

Editorial

Retroalimentación mecanoeléctrica del miocardio isquémico: un juego que modula su capacidad fibrilatoria

Mechanoelectric Feedback in the Ischemic Myocardium: An Interplay That Modulates Susceptibility to Fibrillation

David Calvo^a y José Jalife^{b,*}^aUnidad de Arritmias, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España^bCenter for Arrhythmia Research, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 11 de enero de 2013

Los cambios introducidos en las últimas décadas en los cuidados médicos del infarto agudo de miocardio (IAM) han permitido mejorar considerablemente el pronóstico vital de los pacientes. Especialmente relevante es que en los servicios de emergencias y las unidades coronarias se reconozca y se trate precozmente la fibrilación ventricular (FV), causa fundamental del colapso que sucede en las primeras horas. Sin embargo, la enfermedad coronaria continúa siendo la causa más frecuente de muerte súbita cardiaca de la población mayor de 35 años, y su intermediario fundamental es la FV. Llegar pronto al paciente para obtener una desfibrilación efectiva es un problema de salud y organización pública; evitar la puesta en marcha de los mecanismos que la desencadenan es, a día de hoy, un problema de ciencia que se debate en quiénes y cómo ponen en marcha un fenómeno no del todo conocido.

La vinculación clínica existente entre los factores hemodinámicos y la ocurrencia de arritmias ventriculares rápidas e inestables se ha puesto de manifiesto en varios estudios observacionales. Se sabe que un episodio de FV que sucede pasadas las primeras 24 h del IAM predice una mala evolución del paciente, fundamentalmente a expensas de su progresión a un estado clínico de insuficiencia cardiaca y fallo mecánico de bomba¹. No sucede lo mismo cuando la FV aparece en las primeras horas del IAM, cuando las maniobras de revascularización precoz pueden corregir los trastornos hemodinámicos agudos y mejorar el pronóstico vital del paciente. Así nos lo han demostrado los estudios clásicos de revascularización aguda llevados a cabo con terapia fibrinolítica, y así se comportan los pacientes en el ámbito clínico. No obstante, desconocemos cómo participan e interactúan factores hemodinámicos, mecánicos y de arritmogenicidad durante la isquemia aguda transmural que define el IAM. En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Barrabés et al se aproximan al problema estudiando los fenómenos locales de carácter mecánico que suceden precozmente en el miocardio

isquémico². Como resultado de la depleción energética hay una pérdida de la contractilidad local, mientras que la presión intracavitaria y la tensión de Laplace hacen el resto para procurar la distensión del tejido isquémico. Los autores demuestran que este último fenómeno, de carácter puramente local, es capaz de modular la respuesta general del órgano y su susceptibilidad a la FV inducida mediante protocolos de estimulación. Aunque los hallazgos son de carácter observacional y no permiten establecer conclusiones mecanicistas al respecto, la asociación resulta robusta y, lo más importante, congruente con la experiencia clínica.

Las preguntas que pueden plantearse llegados a este punto divergen hacia diferentes ámbitos en el estudio de la FV, desde los más básicos a los más clínicos. Así, ¿es la creación y/o la modulación de un sustrato local lo que predispone al órgano a la actividad fibrilatoria? ¿Se dan sólo con estas las condiciones necesarias para su mantenimiento? ¿Podemos interferir médicamente para limitar su efecto? Posiblemente, estas y otras cuestiones sólo encontrarán respuestas claras con un mejor conocimiento de los mecanismos y fenómenos que dan inicio y mantienen la FV en el corazón humano.

COMPORTAMIENTO DEL MIOCARDIO EN LA ISQUEMIA AGUDA

El miocardio isquémico tras una oclusión coronaria aguda experimenta cambios en su fisiología celular que implican alteraciones en la homeostasis iónica y en el acoplamiento intercelular, entre otros³. Especialmente relevantes para las arritmias, también quizá por su trascendencia histórica, son las alteraciones en la homeostasis del ion K⁺, que incrementa su concentración extracelular. El potencial de membrana alcanza valores menos negativos y, como resultado de las complejas interacciones de dinámica no lineal entre canales iónicos y potencial de membrana, se reduce la disponibilidad de corriente del ion Na⁺. Como consecuencia, la excitabilidad celular se reduce, el potencial de acción se acorta y, pese a ello, la refractariedad celular se prolonga mediante un incremento del periodo refractario tras la repolarización. Se crean así las bases necesarias que muy probablemente permitirían iniciar y sostener fenómenos de

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.08.006>, Rev Esp Cardiol. 2013;66:171–6.

* Autor para correspondencia: Center for Arrhythmia Research, University of Michigan, 5025 Venture Drive, Ann Arbor, MI 40108, Estados Unidos.

Correo electrónico: jjalife@umich.edu (J. Jalife).Full English text available from: www.revvespcardiol.org/en

reentrada, probablemente en este contexto de carácter funcional. Llamativamente, la mayor heterogeneidad en las concentraciones extracelulares de K^+ y, por ende, las alteraciones electrofisiológicas secundarias se dan en la periferia del tejido isquémico, en la que se establecen gradientes tanto de excitabilidad como de refractariedad. Esta área, conocida como zona fronteriza (ZF), ha cobrado especial interés en los últimos años y cada vez se consolida más como el centro de la actividad arrítmica que sucede en el corazón con isquemia regional⁴. El gradiente en los potenciales de membrana entre la ZF y el miocardio normal se puede traducir en el rompimiento de la onda eléctrica de origen sinusal (*wavebreak*) cuando esta se aproxima en dirección a la ZF, lo que llevaría a la formación de los vórtices que producen reexcitación celular, uno de los mecanismos propuestos para la génesis de disparadores arrítmicos^{5,6}. A este escenario se suman el incremento extracelular de catecolaminas, las alteraciones en la homeostasis intracelular de Ca^{2+} y una heterogénea modificación en el acoplamiento y la resistividad intercelular que afecta a la ZF que, como han modelado Cabo et al⁷, puede actuar como estabilizador de fenómenos de reentrada locales.

En este complejo entorno que afecta de manera desigual al centro del área isquémica, la ZF y el miocardio no isquémico, ahora hay que introducir los fenómenos derivados de las alteraciones mecánicas, la distensión y la tensión de pared, estudiadas entre otros por Barrabés et al². Los cardiólogos entendemos fácilmente el acoplamiento electromecánico en su sentido unidireccional, es decir, el de la respuesta mecánica que sucede a la propagación del potencial de acción celular. Sin embargo, el fenómeno se retroalimenta y, en sentido inverso, un estímulo mecánico puede también desencadenar una respuesta eléctrica. Coronel et al⁸ demostraron en un modelo porcino de IAM que la presión intracavitaria modula la aparición de FV durante la fase 1b⁸. Las preparaciones experimentales de corazón aislado en perfusión Langendorff incrementaban significativamente la incidencia de FV cuando se introducía en el modelo la presión intracavitaria. Se observó también un incremento de la actividad ectópica y que esta procedía mayoritariamente de la ZF. En la línea de lo expuesto, Kalifa et al⁹ han demostrado que, en el corazón estructuralmente normal de oveja, la manipulación de la presión intracavitaria de la aurícula izquierda facilita el mantenimiento persistente de la actividad fibrilatoria en ausencia de otros factores como la infusión de acetilcolina⁹. La conexión entre estímulos mecánicos y respuestas eléctricas se ha venido a dar a través de los denominados canales activados por estiramiento (SAC, del inglés *stretch activated channels*), entidades aún no del todo reconocidas en su estructura molecular, pero con un claro comportamiento funcional¹⁰. Su activación promueve un flujo de cationes selectivo (pSAC), permeables únicamente a K^+ , o no selectivo (nSAC), permeables a Na^+ , Ca^{2+} y K^+ , que condiciona una despolarización parcial del potencial de reposo y un incremento en la duración del potencial de acción, y podría incluso promover la actividad desencadenada por pospotenciales precoces, lo que en teoría proporciona una mezcla de disparadores y sustrato arrítmico.

Sin embargo, y aunque *a priori* parece la hipótesis más plausible, los datos mostrados en la literatura aún no resultan concluyentes acerca de la participación activa de estos canales en la génesis arrítmica mediada por el estiramiento tisular durante la isquemia. Kiseleva et al¹¹ estudiaron un modelo animal de rata con IM subagudo. En la línea de lo mostrado por Coronel et al, la manipulación experimental de la presión intracavitaria se asoció a un aumento de la actividad ectópica proveniente de la ZF del infarto. Observaron que la aplicación continua de un incremento de presión procuraba a los miocardiocitos de la ZF un incremento en la duración del potencial de acción (APD90) y la aparición de pospotenciales. La administración de gadolinio, un bloqueador de los SAC, revertía los efectos y suprimía la actividad ectópica. No

obstante, otros autores no han reproducido los mismos resultados. En trabajos previos de Barrabés et al, la infusión intracoronaria de gadolinio no facilitó la supresión de la actividad ectópica ni la aparición de FV durante la isquemia aguda¹². Limitaciones y diferencias en los modelos experimentales podrían justificar las discordancias entre autores; sin embargo, una constante en estos trabajos es que centran su atención en la capacidad de los mecanismos de realimentación mecanoeléctrica para disparar desencadenantes arrítmicos. Siguiendo una aproximación distinta, en este nuevo trabajo de Barrabés et al se propone que las alteraciones en las propiedades electrofisiológicas del tejido isquémico mediadas por el estiramiento de las fibras podría contribuir a crear el sustrato necesario y actuar así como intermediario en la susceptibilidad del órgano a la FV², un punto de vista que nos permite conectar respuestas locales del miocardio con la respuesta fibrilatoria general, así como extender la discusión de los datos hacia teorías mecanicistas de la FV humana.

FENÓMENOS LOCALES QUE CONDICIONAN LA ACTIVIDAD FIBRILATORIA DEL ÓRGANO

Podemos pensar que, si una modificación exclusivamente local en un tejido es capaz de determinar su susceptibilidad a la fibrilación, las razones para soportar la actividad fibrilatoria en la totalidad del órgano dependerán o se encontrarán, igualmente, en directa relación con esta. En contra de la teoría de múltiples ondas, otros modelos como la teoría del rotor madre ganan terreno a la hora de explicar la fibrilación cardiaca¹³. Diversos estudios experimentales han demostrado un alto grado de organización espaciotemporal durante la FV, con una configuración de dominios de frecuencia en las superficies endocárdicas y epicárdicas relativamente sencilla¹⁴. Entre unos y otros dominios, las frecuencias de activación local se interrelacionan según patrones tipo Wenckebach, que permiten conectarlos según un sistema internamente ordenado de conducción fibrilatoria. Además, se observan periodicidades de alta frecuencia que parecen dominar el proceso fibrilatorio general. Algunas de estas han sido identificadas en forma de rotores que generan ondas espirales, cuya elevada frecuencia de rotación se corresponde con la frecuencia general de la dinámica fibrilatoria observada en el órgano. Asimismo, su distribución no parece ser aleatoria, pues muestra mayor predilección por las áreas del miocardio con mayor heterogeneidad estructural y/o electrofisiológica¹³. Tal y como se ha expuesto, la ZF del IAM sufre las transformaciones electrofisiológicas más dinámicas y heterogéneas, lo que sienta las bases para la persistencia de fenómenos de reentrada. Zaitsev et al⁶ demostraron que la isquemia regional proporciona en la ZF un incremento significativo en la fragmentación de los frentes de activación. Cuando estos se fragmentan, el fenómeno rotatorio que se inicia en torno al punto de singularidad podría dar inicio a un rotor estable. Aunque los autores no confirman esta hipótesis mediante la identificación de rotores anclados a la ZF, la distribución en la densidad de puntos de fragmentación resulta claramente ordenada y contradice modelos puramente aleatorios de la FV.

Por ello, a la hora de estudiar la fibrilación cardiaca desde una vertiente mecanicista, son importantes todos los experimentos que regionalizan los elementos que originan la FV en áreas concretas del miocardio, como los mostrados aquí por Barrabés et al². En los últimos años, la evidencia científica ha sido creciente en este sentido y nos ayuda a abordar los fenómenos singulares que quizá determinen la actividad fibrilatoria en general. La importancia de todo ello se comprende en el cambio de paradigma que supone entender la FV como un fenómeno ordenado y determinista. Por ejemplo, desde el punto de vista terapéutico, la aproximación podría ser totalmente distinta. Algunos autores han mostrado que

la interacción farmacológica específica con determinadas corrientes iónicas impide que se mantengan reentradas espirales y, por ende, la actividad fibrilatoria¹⁵. Incluso la ablación con radiofrecuencia parece tener una oportunidad modulando localmente el sustrato arritmico que predispone a la FV en determinados contextos¹⁶. Finalmente, y enlazando con los resultados de Barrabés et al², el binomio mecanoeléctrico podría configurarse también como una futura diana terapéutica. Serán necesarios, sin embargo, nuevos modelos experimentales para probar si de alguna forma la corrección de las alteraciones mecánicas que se dan localmente en el miocardio isquémico podrían revertir la susceptibilidad a la FV durante la isquemia aguda, lo cual, por otro lado, vendría a confirmar su relación de dependencia.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. David Calvo Cuervo declara no tener ningún conflicto de intereses. El Dr. José Jalife: Gilead, Inc., beca para la investigación; Topera, Inc.: miembro de la asesoría científica.

BIBLIOGRAFÍA

- Volpi A, Cavalli A, Santoro E, Tognoni G. Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. GISSI Investigators. *Circulation*. 1990;82:1279-88.
- Barrabés JA, Figueras J, Candell-Riera J, Agulló L, Inserte J, Garcia Dorado D. La distensión de la región isquémica predice una mayor inducibilidad de fibrilación ventricular tras la oclusión coronaria en el modelo porcino. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:171-6.
- Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev*. 1999;79:917-1017.
- Coromilas J, Costeas C, Deruyter B, Dillon SM, Peters NS, Wit AL. Effects of pinacidil on electrophysiological properties of epicardial border zone of healing canine infarcts: possible effects of K(ATP) channel activation. *Circulation*. 2002;105:2309-17.
- 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;70:1105-11.
- Zaitsev AV, Guha PK, Sarmast F, Kolli A, Berenfeld O, Pertsov AM, et al. Wavebreak formation during ventricular fibrillation in the isolated, regionally ischemic pig heart. *Circ Res*. 2003;92:546-53.
- Cabo C, Boyden PA. Heterogeneous gap junction remodeling stabilizes reentrant circuits in the epicardial border zone of the healing canine infarct: a computational study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H2606-1.
- Coronel R, Wilms-Schopman FJG, DeGroot JR. Origin of ischemia-induced phase 1b ventricular arrhythmias in pig hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:166-76.
- Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-71.
- Riemer TL, Sobie EA, Tung L. Stretch-induced changes in arrhythmogenesis and excitability in experimentally based heart cell models. *Am J Physiol*. 1998;275(2 Pt 2):H431-42.
- Kiseleva I, Kamkin A, Wagner KD, Theres H, Ladhoff A, Scholz H, et al. Mechanoelectric feedback after left ventricular infarction in rats. *Cardiovasc Res*. 2000;45:370-8.
- Barrabés JA, Garcia-Dorado D, Agulló L, Rodríguez-Sinovas A, Padilla F, Trobo L, et al. Intracoronary infusion of Gd3+ into ischemic region does not suppress phase 1b ventricular arrhythmias after coronary occlusion in swine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2344-50.
- Jalife J, Berenfeld O. Molecular mechanisms and global dynamics of fibrillation: an integrative approach to the underlying basis of vortex-like reentry. *J Theor Biol*. 2004;230:475-87.
- Zaitsev AV, Berenfeld O, Mironov SF, Jalife J, Pertsov AM. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. *Circ Res*. 2000;86:408-17.
- Noujaim SF, Pandit SV, Berenfeld O, Vikstrom K, Cerrone M, Mironov S, et al. Up-regulation of the inward rectifier K⁺ current (I_{K1}) in the mouse heart accelerates and stabilizes rotors. *J Physiol (Lond)*. 2007;578(Pt 1):315-26.
- Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawe L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123:1270-9.