



## ***Simucardi*: simulador de la electrofisiología del sistema de conducción cardiaco**

María Eugenia Pérez Bonilla, Jessica Quintero Pérez,  
Marleni Reyes Monreal, Arturo Reyes Lazalde  
*Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (México)*



**Fecha de recepción:** 06/Mar/2019

**Fecha de aceptación:** 10/May/2019

**Resumen:**

Se presenta un programa de cómputo interactivo para la enseñanza-aprendizaje, que reproduce los potenciales de acción (PA) en cuatro puntos relevantes del sistema de conducción cardiaco. Está integrado por dos módulos: un leccionario infográfico y otro de simulación. El leccionario pretende interesar al usuario en el tema. Esta versión contiene dos simuladores: (1) simulador de PA en Nodo Sinusal (NS), donde el PA se reprodujo con la participación de tres corrientes iónicas [Funny ( $I_f$ ), calcio ( $I_{Ca}$ ) y potasio ( $I_K$ )]. Incluye el efecto del sistema nervioso autónomo: simpático y parasimpático. (2) simulador del PA del Nodo Aurículoventricular (NAV) y el sistema His-Purkinje. El PA se simuló con cuatro corrientes iónicas: corriente de sodio ( $I_{Na}$ ), corriente de potasio transitoria ( $I_{to}$ ), corriente de calcio ( $I_{Ca}$ ) y corriente de potasio lenta ( $I_{Ks}$ ). En su interfaz se puede ver el PA en cada región y las corrientes iónicas que lo generan. El programa fue desarrollado con el lenguaje Visual Basic® 6.0 para ambiente Windows®, desde XP a Windows 10. El usuario puede navegar sin orden predeterminado por trece interfaces. El programa es un apoyo didáctico para la enseñanza del tema en los cursos de cardiofisiología y biofísica cardiaca, se recomienda su

uso en sala de cómputo para realizar prácticas individuales.

**Palabras clave:** material didáctico; simulador virtual; potencial de acción cardíaco; sistema de conducción cardíaco; prácticas virtuales.

**Abstract:** An interactive computer program for teaching-learning is presented, it reproduces the action potentials (AP) in four relevant points of cardiac conduction system. The program is composed of two modules: an infographic lectionary and a simulation module. The lectionary aims to interest the user in the subject. This version contains two simulators: (1) simulator of PA in Sinus Node (NS), where PA is reproduced with the participation of three ionic currents [Funny (If), calcium (ICa) and potassium (IK)]. Includes the effect the autonomic nervous system: sympathetic and parasympathetic. (2) Atrioventricular node (AVP) and His-Purkinje system simulator. The PA was simulated with four ionic currents: sodium current (INa), transient potassium current (Ito), calcium current (ICa) and slow potassium current (IKs). The interface show the PA in each region and ion currents that generate it. The program was developed with the Visual Basic® 6.0 language for Windows® environment, from XP to Windows 10. The user can browse without predetermined order by thirteen interface screens. The program is a didactic support for teaching the subject in cardiophysiology and cardiac biophysics courses, its use in the computer room is recommended for individual use.

**Keywords:** didactic material; virtual simulator; cardiac action potential; cardiac conduction system; virtual practices

## **Introducción**

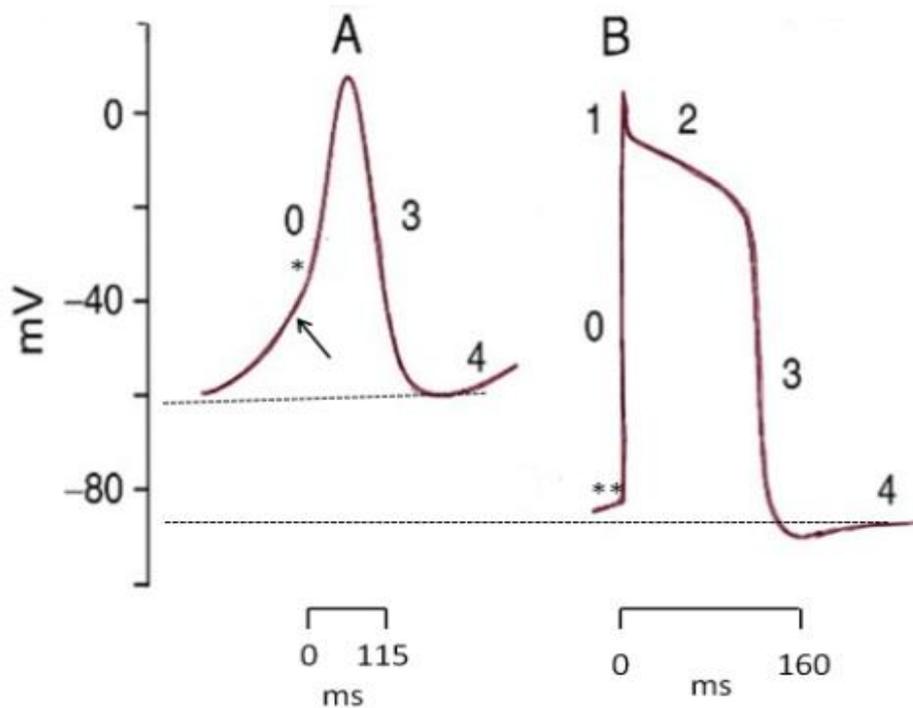
El corazón representa el órgano principal del aparato circulatorio de los organismos complejos. Es un órgano vital, funciona como una bomba automatizada que provee de sangre a todos los tejidos. El corazón empieza a latir desde la sexta semana de fecundación y se mantiene latiendo hasta la muerte del individuo. Dada su trascendencia y automatismo, requiere de células especializadas que comandan la contracción cardíaca de una manera autónoma. Se trata de un conjunto células especializadas que actúan como

verdaderos marcapasos cardiacos. El corazón cuenta con dos marcapasos, uno principal localizado en la aurícula derecha, llamado nodo sinusal (NS) y otro entre la aurícula y el ventrículo derecho, llamado nodo aurículoventricular (NAV). De manera que se tiene un grupo de células generadoras de PA cardiaco que debe desplazarse a todo el corazón por vías especializadas que forman el sistema de conducción. La secuencia de contracciones se inicia con la despolarización, mediante la inversión de la polaridad de la membrana celular; por el paso de iones a través de canales especializados en el NS o Nodo de Keith y Flack (Keith y Flack, 1907). La función intrínseca del NS consiste en generar el ritmo cardiaco. (Murillo *et al.*, 2011). Los PA que parten de NS viajan a las aurículas y al NAV, que se encarga de retrasar la transmisión del estímulo, aproximadamente 0.09 segundos. En seguida, los PA se desplazan hacia los ventrículos por una estructura especializada llamada complejo His-Purkinje, formado por el haz de His, su rama derecha e izquierda, y las fibras de Purkinje.

El potencial de acción en el corazón es diferente en su forma y duración, según el sitio del sistema de conducción que se registre. Por ejemplo, en las células que forman el haz de His, sus ramas, las fibras de Purkinje, en los miocitos auriculares y ventriculares se registra un potencial de membrana en reposo entre -80 a -90 mV; mientras que en los nodos sinusal y aurículoventricular no existe un potencial de reposo estable, pero por tiempos breves alcanza un valor de -50 a -60 mV. Las diferentes características en los potenciales de acción cardiacos se deben a la presencia de diferentes canales iónicos. El potencial que se alcanza en los nodos es menos electronegativo que el del resto de las células musculares cardiacas, lo que implica una mayor facilidad para despolarizarse, debido a su cercanía con el umbral de disparo. La repetición del PA se debe a la presencia de un canal específico llamado

Funny. Este canal es muy diferente de los canales presentes en el axón. En el axón el canal de  $\text{Na}^+$  dependiente de voltaje se abre con una despolarización; en el canal Funny, que también deja pasar  $\text{Na}^+$ , se abre con una hiperpolarización. De manera que apenas se regenera (repolariza) el PA en el NS, se abre inmediatamente el canal Funny y se repite el disparo; se genera el automatismo cardiaco. Se puede decir que gracias a este canal el corazón late. Una vez que el PA inicia su despolarización, se abren canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje y se genera el PA. Es decir, su despolarización se debe a  $\text{Ca}^{2+}$  y no a  $\text{Na}^+$  como en el axón. Se trata de un “potencial de calcio” (Figura 1A).

La forma de los PA en el resto del sistema de conducción es diferente. Se puede describir con cuatro fases: fase 0, es la despolarización del PA y se debe a la entrada de  $\text{Na}^+$ ; fase 1, es una pequeña repolarización debida a la salida de  $\text{K}^+$  (pico del PA); fase 2, presenta una meseta y se debe a  $\text{Ca}^{2+}$ ; fase 3, es la repolarización de PA y se debe a salida de  $\text{K}^+$ , finalmente la fase 4, es el potencial de reposo. Se trata de un PA que tiene una mayor duración comparado con el PA del nodo sinusal, como consecuencia de una meseta por entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  que prolonga la duración de PA (Figura 1B). La duración de este PA va disminuyendo desde el haz de His, sus ramas, las fibras de Purkinje y los miocitos auriculares y ventriculares, pero nunca es tan rápido como en el axón.



**Figura 1. Comparación de los potenciales de acción cardíacos sinusal y en el haz de His.**

(A) PA del nodo sinusal, su duración es menor, la flecha indica la rampa generada por la corriente Funny (fase 4), (\*) indica la apertura del canal de calcio e inicio del PA de acción propiamente dicho, la fase 0 se debe a la corriente de  $\text{Ca}^{2+}$ , la repolarización (fase 3) se debe a apertura de canales de  $\text{K}^+$ . (B) PA del haz de His, es de mayor duración, se observan las cuatro fases del PA, (\*\*) indica la apertura de los canales de  $\text{Na}^+$ , aquí la fase 0 es generada por una corriente de  $\text{Na}^+$  y la fase 1 es el pico, se debe a una corriente transitoria de  $\text{K}^+$ , la fase 2 es una meseta que se debe a corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$ , la fase 3 es la repolarización producto de  $\text{K}^+$  y la fase 4 corresponde al potencial de reposo. Las líneas punteadas corresponden al potencial de membrana inicial, en el PA del haz de His es más electronegativo y se mantiene sin cambios cuando está en reposo (potencial de reposo).

Como los PA cardíacos dependen de las corrientes iónicas involucradas se pueden modelar mediante ecuaciones matemáticas. Las corrientes iónicas en el corazón pueden expresarse fenomenológicamente con el tipo de ecuaciones propuestas por Hodgkin y Huxley (1952), solamente que su dinámica es diferente al del axón. El primer modelo matemático utilizado para describir el

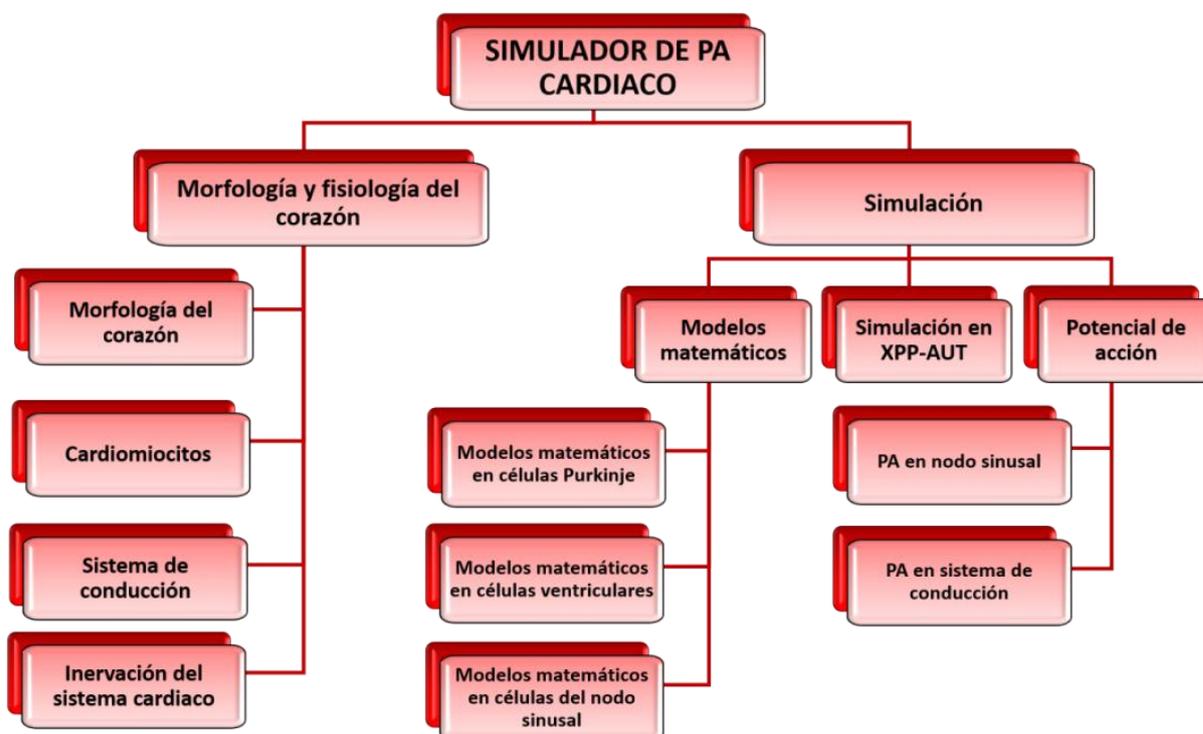
PA cardiaco en el NS, fue desarrollado por Yanagihara *et al.* (1980). Estos autores utilizaron diez ecuaciones de segundo orden, descriptivas de las corrientes iónicas que se registran en el nodo sinusal.

Existen diferentes modelos matemáticos para describir los PA en el haz de His y las fibras de Purkinje, por ejemplo, el modelo de Bristow y Clark (1982). Estos modelos generalmente, están basados en el modelo de McAllister-Noble-Tsien (1975). Una comparativa de los modelos de la actividad marcapaso se encuentra en Wilders *et al.* (1991). Modelos del PA en las aurículas han sido descritos por Richter *et al.* (2018). Se ha implementado un portal Web, para PA cardiaco *in-silicon* (Williams y Mirams, 2015). Actualmente, se cuenta con varios modelos que explican los casos fisiológicos en condiciones de ejercicio o estrés. Gratz *et al.* (2018) modelaron la sincronización en el nodo sinusal. Estos autores utilizaron la plataforma *LongQT*, un software que permite la modelación cardiaca. Con la disponibilidad de bloqueadores específicos de corrientes iónicas se ha mostrado la gran cantidad de canales en las células cardiacas. El estudio detallado de su cinética promete el desarrollo de modelos que incluyan condiciones patológicas. Se trata de un tema álgido y en constante cambio que implica el desarrollo de modelos cada vez más precisos.

En este trabajo, se presenta un simulador computacional que reproduce los PA en el nodo sinusal y en las diferentes partes del sistema de conducción cardiaco en condiciones fisiológicas y de modulación por el sistema nervioso autónomo, para ser utilizado en el curso de biofísica en la carrera de Biología.

## Material y método

Se diseñó y desarrolló un programa de cómputo interactivo, basado en un sistema de menús que permite la navegación por dos módulos principales: (1) un leccionario y (2) módulo de simuladores. Cada módulo contiene submenús (Figura 2).



**Figura 2. Contenido del programa SIMUCARDI.** Se desglosan las temáticas de lecciones, modelos matemáticos del PA y los dos simuladores incluidos.

Cada lección se presenta en una ventana de interfaz, compuesta por una imagen realizada con el programa de dibujo Sketches Pro para Ipad y un texto descriptivo que introduce al usuario en el tema. El módulo de simuladores lleva a los diferentes modelos matemáticos que describen el PA en el nodo

sinusal, células de Purkinje y en los ventrículos. El simulador del PA en el nodo sinusal está basado en el modelo matemático de Yanagihara-Noma-Irisawa (1980). El simulador de los PA en el sistema de conducción sigue un modelo tipo Hodgkin y Huxley (1952). El sistema de ecuaciones diferenciales fue resuelto de manera simultánea por el método numérico de Euler. El programa fue desarrollado con el lenguaje de programación Visual Basic® versión 6.0 para Windows, en color verdadero.

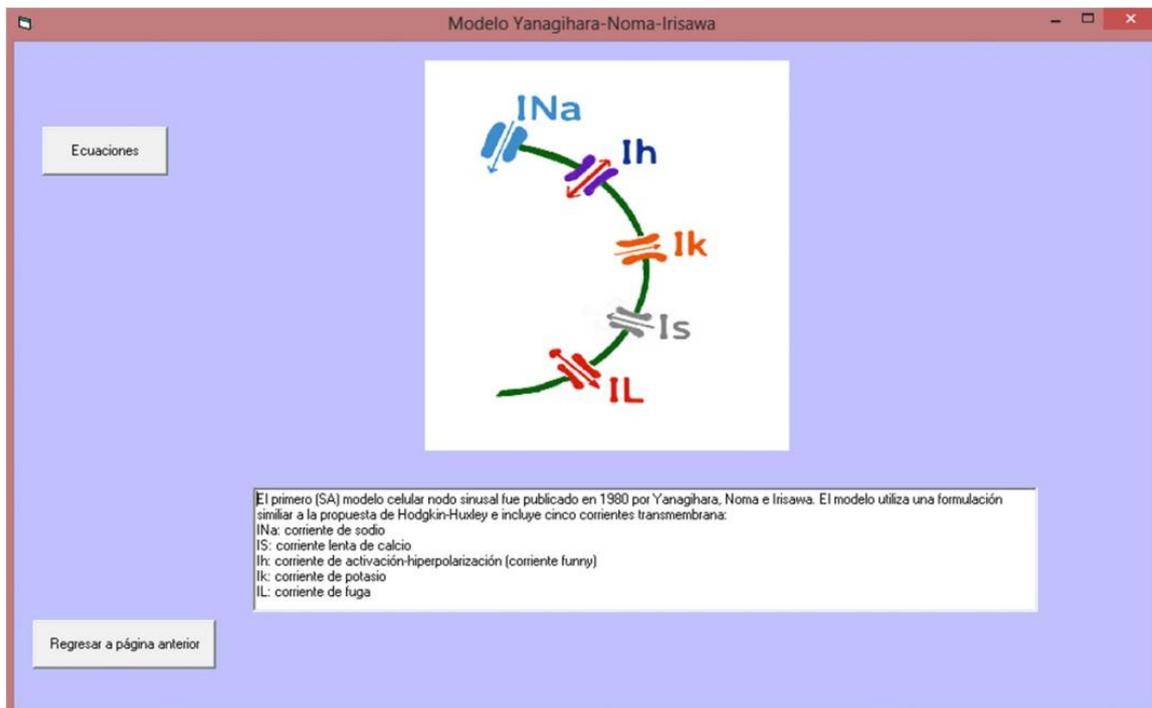
## **Resultados**

Se desarrolló un programa interactivo, ejecutable en ambiente Windows®, para el registro simulado de los potenciales de acción en el sistema de conducción del corazón. Los diferentes menús permiten la navegación por trece pantallas de interfaz, que llevan a las lecciones y simuladores. La pantalla de inicio presenta dos módulos principales: (1) Módulos de anatomía y fisiología del corazón (leccionario), (2) Módulo de simulación, que lleva al menú de simuladores. El leccionario cuenta con cuatro alternativas: (1) morfología del corazón, (2) cardiomiocitos, (3) sistema de conducción e (4) inervación del sistema nervioso autónomo. El de simulación lleva al menú de dos simuladores que integran este programa.

## **Ejemplo de lección**

Como un ejemplo, se muestra la lección sobre los canales iónicos que describen el modelo matemático de Yanagihara-Noma-Irisawa (1980), utilizado en el simulador del nodo sinusal. Está formado de cinco corrientes iónicas: (1) corriente de  $\text{Na}^+$ , (2) corriente Funny, (3) corriente de  $\text{K}^+$ , (4) corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  y (5) corriente de fuga (Figura 3). El PA en el nodo sinusal

se inicia con una corriente Funny, una corriente de  $\text{Na}^+$  que inicia la rampa de despolarización que alcanza el umbral de disparo de la corriente de calcio y después se repolariza con una corriente de  $\text{K}^+$ .



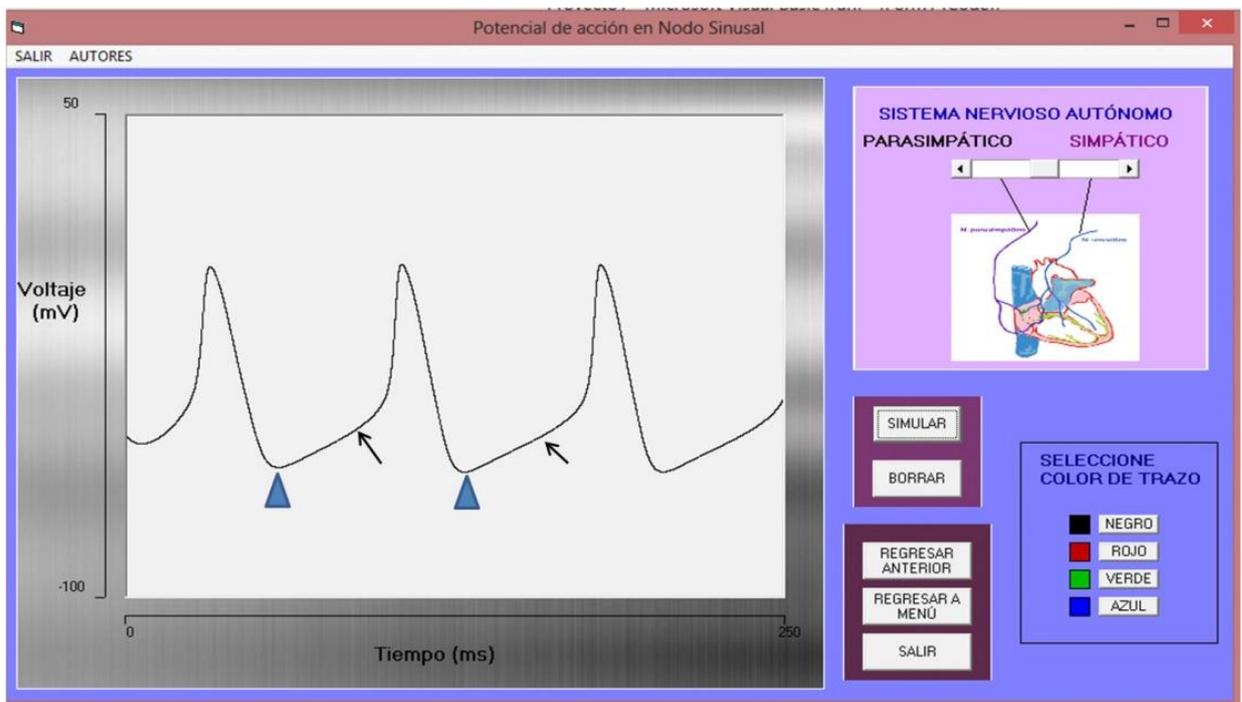
**Figura 3. Ejemplo de pantalla, bases biofísicas del modelo matemático.** Esquema simplificado de los canales y las corrientes iónicas del modelo de Yanagihara-Noma-Irisawa (1980). En el recuadro de texto se definen y explican las diferentes variables y parámetros utilizados.

## Módulo de Simulación

El programa cuenta con una interfaz, con menú para dos simuladores: (1) potencial de acción en el nodo sinusal y (2) potencial de acción en células del sistema de conducción (NAV y complejo His-Purkinje). En seguida se muestran los resultados de las simulaciones correspondientes al PA del nodo sinusal, del nodo aurículoventricular y del sistema His-Purkinje.

## Ejemplo de Simulación en el Nodo Sinusal

Un ejemplo de simulación del potencial de acción en el nodo sinusal se muestra en la figura 4. La interfaz muestra del lado izquierdo, la representación de la pantalla del osciloscopio, donde se visualizan los potenciales de acción registrados en el nodo. Del lado derecho, se ubica el botón que inicia la simulación. El botón “borrar” limpia el osciloscopio. En el cuadrante superior derecho se encuentra una barra horizontal para seleccionar el efecto que tiene el sistema nervioso autónomo en el PA. Desplazando la barra hacia la izquierda, se simula el efecto del sistema parasimpático. El desplazamiento de la barra hacia el lado derecho, simula el efecto del sistema simpático. Los tres botones restantes permiten la navegación en el programa. El usuario tiene la posibilidad de cambiar el color de cada trazo simulado y poder comparar cuatro trazos a la vez, presionando el botón del color deseado.

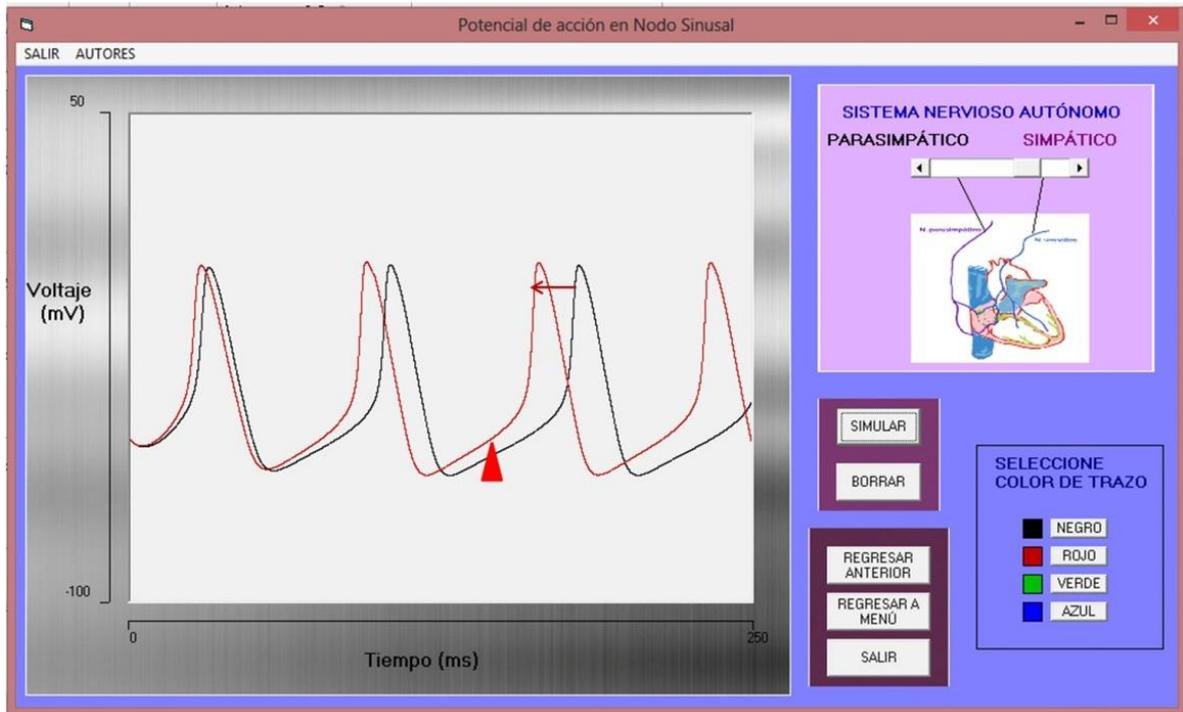


**Figura 4. Ejemplo de simulación del potencial de acción, registrado en el nodo sinusal.** Registro del PA con una frecuencia de reposo. Se observa que previamente al disparo del PA siguiente, el potencial de membrana aumenta lentamente, a manera de rampa, hasta que se alcanza el umbral de disparo de los canales de calcio (flechas negras). En los voltajes de mayor hiperpolarización, señalados por triángulos, se abren los canales Funny, mecanismo responsable del automatismo cardíaco. Se puede apreciar que no existe un potencial de membrana de reposo (en este caso la fase 4, es una rampa).

### **Ejemplo de simulación del efecto del sistema simpático en el PA sinusal**

El efecto del sistema simpático en el PA del nodo sinusal se muestra en la figura 5. Se puede observar un aumento en la pendiente de despolarización, en consecuencia se alcanza más rápidamente el umbral de disparo para el canal de calcio. La acción del simpático se traduce en un aumento de la frecuencia cardíaca. La amplitud del PA es la misma, pero se reduce el tiempo de la diástole. El efecto específico final del simpático es sobre la corriente iónica marcapaso o corriente Funny. Los agonistas beta adrenérgicos actúan en esta fase.

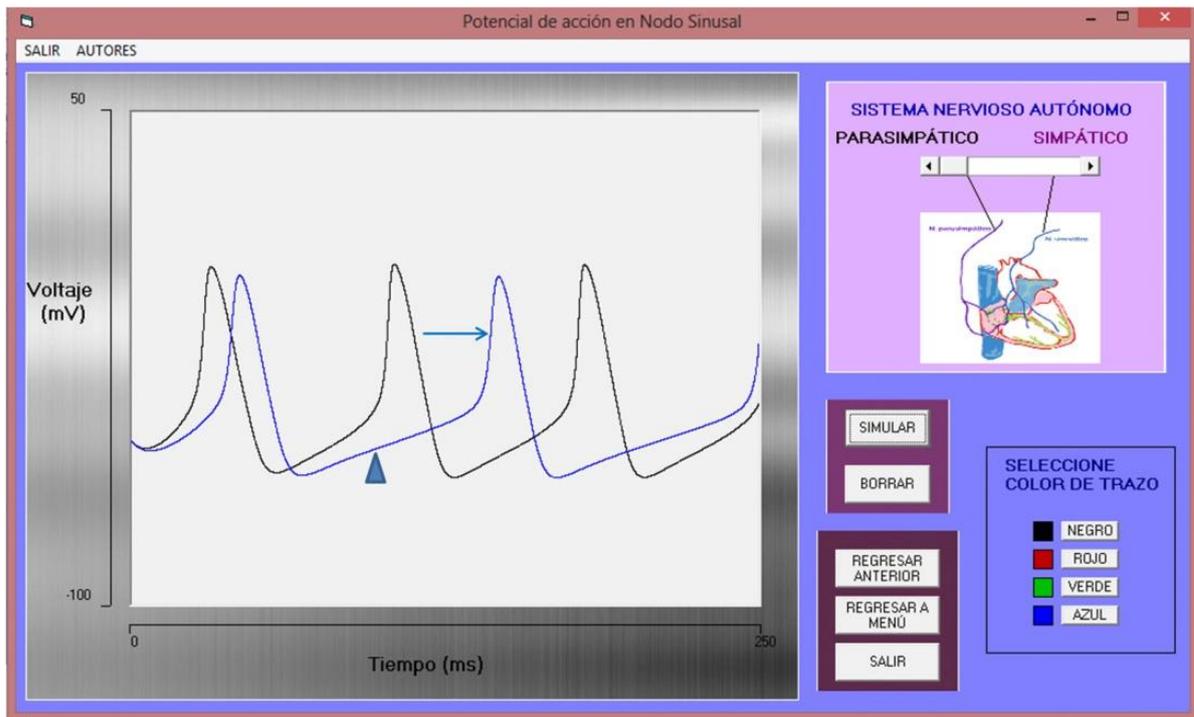
*(Sigue Figura 5)*



**Figura 5. Ejemplo de simulación del efecto del sistema simpático en el PA sinusal.** El trazo en negro corresponde a la condición control. El trazo en rojo, al efecto del sistema simpático. Se aprecia el incremento de la frecuencia (flecha), la rampa de despolarización presenta una mayor pendiente (triángulo).

### **Ejemplo de simulación del efecto del sistema parasimpático en el PA sinusal**

La estimulación del sistema parasimpático provoca la disminución de la frecuencia cardíaca. En la figura 6, se puede apreciar la disminución de la pendiente de despolarización; en consecuencia el umbral de disparo de los canales de calcio se alcanza en un tiempo mayor y la frecuencia cardíaca disminuye.



**Figura 6. Ejemplo de simulación del efecto del sistema parasimpático en el PA sinusal.** El trazo en negro representa el PA en condiciones control. El trazo en azul, el efecto del sistema nervioso parasimpático. Se nota la disminución de la frecuencia de disparo (la flecha indica el corrimiento del PA a la derecha) debido a que la rampa de despolarización tiene una menor pendiente (triángulo).

### Simulaciones en el sistema de conducción cardiaco

La interfaz para realizar las simulaciones de los PA del sistema de conducción cardiaco se muestra en la figura 7. Del lado izquierdo, se encuentra un recuadro con dos casillas para ingresar los datos necesarios para la simulación; arriba se localiza un sistema de botones para cambiar el color del trazo. En el centro, dos osciloscopios: en el superior se registran los PA; en el inferior se registran las corrientes iónicas que generan el PA. Del lado derecho, se encuentra un esquema del sistema de conducción cardiaco y la forma de los PA según el lugar de registro. Para iniciar una simulación, primero se selecciona el color del trazo. Se introducen los valores del potencial de

membrana de la célula, en este caso  $-60$  mV. Se ingresa un pequeño pulso de corriente para alcanzar el umbral de disparo del canal de  $\text{Na}^+$ , que iniciará la despolarización del PA.

La figura 7, muestra una serie de tres simulaciones sobrepuestas: (1) PA del NAV, (2) has de His y (3) fibra de Purkinje. Se puede observar que la duración del PA es diferente en cada caso. En el osciloscopio de registro de las corrientes iónicas, se muestra una corriente entrante de  $\text{Na}^+$  que inactiva rápidamente, su trazo apenas puede ser observado debido a corta duración. La corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$ , es sostenida y ocasiona la meseta del PA. Las corrientes salientes son de  $\text{K}^+$  y repolarizan el PA. Problemas como mutaciones en uno de los canales de  $\text{K}^+$  ocasiona un aumento en la duración del PA, que se traduce en problemas electrocardiográficos (síndrome de QT largo).

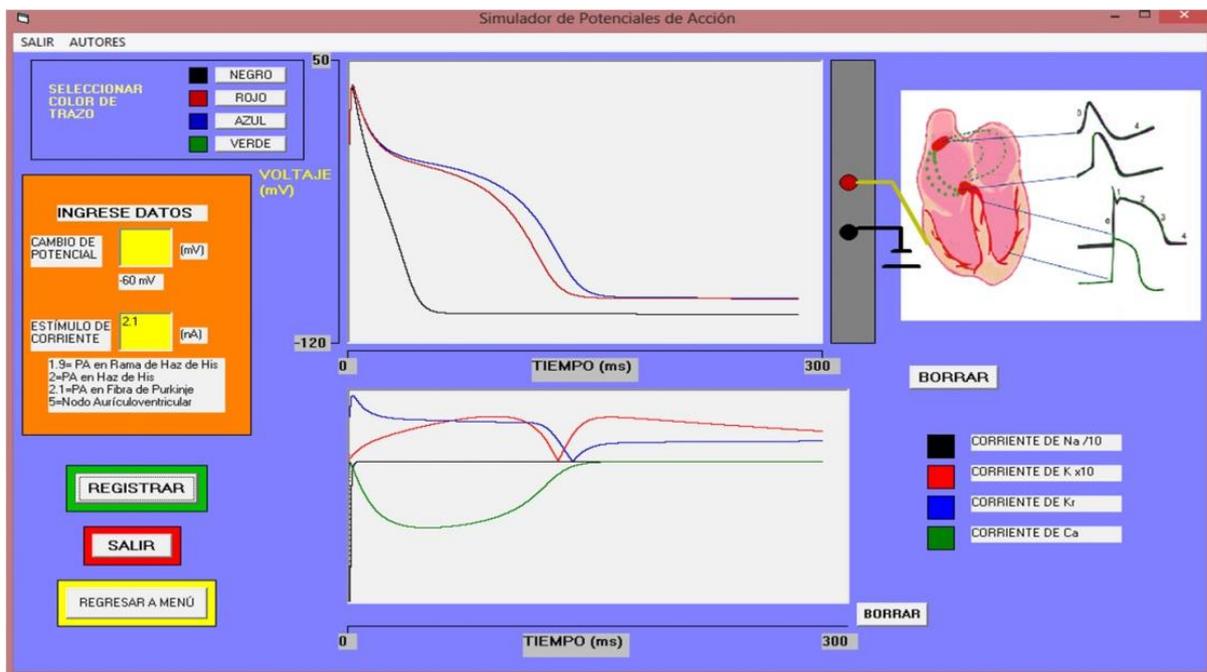


Figura 7. Ejemplo de simulaciones en el sistema de conducción cardiaco. En osciloscopio superior, registros del PA con trazos sobrepuestos (de mayor a menor duración): en azul, registro

en el haz de His; en rojo, en la fibra de Purkinje; en negro, en NAV. En el osciloscopio inferior: se presenta el registro de las corrientes que generaron el PA en la fibra de Purkinje. Las corrientes que se dirigen hacia abajo (entrantes) son la corriente de  $\text{Na}^+$  (en negro) y la corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  (en verde). Con el botón <Borrar> se limpian los osciloscopios. En la esquina inferior derecha se muestran los colores de las corrientes iónicas registradas.

## **Discusión**

Desde el punto de vista biofísico, el canal Funny tiene una importancia fundamental; ya que regula la actividad del marcapaso cardiaco. Este canal es un complejo protéico que se expresa en la membrana celular de los miocitos del nodo sinusal de mamíferos. Estas células son denominadas células marcapaso, tienen la propiedad de una actividad espontánea, la generación repetitiva de PA y el control de la frecuencia cardiaca (DiFrancesco, 2006). En este simulador se puede modificar la conductancia del canal Funny por la actividad del sistema nervioso autónomo. El estudiante puede apreciar los cambios en la frecuencia cardiaca y la modificación de la fase de despolarización diastólica, reflejada en los cambios de la pendiente de despolarización del PA. Este tipo de modulación representa un mecanismo fundamental de relevancia fisiológica. En el contexto de agonistas del sistema nervioso autónomo, ensayos farmacológicos demuestran que la isoprenalina incrementa la frecuencia cardiaca, en tanto que la acetilcolina la disminuye. Un exceso de catecolaminas puede inducir el síndrome de Takotsubo (falla cardiaca aguda que se caracteriza por acinesia regional miocárdica, no dependiente de obstrucción arterial) (Ali et al., 2018; Shao et al., 2013). En una segunda versión del simulador se podría incluir el efecto del exceso de catecolaminas en el PA y asociarlo con la contracción cardiaca.

En el nodo AV y en el sistema His-Purkinje se encuentran varios canales iónicos que se activan de manera sincronizada y precisa: (1) Canales de  $\text{Na}^+$ ,

que juegan un papel primordial en la iniciación del PA, propagación y mantenimiento del ritmo cardiaco normal, son el blanco de drogas antiarrítmicas tipo I. La mutación de los genes respectivos produce el síndrome de Brugada, entre otros. (2) Los canales de  $Ca^{2+}$ , son canales activados por voltaje, en el músculo cardiaco se encuentran canales de calcio tipo L, tipo T y transportadores de  $Ca^{2+}$ . (3) canales de  $K^+$ , dependientes de voltaje que producen corrientes de activación y desactivación rápida ( $I_{to}$ ), corriente ultra-rápida ( $I_{Kur}$ ), corriente rápida ( $I_{Kr}$ ), corriente lenta ( $I_{Ks}$ ), corriente de rectificación retardada ( $I_{K1}$ ) (Ziad et al., 2019). En el simulador se incluyeron  $I_{Na}$ ,  $I_{to}$ ,  $I_{Ca}$  tipo-L y  $I_{Ks}$  para modelar aceptablemente el PA cardiaco en sus 4 fases.

## **Conclusiones**

Los simuladores virtuales desarrollados son una herramienta didáctica de apoyo docente, eficientes para facilitar el aprendizaje a nivel licenciatura en las áreas de la salud y biológicas. El módulo del leccionario está diseñado para ofrecer una panorámica global de la temática y captar la atención del usuario, mediante la síntesis de tópicos fundamentales. El módulo de los simuladores reproduce los potenciales de acción en cuatro sitios del sistema de conducción cardiaco, con la participación de cinco corrientes iónicas que permiten al usuario identificar y diferenciar los PA cardiacos. Los experimentos para el estudio de la acción del sistema nervioso autónomo dejan en claro el efecto del simpático y del parasimpático en la frecuencia cardiaca. La práctica virtual es una alternativa plausible al experimento de laboratorio para docencia del nivel superior, debido al alto costo económico de la técnica de registro intracelular cardiaco. Se propone el uso del programa en salas de cómputo que permitan a los alumnos realizar sus ensayos individualmente.

Técnicamente es de fácil navegación y para optimizar su utilidad se requiere del asesoramiento del docente.

## **Referencias**

Ali, A., Redfors, B., Lundgren, J., Alkhoury, J., Oras, J., Gan, L., Omerovic, E. (2018). Effects of pretreatment with cardiostimulants and beta-blockers on isoprenaline-induced Takotsubo-like cardiac dysfunction in rats. *Int. J. Cardiol.* Accepted Manuscript, doi.org/ [10.1016/j.ijcard.2018.12.045](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.045).

Bristow D. G., Clark J. W. (1982). A mathematical model of primary pacemaking cell in SA node of the heart. *Am J physiol*, Vol. 243, Núm. 2, pp. H207-H218.

Di Francesco D. (2006). Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blocker. *Pharmacol. Res.*, Vol. 53, pp. 399–406.

Gratz, D., Onal, B., Dalic, A., Hund, T.J. (2018). Synchronization of pacemaking in the sinoatrial node: A mathematical modeling study. *Front. Phys.*, Vol. 6, Artículo 63, pp. 1-11.

Hodking A., Huxley A. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to excitation and conduction in nerve, *J Physiol*, Vol. 117, Núm. 4, pp. 500-544.

Keith A., Flack M. (1907). The form and nature of the connections between the primary division of the vertebrate heart, *J Anat Physion*, Vol. 41, pp. 172-89.

McAllister R.E., Noble D., Tsien R. W. (1975) Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J Physiol*, Vol. 251, pp. 1-59.

Murillo M., Cabrera J.A., Pizarro G., Sánchez Q.D. (2011). Anatomía del tejido especializado de conducción cardíaco, *RIA*, Vol. 1, Núm. 2, pp. 229-245.

Richter, Y., Lind, P.G., Maass, P. (2018). Modeling specific action potentials in the humana tria base don a minimal single-cell model. *PLoS ONE* 13(1): e0190448. [doi.org/10.1371/journal.pone.0190448](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190448).

Shao, Y., Redfors, B., Mattson-Hultén, L., Täng, M. S., Daryoni, E., Said, M., Omerovic, E. (2013). Adenosine prevents isoprenaline-induced cardiac contractile and electrophysiological dysfunction. *Eur. J. Pharmacol.* Vol. 718, pp. 475-483.

Wilders R., Jongsma H.J., Van Ginneken A.C.G. (1991). Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node: a comparison of mathematical models. *Biophys J*, Vol. 60, pp. 1202-1216.

Williams, G., Mirams, G.R. (2015). A web portal for in-silico action potential predictions. *J. Pharmacol. Tox. Met.*, Vol. 15, pp. 10-16.

Yanagihara K., Noma A., Irisawa H. (1980) Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential base on the voltage clamp experiments. *Jpn J Physiol.*, Vol. 30, Núm. 6, pp. 841-857.

Ziad, F. I., Miller, J. M., Zipes, D. P. (2019). Cardiac ion channels. In *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology*. 3rd. Elsevier Inc. pp. 15-50.