



Sesión No. 7
POTENCIAL DE ACCIÓN CARDIACO

Propósito General

El alumno comprenderá cómo se genera un potencial de acción cardíaco, mediante el uso de un programa de cómputo en el que se pueden variar las conductancias iónicas involucradas en cada fase del potencial de acción. La discusión de estos procesos permitirá comprender los mecanismos fisiológicos a través de los cuales actúan algunos antiarrítmicos de uso común en la clínica.

Aprendizajes esperados

- Que el alumno conozca los componentes anatómicos del sistema de conducción cardíaco y sus propiedades electrofisiológicas
- Que el alumno identifique los diferentes tipos de potencial de acción cardíacos y sus características en los miocardiocitos y en las células del sistema de conducción
- Que el alumno analice las fases del potencial de acción cardíaco
- Que el alumno analice los procesos involucrados en el mecanismo de excitación-contracción
- Que el alumno analice el mecanismo de acción de algunos fármacos antiarrítmicos.

Preguntas diagnósticas

1. Describa los cambios de permeabilidad iónica que ocurren en cada fase del potencial de acción cardíaco.
2. Mencione de qué depende la frecuencia cardíaca, la velocidad de conducción, el umbral y la diferencia entre la morfología de un potencial de acción generado en un nodo o en el tejido ventricular.
3. ¿Dónde se pueden iniciar ectópicamente potenciales de acción?
4. ¿Dónde se almacena el calcio en las células musculares?
5. Describa el mecanismo de contracción del músculo

Introducción

El corazón es un órgano muscular ubicado en la cavidad torácica que consiste en dos bombas. La bomba derecha impulsa la sangre por los vasos donde se intercambian los gases en los pulmones. La izquierda impulsa la sangre por los vasos que irrigan los diferentes tejidos del organismo. Cada lado del corazón se divide en dos cámaras, una aurícula y un ventrículo.

Los impulsos cardíacos que generan la contracción miocárdica tienen su origen en el nodo sinoauricular, el cual se ubica en la aurícula derecha, donde se conduce el potencial de acción a través de los haces internodales hasta llegar al nodo auriculoventricular, de donde se propaga el potencial de acción por las fibras de Purkinje a toda la superficie ventricular.

El potencial de acción cardíaco corresponde a una rápida despolarización de la membrana, seguida de la repolarización hasta el potencial de membrana el cual se puede registrar mediante un electrodo intracelular. Este potencial como ya se mencionó previamente se origina en el nodo sinoauricular, y se propaga por todo el músculo cardíaco a través del sistema de conducción mediante uniones hendidura. Este nodo, al ser el primer sitio donde se generan potenciales de acción, determina la frecuencia cardíaca.

El potencial de acción cardíaco difiere de forma significativa en diferentes porciones del corazón dependiendo de la cinética de los canales que tengan las células en dichas regiones (Fig 1).



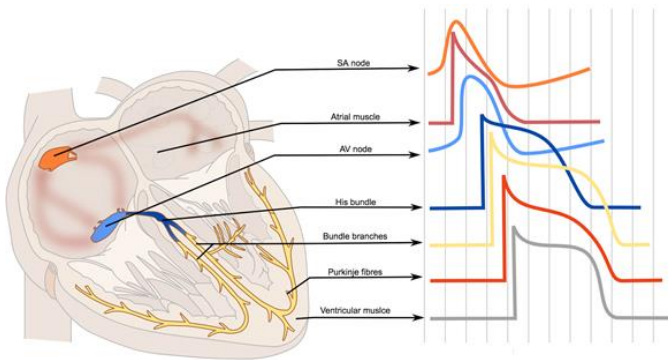


Figura 1. Morfología de los potenciales de acción dependiendo de la región anatómica en que se registran.

Por ejemplo, en los cardiomiocitos de las paredes auriculares y ventriculares la fase de despolarización o fase 0 es muy rápida, (a estas células se les denomina de respuesta rápida), mientras que en las células marcapaso del tejido de conducción la fase 0 de despolarización ocurre a menor velocidad (células de respuesta lenta).

El potencial de acción se divide en cinco fases (Fig. 2): En una fibra rápida, la fase ascendente rápida del potencial de acción se denomina fase 0. La cual va seguida de un breve período de repolarización parcial precoz (fase 1) y de una fase de meseta (fase 2), que persiste durante 0,1-0,2 segundos. Después, la membrana se repolariza (fase 3) hasta que se recupera de nuevo el estado de reposo de la polarización (fase 4).

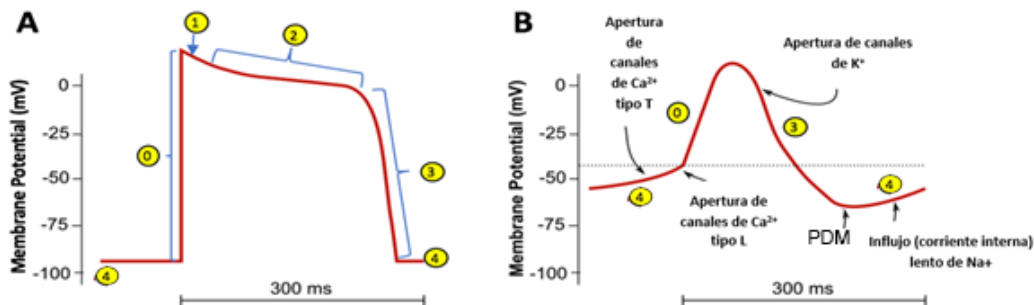


Figura 2. Morfología del potencial de acción en una fibra rápida, por ejemplo, en los cardiomiocitos (panel A) y una fibra lenta, por ejemplo del nodo sinoauricular (panel B). Las diferentes fases del potencial de acción cardíaco se indican con números en amarillo. Nótese que la fibra lenta tiene una fase 0 mas lenta, no tiene fase 1 ni fase 2 y que la fase 4 no es estable sino que aumenta gradualmente desde el final de la fase 3 (potencial diastólico máximo, PDM) hasta el inicio de la fase 0, estas células se comportan como marcapasos.

Las células de respuesta lenta, por ejemplo, las células del sistema de conducción (Fig. 2B), tienen una función de marcapaso y se diferencian de las de respuesta rápida ya que, la corriente ascendente o de despolarización (fase 0) es más lenta, no presentan una fase de repolarización precoz (o Fase 1) ni una fase de meseta (Fase 2), presentan una fase de repolarización (Fase 3). Finalmente, el potencial de membrana en reposo (Fase 4) en las células de respuesta lenta es menos negativo que en las de respuesta rápida, de hecho no presentan un potencial de membrana en reposo verdadero, sino que este aumenta lentamente su voltaje a partir del punto de mayor electronegatividad (Potencial diastólico máximo) hasta el inicio de la despolarización (Fase 0).

Las diversas fases del potencial de acción cardíaco se asocian con cambios en la permeabilidad de la membrana celular, lo que produce corrientes iónicas que modifican el voltaje de la membrana (Fig. 3). Por ejemplo en las fibras rápidas: la fase 0, corresponde a la apertura de canales de Na; la fase 2, corresponde a la apertura de canales tipo L de Ca⁺⁺ y la fase 3 corresponde a la apertura de canales de K⁺

Nótese que en el potencial de acción de las fibras lentas (marcapasos), los cambios en el voltaje de cada fase, se asocian a cambios en la permeabilidad de la membrana celular a diferentes iones (Fig. 3).

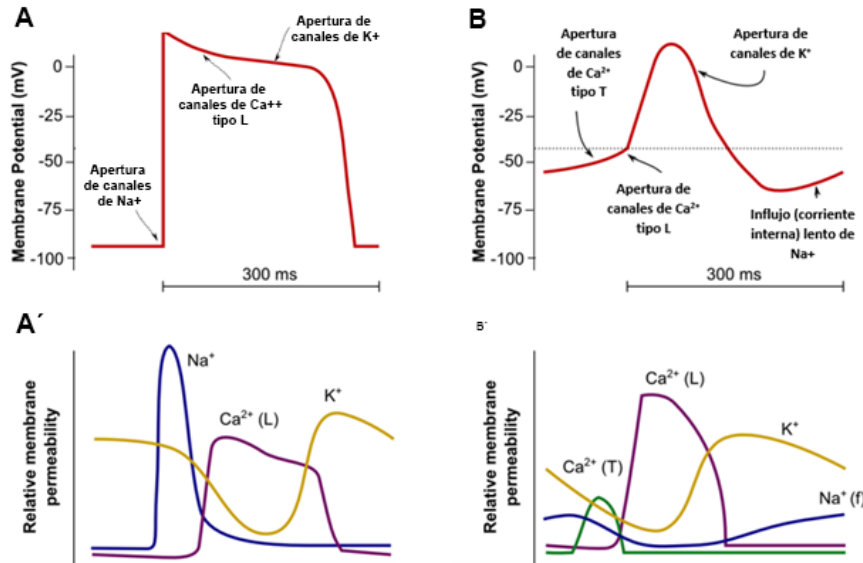


Figura 3. Cambios en las permeabilidades iónicas asociados a las diferentes fases de potencial de acción cardíaco. En A y A' se muestra una fibra rápida típica de cardiomiocitos. Y en B y B' se muestra una fibra lenta, típica del nodo auricular. Los paneles superiores muestran el potencial de acción y los inferiores los cambios en la permeabilidad iónica asociados a cada fase.

Una vez que el músculo ventricular se ha activado eléctricamente, desarrolla refractariedad a una activación adicional. Este **período refractario efectivo** surge porque los canales de Na^+ dependientes de voltaje responsables de la despolarización (fase 0), se inactivan temporalmente como consecuencia de la despolarización de la membrana. El período refractario efectivo es análogo al período refractario *absoluto* en el nervio y en el músculo esquelético. Durante el período refractario efectivo un estímulo eléctrico adicional no puede producir un potencial de acción.

Al final de la meseta (fase 2) las células empiezan a repolarizarse a medida que aumenta la permeabilidad al K^+ y disminuye la del Ca^{++} . El **período refractario relativo** se inicia a medida que los canales de Na^+ dependientes de voltaje empiezan a recuperarse de la inactivación. Durante este período sólo estímulos supraumbrales pueden generar un potencial de acción. La refractariedad le proporciona al corazón una medida de seguridad eléctrica, ya que impide que marcapasos ectópicos se generen. Una vez que se inicia un potencial de acción en el nodo sinoauricular, la actividad eléctrica se conduce por la musculatura atrial y posteriormente hacia la musculatura ventricular a través del nodo aurículo-ventricular (fig. 4)

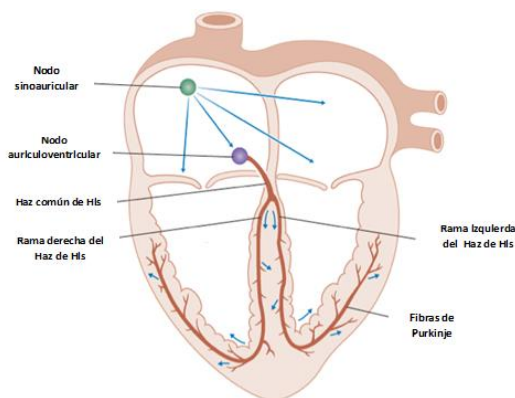


Figura 4. Sistema de conducción eléctrico del corazón humano



Para finalizar, con el conocimiento de cuáles son las permeabilidades que cambian en cada fase del potencial de acción cardíaco, es fácil entender y predecir cómo se modificará el potencial de acción al administrar diferentes fármacos, por ejemplo, los distintos fármacos antiarrítmicos.

Clase	Lugar de acción	Efecto	Ejemplo
IA	Bloquea canales de Na ⁺	Prolonga repolarización	Procainamida
IB	Bloquea canales de Na ⁺	Acorta el potencial de acción	Lidocaína
IC	Bloquea canales de Na ⁺	Reducen velocidad de conducción	Propafenona
II	Bloquea receptores β-adrenérgicos	Disminuyen el automatismo	Propranolol
III	Bloquea canales de K ⁺	Prolongan la repolarización y duración del potencial de acción	Amiodarona
IV	Bloquea canales de Ca ²⁺	Deprimen la función de células Ca-dependientes (nodo sinusal y AV)	Verapamilo, Diltiazem

Tabla 1: Clasificación de antiarrítmicos según Vaughan Williams en función de los mecanismos de acción



Material y Métodos

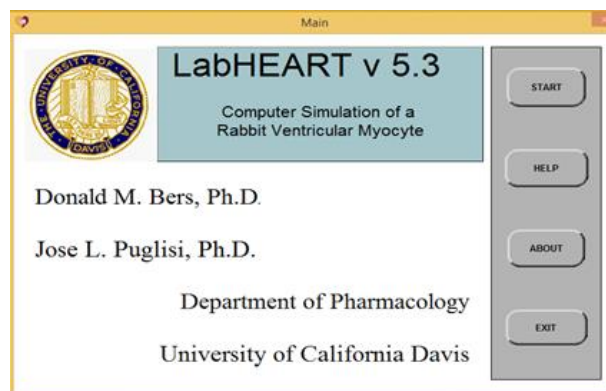
Para el desarrollo de la práctica, utilizaremos el programa “LabHEART v5.3” de la Universidad de California Davis, UC DAVIS (disponible en <http://www.labheart.org/>), el cual es un software libre que permite simulaciones del potencial de acción cardíaco, modificando las corrientes iónicas para ver los efectos en la morfología del potencial de acción cardíaco. Dicho software se encuentra instalado en la computadora de cada laboratorio en el menú inicio.

En el programa se sugiere visualizar un potencial de acción de un miocito ventricular, y **modificar las concentraciones** intracelulares y extracelulares para los iones Na^+ , K^+ y Ca^{2+} para que el alumno identifique los cambios que resultan en cada fase del potencial de acción debido a cada una de estas variables iónicas y lo integre con los mecanismos de acción.

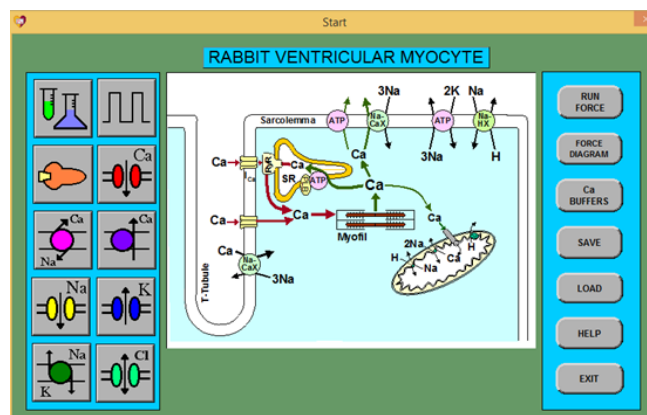
Se recomienda que para cada ion, en el apartado de resultados, el alumno grafique un potencial de acción de un miocito ventricular con las concentraciones basales en color negro y en la misma gráfica illustre con diferentes colores los resultados pertinentes a los cambios que dan las diferentes concentraciones iónicas en el mismo.

A continuación mencionamos la forma de uso del programa:

1. Inicie el programa LabHEART v5.3, en pantalla le aparecerá el siguiente menú:



2. Abra el simulador dando un click en el recuadro de “START”. Se observa un esquema del modelo usado (un miocito del ventrículo de conejo), en dicho modelo se toman en cuenta y se pueden modificar con los recuadros a la izquierda los siguientes parámetros (en la sección de ayuda del programa hay más detalles de cada uno de estos parámetros):





Los parámetros modificables en orden de izquierda → derecha, arriba → abajo son:

- Las concentraciones iónicas intra y extracelulares de sodio, potasio y calcio
- El protocolo de estimulación, donde se puede modificar el número de estímulos eléctricos, su amplitud, su duración y el intervalo entre cada estímulo.
- La cinética de recaptura, translocación y liberación de calcio
- Los parámetros que afectan las corrientes entrantes de calcio
- Diferentes parámetros que afectan al intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$
- La bomba de calcio de la membrana plasmática (PMCA)
- Dos corrientes de sodio
- Seis corrientes de potasio
- La bomba sodio potasio
- Un canal de cloro

Primero trabajar con los parámetros que vienen por defecto y posteriormente con la guía del profesor modificar las concentraciones iónicas o los parámetros que a juicio del profesor sea importante evaluar.

3. De un click en “**RUN FORCE**”. Se visualizará una pantalla donde eventualmente se graficará un potencial de acción elicitado por la aplicación de un pulso de corriente, el aumento transitorio de calcio y la fuerza desarrollada durante una contracción las corrientes de :

las concentraciones de Na^+ , K^+ y Ca^{++} seleccionadas en la ventana anterior. (estos valores también pueden ser cambiados aquí)

La longitud de la fibra: (el modelo también describe la fuerza generada durante una contracción isométrica)

Los potenciales de equilibrio para las concentraciones de Na^+ , K^+ y Ca^{++} seleccionadas

Los parámetros relativos al estímulo de corriente que se aplica a la fibra muscular para elicitar el potencial de acción y la escala en el eje de las X.

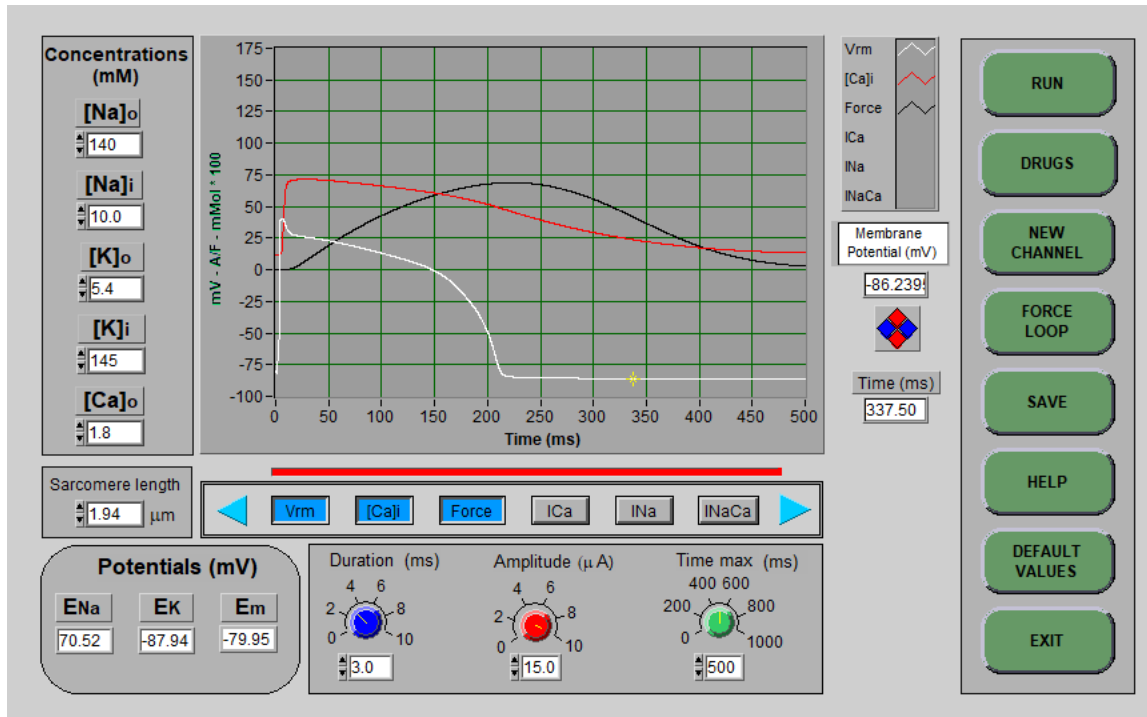
Código de color para los trazos

Potencial de membrana, medido en el cursor amarillo.

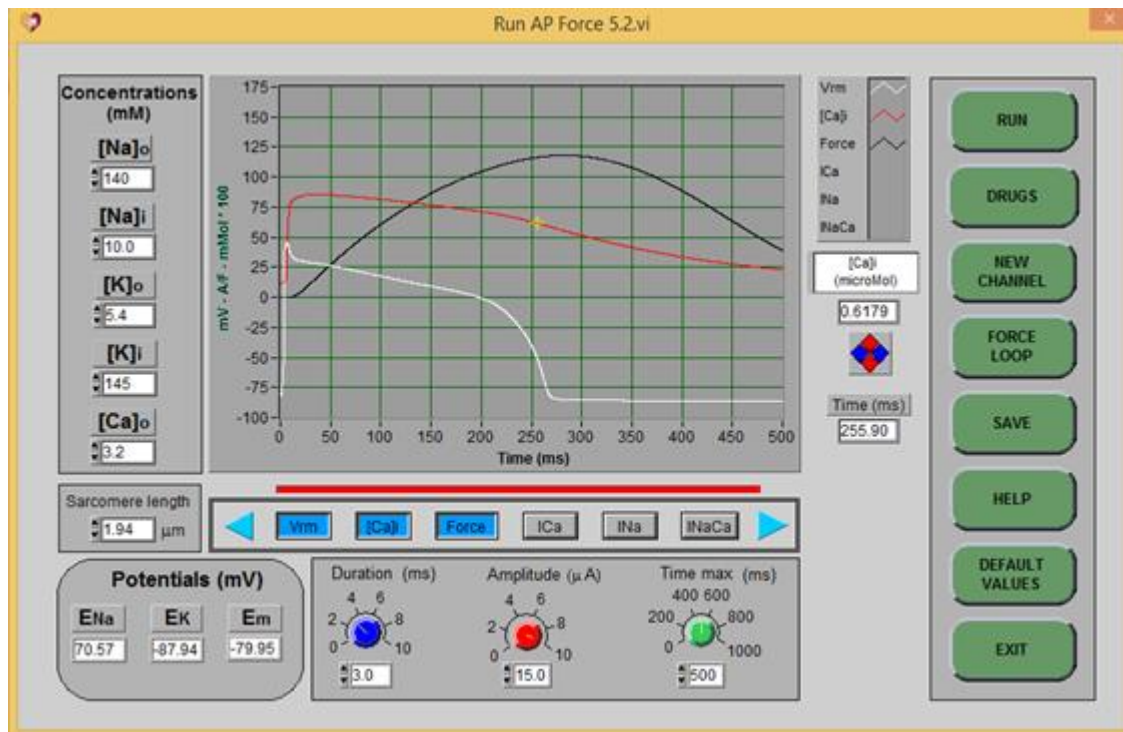
Dependiendo de los botones seleccionados se **graficará**:

V_{rm}: el potencial de acción
[Ca]_i: el aumento transitorio de calcio
Force: el cambio en la fuerza desarrollada en la fibra muscular
ICa: la corriente de calcio tipo L
INa: la corriente de sodio
iNaCa: la corriente del intercambiador Sodio / calcio

4. Al dar click en “**RUN**” se generará un gráfico a partir de los parámetros indicados. Para el ejemplo a continuación se observan tres trazos que corresponden al potencial de membrana (**V_{rm}**, trazo blanco), al aumento transitorio de calcio intracelular (**[Ca]_i**, trazo rojo) y al desarrollo de fuerza en la fibra muscular (**Force**, trazo negro). El cursor amarillo determina el valor que se mostrará en el recuadro de potencial de membrana.

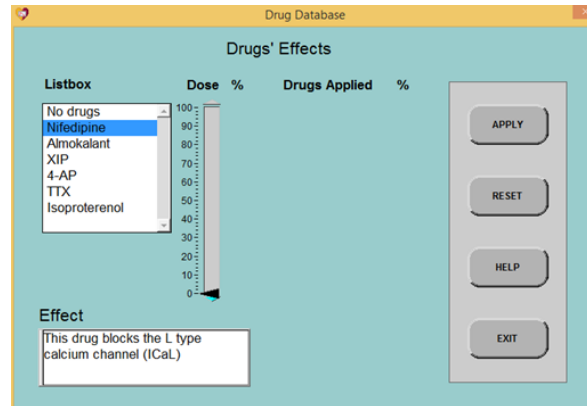


5. Como ya se mencionó previamente es posible modificar las concentraciones iónicas dentro del simulador, la siguiente ilustración muestra una modificación en la fase 2 del potencial de acción al aumentar la concentración de calcio extracelular:

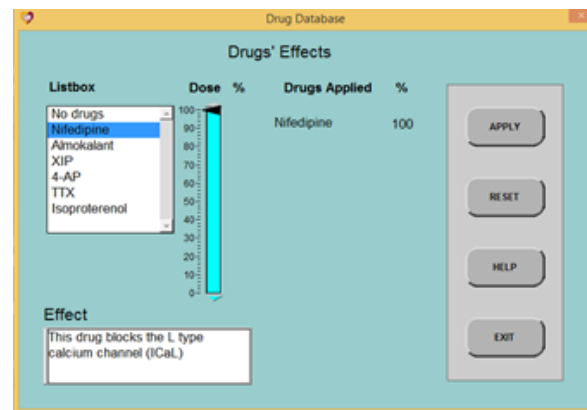




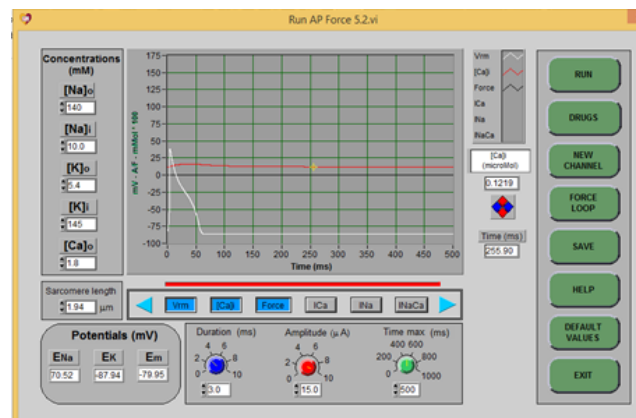
6. Como complemento, es posible observar la modificación en el potencial de acción posterior a la administración de ciertos medicamentos, para esto se debe dar click en el recuadro “DRUGS” donde aparecerá la siguiente pantalla:



7. En esta sección se puede seleccionar un fármaco y su dosis. Al seleccionar el medicamento y su dosis deberá dar click en “APPLY”:



8. Para regresar nuevamente al gráfico de potencial de acción de click en “EXIT”. Para graficar los cambios generados por el medicamento elegido debera dar click nuevamente en “RUN”:





RESULTADOS DE LA PRÁCTICA

Discuta los cambios que se producen en la morfología del potencial de acción y en la fuerza desarrollada por la fibra muscular:

- 1) al variar las diferentes concentraciones iónicas
- 2) al aplicar los diferentes fármacos disponibles en el programa.
- 3) indique que fase del potencial de acción se modificará con cada uno de los fármacos de la tabla 1

Resultados de aprendizaje:

- El estudiante comprenderá las bases teóricas de la generación de un potencial de acción cardíaco y la relación entre excitación y contracción.
- El estudiante comprenderá los mecanismos de acción de los fármacos antiarrítmicos más comúnmente usados en la clínica.

Evaluación

Al terminar la práctica el profesor de laboratorio deberá evaluar a cada estudiante de acuerdo con su trabajo individual y por equipo tomando en cuenta entre otros factores que a juicio del profesor sean relevantes:

- Adquisición y uso de la información
- Organización de bitácora
- Formulación de problemas e hipótesis fundamentadas
- Aplicación del conocimiento
- Diseño experimental
- Integración del conocimiento
- Discusión clara
- Trabajo en equipo

REFERENCIAS

- Puglisi JL, Bers DM. *LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport*. *Am J Physiol Cell Physiol* 281: C2049–C2060, 2001
- Fernández, Nancy E. *Manual de laboratorio de Fisiología 4ª Edición*, Mc Graw Hill, México, 2008, pp. 225-230
- Koeppen, M. Bruce. *Berne y Levy: Fisiología 6ª Edición*, Elsevier, España, 2009.

Participaron en la elaboración de esta guía: Los MPSS: Francisco J. Frayre García, Cynthia S. Guerra Pérez, Jhoanna Juárez Padilla, Valeria F. Peralta Ugalde, Luis F. Quirino Yescas. Metztli Calva, Alejandro Miguel, José Llano, Jorge Luis Díaz,

Supervisaron: Dr. Vito Hernández Melchor, Dr. Ramón Alvarado, M. en C. Raul Sampieri

