

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo. Operacionalmente se define como un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad marcada y progresiva de los ventrículos para llenar y generar gasto cardíaco adecuado para satisfacer las demandas del metabolismo celular, que puede tener una variabilidad significativa en su etiología y es la vía final común de varias patologías cardíacas. Se ha prestado mucha atención a la comprensión de los mecanismos arritmogénicos inducidos por la remodelación estructural, eléctrica, y metabólica del corazón afectado de IC. Debido a la complejidad de los cambios electrofisiológicos que pueden ocurrir durante la IC, la literatura científica es compleja y, a veces equívoca. Sin embargo, se han documentado una serie de características comunes en corazones afectados de IC. A nivel celular, se han establecido como las características distintivas de los miocitos aislados de corazones afectados de IC la prolongación del potencial de acción (PA), que implica la remodelación de los canales iónicos y las alteraciones en la dinámica del calcio. A nivel de los tejidos, el desacoplamiento intercelular y la fibrosis se identifican como los principales factores arritmogénicos.

El veloz desarrollo de modelos computacionales biofísicamente detallados de los miocitos y los estrechamente relacionados tejidos cardíacos, ha contribuido en gran medida a nuestra comprensión de los procesos que subyacen a la excitación y la repolarización cardíaca. En este sentido, se propuso un modelo celular para la insuficiencia cardíaca utilizando una versión modificada del modelo de potencial de acción ventricular humano de Grandi y colaboradores que incorpora la formulación de la corriente tardía de sodio (I_{NaL}) con el fin de estudiar los procesos arritmogénicos debido al fenotipo de la IC. Los datos experimentales de varias fuentes se utilizaron para validar el modelo. Debido a la extensa literatura en la temática se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de las principales corrientes iónicas y los parámetros sobre los biomarcadores relacionados. Además, se llevaron a cabo simulaciones multiescala para caracterizar esta patología. El papel del remodelado electrofisiológico y estructural debido a la insuficiencia cardíaca fue evaluado en el establecimiento de las arritmias a través de varias configuraciones de fibras ventriculares transmurales, así como la presencia de las controvertidas células M. Además, el efecto del contenido fibrótico y el desacoplamiento intercelular en la vulnerabilidad a las reentradas se puso a prueba en tejidos transmurales afectados de IC.

El modelo propuesto para la corriente tardía de sodio y la remodelación electrofisiológica de los miocitos de corazones afectados de IC reprodujeron con precisión las observaciones experimentales. Una I_{NaL} incrementada parece ser un importante contribuyente al fenotipo electrofisiológico y la desregulación de la homeostasis del calcio de los miocitos afectados de IC. Nuestros resultados de las simulaciones en fibra ilustran cómo la presencia de células M y el remodelado electrofisiológico heterogéneo en el ventrículo humano afectado de IC modulan la dispersión de la duración potencial de acción (DPA) y el tiempo de repolarización (TR). La velocidad de conducción (VC) y el factor de seguridad para la conducción (FS) también se redujeron en la remodelación estructural progresiva durante la insuficiencia cardíaca. En nuestras simulaciones transmurales de tejido ventricular, no se observó reentrada en condiciones normales o en presencia de la remodelación iónica de la IC. Sin embargo, determinadas cantidades de fibrosis y / o desacoplamiento celular eran suficientes para

provocar la actividad reentrante. En condiciones donde se había generado la reentrada, el remodelado electrofisiológico de la IC no alteró la anchura de la ventana vulnerable (VV). Sin embargo, niveles intermedios de fibrosis y el desacoplamiento celular ampliaron significativamente la VV. Además, se observó un comportamiento bifásico, dado que un muy elevado contenido fibrótico o una muy baja conductividad del tejido obstaculizaban el desarrollo de la reentrada. Un análisis detallado del diagrama de fases de la dinámica de la reentrada reveló un aumento de singularidades de fase a medida que aumentaba el contenido fibrótico.

En conclusión, niveles elevados de fibrosis en corazones afectados de IC, así como la reducción de acoplamiento intercelular, se combinan para aumentar los gradientes electrofisiológicos y reducir la propagación eléctrica. En ese sentido, la remodelación estructural es un factor clave en la génesis de la vulnerabilidad a las reentradas, principalmente en niveles intermedios de fibrosis y desacoplamiento intercelular.