



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

ESCUELA DE BIOLOGÍA

**SIMULACIÓN DE CORRIENTES IÓNICAS
EN EL NODO SINUSAL**

Tesis que para obtener el título de
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

PRESENTA:
ALHELÍ MORENO HERNÁNDEZ

DIRECTOR:
DR. ARTURO REYES LAZALDE

ABRIL 2016.



Esta tesis fue desarrollada en el laboratorio de Biología Interactiva de la Escuela de Biología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la tutoría del Dr. Arturo Reyes Lazalde. Forma parte de los simuladores para enseñanza que se desarrolla en este lugar y es continuación del simulador previo de potenciales de acción en el nodo sinusal.

AGRADECIMIENTOS

“Para empezar un gran proyecto, hace falta valentía. Para terminar un gran proyecto, hace falta perseverancia”.

“Anónimo”

Principalmente a Dios:

Gracias por prestarme la vida y permitirme disfrutar de ella. Gracias por darme la fuerza necesaria para superar una meta más en mi vida, pero sobre todo gracias por darme la oportunidad de disfrutar con mi familia un éxito más.

A mi familia:

Gracias por el apoyo que me han brindado. Durante el camino que llevo recorrido hasta ahora, ustedes han estado presentes en triunfos y fracasos; en mis alegrías y en mis tristezas. Esta es solo una meta más que tengo la oportunidad de cumplir, pero el saber que puedo contar con todos ustedes es lo que la hace aún más importante para mí. ¡Gracias!

A mis amigos:

La lista es larga para poder nombrarlos a todos, pero eso no quiere decir que este menos agradecida. Todos ustedes han estado a mi lado cuando los he necesitado, no importa que estuvieran cerca o lejos. Gracias por sus consejos y por su apoyo en las decisiones que he tomado, gracias por escuchar mis problemas y por compartir mis éxitos. Pero sobre todo... ¡Gracias por su amistad!

A mis profesores:

“Un profesor afecta hasta la eternidad; nunca se puede decir donde termina su influencia”.

“Henry Brooks Adams”

Gracias a todos y cada uno de mis profesores, desde mi profesora del Preescolar hasta mis profesores de la Universidad. Ustedes han compartido no solo sus conocimientos sino también su experiencia conmigo. Gracias a mis profesores del Bachillerato, especialmente el profesor Jorge, el profesor Ismael y el profesor Emigdio por su apoyo y sobre todo por su confianza en mí, por confiar en que puedo ser capaz de llegar lejos y continuar escalando.

Gracias al Dr. Arturo Reyes Lazalde y a la Dra. María Eugenia Pérez Bonilla por abrirme las puertas de su laboratorio. Ha sido un placer trabajar a su lado y el conocimiento que me han otorgado será siempre un motivo más de mi agradecimiento. ¡Gracias por ser una guía durante la realización de este proyecto!

DEDICATORIA

A mi madre Rosa María Hernández López: †

A pesar de tu ausencia, mi mente siempre evoca tu recuerdo. Te fuiste de mi lado en silencio y a pesar de que parece tan lejos ese momento...quisiera poderte abrazar. Gracias por todo lo que hiciste por mí y por enviarme esa hermosa luz en mi camino.

Al profesor Sergio Alejandro Espinoza Morales: †

Su partida fue inesperada, y el vacío que dejó irremplazable. Gracias por ser un gran amigo y confidente. No quedan más que recuerdos y consejos, pero serán siempre recordatorio de los momentos compartidos.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Síndrome de QT largo.....	12
1.2 Síndrome de QT corto.....	14
1.3 Síndrome de Brugada.....	15
1.4 Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.....	18
1.5 Anatomía del Corazón.....	21
1.5.1 Aurícula derecha.....	25
1.5.2 Ventrículo derecho.....	26
1.5.3 Aurícula Izquierda.....	26
1.5.4 Ventrículo Izquierdo.....	27
1.6 Sistema de conducción cardiaco.....	28
1.6.1 Nodo sinusal.....	29
1.7 Fisiología del sistema de conducción.....	34
1.8 Canales iónicos.....	35
1.8.1 Canal de K ⁺	36
1.8.2 Canales de Na ⁺	37
1.8.3 Canales de Ca ⁺⁺	37
1.8.4 Canales <i>funny</i>	38
1.9 Corrientes iónicas en el nodo sinusal.....	39
1.9.1 Corriente de K ⁺ transitoria de salida.....	39
1.9.2 Corriente de K ⁺ de rectificación tardía.....	40
1.9.3 Corriente de Na ⁺	43
1.9.4 Corrientes de Calcio tipo T y tipo L.....	44
1.9.5 Corriente entrante activada por hiperpolarización (<i>funny</i>).....	47
1.10 Técnica de fijación de voltaje.....	48

2. ANTECEDENTES.....	50
2.1 Simuladores en internet.....	50
2.1.1 Simuladores del nodo sinusal.....	50
2.1 Simulador de potenciales de acción.....	54
3. JUSTIFICACIÓN.....	54
4. OBJETIVOS GENERAL.....	55
5. OBJETIVOS PARTICULARES.....	55
6. METODOLOGÍA.....	56
6.1 Módulo de simulación.....	56
6.2 Módulo de enseñanza.....	56
7. RESULTADOS.....	57
7.1 Módulo de lecciones.....	57
7.2 Módulo de simulaciones.....	64
7.2.1 Simulador de la corriente <i>funny</i>.....	64
7.2.2 Simulador de la corriente de Na⁺ lenta.....	65
7.2.3 Simulador de la corriente de Ca⁺⁺.....	66
7.2.4 Simulador de la corriente de K⁺.....	67
7.2.5 Simulador de la corriente de fuga.....	67
8. DISUSIÓN.....	68
9. CONCLUSIONES.....	69
10. BIBLIOGRAFÍA.....	70
11. ANEXO I.....	77

RESUMEN

Los canales iónicos de membrana regulan y controlan la mayoría de las funciones biológicas de los seres vivos. En el contexto biomédico, actualmente es muy importante el conocimiento fisiológico de los canales; ya que son la clave para comprender los mecanismos fisiopatológicos de múltiples y diversas enfermedades neurológicas, cardiovasculares, musculares, neuromusculares, metabólicas, neoplásicas, genéticas, autoinmunes; renales y sensoriales, catalogadas en general como canalopatías. La muerte súbita (MS) representa un grave problema de salud pública a nivel mundial, con decesos que oscilan de los 4 a 5 millones por año. En pacientes con un corazón estructuralmente sano, la muerte súbita suele ser causada principalmente por canalopatías o trastornos de los canales iónicos cardíacos. El paso de los años ha permitido que la ciencia evolucione. La tecnología ha sido parte importante de esta evolución, gracias a su estrecha colaboración se han realizado grandes aportaciones no solo científicas, sino también médicas, biológicas y educativas; trascendiendo hasta aspectos sociales y económicos. El desarrollo de simuladores biológicos permite comprender de manera dinámica los procesos que se llevan a cabo en una célula. Utilizando programas computacionales, modelos matemáticos y una base biológica se puede desarrollar simuladores de corrientes iónicas o simuladores de potenciales de acción. En este trabajo se diseñó y desarrolló un simulador que permitiera recrear las corrientes iónicas que se encuentran en el nodo sinusal. El programa computacional fue escrito en lenguaje Visual Basic® ver. 5.0 para ambiente Windows® desde XP a Windows versión 8.0. Está basado en el modelo matemático de Yanagihara-Noma-Irisawa. Está formado por dos módulos: (1) Módulo de lecciones y (2) Módulo de simulaciones. Con el módulo de lecciones el usuario tiene acceso a varias interfaces que lo introducen en el tema. Cada lección presenta un esquema y un recuadro que lo describe. Con el módulo de simulación el usuario puede realizar la simulación del registro con la técnica de fijación de voltaje de la corriente Funny, la corriente de Na^+ lenta, la corriente de Ca^{++} lenta, la corriente de K^+ y una corriente de fuga. El usuario puede navegar libremente por cada una de las ventanas de interfaz. Para el uso del simulador no se requiere de

programas especiales de computación, ni de conocimientos de programación o de computación particulares.

1. INTRODUCCIÓN

Si bien todos los hombres son mortales, no todos son semejantes en su manera de morir. Motivo por el cual existen diferentes tipos de muertes, clasificadas en cuatro tipos principales: Muerte Sociológica, Muerte Psicológica, Muerte Biológica y Muerte Fisiológica. La muerte se puede presentar en diferentes formas, ya sea de manera inesperada como la Muerte Súbita (MS) o aquella que puede durar días e incluso meses (Valdés, 1994).

La muerte súbita (MS) representa un grave problema de salud pública a nivel mundial, con decesos que oscilan de los 4 a 5 millones por año (González et al., 2014).

Las características que definen la muerte súbita son: 1) Fenómeno natural, 2) Inesperado y 3) Rápido (Garillo, 2010).

En pacientes con un corazón estructuralmente sano, la muerte súbita suele ser causada principalmente por canalopatías o trastornos de los canales iónicos cardiacos (Jiménez et al., 2013). Una serie de eventos desencadenados que producen la parada cardiaca, entre ellos la fibrilación ventricular (FV) presente en miocardios vulnerables o en menor medida una bradiarritmia extrema, dan como resultado la MS (Bayés de Luna y Elosua, 2012).

La muerte súbita se presenta de manera inesperada en un corto periodo de tiempo y es debida a una causa natural, es decir sin violencia ni de tipo traumática. Generalmente se relaciona con los deportistas, si durante o una hora después de la práctica deportiva se presentan los síntomas. La actividad deportiva promueve cambios morfológicos y funcionales en el corazón humano que están directamente relacionados con el tipo, duración e intensidad del entrenamiento. Durante el ejercicio dinámico que incluye gran cantidad de masa muscular el aporte de O₂ se obtiene a partir del metabolismo aeróbico, por lo tanto el consumo de O₂ aumenta al igual que el volumen del ventrículo izquierdo lo que ocasiona una hipertrofia fisiológica. En el caso del ejercicio estático, la demanda de O₂ que se obtiene del metabolismo anaerobio aumenta ligeramente y por lo tanto la morfología del

corazón apenas se ve afectada; sin embargo la presión arterial presenta oscilaciones (Boraita y Serratosa, 1999).

La muerte súbita cardiaca (MSC) se entiende como una forma de muerte natural, inesperada en el tiempo y en la forma en que se presenta. El término se refiere a la súbita interrupción de la actividad cardiaca, lo que provoca la pérdida del conocimiento en un plazo de una hora desde que comienzan los síntomas, generando como consecuencia una FV (Marrugat et al., 1999 y Zipes et al., 2006). Sin embargo, si el paciente recibe atención médica a tiempo, ya sea reanimación cardiopulmonar o desfibrilación efectiva, y logra sobrevivir se le conoce como MSC “recuperada” (González et al., 2014). En la figura 1 se muestra la clasificación que hace dicho autor sobre la MS cuando se ha realizado o no maniobras de reanimación y resalta cuando es necesario realizar un estudio o autopsia molecular.

Cuando se habla de MSC se debe tener presente dos términos importantes, el síndrome de la MS inexplicada y el síndrome de la MS infantil. Se habla de MS inexplicada al referirse al deceso de pacientes mayores de un año de edad, en los cuales la causa de muerte es indefinida aun después de la autopsia. Este síndrome además de presentarse en pacientes que parecen estar sanos, no muestra síntomas (González et al., 2014). Aproximadamente el 30% de estos pacientes presentan mutaciones en los canales iónicos, por lo que es necesario realizar una autopsia molecular para descartar posibles MS en familiares (Tester et al 2012).

En cambio se hace referencia al síndrome de la MS infantil cuando los decesos de los infantes menores de un año de edad son causados por una MS, en la que la autopsia no arroja resultados concluyentes. Este síndrome se considera una de las principales causas de muerte posnatal en los países desarrollados, mostrando una incidencia mayor dentro de los primeros tres meses de edad. Dentro de las causas atribuidas a este síndrome se encuentra, que los bebés que tiene un bajo peso al nacer, están expuestos al humo del tabaco y duermen en una posición prona, presentan un alto riesgo de sufrir MS infantil; aunque también

está muy relacionado con la raza negra (González et al., 2014). Estas causas concuerdan perfectamente con los 3 factores que han encontrado en los estudios de los decesos ocasionados por este síndrome: 1) Factores exógenos, 2) Periodo crítico de desarrollo y 3) Un infante susceptible (Leaf et al, 2003). Se considera que esta susceptibilidad está relacionada con trastornos en los canales iónicos, entre otras causas. Aproximadamente un 10% presentan canalopatías arritmogénicas, con mutaciones predominantes en el canal de sodio (Josephson et al, 2000).

Las canalopatías arritmogénicas son consideradas como miocardiopatías genéticas primarias, que alteran la función de los canales iónicos cardíacos debido a mutaciones en los genes que los codifican y que condicionan a su vez los diversos tipos de arritmias. Estas mutaciones pueden generarse por primera vez en el paciente o haber sido heredadas. El grado de expresividad de esta enfermedad varía de acuerdo a los diversos fenotipos que presenta una misma mutación, mientras que el grado de penetrancia está en relación con el número de integrantes de la familia que presenten ese fenotipo. El resultado de las mutaciones puede dar origen a un incremento o disminución en algunas corrientes, lo que provocaría cambios en las fases del potencial de acción (Priori y Napolitano, 2004).

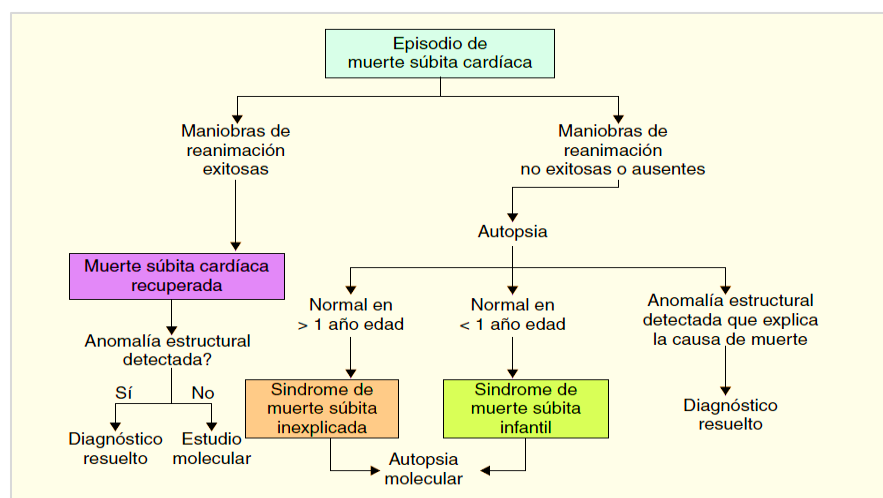


Figura 1. Clasificación de la muerte súbita según su evolución. Imagen tomada de González et al, 2014.

Las mutaciones que presentan los canales iónicos cardiacos se expresan a través de diferentes canalopatías, entre las que se encuentran trastornos en el intervalo de QT, síndrome de Brugada, Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica, entre muchas más que se describen a continuación.

1.1 Síndrome de QT largo

Esta caracterizado por un alargamiento en el PA ventricular, lo que favorece la presencia de arritmias ventriculares en corazones estructuralmente normales (Figura 2). Los síntomas más comunes son sincopes recurrentes, crisis convulsivas e incluso la primera manifestación de la enfermedad puede ser la MS (Wang et al, 1995). Estos síntomas pueden presentarse después de estimulaciones auditivas, de hacer ejercicio y de experimentar algunas emociones (Ackerman et al., 2013).

Se han descrito dos formas del síndrome de QT largo (SQTL): la forma dominante del SQTL, que es heredado de manera autosómico dominante, y la forma recesiva del SQTL, que es heredado de manera autosómico recesivo.

La forma recesiva del SQTL, que es la más grave y la más rara, fue descrita por Anton Jervell y Fred Lange Nielsen en el año 1957 y se caracteriza por una pérdida de audición neurosensible. Por el contrario, la forma dominante del SQTL, que es la más común, está caracterizada por una audición normal y fue descrita en el año 1963 por Romano y Ward de forma independiente. Por lo tanto, los padres de los pacientes afectados con la forma recesiva del SQTL son afectados por la forma dominante del SQTL.

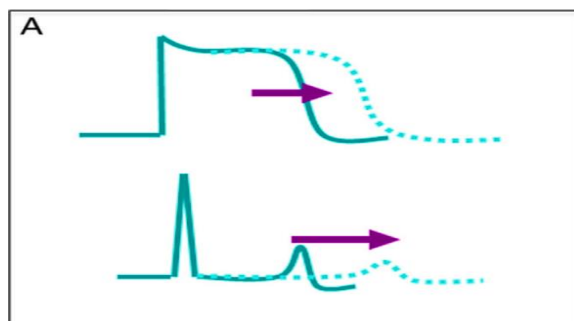


Figura 2. Esquema que representa el alargamiento del Potencial Acción ventricular. Imagen tomada de González et al., 2014.

Se han encontrado 13 genes asociados a la enfermedad, de los cuales 12 han sido identificados (Tabla 1). A pesar de que cada gen puede presentar múltiples mutaciones, estas se pueden clasificar en dos grandes categorías: 1) las que reducen la función de las corrientes de salida de potasio, y 2) las que presentan una ganancia en la función de la corriente de entrada de sodio.

TIPO	GEN	LOCUS	PROTEINA	CORRIENTE
LQT1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	KvLQT1	K
LQT2	<i>KCNH2</i>	7q35-36	HERG	K
LQT3	<i>SCN5A</i>	3p21-24	Nav1.5	Na
LQT4	<i>ANK2</i>	4q25-27	Anquirina B	Múltiple
LQT5	<i>KCNE1</i>	21q22.1	MinK	K
LQT6	<i>KCNE2</i>	21q22.1	MiRP	K
LQT7	<i>KCNJ2</i>	17q23	Kir2.1	K
LQT8	<i>CACNA1c</i>	12p13.3	Cav1.2	Ca
LQT9	<i>CAV3</i>	3p25	CAV3	
LQT10	<i>SCN4B</i>	11q23	SCN4B	Na
LQT11	<i>AKAP9</i>	7q21	AKAP9	Múltiple
LQT12	<i>SNTA1</i>		SNTA1	Na
LQT13	<i>KCNJ5</i>		KCNJ5	IKAch

Tabla 1. La tabla muestra los 13 genes encontrados. Imagen modificada de González et al., 2014.

Las mutaciones que reducen la función de las corrientes de salida de potasio se encuentran en tres genes. El gen *KCNQ1*, se encuentra en el cromosoma 11 y codifica una subunidad α anormal del canal lento de potasio I_{Ks} . El SQT1 tipo 1 (SQT1) se debe a estas mutaciones. Los hombres menores de 13 años que presentan SQT1 tienen mayor riesgo de sufrir una MS (Owitz et al, 1979). Mientras que el riesgo en las mujeres aumenta cuando las mutaciones se

encuentran en las asas citoplasmáticas del canal I_{Ks} (Costa et al, 2012). Si el SQTL1 presenta la forma autosómica recesiva entonces provocara el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen. Mientras que en el cromosoma 7 se encuentra en el gen *KCNH2*, que codifica el canal rápido de potasio I_{Kr} y condiciona el SQTL tipo 2 (SQTL2). Los eventos arrítmicos tienen una mayor probabilidad de presentarse cuando los pacientes tienen mutaciones en el poro del canal I_{Kr} , en comparación con mutaciones en cualquier otra parte del canal (Moss et al, 2002). El último gen *KCNE1*, se encuentra localizado en el cromosoma 21 y codifica la subunidad β del canal I_{Ks} . Las mutaciones en este canal condicionan el SQTL tipo 5 (SQTL5) (González, 2004).

La segunda clasificación, en la que se presenta una ganancia en la corriente de sodio presenta una mutación en el gen *SCN5A*. Este gen se encuentra en el cromosoma 3 y codifica el canal de sodio isoforma cardiaca $Na_v 1.5$. Mutaciones en este canal genera el SQTL tipo 3 (SQTL3) que incrementa la función del canal, por lo tanto incrementa la corriente de sodio tipo tardío (I_{Na}) después de la fase 0 del PA, lo que afectara por consiguiente las fases 2 y 3 del potencial de acción. Los eventos arrítmicos que presentan los pacientes que tienen SQTL3, generalmente son durante el reposo o el sueño (Miura et al, 2003).

Las mutaciones en los genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A* están presentes en el 90% de los pacientes (González et al., 2014).

1.2 Síndrome de QT corto

El síndrome de QT corto (SQTC) se caracteriza, por el contrario, con un acortamiento en el potencial de acción ventricular. Pacientes con SQTC presentan un elevando riesgo de MS, que puede estar presente en el historial familiar al igual que la fibrilación auricular (González et al., 2014). Sin embargo, el 38% de los pacientes pueden ser asintomáticos, mientras que el 38% presenta palpitaciones debido a una fibrilación auricular o extrasistolia ventricular. El menor porcentaje, que representa el 24%, pueden presentar síncope (González et al, 2013).

Se han descrito 6 genes implicados en el síndrome de QT corto (Tabla 2), de los cuales, los 3 primeros representan una ganancia en la corriente de potasio.

TIPO	GEN	LOCUS	PROTEÍNA	CORRIENTE
SQTS1	<i>KCNH2</i>	7q35	HERG	I _{Kr}
SQTS2	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	KvLQT1	I _{Ks}
SQTS3	<i>KCNJ2</i>	17q23	Kir2.1	I _{K1}
SQTS4	<i>CACNA1c</i>		Cav1.2	I _{CaL}
SQTS5	<i>CACNB2</i>		Subunidad beta 2 del canal de calcio tipo L	I _{CaL}
SQTS6	<i>CACNA2D1</i>		Subunidad gamma 1 del canal de calcio tipo L	I _{CaL}

Tabla 2. Genes descritos en el síndrome de QT corto. Imagen modificada de González et al., 2014.

Las mutaciones en el gen *KCNH2*, localizado en el cromosoma 7, son causantes de que el síndrome de QT corto tipo 1 (SQTC1) se presente. Estas mutaciones permiten que aumenten la ganancia de la función de I_{Kr}, debido a una rápida activación de los canales de potasio (Stabile et al, 2013). El gen *KCNQ1*, localizado en el cromosoma 11, presenta mutaciones que se relacionan con el SQTC tipo 2 (SQTC2), provocando también una ganancia en la función de I_{Ks}. Sin embargo, la mutación en este mismo gen en el neonato, provoca bradicardia pero se diagnostica como fibrilación auricular y QT corto (Carrol et al, 2013). Las mutaciones que presenta el gen *KCNJ2*, localizado en el cromosoma 17, condicionan el SQTC tipo 3 (SQTC3). El resultado de esta mutación no es solo una ganancia en la función del canal de potasio, sino también una aceleración en la fase 3 del PA (Priori et al, 2005).

1.3 Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada (SBr) es un síndrome clínico-electrocardiográfico. Fue descrito por los hermanos Pedro y Josep Brugada en el año 1992. Es una

canalopatía cardiaca, con herencia autosómica dominante que presenta una penetrancia variable. Presente en corazones estructuralmente normales.

Si bien el SBr es generalmente asintomático en la mayoría de los casos, entre el 17 y 42% pueden verse afectados por síncope o MS, síntomas que son generados por episodios de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) (González, 2004 y González et al., 2014). Los episodios arrítmicos se presentan generalmente entre los treinta y cuarenta años de edad durante el sueño o reposo, sin embargo pueden afectar a personas de todas las edades (desde los 2 días de vida hasta los 84 años). La mayor frecuencia es en hombres de 40 años aproximadamente, con un 80% de prevalencia; mientras que en la edad pediátrica no se han observado diferencias de acuerdo al sexo. Se considera que estas diferencias en la prevalencia de hombres y niños, se deben a cambios hormonales y diferencias en la expresión de determinadas corrientes cardiacas (Berne et al., 2012 y González et al., 2014).

En el SBr se han identificado 15 genes, como se puede ver en la Tabla 3 (Ackerman et al., 2013). Las primeras mutaciones fueron encontradas en el gen *SCN5A*, siendo estas mutaciones las más frecuentes en los pacientes.

GEN	LOCUS	PROTEÍNA	FRECUENCIA	EFEECTO FUNCIONAL
<i>SCN5A</i>	3p21-p24	Na _v 1.5	15-30%	Pérdida de función
<i>CACNA1C</i>	2p13.3	Cav1.2		Pérdida de función
<i>CACNB2</i>	10p12	Subunidad β2 del canal de calcio tipo L	10-15%	Pérdida de función
<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Subunidad δ1 del canal de calcio tipo L	10-15%	Pérdida de función
<i>GPD1-L</i>	3p220.3	Tipo glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1	Muy poco frecuente	Pérdida de función
<i>HCN4</i>	15q24.1	Canal de potasio controlado por nucleótido cíclico activado por hiperpolarización 4	Muy poco frecuente	Corriente de marcapasos (I _p) reducida
<i>KCND3</i>	1p13.2	K _v 4.3	Muy poco frecuente	Ganancia de función
<i>KCNE2</i>	21q22.1	MiRP1	Muy poco frecuente	Ganancia de función
<i>KCNE3</i>	11q13.4	MiRP2	Muy poco frecuente	Ganancia de función
<i>KCNE5 (KCNE1-L)</i>	Xq22.3	Subunidad β de corriente de salida transitoria	Muy poco frecuente	Ganancia de función
<i>KCNJ8</i>	12p12.1	Kir6.1	Muy poco frecuente	Corriente I _{KATP} aumentada
<i>MOG1</i>	17p13.1	Factor liberador de nucleótido de guanina RAN1	Muy poco frecuente	Pérdida de función
<i>SCN1B</i>	19q13.1	Subunidad β1 del canal de sodio	Muy poco frecuente	Pérdida de función
<i>SCN3B</i>	11q24.1	Subunidad β3 del canal de sodio	Muy poco frecuente	Pérdida de función
<i>SLMAP</i>	3p14.3	Proteína asociada a sarcolema	Muy poco frecuente	Pérdida de función

Tabla 3. Resumen de los genes asociados en el Síndrome de Brugada. Imagen modificada de Ackerman et al., 2013.

El gen *SCN5A*, localizado en el cromosoma 3 y causante del SBr tipo 1 (SBr1), codifica la subunidad α del canal de Na^+ cardíaco, la mutación causa la pérdida de la función de este canal. Esta mutación se encuentra presente de un 18 a 30% de los pacientes (Chen et al, 1998). El SBr tipo 2 (SBr2) es causado por mutaciones en el gen *GPD1L*, que se encuentra localizado en el cromosoma 3 al igual que el gen anterior. Las mutaciones en este gen generan disminuciones en la corriente de sodio dependiente de voltaje (London et al, 2007). Las mutaciones en estos dos genes localizados en el cromosoma 3, causan efectos en el canal de Na^+ que dependen de la temperatura. Esto quiere decir, que conforme más alta sea la temperatura, más rápida será la inactivación de los canales de Na^+ , por lo tanto, la fiebre es una de las razones que desencadenan las arritmias. Esto provoca que en la fase 1 del PA, la corriente transitoria de salida de potasio (I_{to}) no sea contrarrestada por la corriente entrante de sodio dando como resultado un acortamiento en el PA en las células epicárdicas (González, 2004).

El gen *SCN1B*, localizado en el cromosoma 19, es causante del SBr tipo 5 (SBr5) y codifica las subunidades $\beta 1$ y $\beta 1b$. Las mutaciones provocan disminución en la corriente de Na^+ (Watanabe et al, 2008). El gen causante del SBr tipo 7 (SBr7) es *SCN3B* que se encuentra en el cromosoma 11. Las mutaciones en la subunidad $\beta 3$ del canal de Na^+ cardíaco provocan una disminución de la corriente de Na^+ (Hu et al, 2009). Otro gen causante de la disminución de la corriente de Na^+ es *MOG1*, localizado en el cromosoma 17 (Kattiygnarath et al, 2011).

Las mutaciones en el canal de Ca^{2+} tipo L, provocan una disminución en la corriente de entrada de calcio tipo L (I_{CaL}). La presencia de la mutación en el gen *CACNA1C* que se localiza en el cromosoma 12, codifica las subunidades α -1 del canal de Ca^{2+} cardíaco tipo L y condiciona el SBr tipo 3 (SBr3). La segunda mutación que disminuye la I_{CaL} se da en el gen *CACNB2b*, que codifica las subunidades β del canal de calcio tipo L y se encuentra en el cromosoma 10. Ambas mutaciones permite que el fenotipo del SBr y el síndrome de QT corto se combinen (Berne et al., 2012).

Las mutaciones que aumentan la corriente de salida de potasio se encuentran en tres genes. El gen *KCNE3*, localizado en el cromosoma 11 y causante del SBr tipo 6 (SBr6), aumenta la corriente I_{to} ; al igual que el gen *KCNE5*. Otra mutación que aumenta la corriente de salida de potasio es la que se encuentra en el gen *KCNJ8*, que codifica la subunidad α del canal de K^+ sensible a ATP (canal K_{ATP}). Esta localizado en el cromosoma 12 y su mutación es la causante del SBr tipo 8 (SBr8). Cabe destacar que la disminución de la corriente *funny* (I_f) está asociada también al SBr. La mutación responsable de esta disminución se encuentra en el gen *HCN4*, localizado en el cromosoma 15, que codifica el canal de potasio controlado por nucleótido cíclico activado por hiperpolarización (Berne et al., 2012).

Como se puede observar, existen varias mutaciones descritas por diferentes autores. Sin embargo, no todas están presentes en las familias estudiadas, lo que nos dice que la enfermedad es heterogénea y que quizás faltan muchas mutaciones por descubrir (González, 2004).

1.4 Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), es considerada una de las canalopatías cardíacas más graves debido a que perturba el ritmo de una manera potencialmente letal. Fue descrita por Reid en 1975, como una taquicardia ventricular bidireccional. La TVPC está caracterizada por arritmias ventriculares, los síntomas principales que se manifiestan son síncope, crisis convulsivas o la MS durante el ejercicio (Medeiros-Domingo et al, 2009). Los desencadenantes pueden ser por estrés físico o emocional, pero también por la administración de catecolaminas. Una de los desencadenantes típicos es nadar, tanto la TVPC como SQT1 son causa de muertes por ahogamiento inexplicado de nadadores (Tester et al. 2011).

La edad promedio en la que se presentan generalmente las arritmias ventriculares es a los 35 años, en personas con un corazón estructuralmente normal y con una

tasa de mortalidad del 35-50%. A pesar de que la TVPC se presentaba solo durante la infancia, los estudios recientes han demostrado que el síndrome puede presentarse en edades comprendidas desde el lactante hasta los 40 años (Ackerman et al, 2013 y González, 2014).

La TVPC se transmite genéticamente, generando anormalidades de los canales de entrada de calcio. Existen dos variantes genéticas identificadas: la autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen del receptor cardiaco de la rianodina *RyR2* (Priori et al, 2001), y la autosómica recesiva, causada por mutaciones en la isoforma del gen de la calsecuestrina (*CASQ2*) (Chang, 2012).

En el retículo sarcoplásmico se encuentran el receptor de la rianodina, que es un canal de calcio intracelular en el que debido a pequeñas cantidades de calcio se activa y permite la salida del calcio almacenado. Se han identificado cerca de 70 mutaciones en *RyR2*. Las mutaciones de este receptor dan como resultado una ganancia en su función, provocando que en el retículo sarcoplásmico se de una excesiva liberación de calcio (Tabla 4). Esto finalmente conduce a un retraso en las postdespolarizaciones y arritmias ventriculares. La calsecuestrina, al igual que la rianodina, también se encuentra en el retículo sarcoplásmico y sirve como almacén para el ion de calcio (Liu et al, 2008).

Tanto *RyR2* como *CASQ2*, están implicados en la regulación del calcio intracelular. Por lo tanto, las mutaciones provocan un aumento en la salida del calcio del retículo sarcoplásmico, lo que conduce a alteraciones en el potencial de membrana del sarcolema. El resultado final son despolarizaciones tardías que favorecen la presencia de arritmias (González, 2014).

GEN	LOCUS	PROTEINA	FRECUENCIA	EFEECTO FUNCIONAL
RYR2 (<i>CPVT1</i>)	1q42.1-q43	Receptor de rianodina 2	50-60%	Liberación del calcio del RS
CASQ (<i>CPVT2</i>)	1p13.3-p11	Calsecuestrina 2	1-2%	Liberación del calcio del RS
KCNJ2 (<i>CPVT3</i>)	17q23	Kir2.1	10%	Corriente reducida I_{K1} inducida por PKA
TRDN	6q22.31	Triadina	3%	Liberación del calcio del RS
CALM1	14q32.11	Calmodulina 1	Muy poco frecuente	Liberación del calcio del RS

Tabla 4.- Genes asociados a la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica. Imagen modificada de Ackerman et al., 2013.

A pesar de poseer un corazón estructuralmente normal, no es sinónimo de salud. Las alteraciones genéticas de los canales iónicos del corazón son las responsables de que un corazón estructuralmente normal conduzca a la MS en apenas unos cuantos minutos. El estudio de estos síndromes nos ayuda a comprender la enorme importancia que tienen las corrientes iónicas en el correcto funcionamiento del corazón. Es por esto que los estudios electrofisiológicos, que nos permiten conocer las propiedades de las corrientes iónicas que participan en los PA cardíacos, son de suma importancia no solo biológica sino también clínica. Gracias a estos estudios electrofisiológicos, el campo de las enfermedades de los canales iónicos se ha continuado desarrollando y con ayuda de la genética molecular se puede esperar un futuro prometedor, puesto que es uno de los temas más importantes que se exponen en los congresos de la especialidad cardiológica (Gonzalez et al, 2014, Ackerman et al, 2013).

A medida que el tiempo pasa la tecnología forma parte importante de nuestra vida social y profesional. La multidisciplinariedad se fortalece permitiendo que el ser humano se prepare cada vez más para enfrentar los retos que se presentan a nivel mundial. El paso de los años ha permitido que la ciencia evolucione. La tecnología ha sido parte importante de esta evolución, gracias a su estrecha colaboración se han realizado grandes aportaciones no solo científicas, sino también médicas, biológicas y educativas; trascendiendo hasta aspectos sociales y económicos. En biología, los diversos procesos fisiológicos, de los cuales se conoce la teoría, hacen necesario que se lleven a cabo experimentos

que ayuden a su correcta comprensión y conduzcan a nuevos descubrimientos. Sin embargo, no siempre se cuenta con los medios suficientes para realizar un experimento científico; es por esto que las herramientas tecnológicas permiten recrear procesos imposibles de ver a simple vista, por medio de programas computacionales que ayudan a simular estos procesos. El desarrollo de simuladores biológicos permite comprender de manera dinámica los procesos que se llevan a cabo en una célula. Utilizando programas computacionales, modelos matemáticos y una base biológica se puede desarrollar simuladores de corrientes iónicas o simuladores de potenciales de acción (Molina et al, 2012).

Este proyecto se llevó a cabo con la finalidad de desarrollar un simulador que permitiera recrear las corrientes iónicas que se encuentran en el nodo sinusal. Con la principal razón de ser una herramienta utilizada por los usuarios para la comprensión de las corrientes iónicas que forman un potencial de acción en el nodo sinusal.

Se hace una descripción de la anatomía del corazón y de su sistema de conducción, haciendo énfasis en el nodo sinusal. También se describen los canales iónicos y las corrientes iónicas que están implicadas en el potencial de acción del nodo sinusal, entre ellas la corriente *funny*.

1.5 Anatomía del Corazón

El sistema cardiovascular está formado por el corazón y los vasos sanguíneos, como las arterias, venas y los capilares. El corazón es la bomba muscular encargada de aportar la energía necesaria para distribuir la sangre hacia todo el cuerpo, por medio de los vasos sanguíneos (Tortosa, 2006).

A pesar de que el corazón tiene un tamaño que varía de acuerdo a la edad, el sexo y la superficie corporal de la persona, posee un peso que oscila entre los 220 y 300 g en adultos (De los Nietos, 2007).

El corazón es un musculo hueco. Se encuentra ubicado en la parte media del interior del tórax, llamado mediastino, entre las dos cavidades pleurales y justo por encima del diafragma. En el hemitórax izquierdo se sitúan casi dos terceras partes del corazón (Figura 3), a la izquierda de la línea media corporal, con una morfología asimétrica (Tortosa, 2006; De los Nietos, 2007). El corazón posee una forma cónica invertida, colocado de forma oblicua en el tórax, con un vértice que va hacia adelante y a la izquierda, y una base, que es la parte más ancha, que va hacia atrás y a la derecha. En la base se encuentran los vasos sanguíneos que llevan la sangre al corazón y también la sacan (Llanio y Perdomo, 2003; Aragoncillo, 2009).

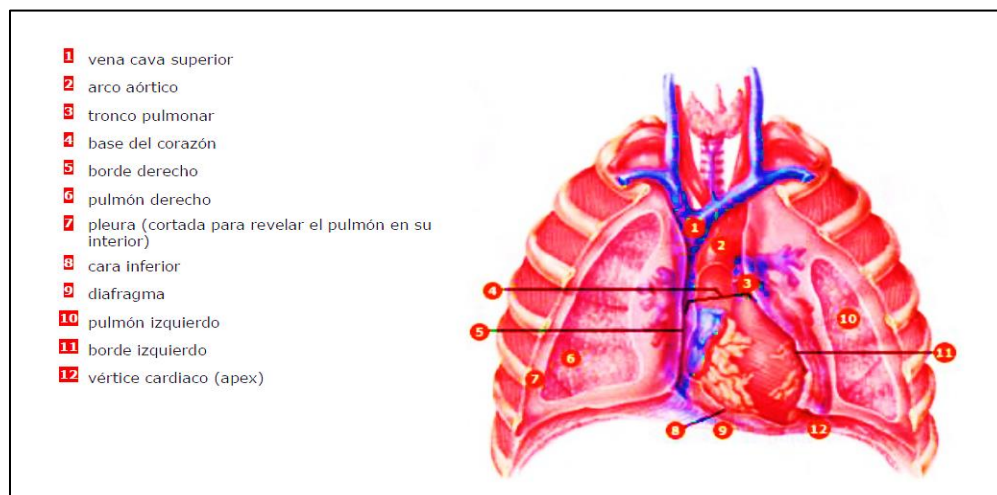


Figura 3.- Ubicación de un corazón humano en el tórax. Imagen tomada de Tortosa, 2006.

El desplazamiento del corazón en el mediastino se evita gracias al pericardio. Esta membrana rodea totalmente al corazón, separándolo de los órganos y estructuras adyacentes. Las funciones del pericardio se clasifican en dos tipos principales (Contreras et al, 2005):

1) *Funciones membranosas:*

- Permite la actividad cardiaca continua sin rozamiento con las estructuras adyacentes.

- Función de barrera a la infección de origen en las estructuras adyacentes (pleuras, pulmón y mediastino).
- Mantiene el corazón en una posición fija dentro de la jaula torácica mediante uniones ligamentosas con el esternón, columna dorsal y diafragma, lo que evita torsión y desplazamiento.

2) *Funciones mecánicas*

- Limitación de la dilatación miocárdica excesiva.
- Mantenimiento de una distensibilidad normal y mantenimiento de una “forma óptima del corazón” no solo anatómicamente, sino desde el punto de vista funcional.

El pericardio se compone de dos partes: *el pericardio seroso*, más interno, y *el pericardio fibroso*, más externo.

El *pericardio fibroso* está compuesto por tejido conjuntivo fibroso, duro y sin elasticidad. Su función es evitar que durante la diástole el corazón se estire excesivamente, protegiéndole al fijarlo al mediastino. Se ubica sobre el diafragma y sus superficies laterales hacen contacto con las pleuras parietales (Tortosa, 2006).

Mientras que el *pericardio seroso* es una membrana fina compuesta por dos capas:

- *Epicardio o visceral*, es la capa interna que se encuentra fusionada al miocardio. Está formada por un conjunto de células mesoteliales, adheridas a la grasa epicárdicas y epicardio.
- *Parietal*, es la capa externa que se une con el pericardio fibroso. Esta capa está formada por tres tipos de células: *células mesoteliales* en el interior, *células del epicardio* en medio y *capas de fibras de colágeno y elastina* en el exterior fibroso (Contreras et al, 2005; Clavería, 2009).

La capa fibrosa del pericardio parietal se encuentra rodeando los troncos de las venas cava, la aorta, la arteria y las venas pulmonares. En resumen, el saco

pericárdico protege todo el corazón a excepción de la región de la aurícula izquierda entre las cuatro venas pulmonares (Contreras et al, 2005) (Figura 4).

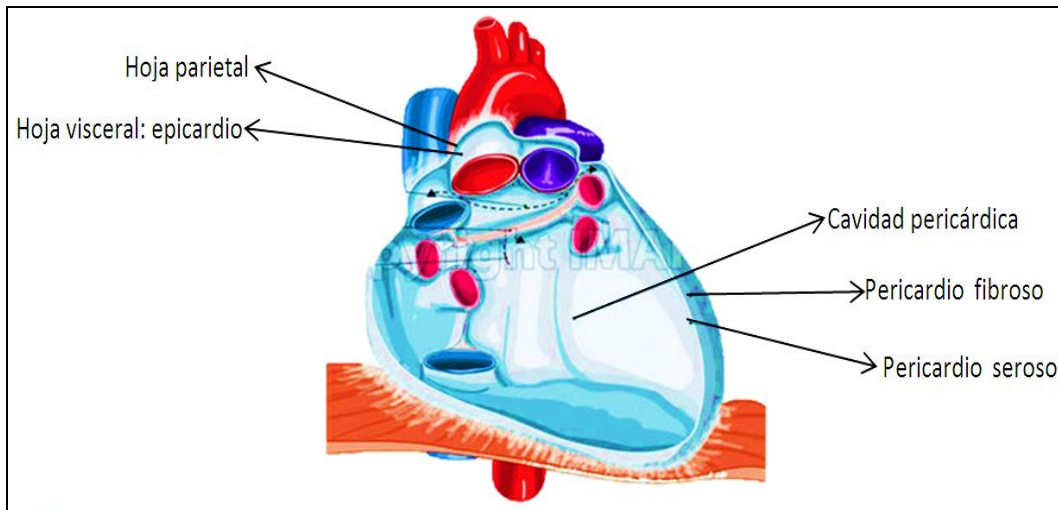


Figura 4. Esquema que representa las partes del pericardio. (Fuente: <https://www.imaio.com/es/e-Anatomy/Torax-abdomen-pelvis/Corazon-imagenes>). Editada.

El espacio que se encuentra entre la capa visceral y la parietal, se llama *cavidad pericárdica*. La fricción resultante entre ambas capas, durante la diástole y la sístole, se reduce gracias al *líquido pericárdico* que se encuentra en la cavidad pericárdica (Figura 5). Por lo tanto, su función es lubricante, gracias al alto contenido de fosfolípidos que contiene. El líquido pericárdico es claro, con un volumen entre 15 a 50 mL y está formado por las células del pericardio visceral (Shabetai, 1999; Contreras et al, 2005).

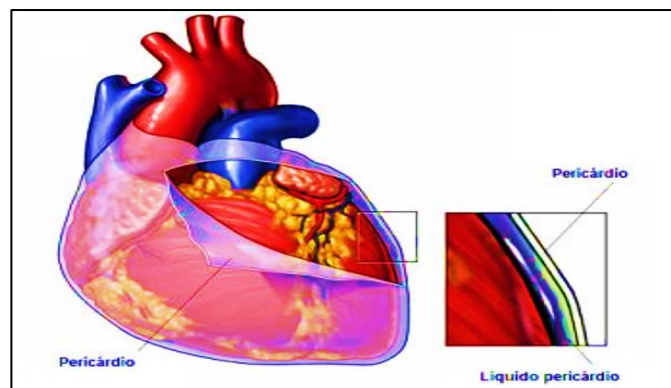


Figura 5. Esquema que muestra la localización del líquido pericárdico. (Fuente: <http://www.uv.mx/personal/cblazquez/files/2012/01/Sistema-Cardiovascular.pdf>).

De esta manera, en la pared del corazón se pueden distinguir tres capas: una externa, intermedia e interna (Figura 6).

- *El Epicardio* es la capa externa que corresponde a la capa interna del pericardio seroso.
- *El Miocardio* es la capa intermedia, que está compuesta por tejido muscular cardiaco. Constituye la mayor parte del grosor de la pared y es el que bombea la sangre debido a su contracción.
- *El Endocardio* es la capa interna, esta capa recubre el interior del corazón y sus válvulas cardíacas (De los Nietos, 2007).

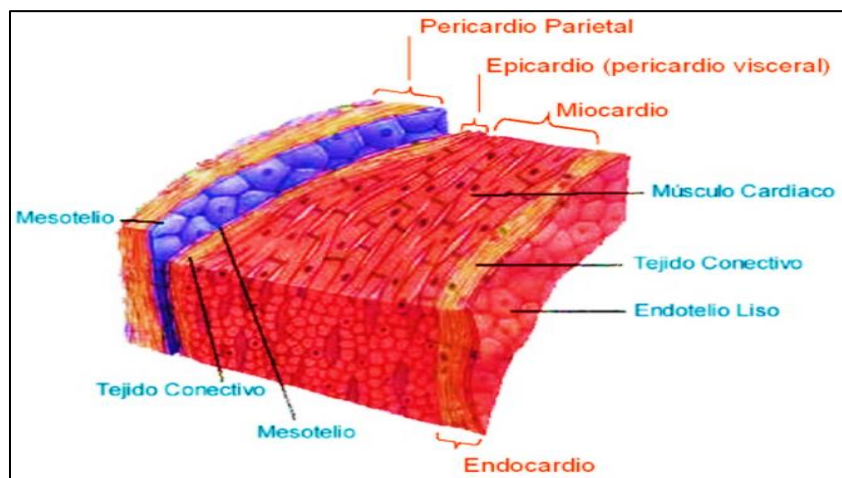


Figura 6. Esquema que muestra las capas de la pared del corazón. (Fuente: http://udoanatomia.blogspot.mx/2012_06_01_archive.html).

El corazón está compuesto por cuatro cavidades: dos superiores llamadas aurículas, y dos inferiores llamadas ventrículos (Figura 7).

1.5.1 Aurícula derecha

La aurícula derecha forma parte del lado derecho del corazón, es una cavidad estrecha que posee paredes delgadas. Se encuentra separada de la aurícula izquierda por medio del tabique interauricular, que está formado por tejido

muscular y con un grosor aproximado de 2,5 mm. La sangre venosa (no oxigenada) que proviene de todo el cuerpo y pasa por la vena cava superior e inferior desemboca en esta cavidad. El flujo de sangre continúa hacia el ventrículo derecho por medio de una válvula tricúspide, nombre que recibe por poseer tres valvas. Esta válvula está sujeta por un anillo del que surgen los velos y unas prolongaciones llamadas cuerdas tendinosas. Las cuerdas tendinosas se encuentran insertadas en el musculo del ventrículo y su función es servir como anclaje para evitar que cuando la válvula se cierre los velos pasen hacia la aurícula y la sangre regrese (Llanio y Perdomo, 2003).

1.5.2 Ventrículo derecho

El ventrículo derecho es una cavidad alargada de paredes gruesas, presenta una forma triangular. En la superficie se encuentran los papilares, que son músculos que sobresalen de la superficie y en los que se ancla la válvula tricúspide. Ambos ventrículos son separados por el tabique interventricular. La pared del ventrículo tiene un grosor aproximado de 4,1 mm en la base y cuando la sangre sale del ventrículo, por medio de la válvula semilunar pulmonar, hacia la arteria pulmonar que presenta un diámetro aproximado de 70 mm se conduce hacia los pulmones para que se oxigene (Tortosa, 2006).

1.5.3 Aurícula izquierda

La aurícula izquierda al igual que la derecha posee paredes delgadas que forman una cavidad rectangular, pero es más pequeña que la derecha. Esta aurícula se encuentra situada detrás de la aurícula derecha y forma la mayor parte de la base del corazón. En esta cavidad desemboca, por medio de las cuatro venas pulmonares, la sangre oxigenada que proviene de los pulmones. La sangre fluye de la aurícula al ventrículo por medio de la válvula mitral, que posee también valvas, cuerdas tendinosas y músculos papilares, para evitar que la sangre se

regrese a la aurícula. La válvula mitral o bicúspide presenta una forma redondeada con una circunferencia de 90 mm a 101 mm aproximadamente, formada por tejido fibroso (Aragoncillo, 2009).

1.5.4 Ventrículo izquierdo

La forma del ventrículo izquierdo es circular y es el que forma la punta del corazón, debido a que es más largo y estrecho que el derecho. Sus paredes son gruesas, con un grosor aproximado de 10, 2 mm. El tabique interventricular, que separa ambos ventrículos, está formado por fibras musculares. Durante la sístole, la sangre que llega de la aurícula izquierda fluye hacia la arteria aorta por medio de la válvula semilunar aórtica para ser distribuida por todo el cuerpo (Llanio y Perdomo, 2003; Aragoncillo, 2009).

La diferencia del grosor de las paredes en las cuatro cavidades, se debe a que la función de las aurículas es solo transferir la sangre hacia los ventrículos, por lo cual son más delgadas. Sin embargo, la diferencia entre el grosor de ambos ventrículos se debe a que el ventrículo derecho bombea la sangre hacia los pulmones, por lo tanto sus paredes son más delgadas, mientras que las paredes del ventrículo izquierdo son más gruesas debido a que la sangre se bombea hacia todo el organismo, pero también se debe a que se encuentra con la presión arterial como resistencia (Tortosa, 2006 y Aragoncillo, 2009).

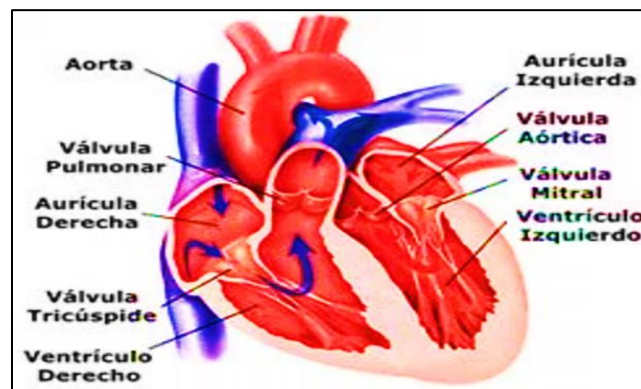


Figura 7. Esquema que muestra las cavidades y válvulas del corazón. (Fuente: <https://anapaoar.wordpress.com/2013/02/03/una-visita-a-nuestro-cuerpo-el-inicio/>).

1.6 Sistema de conducción cardiaco

El corazón posee actividad eléctrica, por lo tanto cuenta con un sistema de conducción cardiaco que le permite que todas las células musculares realicen una contracción ordenada produciendo así el ritmo cardiaco (Aragoncillo, 2009).

El sistema de conducción cardiaco se compone de varias estructuras compuestas por células especializadas, capaces de conducir los impulsos nerviosos (Figura 8).

- El Nodo Sinusal o Nodo sinoauricular es el primer componente de este sistema de conducción, también conocido como el Marcapasos del Corazón. El nodo sinusal tiene una localización subepicárdica en la mayoría de los casos, se encuentra entre la vena cava superior (VCS) y la parte superior de la pared de la aurícula derecha (AD). Generalmente posee una forma de arco en la cual se distinguen tres partes: cabeza, cuerpo y cola. Su longitud se encuentra en un rango de 8 mm a 22 mm, a pesar de que el 50% de los nodos miden cerca de 16 mm (De los Nietos, 2007; Murillo et al, 2011).
- El Nodo Auriculoventricular se encuentra situado en la base del tabique interauricular y en ápex del triángulo de Koch. Este triángulo se encuentra localizado sobre la superficie endocárdica de la AD y limitado anteriormente por la inserción del velo septal de la válvula tricúspide y posteriormente por el Tendón de Todaro. El Nodo Auriculoventricular presenta una forma semioval que se encuentra apoyada sobre el cuerpo fibroso central y a una distancia de 1-2 mm del endocardio auricular derecho. Las dimensiones que posee el nodo oscilan de 2,5 mm a 3,5 mm de ancho, con una longitud media de 5,25 mm y un espesor que varía de 0,7 mm y 1 mm (Sánchez-Quintana y Ho, 2003; Murillo et al, 2011).
- El Haz penetrante de His toma esta denominación cuando el Nodo Auriculoventricular se introduce en el cuerpo fibroso central. El Haz de His posee formas variadas desde elípticas, triangulares hasta casi redondas. El rango de longitud va desde los 0,8 mm a 3,2 mm mientras que su espesor

oscila entre los 0,9 mm a 1,5 mm. La distancia existente desde el endocardio de la aurícula derecha al Haz de His es aproximadamente de 0,1 mm a 1,1 mm. Presenta dos ramificaciones:

- La Rama derecha mide 1 mm de espesor aproximadamente y avanza por el interior del lado derecho del septum interventricular del ventrículo derecho para después penetrar en la trabécula septomarginal y continúa extendiéndose desde la pared septal a la pared anterior del ventrículo derecho hasta dividirse en las fibras de Purkinje.
- La Rama Izquierda tiene forma de lámina de 10 mm a 15 mm de ancho y un espesor irregular, en el que la zona más gruesa mide aproximadamente 0,3 mm a 0,5 mm. Se origina desde los velos derecho y no coronario de la válvula aórtica para después descender por el septum interventricular y ramificarse dos o tres veces sobre los músculos papilares del ventrículo izquierdo. Por último se forman las ramificaciones que dan lugar a las fibras de Purkinje (Murillo et al, 2011).

La Red ventricular de Purkinje en los mamíferos generalmente presenta una disposición elíptica en ambos ventrículos. Esta red se extiende desde el endocardio hacia el epicardio; sin embargo en el corazón humano solo se han descrito en el subendocardio (Murillo et al, 2011).

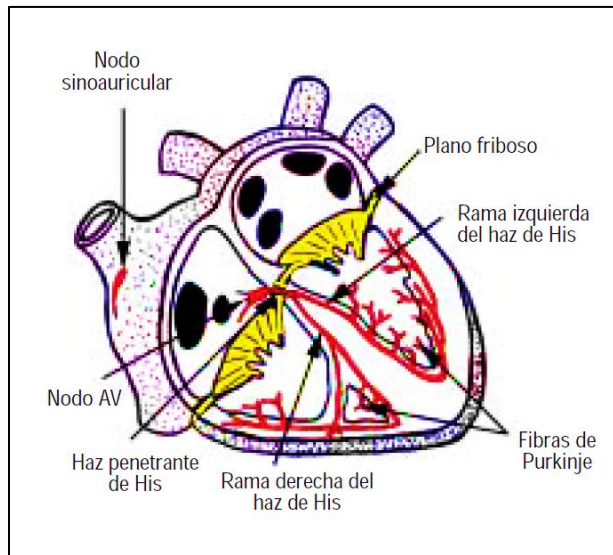


Figura 8. Representación esquemática de los componentes estructurales del sistema de conducción cardíaco. Imagen tomada de Sánchez y Ho, 2003.

1.6.1 Nodo sinusal

Durante mucho tiempo existió una gran controversia acerca del origen del impulso cardíaco. Sin embargo, Stannius realizó múltiples experimentos con corazones de anfibios y comprobó en 1852 que la conducción cardíaca era de tipo miogénico (es decir, autoexcitable), abriendo así una extensa línea de investigación que ha perdurado hasta nuestros días.

El impulso eléctrico es conducido por células cardíacas o miocitos, que son células con la capacidad de generar PA de forma espontánea (Aréchiga, 2010). Las células cardíacas pueden presentar automatismo. El automatismo de las células cardíacas permite que sus propios impulsos se originen de forma rítmica y espontánea. El automatismo se debe a un proceso de despolarización diastólica espontánea (DDE) que comienza al finalizar cada PA cuando se alcanza el potencial diastólico máximo (PDM) (Vetulli, 2009). Los impulsos se originan en una región llamada Nodo Sinusal (NS).

El NS fue descrito como una estructura anatómica en 1907 por Keith y Flack. Sin embargo, este solo fue el comienzo de múltiples estudios realizados con el fin de

describir no solo su localización, morfología y tamaño, sino también su riego sanguíneo, en modelos animales y tejidos humanos (Sánchez-Quintana et al, 2005). Estudios realizados aproximadamente hace 30 años concuerdan en la localización del nodo sinusal (Anderson et al, 1979 y Chiu et al, 1989). Los estudios de Sánchez-Quintana et al, en el año 2005, realizados en tejido humano obtenido de autopsias, corroboró los datos previos sobre el NS acerca de su localización subepicárdica (en el 72% de los casos estudiados), ubicado entre la VCS y la pared de la AD. Presenta una forma de luna creciente, con una longitud aproximada de 1,3 cm. Se pueden distinguir 3 regiones: cabeza, cuerpo y cola. En el subepicardio se encuentra el cuerpo del nodo sinusal, mientras que la cabeza y cola penetran el miocardio hacia el subendocardio.

El NS es considerado como el marcapasos del corazón debido a que su frecuencia de descarga es mucho mayor que los demás tejidos cardiacos. Esta estructura cardiaca mide aproximadamente 3 mm de ancho y 1 cm de largo (Machado, 2008). Diversos autores han descrito la longitud del nodo sinusal y si bien no todos concuerdan en una medida exacta, se encuentran muy próximos a 1 cm de longitud. De acuerdo a lo reportado por Murillo et al, en el año 2011, la longitud del nodo tiene un rango de 8-22 mm, a pesar de que aproximadamente el 50% de estas estructuras mide cerca de 16 mm. El nodo sinusal está separado por el epicardio, a nivel de la cabeza, por $1,5 \pm 0,6$ mm, sin embargo esta distancia disminuye conforme se acerca al cuerpo, por lo que se sitúa a nivel intramiocardio. Mientras que la cola, que tiene una posición subendocárdica, está separada del endocardio por una distancia de $1.8 \pm 0,5$ mm.

El NS se organiza en torno a una arteria llamada, arteria del nodo sinusal (Sánchez-Quinta y Ho, 2003). En el 60% de los casos, la arteria del nodo sinusal es una rama única que se origina de la arteria coronaria, mientras que el 40% es una rama de la arteria circunfleja (Berdajs et al, 2003). En el 77% de los casos, la arteria ocupa una posición central en el interior del nodo, mientras que en el resto de los casos, la arteria se encuentra en una posición excéntrica en el

cuerpo del nodo. La arteria se ramifica en el interior del nodo en un 29% de los corazones humanos (Sánchez-Quintana et al, 2005).

El nodo sinusal está formado por tres diferentes tipos de células, por lo que el tejido que lo conforma es heterogéneo (Sierra, 2004).

- 1) *Células nodales o P*. Se localizan en el centro, región donde se inician los potenciales de acción, motivo por el cual recibe el nombre de Sitio Marcapasos Líder. Estas células están poco organizadas, son pequeñas y tienen pocos miofilamentos.
- 2) *Células de transición T*. Se encuentran localizadas entre las células nodales y las células auriculares, por lo tanto son más heterogéneas. Su grado de complejidad y organización aumenta conforme se alejan de las células P y se acercan a las células auriculares.
- 3) *Fibras ordinarias del miocardio auricular*. Se encuentran en el borde del nodo. En la cresta terminal se encuentran formando zonas de fibras sinusales intercaladas con zonas de fibras auriculares.

Al observar a través de un microscopio óptico a las células nodales, se puede ver que son más pequeñas (4-7 mm) y más pálidas que las células auriculares. Las células nodales se encuentran colocadas sobre una matriz de tejido conectivo denso formando cordones que se entrelazan entre sí. Los miocitos nodales que se encuentran en la periferia se mezclan con los miocitos contráctiles formando digitaciones que penetran en el miocardio normal (Sánchez-Quintana et al, 2005).

El NS posee una organización morfofuncional altamente especializada. Presenta un grado de acoplamiento eléctrico que le permite transmitir los impulsos al resto del tejido cardíaco. De esta manera las células centrales, donde se generan los impulsos, estarían poco acopladas; mientras que las células de la periferia presentarían un grado de acoplamiento mayor, favoreciendo la transmisión del impulso al resto de la aurícula. En el caso de que el NS tuviera un

grado de acoplamiento uniforme entonces no sería capaz de transmitir el impulso hacia la aurícula (Joyner y Van Capelle, 1986).

Este grado de acoplamiento se ha mostrado también en los miocitos del nodo sinusal del conejo (Dobrzynski et al, 2005). Verheijck et al, en el año 1998 observaron cuatro tipos de células en el nodo sinusal del conejo (Figura 9).

- 1) *Células alargadas como espigas*. Estas células presentan un cuerpo celular esbelto y ligeramente estriado. Las células poseen uno o dos núcleos y su longitud oscila entre 50 y 80 μm (Figura 9A).
- 2) *Células alargadas*. Son células parecidas a las células alargadas como espigas pero son más cortas, con una longitud de 30 a 40 μm , sus extremos son romos y poseen un solo núcleo (Figura 9B).
- 3) *Células de formas irregulares*. Estas células tiene un número variable de proyecciones citoplasmáticas y en algunas ocasiones llegan a poseer dos núcleos (Figura 9C).
- 4) *Células en forma de barra*. Presentan estrías transversales y poseen uno o dos núcleos (Figura 9D).

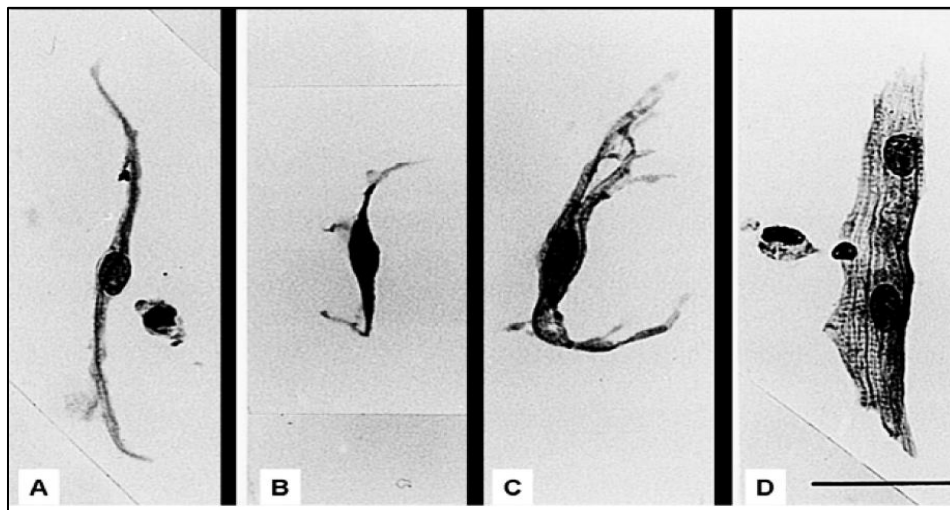


Figura 9. Micrografía de la morfología de los tipos de células en el nodo sinusal. A) Células alargadas como espigas, B) Células alargadas, C) Células de formas irregulares y, D) Células en forma de barra. Imagen tomada de Verheijck et al, 1998.

1.7 Fisiología del sistema de conducción

El sistema de conducción se compone por miocitos especializados. Estos componentes (Figura 10), además de su estructura descrita en humanos, son comparables con los que se encuentran en animales utilizados en laboratorios (Sánchez-Quintana y Ho, 2003).

De esta manera, el sistema de conducción empieza en el nodo Sinusal, donde se generan los impulsos, para propagarse hacia el nodo Auriculoventricular a través de las 3 vías internodales: 1) Tracto internodal anterior, 2) Tracto internodal medio y, 3) Tracto internodal posterior. Cuando el impulso pasa por el nodo Auriculoventricular se produce un retardo de 0,1 segundo, lo que permite que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos. Posteriormente continúa distribuyéndose hacia el Haz de His o fascículo auriculoventricular, que es el punto de conexión entre las aurículas y los ventrículos. Desde el haz de His se dirige hacia el tabique interventricular, donde se divide en dos ramas: izquierda y derecha, que están envueltas en lámina de tejido conectivo, y aisladas del tejido muscular. Estas ramas continúan hacia el vértice cardiaco; pero son las Fibras de Purkinje las que propagan el potencial de acción a través de todo el miocardio ventricular (Llanio y Perdomo, 2003; Machado, 2008; Bellón et al, 2013).

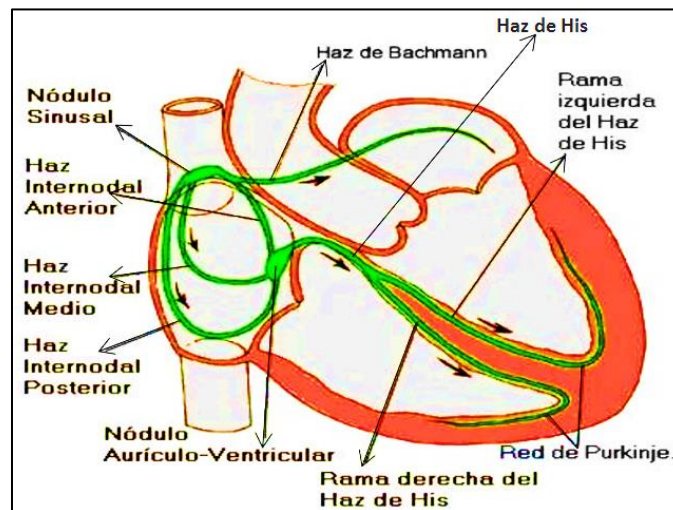


Figura 10. Esquema que muestra el Sistema de Conducción Cardíaco. (Fuente: <http://es.slideshare.net/azanero33/sistema-de-conduccion-cardiaca>).

1.8 Canales iónicos

La membrana celular está formada por una bicapa lipídica, la cual es atravesada por proteínas llamadas canales iónicos.

Los canales iónicos son proteínas integrales de membrana que actúan como poros acuosos específicos. Los canales son vistos como túneles llenos de agua, estrechos y permeables a pocos iones y moléculas que son lo suficientemente pequeños para atravesar el poro. Además, los canales son selectivos gracias a que poseen un filtro de selectividad que permiten clasificarlos de acuerdo al tipo de ion que permitan pasar (sodio, potasio, calcio o cloro).

La apertura y cierre de los canales iónicos se debe a pequeños cambios conformacionales que permiten el paso de iones, lo que genera una corriente iónica. Estos cambios conformacionales pueden ser originados por cambios en el voltaje de transmembrana, segundos mensajeros o por ligandos extracelulares (Vega, 2001).

De esta manera, los canales pueden presentar tres estados conformacionales diferentes: Abierto, cerrado e inactivado (Figura 11).

Los canales iónicos pueden ser descritos desde un punto de vista molecular, como sistemas complejos que están formados por subunidades, que son asociaciones de proteínas.

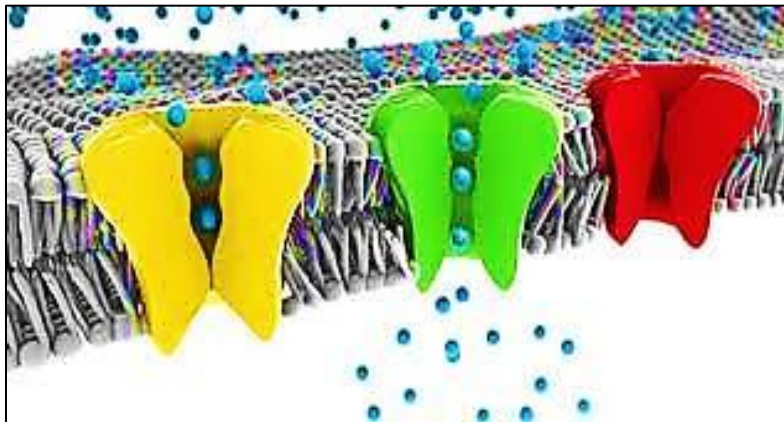


Figura 11. Representación de los tres estados conformacionales de un canal iónico. (Fuente: <http://reddesaludcanalesionicos.blogspot.mx/2012/11/canales-ionicos-descripcion-los-canales.html>).

1.8.1 Canal de Potasio

La mayoría de los canales de K^+ presentan una estructura hetero u homotetramérica integradas por cuatro proteínas integrales de membrana llamadas subunidades α y cuatro proteínas citosólicas llamadas subunidades β (Figura 12).

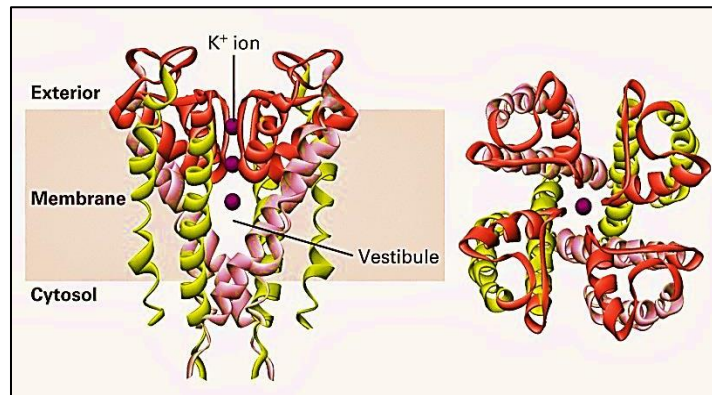


Figura 12. Estructura tetramérica del canal de K^+ sensible al voltaje. (Fuente: <http://propanona.blogspot.mx/2014/03/proteinas-asociadas-las-membranas.html>).

De tal manera que cada subunidad α está compuesta por seis segmentos transmembranales hidrofóbicos (S1-S6), con sus dominios amino y carboxilo terminal ubicados en la parte intracelular (Figura 13). Además de presentar un sensor de voltaje en el segmento S4 y el poro del canal localizado en la unión de los segmentos S5 y S6 (Vega, 2001).

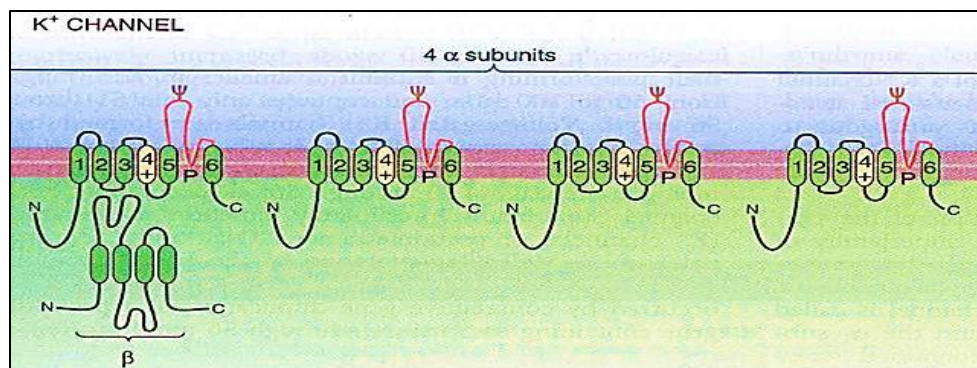


Figura 13. Esquema que muestra las subunidades alfa y beta del canal de potasio. (Fuente: <http://slideplayer.es/slide/17044/>).

No obstante algunos canales de K^+ llamados rectificadores entrantes, están ensamblados únicamente por dos segmentos que atraviesan la membrana plasmática y que son parecidos a las regiones S5 y S6 de las subunidades α (Vega, 2001).

1.8.2 Canal de Sodio

Por otro lado los canales de Na^+ poseen cuatro dominios homólogos (I-IV) que están compuestos por seis segmentos transmembranales (S1-S6) (Figura 14). A pesar de que las subunidades α pueden actuar como canales, las subunidades auxiliares β_1 y β_2 , que son glicoproteínas de un solo segmento transmembranal, se encargan de la modulación fina de la apertura y cierre de canales (Vega, 2001).

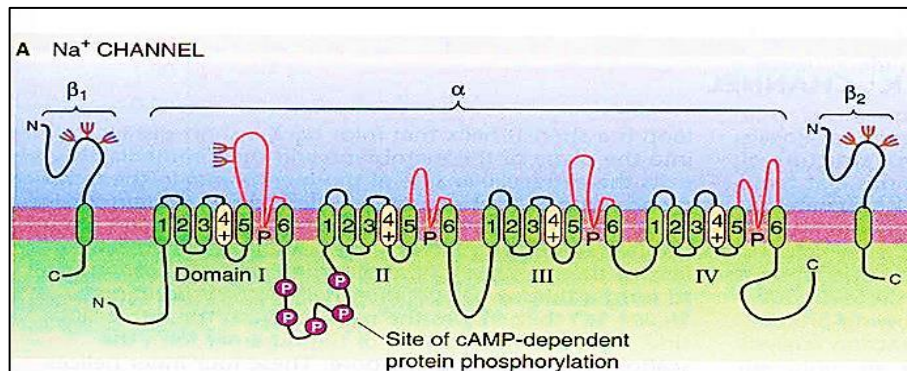


Figura 14. Esquema que muestra la estructura del canal de Na^+ sensible al voltaje. (Fuente: <http://slideplayer.es/slide/17044/>).

1.8.3 Canal de Calcio

Las subunidades α de los canales de Ca^{2+} están formados por cuatro conjuntos de segmentos transmembranales (S1-S6) que se encuentran unidos mediante lazos hidrofílicos (Figura 15). A pesar de que estas subunidades son capaces de permitir el paso de iones también hay presencia de subunidades auxiliares, que dan estructura al canal iónico. Existen dos clases principales de subunidades auxiliares:

- Citoplasmáticas: Presenta subunidades β , como los canales K^+ y Ca^{2+} .

- Con dominio transmembranal: Contienen al menos un dominio transmembranal. Entre los cuales se encuentran las subunidades α_2 , δ y γ de los canales de Ca^{2+} y la subunidad β de los canales de Na^+ .

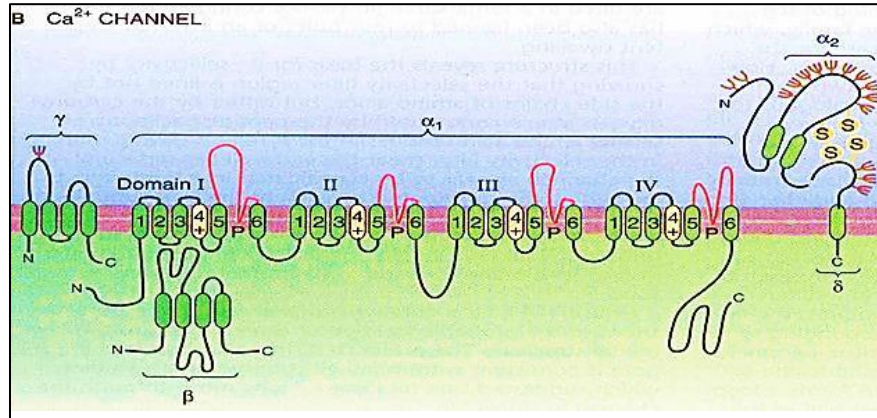


Figura 15. Esquema que muestra la estructura del canal de Ca^{2+} sensible al voltaje. (Fuente: <http://slideplayer.es/slide/17044/>).

1.8.4 Canal *funny*

Los canales *f* tienen su base molecular en los canales HCN (Hyperpolarization-activated, Cyclic Nucleotide-gated). Los canales HCN pertenecen a la superfamilia de los canales de K^+ dependientes de voltaje y de los canales CNG (cyclic-nucleotide-gated). A finales de 1990 se clonaron cuatro isoformas en mamíferos, HCN1, HCN2, HCN3 y HCN4. Los canales HCN están integrados por un tetrámero (Figura 16), cada monómero está formado por seis segmentos transmembranales (1-6), una secuencia del poro (P) de los canales de K^+ ubicada entre los segmentos 5 y 6, un sensor de voltaje en el segmento 4 y un dominio de unión a nucleótidos cíclicos (CNBD) en su extremo C-terminal (Sartiani y col., 2011).

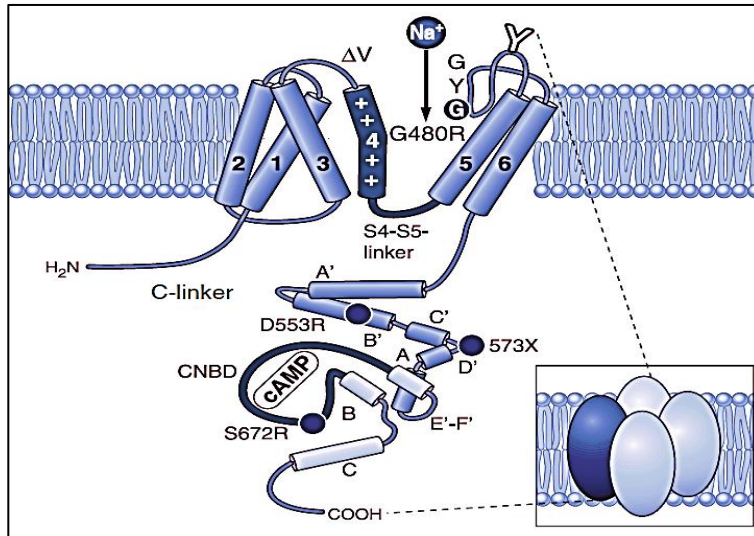


Figura 16. Esquema que muestra la estructura tetramérica del canal HCN. Imagen tomada de Biel et al, 2009.

1.9 Corrientes iónicas en el nodo sinusal

Los potenciales de acción del nodo sinusal son generados por las interacciones de las diferentes corrientes iónicas salientes (repolarizantes) y entrantes (despolarizantes). Las corrientes responsables de la despolarización diastólica de un PA son tres: 1) corriente activada por hiperpolarización I_f (también llamada *funny*), 2) corriente de calcio tipo T (I_{CaT}), y 3) corriente de calcio tipo L (I_{CaL}). En la repolarización de los miocitos marcapaso, las corrientes involucradas son: 1) corriente de K^+ de rectificación tardía, y 2) corriente de calcio tipo L (I_{CaL}). Mientras que la corriente de K^+ transitoria de salida (I_{to}) se encarga de iniciar la repolarización de los PA.

1.9.1 Corrientes de potasio transitoria de salida

La corriente de potasio transitoria de salida (I_{to}) (Figura 17), presenta una activación e inactivación rápida. Se han identificado dos corrientes transitorias de salida, una de ellas es sensible a 4-aminopiridina (4-AP) conocida como (I_{to1}). La corriente I_{to1} en el nodo sinusal presenta propiedades biofísicas similares las de la

corriente I_{to1} en miocitos auriculares y ventriculares. La corriente I_{to1} está presente en la generación de los potenciales de acción espontáneos de los miocitos nodales (Aréchiga, 2010).

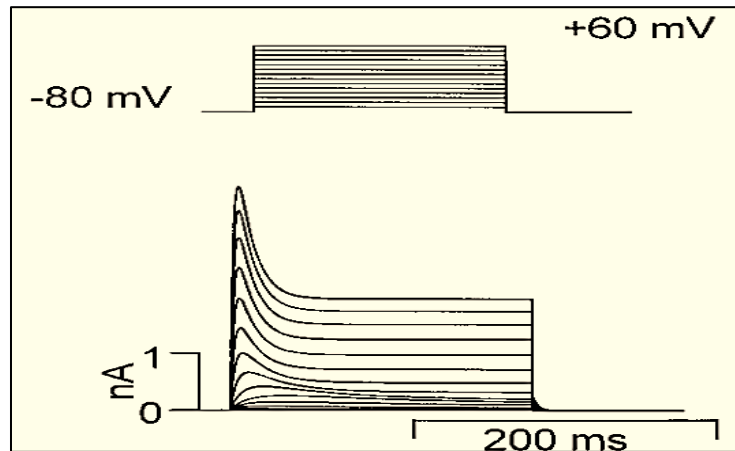


Figura 17. Simulación de la corriente de potasio transitoria de salida (I_{to}). En la parte superior se observan los pulsos de voltaje que se dan de 10 mV, desde -70 mV hasta los +60 mV, con un holding potential de -80 mV. Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

Las curvas de activación e inactivación de la corriente (I_{to}) son rápidas. En la figura 18 se muestran las curvas de activación (símbolos en negro) e inactivación (símbolos en blanco). El 50% de los canales se inactivan a un voltaje aproximado de -60 mV, el 100% de la inactivación de los canales se da a un voltaje aproximado de -90 mV. En la curva de activación se observa que a un voltaje de -80 mV comienzan a activarse los canales, llegando al 100% de activación a un voltaje de +50 mV aproximadamente.

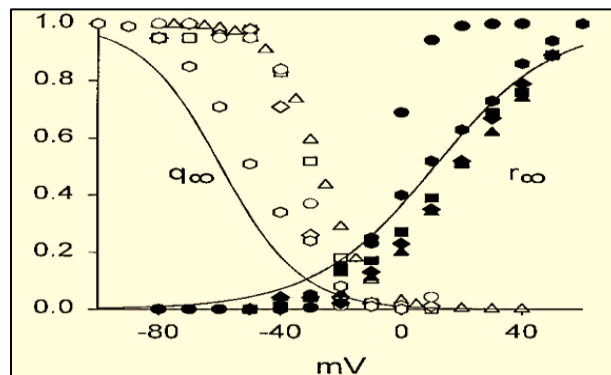


Figura 18. Curva de activación (símbolos en negro) e inactivación (símbolos en blanco) de la corriente (I_{to}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

1.9.2 Corriente de potasio de rectificación tardía

La corriente de potasio de rectificación tardía (I_K) puede ser separada en dos componentes cinéticamente diferentes, corriente de rectificación tardía lenta (I_{Ks}) (Figura 19) y corriente de rectificación tardía rápida (I_{Kr}).

El componente de activación lenta (I_{Ks}), participa en la fase de repolarización de los potenciales de acción ventriculares (Aréchiga, 2010).

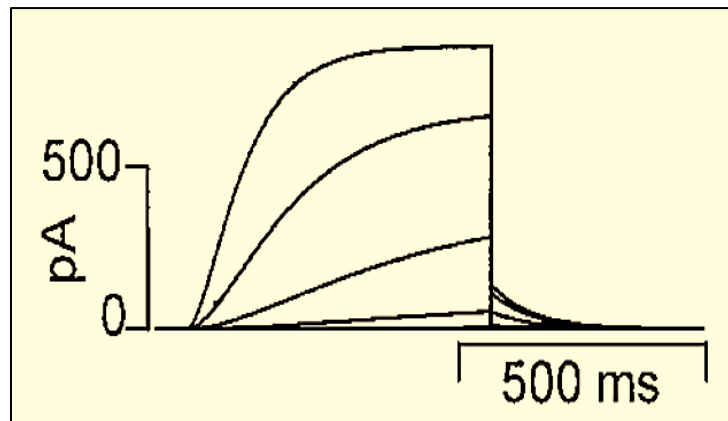


Figura 19. Simulación de la corriente de potasio de rectificación tardía lenta (I_{Ks}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

La curva de activación de la corriente (I_{Ks}) (Figura 20) se encuentra en un rango de voltajes de -40 mV hasta +80 mV. A voltajes entre -40 mV y 0 mV los canales de potasio comienzan a activarse, al llegar a un voltaje de +10 mV cerca del 50% de los canales están activados, mientras el 100% de los canales se activan a valores de voltajes de cercanos a los +80 mV.

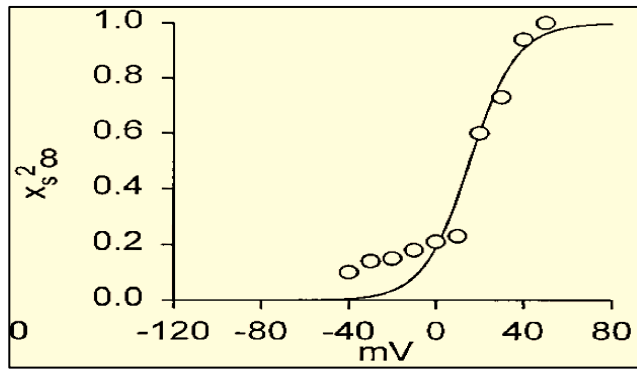


Figura 20. Curva de activación de la corriente de potasio de rectificación tardía lenta (I_{Ks}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

La corriente de rectificación tardía rápida (I_{Kr}) (Figura 21) es esencial en el potencial de acción espontáneo de los miocitos del nodo sinusal. Utilizando un bloqueador se encontró que I_{Kr} es fundamental para determinar potencial diastólico máximo y la duración de los potenciales espontáneos (Aréchiga, 2010).

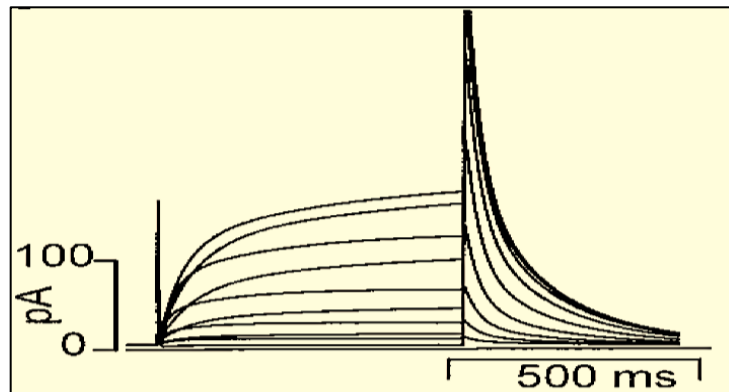


Figura 21.- Simulación de la corriente de potasio de rectificación tardía rápida (I_{Kr}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

La curva de activación de la corriente I_{Kr} (símbolos en negro) presenta un rango de voltajes de -80 mV a cerca de +80 mV (Figura 22). Los canales comienzan a activarse a voltajes entre -80 mV y -60 mV. Se alcanza un 50% de canales activados cuando el voltaje alcanza aproximadamente -20 mV, a medida que el voltaje alcanza valores positivos cercanos a los +60 mV y +80 mV se activan el 100% de canales. La curva de inactivación (símbolos en blanco) se encuentra en

un rango de aproximadamente +70 mV hasta -120 mV (Figura 22). Alcanzando el 100% de canales inactivados a un voltaje de -120 mV.

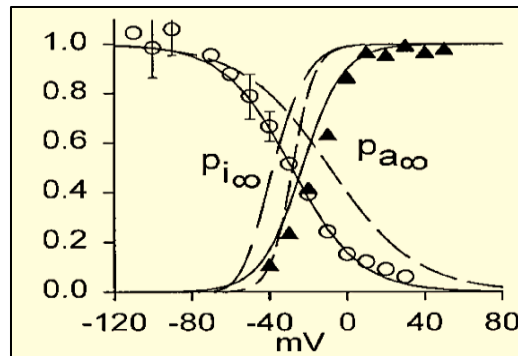


Figura 22. Curva de activación (símbolos en negro) e inactivación (símbolos en blanco) de la corriente I_{Kr} . Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

1.9.3 Corriente de sodio

A pesar de las diferencias que se pueden presentar en los experimentos que se hacen con la corriente de sodio, todos concluyen que es fundamental para el potencial de acción cardíaco. En el potencial de acción del nodo sinusal se da una corriente entrante de Na^+ (Figura 23) (Zhang et al., 2000).

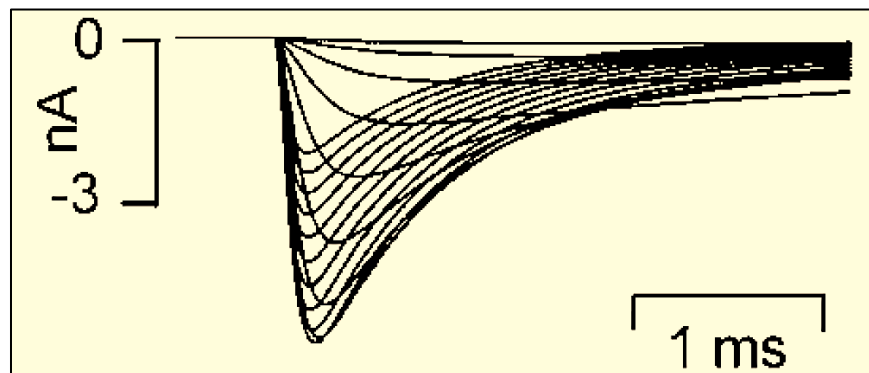


Figura 23. Simulación de la corriente de Na^+ (I_{Na}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

La curva de activación (símbolos en negro) presenta una variable de activación (m). En la curva se puede observar que los canales comienzan a activarse con un

rango de voltaje de -110 mV a -40 mV aproximadamente, llegando a un 100% de activación cuando el voltaje alcanza valores entre los -10 mV a +10 mV.

En la curva de inactivación (símbolos en blanco) la variable de inactivación es h . La curva de inactivación presenta un rango de voltajes de -10 mV a -110 mV. El 50% de inactivación de canales se obtiene a un voltaje aproximado de -60 mV y un 100% de canales inactivados a un voltaje de -110 mV aproximadamente (Figura 24).

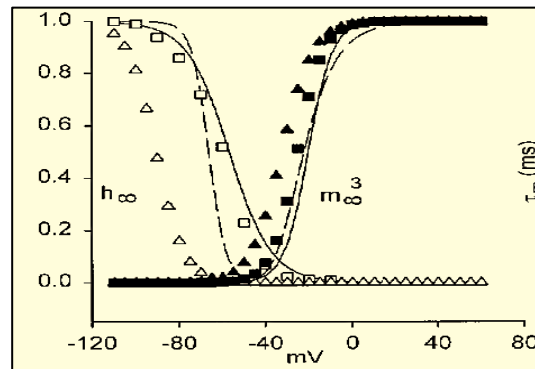


Figura 24. Curva de activación (símbolos en negro) e inactivación (símbolos en blanco) de la corriente I_{Na} . Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

1.9.4 Corrientes de calcio tipo T y tipo L

En el nodo sinusal se encuentran dos diferentes tipos de corrientes de calcio, clasificadas de acuerdo a su cinética de inactivación.

En la corriente de calcio tipo T, los canales presentan una inactivación rápida. Se considera que la corriente I_{CaT} participa en la fase de la despolarización diastólica de los potenciales de acción, como una corriente marcapaso (Figura 25) (Aréchiga, 2010).

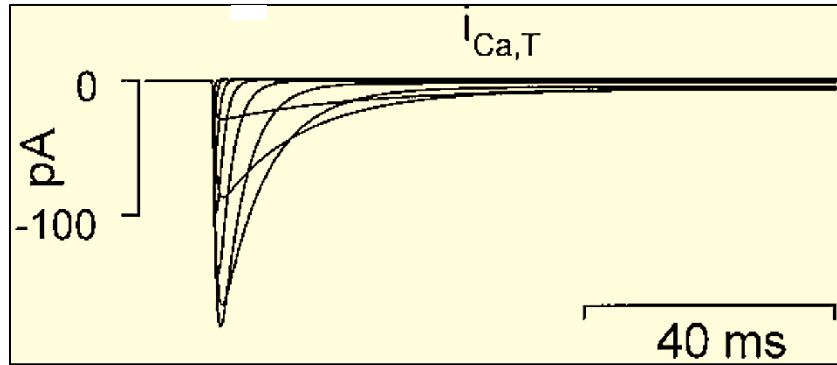


Figura 25. Simulación de la corriente de calcio tipo T (I_{CaT}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

Las curvas de activación e inactivación de la corriente de calcio tipo T nos permite observar la cinética de los canales de calcio tipo T (Figura 26). En la figura se puede observar cómo van cerrándose poco a poco los canales de calcio tipo T. En la curva de activación (símbolos en negro), se puede observar cómo se van abriendo los canales de calcio. En pulsos de voltaje de -70 mV aproximadamente los canales comienzan a abrirse, de tal forma que cuando el voltaje se acerca a -30 mV, el 50% de los canales de calcio se encuentran abiertos. El 100% de los canales están abiertos cuando el voltaje alcanza voltajes de -20 mV a -10 mV. Sin embargo, presentan una inactivación rápida (símbolos en blanco), mientras más negativo se vuelva el voltaje los canales se van cerrando más rápida. De esta manera, cuando el voltaje es aproximado a -60 mV cerca del 50% de los canales están inactivados. El 100% de inactivación se considera que se alcanza a valores de entre -80 mV a -100 mV.

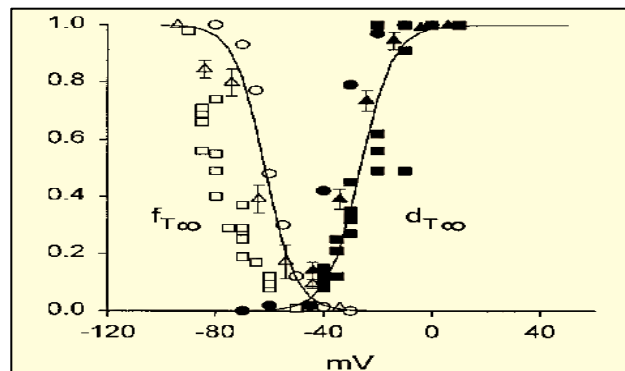


Figura 26. Curva de activación (símbolos en negro) e inactivación (símbolos en blanco) de la corriente (I_{CaT}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

Mientras que la corriente de calcio tipo L, se inactiva lentamente. Gracias a los estudios realizados con un bloqueador, se llegó a la conclusión de que la corriente I_{CaL} participa en la corriente entrante activada durante la fase diastólica y podría ser la responsable de disparo de los potenciales marcapasos (Figura 27) (Aréchiga, 2010).

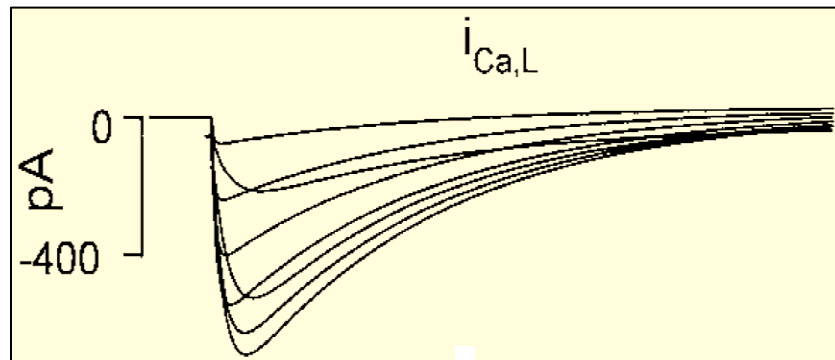


Figura 27. Simulación de la corriente de calcio tipo L (I_{CaL}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

La curva de activación (símbolos en blanco) de la corriente I_{CaL} (Figura 28), nos dice que a valores cercanos a voltajes positivos, de entre -40 mV a -30 mV, los canales comienzan a activarse, alcanzando el 50% de activación a un voltaje aproximado de -15 mV y su máxima activación a voltajes cercanos a 0 mV. Sin embargo, presenta una inactivación lenta (símbolos en negro), en donde a voltajes de -30 mV el 50% de los canales se han inactivado. El 100% de los canales se considera que se han inactivado en voltajes cercanos a -50 mV o -60 mV.

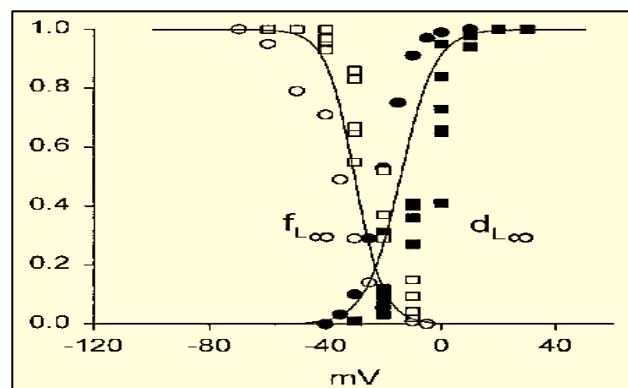


Figura 28. Curva de activación (símbolos en negro) e inactivación (símbolos en blanco) de la corriente (I_{CaL}). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

1.9.5 Corriente entrante activada por hiperpolarización (*funny*)

La corriente *funny* (“*funny current*”) fue descrita en el nodo sinusal del conejo en 1979 por Brown, DiFrancesco y Noble como una corriente entrante lenta de sodio activada por hiperpolarización (-45 mV y -65 mV), alcanzando su expresión máxima al llegar el potencial transmembrana a un voltaje de -100 mV aproximadamente (Figura 29). La corriente I_f asimismo es conocida como “corriente marcapasos” (“*pacemaker current*”), que depende de tiempo y del voltaje. La actividad del marcapasos cardiaco se encuentra en áreas restringidas del corazón (DiFrancesco, 1993). Es decir, la corriente *funny* se expresa en células que presentan actividad de marcapasos como las células del nodo sinusal, nodo auriculoventricular y fibras de Purkinje; y está ausente en células del miocardio que no presentan automatismo.

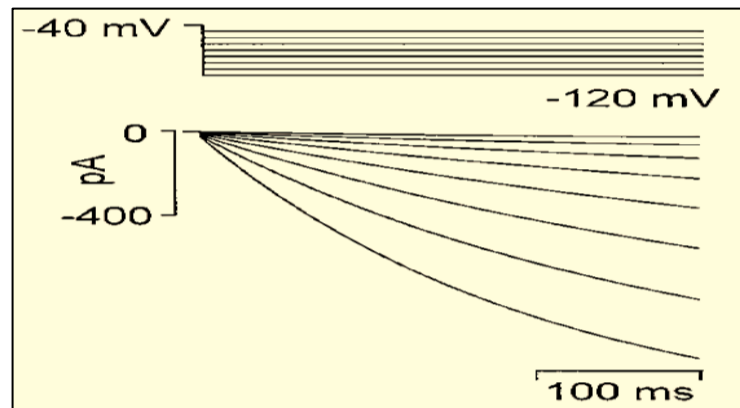


Figura 29. Simulación de la corriente *funny* en el nodo sinusal del conejo. En la parte superior se observan los pulsos de voltaje que se dan de 10 mV, desde -50 mV hasta los -120 mV, con un holding potential de -40 mV. Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

La denominación de “corriente *funny*” se debe a varios comportamientos que justificaron el nombre de *funny* (“curiosa” o “rara”), entre los que destacan principalmente una permeabilidad combinada para el Na^+ y K^+ . Otro aspecto peculiar que presenta esta corriente es una activación por hiperpolarización de la membrana, que permite diferenciarla de los demás canales iónicos que se activan con la despolarización de la membrana y una conductancia dependiente de voltaje.

La curva de activación de la corriente *funny* (Figura 30), permite comprobar que la corriente se activa por hiperpolarización. En valores cercanos a voltajes positivos, de cerca de -40 mV comienzan a abrir los canales, consiguiendo una apertura del 50% a voltajes cercanos a -80 mV. Como se puede observar claramente, el 100% de canales activados se encuentra a voltajes entre -100 mV a -120 mV.

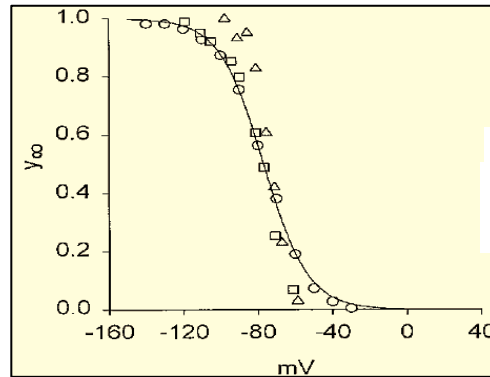


Figura 30. Curva de activación de la corriente *funny* (I_f). Imagen tomada de Zhang et al., 2000.

En este trabajo se desarrolló un Simulador de corrientes iónicas del nodo sinusal, con la intención de ser utilizado por los docentes como herramienta didáctica para los alumnos de cursos subsecuentes.

1.10 Técnica de fijación de voltaje

La técnica de fijación de voltaje permite mantener el potencial de membrana constante mientras que se mide la corriente. Cole en 1949, Marmont en el mismo año y Hodgkin, Huxley y Katz en 1952 trabajaron por separado en el aparato que permitiría realizar la técnica de fijación de voltaje, a este aparato le llamaron *fijado de voltaje o control de potencial*.

Este aparato permitió que el voltaje transmembranal (V) se mantuviera fijo y así poder registrar la corriente. También posee dos micropipetas con

microelectrodos insertados que penetran la célula, un electrodo registra el voltaje y el otro absorbe o inyecta la corriente.

Durante el experimento el investigador fija el voltaje a un valor, conocido como voltaje comando (V_c). Por medio del microelectrodo insertado en la célula, se puede medir el potencial de membrana y compararlo con el valor de V_c . Si al comparar ambos valores la diferencia es positiva, entonces por medio del electrodo se absorbe corriente hasta que la diferencia se vuelva cero; en cambio, si la diferencia es negativa se inyectara corriente. En el caso de que la diferencia de valores sea cero no se absorberá ni se inyectara corriente alguna. De esta manera, mientras el preamplificador registra el potencial de membrana el amplificador diferencial ingresa la corriente para controlar el potencial (Radesca, 2009).

El aparato con el que se fija el voltaje posee un sistema de retroalimentación negativa (Figura 31), este sistema permite determinar la corriente que se absorberá o se inyectara, de esta manera se registra la corriente. Si partimos de la base en la que el movimiento de los iones a través de la membrana provoca una corriente entrante o saliente, entonces se puede decir que la corriente que se registra es el inverso aditivo a la corriente membranal total.

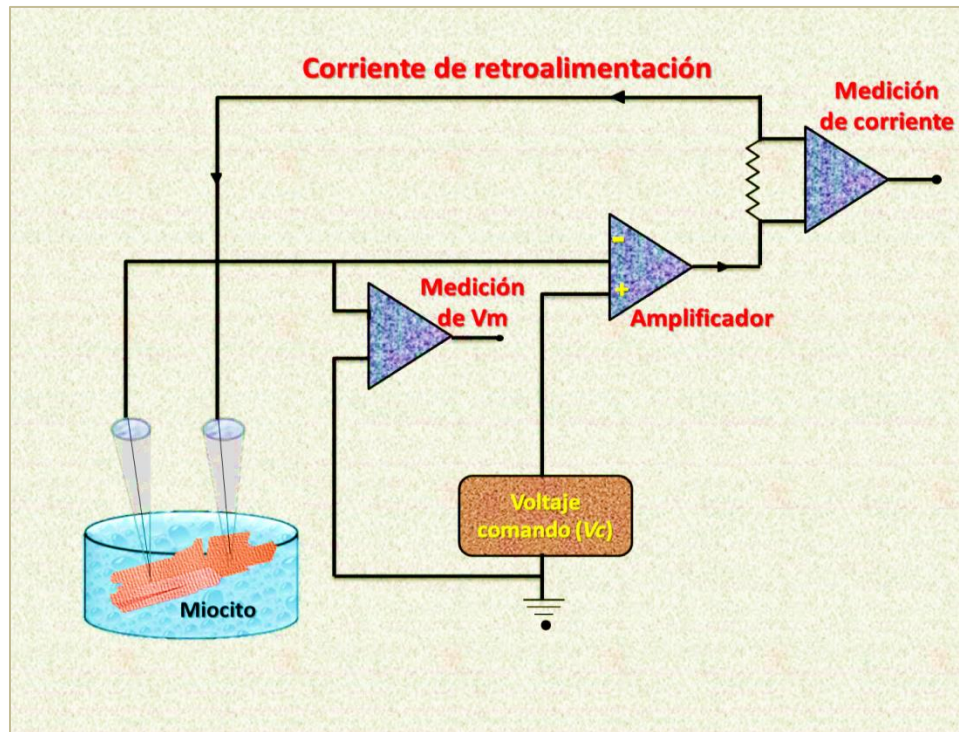


Figura 31. Esquema que muestra el circuito de fijación de voltaje.

2. ANTECEDENTES

2.1. Simuladores en internet

2.1.1 Simuladores del nodo sinusal

En la página web (<http://skillstat.com/our-instructors/>) se encuentra un simulador "Seis segundos de ECG" que te permite ver las oscilaciones del potenciales de acción, simulando los ritmos cardiacos (Figura 32). Sin embargo, no te permite aprender más a fondo acerca de las corrientes puesto que es un simulador diseñado para ver solo las ondulaciones del potencial y no te permite aprender acerca de las corrientes.



Figura 32. Pantalla que muestra el navegador del programa “Seis segundos de ECG”. (Fuente: <http://skillstat.com/our-instructors/>).

Otros simuladores que son más completos como el CLAMPFIT.exe, que te permite comprender las propiedades biofísicas de los canales iónicos, requieren de un software especial llamado pClamp6.0, donde descargaras el programa Clampfit (Figura 33). Además de que se tendrá que instalar un Windows 3.11.



Figura 33. Pantalla que muestra el navegador del programa “CLAMPFIT.exe”. (Fuente: http://shaker.umh.es/docencia/lab_int/I/LIIB/smb/sm6/).

En la red también se encuentra un simulador, dicho programa simulara la actividad eléctrica del corazón utilizando Unidades de Procesamiento Gráfico (UPG). Se debe utilizar un modelo de programación llamado CUDA (Compute Unified Device Architecture) al mismo tiempo que el programa “Kernels” (Figura 34).

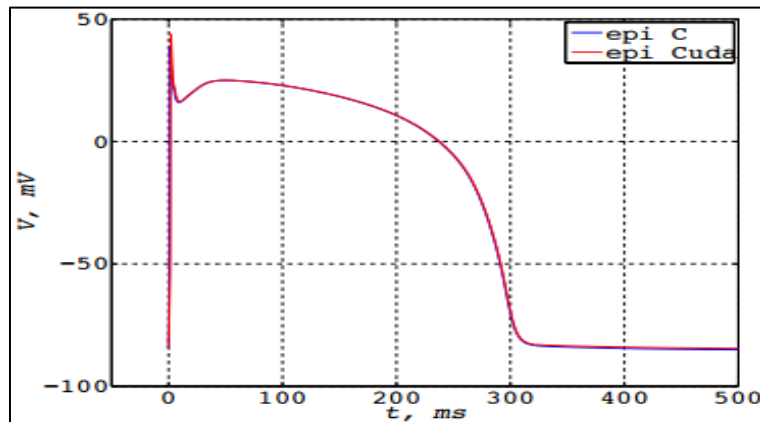


Figura 34. Potencial de acción obtenido con el código C++ y la implementación de CUDA. Modelo de Mena, 2012.

Existe otro programa que permite realizar una simulación de la actividad eléctrica del corazón. En este programa se encuentra una descripción detallada de corriente de potasio. Sin embargo para realizar las simulaciones se deben utilizar las máquinas de cálculo científica que se encuentran en la Universidad Politécnica de Valencia y deben utilizar maquinas UNIX del nodo PLEIADES y ALDEBARAN, ambos links marcan error y dejan el e-mail de la universidad (Figura 35).

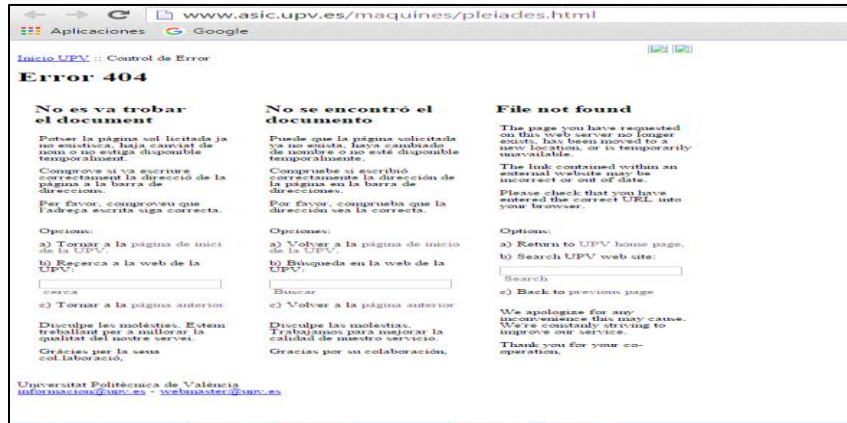


Figura 35. Simulación de la actividad eléctrica del corazón. Simulador de Valencia. (Fuente: <https://www.asic.upv.es/maquinas/pleiades.html>).

En la universidad de Valencia se han desarrollado varios simuladores, sin embargo solo están disponibles para la Universidad Politécnica de Valencia. En el 2008 desarrollaron un modelo matemático para simular los efectos de la lidocaína en la actividad eléctrica (Figura 36).

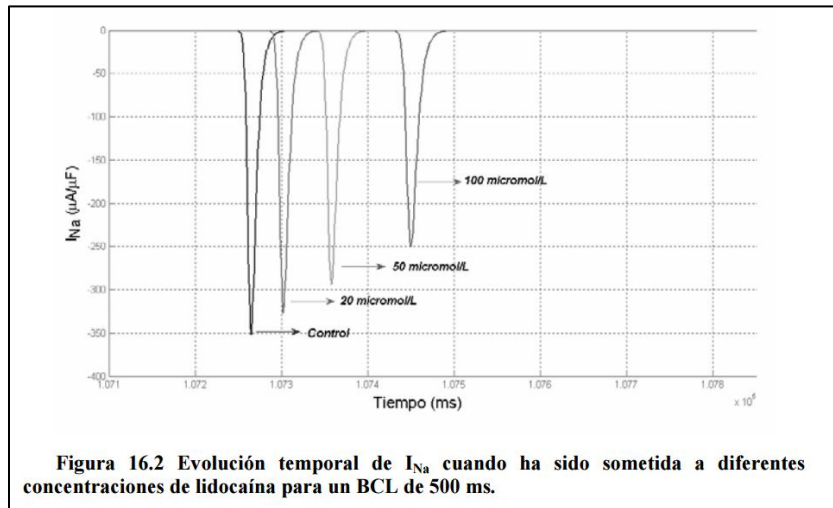


Figura 16.2 Evolución temporal de I_{Na} cuando ha sido sometida a diferentes concentraciones de lidocaína para un BCL de 500 ms.

Figura 36. Así serían las simulaciones con el programa desarrollado. (Cardona, 2008).

Es por esto que el desarrollo del simulador de corrientes iónicas del nodo sinusal del corazón es importante. Este simulador que es de fácil acceso sería usado por estudiantes.

2.2. Simulador de potenciales de acción

En el Laboratorio de Biología Interactiva se realizó un trabajo previo; se diseñó y desarrolló un simulador que reproduce los potenciales de acción en el nodo sinusal. El modelo matemático usado fue el de Yanagihara-Noma-Irisawa. La solución de las ecuaciones diferenciales del modelo fueron resueltas con la siguiente condición:

$$\frac{dV}{dt} \neq 0$$

Esta condición indica la solución ante un pulso de corriente mediante registro intracelular.

La figura 37 es un ejemplo de pantalla de interfaz del simulador.

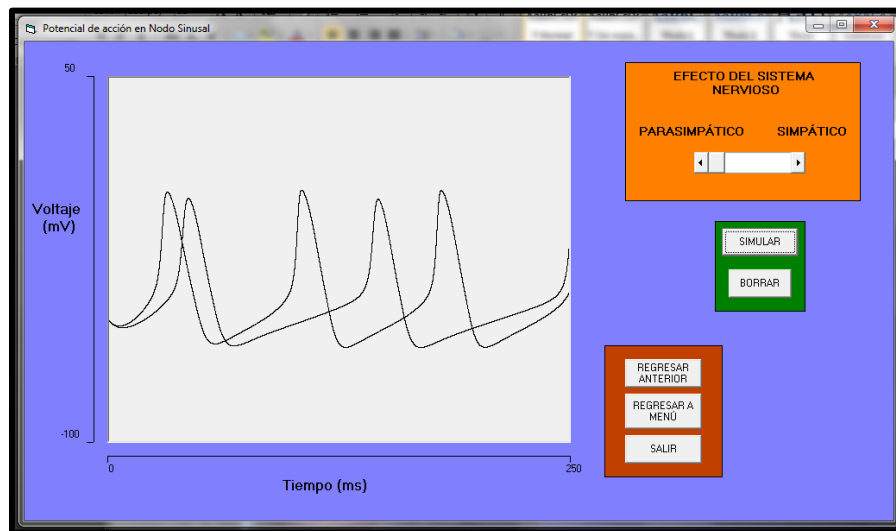


Figura 37. Interfaz del simulador de potenciales de acción en el nodo sinusal.

3. JUSTIFICACIÓN

La comprensión del funcionamiento de los canales iónicos que se encuentran en la célula muchas veces es difícil, más aun cuando el estudio de diversas corrientes iónicas implica más de un tipo de canal iónico. Aprender acerca de los componentes de las corrientes iónicas, sus propiedades biofísicas,

su estructura, entre otros aspectos, puede resultar difícil en lo que se refiere al método de aprendizaje de cada alumno.

En esta institución se cuenta con material impreso y electrónico como parte de las herramientas que ayudan a complementar la enseñanza que brindan los docentes, sin embargo, una herramienta como un simulador de corrientes iónicas, podría ser utilizado como material dinámico que complemente la enseñanza de las corrientes iónicas y ayude a la comprensión de la estructura y funcionamiento de los canales iónicos.

En internet se pueden encontrar múltiples simuladores iónicos, sin embargo, la mayoría de las veces es necesario tener un software especial para poder utilizar el programa; en otras ocasiones se debe pagar para poder utilizarlos, además de que las instrucciones están escritas en inglés. También se pueden encontrar otros simuladores en las páginas web, pero muchas veces no se encuentran disponibles debido a que fueron creados especialmente para ser utilizados por ciertas instituciones educativas y por lo tanto tienen sus derechos reservados.

Por estos motivos, se considera que el simulador de corrientes iónicas que se desarrolló será de gran utilidad para los compañeros de esta institución y específicamente para la Escuela de Biología en el curso de Biofísica.

4. OBJETIVO GENERAL

Diseñar y desarrollar un simulador de las corrientes iónicas en el nodo sinusal del corazón.

5. OBJETIVOS PARTICULARES

I. Diseñar y desarrollar un módulo de simulación con:

1. Un simulador de la corriente iónica *funny*
2. Un simulador de la corriente iónica de potasio

3. Un simulador de la corriente iónica de sodio
4. Un simulador de la corriente iónica de calcio

II. Diseñar y desarrollar un módulo para la enseñanza introductoria que incluye:

1. Anatomía del sistema de conducción cardíaco.
2. Fisiología del marcapaso cardíaco.
3. Corrientes iónicas en el corazón.
4. La técnica de fijación de voltaje.
5. Los modelos matemáticos en el nodo sinusal.

6. METODOLOGÍA

El simulador será desarrollado por medio del lenguaje Visual Basic 5.0 para ambiente Windows® XP a Windows® 8. El programa es interactivo y está compuesto de dos módulos principales: (1) módulo de simuladores y (2) módulo de enseñanza, para la introducción del tema.

6.1 Módulo de simulación

Las corrientes iónicas están basadas en los modelos matemáticos de Yanagihara-Noma-Irisawa de 1980. Las ecuaciones correspondientes se presentan en el Anexo I. La solución de las ecuaciones diferenciales fue resuelta con el método numérico de Euler.

6.2 Módulo de enseñanza

Para el módulo de enseñanza se realizaron dibujos propios a mano alzada, coloreados y pasados a la computadora donde fueron recortados a lo largo de sus bordes.

Cada uno de los módulos fue implementado en la computadora y compilado para obtener un archivo ejecutable.

7. RESULTADOS

El simulador se ejecuta directamente del archivo SIMCURSIN.exe en su primera versión. Al ejecutarse el programa se presenta una ventana de interfaz que presenta el menú principal: En la parte central se muestra un esquema del corazón donde se resalta el sistema de conducción cardiaca; del lado izquierdo, se encuentra el botón << LECCIONES>> que se utiliza para ingresar al módulo de enseñanza; del lado derecho, se encuentran cinco botones, de arriba abajo, el botón <<CORRIENTE FUNNY>>, <<CORRIENTE DE SODIO LENTA>>, <<CORRIENTE LENTA DE CALCIO>>, <<CORRIENTE DE POTASIO>> y la <<CORRIENTE DE FUGA>> (Figura 38).

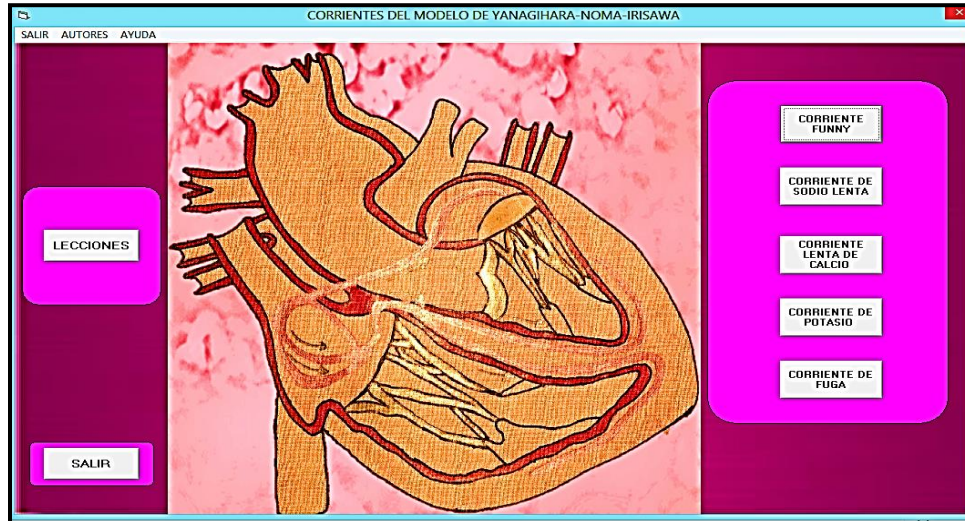


Figura 38. Interfaz principal del programa. Con los botones se pueden ingresar a cada una de las corrientes que se indican y al módulo de las lecciones. En cualquier momento se puede salir con el botón <<SALIR>>. La barra de menú superior muestra: salir, autores y ayuda.

7.1 Módulo de lecciones

Para que el usuario tenga una introducción al tema, se ingresa al módulo de lecciones. La figura 39 muestra la ventana de interfaz correspondiente. Esta ventana está dividida en dos partes: del lado izquierdo, se encuentra el botón <<ANATOMÍA DE CONDUCCIÓN CARDIACO>>; y del lado derecho, se encuentran cuatro botones: <<TECNICA DE FIJACIÓN DE VOLTAJE>>,

<<FISIOLOGÍA DEL MARCAPASO CARDIACO>>, <<CANALES IÓNICOS>> y <<MODELOS MATEMÁTICOS>>.

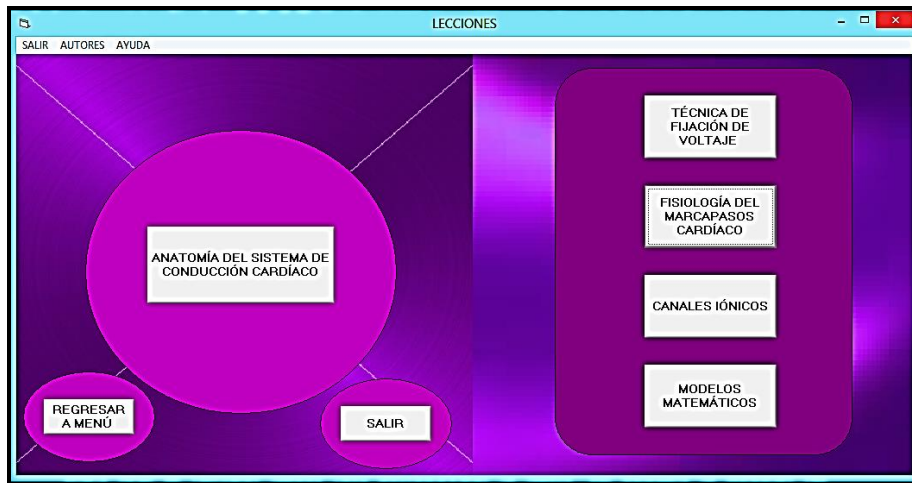


Figura 39. Interfaz del módulo de lecciones. Del lado izquierdo los botones: <<REGRESAR A MENÚ>> con el que se regresa a la interfaz principal; y el botón <<SALIR>>.

Al ingresar a <<ANATOMÍA DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACO>> se presenta una interfaz que está dividida en dos partes (Figura 40): a la izquierda, un esquema de el sistema de conducción; a la derecha, se muestra un recuadro con una descripción breve del sistema de conducción; en la parte inferior, se encuentran cuatro botones: <<NODO SINUSAL>>, <<NODO AURÍCULO VENTRICULAR>>, <<HAZ DE HIS>> y <<FIBRAS DE PURKINJE>> (Figuras 34, 35, 36, 37 y 38).



Figura 40. Interfaz de enseñanza del sistema de conducción.

La figura 41, muestra la interfaz para la introducción al tema del nodo sinusal. Del lado izquierdo, se muestra un esquema donde se distinguen el cuerpo, cabeza y cola del nodo. Del lado derecho, en la parte superior un recuadro con una descripción breve del nodo sinusal. Debajo, los botones para pasar al <<NODO AURICULO VENTRICULAR>>, <<HAZ DE HIS>> y <<FIBRES DE PURKINJE>>.



Figura 41. Interfaz de la lección del nodo sinusal.

La figura 42, corresponde a la ventana de interfaz del nodo auriculoventricular. Del lado izquierdo, se muestra un esquema. Del lado derecho, un recuadro con la descripción correspondiente y abajo, los botones <<HAZ DE HIS>> y <<FIBRAS DE PURKINJE>>.

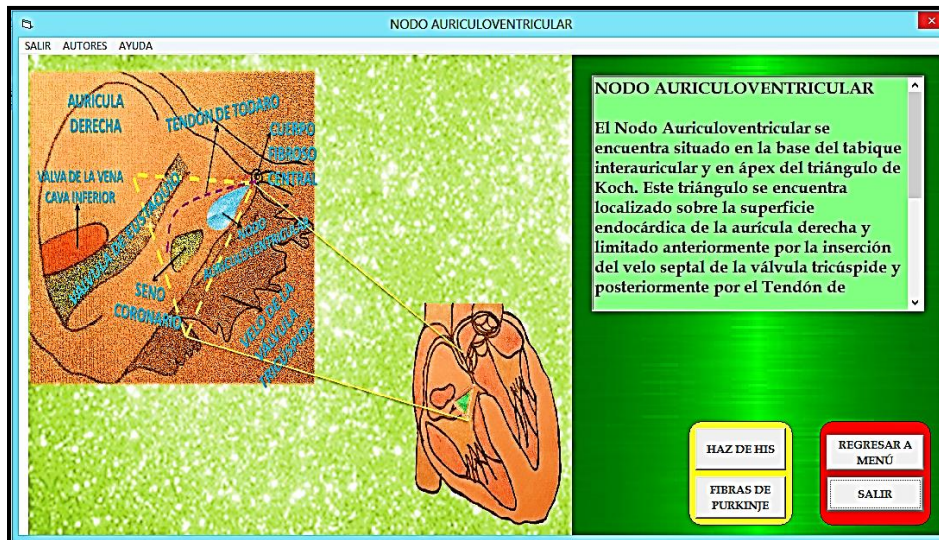


Figura 42. Interfaz para el estudio del nodo auriculoventricular. En cualquier momento se puede regresar al menú principal o salir del programa.

La figura 43, muestra la interfaz del haz de His. Del lado izquierdo, el esquema correspondiente y del lado derecho la descripción correspondiente.

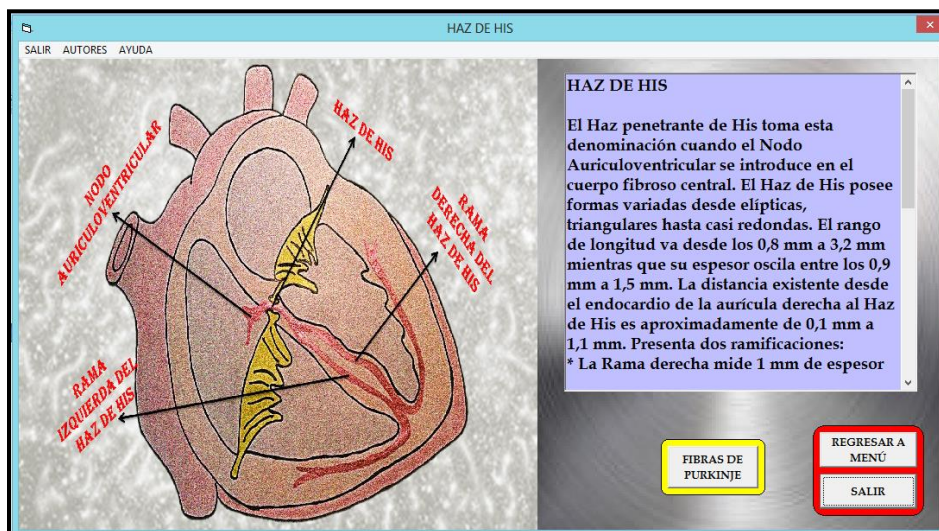


Figura 43. Interfaz para el haz de His. En el esquema se destaca la rama derecha e izquierda del haz.

La figura 44, muestra la interfaz de las fibras de Purkinje. De lado izquierdo, se muestra el esquema de las fibras de Purkinje. Del lado derecho, se encuentra

un recuadro con la descripción correspondiente. Debajo, se muestra el botón <<REGRESAR A MENÚ>>.



Figura 44. Interfaz para la descripción de las fibras de Purkinje. El botón <<LECCIONES>> permite regresar a observar otras lecciones.

La técnica de fijación de voltaje se describe brevemente en la Figura 45. Del lado izquierdo, un esquema del circuito eléctrico de registro y del lado derecho, se muestra el recuadro con la descripción correspondiente.

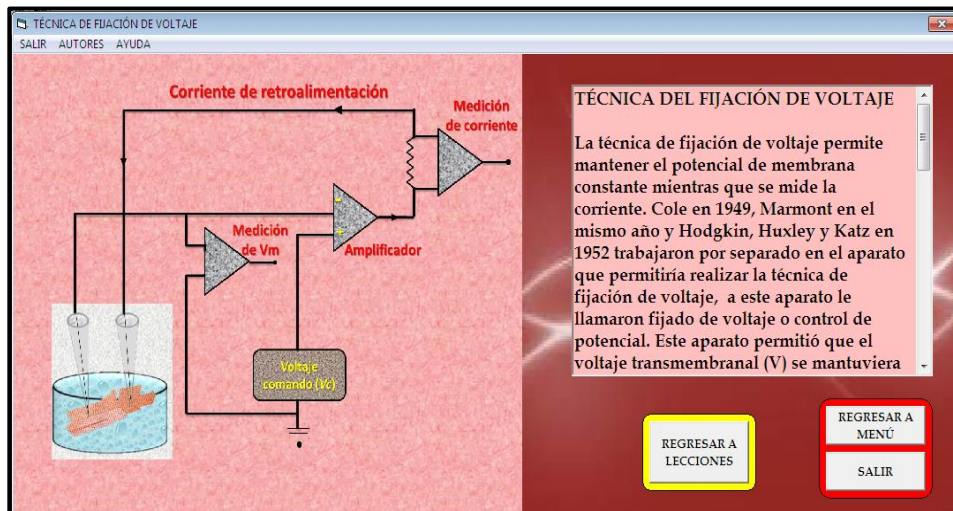


Figura 45. Ventana donde se describe la técnica de fijación de voltaje.

La figura 46, muestra la fisiología del marcapaso cardíaco. Del lado izquierdo, un esquema de los potenciales de acción del nodo sinusal. Las corrientes iónicas que contribuyen a su forma se muestran esquematizadas con flechas junto con los canales iónicos correspondientes. Del lado derecho, se muestra un recuadro con la descripción correspondiente.

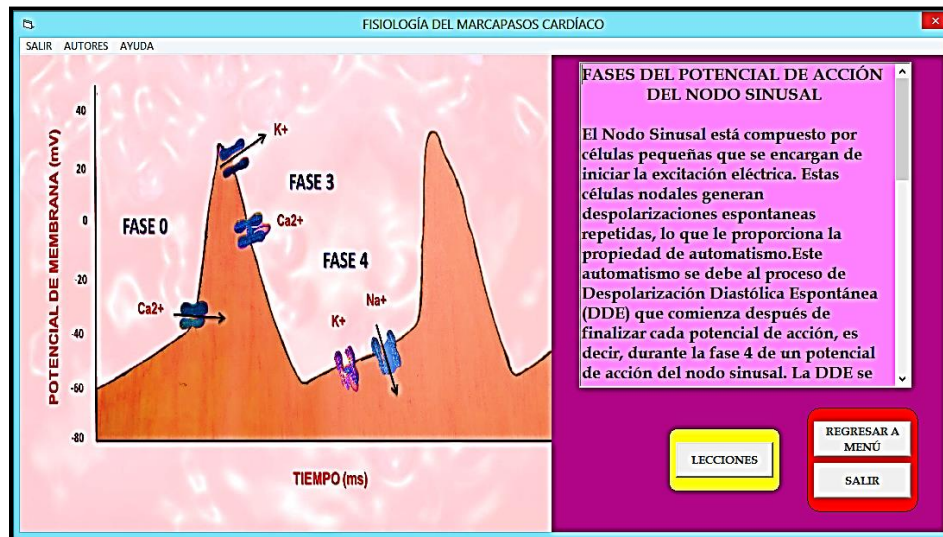


Figura 46. Interfaz que muestra la lección de los potenciales de acción del nodo sinusal.

Los canales iónicos son fundamentales en la generación de los potenciales de acción del nodo sinusal. La figura 47, muestra un esquema de un canal que inactiva. En el lado izquierdo, muestra el canal primero en la condición de cerrado, abierto e inactivado. Del lado derecho, se muestra el recuadro donde se hace una breve descripción de los canales iónicos.



Figura 47. Interfaz para la descripción de los canales iónicos.

El modelo matemático de Yanagihara-Noma-Irisawa se muestra en la figura 48. Las corrientes que son consideradas son: la corriente Funny, una corriente de K^+ , una corriente de Na^+ lenta, una corriente de Ca^{++} lenta y una corriente de fuga.

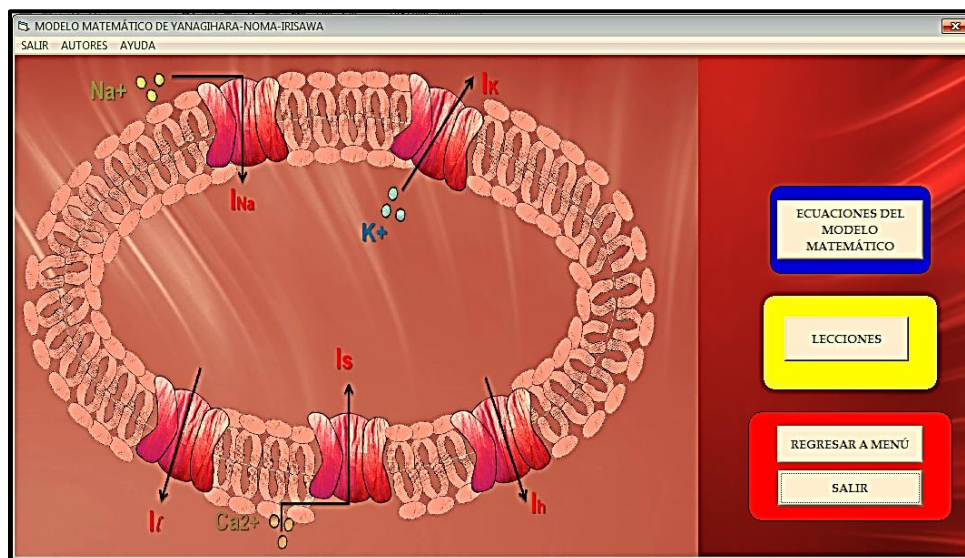


Figura 48. Interfaz donde se muestra el modelo matemático.

Las ecuaciones utilizadas en el modelo matemático de Yanagihara-Noma-Irisawa se muestran en la figura 49. Las primeras ecuaciones son las de la corriente de potasio en la esquina superior izquierda, seguida por las ecuaciones

de la corriente de sodio lenta y las ecuaciones de la corriente de calcio. En la esquina inferior izquierda se encuentran las ecuaciones de la corriente *funny*, seguida de las ecuaciones de la corriente de fuga.

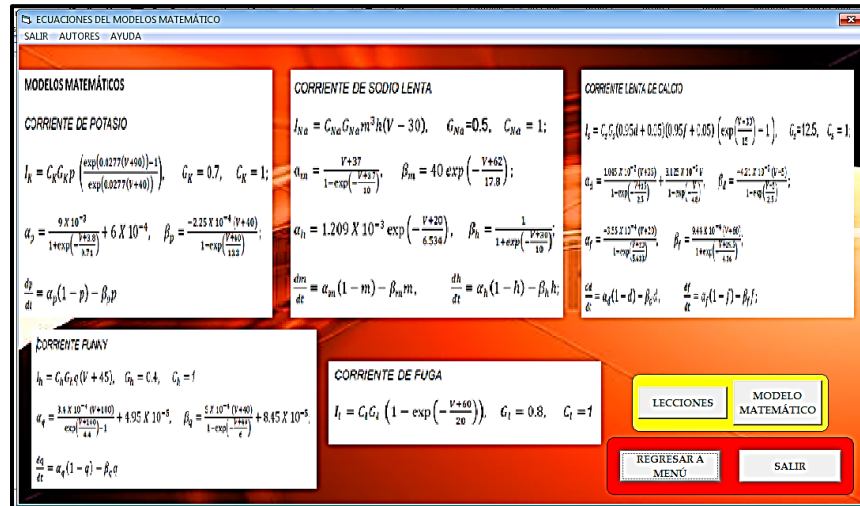


Figura 49. Interfaz que muestra las ecuaciones matemáticas de cada corriente.

7.2 Módulo de simulaciones

El módulo de simulaciones comprende: un simulador para la corriente Funny, uno para la corriente de Na^+ lenta, uno para la corriente de Ca^{++} lenta y uno para la corriente de fuga.

7.2.1 Simulador de la corriente *funny*

La figura 50, muestra la interfaz para la simulación de la corriente Funny. Esta corriente se activa en potenciales hiperpolarizantes en un intervalo de -50 a -110 mV. La ventana está dividida en dos partes: Del lado izquierdo, se encuentran dos recuadros, uno superior que corresponde al osciloscopio donde se muestran los trazos de la corriente funny y debajo un osciloscopio donde se muestran los pulsos de voltaje comando. Del lado derecho, se encuentra en la parte superior un recuadro donde se ingresa el voltaje comando. El voltaje holding se encuentra en -45 mV. Con el botón <<SIMULAR>> se inicia la simulación.

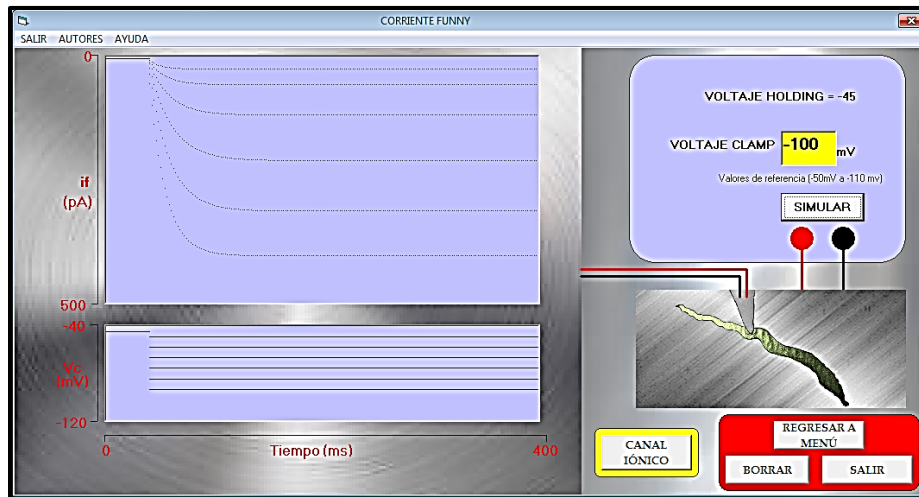


Figura 50. Interfaz para la simulación de la corriente Funny. En el osciloscopio se muestra la corriente funny producto de los pulsos de voltaje de estímulo. Conforme el voltaje comando es más negativo la corriente Funny se incrementa. Las corrientes simuladas corresponden a voltaje comando de -50, -60, -70, -80 y -90 mV.

7.2.2 Simulador de la corriente de Na^+ lenta

La figura 51 corresponde a la interfaz del simulador de la corriente de Na^+ lenta. Del lado izquierdo, se muestran los osciloscopios: uno superior donde se presenta la corriente y uno inferior donde se presenta el pulso de estímulo. Del lado derecho, se encuentra un recuadro en la parte superior un recuadro donde el usuario ingresa el valor del pulso comando. Inmediatamente debajo, se encuentra el botón <<SIMULAR>> que permite realizar la simulación. Esta corriente se activa con pulsos despolarizantes en un rango de -60 a -40 mV. El potencial de membrana del nodo sinusal es alrededor de -50 mV. En las simulaciones el voltaje holding corresponde a -70 mV.

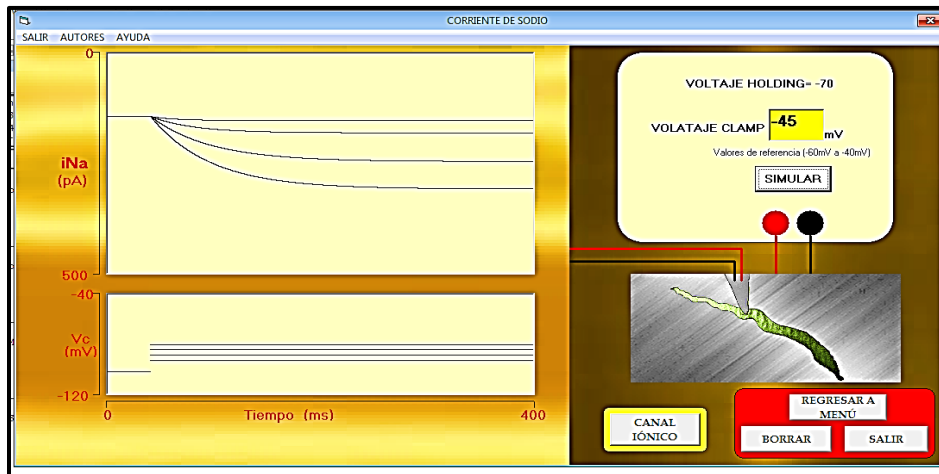


Figura 51. Interfaz de la corriente de Na^+ lenta. Las simulaciones corresponden a voltajes comando de -60, -55, -50 y -45 mV.

7.2.3 Simulador de la corriente de Ca^{++}

La figura 52, muestra la interfaz de usuario para la corriente de calcio en el nodo sinusal. Del lado izquierdo, se muestran los osciloscopios que presentan en el superior las corrientes de calcio y en el inferior los pulsos de estímulo. Las simulaciones que se muestran corresponden a un voltaje comando de: -60, -55 y -50 mV. Se muestra una corriente entrante que no inactiva. La corriente es mayor a un mayor potencial negativo.

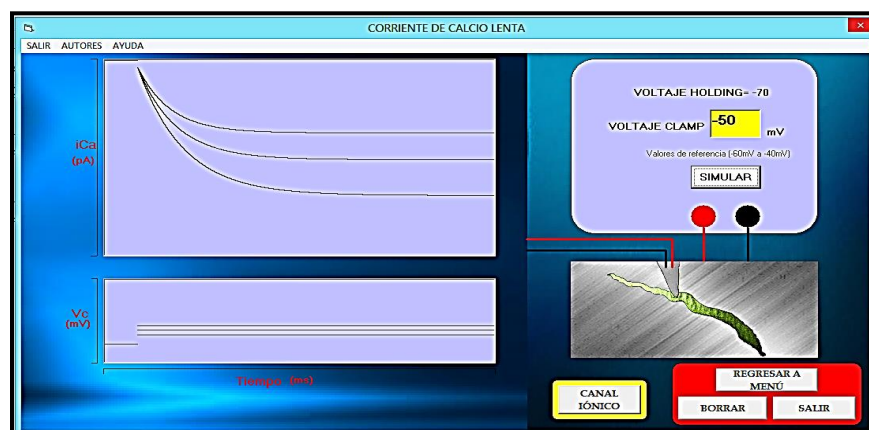


Figura 52. Interfaz del usuario, preliminar. Para la simulación de la corriente de calcio en el nodo sinusal. La mayor corriente se obtuvo con un potencial comando de -60 mV.

7.2.4 Simulador de la corriente de K⁺

La interfaz de usuario para esta corriente se muestra en la figura 53. Del lado izquierdo se encuentran los osciloscopios: uno superior para la corriente iónica y uno inferior para el pulso de estímulo. Del lado derecho, se muestra en la mitad superior un recuadro para ingresar el voltaje comando. Inmediatamente debajo se encuentra el botón <<SIMULAR>> que permite realizar la simulación.

La corriente de K⁺ repolariza la célula. Se trata de una corriente saliente que no inactiva. Las simulaciones que se muestran en la figura 53, corresponden a un potenciales comando de -60, -55, -50, -45 mV.

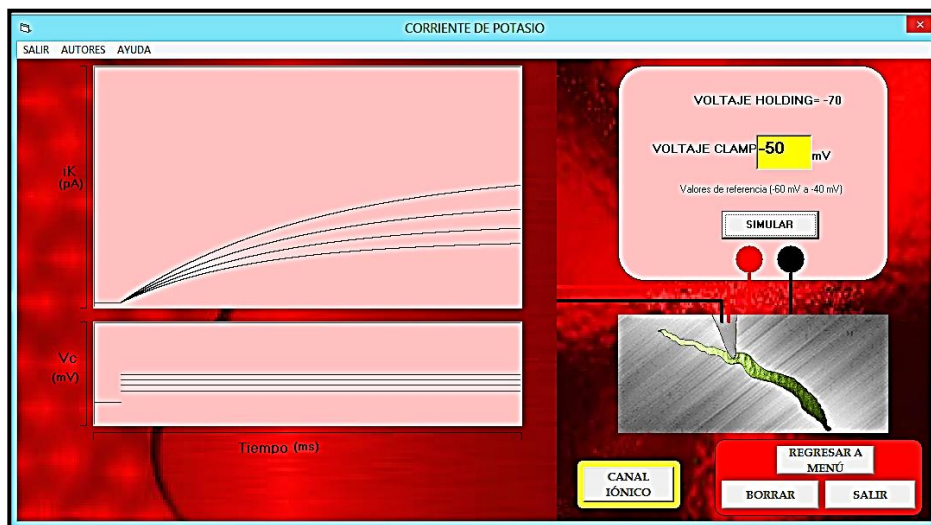


Figura 53. Ventana de interfaz para la simulación de la corriente de K⁺ en las células centrales del nodo sinusal. El usuario ingresa el voltaje comando en la casilla que se muestra el recuadro superior derecho. Los valores deben ser negativos. El botón simular inicia la simulación.

7.2.5 Simulador de la corriente de fuga

En el modelo propuesto, la corriente de fuga se le considera constante. En este caso el valor se calcula según el valor del pulso comando. Un ejemplo se muestra en la figura 54.



Figura 54. Interfaz para el cálculo de la corriente de fuga. Del lado izquierdo de la pantalla se muestra un recuadro para ingresar el voltaje comando; en el ejemplo de -55 mV. Del lado derecho, se muestra el resultado en un recuadro; para este caso 0.17 nA.

8. DISCUSIÓN

El corazón es un órgano vital. Su función corresponde al de una bomba que impulsa la sangre a todo el organismo. Para este efecto, el músculo cardiaco se tiene que contraer de manera sincrónica. Dentro de su estructura se encuentran células especializadas que generan potenciales de acción que se propagan por el llamado sistema de conducción cardiaco. El nodo sinusal es el marcapasos principal. Los estudios electrofisiológicos de las células se realizan por medio de registros como el de célula entera y registros intracelulares. Para que se registren los potenciales de acción en el nodo sinusal no es necesario estimular a la célula, puesto que presenta un automatismo propio producto principalmente de su potencial de membrana y de la corriente funny: Por un lado, el potencial de membrana se encuentra en valores de -50 mV; esto es, más despolarizados que los registrados por ejemplo en las neuronas en general (alrededor de -70 mV). Por otro lado, la corriente funny se activa en esos valores de potencial de membrana. Este trabajo muestra que el modelo de Yanagihara-Noma-Irisawa permite reproducir las corrientes iónicas del nodo sinusal. Para este propósito es necesaria la solución de las ecuaciones de forma numérica con el método de Euler. No obstante que existe otros modelos matemáticos más complicados que incluyen

cada vez un mayor número de canales, se prefirió el modelo más sencillo. Una solución preliminar de modelos más complicados indica que el modelo de Euler no es suficiente para que converja una solución. Como perspectiva del trabajo queda pendiente la simulación de un mayor número de canales y se agregar variables para simular patologías.

9. CONCLUSIONES

Se diseñó un simulador ejecutable en ambiente Windows®. Para utilizarlo no es necesario algún programa de cómputo especial y no se requiere de conocimientos de cómputo particulares, simplemente conocer el uso de Windows®.

Este simulador permite reproducir las corrientes iónicas con la técnica de fijación de voltaje en las células centrales del nodo sinusal de acuerdo con el modelo matemático de Yanagihara-Noma-Irisawa. En esta primera versión, con el módulo I, el simulador permite al usuario transitar por una introducción breve del tema. El módulo de simulación de las corrientes iónicas involucradas permite reproducir la corriente de *Funny*, la corriente de Na^+ lenta, la corriente de Ca^{++} lenta, la corriente de K^+ y calcular la corriente de fuga. El simulador fue diseñado para un manejo fácil y basta con introducir el voltaje comando para que se realice la simulación.

Este programa se recomienda como material didáctico para ser utilizado durante una clase guiada. De ninguna manera sustituye al profesor. No existe un orden de navegación por el programa, el usuario puede pasar de una interfaz a otra libremente y salir en cualquier momento.

10. BIBLIOGRAFÍA

Anderson, K., Ho, S., Anderson, R. (1979). Location and vascular supply of sinus node in human heart. *Br. Heart J.* 41:28-32.

Aragoncillo, P. (2009). Anatomía del corazón. Libro de la salud cardiovascular del hospital clínico de San Carlos y la fundación BBVA. Ed. Nerea, España. pp: 35-40.

Arckerman, M., Marcou, C., Teste, D. (2013). Medicina personalizada: diagnóstico genético de cardiopatías/canalopatías hereditarias. *Rev. Esp. Cardiol.* 66(4): 298-307.

Aréchiga, I. A. (2010). Caracterización de las corrientes iónicas de K^+ (I_{to} , I_{Ks} , e I_{Kr}) en miocitos de nodo seno-auricular de gato. Centro universitario de investigaciones biomédicas. pp: 13-20.

Bayés de Luna, A., Elosua, R. (2012). Muerte súbita. *Rev. Esp. Cardiol.* 65(11): 1039-1052.

Bellón, M., Pan, M., Rodríguez, V. (2013). Generalidades. Manual de enfermería en arritmias y electrofisiología. Ed. Rodríguez, M. M., Cabrerizo, M. P., Matas, M. Asociación Española de enfermería en cardiología, Madrid. pp. 37-50.

Berdajs, D., Patonay, L., Turina, M. I. (2003). The clinical anatomy of the sinus node artery. *Ann. Thorac. Surg.* 76: 732-736.

Berne, P., Aguinaga, L.E., Brugada, J. (2012). Síndrome de Brugada. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* 41(4): 225-234.

Biel, M., Wahl-Schott, C., Michalakis, S., Zong, X. (2009). Hiperpolarization-Activated cation channels: From genes to function. *Physiol. Rev.* 89: 847-885.

Boraita, A., Serratosa, L. (1999). Muerte súbita en el deportista. Requerimientos mínimos antes de realizar deporte de competición. *Rev. Esp. Cardiol.* 52: 1139-1145.

Brown, H.F., DiFrancesco, D., Noble, S.J. (1979). How does adrenaline accelerate the heart? *Nature.* 280: 235-236.

Brugada, P., Brugada, J. (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am Coll. Cardiol.* 20(6): 1391-1396.

Cardona, K. (2008). Modelización matemática y simulación de los efectos de la lidocaína sobre la actividad eléctrica cardíaca en tejido ventricular. Instituto de investigación e innovación en Bioingeniería. pp: 1-266.

Carroll, S., Strachan, P., de Laat, S., Schwartz, L., Arthur, H. (2013). Patients' decision making to accept or decline an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death. *Health Expect.* 16 (1): 69-79.

Chang A. (2012). Primary prevention of sudden cardiac death of the young athlete: The controversy about the screening electrocardiogram and its innovative artificial intelligence solution. *Pediatr. Cardiol.* 33 (3): 428-433.

Chen, Q., Kirsch, G., Zhang, D., Brugada, R., Brugada, J., Brugada, P., Potenza, D., Moya, A., Borggrefe, M., Breithardt, G., Ortiz-López, R., Wang, Z., Antzelevitch, C., O'Brien, R., Schulze-Bahr, E., Keating, M., Towbin, J., Wang, Q. (1998). Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 392 (6673): 293-296.

Chiu, I.S., Hung, C.R., How, S.W., Chen, M.R. (1989). Is the sinus node visible grossly? A histological study of normal hearts. *Int. J. Cardiol.* 22:83-87.

Clavería, C., Vergara, L., Negrón, S., López, C., Zelada, P., Carrasco, J. A. (2009). Derrame Pericárdico, Enfrentamiento Clínico. *Rev. Chil. Pediatr.* 80 (3): 267-273.

Cole, K. (1949). Some physical aspects of bioelectric phenomena. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 35:558-566.

Costa, J., Lopes, C., Barsheshet, A., Musgo, A., Migdalovich, D., Ouellet, G., McNitt, S., Polonsky, S., Robinson, J., Zareba, W., Ackerman, M., Benhorin, J., Kaufman, E., Platonof, P., Shimizu, W., Towbin, J., Vicente, G., Wilde, A., Goldenberg, I. (2012). Combined assessment of sex- and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 9 (6): 892-898.

Contreras, N. A., Torres, M., González, O., García, S. (2005). Introducción a la fisiología pericárdica. *Médica Sur.* 12(3): 154-164.

De los Nietos, M.C. (2007). Nociones básicas de anatomía, fisiología y patología cardíaca: bradiarritmias y taquiarritmias. *Enferm. Cardiol.* 40: 7-20.

DiFrancesco, D., (1993). Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Ann. Rev. Physiol.* 55: 455.

Dobrzynski, H., Li, J., Tellez, J., Greener, I.D., Nikolski, V.P., Wright, S.E., Parson, S. H., Jones, S. A., Lancaster, M. K., Yamamoto, M., Honjo, H., Takagishi, Y.,

Kodama, I., Efimov, I. R., Billeter, R., Boyett, M. R. (2005). Computer three-dimensional reconstruction of the sinoatrial node. *Circulation*. 111: 846-854.

Garillo, R. (2010). Muerte súbita cardiaca: las siete preguntas para las cuales todo cardiólogo debe tener respuesta. *Arch. Cardiol. Mex.* 80(3): 199-204.

González, J.A. (2004). El electrocardiograma en las canalopatías. *Arch. Cardiol. Mex.* 74: 79-83.

González, L., Villarreal, T., Iturralde, P., Medeiros, A. (2014). Muerte súbita cardiaca en el corazón estructuralmente normal: una actualización. *Arch. Cardiol. Mex.* 84(4): 293-304.

Gonzalez, Z., Pellizon, O., Muratore, C., Oropeza, E., Rabinovich, R., Ramos, J., Tentori, M., Reyes, N., Aguayo, R., Marín, J., Peterson, B. (2013). Lack of current implantable cardioverter defibrillator guidelines application for primary prevention of sudden cardiac death in latin american patients with heart failure: A cross-sectional study. *Europace*.15 (2): 236-242.

Hodgkin A., Huxley, A., Katz B. (1952). Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *J. Physiol.* 116: 424-448.

Hu, D., Barajas-Martínez, H., Burashnikov, E., Springer, M., Wu, Y., Varrón, A., Pfeiffer, R., Koopmann, T., Cordeiro, J., Guerchicoff, A., Pollevick, G., Antzelevitch, C. (2009). A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2 (3): 270-278.

Jervell, A., Lange-Nielsen, F. (1957). Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.* 54: 59-68.

Jiménez, J., Álvarez, M., Algarra, M., Macías, R., Peñas, R., Valverde, F., Tortajada, G., Lorente, J.A., Melgares, R., Tercedor, L. (2013). Baja penetrancia clínica en sujetos portadores de mutación patogénica para canalopatías cardiacas. *Rev. Esp. Cardiol.* 66(4): 275-281.

Josephson, M., Callans, D., Buxton, A. (2000). The role of the implantable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death. *Ann. Intern. Med.* 133 (11): 901-910.

Joyner, R. W., Van Capelle, F. J. (1986). Propagation through electrically coupled cells. How a small SA node drives a large atrium. *Biophys. J.* 50:1157-1164.

Kattynarath, D., Maugenre, S., Neyroud, N., Balse, E., Ichai, C., Denjoy, I., Dilanian, G., Martins, R., Fressart, V., Berthet, M., Schott, J., Leenhardt,

A., Probst, V., Le Marec, H., Hainque, B., Coulombe, A., Hatem, S., Guicheney, P. (2011). MOG1: a new susceptibility gene for Brugada syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 4 (3): 261-268.

Keith, A., Flack, M. (1907). The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrae heart. *J. Anat. Physiol.* 41:172-189.

Leaf, A., Xiao, Y., Kang, J., Billman, G. (2003). Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther.* 98 (3): 355-377.

Liu, N., Ruan, Y., Priori, S. (2008). Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 51 (1): 23-30.

Llanio, R., Perdomo, G. (2003). Anatomía y fisiología clínicas del sistema cardiovascular. *Propedéutica clínica y semiología médica. Tomo 1. Ed. Ciencias Médicas, Cuba.* pp: 100-119.

London, B., Michalec, M., Mehdi, H., Zhu, X., Kerchner, L., Sanyal, S., Viswanathan, P., Pfahnl, A., Shang, L., Madhusudanan, M., Baty, C., Lagana, S., Aleong, R., Gutmann, R., Ackerman, M., McNamara, D., Weiss, R., Dudley, S. (2007). Mutation in Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like Gene (GPD1-L) Decreases Cardiac Na⁺ Current and Causes Inherited Arrhythmias. *Circulation.* 116 (20): 2260-2268.

Machado, A. (2008). Optimización de los métodos para estudiar la variabilidad de la frecuencia cardiaca y su aplicación a grupos de sujetos sanos y enfermos. *Universidad de la Habana.* pp: 1-133.

Marmont G. (1949). Studies on the axon membrane; a new method. *J. Cell. Physiol.* 34:351-382.

Marrugat, J., Elosua, R., Gil, M. (1999). Epidemiología de la muerte súbita cardiaca en España. *Rev. Esp. Cardiol.* 52: 717-725.

Medeiros-Domingo, A., Bhuiyan, Z., Tester, D., Hofman, N., Bikker, H., van Tintelen, J., Mannens, M., Wilde, A., Ackerman, M. (2009). The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: A comprehensive open reading frame mutational analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (22): 2065-2074.

Mena, A. (2012). Simulación de la actividad eléctrica del corazón utilizando unidades de procesamiento gráfico (UPG). *Universidad de Zaragoza.* pp: 2-39.

Miura, M., Yamagishi, H., Morikawa, Y., Matsuoka, R. (2003). Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block with a mutation of the SCN5A gene. *Pediatr. Cardiol.* 24 (1): 70-72.

Molina, J., Silveira, E., Heredia, D., Fernández, D., Bécquer, L., Gómez, T., González, Y., Castro, M. (2012). Los simuladores y los modelos experimentales en el desarrollo de habilidades quirúrgicas en el proceso de enseñanza-aprendizaje de las Ciencias de la Salud. *Rev. Electrón. Veter.* 13 (6): 1-23.

Moss, A., Zareba, W., Kaufman, E., Gattman, E., Peterson, D., Benhorin, J., Towbin, J., Keating, M., Priori, S., Schwartz, P., Vicente, G., Robinson, J., Andrews, M., Feng, C., Sala, W., Medina, A., Zhang, L., Wang, Z. (2002). Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation.* 105 (7): 794-799.

Murillo, M., Cabrera, J.A., Pizarro, G., Sánchez-Quintana, D. (2011). Anatomía del tejido especializado de conducción cardiaco. Su interés en la cardiología intervencionista. *Revista Iberoamericana de Arritmología –ria.* 1(2): 229-245.

Owitz, S., Pratilas, V., Prtila, M., Dimich, I. (1979). Anaesthetic considerations in the prolonged Q-T interval (LQTS): A case report. *Can. Anaesth. Soc. J.* 26 (1): 50-54.

Priori, S., Napolitano, C. (2004). Genetics of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1015: 96-110.

Priori, S., Napolitano, C., Tiso, N., Memmi, M., Vignati, G., Bloise, R., Sorrentino, V., Danieli, G. (2001). Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (HRYR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 103 (2): 196-200.

Priori, S., Pandit, S., Rivolta, I., Berenfeld, O., Ronchetti, E., Dhamoon, A., Napolitano, C., Anumonwo, J., di Barletta, M., Gudapakkam, S., Bosi, G., Stramba-Badiale, M., Jalife, J. (2005). A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res.* 96 (7): 800-807.

Radesca, D. (2009). Inclusión de una célula nerviosa en un circuito electrónico de estimulación y medida. Universidad de la Republica. Facultad de ingeniería. pp:1-11.

Reid, D. S., Tynan, M., Braidwood, L., Fitzgerald, G.R.(1975). Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br. Heart J.* 37:339-344.

Romano, C., Gemme, G., Pongiglione, R. (1963). Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr.* 15:1155-1164.

Sánchez-Quintana, D., Cabrera, J.A., Farre, J., Climent, V., Anderson, R.H., Ho, S. (2005). Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart*. 91:189-194.

Sánchez-Quintana, D., Ho, S. (2003). Anatomía de los nodos cardíacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular. *Rev. Esp. Cardiol*. 56(11): 1085-1092.

Sartiani, L., Cerbai, E., Mugelli, A. (2011). The Funny Current in Cardiac Non-Pacemaker Cells: Functional Role and Pharmacological Modulation. *Modern Pacemakers. Present and Future*. 596-598.

Shabetai, R. (1999). Function of the normal pericardium. *Clin. Cardiol*. 22 (suppl. 1): 4-5.

Sierra, D. A. (2004). Modelado matemático del nodo sinusal: estudio de sensibilidad paramétrico. Universidad industrial de Santander. pp: 1-118.

Stabile, G., D'Agostino, C., Gallo, P., Marrazzo, N., Iuliano, A., De Simone, A., Turco, P., Palella, M., Donnici, G., Ciardiello, C., Napolitano, G., Solimene, F. (2013). Appropriate therapies predict long-term mortality in primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 14 (2): 110-113.

Stannius, H. (1852). Zwei Reihen physiologischer Versuche. *Arch. Anat. Physiol. Wiss Med*. pp: 85-100.

Tester, D., Medeiros-Domingo, A., Will, M., BS, Ackerman, M. (2011). Unexplained drownings and the cardiac channelopathies: a molecular autopsy series. *Mayo Clin. Proc*. 86 (10): 941-947.

Tester, D., Medeiros-Domingo, A., Will, M., Haglund, C., Ackerman, M. (2012). Cardiac channel molecular autopsy: Insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin. Proc*. 87(6): 524-539.

Tortosa, A. (2006). Sistema Cardiovascular: Anatomía. Portal de la Salud. *Infermera Virtual-España*. pp: 2-5.

Valdés, M. (1994). Estudio de las actitudes ante la muerte en cónyuges de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos generales. Universidad de Sevilla. pp: 30- 36.

Vega, A., Alonso, F.R. (2001). Fisiopatología de los canales iónicos sensibles al voltaje. *Rev. Avance y perspectiva*. 20: 83-96.

Verheijck, E., Wessels, A., Van Ginneken, A., Bourier, J., Markman, M., Vermeulen, J., Bakker, J., Lamers, W., Opthof, T., Bouman, L. (1998). Distribution of atrial and nodal cells within the rabbit sinoatrial node: models of sinoatrial transition. *Circulation*. 97:1623-1631.

Vetulli, H. (2009). La corriente iónica I_f ("funny current") y la aplicación de agentes moduladores en arritmología. *Rev. Electro. y Arritmias*. 4: 154-155.

Wang, Q., Shen, J., Li, Z., Timoteo, K., Vicente, G., Priori, S., Schwartz, P., Keating, M. (1995). Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum. Mol. Genet*. 4 (9):1603-1607.

Watanabe, H., Koopmann, T., Le Scouarnec, S., Yang, T., Ingram, C., Schott, J., Demolombe, S., Probst, V., Anselme, M., Escande, D., Wiesfeld, A., Pfeufer, A., Käb, S., Wichmann, H., Hasdemir, C., Aizawa, Y., Wilde, A., Roden, D., Bezzina, C. (2008). Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J. Clin. Invest*. 118 (6): 2260-2268.

Zhang, H., Holden, V., Kodoma, I., Honjo, H., Lei, M., Varghese, T., Boyett, M. R. (2000). Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 279: 397-421.

Zipes, D., Camm, J., Borggrefe, M., Buxton, A., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A., Myerburg, R., Priori, S., Quinones, M., Roden, D., Silka, M., Tracy, C. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary. *Eur. Heart J*. 27: 2099-2140.

11. ANEXO I

Modelo Matemático de Yanagihara-Noma-Irisawa 1980

Este modelo matemático reproduce la actividad marcapasos del nodo sinusal. Está formado por una corriente funny, una corriente de Na^+ lenta, una corriente de Ca^{++} lenta y una corriente de K^+ . La siguiente figura esquematiza los canales respectivos presentes en la membrana celular en una célula central de nodo (Figura 55).

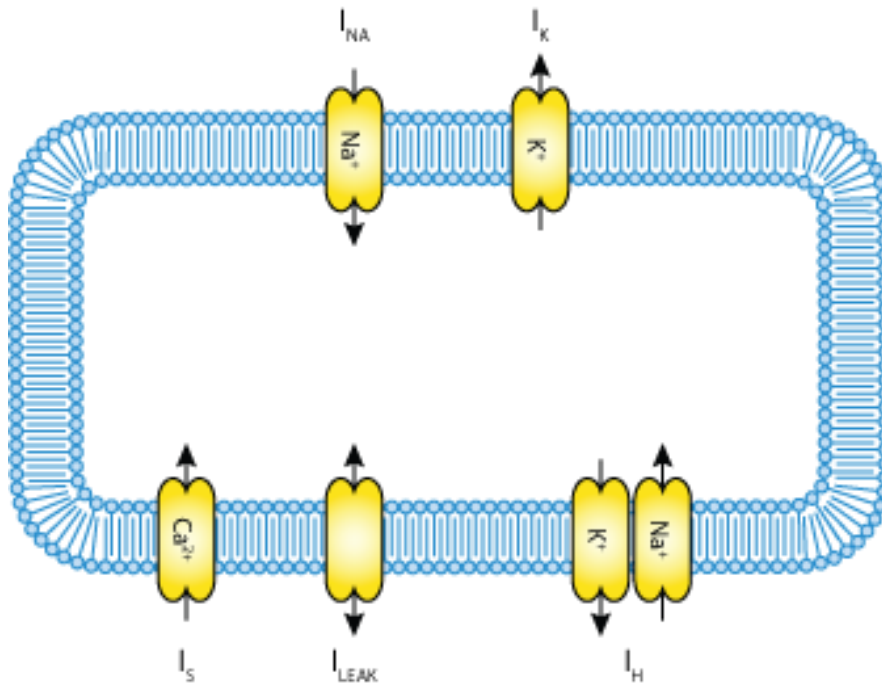


Figura 55. Esquema que muestra los canales iónicos considerados en el modelo de Yanagihara-Noma-Irisawa.

En este modelo se describen 5 variables:

I_{Na} : Corriente de sodio

I_{S} : corriente interna lenta

I_{h} : corriente activación-hiperpolarización

I_{K} : corriente de potasio

I_{I} : corriente de fuga

Las siguientes ecuaciones que describen las cinco corrientes iónicas:

$$I_{Na} = (c_{Na}) * (G_{Na}) * (m^3) * (h) * (V-30)$$

$$G_{Na} = 0.5$$

$$I_s = c_s * G_s * (0.95d+0.05)(0.95f+0.05)(\exp((V-30/15)-1))$$

$$G_s = 12.5$$

$$I_h = c_h * G_h * q (V+45)$$

$$G_h = 0.4$$

$$I_k = c_k * G_k * p (\exp(0.0277(V+90)))-1/\exp(0.0277(V+40))$$

$$G_k = 0.6$$

$$I_1 = c_1 G_1 (1 - \exp((V+60)/20))$$

$$G_1 = 0.8$$

Las funciones de velocidad del modelo son las siguientes:

$$\alpha_m(V) = \frac{V + 37}{1 - \exp\left(-\frac{V + 37}{10}\right)}$$

$$\beta_m(V) = 40 \exp\left(-\frac{V + 62}{17.8}\right)$$

$$\alpha_h(V) = 1.209 \times 10^{-3} \exp\left(-\frac{V + 20}{6.534}\right)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V + 30}{10}\right)}$$

$$\alpha_a(V) = \frac{1.045 \times 10^{-2} (V + 35)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 35}{2.5}\right)} + \frac{3.125 + 10^{-2} V}{1 - \exp\left(-\frac{V}{4.8}\right)}$$

$$\beta_d(V) = \frac{-4.21x10^{-3}(V - 5)}{1 - \exp\left(\frac{V - 5}{2.5}\right)}$$

$$\alpha_f(v) = \frac{-3.55x10^{-4}(V + 20)}{1 - \exp\left(\frac{V + 20}{5.633}\right)}$$

$$\beta_f(V) = \frac{9.44x10^{-4}(V + 60)}{1 + \exp\left(-\frac{V + 29.5}{4.16}\right)}$$

$$\alpha_q(V) = \frac{3.4x10^{-4}(V + 100)}{\exp\left(\frac{V + 100}{4.4}\right) - 1} + 4.95x10^{-5}$$

$$\beta_q(V) = \frac{5x10^{-4}(V + 40)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 40}{6}\right)} + 8.45x10^{-5}$$

$$\alpha_p(V) = \frac{9x10^{-3}}{1 + \exp\left(-\frac{V + 3.8}{9.71}\right)} + 6x10^{-4}$$

$$\beta_p(V) = \frac{-2.25x10^{-4}(V + 40)}{1 - \exp\left(\frac{V + 40}{13.3}\right)}$$

Para la solución del sistema de ecuaciones se usó el método numérico de Euler. Las ecuaciones diferenciales fueron resueltas con:

$$\frac{dV}{dt} = 0$$

Esta condición significa una solución con fijación de voltaje.