### Muerte súbita (II)

### Isquemia miocárdica y arritmias ventriculares en modelos experimentales: mecanismos desencadenantes

Antonio Rodríguez-Sinovas y Juan Cinca

Laboratorio A de Cardiología Experimental. Servicio de Cardiología. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.

arritmias / cardiopatía isquémica / electrofisiología / estudios experimentales / infarto de miocardio / muerte súbita

Las arritmias desencadenadas por la isquemia miocárdica se producen en varias fases, debido a distintos mecanismos. La isquemia aguda produce una serie de cambios metabólicos, como acidosis y aumento del potasio extracelular, que alteran las propiedades electrofisiológicas de los miocitos, y son responsables finales de las arritmias. De esta forma, a los 5-10 min postoclusión coronaria, la reentrada parece desempeñar un papel destacado, aunque no ocurre así 15 min después. Una vez transcurridas estas fases iniciales, aparece un nuevo pico de arritmias hacia las 6-72 h postoclusión, que parece producirse por automatismo anormal de las fibras de Purkinje. En fases crónicas del accidente isquémico las arritmias se producirían por reentrada en la capa epicárdica. El propósito del presente trabajo es revisar los conocimientos adquiridos acerca de los mecanismos desencadenantes de las arritmias de la isquemia miocárdica, haciendo especial hincapié en los estudios realizados con animales de experimentación.

Palabras clave: Arritmia. Electrofisiología. Infarto de miocardio. Isquemia. Mecanismos.

### INTRODUCCIÓN

A pesar del extendido uso de diferentes tratamientos, la muerte cardíaca súbita sigue siendo responsable de cientos de miles de fallecimientos al año en los países occidentales. De hecho, en los EE.UU. provoca

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

### MYOCARDIAL ISCHEMIA AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS: TRIGGERING MECHANISMS

Metabolic and electrolytic alterations generated in the acute ischemic myocardium, such as an increase in extracellular potassium or acidosis, are responsible for the occurrence of ventricular arrhythmias. In the first 5-10 minutes following coronary occlusion, reentry seems to have an important role, although not in the next 15 minutes. If the patient survives, a subacute arrhythmia period appears, 6 to 72 hours after the onset of ischemia. probably due to abnormal automaticity in the surviving Purkinje fibers. Finally, reentry in the epicardial border zone is the most likely mechanism for chronic arrhythmias. In this review we focus on the studies dealing with the mechanisms of ischemia-induced arrhythmias, with special reference to those conducted in experimental models.

**Key words:** Arrhythmia. Electrophysiology. Myocardial infarction. Ischemia. Mechanisms.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 851-859)

más de 300.000 muertes anuales<sup>1</sup>. La mayoría se deben a arritmias ventriculares, básicamente fibrilación ventricular, provocadas por episodios de isquemia miocárdica<sup>2</sup>. Así, el conocimiento de los mecanismos desencadenantes de dichas arritmias es de especial interés, ya que ello tiene importantes implicaciones en el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas. Aunque los mecanismos de las arritmias pueden, en ocasiones, ser estudiados en la clínica, a menudo no es posible debido a distintas razones. Por ello, el desarrollo de modelos animales de isquemia miocárdica ha sido un instrumento indispensable para poder entender cómo se producen. El propósito de este trabajo es, pues, revisar los mecanismos desencadenantes de arritmias ventriculares, tras un episodio de isquemia

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez-Sinovas. Laboratorio A de Cardiología Experimental. Servicio de Cardiología. Hospitals Vall d'Hebron.

Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Correo electrónico: ars@hg.vhebron.es



TABLA 1 Alteraciones metabólicas e iónicas, más importantes, provocadas por la isquemia miocárdica aguda

Intracelulares	Extracelulares	
<ul> <li>↓ Creatina fosfato</li> <li>↓ ATP</li> <li>↓ pH</li> <li>↑ Calcio</li> </ul>	↑ Potasio ↓ pH ↑ Lactato, CO <sub>2</sub> ↑ Lisofosfoglicéridos ↑ Catecolaminas ↑ Adenosina	

Publicada por Woelfel y Gettes<sup>4</sup>.

miocárdica, haciendo especial referencia a los hallazgos realizados en modelos animales.

### ARRITMIAS VENTRICULARES DURANTE LAS FASES AGUDA Y SUBAGUDA DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

## Cambios metabólicos, iónicos y neurohumorales inducidos por la isquemia aguda

La isquemia aguda tiene varios componentes básicos<sup>3,4</sup>: *a*) la ausencia de flujo arterial, es decir, el cese del aporte de oxígeno y nutrientes que conduce a un metabolismo anaeróbico; *b*) la falta del lavado venoso, con acumulación extracelular de distintos metabolitos (lactato, fosfato, potasio, CO<sub>2</sub>, adenosina y lisofosfoglicéridos); *c*) la activación de reflejos, y *d*) la liberación local de catecolaminas, que se acumulan en la zona isquémica. Todo ello conlleva unos cambios metabólicos e iónicos (tabla 1 y fig. 1), que producen alteraciones en las propiedades electrofisiológicas del miocardio<sup>3-6</sup>, que son las responsables finales de las arritmias que se producen durante la isquemia aguda.

Fig. 1. Cambios provocados por la isquemia aguda en las concentraciones de ATP, creatina fosfato (CP) y calcio intracelular (Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub>) (izqda.) y en el potasio (K<sup>+</sup><sub>e</sub>) y pH extracelulares (dcha.). Modificada de Woelfel y Gettes<sup>4</sup>.

La interrupción del flujo sanguíneo conlleva una caída de la presión parcial de oxígeno en el tejido isquémico<sup>7</sup>, un aumento de la presión de  $CO_2$  en el espacio extravascular<sup>8</sup>, y una caída en las concentraciones de fosfatos ricos en energía<sup>9-12</sup>. Además, debido al metabolismo anaerobio, durante la isquemia se producen gran cantidad de protones<sup>13</sup> y una rápida acidificación de los espacios intra y extracelular (fig. 1)<sup>14</sup>.

Las alteraciones en el potasio extracelular ocurren en 3 fases<sup>15-17</sup> (fig. 1). Durante los primeros 10-15 min que siguen a la ligadura coronaria se produce un aumento rápido en su concentración extracelular. A continuación aparece una fase de meseta, que dura aproximadamente otros 15 min, durante la cual las concentraciones de K<sup>+</sup> no varían demasiado. Finalmente, se produce un nuevo incremento, más lento. El aumento inicial del K<sup>+</sup> extracelular se produce por varios mecanismos, como: a) una salida pasiva desde la célula, asociada a la de aniones como lactato y fosfato<sup>16,18</sup>; b) a través de canales específicos, como los sensibles a la disminución de  $ATP^{19-21}$ , o c) por cambios en la actividad de la bomba de sodiopotasio<sup>17</sup>. La fase de meseta parece deberse a un aumento en la actividad de la bomba de sodio-potasio, debido a la liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas<sup>22</sup>. Finalmente, la última fase coincide con el agotamiento del ATP<sup>11</sup>, y se cree que marca el período de daño celular irreversible<sup>6</sup>. Respecto a otros iones, los cambios más claros son los del calcio, que aumenta en el interior celular (fig. 1)<sup>12</sup>, y conduce a un estado de desacoplamiento eléctrico intercelular<sup>23</sup>.

Todas estas alteraciones, en realidad, tienen una distribución heterogénea dentro del área isquémica. Esto es de gran importancia, ya que va a provocar diferencias en las propiedades electrofisiológicas de las distintas zonas, facilitando la aparición de arritmias, por ejemplo, por reentrada. Los mayores grados de heterogeneidad se pueden apreciar en los bordes del área isquémica<sup>15,24-26</sup>.

# Efectos de la isquemia miocárdica aguda sobre la electrofisiología celular

La isquemia aguda produce una marcada despolarización de la membrana celular<sup>16,24,27-31</sup>, debido a un aumento en la concentración extracelular de K<sup>+16,32</sup>, entre otros factores<sup>3</sup> (tabla 2). La heterogeneidad en la concentración de K<sup>+</sup> extracelular<sup>15</sup> hace que las variaciones del potencial de reposo también se distribuya heterogéneamente<sup>27,28</sup>, hecho de importancia en el desarrollo de arritmias.

La isquemia miocárdica aguda produce, además, una disminución de la amplitud del potencial de acción, de su duración, así como de la velocidad máxima de despolarización (dV/dt<sub>max</sub> o  $V_{max}$ )<sup>27-30,33</sup>. La pérdida del potencial de reposo inactiva, parcialmente, la corriente de sodio (I<sub>Na</sub>), responsable de la despolarización rápida del potencial de acción, por lo que disminuye su amplitud y su  $V_{max}$ <sup>5,6</sup>. Se ha descrito una ligera recuperación en la amplitud y  $V_{max}$  del potencial de acción, que acontece tras 15 min de isquemia, y que se asocia a una liberación de catecolaminas desde las terminaciones nerviosas locales<sup>34</sup>.

La duración del potencial de acción también se ve afectada por la isquemia. Al principio se produce un alargamiento del mismo<sup>35</sup>. Sin embargo, al persistir la isquemia, el potencial de acción se va acortando progresivamente<sup>35</sup>, probablemente debido a la salida de K<sup>+</sup> del interior celular, gracias a la activación de diferentes corrientes, como las sensibles a ATP<sup>20,21</sup> y al aumento de ácido araquidónico<sup>36</sup>. Sin embargo, otros factores influyen también en el acortamiento de los potenciales de acción (tabla 2), como la estimulación adrenérgica, debida a la acumulación de catecolaminas en el tejido isquémico<sup>34</sup>. En el perro y en el gato, la duración del potencial de acción y la V<sub>max</sub> están más deprimidas en el subepicardio que en el subendocardio<sup>27,28</sup>. Respecto al período refractario, inicialmente se acorta, reflejando lo que ocurre con la duración del potencial de acción, para a continuación alargarse, excediendo la duración de este último<sup>37</sup>. El alargamiento se debe a que la recuperación de los canales que dan lugar a la corriente de sodio I<sub>Na</sub> es voltaje-dependiente, siendo más larga cuanto más despolarizado esté el potencial de membrana<sup>38</sup>. Los cambios en los períodos refractarios, nuevamente, son heterogéneos, lo que favorece la aparición de arritmias.

La velocidad de conducción aumenta transitoriamente durante los primeros 2 min de isquemia<sup>39</sup>. Sin embargo, una vez transcurridos 5-10 min de isquemia, se observa un enlentecimiento de la conducción, probablemente debido a la inactivación parcial de los canales de sodio, con lo que la  $V_{max}$  del potencial de acción se reduce<sup>40</sup>. Además, se produce un aumento en la resistencia extracelular<sup>41</sup>, debido al colapso de dicho espacio, que puede contribuir al deterioro de la conducción. A partir de los 15-20 min, se produce un aumento rápido en la resistencia intracelular, que conduce al desacoplamiento eléctrico celular irreversible y al bloqueo de la conducción<sup>41</sup>. Así, el aumento de la impedancia eléctrica en el modelo porcino ocurre en dos fases: una primera subida más lenta, hasta los 10-15 min, y otra más rápida a partir de entonces (fig. 2)<sup>42,43</sup>. El desacoplamiento eléctrico se debe, en parte, al aumento del calcio intracelular y a la caída del pH  $(tabla 2)^{12,23}$ , lo que produciría cambios estructurales en las uniones de baja resistencia (gap junctions)<sup>44</sup>.

# Mecanismo de las arritmias durante las fases agudas y subagudas postoclusión

Desde los estudios de Harris y Rojas<sup>45</sup> se sabe que tras un episodio de isquemia se producen dos períodos de arritmias. El primero comienza casi inmediatamente tras la oclusión, y dura unos 30 min (fase I), mientras que el segundo aparece varias horas después, durando de 24 a 48 h (fase II). Posteriormente, el primer período fue subdividido en otros dos: la fase Ia, que aparece entre 2 y 10 min después de la ligadura, y la fase Ib, que ocurre a los 12-30 min de la oclusión<sup>46</sup>. En este apartado, revisaremos los mecanismos propuestos para cada una de estas fases.

### Mecanismos de las arritmias de la fase Ia

La reentrada parece desempeñar un papel decisivo en las arritmias que se producen durante esta fase, aunque también se han sugerido mecanismos focales

TABLA 2 Alteraciones metabólicas responsables de los cambios en el potencial de acción transmembrana, inducidos durante la isquemia miocárdica aguda

Potencial de reposo (1)	$V_{max}(\downarrow)$	Duración del potencial de acción (↓)	Resistencia intracelular (†)
<ul> <li>↑ Potasio extracelular</li> <li>↓ PO<sub>2</sub></li> <li>↓ pH intracelular</li> <li>Lisofosfoglicéridos</li> </ul>	<ul> <li>↓ Potencial de reposo</li> <li>↓ pH extracelular</li> <li>↑ Calcio intracelular</li> <li>↑ Sodio intracelular</li> </ul>	<ul> <li>↓ PO<sub>2</sub></li> <li>↓ ATP</li> <li>↑ Potasio extracelular</li> <li>↑ Calcio intracelular</li> </ul>	<ul> <li>↓ pH intracelular</li> <li>↑ Calcio intracelular</li> <li>↑ Sodio intracelular</li> <li>↑ Calcio intracelular</li> </ul>
¿Corrientes de lesión?		Estimulación β-adrenérgica	Lisofosfoglicéridos

Modificada de Gettes y Cascio<sup>3</sup>.



Fig. 2. Cambios secuenciales en la resistividad miocárdica, medida a 1 kHz, en el ángulo de fase, y en la amplitud del segmento ST epicárdico, durante las 4 h siguientes a una oclusión coronaria aguda, en 11 cerdos sanos. Los valores representan medias  $\pm$  desviación estándar de muestras de zonas sanas (nz) e isquémicas (iz). A la izquierda aparece la preparación experimental, en la que se observa la relación espacial entre los electrodos para medición de la impedancia ( $\Omega$ ) y los de registro de electrogramas. Publicada por Cinca et al<sup>42</sup>.

en las células de Purkinje. Sin embargo, independientemente del mecanismo originario, parece claro que el mantenimiento de la arritmia se realiza mediante circuitos reentrantes<sup>46-49</sup>.

La presencia de actividad eléctrica continua durante el período diastólico que precede a un latido ectópico ventricular, observada en registros locales epicárdicos, hizo pensar que la reentrada era un mecanismo fundamental en las arritmias de la fase Ia (fig. 3)<sup>46</sup>. Esta actividad eléctrica continua se atribuve a alteraciones de la conducción local<sup>46,50</sup>. Estudios posteriores, que han usado sistemas de mapeo epicárdico de electrogramas. han conseguido delimitar el trayecto de varios circuitos de reentrada en el miocardio isquémico<sup>47,49,51</sup>. Los circuitos de reentrada, así como la zona de bloqueo de la conducción, no son fijos, sino que su posición y tamaño cambia latido a latido<sup>40,49,51</sup>. En el cerdo y el perro, durante la taquicardia ventricular, suele existir un único circuito, con un diámetro de 1-2 cm49. Por contra, durante la fibrilación ventricular existe un mayor número de circuitos, que son de menor tamaño<sup>49</sup>. A pesar de que se cree que el mantenimiento de la taquicardia ventricular se debe a reentrada, en algunos casos pueden contribuir mecanismos no reentrantes, originados en el subendocardio y subepicardio de la zona isquémica<sup>47</sup>. El aumento en la frecuencia cardíaca incrementa las diferencias regionales miocárdicas y favorece la instauración de circuitos reentrantes<sup>52</sup>.

El mecanismo responsable de la génesis de los latidos ventriculares prematuros es menos claro, aunque en el modelo porcino se han considerado debidos a reentrada a lo largo de la zona lateral limítrofe con el área isquémica<sup>48</sup>. También en otras especies se ha comprobado que hasta el 76% de los casos de arritmias ventriculares se originan por reentrada intramu-



Fig. 3. Registros de la derivación II del electrocardiograma (ECG) y de dos electrogramas, uno de la superficie endocárdica (endo), y otro de la subepicárdica (epi), en la zona isquémica a los 5 (fase Ia) y 20 (fase Ib) min de la oclusión coronaria en el perro. Durante la fase Ia, aparece un aumento gradual en el retraso subepicárdico, así como fragmentación de los complejos. Por contra, en la fase Ib estos cambios no se observan. Modificada de Kaplinsky et al<sup>46</sup>. ral<sup>51</sup>. Apoyando la hipótesis de la reentrada, Lukas y Antzelevitch<sup>53</sup> observaron que la isquemia produce un acortamiento heterogéneo de los potenciales de acción en el subepicardio, así como una gran dispersión en la duración de la repolarización y en la presencia de la fase de meseta del potencial de acción. Las diferencias de potencial creadas pueden inducir una reexcitación local de aquellas en las que la fase de meseta ha sido abolida, originándose así un extrasístole por reentrada, que se puede perpetuar por el mismo mecanismo, dando lugar a una taquicardia (fig. 4)<sup>53</sup>.

Sin embargo, la reentrada no es el único mecanismo causante de las arritmias de la fase Ia, ya que en modelos caninos y porcinos se observó que las taquicardias ventriculares fueron de origen focal, sobre todo en las fibras de Purkinje<sup>49,54</sup>. Estas células se excitarían de forma anormal, gracias a la aparición de las denominadas corrientes de lesión<sup>55</sup>. Éstas fluyen intracelularmente desde el tejido isquémico hacia el sano, generadas por la existencia de gradientes de potencial entre dichas regiones<sup>49,56</sup>. Finalmente, se ha descrito la aparición de posdespolarizaciones tempranas y tardías en fibras de Purkinje que, a su vez, pueden dar lugar a actividades desencadenadas57. Estas posdespolarizaciones podrían deberse a su vez a una oscilación del potencial transmembrana, generada también por la corriente de lesión58.

La liberación local de catecolaminas en esta fase no parece desempeñar un papel muy importante, ya que, de hecho, no se acumulan en el tejido isquémico, ya que el mecanismo de recaptación neuronal de noradrenalina está todavía preservado<sup>59</sup> y, además, la acumulación de adenosina reduce la liberación neural de catecolaminas<sup>60</sup>.

### Mecanismos de las arritmias de la fase Ib

El mecanismo de estas arritmias no está claro ya que, aunque la reentrada intramural puede participar en su desencadenamiento, la acumulación progresiva de catecolaminas que tiene lugar en esta fase<sup>60,61</sup> ha hecho pensar que dichos neurotransmisores podrían inducir mecanismos focales, como el automatismo anormal. Así, Penny<sup>34</sup> observó que la simpatectomía química con 6-hidroxidopamina disminuye la incidencia de arritmias durante este período<sup>34</sup>. La denervación miocárdica, inducida por destrucción química de los nervios pericoronarios, reduce, así mismo, las arritmias de la fase Ib<sup>62</sup>. Finalmente, la estimulación de los receptores adrenérgicos provoca la aparición de posdespolarizaciones tardías y actividades desencadenadas en fibras de Purkinje caninas sometidas a isquemia<sup>57</sup>.

En contra de la participación de la reentrada, al menos en el epicardio, iría el hecho de que las alteraciones en la conducción y la heterogeneidad en los períodos refractarios prácticamente se han normalizado



Fig. 4. Circuito reentrante originado por reentrada durante la fase 2 en una hoja epicárdica canina  $(2 \times 2 \text{ cm})$ , tras 40 min de exposición a isquemia simulada. Una fase de meseta normal se desarrolla en las posiciones 3 y 4, que se propaga a los puntos 2 y 1, provocando su reexcitación. Ciclo de base: 1.000 ms. Publicada por Lukas y Antzelevitch<sup>53</sup>.

durante la fase Ib<sup>46,50</sup>. Por otro lado, no se detecta actividad diastólica continua en los registros locales epicárdicos (fig. 3)<sup>46</sup>.

### Mecanismos de la fase subaguda de arritmias (fase II)

Las arritmias de esta fase parecen originarse por automatismo anormal o actividades desencadenadas por posdespolarizaciones en las fibras de Purkinje subendocárdicas, supervivientes en la zona del infarto. Esta fase dura de 6 a 72 h, con una actividad pico entre las 12 y las 24 h postoclusión<sup>63</sup>. En caso de existir reperfusión, tras la oclusión, esta fase tiene lugar algo antes<sup>64</sup>. Clínicamente, las arritmias de este período consisten en latidos ventriculares prematuros, ritmo idioventricular acelerado a frecuencias parecidas a las del ritmo sinusal o episodios de taquicardia ventricular más rápida<sup>64</sup>.

A las 6 h del inicio de la oclusión coronaria, el área isquémica presenta capas de células supervivientes en el epicardio<sup>65</sup> y en el endocardio<sup>66-68</sup>. A pesar de que la capa de tejido muscular viable disminuye a medida



Fig. 5. Incidencia acumulada de taquicardia ventricular sostenida y de fibrilación ventricular, inducidas durante 60 min de oclusión coronaria, en cerdos con un infarto de un mes. El grupo I corresponde con los animales a los que la isquemia se les realizó en la zona periinfarto, mientras que al grupo II se les practicó a distancia de la necrosis. Publicada por Cinca et al<sup>95</sup>.

que se prolonga la oclusión, las fibras de Purkinje subendocárdicas sobreviven en la zona infartada<sup>69</sup> y pueden presentar una actividad repetitiva rápida (200 a 400/min), en contra de lo que ocurre en corazones sanos<sup>69,70</sup>. Algunas células pueden tener, también, posdespolarizaciones tardías<sup>69-72</sup>. Ambas alteraciones pueden dar lugar a arritmias, por automatismo anormal o por actividades desencadenadas, respectivamente<sup>64</sup>. Respecto a la reentrada, está poco clara su participación en estas arritmias, aunque en el modelo canino es posible inducir arritmias por reentrada mediante estimulación eléctrica<sup>73,74</sup>.

Cuatro días después de la oclusión coronaria, se enlentece de forma importante la conducción en las zonas limítrofes con el área infartada<sup>75</sup> y, aunque las células supervivientes en esta área tienen características histológicas normales, se han observado alteraciones en la expresión de la conexina 43<sup>76,77</sup>, que forma parte de las *gap junctions*. Estas zonas, con afectación funcional de las *gap junctions*, pueden constituirse en lugares de asentamiento del arco de bloqueo, necesario para el desarrollo de los circuitos de reentrada inducidos mediante estimulación eléctrica<sup>77</sup>.

Las arritmias de la fase II son muy sensibles a las catecolaminas. Así, la denervación de las áreas de infarto reduce su incidencia<sup>78</sup>, mientras que la estimulación eléctrica de las vías simpáticas las aumenta<sup>64</sup>, e incluso puede provocar la aparición de fibrilación ventricular<sup>79</sup>. También se ha observado que las fibras de Purkinje, supervivientes en zonas de infarto, tienen una sensibilidad elevada a las catecolaminas<sup>80</sup>.

Hacia las 72 h del inicio del accidente isquémico, las arritmias disminuyen en frecuencia gradualmente. En este momento, las células de Purkinje supervivientes son normales en el potencial de reposo, y en la amplitud y  $V_{max}$  del potencial de acción<sup>81</sup>. Sin embargo, el potencial de acción permanece alargado, con lo que es posible que todavía se produzcan arritmias por reentrada. Posteriormente, la duración se va acortando, con lo cual la actividad reentrante es más difícil de inducir<sup>64</sup>.

### ARRITMIAS DURANTE LA FASE CRÓNICA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio pueden desarrollar arritmias ventriculares tempranamente, tras ser dados de alta en el hospital, o bien tardíamente, en el curso de los años posteriores. Estas arritmias de la fase crónica son a menudo causantes de muerte súbita, por lo que su relevancia clínica ha estimulado el desarrollo de modelos experimentales para su estudio.

En el hombre, las arritmias de la fase crónica del infarto han sido estudiadas mediante inducción con extraestimulación eléctrica programada. Las características de las mismas parecen indicar que se trata de arritmias por reentrada<sup>64,82</sup>. Los circuitos reentrantes se generarían subendocárdicamente en la mayoría de los casos<sup>83</sup>, aunque también pueden ser subepicárdicos<sup>84</sup>.

A medida que avanza el proceso de cicatrización del infarto, aumenta la cantidad de tejido fibroso en la zona limítrofe, que contribuye a la separación y desalineación de los miocitos<sup>64,65</sup>. Las células viables, localizadas en esta zona limítrofe, presentan, durante la primera semana postoclusión, una disminución del potencial de reposo, así como de la amplitud del potencial de acción y de la  $V_{max}^{65}$ , que es más evidente en el centro del infarto. La duración del potencial de acción de estas células supervivientes es, además, más corta que lo habitual. Hacia las dos semanas, el potencial de acción va normalizándose, con excepción de su duración, que se recupera más lentamente<sup>65</sup>.

Las alteraciones anatómicas y electrofisiológicas que se generan en los márgenes del infarto van a ser responsables de que aparezcan alteraciones en la conducción del impulso. De esta forma, se produce un enlentecimiento en la conducción<sup>85-88</sup>. Aunque durante el ritmo sinusal, la zona limítrofe epicárdica se activa de forma relativamente uniforme, a menudo hay regiones de conducción muy lenta o incluso zonas de bloqueo<sup>85,87</sup>. Las alteraciones de la conducción se deben, en parte, a la distorsión en la orientación de las fibras musculares supervivientes65, así como a los cambios en el número y distribución de las gap junction<sup>77</sup>, a la presencia de hipertrofia ventricular periinfarto<sup>77</sup> y a alteraciones locales en la inervación autonómica<sup>89,90</sup>. Estas circunstancias son favorecedoras de la aparición de arritmias por reentrada. En favor de los mecanismos reentrantes está el hecho de que se puedan iniciar v terminar mediante estimulación eléctrica<sup>64</sup>, así como la observación de actividad eléctrica continua, en los registros extracelulares obtenidos en las regiones infartadas<sup>91</sup>. Evidencias más directas de la existencia de un circuito reentrante provienen de estudios en los que se han usado técnicas de mapeo de alta densidad<sup>85,86,92</sup>. El modelo más utilizado para estudiar los mecanismos de las arritmias de esta fase ha sido el canino, en el que las arritmias inducidas mediante estimulación eléctrica parecen originarse en las células supervivientes del epicardio<sup>86,92</sup>.

En suma, la zona periinfarto tiene unas alteraciones estructurales y fisiológicas que favorecen una mayor inestabilidad electrofisiológica, en el caso de que un segundo episodio isquémico se produjera en dicha región. Esta hipótesis ha sido comprobada en el modelo porcino, en el que un reinfarto en la zona del infarto primitivo es más arritmogénico que un reinfarto a distancia (fig. 5)<sup>93</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Myerberg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Filadelfia: W.B. Saunders, 1997; 742-779.
- Roelandt J, Klootwijk P, Lubsen J, Janse MJ. Sudden death during longterm ambulatory monitoring. Eur Heart J 1984; 5: 7-20.
- Gettes LS, Cascio WE. Effect of acute ischemia on cardiac electrophysiology. En: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, editores. The heart and cardiovascular system. Nueva York: Raven Press, Ltd., 1992; 2.021-2.054.
- Woelfel A, Gettes LS. Tachyarrhythmias during acute myocardial infarction. En: Gersh BJ, Rahimtoola SH, editores. Acute myocardial infarction. Nueva York: Chapman & Hill, 1997; 338-353.
- Ehlert FA, Goldberger JJ. Cellular and pathophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias in acute ischemia and infarction. PACE 1997; 20: 966-975.
- Cascio WE, Johnson TA, Gettes LS. Electrophysiologic changes in ischemic ventricular myocardium: I. Influence of ionic, metabolic, and energetic changes. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6: 1.039-1.062.
- Sayen JJ, Peirce G, Katcher AH, Sheldon WF. Correlation of intramyocardial electrocardiograms with polarographic oxygen and contractility in the nonischemic and regionally ischemic left ventricle. Circ Res 1961; 9: 1.268-1.279.
- 8. Case RB, Felix A, Castellana FS. Rate of rise of myocardial  $P_{CO2}$  during early myocardial ischemia in the dog. Circ Res 1979; 45: 324-330.

- Caparrotta L, Poja R, Ragazzi E, Froldi G, Pandolfo L, Prosdocimi M et al. Atrial bioenergetic variations in moderate hypoxia: danger or protective defense? Basic Res Cardiol 1989; 84: 449-460.
- Braash W, Gudbjarnason S, Puri PS, Ravens KG, Bing RJ. Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs. Circ Res 1968; 23: 429-438.
- Jennings RB, Reimer KA, Hill ML, Mayer SE. Total ischemia in dog hearts, in vitro. 1. Comparison of high energy phosphate production, utilization, and depletion, and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vitro vs severe ischemia in vivo. Circ Res 1981; 49: 892-900.
- Owens LM, Fralix TA, Murphy E, Cascio WE, Gettes LS. Correlation of ischemia-induced extracellular and intracellular ion changes to cell-to-cell electrical uncoupling in isolated blood-perfused rabbit hearts. Circulation 1996; 94: 10-13.
- Dennis SC, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia: where do they come from; Where do they go to? J Mol Cell Cardiol 1991; 23: 1.077-1.086.
- Friedrich R, Hirche HJ, Kebbel U, Zylka V, Bissig R. Changes of extracellular Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and H<sup>+</sup> of the ischemic myocardium in pigs. Basic Res Cardiol 1981; 76: 453-456.
- Hill JL, Gettes LS. Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K<sup>+</sup> activity in swine. Circulation 1980; 61: 768-778.
- Kléber AG. Resting membrane potential, extracellular potassium activity, and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. Circ Res 1983; 52: 442-450.
- Mitani A, Shattock MJ. Role of Na-activated K channel, Na-K-Cl cotransport, and Na-K pump in [K]<sub>e</sub> changes during ischemia in rat heart. Am J Physiol 1992; 263: H333-H340.
- Kléber AG, Riegger CB, Janse MJ. Extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> shifts in early ischemia: mechanisms and relation to changes in impulse propagation. J Mol Cell Cardiol 1987; 19 (Supl 5): 35-44.
- Wilde AAM, Escande D, Schumacher CA, Thuringer D, Mestre M, Fiolet JWT et al. Potassium accumulation in the globally ischemic mammalian heart. A role for the ATP-sensitive potassium channel. Circ Res 1990; 67: 835-843.
- Nakaya H, Takeda Y, Tohse N, Kanno M. Effects of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blockers on the action potential shortening in hypoxic and ischaemic myocardium. Br J Pharmacol 1991; 103: 1.019-1.026.
- Benndorf K, Thierfelder S, Doepner B, Gebhardt C, Hirche H. Role of cardiac K<sub>ATP</sub> channels during anoxia and ischemia. News Physiol Sci 1997; 12: 78-83.
- Weiss J, Shine KI. [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> accumulation and electrophysiological alterations during early myocardial ischemia. Am J Physiol 1982; 243: H318-H327.
- Dekker LRC, Fiolet JWT, VanBavel E, Coronel R, Opthof T, Spaan JAE et al. Intracellular Ca<sup>2+</sup>, intercellular electrical coupling, and mechanical activity in ischemic rabbit papillary muscle. Effects of preconditioning and metabolic blockade. Circ Res 1996; 79: 237-246.
- 24. Janse MJ, Cinca J, Moréna H, Fiolet JWT, Kléber AG, De Vries GP et al. The «border zone» in myocardial ischemia. An electrophysiological, metabolic, and histochemical correlation in the pig heart. Circ Res 1979; 44: 576-588.
- 25. Wilensky RL, Tranum-Jensen J, Coronel R, Wilde AAM, Fiolet JWT, Janse MJ. The subendocardial border zone during acute ischemia of the rabbit heart: an electrophysiologic, metabolic, and morphologic correlative study. Circulation 1986; 74: 1.137-1.146.
- 26. Coronel R, Fiolet JWT, Wilms-Schopman FJG, Schaapherder AFM, Johnson TA, Gettes LS et al. Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart. Circulation 1988; 77: 1.125-1.138.

- Gilmour RF, Zipes DP. Different electrophysiological responses of canine endocardium and epicardium to combined hyperkalemia, hypoxia and acidosis. Circ Res 1980; 46: 814-825.
- Kimura S, Bassett AL, Kohya T, Kozlovskis PL, Myerburg RJ. Simultaneous recording of action potentials from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle: relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmias. Circulation 1986; 74: 401-409.
- 29. Cinca J, Janse MJ, Moréna H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanisms and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. Chest 1980; 77: 499-505.
- 30. Moréna H, Janse MJ, Fiolet JWT, Krieger WJG, Crijns H, Durrer D. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. Circ Res 1980; 46: 634-646.
- Kimura S, Bassett AL, Furukawa T, Cuevas J, Myerburg RJ. Electrophysiological properties and responses to simulated ischemia in cat ventricular myocytes of endocardial and epicardial origin. Circ Res 1990; 66: 469-477.
- Sperelakis N. Electrogenesis of biopotentials in the cardiovascular system. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1995; 134-164.
- Komada I, Wilde A, Janse MJ, Durrer D, Yamada K. Combined effects of hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on membrane action potential and excitability of guinea-pig ventricular muscle. J Mol Cell Cardiol 1984; 16: 247-259.
- Penny WJ. The deleterious effect of myocardial catecholamines on cellular electrophysiology and arrhythmias during ischaemia and reperfusion. Eur Heart J 1984; 5: 960-973.
- Watanabe I, Kanda A, Engle CL, Gettes LS. Comparison of the effects of regional ischemia and hyperkalemia on the membrane action potentials of the in situ pig heart. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 1.229-1.236.
- Kim D, Clapham DE. Potassium channels in cardiac cells activated by arachidonic acid and phospholipids. Science 1989; 244: 1.174-1.179.
- Lazzara R, El-Sherif N, Hope RR, Scherlag BJ. Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences of myocardial ischemia and infarction. Circ Res 1978; 42: 740-749.
- Gettes LS, Reuter H. Slow recovery from inactivation of inward currents in mammalian myocardial fibres. J Physiol 1974; 240: 703-724.
- Holland RP, Brooks H. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in porcine heart. J Clin Invest 1976; 57: 541-550.
- Kléber AG, Janse MJ, Wilms-Schopmann FJG, Wilde AAM, Coronel R. Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart. Circulation 1986; 73: 189-198.
- Kléber AG, Riegger CB, Janse MJ. Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. Circ Res 1987; 61: 271-279.
- 42. Cinca J, Warren M, Carreño A, Tresánchez M, Armadans Ll, Gómez P et al. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning. Correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. Circulation 1997; 96: 3.079-3.086.
- 43. Cinca J, Warren M, Rodríguez-Sinovas A, Tresánchez M, Carreño A, Bragós R et al. Passive transmission of ischemic ST segment changes in low electrical resistance myocardial infarct scar in the pig. Cardiovasc Res 1998; 40: 103-112.
- Hoyt RH, Cohen ML, Corr PB, Saffitz JE. Alterations of intercellular junctions induced by hypoxia in canine myocardium. Am J Physiol 1990; 258: H1.439-H1.448.
- 45. Harris AS, Rojas AG. The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. Exp Med Surg 1943; 1: 105-122.

- Kaplinsky E, Ogawa S, Balke W, Dreifus LS. Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model. Circulation 1979; 60: 397-403.
- Pogwizd SM, Corr PB. Mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia. Circ Res 1990; 66: 672-695.
- Janse MJ, Kléber AG, Cinca J, Durrer M. Electrophysiology of early ventricular arrhythmias in acute myocardial ischemia in the pig's heart. Br Heart J 1978; 40: 44-51.
- 49. Janse MJ, Van Capelle FJL, Morsink H, Kléber AG, Wilms-Schopman F, Cardinal R et al. Flow of «injury» current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. Circ Res 1980; 47: 151-165.
- Russell DC, Lawrie JS, Riemersma RA, Oliver MF. Mechanisms of phase 1a and 1b early ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia in the dog. Am J Cardiol 1984; 53: 307-312.
- Pogwidz SM, Corr PB. Reentrant and nonreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: results using three-dimensional mapping. Circ Res 1987; 61: 352-371.
- Scherlag BJ, El-Sherif N, Hope R, Lazzara R. Characterization an localization of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. Circ Res 1974; 35: 372-383.
- Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. Cardiovasc Res 1996; 32: 593-603.
- Arnar DO, Bullinga JR, Martins JB. Role of the Purkinje system in spontaneous ventricular tachycardia during acute ischemia in a canine model. Circulation 1997; 96: 2.421-2.429.
- Janse MJ, Opthof T. Mechanisms of ischemia-induced arrhythmias. En: Zipes DP, Jalife J, editores. Cardiac electrophysiology: from cell to beside. Filadelfia: WB Saunders, 1995; 489-496.
- 56. Janse MJ, Van Capelle FJL. Electrotonic interactions across an inexcitable region as a cause of ectopic activity in acute regional myocardial ischemia. A study in intact porcine and canine hearts and computer models. Circ Res 1982; 50: 527-537.
- Molina-Viamonte V, Anyukhovsky EP, Rosen MR. An alpha-1adrenergic receptor subtype is responsible for delayed afterdepolarizations and triggered activity during simulated ischemia and reperfusion of isolated canine Purkinje fibers. Circulation 1991; 84: 1.732-1.740.
- Kumar R, Joyner RW. An experimental model of the production of early afterdepolarizations by injury current from an ischemic region. Pflugers Arch 1994; 428: 425-432.
- Dart AM, Schömig A, Dietz R, Mayer E, Klüber W. Release of endogenous catecholamines in the ischemic myocardium of the rat. Part B: Effect of sympathetic nerve stimulation. Circ Res 1984; 55: 702-706.
- Schömig A, Haass M, Richardt G. Catecholamine release and arrhythmias in acute myocardial ischemia. Eur Heart J 1991; 12 (Supl F): 38-47.
- Schömig A, Dart AM, Dietz R, Mayer E, Kluber W. Release of endogenous catecholamines in the ischemic myocardium of the rat. Part A: Locally mediated release. Circ Res 1984; 55: 689-701.
- Cinca J, Bardají A, Salas-Caudevilla A. Ventricular arrhythmias and local electrograms after chronic regional denervation of the ischemic area in the pig heart. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 225-232.
- Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circulation 1950; 1: 1.318-1.328.
- Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. Physiol Rev 1989; 69: 1.049-1.169.
- Ursell PC, Gardner PI, Albala A, Fenoglio JJ, Wit AL. Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of myocardial infarcts during infarct healing. Circ Res 1985; 56: 436-452.

#### A. RODRÍGUEZ-SINOVAS Y J. CINCA.– ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y ARRITMIAS VENTRICULARES EN MODELOS EXPERIMENTALES: MECANISMOS DESENCADENANTES

- Fenoglio JJ, Karagueuzian HS, Friedman PL, Albala A, Wit AL. Time course of infarct growth toward the endocardium after coronary occlusion. Am J Physiol 1979; 236: H356-H370.
- 67. Cinca J, Bardají A, Carreño A, Mont Ll, Bosch R, Soldevilla A et al. ST segment elevation at the surface of a healed transmural myocardial infarction in pigs. Conditions for passive transmission from the ischemic peri-infarction zone. Circulation 1995; 91: 1.552-1.559.
- Kimura S, Bassett AL, Cameron JS, Huikuri H, Kozlovskis PL, Myerburg RJ. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. Circulation 1988; 78: 401-406.
- Friedman PL, Stewart JR, Fenoglio JJ, Wit AL. Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs: in vitro and in vivo correlations. Circ Res 1973; 33: 597-611.
- Lazzara R, El-Sherif N, Scherlag BJ. Electrophysiological properties of canine Purkinje cells in one day old myocardial infarction. Circ Res 1973; 33: 722-734.
- El-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, Mehra R. Triggered ventricular rhythms in 1-day-old myocardial infarction in the dog. Circ Res 1983; 52: 566-579.
- Allen JD, Brennan FJ, Wit AL. Actions of lidocaine on transmembrane potentials of subendocardial Purkinje fibers surviving in infarcted canine hearts. Circ Res 1978; 43: 470-481.
- Restivo M, Gough WB, El-Sherif N. Ventricular arrhythmias in the subacute myocardial infarction period. High-resolution actgivation and refractory patterns of reentrant rhythms. Circ Res 1990; 66: 1.310-1.327.
- 74. El-Sherif, N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH. Ventricular activation patterns of spontaneous and induced ventricular rhythms in canine one-day-old myocardial infarction. Evidence for focal and reentrant mechanisms. Circ Res 1982; 51: 152-166.
- Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. Circulation 1985; 72: 596-611.
- Matsushita T, Takamatsu T. Ischemia-induced temporal expression of connexin43 in rat heart. Virchows Arch 1997; 431: 453-458.
- Peters NS, Severs NJ, Coromilas J, Wit AL. Disturbed connexin43 gap junctional distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. Circulation 1997; 95: 988-996.
- Ebert PA, Van der Beek RB, Allgood RJ, Sabiston DC. Effect of chronic cardiac denervation on arrhythmias after coronary artery ligation. Cardiovasc Res 1970; 4: 141-147.
- 79. Harris AS, Otero H, Bocage AJ. The induction of arrhythmias by sympathetic activity before and after occlusion of a coronary artery in the canine heart. J Electrocardiol 1971; 4: 34-43.
- Cameron JS, Dersham GH, Han J. Effects of epinephrine on the electrophysiologic properties of Purkinje fibers surviving myocardial infarction. Am Heart J 1982; 104: 551-560.

- Friedman PL, Fenoglio JJ, Wit AL. Time course for reversal of electrophysiological and ultrastructural abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. Circ Res 1975; 36: 127-144.
- 82. De Bakker JMT, Van Capelle FJL, Janse MJ, Wilde AAM, Coronel R, Becker AE et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. Circulation 1988; 77: 589-606.
- Fenoglio JJ, Pham TD, Harken AH, Horowitz LN, Josephson ME, Wit AL. Recurrent sustained ventricular tachycardia: structure and ultrastructure of subendocardial regions in which tachycardia originates. Circulation 1983; 68: 518-533.
- 84. Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G et al. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? Circulation 1991; 84: 1.058-1.071.
- El-Sherif N, Smith A, Evans K. Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. Circ Res 1981; 49: 255-265.
- Wit AL, Allessie MA, Bonke FIM, Lammers W, Smeets J, Fenoglio JJ. Electrophysiological mapping to determine the mechanisms of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. Experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation. Am J Cardiol 1982; 49: 166-185.
- Dillon SM, Allessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. Circ Res 1988; 63: 182-206.
- Gardner P, Ursell PC, Fenoglio JJ, Wit AL. Electrophysiological and anatomical basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarction. Circulation 1985; 72: 596-611.
- Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, Bill RM, Zipes DP. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. Circulation 1985; 72: 623-631.
- 90. Cinca J, Bardají A, Carreño A, Mont Ll, Worner F, Bosch R et al. Low incidence of ventricular arrhythmias induced by ischaemia at the borders of a chronic infarct in a model with local postinfarction denervation. Cardiovasc Res 1994; 28: 1.018-1.024.
- El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R, Hope RR. Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 1. Conduction characteristics in the infarction zone. Circulation 1977; 55: 686-702.
- 92. Kramer JB, Saffitz JE, Witkowski FX, Corr PB. Intramural reentry as a mechanism of ventricular tachycardia during evolving canine myocardial infarction. Circ Res 1985; 56: 736-754.
- Cinca J, Blanch P, Carreño A, Mont Ll, García-Burillo A, Soler-Soler J. Acute ischemic ventricular arrhythmias in pigs with healed myocardial infarction. Comparative effects of ischemia at a distance and ischemia at the infarct zone. Circulation 1997; 96: 653-658.