

Tabla de contenido

| | |
|---|-----------|
| Capítulo I. Introducción | 3 |
| 1 Anatomía Cardíaca | 3 |
| 2 Potencial de Acción Miocárdico | 4 |
| 2.1 Descripción | 4 |
| 2.2 Propagación del potencial de acción | 8 |
| 2.3 Modelización del potencial de acción | 10 |
| 3 El Canal de Sodio | 13 |
| 3.1 Estados del canal de sodio | 16 |
| 4 Fármacos Antiarrítmicos | 18 |
| 4.1 Descripción | 18 |
| 4.2 Clasificación | 19 |
| 4.3 Modelización de fármacos antiarrítmicos | 22 |
| 4.3.1 Guarded Receptor Theory (GRT) | 23 |
| 5 Lidocaína 26 | |
| 5.1 Características | 26 |
| 5.2 Bases farmacocinéticas | 29 |
| 5.3 Efecto del pH | 30 |
| 5.4 Efectos sobre el potencial de acción | 34 |
| 5.4.1 Corriente de sodio | 34 |
| 5.4.2 Derivada máxima del potencial de acción | 36 |
| 5.4.3 Duración del potencial de acción | 38 |
| 5.4.4 Velocidad de conducción | 39 |
| 5.4.5 Período refractario efectivo | 39 |
| 5.5 Uso clínico de la lidocaína | 40 |
| 5.6 Acción combinada con otros fármacos | 42 |
| 6 La Isquemia Miocárdica | 44 |
| 6.1 Efectos de la isquemia | 44 |
| 6.1.1 Efectos electrofisiológicos de la isquemia | 45 |
| 6.1.2 La aparición de la zona de borde | 47 |
| 6.1.3 Efectos de la isquemia sobre el potencial de acción celular | 49 |
| 6.1.4 Cambios inducidos por isquemia en la propagación | 50 |
| 6.2 Reentradas | 50 |
| 6.2.1 Efecto de la baja velocidad de conducción | 53 |
| 6.2.2 Tipos de reentradas | 54 |
| 6.3 Vulnerabilidad | 56 |
| Capítulo II. Justificación y Objetivos | 61 |
| Capítulo III. Métodos | 65 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 7 | Modelo de Potencial de Acción | 65 |
| 7.1 | Modelo de Luo-Rudy | 65 |
| 8 | Modelo Matemático de Propagación 1D | 71 |
| 8.1 | Ecuación de propagación | 71 |
| 8.2 | Solución aproximada. Método de diferencias finitas | 72 |
| 9 | Modelo Matemático de Propagación 2D | 78 |
| 10 | Modelización Matemática de la Lidocaína | 81 |
| 10.1 | Estimación de parámetros | 81 |
| 10.1.1 | Regresión lineal y exponencial | 81 |
| 10.1.2 | Algoritmos genéticos | 83 |
| 11 | Simulación del Tejido Isquémico | 84 |
| 11.1 | Tejido unidimensional | 85 |
| 11.2 | Tejido bidimensional | 87 |
| 11.3 | Incidencia de la lidocaína en tejido isquémico | 88 |
| 12 | Implementación Informática | 89 |
| 13 | Condiciones Iniciales | 90 |
| 13.1 | Condiciones de contorno | 91 |
| 14 | Protocolo de Estimulación | 92 |
| | <i>Capítulo IV. Modelo de la acción de la lidocaína</i> | 97 |
| 15 | Modelo de la Acción de la Lidocaína | 97 |
| 15.1 | Cinética de asociación y disociación | 101 |
| 15.2 | Estimación de parámetros | 110 |
| 15.3 | Validación del modelo | 119 |
| 15.3.1 | Comparación con datos experimentales en pH 7.4 | 120 |
| 15.3.2 | Comparación con datos experimentales con diferentes pH | 123 |
| | <i>Capítulo V. Resultados</i> | 127 |
| 16 | Efecto de la Lidocaína sobre las Características del Potencial de Acción | 128 |
| acción | 16.1 Efecto sobre la corriente de sodio y la derivada máxima del potencial de acción | 128 |
| | 16.2 Efecto sobre la duración del potencial de acción | 136 |
| | 16.3 Efecto sobre el período refractario efectivo | 137 |
| | 16.4 Efecto sobre la velocidad de conducción | 139 |
| | 16.5 Efecto sobre la acción de un estímulo prematuro | 141 |
| 17 | Efecto de la Lidocaína sobre las Características del Potencial de Acción en Condiciones de Isquemia Aguda | 148 |
| 17.1 | Efecto sobre la corriente de sodio | 149 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 17.2 | Efecto sobre la derivada máxima del potencial de acción | 152 |
| 17.3 | Efecto sobre la velocidad de conducción | 155 |
| 17.4 | Ventana de bloqueo | 158 |
| 18 | Efecto de la Lidocaína sobre Arritmias Reentrantes | 167 |
| 18.1 | Ventana vulnerable | 168 |
| 19 | Efecto de la Lidocaína y el Bloqueo de I_{Kr} sobre la Ventana Vulnerable | 181 |
| 19.1 | Ventana vulnerable | 181 |
| | <i>Capítulo VI. Discusión</i> | 195 |
| 20 | Modelo Matemático de la Lidocaína | 195 |
| 20.1 | Metodología (Hipótesis) | 196 |
| 20.2 | Modelos de la acción de la lidocaína | 198 |
| 20.3 | Efecto del bloqueo de la lidocaína | 199 |
| 20.3.1 | Corriente de sodio | 199 |
| 20.3.2 | Derivada máxima del potencial de acción | 200 |
| 20.3.3 | Duración del potencial de acción | 203 |
| 20.3.4 | Período refractario efectivo | 204 |
| 20.3.5 | Velocidad de conducción | 205 |
| 20.3.6 | Restitución eléctrica | 205 |
| 21 | Efecto de la Lidocaína sobre las Condiciones de Isquemia Aguda y Sobre la Ventana Vulnerable | 206 |
| 21.1 | Efecto de la lidocaína sobre las características del potencial de acción | 207 |
| 21.2 | Vulnerabilidad | 208 |
| 22 | Efecto de la Lidocaína y el Bloqueo de I_{Kr} sobre las Condiciones de Isquemia Aguda y la Ventana Vulnerable | 212 |
| 23 | Limitaciones del Modelo y Estudio | 215 |
| | <i>Capítulo VII. Conclusiones</i> | 226 |
| 24 | Líneas Futuras | 229 |
| | <i>Anexo I. Modelo modificado de Luo Rudy para el potencial de acción ventricular en miocitos de cobaya</i> | 225 |
| | <i>Bibliografía</i> | 243 |
| | <i>Publicaciones</i> | 265 |