

# Índice general

---

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Conceptos preliminares . . . . .	1
1.1.1. El corazón . . . . .	1
1.1.2. Sistema de conducción . . . . .	3
1.1.3. Potencial de acción cardiaco . . . . .	5
1.1.4. Conducción cardiaca . . . . .	10
1.1.5. Factor de seguridad en fibras cardiacas . . . . .	10
1.1.6. Uniones Purkinje-ventrículo (PVJs) . . . . .	15
1.2. Arritmias cardiacas . . . . .	18
1.2.1. Arritmias ventriculares . . . . .	19
1.2.2. Mecanismos de generación de las taquiarritmias . . . . .	20
1.3. El fenómeno de reflexión en tejido ventricular . . . . .	25
1.3.1. Mecanismos de reflexión . . . . .	30
1.4. Arritmias propias de la fase 1B de isquemia aguda . . . . .	32
1.4.1. Cambios electrofisiológicos durante la fase 1B de isquemia . . . . .	34
1.4.2. Mecanismos de las arritmias de la fase 1B . . . . .	41
1.5. Uso de la modelización matemática de la actividad eléctrica cardiaca . . . . .	46
1.5.1. Modelos celulares cardiacos . . . . .	46
1.5.2. Modelos matemáticos para las células de fibras de Purkinje . . . . .	46
1.5.3. Modelos matemáticos para células ventriculares . . . . .	51
<b>2. Justificación y Objetivos</b>	<b>55</b>
<b>3. Métodos</b>	<b>57</b>
3.1. Modelo del AP de fibras de Purkinje . . . . .	58
3.1.1. Variación del potencial de membrana ( $V_m$ ) . . . . .	59
3.1.2. Concentraciones iónicas . . . . .	60
3.2. Modelo del AP ventricular . . . . .	62
3.3. Modelización de isquemia regional fase 1B . . . . .	67

3.3.1.	Cambios electrofisiológicos . . . . .	67
3.3.2.	Zona de borde . . . . .	72
3.4.	Modelos implementados . . . . .	75
3.4.1.	Modelos unidimensionales . . . . .	75
3.4.2.	Modelo en Anillo . . . . .	80
3.4.3.	Modelo bidimensional implementado para isquemia regional 1B . . . . .	81
3.5.	Parámetros de interés . . . . .	84
3.5.1.	Velocidad de conducción (CV) . . . . .	84
3.5.2.	Duración del potencial de acción (APD) . . . . .	85
3.5.3.	Factor de seguridad (SF) . . . . .	85
3.5.4.	Modelo de propagación unidimensional y bidimensional . . . . .	85
3.6.	Implementación informática . . . . .	87
3.6.1.	Modelos unidimensionales . . . . .	87
3.6.2.	Modelo bidimensional . . . . .	87
<b>4.</b>	<b>Resultados</b>	<b>89</b>
4.1.	Reflexión en tejido ventricular . . . . .	90
4.1.1.	Influencia de la corriente $I_{Kr}$ . . . . .	91
4.1.2.	Influencia de la corriente $I_{Ks}$ . . . . .	95
4.1.3.	Influencia de la corriente $I_{CaL}$ . . . . .	100
4.1.4.	Influencia de la resistencia de acoplamiento (R) . . . . .	108
4.2.	Efecto arritmogénico de la isquemia ventricular 1B . . . . .	115
4.2.1.	Isquemia regional 1B en fibras ventriculares . . . . .	116
4.2.2.	Fibras de Purkinje acopladas a fibras ventriculares bajo condiciones normales . . . . .	126
4.2.3.	Acoplamiento Purkinje-ventrículo isquémico fase 1B . . . . .	131
4.3.	Estudio de isquemia fase 1B con modelos bidimensionales . . . . .	152
4.3.1.	Efecto de la variación de la resistencia de unión Purkinje-ventrículo ( $R_{PVJ}$ ) . . . . .	154
4.3.2.	Efecto de la variación en la impedancia del tejido ventricular ( $R_{endo}$ ) . . . . .	158
4.3.3.	Efecto de la variación de $[K^+]_o$ . . . . .	162
4.3.4.	Generación de reentradas . . . . .	165
<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	<b>169</b>
5.1.	Principales hallazgos . . . . .	170
5.2.	Arritmias ventriculares generadas por reflexión . . . . .	172
5.2.1.	Modelización matemática del fenómeno de reflexión . . . . .	172
5.2.2.	Reflexión inducida por EADs de fase 2 . . . . .	178
5.2.3.	Importancia de la resistencia de acoplamiento entre los segmentos . . . . .	181

5.2.4.	Mecanismos que generan reflexión cardiaca . . . . .	184
5.2.5.	Actividad ectópica generada por reflexión cardiaca en casos clínicos . . . . .	185
5.3.	Modelización matemática de las condiciones de isquemia 1B en ventrículo . . . . .	185
5.3.1.	Validación del modelo de isquemia 1B . . . . .	186
5.3.2.	Efecto de la $[K^+]_o$ sobre el potencial de acción, APD y velocidad de conducción en isquemia 1B . . . . .	190
5.3.3.	Cambios en las corrientes iónicas durante isquemia 1B . . . . .	191
5.3.4.	Factor de Seguridad en fibras bajo isquemia 1B . . . . .	192
5.4.	Bloqueo en la conducción en la unión Purkinje-ventrículo . . . . .	195
5.5.	Efecto de las condiciones de isquemia 1B en la actividad eléctrica de fibras de Purkinje . . . . .	196
5.5.1.	Periodo de los pulsos autogenerados en fibras de Purkinje en el modelo Purkinje-ventrículo isquémico 1B . . . . .	197
5.5.2.	Origen de los pulsos autogenerados en fibras de Purkinje . . . . .	198
5.5.3.	Conducción y bloqueo en el sistema Purkinje-ventrículo isquémico 1B . . . . .	198
5.6.	Reentradas en un circuito Purkinje-ventrículo isquémico 1B . . . . .	200
5.7.	Limitaciones del estudio . . . . .	202
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>205</b>
<b>7.</b>	<b>Futuras Líneas de Trabajo</b>	<b>209</b>
<b>Apéndices</b>		
<b>A.</b>	<b>Modelo de DiFrancesco-Noble</b>	<b>211</b>
A.1.	Concentraciones iónicas normales . . . . .	211
A.2.	Unidades . . . . .	212
A.3.	Ecuaciones del modelo de DiFrancesco-Noble . . . . .	212
A.3.1.	Corriente activada por hiperpolarización ( $i_f$ ) . . . . .	212
A.3.2.	Corriente diferida de potasio dependiente del tiempo ( $i_K$ ) . . . . .	213
A.3.3.	Corriente de potasio independiente del tiempo ( $i_{KI}$ ) . . . . .	213
A.3.4.	Corriente transitoria de salida de potasio ( $i_{T0}$ ) . . . . .	214
A.3.5.	Corriente de fondo de sodio ( $i_{b,Na}$ ) . . . . .	214
A.3.6.	Corriente de fondo de calcio ( $i_{b,Ca}$ ) . . . . .	215
A.3.7.	Corriente de fondo de potasio ( $i_{b,K}$ ) . . . . .	215
A.3.8.	Corriente de la bomba sodio-potasio ( $i_p$ ) . . . . .	215
A.3.9.	Corriente del intercambiador sodio-calcio ( $i_{NaCa}$ ) . . . . .	215
A.3.10.	Corriente rápida de sodio ( $i_{Na}$ ) . . . . .	216
A.3.11.	Corriente secundaria de entrada ( $i_{Ca,f}$ ) . . . . .	217
A.3.12.	Variación de las concentraciones iónicas . . . . .	218

<b>B. Modelo de Luo-Rudy fase II del potencial de acción ventricular</b>	<b>223</b>
B.1. Consideraciones geométricas y eléctricas . . . . .	223
B.2. Concentraciones iónicas normales . . . . .	223
B.3. Unidades . . . . .	224
B.4. Ecuación de la razón de cambio del potencial de membrana ( $V_m$ ) .	224
B.5. Ecuación de la razón de cambio de las concentraciones iónicas . .	224
B.6. Corrientes iónicas . . . . .	225
B.6.1. Corriente rápida de sodio ( $I_{Na}$ ) . . . . .	225
B.6.2. Corriente de calcio a través de los canales tipo L ( $I_{CaL}$ ) . .	226
B.6.3. Corriente de calcio a través de los canales tipo T ( $I_{CaT}$ ) . .	227
B.6.4. Componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio ( $I_{Kr}$ ) . . . . .	227
B.6.5. Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio ( $I_{Ks}$ ) . . . . .	228
B.6.6. Corriente de potasio independiente del tiempo ( $I_{K1}$ ) . . . .	229
B.6.7. Corriente de meseta de potasio ( $I_{Kp}$ ) . . . . .	229
B.6.8. Corriente del intercambiador sodio-calcio ( $I_{NaCa}$ ) . . . . .	229
B.6.9. Corriente de la bomba sodio-potasio ( $I_{NaK}$ ) . . . . .	230
B.6.10. Corriente no específica activada por calcio ( $I_{ns(Ca)}$ ) . . . .	230
B.6.11. Corriente de la bomba de calcio ( $I_{p(Ca)}$ ) . . . . .	231
B.6.12. Corriente de fondo de calcio ( $I_{Ca,b}$ ) . . . . .	231
B.6.13. Corriente de fondo de sodio ( $I_{Na,b}$ ) . . . . .	231
B.6.14. Almacenes de calcio en el mioplasma ([TRPN] y [CMDN]) . . . . .	232
B.6.15. Corrientes de calcio en el retículo sarcoplásmico . . . . .	232
B.6.16. Cálculo analítico del almacenamiento de calcio . . . . .	234
<b>C. Modelo matemático de propagación del potencial de acción</b>	<b>237</b>
C.1. Modelo de la membrana celular . . . . .	237
C.2. Ecuación de propagación del AP . . . . .	238
C.3. Modelo de propagación unidimensional del AP . . . . .	239
C.4. Modelo de propagación bidimensional del AP . . . . .	241
<b>Bibliografía</b>	<b>243</b>
<b>Publicaciones científicas a las que esta Tesis Doctoral ha dado lugar</b>	<b>261</b>