

# *Índice General*

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. El potencial de acción miocárdico</b>	<b>3</b>
1.1.1. Descripción	3
1.1.2. Propagación del potencial de acción	4
1.1.3. Modelización del potencial de acción	5
<b>1.2. La isquemia miocárdica</b>	<b>7</b>
1.2.1. Efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica	7
1.2.2. Efectos arritmogénicos de la isquemia: reentradas	8
<b>1.3. El papel del período refractario en la generación de reentradas</b>	<b>14</b>
1.3.1. Dispersión del período refractario	15
1.3.2. El período refractario en isquemia	21
<b>1.4. Propagación y bloqueo del potencial de acción</b>	<b>22</b>
1.4.1. Seguridad en la conducción	22
1.4.2. Factores que influyen en la propagación del PA	23
1.4.3. Distintas formulaciones del factor de seguridad (SF)	27
1.4.4. Efecto de los factores más influyentes en la conducción en el SF	34
<b>1.5. La Curva de restitución eléctrica</b>	<b>41</b>
1.5.1. Definición y características	42
1.5.2. Mecanismos que influyen en la curva de restitución eléctrica	44
1.5.3. Importancia de la morfología de la curva de restitución en arritmogénesis	45
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>49</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>53</b>
<b>3.1. Modelo del potencial de acción en un miocito aislado</b>	<b>55</b>
<b>3.2. Modelo matemático del potencial de acción propagado</b>	<b>60</b>
3.2.1. Modelo unidimensional	60
3.2.2. Modelo bidimensional	61
<b>3.3. Simulación del tejido isquémico</b>	<b>62</b>
3.3.1. Tejido unidimensional	62
3.3.2. Tejido bidimensional	65

---

<b>3.4. Métodos numéricos de simulación</b>	<b>67</b>
3.4.1. Resolución del sistema de ecuaciones del modelo de la actividad eléctrica de un tejido unidimensional	68
3.4.2. Resolución del sistema de ecuaciones del modelo de la actividad eléctrica de un tejido bidimensional	69
<b>3.5. Implementación informática</b>	<b>70</b>
3.5.1. Modelo unidimensional	70
3.5.2. Modelo bidimensional	70
<b>3.6. Condiciones iniciales</b>	<b>70</b>
<b>3.7. Protocolo de estimulación</b>	<b>71</b>
3.7.1. Estimulación eléctrica de un tejido unidimensional	71
3.7.2. Estimulación eléctrica de un tejido bidimensional	72
<b>3.8. Definición de parámetros básicos</b>	<b>74</b>
3.8.1. ADP <sub>90</sub>	74
3.8.2. ERC	74
3.8.3. ERP	74
3.8.4. SF <sub>m</sub>	76
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>79</b>
<b>4.1. Efectos electrofisiológicos de la isquemia regional</b>	<b>81</b>
4.1.1. Propagación de un estímulo básico	81
4.1.2. Propagación del estímulo prematuro	85
4.1.3. Bloqueo bidireccional	86
4.1.4. Reentrada	86
4.1.5. Colisión o propagación total	86
<b>4.2. Ventana vulnerable durante la isquemia aguda</b>	<b>87</b>
<b>4.3. Análisis de la ventana vulnerable</b>	<b>89</b>
4.3.1. Análisis mediante las corrientes iónicas	89
4.3.2. Papel de los componentes de la isquemia	93
4.3.3. Análisis mediante el período refractario	94
4.3.4. Análisis mediante el factor de seguridad (SF <sub>m</sub> )	98
4.3.5. Implicación del período refractario	122
<b>4.4. Curva de restitución eléctrica (ERC) en condiciones normales y durante isquemia</b>	<b>124</b>
4.4.1. Evolución de la curva de restitución eléctrica (ERC) en isquemia	124
4.4.2. Mecanismos iónicos responsables de la morfología de la curva de restitución eléctrica (ERC) en isquemia	125

---

<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>129</b>
5.1. Principales hallazgos	131
5.2. Validación del Modelo	132
5.3. Vulnerabilidad a las reentradas durante la isquemia aguda miocárdica	138
5.4. Papel de la heterogeneidad del período refractario en la formación de reentradas	140
5.5. Mecanismos iónicos responsables de la iniciación de las reentradas	143
5.6. Efecto de la isquemia en la seguridad en la propagación	146
5.7. Implicación del período refractario en el bloqueo unidireccional	148
5.8. Implicaciones clínicas	149
5.9. Limitaciones del estudio	152
5.10. Líneas futuras de investigación	153
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>155</b>
<b>A. APÉNDICE: MODELO DEL POTENCIAL DE ACCIÓN VENTRICULAR: LUO-RUDY 2000 MODIFICADO</b>	<b>161</b>
A.1 Consideraciones geométricas y eléctricas	163
A.2 Concentraciones normales de iones	163
A.3 Unidades	163
A.4 Ecuaciones de las corrientes iónicas	164
A.4.1 Corriente rápida de sodio ( $I_{Na}$ )	164
A.4.2 Corriente de calcio a través de los canales tipo L ( $I_{CaL}$ )	165
A.4.3 Corriente de calcio a través de los canales tipo T ( $I_{Ca(T)}$ )	166
A.4.4 Componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio ( $I_{Kr}$ ) y componente lenta de la corriente rectificadora de potasio ( $I_{Ks}$ )	166
A.4.5 Corriente de potasio independiente del tiempo ( $I_{K1}$ )	168
A.4.6 Corriente de meseta de potasio ( $I_{Kp}$ )	168
A.4.7 Corriente de potasio dependiente del sodio ( $I_{K(Na)}$ )	168
A.4.8 Corriente de potasio dependiente de ATP ( $I_{K(ATP)}$ )	168

---

A.4.9 Corriente transitoria de salida ( $I_{to}$ )	169
A.4.10 Corriente del intercambiador sodio-calcio ( $I_{NaCa}$ )	170
A.4.11 Corriente de la bomba sodio-potasio ( $I_{NaK}$ )	170
A.4.12 Corriente no específica activada por calcio ( $I_{ns(Ca)}$ )	171
A.4.13 Corriente de la bomba de calcio ( $I_{p(Ca)}$ )	171
A.4.14 Corriente de fondo de calcio ( $I_{Ca,b}$ )	172
A.4.15 Corriente de fondo de sodio ( $I_{Na,b}$ )	172
<b>A.5 Concentraciones iónicas intracelulares</b>	<b>172</b>
<b>A.6 Flujo de calcio del NSR al JSR (<math>I_{tr}</math>)</b>	<b>172</b>
<b>A.7 Cálculo analítico del almacenamiento de calcio</b>	<b>172</b>
A.7.1 Corriente de liberación de calcio del JSR inducido por el aumento de calcio intracelular ( $I_{rel}$ )	173
A.7.2 Almacenamiento de calcio en el JSR: Calsequestrina (CSQN)	173
A.7.3 Liberación de calcio del JSR en condiciones de sobrecarga de calcio	173
A.7.4 Retículo sarcoplásmico (Network Sarcoplasmic Reticulum) (NSR)	174
A.7.5 Entrada y fuga de calcio en el NSR: $I_{up}$ corriente de calcio de entrada el retículo sarcoplásmico y $I_{leak}$	174
A.7.6 Concentración de calcio en el citosol	174
A.7.7 Almacenamiento de calcio en el mioplasma	175
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>177</b>
<b>PUBLICACIONES CIENTÍFICAS A LAS QUE ESTA TESIS DOCTORAL HA DADO LUGAR</b>	<b>191</b>