

## Modelos matemáticos y simulaciones en el estudio de las arritmias cardíacas

Francisco J. Chorro Gascó

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

### INTRODUCCIÓN

La obtención de información precisa sobre la formación y transmisión de los impulsos cardíacos, tanto en condiciones normales como patológicas, ha permitido comprender mejor los mecanismos causantes de las arritmias cardíacas<sup>1-3</sup>. Su conocimiento sigue siendo limitado en muchos aspectos, del mismo modo que presentan limitaciones algunos de los procedimientos utilizados para el tratamiento de diversas arritmias cardíacas, tal como sucede con los procesos fibrilatorios.

Hay diversos temas que, por su relevancia, son objeto de estudio en numerosos trabajos experimentales y clínicos en el terreno de la electrofisiología cardíaca. Entre ellos se encuentran el análisis de la estructura y la función de los canales iónicos que determinan el potencial de acción de las células cardíacas. También el de los factores que regulan las corrientes iónicas transmembrana, como el voltaje, el tiempo transcurrido desde su activación, la frecuencia o las concentraciones iónicas<sup>2,4</sup>, y más recientemente, los determinantes genéticos de las características moleculares de los canales y de las enfermedades hereditarias que cursan con arritmias malignas<sup>5</sup>.

También es objeto de interés el estudio de los factores que determinan la propagación del proceso de activación celular en los tejidos cardíacos<sup>6,7</sup>. Entre ellos destacan las conexiones intercelulares y la disposición espacial de las fibras cardíacas, ya que la propagación ocurre en un medio multicelular cuyas propiedades son anisotrópicas, es decir, sus características se encuentran influidas por la orientación de las fibras cardíacas. Por otra parte, hay numerosos factores que pueden modificar, inestabilizar o interrumpir la propa-

gación, como la propia curvatura de los frentes de activación, el estiramiento de las fibras miocárdicas, las acciones del sistema nervioso autónomo, los fármacos, o la isquemia, la necrosis, la degeneración y la fibrosis de los tejidos cardíacos.

Los mecanismos que dan lugar a la aparición de arritmias cardíacas incluyen la formación anormal de impulsos por aumento del automatismo normal, por automatismo anormal o a causa de la actividad disparada por pospotenciales, tanto precoces como tardíos. También pueden deberse a la conducción anormal de los impulsos, como ocurre en las diversas formas de reentrada, y su análisis se extiende al de las bases de los procedimientos terapéuticos utilizados para corregirla: fármacos, ablación con radiofrecuencia, cardioversión eléctrica, etc.<sup>4,8-10</sup>

Otro tema de interés práctico es el análisis de las señales eléctricas registradas endocavitariamente o desde la superficie del cuerpo, que están relacionadas con las características del proceso de propagación de la activación en los tejidos cardíacos.

La creación de modelos, es decir, esquemas teóricos de los fenómenos electrofisiológicos basados en formulaciones matemáticas, forma parte de los esfuerzos encaminados a facilitar su comprensión y la predicción de su comportamiento en distintas situaciones normales y patológicas<sup>1,2,6</sup>. Su desarrollo ha sido impulsado por varios hechos, entre ellos:

1. La obtención de datos experimentales y clínicos precisos. Éstos son imprescindibles para construir modelos que se sustenten en una base real y para que se pueda comprobar y verificar su funcionamiento.

2. Los avances en la capacidad de procesar y elaborar la información gracias al desarrollo de ordenadores cada vez más complejos y con mayor rapidez de cálculo.

3. La utilidad de los propios modelos y simulaciones para mejorar la comprensión de los mecanismos causantes de las arritmias cardíacas y para predecir las respuestas en condiciones que en ocasiones son difícilmente reproducibles en las preparaciones experimentales.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 41-7

Correspondencia: Dr. F.J. Chorro Gascó.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## HISTORIA

El análisis de la evolución histórica de los modelos y simulaciones utilizados para estudiar las arritmias cardíacas refleja la complejidad creciente de la información disponible y los avances en la capacidad de procesarla de manera rápida y eficiente<sup>1</sup>. Entre los trabajos pioneros se encuentran los de Van der Pol y Van der Mark quienes, a principios del siglo xx, desarrollaron sistemas matemáticos para describir la actividad rítmica del corazón y su relación con las señales del electrocardiograma. Hacia la mitad del pasado siglo, Neumann y Ulam desarrollaron autómatas celulares para crear modelos multicelulares con distintas finalidades. Casi simultáneamente, los trabajos de Hodgkin y Huxley supusieron un hito histórico importante al desarrollar la descripción del potencial de acción de fibras nerviosas. Estos investigadores utilizaron sistemas de ecuaciones diferenciales para cuantificar los flujos de corriente a través de la membrana, basándose en los trabajos previos de Nernst y de Planck. Describieron el comportamiento de los canales iónicos de sodio y potasio en función del potencial de membrana, y en trabajos posteriores de diversos equipos de investigación, se desarrollaron modelos celulares de fibras de Purkinje y células musculares<sup>2</sup>. En estos modelos se han ido incorporando las corrientes iónicas descubiertas y descritas en los trabajos experimentales, tales como las corrientes de calcio y de potasio en sus distintas modalidades<sup>11</sup>.

Paralelamente al desarrollo de modelos matemáticos, en los que se estudia la formación del potencial de acción de las células cardíacas, se ha ido planteando la descripción del proceso de propagación de la activación cardíaca en modelos multicelulares que permiten aproximarse de una manera más precisa a los fenómenos reales<sup>1</sup>. En estos modelos, en los que generalmente se asume que el tejido cardíaco es un medio excitable continuo, se ha descrito la propagación del potencial de acción mediante una ecuación de difusión-reacción en la que el primer término hace referencia a la difusión del voltaje a través del tejido y el segundo, al flujo de corriente a través de la membrana celular. Para que se produzca la propagación del proceso de activación, la célula despolarizada ha de proporcionar a la célula situada en su vecindad una carga eléctrica suficiente para que ésta alcance el umbral de excitación. La relación entre la carga disponible y la necesaria para alcanzar el umbral determina la propagación de la activación y este hecho queda expresado mediante el término «factor de seguridad». Cuando el cociente entre la carga generada y la consumida durante el proceso de excitación de células vecinas es  $< 1$ , no se produce la transmisión. Mediante la aplicación de estos conceptos se han desarrollado modelos unidimensionales y bidimensionales que han permitido analizar la propagación del potencial de acción en tejidos hetero-

géneos y han servido para aproximarse, entre otros aspectos, a la biofísica de la propagación de ondas de activación planas, circulares y espirales, así como a los mecanismos de reentrada.

La simulación de la activación en estructuras bidimensionales tiene antecedentes en las aplicaciones de Moe efectuadas a mediados del pasado siglo para estudiar los procesos fibrilatorios. Más recientemente, en el último cuarto del pasado siglo, simulaciones bidimensionales como las desarrolladas por Panfilov y Pertsov han proporcionado información útil sobre las características de la activación reentrante en medios excitables y en modelos biofísicos del tejido cardíaco en situaciones normales y patológicas. Utilizando estos modelos se ha estudiado el desplazamiento de las ondas espirales, la inestabilización y la rotura de los frentes de onda y su relación con diversos factores, como la pendiente de la curva de restitución del potencial de acción, la anisotropía o los límites anatómicos con los que se encuentran las ondas de activación en su propagación a través de los tejidos cardíacos<sup>1,3,6,12</sup>.

La complejidad en la descripción de estos procesos ha aumentado al incorporar otros aspectos relevantes, como el hecho de que las células cardíacas no están conectadas uniformemente y que la propagación eléctrica en los tejidos cardíacos es discontinua. La presencia de las uniones intercelulares, que son las encargadas de la conexión eléctrica entre las células al permitir el flujo intercelular de iones, hace posible la propagación del potencial de acción transmembrana de una célula a otra y convierte al músculo cardíaco en un sincitio. Las conexiones intercelulares no se distribuyen uniformemente, y este hecho determina también que la propagación varíe en función de que la dirección sea perpendicular o paralela al eje longitudinal de las fibras cardíacas. Por estos motivos, y para acercarse más a la realidad, los modelos han incorporado la presencia de diferentes tipos celulares conectados por diferentes uniones intercelulares y en los que se puede simular condiciones como la isquemia, el estiramiento o las variaciones en el acoplamiento intercelular.

## ORIENTACIONES FUTURAS

En la actualidad, las simulaciones se dirigen hacia la creación de modelos tridimensionales que tratan de situar la propagación de la activación cardíaca en estructuras más cercanas a las reales, aunque para su desarrollo se debe disponer de sistemas con gran potencia de cálculo<sup>1,3,13</sup>. En estos modelos se incorpora la función a la estructura tridimensional del corazón y se contemplan los datos morfológicos. Entre los aspectos considerados se encuentran la disposición y orientación de las fibras musculares y del tejido conectivo en las paredes ventriculares, la geometría de las cavidades cardíacas o las diferencias en las características electrofisiológicas de las células subendocárdicas, me-

diomiocárdicas y subepicárdicas. Se plantea así la simulación de la propagación de la activación cardíaca en modelos anatómicos del corazón en los que están presentes la heterogeneidad y la anisotropía de los tejidos cardíacos. La inclusión de datos relacionados con la mecánica cardíaca, el proceso de contracción, las variables hemodinámicas y metabólicas y la utilización de nuevos instrumentos matemáticos procedentes de la teoría del caos son algunos de los aspectos cuyo desarrollo propocionará un mayor grado de precisión en la simulación de los fenómenos reales que rigen el funcionamiento cardíaco<sup>1</sup>.

## APLICACIONES

El desarrollo y la utilización de modelos permite la simulación de los procesos celulares mediante la utilización de ecuaciones de membrana. También facilita la descripción del comportamiento de conjuntos de células cardíacas dentro de modelos bidimensionales y tridimensionales, tanto en condiciones normales como patológicas, por ejemplo, durante la isquemia o en presencia de tejidos necrosados o de alteraciones genéticas causantes de disfunciones de los canales iónicos.

La utilización de modelos para el estudio de estos fenómenos en algunos casos permite obviar las limitaciones de la investigación clínica y mejorar el conocimiento de las arritmias mediante su simulación efectiva. Estos aspectos ayudan a comprender mejor la actividad eléctrica cardíaca anormal a distintos niveles de integración, es decir, los canales iónicos, las células, los tejidos y el órgano. Además de ayudar a comprender mejor los mecanismos de las arritmias, pueden facilitar el desarrollo y la evaluación de fármacos antiarrítmicos. Sin embargo, no hay que olvidar que las bases de los modelos y simulaciones son las ecuaciones matemáticas derivadas del conocimiento, cada vez más profundo pero siempre incompleto y simplificado, de los fenómenos reales.

En relación con los instrumentos utilizados para crear los modelos y simulaciones de la actividad eléctrica cardíaca, las aproximaciones son fundamentalmente de 2 tipos<sup>1,3,14</sup>: *a*) la creación de autómatas celulares en los que no se aplican las ecuaciones que cuantifican el potencial de acción celular y las corrientes conducidas por los canales de membrana, y *b*) los modelos que incorporan las ecuaciones que describen las corrientes iónicas. Estos últimos implican una gran carga en los procesos de cálculo, mientras que los primeros no, aunque, como contrapartida, presentan limitaciones a la hora de incorporar determinados procesos en su funcionamiento, por ejemplo, los fenómenos relacionados con los pospotenciales.

En el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA<sup>15</sup> se presenta el desarrollo de un modelo de activación eléctrica en el que se describe el tejido cardíaco como un autómata celular y en el que se

combina la descripción de la activación como un proceso probabilístico y la repolarización como un proceso determinista. Asimismo, se simulan los electrogramas mediante el cálculo de las corrientes celulares con el empleo de un potencial de acción prototipo. Mediante la utilización de este modelo de autómata celular probabilístico, se simulan fenómenos complejos como las activaciones reentrantes en condiciones estables e inestables o la conducción fibrilatoria. El trabajo constituye una aproximación rigurosa y atractiva a la descripción del comportamiento eléctrico del tejido cardíaco mediante la utilización de un modelo de autómatas celulares que no requiere una excesiva complejidad de cálculo y en el que se reproduce el comportamiento de frentes de activación curvos y reentrantes. La introducción del cálculo de la probabilidad de activación, al considerar su relación con el tiempo transcurrido desde la anterior repolarización y con el número de células activas, amplía la capacidad de simulación de fenómenos complejos como la dependencia de la velocidad de conducción con respecto a la frecuencia o el grado de curvatura del frente de activación.

## CONCLUSIÓN

Las arritmias cardíacas constituyen un problema relevante por su incidencia y trascendencia clínica. Se requiere la aplicación de importantes esfuerzos para conseguir su control eficaz mediante el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, de los procedimientos terapéuticos y, lo que es más importante, mediante una prevención efectiva que impida o dificulte su desencadenamiento. Los modelos y simulaciones matemáticas, junto con los estudios experimentales y clínicos adecuados, son instrumentos necesarios y complementarios para la consecución de estos fines.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smye SW, Clayton RH. Mathematical modelling for the new millennium: medicine by numbers. *Med Eng Phys.* 2002;24:565-74.
2. Rudy Y. From genetics to cellular function using computational biology. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1015:261-70.
3. Pollard AE. From myocardial cell models to action potential propagation. *J Electrocardiol.* 2003;36 Suppl:43-9.
4. Moreno J, Warren M, Jalife J. Corrientes iónicas y dinámica de la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:69-79.
5. Brugada R, Brugada J, Brugada P. Genética y arritmias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:432-7.
6. Nash MP, Panfilov AV. Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol.* 2004;85:501-22.
7. Clayton RH, Holden AV. Propagation of normal beats and re-entry in a computational model of ventricular cardiac tissue with regional differences in action potential shape and duration. *Prog Biophys Mol Biol.* 2004;85:473-99.

8. Álvarez López M, Rodríguez Font E. Registro español de ablación con catéter. II informe oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2002). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1093-104.
9. Gersh BJ. El pronóstico cambiante del infarto de miocardio en la era de la reperfusión: implicaciones para la evaluación y el tratamiento de las arritmias ventriculares. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:535-42.
10. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Márquez García A, Fajardo Pineda A, Lozano Cabezas C, Guzmán Herrera M, Ramírez Moreno A, et al. Patrones clínicos de presentación de la fibrilación auricular en los pacientes hospitalizados. *Rev Esp Cardiol*. 2003;6:1187-94.
11. Ferrero J Jr, Sáiz J, Ferrero J, Roa L, Thakor N. Simulation of action potential from metabolically impaired cardiac myocytes: role of ATP-sensitive K<sup>+</sup> current. *Circ Res*. 1996;79:208-21.
12. Garny A, Kohl P. Mechanical induction of arrhythmias during ventricular repolarization. Modeling cellular mechanisms and their interaction in two dimensions. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1015:133-43.
13. Xie F, Qu Z, Yang J, Baher A, Weiss JN, Garfinkel A. A simulation study of the effects of cardiac anatomy in ventricular fibrillation. *J Clin Invest*. 2004;113:686-93.
14. Zhu H, Sun Y, Rajagopal G, Mondry A, Dhar P. Facilitating arrhythmia simulation: the method of quantitative cellular automata modeling and parallel running. *BioMed Eng Online*. 2004;3:29-43.
15. Alonso Atienza F, Requena Carrión J, García Alberola A, Rojo Álvarez JL, Sánchez Muñoz JJ, Martínez Sánchez J, et al. Desarrollo de un modelo probabilístico de la actividad eléctrica cardíaca basado en un autómatas celular. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:41-7.