

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement




Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Los rotores y la fibrilación

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Los rotores y la fibrilación

José Jalife*

Resumen

La generación de la fibrilación auricular o ventricular es todavía un extenso campo de discusión y de investigación en electrofisiología básica y clínica. Nuevas hipótesis acerca de la dinámica de propagación de ondas no lineales en medios excitables se enfocan hacia el papel que juegan los rotores en el mecanismo de la fibrilación y han dado lugar a dos corrientes de pensamiento. Una, propone una característica de inestabilidad y transitoriedad de los rotores y otra propone su fractura y su multiplicación en un medio de anisotropía estructural miocárdica. La integración del conocimiento de la dinámica de propagación de ondas no lineales, con las recientes aportaciones de la biología molecular y la biofísica de los canales iónicos es de una importancia indiscutible en el desarrollo futuro de una terapia antifibrilatoria.

Palabras clave: Fibrilación atrial y ventricular. Biofísica de canales iónicos. Propagación de ondas no lineales.

Key words: Atrial and ventricular fibrillation. Ion channels biophysics. Non-linear wave propagation.

Introducción

Las arritmias cardíacas más peligrosas y complejas son el resultado del fenómeno conocido simplemente como “reentrada”,¹⁻⁴ el cual consiste en la circulación ininterrumpida de un impulso eléctrico alrededor de un obstáculo, ya sea anatómico o funcional. Dicho impulso gira a frecuencias excesivamente altas e irradia ondas a un ritmo que predomina sobre el ritmo sinusal, lo que hace que el corazón se contraiga inadecuadamente. En casos extremos, la frecuencia de rotación es tan elevada que los tejidos que rodean al circuito son incapaces de responder a todos los impulsos generados por él mismo, lo que da como resultado la actividad compleja, aparen-

Summary

ROTORS AND FIBRILLATION

Auricular or ventricular fibrillation is yet to be a vast field for discussion and research in basic and clinic electrophysiology. New hypothesis about non-linear wave dynamic propagation in excitable media, are focusing on the role rotors may play in the fibrillation mechanisms and two thinking currents derive from that. In one, inestability and translation of rotors is proposed whereas, the other one proposes a fracture and multiplication in the middle of myocardial structural anysopathy. Integration of non-linear wave dynamics propagation with recent findings of the molecular biology and ion channels biophysics is of such importance for the future development of antifibrillatory therapy.

temente aleatoria y desorganizada, que se conoce con el nombre de “Fibrilación”.^{4,5}

¿Es la fibrilación un proceso aleatorio?

En la actualidad sigue latente la polémica sobre si la fibrilación cardíaca, ya sea auricular o ventricular resulta de la propagación aleatoria de ondas múltiples independientes,⁶ o si es una consecuencia de la actividad ininterrumpida de unos pocos vórtices (rotores) que giran a excesiva frecuencia y generan “conducción fibrilatoria”.^{7,8} De hecho, este campo de investigación es de gran interés no sólo para electrofisiólogos básicos y clínicos, sino también para muchos otros investigadores de la

* Instituto para la Investigación Cardiovascular. Departamento de Farmacología. SUNY Upstate Medical University. Syracuse, NY USA.

Correspondencia: José Jalife, M.D. Professor and Chairman of Pharmacology. Professor of Medicine and Pediatrics. Director, Institute for Cardiovascular Research. SUNY Upstate Medical University. 766 Irving Avenue Syracuse, NY 13210 Phone: (315) 464-7949 Fax: (315) 464-8000. Email: jalifej@upstate.edu

dinámica de la propagación de ondas no lineales en medios excitables.

Un gran número de trabajos publicados recientemente se enfocan hacia el papel que juegan los rotors en el mecanismo de la fibrilación. Se pueden dividir dichos trabajos en dos escuelas de pensamiento distintas. La primera deriva de estudios recientes que consideran a la fibrilación como un problema de inestabilidad y transitoriedad de rotors.⁹⁻¹² Esta escuela sugiere que la turbulencia que caracteriza a la fibrilación es el resultado de la fractura y multiplicación de las ondas espirales, que convierte una actividad periódica y organizada en otra aperiódica y aparentemente desorganizada (caótica). Se ha sugerido que dicha conversión se puede explicar sobre la base de la hipótesis de la restitución, que postula que la espiral se fraccionará cuando la pendiente de la curva de restitución de la duración del potencial de acción (PA) exceda el valor de 1. De acuerdo con esta idea, pendientes >1 harán que durante la reentrada aparezcan oscilaciones en la duración del PA, de magnitud tal que llegan a causar el bloqueo intermitente del impulso y la fragmentación de las espirales.¹⁰⁻

¹² Sin embargo, algunos estudios recientes^{13,14} han demostrado que puede haber fragmentación aún cuando la pendiente de la curva de restitución sea <1 .

Otro mecanismo que se ha propuesto para explicar la fractura y multiplicación de las espirales en el miocardio tridimensional se basa en la anisotropía estructural, con el hecho añadido que la dirección de las fibras cambia gradualmente de epicardio a endocardio, lo que puede producir torsión e inestabilidad de los centros organizadores (filamentos) de los rotors tridimensionales. En condiciones extremas, dicha torsión llega a romper los filamentos, lo que provoca la multiplicación de rotors y la eventual desorganización de la actividad.⁹

La segunda escuela también se enfoca sobre los rotors y considera a estos los motores propulsores que subyacen la fibrilación.^{4,15,16} Sin embargo, aquí no es necesaria la multiplicación de dichos rotors. Los investigadores postulan que la FV es un problema de auto-organización de ondas eléctricas no lineales con componentes tanto determinísticos como aleatorios.¹⁶⁻¹⁹ Según esta idea, durante la FV, las ondas eléctricas se organizan tanto espacial como temporalmente, aunque el espectro de comportamientos de las ondas es amplio. Por un lado, se ha demostrado

que un rotor único migratorio puede dar lugar a patrones muy complejos de excitación que son similares a los del torsades de pointes y a la FV.¹⁶ Por otro lado, se ha sugerido que la FV es el resultado de un número limitado de rotors (uno o quizás dos o tres) que permanecen relativamente estables y rotan a frecuencias excesivamente altas. De acuerdo con este esquema, la complejidad de los patrones de activación durante la arritmia es el resultado de la propagación fibrilatoria (es decir, fragmentaria) de las ondas que emanan de dichos rotors a través de tejidos que se encuentran en grados variables de recuperación.²⁰ A continuación, examinaremos brevemente ambos extremos de dicho espectro.

Rotores “Madre” a la deriva

Gray et al^{16,18} estudiaron los rotors a partir de la técnica de registro de fluorescencia voltaje dependiente, con una video cámara de alta resolución, en el corazón normal del conejo perfundido con un sistema Langendorff. Su objetivo consistió en determinar si la teoría de los rotors “madre” se aplicaba a la FV en esta especie. Sus registros de la superficie epicárdica de los ventrículos demostraron la presencia de un rotor migratorio. Registros simultáneos del electrocardiograma por volumen conductor en la solución en la que se encontraba sumergido el corazón, revelaron que la migración del rotor se acompañaba de una actividad polimórfica y turbulenta que era idéntica a la FV. Estos autores asumieron que el rotor representaba la evidencia bidimensional de un rollo tridimensional que rotaba alrededor de un filamento orientado en dirección perpendicular al epicardio. Esta suposición fue confirmada en parte por medio de simulaciones por computadora que incorporaban un modelo tridimensional de corazón cuya geometría era anatómicamente realista, así como parámetros apropiados de activación, difusión y recuperación. Se demostró con esto la habilidad de dicho modelo para formar un rotor que migraba de forma similar a la que se observó en los experimentos.^{16,19} Cuando se analizaron las frecuencias contenidas en los electrocardiogramas irregulares de la fibrilación a través de la transformada de Fourier, se confirmó que, tanto en los experimentos como en las simulaciones, los espectros de frecuencia eran coincidentes con los de la FV.^{19,20} Se demostró además, con el uso de la relación de Doppler, que la anchura del espectro del electrocardiograma se relacionaba no sólo con la fre-

cuencia, sino también con la velocidad de su migración del rotor y con la velocidad de conducción del frente de onda.²¹

Los rotos “Madre” estacionarios

Recientemente, Samie et al²² presentaron la primera evidencia en favor de que los rotos estables de alta frecuencia podían dar lugar a la FV. Sus estudios se llevaron a cabo a partir de la preparación de perfusión de tipo Langendorff en el corazón aislado del cobayo. De la misma forma que Gray et al,¹⁶ estos autores obtuvieron registros ópticos con cámara de alta resolución de la fluorescencia generada en la pared epicárdica de los ventrículos por un tinte sensible al voltaje, así como el electrocardiograma en volumen conductor. Se analizó en cada píxel de la cámara de registro el espectro de las frecuencias de las señales ópticas para determinar la frecuencia dominante (FD; pico con máximo poder) local y así obtener un mapa de FD. Dicho análisis reveló que las FDs se distribuían en ambos ventrículos y formaban núcleos o dominios separados entre sí por bordes bien demarcados. Las frecuencias más altas siempre se localizaron en la pared anterior libre del ventrículo izquierdo. De hecho, se demostró una correlación muy significativa entre el dominio de frecuencias más altas y la posición del rotor, lo que sugirió muy persuasivamente que dicho rotor era el mecanismo que mantenía la arritmia. Además, se demostró que los frentes de onda que emanaban de dicho rotor se fragmentaban principalmente en la vecindad de los bordes que separaban los distintos dominios de frecuencia. Todos esos resultados apoyaron claramente la hipótesis

de que el mecanismo de la FV en el cobayo está dado por la conducción fibrilatoria de ondas que emanan de un solo rotor que permanece estable en la pared anterior del ventrículo izquierdo. Estos resultados abrieron el camino para el estudio de la fibrilación en el seno de la integración de la dinámica de los rotos y la propagación de ondas no lineales con los mecanismos iónicos, particularmente al nivel de los canales de potasio.^{22,23}

Conclusiones

La reciente demostración de la validez de la hipótesis de que rotos de alta frecuencia son responsables del mecanismo de las más peligrosas formas de taquicardia y fibrilación, tanto auriculares como ventriculares, nos ha dirigido a un nuevo enfoque en el estudio de las arritmias. Dicho enfoque se basa a la integración del conocimiento de la dinámica de propagación de ondas no lineales con la información más reciente acerca de la biología molecular y la biofísica de los canales iónicos y su regulación. En este ámbito, aunque es todavía de mucha actualidad la controversia sobre el mecanismo de la FV, entendida por unos como la propagación aleatoria de ondas múltiples e independientes²⁴ y por otros como la consecuencia de la actividad incesante de unos pocos vórtices que giran a excesiva frecuencia y generan “conducción fibrilatoria”,²² es indiscutible que en el futuro una terapia antiarrítmica eficiente requerirá de la comprensión detallada de los posibles mecanismos iónicos que determinan la dinámica de los rotos ya que, sin duda, dicha dinámica subyace la actividad eléctrica en las arritmias más letales.²³

Referencias

1. ZIPES DP, WELLENS HJ: *Sudden cardiac death*. Circulation 1998; 98: 2334-2351.
2. ZIPES DP, JALIFE J, EDITORS: *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2000.
3. FRAZIER DW, WHARTON JM, WOLF PD, SMITH WM, IDEKER RE: *Mapping the electrical initiation of ventricular fibrillation*. Journal of Electrocardiology 1989; 22 Suppl: 198-199.
4. DAVIDENKO JM, PERTSOV AV, SALOMONSZ R, BAXTER W, JALIFE J: *Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle*. Nature 1992; 355: 349-351.
5. JALIFE J: *Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance*. Annual Review of Physiology 2000; 62: 25-50.
6. GARFINKEL A, CHEN PS, WALTER DO, KARAGUEUZIAN HS, KOGAN B, EVANS SJ, KARPOUKHIN M, HWANG C, UCHIDA T, GOTOH M, NNASOKWA O, SAGER P, WEISS JN: *Quasiperiodicity and chaos in cardiac fibrillation*. Journal of Clinical Investigation 1997; 99: 305-314.
7. SAMIE FH, MANDAPATI R, GRAY RA, WATANABE Y, ZUUR C, BEAUMONT J, JALIFE J: *A mechanism of transition from ventricular fibrillation to tachycardia : effect of calcium channel blockade on*

- the dynamics of rotating waves.* Circ Res. 2000; 86: 684-691.
8. JALIFE J, DAVIDENKO J, MICHAELS D: *A new perspective on the mechanisms of arrhythmias and sudden cardiac death: Spiral waves of excitation in heart muscle.* Journal of Cardiovascular Electrophysiology 1991; 2: S133-S152.
 9. FENTON F, KARMA A: *Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation.* Chaos 1998; 8: 20-47.
 10. RICCIO ML, KOLLER ML, GILMOUR RF, JR: *Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation.* Circulation Research 1999; 84: 955-963.
 11. KARMA A: *Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue.* Chaos 1994; 4: 461-472.
 12. WEISS JN, GARFINKEL A, KARAGUEUZIAN HS, QU Z, CHEN PS: *Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation.* Circulation 1999; 99: 2819-2826.
 13. FENTON FH, CHERRY EM, HASTINGS HM, EVANS SJ: *Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity.* Chaos. 2002; 12: 852-892.
 14. BANVILLE I, GRAY RA: *Effect of action potential duration and conduction velocity restitution and their spatial dispersion on alternans and the stability of arrhythmias.* J Cardiovasc Electrophysiol. 2002; 13: 1141-1149.
 15. PERTSOV AM, DAVIDENKO JM, SALOMONSZ R, BAXTER WT, JALIFE J: *Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle.* Circ Res. 1993; 72: 631-650.
 16. GRAY RA, JALIFE J, PANFILOV AV, BAXTER WT, CABO C, DAVIDENKO JM, PERTSOV AM: *Mechanisms of cardiac fibrillation.* Science 1995; 270: 1222-1223.
 17. JALIFE J, GRAY RA, MORLEY G, DAVIDENKO J: *Self-organization and the dynamical nature of ventricular fibrillation.* Chaos 1998; 8: 79-93.
 18. GRAY RA, JALIFE J, PANFILOV A, BAXTER WT, CABO C, DAVIDENKO JM, PERTSOV AM: *Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart.* Circulation 1995; 91: 2454-2469.
 19. JALIFE J, GRAY R: *Drifting vortices of electrical waves underlie ventricular fibrillation in the rabbit heart.* Acta Physiologica Scandinavica 1996; 157: 123-131.
 20. JALIFE J, BERENFELD O, SKANES A, MANDAPATI R: *Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both?* Journal of Cardiovascular Electrophysiology 1998; 9(8 Suppl): S2-12.
 21. GRAY RA, JALIFE J, PANFILOV A, BAXTER WT, CABO C, DAVIDENKO JM, PERTSOV AM: *Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart.* Circulation. 1995; 91: 2454-69.
 22. SAMIE FH, BERENFELD O, ANUMONWO J, ET AL: *Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation.* Circ Res 2001; 89: 1216-1223.
 23. WARREN M, GUHA PK, BERENFELD O, ET AL: *Blockade of the inward rectifying potassium current terminates ventricular fibrillation in the guinea pig heart.* J Cardiovasc Electrophysiol. 2003; 14: 621-631.
 24. MOE GK: *On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation.* Arch Int Pharmacodyn Ther 1962; 140: 183-188.



edigraphic.com