



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

ESCUELA DE BIOLOGÍA

SIMULADOR DEL POTENCIAL DE ACCIÓN EN EL NODO  
SINUSAL Y EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDIACO

Tesis que para obtener el título de  
LICENCIATURA EN BIÓLOGÍA

PRESENTA:

ROSA MARÍA REYES CHAPERO

ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA EUGENIA PÉREZ  
BONILLA

AGOSTO 2015



El proyecto de tesis titulado “Simulador del potencial de acción en el nodo sinusal y el sistema de conducción cardíaco”, se desarrolló en el Laboratorio de Biología Interactiva de la Escuela de Biología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección y asesoría de la Dra. María Eugenia Pérez Bonilla.

## DEDICATORIAS PERSONALES

*“Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más, pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida”*

*Arthur Schnitzler*

Afronto la vida con valentía y con alegría, porque tengo el amor de dos personas muy especiales para mí: mis padres, gracias: por apoyarme en cada decisión que he tomado, por el sacrificio que día a día implica para tener unida a nuestra familia y que nunca nos falte nada, por darme sus consejos, por sus regaños y por darme el amor más puro y más gentil. Los amo. Estoy agradecida con el creador por bendecirme con tan maravillosas personas.

Y que sería de mi vida si no tuviera a mis cómplices y mis grandes amigos: mis hermanos, mis sobrinos y cuñados. Gracias a ustedes soy la persona más feliz de la tierra y me siento bendecida por tener a unas personitas maravillosas y que siempre me han apoyado siempre, siempre.

En el transcurso de mi vida he conocido a varias personas que poco a poco fueron robándome un pedacito de corazón, mis amigas y amigos. Necesitaría una hoja para nombrarlos a cada uno y darles las palabras y las gracias que se merecen. Gracias por su apoyo, por hacerme saber que no estoy sola y que siempre cuento con alguien en el que pueda confiar y tener otra familia.

Gracias infinitas a todos y el trabajo que presento es para ustedes.

## AGRADECIMIENTOS ACADÉMICOS

Para subir los escalones de tu vida necesitas de un profesor que guie tu camino. Quiero agradecer a la Dra. María Eugenia Pérez Bonilla y al Dr. Arturo Reyes Lazalde, por haberme permitido trabajar en su laboratorio. Por abrirme las puertas hacia nuevos caminos. Gracias infinitas

Quiero agradecer al Profesor José de Jesús Arellano Mancilla y la Profesora Beatriz Eugenia Sumuano Canto, por el apoyo que me brindaron en la preparatoria y llegar hasta aquí.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	10
1. ANATOMÍA.....	12
1.1 MORFOLOGÍA DEL CORAZÓN .....	12
1.2 MÚSCULO CARDIACO Y CARDIOMIOCITOS .....	14
2. FISIOLOGÍA.....	18
2.1 CORAZÓN COMO BOMBA: SÍSTOLE Y DIÁSTOLE .....	18
2.2 SISTEMA DE CONDUCCIÓN .....	19
2.3 INERVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN EL CORAZÓN .....	23
2.4 ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA .....	26
2.4.1 REGISTRO CON MICROELECTRÓDOS CELULARES .....	27
2.4.2 REGISTROS MEDIANTE FIJACIÓN DE VOLTAJE Y FIJACIÓN DE CORRIENTE.....	28
2.4.3 REGISTRO MEDIANTE “PATCH CLAMP” .....	28
2.5 POTENCIALES DE ACCIÓN .....	28
2.5.1 CARACTERÍSTICAS DEL PA EN NODO SINUSAL.....	31
2.5.2 NODO ATRIOVENTRICULAR.....	35
2.5.3 EI PA EN EL HAZ DE HIS .....	36
2.5.4 PA EN FIBRAS DE PURKINJE .....	38
2.5.5 PA EN VENTRÍCULO .....	39
2.6 PROCESOS DE EXITACIÓN-CONTRACCION.....	44
2.6.1 CONTRACCIÓN DEL CARDIOMIOCITO .....	44
2.7 CORRIENTES IONICAS .....	47
3. JUSTIFICACIÓN .....	52
4. OBJETIVOS .....	52
4.1 OBJETIVO GENERAL .....	52

4.2 OBJETIVO GENERAL .....	52
5. DESCRIPCION DE MODELOS MATEMÁTICOS .....	53
5.1 MODELOS MATEMÁTICOS EN NODO SINUSAL .....	53
5.2 MODELOS MATEMÁTICOS PARA CÉLULAS DE PURKINJE .....	59
6. SIMULADORES ENCONTRADOS EN LA WEB.....	60
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	62
8. RESULTADOS .....	63
9. DISCUSIÓN .....	79
10. CONCLUSIÓN .....	82
BIBLIOGRAFÍA .....	83
ANEXO 1.....	91

## RESUMEN

El corazón es un órgano vital. Alteraciones como arritmias cardíacas o su paro total pueden llevar a la muerte si los pacientes no son atendidos adecuadamente. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013). Se calcula que en 2008 murieron por enfermedades cardiovasculares un total de 17.3 millones de personas. Esto representa el 30% de todas las muertes registradas en el mundo. Son muchos los estudios que se realizan para comprender mejor la fisiología y fisiopatología del corazón. Dentro de estos estudios se encuentran los realizados a nivel celular. Con el avance tecnológico y farmacológico es posible hoy en día reproducir en la computadora registros intracelulares de las diferentes partes del corazón: nodo sinusal (nodo sinuauricular), nodo aurículoventricular, haz de His, ramas del haz de His, fibras de Purkinje, cardiomiocitos auriculares y ventriculares. El corazón tiene la propiedad de generar de manera automática estos potenciales. El nodo sinusal es el tejido especializado que marca el ritmo cardíaco (marcapasos cardíaco). El nodo aurículoventricular produce un ligero retardo que sirve para sincronizar la contracción muscular y el haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje se encargan de transmitir este potencial a todas las partes del corazón. Con la técnica de fijación de voltaje y de Patch clamp se sabe ahora de las características cinéticas de los canales iónicos que subyacen a la generación del potencial de acción cardíaco. Con base en todos estos estudios se han formulado varios modelos matemáticos, que cada vez que se descubre una nueva corriente, se incluye en el modelo ahora más complejo. En este trabajo se implementaron en la computadora dos modelos matemáticos: (1) el modelo de Yanagihara-Noma-Irisawa (1980) para reproducir el potencial de acción en el nodo sinusal y (2) el modelo de Beeler y Reuter (1977) con variaciones en uno de sus parámetros para reproducir el potencial de acción en el resto del tejido especializado. Con estos modelos se diseñó y desarrolló un simulador para el estudio de las características del potencial de acción en el tejido especializado del corazón. Para este propósito se utilizó el lenguaje de programación Visual Basic® versión 5.0. El programa está formado por dos módulos principales: (1) módulo de lecciones introductorias al tema y (2) módulo de simulación. El programa es

ejecutable en ambiente Windows®, no requiere de algún otro programa para su ejecución y no es necesario tener conocimientos especiales de computación para su ejecución. El programa le permite al usuario introducirse al tema, explorar algunos de los modelos matemáticos que se usan para generar el potencial de acción, reproducir cada uno de los potenciales de acción y observar el efecto que tiene el sistema nervioso autónomo en la frecuencia de disparo del nodo sinusal.

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>ADP</b>	Adenosín difosfato
<b>Bomba PMCA</b>	Bomba de calcio de la membrana plasmática
<b>Bomba SERCA</b>	Bomba de calcio en retículo sarcoplásmico
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Calcio
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Cloro
<b>C<sub>m</sub></b>	Capacitancia de la membrana
<b>E<sub>Na</sub></b>	Potencial de equilibrio del sodio
<b>E<sub>K</sub></b>	Potencial de equilibrio del potasio
<b>E<sub>Ca</sub></b>	Potencial de equilibrio del calcio
<b>E<sub>Cl</sub></b>	Potencial de equilibrio del cloro
<b>G<sub>Na</sub></b>	Conductancia del sodio
<b>G<sub>K</sub></b>	Conductancia del potasio
<b>G<sub>Ca</sub></b>	Conductancia del calcio
<b>G<sub>Cl</sub></b>	Conductancia del cloro
<b>g<sub>Na</sub></b>	Conductancia de los canales de sodio
<b>g<sub>Ca</sub></b>	Conductancia de los canales de calcio
<b>g<sub>k</sub></b>	Conductancia de los canales de potasio
<b>gf</b>	Conductancia de los canales funny
<b>g<sub>To</sub></b>	Conductancia de los canales de potasio transitorios
<b>g<sub>K(Ach)</sub></b>	Conductancia de los canales de potasio sensitivos a acetilcolina
<b>g<sub>Cl</sub></b>	Conductancia de los canales de cloro
<b>g<sub>Ca(Sr)</sub></b>	Conductancia de los canales de calcio en retículo sarcoplásmico
<b>g<sub>NS</sub></b>	Conductancia de los canales de cationes no selectivos
<b>g<sub>KATP</sub></b>	Conductancia de los canales de potasio sensitivos a ATP
<b>g<sub>KNA</sub></b>	Conductancia de los canales de potasio activados por el aumento intracelular del sodio
<b>g<sub>kFA</sub></b>	Conductancia de los canales de potasio activados por el aumento en los ácidos grasos
<b>H<sub>his</sub></b>	Haz de His
<b>I<sub>si</sub></b>	Corriente entrante de calcio
<b>I<sub>ks</sub></b>	Corriente de potasio de activación lenta
<b>I<sub>kr</sub></b>	Corriente de potasio rectificadora
<b>I<sub>st</sub></b>	Corriente sostenida interna
<b>I<sub>ha</sub></b>	Corriente de activación-hiperpolarización de cationes no selectivos
<b>Intercambiador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup></b>	Intercambiador sodio-calcio
<b>I<sub>To.t</sub></b>	Corriente transitoria de potasio externa de inactivación rápida
<b>I<sub>To.s</sub></b>	Corriente transitoria de K <sup>+</sup> externa de inactivación rápida
<b>I<sub>KATP</sub></b>	Corriente de potasio asociado a ATP
<b>I<sub>K1</sub></b>	Corriente de potasio de rectificación anómala



<b><math>I_{NaCa}</math></b>	Corriente de sodio-calcio
<b><math>I_{NK}</math></b>	Corriente de sodio-potasio
<b><math>I_{CaL}</math></b>	Corriente de calcio tipo L
<b><math>I_K</math></b>	Corriente potasio
<b><math>I_{Na}</math></b>	Corriente de sodio
<b><math>I_{Ca}</math></b>	Corriente de calcio
<b><math>I_{Cl}</math></b>	Corriente de cloro
<b><math>I_h</math></b>	Corriente hiperpolarizante
<b><math>I_f</math></b>	Corriente de fuga
<b><math>I_m</math></b>	Corriente membranar
<b><math>I_{NCX}</math></b>	Corriente del intercambiador sodio-calcio
<b><math>I_{K,slow}</math></b>	Corriente de potasio rectificadora retrasada de inactivación lenta
<b><math>I_{ss}</math></b>	Corriente de estado estacionario de no activación
<b><math>I_{TO}</math></b>	Corriente transitoria externa
<b><math>I_{Kur}</math></b>	Corriente de rectificación ultrarápida
<b><math>K^+</math></b>	Potasio
<b>mmol</b>	Milimolar
<b>m/s</b>	metros/segundos
<b>Mv</b>	Milivoltios
<b>ms</b>	Milisegundos
<b>mmHG</b>	Milímetros de mercurio
<b>NS</b>	Nodo sinusal
<b>NAV</b>	Nodo atrioventricular
<b>PA</b>	Potencial de acción
<b>pm</b>	Pulsos por minuto
<b>P1</b>	Receptores purinérgicos selectivos a adenosín
<b>SNA</b>	Sistema nervioso autónomo
<b><math>V_m</math></b>	Voltaje de membrana

## INTRODUCCION

En la ciencia, la simulación ha tomado un papel fundamental en los últimos años. En biología, el desarrollo y diseño de los simuladores permite recrear procesos fisiológicos, tales como: potenciales de acción, crecimiento y división celular, respiración, presión sanguínea, conexiones nerviosas, etc. Estos tienen lugar en: una célula, en un tejido, en un órgano, y propiamente en el organismo; todo esto con la finalidad de aumentar su funcionalidad. Sin embargo, estos procesos no son fáciles de ver a simple vista. Para su comprensión es necesario realizar múltiples experimentos que incrementen el conocimiento sobre ellos. La recreación de estos, se logra a través del desarrollo de simuladores, utilizando modelos matemáticos que se ajusten al objeto de estudio, así como el uso de un lenguaje y software de programación computacional.

Sin embargo, muchos de los simuladores biológicos no son de fácil acceso; algunos tienen un costo muy elevado o bien sólo son de uso exclusivo para algunas instituciones educativas. En consecuencia, el usuario se ve limitado para poder recrear algún experimento de su interés. Otra problemática en el manejo de los simuladores es el lenguaje muy técnico, poco explicado y por ende no se logra entender lo que pasa.

Es por ello que el objetivo principal de este trabajo fue desarrollar y diseñar un simulador computacional que nos permite recrear un potencial de acción cardíaco, que sea de fácil manejo y que permita a los usuarios aprender sobre el tema de una manera interactiva.

En este trabajo se abordan los siguientes aspectos: Temas relacionados con la morfología del corazón: su estructura y su composición celular, así como las principales estructuras que lo conforman.

Descripción fisiológica de la funcionalidad del corazón, movimientos cardíacos sístole y la diástole, el sistema de conducción eléctrico y químico para la

comunicación intercelular y una breve descripción acerca de cómo se constituye el tejido de conducción. El sistema nervioso autónomo, desempeña un papel fundamental en la ritmicidad y frecuencia del latido del corazón, por lo que se realizará una descripción acerca de cómo se encuentra inervado y a que estructuras del sistema de conducción afecta.

Se describe también cómo se genera un potencial de acción y una descripción acerca de las diferentes morfologías que presenta un potencial cuando se registra en diferentes estructuras del tejido especializado del corazón. Se analizan que corrientes iónicas se ven implicadas. Se hace mención de la justificación que llevó a realizar este trabajo, así como los objetivos.

Se hace una descripción teórica de varios modelos matemáticos que se han desarrollado para recrear diferentes potenciales de acción y sus ecuaciones se encuentran en el apartado de anexos. Se incluye un apartado sobre un simulador encontrado en la web y finalmente se presentan resultados y conclusiones del trabajo.

# 1. ANATOMÍA

## 1.1 Morfología del corazón

El corazón representa el órgano principal del aparato circulatorio de los organismos complejos. Está constituido principalmente de fibras musculares y se localiza en la cavidad torácica en el mediastino; se encuentra protegido por las costillas y el esternón. Se caracteriza por poseer una morfología y posición asimétrica, dos terceras partes de su volumen total se encuentran ligeramente hacia el lado izquierdo. Su tamaño es relativamente proporcional al tamaño del organismo; depende de la edad, sexo y de las dimensiones de la caja torácica (Llanio y Perdomo, 2003; De los Nietos, 2007; Bellón *et al.*, 2013).

El corazón se encuentra envuelto por una bolsa o capa serosa denominada pericardio, constituye la capa externa. El pericardio tiene dos hojas membranales; una interna sobre la superficie cardiaca, llamada visceral, y otra externa que está fijada a los grandes vasos que salen del corazón, llamada parietal, entre ambas hojas se encuentra un líquido lubricante que le permiten realizar su deslizamiento y generar movimientos cardiacos. La superficie más externa del pericardio está fijada a las estructuras próximas mediante ligamentos. Así, el corazón se mantiene unido al diafragma, columna vertebral y pleura de los pulmones, esta unión le permite al corazón una libertad de movimiento.

La pared del corazón está conformada por tres capas (figura 1):

- Epicardio: es una capa externa de membrana delgada que se adhiere a la superficie externa del corazón, por debajo de la hoja visceral del pericardio seroso
- Miocardio: es la capa media, gruesa, formada por fibras musculares de músculo cardiaco. Es la parte responsable del trabajo cardiaco.

- **Endocardio:** es la capa interna, se forma por células delgadas y aplanadas que se encargan de impedir que la sangre se coagule. Recubre el interior del corazón y las válvulas cardíacas.

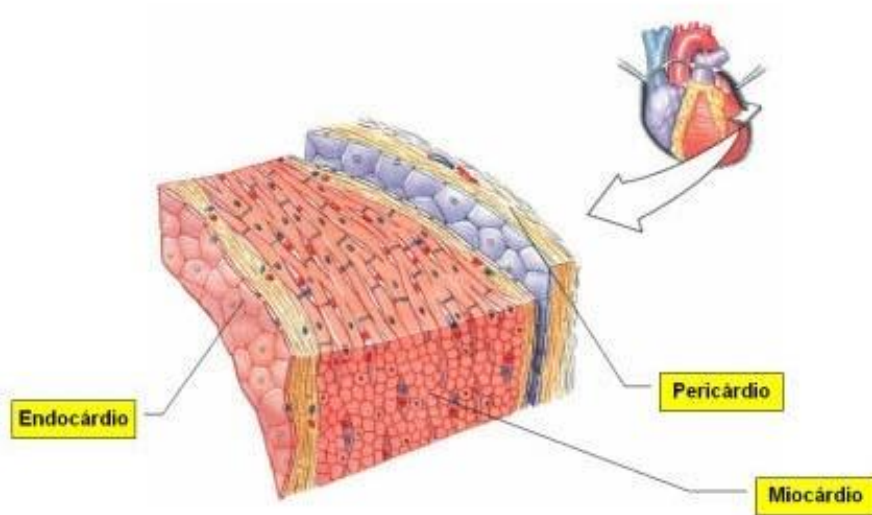


Figura 1. Esquema representativo de las capas de la pared del corazón. (Fuente: <http://cervex-cienciasmedicas.blogspot.mx/2012/01/anatomia-del-sistema-cardio-vascular.html>).

El interior del corazón se encuentra dividido en cuatro cavidades principales; dos superiores: aurículas derecha e izquierda, y dos inferiores: ventrículos derecho e izquierdo (figura 2). Estas cavidades se encuentran separadas entre sí por el tabique interauricular e interventricular que separan a las aurículas y ventrículos, respectivamente.

Las aurículas son las cavidades que reciben la sangre que llega al corazón y la envían al ventrículo correspondiente a través de un orificio aurículoventricular.

- **Aurícula derecha:** es una cavidad estrecha con paredes delgadas que forma el borde derecho del corazón y se encuentra separada de la aurícula izquierda por el tabique interauricular. Esta aurícula recibe la sangre proveniente de la vena cava superior e inferior, y el seno coronario.

- **Aurícula izquierda:** es una cavidad rectangular, de paredes delgadas que se sitúa por detrás de la aurícula derecha y forma la mayor parte de la base del corazón. La cara anterior y posterior de la pared de la aurícula izquierda es lisa debido a que los músculos pectíneos se sitúan exclusivamente en la orejuela.

Los ventrículos se sitúan delante de las aurículas, tienen forma piramidal, con vértice orientado hacia la punta del corazón. Sus paredes son más gruesas que las de las aurículas y en su cara interna presentan salientes musculares denominados trabéculas carnosas. El tabique interventricular separa ambos ventrículos.

- **Ventrículo derecho:** es una cavidad alargada de paredes gruesas que forman la cara anterior del corazón. El interior del ventrículo derecho presenta unas elevaciones musculares denominadas trabéculas carnosas. Las cúspides de la válvula tricúspide se encuentran conectadas entre sí por cuerdas tendinosas, uniéndose así a músculos papilares impidiendo que las válvulas sean arrastradas al interior de la aurícula cuando aumenta la presión ventricular.
- **Ventrículo izquierdo:** Esta cavidad constituye el vértice del corazón. Su pared es la más gruesa de todas y presenta trabéculas carnosas y cuerdas tendinosas que fijan las cúspides de la válvula a los músculos papilares. La sangre fluye del ventrículo izquierdo a través de la válvula semilunar aórtica hacia la arteria aorta.

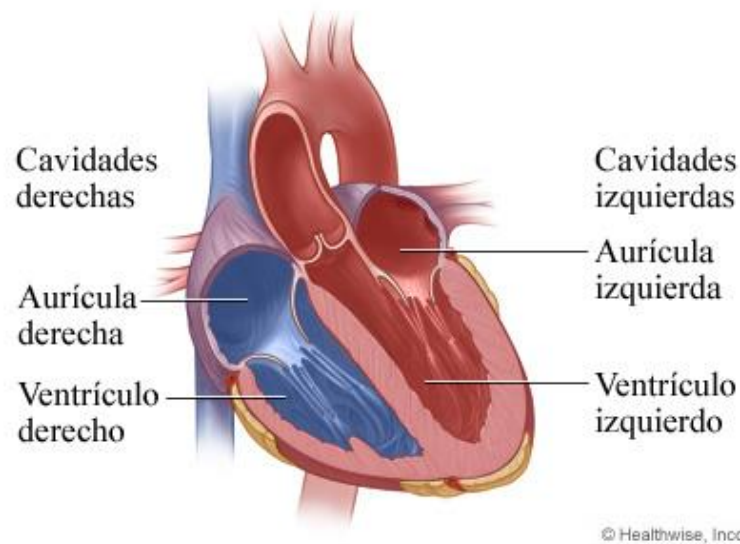


Figura 2. Representación de la localización de las cavidades del corazón, se muestran las cavidades derechas: aurícula y ventrículo; las cavidades izquierdas: aurícula y ventrículo (Fuente: Healthwise Incorporate).

El corazón cuenta con un sistema de válvulas que permiten el paso de la sangre desde cada aurícula o su ventrículo correspondiente, impidiendo así que el movimiento sea en sentido contrario. Cuenta con cuatro estructuras valvulares dos auriculoventriculares que comunican cada aurícula con su ventrículo. Para la unión de aurícula y ventrículo izquierdo, se denomina válvula mitral; entre aurícula y ventrículo derecho se unen por la válvula tricúspide. Además, cuenta con dos válvulas sigmoideas.

## 1.2 Músculo cardíaco y Cardiomiocitos

El músculo es esencial para realizar los movimientos del cuerpo y se encuentra constituido por células especializadas para realizar la función de contracción. Por su morfología, existen tres tipos de músculos: el músculo estriado, el músculo cardíaco y el músculo liso. El músculo estriado es una variedad de tejido muscular que se caracteriza por sus miofilamentos dispuestos en unidades morfológicas funcionales denominadas sarcómeras. Se observan como una estriación transversal perpendicular al eje longitudinal de la célula. A este tipo de músculos

pertenece: el músculo esquelético. Una variación en esta estructura corresponde al músculo cardiaco y al músculo liso (Paniagua *et al.*, 2007).

El músculo cardiaco, es un tipo de músculo estriado, involuntario, que se encuentra específicamente en el miocardio. Este tipo de músculo se caracteriza por presentar una rica vascularización que le aporta nutrientes y oxígeno para realizar su función contráctil. El músculo cardiaco está formado por miocitos cardiacos, entre cada miocito existe una separación de aproximadamente entre 80  $\mu\text{m}$  de longitud y 15  $\mu\text{m}$  de diámetro (Fawcett, 1995, Bernabé *et al.*, 2013). Cada unidad celular presenta una longitud de 60 -140  $\mu\text{m}$  y un diámetro de 17-25  $\mu\text{m}$ . Poseen una estructura cilíndrica con múltiples prolongaciones y cuentan con un citoplasma eosinófilo con estriaciones transversales. Su núcleo se localiza en la parte media y presenta la característica de ser eucromatínico y de forma ovoide, en general son células mononucleadas.

Las fibras musculares cardiacas se disponen a manera de enrejado, se dividen y se unen varias veces más (Ramírez, 2009). Las proteínas estructurales principales que constituyen las miofibrillas de músculo cardiaco son la actina y la miosina. Los filamentos ocupan la totalidad del citoplasma y se agrupan en haces de miofibrillas. Las estriaciones transversales se deben a que existe una organización de los filamentos en sarcómeras, formando bandas A, I y líneas Z.

En el músculo cardiaco, el tubo T o sistema T cumple la función de producir un acoplamiento de la excitación eléctrica-contracción y proporcionar superficie adicional para el recambio de metabolitos entre el sarcoplasma y el espacio extracelular, se dispone a nivel de la línea Z, presentado un retículo sarcoplásmico menos desarrollado.

El retículo endoplásmico transverso, alrededor del tubo T desaparece por lo que no se observan triadas similares a las encontradas en el músculo esquelético, sino que se conforman en diadas. Los túbulos T juegan un rol crítico en el acoplamiento de la excitación-contracción. Guixue Bu *et al.*, en 2009 han realizado



estudios del potencial de acción en los túbulos T. Una de las características distintivas que posee el músculo cardíaco es la presencia de discos intercalares. Estas estructuras permiten la unión de células adyacentes, se le encuentra de manera irregular lo que da la forma “escalonada”.

Los discos intercalares tiene porciones transversales, donde abundan fascias adherentes (desmosomas, zónulas ocludens, zónulas adherens), permeables y uniones comunicantes o gap junctions (Rohr, 2004) (figura 3). Estas uniones posibilitan la difusión de los iones proporcionando la actividad y acople eléctrico coordinado de los miocitos (Fawcett, 1995), así los potenciales de acción viajan de una célula miocárdica a la siguiente. Esta uniones dan origen a una combinación de uniones mecánicas y conexiones eléctricas (Levy *et al.*, 2006), dando al músculo cardíaco la característica de funcionar como un “sincitio funcional”, en el que las células se comportan como un “todo”, es decir, como si fueran un músculo unitario simple.

Esta característica implica la existencia de un mecanismo de regulación de fuerza diferente, desarrollando una mayor tensión mediante un mayor reclutamiento de fibras en un momento dado (Fawcett, 1995; Levy *et al.*, 2006)

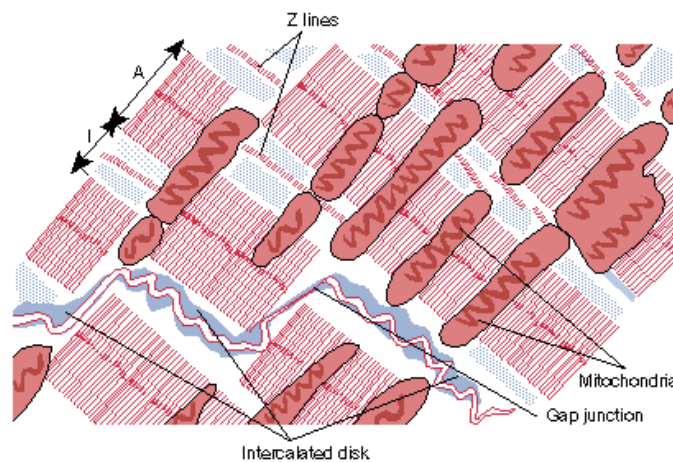


Figura 3. Ilustración del músculo cardíaco. se señalan las líneas A, I y Z, los discos intercalares y las gap junctions (Fuente: <http://www.nvo.com/jin>).

## **2. FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN**

### **2.1 Corazón como bomba, la sístole y la diástole.**

La función básica del corazón es la de bombear sangre para conducir oxígeno y otras sustancias nutritivas a los tejidos, eliminar residuos y transportar anticuerpos, hormonas, entre otras, desde una parte del organismo a otra. El corazón impulsa la sangre mediante dos movimientos: sístole y diástole. La sístole corresponde a la contracción y la diástole a la relajación, para recibir la sangre que procede de los tejidos (Citado por: Fox, *et al.*, 2014).

Estos eventos mecánicos participan en la generación de un ciclo cardíaco, el cual se define como la secuencia de eventos eléctricos (despolarización y repolarización del miocardio), mecánicos y sonoros (el cierre y apertura de válvulas y la producción de ruidos concomitantes) que ocurren durante un latido cardíaco completo. Todo este proceso, generalmente ocurre en menos de un segundo. La sístole y la diástole se realizan en tres etapas (figura 4):

#### **Diástole ventricular**

En esta etapa la sangre fluye hacia dentro del corazón, desde la aurícula hasta el ventrículo, debido a que las válvulas auriculoventriculares están abiertas y las semilunares cerradas para impedir que la sangre salga. El llenado es pasivo sin algún gasto energético (debido que la sangre fluye de mayor presión a menor presión). En este proceso se registra la presión más baja representada por la diástole que debe ser entre 60 y 90 mmHg. Dura alrededor de 0.4 segundos.

#### **Sístole**

La etapa de sístole comprende dos eventos importantes: sístole auricular y sístole ventricular.

Sístole auricular, una vez que el ventrículo se llena de forma pasiva, la aurícula se contrae y llena completamente el ventrículo, este proceso tiene una duración de 0.1 segundos.

Sístole ventricular, en este periodo ocurre la contracción del ventrículo, y las válvulas semilunares se encuentran cerradas por un momento se produce presión de manera que la sangre tiende a devolverse hacia las aurículas, pero esto provoca que las válvulas auriculoventriculares se cierran e impiden que la sangre escape, esto permite que se regrese, en consecuencia siempre hay un flujo en un solo sentido. En esta etapa la presión alcanza su mayor valor, estando entre 90 y 120 mmHg. Posteriormente la apertura de las válvulas semilunares permite que la sangre fluya hacia las arterias. La duración de esta etapa es de 0.3 segundos.

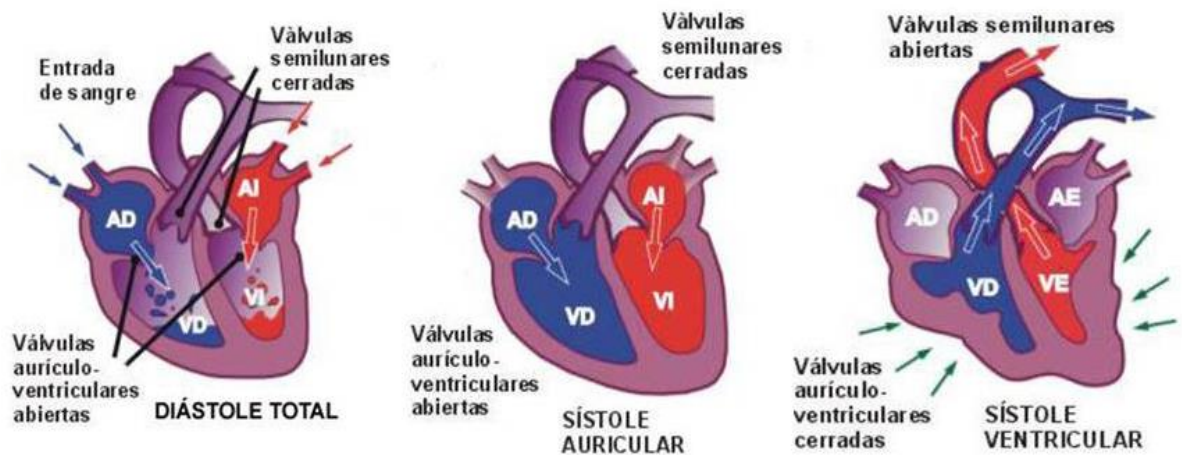


Figura 4. Se muestran las etapas de relajación y contracción de las cavidades del corazón. Las flechas indican el sentido del flujo de la sangre (Fuente: CienciaTIC.com)

## 2.2 Sistema de conducción

El sistema de conducción cardíaco, se describe como la interconexión de células especializadas para la generación de impulsos eléctricos que se disponen de manera estratégica y siguiendo un orden preestablecido para lograr una

contracción armónica de todas las actividades cardíacas (Ramírez, 2009). Esto, permite que las contracciones auriculares y ventriculares del corazón se produzcan en una secuencia específica y con un intervalo apropiado haciendo más eficaz el trabajo de bombeo del corazón.

La secuencia de contracciones se inicia con la despolarización, mediante la inversión de la polaridad de la membrana celular; por el paso de iones activos a través de canales especializados en el Nodo Sinusal (NS) o Nodo de Keith y Flack (Keith y Flack, 1907). Este nodo tiene unos 3 mm de diámetro, se encuentra en la aurícula derecha, justo en la desembocadura de la vena cava superior. Presenta una gran cantidad de fibras de colágeno y está constituido por dos tipos de células diferenciadas: Las células nodales principales (P) (consideradas como el marcapasos sinusal, ya que poseen actividad automática espontánea a una frecuencia que oscila de 60-100 pm y las células transicionales. La función intrínseca del NS consiste en ser la fuente de donde emana el ritmo del corazón. (De los Nietos *et al.*, 2007; Ramírez, 2009; Murillo *et al.*, 2011). La generación de impulsos da lugar a la contracción de las aurículas, esta acción es gracias a la propagación de estos impulsos hacia las fibras miocárdicas de las aurículas.

Desde el NS el impulso eléctrico se desplaza, diseminándose por las aurículas y al nodo auriculoventricular (NAV), a través de vías internodales, se produce la despolarización auricular y su consecuente contracción, su función principal es el de llevar el impulso de una manera rápida a este último. Hasta hoy, diversos investigadores han descrito tres fascículos internodales:

- Uno se localiza en el interior, el cual se encuentra dividido en la parte superior del tabique interauricular dando origen a un haz con dirección hacia la aurícula izquierda (haz de Bachman) y la otra división dirigiéndose hacia abajo hasta encontrar el NAV.
- En la parte media, se encuentra el de Wenckebach que después de originarse en el NS y dirigirse por detrás de la vena cava superior se

incurva hacia adelante descendiendo por el tabique interauricular hasta alcanzar el nodo auriculoventricular.

- El fascículo internodal posterior o de Thorel desciende por detrás de la fosa ovale antes de terminar en el NAV.

En el corazón del conejo, por ejemplo, el NS se extiende por debajo de la *cresta germinal* hacia la entrada inferior de la vena cava superior. Está conformado por un conjunto de células despolarizadas, es decir células que pueden cambiar rápidamente su potencial de membrana al polo positivo, y son las que tienen mayor frecuencia propia de todas las células cardíacas. Se encuentra cerca del orificio de entrada desde la vena cava superior a la aurícula derecha. Se le reconoce también, como el marcapasos natural del corazón, porque impone su frecuencia a todo el miocardio. La frecuencia propia del nodo sinusal suele ser de 70 a 80 pm, correspondiente al ritmo normal del corazón.

El sistema de conducción se organiza de tal manera que el impulso cardíaco no llegue de las aurículas a los ventrículos con demasiada rapidez, permitiendo de esta manera que las aurículas vacíen su contenido a los ventrículos, el nodo auriculoventricular (Tawara, 1906; Aschoff y Tawara, 1906; Keith y Flack, 1907; Tawara, 2000) se encarga de retrasar la transmisión del estímulo aproximadamente 0.09 segundos. Es una estructura que se encuentra debajo del endocardio de la aurícula derecha y directamente arriba de la inserción septal de la válvula tricúspide. La región delimitante del NAV no se encuentra definida, aunque en muchos trabajos se da una división en cuatro áreas: La zona transicional, el nodo compacto y la porción penetrante y ramificada del haz de His.

Se hace referencia a que una cuarta parte del retraso es debido a la conducción lenta que tienen las fibras de las ramificaciones del haz de His que conectan las vías internodales con las fibras del NAV. Así, el impulso cardíaco se disemina después a través de un haz de fibras, que es un puente entre el NAV y las ramas ventriculares, llamado Haz de His (HHis).

El HHis, fue descrito en 1893 por His, de ahí su nombre particular. Es una estructura constituida por células automáticas capaces de responder a ritmo más lento cuanto más distales se encuentren. Dentro del septum el HHis se divide en dos: a) una gruesa sabana de fibras que se continua hacia el borde izquierdo del septum que forma la rama derecha y una estructura compacta en forma de cable hacia la derecha denominada rama izquierda.

La rama derecha es gruesa y se encuentra inmersa en la porción muscular del septum interventricular, continua hacia el ápex bifurcándose en el punto de la unión septum y la pared anterior del ventrículo derecho en ese nivel se localiza en la región subendocárdica. Una de las ramas bifurcadas se continúa a través de la banda moderadora mientras que la otra se dirige hacia la punta. Ambas ramas se subdividen constituyendo un plexo a lo largo y ancho de la cámara ventricular.

La rama izquierda, desde un punto de vista funcional se divide en un fascículo anterior y otro posterior. El fascículo anterior recorre la cara anterior del ventrículo izquierdo hacia el ápex, formando un plexo subendocárdico anterior. El posterior se dirige hacia el músculo papilar posterior para luego constituir también un plexo subendocárdico en el resto del ventrículo izquierdo.

Las fibras del HHis contienen múltiples fascículos que se encuentran rodeados de una vaina fibrosa que no permite que el impulso llegue a las células miocárdicas hasta que se ramifican y se subdividen propagándose por el subendocárdico de manera radial, del centro hacia afuera hasta llegar al epicardio. Del HHis, el impulso eléctrico se distribuye a los ventrículos mediante una red de fibras, que ocasiona la contracción ventricular, llamadas fibras de Purkinje (FP) (Purkinje, 1985).

En este punto se constituye en el sistema His-Purkinje, los impulsos provenientes del sistema His-Purkinje se transmiten a los músculos papilares y en seguida a las

paredes ventriculares. Esto último trae como consecuencia el que la contracción de los músculos papilares preceda a la del resto de los ventrículos, evitando la regurgitación sistólica de sangre a nivel de las válvulas auriculo ventricular (figura 5).

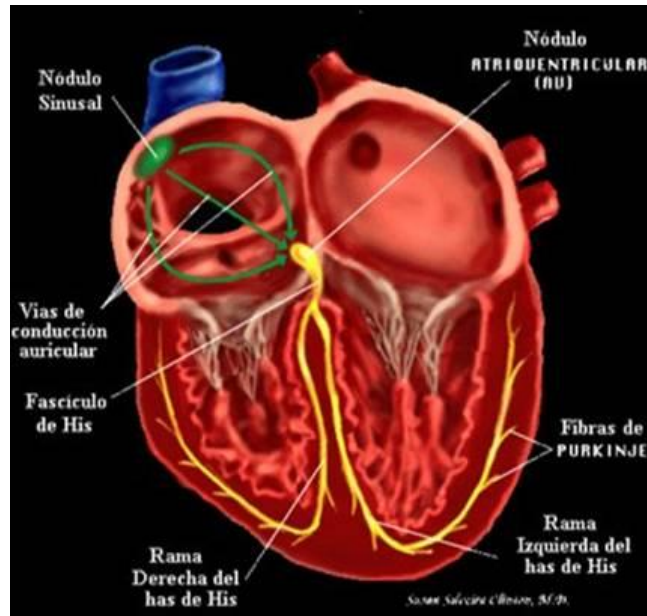


Figura 5. Se muestra el sistema de conducción cardíaca a través de las diferentes estructuras del sistema especializado (Fuente: <http://www.monografias.com/trabajos89/arritmia-cardiaca/arritmia-cardiaca.shtml>).

### 2.3 Inervación del sistema nervioso autónomo en el corazón

Si bien es cierto que el latido del corazón es miógeno, también se encuentra inervado por el sistema nervioso autónomo (SNA). El SNA, tiene la función de mantener la homeostasis del organismo y ejecutar respuestas de adaptación ante cambios del medio ambiente (externos e internos). El SNA tiene tres componentes: el simpático, parasimpático y entérico, esto le permite inervar a órganos importantes, tales como: el músculo cardíaco, el músculo liso de los órganos y las glándulas exócrinas y endócrinas (Navarro, 2002).

El sistema nervioso autónomo afecta principales funciones globales del aparato circulatorio, como son:

- El bombeo cardiaco, modificando la frecuencia y fuerza de las contracciones cardiacas.
- La redistribución del flujo sanguíneo hacia los tejidos más necesarios en un momento determinado.
- El control rápido de la presión arterial (Iglesias y Estévez, 2008).

Así, la inervación del sistema cardiaco está formada por el sistema nervioso simpático y el sistema parasimpático, principalmente (Figura 6). Las fibras parasimpáticas se distribuyen principalmente por el NS y NAV, en menor grado, por los músculos de las aurículas, y menos todavía por el músculo ventricular. Los nervios simpáticos por otra parte, están distribuidos por todo el corazón, con una representación en el músculo ventricular, al igual en todas sus partes.

La inervación parasimpática del corazón está dada por neuronas preganglionares que se ubican en el núcleo dorsal del vago. Las fibras preganglionares de estas neuronas constituyen el nervio vago que se dirige al corazón para hacer sinapsis en las neuronas postganglionares del plexo cardíaco ubicado en el corazón. Las fibras postganglionares sinaptan en los nodos: sinusal, auriculoventricular y en las arterias coronarias. La activación del parasimpático produce disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), disminución de la fuerza de contracción del corazón y constricción de las arterias coronarias.

La estimulación de los nervios parasimpáticos del corazón hace que se libere acetilcolina en las terminaciones vagales, aumentando así la permeabilidad del potasio ( $K^+$ ) en las terminaciones de las fibras, lo cual permite un escape de este ión hacia el exterior, efecto denominado hiperpolarización. Esta hormona tiene dos efectos principales sobre el corazón. En primer lugar, disminuye la rapidez del ritmo del NS; en segundo lugar, disminuye la excitabilidad de las fibras de la unión auriculo-ventricular entre la musculatura auricular y el NAV, con lo cual se hace más lenta la transmisión de los impulsos al ventrículo. Una estimulación muy



enérgica del vago puede detener la contracción rítmica del NS o bloquear por completo la transmisión del impulso cardíaco a través de la unión aurículo-ventricular.

La inervación simpática está dada por neuronas preganglionares del asta lateral de los segmentos torácicos T2-T4. Las fibras de estas neuronas abandonan la médula por los nervios raquídeos correspondientes, ascienden por la cadena simpática latero-vertebral, para sinaptar en los ganglios cervicales superior, medio e inferior y en los dos a tres primeros ganglios torácicos. Desde allí, las fibras postganglionares transcurren por las ramas cardíacas superior, media e inferior de la porción cervical del tronco simpático y algunas ramas cardíacas torácicas. Todas ellas llegan al plexo cardíaco para inervar NS, NAV y las arterias coronarias. La activación del simpático produce aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia), aumento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco y dilatación de las arterias coronarias (Navarro, 2002).

La estimulación de los nervios simpáticos libera la hormona noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. El aumento de la permeabilidad del sodio causaría el aumento de la tendencia del potencial de reposo a disminuir hasta el valor umbral de la autoexcitación; el aumento de la permeabilidad el calcio probablemente sea la causa del aumento de la fuerza contráctil del músculo cardíaco, por influencia de la estimulación simpática, porque los iones calcio desempeñan un papel muy importante en la excitación de las miofibrillas (Cátedra de fisiología humana, 2005).

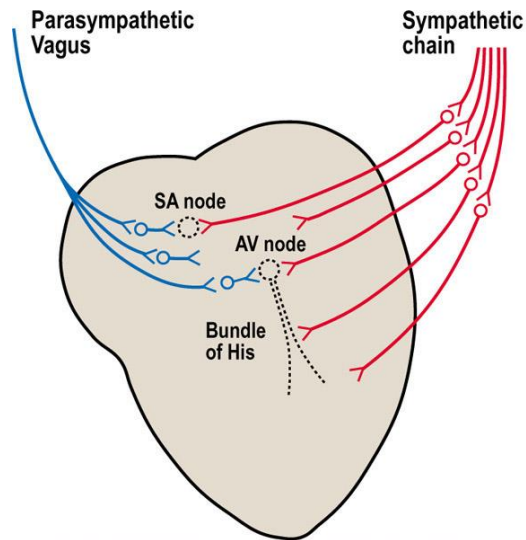


Figura 6. Inervación del sistema nervioso parasimpático (líneas en azul) y simpático en el corazón (líneas en rojo), a las diferentes estructuras del tejido especializado de conducción (Fuente: <http://todocaridoanahuac.blogspot.mex/2013/05/inervación.html>).

## 2.4 Electrofisiología cardíaca

La electrofisiología cardíaca se dedica al estudio del corazón a partir de la actividad eléctrica que posee. Las señales eléctricas que se obtienen en el corazón permiten realizar estudios de los mecanismos que se involucran en la generación y transmisión de un impulso excitatorio que, posteriormente, dará origen a la contracción mecánica.

La membrana plasmática celular posee un potencial de membrana en el que existe una diferencia de voltaje eléctrico entre el medio interior y el exterior. Este voltaje se denomina potencial de membrana en reposo, esto se debe a que existen diferencias de concentraciones de iones dentro y fuera de la célula. El potencial de membrana se puede registrar por medio de la técnica de registro intracelular.

Los potenciales de acción de las células cardíacas constituyen uno de los tipos de señales más importantes para la investigación básica, pues permite caracterizar los fenómenos que dan origen a diferentes situaciones fisiológicas y fisiopatológicas.

del sistema cardiovascular. Existen técnicas “*in vivo*” e “*in vitro*”, siendo las técnicas *in vitro* las más utilizadas para el estudio de los potenciales de acción.

Este tipo de técnicas permiten la obtención de registros eléctricos en estructuras aisladas del organismo, que se mantienen en condiciones favorables con la ayuda del suministro de soluciones de perfusión que contiene los nutrientes necesarios para que sigan viables, así la obtención de los registros puede realizarse a partir del corazón entero, trozos de tejido, células e incluso trozos de membranas celulares aislados.

#### **2.4.1 Registro con microelectrodos intracelulares**

En 1949, Ling y Gerar introdujeron el empleo de microelectrodos de vidrio llenos con una solución conductora en el estudio de las células excitables. En 1951 Weidmann y Woodbueri los adaptaron para el estudio del músculo cardiaco, haciéndolos flexibles por medio de un hilo de tungsteno lo que les posibilita acompañar los movimientos del corazón. Al utilizar esta técnica, se ha puesto en evidencia la variación morfológica de los potenciales de acción que se registran en las diferentes estructuras cardiacas y contribuyeron a aclarar los movimientos iónicos que dan lugar a cada fase de dicho potencial.

El fundamento principal consiste en insertar un microelectrodo de vidrio lleno con una solución conductora en el interior de una célula y medir la diferencia de potencial con respecto a un electrodo de referencia, colocado en el exterior de la célula. Esta técnica permite medir potenciales de reposo y potenciales de acción, en preparados multicelulares y en preparados unicelulares. La disociación enzimática es una herramienta que facilita la obtención de células cardiacas individuales.

### **2.4.2 Registros mediante fijación de voltaje y fijación de corriente**

En este método, se utilizan también microelectrodos intracelulares, con la diferencia de que las propiedades eléctricas de las células se controlan electrónicamente. En un método se fija voltaje (“voltage clamp”) y en el otro se fija la corriente (“current clamp”) a la membrana celular.

La técnica de fijación de voltaje permite estudiar el curso temporal de las conductancias iónicas, separado de la acción del voltaje (que es constante). En 1952, Hodgkin y Huxley publicaron determinaciones de las corrientes obtenidas en el axón gigante de calamar mediante la técnica de fijación de voltaje. Sin embargo, esta técnica tuvo un retraso en la aplicación al músculo cardiaco, debido a las dificultades en la obtención de una fijación de voltaje de manera uniforme en la estructura sincicial.

### **2.4.3 Registro mediante “Patch-clamp”**

La técnica del patch-clamp permite hacer una fijación de voltaje de pequeñísimos “parches” de membrana (alrededor de  $1\mu\text{m}$  de diámetro) para estudiar corrientes iónicas que atraviesan canales únicos o la membrana completa de una sola célula aislada. El método fue descrito por Neher y Sakmann en 1976, lo que significó un gran desarrollo en el estudio de las células cardiacas y nuevos importantes datos sobre las propiedades electrofisiológicas de las mismas (Hille, 1984).

## **2.5 Potencial de acción**

El potencial de acción (PA) se debe a la apertura de canales por donde fluyen iones en favor de su gradiente de concentración. En consecuencia, se originan corrientes iónicas de; sodio, potasio, cloro y calcio ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ) entre otros. Por lo anterior, un PA, se define como una secuencia de fenómenos que invierten

el potencial de membrana para luego restaurarlo a su estado de reposo. Esto implica primero la despolarización de dicha estructura celular, después su repolarización y más tarde, una fase de reposo eléctrico.

Basados en los experimentos desarrollados por Hodgkin y Huxley (1952), Coraboeuf y Weidmann en 1949 describieron el primer potencial de acción registrado en las membranas del tejido cardiaco. Estos descubrimientos hicieron posible resaltar en el comportamiento eléctrico del corazón para distintas partes del mismo.

- Las células automáticas o marcapasos, estas células tienen la capacidad de generar de forma espontánea un potencial de acción. Se encuentran fundamentalmente en: NS, NAV y células de Purkinje.
- Las células de conducción, son las encargadas de transmitir de forma rápida y ordenada los estímulos generados en las células automáticas hasta las fibras musculares de las aurículas y los ventrículos.

El conjunto de estos tipos celulares especializados permiten el inicio y la transmisión de la actividad eléctrica en secuencia normal para la contracción sincrónica de las aurículas y ventrículos. Los estímulos eléctricos tienen que ser de una intensidad suficiente para alcanzar un determinado umbral, despolarizando a las células y generar un PA. El PA permite rápidos cambios en la frecuencia cardíaca y también responder a los cambios en tono autonómico (Grant, 2009; Serrano *et al.*, 2001).

En las células del miocardio el potencial de membrana en reposo varía entre -80 a -90 mV en aurículas y ventrículos, mientras que en los nodos (NS Y NAV) no existe un potencial de reposo estable, pero alcanza por tiempos breves un valor de -50 a -60 mV en el potencial diastólico máximo (Guerra y Cinca, 2007). Lo anterior,

lleva a considerar la existencia de características diferenciales en los potenciales de acción obtenidos con el uso de la técnica de registro intracelular (Tabla1).

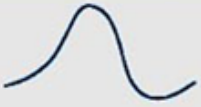
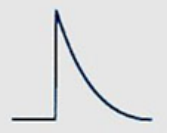
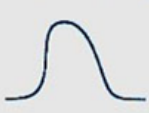
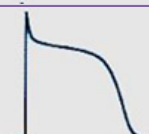
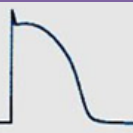
Tejido	Potencial de acción	Tipo de respuesta	Potencial de umbral (mV)	Velocidad de conducción (m/s)	Cambio de voltaje (mV/ms)	Duración (ms)
Nodo sinusal		Lenta	-60	< 0.05	1-2	100-300
Aurículas		Rápida	-90	1	100-200	100-300
Nodo Auriculoventricular		Lenta	-60	<0.05	5	100-300
His-Purkinje		Rápida	-95	3	500-1000	300-500
Ventrículos		Rápida	-90	1	100-500	100-200

Tabla 1. Se muestran los registros de los potenciales de acción cardiaco. Se describe el tipo de respuesta, el voltaje (mV) en los que cada estructura de conducción es activada y la duración del potencial de acción (Fuente: <http://www.iqb.es/cardio/fisio01.htm>).

Así se diferencian dos tipos de potencial de acción cardiaco:

- a) Potencial de acción de fibras rápidas (aurículas, ventrículos, His, Purkinje).
- b) Potencial de acción de fibras lentas (nódulo sinusal y nódulo auriculoventricular).

Las fases de un potencial de acción cardiaco se muestran en la figura 7. Típicamente muestra una fase rápida de subida (despolarización) llamada fase 0, después se presenta un pequeño pico que corresponde a la fase 1; En seguida se presenta una meseta llamada fase 2; para después repolarizarse, es la fase 3; y finalmente se alcanza el potencial de reposo que corresponde a la fase 4.

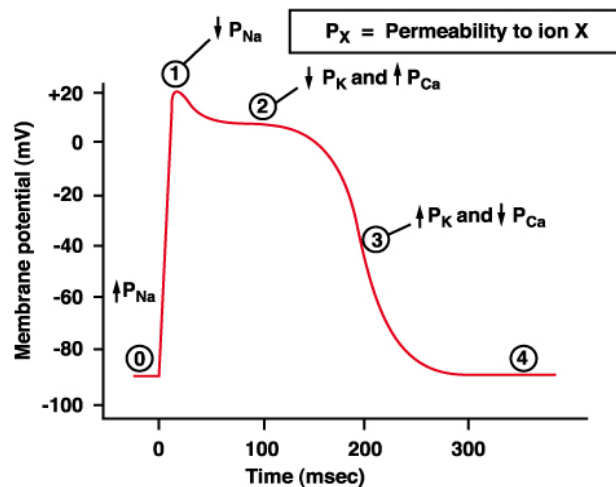


Figura 7. Potencial de acción cardiaco que muestra las diferentes fases que lo componen (Fuente: [http://163.178.103.176/Fisiologia/general/musculos/FG14\\_14.jpg](http://163.178.103.176/Fisiologia/general/musculos/FG14_14.jpg))

### 2.5.1 Características del PA en el nodo sinusal

El potencial de acción en el nodo sinusal presenta una despolarización relativamente lenta que sobrepasa 0 mV hasta llegar a valores positivos. Muestra una fase de repolarización que regresa el potencial de membrana a valores negativos (-70 mV). La despolarización y la repolarización descritas, forman una espiga que corresponde a la sístole. Al final el potencial de membrana se despolariza lentamente hasta llegar nuevamente al umbral de disparo y corresponde a la diástole (Figura 8).

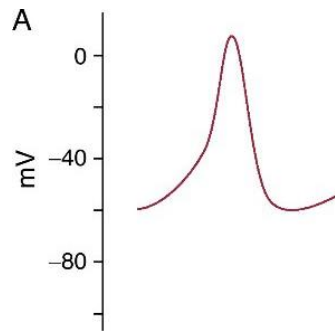


Figura 8. Esquema de potencial de acción en el nodo sinusal. El potencial de membrana en el reposo en el nodo es alrededor de -60 a -50 mV (Gaztañaga *et al.*, 2012)

De manera que el PA en el nodo se puede describir como un potencial con una despolarización lenta y una amplitud disminuida, con respecto al potencial en el haz de His. La velocidad de conducción de estas fibras es de sólo 0.01-0.1 m/s (Fajuri, 2009).

El potencial de reposo en las células que componen los nodos es menos electronegativo que el del resto de las células musculares cardiacas, lo que implica una mayor facilidad para despolarizarse al estar más cerca de su potencial umbral de excitación.

La despolarización de la fase 0 es menos pronunciada (menos pendiente) y depende de la entrada de iones calcio, mientras que en los potenciales de las células no nodales depende de la entrada de iones sodio. En condiciones normales, el nódulo sinusal posee un potencial de membrana en reposo de aproximadamente -60 mV, no existe una fase 1, la fase 2 tiene una duración mucho más corta y la fase 3 también es menos pronunciada (comparar con el PA del haz de His, figura 13). La Figura 9, muestra como la fase 0 que corresponde a la despolarización se debe principalmente a una corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{si}$ ) que es lenta, junto con una corriente entrante de  $\text{Na}^+$  en menor proporción y una corriente saliente de  $\text{K}^+$  aún en menor proporción (ver flechas en la fase de despolarización). Esta despolarización es lenta. La fase de repolarización se debe principalmente a una corriente saliente de  $\text{K}^+$  (flecha en negro) y en menor



proporción a una corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  (ver flechas en la fase de despolarización).

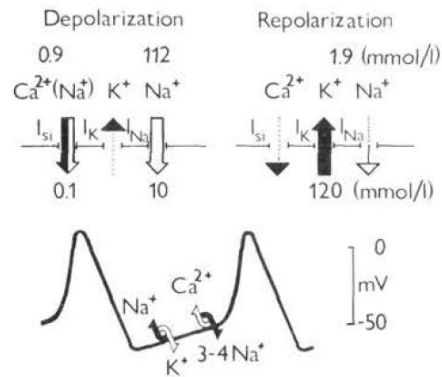


Figura 9. Esquema que muestra en la parte de abajo dos PA en el nodo sinusal. En la parte superior se destacó con flechas las corrientes implicadas en la despolarización y en la repolarización. Las flechas más anchas y llenas implican una mayor corriente (Fuente: Golovko y Tipáns,1986).

Otra diferencia esencial del PA sinusal con respecto al PA de las células de His, por ejemplo, se observa en la fase 4 ya que no es isoelectrónica, sino que tiene una pendiente que culmina en una nueva despolarización cuando el potencial de membrana alcanza el potencial de umbral. Además la velocidad de conducción del impulso en las células (NSA y NAV) es menor que en las otras células cardíacas; por ello se habla de potenciales lentos, dependientes de calcio, y potenciales rápidos, dependientes de sodio (Gutiérrez y Araya, 2002). Asimismo la amplitud del potencial de las células lentas es menor que el de las rápidas. Esta fase del potencial cardíaco en el nodo sinusal asegura el automatismo de los disparos. En ese sentido, es la más importante y ha merecido estudios minuciosos para comprender mejor la acción de canales iónicos y de bombas que posibilitan esta característica (MEDICINA, 2000).

La figura 10, representa la fase 4 del potencial de acción sinusal. Se observa que el potencial de reposo no permanece en un solo valor; antes bien, se va despolarizando lentamente. El trazo superior, en negro, corresponde a esta parte

del potencial. La pendiente que presenta se ha explicado por la interacción de grupos de corrientes iónicas. Unas van disminuyendo conforme se despolariza el potencial y otras van aumentando. Dentro de las que disminuyen se encuentran una corriente de potasio lenta ( $I_{Ks}$ ), una de potasio de tipo rectificador ( $I_{Kr}$ ) y la corriente  $I_{ha}$ . Disminuye también la acción de una bomba  $Na^+-Ca^{2+}$  y de un intercambiador  $Na^+-K^+$ . Dentro de las que aumentan se distingue la corriente ( $I_{st}$ ) y una corriente de  $Ca^{2+}$  tipo L. El juego de estas corrientes se esquematiza en la gráfica del medio de la figura 8. En muchos casos la corriente  $I_{st}$  se le identifica como una corriente de calcio que se activa a potenciales despolarizados y que se le ha llamado por esta razón corriente “funny”.

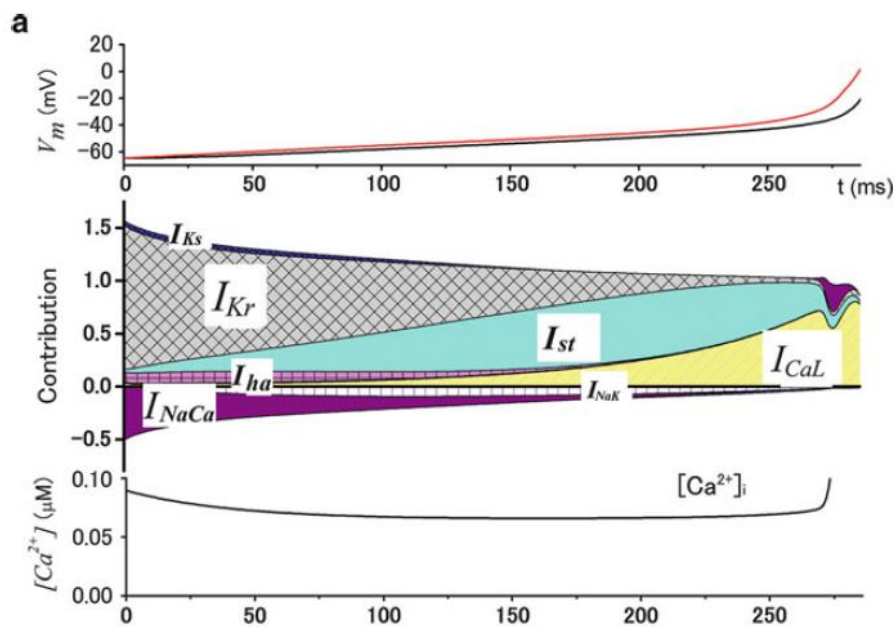


Figura 10. Figura que muestra en la gráfica superior el potencial de membrana de la fase 4 del potencial de acción cardiaco en el nodo sinusal. La gráfica del medio corresponde a un esquema que indica la duración y cantidad de corriente de cada canal iónico que se conjuga para que el potencial se despolarice lentamente. La grafica inferior corresponde a la concentración de calcio intracelular. Este periodo del potencial de acción corresponde a la diástole y en consecuencia la concentración de calcio citoplasmático decrece (Fuente: Himeno *et al.*, 2011).

El modelo matemático para reproducir el potencial de acción en el nodo sinusal se puede derivar de un modelo eléctrico, como se muestra en la figura 11. En este modelo se observa la acción de corrientes de  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , de fuga, se incluye la bomba  $Na^+-K^+$  y la bomba PMCA.

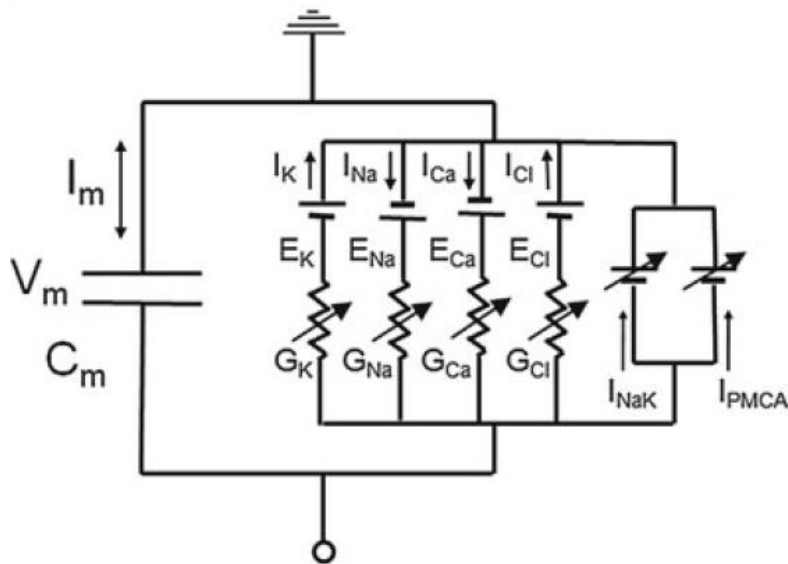


Figura 11. Esquema del modelo eléctrico para el nodo sinusal. Las resistencias variables colocadas en paralelo representan los respectivos canales iónicos. Se incluye una bomba sodio-potasio y la bomba PMCA. El modelo matemático derivado corresponde a un modelo tipo Hodgkin y Huxley. Se trata de un modelo fenomenológico (Himeno *et al.*, 2011).

### 2.5.2 Nodo atrioventricular

Las células que se encuentran en el nodo auriculoventricular generan, al igual que las células del nodo sinusal, potenciales de acción lentos. Así, estas células disparan potenciales de acción dependientes de  $Ca^{2+}$  y también presentan una fase 4 espontánea de despolarización. Sin embargo, la velocidad de la fase 4 de despolarización es más lenta que la de las células en el nodo sinusal. La figura 12, muestra un esquema de este potencial de acción lento.

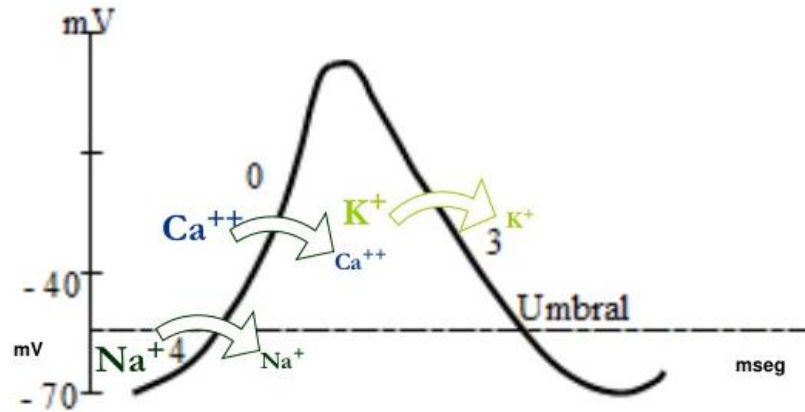


Figura 12. Esquema del potencial de acción en el nodo aurículoventricular. Se trata de un potencial de acción lento como el del nodo sinusal. Sin embargo, la pendiente que presenta la fase 4 es menor. Esta característica asegura que la acción de marcapaso la lleve el nodo sinusal y no el nodo aurículoventricular. La velocidad de conducción más lenta ocasiona un retardo que permite una contracción primero de las aurículas e inmediatamente después de los ventrículos (Castillo, 2008).

### 2.5.3 El PA en el Haz de His

El potencial de acción del Haz de His es característico y presenta 4 fases: Una fase 0 que corresponde a una rápida despolarización, donde el potencial de membrana pasa de negativo a positivo. La fase 0 va seguida de una repolarización o fase 1, que confiere una forma de pico al potencial de acción. En una fase 2, o meseta, disminuye marcadamente la velocidad de repolarización y finalmente en la fase 3 la velocidad de repolarización aumenta de nuevo y el potencial de membrana alcanza los valores negativos previos al comienzo de la despolarización. El intervalo isoeléctrico comprendido hasta el siguiente potencial de acción se denomina fase 4 (Tresguerres, 2009). La figura 13, muestra un potencial de acción del Haz de His comparado con el del nodo sinusal.

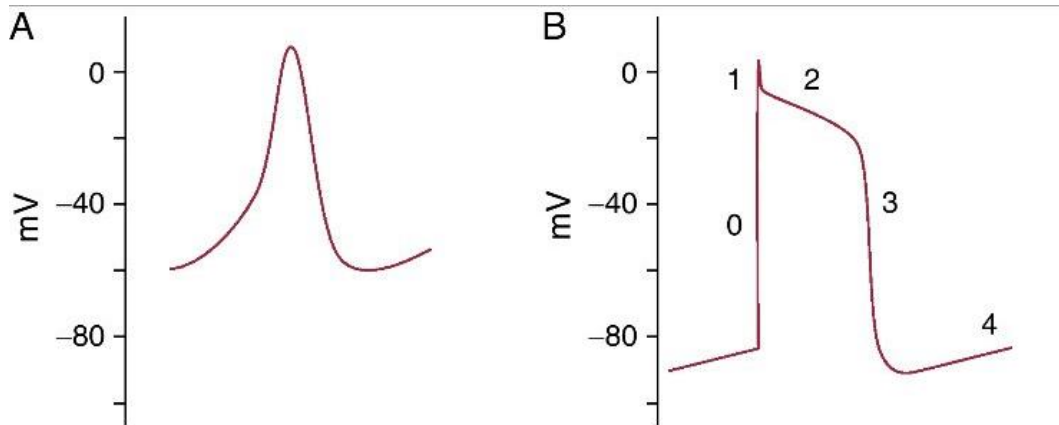


Figura 13. Esquemas de potenciales de acción cardiacos. (A) PA del nodo sinusal. (B) PA del haz de His. En B, se observa cómo el PA muestra cuatro fases.

El potencial de acción en el haz de His se debe a la apertura y cierre de canales que producen corrientes iónicas específicas para cada una de las fases que presenta. La fase 0 corresponde a una corriente entrante de  $\text{Na}^+$ . La fase 1, caracterizada por el pico en el PA, corresponde a una corriente saliente de  $\text{K}^+$ . La meseta que se observa en la fase 2 corresponde a una corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$ . La fase 3, corresponde a una corriente saliente de  $\text{K}^+$ , lo mismo que la fase 4.

Conforme se avanza en tecnología y en el descubrimiento de drogas para el bloqueo específico de canales se ha encontrado la intervención de corrientes iónicas más específicas en la generación del PA en los cardiomiocitos en general. La figura 14, muestra al PA del haz de His y debajo un esquema de las corrientes iónicas que están involucradas en su formación. Como puede observarse se tiene ya el efecto que producen varios tipos de corrientes de potasio, por ejemplo, corriente transitoria de potasio rápida ( $I_{\text{to},f}$ ), corriente transitoria de potasio lenta ( $I_{\text{to},s}$ ), corriente de potasio asociada a ATP ( $I_{\text{KATP}}$ ), corriente de potasio rectificadora ( $I_{\text{Kr}}$ ), etc.

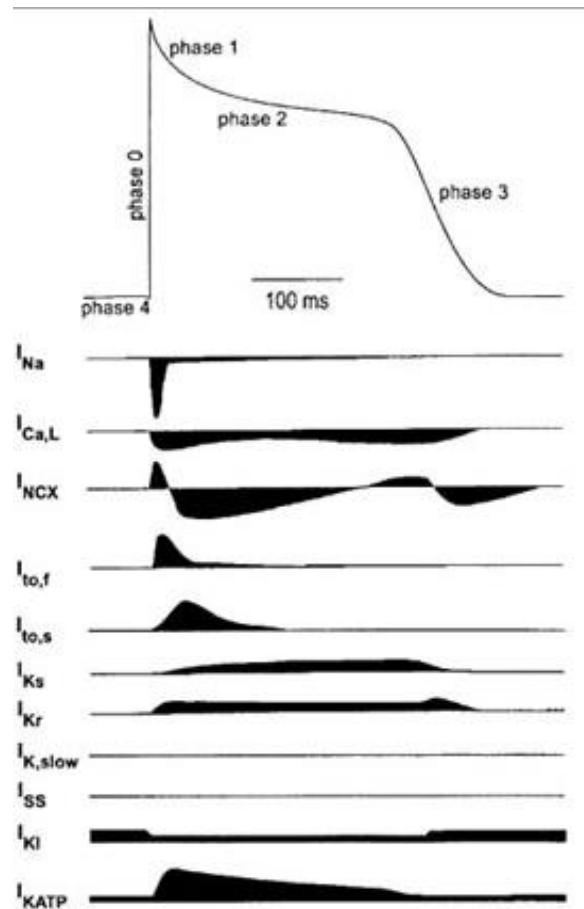


Figura 14. Esquema del PA en el haz de His. El trazo superior corresponde al PA, obsérvese la duración. En la parte de abajo se esquematiza la acción de diversas corrientes. Queda claro que la meseta no se debe a una sola corriente sino a la suma de varias:  $I_{Ca,L}$ ,  $I_{NCX}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{KATP}$ ,  $I_{Na}$ ,  $I_{to,f}$ ,  $I_{to,s}$ ,  $I_{Kss}$ ,  $I_{K1}$ .

#### 2.5.4 PA en las fibras de Purkinje

El potencial de acción en las fibras de Purkinje es muy parecido al de haz de His. Presenta las 4 fases descritas con anterioridad. Sin embargo, su duración es mayor. En estos tejidos la velocidad de conducción es elevada (0.5-5 m/s).

Las células que se encuentran en las fibras de Purkinje presentan la característica de tener un potencial de reposo negativo entre potenciales de acción (fase 4) y una rápida carrera ascendente (fase 0) generada por una corriente de  $Na^+$ . Las fibras

de Purkinje difieren de las células ventriculares en que tiene una prominente fase 1 de repolarización mayor y una meseta larga (fase 2). La meseta es seguida por una fase 3 de repolarización que es idéntica a la fase 3 en las células ventriculares. Las células en el haz de His aparecen potenciales de acción parecidos a los de las fibras de Purkinje. Sin embargo, en general, las células del haz de His no han sido estudiadas detalladamente. Adicionalmente las células de las fibras de Purkinje podrían exhibir un comportamiento automático, especialmente cuando la concentración extracelular del  $K^+$  es baja. Por lo tanto, bajo algunas condiciones, exhiben una fase 4 de despolarización (Wahler, 2000).

### 2.5.5 PA en el ventrículo

El potencial de acción en el ventrículo, de la misma manera que en el haz de His, sigue presentado las cuatro fases. La fase 0 corresponde a una corriente entrante de sodio rápida. Se inactiva alrededor de +20 a +30 mV. Para que el canal de  $Na^+$  se cierre y vuelva a estar dispuesto para iniciar otro potencial de acción debe regresar al potencial de reposo (Fozzard y Hanck, 1991; Catterall, 1995). Una fracción de estos canales permanece abierta durante la fase 2 y en consecuencia contribuyen a mantener la meseta. Estudios minuciosos en esta fase 2 indican que la cinética de los canales de  $Na^+$  presenta diferencias: aperturas prolongadas, reaperturas o aperturas en ráfaga (Liu *et al.*, 1992).

- La fase 1, se compone de la activación de las corrientes  $I_{TO1}$  e  $I_{TO2}$ . Son corrientes transitorias acarreadas por potasio.
- La fase 2, se mantiene despolarizada, como se mencionó anteriormente, por una corriente de  $Na^+$  latente, una corriente de  $Ca^{2+}$  tipo L y la corriente generada por el intercambiador  $Na^+-Ca^{2+}$ .
- La fase 3, se debe a una corriente de potasio ( $I_K$ ) y un componente de activación lenta ( $I_{Ks}$ ). Otras corrientes que se han descrito que contribuyen a

esa fase son las corrientes de potasio  $I_{K1}$  y una corriente de rectificación ultrarrápida ( $I_{Kur}$ ) (Katz, 1992; Yue *et al.*, 1996).

- La fase 4, corresponde al potencial de reposo de la membrana. En esta fase están activos los canales de rectificador ( $I_{Kr}$ ) (Katz, 1992).

La figura 15, muestra un esquema del potencial de acción ventricular y las corrientes subyacentes que lo generan. Queda claro que conforme se avanza en el descubrimiento de drogas bloqueadoras específicas, se describen otras corrientes que antes estaban enmascaradas por corrientes de mayor intensidad.

En general para el desarrollo de modelos matemáticos que reproducen el potencial de acción cardíaco se distinguen unos de otros por la cantidad de canales incluidos; incluso por la inclusión de bombas o intercambiadores. Debido a que las corrientes muy pequeñas y de poca duración, son muy rápidas y de poca intensidad suelen ser despreciadas en los modelos más reducidos. Sin embargo, las características del potencial de acción generadas son bastante semejantes a las registradas. De manera que el modelo puede estar conformado solamente por las corrientes más significativas (figura 16).

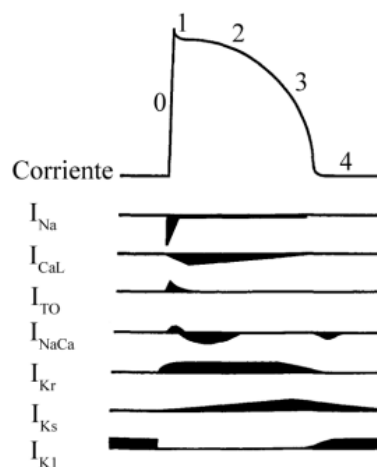


Figura 15 Esquema de la correspondencia entre el curso temporal de las corrientes iónicas y del potencial de acción ventricular (Tamargo, 2005).



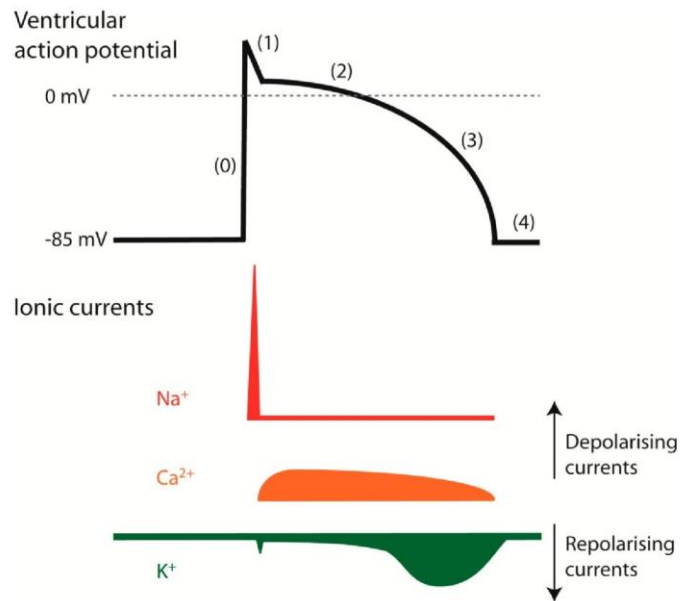


Figura 16. Esquema del potencial de acción en el ventrículo generado por las corrientes más significativas: Una de Na<sup>+</sup> (fase 0), Una de Ca<sup>2+</sup> (fase 2) y una de K<sup>+</sup> (fase 3 y 4) (<http://what-when-how.com/cardiac-arrhythmias-new-considerations/the-cardiac-ion-channels-cardiac-arrhythmias-part-1/>).

La figura 17, muestra un esquema con la forma de todos los potenciales de acción que se registran en las diferentes partes del corazón. En el nodos sinusal y el nodo aurículoventricular los potenciales son lentos y de baja amplitud. El potencial en el haz de His es característico del corazón. Con la misma forma pero con diferentes duraciones en la meseta están los PA registrados en la aurícula, las fibras de Purkinje y el ventrículo.

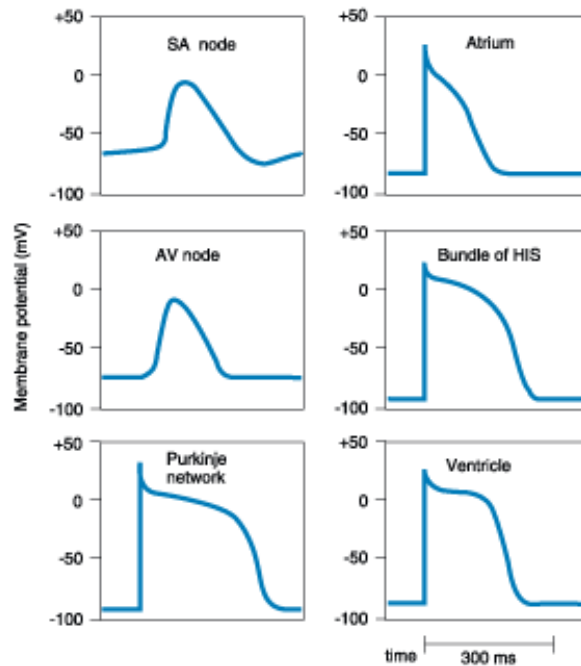


Fig. 17. Esquema de los potenciales de acción en las diferentes regiones del corazón. Se podría decir que existen potenciales marcapaso (nodos) y potenciales de conducción. Estos últimos tienen una duración mayor que los potenciales de acción registrados en el músculo esquelético (Fuente: <http://drtedwilliams.net/kb/index.php?pagename=Cardiac%20Electrophysiology>)

La tabla 2, muestra las velocidades de conducción en cada una de las regiones del corazón en humanos. La mayor velocidad de conducción se encuentra en las fibras de Purkinje.

La tabla 3, muestra los canales iónicos y otros transportadores que participan en condiciones fisiológicas en la excitación de los miocitos. Se hace referencia a los más conocidos. Desde luego, cada vez se descubre la participación de más canales iónicos. Se puede decir que aún no está concluido el total de canales que participan.

Tabla 2. Velocidades de conducción (m/s) en las diferentes regiones del corazón humano	
Región	Velocidad de conducción (m/s)
Nodo sinusal	0.05
Miocardio atrial	0.80-1.00
Nodo atrioventricular	0.05-0.10
Bundel atrioventricular	0.8-2.0
Fibras de Purkinje	2.0-4.0
Miocardio ventricular	0.5-1.0

Tabla 3. Propiedades de los canales iónicos y otros transportadores proteicos que participan sobre las condiciones fisiológicas de excitación y el acoplamiento de excitación-contracción en las células cardíacas de mamíferos	
Notación	Características y funciones especiales
Canales iónicos implicados en la corrientes internas	
Canales rápidos de Na <sup>+</sup>	Activación por despolarización
$g_{Na}$	Inactivación dependiente de voltaje y tiempo
Canales rápidos de Na <sup>+</sup>	Responsable para la fase ascendente del potencial de acción en el miocardio atrial y ventricular, así como en el sistema His-Purkinje
$g_{Ca}$ (L-type)	Activación por despolarización
Canales de Ca <sup>2+</sup> tipo-L	Inactivación dependiente de voltaje y tiempo
	Responsable para de la corriente lenta interna (Fase de meseta en el potencial de acción, fase ascendente en el NSA) y para el acoplamiento excitación-contracción.
$g_{Ca}$ (T-type)	Bloqueados por antagonistas de Ca <sup>2+</sup>
Canales de Ca <sup>2+</sup> tipo-T	Activación por la despolarización (umbral más bajo que con los canales de Ca <sup>2+</sup> tipo-L
	Inactivación solo voltaje dependiente y más rápidos que con los canales de Ca <sup>2+</sup> tipo-L
	No son bloqueados por antagonista de Ca <sup>2+</sup>
$g_r$	Canal catiónico no específico
Canal marcapasos	Acarrea solamente corriente interna de Na <sup>+</sup> cuando es activado por la polarización de un alto potencial de membrana
$g_k$	Canales de K <sup>+</sup> lentos activados en la despolarización
Rectificador retardado	Principales responsables para la repolarización del potencial de acción
$g_{To}$	Canales de K <sup>+</sup> generadores de la corriente transitoria externa cuando son activados por la despolarización
	Principalmente presentes en las fibras atriales y de Purkinje, así como en las fibras ventriculares subepicárdicas
	Responsables para la fase temprana de repolarización (fase 1) en estas células
$g_{K(Ach)}$	Canales de K <sup>+</sup> activados por la acetilcolina a través de receptores M <sub>2</sub> (también por vía receptores de adenosina P <sub>1</sub> )

$g_{Cl}$

Principalmente presentes en las fibras atriales incluyendo NSA y NAV, y en las de Purkinje Contribuye a la corriente externa, tanto en el reposo y durante el potencial de acción Los canales de  $Cl^-$  están estimulados por la activación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, favoreciendo la repolarización

## 2.6 PROCESO DE EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

Finalmente, el corazón debe ser visto como una bomba que impulsa la sangre a todas partes del organismo. Para que esto suceda se tiene que producir una contracción ordenada del músculo cardiaco. El paso de los PA, descritos arriba, por los túbulos T, desencadenan una serie de eventos cuyo resultado final es la activación de los puentes cruzados entre la actina y la miosina.

### 2.6.1 Contracción del cardiomiocito

Aunque el corazón se conforma por músculo cardiaco, se pueden encontrar tres clases musculares diferentes: 1) el músculo auricular, 2) el músculo ventricular y 3) las fibras musculares excitadoras y conductoras especializadas, descritas arriba.

Las células de las aurículas y los ventrículos tienen la función básica de contraerse. La contracción en estas células depende entre otras cosas de las concentraciones de calcio en su citoplasma. La importancia que juega el calcio en la contractilidad cardiaca fue identificada por primera vez por Ringer en 1883. La concentración de calcio aumenta de manera cíclica, formando oscilaciones con cada latido del corazón. Tanto la frecuencia como la fuerza de contracción cardiaca pueden ser moduladas por el sistema nervioso autónomo y por hormonas. Por ejemplo, un aumento de adrenalina o noradrenalina de la glándula suprarrenal incrementan la frecuencia cardiaca. Los cambios en la concentración de  $Ca^{2+}$  están determinados por las vías del  $IP_3$  y la rianodina (De Young y Keizer,

1992; Fabiato, 1983). Un simulador de la oscilación del calcio citoplasmático por estas vías fue desarrollado en este laboratorio (Hernández, 2015). La hipótesis de la interacción de los filamentos actina y miosina por medio de puentes cruzados es también válida en el corazón (H. E. Huxley y Hanson, 1954; A. F. Huxley y Niedergerke, 1954; Wong, 1971, Grood *et al.*, 2015).

La figura 18, es un esquema que muestra el control de la concentración de calcio por la vía de la rianodina. Durante la contracción (sístole) el calcio se une a la troponina C, y durante la relajación (diástole) el calcio es recapturado por la bomba SERCA dependiente de ATP del retículo y sacado por la bomba MPCA de la membrana celular.

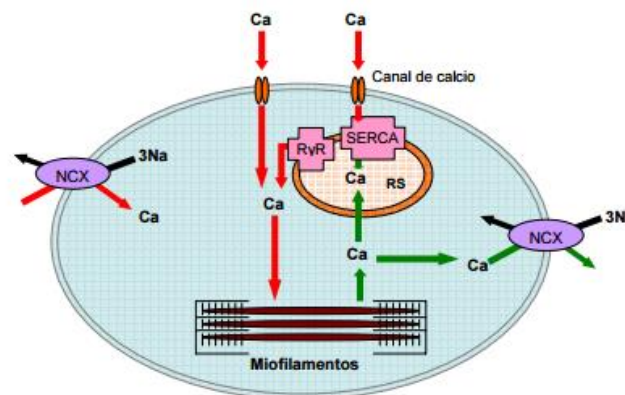


Figura 18. Esquema de regulación de la concentración de calcio en el cardiomiocito.

La tabla 3, continuación	
Canales iónicos en discos intercalares y en el retículo sarcoplásmico	
Conexones	Son canales largos en las gap junctions los cuales, bajo condiciones normales, une células cardiacas eléctricas y químicas (una con otra) Bajo condiciones menos fisiológicas, se apagan debido a la alta concentración de $Ca^{2+}$ , o un bajo pH

$g_{Ca(SR)}$ Receptores de rianodina	<p>Canales de <math>Ca^{2+}</math> en el retículo sarcoplasmico Pueden ser activados por la liberación de <math>Ca^{2+}</math> por la entra de <math>Ca^{2+}</math> a través de canales de <math>Ca^{2+}</math> tipo-L Modulados por rianodina</p>
Canales iónicos activados bajo condiciones de inhibición metabólica $g_{NS}$	<p>Canales de cationes no selectivos, activados por el aumento del <math>Ca^{2+}</math> intracelular Bajo algunas condiciones son activados por la liberación de <math>Ca^{2+}</math> desde el retículo sarcoplásmico durante la concentración interna de <math>Ca^{2+}</math>, sobrecarga Genera la corriente transitoria interna e induce post-despolarizaciones retardadas.</p>
$g_{K(ATP)}$	<p>Canales de <math>K^+</math> con alta conductividad, normalmente bloqueados por ATP intracelular Activados por una caída en la concentración del ATP intracelular, por un aumento en ADP, y por acidosis Responsable del acortamiento del potencial de acción durante la isquemia</p>
$g_{K(Na)}$	<p>Canales de <math>K^+</math> activados por el aumento intracelular de <math>Na^+</math> aproximadamente cerca de 10 mmol/l, exhibiendo una rectificación externa</p>
$g_{K(FA)}$	<p>Canales de <math>K^+</math> activados por un aumento en ácidos grasos (FA, siglas en inglés Fatty acids), fosfolípidos y ácido araquidónico</p>
Bombas (Transportadores activos) y acarreadores Bomba $Na^+-K^+$	<p>Dependiente de ATP, activa el transporte de tres iones <math>Na^+</math> (fuera) y de dos iones <math>K^+</math> (dentro) de la célula, durante cada ciclo Estimulada por <math>Na^+</math> intracelular y <math>K^+</math> extracelular Inhibida por glucósidos cardiacos</p>
Bomba de $Ca^{2+}$ en el sarcolema	<p>ATP-dependiente, activa el transporte de <math>Ca^{2+}</math> fuera de la célula Menos efectiva que el cotransportador <math>Na^+/K^+</math></p>
Bomba de $Ca^{2+}$ en el sarcoplasma	<p>ATP-dependiente. activa el transporte de <math>Ca^{2+}</math> dentro del retículo sarcoplasmico</p>
Intercambiador $Na^+/Ca^{2+}$	<p>Intercambia un ion <math>Ca^{2+}</math> por tres iones <math>Na^+</math> durante cada ciclo La dirección del el transporte depende de los gradientes de concentración del <math>Na^+</math> y el <math>Ca^{2+}</math>. así como en el potencial de membrana: La absorción de <math>Ca^{2+}</math> y la eliminación de <math>Na^+</math>, al principio del potencial de acción es acompañado por una pequeña corriente repolarizante; después de eso, una absorción de <math>Na^+</math> y la eliminación de <math>Ca^{2+}</math> es acompañado por una pequeña corriente despolarizante Principales medios del flujo de salida del <math>Ca^{2+}</math></p>
<p>Tomado de: Carmeliet, 1992; Pelze y Trautwein, 1987; Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology, 1992; Tsien <i>et al.</i>, 1987.</p>	

## 2.7 CORRIENTES IONICAS

Como se puede observar los potenciales de acción están formados por la suma de corrientes iónicas que se activan en un momento dado. El flujo de iones por los canales se entiende al considerar que la membrana celular es una barrera que separa dos medios acuosos de distinta composición: el extracelular y el intracelular. Los iones son moléculas hidrofílicas inmiscibles en los lípidos de la membrana y que para atravesarla requieren de mecanismos específicos de transporte. En algunos casos, los iones pasan a través de poros hidrofílicos denominados *canales iónicos*. Los canales iónicos, son estructuras protéicas que permiten un flujo selectivo de iones ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , etc.) moviéndose a favor de un gradiente electroquímico. Las proteínas canal son capaces de adoptar diversos estados conformacionales, en respuesta a un estímulo, un estado conductor (abierto) y dos no conductores (inactivo y de reposo), a esto lo llamamos propiedades cinéticas (Tamargo, 2004). Un estudio molecular minucioso puede descubrir numerosos estados para un canal determinado. Por ejemplo, poseer varios estados cerrados, varios estados inactivados e incluso varios estados de apertura. Como ejemplo, la figura 19 muestra un esquema de los estados del canal  $I_{\text{Ks}}$  del corazón. Existe un estado cerrado (C1) y varios estados transitorios (C2 a C14) y un estado abierto (O) (Rudy, 2006). El modelaje de canal único en donde se utilizan estos conocimientos se logra con modelos de Markov.

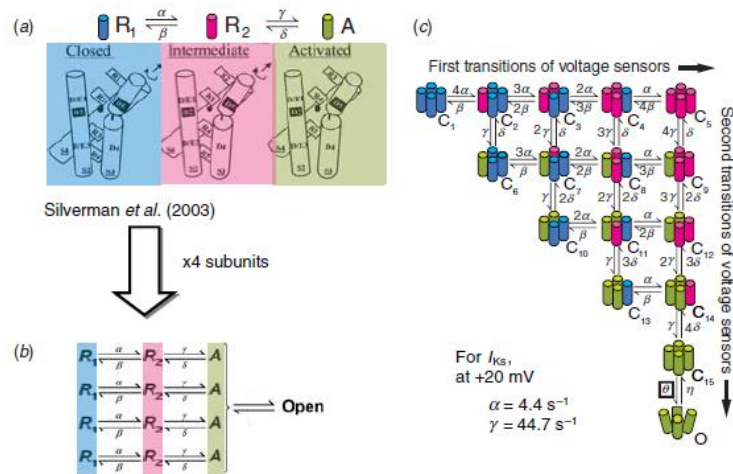


Figura 19. Esquema que muestra los cambios conformacionales durante la activación del canal de K. (A) Estructura básica de dos sensores de voltaje durante la transición antes de que se abra el canal. (B) Representación cinética de la transición de los dos sensores de voltaje: R1 es el estado de reposo, R2 es el estado intermedio y A es el estado activado. Una vez que todos los sensores están en estado activado, el canal se abre. (C) Total de combinaciones de la posición de los sensores de voltaje, para 4 subunidades es de 15 y se representa por 15 estados cerrados antes de que el canal se abra (Silverman *et al.*, 2003).

El ritmo cardiaco normal depende de la coordinación extraordinariamente precisa de una onda eléctrica que se propaga por el tejido desde el nodo sinoatrial (sinusal) a la aurícula y el ventrículo. Este ritmo es controlado por una fina bala de iones fluyendo hacia adentro y fuera de las células cardiacas individuales.

En general los canales iónicos son estructuras proteicas transmembranales y están formados por subunidades que forman un canal. Los canales dependientes de voltaje tienen una parte que censa el voltaje. Según el canal a determinados voltajes cambian su conformación permitiendo el paso de iones, que se mueven a favor de su gradiente de concentración.

La figura 20, muestra un esquema de las subunidades alfa para el canal de  $\text{Na}^+$  y el de  $\text{K}^+$  en el corazón. Típicamente, el canal de  $\text{Na}^+$  está formado por una única



subunidad alfa que tiene cuatro dominios (DI-DIV). Cada dominio está formado por seis segmentos transmembranales (S1-S6); el segmento 4 corresponde al sensor de voltaje. En cambio, el canal de  $K^+$  es tetramérico formado por cuatro subunidades alfa idénticas, cada una presenta seis segmentos transmembranales (Rudy y Silva, 2006).

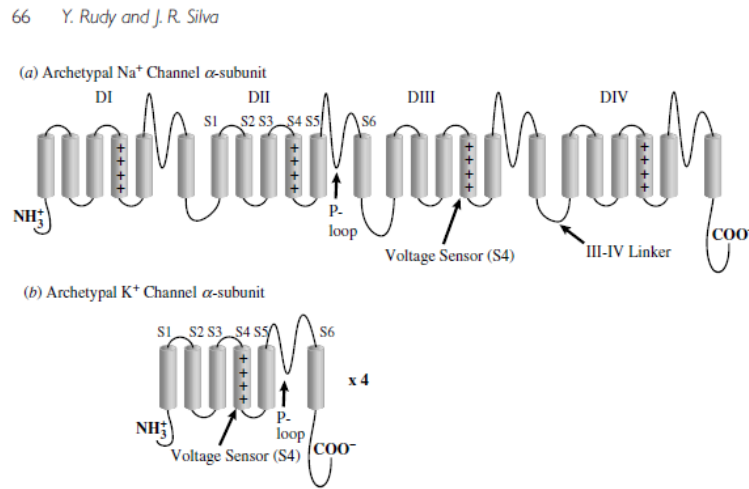


Figura 20. Esquema que muestra en (a) la subunidad alfa para el canal de sodio y en (b) para el canal de potasio (Fuente: Rudy y Silva, 2006).

El estudio cinético de los canales dependientes de voltaje fue realizado en el axón gigante de calamar por Hodgkin y Huxley en 1952. El modelo matemático correspondiente fue propuesto de manera fenomenológica. Los cambios producidos por estímulos de voltaje (fijado) en la conductancia para el canal de sodio y de potasio dependientes de voltaje fueron ajustados a funciones matemáticas. En consecuencia, cada función incluida en el modelo es dependiente de voltaje (Hodgkin y Huxley, 1952).

El canal dependiente de voltaje más sencillo para el estudio de su cinética y para su modelaje utilizando el modelo propuesto por Hodgkin y Huxley es el de potasio.

Este canal presenta dos estados: cierre y apertura. Utilizando una técnica por modelaje por compartimientos se tendrían dos compartimientos (figura 21):

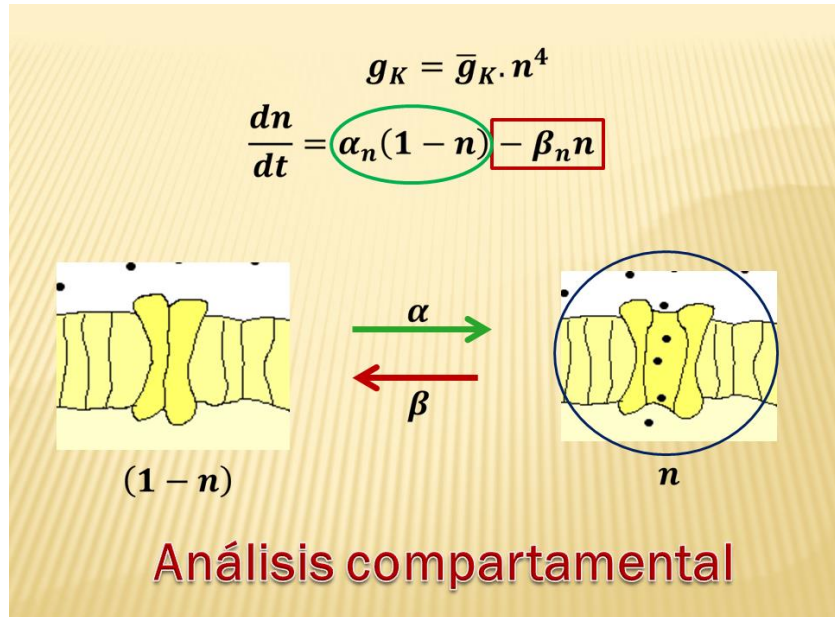


Figura 21. Esquema que muestra los estados de apertura ( $n$ ) y cierre ( $1-n$ ) de un canal de potasio voltaje dependiente.

Como es imposible saber cuántos canales se encuentran cerrados y cuantos están abiertos, y cuántos son en total, los matemáticos se refieren a este hecho como el 100%. Se tiene un cien por ciento de canales, pero no se sabe cuántos. Esta condición también se puede expresar como 1. Uno es el 100%. Así 0.5 corresponde al 50% de los canales.

Si se designa a la letra “ $n$ ” como el número de canales abiertos, entonces el número de canales cerrados será: “ $1-n$ ”. Al 100% de los canales le quitamos los canales abiertos, quedan los canales cerrados.

El paso de un estado cerrado (1-n) a uno abierto (n) se produce a una velocidad, por ejemplo, llamada  $\alpha_n$  (alfa n). Y el paso de un estado abierto a cerrado por otra velocidad  $\beta_n$  (beta n).

El cambio de canales abiertos se puede calcular mediante la ecuación diferencial:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

Las velocidades son ajustadas a funciones dependientes de voltaje.

La corriente de potasio calcula de:

$$I_K = \overline{g_K} n (V - E_K)$$

Dónde:

$g_K$ , es la conductancia máxima

$n$ , es la variable de activación

$V$ , es el voltaje (fijado)

$E_K$ , es el potencial de equilibrio para el potasio.

Para calcular el potencial de membrana, y por lo tanto el PA se tiene:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \sum_{i=1}^n I_i$$

Donde

$C_m$ , es la capacitancia de la membrana

$V$ , es el potencial de membrana (voltaje)

$I_i$ , son las corrientes iónicas que participan

Con el conocimiento logrado hasta hoy día de las corrientes iónicas en el corazón por medio de estudios con la técnica de fijación de voltaje y con el conocimiento de las características de los potenciales de acción en cada una de las partes del corazón, se han desarrollado una serie de modelos matemáticos que reproducen relativamente bien los potenciales de acción en el corazón.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La implementación de prácticas de laboratorio para el registro intracelular resulta muy costosa; más si se pretende que cada alumno realice de manera individual la práctica. Simuladores de prácticas virtuales para electrofisiología son comúnmente utilizados en el mundo. Varias universidades de Estados Unidos y Europa cuentan con sus propios simuladores, en algunos casos están abiertos al público en general, pero muchos de ellos no se pueden ejecutar o simplemente su acceso es restringido a los alumnos de sus cursos. Consideramos de suma importancia el desarrollo de simuladores propios y en idioma local y que se pueda ejecutar en todas las computadoras que usualmente tienen los alumnos de esta Institución.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Contar con un programa computacional interactivo para la enseñanza de los potenciales de acción cardiacos en las células marcapaso y en su sistema especializado de conducción en el corazón.

#### **4.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Realizar una revisión de los modelos matemáticos publicados que reproducen los potenciales de acción en el nodo sinusal, el nodo aurículoventricular, el haz de His, las ramas del haz de His, y las fibras de Purkinje.

2. Desarrollar un módulo que presente varias lecciones introductorias al tema de la anatomía general de corazón y al de electrofisiología de los miocitos especializados.
3. Desarrollar un módulo en donde se implemente un modelo matemático que permita reproducir el potencial de acción en el nodo sinusal en su parte central.
4. Implementar un modelo matemático en la computadora para reproducir cada uno de los tipos de potenciales de acción registrados desde el nodo aurículoventricular hasta las fibras de Purkinje.

## **5. DESCRIPCIÓN DE MODELOS MATEMÁTICOS.**

De la revisión bibliográfica realizada se encontraron varios modelos matemáticos para cada una de las partes del sistema marcapaso y de conducción en el corazón. A continuación se realiza una breve descripción de estos modelos.

### **5.1 Modelos matemáticos en el Nodo sinusal**

Existen diversos modelos matemáticos descritos, que nos permiten simular las corrientes iónicas que se presentan en las células cardiacas del nodo sinusal. A continuación se describen 11 modelos matemáticos que se realizaron en células de nodo sinusal de conejo

#### **Modelo de Yanagihara-Noma-Irisawa, 1980**

El primer modelo matemático utilizado para describir el potencial de acción cardiaco en el nodo sinusal, fue desarrollado por Yanagihara-Noma-Irisawa en 1980 en el cual se utilizan ecuaciones de segundo orden, diez ecuaciones descriptivas de las corrientes iónicas que se registran en el nodo sinusal (figura 22). El modelo utiliza la formulación de Hodgking-Huxley y en él se incluyen la descripción de cinco corrientes iónicas de transmembrana: La corriente de  $\text{Na}^+$ , la

corriente lenta o corriente de  $\text{Ca}^{2+}$ , la corriente de activación-hiperpolarización, corriente de escape o corriente de fondo y una corriente de fuga. Este modelo se explicara más a detalle en el anexo.

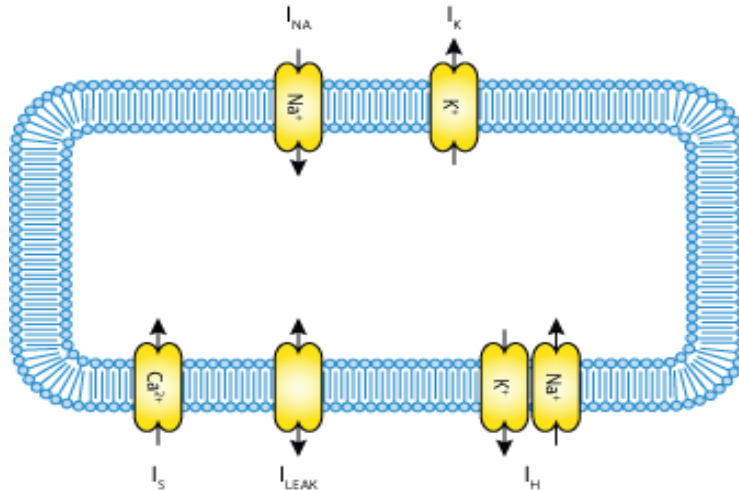


Figura 22. Representación esquemática del modelo desarrollado por Yanagihara-Noma-Irisawa, 1980. Se compone de canales de sodio, de potasio, un canal de calcio lento, un canal de fuga y un canal no selectivo para sodio y potasio (Fuente: <https://models.cellml.org/cellml/>).

### Modelo Bristow-Clark (1982)

El modelo de Bristow y Clark (1982) fue desarrollado como una modificación del modelo McAllister-Noble-Tsien de las células Purkinje. Para su formulación se utilizaron los resultados encontrados con técnicas de *patch clamp*. La duración media del ciclo es de 361 ms (Wilders, 2007). Se utilizan siete variables de voltaje y seis variables de compuerta. Cinco corrientes transmembrana están representados, incluyendo el  $\text{Na}^+$ , lento hacia adentro ( $\text{Ca}^{2+}$ ), meseta  $\text{K}^+$ , marcapasos  $\text{K}^+$ , y las corrientes de fondo  $\text{K}^+$ . Las ecuaciones correspondientes a las corrientes se muestran en el anexo de este trabajo (página 91).

### Modelo de Irisawa y Noma, 1982

El modelo Irisawa y Noma se formuló en 1982, como una extensión del modelo de Yanagihara *et al.* (1980) y utiliza las mismas cinco corrientes como el modelo de

Bristow-Clark. Sin embargo, en contraste con el modelo Bristow-Clark: la corriente lenta hacia el interior, meseta de  $K^+$ , y marcapasos  $K^+$ , se basan en los datos de fijación de voltaje a partir de preparaciones nódulo SA. La duración media del ciclo del modelo es de 329 ms (Wilders, 2007).

### Modelo Noble-Noble, 1984

El modelo Noble y Noble (1984) se basó en el modelo DiFrancesco-Noble Purkinje en 1985, utilizando modificaciones de valores de los parámetros para reproducir datos del nodo SA disponibles. Como en el modelo DiFrancesco-Noble, las concentraciones iónicas se modelan con mayor detalle. El modelo incluye variaciones de los parámetros tanto para células centrales y periféricas del nodo SA, y el ciclo de longitudes para los dos tipos de células son 263 y 254 ms, respectivamente (Wilders, 2007).

### Modelo de Nobel-DiFrancesco-Denyer, 1989

Este modelo, al igual que el de Noble y Noble en 1984, se desarrolló en una célula, representando una preparación multicelular. Las magnitudes de las corrientes iónicas se redujeron para representar la contribución de las células individualmente, y actualizaron las descripciones del marcapasos mediado por  $K^+/Na^+$  y las corriente de  $K^+$  dependientes del tiempo fueron incluidas (figura 23). El ciclo cardiaco del modelo celular es de 169 ms (Wilders *et al.* 1991; Wilders, 2007).

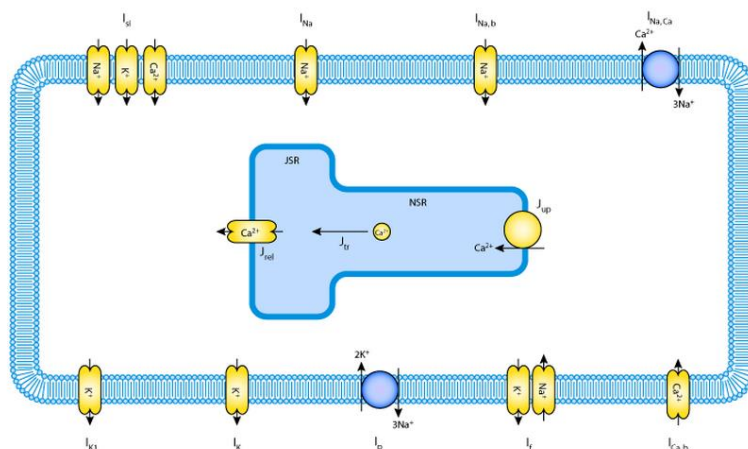


Figura 23. Representación esquemática de una célula que se describe mediante el modelo de Nobel-DiFrancesco-Denyer en 1989 (Fuente: <https://models.cellml.org/cellml>).

### **Modelo de Wilder-Jongsma-vaan Ginneken (1991)**

Al igual que otros modelos, este se basó en el modelo de Noble-Noble en 1984. En este modelo las corrientes fueron reducidas para representar una sola célula, se incluyeron las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L y tipo T. los resultados del modelo se llevan a cabo en una longitud de 388 ms. Tiene un total de 15 variables, de las cuales se usaron: Voltaje, concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  en citosol, captación y liberación en retículo sarcoplasmico; Concentraciones intracelulares de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , y nueve variables de compuerta. En este modelo se incluyen 10 corrientes: Rápida de  $\text{Na}^+$ ; de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L y tipo T; rectificadora tardada de  $\text{K}^+$ ; intercambiador  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ; bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ; de fondo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; y corrientes de activación hiperpolarización  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ . El detalle de las ecuaciones que componen el modelo se muestra en el anexo de este trabajo (página 91).

### **Modelo Demir-Clark- Murphey-Giles (1994)**

El modelo fue desarrollado, utilizando datos cuantitativos de un conjunto de células adquiridos por fijación de voltaje, derivados de células del nodo sinusal aisladas enzimáticamente. Estructuralmente es similar al modelo de DiFrancesco y Noble, e incorpora algunos elementos. Se tiene un total de 27 variables, tales como: voltaje, concentraciones celulares de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ; concentraciones externas de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ; concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  capturado y liberado; se usaron tres variables para determinar la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde retículo sarcoplásmico; se usaron cinco variables para describir el tamponado de  $\text{Ca}^{2+}$  por troponina y calmodulina en el citoplasma y por calciocustrina en el retículo sarcoplasmico; y diez variables de compuerta. Se representan 11 corrientes, incluidas: la rápida de  $\text{Na}^+$ ; de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T y L; rectificadora lenta de  $\text{K}^+$ ; Intercambiador  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; Bomba  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ; Bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  en sarcolema; de



fondo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; y de activación hiperpolarización  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ . La amplitud del ciclo es de 263 ms (Wilders, 2007).

### **Modelo de Dokos-Celler-Lovell, 1996**

Este modelo es una extensión de modelos previo del nodo sinusal (Noble et al., 1989; Wilders, et al., 1991). Este modelo tiene una duración del 385 ms (Wilders, 2007), el mecanismo dominante fundamental de la despolarización del marcapaso no es la corriente de activación-hiperpolarización, sino que está determinada por la corriente de fondo de  $\text{Na}^+$ . Se tiene un total de 18 de variables, como: voltaje; concentraciones citosólicas de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , concentraciones extracelulares de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; Concentraciones de captación y liberación  $\text{Ca}^{2+}$  en retículo sarcoplasmico; y nueve variables de compuerta. Se representan nueve corrientes, incluyendo  $\text{Na}^+$ ; de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T y L; rectificadora lenta de  $\text{K}^+$ ; Intercambiador  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; Bomba  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ; Bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  en sarcolema; de fondo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; y de activación hiperpolarización mediada por  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ .

### **Modelo de Zhang-Holden-Kodoma (Honjo-Lei-Varghese-Boyett, 2000)**

En este modelo se incluyen descripciones de las de las células del nodo sinusal centrales y periféricas. Incorporan por separado las descripciones de los componentes rápidos y lentos de la corriente rectificadora retardada. Cuenta con 15 variables, incluidas voltaje y 14 variables de compuerta. Las células del nodo centrales no incluyen la corriente rápida de  $\text{Na}^+$  y por lo tanto solo, en este caso, utilizan 12 variables. Las concentraciones iónicas se consideraron como variables. Se describen 14 corrientes transmembrana: rápida de  $\text{Na}^+$ , de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T y L; componentes rápidos y lentos de la corriente rectificadora retrasada de  $\text{K}^+$  transitoria externa de  $\text{k}^+$ ; sostenida de  $\text{K}^+$ ; intercambiador  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ; corriente de fondo de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ; y la corriente de activación-hiperpolarización mediada por  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ . La descripción matemática de este modelo se presenta en el anexo de este trabajo (página 91).

### **Modelo de Kurata-Hisatome-Imanishi-Shibamoto (2002)**

Este modelo es un extenso de los modelos anteriores que incluyen nuevas investigaciones, tales como la reciente identificada corriente entrante sostenida, y la separación de los componentes rápidos y lentos de corriente rectificadora, reformularon la corriente tipo L del  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente del voltaje y de  $\text{Ca}^{2+}$  e incluyeron la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el espacio subsarcolemal. El modelo se reproduce en un ciclo de 3017 ms (Wilders en 2007). Se utilizan 30 variables: voltaje; 17 variables de compuerta; concentraciones intracelulares de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ; concentraciones de captación y liberación de  $\text{Ca}^{2+}$ , en citosol y subespacio; además se incluyen seis variables para describir al tamponado de  $\text{Ca}^{2+}$ , entre ellas: troponina en el citoplasma, calmodulina en el citoplasma y en el subespacio, y por calciocuestrina en el retículo sarcoplásmico. Describen 13 corrientes. La descripción matemática del modelo se encuentra en el apartado de anexo (página 91).

### **Modelo Sarai-Matsouka-Kuratomi-Ono-Noma (2003)**

Este modelo fue desarrollado como un “Modelo compuesto” capaz de simular células ventriculares de cobayo o células de nodo sinusal de conejo, esto por el ajuste de los valores paramétricos de varios modelos (Matsuoka *et al.*, 2003). El modelo incorpora un modelo de contracción de Negroni y Lascano (1996) para la reducción del sarcómero y la generación de una fuerza contráctil. Se tiene un total de 54 diferentes variables, 50 de las cuales son usadas en el modelo del nodo sinusal, incluidas voltaje; cuatro estados para los canales de la corriente rápida de  $\text{Na}^+$ , 4 estados para los canales de la corriente tipo L de  $\text{Ca}^{2+}$ , 4 estados para los canales de la inactivación de la corriente tipo L de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ , 5 estados para los canales de la corriente de activación-hiperpolarización media por  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Se incluyen 15 variables de compuerta. El modelo expresa 17 diferentes corrientes de transmembrana, 14 de ellas son usadas para el modelo ventricular.

## 5.2 Modelos matemáticos para las células de Purkinje

### Modelo de Noble (1962)

El primero modelo de las células de Purkinje, fue desarrollado por Noble en 1962. Su modelo describe tres corrientes principales;  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y una corriente de fondo en la que se asume es mediada por el ion cloro, utiliza un total de 4 variables; voltaje, compuertas de activación e inactivación de la corriente de  $\text{Na}^+$ , y compuertas de activación de la corriente de  $\text{K}^+$ . Representa un de los modelos importantes; a partir de este modelo se descubrieron los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  en las células cardiacas, de modo que el potencial de acción que resulta muestra un equilibrio interno del sodio y la corriente externa de potasio. El modelo es auto-oscilatorio con un periodo de aproximadamente 900 ms y exhibe una bifurcación periodo-duplicativo que resulta en la duración alternante del potencial de acción (ADP) cuando pasa rápidamente. Este comportamiento puede ser eliminado si cambiamos las conductancias de la corriente de  $\text{Na}^{2+}$  y  $\text{K}^+$ .

### Modelo de McAllister, Noble y Tsien (1975)

Es en este modelo se incluyen: la corriente interna de calcio, que ya había sido descubierta desde el modelo de Noble en 1962, corriente de  $\text{Na}^+$ , tres corrientes de potasio, una corriente de cloro, y tres corrientes de fondo mediadas por  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ . Se tiene un total de 10 variables: voltaje y nueve compuertas.

### Modelo de DiFrancesco y Noble (1985)

Este modelo es una modificación del modelo de Mcalister *et al.* (1975). En este modelo se incorporan una variación de la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular y las concentraciones intracelulares y extracelulares del  $\text{K}^+$ . Así mismo incluye las bombas intercambiadoras de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Se utilizan 16 variables: voltaje, concentraciones intracelulares de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{K}^+$ , concentración extracelular de  $\text{K}^+$ ; concentraciones de captura y liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  por el retículo sarcoplasmico (SR); y nueve variables de compuerta. También se incluyen transición externa de

$\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , corriente de fondo dependiente e independiente el tiempo  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , corrientes mediadoras del marcapaso  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ , dando un total de 10 corrientes registradas.

### **Modelo de Karma (1993)**

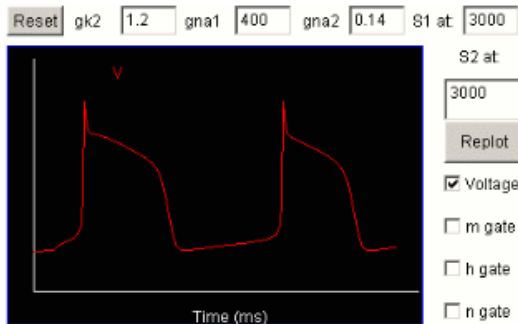
El modelo de Karma está basado en el análisis de Noble. El modelo representa dos variables, una variable rápida, relacionada con el voltaje, y una variable de compuerta lenta. Es el primer modelo desarrollado que muestra la onda en espiral separada de la alternancia. El potencial de acción generado con este modelo tiene una recuperación más rápida en la fase ascendente y una lenta recuperación a comparación con otros modelos estándares. Reproduce, también, la dinámica de impulsos oscilatorios (alternos).

## **6. SIMULADORES ENCONTRADOS EN LA WEB**

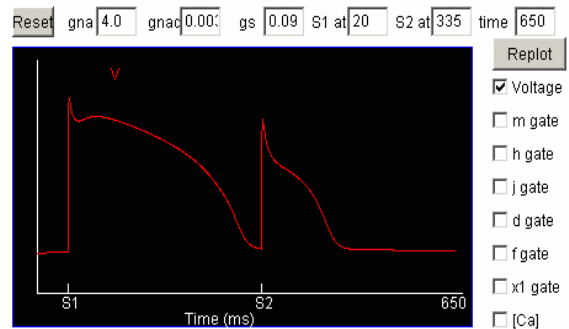
En 2007 Fenton y Cherry, diseñaron y desarrollaron una aplicación que le permite a los usuarios recrear diversos potenciales de acción que se registran en el tejido especializado de conducción del corazón. En su artículo de revisión "Model of cardiac cells" (2008), se hace un análisis descriptivo de los diferentes modelos matemáticos.

En el pie de imagen de cada potencial da la opción de ingresar a una página web, en la que se pueden encontrar botones que te llevan a lecciones informativas y simular los potenciales de acción, sin embargo cuando se da click a un botón para ver el contenido, no se puede observar nada, pues marca error de página e incluso menciona la falta de un complemento de software para que se pueda ejecutar dicha función. Esto impide el acceso a los usuarios y por ende una problemática a la hora de recrear estos procesos biológicos (Figura 24).

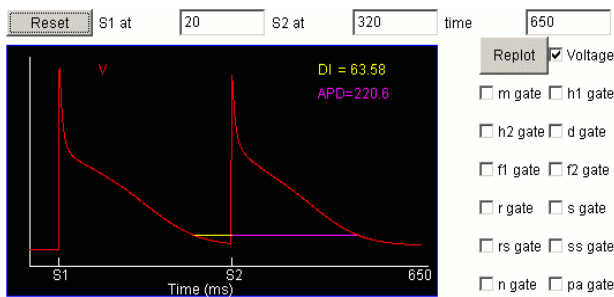
a) POTENCIAL DE ACCIÓN EN CÉLULAS DE PURKINJE, Modelo de Noble (1962)



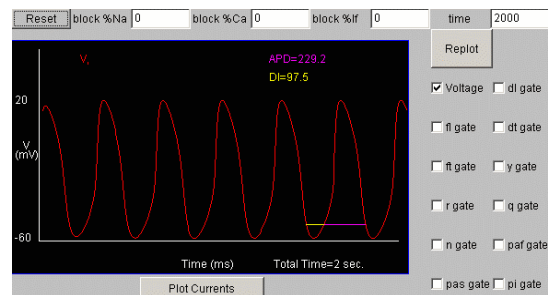
b) POTENCIAL DE ACCIÓN EN CÉLULAS VENTRICULARES, Modelo de Beeler-Reuter (1977)



c) POTENCIAL DE ACCIÓN EN CÉLULAS ATRIALES, Modelo de Nygren-Fiset-Firek-Clark-Lindblad-Clark-Giles (1998)



d) POTENCIAL DE ACCIÓN EN CÉLULAS DEL NODO SINUSAL, Modelo de Zhang- Holden-Kodama-Honjo-Lei-Varghese-Boyett (2009)



e) Pantalla de inicio de la aplicación

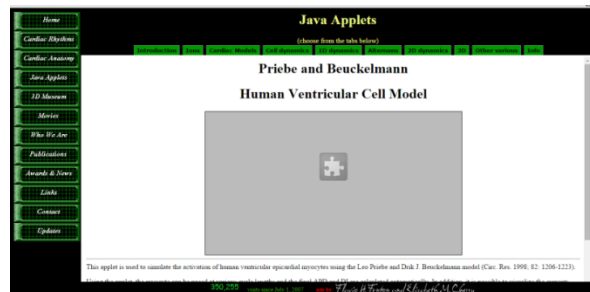


Figura 24. En los incisos a), b), c) y d), se muestran los potenciales de acción que se registran en cuatro tipos celulares del corazón y el modelo utilizado para recrearlo. En el inciso e), se muestra la página de inicio de la aplicación (Fuente: Fenton y Cherry 2007; Fenton y Cherry, 2008)

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó y desarrolló un programa computacional interactivo que permite reproducir los potenciales de acción en el corazón. El programa fue escrito en el lenguaje Visual Basic® versión 5.0 para ambiente Windows® de XP a Windows 8.

Se estructuraron dos módulos principales: (1) de información y (2) de simulación.

El módulo de enseñanza cuenta con una parte destinada al estudio de la anatomía del corazón y de su sistema especializado de conducción; y otra parte que presenta algunos ejemplos de los modelos matemáticos para reproducir el PA en el corazón.

El segundo módulo, consta de dos partes:

(1) Una para la simulación del potencial de acción en el nodo sinusal. A esta simulación se le agregó la acción del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático.

(2) y otra parte que corresponde al potencial de acción en el nodo aurículoventricular, el haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje. Variando un parámetro del modelo se pueden reproducir cada uno de los potenciales de acción correspondientes. En este simulador se agregaron las corrientes iónicas que lo componen y pueden ser observadas en cuanto a su intensidad y duración. Por consecuencia, se puede seguir su efecto en todo el potencial de acción registrado intracelularmente.

Para la realización de simulador del potencial de acción cardiaco se utilizó el modelo matemático desarrollado por Yanagihara-Noma-Irisawa en 1980. En el cual, se describen cinco variables:

$I_{Na}$ : Corriente de sodio

$I_s$ : Corriente interna lenta

$I_h$ : Corriente activación-hiperpolarización

$I_K$ : Corriente de potasio

$I_l$ : Corriente de fuga

Ecuaciones que describen las cinco corrientes iónicas

$$I_{Na} = (C_{Na}) * (G_{Na}) * m^3 * h * (V - 30), G_{Na} = 0.5$$

$$I_s = C_s * G_s * (0.95d + 0.05) * (0.95f + 0.05) * (\exp((V - 30)/15) - 1), G_s = 12.5$$

$$I_h = C_h * G_h * q * (V + 45), G_h = 0.4$$

$$I_K = C_K * G_K * p * (\exp(0.0277 * (V + 90)) - 1) / \exp(0.0277 * (V + 40)), G_K = 0.6$$

$$I_l = C_l * G_l * (1 - \exp((V + 60)/20)), G_l = 0.8$$

Las derivadas y funciones de las velocidades de apertura de canales para cada corriente iónica, se encuentran en el anexo 1 de este trabajo

## 8. RESULTADOS

Se desarrolló un programa interactivo para la enseñanza de los potenciales de acción mediante registro intracelular del sistema de conducción en el corazón. El programa está compuesto por dos módulos: (1) módulo de repaso de anatomía y fisiología del corazón, (2) módulo de simulación. El programa se ejecuta desde un archivo PASINHISCAR.exe. La figura 25, muestra la pantalla interfaz con dos botones en su mitad derecha para acceder a cualquiera de los dos módulos. Con el botón "morfología y fisiología del corazón" se accede a varias lecciones que introducen al usuario en esta temática en sus aspectos más básicos.

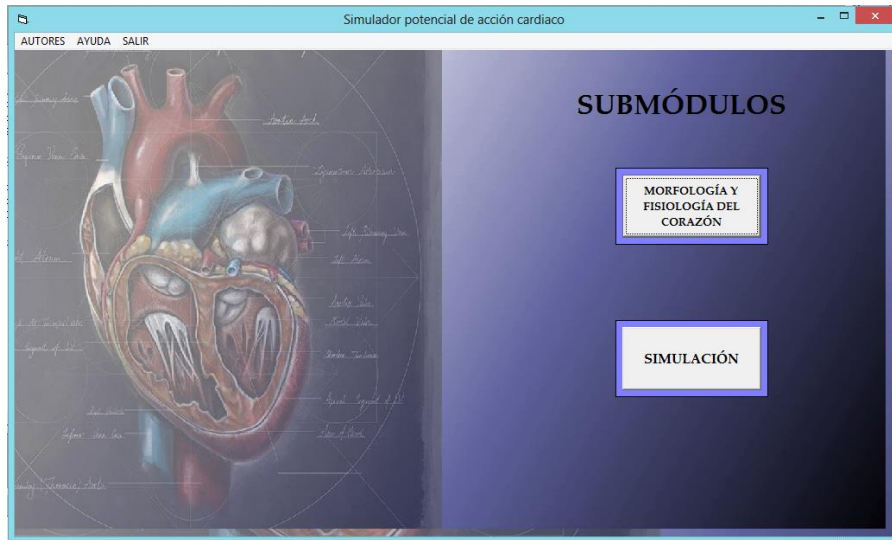


Figura 25. Pantalla de interfaz del programa. Se muestra el menú principal. Los botones corresponden a los módulos que integran el programa.

Una vez que se ingresa al módulo de enseñanza aparece una ventana con un menú principal: (1) morfología del corazón, (2) cardiomiocitos, (3) sistema de conducción y (4) inervación del sistema nervioso autónomo (figura 26).

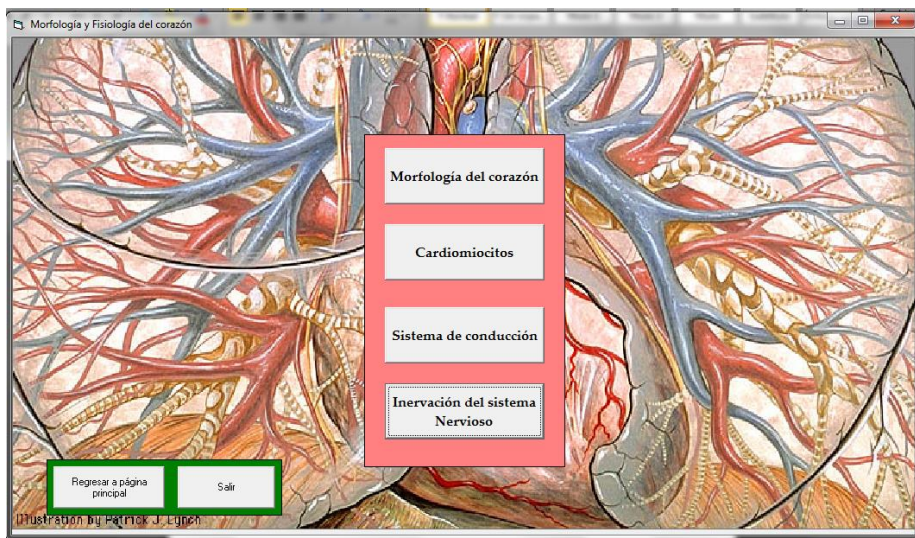


Figura 26. Menú principal del módulo de enseñanza de los temas de introducción. Los botones regresar a página anterior y salir, permiten finalizar el programa o navegar en su contenido.



Con el botón morfología del corazón se ingresa a una ventana que muestra la estructura externa del corazón. Del lado izquierdo, se presenta un esquema y del lado derecho se encuentra una breve descripción. La barra vertical del recuadro de texto permite recorrer el escrito correspondiente. Se pretende que el usuario tenga una idea general de la estructura anatómica del corazón. Se muestra una cara externa y un corte del corazón que permite observar las válvulas cardiacas correspondientes. Los botones que se encuentran en la parte inferior permiten navegar al usuario por el programa o salir en cualquier momento (figura 27).

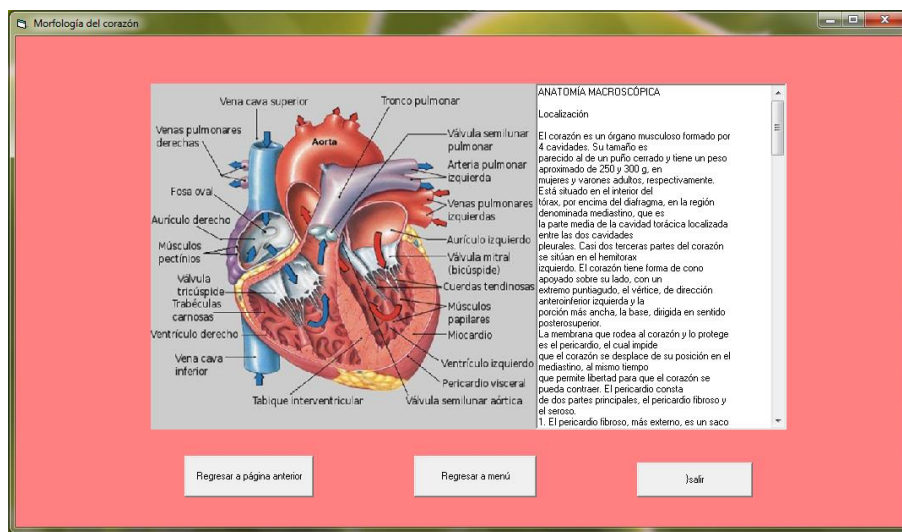


Figura 27. Ventana del programa que muestra un esquema de la anatomía de corazón.

Con el botón cardiomiocito, del menú principal de este módulo, se ingresa a una ventana que muestra del lado izquierdo un esquema de los cardiomiocitos. Del lado derecho, se muestra un recuadro de texto que hace referencia a las características anatómicas de los cardiomiocitos (figura 28).

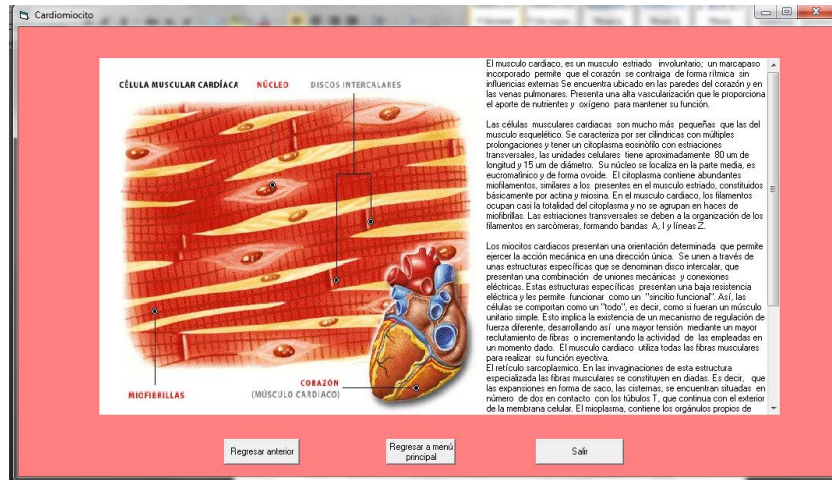


Figura 28. Ventana que muestra un esquema de los cardiomiocitos.

La figura 29, muestra un esquema del sistema especializado de conducción del corazón. En las diferentes partes de este sistema se registran potenciales de acción distintos dependiendo de las corrientes iónicas que presentan en su membrana las células correspondientes. Del lado derecho, se muestra un texto que describe brevemente este sistema. Se destaca el nodo sinusal (SA), el nodo aurículoventricular (AV), el haz de His, las ramas del haz de His y las ramas de Purkinje. Los potenciales de acción que se generan tienen una duración más larga que los registrados en el músculo esquelético.

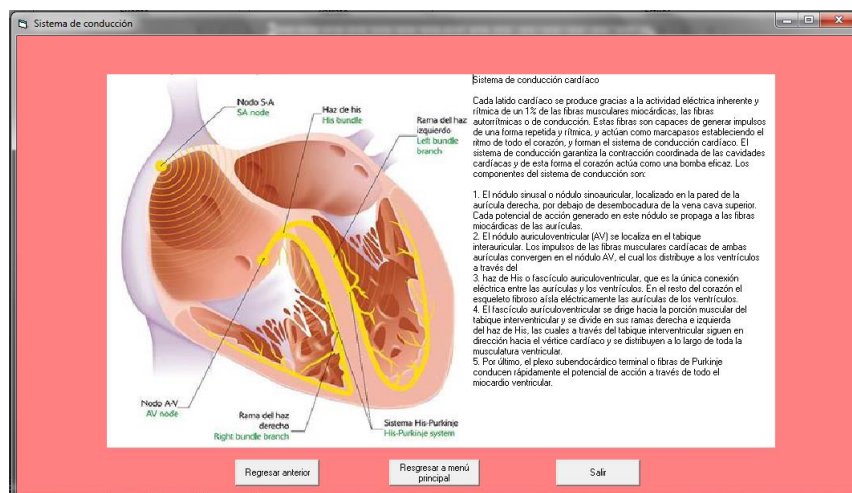


Figura 29. Ventana con un esquema del lado izquierdo que muestra el sistema de conducción en el corazón.

No obstante que el corazón tiene automatismo en la generación de potenciales de acción, la frecuencia cardiaca puede ser regulado por medio del sistema nervioso autónomo. El simpático incrementa la frecuencia y el parasimpático la disminuye. La frecuencia cardiaca normal en un adulto es de 70 pulsos por minuto. Sin embargo, el corazón puede incrementar hasta alrededor de 200% esa frecuencia o disminuirla alrededor de 50%. La figura 30, muestra la ventana correspondiente para introducir al usuario al tema.

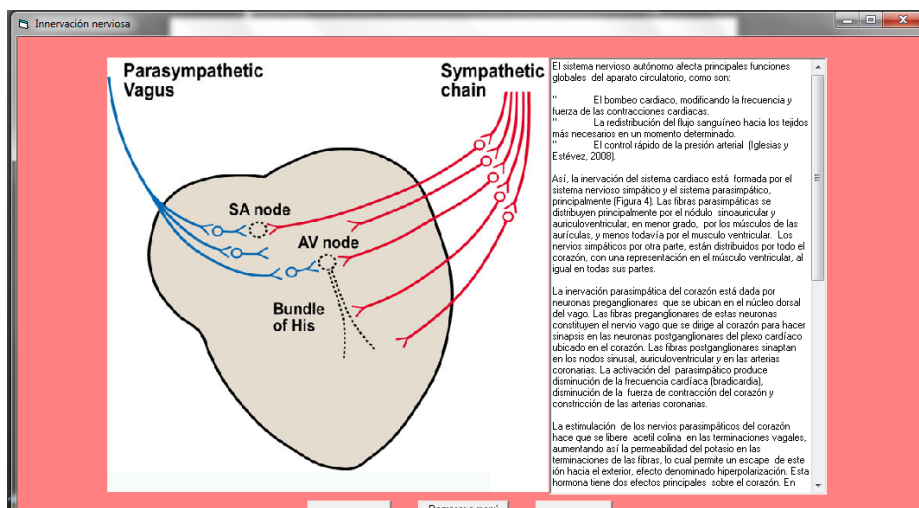


Figura 30. Ventana que muestra un esquema de la innervación del sistema nervioso autónomo en el corazón. El sistema simpático incide en todo el sistema de conducción del corazón. El parasimpático incide principalmente en los nodos sinusal y auriculoventricular.

Al ingresar al módulo de simulación desde el menú principal del programa, se abre la ventana de interfaz que muestra del lado izquierdo tres botones: (1) el correspondiente a “modelos matemáticos”, (2) simulación con XPP-AUT y (3) el correspondiente a “potenciales de acción” (figura 31). De la revisión realizada sobre los modelos matemáticos que reproducen los potenciales de acción en el nodo sinusal y en general los registrados en todo el sistema de conducción, se muestran algunos ejemplos accediendo por medio del botón correspondiente.

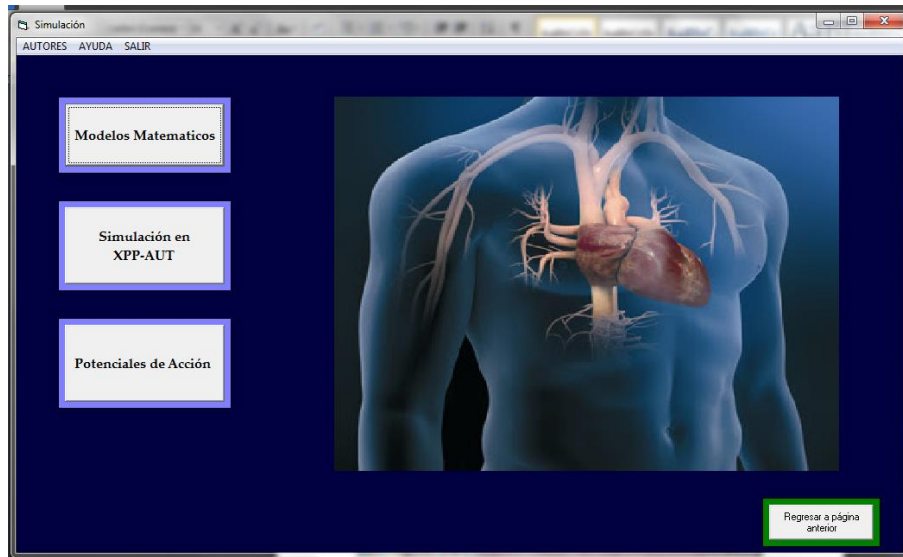


Figura 31. Menú principal del módulo de simulación.

Antes de realizar cualquier simulación, se pretende que el usuario se introduzca al tema de los modelos matemáticos que subyacen en la generación computacional de los potenciales de acción. La ventana de interfaz correspondiente lleva a un menú para acceder a ejemplos de modelos matemáticos en las células de Purkinje, en las células ventriculares, en las células atriales y en el nodo sinusal (figura 32).

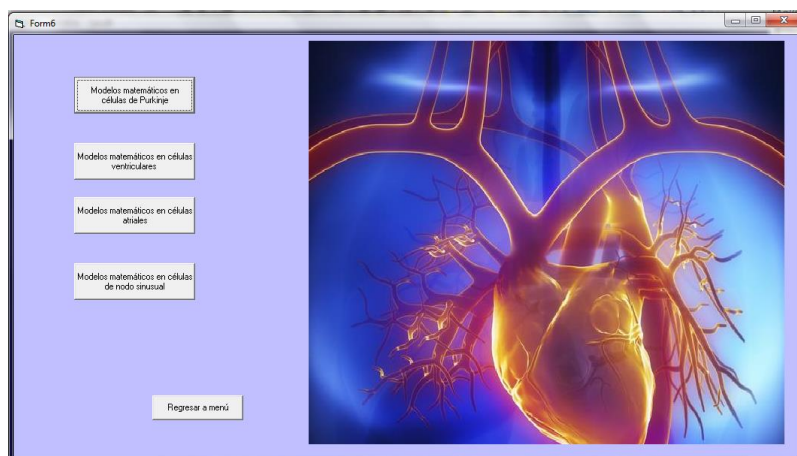


Figura 32. Pantalla con el menú principal para ingresar a los modelos matemáticos correspondientes.

Para las fibras de Purkinje se presentan tres modelos: (1) modelo de Noble, (2) modelo de McAlister-Noble-Tsien y (3) modelo de DiFrancesco-Noble. La figura 33, muestra el modelo de Noble; en la membrana de la célula se esquematizan canales de Na, canales de cloro y dos canales de potasio ( $I_{K1}$  e  $I_K$ ).

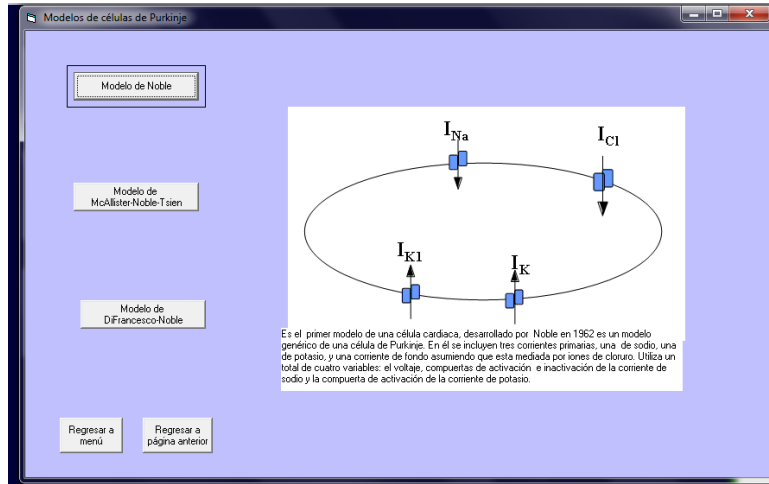


Figura 33. Modelo de Noble para las células en las fibras de Purkinje.

El modelo de McAlister-Noble-Tsien se muestra en la figura 34. Este modelo parte del modelo de Noble; sin embargo, se consideran la acción de un número mayor de canales. En el esquema del lado derecho se observa que la membrana de la célula tiene una mayor cantidad de canales: diferentes canales de potasio y sobre todo canales de calcio. Los estudios de anteriores de Noble indicaban la existencia de un canal de calcio que anteriormente no se consideraba. El modelo propuesto predijo la existencia de estos canales.

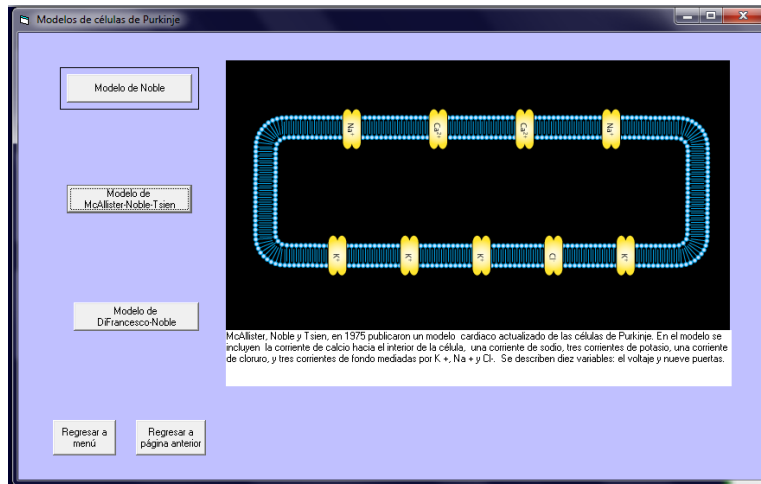


Figura 34. Ventana que muestra de manera esquemática el modelo de McAllister-Noble-Tsien.

Conforme se avanzó en los conocimientos de la electrofisiología en las fibras de Purkinje se integraron nuevos modelos matemáticos como el propuesto por DiFrancesco y Noble. La figura 35, muestra la ventana con el modelo esquemático. Puede observarse que ya se considera a intercambiadores y bombas en la membrana celular.

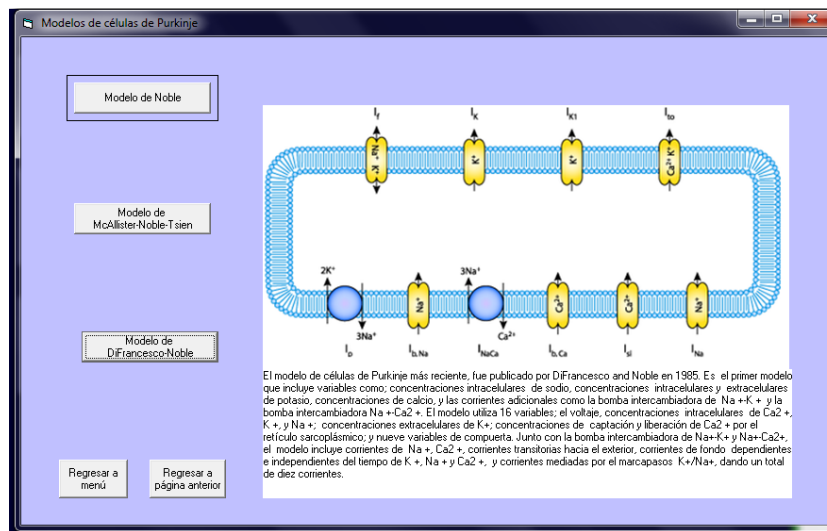


Figura 35. Modelo de DiFrancesco-Noble. Los círculos en la membrana indican bombas de sodio-potasio y sodio-calcio.

Las células ventriculares reciben la excitación del potencial de acción que se desplaza por los túbulos T. La despolarización de la membrana origina un potencial de acción en el miocito ventricular. Existen varios modelos matemáticos para reproducirlo. La figura 36, muestra el modelo de Beeler y Reuter. Está formado de la acción de canales de sodio, potasio y calcio.

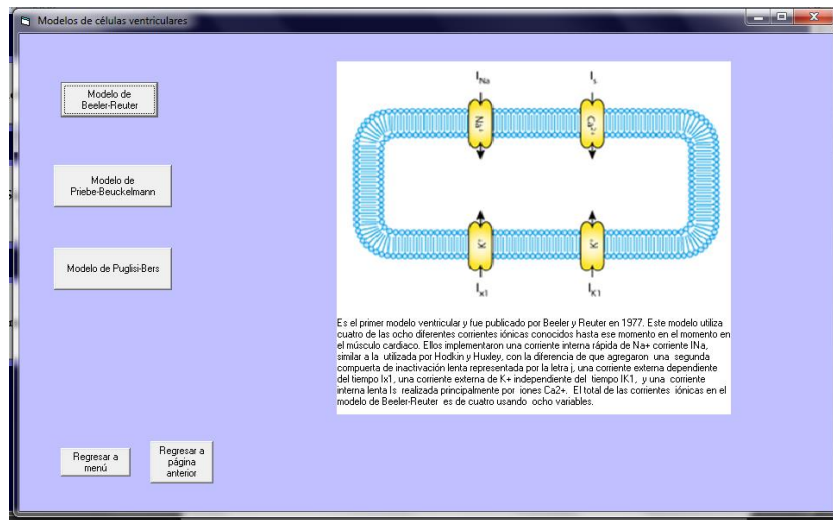


Figura 36. Ventana que muestra de manera esquemática uno de los modelos matemáticos del PA en las células de los ventrículos. El pie del esquema describe brevemente como está compuesto.

Siendo los miocitos del ventrículo células contráctiles, se realizaron modelos matemáticos que incluyen el retículo y en consecuencia la cinética del calcio durante la contracción cardiaca. El modelo de Priebe-Beuckelman incluye el retículo y bombas en la membrana celular. Este modelo es más complejo debido a la inclusión de diferentes tipos de canales de potasio. En la membrana del retículo se incluyen canales de calcio dependientes de voltaje y la bomba SERCA (figura 37).



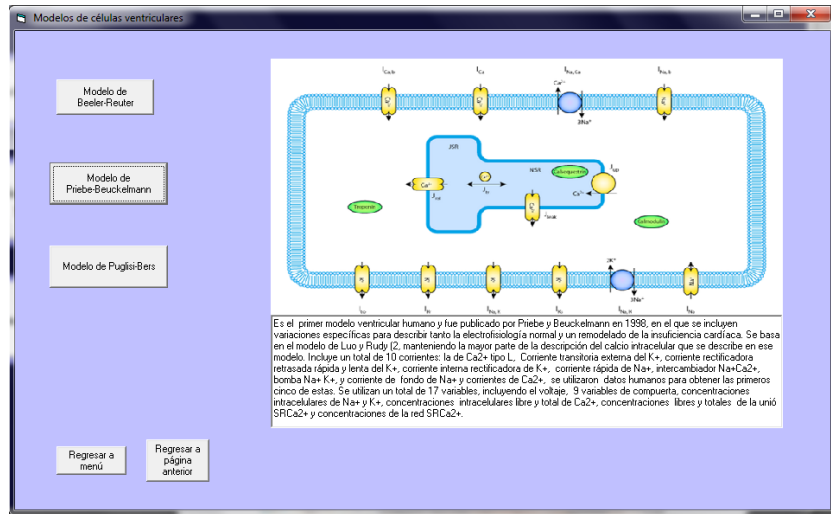


Figura 37. Ventana que muestra el esquema del modelo de célula ventricular. Este modelo reproduce la actividad eléctrica en la membrana (PA) y los cambios de calcio intracelulares; no incluye la parte de su contracción.

En la misma línea, se desarrolló por Puglisi y Bers (figura 38). Las concentraciones de calcio dentro de la célula y su unión a moléculas quelantes están incluidas. En este modelo se considera a una mayor cantidad de canales. Las corrientes iónicas se suman para generar el PA correspondiente.

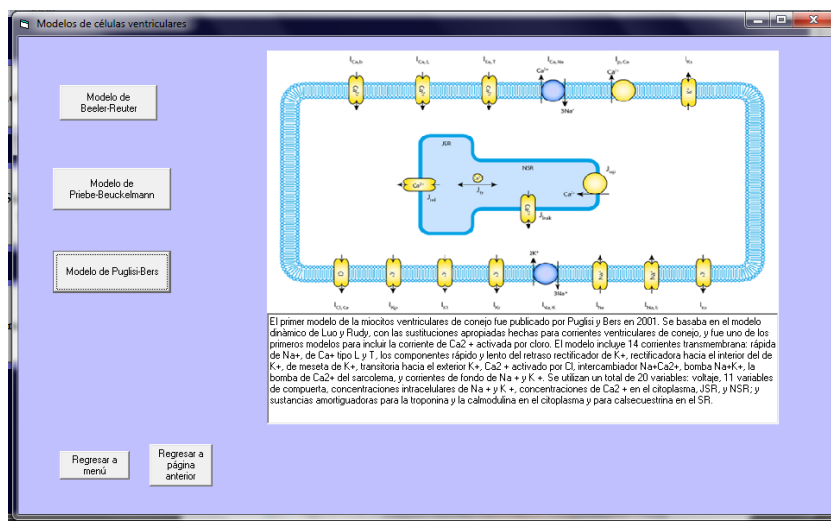


Figura 38. Ventana que muestra uno de los modelos para las células del ventrículo.



Al seleccionar del menú el ingreso a las simulaciones, se presenta la pantalla que ofrece el menú de las simulaciones posibles que permite este programa (figura 39). Del lado izquierdo, se presentan dos botones: (1) potencial de acción en el nodo sinusal y (2) potencial de acción en diferentes células de corazón. Del lado derecho, se muestra un esquema con la forma de los potenciales de acción del nodo sinusal, del nodo aurículoventricular, del haz de His, de las ramas del haz de His, y de las fibras de Purkinje.

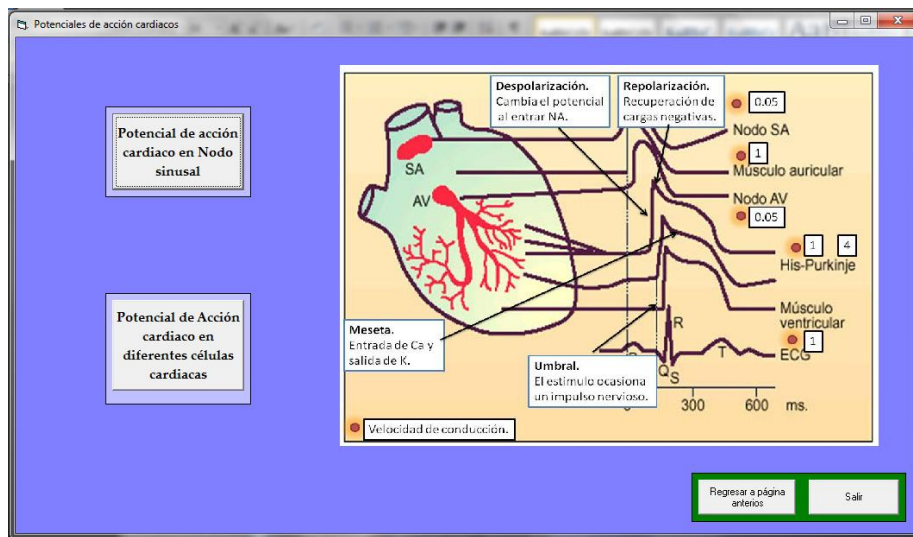


Figura 39. Ventana con el menú principal para acceder a las simulaciones.

La simulación del potencial de acción que se presenta en el nodo sinusal se muestra en la figura 40. La ventana interfaz del usuario para este caso muestra del lado izquierdo un recuadro que corresponde a un osciloscopio donde aparecen los potenciales de acción registrados en el nodo. Del lado derecho, se presentan el botón "simulación" que inicia la simulación. El botón "borrar" limpia el osciloscopio. En la parte superior se encuentra una barra horizontal: Accionarla hacia el lado izquierdo, permite incluir en la simulación el efecto del sistema nervioso parasimpático; en cambio, accionarla hacia el lado derecho simula el efecto del sistema nervioso simpático. Con los botones de más abajo se puede navegar en el programa.

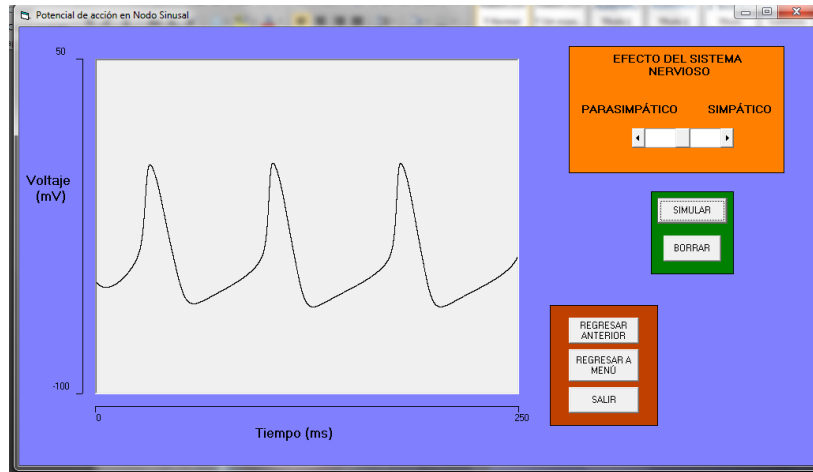


Figura 40. Simulación de los potenciales de acción registrados en el nodo sinusal. Se observa como antes de que se dispare el potencial de acción, el potencial de membrana aumenta lentamente hasta que se alcanza el umbral de disparo.

El efecto del sistema nervioso simpático se muestra en la figura 41. La acción del simpático se traduce en un aumento de la frecuencia. La fase 4, que corresponde a la diástole, muestra un potencial de membrana con una mayor pendiente y en consecuencia se alcanza el umbral de disparo más rápidamente. La amplitud del PA es la misma, pero se reduce el tiempo de la diástole. Los agonistas beta adrenérgicos tienen su acción en esta fase. El efecto final específico es sobre la corriente iónica marcapaso o corriente funny.

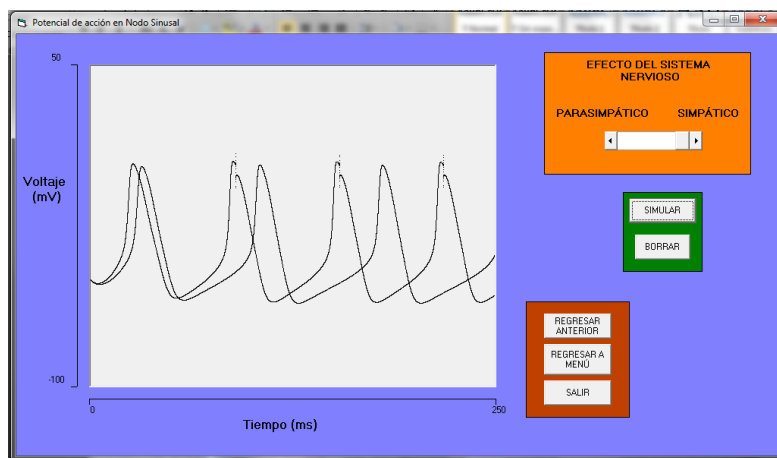


Figura 41. Simulaciones sobrepuestas. Se observa como el efecto del sistema simpático incrementa la frecuencia. La pendiente de la fase 4 es mayor.

El sistema nervioso parasimpático disminuye la frecuencia cardiaca. La figura 42, muestra la simulación en estas condiciones. Se observa una disminución de la pendiente de la fase 4; en consecuencia el umbral de disparo se alcanza en un tiempo mayor y la frecuencia cardiaca disminuye.

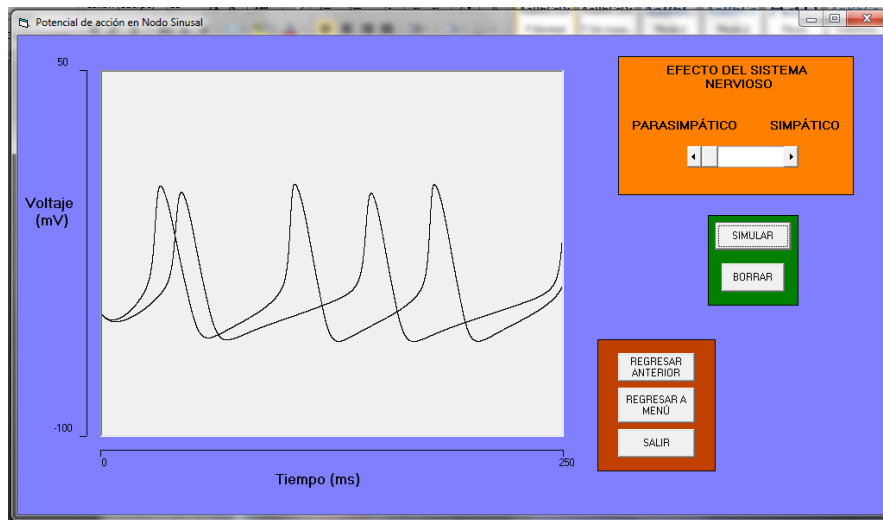


Figura 42. Simulación del efecto del sistema nervioso parasimpático. La simulación está sobre puesta a una simulación en condiciones de normalidad.

El nodo sinusal es quien comanda la frecuencia cardiaca. El nodo auriculo ventricular presenta una disminución en la velocidad de conducción que sirve para sincronizar la sístole entre las aurículas y los ventrículos. Sin embargo, en un momento dado, este nódulo puede comandar el automatismo cardiaco. La figura 43, muestra una simulación del registro intracelular en este nodo. El potencial de acción es parecido al de nodo sinusal. Se inicia lentamente y no presenta meseta.

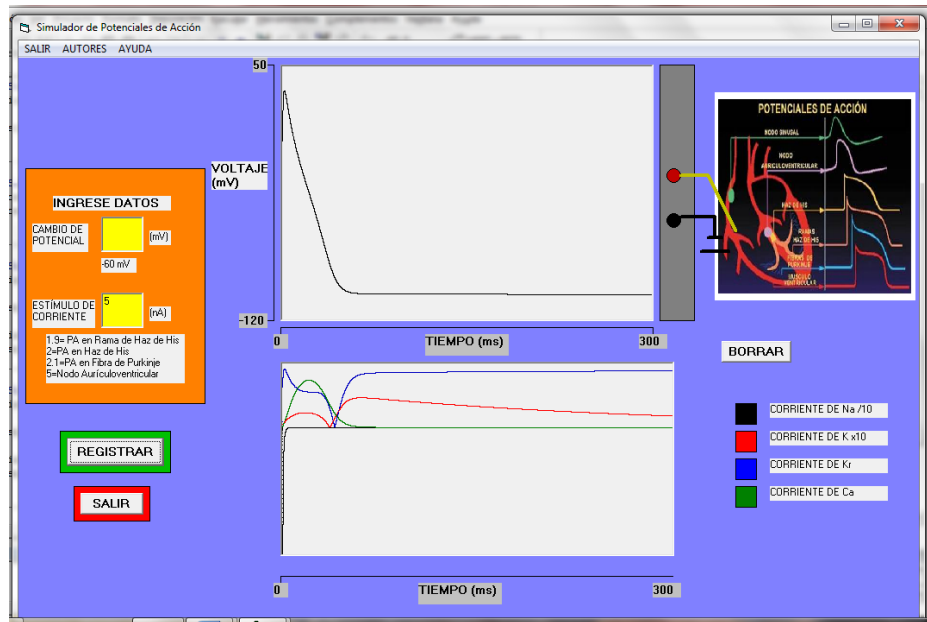


Figura 43. Simulación del potencial de acción en el nodo auriculo-ventricular. El recuadro central superior muestra el PA. El recuadro inferior muestra las corrientes iónicas que participan en su formación. Del lado derecho se muestra un esquema de los potenciales de acción registrados en las diferentes regiones del sistema especializado de conducción.

El potencial de acción registrado en el haz de His tiene la forma característica de los potenciales de acción en todas las partes del corazón. En este potencial se distinguen bien las cuatro fases: la fase de despolarización (fase 1) generada por una corriente rápida de Na. La fase 2, que resulta en un pico y que está producida por una corriente de K. La fase 3, la meseta sostenida principalmente por una corriente de Ca y finalmente la fase 4 que corresponde al potencial de membrana en reposo, generada por corrientes de K (figura 44).

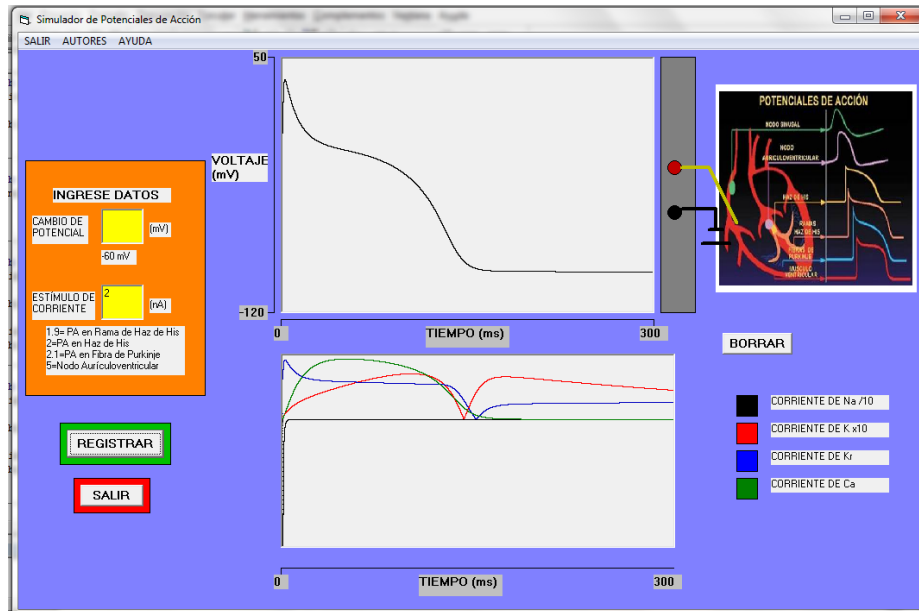


Figura 44. Simulación del PA cardiaco. Registro en el haz de His. El potencial muestra perfectamente todas las fases 0 a 4. En la parte inferior se muestran las corrientes que lo producen. La corriente de Na es instantánea y rápida, en cambio la corriente de Ca es prolongada y produce la meseta.

En las ramas de haz de His el potencial de acción la duración es mayor aún. Se puede pensar que la duración tan grande favorece la despolarización de todas las células en el miocardio. La contracción de los miocitos aunque en esencia semejante a los músculos esqueléticos; es en particular diferente, debido a que no cuenta con inserciones en palancas formadas por los huesos. De manera que la acción del calcio parece muy importante y la disposición arquitectónica en el miocardio fundamental. La figura 45, muestra una simulación del PA en las ramas del haz de His.

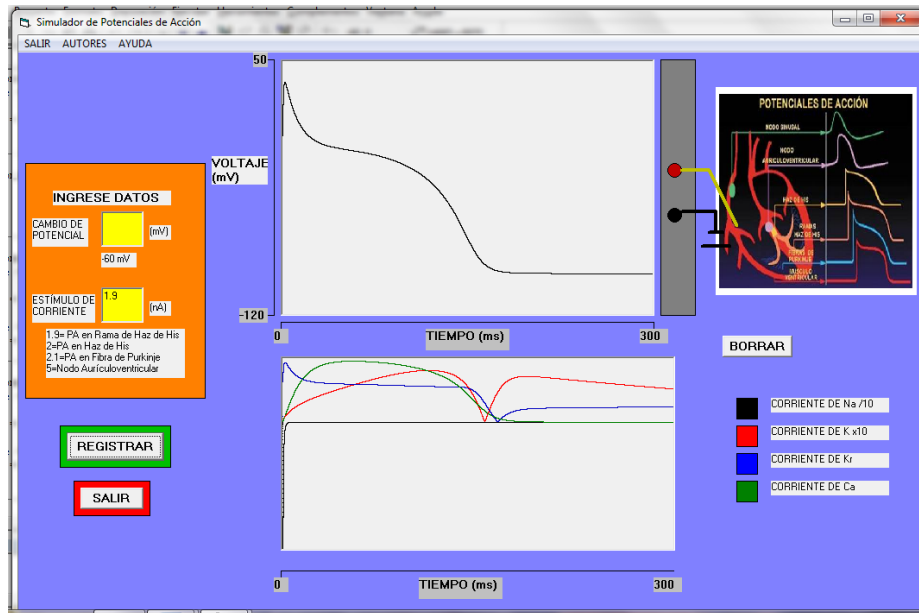


Figura 45. Simulación del potencial de acción en unas de las ramas del haz de His.

En las ramas de Purkinje el PA se continúa y sus características son básicamente las mismas. La duración es menor que en las ramas de His. Sin embargo, mantiene las mismas 4 fases. La figura 46, muestra una simulación en las ramas de Purkinje.

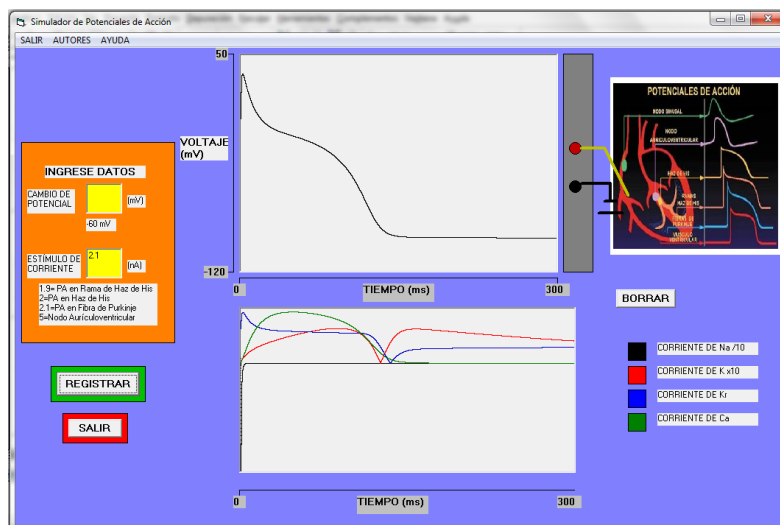


Figura 46. Simulación del potencial de acción en las ramas de Purkinje.

## 9. DISCUSIÓN

El corazón es un órgano vital que ha fascinado desde la antigüedad. Se le atribuía actividades extraordinarias relacionadas con los sentimientos y aún más con el control corporal. Ahora se sabe que su principal función tiene que ver con el bombeo de la sangre a todas las células. Al corazón se le puede estudiar desde varios puntos de referencia. Por ejemplo: su anatomía en su estructura macroscópica; su función como bomba, con el estudio del volumen minuto, las presiones en cada una de sus cavidades, la direccionalidad del flujo de la sangre; su actividad eléctrica como un todo mediante el electrocardiograma y en consecuencia sus alteraciones eléctricas; su anatomía celular, con las características especiales de su contracción muscular, su automatismo, en las células especializadas marcapasos, y su sistema de conducción eléctrica. Cada una de estas actividades se han estudiado a fondo y han originado sendos modelos matemáticos que reproducen cada una de sus funciones (Wilders, 2007). En este laboratorio ya se realizó un simulador en su primera versión de la presión sanguínea en la aorta. Este simulador, tiene la posibilidad de simular alteraciones de la válvula aortica (Cortés, 2011).

En este trabajo, se diseñó y desarrollo un simulador que permite obtener el registro intracelular de los potenciales de acción en el tejido especializado: nodos sinusal y aurículoventricular, haz de His con sus ramas y en las fibras de Purkinje. Para este trabajo se usó uno de los modelos matemáticos que incluyen corriente de  $Ca^{+}$ ,  $Na^{+}$ , y varios tipos de corrientes de  $K^{+}$  (Beeler y Reuter, 1977). Los resultados encontrados muestran que su implementación en la computadora fue suficiente para reproducir en lo general cada uno de los potenciales de acción registrados en estas células especializadas. Los modelos matemáticos utilizados corresponden a modelos fenomenológicos como los propuestos por Hodgkin y Huxley en 1952 para el potencial de acción en el axón gigante de calamar

(Hodgkin y Huxley, 1952). En definitiva, la forma de modelar propuesta por estos autores ha mostrado su efectividad cuando se trata de reconstruir un potencial de acción (Noble, 1962). Para que esto sea posible es necesario conocer cuáles son las corrientes iónicas involucradas. La solución de estos modelos se realiza gracias a que se cuenta con las variables de velocidad (variables de compuerta) que permiten seguir la cinética de apertura, cierre o inhibición de los canales (Pandit *et al.*, 2001; Wilders, 2007). Cuando no se cuenta con las funciones matemáticas correspondientes, se pueden utilizar las curvas de activación o inactivación encontradas experimentalmente. Las constantes de tiempo también son valores necesarias para reproducir los potenciales de acción. En esta primera versión del simulador se agregó la acción del sistema nervioso simpático y para simpático aunque solamente de manera cualitativa. Para una siguiente versión se podrán simular el efecto cuantitativo de la acción por ejemplo de agonistas o antagonistas de por ejemplo los receptores beta adrenérgicos o de otras moléculas o medicamentos que inciden en las corrientes iónicas que subyacen al potencial de acción. Queda para otra versión modificar parámetros que lleven a alteraciones que produzcan arritmias cardiacas y que pueden observarse a nivel de registros intracelulares (Cranefield, 1977; Hiraoka *et al.*, 1998; Kuo *et al.*, 1983). Sin embargo, con este simulador los usuarios pueden observar cómo cambian de forma los potenciales de acción según el nivel en el que se realice el registro.

El simulador desarrollado en este trabajo está pensado para su uso como una herramienta didáctica de apoyo y no pretende abarcar todos los aspectos que se pueden estudiar en la función cardiaca. El módulo de enseñanza está pensado para introducir al usuario al tema. Las lecciones que se presentan son tópicos fundamentales. El módulo de los simuladores reproduce bien los potenciales de acción para cada una de las partes.

El estudio de las corrientes iónicas que se registran por ejemplo en el nodo sinusal, permiten actualmente explicar mejor cómo es que se forma el potencial de acción. El estudio de estas corrientes corresponde a técnicas de fijación de voltaje.



En este trabajo las ecuaciones aunque se incluyen cada una de las corrientes iónicas necesarias para generar el potencial de acción se resuelven de manera simultánea y con respecto a las variaciones del voltaje (potencial de membrana) con respecto del tiempo. En cambio, para obtener soluciones que reproduzcan la cinética de estas corrientes el sistema se resuelve cuando la derivada del voltaje es igual a cero. En este laboratorio ya se está desarrollando un simulador para las corrientes iónicas en el nodo sinusal registradas en fijación de voltaje. En breve se iniciara otro simulador para la contracción muscular en el miocito.

En este sentido, el presente simulador debe verse como una parte del desarrollo de simuladores que completarán en lo básico los aspectos fisiológicos del corazón.

Finalmente, se propone que este simulador sea usado dentro de una clase de tipo presencial en un salón de computadoras para que los alumnos puedan realizar las simulaciones de manera individual. Queda claro que realizar una práctica de laboratorio para registro intracelular en corazón resulta altamente costoso y por lo mismo una práctica virtual puede ser útil. De ninguna manera se quiere decir que las prácticas virtuales pueden substituir en todo a las prácticas reales. Antes de usar el simulador es conveniente que el profesor o facilitador explique el tema y se realice la práctica virtual en seguida o al mismo tiempo.

## **10. CONCLUSIONES**

1. Se cuenta con un simulador interactivo propio para la enseñanza de los potenciales de acción cardiacos.
2. El simulador desarrollado reproduce cualitativamente bien los potenciales de acción del nodo sinusal en su parte central.
3. El simulador reproduce los potenciales de acción en el haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje.
4. Los potenciales registrados en la simulación tienen características generales y no pertenecen a un tipo de célula en especial.
5. Los modelos matemáticos implementados en la computadora han sido validados previamente con trabajos experimentales realizados por sus autores y reproducen bien las características de los PA en el tejido especializado del corazón.
6. El módulo de enseñanza presenta una serie de lecciones breves para introducir al usuario al tema.
7. Se recomienda usar el simulador en una clase de tipo presencial y en una sala de computadoras.
8. El simulador debe verse como un material didáctico de apoyo al profesor o facilitador.
9. El simulador es ejecutable en ambiente Windows® y no requiere de un programa especial para su ejecución.
10. El usuario no necesita de conocimientos especiales de computación.

## BIBLIOGRAFÍA

Aschoff L. "Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens", Ver Dtsch Pathol Ges, 14: 3-35, 1910.

Bellón L. M., Pan M. M., Rodríguez E. V. "Generalidades. Manual de enfermería en arritmias y electrofisiología", Ed; Morales R. M. M., Cabrerizo S.M.P., Matas A.M., Asociación Española de enfermería en cardiología, Madrid, pp. 37-50, 2013.

Beeler G. W., Reuter H. "Membrane calcium current in ventricular myocardial fibres", J. Physiol, 207: 191-209, 1970.

Bernabé S. A., Navarro C. J. A., Pallarés M. F. J. "Tejido muscular, citología e histología veterinaria", Oc, Mursia, pp. 9, 2013.

Bristow D. G., Clark J. W. "A mathematical model of primary pacemaking cell in SA node of the heart", Am J Physiol, 243: H207-H218, 1982.

Castillo R. "Antiarrítmicos" Innovadores, [Visto 01/07/2015]: <http://es.slideshare.net/rencastillo2010/antiarritmicos-ren-castillo-flores-2-se-2008>.

Carmeliet E. "Potassium channels in cardiac cell", Cardiovasc Drugs Ther, 6: 305-312, 1992.

Catterall W. A. "Structure and regulation of voltage-gate  $Ca^{2+}$  channels", Annu Rev Cell Dev Biol, 16: 521-555, 2000.

Coraboeuf E., Weidmann S. "Potentiels d'action du muscle obtenus à l'aide de microélectrodes intracellulaires, présence d'une inversion de potential", CR Soc Biol (Paris), 143: 1360-1360, 1949.

Coraboeuf E., Weidmann S. "Potentiels de repos et potentiels d'action du muscle cardiaque, mesurés à l'aide d'électrodes intracellulaires", CR Soc Biol (Paris), 143: 1329-133, 1949.

Cortés S. C. M. "Diseño y desarrollo de simuladores de la hemodinamia en procesos físicos básicos del corazón", Tesis de licenciatura, Escuela de Biología, BUAP, 2011.

Cranefield F. P. "Actions potentials, afterpotentials, and arrhythmias", *Cir Res*, 41(4): 415-423, 1977.

De los Nietos C. M. "Noción básica de anatomía. Fisiología y Patología cardíaca. Bradiarritmias y taquiarritmias", *Enfermería en cardiología*, 1: 7-20, 2007.

Demir S. S., Clark J.W. Murphey C. R., Giles W. R. "A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell", *Am J Physiol*, 266: C832-C852, 1994.

De Young G. W., Keizer J. "A single pool IP<sub>3</sub>-receptor based model for agonist stimulated Ca<sup>2+</sup> oscillations", *Proc Natl Acad Sci*, 89: 9895-9899, 1992.

DiFrancesco D., Noble D. "A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 307(1133): 353-398, 1985.

DiFrancesco D., "Pacemaker mechanisms in cardiac tissue", *Ann Rev Physiol*, 55: 455-7, 1993.

Dokos S., Celler B.G., Lovell N. "Ion currents underlying sinoatrial node pacemaker activity: a new single cell mathematical model", *J Theor Biol*, 181: 245-272, 1996.

Fabiato A. "Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum", *Am J Phys*, 245: C1-C14, 1983.

Fawcet D.W., "Tratado de histología-Bloom Fawcet. Músculo Cardíaco", Mc Graw Hill, México, pp. 18, 1995.

Fozzard H. A., Hanck D. A "Sodium channels", En: "The heart and cardiovascular system". Eds: Fozzard H. A., Haber E., Jennings R. B., Katz A. M., Segunda edición., Reven Press, New York, 1991.

Fox, S. I., Planas G. H. R., Rivera M. B., González H. J. L. "Fisiología humana" (13a ed.), McGraw-Hill Interamericana, México D.F, pp. 422-425, 2014.

Gaztañaga L., Marchlinski F. E., Betensky B. P. "Mecanismos de las arritmias cardiacas", Rev Esp Cardiol, 65(2): 174-185, 2012.

Golovko V. A., Tipáns I. "Modelling of the effects of Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ions on the generation of action potentials by rabbit heart true pacemaker cells", Gen Physiol Biophys, 5: 617-624, 1986.

Guerra J. M, Cinia J. "Ritmo sinusal normal. Nuevos conceptos anatómicos y fisiológicos del nodo sinusal. Corriente If", Rev Esp Cardiol supl, 7: 260-310, 2007.

Guixeu Bu, Adams H., Berbari E. J., Rubart M. "Uniform action potential repolarization within the sarcolemma of in situ ventricular cardiomyocytes", Biophys J, 96(6): 2532-46, 2009.

Gutiérrez S. O., Araya G. V. "Potencial de acción miocárdico", En: "Manual de arritmias cardiacas. Guía diagnóstica y terapéutica", Universidad de Costa Rica, pp. 5-8, 2002.

Grood S. E., Mates E. R., Falsetti H. "A model of cardiac muscle dynamics", Circ Res, 35: 184-196, 2015.

Hernández R. J. "Simulador de la regulación de la concentración de calcio por ranodina e IP<sub>3</sub>", Tesis de licenciatura, Escuela de Biología, BUAP, Febrero, 2015.

Himeno Y., Young C. C., Noma A. "Ionic basis of the pacemaker activity of SA node, Revealed by the lead potential analysis" En: Herat an Rhythm, Molecular basis, pharmacological modulation and clinical implications, Eds. Tripathi O. N., Ravens U., Sanguinetti M. C., Springer, Berlín, pp. 35-57, 2011.

Hiraoka M., Kawano S., Hirano Y., Furukawa T. "Role of cardiac chloride currents in changes in action potential characteristics and arrhythmias", Cir Res, 40: 23-33, 1998.

His W. Jr. "Die Thätigkeit des embryonalen herzens und deren bedeutung für die lehre von der herzbewegung beim erwachsenen", Arb Med Klinik Leipzig, 1: 14-49, 1893.

Hodging A., Huxley A. "A quantitative description of membrane current and its application to excitation and conduction in nerve", J Physiol, 117(4): 500-544, 1952.

Huxley A. F., Niedergerke R. "Estructural changes in muscle during contraction: interference microscopy of living muscle fibres", Nature, 173: 971-973, 1954.

Huxley H. E., Hanson J. "Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation", 173: 973-976, 1954.

Iglesias A. J., Estévez B.M., "Regulación del sistema cardiovascular por el sistema nervioso autónomo", Infowoki, [Visto 10/04/2015]:

[http://fbio.uh.cu/qinvest/mesna/vfc\\_docs/RegulacionAutonomicaCardiovascular.pdf](http://fbio.uh.cu/qinvest/mesna/vfc_docs/RegulacionAutonomicaCardiovascular.pdf)  
[muscular](#)

Irisawa H., Noma A. "Pacemaker mechanism of rabbit sinoatrial node cells, Cardiac rate and rhythm: physiological, morphological and developmental aspect", Ed Bouman L. N., Jangma H. J., Martnus Nijhoff, London, pp. 35-51, 1982.

Katz A. M. "Physiology of the heart", Segunda edición, New York, 1992.

Keith A., Flack M. "The form and nature of the connections between the primary division of the vertebrate heart", J Anat Physion, 41: 172-89, 1907.

Kogan B. J., "Currents through a cell membrane: in Introduction to computational cardiology", (Springer Scine+Businees Media, New York), Chapter 3, pp. 33-43, 2010.

Kurata Y., Hisatome I., Imanishi S., Shibamoto T. "Dynamical description of sinoatrial node pacemaking: improved mathematical model for primary pacemaker cell", Am J Physiol, 283: H2074-H2101, 2007.

Kuo C.H., Munakata K., Reddy P., Surawicz B. "Characteristics and posible mechanism of ventricular arrhythmia dependen ton the dispersión of action potential durations", *Circulation* 67(6): 1356-1367, 1983.

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

Levy N. M., Koeppen M. B., Stanton A. B., "Fisiología". Elsevier, España, pp. 836, 2006

Ling G. y Gerard R. W. "The normal membrane potential of frog sartorius fibers", *J. Cell. Com. Physiol.*, 34: 383-96, 1949.

Liu Y. M., DeFelice L. J., Mazzanti M. "Na<sup>+</sup> channels that remain open Throughout the cardiac action potential plateau", *Biophys J*, 63(3): 654-662, 1992.

McAllister R. E., Noble D., Tsien R W. "Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers", *J Physiol*, 251: 1-59, 1975.

Murillo M., Cabrera J. A., Pizarro G., Sánchez Q. D. "Anatomía del tejido especializado de conducción cardiaco", *RIA*, 1(2): 229-245, 2011.

Mohrman D. E., Heller L. J. "Características de las células cardiacas" en *Fisiología cardiovascular*. Mc Graw Hill, México Df., pp. 19-45, 2007.

Navarro X., "Fisiología del sistema nervioso autónomo", *Rev NEUROL*, 35(6): 552-562, 2002.

Niedergerke R., Orkand R. K. "The dependence of the action potential of the frog's heart on the external and intracellular sodium concentration", *J. Physiol*, 184: 312-334, 1966.

Noble D., DiFrancesco D., Denyer J. C. "Ionic mechanisms in normal and abnormal cardiac pacemaker activity. Neuronal and cellular oscillators", Ed: Jacklet J. W., Dekker M., New York, pp. 59-85, 1989.

Noble D. "A modification of the Hodgking-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potential", *J Physiol*, 120: 317-352, 1962.

Noma A., Irisawa H. "The effect of sodium ion on the initial phase of sinoatrial pacemaker action potentials in rabbits", *Jap J Physiol*, 25: 617-632, 1974.

Pandit V. S., Clark B. R., Giles R. W., Demir S. S. "A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes", *Biophys J*, 81: 3029-3051, 2001.

Paniagua R., Nista M., Sesma P., Álvarez V.M., Fraile B., Anadón R., Saéz F.J. "Citología e histología vegetal y animal, tejido muscular", *Mc Graw Hill*. pp. 643-691, 2007.

Pelzer D., Trautwein W. "Currents through ionic channels in multicellular cardiac tissues and single heart cells", *Experientia*, 43: 1153-1162, 1987.

Purkinje J.E. "Mikroskopisch neurologische Beobachtungen", *Archiv für Anatomie Physiologie und Wissenchaftliche Medicin*, 12: 281, 1845.

Ramírez-Ramírez F.J. "Fisiología cardiaca", *Rev Médica MD*, 1(3): 1-9, 2009.

Sarai N., Matsuoka S., Kuratomi S., Ono K., Noma A. "Role of individual ionic current systems in the SA node hypothesized by a model study", *Jpn J Physiol*, 53: 125-134, 2003.

Rohr S. "Role of gapjunction in the propagation of the cardiac action potential", *ELSIEVER*, 62: 309-322, 2004.

Rudy, Y. "Modelling and imaging cardiac repolarization abnormalities", *J Int Med*, 259: 91-106, 2006.

Rudy Y., Silva R. J. "Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology", *Quarterly Rev Biophys*, 39(1): 57-116, 2006.



Serrano C., Sanz A., Hernández A. "Arritmias cardíacas", *Medecine*, 39: 204-2054, 2001.

Seyama I., Characteristics of transient current in the atrium myocardium of the frog. *J. Physiol. Soc. Jap.*, 33: 729-730, 1971.

Silverman E. W., Roux B., Papazian M. D. "Structural basis of two-stage voltage-dependent activation in K<sup>+</sup> channels", *PNAS*, 100(5); 2935-2940, 2003.

Tamargo J., Delpón E. "Propiedades eléctricas del corazón", en: *Fisiología Humana*. Ed. Tresguerres J., pp. 499-462, 2005.

Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology, "The Sicilian gambit. "A New approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation*", 84: 1831-1851, 1991.

Tawara S. "Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens" "The Conduction System of the Mammalian Heart", Gustav Fischer, Jena , 1906.

Tarawara S. "The conduction system of the mammalian heart", translated into english by Suma K., Shimada M., and preface by Aderson R.H., Imperial College Press, London, 2000.

Tsien R. W., Hess P., Nilius B. "Cardiac calcium currents at the level of single channel", *Experientia*, 43: 1169-1172

Tresguerres A. F. J., Villanueva B. M. A, López -Calderón B. A. "Sistema cardiovascular. Anatomía y fisiología del cuerpo humano", Ed Lahera J. V., Garrido A. C, McGraw-Hill, España, pp. 112-198, 2009.

Wahler G. M. "Cqrdiac action potentials , heart physiology and phatophysiology", Ed. Krachi Y., Terzic A., Cohe M. V, Sperelakis V., Academic Press, pp. 199-209, 2000.

Wilde AAM C. R. "Contribution of sodium channel mutations to bradycardia and sinus node dysfunction in LQT3 families". *Circ Res*, 92: 976–83, 2003.

Wilders R., Jongsma H. J., Van Ginneken A.C.G. "Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node: a comparison of mathematical models", *Biophys J*, pp. 1202-1216, 1991.

Wong A. Y. K. "Mechanics of cardiac muscle, based on Huxley's model: mathematical stimulation of isometric contraction. *J Biochem* 4: 529-540, 1971.

Yanagihara K., Noma A., Irisawa H. "Reconstruction of sinoatrial node pacemaker potential base don voltaje clamp experiments", *Jpn J Physiol*, 30: 841-857, 1980.

Yue L., Feng J., Li G. R., Nattel S. "Transient outward and delayer rectifier currents in canine atrium: properties and role isolation methods", *Am J Physiol*, 270 (6 Pt 2): H2157-H2168, 1996.

Zhang H., Holdel A. V., Kodoma I., Hunju H., Lei M., Varghese T., Bayett M.R. "Mathematical models of action potential in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node", *Am J Physiol*, 279: H397-H421, 2000.

## ANEXO 1

El sistema de ecuaciones del modelo Yanagihara-Noma-Irisawa (1980) se presenta en seguida.

Se describen cinco corrientes:

$I_{Na}$ : Corriente de sodio

$I_s$ : corriente interna lenta

$I_h$ : corriente activación-hiperpolarización

$I_k$ : corriente de potasio

$I_l$ : corriente de fuga

Ecuaciones que describen las cinco corrientes iónicas

$I_{Na} = (c_{Na}) * (G_{Na}) * (m^3) * (h) * (V-30)$  para una conductancia máxima  $G_{Na}=0.5$

$I_s = c_s * G_s * (0.95d+0.05)(0.95f+0.05)(\exp((V-30/15)-1))$  para una conductancia máxima  $G_s=12.5$

$I_h = c_h * G_h * q (V+45)$  para una conductancia máxima  $G_h=0.4$

$I_k = c_k * G_k * p (\exp(0.0277(V+90)) - 1 / \exp(0.0277(V+40)))$  para una conductancia máxima  $G_k=0.6$

$I_l = c_l * G_l (1 - \exp((V+60)/20))$  para una conductancia máxima  $G_l=0.8$

Las velocidades de apertura y cierre son funciones dependientes de voltaje:

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

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

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

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

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

$$\beta_d(V) = \frac{-4.21 \times 10^{-3}(V - 5)}{1 - \exp\left(\frac{V - 5}{2.5}\right)}$$

$$\alpha_f(v) = \frac{-3.55 \times 10^{-4}(V + 20)}{1 - \exp\left(\frac{V + 20}{5.633}\right)}$$

$$\beta_f(V) = \frac{9.44 \times 10^{-4}(V + 60)}{1 + \exp\left(-\frac{V + 29.5}{4.16}\right)}$$

$$\alpha_q(V) = \frac{3.4 \times 10^{-4}(V + 100)}{\exp\left(\frac{V + 100}{4.4}\right) - 1} + 4.95 \times 10^{-5}$$

$$\beta_q(V) = \frac{5 \times 10^{-4}(V + 40)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 40}{6}\right)} + 8.45 \times 10^{-5}$$

$$\alpha_p(V) = \frac{9 \times 10^{-3}}{1 + \exp\left(-\frac{V + 3.8}{9.71}\right)} + 6 \times 10^{-4}$$

$$\beta_p(V) = \frac{-2.25 \times 10^{-4}(V + 40)}{1 - \exp\left(\frac{V + 40}{13.3}\right)}$$

Modelo de Bristow y Clark, 1982

Corriente rápida de sodio

$$I_{Na} = G_{Na}(v_m - E_{Na}); G_{Na} = G_{Na}m^3h + G'_{Na}; E_{Na} = +40 \text{ mV};$$

$$G_{Na} = 5 \frac{\text{mS}}{\text{cm}^2}; G'_{Na} = 0.075 \frac{\text{MS}}{\text{cm}^2}$$

$$a_m = \frac{a_m (V_m + 47)}{1 - \exp\left(-\frac{v_m + 47}{10}\right)} \quad \beta_m = \beta_m \exp\left(-\frac{V_m + 72}{17.86}\right)$$

$$\alpha_m = 1 \text{ ms}^{-1} \quad \beta = 40 \text{ ms}^{-1}$$

$$a_h = a_h \exp\left(\frac{v_m + 71}{5.43}\right) \quad \beta_h = \beta_h \left[1 + \exp\left(-\frac{V_m + 10}{12.0}\right)\right]^{-1}$$

$$\alpha_h = 0.0085 \text{ ms}^{-1} \quad \beta_h = 2.5 \text{ ms}^{-1}$$

Corriente interna lenta de sodio

$$I_{Si} = G_{Si}(v_m - E_{Si}); \quad G_{Si} = G_{Si}df + G'_{Si}d'; \quad E_{Si} = +70 \text{ mV}$$

$$G_{Si} = 0.45 \text{ ms/cm}^2; \quad G'_{Na} = 0.14 \text{ ms/cm}^2$$

$$a_d = \frac{a_d (V_m + 34)}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 34}{10}\right)} \quad \beta_d = \beta_d \exp\left(-\frac{V_m + 34}{6.67}\right)$$

$$\alpha_d = 0.005 \text{ ms}^{-1} \quad \beta_d = 0.05 \text{ ms}^{-1}$$

$$a_f = a_f \exp\left(-\frac{v_m + 47}{20}\right) \quad \beta_f = \beta_f \left[1 + \exp\left(-\frac{V_m + 13}{11.49}\right)\right]^{-1}$$

$$\alpha_f = 0.002468 \text{ ms}^{-1} \quad \beta_f = 0.05 \text{ ms}^{-1}$$

$$d' = \left[1 + \exp\left(-\frac{V_m + 15}{6.67}\right)\right]^{-1}$$

Corriente marcapasos de sodio

$$I_{K2} = Si_{k3} \quad I_{k2} = \frac{0.6 \left[\exp\left(\frac{V_m + 110}{25}\right) - 1\right]}{\exp\left(\frac{V_m + 60}{12.5}\right) + \exp\left(\frac{V_m + 60}{28}\right)}$$

$$a_s = a_s \frac{(V_m + 28)}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 28}{5}\right)} \quad \beta_s = \beta_s \exp\left(-\frac{V_m + 28}{14.93}\right)$$

$$\alpha_f = 0.05 \text{ ms}^{-1} \quad \beta_f = 0.00025 \text{ ms}^{-1}$$

Corriente externa de meseta de potasio

$$I_{K1} = x_1 i_{x3} \quad I_{x3} = 2.25 \frac{\exp\left(\frac{V_m + 95}{25}\right) - 1}{\exp\left(\frac{V_m + 45}{25}\right)}$$

$$a_{x1} = x_{x1} \frac{\exp\left(\frac{V_m + 30}{12.11}\right)}{\exp\left(\frac{V_m + 30}{50}\right)} \quad \beta_{x1} = \beta_{x1} \frac{\exp\left(-\frac{V_m + 20}{16.67}\right)}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 20}{25}\right)}$$

$$\alpha_{x1} = 0.0025 \text{ ms}^{-1} \quad \beta_{x1} = 0.0065 \text{ ms}^{-1}$$

Corriente de externa de fondo de potasio

$$I_{K1} = \frac{I_{k2}}{0.6} + \frac{\frac{V_m + 30}{5}}{1 - \exp\left(\frac{V_m + 30}{25}\right)}$$

Modelo de Wilders- Jongma-Ginneken (1991)

Corriente de Calcio tipo L ( $I_{Ca,L}$ )

$$i_{Ca,L} = d_L f_L (i_{Ca,L,Ca} + i_{Ca,L,K} + i_{Ca,L,Na})$$

$$d_{L,\infty} = 1 / \{1 + \exp[-(V + 6.6/6.6)]\}$$

$$f_{L,\infty} = 1 / \{1 + \exp[(V + 25/6)]\}$$

$$\tau_{d,L} = 2$$

$$\tau_{f,L} = 4 + 2.21[(1 - f_L)/(0.1 + f_L)]^2$$

$$i_{Ca,L,Ca} = 2P_{Ca,L} \left( \frac{[(V - 50)/(RT/2F)]}{\{1 - \exp[-(V - 50)/(RT/2F)]\}} \right) * \{[Ca^{2+}]_i\} \\ * \exp[50/(RT/2F)] - [Ca^{2+}]_e \exp[-(V - 50)/(RT/2F)]$$

$$i_{Ca,L,K} = P_{Ca,L,k} P_{Ca,L} \left( \frac{[(V - 50)/(RT/F)]}{\{1 - \exp[-(V - 50)/(RT/F)]\}} \right) * \{[K^+]_i\} \\ * \exp[50/(RT/F)] - [K^+]_e \exp[-(V - 50)/(RT/F)]$$

$$i_{Ca,L,Na} = P_{Ca,L,Na} P_{Ca,L} \left( \frac{[(V - 50)/(RT/F)]}{\{1 - \exp[-(V - 50)/(RT/F)]\}} \right) * \{[Na^+]_i\} \\ * \exp[50/(RT/F)] - [Na^+]_e \exp[-(V - 50)/(RT/F)]$$

Corriente de calcio tipo T ( $i_{Ca,T}$ )

$$i_{Ca,T} = d_T f_T i_{Ca,T}$$

$$d_{T,\infty} = 1 / \{1 + \exp[-(V + 32)/6.1]\}$$

$$f_{T,\infty} = 1 / \{1 + \exp[(V + 75)/6.6]\}$$

$$\tau_{d,T} = 0.6 + 5.4/\{1 + \exp [0.03(V + 100)]\}$$

$$\tau_{f,T} = 1 + 40/\{1 + \exp [0.08(V + 65)]\}$$

$$i_{Ca,T} = 2P_{Ca,T}([(V - 50)/(RT/2F)]/\{1 - \exp [-(V - 50)/(RT/2F)]\}) * \{[Ca^{2+}]_i\} \\ * \exp [50/(RT/2F)] - [Ca^{2+}]_e \exp [-(V - 50)/(RT/2F)]\}$$

Corriente de activación-hiperpolarización ( $i_f$ )

$$i_f = y^2 i_{f_0}$$

$$\alpha_y = \exp[-0.0220741(V + 386.9)]$$

$$\beta_y = \exp[0.052(V - 73.08)]$$

$$i_f = g_{f,k}(V - V_k) + g_{f,Na}(V - V_{Na})$$

$$V_k = (RT/F) \log([k^+]_e/[k^+]_i)$$

$$V_{Na} = (RT/F) \log([Na^+]_e/[Na^+]_i)$$

Corriente rectificadora de potasio retardada ( $i_k$ )

$$i_k = x i_{k_0}$$

$$x_\infty = 1/(1 + \exp [(V + 25.1)/7.4])$$

$$\tau_x = 1/[0.017 \exp(80 - 389 V) + 0.000211 \exp(-0.051 V)]$$

$$i_k = k_k(V + 70)/[1 + 6 \exp(0.015 V)]$$

Corriente rápida de sodio ( $I_{Na}$ )

$$I_{Na} = m^3 h g_{Na}(V - V_{Na,K})$$

$$a_h = 0.02 \exp[-0.125 (V + 75)]$$

$$\beta_h = 2/\{1 + 320 \exp[-0.1 (V + 75)]\}$$

$$a_m = 0.2 (V + 41)/[1 - \exp[-0.1(V + 41)]]$$

$$\beta_m = 8 \exp[-0.056 (V + 66)]$$

$$V_{Na,K} = (RT/F) * \log [( [Na^+]_c + P_{Na,K} [K^+]_c ) / ( [Na^+]_i + P_{Na,K} [K^+]_i )]$$

Corriente intercambiadora de Sodio-Calcio ( $I_{Na, \kappa}$ )

$$I_{Na,Ca} = K_{NaCa} \{ [Ca^{2+}]_e [Na^+]_i^3 \exp[\gamma_{NaCa} V / (RT/F)] - [Ca^{2+}]_i [Na^+]_e^3 \exp[\gamma_{NaCa} V / (RT/F)] \} / [1 + d_{NaCa} ([Ca^{2+}]_e [Na^+]_i^3 + [Ca^{2+}]_i [Na^+]_e^3)]$$

Corriente bomba Sodio-Potasio ( $i_{Na,K}$ )

$$i_{NaK} = [[Na^+]_i^3 / ([Na^+]_i + K_{m,Na}) \{1 - [(V - 40/211)]^2\}] i_{NaK,max}$$

Corrientes de fondo

$$i_{b,Ca} = g_{b,Ca} (V - V_{Ca})$$

$$V_{Ca} = [RT / (2F)] \log([Ca^{2+}]_e / [Ca^{2+}]_i)$$

$$i_{b,k} = g_{k,b} [[K^+]_e / (K^+]_e + K_{m,b,k})] * (V - V_k / \{1 + \exp[2(V - V_k + 10) / (RT/F)]\})$$

$$i_{b,k} = g_{b,Na} (V - V_{Na})$$

$$d [Ca^{2+}]_i / dt = i_{Ca,net} / (2V_i F)$$

$$d [Ca^{2+}]_{rel} / dt = (i_{tr} - i_{rel}) / (2V_{rel} F)$$

$$d [Ca^{2+}]_{up} / dt = (i_{up} - i_{tr}) / (2V_{up} F)$$

$$i_{Ca,net} = i_{b,Ca} + i_{Ca,L,Ca} + i_{Ca,T} - 2i_{NaCa} - i_{rel} + i_{up}$$

$$i_{rel} = i_{rel} [Ca^{2+}]_{rel} / [1 + (K_{m,Ca} / [Ca^{2+}]_i^2)]$$

$$i_{tr} = p a_{tr} ([Ca^{2+}]_{up} - [Ca^{2+}]_{rel})$$

$$i_{up} = a_{up} [Ca^{2+}]_i [Ca^{2+}]_{up,max} - [Ca^{2+}]_{up}$$

$$a_p = 0.000625 (V + 64) / \{ \exp[0.25(V + 64)] - 1 \}$$

$$\beta_p = 0.005 / \{ 1 + \exp[-0.25(V + 64)] \}$$

$$d [K^+]_i / dt = i_{K,net} / (V_i F)$$

$$i_{K,net} = i_{Ca,L,K} + i_{f,K} + i_K + i_{b,K} + i_{Na} - 2i_{NaK}$$

$$d [Na^+]_i / dt = i_{Na,net} / (V_i F)$$

$$i_{K,net} = i_{b,Na} + i_{Ca,L,Na} + i_{f,Na} + i_{Na} + 3i_{NaCa} - 3i_{NaK}$$

Valores iniciales estables de las variables

$$[Ca^{2+}]_i = 0.0000804 \text{ mM}$$

$$[Ca^{2+}]_{rel} = 0.6093 \text{ mM}$$



$$[Ca^{2+}]_{up}=3.7916 \text{ mM}$$

$$d_L=0.0002194$$

$$d_T=0.0021997$$

$$f_L=0.9973118$$

$$f_T=0.1175934$$

$$h=0.1698417$$

$$[K^+]_i=140 \text{ mM}$$

$$m=0.1025395$$

$$[Na^+]_i=7.5 \text{ mM}$$

$$P=0.2844889$$

$$X=0.3294906$$

$$Y=0.1135163$$

$$V=-60.03 \text{ mV}$$

Modelo de Zhang-Holden-Kodoma. (Honjo-Lei-Varghese-Boyett, 2000)

Corriente de  $Na^+$  sensible a TTX

$$i_{Na} = g_{Na} m^3 h [Na^+]_o \frac{F^2}{RT} \frac{e^{(V-E_{Na})F/RT-1}}{e^{VF/RT} - 1} V$$

$$h = (1 - F_{Na}) h_1 + F_{Na} h^2$$

$$F_{Na} = \frac{9.52 \times 10^{-2} X e^{-6.3 \times 10^{-2} X (V+34.4)}}{1 + 1.66 e^{-0.225(V+63.7)}} + 8.69 \times 10^{-2}$$

$$m_\infty = \left( \frac{1}{1 + e^{-V/5.46}} \right)$$

$$\tau_m = \frac{0.6247 \times 10^{-3}}{0.832 e^{-0.335(V+56.7)} + 0.627 e^{0.082(V+65.01)}} + 4 \times 10^{-5}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$$

$$h_{1\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+66.1)/6.4}}$$

$$h_{2\infty} = h_{1\infty}$$

$$\tau_{h1} = \frac{3.717 \times 10^{-6} x e^{-0.2815(V+17.11)}}{1 + 3.732 \times 10^{-3} X e^{-0.3426(V+37.76)}} + 5.977 \times 10^{-3}$$

$$\tau_{h2} = \frac{3.186 \times 10^{-8} x e^{-0.6219(V+18.8)}}{1 + 7.189 \times 10^{-5} X e^{-0.6683(V+34.07)}} + 3.556 \times 10^{-3}$$

$$\frac{dh_1}{dt} = \frac{h_{1\infty} - h_1}{\tau_{h2}}$$

$$\frac{dh_2}{dt} = \frac{h_{2\infty} - h_2}{\tau_{h2}}$$

Corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L ( $i_{\text{Ca,L}}$ )

$$i_{\text{Ca,L}} = g_{\text{Ca,L}} [f_L d_L + \frac{0.006}{1 + e^{-(V+14.1)/6}}] (V - E_{\text{Ca,L}}) -$$

$$a_{dL} = 14.19 \frac{(V + 35)}{e^{-(V+35)/2.5} - 1} - \frac{42.45V}{e^{-0.208V} - 1}$$

$$\beta_{dL} = \frac{5.71(V - 5)}{e^{0.4(V-5)} - 1}$$

$$\tau_{dL} = \frac{1}{a_{dL} + \beta_{dL}}$$

$$d_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+23.1)/6}}$$

$$\frac{dd_L}{dt} = \frac{d_{L\infty} - d_L}{\tau_{dL}}$$

$$a_{fL} = \frac{3.12(V + 28)}{e^{(V+28)/4} - 1}$$

$$a_{fL} = \frac{25}{1 + e^{-(V+28)/4}}$$

$$\tau_{fL} = \frac{1}{a_{fL} + \beta_{fL}}$$

$$f_{L\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+45)/5}}$$

$$\frac{df_L}{dt} = \frac{f_{L\infty} - f_L}{\tau_{fL}}$$

Corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T

$$i_{Ca,T} = g_{Ca,T} d_{fT} - (V - E_{Ca,T})$$

$$a_{dT} = 1.068e^{(V+26.3)/30}$$

$$\beta_{dT} = 1.068e^{(V+26.3)/30}$$

$$\tau_{dT} = \frac{1}{a_{dT} + \beta_{dT}}$$

$$d_{t\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+37)/6.8}}$$

$$\frac{dd_T}{dt} = \frac{d_{T\infty} - d_T}{\tau_{dT}}$$

$$a_{fT} = 15.3 e^{-(V+71.7)/83.3}$$

$$\beta_{fT} = 15 e^{(V+71.7)/15.38}$$

$$\tau_{fT} = \frac{1}{a_{fT} + \beta_{fT}}$$

$$f_{T\infty} = \frac{1}{1 + e^{(v+71)/9}}$$

$$\frac{df_T}{dt} = \frac{f_{T\infty} - f_T}{\tau_{fT}}$$

Corriente Sensible a 4-AP ( $i_{to}$  e  $i_{sus}$ )

$$i_{to} = g_{to} q r (V - E_K)$$

$$q_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{(v+59.37)/13.1}}$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{q_{\infty} - q}{\tau_q}$$

$$r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V-10.93)/19.7}}$$

$$\tau_r = 2.98 \times 10^{-3} + \frac{15.59 \times 10^{-3}}{1.037 e^{0.09(V+30.61)} + 0.369 e^{-0.12(V+23.84)}}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty} - r}{\tau_r}$$

$$i_{sus} = g_{sus} r (V - E_K)$$

Corriente rápida rectificadora de  $K^+$  ( $i_{K,r}$ )

$$P_a = (1 - F_{K,r}) P_{a,f} + F_{K,r} P_{a,s}$$

$$i_{K,r} = g_{K,r} P_a P_i (V - E_K)$$

$$P_{a,f\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+14.2)/10.6}}$$

$$P_{a,s\infty} = P_{a,f\infty}$$

$$\tau_{p_{a,f}} = \frac{1}{37.2 e^{(v-9)/15.9} + 0.96 e^{-(V-9)/22.5}}$$

$$\tau_{p_{a,s}} = \frac{1}{4.2 e^{(v-9)/17} + 0.15 e^{-(V-9)/21.6}}$$

$$\frac{dP_{a,f}}{dt} = \frac{P_{a,f\infty} - P_{a,f}}{\tau_{p_{a,f}}}$$

$$\frac{dP_{a,s}}{dt} = \frac{P_{a,s\infty} - P_{a,s}}{\tau_{p_{a,s}}}$$

$$P_{i\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+18.6)/10.1}}$$

$$\tau_{p_i} = 0.002$$

$$\frac{dP_i}{dt} = \frac{P_{i\infty} - P_i}{\tau_{p_i}}$$

Corriente retrasada de rectificación de fondo de  $K^+$  ( $i_{K,s}$ )

$$i_{K,s} = g_{K,s} x_s^2 (V - E_{K,s})$$

$$E_{K,s} = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{[K^+]_0 + 0.12 [Na^+]_0}{[K^+]_i + 0.12 [Na^+]_i} \right)$$

$$a_{x_s} = \frac{14}{1 + e^{-(V-40)/9}}$$

$$\beta_{xs} = e^{-V/45}$$

$$\tau_{xs} = \frac{1}{\alpha_{xs} + \beta_{xs}}$$

$$\frac{d_{xs}}{dt} = \frac{x_{s\infty} - x_s}{\tau_x}$$

Corriente de Activación hiperpolarización ( $i_f$ )

$$i_f = i_{f,Na} + i_{f,K}$$

$$i_{f,Na} = g_{f,Na}\gamma(V - E_{Na})$$

$$i_{f,K} = g_{f,K}\gamma(V - E_K)$$

$$\alpha_\gamma = e^{-(V+78.91)/26.62}$$

$$\beta_\gamma = e^{(V+75.13)/21.25}$$

$$\gamma_\infty = \frac{\alpha_\gamma}{\alpha_\gamma + \beta_\gamma}$$

$$\tau_\gamma = \frac{1}{\alpha_\gamma + \beta_\gamma}$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty - y}{\tau_y}$$

Corrientes de fondo, bombas, e intercambiadores

$$i_{b,Na} = g_{b,Na}(V - E_{Na})$$

$$i_{b,K} = g_{b,K}(V - E_K)$$

$$i_{b,Ca} = g_{b,Ca}(V - E_{Ca})$$

$$i_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{[Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o e^{0.03743V_{\gamma NaCa}} - [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i e^{0.03743V_{(\gamma NaCa-1)}}}{1 + d_{NaCa}([Ca^{2+}]_i [Na^+]_o^3 + [Ca^{2+}]_o [Na^+]_i^3)}$$

$$i_p = i_p \left( \frac{[Na^+]_i}{K_{m,Na} + [Na^+]_i} \right)^3 \left( \frac{[K^+]_o}{K_{m,K} + [K^+]_o} \right)^2 \frac{1.6}{1.5 + e^{-(V+60)/40}}$$

Modelo de Kurata-Hisatome-Imanishi-Shibamoto (2002)

Corrientes iónicas del sarcolema

#### Corriente de canales tipo-L de Calcio

$$I_{Ca,L} = g_{Ca,L} \cdot (V - E_{Ca,L}) \cdot d_L \cdot f_L \cdot f_{Ca}$$

$$d_{L,\infty} = \{1 + \exp[-(V + 14.1/6)]\}^{-1}$$

$$f_{L,\infty} = \{1 + \exp[-(V + 30/5)]\}^{-1}$$

$$f_{Ca,\infty} = K_{mFCa} / (K_{mFCa} + [Ca^{2+}]_{sub})$$

$$\alpha_{dL} = -0.02839 \cdot (v + 35) / \{\exp\{-(V + 35)/2.5\} - 1\} - 0.0849 \cdot V / \exp(-V/4.8) - 1]$$

$$\beta_{dL} = 0.01143 \cdot (V - 5) / \{\exp[V - 5/2.5] - 1\}$$

$$\tau_{fL} = 257.1 \cdot \exp\{-[(V + 32.5)/13.9]^2\} + 44.3$$

$$\tau_{fCa} = f_{Ca,\infty} / \alpha_{fCa}$$

#### Corriente de canales tipo-T de Calcio

$$I_{Ca,T} = g_{Ca,T} \cdot (V - E_{Ca,t}) \cdot d_T \cdot f_T$$

$$d_{T,\infty} = \{1 + \exp[-(V + 26.3/6.0)]\}^{-1}$$

$$f_{L,\infty} = \{1 + \exp[-(V + 61.7/5.6)]\}^{-1}$$

$$\tau_{dT} = \{1.068 \cdot \exp[(V + 26.3/30] + 1.068 \cdot \exp[-(V + 26.3)/30]\}^{-1}$$

$$\tau_{fT} = \{0.0153 \cdot \exp[-(V + 61.7)/83.3] + 0.015 \cdot \exp[(V + 61.7)/15.38]\}^{-1}$$

#### Corriente rectificadora de activación rápida de K<sup>+</sup>

$$I_{Ks} = g_s \cdot (V - E_{Ks}) \cdot n^2$$

$$n_{\infty} = a_n / (a_n + \beta_n)$$

$$\tau_n = (a_n + \beta_n)^{-1}$$

$$a_n = 0.014 / \{1 + \exp[-(V - 40)/9]\}$$

$$\beta_n = 0.001 \cdot \exp(-V/45)$$

#### Corrientes sensibles a 4-AP

$$I_{to} = g_{to} \cdot (V - E_K) \cdot q \cdot r$$

$$I_{sus} = g_{sus} \cdot (V - E_K) \cdot r$$

$$q_{\infty} = \{1 + \exp[(V + 49)/13]\}^{-1}$$

$$r_{\infty} = \{1 + \exp[-(V - 19.3)/15]\}^{-1}$$

$$\tau_q = 65.17/\{0.57 * \exp[-0.08 * (V + 44)] + 0.065 * \exp[0.1 * (V + 45.93)]\} + 10.1$$

$$\tau_q = 21.826/\{1.037 * \exp[0.09 * (V + 30.61)] + 0.369 * \exp[-0.12 * (V + 23.84)]\} + 4.172$$

Corriente de activación-hiperpolarización

$$I_h = [g_{h,Na} * (V - E_{Na}) + g_{h,K} * (V - E_K)] * y^2$$

$$y_{\infty} = \{1 + \exp[(V + 64)/13.5]\}^{-1}$$

$$\tau_y = 0.71665/\{\exp[-(V + 386.9)/45.3] + \exp[(V - 73.08)/19.23]\}$$

Corriente sostenida interna

$$I_{st} = g_{st} * (V - E_{st}) * q_a * q_i$$

$$q_{a,\infty} = \{1 + \exp\{-(V + 57)/5\}\}^{-1}$$

$$\tau_{qa} = (\alpha_{qa} + \beta_{qa})^{-1}$$

$$\alpha_{qa} = [0.15 * \exp(-V/11) + 0.2 * \exp(-V/700)]^{-1}$$

$$\beta_{qa} = [16 * \exp(V/8) + 15 * \exp(V/50)]^{-1}$$

$$q_{i,\infty} = a_{qi}(a_{qi} + \beta_{qi})$$

$$\tau_{qi} = (a_{qi} + \beta_{qi})^{-1}$$

$$a_{qi} = 0.1504/[3,100 * \exp(V/13) + 700 * \exp(V/700)]$$

$$\beta_{qi} = 0.1504/[95 * \exp(-V/10) + 50 * \exp(-V/700)] + 0.000229/[1 + \exp(-V/5)]$$

Corriente de canales de Na<sup>+</sup>

$$I_{Na} = g_{NA} * (V - E_K) * m^3 * [(1 - F_{Na}) * h_y + F_{Na} * h_s]$$

$$m_{\infty} = \{1 + \exp[-(V + 21.4)/6.0]\}^{-1/3}$$

$$\tau_m = 0.6247/\{0.832 * \exp[-(V + 36.7)/2.985]\} + 0.627 * \exp[(V + 45.01)/12.195] + 0.04$$

$$h_{\infty} = \{1 + \exp[(V + 70.6)/6.4]\}^{-1}$$

$$\tau_{hF} = 0.4757/(\{15.600 * \exp[(V - 20)/16.949]\}^{-1} + \{0.92 + 0.037 * \exp[-(V - 209/11.494)]\}^{-1})$$

$$\tau_{hs} = 0.4757 / (\{168,00 * \exp[(V - 20)/18.182]\}^{-1} + \{2.58 + 0.94 * \exp[-(V - 20/15.873)]\}^{-1})$$

$$F_{Na} = 0.0952 * \exp[-0.063 * (V + 14.4)] \div \{1 + 1.66 * \exp[-0.225 * (V + 43.7)]\} + 0.0869$$

Corriente de fondo Na<sup>+</sup> dependiente

$$I_{b,Na} = g_{b,Na} * (V - E_{Na})$$

Corriente de fondo por el canal muscarínico de K<sup>+</sup>

$$I_{K,Ach} = g_{K,Ach} * \{[k^+]_i * \exp(-V * F/RT)\}$$

Corriente por la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

$$I_{NaK} = I_{NaKmax} * [1 + (K_{mKp}/[K^+]_o)^{1.2}]^{-1} * [1 + (K_{mNap}/[Na^+]_i)^{1.8}]^{-1} * \{1 + \exp[-(V - E_{Na} + 120)/30]\}^{-1}$$

Corriente por el intercambiador Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>

$d_i$

= 1

$$+ ([Ca^{2+}]_{sub} / K_{ci}) * \{1 + \exp(-Q_{ci} * V * F/RT) + [Na^+]_i / K_{cni}\} + ([Na^+]_i / K_{lni}) * \{1 + ([Na^+]_i / K_{2ni}) * (1 + [Na^+]_i / K_{3ni})\}$$

$d_o$  =

$$1 + ([Ca^{2+}]_o / K_{\infty}) * \{1 + \exp(-Q_{\infty} * V * F/RT) + ([Na^+]_o / K_{lno}) * \{1 + ([Na^+]_o / K_{2no}) * (1 + ([Na^+]_o / K_{3no})\}$$