

## Descripción de la utilización de cuñas ventriculares aisladas de corazón canino en el laboratorio de electrofisiología experimental

### The use of isolated canine ventricular wedge preparations in the experimental electrophysiology laboratory

La utilización de *wedges* o cuñas de ventrículo tanto izquierdo (VI) como derecho (VD) para reproducir los patrones de comportamiento electrofisiológico es una técnica utilizada desde hace más de 10 años en laboratorios de investigación de gran prestigio<sup>1</sup>, como el que dirige el Dr. Antzelevitch en la ciudad de Utica (Nueva York, EE.UU.).

Se trata de conocer y reproducir los diferentes mecanismos causantes de las arritmias cardíacas observando directamente los potenciales de acción transmurales (desde el epicardio hasta el endocardio) así como el registro electrocardiográfico (seudo-ECG) que se producen en estos *wedges* a distintas frecuencias de estimulación.

Mediante este tipo de experimentos, consistentes en la valoración directa sobre *wedges* ventriculares caninos del efecto de diferentes fármacos que simulan la pérdida de función en los canales de Na y/o Ca, como lo que ocurre en mutaciones relacionadas con el síndrome de Brugada, el síndrome del QT largo, el síndrome del QT corto y el patrón de repolarización precoz, se intenta definir las bases subyacentes de dichos síndromes y, como consecuencia, proponer tratamientos más específicos<sup>2,3</sup>.

#### Descripción del material y método utilizado en este tipo de laboratorios de investigación

Usamos *wedges* de aproximadamente  $2 \times 1 \times 1$  cm diseccionados de ventrículos de perros (derecho o izquierdo). Una vez elegido el segmento, se realiza la canulación de la arteria coronaria mediante un pequeño tubo de silicona. La cánula se conecta a un sistema de perfusión, a través del cual se administra una solución Tyrode consistente en 129 mM NaCl, 4 mM KCl, 0,9 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 20 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 1,8 mM  $\text{CaCl}_2$ , 0,5 mM  $\text{MgSO}_4$  y 5,5 mM de glucosa neutralizado mediante una mezcla del 95% de  $\text{O}_2$  y 5% de  $\text{CO}_2$  ( $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ).

La muestra de tejido se introduce en una cámara de metal que cuenta con un sistema de perfusión que se conecta a la cánula de silicona, un sistema de recuperación de líquido que permite la hidratación mantenida del segmento ventricular, y un termómetro que indica en todo momento la temperatura del tejido y de la solución que lo perfunde (fig. 1A). Además, disponemos de un sistema de calentamiento de la

solución de perfusión, de manejo manual, que permite realizar cambios en la temperatura de la cámara para observar posibles alteraciones electrofisiológicas.

Así mismo, una vez inmerso en la cámara hidratada, se conecta a un sistema de estimulación con capacidad de programación a distintas frecuencias (fig. 1B) donde, desde el inicio, se asegura una estimulación continua con un ciclo basal de 1.000 milisegundos (60/min) usando un electrodo bipolar en contacto con la superficie endocárdica.

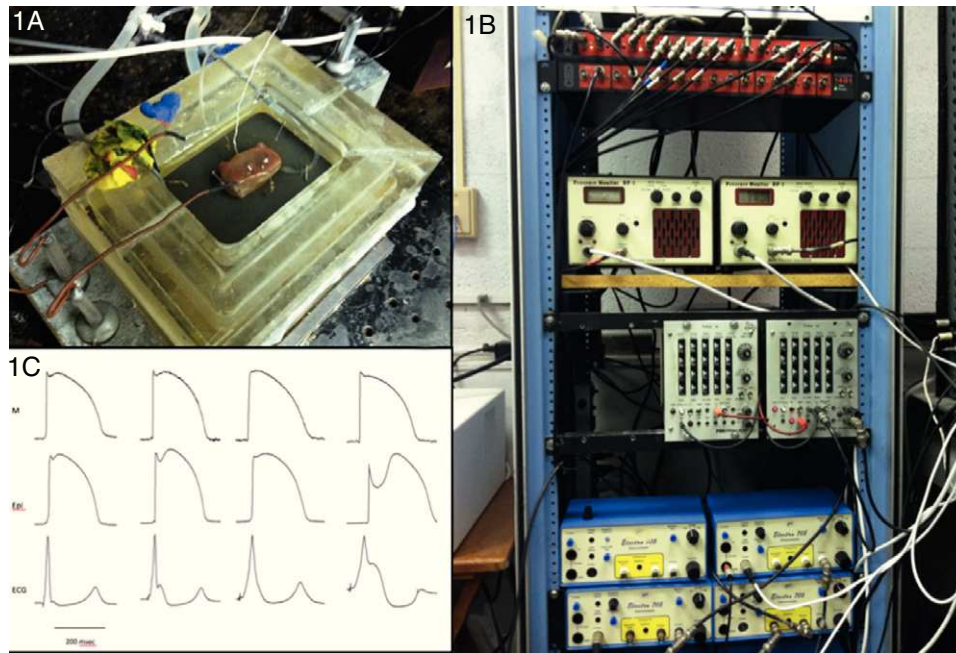
El registro ECG se obtiene mediante un par de electrodos de plata/cloruro de plata inmersos en la cámara y posicionados a aproximadamente 1 cm del endocardio (polo negativo) y del epicardio (polo positivo). Los electrodos se conectan a un sistema de amplificación de la señal que permite analizar las características eléctricas del mismo, la amplitud del registro, evidenciando de esta manera el desarrollo de arritmias, latidos prematuros y patrones ECG.

Para registrar de forma simultánea los potenciales de acción transmembrana utilizamos 2 microelectrodos flotantes conectados a un sistema de amplificación de señal de salida que colocamos sobre la superficie del *wedge* próximos al borde endocárdico y epicárdico en la misma dirección de la derivación del ECG transmural.

La temperatura de la preparación se mantiene entre  $36,8$  y  $37^\circ\text{C}$  mediante un sistema de calentamiento/enfriamiento externo conectado a la línea de perfusión.

A continuación, tras haber permanecido los primeros 90 min iniciales inmerso en la cámara evaluamos la situación estable y apta para llevar a cabo los experimentos del mismo valorando el registro ECG (amplitud del registro en mV, presencia/ausencia de latidos prematuros o arritmias, respuestas de captura al estímulo del marcapaso externo con distintas frecuencias de estimulación, etc.) y por tanto el adecuado comportamiento electrofisiológico, iniciando en este momento el registro eléctrico de los potenciales de acción a nivel endocárdico y epicárdico (fig. 1C).

La utilización de distintos fármacos capaces de alterar la función de los canales iónicos (K, Na y Ca) en las distintas fases del PA para poder reproducir patrones ECG típicos de síndromes asociados a muerte súbita como el síndrome de Brugada<sup>4</sup>, el síndrome del QT largo, el síndrome del QT corto o el patrón de repolarización precoz son de vital importancia a la hora de ampliar conocimientos sobre situaciones tales



**Figura 1 – A) Cámara sellada en la que se introduce el wedge ventricular conectado a electrodos de estimulación y registro de potenciales. B) Sistema completo de amplificación de señales y estimulación. C) Registro ECG junto con PA epicárdico y endocárdico.**

como aumentos de temperatura o cambios en frecuencias de estimulación que pueden potenciar el desarrollo de arritmias malignas.

En función de la patología en cuestión que queramos analizar, utilizamos concentraciones precisas de fármacos como ajmaline, NS5806, verapamilo, es decir, bloqueadores de canales de Na, activadores de canales de K (Ito), de calcio a la solución de perfusión del segmento ventricular, permitiendo reproducir patrones ECG compatibles con los síndromes previamente nombrados. Posteriormente ajustamos las características fisiológicas y electrofisiológicas (temperatura, frecuencia de estimulación) para ir registrando en distintas condiciones los posibles cambios y alteraciones que se desarrollan en los potenciales de acción a nivel epicárdico y endocárdico, así como el ECG resultante y que justifique por tanto dichos patrones en estas circunstancias<sup>5</sup>.

## Resumen y conclusiones

Con la utilización de wedges ventriculares podemos observar y definir las alteraciones en los PA transmuales epicárdico y endocárdico y su relación con el registro ECG resultante, así como simular la electrofisiología de mutaciones genéticas responsables de síndromes asociados a arritmias malignas y muerte súbita.

La posibilidad de poder manipular estos segmentos ventriculares e imitar condiciones fisiopatológicas, tales como la temperatura, permite conocer la susceptibilidad que pueden presentar estos pacientes en determinadas situaciones como la taquicardia, la bradicardia o los estados febriles.

El conocimiento de la base electrofisiológica subyacente en los diferentes síndromes asociados con muerte súbita resulta una base fundamental para poder desarrollar armas de tratamiento más específicas y más efectivas.

## Agradecimientos

A la Sociedad Andaluza de Cardiología por la beca para estancia en el extranjero otorgada que facilitó la rotación en el centro durante un periodo de 4 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*. 1996;93:372-9.
2. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation*. 1998;98:1928-36.
3. Di Diego JM, Belardinelli L, Antzelevitch C. Cisapride-induced transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the canine left ventricular wedge preparation during epicardial stimulation. *Circulation*. 2003;108:1027-33.
4. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002;106:2004-11.
5. Calloe K, Cordeiro JM, Di Diego JM, et al. A transient outward potassium current activator recapitulates the electrocardiographic manifestations of Brugada syndrome. *Cardiovasc Res*. 2009;81:686-94.

Rocío Picón<sup>a,\*</sup>, José Di Diego<sup>b</sup> e Charles Antzelevitch<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

<sup>b</sup> Masonic Medical Research Laboratory, Utica, Nueva York, EE.UU

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [rpiconh@hotmail.com](mailto:rpiconh@hotmail.com),  
[drapicon@secardiologia.es](mailto:drapicon@secardiologia.es) (R. Picón).

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.11.008

## Estudio del corazón derecho en atletas de alta competición

### Right ventricular assessment in highly trained athletes

Sr. Editor:

El entrenamiento aeróbico intensivo ocasiona un remodelado del corazón denominado «corazón de atleta». Este remodelado, bien estudiado en el caso del ventrículo izquierdo (VI), es más prevalente en disciplinas que combinan fondo y resistencia, como el ciclismo o el remo<sup>1</sup>. Por el contrario, las modificaciones que experimenta el ventrículo derecho (VD) en deportistas han sido escasamente investigadas, dada la geometría más compleja, la dificultad para medir su grosor y su posición. La mejora de la resolución ofrecida por los actuales equipos y el interés por el papel del VD ha conducido recientemente a la publicación de las primeras guías dedicadas a la cuantificación de cavidades derechas mediante ecocardiografía<sup>2</sup>.

Los escasos estudios sobre remodelado de VD en atletas muestran resultados contradictorios. Todos concluyen que experimenta una dilatación, pero algunos indican que es equilibrada respecto al VI<sup>3</sup>, mientras que otros señalan que es más notoria en el primero<sup>4</sup>. Además, se ha comprobado que el VD presenta modificaciones agudas tras un ejercicio intenso, lo cual puede deberse a que el ejercicio impone un estrés parietal desproporcionado a dicha cámara.

La displasia arritmogénica del VD (DAVD) es una de las causas de muerte súbita más frecuentes en atletas. Por otro lado, se ha comunicado una asociación entre la presencia de arritmias ventriculares y la dilatación/disfunción del VD en atletas. Algunos autores han planteado la posibilidad de que el ejercicio intenso pudiera ocasionar una displasia adquirida del VD.

#### Planteamiento del problema

La cuantificación de las dimensiones y de la función del VD ha de formar parte de la evaluación sistemática ecocardiográfica de atletas con sospecha de cardiopatía. Sin embargo, no existe ningún estudio publicado que compare las dimensiones y la función del VD en atletas con los valores considerados normales por las nuevas guías<sup>5</sup>. No se ha definido el papel que

las nuevas técnicas de estudio de la deformación miocárdica pueden jugar en la distinción entre una adaptación fisiológica y una miocardiopatía del VD.

#### Objetivos

1. Determinar en una población de atletas remeros de alta competición las dimensiones y la función del VD y comparar estos valores con los establecidos por las nuevas guías y con los de una población de sujetos controles no deportistas.
2. Identificar parámetros que permitan diferenciar en atletas entre la adaptación «fisiológica» al ejercicio y la presencia de miocardiopatía (DAVD).

#### Metodología

La población objeto del estudio estará formada por unos 30 remeros (hasta la fecha actual se han incluido 32) que se compararán con un grupo control de 10-15 sujetos sanos.

A todos los sujetos, tras la obtención del consentimiento informado, se les practicará un ecocardiograma completo que incluirá el estudio de deformación miocárdica mediante técnica de wall motion tracking 3D. Los exámenes se realizarán con un equipo Artida (Toshiba). Dos observadores cuantificarán de forma independiente los estudios.

#### Resultados preliminares

Todos los sujetos incluidos son varones, sin diferencias entre los grupos de atletas y controles en cuanto a edad, talla, peso o superficie corporal.

De forma concordante con trabajos previos, estamos apreciando la existencia en los remeros de remodelado ventricular izquierdo. Además, se demuestra la presencia de un marcado remodelado del VD. Así sus dimensiones, salvo el diámetro