

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nuevos conceptos sobre los mecanismos de la fibrilación ventricular

Marta Pachón Iglesias y José Jalife

Departamento de Farmacología. SUNY Upstate Medical University. Syracuse, NY. EE.UU.

La fibrilación ventricular es la principal arritmia causante de muerte súbita cardíaca; sin embargo, su mecanismo detallado es aún difícil de explicar. La fibrilación ventricular ha sido definida como una actividad eléctrica cardíaca «turbulenta», término que nos transmite la idea de una activación desorganizada y totalmente aleatoria de los ventrículos. En este artículo se discuten los resultados de experimentos publicados recientemente en los que se utilizó un nuevo algoritmo, la «cartografía bidimensional de fases», que asigna un estado de fase a cada segmento del potencial de acción transmembrana y demuestra que la propagación de ondas durante la fibrilación ventricular no es aleatoria y puede, además, ser analizada cuantitativamente. Esta técnica se basa en la grabación en vídeo de imágenes de la fluorescencia de un colorante sensible a los cambios de voltaje, que permite observar simultáneamente, en corazones de conejos y ovejas, los cambios del potencial transmembrana de miles de puntos en la superficie epicárdica ventricular. En el análisis del electrocardiograma durante la fibrilación ventricular se observa un componente predominante de frecuencia cercano a los 500 lat/min. El mapa de fases revela que la fibrilación ventricular depende de la rotación de líneas convergentes alrededor de «puntos singulares», en los que el estado de fase es indefinido, dando la apariencia de torbellinos eléctricos que rotan a frecuencias que pueden ser más altas que las que se observan en el electrocardiograma. Dichos puntos singulares, formados como consecuencia de la interacción de frentes de onda con obstáculos que encuentran en su camino, son escasos en número y de vida relativamente corta. La observación más importante es la existencia de un alto grado de organización, tanto espacial como temporal, en la fibrilación cardíaca. Estos resultados preparan el terreno para un mejor entendimiento de los mecanismos de la fibrilación ventricular, tanto en corazones sanos como enfermos.

Palabras clave: *Turbulencia. Cartografía de fases. Potencial de acción. Propagación. Rotores. Frente de onda. Videocámara.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 373-382)

New Concepts on the Mechanisms of Ventricular Fibrillation

Ventricular fibrillation is the most important arrhythmia leading to sudden cardiac death. However, the detailed mechanisms of ventricular fibrillation are poorly understood. Ventricular fibrillation has been defined as «turbulent» cardiac electrical activity, which brings to mind the idea of totally random and disorganized activation of the ventricles. Here we review the theory of wave propagation as it applies to the heart, as well as recently published experimental data based on a newly developed algorithm, «2-dimensional phase mapping», that demonstrate that propagation in the ventricles during ventricular fibrillation is not random and may be analyzed quantitatively. The approach is based on video imaging of voltage sensitive dye fluorescence to record transmembrane potential simultaneously from as many as 20,000 sites on the epicardial surface of rabbit and sheep ventricles. During ventricular fibrillation, activity shows a strong periodic component centered near ~500 beats/min. Phase maps reveal that ventricular fibrillation depends on the organization of electrical waves around a small number of «phase singularities» that have relatively brief lifespans and form as a result of interactions of wave fronts with obstacles in their paths. Overall, the evidence discussed here demonstrates that there is, in fact, a high degree of temporal and spatial organization in cardiac fibrillation. The results may pave the way for a better understanding of the mechanisms of ventricular fibrillation in the normal, as well as in the diseased hearts.

Key words: *Turbulence. Phase mapping. Action potential. Propagation. Rotors. Wave front. Video camera.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 373-382)

INTRODUCCIÓN

La fibrilación ventricular (FV) es un gran problema sanitario en la sociedad y en la práctica clínica. Por ejemplo, en los EE.UU., aproximadamente 300.000 pacientes muer-

Correspondencia: Dr. J. Jalife.
Department of Pharmacology. SUNY Upstate Medical University.
766 Irving Avenue. Syracuse, NY 13210, EE.UU.
Correo electrónico: jalifej@upstate.edu

ABREVIATURAS

FV: fibrilación ventricular.

PS: punto singular.

ren súbitamente cada año como consecuencia de la FV^{1,2}. A pesar de que los mecanismos fundamentales de la arritmia son aún desconocidos, el uso de desfibriladores-cardioversores implantables ha beneficiado significativamente a un gran número de pacientes con riesgo de muerte súbita³. No obstante, los esfuerzos para intentar entender estos mecanismos van más allá de un mero ejercicio académico, ya que podrían tener consecuencias prácticas muy importantes. Así, por ejemplo, si se logra determinar de manera cuantitativa y de forma detallada la forma en que los choques eléctricos de alta energía desfibrilan el corazón, se podrían desarrollar nuevos algoritmos desfibriladores, o nuevas formas, más eficaces de prevenir y tratar esta arritmia tan amenazante para la vida.

La FV ha sido definida como una actividad eléctrica cardíaca «turbulenta»⁴, lo que implica que la excitación ventricular está formada por una gran cantidad de ondas eléctricas complejas y no lineales. La frecuencia cardíaca es tan alta (≥ 500 lat/min) que imposibilita un adecuado bombeo de sangre y su ECG se caracteriza por complejos ventriculares que cambian continuamente de frecuencia, forma y amplitud. Estos característicos patrones electrocardiográficos irregulares serían el resultado de una activación ventricular totalmente aleatoria y desorganizada, con múltiples frentes de onda de excitación nómadas que cambian continuamente de forma y dirección^{4,5}.

La reciente aplicación de la teoría de la dinámica de propagación de ondas en sistemas excitables^{6,7} al estudio de la reentrada en el corazón, junto con el uso de las técnicas de imágenes de vídeo de alta resolución^{8,9}, están haciendo pensar a los investigadores que la FV es un problema de autoorganización de las ondas eléctricas no lineales con componentes deterministas y estocásticos¹⁰⁻¹². En este artículo revisamos los conceptos teóricos que constituyen las bases del conocimiento que hoy día tenemos sobre los mecanismos de la génesis y el mantenimiento de la FV, así como los resultados de la aplicación de un nuevo algoritmo, la «cartografía bidimensional de fases», que demuestran en los patrones aparentemente desorganizados de la excitación cardíaca un alto grado de orden que permite extraer información pertinente¹².

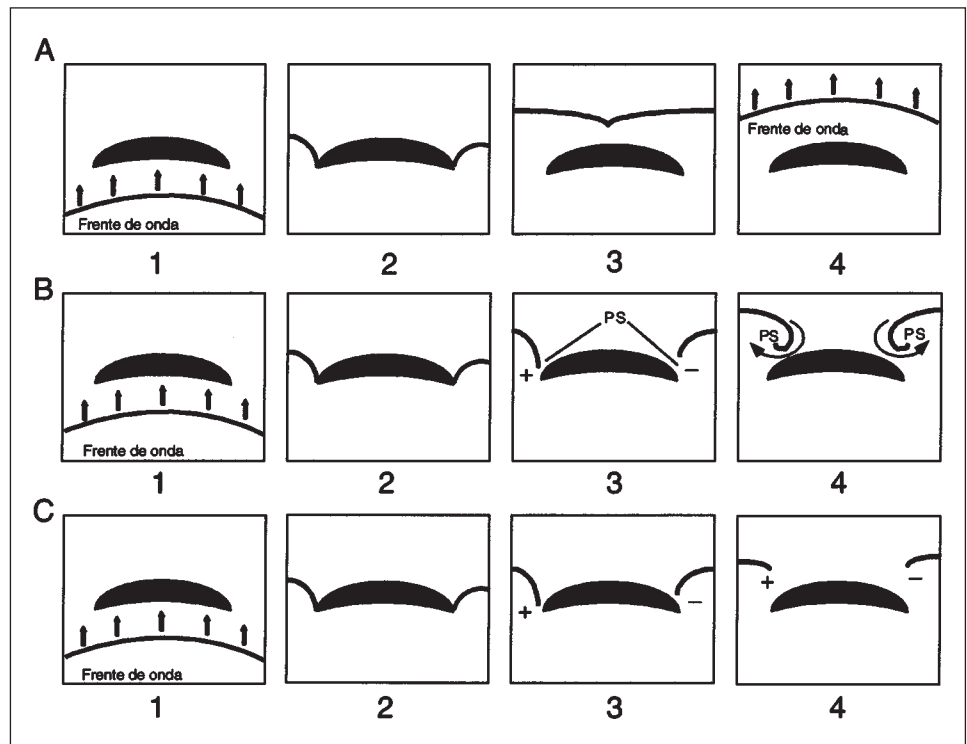
PREDICCIONES TEÓRICAS**La iniciación de la fibrilación ventricular.
*Vortex Shedding***

Hoy día, nuestro conocimiento sugiere que las arritmias cardíacas más peligrosas son las debidas a la deno-

minada «actividad por reentrada»¹³, es decir, aquellas en las que las ondas eléctricas que se propagan por los ventrículos pueden rotar de manera ininterrumpida, a muy alta frecuencia, de forma autosostenida. El mecanismo de reentrada se suele representar en un espacio de dos dimensiones^{8,14}, pero en la reentrada tipo vórtice es importante tener en cuenta todo el grosor de los ventrículos, y sería más adecuado un espacio tridimensional. Aunque sólo el trabajo experimental podrá proporcionarnos respuestas definitivas sobre la dinámica tridimensional de los vórtices en los ventrículos, la tecnología disponible en la actualidad no nos permite aún realizar grabaciones de ondas que se mueven a través del miocardio, por lo que de momento no es posible alcanzar conclusiones fidedignas sobre dicha dinámica. No obstante, la teoría y los métodos de análisis experimental de sistemas bidimensionales permiten predecir algunas características cualitativas de la reentrada en tres dimensiones que nos pueden llevar a un buen entendimiento general de la reentrada tipo vórtice en el miocardio ventricular, aunque haya diferencias cuantitativas importantes^{7,13}. En los párrafos siguientes nos centramos exclusivamente en la dinámica bidimensional.

Las ondas de reentrada circulan como vórtices simples^{13,15,16}, o como parejas de vórtices contrarrotatorios (reentrada en «figura de ocho»)¹⁷, y pueden iniciarse como consecuencia de la interacción de un frente de onda con un obstáculo «apropiado» que se interpone en su camino⁹. En la figura 1, en la que se observa una representación bidimensional de la iniciación de la actividad por reentrada en una lámina de músculo cardíaco, se puede apreciar la supuesta evolución de un frente de onda eléctrico que interacciona con un obstáculo anatómico relativamente grande (p. ej., una cicatriz). Se estudian tres condiciones diferentes de excitabilidad. En el panel A, la excitabilidad de la lámina es alta, el frente de onda circunvala al obstáculo, sin separarse de él, sus dos extremos se reencuentran, se fusionan, recuperan su forma primitiva y continúan su camino. En este caso no se inicia ningún mecanismo de reentrada. En el panel B, con excitabilidad menor (o con frecuencia de excitación más alta), los extremos rotos no convergen, sino que se separan del obstáculo, moviéndose en direcciones opuestas, de forma que el frente de onda se fragmenta en dos ondas hijas, cada una flanqueada por un punto singular (PS) y un borde de la lámina. Cada frente de onda se curva sobre su PS e inicia un movimiento de reentrada funcional en «figura de ocho». En el panel C, cuando la excitabilidad es aún más baja, el frente de onda también se rompe en dos, pero las ondas hijas resultantes se encogen gradualmente hasta desaparecer; es decir, sufren una «conducción decremental». De acuerdo con la teoría de los sistemas excitables, para que el frente de onda se divida en dos, el tamaño del obstáculo ha de ser similar al de la anchura del frente de onda¹⁸. Como la anchura del frente de onda en el músculo cardíaco nor-

Fig. 1. Rotura de una onda. En los 3 paneles se observa la evolución de un frente de onda que interacciona con una zona de tejido inexcitable (en negro). Los números 1-4 representan dicha evolución. A: excitabilidad normal. Cuando alcanza el obstáculo, el frente de onda se fragmenta en dos, circunvala al obstáculo y, sin separarse de él, sus dos extremos rotos se reencuentran y se fusionan, recuperando su forma previa y continuando su camino. B: excitabilidad intermedia. Los extremos rotos se separan del obstáculo de tal forma que el frente de onda se fragmenta en dos ondas hijas, cada una limitada por un punto singular (PS; también denominado singularidad de fase). Esto da lugar a dos vórtices contrarrotatorios. C: cuando la excitabilidad es muy baja, las ondas hijas resultantes no pueden rotar, sufriendo una conducción decremental.



mal es de 1 mm aproximadamente¹⁹⁻²¹, sólo los obstáculos ≥ 1 mm pueden fragmentar los frentes de onda.

Este fenómeno, denominado *vortex shedding* (literalmente, «vertiente de vórtices»), demostrado en el músculo cardíaco²², es análogo a la formación de vórtices en los sistemas hidrodinámicos; por ejemplo, los remolinos que se forman cuando un líquido que fluye interactúa con obstáculos físicos en su camino. Desde el punto de vista de la electrofisiología cardíaca, el concepto de la «vertiente de vórtices» nos permite idear predicciones cuantitativas válidas sobre el inicio y la evolución de las ondas hijas y los vórtices en la FV. Para ilustrar la utilidad de dichas predicciones, asumimos dos premisas: una, que tanto la estructura anatómica como las propiedades electrofisiológicas del músculo cardíaco son heterogéneas, lo que establece una dispersión espacial de la refractariedad², y otra, que en algún lugar del corazón se favorece la formación de un foco ectópico de marcapasos cuya frecuencia de activación es tan alta que muchos de los frentes de onda que genera chocan con las colas refractarias de ondas previas. En la figura 2 se aprecia la teórica formación de ondas hijas como consecuencia de la interacción de un frente de onda con una barrera funcional formada por una región de células con períodos refractarios relativamente largos y heterogéneos. En el panel A, el frente de onda (en verde) se propaga hacia el tejido en el que se encuentra la cola refractaria (en rojo) de una onda anterior. En el panel B, el frente de onda despolarizante se rompe y se envuelve alrededor de los puntos de rotu-

ra (puntos singulares, también denominados «singularidades de fase»)²³, de la misma forma que ocurre en una vertiente de vórtices (fig. 1). Como lo demuestran los paneles C y D, si la distancia entre las nuevas singularidades de fase es suficientemente grande, se formará la reentrada en figura de ocho. Pero, si la distancia entre ellas es demasiado pequeña, entonces ninguna de las dos ondas contrarrotatorias tendrá suficiente espacio de giro, sus frentes colisionarán y se aniquilarán mutuamente²³. Bajo estas condiciones, las ondas hijas tendrán una vida muy corta²². Veremos cómo estas predicciones se confirman, con resultados experimentales obtenidos tras el desarrollo de herramientas analíticas apropiadas, y permiten entender cuantitativamente la dinámica de vórtices y de ondas hijas en la FV.

Singularidades de fase y mecanismo de la fibrilación ventricular

De acuerdo con estudios previos^{18,22,24,25} sabemos que, en condiciones normales del músculo cardíaco, un obstáculo no provoca la fragmentación de las ondas o la formación de singularidades de fase. Las ondas hijas sólo se formarán cuando la excitabilidad del tejido es relativamente baja (p. ej., cuando la frecuencia de excitación es muy alta) y los gradientes heterogéneos permiten la interacción de un frente de onda con un obstáculo anatómico o funcional «apropiado» (fig. 1B).

Pero, ¿qué es un obstáculo «apropiado»? La complicada estructura anatómica del corazón normal como

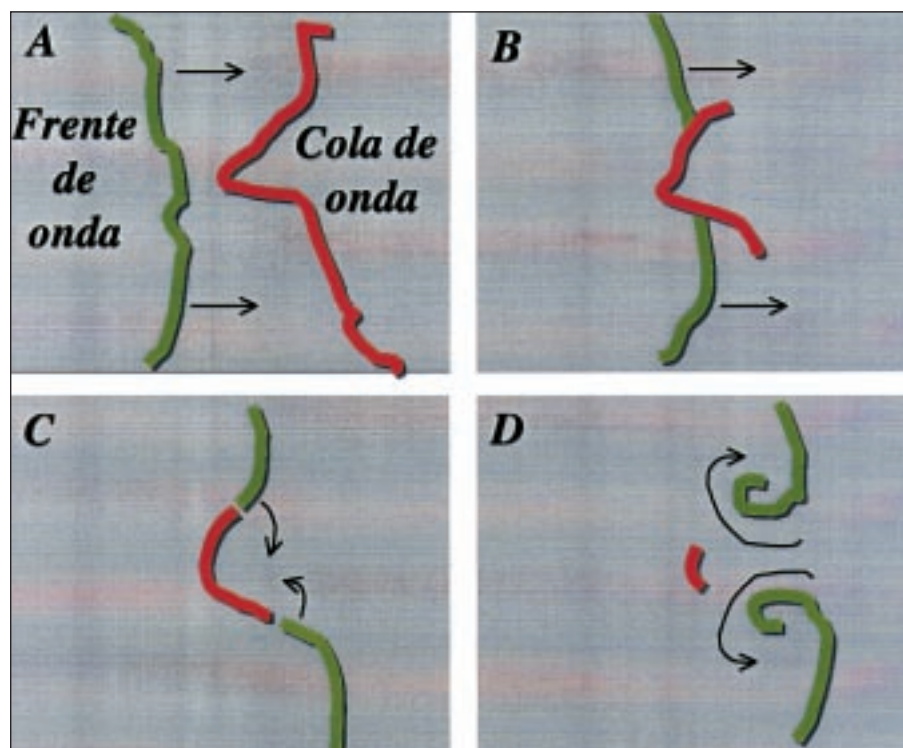


Fig. 2. Las interacciones frente-cola de onda dan lugar a la formación de un par de singularidades de fase. A: el frente de onda de despolarización (línea verde) se aproxima a una región de tejido que se encuentra aún refractario (línea roja). B: el frente de onda interactúa con la cola de refractariedad. C: la onda de despolarización no puede proseguir, rompiéndose y formándose un par de singularidades de fase. D: cuando las singularidades de fase están suficientemente separadas se forman un par de rotors que giran de forma sostenida en torno a ellas.

sustrato y la variabilidad intrínseca de las propiedades electrofisiológicas que genera gradientes espaciales de período refractario como fuente de obstáculos pueden llevar al establecimiento de arritmias de reentrada²⁶. No obstante, habitualmente no hay arritmias sostenidas, sólo pueden inducirse mediante estímulos de alta frecuencia o muy prematuros, y/o en presencia de isquemia, fármacos o anomalías genéticas. Se ha especulado mucho acerca del sustrato histopatológico del mecanismo de reentrada en el corazón de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto del miocardio²⁷ y, de hecho, este tipo de arritmias son más frecuentes en pacientes que presentan placas de esclerosis, alteraciones fibróticas difusas o ambas. Hoy día existe un acuerdo general en que la heterogeneidad eléctrica que lleva al establecimiento de gradientes refractarios es el factor más importante causante de la iniciación de la FV².

Estos gradientes son el escenario de determinados obstáculos funcionales que interferirán con la propagación de los frentes de onda y formarán singularidades de fase. Existen evidencias de que la formación de ondas hijas en el músculo cardíaco puede ser consecuencia de la interacción de un frente de onda con la cola refractaria de una onda de propagación previa^{15,12}, aunque, como se observa en la figura 2, la rotura de ondas no siempre da lugar a una reentrada²². Las ondas hijas, inestables y fragmentadas, que con frecuencia se observan durante la actividad aparentemente caótica que caracteriza a la FV^{5,28}, pueden ser ondas que se iniciaron a partir de una fuente periódica dominante y que

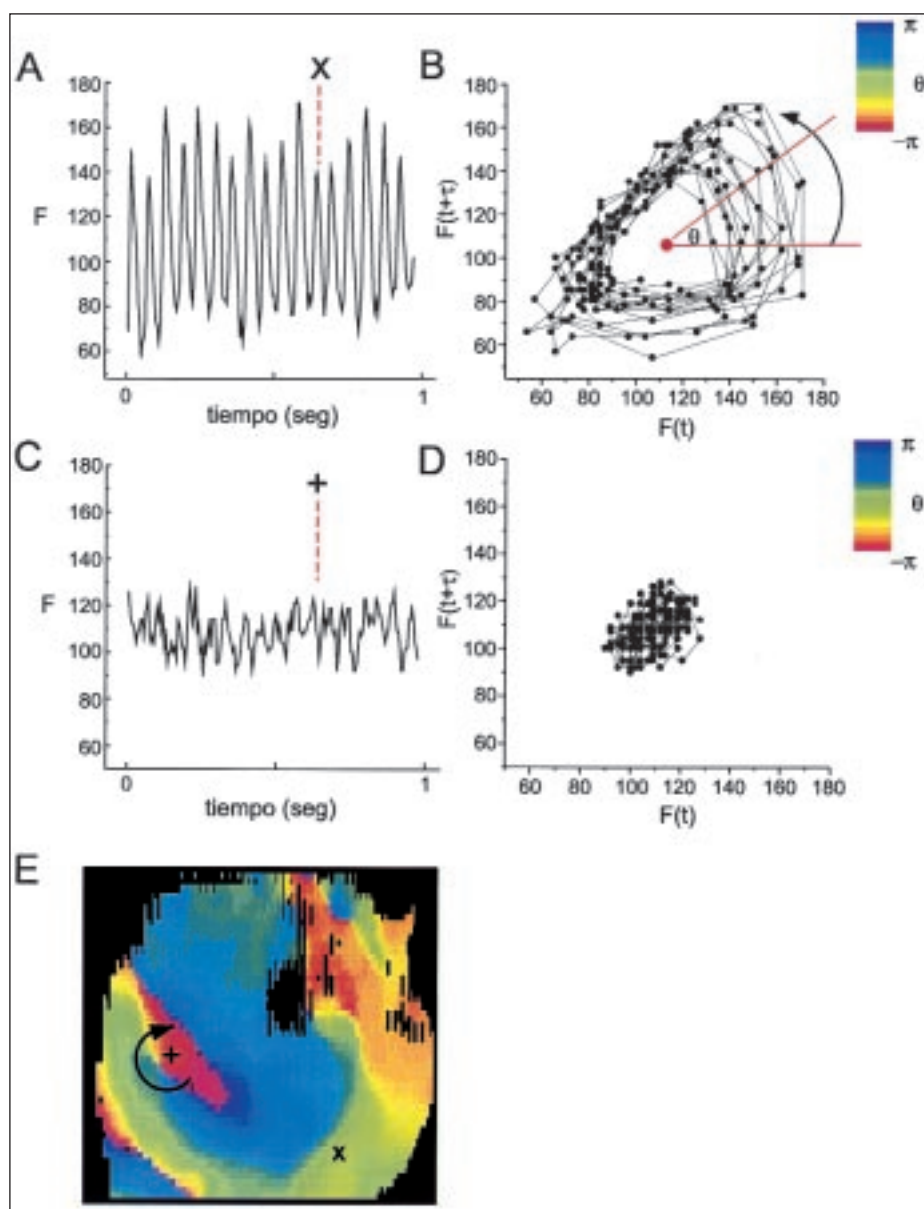
se rompieron debido a la interacción con las colas de otras ondas, o con obstáculos, en el heterogéneo músculo cardíaco. Y pueden tener una vida corta debido a la colisión subsecuente con otras ondas hijas, que da lugar a una aniquilación mutua y/o a conducción decremental^{25,29}.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Análisis espacio-temporal de la fibrilación ventricular: ondas hijas, vórtices y singularidades de fase

Para ilustrar el procedimiento analítico, representamos en el espacio de fases la señal obtenida con una cámara de vídeo de un área pequeña del corazón de conejo previamente teñido con un colorante fluorescente sensible a los cambios de voltaje¹². Cuando el tejido está en reposo (potencial de reposo transmembrana) se observa en el espacio de fases la aparición de un punto fijo. Por otro lado, cuando la actividad de un píxel es repetitiva y se representa en el espacio de fases como $F(t)$ frente a $F(t + \tau)$ (fig. 3 B), donde t = tiempo y τ = 25 ms (aproximadamente un cuarto de la longitud de un ciclo durante FV) observamos que aparece un bucle cerrado denominado «atractor círculo límite» en el argot de la dinámica no lineal. Resulta una simplificación muy útil representar en una gráfica la señal fluorescente de cada píxel por su fase (θ) alrededor del bucle. Como se aprecia en los paneles C y D de la fi-

Fig. 3. Organización temporal de la actividad eléctrica durante la reentrada en la superficie epicárdica ventricular del corazón aislado de conejo profundido. A: representación de la señal fluorescente registrada por un píxel de la videocámara en función del tiempo. B: representación de la misma señal en el espacio de fases; es decir, como $F(t)$ frente a $F(t + \tau)$, donde $\tau = 25$ ms, $t + n\Delta t$ y n es el número de cuadro del vídeo (~ 8.3 ms/cuadro). Las trayectorias circulares alrededor del centro (F_{mean} , F_{mean}) aparecen en rojo. Esta gráfica representa la señal fluorescente de cada píxel por su fase (θ) alrededor del bucle. C: los cambios de fluorescencia en un píxel ponen de manifiesto oscilaciones de amplitud muy baja, lo que sugiere que la singularidad de fase estaba muy próxima. D: la representación de la misma señal como $F(t)$ frente a $F(t + \tau)$ demuestra que cuando el píxel está próximo a la singularidad de fase, resulta imposible definir su fase. E: mapa isofásico en color construido a partir de la grabación simultánea de 20.000 píxels a lo largo de una rotación durante actividad sostenida de reentrada tipo vórtice en sentido horario. El mapa se obtuvo en el instante indicado por las líneas verticales discontinuas de los paneles A y C. El color verde representa el frente de onda; el rojo la cola (véanse los códigos de colores para q en los paneles B y D). E: todos los frentes de onda convergen en la singularidad (+). La x y la $+$ indican la posición en el epicardio de los píxels cuyas dinámicas se representan en A-B y C-D, respectivamente.



gura 3, un píxel que permanece durante algún tiempo en reposo tiene una fase arbitraria y representa una singularidad; si en los puntos vecinos (panel A) se produce una progresión continua de fase equivalente a $\pm \pi$ radianes alrededor de un punto, este punto es similar a un punto fijo en el espacio de las fases (p. ej., el centro del bucle).

Durante la reentrada, en la mayoría de los píxels se pueden trazar bucles en el espacio de fases. En nuestros experimentos sobre FV, las trayectorias de muchos ciclos consecutivos, aunque no coincidiesen en el espacio de fases, circulaban alrededor de una región central, lo que hizo posible definir su fase θ a lo largo del bucle para cada uno de los 20.000 píxels de la videocámara. En el panel E se aprecia superpuesto sobre la silueta del corazón un mapa de fases bidimensional

en el que cada banda de color representa la medida de la fase en la que se encuentra cada segmento de tejido en un instante de la fibrilación ventricular. Los símbolos + y x indican la posición de los dos píxels cuya dinámica fue analizada en los paneles A-D. Este mapa nos proporciona una visualización directa de la compleja aunque organizada dinámica de ondas en la FV. En este caso, el mecanismo autoalimentado de reentrada tipo vórtice permanece estacionario en la pared lateral del ventrículo derecho durante numerosas rotaciones, observándose una actividad rotatoria, en el sentido de las agujas del reloj, alrededor del punto singular (+), que obviamente es donde todas las fases (bandas de colores) convergen. Reduciendo el valor de cada píxel a una variable (θ), el análisis de fase nos proporciona una prueba definitiva de la predicción teó-

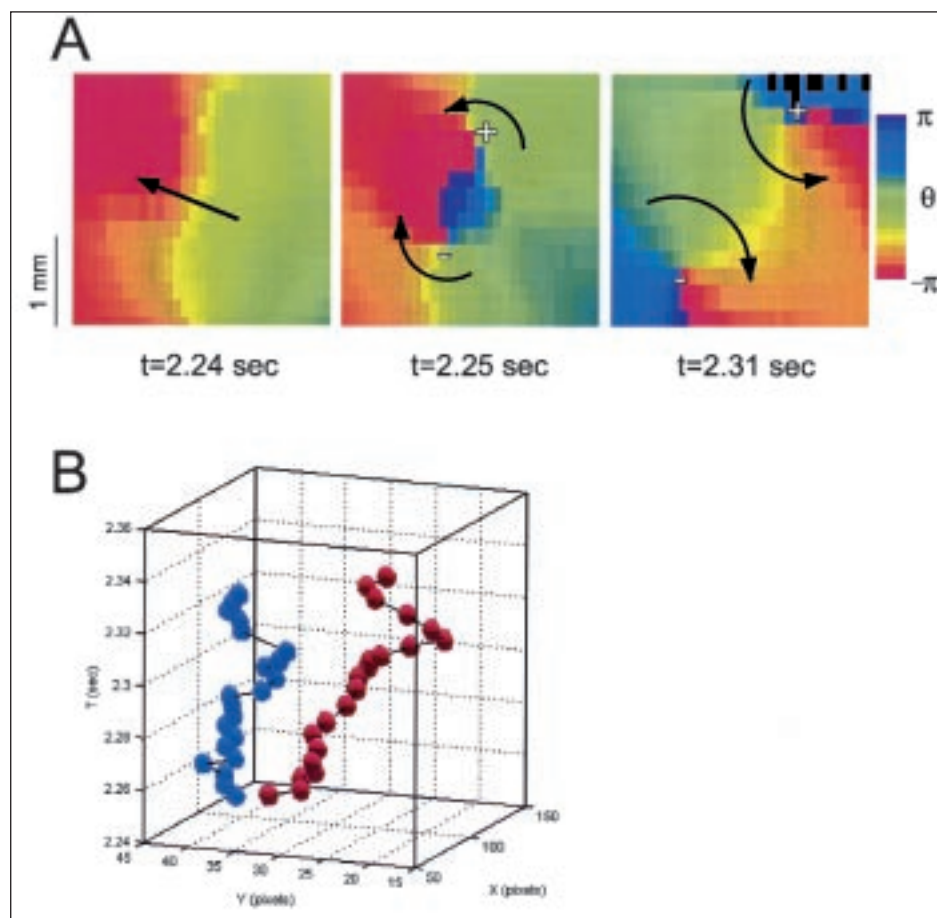


Fig. 4. Génesis y evolución de un par de singularidades de fase espaciales. A: mapa de fases durante la fibrilación del corazón de conejo perfundido antes (izquierda), durante (centro) y después (derecha) de la formación de un par de rotadores contrarrotatorios alrededor de las singularidades de fase. B: trayectorias de las singularidades de fase + y -, a partir de su iniciación, representadas en las coordenadas x, y, t.

rica de que las singularidades de fase espacial existen y que son un factor necesario en la organización espacio-temporal de las complejas arritmias de reentrada, así como de la FV.

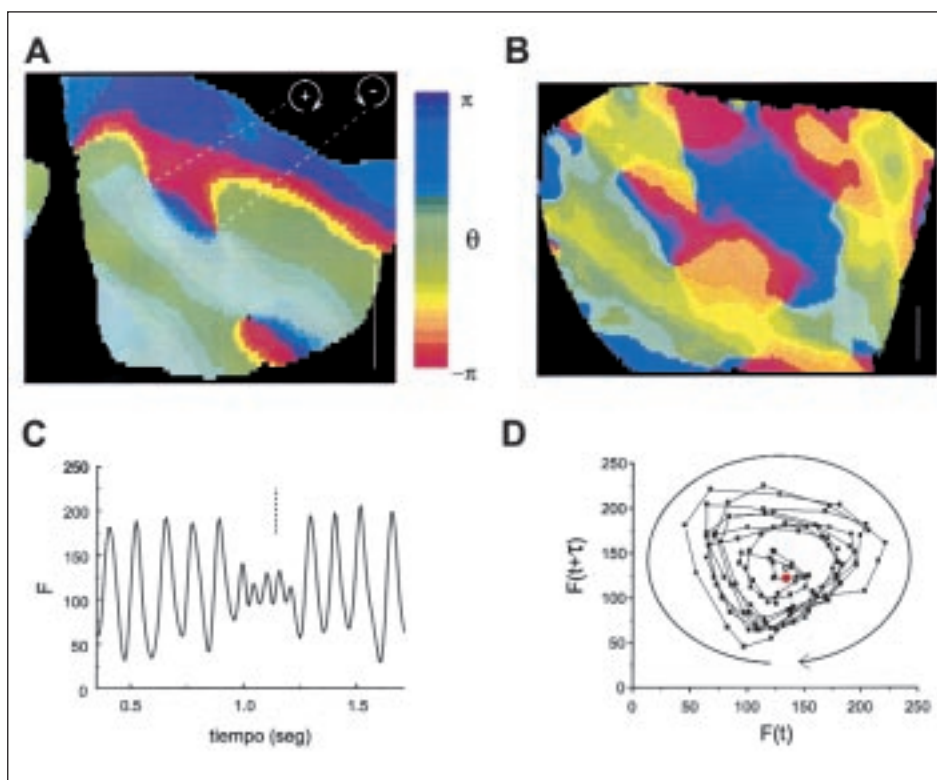
Interacciones frente-cola de onda e inicio de la reentrada

Como se predijo teóricamente en los diagramas de la figura 2, cuando el frente de onda de despolarización ($\theta \sim 0$; línea verde en la fig. 2) se aproxima a una región que no está totalmente recuperada ($\theta \sim \pm \pi$; línea roja en la fig. 2), se forman un par de singularidades de fase, la onda de despolarización no puede proseguir a través de la región que no está completamente repolarizada, se rompe y se envuelve alrededor de las dos singularidades de fase. Si las singularidades están suficientemente alejadas una de la otra se formarán un par de ondas hijas contrarrotatorias (reentrada en figura de ocho) (fig. 2A), pero si están demasiado próximas colisionarán y se aniquilarán mutuamente (fig. 2B).

La cartografía óptica también nos permite demostrar que, en el músculo cardíaco, el inicio de una reen-

trada tipo vórtice puede ser debido a la interacción de un frente con una cola de onda, confirmando experimentalmente estas predicciones teóricas^{18,22,24,25}. Para cuantificar la dinámica de inicio y terminación de las ondas hijas, es muy adecuada la construcción del mapa de fases que se expone en la figura 4, en el que se observa cómo un par de singularidades de fase dan lugar a un episodio relativamente largo de reentrada en figura de ocho. En el panel A, las imágenes representan el mapa de fases construido antes (a la izquierda), durante (en el medio), y después (a la derecha) de la formación de un par de singularidades de fase ($t =$ tiempo) en el corazón aislado de conejo. En el mapa de la izquierda se aprecia el frente de onda despolarizante (en verde) moviéndose hacia una región parcialmente refractaria (en rojo); el mapa del medio, en momento en el que el frente de onda se separa en + y -, y en el de la derecha, dos ondas contrarrotatorias que se envuelven alrededor de dos singularidades de fase. En el panel B se representan en las coordenadas x, y, t las trayectorias de las singularidades de fase + y - a partir de su iniciación. En este episodio relativamente largo de reentrada en figura de ocho se puede observar la compleja dinámica de ambas singularidades a lo largo de su vida.

Fig. 5. Mapas instantáneos de fase de la superficie cardíaca del conejo (A) y oveja (B) durante FV sostenida demuestran la coexistencia de singularidades de fase. El sentido de rotación se representa como «+» para la dirección en el sentido horario y «-» para el sentido antihorario. A: en este instante se observaron tres singularidades de fase (dos en sentido horario y otra en sentido antihorario). B: en el corazón de oveja, que es de mayor tamaño, se apreciaron nueve singularidades (cinco en sentido horario y cuatro en sentido antihorario). La fase, $\theta(t)$ fue computada como $(F[t + \tau] - F_{\text{mean}}) / (F[t] - F_{\text{mean}})$. C: cuando la singularidad de fase estaba cerca, la representación en el tiempo de la fluorescencia (F) de un píxel pone de manifiesto oscilaciones de baja amplitud. D: cuando representamos $F(t)$ frente a $F(t + \tau)$, la misma señal permanece cercana al centro de la gráfica, es decir, en la singularidad de fase no podemos definir la fase. La línea discontinua (panel C) y el punto rojo (panel D) indican el instante en el que se tomó la imagen. Las líneas verticales en los paneles A y B corresponden a 1 cm. (Figura modificada de Gray RA, Persov A, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature* 1998; 392: 75-78. Con permiso editorial.)



Singularidades de fase y organización de la fibrilación ventricular

En las figuras 5A y B se exponen los mapas de fases de la actividad subepicárdica ventricular de corazones de conejo (A) y oveja (B) durante la FV sostenida en los que se revela cómo las líneas de fase no interseccionan en el espacio sino que convergen en los puntos singulares de fase, indicando que las células estaban fuertemente acopladas. Además, en el mapa cada punto puede ser representado por su fase alrededor del bucle (paneles C y D). En ambos casos el ECG (que no se adjunta en la figura) era típico de FV; sin embargo, las señales transmembrana en cada punto demuestran un fuerte componente periódico cuya frecuencia se acerca a los 8 Hz¹². Los cambios continuos de fase reflejan un alto nivel de organización de las ondas eléctricas porque se mueven en la superficie ventricular a lo largo de los procesos de excitación, recuperación y difusión (es decir, propagación electrotónica). Las singularidades de fase espaciales se identifican fácilmente como lugares donde todos los valores de fase convergen (de $-\pi$ a π).

En la figura 5D se expone el diagrama del espacio de fases de la señal en un píxel. Este píxel estaba localizado en un punto próximo a otro al que una singularidad se había desplazado en el instante en el que se hizo el mapa de fases en el panel A («+»). Como se

esperaba, la fase de este píxel se desplazó hacia el centro del bucle en ese instante (panel D). Las singularidades de fase espaciales pueden clasificarse según el sentido de rotación de la onda; hemos elegido «+» para la dirección en el sentido horario y «-» para el sentido antihorario. Como se desprende de la teoría, las líneas de fase conectan a los puntos singulares de sentido opuesto, o terminan en una barrera anatómica^{18,22,24,25}. Como se observa, este nuevo método de representación de los patrones de FV mediante su fase, $\theta[x,y,t]$ nos permite estudiar directamente y en detalle la dinámica de singularidades de fase, las ondas hijas y los rotors, así como su iniciación, esperanza de vida y terminación¹².

Más importante aún es que podemos estudiar los cambios de la dinámica de la FV en el curso del desarrollo de isquemia global, tal y como ocurre en el corazón que fibrila *in situ*. Como se ha demostrado^{12,30}, estos estudios proporcionan, por primera vez, una cuantificación de la dinámica de la FV en estado estable en el corazón bien oxigenado y perfundido con el sistema de Langerdorff. Además, los datos suponen una información de los mecanismos de mantenimiento de gran utilidad de la FV. Podemos esperar que los conocimientos derivados de dichos datos nos llevarán al descubrimiento de nuevos tratamientos eléctricos o farmacológicos más efectivos.

Fibrilación ventricular humana. Periodicidad espacial y temporal

La evidencia que se expone en este artículo demuestra que existe un alto grado de organización espacial y temporal en la FV y prepara el terreno para un mejor entendimiento de los mecanismos de FV, tanto en corazones humanos sanos como enfermos.

Aunque se cree que la fibrilación en el corazón humano es el resultado de un gran número de ondas hijas nómadas^{4,5}, sus mecanismos detallados aún se desconocen². Como se ha discutido en otras publicaciones^{11,31}, los avances técnicos recientes en la cartografía óptica han hecho posible demostrar que, en el corazón de mamíferos pequeños, todas y cada una de las ondas espirales que se mueven a gran velocidad a través de los ventrículos pueden dar lugar a patrones electrocardiográficos indistinguibles de la FV. Sin embargo, en corazones de mayor tamaño se ha observado una organización espacio-temporal más compleja¹². Parece factible que, debido a la formación de múltiples singularidades de fase de vida corta y de dinámica variable, la autoorganización en corazones mayores, como el humano, tenga lugar en forma de un número relativamente reducido de ondas espirales nómadas que interactúan entre sí, dando lugar a patrones espacio-temporales complejos. Por tanto, las imágenes de vídeo y el análisis cartográfico de fases de corazones humanos perfundidos con Langendorff (p. ej., rechazos de trasplantes) podrían darnos una idea sobre el número de singularidades de fase, su dinámica y su esperanza de vida en el desarrollo y perpetuación de la fibrilación ventricular.

¿Por qué es esto importante?

Quizá la aplicación práctica más inmediata sea la utilización de la teoría de la singularidad de fase para reducir la energía del campo eléctrico requerida para terminar la fibrilación. Un número importante de modelos recientes y trabajos experimentales están enfocados hacia el estudio de cómo las descargas eléctricas de alta energía afectan a la dinámica de vórtices, así como a su génesis y terminación. Así, hay evidencia de que la duración del estímulo y la posición del vórtice, con relación al electrodo que aplica la descarga, desempeñan un papel crucial en la desfibrilación³². Estudios en los que se usaron métodos numéricos ponen de manifiesto que los vórtices se desplazan en dirección del campo eléctrico aplicado³³ y que la aplicación de un campo eléctrico periódico y uniforme, a una frecuencia similar al período de rotación del vórtice, da lugar a desplazamiento resonante de éste³⁴. Sobre la base de estos datos se ha propuesto un desfibrilador de baja energía que usaría un mecanismo de retroalimentación y el efecto de desplazamiento resonante³⁵. Aunque no está claro si el despla-

zamiento resonante puede ocurrir en tejido cardíaco, sí se ha observado en un medio químico³⁶. Más recientemente se ha demostrado que la formación de singularidades de fase en el miocardio, con reinducción de reentrada, puede explicar el fracaso de determinadas descargas monofásicas de alta energía aplicadas desde un cardioversor-desfibrilador interno para terminar con FV³⁷.

Finalmente, otros estudios recientes han adoptado técnicas analíticas y experimentales similares para estudiar la activación eléctrica y las arritmias en ratones normales, así como transgénicos y *knockout*³⁸⁻⁴⁰. Estos modelos ofrecen una aproximación nueva y poderosa a la genética de las enfermedades cardiovasculares y algunas arritmias cardíacas han sido asociadas a cambios en los niveles de expresión de varias proteínas⁴¹⁻⁴³. Así, para el síndrome del QT largo congénito se ha propuesto como mecanismo explicativo las mutaciones en canales iónicos que dan lugar a alteraciones en su cinética y tanto en el síndrome de QT largo⁴⁴ como en la FV idiopática familiar⁴⁵ se han identificado mutaciones en la región que codifica el canal de sodio cardíaco SCN5A. En modelos animales con FV también se han identificado cambios en los niveles de expresión de la proteína conexina^{41,43}. La combinación del estudio de la propagación de ondas, basado en técnicas de imágenes de vídeo y en dinámica no lineal, y los modelos de ratones modificados genéticamente, supone una herramienta de incalculable valor para estudiar las grandes consecuencias orgánicas y electrofisiológicas de alteraciones en genes específicos. En fin, la elucidación a través del estudio óptico de los cambios electrofisiológicos de sustratos alterados genéticamente puede proporcionar una relación de causalidad entre factores moleculares y la susceptibilidad a fibrilación cardíaca y muerte súbita.

GLOSARIO

Atractor círculo límite: el ciclo rítmico de transformaciones al que un sistema dinámico tiende tras cualquier perturbación.

Punto singular: (también conocido como «singularidad de fase») se usa para describir los puntos de rotura de un frente de onda que se comportan como centros organizadores alrededor de los cuales tiene lugar la rotación.

Rotura de onda: una onda de excitación se rompe cuando choca con un obstáculo anatómico o funcional y se forman puntos singulares.

Ondas hijas: usamos este término para describir un segmento del frente de onda de excitación, sin tener en cuenta el tamaño, limitado en sus extremos por un punto singular, un punto singular y un límite, o dos límites.

Rotor: un rotor se define como una onda de excitación que gira alrededor de un punto singular durante uno o más ciclos.

AGRADECIMIENTO

La preparación de este artículo se hizo con las ayudas P01-HL39707 de R01-HL60843 del United States National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Nuestro agradecimiento al Dr. Nicolás Pachón Rebollo por su ayuda editorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Myerburg RJ, Kessler KM, Interian A Jr, Fernandez P, Kimura S, Koslovskis PL et al. Clinical and experimental pathophysiology of sudden cardiac death. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside* (1.^a ed.). Filadelfia: WB Saunders, 1990; 666-678.
- Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-2351.
- AVID Investigators. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators: a comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
- Moe GK, Rheinbolt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67: 338-356.
- Witkowski FX, Penkoske PA. Activation patterns during ventricular fibrillation. En: Jalife J, editor. *Mathematical approaches to cardiac arrhythmias*. Nueva York: New York Academy of Sciences, 1990; 219-231.
- Krinsky VI. Mathematical models of cardiac arrhythmias (spiral waves). *Pharmac Ther B* 1978; 3: 539-555.
- Winfree AT. *When time breaks down*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1987.
- Davidenko J, Pertsov AM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* 1991; 355: 349-351.
- Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Cir Res* 1993; 72: 631-650.
- Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM et al. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 1995; 270: 1222-1225.
- Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM et al. Non-stationary vortex-like reentry as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* 1995; 91: 2454-2469.
- Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature* 1998; 392: 75-78.
- Pertsov AM, Jalife J. Three-dimensional vortex-like reentry. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside* (2.^a ed.). Filadelfia: WB Saunders, 1995; 403-410.
- Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJC. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Cir Res* 1973; 33: 54-62.
- Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJC. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple microelectrodes. *Cir Res* 1976; 39: 168-177.
- Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJC. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The «leading circle» concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Cir Res* 1977; 41: 9-18.
- El-Sherif N, Smith A, Evans K. Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Cir Res* 1981; 49: 255-265.
- Pertsov AM, Ermakova EA, Shnol EE. On the diffraction of auto-waves. *Physica D* 1990; 44: 178-190.
- Spach MS, Miller WT III, Dolber PC, Kootsey M, Sommer JR, Mosher CE. The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Cir Res* 1982; 50: 175-191.
- Spach MS, Dolber PC, Anderson PAW. Multiple regional differences in cellular properties that regulate repolarization and contraction in the right atrium of adult and newborn dogs. *Cir Res* 1989; 65: 1594-1611.
- Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Interaction of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria. A mechanism for both preventing and initiating reentry. *Cir Res* 1989; 65: 1612-1631.
- Cabo C, Pertsov AM, Davidenko JM, Baxter WT, Gray RA, Jalife J. Vortex shedding as a precursor of turbulent electrical activity in cardiac muscle. *Biophys J* 1996; 70: 1105-1111.
- Winfree AT. Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors. *J Theor Biol* 1989; 138: 353-405.
- Agladze K, Keener JP, Müller SC, Panfilov A. Rotating spiral waves created by geometry. *Science* 1994; 264: 1746-1748.
- Starobin JM, Zilbeter YI, Rusnak EM, Starmer CF. Wavelet formation in excitable cardiac tissue: the role of wavefront-obstacle interactions in initiating high-frequency fibrillatory-like arrhythmias. *Biophys J* 1996; 70: 581-594.
- Laurita KR, Girouard SD, Rosenbaum DS. Modulation of ventricular repolarization by a premature stimulus: role of epicardial dispersion of repolarization kinetics demonstrated by optical mapping in the intact guinea pig heart. *Circ Res* 1996; 79: 493-503.
- Rossi L. Histopathologic correlates of atrial arrhythmias. En: Touboul P, Waldo AL, editores. *Atrial arrhythmias. Current concepts and management*. St Louis, MO: Mosby Year Book, 1990; 27-41.
- Witkowski FX, Leon LJ, Penkoske PA, Giles WR, Spano ML, Ditto WL et al. Spatiotemporal evolution of ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 78-82.
- Cabo C, Pertsov AM, Baxter WT, Davidenko JM, Gray RA, Jalife J. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Cir Res* 1994; 75: 1014-1028.
- Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, Skanes AC, Jalife J. High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart. *Cir Res* 2000; 86: 86-93.
- Jalife J, Gray R. Drifting vortices of electrical waves underlie ventricular fibrillation in the rabbit heart. *Acta Physiol Scand* 1996; 157: 123-131.
- Krinsky VI, Biktashev VN, Pertsov AM. Autowave approaches to cessation of reentrant arrhythmias. *Ann NY Acad Sci* 1990; 591: 86-108.
- Pumir A, Plaza F, Krinsky VI. Effect of an externally applied electric field on excitation in the cardiac muscle. *Chaos* 1994; 4: 547-555.
- Biktashev VN, Holden AV. Resonant drift of an autowave vortex in a bounded medium. *Physics Letters A* 1993; 181: 216-224.
- Biktashev VN, Holden AV. Design principles of a low voltage cardiac defibrillator based on the effect of feedback resonant drift. *J Theor Biol* 1994; 169: 101-112.
- Muñizurri AP, Gómez-Gesteira M, Pérez-Muñizurri V, Krinsky VI, Pérez-Villar V. Parametric resonance of a vortex in an active medium. *Phys Rev E* 1994; 50: 4258-4261.
- Efimov IR, Cheng Y, Van Wagoner DR, Mazgalev T, Tchou PJ. Virtual electrode-induced phase singularity. A basic mechanism of defibrillation failure. *Cir Res* 1998; 82: 918-925.
- Lee P, Morley G, Huang Q, Fischer A, Seiler S, Horner JW et al. Conditional lineage ablation to model human diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; 95: 11371-11376.

39. Morley GE, Vaidya D, Samie FH, Lo CW, Delmar M, Jalife J. Characterization of conduction in the ventricles of normal and heterozygous connexin43 knockout mice using optical mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1361-1375.
40. Vaidya D, Morley GE, Samie FH, Jalife J. Reentry and fibrillation in the mouse heart: a challenge to the critical mass hypothesis. *Cir Res* 1999; 85: 174-181.
41. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 1997; 96: 1675-1685.
42. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Cir Res* 2000; 87: 440-447.
43. van der Velden HM, van Kempen MJ, Wijffels MC, van Zijverden M, Groenewegen WA, Allessie MA et al. Altered pattern of connexin40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophys* 1998; 9: 596-607.
44. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811.
45. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.