

Del orden al caos o la simulación en la lucha por la arritmia

SAUL DRAJER

Director del Consejo de Electrocardiografía, Electrofisiología y Arritmias "Dr. Antonio Battro" (1989)

Clínica de la Esperanza, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 2/91. Aceptado: 2/91

Dirección para separatas: Dr. Saúl Drajer, Clínica de la Esperanza, Tres Arroyos 2060, (1416) Buenos Aires, Argentina

"Hace falta algo de caos para alcanzar el brillo de las estrellas."

Frederick Nietzsche: *Así Habló Zaratustra*

Para estudiar el ritmo cardíaco se ha partido de dos extremos opuestos: la experiencia clínica y la fisiopatología de la membrana celular. Sobre estas dos premisas, y apoyados en la tercera pata de la investigación en el animal entero, se ha construido todo el andamiaje que hoy conocemos.

Queda sin embargo un vasto campo entre la clínica y la membrana que debería dar respuesta a muchos interrogantes, como por ejemplo el funcionamiento de los conjuntos de células (sincronización) y nada menos que el gran desafío de una teoría general de las alteraciones del ritmo que no sólo dé una referencia descriptiva sino que permita, como toda teoría general, un concepto unificador de todas las alteraciones y, lo que es más interesante, una posibilidad predictora de los acontecimientos, a la manera de la Tabla de Mendeleieff, que posibilita anticipar la ubicación y el comportamiento de nuevos elementos.

Existen tres tipos de experimentos en ciencia: las pruebas *in vivo*, *in vitro* e *in número*. Las dos primeras son viejas conocidas nuestras. La tercera variante consiste en utilizar herramientas matemáticas para simular situaciones. La computación permite crear símiles fieles, capaces de imitar el comportamiento de los modelos reales y con la ventaja de poder estudiar y cambiar todas las variables a voluntad y cuantas veces se quiera.

En electrofisiología este tipo de experiencias reconoce su origen en la formulación de Hodgkin y Huxley y modelos cardíacos derivados.^{1,2} Todos ellos tienen como característica general su dependencia de ecuaciones diferenciales, casi siempre complejas, y que insumen prolongados tiempos de computación. Tienen a su favor la reproducción cabal de interjuego de todas las

corrientes iónicas. Otro enfoque es el de utilizar simulaciones basadas en cálculos más simples (algunas de ellas con ecuaciones-diferencia) que en lugar de analizar corrientes individuales remedan la curva de comportamiento de los potenciales de acción. Estos modelos "cosméticos", a pesar de no ser intrínsecamente reales, tienen la ventaja de tener un menor tiempo de cálculo. Son absolutamente válidos y con su utilización se han reproducido las más diversas arritmias.^{3,4}

Con este enfoque se han analizado y reproducido desde el comportamiento de las aurículas en la fibrilación⁵ hasta la génesis de una reentrada en espiral, del tipo *leading circle*.⁴ En la Figura 1 se observa un ejemplo de este último fenómeno donde un empeoramiento homogéneo de la conductancia entre células hace que un segundo estímulo inicie un vórtice reentrante de giro horario en este caso. En la Figura 2 el experimento simulado en computadora es la estimulación de una "fibra" de once células en uno de sus extremos, en ambos a la vez o en el centro del preparado, con mejor o peor acoplamiento entre células. En este último caso la excitación de estos elementos tipo Purkinje (sin despolarización diastólica espontánea) desde el centro del preparado produce múltiples respuestas repetitivas del tipo de la reflexión.

Lo interesante de la simulación *in número* es que permite disecar un fenómeno que de otra forma puede ser inabordable por técnicas fisiológicas clásicas. Por último, su correlato con la vida real muestra gran capacidad predictiva y de anticipación. Un ejemplo al respecto: se sostiene clásicamente que la reentrada vorticial tipo Allesie-Bonke-Shopman no tiene un claro hiato excitable debido a la proximidad espacial entre el comienzo de la despolarización y su terminación ("el perro mordiendo la cola").⁶ Por lo

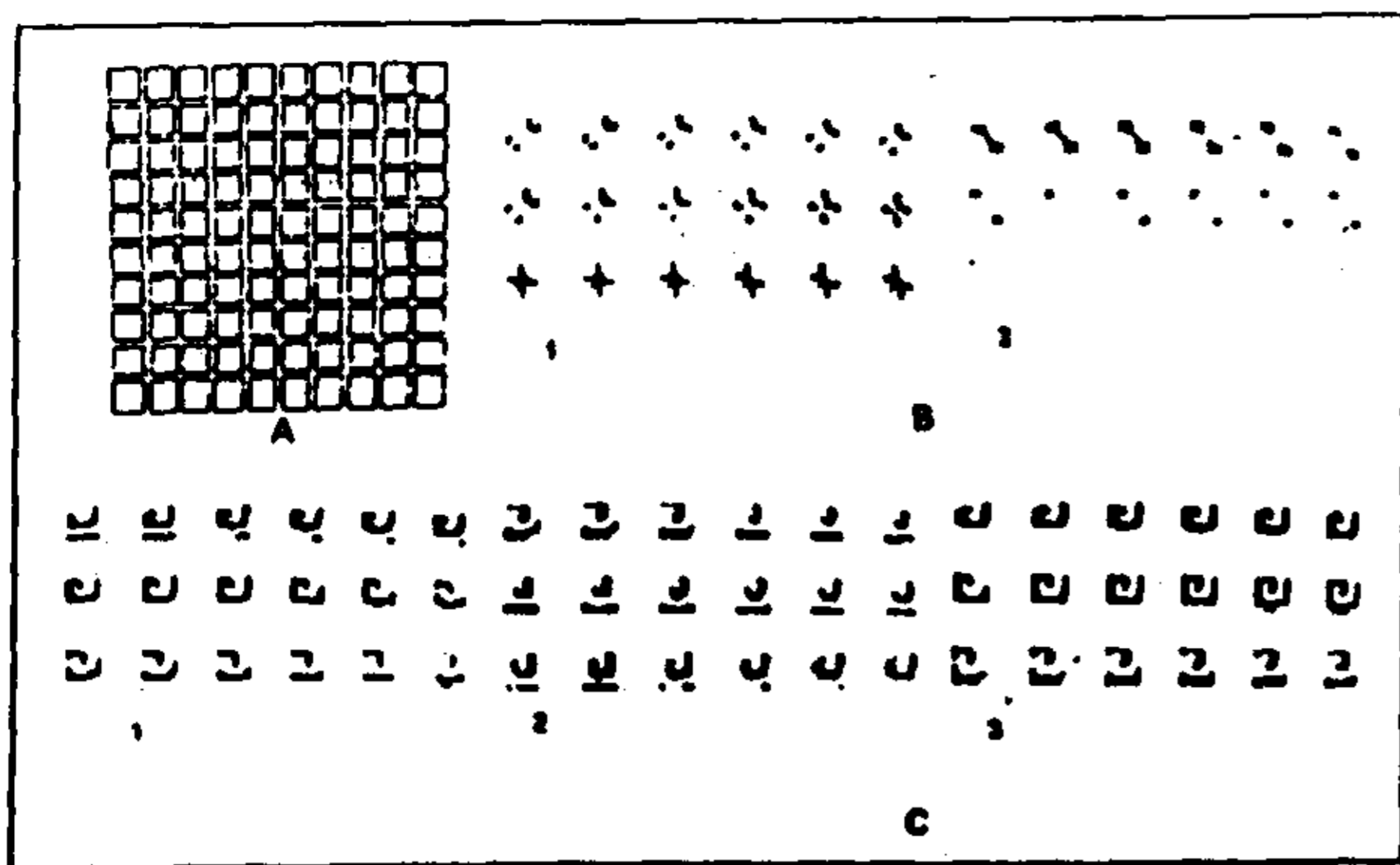


Fig. 1. A: Matriz de 10 x 10 células. Cada una de ellas brilla en la pantalla de la computadora cuando es excitada. B: Excitación simultánea de los extremos inferior izquierdo y superior derecho; 1 y 2 son dos pantallas mostrando la evolución de la excitación hasta su extinción (fila inferior en 2). C: Las pantallas 1, 2 y 3 muestran la evolución de un movimiento vorticial horario por reentrada autosostenida (ver detalles en el texto).

tanto es casi imposible (salvo en preparados muy pequeños) introducir un estímulo efectivo en esa brecha. En un modelo simulado por computadora, Krinsky y colaboradores⁷ han demostrado la posibilidad de aniquilar ese movimiento rotatorio con pulsos de corriente de valores varias veces superior al umbral (pero no de la magnitud de los utilizados para desfibrilación). Estos pulsos, aplicados en la fase óptima y cubriendo un área adecuada, producen la desaparición del movimiento vorticial por corrimiento y esfumación del mismo hacia uno de los bordes del preparado o por la formación de un contra-vórtice que lleva a la anulación recíproca.

Esta simulación ha sido confirmada experimentalmente *in vivo* en fecha reciente.⁸ En perros con fibrilación auricular, una estimulación seis veces el valor umbral, y con determinadas características de sincronización respecto del período medio de despolarización, produce capturas locales en un área de aproximadamente seis centímetros de diámetro. La confirmación de la hipótesis numérica comentada abre interesantes posibilidades futuras, la más ambiciosa de las cuales puede ser el desarrollo de técnicas de reversión de la fibrilación (auricular o ventricular) que no requieran tanta energía y permitan equipos implantables del tamaño y durabilidad de los actuales marcapasos.

La modelización ha llevado a formular teorías de funcionamiento general. Esta generalización tiene correlato con otras ramas de la ciencia, ya que a medida que se integran los conocimientos, se descubre que fenómenos de naturaleza aparentemente dispar (como la que existe entre la natación sincrónica de un cardumen y el com-

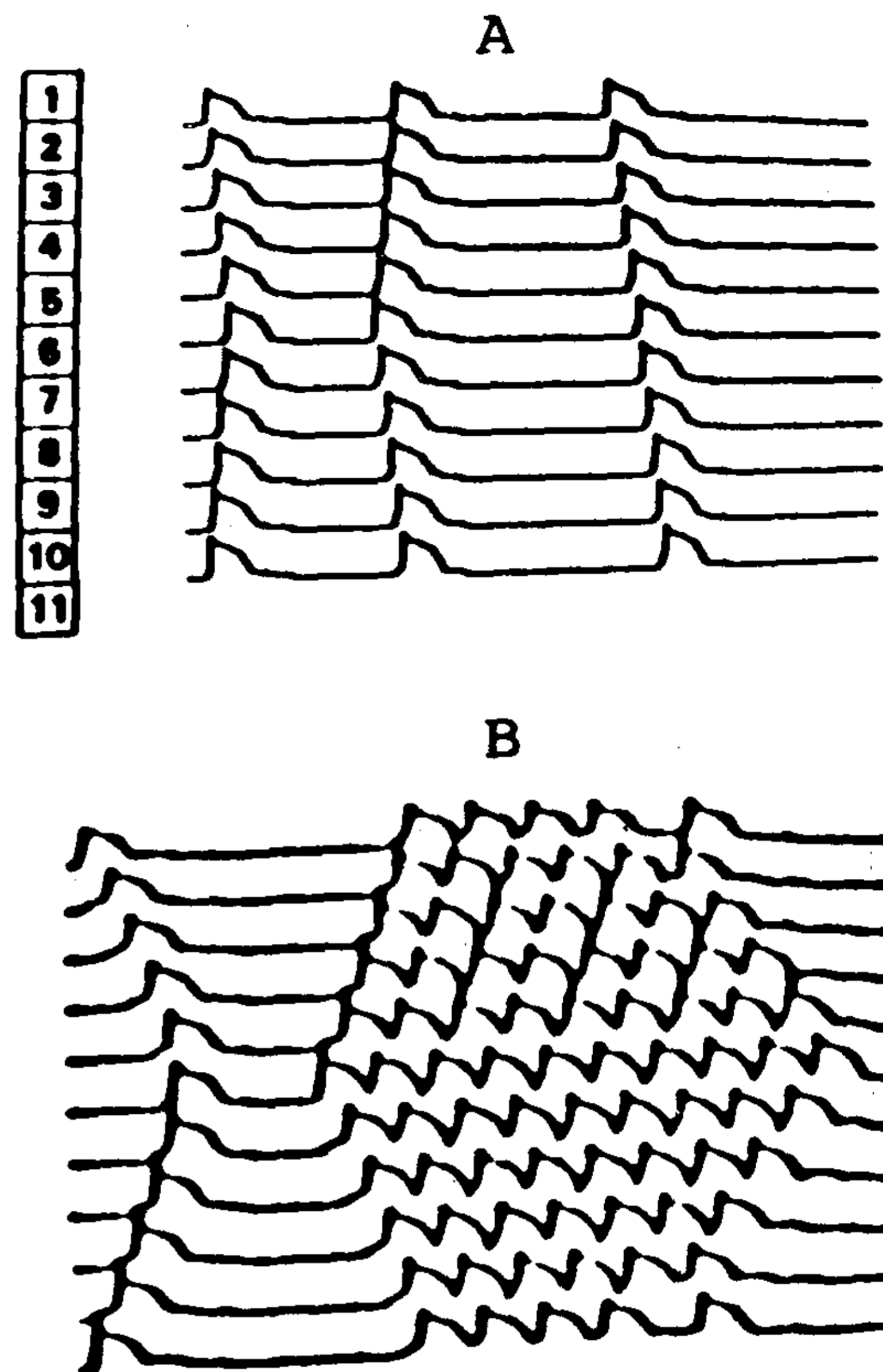


Fig. 2. A: "Fibra" de 11 células simuladas. Con buena conductancia la estimulación de ambos extremos, el centro y una de las puntas muestran propagación única. B: Empeorando el acople entre células se observa retardo en la conducción cuando se estimulan ambos extremos (ver pie electrotonico) y fenómenos repetitivos del tipo de la reflexión cuando se excita el centro.

portamiento "social" de las células del nódulo sinusal) responden a leyes similares de la organización de la materia.

Si el latido cardíaco configura un ciclo que se repite, corresponde considerar al corazón como un oscilador, y verificar cuántas y cuáles leyes de las que rigen el comportamiento de éstos le pueden ser aplicadas. Así, por ejemplo, la conducta bifásica del ciclo de un foco parasitico modulado electrotonicamente por el ritmo sinusal no es sino una particularidad de aplicación del modelo de ajuste de frecuencias de un oscilador alcanzado por una perturbación en diferentes fases de su evolución. Más aún, si la perturbación presenta determinadas características de intensidad y duración, y además cae alrededor de la zona de salto de la curva (del efecto de máximo retraso al de máximo adelanto), el oscilador puede detenerse temporaria o definitivamente. Esta aniquilación ha sido comprobada en el tejido cardíaco.⁹

También de la física de los osciladores sabemos que éstos tienen, en determinadas ocasio-

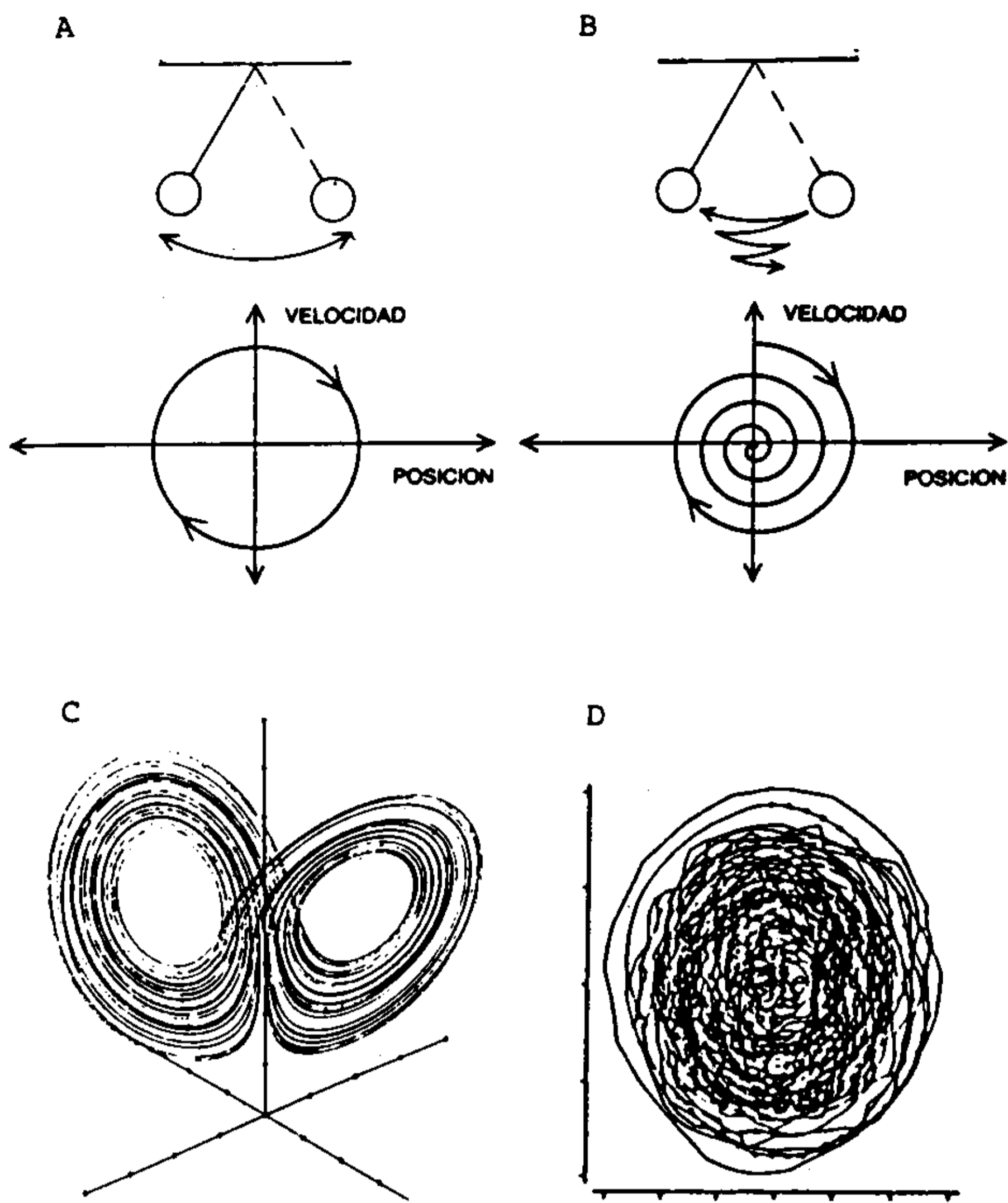


Fig. 3. A: Péndulo ideal y su mapa de configuraciones. B: Péndulo con fricción y atractor puntual. C: Atractor caótico tridimensional de Lorenz. D: Mapa de configuraciones del movimiento aleatorio (fibrilación ventricular establecida).

nes, comportamientos imprevisibles. Como en todos los fenómenos naturales hay hechos deterministas y otros totalmente aperiódicos e irregulares. Algunos de estos últimos son completamente azarosos, como el movimiento browniano de partículas en suspensión. Otros, en cambio, tienen debajo de su apariencia desordenada un cierto orden. Estos fenómenos surgen de sistemas deterministas en los que pequeñas variaciones en sus condiciones iniciales generan comportamientos aperiódicos. Esto es lo que se conoce como caos.¹⁰

En la dinámica caótica dos condiciones muy próximas entre sí pueden tener evoluciones notablemente diferentes, como el recorrido de dos rocas iguales empujadas barranca abajo desde el mismo punto de la cima. Lo mismo ocurre con las bolas del *pool* después de los primeros impactos previsibles.

Para expresar esto en forma simple de ejemplo, el latido sinusal es altamente lineal y previsible (también el de una taquiarritmia regular). Una fibrilación ventricular establecida es aleatoria y es caótico el comportamiento de la relación del bloqueo variable entre dos estructuras (por caso aurículas y ventrículos) cuando no puede establecerse ninguna secuencia periódica.

El caos guarda ciertas características previsibles (en sus comienzos) y sigue una serie de reglas matemáticas capaces de analizarlo. Si se representa su comportamiento en un plano (mapa de configuraciones) sigue una trayectoria compleja, pero no errática, y la tendencia final del fenómeno tiende a circunscribirse a esa figura. Pensemos que un péndulo perfecto, totalmente previsible, sin disipación por fricción como el de un reloj de pared, cuya cuerda repone constantemente el movimiento oscilatorio, describe un círculo perfecto si se lo analiza en el plano establecido por un par de ejes (tomando en "x" posición y en "y" velocidad). Este círculo describe el comportamiento obligado de esa oscilación toda vez que si alguna fuerza externa estira o comprime el recorrido, el péndulo volverá obligatoriamente a recorrer el circuito establecido, después del desvío. Este ciclo obligado al que finalmente es llevado el movimiento es llamado genéricamente atractor y, como marca el límite del recorrido, se lo conoce como ciclo límite.

Un péndulo real (con fricción) tenderá a detenerse en el centro del mapa describiendo un recorrido espiral. En este caso el atractor será un punto.

Los atractores caóticos son complejos, elegantes si se quiere, pero no azarosos. Describen pliegues y repliegues que se repiten a diferentes escalas como las volutas de una nube. Algunos forman bandas de recorrido "en ocho", como el llamado atractor de Lorenz,¹¹ y son tridimensionales. En cambio el movimiento al azar no muestra atractores congruentes. Como corresponde al caso, el comportamiento de su trayectoria es también aleatorio (Figura 3).

Otra de las características del caos es que el alejamiento del comportamiento lineal se hace en forma de bifurcaciones; esto es que en determinado punto de la trayectoria descriptiva hay por lo menos dos diferentes estados posibles. Se considera bifurcación al cambio de un comportamiento estable en uno periódico, al cambio de un período a otro o cuando un fenómeno periódico se hace aperiódico (caótico propiamente dicho).

Si una fibra de Purkinje perfundida con 4 mMol de K es estimulada a frecuencias e intensidades diversas,¹² se observa un comportamiento ordenado y previsible (conducciones 1:1, 2:1, 3:1, etc.) a bajas y altas intensidades, según se aumente la frecuencia de estimulación.

Si el mismo preparado es excitado a valores intermedios de corriente (alrededor del doble del umbral), el comportamiento se hace no

lineal, caótico, con discontinuidades de las secuencias alrededor de la fase supernormal de la excitabilidad (2:1, 3:2, 5:3, 3:1, 4:1, 9:3, etc.).

Otra clara manifestación de bifurcaciones en arritmias es el comportamiento del corazón cuando cambia alguna de las propiedades activas o pasivas de la matriz de excitabilidad celular (tensión de reposo, tensión umbral, conductancia al Na, resistencia de la membrana, etc.) por intervenciones físicas o farmacológicas.¹³

“Los estudios científicos comprenden habitualmente tres etapas: 1) la recolección y análisis de los datos experimentales o de observación; 2) la formulación de un modelo, y 3) la ‘solución’ de ese modelo, que lleva a predicciones que pueden ser probadas en ulteriores experimentos.” Estas expresiones de Holmes¹⁴ son claramente aplicables al estudio del latido cardíaco. La aparición de herramientas para el análisis de fenómenos no lineales (herramientas que están aún en su infancia) puede permitir su abordaje en cardiología y quizá anticiparlos o prevenirlos.

Nuestro espíritu perdidamente racionalista se tranquiliza cuando una actividad como el latido cardíaco puede alinearse junto a otros tantos fenómenos que responden a las leyes generales del comportamiento de la materia.

BIBLIOGRAFIA

1. Hodgkin AL, Huxley AF: A quantitative description of membrane current and application to conduction and

- excitation in nerve. *J Physiol (London)* 1952; 117: 500-544.
2. Yanagihara KA, Noma A, Irisawa H: Reconstruction of sinoatrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments. *Jpn J Physiol* 1980; 30: 841-857.
3. Rinzel J, Keller JB: Travelling wave solutions of nerve conduction equation. *Biophys J* 1973; 13: 1313-1337.
4. Rocha LF, Drajer S: Computer simulated excitable cardiac cell: A simplified non H-H equation-based model. *In: Belhassen B, Feldman S, Copperman Y: Cardiac Pacing & Electrophysiology. Editors R & L Creative Communications Ltd, Tel Aviv, Israel, 1987.*
5. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA: A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67: 200-220.
6. Allesie MA, Bonke FIM, Shopman FJC: Circus movement in the rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III: The “leading circle” concept. A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977; 41: 9-18.
7. Krinsky VI, Biktashev VN, Pertsov AM: Autowave approaches to cessation of reentrant arrhythmias. *Ann NY Acad Sci* 1990; 591: 232-246.
8. Allesie MA, Kirchhof Ch, Scheffer CJ, Chorro F, Brugada J: Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs. *Circulation* 1991; 84: 1689-1697.
9. Jalife J, Antzelevich C: Phase resetting and annihilation of pacemaker activity in cardiac tissue. *Science* 1979; 206: 695-697.
10. Chialvo D, Gilmour RF, Jalife J: Low dimensional chaos in cardiac tissue. *Nature* 1990; 343: 653-657.
11. Crutchfield JP, Farmer JD, Packard NH, Shaw RS: Chaos. *Investigación y Ciencia* 1987; 125: 16-29.
12. Chialvo D, Gilmour RF, Jalife J: *Proc Kon Ned Akad v Wetensh* 1990; 93 (4): 395-407.
13. Arnsdorf MF: Cardiac excitability, the electrophysiological matrix and electrically induced ventricular arrhythmias: Order and reproducibility in seeming electrophysiological chaos. *JACC* 1991; 17: 139-142.
14. Holmes P: How attractive is chaos? Non linear models in neurobiology: Summary of lecture. *Ann NY Acad Sci* 1990; 591: 301.

Estudios electrofisiológicos

GRACIELA GIMENO

Directora del Consejo de Electrocardiografía, Electrofisiología, Marcapasos y Arritmias “Dr. Antonio Battro” (1986)

Trabajo recibido para su publicación: 2/92. Aceptado: 3/92

Dirección para separatas: Beruti 3670, (1425) Buenos Aires, Argentina

El registro de la actividad eléctrica del corazón depende de la forma de los potenciales de acción de células cuyas características difieren, y de la secuencia de activación de las mismas.

Las técnicas para registrar directamente del músculo cardíaco varían. Se utilizan electrodos convencionales de superficie, uni o bipolares, en la proximidad del tejido en estudio; una derivación en contacto con el tejido injuriado y la segunda en un sitio próximo o distante; o un microelectrodo intracelular apareado con una

derivación extracelular, para registrar el potencial transmembrana de una fibra aislada.¹

Se denominan electrogramas a los registros obtenidos por medio de derivaciones uni o bipolares en la proximidad al tejido en estudio, para distinguirlos de los electrocardiogramas, que son registrados con derivaciones distantes del corazón.

El electrograma unipolar utiliza una derivación próxima o en contacto con el músculo cardíaco y otra en un punto remoto. El bipolar