

TEMA 10

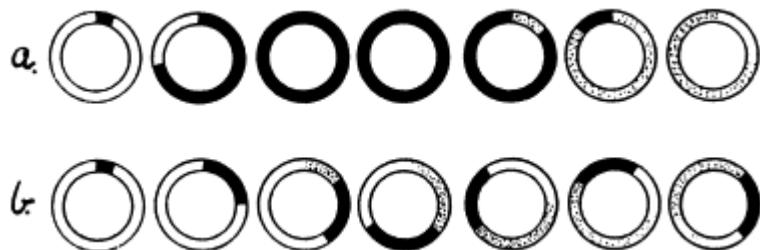
Fundamentos bioeléctricos de las arritmias cardíacas

Chema Ferrero

Bioelectricidad

Grado en Ingeniería Biomédica

Investigación sobre las causas de las arritmias cardíacas



[George Ralph Mines, 1910]



ON DYNAMIC EQUILIBRIUM IN THE HEART. By GEORGE RALPH MINES, *Fellow of Sidney Sussex College, Cambridge.*

(From the Physiological Laboratory, Cambridge, and the Stazione Zoologica, Naples.)

CONTENTS.

	PAGE
On the accuracy of the spontaneous rhythm of the sinus venosus	350
Relations between duration of cycle and height of contraction	354
Relations between duration of cycle and certain features of the electrocardiogram	358
refractory phase	363
onse and amplitude	366
on the electrogram	370
on the muscle to stimulation, though the stimulus provided it is	373
the conditions under which the	374
immediately affecting the response	375
of the muscle, those determined by its previous activity are of peculiar	379
interest and importance, since their influence has to be considered in practically every experiment on the spontaneously beating heart. For	381
the character	383



Fig. 19. Auricle strip from tortoise stimulated with strong induction shocks at regular intervals.



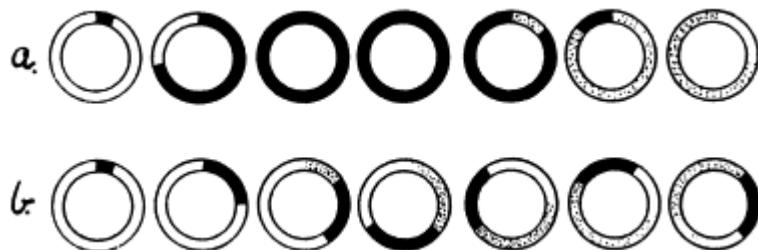
Fig. 20.

“I venture to suggest that a circulating excitation of this type may be responsible for some cases of paroxysmal tachycardia as observed clinically”.

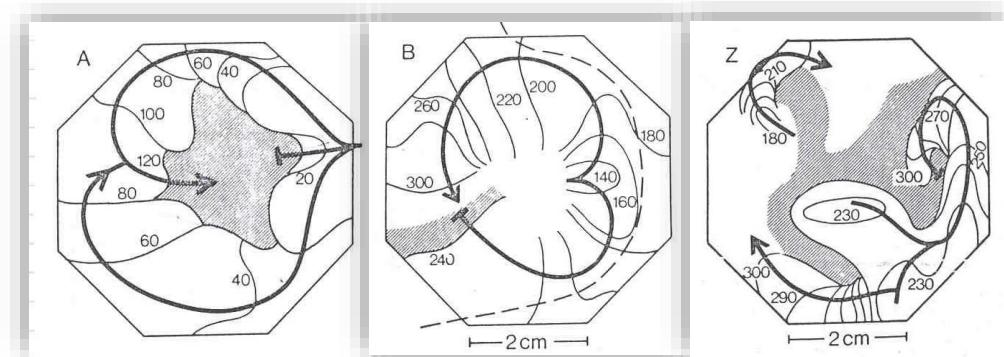
PH. XLVI.

23

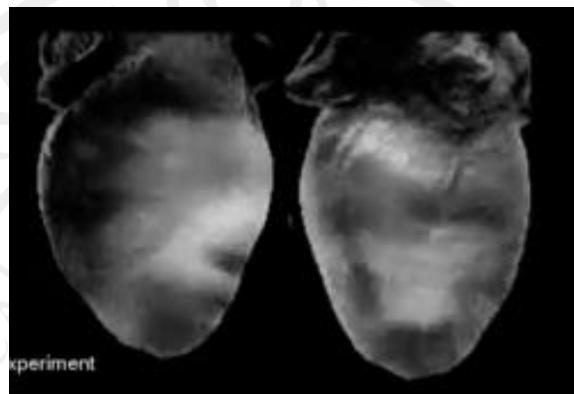
Investigación sobre las causas de las arritmias cardíacas



[George Ralph Mines, 1910]

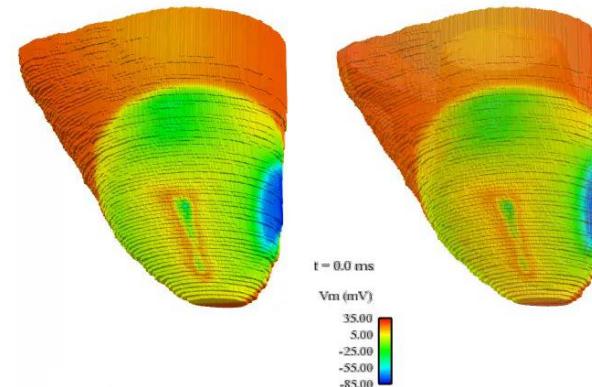


[Janse & Wilde, 1981]

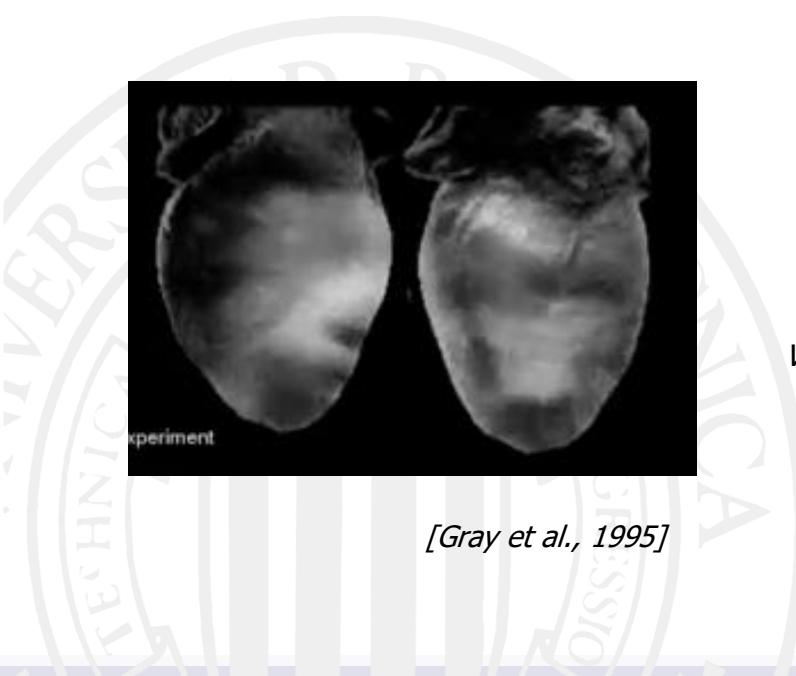


[Gray et al., 1995]

Velocidad 16x
más lenta

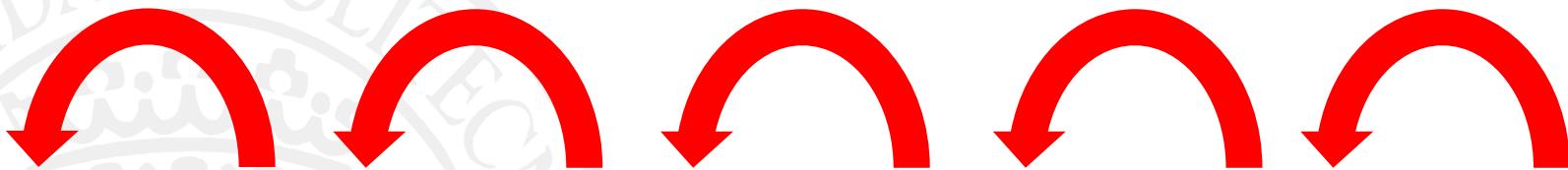


[Rodríguez & Ferrero, 2015]



Naturaleza multiescala de la bioelectricidad

Lo que ocurre en una escala tiene consecuencias en las escalas superiores...



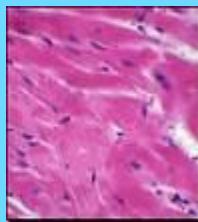
Cuerpo



Órgano



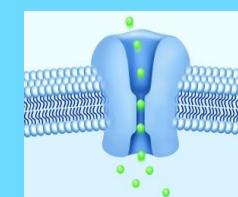
Tejido



Célula



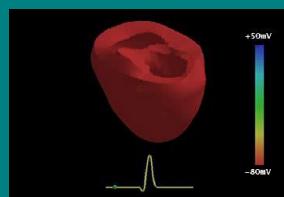
Canal Iónico



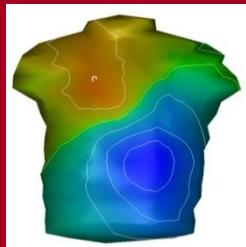
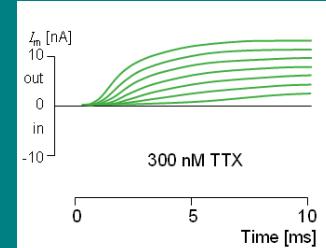
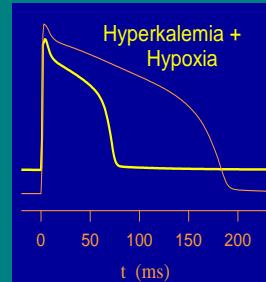
Gen



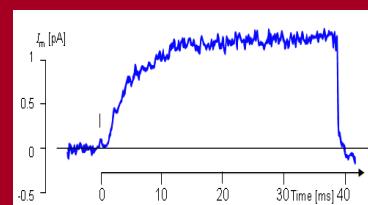
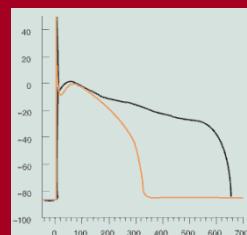
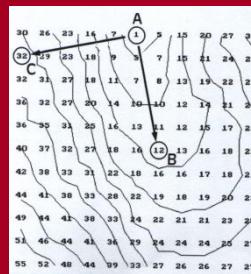
Experimentos / Simulaciones



Simulación



Experimentación



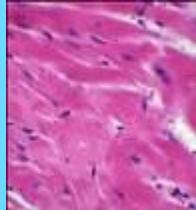
Cuerpo



Órgano



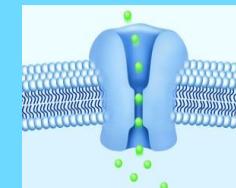
Tejido



Célula



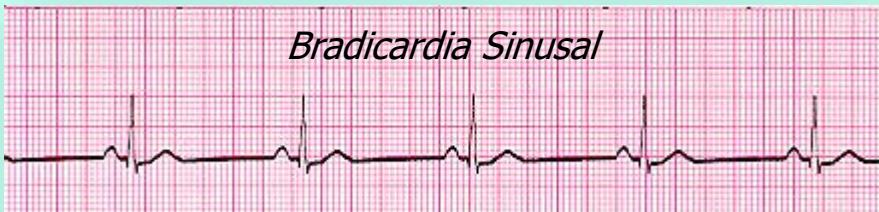
Canal Iónico



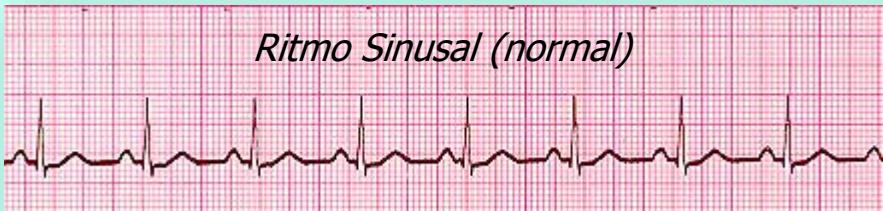
Ritmos Cardíacos

Ritmos normales

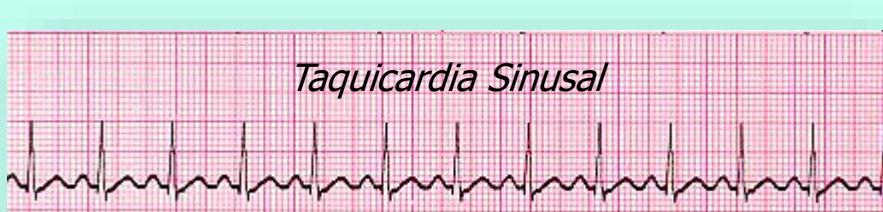
Bradicardia Sinusal



Ritmo Sinusal (normal)



Taquicardia Sinusal



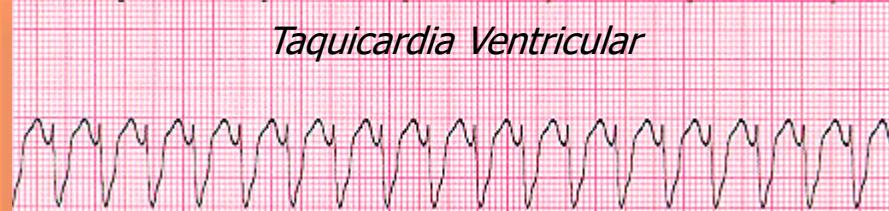
Disritmias

Arritmias Ventriculares

Fibrilación Ventricular



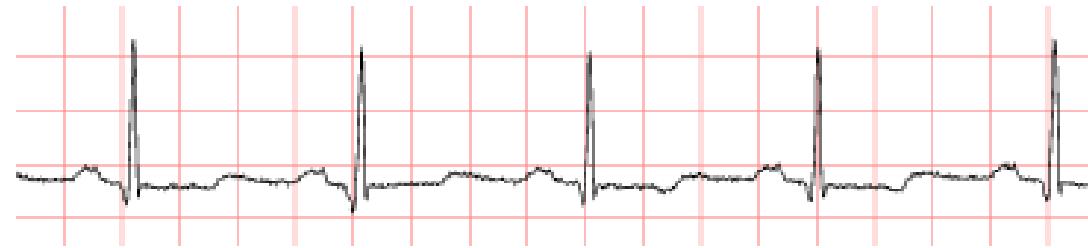
Taquicardia Ventricular



Arritmias Supraventriculares



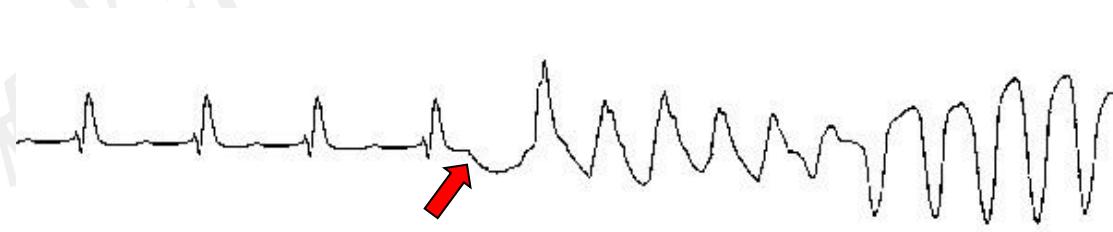
Arritmias Cardíacas: inicio súbito



Ritmo Sinusal (normal)



Taquicardia Ventricular

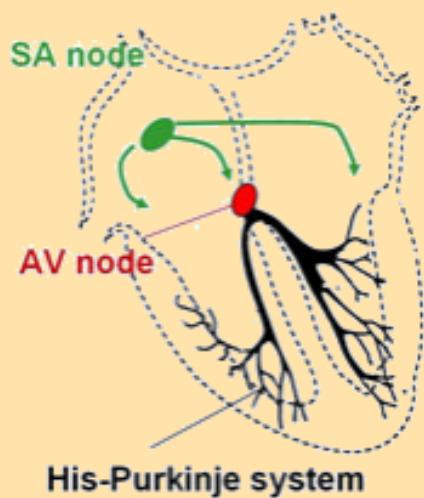


Fibrilación Ventricular

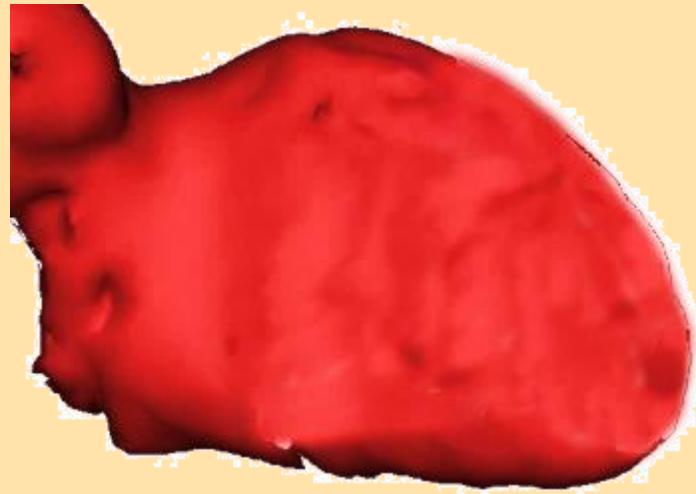
Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Causas de las arritmias cardíacas

*Origen anormal del impulso
(automaticidad anormal)*



*Conducción anormal del impulso
(conducción anormal)*

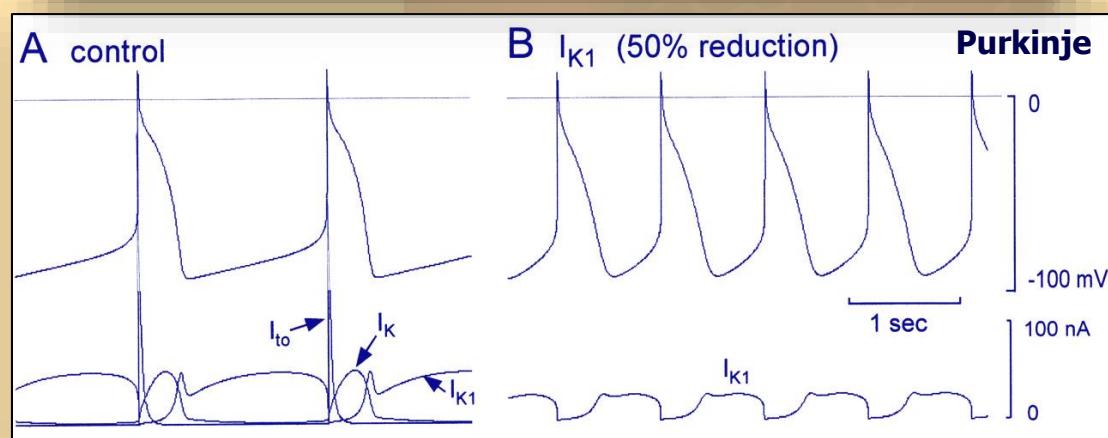
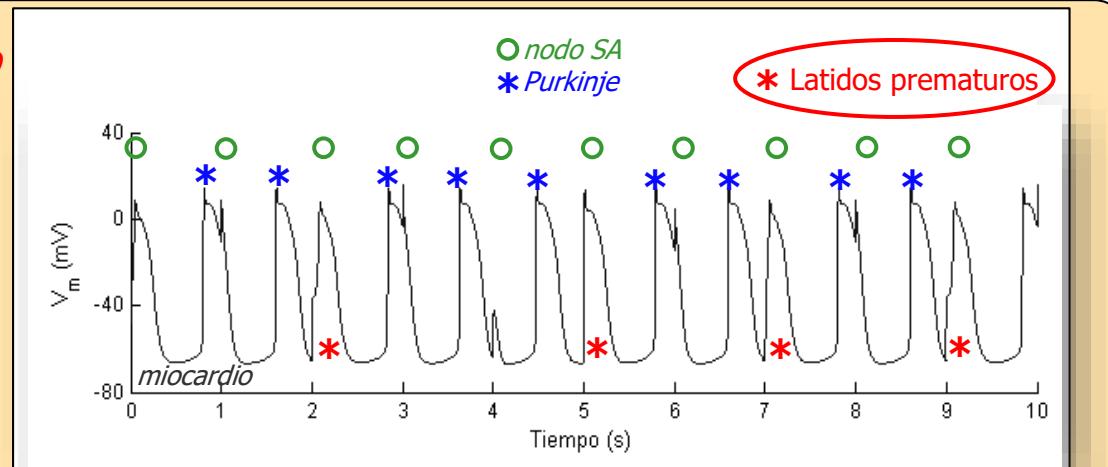
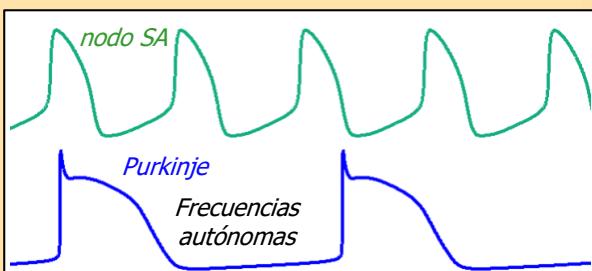
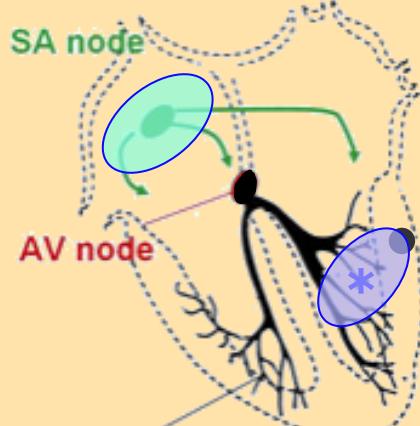


Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Causas de las arritmias cardíacas

Ejemplo 1: automaticidad acelerada en las fibras de Purkinje

*Origen anormal del impulso
(automaticidad anormal)*

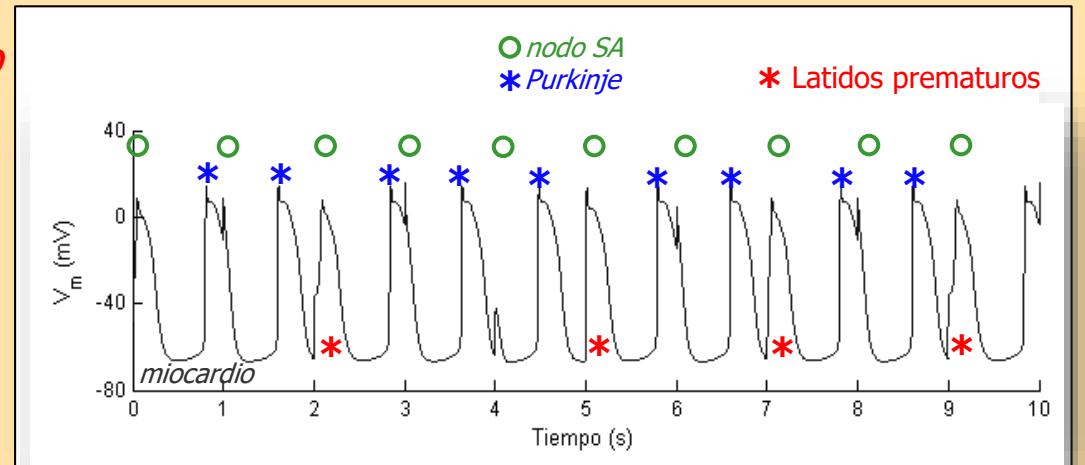
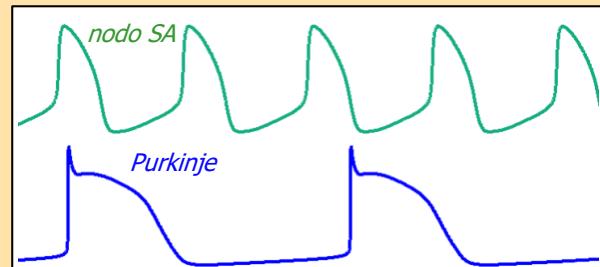
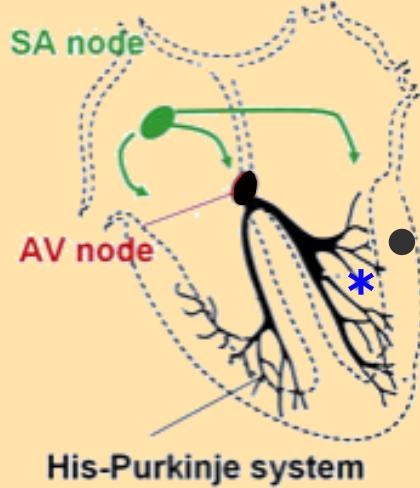


Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Causas de las arritmias cardíacas

Ejemplo 1: automaticidad acelerada en las fibras de Purkinje

*Origen anormal del impulso
(automaticidad anormal)*



Factores proarrítmicos

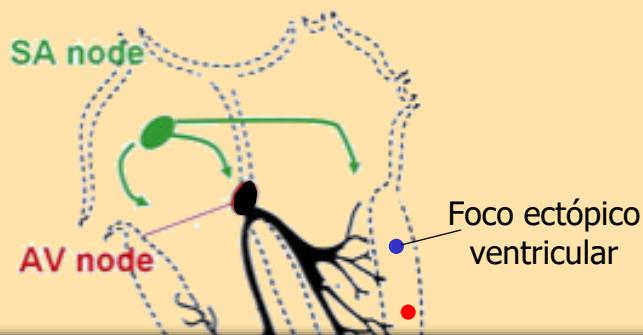
Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

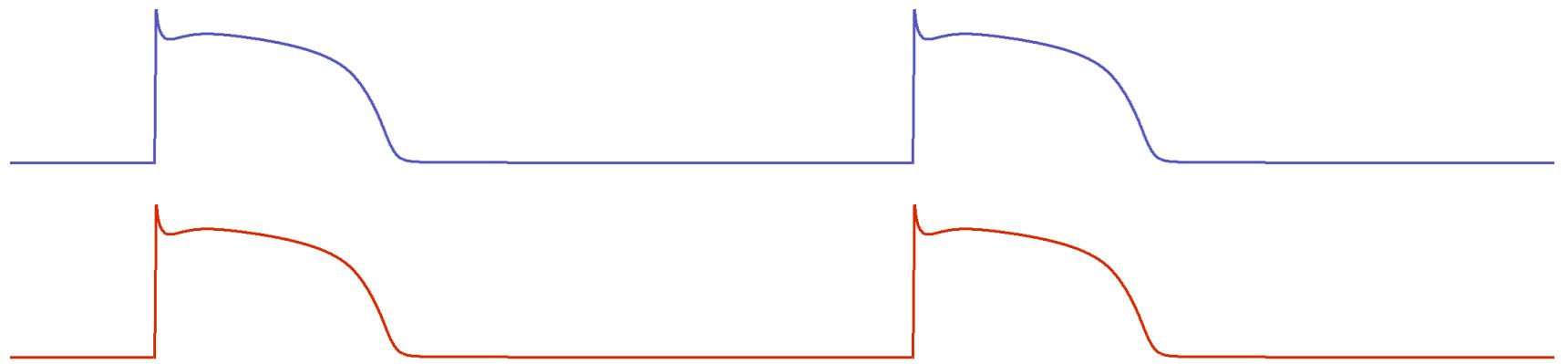
Causas de las arritmias cardíacas

Ejemplo 2: ectopicidad ventricular por heterogeneidad en la repolarización

Origen anormal del impulso (automaticidad anormal)



Conducción anormal del impulso (conducción anormal)

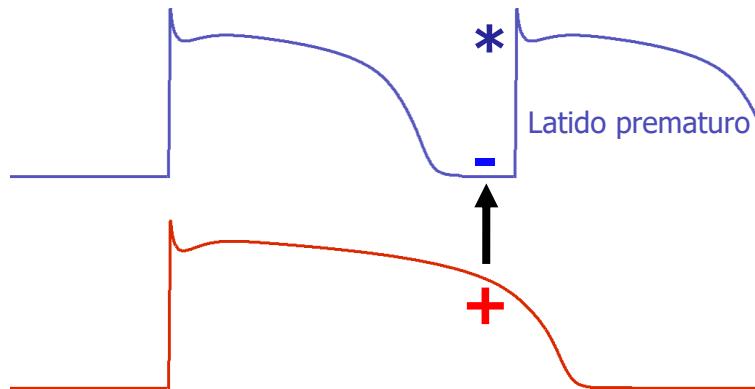
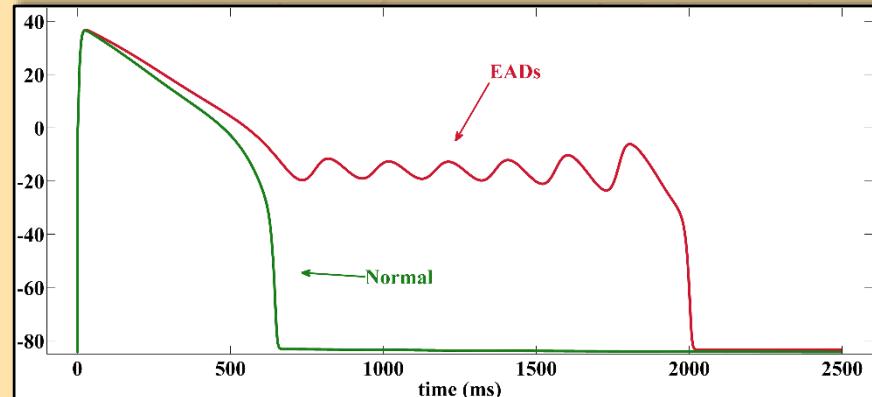
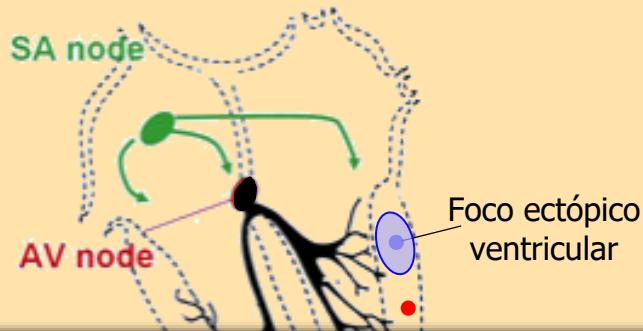


Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Causas de las arritmias cardíacas

Ejemplo 2: ectopicidad ventricular por heterogeneidad en la repolarización

*Origen anormal del impulso
(automaticidad anormal)*



Factores proarrítmicos

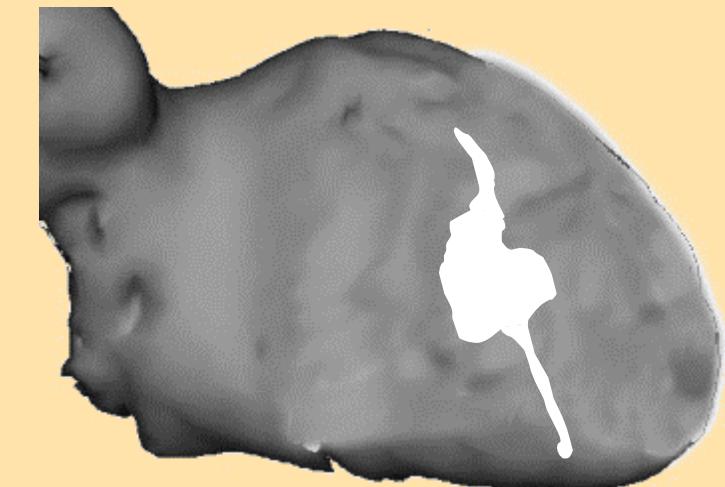
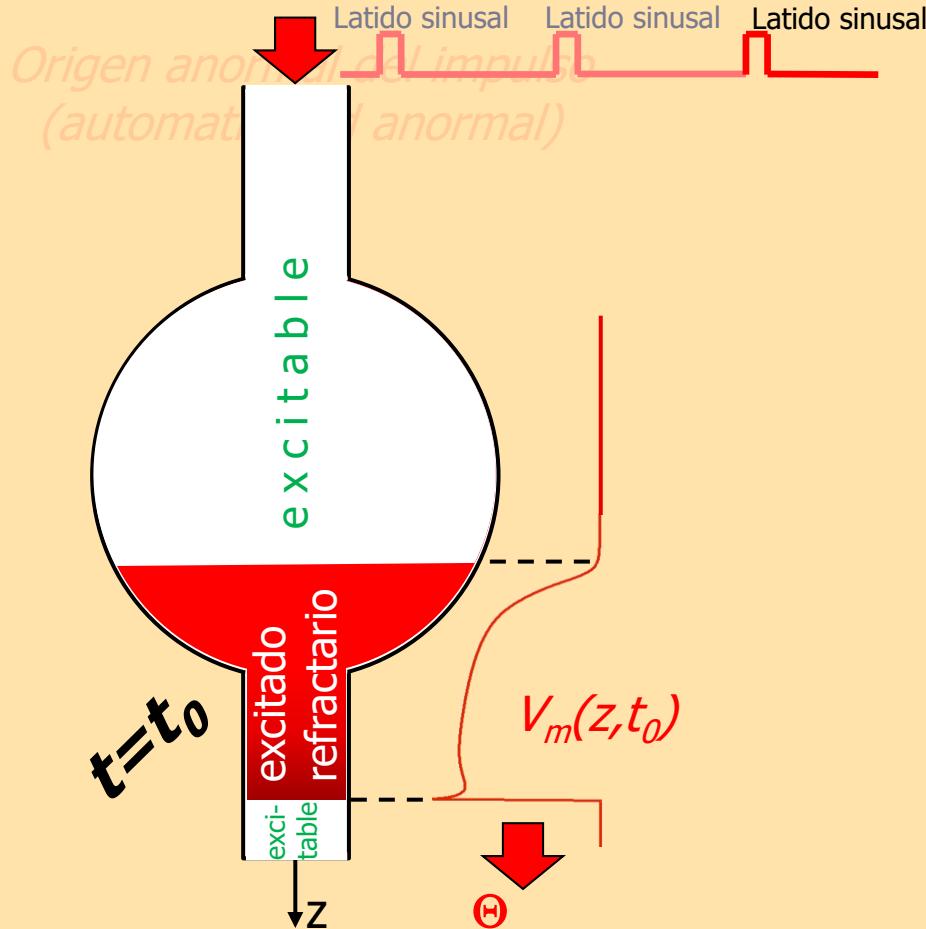
Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

Arritmias Cardiacas: Reentradas

Puntos clave...

- * El frente de onda rojo siempre invadirá zona blanca
- * La zona roja siempre es refractaria
- * Un estímulo debe producir una único frente de onda de despolarización

Tejido normal, latido sinusal



Factores proarrítmicos

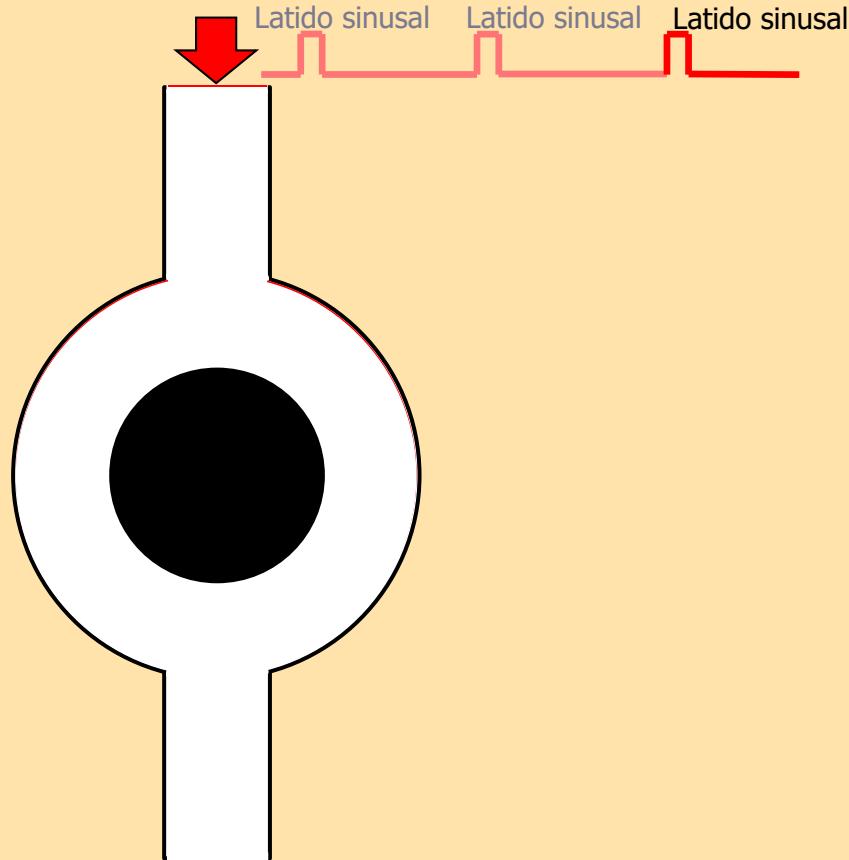
Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

Arritmias Cardiacas: Reentradas

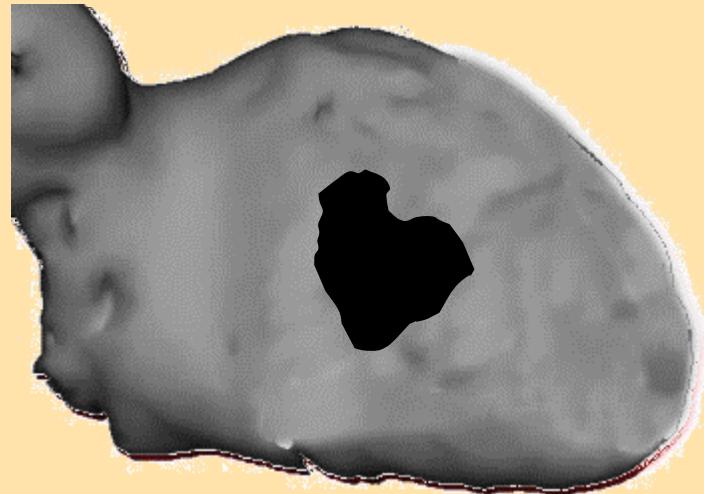
Puntos clave...

- * El frente de onda rojo siempre invadirá zona blanca
- * La zona roja siempre es refractaria
- * Un estímulo debe producir una único frente de onda de despolarización

Tejido anormal (obstáculo), latido sinusal



Conducción anormal del impulso



Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

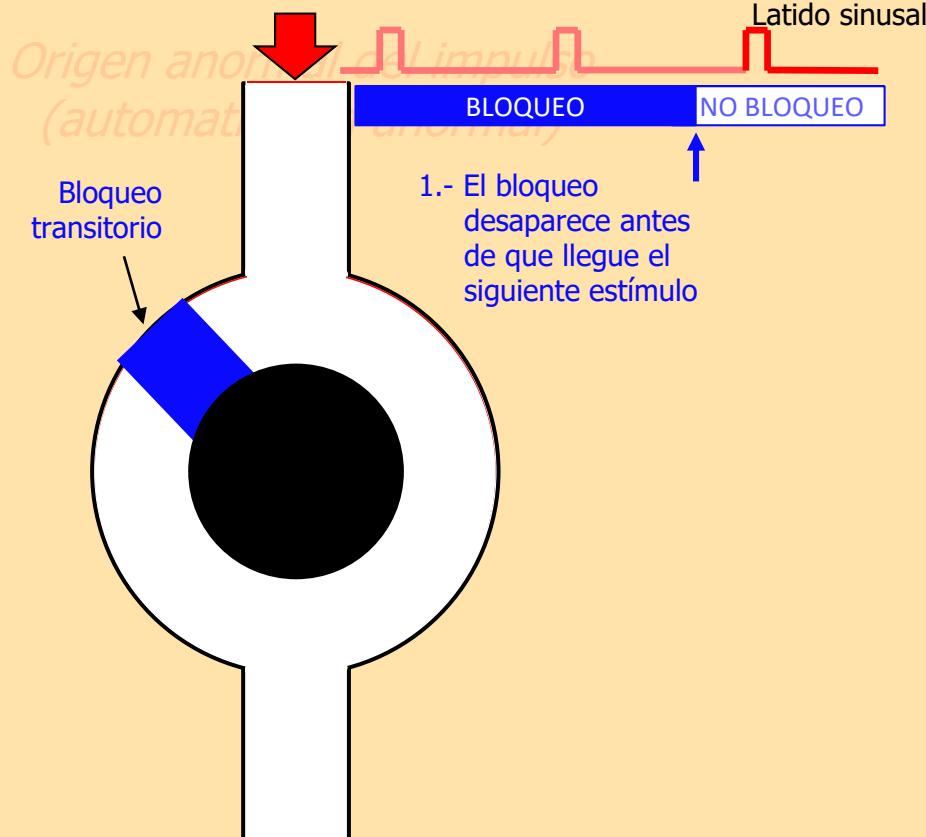
✓ 1 estímulo \Rightarrow un único frente de onda (1 latido)

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

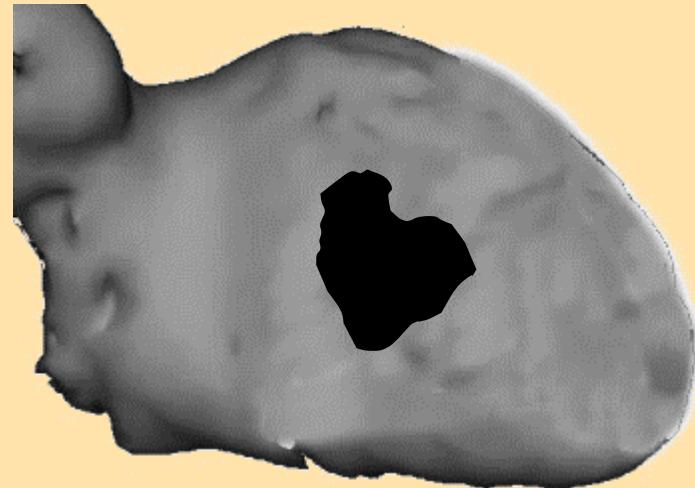
Puntos clave...

- * El frente de onda rojo siempre invadirá zona blanca
- * La zona roja siempre es refractaria
- * Un estímulo debe producir una único frente de onda de despolarización

Tejido anormal (obstáculo), latido prematuro + bloqueo transitorio



Conducción anormal del impulso



Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

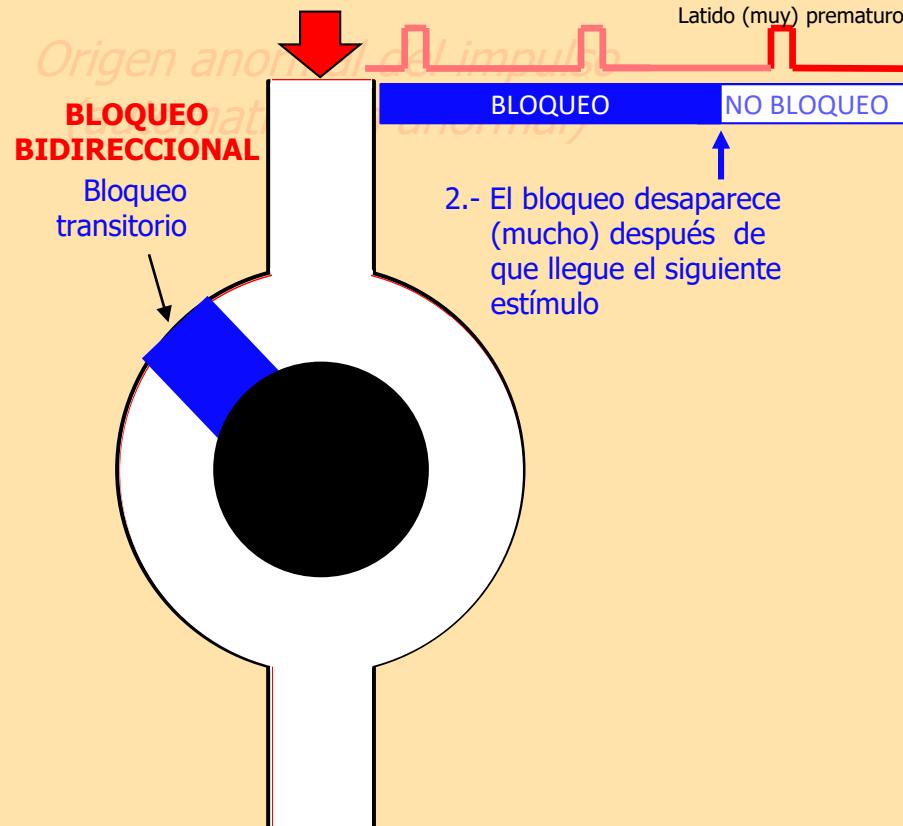
✓ 1 estímulo \Rightarrow un único frente de onda (1 latido)

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Puntos clave...

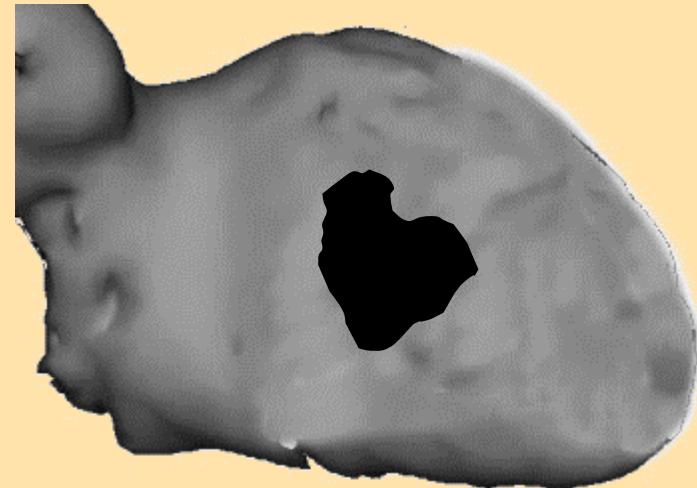
- * El frente de onda rojo siempre invadirá zona blanca
- * La zona roja siempre es refractaria
- * Un estímulo debe producir una único frente de onda de despolarización

Tejido anormal (obstáculo), latido prematuro + bloqueo transitorio



✓ 1 estímulo ⇒ un único frente de onda (1 latido)

Conducción anormal del impulso



Factores proarrítmicos

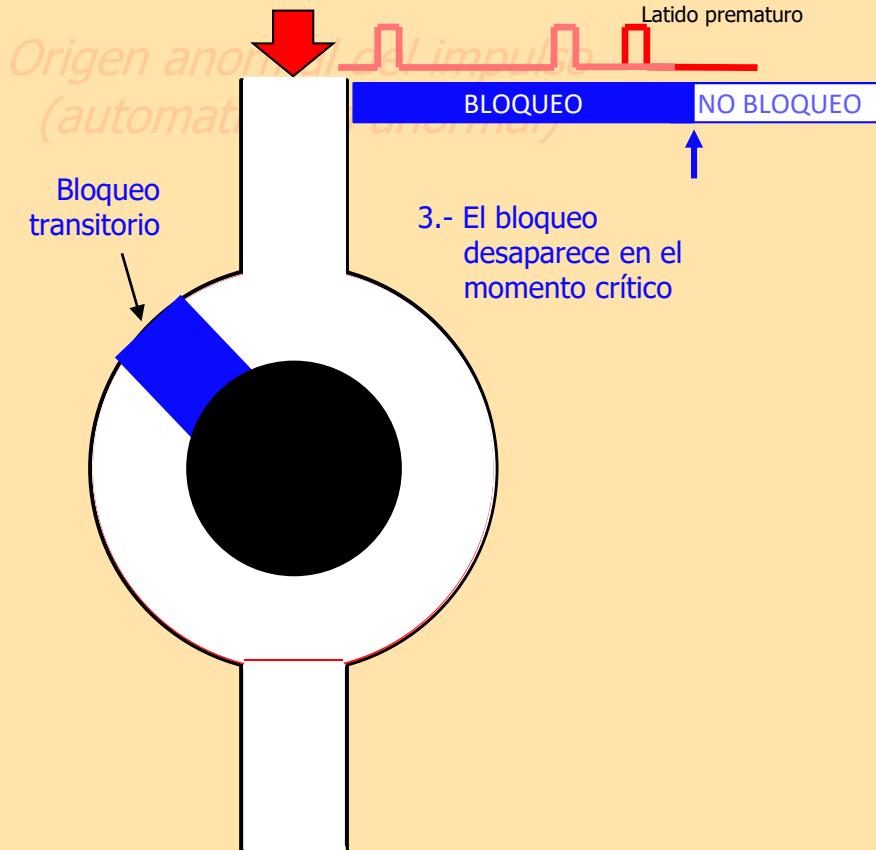
Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

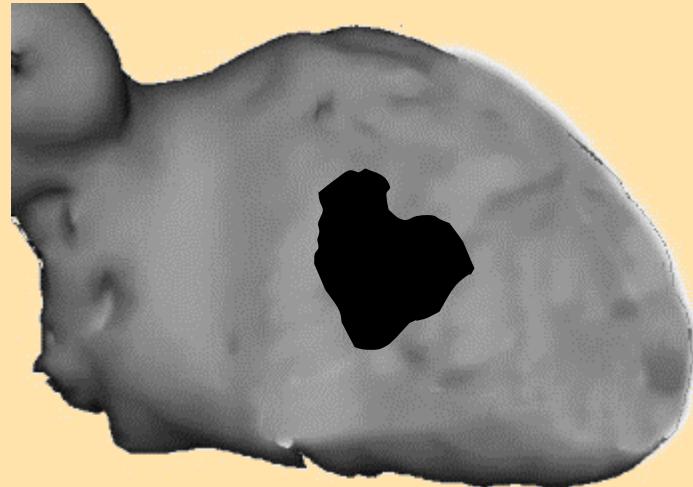
Puntos clave...

- * El frente de onda rojo siempre invadirá zona blanca
- * La zona roja siempre es refractaria
- * Un estímulo debe producir una único frente de onda de despolarización

Tejido anormal (obstáculo), latido prematuro + bloqueo transitorio



Conducción anormal del impulso



Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

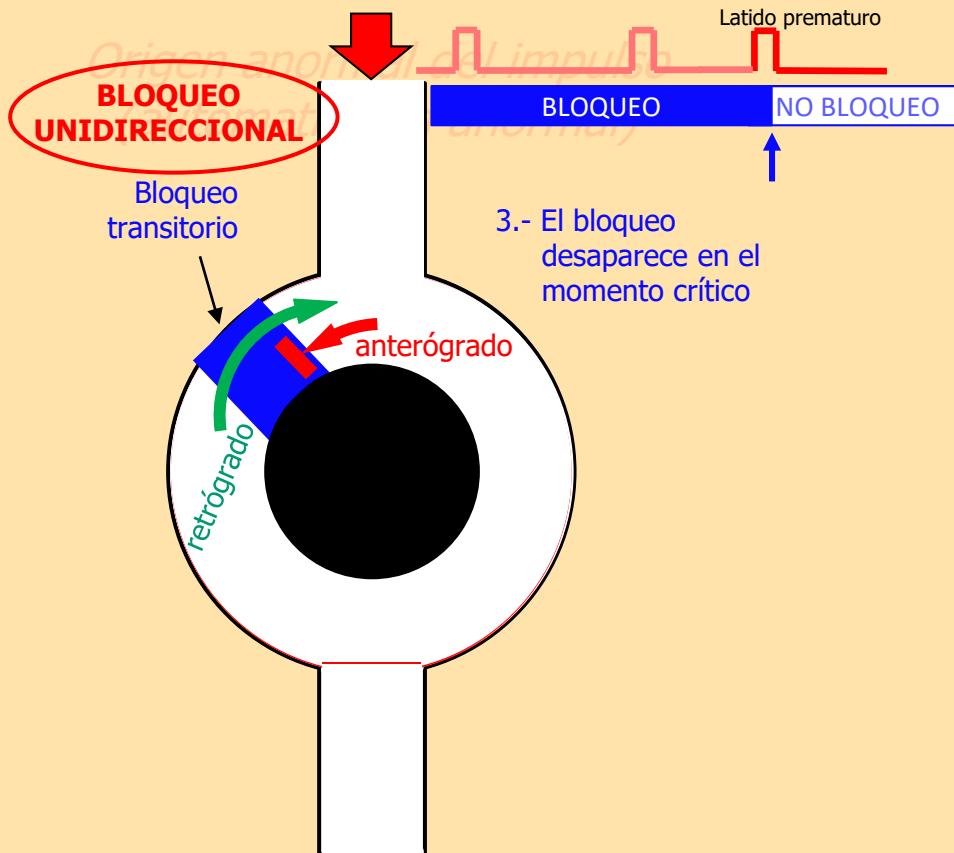
✗ 1 estímulo \Rightarrow múltiples frentes de onda (múltiples latidos)

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Puntos clave...

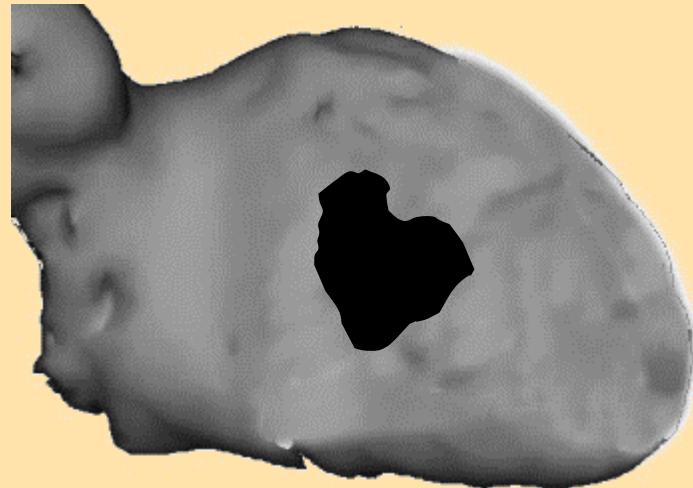
- * El frente de onda rojo siempre invadirá zona blanca
- * La zona roja siempre es refractaria
- * Un estímulo debe producir una único frente de onda de despolarización

Tejido anormal (obstáculo), latido prematuro + bloqueo transitorio



✗ 1 estímulo \Rightarrow múltiples frentes de onda (múltiples latidos)

Conducción anormal del impulso



Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

Arritmias Cardiacas: Reentradas

Puntos clave...

- * El frente de onda rojo siempre invadirá zona blanca
- * La zona roja siempre es refractaria
- * Un estímulo debe producir una único frente de onda de despolarización

Tejido anormal (obstáculo), latido prematuro + bloqueo transitorio

REENTRADA

Conducción anormal del impulso

BLOQUEO UNIDIRECCIONAL

Bloqueo Transitorio

Latido prematuro

Latido prematuro

Wu, Bray, Ting & Lin

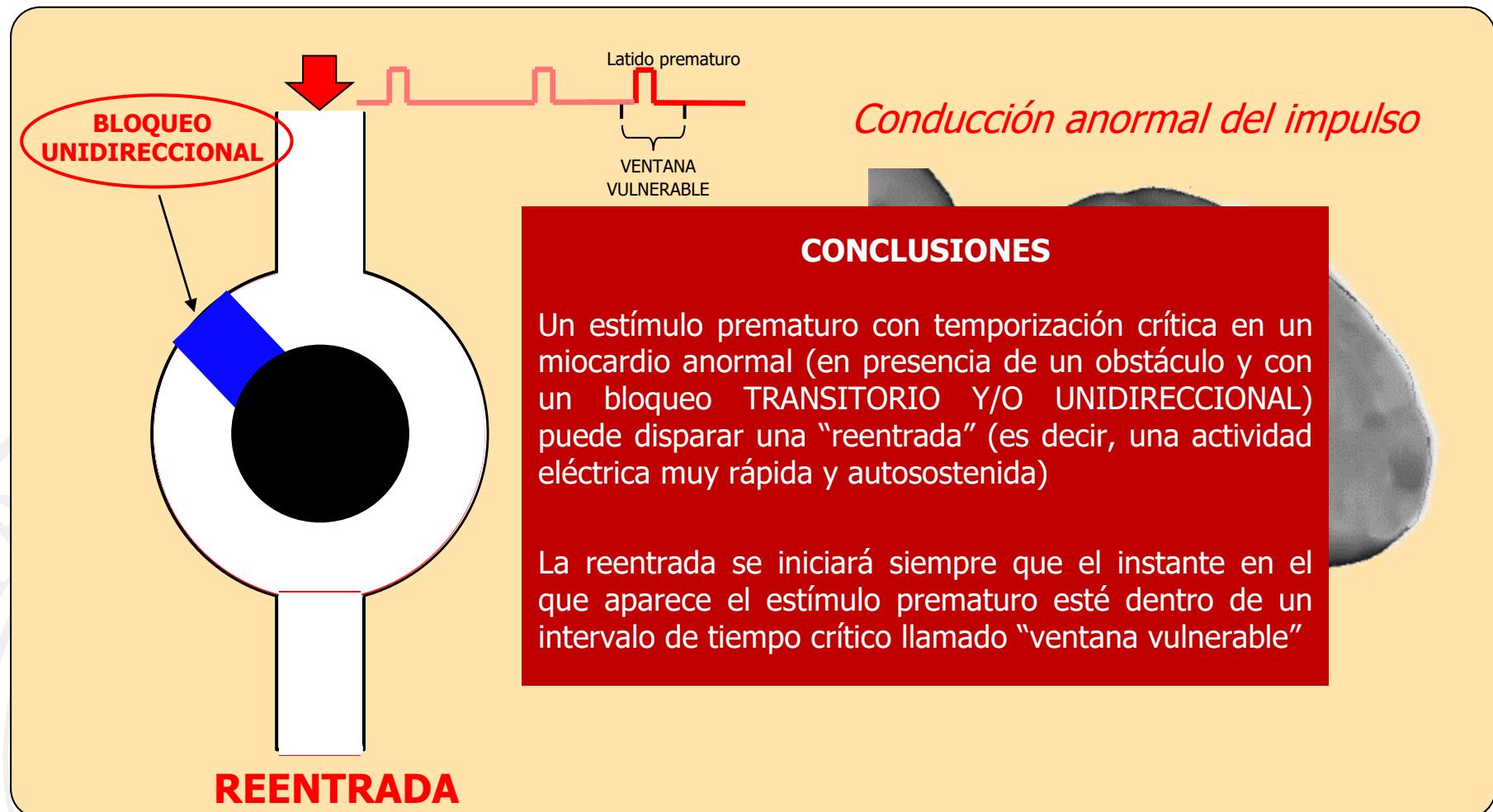
[Wu et al., 2003]

Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...) Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad

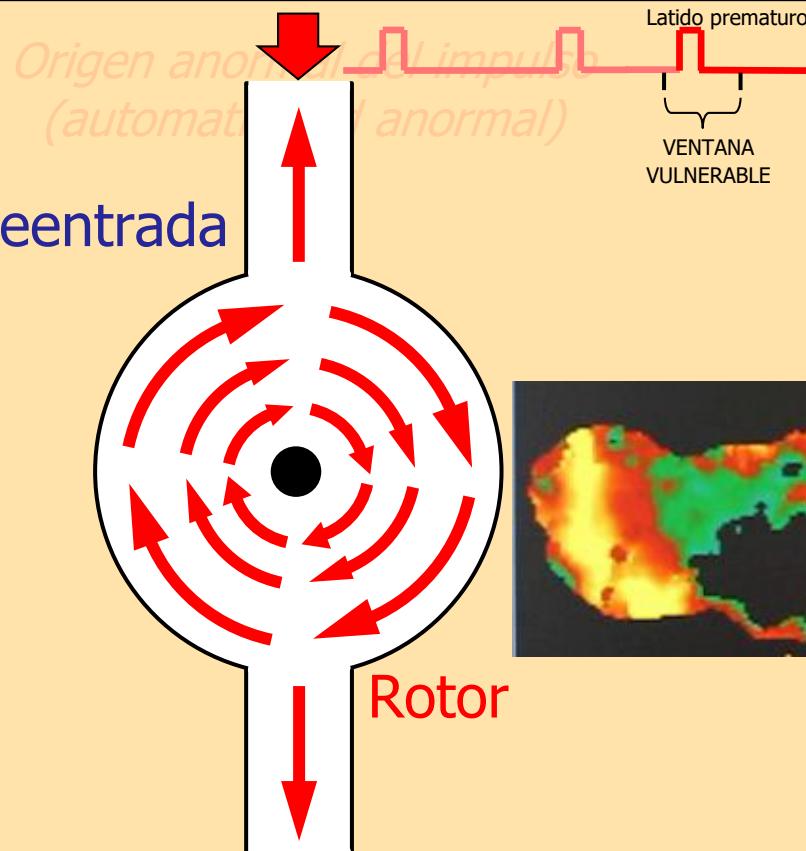
Arritmias Cardiacas: Reentradas

Abnormal tissue (obstacle), premature beat + transient block

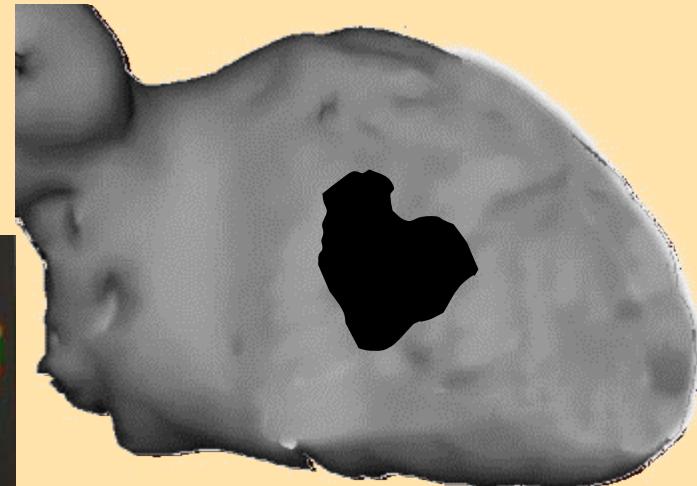


Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Causas de las arritmias cardíacas



Conducción anormal del impulso



Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

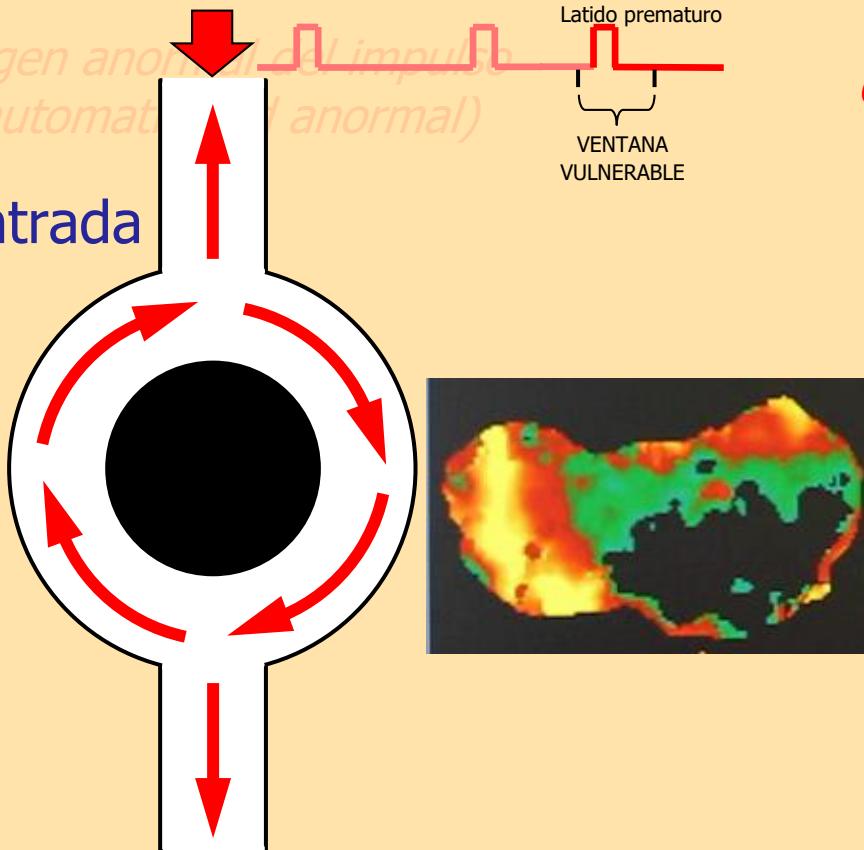
Causas de las arritmias cardíacas

Origen anormal del impulso (automatismo o actividad anormal)

Latido prematuro

VENTANA VULNERABLE

Reentrada



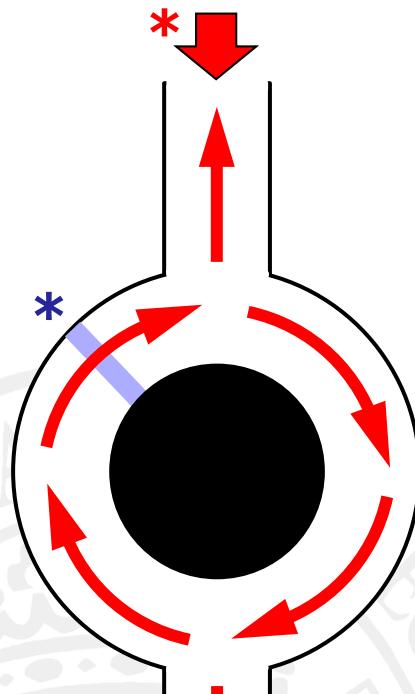
Conducción anormal del impulso

Factores proarrítmicos

- Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
- Heterogeneidad en la repolarización/refractariedad
- Obstáculos – zonas aislantes o de conductividad reducida
- Estímulos prematuros o aceleraciones del ritmo
- Azar (iVENTANA VULNERABLE!)

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Condiciones para el inicio y mantenimiento de una reentrada



✓ INICIO: Temporización crítica entre el estímulo (*) y el fin del bloqueo (*)

$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractariedad
Obstáculos – zonas aislantes o de conductividad reducida
Estímulos prematuros o aceleraciones del ritmo
Azar (VENTANA VULNERABLE!)

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

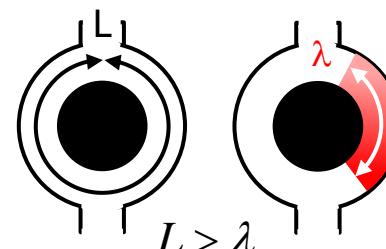
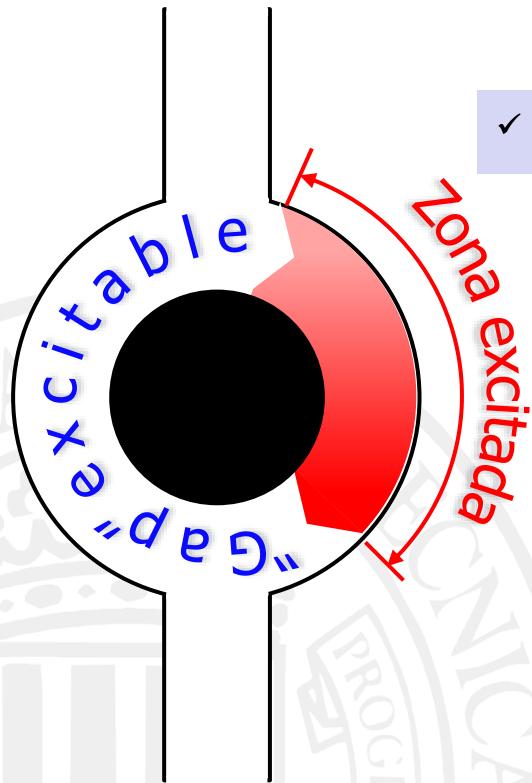
Condiciones para el inicio y mantenimiento de una reentrada

✓ INICIO: Temporización crítica entre el estímulo (*) y el fin del bloqueo (*)

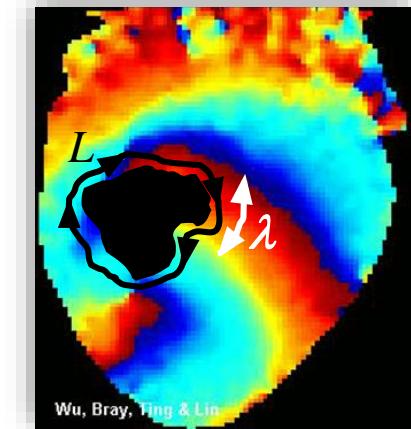
$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$

✓ MANTENIMIENTO: longitud del circuito mayor que la longitud de onda



$$\lambda = \Theta * PR$$



Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractariedad
Obstáculos – zonas aislantes o de conductividad reducida
Estímulos prematuros o aceleraciones del ritmo
Azar (¡VENTANA VULNERABLE!)
Hipertrofia – dilatación – corazones grandes
Baja conductividad – desacoplamiento celular
Periodo refractario reducido

Fármacos "clase III" (bloqueadores de canales de K^+)



Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

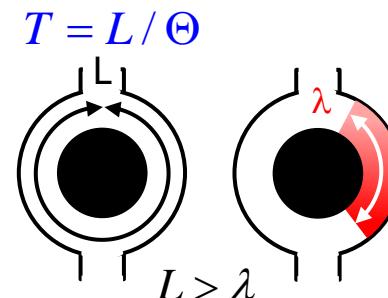
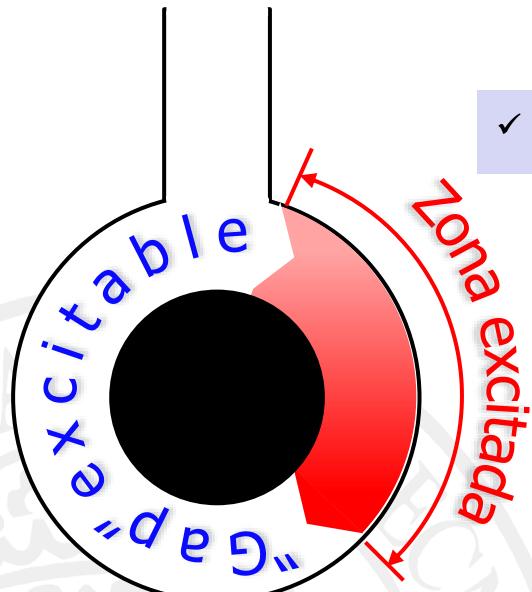
Condiciones para el inicio y mantenimiento de una reentrada

- ✓ INICIO: Temporización crítica entre el estímulo (*) y el fin del bloqueo (*)

$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$

- ✓ MANTENIMIENTO: longitud del circuito mayor que longitud de onda



$$\lambda = \Theta * PR$$

Frecuencia de la taquicardia

$$f = \Theta / L$$

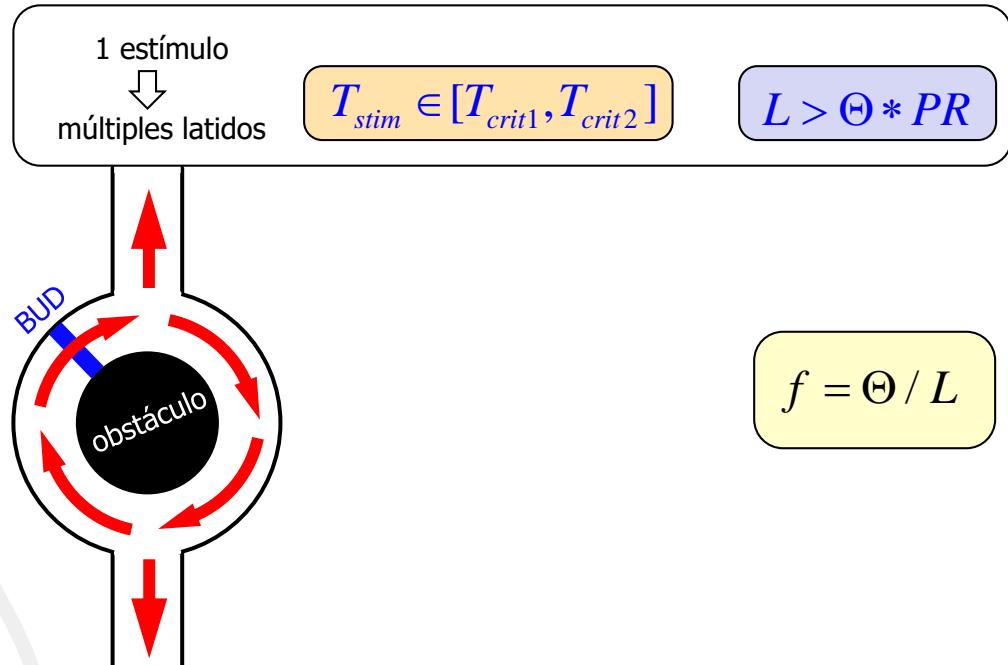
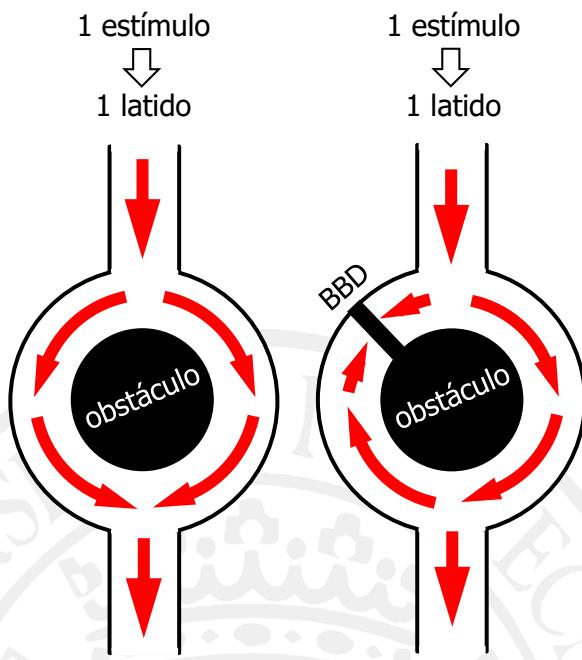
Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractariedad
Obstáculos – zonas aislantes o de conductividad reducida
Estímulos prematuros o aceleraciones del ritmo
Azar (¡VENTANA VULNERABLE!)
Hipertrofia – dilatación – corazones grandes
Baja conductividad – desacoplamiento celular
Periodo refractario reducido

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

EN RESUMEN...

Condiciones para el inicio y mantenimiento de una reentrada



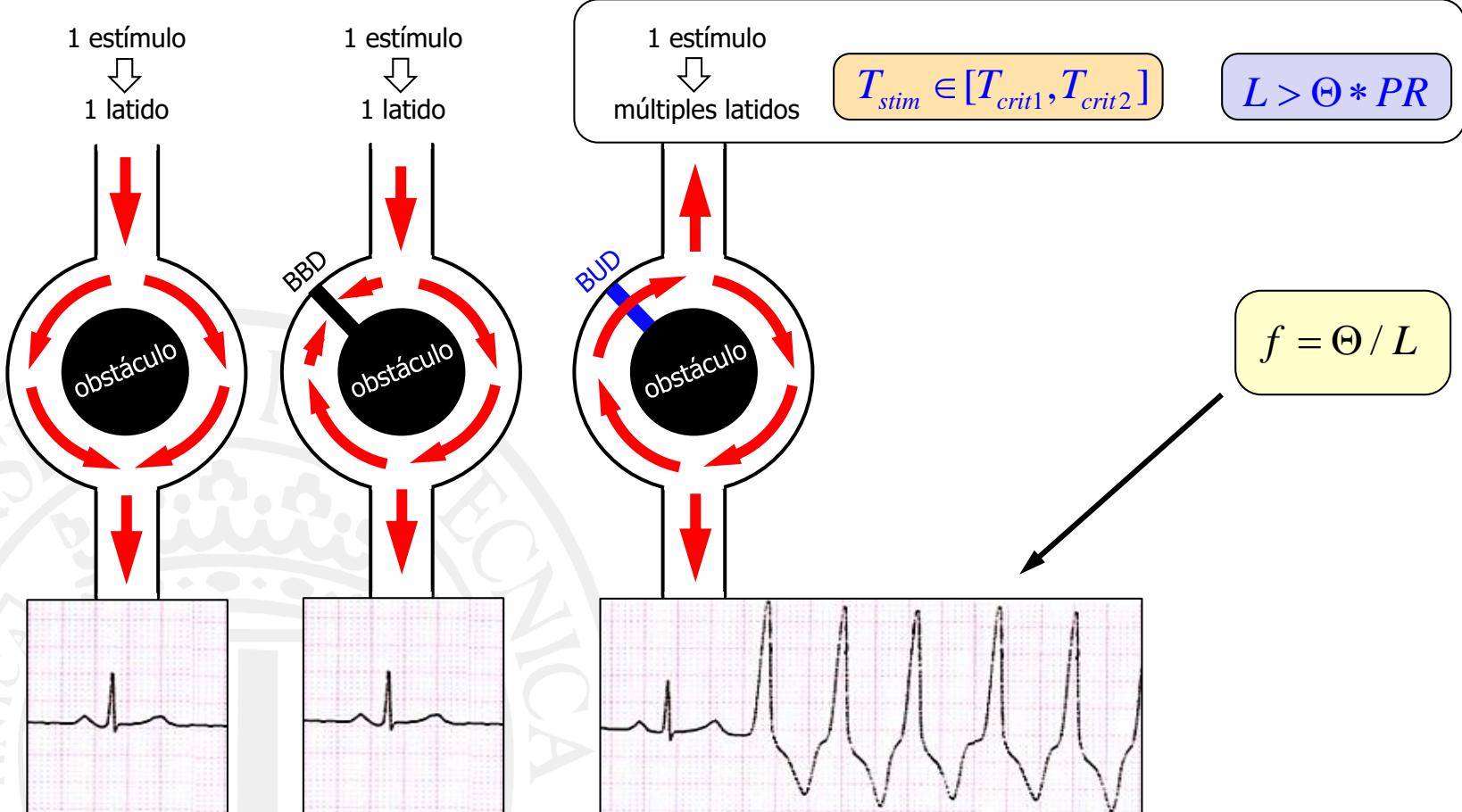
Factores proarrítmicos

Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)
Heterogeneidad en la repolarización/refractariedad
Obstáculos – zonas aislantes o de conductividad reducida
Estímulos prematuros o aceleraciones del ritmo
Azar (iVENTANA VULNERABLE!)
Hipertrofia – dilatación – corazones grandes
Baja conductividad – desacoplamiento celular
Periodo refractario reducido

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

EN RESUMEN...

Condiciones para el inicio y mantenimiento de una reentrada



Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

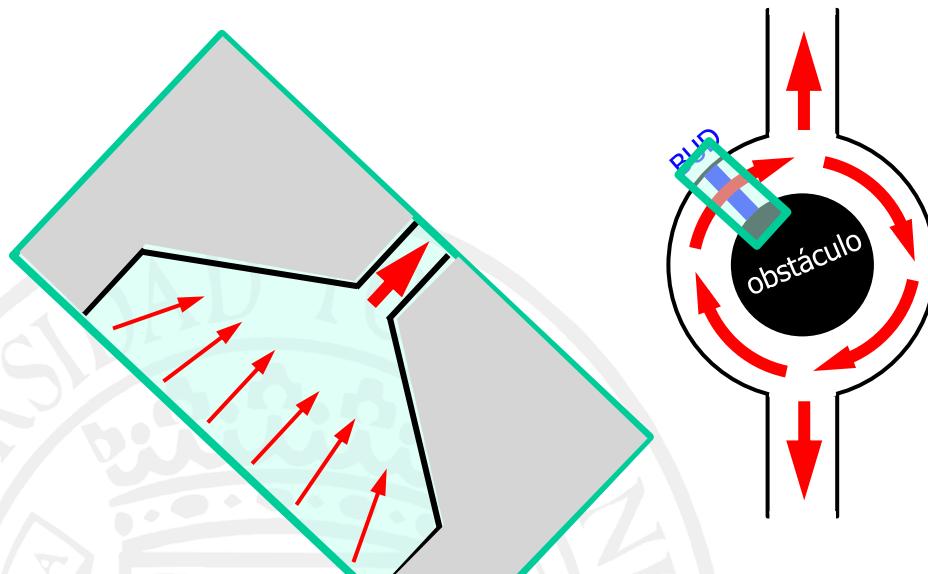
Causas del bloqueo unidireccional (BUD)

BLOQUEO
UNIDIRECCIONAL

Anatómico (p.ej. Estrechamiento)

$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$

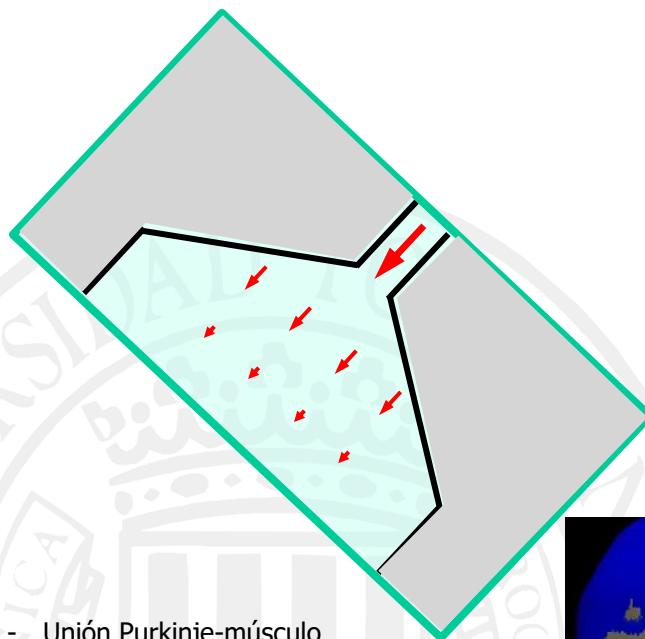


Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

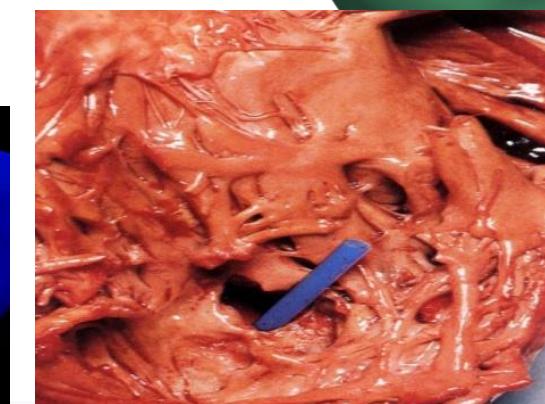
Causas del bloqueo unidireccional (BUD)

**BLOQUEO
UNIDIRECCIONAL**

Anatómico (p.ej. Estrechamiento)

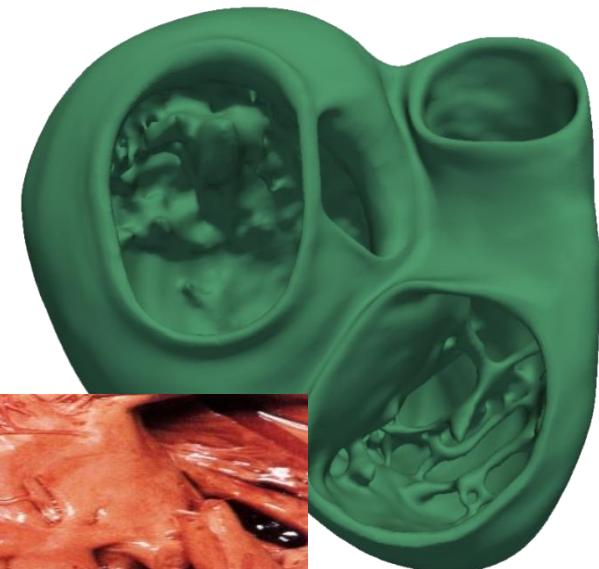


- Unión Purkinje-músculo
- Zona de borde (interdigitada) de infarto
- Unión tabique-músculo papilar/trabécula
- etc



$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$

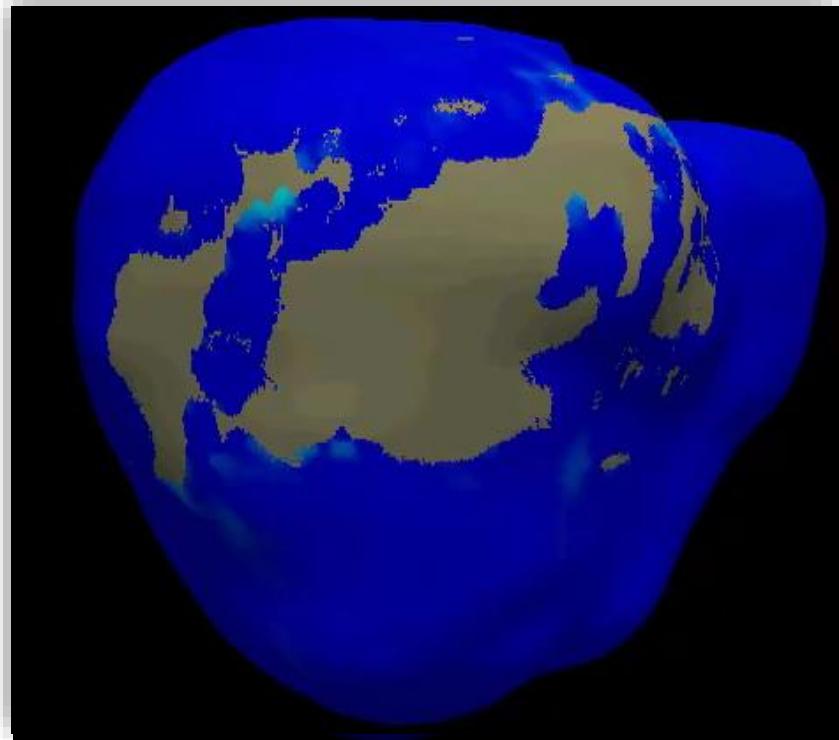
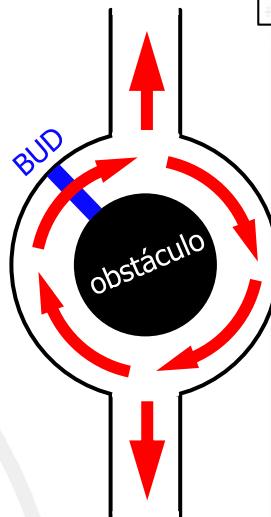
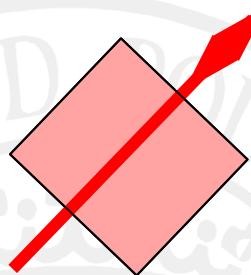


Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

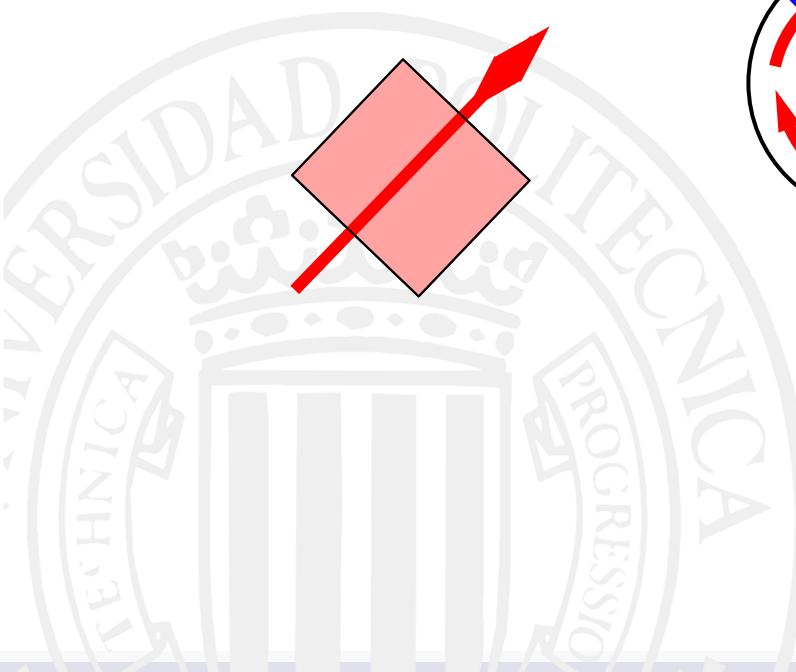
Causas del bloqueo unidireccional (BUD)

**BLOQUEO
UNIDIRECCIONAL**

- Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
- Funcional (período refractario)



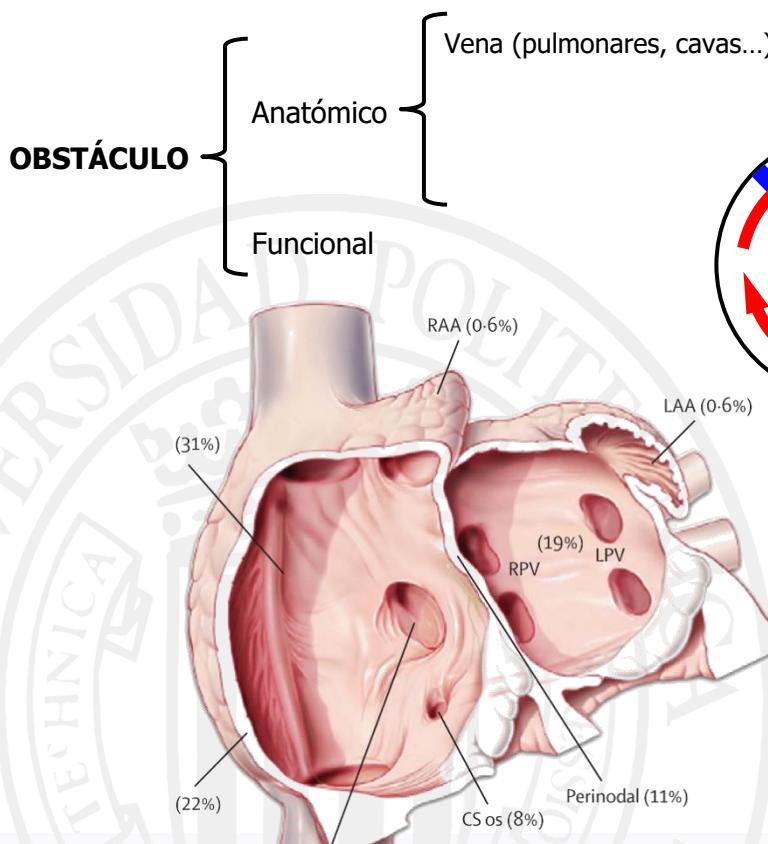
López-Pérez, Sebastián & Ferrero, 2019



Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

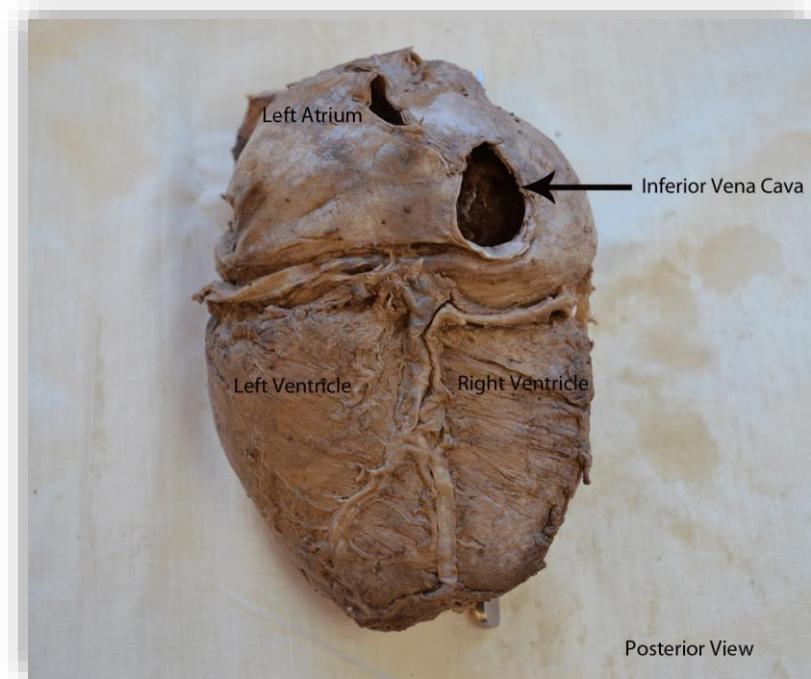
Tipos de obstáculo

- BLOQUEO UNIDIRECCIONAL**
- Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
 - Funcional (período refractario)



$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$



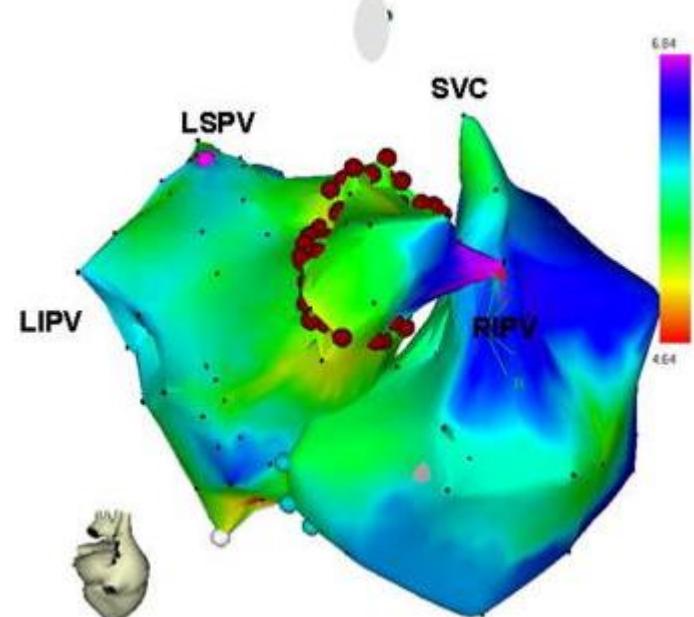
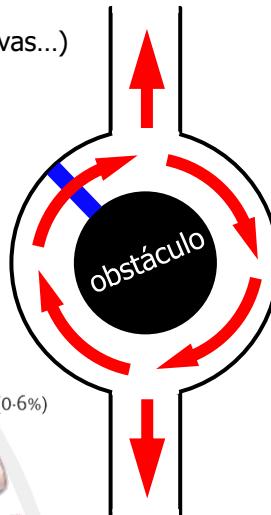
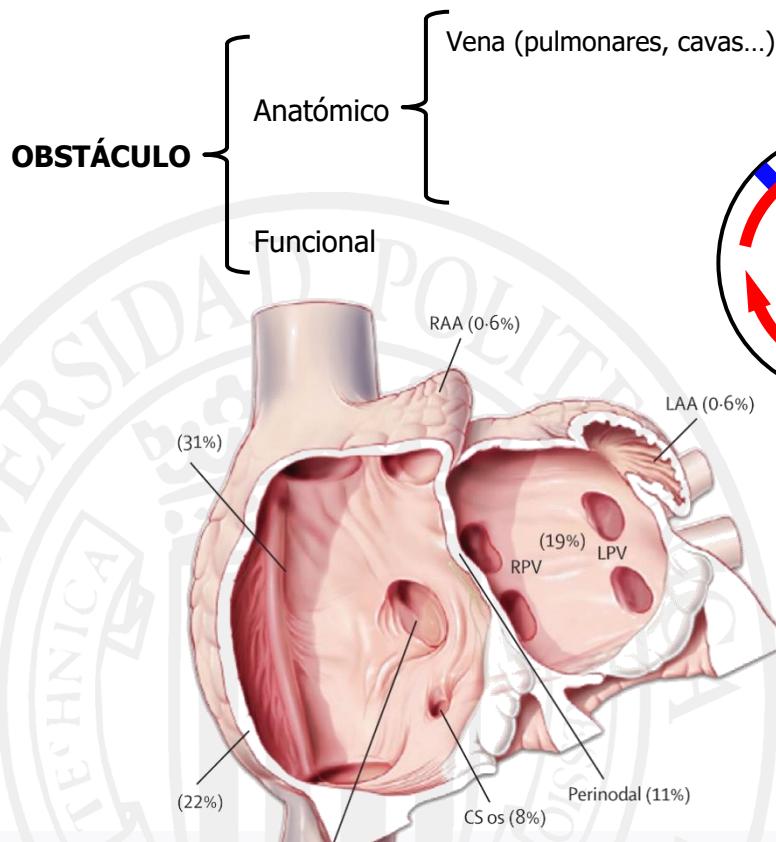
Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Tipos de obstáculo

- BLOQUEO UNIDIRECCIONAL**
- Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
 - Funcional (período refractario)

$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$

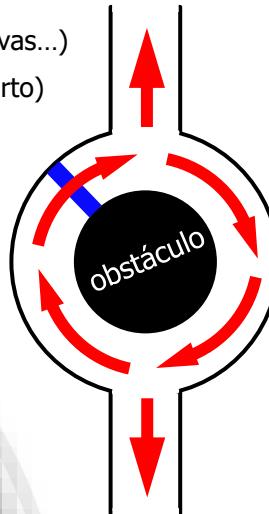
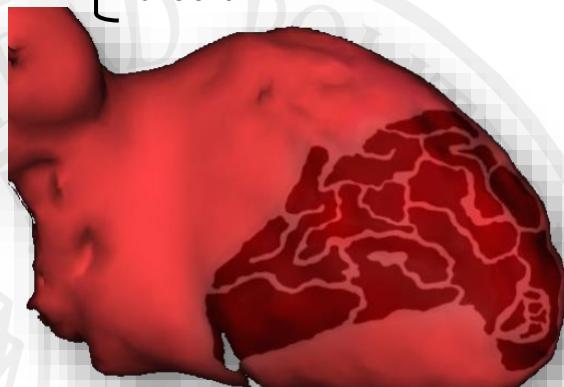


Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Tipos de obstáculo

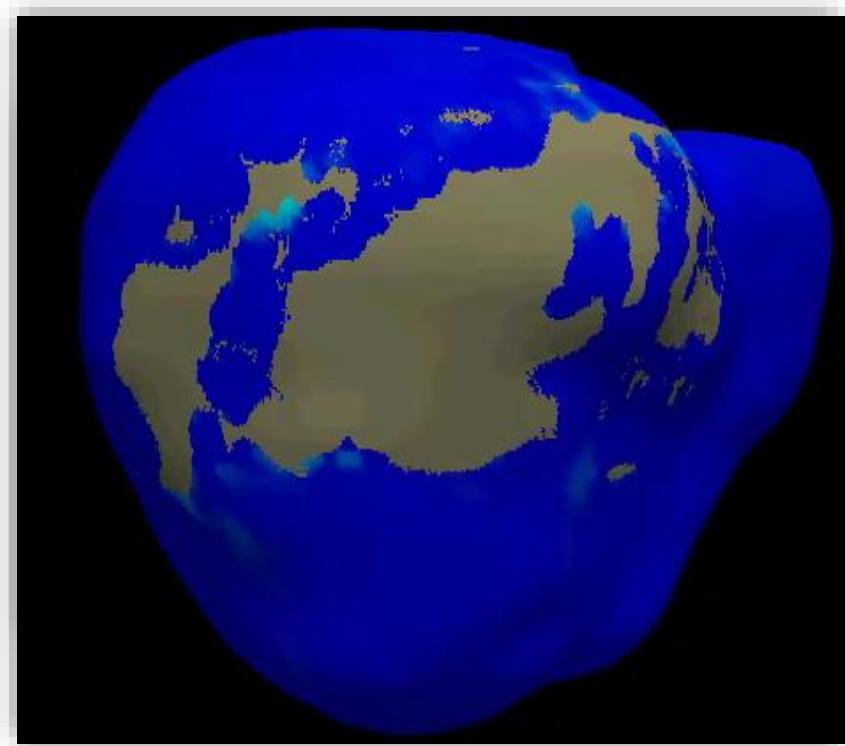
BLOQUEO UNIDIRECCIONAL {
Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
Funcional (período refractario)}

OBSTÁCULO {
Anatómico { Vena (pulmonares, cavas...)
Tejido necrosado (infarto)}
Funcional



$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$



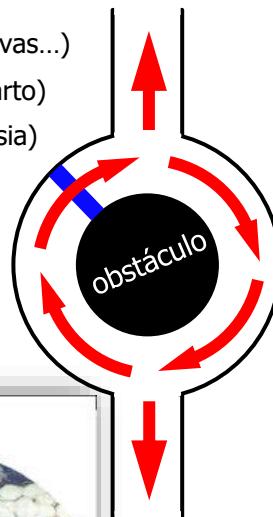
López-Pérez, Sebastián & Ferrero, 2019

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Tipos de obstáculo

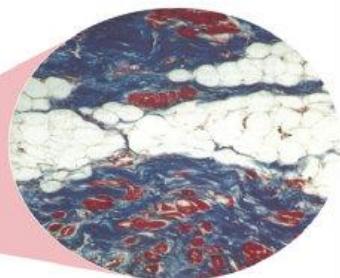
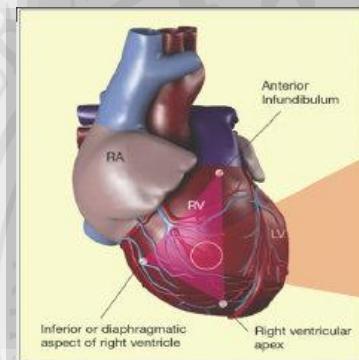
BLOQUEO UNIDIRECCIONAL {
Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
Funcional (período refractario)}

OBSTÁCULO {
Anatómico {
Vena (pulmonares, cavas...)
Tejido necrosado (infarto)
Tejido adiposo (displasia)}
Funcional



$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$



Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

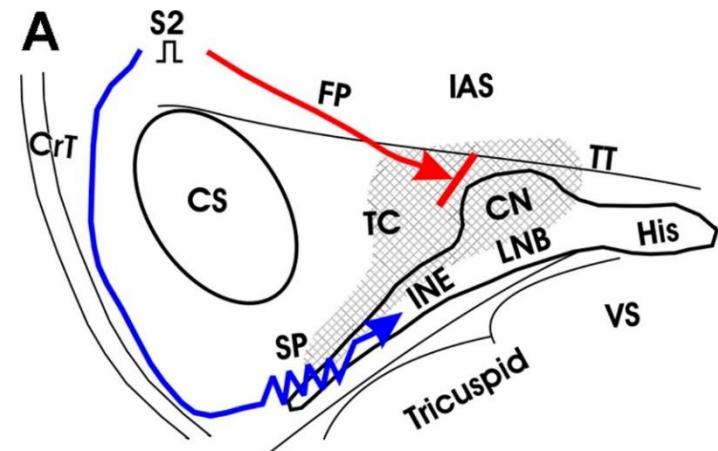
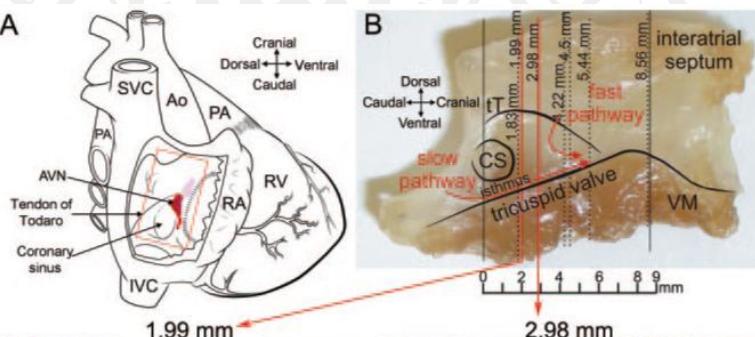
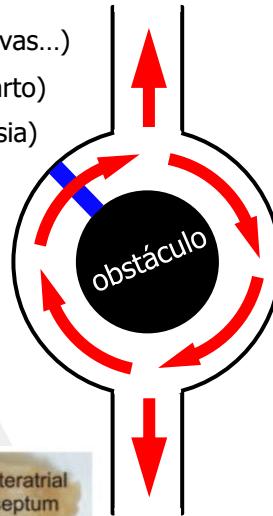
Tipos de obstáculo

BLOQUEO UNIDIRECCIONAL {
Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
Funcional (período refractario)}

$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$

OBSTÁCULO {
Anatómico {
Vena (pulmonares, cavas...)
Tejido necrosado (infarto)
Tejido adiposo (displasia)
Nodo AV}
Funcional



Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Tipos de obstáculo

BLOQUEO UNIDIRECCIONAL

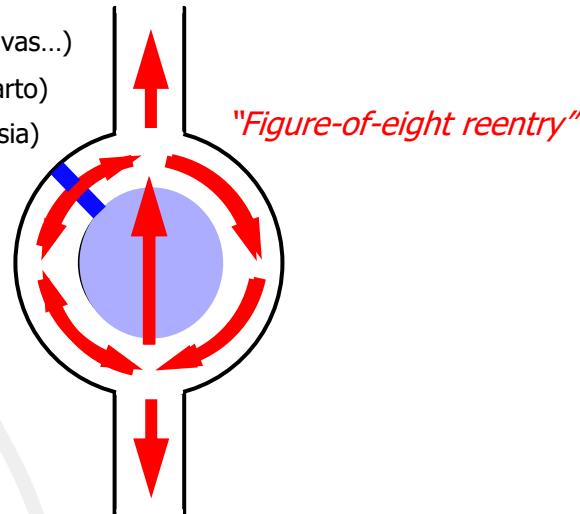
- Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
- Funcional (período refractario)

OBSTÁCULO

- Anatómico
 - Vena (pulmonares, cavas...)
 - Tejido necrosado (infarto)
 - Tejido adiposo (displasia)
 - Nodo AV
- Funcional: periodo refractario

$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$



Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Tipos de obstáculo

BLOQUEO UNIDIRECCIONAL

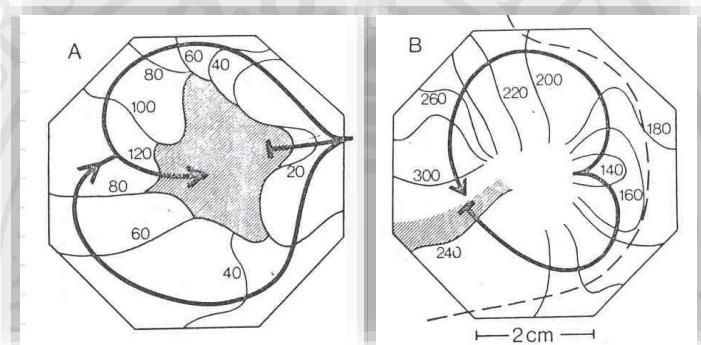
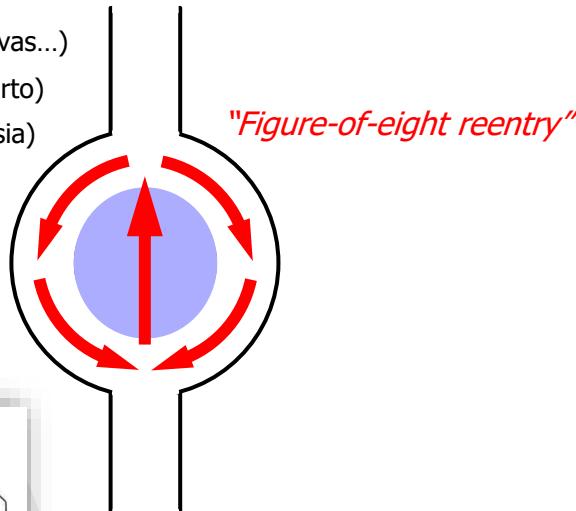
- Anatómico (p.ej. Estrechamiento)
- Funcional (período refractario)

$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$

OBSTÁCULO

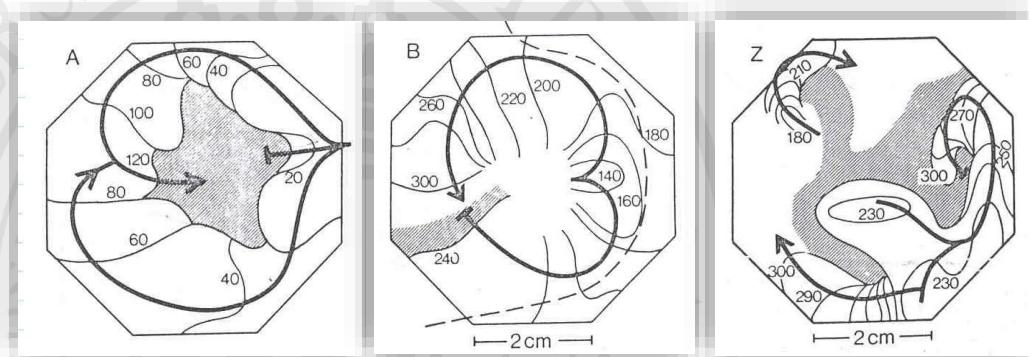
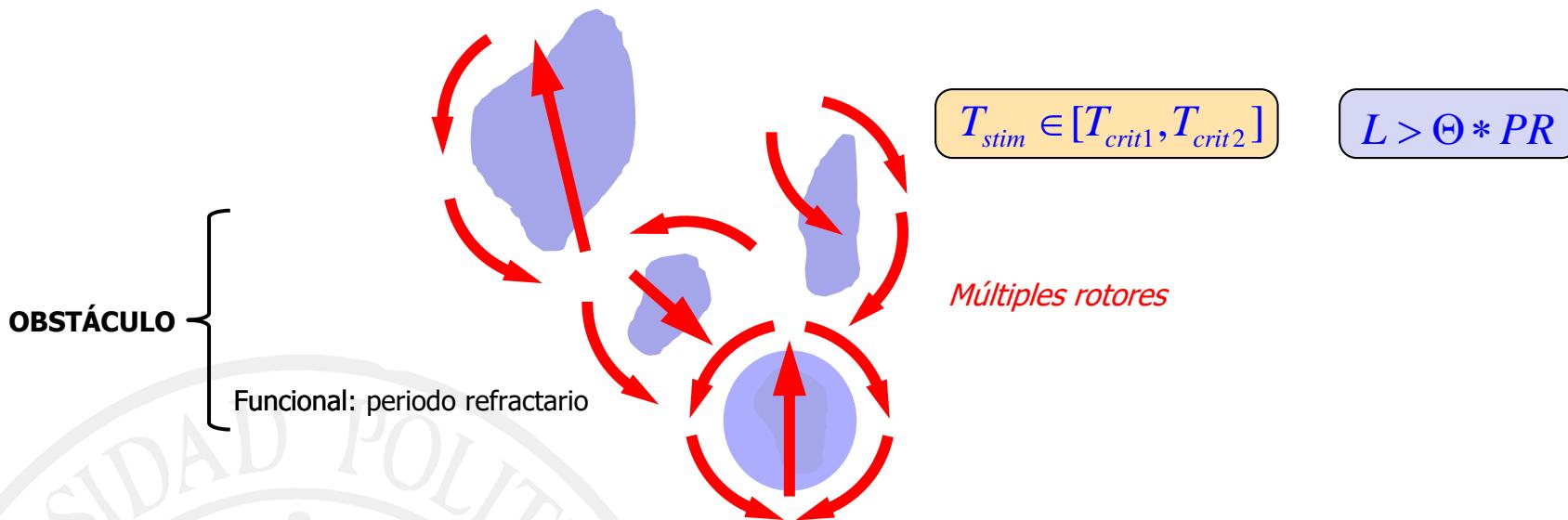
- Anatómico
 - Vena (pulmonares, cavas...)
 - Tejido necrosado (infarto)
 - Tejido adiposo (displasia)
 - Nodo AV
- Funcional: periodo refractario



Wit & Janse, 1981

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

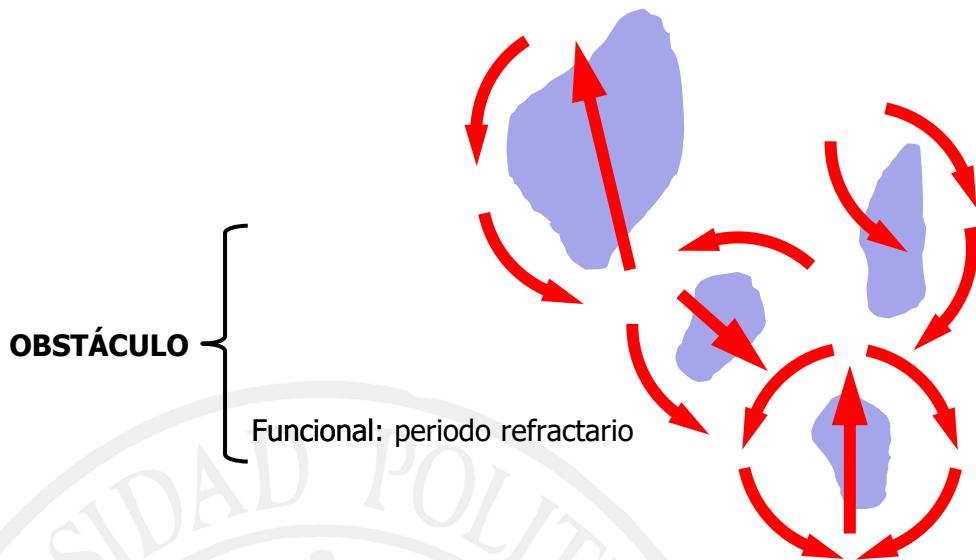
Tipos de obstáculo



Wit & Janse, 1981

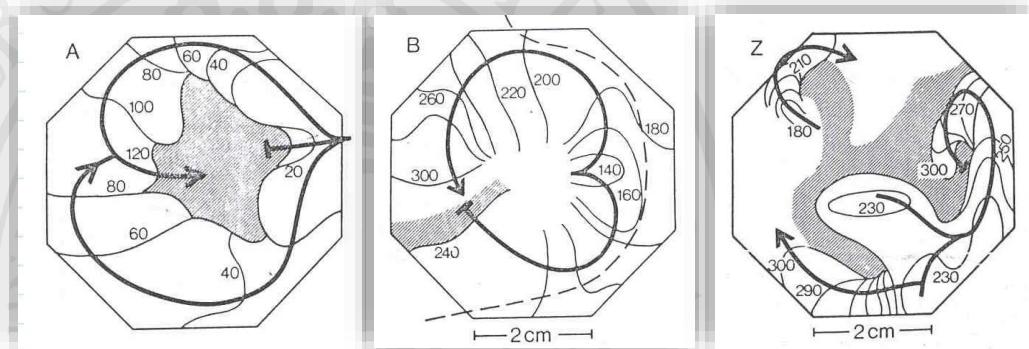
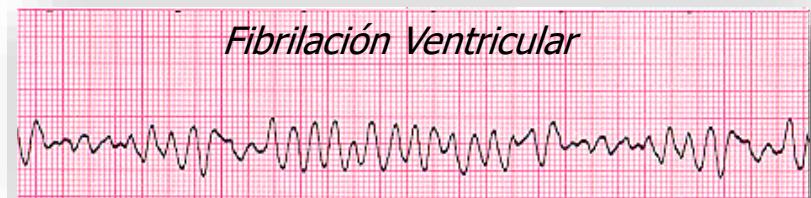
Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Tipos de obstáculo

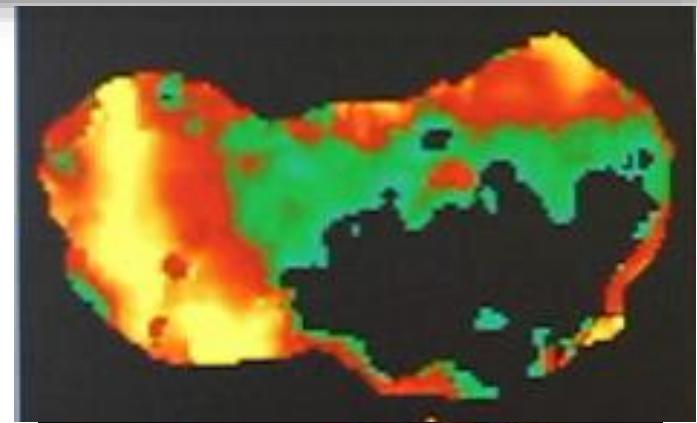


$$T_{stim} \in [T_{crit1}, T_{crit2}]$$

$$L > \Theta * PR$$



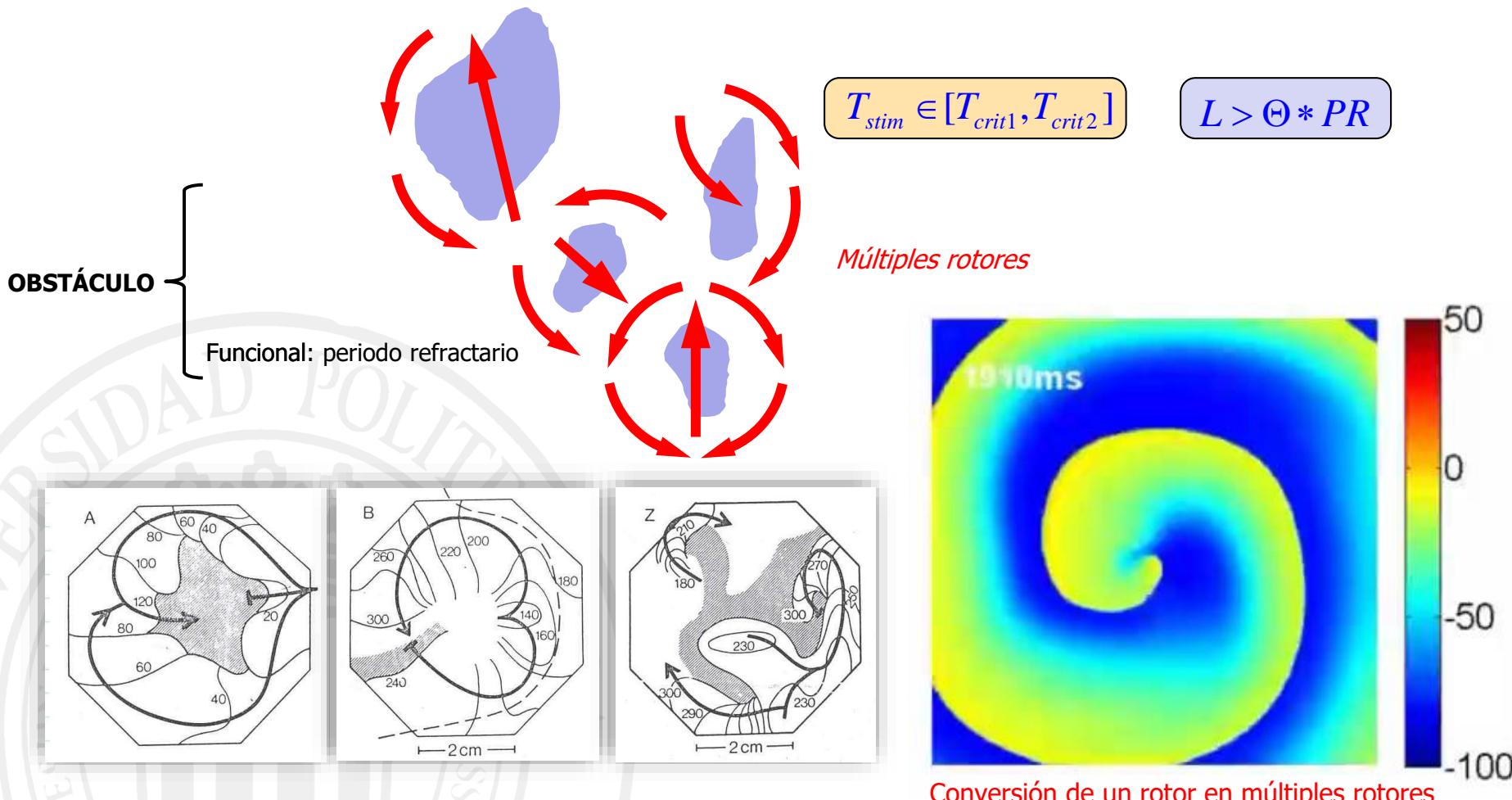
Wit & Janse, 1981



1 rotor (TV) Múltiples rotores (FV)

Arritmias Cardíacas de Origen Eléctrico

Tipos de obstáculo



Conclusiones (1)

- El orden de activación eléctrica del corazón durante el ciclo cardíaco normal es el siguiente: nodo SA, miocardio auricular, nodo AV, haz de His, fibras de Purkinje y miocardio ventricular. El corazón late de este modo a un ritmo llamado “ritmo sinusal normal”.
- El ritmo sinusal normal se puede acelerar, provocando una “taquicardia sinusal” si el ritmo es mayor de 100 latidos por minuto, o decelerar, provocando una “bradicardia sinusal” si el ritmo es menor de 60 latidos por minuto). Ambos ritmos son benignos: siguen estando originados en el nodo SA.
- Si el origen de un latido no está en el nodo SA, el ritmo generado es no-sinusal y es, en general, anómalo. Si por ejemplo el origen está en la actividad espontánea o repetitiva de una zona de los ventrículos, el ritmo se llama “ritmo ventricular”, y si es rápido se dice que corresponde a una “taquiarritmia ventricular”.
- La segunda taquiarritmia más peligrosa (“taquicardia ventricular” o TV) se inicia de manera brusca, pudiendo interrumpirse el ritmo sinusal repentinamente. La taquiarritmia más peligrosa (“fibrilación ventricular” o FV) puede también iniciarse de manera repentina o bien puede iniciarse por degeneración de una taquicardia ventricular ya existente.
- En general, una taquiarritmia se inicia y se mantiene por uno de estos dos mecanismos (o ambos): automaticidad anormal de una zona del miocardio o grupo de células, y conducción anormal del impulso eléctrico en una zona del miocardio.
- Dos ejemplos de automaticidad anormal pueden ser los siguientes: (a) fibras de Purkinje con automaticidad acelerada (por ejemplo, por fármacos o canalopatías de origen genético), y (b) potenciales de acción prematuros disparados en una zona del miocardio con potenciales de acción cortos como consecuencia de la corriente que fluye desde otras zonas con potenciales de acción largos.
- Un ejemplo característico de conducción anormal del impulso se corresponde con la presencia de una zona miocárdica que se comporta como un obstáculo - anatómico o funcional - en torno al cual debe propagarse el frente de onda excitatorio, rodeando el obstáculo. Si en el seno de ese camino de circunvalación se produce un bloqueo unidireccional (provocado por un bloqueo transitorio con una temporización precisa), el frente de onda comenzará a girar en torno al obstáculo, produciéndose un “rotor” o una “reentrada”.
- El periodo de dicha reentrada puede ser muy corto; es decir, la frecuencia de la reentrada puede ser muy rápida. Puesto que la frecuencia de re-circulación de los frentes de onda reentrantes (que podrán a su vez propagarse hacia el resto del miocardio) es, en general, más elevada que la frecuencia del nodo SA, la zona de la reentrada determinará la frecuencia con la que late el corazón y la situación corresponderá por ello a una “taquicardia ventricular”.
- En un modelo simple de la reentrada, la frecuencia cardíaca es igual a la velocidad de propagación del frente de onda dividida por la longitud del circuito de reentrada.

Conclusiones (2)

- La condición que debe cumplirse para que se inicie una reentrada es que un determinado frente de onda (el que disparará la reentrada, llamado por ello el *trigger*) llegue a la zona del obstáculo con una temporización muy precisa: ni muy pronto, porque en ese caso el bloqueo transitorio impedirá la propagación, ni muy tarde, porque en ese caso el bloqueo transitorio habrá desaparecido y la propagación en torno al obstáculo será completa. El periodo crítico durante el cual la llegada del *trigger* desencadena una reentrada se llama “periodo vulnerable” o “ventana vulnerable”.
- En un modelo simplificado de reentrada, la condición que debe cumplirse para que la reentrada se mantenga es que la longitud del circuito de reentrada sea mayor que el producto de la velocidad de propagación del frente de onda por la duración del periodo refractario.
- El obstáculo que da lugar a la reentrada puede ser anatómico (fijo, debido a una determinada estructura del tejido) o funcional (transitorio/móvil, debido casi siempre a la refractareidad del tejido).
- Ejemplos de obstáculos anatómicos son: los orificios de las venas pulmonares en las aurículas, el tejido necrosado (*escara*) de una zona infartada, el tejido adiposo asociado a la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, entre otras.
- El ejemplo más claro (y habitual) de obstáculo funcional es una zona cuyo periodo refractario es mayor de lo normal: durante dicho periodo, la zona no será excitable y constituirá un obstáculo para los frentes de onda que tratan de invadirlo.
- Un ejemplo de bloqueo unidireccional anatómico es un estrechamiento del miocardio.
- El ejemplo más claro (y habitual) de bloqueo unidireccional funcional es una zona cuyo periodo refractario es mayor de lo normal: durante dicho periodo, la zona no será excitable y provocará el bloqueo (detención) del frente de onda que trata de invadirlo, pero una vez terminado el periodo refractario la zona volverá a ser excitable y un frente de onda podrá atravesarlo (despolarizándolo).
- Por todo lo dicho anteriormente, puede afirmarse que los siguientes factores favorecen la aparición de arritmias por reentrada:
 - *Cambios en los canales iónicos (fármacos, mutaciones...)*
 - *Heterogeneidad en la repolarización/refractareidad*
 - *Obstáculos – zonas aislantes o de conductividad reducida*
 - *Estímulos prematuros o aceleraciones del ritmo*
 - *Hipertrofia – dilatación – corazones grandes*
 - *Baja conductividad – desacoplamiento eléctrico celular*
 - *Periodo refractario reducido*

Bibliografía

- **Fundamentos de la isquemia miocárdica**
 - **Referencia [4], puntos 1, 2 y 3.1**
 - **Referencia [6]**
- **Consecuencias electrofisiológicas de la isquemia miocárdica**
 - **Referencia [4], puntos 6.1 a 6.4**
 - **Referencia [5], puntos 2.1, 3.1,**
 - **Referencia [6]**
- **Arritmias de origen isquémico**
 - **Referencia [4], punto 6.5**
 - **Referencia [5], puntos 4.1, 4.2, 4.3 y 5**
 - **Referencia [6]**

[4] Ischemia. En: Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, Chapter 42 (pp. 2086-2103) JM Ferrero et al. Ed. John Wiley & Sons 2006 Disponible [en este enlace](#).

[5] Multiscale Modeling of Myocardial Electrical Activity: From Cell to Organ. En: Applied Biomedical Engineering, Chapter 17 (pp. 337-360) B Trénor, L Romero, K Cardona, J Gomis, J Saiz & JM Ferrero. Ed. InTech 2011. Disponible en [este enlace](#)

[6] Multiscale computational analysis of the bioelectric consequences of myocardial ischaemia and infarction. JM Ferrero, B Trénor & L Romero. European Journal of Pacing, Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology 16, 405–415, 2014. Disponible en [este enlace](#)