23] Butwell, N. B., Ramasamy, R., Lazar, I., Sherry, A. D., and Malloy, C. R., "Effect of lidocaine on contracture, intracellular sodium, and pH in ischemic rat hearts 1," *Am.J.Physiol*, vol. 264, no. 6 Pt 2, pp. H1884 3703-H1889, Dec.1993.
- [24] Cabo, C. and Boyden, P. A., "Electrical remodeling of the epicardial border zone in the canine infarcted heart: a computational analysis 1," *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 284, no. 1, pp. H372 3703-H384, Dec.2003.
- [25] Cahalan, M. D., "Modification of sodium channel gating in frog myelinated nerve fibres by *Centruroides sculpturatus* scorpion venom Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Physiol*, vol. 244, no. 2, pp. 511 3703-534, Dec.1975.
- [26] Cahalan, M. D. and Almers, W., "Interactions between quaternary lidocaine, the sodium channel gates, and tetrodotoxin 1," *Biophys.J.*, vol. 27, no. 1, pp. 39-55, July1979.
- [27] Campbell, R. W., Hutton, I., Elton, R. A., Goodfellow, R. M., and Taylor, E., "Prophylaxis of primary ventricular fibrillation with tocainide in acute myocardial infarction 2," *Br.Heart J.*, vol. 49, no. 6, pp. 557-563, Dec.1983.
- [28] Campbell, T. J. and Hemsworth, P. D., "Selective depression of maximum rate of depolarization of guinea-pig ventricular action potentials by amiodarone and lignocaine in simulated ischaemia: comparison with encainide 1," *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, vol. 17, no. 2, pp. 135 3703-145, Dec.1990.
- [29] Canyon, S. J. and Dobson, G. P., "Protection against ventricular arrhythmias and cardiac death using adenosine and lidocaine during regional ischemia in the in vivo rat 1," *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 287, no. 3, pp. H1286 3703-H1295, Dec.2004.
- [30] Cardinal, R., Janse, M. J., van, E., I, Werner, G., d'Alnoncourt, C. N., and Durrer, D., "The effects of lidocaine on intracellular and extracellular potentials, activation, and ventricular arrhythmias during acute regional ischemia in the isolated porcine heart 3," *Circ.Res.*, vol. 49, no. 3, pp. 792-806, Dec.1981.
- [31] Carlsson, L., Drews, L., Duker, G., and Schiller-Linhardt, G., "Attenuation of proarrhythmias related to delayed repolarization by low-dose lidocaine in the anesthetized rabbit 1," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 267, no. 3, pp. 1076 3703-1080, Dec.1993.
- [32] Carson, D. L., Cardinal, R., Savard, P., Vasseur, C., Nattel, S., Lambert, C., and Nadeau, R., "Relationship between an arrhythmogenic action of lidocaine and its effects on excitation patterns in acutely ischemic porcine myocardium 4," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 8, no. 1, pp. 126 3703-136, Dec.1986.
- [33] Cascio, W. E., "Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis? 19," *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, vol. 12, no. 6, pp. 726 3703-729, Dec.2001.
- [34] Castellanos, A., Ferreiro, J., Pefkaros, K., Rozanski, J. J., Moleiro, F., and Myerburg, R. J., "Effects of lignocaine on bidirectional tachycardia and on digitalis-induced atrial tachycardia with block 1," *Br.Heart J.*, vol. 48, no. 1, pp. 27 3703-32, Dec.1982.
- [35] Chapula, J. S., "Interaction of lidocaine and benzocaine in depressing V_{max} of ventricular action potentials Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 17, no. 5, pp. 495 3703-503, Dec.1985.

- [36] Chen, C. M., Gettes, L. S., and Katzung, B. G., "Effect of lidocaine and quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of $(dV/dt)_{max}$ in guinea pig ventricular myocardium 1," *Circ.Res.*, vol. 37, no. 1, pp. 20 3703-29, Dec.1975.
- [37] Cheng, J., Kamiya, K., Kodama, I., and Toyama, J., "Differential effects of MS-551 and E-4031 on action potentials and the delayed rectifier K^+ current in rabbit ventricular myocytes 22," *Cardiovasc.Res.*, vol. 31, no. 6, pp. 963-974, June1996.
- [38] Cimponeriu, A., Starmer, C. F., and Bezerianos, A., "Ischemic modulation of vulnerable period and the effects of pharmacological treatment of ischemia-induced arrhythmias: a simulation study 5," *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, vol. 50, no. 2, pp. 168-177, Dec.2003.
- [39] Clarkson, C. W. and Hondeghem, L. M., "Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart Tratado de fisiología médica," *Circ.Res.*, vol. 56, no. 4, pp. 496 3703-506, Dec.1985.
- [40] Clarkson, C. W., Matsubara, T., and Hondeghem, L. M., "Evidence for voltage-dependent block of cardiac sodium channels by tetrodotoxin Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart Tratado de fisiología médica," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 20, no. 12, pp. 1119 3703-1131, Dec.1988.
- [41] Clayton, R. H. and Holden, A. V., "Dispersion of cardiac action potential duration and the initiation of re-entry: a computational study 6," *Biomed.Eng Online.*, vol. 4, no. 1, pp. 11, Dec.2005.
- [42] Colatsky, T. J., "Mechanisms of action of lidocaine and quinidine on action potential duration in rabbit cardiac Purkinje fibers. An effect on steady state sodium currents? Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart Tratado de fisiología médica," *Circ.Res.*, vol. 50, no. 1, pp. 17 3703-27, Dec.1982.
- [43] Colatsky, T. J., Follmer, C. H., and Starmer, C. F., "Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias," *Circulation*, vol. 82, no. 6, pp. 2235-2242, Dec.1990.
- [44] Cole, W. C., McPherson, C. D., and Sontag, D., "ATP-regulated K^+ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart Tratado de fisiología médica," *Circ.Res.*, vol. 69, no. 3, pp. 571 3703-581, Dec.1991.
- [45] Coronel, R., Fiolet, J. W., Wilms-Schopman, F. J., Schaapherder, A. F., Johnson, T. A., Gettes, L. S., and Janse, M. J., "Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart 2," *Circulation*, vol. 77, no. 5, pp. 1125 3703-1138, Dec.1988.
- [46] Coronel, R., "Heterogeneity in extracellular potassium concentration during early myocardial ischaemia and reperfusion: implications for arrhythmogenesis 5," *Cardiovasc.Res.*, vol. 28, no. 6, pp. 770 3703-777, June1994.
- [47] Courtemanche, M., Ramirez, R. J., and Nattel, S., "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model 2," *Am.J.Physiol.*, vol. 275, no. 1 Pt 2, pp. H301 3703-H321, Dec.1998.

- [48] Courtney, K. R., "Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA 3," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 195, no. 2, pp. 225-236, Dec.1975.
- [49] Crank J and Nicholson P, "A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heart conduction type," *Proc.Cambridge Phil.Soc.*, vol. 43 pp. 50-67, May1947.
- [50] Curtis, M. J., "Characterisation, utilisation and clinical relevance of isolated perfused heart models of ischaemia-induced ventricular fibrillation," *Cardiovasc.Res.*, vol. 39, no. 1, pp. 194-215, July1998
- [51] Davidenko, J. M., Salomonsz, R., Pertsov, A. M., Baxter, W. T., and Jalife, J., "Effects of pacing on stationary reentrant activity. Theoretical and experimental study 1," *Circ.Res.*, vol. 77, no. 6, pp. 1166 3703-1179, Dec.1995.
- [52] Davis, L. D. and Temte, J. V., "Electrophysiological actions of lidocaine on canine ventricular muscle and Purkinje fibers 2," *Circ.Res.*, vol. 24, no. 5, pp. 639 3703-655, Dec.1969.
- [53] de Groot, S. H., Vos, M. A., Gorgels, A. P., Leunissen, J. D., van der Steld, B. J., and Wellens, H. J., "Combining monophasic action potential recordings with pacing to demonstrate delayed afterdepolarizations and triggered arrhythmias in the intact heart. Value of diastolic slope 1," *Circulation*, vol. 92, no. 9, pp. 2697 3703-2704, Dec.1995.
- [54] Demir, S. S., Clark, J. W., Murphey, C. R., and Giles, W. R., "A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell 6," *Am.J.Physiol*, vol. 266, no. 3 Pt 1, pp. C832 3703-C852, Dec.1994.
- [55] Dhein, S., Muller, A., Gerwin, R., and Klaus, W., "Comparative study on the proarrhythmic effects of some antiarrhythmic agents 5," *Circulation*, vol. 87, no. 2, pp. 617 3703-630, Dec.1993.
- [56] DiFrancesco, D. and Noble, D., "A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, vol. 307, no. 1133, pp. 353 3703-398, Dec.1985.
- [57] Dorian, P., Newman, D., Berman, N., Hardy, J., and Mitchell, J., "Sotalol and type IA drugs in combination prevent recurrence of sustained ventricular tachycardia 6," *J.Am.Coll.Cardiol.*, vol. 22, no. 1, pp. 106 3703-113, Dec.1993.
- [58] Drouhard, J. P. and Roberge, F. A., "Revised formulation of the Hodgkin-Huxley representation of the sodium current in cardiac cells 6," *Comput.Biomed.Res.*, vol. 20, no. 4, pp. 333 3703-350, Dec.1987.
- [59] Duff, H. J., Roden, D. M., Brorson, L., Wood, A. J., Dawson, A. K., Primm, R. K., Oates, J. A., Smith, R. F., and Woosley, R. L., "Electrophysiologic actions of high plasma concentrations of propranolol in human subjects 1," *J.Am.Coll.Cardiol.*, vol. 2, no. 6, pp. 1134 3703-1140, Dec.1983.
- [60] Duff, H. J. and Gault, N. J., "Mexiletine and quinidine in combination in an ischemic model: supra-additive antiarrhythmic and electrophysiologic actions 23," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 8, no. 4, pp. 847 3703-857, July1986.

- [61] Ebihara, L. and Johnson, E. A., "Fast sodium current in cardiac muscle. A quantitative description Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Biophys.J.*, vol. 32, no. 2, pp. 779 3703-790, Dec.1980.
- [62] Ehara, T., Noma, A., and Ono, K., "Calcium-activated non-selective cation channel in ventricular cells isolated from adult guinea-pig hearts Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Physiol*, vol. 403 pp. 117 3703-133, Dec.1988.
- [63] Ehring, G. R., Moyer, J. W., and Hondeghem, L. M., "Quantitative structure activity studies of antiarrhythmic properties in a series of lidocaine and procainamide derivatives Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 244, no. 2, pp. 479 3703-492, Dec.1988.
- [64] el Sherif, N., Scherlag, B. J., Lazzara, R., and Hope, R. R., "Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 4. Mechanism of action of lidocaine 2," *Circulation*, vol. 56, no. 3, pp. 395 3703-402, Dec.1977.
- [65] Elliott, A. C., Smith, G. L., and Allen, D. G., "Simultaneous measurements of action potential duration and intracellular ATP in isolated ferret hearts exposed to cyanide 2," *Circ.Res.*, vol. 64, no. 3, pp. 583 3703-591, Dec.1989.
- [66] Faivre, J. F. and Findlay, I., "Action potential duration and activation of ATP-sensitive potassium current in isolated guinea-pig ventricular myocytes 1," *Biochim.Biophys.Acta*, vol. 1029, no. 1, pp. 167 3703-172, Dec.1990.
- [67] Fall, S. M., Burton, N. A., Graeber, G. M., Head, H. D., Lough, F. C., Albus, R. A., and Zajtchuk, R., "Prevention of ventricular fibrillation after myocardial revascularization 9," *Ann.Thorac.Surg.*, vol. 43, no. 2, pp. 182 3703-184, Dec.1987.
- [68] Farkas, A. and Curtis, M. J., "Limited antifibrillatory effectiveness of clinically relevant concentrations of class I antiarrhythmics in isolated perfused rat hearts 1," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 39, no. 3, pp. 412 3703-424, Dec.2002.
- [69] Fazekas, T., Scherlag, B. J., Mabo, P., Patterson, E., and Lazzara, R., "Facilitation of reentry by lidocaine in canine myocardial infarction 18," *Acta Physiol Hung.*, vol. 82, no. 3, pp. 201 3703-213, Dec.1994.
- [70] Ferrero JM, Trénor B, Rodriguez B, and Sáiz J, "Electrical activity and reentry during acute regional myocardial ischemia: insights from simulations," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 13, no. 12, pp. 3703-3715, Dec.2003.
- [71] Ferrero, J. M., Jr., Saiz, J., Ferrero, J. M., and Thakor, N. V., "Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 79, no. 2, pp. 208 3703-221, Dec.1996.
- [72] Ferris L, King B, Spence P, and Williams B, "Effect of electric shock on the heart," *Elect.Eng.*, vol. 55 pp. 489-515, May1936.
- [73] Findlay, I. and Faivre, J. F., "ATP-sensitive K channels in heart muscle. Spare channels 2," *FEBS Lett.*, vol. 279, no. 1, pp. 95 3703-97, Dec.1991.

- [74] Flameng, W., "New strategies for intraoperative myocardial protection 4," *Curr.Opin.Cardiol.*, vol. 10, no. 6, pp. 577-583, Dec.1995.
- [75] Franz, M. R., "The electrical restitution curve revisited: steep or flat slope--which is better?," *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, vol. 14, no. 10 Suppl, pp. S140-S147, Oct.2003.
- [76] Furukawa, T., Koumi, S., Sakakibara, Y., Singer, D. H., Jia, H., Arentzen, C. E., Backer, C. L., and Wasserstrom, J. A., "An analysis of lidocaine block of sodium current in isolated human atrial and ventricular myocytes 1," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 27, no. 2, pp. 831-846, Dec.1995.
- [77] Garratt, K. N., Holmes, D. R., Jr., Molina-Viamonte, V., Reeder, G. S., Hodge, D. O., Bailey, K. R., Lobl, J. K., Laudon, D. A., and Gibbons, R. J., "Intravenous adenosine and lidocaine in patients with acute myocardial infarction 10," *Am.Heart J.*, vol. 136, no. 2, pp. 196-204, Dec.1998.
- [78] Gilliam, F. R., III, Starmer, C. F., and Grant, A. O., "Blockade of rabbit atrial sodium channels by lidocaine. Characterization of continuous and frequency-dependent blocking Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 65, no. 3, pp. 723-739, Dec.1989.
- [79] Gintant, G. A., Hoffman, B. F., and Naylor, R. E., "The influence of molecular form of local anesthetic-type antiarrhythmic agents on reduction of the maximum upstroke velocity of canine cardiac Purkinje fibers 1," *Circ.Res.*, vol. 52, no. 6, pp. 735-746, Dec.1983.
- [80] Gliklich, J. I. and Hoffman, B. F., "Sites of action and active forms of lidocaine and some derivatives on cardiac Purkinje fibers 1," *Circ.Res.*, vol. 43, no. 4, pp. 638-651, Dec.1978.
- [81] Grant, A. O., Strauss, L. J., Wallace, A. G., and Strauss, H. C., "The influence of pH on the electrophysiological effects of lidocaine in guinea pig ventricular myocardium Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 47, no. 4, pp. 542-550, Dec.1980.
- [82] Grant, A. O., Dietz, M. A., Gilliam, F. R., III, and Starmer, C. F., "Blockade of cardiac sodium channels by lidocaine. Single-channel analysis 2," *Circ.Res.*, vol. 65, no. 5, pp. 1247-1262, Nov.1989.
- [83] Greenstein, J. L., Wu, R., Po, S., Tomaselli, G. F., and Winslow, R. L., "Role of the calcium-independent transient outward current I_{to1} in shaping action potential morphology and duration 1," *Circ.Res.*, vol. 87, no. 11, pp. 1026-1033, Dec.2000.
- [84] Greenstein, J. L. and Winslow, R. L., "An integrative model of the cardiac ventricular myocyte incorporating local control of Ca^{2+} release 3," *Biophys.J.*, vol. 83, no. 6, pp. 2918-2945, Dec.2002.
- [85] Halkin, A., Roth, A., Lurie, I., Fish, R., Belhassen, B., and Viskin, S., "Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction: a variant of the acquired long QT syndrome 1," *J.Am.Coll.Cardiol.*, vol. 38, no. 4, pp. 1168-1174, Dec.2001.
- [86] Hamamoto, T., Ichiyama, M., Takahashi, Y., and Ban, T., "Modelling of frequency-dependent effects of lignocaine homologues on the maximum upstroke velocity of action

- potentials in guinea-pig papillary muscles 2," *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, vol. 19, no. 6, pp. 457-468, June1992.
- [87] Hamill, O. P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B., and Sigworth, F. J., "Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Pflugers Arch.*, vol. 391, no. 2, pp. 85 3703-100, Dec.1981.
- [88] Hanck, D. A., Makielski, J. C., and Sheets, M. F., "Kinetic effects of quaternary lidocaine block of cardiac sodium channels: a gating current study 5," *J.Gen.Physiol*, vol. 103, no. 1, pp. 19-43, Jan.1994.
- [89] Harris, A. S., Bisteni, A., Russell, R. A., Brigham, J. C., and Firestone, J. E., "Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia; potassium a major excitant 1," *Science*, vol. 119, no. 3085, pp. 200 3703-203, Dec.1954.
- [90] Harrison, D. C. and Berte, L. E., "Should prophylactic antiarrhythmic drug therapy be used in acute myocardial infarction? 2," *JAMA*, vol. 247, no. 14, pp. 2019 3703-2021, Dec.1982.
- [91] Helie, F., Cossette, J., Vermeulen, M., and Cardinal, R., "Differential effects of lignocaine and hypercalcaemia on anisotropic conduction and reentry in the ischaemically damaged canine ventricle 11," *Cardiovasc.Res.*, vol. 29, no. 3, pp. 359 3703-372, Dec.1995.
- [92] Hescheler, J., Pelzer, D., Trube, G., and Trautwein, W., "Does the organic calcium channel blocker D600 act from inside or outside on the cardiac cell membrane? 116," *Pflugers Arch.*, vol. 393, no. 4, pp. 287-291, June1982.
- [93] Hicks, M. N. and Cobbe, S. M., "Effect of glibenclamide on extracellular potassium accumulation and the electrophysiological changes during myocardial ischaemia in the arterially perfused interventricular septum of rabbit 1," *Cardiovasc.Res.*, vol. 25, no. 5, pp. 407 3703-413, Dec.1991.
- [94] Hill, J. L. and Gettes, L. S., "Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K⁺ activity in swine 1," *Circulation*, vol. 61, no. 4, pp. 768 3703-778, Dec.2007.
- [95] Hille, B., "Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Gen.Physiol*, vol. 69, no. 4, pp. 497 3703-515, Dec.1977.
- [96] Hille, B., "The pH-dependent rate of action of local anesthetics on the node of Ranvier 6," *J.Gen.Physiol*, vol. 69, no. 4, pp. 475 3703-496, Apr.1977.
- [97] Hine, L. K., Laird, N., Hewitt, P., and Chalmers, T. C., "Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Arch.Intern.Med.*, vol. 149, no. 12, pp. 2694 3703-2698, Dec.1989.
- [98] Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F., "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve Conductance and kinetics of

- delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*, J.Physiol, vol. 117, no. 4, pp. 500-544, Dec.1952.
- [99] Hondeghem, L. and Katzung, B. G., "Test of a model of antiarrhythmic drug action. Effects of quinidine and lidocaine on myocardial conduction 2," *Circulation*, vol. 61, no. 6, pp. 1217-1224, Dec.1980.
- [100] Hondeghem, L. M. and Katzung, B. G., "Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, vol. 24 pp. 387-423, Dec.1987.
- [101] Hondeghem, L. M., "Antiarrhythmic agents: modulated receptor applications. Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circulation*, vol. 75, no. 3, pp. 514-520, Mar.1987.
- [102] Hondeghem, L. M. and Snyders, D. J., "Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence 1," *Circulation*, vol. 81, no. 2, pp. 686-690, Dec.1990.
- [103] Hondeghem, L. M. and Katzung, B. G., "A unifying molecular model for the interaction of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels: application to quinidine and lidocaine. Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Proc.West Pharmacol.Soc.*, vol. 20 pp. 253-256, Dec.1977.
- [104] Hund, T. J. and Rudy, Y., "Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model 3," *Circulation*, vol. 110, no. 20, pp. 3168-3174, Dec.2004.
- [105] Irvine, L. A., Jafri, M. S., and Winslow, R. L., "Cardiac sodium channel Markov model with temperature dependence and recovery from inactivation," *Biophys.J.*, vol. 76, no. 4, pp. 1868-1885, Apr.1999.
- [106] Iyer, V., Mazhari, R., and Winslow, R. L., "A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte 6," *Biophys.J.*, vol. 87, no. 3, pp. 1507-1525, Dec.2004.
- [107] Jackman, W. M., Friday, K. J., Anderson, J. L., Aliot, E. M., Clark, M., and Lazzara, R., "The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis," *Prog.Cardiovasc.Dis.*, vol. 31, no. 2, pp. 115-172, Sept.1988.
- [108] Jafri, M. S., Rice, J. J., and Winslow, R. L., "Cardiac Ca²⁺ dynamics: the roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load," *Biophys.J.*, vol. 74, no. 3, pp. 1149-1168, Dec.1998.
- [109] Jahangir, A., Terzic, A., and Kurachi, Y., "Intracellular acidification and ADP enhance nicorandil induction of ATP sensitive potassium channel current in cardiomyocytes 1," *Cardiovasc.Res.*, vol. 28, no. 6, pp. 831-835, Dec.1994.
- [110] Janse, M. J., van Capelle, F. J., Morsink, H., Kleber, A. G., Wilms-Schopman, F., Cardinal, R., d'Almoncourt, C. N., and Durrer, D., "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 1," *Circ.Res.*, vol. 47, no. 2, pp. 151 3703-165, Dec.1980.
- [111] Janse, M. J. and Kleber, A. G., "Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia 1," *Circ.Res.*, vol. 49, no. 5, pp. 1069 3703-1081, Nov.1981.
- [112] Janse, M. J., "To prolong refractoriness or to delay conduction (or both)? 6," *Eur.Heart J.*, vol. 13 Suppl F pp. 14 3703-18, Dec.1992.
- [113] Jeck, C. D. and Rosen, M. R., "Use-dependent effects of lidocaine in neonatal and adult ventricular myocardium 1," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 255, no. 2, pp. 738-743, Dec.1990.
- [114] Kagiya, Y., Hill, J. L., and Gettes, L. S., "Interaction of acidosis and increased extracellular potassium on action potential characteristics and conduction in guinea pig ventricular muscle 1," *Circ.Res.*, vol. 51, no. 5, pp. 614 3703-623, Dec.1982.
- [115] Kamiyama, T., Tanonaka, K., Harada, H., Nakai, K., and Takeo, S., "Mexiletine and lidocaine reduce post-ischemic functional and biochemical dysfunction of perfused hearts 2," *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 272, no. 2-3, pp. 151 3703-158, Dec.1995.
- [116] Kano, T. and Nishi, K., "External pH dependency of delayed afterdepolarization in rabbit myocardium 1," *Am.J.Physiol.*, vol. 251, no. 2 Pt 2, pp. H324 3703-H330, Dec.1986.
- [117] Khodorov, B. I., Vornovitskii, E. G., Ignat'eva, V. B., Mukumov, M. R., and Kitaigorodskaja, G. M., "[Mechanism of excitation and contraction uncoupling in frog and guinea pig myocardial fibers during block of slow sodium-calcium channels by compound D-600] 1," *Biofizika*, vol. 21, no. 6, pp. 1024 3703-1030, Dec.1976.
- [118] Kirkels, J. H., van Echteld, C. J., and Ruigrok, T. J., "Intracellular magnesium during myocardial ischemia and reperfusion: possible consequences for postischemic recovery 1," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 21, no. 11, pp. 1209 3703-1218, Dec.1989.
- [119] Kleber, A. G., "Extracellular potassium accumulation in acute myocardial ischemia 10," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 16, no. 5, pp. 389 3703-394, Dec.1984.
- [120] Kleber, A. G., Riegger, C. B., and Janse, M. J., "Extracellular K⁺ and H⁺ shifts in early ischemia: mechanisms and relation to changes in impulse propagation 3," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 19 Suppl 5 pp. 35-44, Oct.1987.
- [121] Kleber, A. G. and Rudy, Y., "Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Physiol Rev.*, vol. 84, no. 2, pp. 431 3703-488, Dec.2004.
- [122] Kneller, J., Sun, H., Leblanc, N., and Nattel, S., "Remodeling of Ca(2⁺)-handling by atrial tachycardia: evidence for a role in loss of rate-adaptation 2," *Cardiovasc.Res.*, vol. 54, no. 2, pp. 416 3703-426, Dec.2002.
- [123] Kodama, I., Toyama, J., and Yamada, K., "Competitive inhibition of cardiac sodium channels by aprindine and lidocaine studied using a maximum upstroke velocity of action potential in guinea pig ventricular muscles 5," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 241, no. 3, pp. 1065-1071, Dec.1987.

- [124] Kodama, I., Honjo, H., Kamiya, K., and Toyama, J., "Two types of sodium channel block by class-I antiarrhythmic drugs studied by using Vmax of action potential in single ventricular myocytes 6," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 22, no. 1, pp. 1-12, Jan.1990.
- [125] Kojima, M. and Ban, T., "Nicorandil shortens action potential duration and antagonises the reduction of Vmax by lidocaine but not by disopyramide in guinea-pig papillary muscles 1," *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*, vol. 337, no. 2, pp. 203-212, Dec.1988.
- [126] Kojima, M. and Miura, M., "Protective effect of lidocaine on the ischemic-reperfused rat heart: a phosphorus 31 nuclear magnetic resonance study 4," *Basic Res.Cardiol.*, vol. 86 Suppl 1 pp. 179-187, 1991.
- [127] 3703-187, 1991.
- [128] Kompa, A. R. and Summers, R. J., "Lidocaine and surgical modification reduces mortality in a rat model of cardiac failure induced by coronary artery ligation 1," *J.Pharmacol.Toxicol.Methods*, vol. 43, no. 3, pp. 199-203, Dec.2000.
- [129] Krejcy, K., Krumpl, G., Todt, H., and Raberger, G., "Lidocaine has a narrow antiarrhythmic dose range against ventricular arrhythmias induced by programmed electrical stimulation in conscious postinfarction dogs 3," *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*, vol. 346, no. 2, pp. 213-218, Dec.1992.
- [130] Kuck, K. H., Kunze, K. P., Schluter, M., and Bleifeld, W., "Prevention of reentrant tachycardia by single beat or repetitive stimulation 11," *Eur.Heart J.*, vol. 6, no. 1, pp. 67-74, Dec.1985.
- [131] Kulbertus, H. E., "Advances in the understanding of conduction disturbances 2," *Eur.J.Cardiol.*, vol. 8, no. 2, pp. 271-280, Dec.1978.
- [132] Kupersmith, J., Antman, E. M., and Hoffman, B. F., "In vivo electrophysiological effects of lidocaine in canine acute myocardial infarction 2," *Circ.Res.*, vol. 36, no. 1, pp. 84-91, Dec.1975.
- [133] Lake, C. L., Kron, I. L., Mentzer, R. M., and Crampton, R. S., "Lidocaine enhances intraoperative ventricular defibrillation 25," *Anesth.Analg.*, vol. 65, no. 4, pp. 337-340, Dec.1986.
- [134] Lasley, R. D., Konyon, P. J., Hegge, J. O., and Mentzer, R. M., Jr., "Effects of ischemic and adenosine preconditioning on interstitial fluid adenosine and myocardial infarct size," *Am.J.Physiol.*, vol. 269, no. 4 Pt 2, pp. H1460-H1466, Dec.1995.
- [135] Lee, K. S., Hume, J. R., Giles, W., and Brown, A. M., "Sodium current depression by lidocaine and quinidine in isolated ventricular cells 1," *Nature*, vol. 291, no. 5813, pp. 325-327, Dec.1981.
- [136] Leon, L. J. and Roberge, F. A., "Directional characteristics of action potential propagation in cardiac muscle. A model study Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 69, no. 2, pp. 378-395, Dec.1991.
- [137] Li, G. R. and Ferrier, G. R., "Effects of lidocaine on reperfusion arrhythmias and electrophysiological properties in an isolated ventricular muscle model of ischemia and reperfusion 1," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 257, no. 3, pp. 997-1004, Dec.1991.

- [138] Luo, C. H. and Rudy, Y., "A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 68, no. 6, pp. 1501-1526, Dec.1991.
- [139] Luo, C. H. and Rudy, Y., "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 74, no. 6, pp. 1097-1113, June1994.
- [140] Luo, C. H. and Rudy, Y., "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 74, no. 6, pp. 1071-1096, Dec.1994.
- [141] Maglaveras, N., Sahakian, A. V., and Myers, G. A., "Boundary conditions in simulations of cardiac propagating action potentials 1," *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, vol. 35, no. 9, pp. 755-758, Dec.1988.
- [142] Makielski, J. C., Nesterenko, V. V., Nelson, W. L., Undrovinas, A. I., Starmer, C. F., and Rosenshtraukh, L. V., "State dependence of ethacizin and ethmozin block of sodium current in voltage clamped and internally perfused cardiac Purkinje cells 5," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 253, no. 3, pp. 1110-1117, Dec.1990.
- [143] Martins, J. B. and Kelly, K. J., "Prolongation of refractoriness and activation time in normal canine ventricular myocardium following bolus administration of lidocaine 1," *Am.Heart J.*, vol. 109, no. 3 Pt 1, pp. 533-539, Dec.1985.
- [144] Matsubara, T., Clarkson, C., and Hondeghem, L., "Lidocaine blocks open and inactivated cardiac sodium channels Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*, vol. 336, no. 2, pp. 224-231, Dec.1987.
- [145] Matsumura, N., Matsumura, H., and Abiko, Y., "Effect of lidocaine on the myocardial acidosis induced by coronary artery occlusion in dogs 1," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 242, no. 3, pp. 1114-1119, Dec.1987.
- [146] Matsuura, H., Ehara, T., and Imoto, Y., "An analysis of the delayed outward current in single ventricular cells of the guinea-pig 1 *Tratado de fisiología médica*," *Pflugers Arch.*, vol. 410, no. 6, pp. 596-603, Dec.1987.
- [147] Matthews, P. M., Bland, J. L., Gadian, D. G., and Radda, G. K., "The steady-state rate of ATP synthesis in the perfused rat heart measured by ³¹P NMR saturation transfer 1," *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, vol. 103, no. 3, pp. 1052-1059, Dec.1981.
- [148] McAllister, R. E., Noble, D., and Tsien, R. W., "Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Physiol.*, vol. 251, no. 1, pp. 1-59, Dec.1975.
- [149] McCullough, J. R., Normandin, D. E., Conder, M. L., Sleph, P. G., Dzwonczyk, S., and Grover, G. J., "Specific block of the anti-ischemic actions of cromakalim by sodium 5-hydroxydecanoate 18," *Circ.Res.*, vol. 69, no. 4, pp. 949-958, Dec.1991.

- [150] McDonald, T., Pelzer, D., and Trautwein, W., "Dual action (stimulation, inhibition) of D600 on contractility and calcium channels in guinea-pig and cat heart cells 53," *J.Physiol*, vol. 414 pp. 569-586, July 1989.
- [151] McDonald, T. V., Courtney, K. R., and Clusin, W. T., "Use-dependent block of single sodium channels by lidocaine in guinea pig ventricular myocytes Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Biophys.J.*, vol. 55, no. 6, pp. 1261-1266, Dec. 1989.
- [152] Mestre, M., Djellas, Y., Carriot, T., and Caverio, I., "Frequency-independent blockade of cardiac Na⁺ channels by riluzole: comparison with established anticonvulsants and class I anti-arrhythmics Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Fundam.Clin.Pharmacol.*, vol. 14, no. 2, pp. 107-117, Dec. 2000.
- [153] Monserrat, M., Saiz, J., Ferrero, J. M., Jr., Ferrero, J. M., and Thakor, N. V., "Ectopic activity in ventricular cells induced by early afterdepolarizations developed in Purkinje cells Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Ann.Biomed.Eng.*, vol. 28, no. 11, pp. 1343-1351, Dec. 2000.
- [154] Moorman, J. R., Yee, R., Bjornsson, T., Starmer, C. F., Grant, A. O., and Strauss, H. C., "pKa does not predict pH potentiation of sodium channel blockade by lidocaine and W6211 in guinea pig ventricular myocardium 3," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 238, no. 1, pp. 159-166, Dec. 1986.
- [155] Murasato, Y., Nagamoto, Y., Urabe, T., Kuraoka, F., Nakashima, Y., and Kuroiwa, A., "Effects of lidocaine and diltiazem on ventricular tachyarrhythmia and dispersion of conduction during severe myocardial ischemia in canine hearts 1," *J.UOEH.*, vol. 19, no. 4, pp. 241-254, Dec. 1997.
- [156] Murphy, E., Freudenrich, C. C., and Lieberman, M., "Cellular magnesium and Na/Mg exchange in heart cells 49," *Annu.Rev.Physiol*, vol. 53 pp. 273-287, Dec. 1991.
- [157] Nakaya, H., Takeda, Y., Tohse, N., and Kanno, M., "Effects of ATP-sensitive K⁺ channel blockers on the action potential shortening in hypoxic and ischaemic myocardium 1," *Br.J.Pharmacol.*, vol. 103, no. 1, pp. 1019-1026, Dec. 1991.
- [158] Nakaya, Y., Nii, H., Nomura, M., Fujino, K., and Mori, H., "Effects of lidocaine and quinidine on post-repolarization refractoriness after the basic and premature action potentials: consideration of aim of antiarrhythmic drug therapy 1," *Am.Heart J.*, vol. 118, no. 5 Pt 1, pp. 907-912, Dec. 1989.
- [159] Nattel, S., Elharrar, V., Zipes, D. P., and Bailey, J. C., "pH-dependent electrophysiological effects of quinidine and lidocaine on canine cardiac Purkinje fibers 3," *Circ.Res.*, vol. 48, no. 1, pp. 55-61, Dec. 1981.
- [160] Nattel, S. and Bailey, J. C., "Time course of the electrophysiological effects of quinidine on canine cardiac Purkinje fibers: concentration dependence and comparison with lidocaine and disopyramide 1," *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 225, no. 1, pp. 176-180, Apr. 1983.
- [161] Nattel, S., "Pharmacodynamic studies of amiodarone and its active N-desethyl metabolite 2," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 8, no. 4, pp. 771-777, Dec. 1986.

- [162] Nawada, T., Tanaka, Y., Hirai, S., Hisatome, I., Hasegawa, J., Kotake, H., and Mashiba, H., "Evaluation of negative inotropic and antiarrhythmic effects of class 1 antiarrhythmic drugs Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 32, no. 7, pp. 347 3703-355, Dec.1994.
- [163] Nesterenko, V. V., Lastra, A. A., Rosenshtraukh, L. V., and Starmer, C. F., "A proarrhythmic response to sodium channel blockade: modulation of the vulnerable period in guinea pig ventricular myocardium 5," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 19, no. 5, pp. 810-820, Dec.1992.
- [164] Nichols, C. G., Lederer, W. J., and Cannell, M. B., "ATP dependence of KATP channel kinetics in isolated membrane patches from rat ventricle 2," *Biophys.J.*, vol. 60, no. 5, pp. 1164 3703-1177, Dec.1991.
- [165] Nilius, B. and Marinov, B. S., "Current-dependent gating of single cardiac sodium channels? 1," *Gen.Physiol Biophys.*, vol. 6, no. 6, pp. 655 3703-658, Dec.1987.
- [166] Noma, A., "ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle 4," *Nature*, vol. 305, no. 5930, pp. 147 3703-148, Dec.1983.
- [167] Nygren, A., Fiset, C., Firek, L., Clark, J. W., Lindblad, D. S., Clark, R. B., and Giles, W. R., "Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization 2," *Circ.Res.*, vol. 82, no. 1, pp. 63 3703-81, Dec.1998.
- [168] Pacini, D. J., Boachie-Ansah, G., and Kane, K. A., "Modification by hypoxia, hyperkalaemia and acidosis of the cardiac electrophysiological effects of a range of antiarrhythmic drugs 4," *Br.J.Pharmacol.*, vol. 107, no. 3, pp. 665-670, Dec.1992.
- [169] Pandit, S. V., Clark, R. B., Giles, W. R., and Demir, S. S., "A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes," *Biophys.J.*, vol. 81, no. 6, pp. 3029 3703-3051, Dec.2001.
- [170] Pandit, S. V., Giles, W. R., and Demir, S. S., "A mathematical model of the electrophysiological alterations in rat ventricular myocytes in type-I diabetes," *Biophys.J.*, vol. 84, no. 2 Pt 1, pp. 832 3703-841, Feb.2003.
- [171] Patlak, J., "Molecular kinetics of voltage-dependent Na⁺ channels 5," *Physiol Rev.*, vol. 71, no. 4, pp. 1047-1080, Dec.1991.
- [172] Patterson, E., Gibson, J. K., and Lucchesi, B. R., "Electrophysiologic actions of lidocaine in a canine model of chronic myocardial ischemic damage--arrhythmogenic actions of lidocaine 1," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 4, no. 6, pp. 925 3703-934, Dec.1982.
- [173] Plonsey, R. and Barr, R., "The four-electrode resistivity technique as applied to cardiac muscle 2," *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, vol. 29, no. 7, pp. 541-546, Dec.1982.
- [174] Priebe, L. and Beuckelmann, D. J., "Simulation study of cellular electric properties in heart failure," *Circ.Res.*, vol. 82, no. 11, pp. 1206 3703-1223, Dec.1998.
- [175] Puglisi, J. L. and Bers, D. M., "LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport 9," *Am.J.Physiol Cell Physiol*, vol. 281, no. 6, pp. C2049 3703-C2060, Dec.2001.
- [176] Quinteiro, R. A., Biagetti, M. O., and de Forteza, E., "Effects of lidocaine on V_{max} and conduction velocity in uniform anisotropic canine ventricular muscle: possible role

- of its binding-rate constants Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 15, no. 1, pp. 29 3703-36, Dec.1990.
- [177] Ramirez, R. J., Nattel, S., and Courtemanche, M., "Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodelling 2," *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 279, no. 4, pp. H1767 3703-H1785, Dec.2000.
- [178] Rees, S. and Curtis, M. J., "Which cardiac potassium channel subtype is the preferable target for suppression of ventricular arrhythmias?" *Pharmacol.Ther.*, vol. 69, no. 3, pp. 199-217, 1996.
- [179] Rensma, P. L., Allesie, M. A., Lammers, W. J., Bonke, F. I., and Schalij, M. J., "Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs 1," *Circ.Res.*, vol. 62, no. 2, pp. 395 3703-410, Dec.1988.
- [180] Restivo, M., Yin, H., Caref, E. B., Patel, A. I., Ndrepepa, G., Avitable, M. J., Assadi, M. A., Isber, N., and el Sherif, N., "Reentrant arrhythmias in the subacute infarction period. The proarrhythmic effect of flecainide acetate on functional reentrant circuits 6," *Circulation* , vol. 91, no. 4, pp. 1236-1246, Dec.1995.
- [181] Reuter, H. and Scholz, H., "The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Physiol*, vol. 264, no. 1, pp. 49 3703-62, Dec.1977.
- [182] Rodriguez, B., Tice, B. M., Eason, J. C., Aguel, F., Ferrero, J. M., Jr., and Trayanova, N., "Effect of acute global ischemia on the upper limit of vulnerability: a simulation study 6," *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 286, no. 6, pp. H2078-H2088, Dec.2004.
- [183] Rudy, Y. and Quan, W. L., "A model study of the effects of the discrete cellular structure on electrical propagation in cardiac tissue 2," *Circ.Res.*, vol. 61, no. 6, pp. 815-823, Dec.1987.
- [184] Rumsey, W. L., Pawlowski, M., Lejavardi, N., and Wilson, D. F., "Oxygen pressure distribution in the heart in vivo and evaluation of the ischemic "border zone" 11," *Am.J.Physiol*, vol. 266, no. 4 Pt 2, pp. H1676 3703-H1680, Dec.1994.
- [185] Sadowski, Z. P., Alexander, J. H., Skrabucha, B., Dyduzynski, A., Kuch, J., Nartowicz, E., Swiatecka, G., Kong, D. F., and Granger, C. B., "Multicenter randomized trial and a systematic overview of lidocaine in acute myocardial infarction," *Am.Heart J.*, vol. 137, no. 5, pp. 792 3703-798, Dec.1999.
- [186] Saiz J, Ferreo JM(Jr), Monserrat M, Gomis-Tena J, Chorro J, Ferrero A. Effects of the antiarrhythmic drug dofetilide on myocardial electrical activity: A computer modelling study 30, 291-294. 2003. Thessaloniki – Greece, *Computers in Cardiology XXX*
- [187] Sakmann, B. and Trube, G., "Voltage-dependent inactivation of inward-rectifying single-channel currents in the guinea-pig heart cell membrane Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Physiol*, vol. 347 pp. 659 3703-683, Dec.1984.
- [188] Sakmann, B. and Trube, G., "Conductance properties of single inwardly rectifying potassium channels in ventricular cells from guinea-pig heart 2," *J.Physiol*, vol. 347 pp. 641 3703-657, Feb.1984.

- [189] Salata, J. J., Jurkiewicz, N. K., Jow, B., Folander, K., Guinosso, P. J., Jr., Raynor, B., Swanson, R., and Fermi, B., "IK of rabbit ventricle is composed of two currents: evidence for IKs 1," *Am.J.Physiol.*, vol. 271, no. 6 Pt 2, pp. H2477-3703-H2489, Dec.1996.
- [190] Sanguinetti, M. C. and Jurkiewicz, N. K., "Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *J.Gen.Physiol.*, vol. 96, no. 1, pp. 195-3703-215, Dec.1990.
- [191] Sarraf, G., Barrett, T. D., and Walker, M. J., "Tedisamil and lidocaine enhance each other's antiarrhythmic activity against ischaemia-induced arrhythmias in rats 6," *Br.J.Pharmacol.*, vol. 139, no. 8, pp. 1389-3703-1398, Dec.2003.
- [192] Sato, R., Noma, A., Kurachi, Y., and Irisawa, H., "Effects of intracellular acidification on membrane currents in ventricular cells of the guinea pig 2," *Circ.Res.*, vol. 57, no. 4, pp. 553-3703-561, Dec.1985.
- [193] Schwartzman, D., Chang, I., Michele, J. J., Mirotznik, M. S., and Foster, K. R., "Electrical impedance properties of normal and chronically infarcted left ventricular myocardium 8," *J.Interv.Card Electrophysiol.*, vol. 3, no. 3, pp. 213-3703-224, Dec.1999.
- [194] Schwarz, W., Palade, P. T., and Hille, B., "Local anesthetics. Effect of pH on use-dependent block of sodium channels in frog muscle Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Biophys.J.*, vol. 20, no. 3, pp. 343-3703-368, Dec.1977.
- [195] Shaw, R. M. and Rudy, Y., "Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 81, no. 5, pp. 727-3703-741, Dec.1997.
- [196] Sheu, S. S. and Lederer, W. J., "Lidocaine's negative inotropic and antiarrhythmic actions. Dependence on shortening of action potential duration and reduction of intracellular sodium activity 1," *Circ.Res.*, vol. 57, no. 4, pp. 578-3703-590, Dec.1985.
- [197] Shibatski, T., "Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Physiol.*, vol. 387 pp. 227-3703-250, Dec.1987.
- [198] Shigematsu, S., Sato, T., and Arita, M., "Class I antiarrhythmic drugs alter the severity of myocardial stunning by modulating ATP-sensitive K⁺ channels in guinea pig ventricular muscles 57," *Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*, vol. 357, no. 3, pp. 283-3703-290, Dec.1998.
- [199] Sims, J. J., Miller, A. W., and Ujhelyi, M. R., "Electrical heterogeneity and arrhythmogenesis: importance of conduction velocity dispersion 89," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 41, no. 5, pp. 795-803, May2003
- [200] Singh, B. N. and Williams, E. M., "Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle 1," *Circ.Res.*, vol. 29, no. 3, pp. 286-295, Dec.1971.

- [201] Singh, B. N., "Routine prophylactic lidocaine administration in acute myocardial infarction. An idea whose time is all but gone? 5," *Circulation*, vol. 86, no. 3, pp. 1033-1035, Sept.1992.
- [202] Smallwood, J. K., Ertel, P. J., and Steinberg, M. I., "Modification by glibenclamide of the electrophysiological consequences of myocardial ischaemia in dogs and rabbits 10," *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*, vol. 342, no. 2, pp. 214-220, Dec.1990.
- [203] Sommer, J. R. and Waugh, R. A., "Ultrastructure of heart muscle Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Environ.Health Perspect.*, vol. 26 pp. 159-167, Dec.1978.
- [204] Spitzer, K. W. and Hogan, P. M., "The effects of acidosis and bicarbonate on action potential repolarization in canine cardiac Purkinje fibers," *J.Gen.Physiol*, vol. 73, no. 2, pp. 199-218, Dec.1979.
- [205] Starmer, C. F., Grant, A. O., and Strauss, H. C., "Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Biophys.J.*, vol. 46, no. 1, pp. 15-27, Dec.1984.
- [206] Starmer, C. F. and Kerr, R. B., "Simulation of use-dependent uptake of ion channel blocking agents by excitable membranes 2," *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, vol. 32, no. 10, pp. 770-774, Oct.1985.
- [207] Starmer, C. F. and Courtney, K. R., "Modeling ion channel blockade at guarded binding sites: application to tertiary drugs Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Am.J.Physiol* , vol. 251, no. 4 Pt 2, pp. H848-H856, Dec.1986.
- [208] Starmer, C. F., "Theoretical characterization of ion channel blockade. Competitive binding to periodically accessible receptors 2," *Biophys.J.*, vol. 52, no. 3, pp. 405-412, Sept.1987.
- [209] Starmer, C. F., "Characterizing activity-dependent processes with a piecewise exponential model Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Biometrics*, vol. 44, no. 2, pp. 549-559, Dec.1988.
- [210] Starmer, C. F., Nesterenko, V. V., Gilliam, F. R., and Grant, A. O., "Use of ionic currents to identify and estimate parameters in models of channel blockade Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Am.J.Physiol*, vol. 259, no. 2 Pt 2, pp. H626-H634, Aug.1990.
- [211] Starmer, C. F., Nesterenko, V. V., Undrovinas, A. I., Grant, A. O., and Rosenshtraukh, L. V., "Lidocaine blockade of continuously and transiently accessible sites in cardiac sodium channels 8," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 23 Suppl 1 pp. 73-83, Dec.1991.
- [212] Strichartz, G. R., "The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine 4," *J.Gen.Physiol*, vol. 62, no. 1, pp. 37-57, Dec.1973.

- [213] Stroobandt, R., Bennett, P. B., Hondeghem, L. M., and Kesteloot, H., "Evaluation of the efficacy and tolerance of the antiarrhythmic agent transcaïnide (R 54718) 2," *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, vol. 32, no. 5, pp. 449-456, Dec.1987.
- [214] Takahara, A., Sugiyama, A., and Hashimoto, K., "Effects of class I antiarrhythmic drugs on the digitalis-induced triggered activity arrhythmias model: a rationale for the short-term use of class I drugs against triggered arrhythmias 1," *Heart Vessels*, vol. 19, no. 1, pp. 43-48, Dec.2004.
- [215] ten Tusscher, K. H., Noble, D., Noble, P. J., and Panfilov, A. V., "A model for human ventricular tissue 3," *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 286, no. 4, pp. H1573-H1589, Dec.2004.
- [216] ten Tusscher, K. H., Bernus, O., Hren, R., and Panfilov, A. V., "Comparison of electrophysiological models for human ventricular cells and tissues," *Prog.Biophys.Mol.Biol.*, vol. 90, no. 1-3, pp. 326-345, Jan.2006.
- [217] Thakor, N. V., Ferrero, J. M., Jr., Saiz, J., Gramatikov, B. I., and Ferrero, J. M., Sr., "Electrophysiologic models of heart cells and cell networks Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *IEEE Eng Med.Biol.Mag.*, vol. 17, no. 5, pp. 73-83, Dec.1998.
- [218] Torpy, J. M., "Clinical evidence for critical cardiac care 14," *JAMA*, vol. 287, no. 13, pp. 1638-1639, Dec.2002.
- [219] Tosaki, A., Balint, S., and Szekeres, L., "Protective effect of lidocaine against ischemia and reperfusion-induced arrhythmias and shifts of myocardial sodium, potassium, and calcium content 1," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 12, no. 6, pp. 621-628, Dec.1988.
- [220] Toyama, J., Kamiya, K., Cheng, J., Lee, J. K., Suzuki, R., and Kodama, I., "Ion channel blockers in the treatment of chronic heart failure 1," *J.Card Fail.*, vol. 2, no. 4 Suppl, pp. S243-S249, Dec.1996.
- [221] Trenor, B., Ferrero, J. M., Jr., Rodriguez, B., and Montilla, F., "Effects of pinacidil on reentrant arrhythmias generated during acute regional ischemia: a simulation study," *Ann.Biomed.Eng.*, vol. 33, no. 7, pp. 897-906, July2005.
- [222] Trenor, B., Romero, L., Ferrero, J. M., Jr., Saiz, J., Molto, G., and Alonso, J. M., "Vulnerability to reentry in a regionally ischemic tissue: a simulation study" *Ann.Biomed.Eng.*, vol. 35, no. 10, pp. 1756-1770, Oct.2007.
- [223] Vandenberg, C. A. and Bezanilla, F., "A sodium channel gating model based on single channel, macroscopic ionic, and gating currents in the squid giant axon 1," *Biophys.J.*, vol. 60, no. 6, pp. 1511-1533, Dec.1991.
- [224] Vanheel, B. and de Hemptinne, A., "Influence of KATP channel modulation on net potassium efflux from ischaemic mammalian cardiac tissue 1," *Cardiovasc.Res.*, vol. 26, no. 11, pp. 1030-1039, Dec.1992.
- [225] Vaughan-Jones, R. D. and Wu, M. L., "pH dependence of intrinsic H⁺ buffering power in the sheep cardiac Purkinje fibre 4," *J.Physiol*, vol. 425 pp. 429-448, Dec.1990.
- [226] Vaughan, E. M. and Williams, D. M., "Classification of antidysrhythmic drugs Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the

- rabbit heart *Tratado de fisiología médica*, Pharmacol.Ther.[B], vol. 1, no. 1, pp. 115 3703-138, Dec.1975.
- [227] Venkatesh, N., Lamp, S. T., and Weiss, J. N., "Sulfonylureas, ATP-sensitive K⁺ channels, and cellular K⁺ loss during hypoxia, ischemia, and metabolic inhibition in mammalian ventricle 6," *Circ.Res.*, vol. 69, no. 3, pp. 623 3703-637, Dec.1991.
- [228] Verma, S. P. and Wallach, D. F., "Erythrocyte membranes undergo cooperative, pH-sensitive state transitions in the physiological temperature range: evidence from Raman spectroscopy 1," *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, vol. 73, no. 10, pp. 3558 3703-3561, Dec.1976.
- [229] Wagner, W. L., Manz, M., and Luderitz, B., "[Combination of sotalol with the class I B substances mexiletine or tocainide in complex ventricular extrasystole] 1," *Z.Kardiol.*, vol. 76, no. 5, pp. 296 3703-302, Dec.1987.
- [230] Walfridsson, H., Odman, S., and Lund, N., "Myocardial oxygen pressure across the lateral border zone after acute coronary occlusion in the pig heart 7," *Adv.Exp.Med.Biol.*, vol. 191 pp. 203 3703-210, Dec.1985.
- [231] Wang, Y. and Rudy, Y., "Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism" *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 278, no. 4, pp. H1019-H1029, Apr.2000.
- [232] Wasserstrom, J. A. and Salata, J. J., "Basis for tetrodotoxin and lidocaine effects on action potentials in dog ventricular myocytes 4," *Am.J.Physiol*, vol. 254, no. 6 Pt 2, pp. H1157-H1166, Dec.1988.
- [233] Watanabe, T., Yamaki, M., Tachibana, H., Yamauchi, S., Kubota, I., and Tomoike, H., "Anisotropic effects of sodium channel blockers on the wavelength for ventricular excitation in dogs 2," *Jpn.Circ.J.*, vol. 64, no. 9, pp. 689 3703-694, Dec.2000.
- [234] Watson, C. L. and Gold, M. R., "Effect of intracellular and extracellular acidosis on sodium current in ventricular myocytes 2," *Am.J.Physiol*, vol. 268, no. 4 Pt 2, pp. H1749 3703-H1756, Dec.1995.
- [235] Weirich, J. and Antoni, H., "Modelling frequency- and voltage-dependent effects of a class I antiarrhythmic drug (nicainoprol) on V_{max} of the cardiac action potential from guinea-pig papillary muscle 1," *Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*, vol. 340, no. 4, pp. 456 3703-464, Dec.1989.
- [236] Weirich, J. and Antoni, H., "Differential analysis of the frequency-dependent effects of class I antiarrhythmic drugs according to periodical ligand binding: implications for antiarrhythmic and proarrhythmic efficacy 3," *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 15, no. 6, pp. 998 3703-1009, June1990.
- [237] Weiss, J. and Shine, K. I., "Extracellular potassium accumulation during myocardial ischemia: implications for arrhythmogenesis 1," *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 13, no. 7, pp. 699 3703-704, Dec.1981.
- [238] Weiss, J. and Shine, K. I., "Extracellular K⁺ accumulation during myocardial ischemia in isolated rabbit heart 2," *Am.J.Physiol*, vol. 242, no. 4, pp. H619 3703-H628, Apr.1982.

- [239] Weiss, J. and Shine, K. I., "Effects of heart rate on extracellular [K⁺] accumulation during myocardial ischemia 1," *Am.J.Physiol*, vol. 250, no. 6 Pt 2, pp. H982 3703-H991, Dec.1986.
- [240] Weiss, J. N., Venkatesh, N., and Lamp, S. T., "ATP-sensitive K⁺ channels and cellular K⁺ loss in hypoxic and ischaemic mammalian ventricle 2," *J.Physiol*, vol. 447 pp. 649 3703-673, Dec.1992.
- [241] Weld, F. M. and Bigger, J. T., Jr., "Effect of lidocaine on the early inward transient current in sheep cardiac Purkinje fibers 1," *Circ.Res.*, vol. 37, no. 5, pp. 630 3703-639, Dec.1975.
- [242] Wendt, D. J., Starmer, C. F., and Grant, A. O., "pH dependence of kinetics and steady-state block of cardiac sodium channels by lidocaine," *Am.J.Physiol*, vol. 264, no. 5 Pt 2, pp. H1588 3703-H1598, Dec.1993.
- [243] Wiggers C and Wegria R, "Ventricular fibrillation due to single localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole," *Am.J.Physiol*, vol. 128 pp. 500-505, May1939.
- [244] Wilde, A. A. and Janse, M. J., "Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis 1," *Cardiovasc.Res.*, vol. 28, no. 1, pp. 16 3703-24, Dec.1994.
- [245] Wilensky, R. L., Trantum-Jensen, J., Coronel, R., Wilde, A. A., Fiolet, J. W., and Janse, M. J., "The subendocardial border zone during acute ischemia of the rabbit heart: an electrophysiologic, metabolic, and morphologic correlative study 3," *Circulation*, vol. 74, no. 5, pp. 1137 3703-1146, Dec.1986.
- [246] Winfree, A. T., "A spatial scale factor for electrophysiological models of myocardium 3," *Prog.Biophys.Mol.Biol.*, vol. 69, no. 2-3, pp. 185-203, Dec.1998.
- [247] Winslow, R. L., Rice, J., Jafri, S., Marban, E., and O'Rourke, B., "Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II: model studies," *Circ.Res.*, vol. 84, no. 5, pp. 571 3703-586, Dec.1999.
- [248] Woosley, R. L., "Antiarrhythmic drugs 6," *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, vol. 31 pp. 427 3703-455, Dec.1991.
- [249] Wu, J. and Zipes, D. P., "Transmural reentry during acute global ischemia and reperfusion in canine ventricular muscle" *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 280, no. 6, pp. H2717-H2725, June2001.
- [250] Wyse, K. R., Ye, V., and Campbell, T. J., "Effects of hyperkalaemia on the depression of maximum rate of depolarization by class I antiarrhythmic agents in guinea-pig myocardium," *Br.J.Pharmacol.*, vol. 108, no. 1, pp. 255-261, Dec.1993.
- [251] Xie, F., Qu, Z., Garfinkel, A., and Weiss, J. N., "Electrical refractory period restitution and spiral wave reentry in simulated cardiac tissue 2," *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, vol. 283, no. 1, pp. H448 3703-H460, Dec.2002.
- [252] Yadav, A. V. and Zipes, D. P., "Prophylactic lidocaine in acute myocardial infarction: resurface or reburial? 57," *Am.J.Cardiol.*, vol. 94, no. 5, pp. 606 3703-608, Dec.2004.
- [253] Yamane, Y., Ishide, N., Kagaya, Y., Takeyama, D., Shiba, N., Chida, M., Nozaki, T., Takahashi, T., Ido, T., and Shirato, K., "Stimulated glucose uptake in the ischemic border

- zone: its dependence on glucose uptake in the normally perfused area 1," *J.Nucl.Med.*, vol. 38, no. 10, pp. 1515-1521, Dec.1997.
- [254] Yan, G. X. and Kleber, A. G., "Changes in extracellular and intracellular pH in ischemic rabbit papillary muscle 1," *Circ.Res.*, vol. 71, no. 2, pp. 460-470, Dec.1992.
- [255] Yeh, J. Z., "Sodium inactivation mechanism modulates QX-314 block of sodium channels in squid axons 4," *Biophys.J.*, vol. 24, no. 2, pp. 569-574, Dec.1978.
- [256] Yeh, J. Z., "A pharmacological approach to the structure of the Na channel in squid axon 3," *Prog.Clin.Biol.Res.*, vol. 79 pp. 17-49, 1982.
- [257] Yeh, J. Z. and Tanguy, J., "Na channel activation gate modulates slow recovery from use-dependent block by local anesthetics in squid giant axons 1," *Biophys.J.*, vol. 47, no. 5, pp. 685-694, Dec.1985.
- [258] Yin, H., el Sherif, N., Caref, E. B., Ndrepepa, G., Levin, R., Isber, N., Stergiopolus, K., Assadi, M. A., Gough, W. B., and Restivo, M., "Actions of lidocaine on reentrant ventricular rhythms in the subacute myocardial infarction period in dogs 2," *Am.J.Physiol.*, vol. 272, no. 1 Pt 2, pp. H299-H309, Dec.1997.
- [259] Yue, D. T. and Marban, E., "A novel cardiac potassium channel that is active and conductive at depolarized potentials Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Pflugers Arch.*, vol. 413, no. 2, pp. 127-133, Dec.1988.
- [260] Zeng, J., Laurita, K. R., Rosenbaum, D. S., 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 Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart *Tratado de fisiología médica*," *Circ.Res.*, vol. 77, no. 1, pp. 140-152, Dec.1995.
- [261] Zilberter, Y., Starmer, C. F., Starobin, J., and Grant, A. O., "Late Na channels in cardiac cells: the physiological role of background Na channels 1," *Biophys.J.*, vol. 67, no. 1, pp. 153-160, Dec.1994.

PUBLICACIONES

En congresos internacionales

J Sáiz; M Monserrat; JM Ferrero (Jr); J Gomis-Tena; K Cardona; J Chorro; V Hernández; JM Alonso. Effects of the Antiarrhythmic Drug Dofetilide on Regional Heterogeneity on Action Potential Duration: A Computer Modelling Study. 31, 285-288, 2004. Chicago, EE.UU, XXXI Computers in Cardiology Conference.

K Cardona; J Saiz; M Monserrat; JM Ferrero; G Molto. Effects of Antiarrhythmic Drug Lidocaine on Ventricular. 32, 893-896, 2005. Lyon, Francia, XXXII Computers in Cardiology Conference.

J Saiz; M Monserrat; JM Ferrero (Jr); J Gomis-Tena; K Cardona; J Chorro; JM Alonso. Modulation of Regional Dispersion of Repolarization by the Action of the Class III Antiarrhythmic Drug Dofetilide. 32, 885-888, 2005. Lyon, Francia, XXXII Computers in Cardiology Conference.

K Cardona; J Saiz; JM (Jr) Ferrero; M. Martinez; G Molto; V. Hernandez. Effect of Lidocaine on Reentrant Ventricular Circuits in Acute Ischemic Situations. A Computer Modelling Study. 33, 209-212, 2006. Valencia, España. XXXIII Computers in Cardiology Conference.

K Cardona; J Sáiz; JM Ferrero Jr.; M. Martinez; G Moltó; V Hernández. The pH Dependence on the Electrophysiological Effect of Lidocaine in Ventricular Myocardium. A Computer Modelling Study. 34, 613-616., 2007. Durham EE. UU., XXXIV Computers In Cardiology Conference.

En congresos nacionales

K Cardona; J Saiz; JM Ferrero (Jr); M Monserrat; J Gomis-Tena; JM Alonso; V. Hernandez. Efecto de la Lidocaina sobre la actividad eléctrica en tejido miocárdico ventricular. 22, 287-289, 2004. Santiago de Compostela, España. XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

K Cardona; J Saiz; JM Ferrero (Jr); M Monserrat; L Romero; JM Alonso. Influencia del Acoplamiento Intercelular sobre la Acción de la Lidocaína en Tejido Ventricular. 23, 103-106, 2005. Madrid, España. XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

K. Cardona; J. Saiz; J.M. Ferrero; M. Martínez; G. Moltó; V. Hernández. Efecto de la Lidocaína sobre la Refractariedad y la Vulnerabilidad a Reentradas. 24, 201-204, 2006. Pamplona, España. XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.

O. Henao K. Cardona; J.M. Ferrero Jr; J. Saiz; G. Molto. Influencia de hiperkalemia y acidosis en la formación de rotors en pared transmural ventricular: una simulación teórica. 24, 101-104, 2006. Pamplona, España. XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.

K. Cardona; J. Saiz; J.M. Ferrero; M. Martínez; G. Moltó; V. Hernández. Efecto de la Variación del pH sobre la Acción de la Lidocaína en Tejidos Ventriculares. 25, 188-199, 2007. Cartagena, España. XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.