

TABLA DE CONTENIDO

<i>Capítulo I.- Introducción</i>	1
1.1 Fisiología y anatomía del corazón.....	3
1.1.1 El corazón.....	3
1.2 Señales eléctricas cardíacas.....	7
1.2.1 El sistema de conducción.....	7
1.2.2 Secuencia de eventos eléctricos durante el ciclo cardíaco.....	8
1.2.3 Señal del electrocardiograma.....	9
1.3 Potencial de acción cardíaco.....	10
1.4 Diferencias de edad y sexo en la electrocardiografía y electrofisiología.....	14
1.4.1 Variaciones en la frecuencia cardíaca.....	14
1.4.2 Variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	14
1.4.3 Intervalo QT.....	15
1.4.4 Voltaje y duración del complejo QRS.....	15
1.4.5 Diferencias de sexo y edad en la repolarización y su significación clínica.....	16
1.5 Síndrome de QT largo (SQTL).....	17
1.5.1 Bases moleculares del SQTL congénito.....	18
1.5.2 Bases clínicas del SQTL.....	19
1.5.3 Clasificación del SQTL.....	20
1.5.4 Edad y género relacionados al SQTL.....	25
1.5.5 Localización y tipo de mutaciones en el SQTL tipo 2 (hERG).....	27
1.5.6 Bases moleculares del SQTL adquirido.....	30
1.6 Canal hERG.....	31
1.6.1 Relación estructura-función del canal hERG.....	31
1.6.2 Compuerta de activación y desactivación.....	32
1.6.3 Inactivación y recuperación de la inactivación.....	33
1.6.4 Papel de las subunidades β en la función del canal hERG.....	34
1.6.5 Asociación de fármacos con el canal hERG.....	35
1.7 Simulación con modelos matemáticos.....	36
1.7.1 Modelos de Markov para actividad electrofisiológica celular.....	40
1.7.2 Modelos de Markov para canal hERG.....	41
1.8 Clasificación de los fármacos antiarrítmicos.....	45

1.9 Efecto proarritmogénico de los fármacos antiarrítmicos.....	47
1.9.1 Mecanismos proarritmogénicos de los fármacos antiarrítmicos.....	47
1.10 El fármaco dofetilide.....	49
1.10.1 Mecanismo de acción.....	49
1.10.2 Efectos electrofisiológicos del dofetilide en el ventrículo.....	50
1.11 Modelización de fármacos.....	51
1.11.1 Teoría del receptor protegido Guarded Receptor Theory.....	53
Capítulo II.- Justificación y objetivos.....	57
Capítulo III.- Métodos.....	61
3.1 Modelo del potencial de acción unicelular.....	63
3.1.1 Modelo de Faber-Rudy.....	63
3.1.2 Modelos de potencial de acción con diferencias de edad y sexo.....	67
3.2 Modelo matemático de propagación 1D.....	71
3.2.1 Ecuación de propagación.....	71
3.2.2 Solución aproximada. Método de diferencias finitas.....	73
3.2.3 Descomposición LU.....	75
3.2.4 Modelo unidimensional.....	78
3.2.5 Pseudo-ECG.....	78
3.3 Modelización de los efectos del dofetilide.....	79
3.3.1 Modelización de la interacción de I_{Kr} -dofetilide.....	79
3.3.2 Estimación de parámetros.....	81
3.3.3 Modelización de la interacción de I_{hERG} -dofetilide.....	82
3.4 Modelización de mutaciones.....	85
Capítulo IV.- Resultados.....	87
4.1 Modelo de dofetilide - I_{Kr}	89
4.2 Diferencias de sexo y edad sobre la actividad eléctrica celular.....	90
4.2.1 Efectos sobre la duración del potencial de acción (APD).....	90
4.2.2 Efectos sobre la curva de restitución.....	92
4.3 Diferencias del sexo y la edad sobre la respuesta celular al fármaco dofetilide.....	95
4.3.1 La respuesta celular al fármaco dofetilide en condiciones normales.....	95
4.3.2 La respuesta celular al fármaco dofetilide en condiciones de reserva de repolarización reducida.....	101

4.4	Influencias del sexo y la edad sobre la dispersión transmural de APD e intervalo QT.....	107
4.4.1	La dispersión transmural de APD e intervalo QT en condiciones normales.....	107
4.4.2	La dispersión transmural de APD e intervalo QT en respuesta al fármaco dofetilide.....	111
4.5	Diferencias del sexo y la edad sobre los efectos de mutaciones.....	121
4.5.1	Efectos sobre células tipo silvestre (WT).....	121
4.5.2	Efectos sobre células de la mutación R56Q.....	130
4.5.3	Efectos sobre células de la mutación A561V.....	137
4.5.4	Efectos sobre células de la mutación G604S.....	144
	Capítulo V.- Discusión	155
5.1	Modelos computacionales para evaluar las diferencias en sexo y edad.....	157
5.1.1	Diferencias relacionadas al sexo y edad en especies animales y humanos.....	159
5.2	Modelos computacionales de la interacción dofetilide- I_{Kr}/I_{hERG}	166
5.3	Acción del fármaco dofetilide en los modelos computacionales de adultos y preadolescente.....	167
5.3.1	Acción de fármacos en especies animales.....	170
5.3.2	Acción de fármacos en humanos.....	173
5.4	Diferencias relacionadas al sexo y la edad sobre mutaciones.....	175
5.4.1	Efectos en células tipo silvestre (WT).....	175
5.4.2	Efectos sobre células de la mutación R56Q.....	176
5.4.3	Efectos sobre células de la mutación A561V.....	178
5.4.4	Efectos sobre células de la mutación G604S.....	181
5.4.5	Efectos del bloqueo de I_{Kr}/I_{hERG} por mutaciones y fármacos.....	183
5.5	Limitaciones del estudio.....	187
	Capítulo VI.- Conclusiones	189
	Anexo I	195
	Anexo II	213
	Bibliografía	227
	Publicaciones	251

