



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE MÁSTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

DISEÑO Y DESARROLLO DE MODELOS PERSONALIZADOS MULTIESCALA DE CORAZÓN COMPLETO PARA EL ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CARDÍACA

AUTORA: EVA MILARA HERNANDO

TUTOR: FRANCISCO JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ

COTUTORES: LAURA MARTÍNEZ MATEU
JUAN FRANCISCO GÓMEZ GARCÍA

Curso Académico: 2019-20

AGRADECIMIENTOS

Me embarqué en esta nueva experiencia de estudiar y vivir en una nueva ciudad hace ya más de un año. Gracias a la gente que ha estado a mi lado todo este tiempo, podré recordar con cariño y nostalgia mis días por la bonita ciudad de Valencia. Gracias a mi pequeña familia elegida por tanta compañía, apoyo y alegría.

Gracias a mis tutores Javier y Laura, por seguir semana tras semana trabajando para que pudiera salir adelante este gran proyecto, a pesar de todas las dificultades que se nos han planteado en el camino.

Pero principalmente quiero agradecer la oportunidad de estar haciendo este proyecto a mi madre, Eloísa, sin la cual no habría llegado a conseguir ni la mitad de lo que he conseguido.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, especialmente las arritmias cardíacas y los trastornos de la conducción eléctrica. En la actualidad, el estudio de estas alteraciones es posible a través del análisis del electrocardiograma (ECG). Sin embargo, acotar espacialmente la región del corazón donde se producen las alteraciones mediante técnicas no invasivas es de gran utilidad para una mejor planificación de procedimientos terapéuticos, como la ablación. Por este motivo, los modelos computacionales tridimensionales que permiten simular la actividad eléctrica cardíaca han ganado importancia, especialmente los modelos de corazón completo que permiten estudiar ciertas patologías derivadas de una mala conducción entre aurículas y ventrículos.

En el presente trabajo se tiene como objetivo principal el desarrollo de modelos tridimensionales personalizados de corazón completo (aurículas y ventrículos) para ser utilizados como herramienta en el estudio de la actividad eléctrica cardíaca.

Para ello, se realiza la segmentación de los ventrículos a partir de imágenes de tomografía computarizada de pacientes del Hospital Politécnico y Universitario La Fe y se une a los modelos de aurículas y torso ya desarrollados en el Ci2B. Los modelos de corazón completo son acondicionados y suavizados para obtener una malla volumétrica. Además, se realiza una serie de divisiones tanto de las aurículas como los ventrículos en diferentes regiones para representar la heterogeneidad experimentalmente observada y, así, ser lo más realista posible.

Previo a las simulaciones tridimensionales, se realizan simulaciones de una fibra de Purkinje para estudiar las condiciones más realistas de la propagación entre aurícula y ventrículo. Finalmente, se realiza un conjunto de simulaciones que permiten reproducir la propagación del potencial de acción por las diferentes regiones del corazón, con el objetivo de analizar los patrones de activación en ritmo sinusal y la variabilidad entre pacientes.

Además, se intenta desarrollar, sin éxito, simulaciones de la propagación en un modelo de torso completo en condiciones de control y con las heterogeneidades producidas en la conductividad de los pulmones como consecuencia de la neumonía provocada por el COVID-19, para obtener posibles indicadores de dichas anomalías de manera no invasiva mediante los registros de ECG y compararlo con las condiciones de control.

Palabras Clave: corazón, modelo, potencial de acción, propagación, COVID-19

RESUM

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort a tot el món, especialment les arrítmies cardíques i els trastorns de la conducció elèctrica. En l'actualitat, l'estudi d'aquestes alteracions és possible a través de l'anàlisi de l'electrocardiograma (ECG). No obstant això, fitar espacialment la regió del cor on es produeixen les alteracions mitjançant tècniques no invasives és de gran utilitat per a una millor planificació de procediments terapèutics, com l'ablació. Per aquest motiu, els models computacionals tridimensionals que permeten simular l'activitat elèctrica cardíaca han guanyat importància, especialment els models de cor complet que permeten estudiar certes patologies derivades d'una mala conducció entre aurícules i ventricles.

En el present treball es té com a objectiu principal el desenvolupament de models tridimensionals personalitzats de cor complet (aurícules i ventricles) per a ser utilitzats com a eina en l'estudi de l'activitat elèctrica cardíaca.

Per a això, es realitza la segmentació dels ventricles a partir d'imatges de tomografia computada de pacients de l'Hospital Politècnic i Universitari La Fe i s'uneix als models d'aurícules i tors ja desenvolupats en el Ci2B. Els models de cor complet són condicionats i suavitzats per a obtenir una malla volumètrica. A més, es realitza una sèrie de divisions tant de les aurícules com els ventricles en diferents regions per a representar l'heterogeneïtat experimentalment observada i, així, ser el més realista possible.

Previ a les simulacions tridimensionals, es realitzen simulacions d'una fibra de Purkinje per a estudiar les condicions més realistes de la propagació entre aurícula i ventricle. Finalment, es realitza un conjunt de simulacions que permeten reproduir la propagació del potencial d'acció per les diferents regions del cor, amb l'objectiu d'analitzar els patrons d'activació en ritme sinusal i la variabilitat entre pacients.

A més, s'intenta desenvolupar, sense èxit, simulacions de la propagació en un model de tors complet en condicions de control i amb les heterogeneïtats produïdes en la conductivitat dels pulmons com a conseqüència de la pneumònia provocada pel COVID-19, per a obtenir possibles indicadors d'aquestes anomalies de manera no invasiva mitjançant els registres de ECG i comparar-ho amb les condicions de control.

Paraules clau: cor, model, potencial d'acció, propagació, COVID-19

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, especially cardiac arrhythmias and electrical conduction disorders. At present, the study of these alterations is possible through the analysis of the electrocardiogram (ECG). However, spatially delimiting the region of the heart where alterations occur using non-invasive techniques is very useful for better planning of therapeutic procedures, such as ablation. For this reason, three-dimensional computational models that allow simulating cardiac electrical activity have gained importance, especially whole-heart models that allow studying certain pathologies derived from poor conduction between atria and ventricles.

The main objective of the present work is to develop personalized three-dimensional models of the whole heart (atria and ventricles) to be used as a tool in the study of cardiac electrical activity.

To do this, the ventricles are segmented from computed tomography images of patients from the La Fe Polytechnic and University Hospital and are joined to the atria and torso models already developed in the Ci2B. Full heart models are conditioned and smoothed to obtain a volumetric mesh. In addition, a series of divisions of both the atria and ventricles are made into different regions to represent the experimentally observed heterogeneity and thus be as realistic as possible.

Prior to the three-dimensional simulations, simulations of a Purkinje fiber are performed to study the most realistic conditions of the propagation between atrium and ventricle. Finally, a set of simulations is carried out that allow to reproduce the propagation of the action potential through the different regions of the heart, in order to analyze the activation patterns in sinus rhythm and the variability between patients.

In addition, an attempt is being made to develop, without success, simulations of the spread in a full torso model under control conditions and with the heterogeneities produced in the conductivity of the lungs as a consequence of pneumonia caused by COVID-19, to obtain possible indicators of these anomalies in a non-invasive way using the ECG recordings and compare it with the control conditions.

Keywords: heart, model, action potential, spread, COVID-19

ÍNDICE

Capítulo 1. Introducción.....	1
1.1. Anatomía del corazón	1
1.1.1. Anatomía de las aurículas	3
1.1.2. Anatomía de los ventrículos.....	4
1.2. Electrofisiología de corazón	5
1.2.1. Actividad eléctrica del corazón	5
1.2.2. Potencial de acción de las células miocárdicas	6
1.3. Electrocardiograma (ECG)	8
1.3.1. Derivaciones del ECG.....	8
1.3.2. Ritmo sinusal	12
1.3.3. Arritmias.....	13
1.4. Body Surface potential mapping (BSPM)	15
1.5. Imagen cardíaca	16
1.6. Modelos y simulaciones computacionales.....	17
1.6.1. Historia de los modelos cardiacos matemáticos.....	18
1.6.2. Evolución los modelos cardiacos computacionales	20
1.6.2.1. Modelos genéricos	20
1.6.2.2. Modelos basados en imágenes médicas	20
1.6.3. Aplicaciones.....	20
1.7. COVID-19.....	21
Capítulo 2. Justificación, motivación y objetivos	26
2.1. Justificación	26
2.2. Objetivos	26
Capítulo 3. Metodología.....	28
3.1. Adquisición de las imágenes de TC	29
3.1.1. Pacientes	29
3.1.2. Características de las imágenes de TC.....	29

3.2. Segmentación de los ventrículos.....	30
3.3. Unión de las aurículas	34
3.4. Acondicionamiento de las superficies de los modelos	36
3.4.1. Acondicionamiento en Paraview.....	36
3.4.2. Acondicionamiento en Blender.....	37
3.5. Mallado de los volúmenes	39
3.5.1. Depuración de la superficie.....	39
3.5.2. Proceso de mallado de la superficie cardíaca	39
3.5.3. Proceso de mallado de la superficie del torso	40
3.6. Preparación de los volúmenes para las simulaciones tridimensionales	41
3.6.1. Asignación de propiedades	41
3.6.2. Nodo Auriculoventricular (AV) y sistema de Purkinje	43
3.7. Simulaciones.....	45
3.7.1. Simulaciones unidimensionales	48
3.7.2. Simulaciones tridimensionales.....	48
3.7.2.1. Simulaciones con torso	49
Capítulo 4. Resultados.....	50
4.1. Mallas resultantes	50
4.1.1. Mallas de la superficie cardíaca	50
4.1.1.1. Análisis estadístico	51
4.1.2. Mallas de la superficie del torso	55
4.1.2.1. Análisis estadístico	57
4.2. Volúmenes finales para las simulaciones.....	60
4.3. Simulaciones unidimensionales	62
4.3.1. Animaciones unidimensionales.....	66
4.4. Simulaciones tridimensionales.....	68
4.4.1. Simulaciones corazón completo.....	69
4.4.2. Simulaciones torso	74
Capítulo 5. Discusión	75
5.1. Creación de los modelos	75
5.2. Simulaciones electrofisiológicas.....	76
5.3. Limitaciones	77
Capítulo 6. Conclusiones	78

Capítulo 7. Líneas futuras.....	80
Capítulo 8. Bibliografía	82
Anexo A. Presupuesto	88
A.1. Costes laborales	88
A.2. Costes de hardware	89
A.3. Costes de software.....	90
A.4. Costes totales.....	90
Anexo B. Código MATLAB.....	91
B.1. Código MATLAB para el mapeo de las aurículas.....	91
B.2. Código MATLAB para la asignación de propiedades.....	95
B.3. Código MATLAB cálculos simulaciones 1D.....	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del corazón y trayectoria de la sangre por el interior de las cavidades cardíacas [15].	2
Figura 2. División anatómica de las aurículas. RA: aurícula derecha (AD), SAN: nodo sinoauricular, CT: crista terminalis, BB: haz de Bachmann (HB), IB: haz intercaval (HI), RAS: septo derecho (SAD), PLD: pared lateral derecha (PLD), RAA: apéndice derecho (AAD), PM: músculos pectíneos (MP), IST: istmo, ICV: vena cava inferior (VCI), SCV: vena cava superior (VCS), TV: anillo de la válvula tricúspide (VT), LA: aurícula izquierda (AI), LSW: pared superior izquierda (PSI), LAS: septo izquierdo (SAI), LAA: apéndice izquierdo (AAI), LPW: pared posterior izquierda (PPI), MV: anillo de la válvula mitral (VM), RPV: vena pulmonar derecha (VPD), LPV: vena pulmonar izquierda (VPI), CS: seno coronario (SC), FO: fosa oval y LFO: limbo de la fosa oval [19].	3
Figura 3. Representación anatómica de los ventrículos divididos en regiones sobre una imagen real y sobre un modelo tridimensional. MPD: Músculos Papilares Derechos; MPI: Músculos Papilares Izquierdos; TD: Trabéculas del Ventrículo Derecho; TI: Trabéculas del Ventrículo Izquierdo; PVD: Pared Ventricular Derecha; PVI: Pared Ventricular Izquierda [24].	4
Figura 4. Estructuras que conforman el sistema de conducción del corazón y los potenciales de acción en cada una de ellas [25].	5
Figura 5. Fases del potencial de acción de células del miocardio ventricular y corrientes de los principales iones implicados [15].	7
Figura 6. Representación del periodo refractario y del periodo refractario relativo [27].	8
Figura 7. Esquema de las derivaciones de los estándares de Einthoven (izquierda) y derivaciones aumentadas (derecha) [29].	9
Figura 8. Derivaciones precordiales en vista frontal (izquierda) y horizontal (derecha) [29].	10
Figura 9. Relación entre las derivaciones V1 y V4 [30].	11
Figura 10. Trazado de las derivaciones precordiales [30].	12
Figura 11. Representación de un ECG normal [29].	12
Figura 12. ECGs de las taquicardias auriculares más comunes: taquicardia, flutter y fibrilación [33].	14
Figura 13. ECG de la taquicardia y fibrilación ventricular respectivamente [33].	14
Figura 14. ECGs correspondientes al ritmo normal y a los diferentes grados de bloqueo AV [33].	15
Figura 15. Ejemplo del uso de BSPM para el desarrollo de mapas de activación de modelos de corazón personalizados [41].	16

Figura 16. Representación del intervalo de adquisición en A) Estudio Prospectivo y B) Estudio Retrospectivo [46].	17
Figura 17. Escalas de los modelos cardíacos [48].	18
Figura 18. Diagrama del circuito del modelo de FitzHugh-Nagumo [50].	19
Figura 19. Diferencias entre los modelos celulares auriculares [56].	19
Figura 20. Ejemplos de lesiones por COVID-19 [64].	24
Figura 21. Visualización de la evolución de un paciente con COVID-19. A) Oscurecimiento de la zona izquierda. B) Progresión de la enfermedad con una afectación múltiple y bilateral. C) Mejora bilateral de las opacidades después de la terapia [70].	24
Figura 22. Diagrama de flujo de la metodología.	28
Figura 23. Interfaz del software Seg3D mostrando la imagen de TC de uno de los pacientes.	30
Figura 24. Segmentación del endocardio de ambos ventrículos en el corte axial.	32
Figura 25. Representación del volumen del endocardio izquierdo.	33
Figura 26. Representación del volumen del endocardio izquierdo suavizado.	33
Figura 27. Representación de la segmentación del epicardio junto con el endocardio en el corte axial.	33
Figura 28. Segmentación del músculo cardíaco suavizado mostrado en el corte axial.	34
Figura 29. Visualización de aurículas y ventrículos en el corte axial.	35
Figura 30. Volumen del corazón completo.	35
Figura 31. Interfaz de Paraview.	36
Figura 32. Volumen de corazón completo suavizado.	37
Figura 33. Volumen de corazón completo suavizado con reducción de la opacidad.	37
Figura 34. Interfaz de Blender.	37
Figura 35. Modelo del corazón completo suavizado en Blender.	38
Figura 36. Interfaz de la herramienta MeshLab.	39
Figura 37. Fases de la generación del sistema de Purkinje. A) Ramas del haz, B) ramas del sistema de Purkinje y C) ramas terminales del sistema de Purkinje [84].	44
Figura 38. Representación del sistema de Purkinje con las tres ramas principales del VI (posterior, septal y anterior) y las ramas principales del VD (septal y anterior). Las uniones de Purkinje con el miocardio se representan como esferas de color magenta [85].	44
Figura 39. Representación del corazón del Paciente 2 con baja opacidad destacando (A) Nodo AV, (B) sistema de Purkinje y (C) combinación de ambos.	45
Figura 40. Representación esquemática de las corrientes, bombas e intercambiadores de iones incluidas en el modelo de Courtemanche [86].	46

Figura 41. Representación de los efectos de variar las conductancias de (A) $I_{Ca,L}$, (B) I_{Kur} y (C) I_{to} [86].	46
Figura 42. Modelo esquemático del modelo ventricular de O'Hara [87].	47
Figura 43. Variación de los valores de APD90 en los diferentes tipos celulares (M: mid-miocardio, endo: endocardio, epi: epicardio) variando el BCL [87].	47
Figura 44. Representación de la fibra unidimensional.	48
Figura 45. Mallas del corazón completo (izquierda) del Paciente 1 y (derecha) del Paciente 2.	50
Figura 46. Histogramas de las características de calidad estudiadas en relación con los bordes de la malla del Paciente 1: (Superior izquierda) Distorsión o calidad, (superior derecha) relación de borde, (inferior izquierda) borde más largo y (inferior derecha) borde más corto.	53
Figura 47. Histogramas de las características de calidad estudiadas en relación con los bordes de la malla del Paciente 2: (Superior izquierda) Distorsión o calidad, (superior derecha) relación de borde, (inferior izquierda) borde más largo y (inferior derecha) borde más corto.	54
Figura 48. Histogramas del Jacobiano Escalado de la malla del (izquierda) Paciente 1 y (derecha) Paciente 2.	55
Figura 49. Modelos de los órganos suavizados segmentados a partir de las imágenes del Paciente 2. Se incluyen los siguientes órganos (en orden de izquierda a derecha, de fila superior a fila inferior): corazón completo, hígado, huesos, pulmones, sangre (con aorta) y riñones.	56
Figura 50. Modelo de torso del Paciente 2 con los modelos de los órganos nombrados en la Figura 49.	56
Figura 51. Modelo del pulmón afectado por COVID-19.	57
Figura 52. Histograma de la característica Ratio de Aspecto (radio/lado).	59
Figura 53. Histograma de la característica Cara/Ángulo.	59
Figura 54. Histograma de la característica diédrico.	60
Figura 55. Representación de las mallas volumétricas con la propiedad Modelo asignada en (derecha) Paciente 1 y (izquierda) Paciente 2.	61
Figura 56. Representación de las mallas volumétricas con la propiedad Material asignada en (derecha) Paciente 1 y (izquierda) Paciente 2.	61
Figura 57. Representación de las mallas volumétricas con la propiedad Orientación de fibra asignada en (derecha) Paciente 1 y (izquierda) Paciente 2.	62
Figura 58. Simulación de la actividad eléctrica de la célula 35 de la fibra 1D. Las líneas verticales negras representan el cambio de BCL.	63
Figura 59. Potencial de acción del estímulo 10 de la célula 35 con diferentes valores de I_{Na} y con valor de conductividad 0.002 (control).	64
Figura 60. Zoom de la Figura 59.	64
Figura 61. Potencial de acción del estímulo 10 de la célula 35 con diferentes valores de conductividad.	65

Figura 62. Zoom de la Figura 61.	65
Figura 63. Potencial de acción resultante del estímulo 10 en diferentes células de la fibra (35, 85 y 135) con corriente de Na ⁺ al 40% de su valor original y conductividad de valor 0.0001.	66
Figura 64. Animación de la propagación de la actividad eléctrica a través de la fibra de Purkinje para una corriente de Na ⁺ del 40% del valor normal y una conductividad de (superior) 0.002 y (inferior) 0.001.	67
Figura 65. Animación de la propagación de la actividad eléctrica a través de la fibra de Purkinje para una conductividad de 0.002 y una corriente de Na (superior) control y (inferior) reducida al 40% del control.	67
Figura 66. Animación de la propagación de la actividad eléctrica a través de la fibra de Purkinje para (superior) una conductividad de 0.002 y una corriente de Na control y (inferior) una conductividad de 0.0001 y reducida al 40% del control.	68
Figura 67. Patrón de activación para el modelo de corazón completo del Paciente 1.	70
Figura 68. Patrón de activación para el modelo de corazón completo del Paciente 2.	71
Figura 69. Patrón de tiempo de activación del modelo de corazón completo del Paciente 1 (izquierda) y del Paciente 2 (derecha).	72
Figura 70. Patrón de activación de los ventrículos según Durrer et al. [101] siendo la escala inferior una representación del tiempo de activación en ms.	73

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes con características específicas [67].....	22
Tabla 2. Afectación de los lóbulos pulmonares [66].	23
Tabla 3. Conductividades de los pulmones izquierdo y derecho en función de la fracción de inspiración [72].....	25
Tabla 4. Características de las imágenes de TC de cada caso de estudio.	29
Tabla 5. Conductividades de los órganos del torso [77].	49
Tabla 6. Análisis estadístico de los elementos de las mallas de los Pacientes 1 y 2.	51
Tabla 7. Análisis estadístico del volumen de entrada introducido en el mallador y la malla de salida resultante para el Paciente 2.	58
Tabla 8. Estadísticas de calidad de la malla del torso del Paciente 2.....	58
Tabla 9. Valores de tiempo de retardo entre la célula 35 y la 135.	66
Tabla 10. Tiempos de activación de Lemery et al. [100].....	73
Tabla 11. Descripción de los costes laborales.....	88
Tabla 12. Descripción de costes personales en Hardware.....	89
Tabla 13. Descripción de los costes en hardware del Ci2B.	89
Tabla 14. Descripción de los costes en hardware.	89
Tabla 15. Descripción de los costes de software.	90
Tabla 16. Desglose de todos los costes.	90
Tabla 17. Desglose del coste general total.....	90

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1. Derivación del brazo izquierdo de Einthoven.	9
Ecuación 2. Derivación del brazo derecho de Einthoven.	9
Ecuación 3. Derivación del pie izquierdo de Einthoven.	9
Ecuación 4. Relación entre las derivaciones de Einthoven según la Ley de Kirchhoff.	9
Ecuación 5. Ecuación de las derivaciones aumentadas.	10
Ecuación 6. Ecuación del terminal central de Wilson de las derivaciones precordiales.	10
Ecuación 7. Ecuación de la fracción inspiratoria ($V_{\text{insp}} = \text{Volumen tidal}$) [72].	25
Ecuación 8. Cálculo del valor de 'Edge ratio' [99].	52
Ecuación 9. Cálculo del Jacobiano [99].	54
Ecuación 10. Cálculo del Jacobiano Escalado [99].	54

ACRÓNIMOS

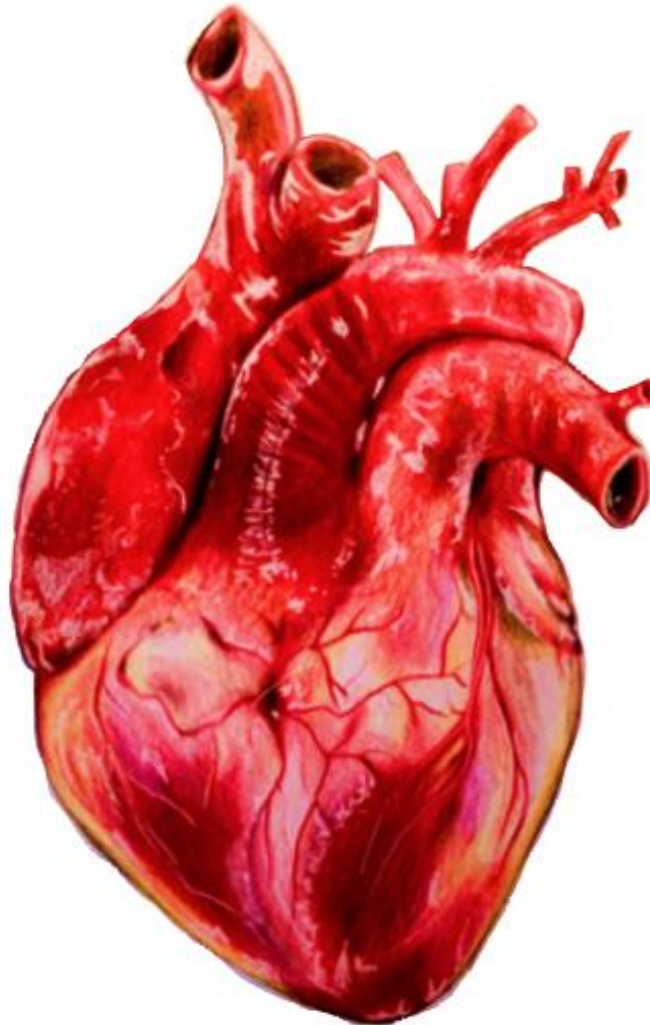
AV	Auriculoventricular
AD	Aurícula Derecha
SAN	Nodo Sinoauricular
CT	Crista terminalis
HB	Haz de Bachmann
HI	Haz Intercaval
SAD	Septo de la Aurícula Derecha
PLD	Pared Lateral Derecha
AAD	Apéndice de la Aurícula Derecha
MP	Músculos Pectíneos
IST	Istmo
VCI	Vena Cava Inferior
VCS	Vena Cava Superior
VT	Anillo de la válvula tricúspide
AI	Aurícula Izquierda
PSI	Pared Superior Izquierda
SAI	Septo de la Aurícula Izquierda
AAI	Apéndice de la Aurícula Izquierda
PPI	Pared Posterior Izquierda
VM	Válvula Mitral
VPD	Vena Pulmonar Derecha
VPI	Vena Pulmonar Izquierda
SC	Seno Coronario
FO	Fosa Oval
LFO	Limbo de la Fosa Oval
ECG	Electrocardiograma
mV	miliVoltios
ARP	Periodo Refractario Absoluto
RRP	Periodo Refractario Relativo
ERP	Periodo Refractario Efectivo
SNP	Periodo Supernormal
bpm	Latidos por minuto (beats per minute)
BSPM	Body Surface Potential Mapping
ATC	Angiografía de Tomografía Computarizada
MRI	Imagen de Resonancia Magnética
TC	Tomografía Computarizada
Rx	Rayos X
HH	Hodgkin-Huxley

LR	Luo y Rudy
EAD	Early Afterdepolarization
DAD	Delayed Afterdepolarization
CRN	Courtemanche-Ramirez-Nattel
CAD	Computer-aided design
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
SARS-CoV	Síndrome Respiratorio Agudo - Coronavirus
GGO	Ground Glass Opacity
Vinsp	Volumen tidal
SCI	Scientific Computing and Imaging Institute
Ci2B	Centro de investigación e innovación en Bioingeniería
3D	Tridimensional
1D	Unidimensional
BCL	Basic Cycle Length
DTI	Imagen tensorial de difusión



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

DISEÑO Y DESARROLLO DE MODELOS PERSONALIZADOS MULTIESCALA DE CORAZÓN COMPLETO PARA EL ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CARDÍACA



CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la mejora de las condiciones de vida ha permitido que se produzca un aumento de la vida media en España, alcanzando un valor de 83,5 años en 2018 [1]. Con el aumento de la vida media, se ha producido el envejecimiento de la población española, medido por el aumento de la proporción de personas mayores de 65 años, alcanzando esta proporción un valor de 19,1% sobre la población total [2]. Uniendo estos valores a los datos de que la principal causa de muerte en España son las enfermedades del sistema circulatorio, alcanzando un valor cercano al 30% según el Instituto Nacional de Estadística [3] y que las personas mayores de 65 años son especialmente susceptibles a las enfermedades cardiovasculares [4], cabe destacar la importancia del desarrollo de métodos de prevención y tratamiento para este conjunto de enfermedades para reducir o limitar la necesidad de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares, ya que estas suponen una alta carga socioeconómica [5]. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, las arritmias o alteraciones del ritmo cardíaco constituyen un importante grupo, ya que son la causa de más del 16% de los ingresos hospitalarios y afectan a un total del 1% de la población general [6][7]. Además, las arritmias suponen una de las principales causas de muerte en el mundo moderno. A pesar de que existe un gran número de tratamientos para las arritmias, estos no siempre son efectivos. Por este motivo, se están desarrollando herramientas basadas en las imágenes cardíacas y en modelos computacionales personalizados con el objetivo de estudiar la propagación normal del corazón, las arritmias o el riesgo de padecerlas sin necesidad de analizarlo experimentalmente [8][9][10]. Estos modelos incluso permiten simular diferentes condiciones cardíacas, es decir, como se desarrolla la propagación a través de un corazón ya afectado por otras patologías [11]. Dentro de estos modelos, se pueden destacar los modelos de corazón completo como una herramienta realmente útil para el estudio de alteraciones cardíacas, ya que el corazón es una estructura compleja y heterogénea con diferentes propiedades y una secuencia de activación organizada que solo puede entenderse correctamente a nivel de todo el órgano y teniendo en cuenta la interacción integrada del conjunto [12].

1.1. ANATOMÍA DEL CORAZÓN

El corazón es el órgano que se encuentra suspendido en el centro de la cavidad torácica, gracias a la unión que tiene con los grandes vasos. Se encuentra recubierto por el pericardio, un pequeño saco fibroso que contiene una sustancia fluida que permite que el corazón se mueva libremente durante la contracción y la relajación. La principal función del corazón es la de hacer llegar sangre a todos los órganos del cuerpo a través de estos movimientos de contracción [13].

El músculo cardíaco está formado por cuatro cámaras: dos aurículas y dos ventrículos. Las aurículas son cámaras que se encuentran en la parte superior. Por otro lado, los ventrículos se encuentran bajo las aurículas y bombean la sangre procedente de las aurículas hacia los

pulmones y las arterias. Estos últimos ocupan la mayor parte del volumen cardíaco. Las aurículas se separan de los ventrículos a través de las válvulas auriculoventriculares (AV) denominadas válvulas tricúspide y mitral, que separan las cavidades derechas e izquierdas respectivamente. La principal función de estas válvulas es impedir el flujo retrógrado de la sangre, es decir, evitar que la sangre fluya desde los ventrículos hacia las aurículas. Por otro lado, existen otras válvulas denominadas aórtica y pulmonar que impiden el flujo retrógrado desde las arterias aorta y pulmonar hacia los ventrículos [14][15].

Como se muestra en la Figura 1, la sangre avanza a través de las cavidades con una trayectoria predeterminada. La sangre desoxigenada entra en la aurícula derecha, desde donde fluye hasta el ventrículo derecho, el cual bombea la sangre a través de las arterias pulmonares haciendo que la sangre llegue a los pulmones. Los pulmones desempeñan la función de eliminar los desechos que hay en la sangre y de oxigenarla. La sangre oxigenada, que sale de los pulmones, a través de las venas pulmonares llega a la aurícula izquierda, desde donde fluye hasta el ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo se contrae bombeando la sangre oxigenada hacia la aorta, llegando al sistema arterial y permitiendo así la oxigenación del resto de órganos y tejidos [14][15].

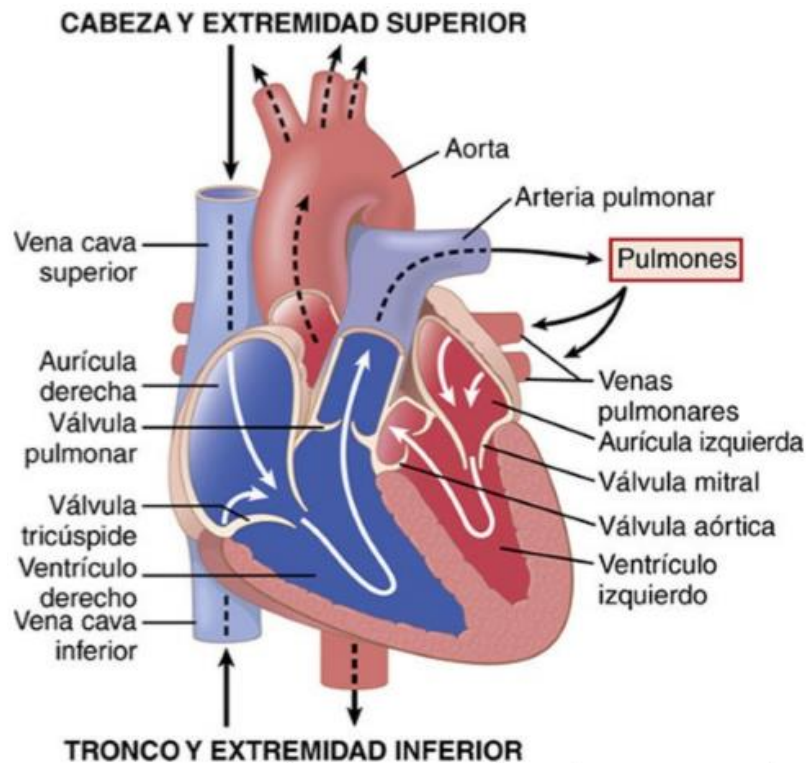


Figura 1. Estructura del corazón y trayectoria de la sangre por el interior de las cavidades cardíacas [15].

La anatomía del corazón también se puede dividir en los diferentes tipos de tejidos. El miocardio es el músculo cardíaco que funciona involuntariamente, ya que es autoexcitable. Además del miocardio, los otros tejidos que hay en el corazón son el endocardio, que actúa como revestimiento interno de las aurículas y los ventrículos, y el pericardio, que es una membrana que cubre la superficie externa del corazón. El pericardio, a su vez, está formado por dos láminas: una parietal y otra visceral denominada epicardio, que se encuentra adherida al corazón [16][17].

1.1.1. Anatomía de las aurículas

La estructura anatómica de las aurículas está caracterizada por dividirse en varias regiones con diferentes características estructurales y heterogeneidades electrofisiológicas. Las estructuras anatómicas de las aurículas con mayor intervención son distintas para la aurícula derecha e izquierda. En el caso de la aurícula derecha (AD), las regiones más importantes son: el nodo sinoauricular (SAN), crista terminalis (CT), el haz de Bachmann (HB), el haz intercaval (HI), el septo (SAD), la pared lateral (PLD), el apéndice derecho (AAD), los músculos pectíneos (MP), el istmo (IST), las venas cavas inferior (VCI) y superior (VCS) y el anillo de la válvula tricúspide (VT). La aurícula izquierda (AI) se puede dividir en ocho regiones: la pared superior (PSI), el septo (SAI), el apéndice izquierdo (AAI), la pared posterior (PPI), el anillo de la válvula mitral (VM), las venas pulmonares derechas (VPD) e izquierdas (VPI) y el seno coronario (SC). Además, también se puede incluir como una estructura independiente que conecta ambas aurículas la fosa oval (FO) y su limbo (LFO). A pesar de poder dividir las aurículas en este gran número de regiones, normalmente se utilizan las más relevantes para la representación del comportamiento cardíaco [18][19]. En la Figura 2 se observan cuáles son y la distribución de las regiones de la aurícula con mayor importancia.

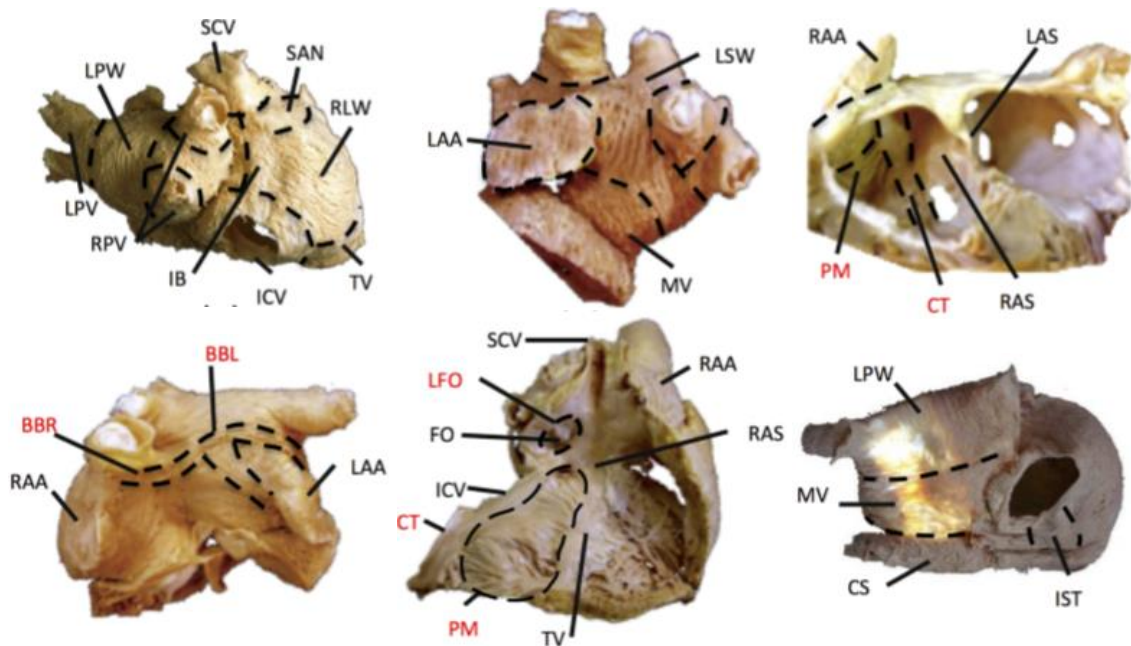


Figura 2. División anatómica de las aurículas. RA: aurícula derecha (AD), SAN: nodo sinoauricular, CT: crista terminalis, BB: haz de Bachmann (HB), IB: haz intercaval (HI), RAS: septo derecho (SAD), PLD: pared lateral derecha (PLD), RAA: apéndice derecho (AAD), PM: músculos pectíneos (MP), IST: istmo, ICV: vena cava inferior (VCI), SCV: vena cava superior (VCS), TV: anillo de la válvula tricúspide (VT), LA: aurícula izquierda (AI), LSW: pared superior izquierda (PSI), LAS: septo izquierdo (SAI), LAA: apéndice izquierdo (AAI), LPW: pared posterior izquierda (PPI), MV: anillo de la válvula mitral (VM), RPV: vena pulmonar derecha (VPD), LPV: vena pulmonar izquierda (VPI), CS: seno coronario (SC), FO: fosa oval y LFO: limbo de la fosa oval [19].

Experimentalmente, se han observado diferencias en el potencial de acción y en la velocidad de conducción en las diferentes regiones anatómicas auriculares [20][21]. También, se han observado variaciones en la duración y la morfología del potencial de acción a lo largo de la aurícula y, como consecuencia de estos factores, en el comportamiento dinámico [22]. Por este

motivo, cada región auricular se puede caracterizar mediante tres propiedades: el modelo celular, la conductividad longitudinal y la anisotropía. Estas propiedades eléctricas junto con la geometría y la orientación de la fibra de las regiones determinan la propagación de los potenciales de acción [20][21].

1.1.2. Anatomía de los ventrículos

De la misma manera que las aurículas, los ventrículos pueden dividirse anatómicamente en diferentes regiones. En el ventrículo derecho se distinguen dos cavidades separadas por un anillo de bandas musculares. Una de las cavidades se considera el tracto de entrada y comprende desde la válvula tricúspide hasta el ápex, mientras que la otra cavidad es el tracto de salida, que en este caso comienza desde la punta de la cara anterior hasta la arteria pulmonar. Las bandas musculares que separan ambos tractos son la cresta supraventricular (que separa la válvula tricúspide de la pulmonar) y la trabécula septomarginal del tabique interventricular. De la misma manera, el ventrículo izquierdo está formado por un tracto de entrada desde la válvula mitral hasta el ápex de la pared ventricular izquierda, y un tracto de salida desde el ápex hasta la válvula aórtica [23]. En la Figura 3 se muestra la segmentación de las diferentes regiones de los ventrículos tanto sobre una imagen de un paciente real como sobre el modelo formado a partir de esta segmentación.

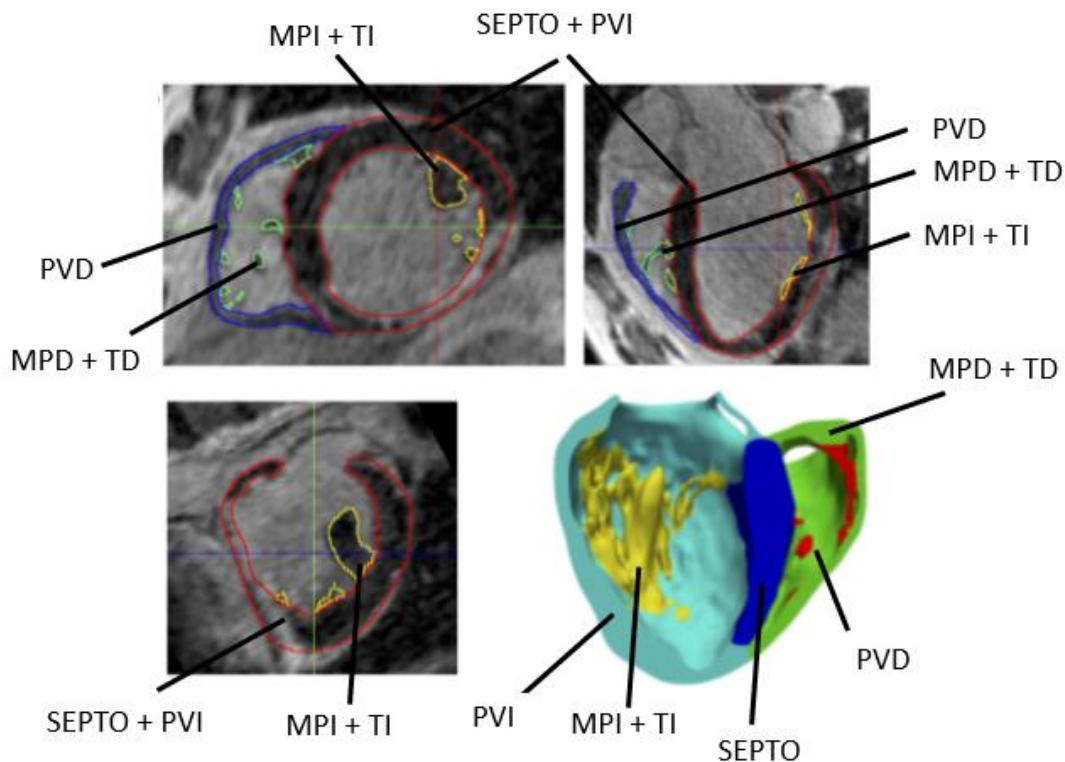


Figura 3. Representación anatómica de los ventrículos divididos en regiones sobre una imagen real y sobre un modelo tridimensional. MPD: Músculos Papilares Derechos; MPI: Músculos Papilares Izquierdos; TD: Trabéculas del Ventrículo Derecho; TI: Trabéculas del Ventrículo Izquierdo; PVD: Pared Ventricular Derecha; PVI: Pared Ventricular Izquierda [24].

1.2. ELECTROFISIOLOGÍA DE CORAZÓN

Para poder desarrollar los modelos cardíacos, no solo es necesario el conocimiento sobre la anatomía del corazón a modelar, sino que también es necesario conocer la actividad eléctrica del corazón. El propósito de este análisis es poder simular correctamente la propagación del estímulo a lo largo de las diferentes regiones cardíacas. Por este motivo, en los siguientes apartados se detalla la actividad eléctrica del corazón: su sistema de conducción y el potencial de acción de las células cardíacas.

1.2.1. Actividad eléctrica del corazón

En el corazón pueden encontrarse tres tipos de músculos cardíacos: el músculo auricular, el músculo ventricular y las fibras musculares especializadas en la excitación y conducción. Los dos primeros realizan la contracción, mientras que las fibras especializadas en la excitación y conducción son las que sincronizan las descargas eléctricas en forma de potenciales de acción marcando el ritmo cardíaco [15]. Es importante destacar que ciertas células cardíacas son capaces de activarse de manera autónoma, independientemente del sistema nervioso [25].

El sistema de conducción del corazón está formado por el nodo sinoauricular (SAN), el nodo auriculoventricular (AV), el Haz de His y las fibras de Purkinje. En la Figura 4 se muestra la propagación de un estímulo. La estimulación cardíaca comienza con un impulso del SAN ubicado en el miocardio de la AD. Este estímulo se propaga a través de la aurícula provocando su contracción, y alcanzando el nodo AV ubicado en el septo que separa ambas aurículas. Desde este último nodo, el impulso se envía a través del Haz de His cuya función principal es lograr que el impulso llegue a ambos ventrículos. Finalmente, este impulso alcanza las fibras de Purkinje que son las que producen la contracción de ambos ventrículos. De esta manera, es el SAN el que actúa como el marcador del ritmo cardíaco creando y propagando el impulso que genera la contracción de las diferentes cavidades [25].

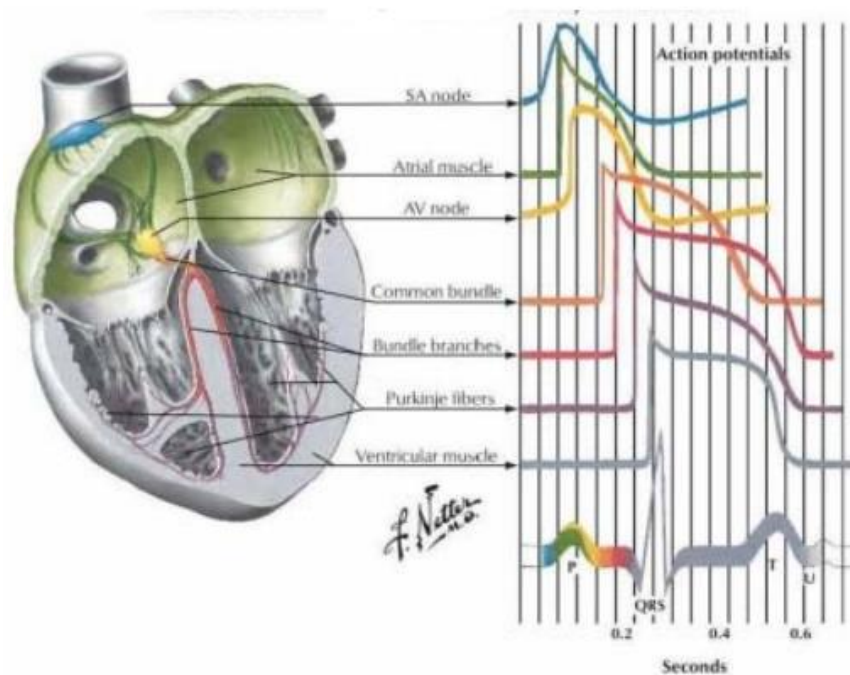


Figura 4. Estructuras que conforman el sistema de conducción del corazón y los potenciales de acción en cada una de ellas [25].

Cuando el impulso se va propagando, cada una de las estructuras que forman el sistema de conducción, y las células musculares, desarrollan un potencial de acción. El conjunto de todos ellos generan una señal eléctrica conocida como electrocardiograma (ECG), que puede observarse bajo todas las formas de onda de los diferentes potenciales de acción en la Figura 4 [25].

1.2.2. Potencial de acción de las células miocárdicas

El potencial de acción de las células miocárdicas que se encargan de la contracción del corazón se divide en 5 fases diferenciadas por los iones implicados en cada fase que producen también diferentes actividades eléctricas. La Figura 5 describe la forma del potencial de acción, así como iones implicados en cada fase. Las diferentes fases del potencial de acción son las siguientes [15][16][26]:

- **Despolarización (fase 0).** La fase 0 comprende la fase de despolarización durante la cual se produce la apertura de los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje, lo que produce la entrada de este ion. Además, también se produce la apertura de los canales lentos de Calcio (Ca^{2+}) con la consecuente entrada del Ca^{2+} a la célula. Debido a la entrada de estos iones, el potencial de membrana se hace más positivo llegando a un valor de entre 20 mV y 40 mV.
- **Repolarización inicial (fase 1).** Debido al aumento de voltaje producido en la fase 0, se desencadena la apertura de los canales de potasio (K^+) dependientes de voltaje, por lo que comienza la segunda fase del potencial de acción, la fase 1, que es la fase de repolarización rápida y corta durante la cual se produce la salida de los iones de K^+ . La constante entrada de Ca^{2+} a través de los canales lentos provoca el cierre de los canales de K^+ , haciendo que esa rápida repolarización tenga una corta duración. Esta es la fase durante la cual, la célula comienza a recuperar su potencial de membrana en reposo.
- **Meseta (fase 2).** La tercera fase, fase 2, es una fase de meseta, es decir, es una fase durante la cual no se produce un cambio de voltaje apreciable. Los motivos por el cual se alcanza un estado de meseta comprenden el aumento de la permeabilidad de los iones de Ca^{2+} y la disminución de la permeabilidad para los iones de K^+ , es decir, los cambios de los canales iónicos producidos durante las fases 0 y 1 desencadenan un equilibrio interpretado como este estado de meseta. Durante esta fase, los canales de Ca^{2+} , se oponen a los de K^+ , y solo cuando se inactivan los de Ca^{2+} se consigue finalizar esta fase.
- **Repolarización rápida (fase 3).** Tras la meseta, se produce el cierre de los canales lentos de Ca^{2+} y Na^+ impidiendo la entrada de estos iones, lo que desencadena la siguiente fase, la fase 3. En esta fase aumenta la permeabilidad de la membrana a los iones de K^+ , produciendo una salida de K^+ de manera más rápida, lo que produce una repolarización que devuelve la célula a potenciales negativos.
- **Potencial de membrana de reposo (fase 4).** Finalmente, se puede identificar la fase 4, en la que la bomba de Na-K-ATPasa se encarga de volver al estado inicial de la membrana mediante la expulsión de Na^+ y la introducción de K^+ al interior, devolviendo la célula al estado de reposo, con un valor medio de -90 mV.

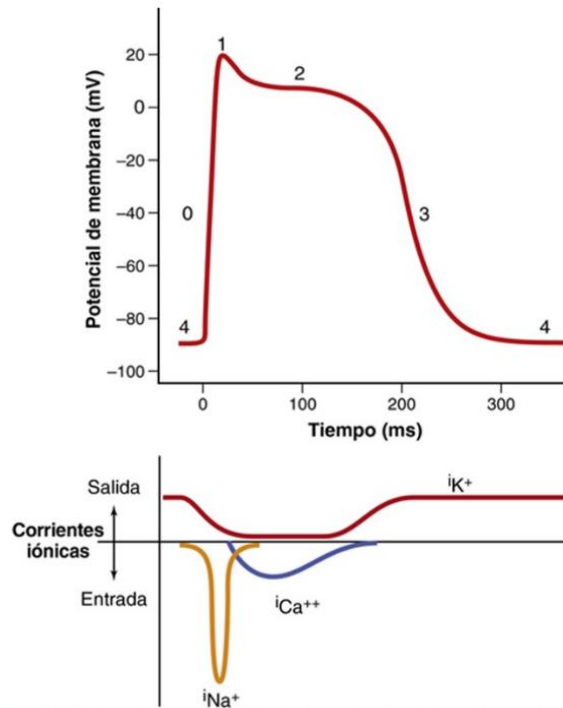


Figura 5. Fases del potencial de acción de células del miocardio ventricular y corrientes de los principales iones implicados [15].

El músculo cardíaco, al ser un tejido excitable, es refractario. El periodo refractario es el intervalo de tiempo durante el cual el músculo cardíaco no puede estimarse con un impulso normal si ya estaba excitado, es decir, es el tiempo de recuperación que necesitan las células después de haber sido descargadas antes de responder a un estímulo de nuevo [15][27]. Suele deberse a la falta de disponibilidad de la corriente que produce la despolarización, es decir, la de Na^+ [26]. Durante el periodo refractario absoluto (*absolute refractory period*, ARP) las células del miocardio no pueden contraerse y las células del sistema de conducción no pueden conducir el impulso independientemente de lo fuerte que sea el estímulo eléctrico, por lo que no se producen contracciones en el músculo cardíaco. Este periodo se corresponde con el tiempo que necesitan los canales de Ca^{2+} para abrirse de nuevo y permitir la entrada del ion en el interior de la célula. El periodo refractario relativo (*relative refractory period*, RRP) comienza al final del ARP cuando la membrana celular está casi completamente repolarizada. Durante este periodo, algunas de las células cardíacas repolarizan hasta su potencial umbral y pueden ser estimuladas por un estímulo más potente de lo normal. El periodo refractario efectivo (*effective refractory period*, ERP) se diferencia del ARP en que en este caso los estímulos sí que podrían ser lo suficientemente grandes para producir el potencial, pero la célula no es capaz de conducirlo, es decir, no hay suficiente corriente interna para conducir el potencial a las células vecinas. Por último, el periodo supernormal (*supernormal period*, SNP) es el intervalo de tiempo durante el cual un estímulo más débil de lo normal puede producir la despolarización de las células cardíacas. Va desde el final de la fase 3 hasta el principio de la fase 4 del potencial de acción, cuando la célula es más excitable de lo normal [27]. Los periodos descritos se muestran en la Figura 6 donde se muestra su extensión en un potencial de acción.

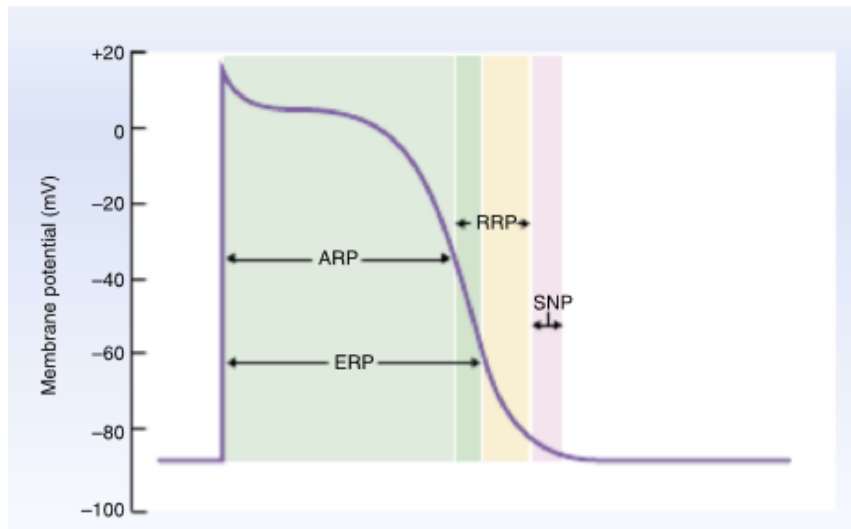


Figura 6. Representación del periodo refractario y del periodo refractario relativo [27].

1.3. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Como se ha comentado anteriormente, la propagación de los potenciales de acción a través de las diferentes regiones del corazón da como resultado el ECG. Esta señal es medible de forma no invasiva, por lo que resulta una técnica de gran utilidad para obtener información sobre la calidad de la propagación del impulso cardíaco.

El electrocardiograma o ECG es una señal que permite estudiar las variaciones de voltaje del tejido cardíaco en función del tiempo. Registra la actividad de la corriente eléctrica que se está desarrollando en el corazón, es decir, los diferentes potenciales de acción en las diferentes estructuras cardíacas. Normalmente, se utiliza papel milimetrado para registrar la señal y no suele exceder los 30 segundos. Para obtener un ECG es necesario tener un electrocardiógrafo, sensores (electrodos) en forma de parches que se colocan sobre la piel del torso y un sistema de cables que lleve las señales de los parches al dispositivo [28].

La actividad eléctrica del corazón que se observa en el ECG muestra diferentes deflexiones (ondas del ECG) que se corresponden con los impulsos eléctricos a través de las diferentes estructuras que componen el corazón y que se explicarán más adelante. El ECG es una técnica muy valorada ya que permite encontrar la zona del corazón que se encuentra dañada a través de medidas realizadas sobre el torso del paciente. Además, es una prueba diagnóstica asequible, segura y sencilla que proporciona una gran cantidad de información, principalmente para diferenciar las arritmias [28].

1.3.1. Derivaciones del ECG

El ECG es el registro del potencial extracelular debido a la propagación de los potenciales de acción cardíacos, medido desde la superficie del cuerpo gracias a la capacidad que tienen los tejidos para conducir los potenciales eléctricos. Esta técnica realiza una medida indirecta o derivada, debido a que los tejidos que rodean al corazón también pueden tener potenciales propios que alteren el potencial que se registra en el corazón. Existen algunos estándares que definen las posiciones de los electrodos para realizar esta medida: derivaciones de Einthoven

(parte izquierda de la Figura 7), derivaciones aumentadas (parte derecha de la Figura 7) y derivaciones precordiales (Figura 8) [29][30].

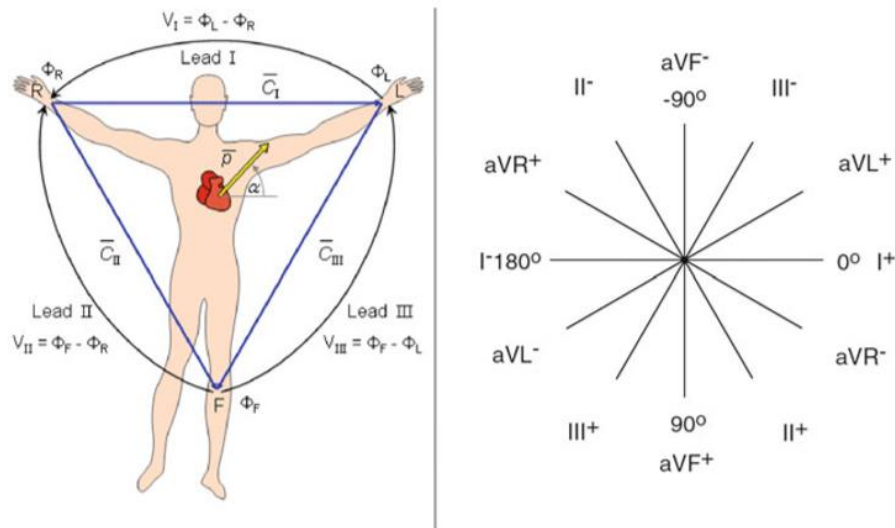


Figura 7. Esquema de las derivaciones de los estándares de Einthoven (izquierda) y derivaciones aumentadas (derecha) [29].

Derivaciones de Einthoven. Se colocan tres electrodos: uno en el brazo izquierdo, otro en el brazo derecho y otro en el pie izquierdo, ya que el corazón se ubica en el lado izquierdo del pecho. El potencial de cada electrodo viene dado por ϕ_L , ϕ_R y ϕ_F , respectivamente. De esta manera, las derivaciones vienen dadas por las siguientes fórmulas [29][30]:

$$V_I = \phi_L - \phi_R$$

Ecuación 1. Derivación del brazo izquierdo de Einthoven.

$$V_{II} = \phi_F - \phi_R$$

Ecuación 2. Derivación del brazo derecho de Einthoven.

$$V_{III} = \phi_F - \phi_L$$

Ecuación 3. Derivación del pie izquierdo de Einthoven.

Con el objetivo de obviar la línea eléctrica de los dispositivos usados para medir el ECG, se coloca un último electrodo en la pierna derecha [30].

Para esta teoría de derivaciones, se representa el corazón como un conductor esférico homogéneo colocado en el centro del triángulo equilátero formado por las tres derivaciones. Según la ley de Kirchhoff, las derivaciones pueden relacionarse de la siguiente manera [29]:

$$V_I + V_{III} = V_{II}$$

Ecuación 4. Relación entre las derivaciones de Einthoven según la Ley de Kirchhoff.

La principal limitación de esta medida es que solo pueden medir potenciales en el plano frontal, de modo que no se registran las fuerzas de la activación muscular de dirección y sentido distinto al frontal. Por otro lado, resulta de gran interés para obtener información sobre el ritmo cardíaco, la posición del corazón y la medida de las ondas y segmentos del ECG. Además, puede resultar de gran utilidad para el diagnóstico de las arritmias [30].

Derivaciones aumentadas. Además, se pueden considerar tres derivaciones adicionales, aV_R , aV_L y aV_F , colocadas en las direcciones de las bisectrices de los sectores referenciados a cada par de derivaciones de Einthoven. Como se puede observar en la Figura 7, el resultado de añadir estas tres derivaciones es la división del plano frontal en sectores iguales de 30° . Cada una de ellas se define [29]:

$$V_{aV_F} = \Phi_F - \frac{\Phi_L + \Phi_R}{2}$$

Ecuación 5. Ecuación de las derivaciones aumentadas.

Este tipo de derivaciones obtienen una información muy precisa y son de gran utilidad para establecer diagnósticos topográficos, para conocer la posición del corazón y para determinar la extensión de las zonas lesionadas de la masa muscular [30].

Derivaciones precordiales. Este tipo de derivaciones (V_1, \dots, V_6) se utilizan para medir el potencial cerca del corazón. Se colocan seis electrodos unipolares en diferentes posiciones del pecho, abarcando desde el tórax hasta llegar a la línea axilar media, y se comparan con el terminal central de Wilson [29][30]:

$$\Phi_{CT} = \frac{\Phi_R + \Phi_L + \Phi_F}{3}$$

Ecuación 6. Ecuación del terminal central de Wilson de las derivaciones precordiales.

Este tipo de derivaciones son de gran utilidad para distinguir las lesiones de la pared anterior y posterior. Como se puede observar en la Figura 8, las derivaciones se colocan en diferentes partes del pecho, y como se puede observar en la Figura 10 cada derivación obtiene una señal distinta [29][30]:

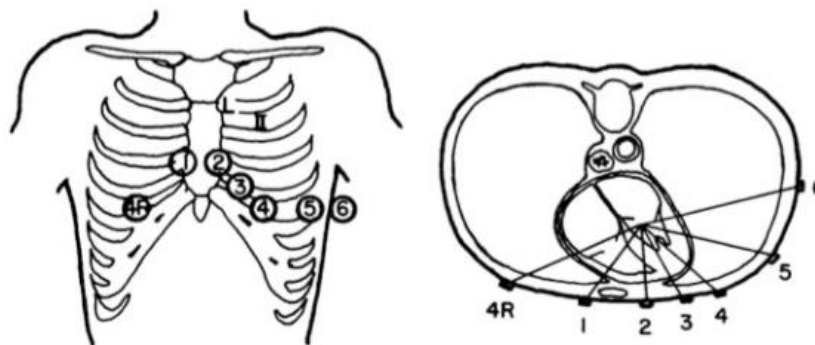


Figura 8. Derivaciones precordiales en vista frontal (izquierda) y horizontal (derecha) [29].

- V_1 : se sitúa en el cuarto espacio intercostal, a la derecha del esternón. Este potencial mide los potenciales procedentes de las aurículas, principalmente de la derecha, y de parte del tabique interventricular y la pared anterior del ventrículo derecho. Esta derivación recoge una onda inicial ligeramente positiva que representa la activación de la pared ventricular derecha, y una onda fuertemente electronegativa generada por la pared ventricular izquierda que es de mayor grosor. Que la activación sea negativa o positiva depende del sentido en el que se activan los ventrículos: endocardio o epicardio.

- V_2 : se sitúa también en el cuarto espacio intercostal, pero, en este caso, en el lado izquierdo del esternón. La principal diferencia que guarda la derivación V_2 con respecto a V_1 es que, al encontrarse más cerca del corazón, y, más concretamente, de la pared ventricular derecha, los potenciales se registran con mayor fuerza, pero sigue describiendo la misma forma de onda.
- V_3 : esta derivación se sitúa sobre el tabique interventricular, por lo que se considera una derivación transicional entre las estructuras izquierdas y derechas. El gráfico que se recoge a partir de esta derivación muestra una onda equipotencial, es decir, que el valor negativo es de la misma magnitud que el positivo. En caso contrario, puede alertar de una hipertrofia ventricular.
- V_4 : el electrodo se sitúa en el quinto espacio intercostal izquierdo, teóricamente en la región de la punta del ventrículo izquierdo, la zona de mayor grosor. Como consecuencia de este grosor, la onda registrada es fuertemente positiva. Esta onda registrada es la que se registraba como fuertemente negativa en las derivaciones V_1 y V_2 solo ha cambiado el signo debido a que se cambia el punto desde el cual se observa (Figura 9). Tras la onda positiva, se puede observar una ligera activación negativa. Se observa lo mismo, pero desde diferentes perspectivas.

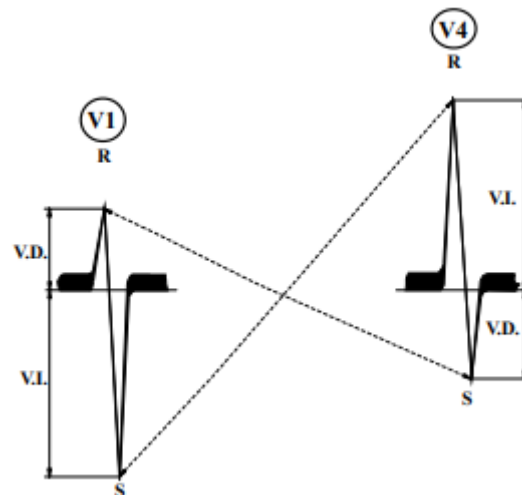


Figura 9. Relación entre las derivaciones V1 y V4 [30].

- V_5 y V_6 : ambos electrodos se colocan en el quinto espacio intercostal izquierdo más a la izquierda que V_4 , al nivel de la línea axilar anterior y media respectivamente. Teóricamente, los electrodos se sitúan sobre el miocardio del ventrículo izquierdo, pero en zonas de menor grosor que la derivación anterior. Por este motivo, las ondas registradas son similares, salvo por el hecho de que la fuerza inicial positiva va disminuyendo a medida que más se aleja de la punta del ventrículo.

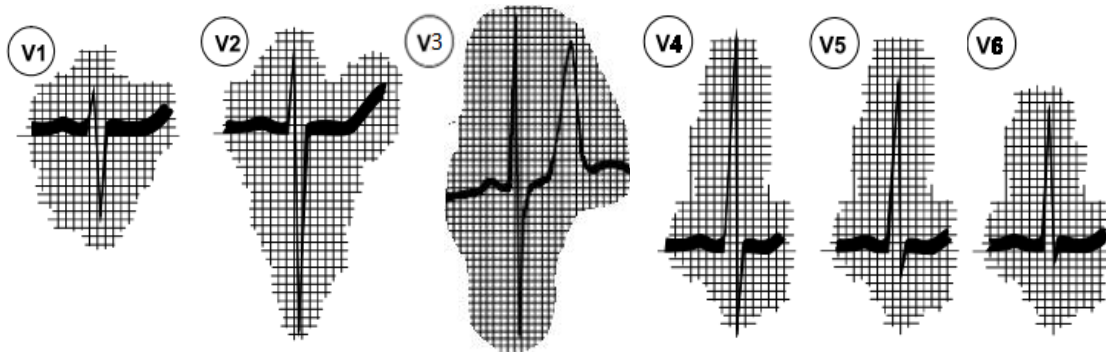


Figura 10. Trazado de las derivaciones precordiales [30].

El conjunto de todas las derivaciones, las tres de Einthoven, las tres aumentadas y las seis precordiales, forman el estándar de 12 derivaciones clínicamente más usado para la obtención de ECG [29].

1.3.2. Ritmo sinusal

Como ya se ha comentado anteriormente, el ECG es el conjunto de registros obtenidos para las diferentes derivaciones. A continuación, se muestra un ejemplo de un electrocardiograma normal en la Figura 11:

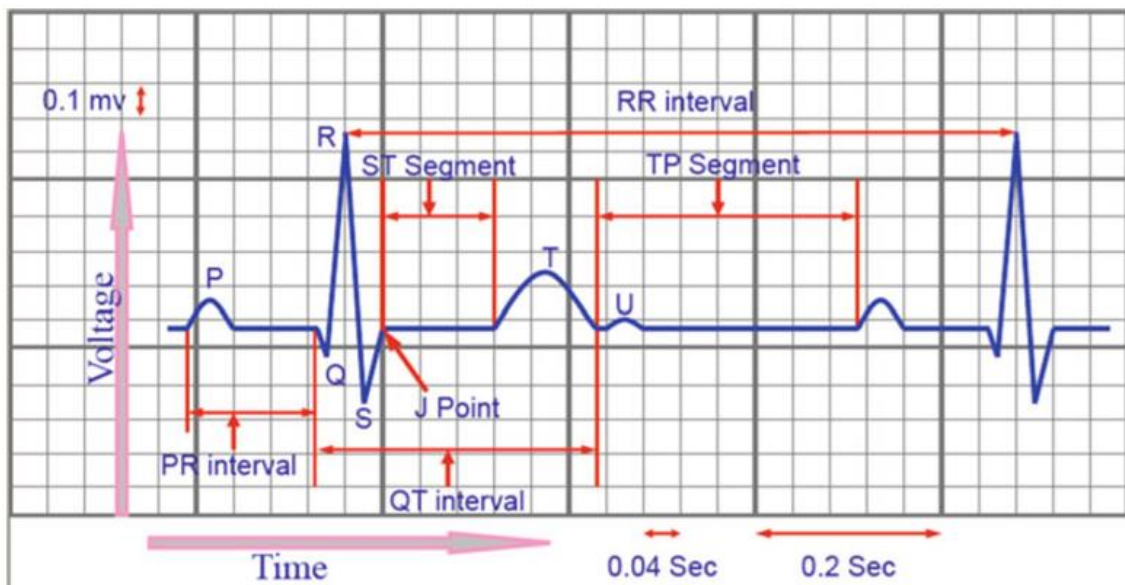


Figura 11. Representación de un ECG normal [29].

El ECG es un conjunto de ondas que se desencadenan como una secuencia temporal que permanece constante. Sin embargo, se pueden producir algunas variaciones en la amplitud y la señal dependiendo de la posición del electrodo en el torso. Las diferentes ondas que componen el ECG son [13][15][29][31][32]:

- **Onda P.** Esta onda aparece como consecuencia de la propagación de la despolarización por las aurículas, que continúa durante el segmento PQ. Este segmento representa el retardo entre la activación de la aurícula y la de los ventrículos. La repolarización de las aurículas también produce una onda, denominada Ta, pero está enmascarada por el complejo QRS.

- **Intervalo PR.** Es el intervalo de tiempo que representa la propagación del potencial de acción a través de las aurículas y el nodo AV. Su duración suele estar afectada por las alteraciones de la velocidad de conducción.
- **Complejo QRS.** Este complejo está formado por varias desviaciones u ondas (Q, R, S) asociadas a la activación o despolarización de los ventrículos, lo que desencadena la contracción de los ventrículos. La onda Q está asociada a la activación del septo interventricular, la onda R se asocia al final de la activación del septo junto a la activación del ápex, y la onda S se asocia a la activación del resto de paredes ventriculares y de la región basal.
- **Segmento ST.** Tras el complejo QRS, hay un intervalo temporal conocido como segmento ST durante el cual se produce la despolarización de todas las células en el momento de meseta del potencial de acción, es decir, es un intervalo isoelectrico.
- **Onda T.** La onda T representa la repolarización de los ventrículos, cuando comienzan a relajarse. Normalmente, la onda T está asociada con el final de la meseta de las células del epicardio, siendo el pico de la onda la representación de la repolarización total del epicardio y el final de la onda T la repolarización de las células correspondientes al miocardio.
- **Intervalo QT.** Es un intervalo de tiempo que comprende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Depende en gran medida de la frecuencia cardíaca.
- **Onda U.** Esta onda es una desviación diastólica pequeña que sigue a la onda T. Contraria al resto de ondas nombradas, esta onda no siempre aparece en el registro ECG.
- **Intervalo RR.** Es el tiempo comprendido entre un latido y el siguiente, es decir, el periodo de tiempo entre ondas R de diferentes latidos.

1.3.3. Arritmias

El modelo de ECG descrito anteriormente, representa el ritmo normal o sinusal de un corazón sano. Este ECG incluye las ondas P y T y el complejo QRS, con una frecuencia entre 60 y 100 latidos por minuto (*Beats per minute*, bpm) [29]. Sin embargo, también pueden producirse alteraciones del ritmo sinusal conocidas como arritmias que, como se ha comentado anteriormente, constituyen un grupo importante dentro de las enfermedades cardíacas y suponen más del 16% de los ingresos hospitalarios [6][7]. Los principales mecanismos de formación de arritmias son [26][29]:

- La **alteración de la automaticidad** se caracteriza por la aparición de actividad espontánea por parte de las células del miocardio que normalmente no actúan como marcapasos, tanto auriculares como ventriculares.
- La **actividad desencadenada** se define por el inicio del impulso causado por post-despolarizaciones. Las post-despolarizaciones son oscilaciones del potencial de membrana que ocurren justo después de un potencial de acción. En caso de que esta oscilación alcance el valor umbral, se genera un nuevo potencial que puede ser la fuente de una respuesta desencadenada que se repite y mantiene en el tiempo.
- La **reentrada** es el fenómeno por el cual la señal eléctrica no completa el circuito normal, pero sigue un circuito alternativo que se repite sobre sí mismo, produciendo una activación rápida y anormal que hace que se perpetúe en el tiempo.

Dependiendo de la zona donde se produzca la alteración se pueden encontrar [29][26][33][34][35]:

- **Arritmias auriculares** (Figura 12). Este tipo de arritmias se caracteriza por la generación de fenómenos de reentrada en el camino auricular, normalmente afectando al nodo AV. En el caso de la **taquicardia auricular paroximal** y el **flutter auricular** el fenómeno de reentrada se produce en un foco auricular diferenciándose en un ritmo más elevado para el flutter, mientras que en el caso de la **fibrilación auricular** la actividad de las aurículas se define como completamente irregular produciendo fluctuaciones en el ECG. Sin embargo, se sigue manteniendo la forma del complejo QRS.

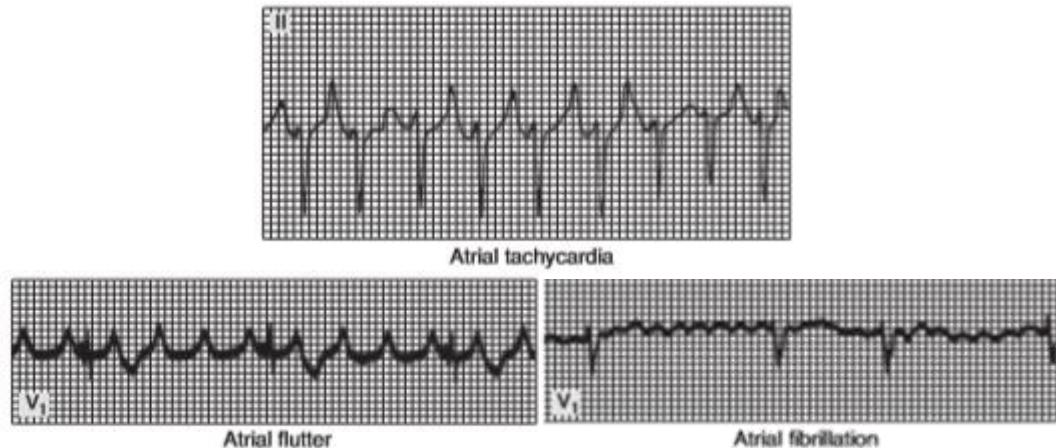


Figura 12. ECGs de las taquicardias auriculares más comunes: taquicardia, flutter y fibrilación [33].

- **Arritmias ventriculares** (Figura 13). Normalmente se produce debido a los estados de isquemia o de infarto del miocardio que generan una conducción más lenta en el músculo ventricular que produce a su vez una activación circular (reentrada). En primer lugar, se produce la **taquicardia ventricular** que produce una reducción del volumen de eyección y, si se agrava, puede desencadenar en **fibrilación ventricular**. En caso de alcanzar el estado de fibrilación, la situación de reentrada se produce en múltiples zonas del músculo cardíaco, la contracción del músculo ventricular se vuelve irregular y no consigue realizar una eyección eficiente de la sangre. Las personas con esta alteración sufren una pérdida de la conciencia seguida de la muerte en pocos minutos.

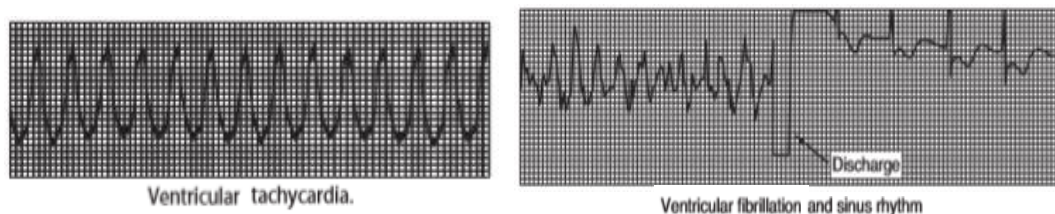


Figura 13. ECG de la taquicardia y fibrilación ventricular respectivamente [33].

- **Arritmias auriculoventriculares** (Figura 14). En este tipo de arritmias, el tipo de alteración más habitual es el **bloqueo auriculoventricular (bloqueo AV)**. Este bloqueo se diferencia por grados en función de la severidad, pero en todos los casos se caracteriza por una conducción entre aurículas y ventrículos más lenta de lo normal o

incluso interrumpida, produciendo una alteración en la sucesión de las ondas P y los complejos QRS en el ECG.

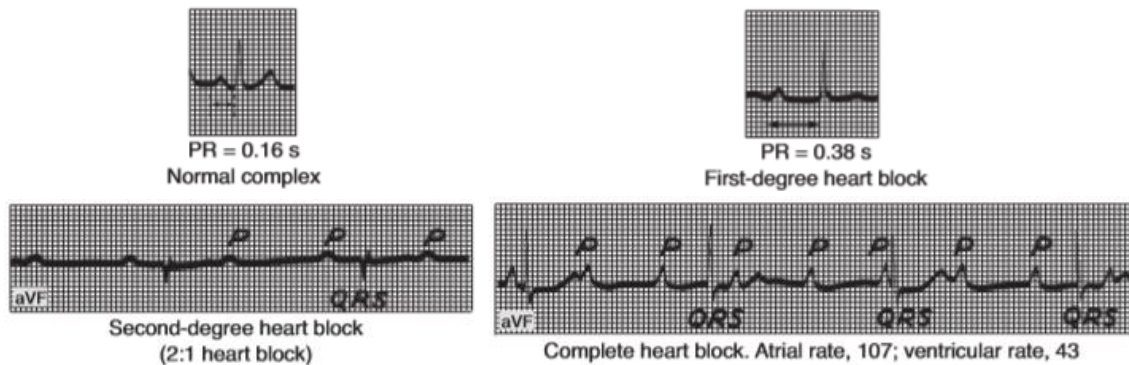


Figura 14. ECGs correspondientes al ritmo normal y a los diferentes grados de bloqueo AV [33].

A pesar de que las arritmias son una de las principales causas de muerte y de desarrollo de discapacidades, especialmente las ventriculares, actualmente no se dispone de ninguna técnica de imagen no invasiva que permita obtener un diagnóstico preciso y confiable de la electrofisiología del corazón [29]. Por este motivo, se considera que los modelos cardíacos resultan de gran importancia y utilidad en el campo del estudio de la actividad eléctrica con el objetivo de conocer en mayor profundidad los mecanismos que desencadenan las arritmias, así como la relación de estos con los diferentes tipos de arritmias.

1.4. BODY SURFACE POTENTIAL MAPPING (BSPM)

Toda la información sobre la actividad eléctrica que se obtiene en el ECG es muy útil, pero esta información puede ser de mayor utilidad si además se usa para registrar un mapa de potencial de la superficie del cuerpo llamado BSPM (*Body Surface Potential Mapping*) [36][37]. BSPM es una técnica que permite registrar y analizar la distribución completa de los potenciales en la superficie torácica con alta resolución espacial y temporal [38][39]. La principal ventaja de esta técnica es que tiene la capacidad de proveer información más detallada de la electrofisiología del corazón que el ECG de 12 derivaciones [37][40]. Tiene una gran capacidad para localizar el potencial en función de la región donde se genera y de analizar las características espaciales y temporales del campo eléctrico cardíaco. Estas características permiten determinar las zonas de activación de aurículas y ventrículos, estudiar la existencia o no de vías accesorias en síndromes de preexcitación, localizar potenciales tardíos o incluso determinar la presencia de isquemia miocárdica aguda no reconocible con ECGs [36]. Además, el BSPM también puede ser empleado para el desarrollo de modelos electrofisiológicos del corazón personalizados como se muestra en la Figura 15. Como se puede observar, a partir de la adquisición de las imágenes anatómicas del paciente y del registro de BSPM se puede desarrollar modelos personalizados de los mapas de activación del corazón del paciente, codificados mediante un código de colores asociado al potencial de esa región, para poder detectar algunas alteraciones cardíacas [41][42].

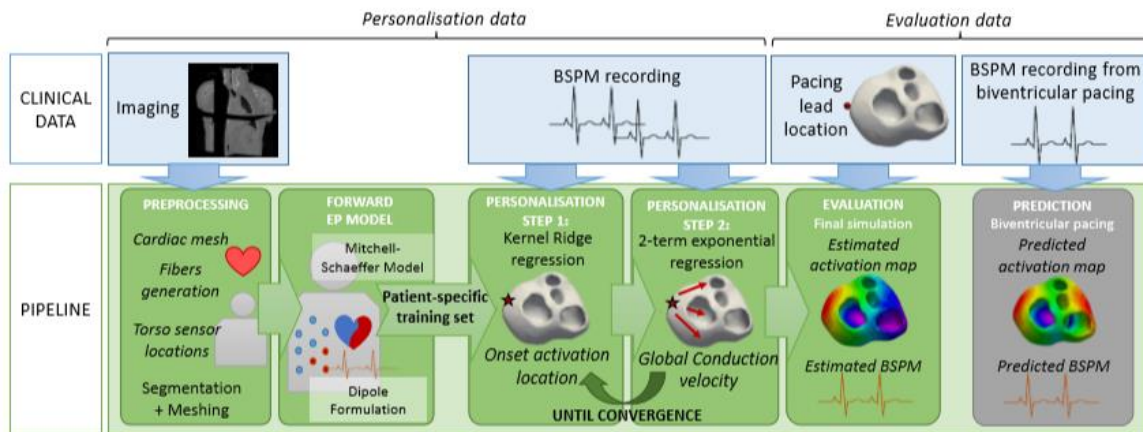


Figura 15. Ejemplo del uso de BSPM para el desarrollo de mapas de activación de modelos de corazón personalizados [41].

1.5. IMAGEN CARDÍACA

Con el objetivo de examinar o diagnosticar enfermedades cardíacas o estudiar la anatomía y fisiología normal del corazón, no solo se utilizan técnicas de ECG o BSPM, ya que principalmente aportan información de la actividad eléctrica. También se utilizan una serie de técnicas de imagen que aportan mayor información anatómica y funcional, siendo las más comunes angiocardiógrafa, ecocardiograma, angiografía de tomografía computarizada (ATC), tomografía computarizada (TC), imagen de resonancia magnética (MRI) y mapa óptico [29]. Para el presente proyecto, se toma como base imágenes de TC obtenidas en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de dos pacientes concretos para el desarrollo de los modelos cardíacos personalizados.

La técnica de TC está basada en la utilización de un delgado haz de rayos X (Rx) en forma de abanico para que atraviese el cuerpo en diferentes ángulos, generando imágenes en cortes transaxiales. Consiste en dividir el cuerpo o región a visualizar en diferentes cortes o tajadas y radiar únicamente estas porciones, así la información obtenida es independiente de las variaciones del material presentadas a ambos lados del corte. Los Rx son detectados en una matriz de detectores separada 180° del tubo que emite los Rx, y ambos giran alrededor del paciente manteniendo la separación. Los Rx se filtran o coliman tras ser detectados, para conocer la atenuación que sufre el Rx al atravesar el cuerpo humano y utilizar esta información para generar imágenes en escala de grises contenidas en píxeles. Con estas imágenes se realiza una reconstrucción que permite generar un volumen tridimensional. Por lo tanto, la TC es una técnica de imagen basada en la técnica de Rx, pero que obtiene una escena tridimensional, permitiendo así distinguir los diferentes tejidos sin que se superpongan como pasaba en la técnica de Rx original. Es una técnica con buena resolución espacial y que se puede obtener en un tiempo breve, siendo la principal limitación la dosis de radiación necesaria para la obtención de la imagen [43] [44] [45].

La TC cardíaca se basa en la obtención de las imágenes sincronizadas con la señal de ECG, además de la selección de los momentos de menor movimiento cardíaco. Normalmente, las imágenes con mejores resultados se obtienen al 70% del intervalo RR. La reconstrucción TC cardíaca puede ser retrospectiva y prospectiva. La reconstrucción retrospectiva permite evaluar

el corazón en movimiento para cuantificar la función ventricular o valvular. La adquisición se realiza a lo largo de todo el ciclo cardíaco, lo que permite obtener las imágenes en distintas fases y escoger las de menor movimiento si se quiere evaluar la anatomía, o evaluarlas en modo 'cine' para ver la función. La reconstrucción prospectiva se utiliza para evaluar la anatomía cardíaca. La adquisición se realiza en un solo periodo del ciclo cardíaco, normalmente la diástole. La principal ventaja de la reconstrucción prospectiva es la necesidad de una menor cantidad de dosis dado que el tiempo de irradiar es muy corto. En la Figura 16 se pueden observar los momentos durante los cuales se realiza la adquisición para cada tipo de estudio [45][46].

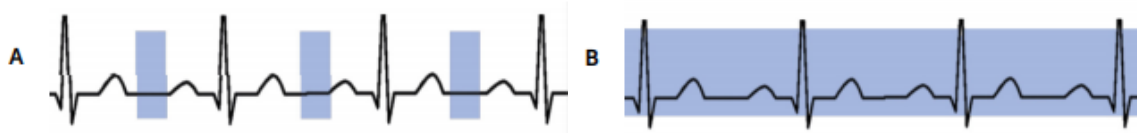


Figura 16. Representación del intervalo de adquisición en A) Estudio Prospectivo y B) Estudio Retrospectivo [46].

La utilización de la TC para el área de cardiología abarca un amplio rango de aplicaciones. En general, la TC cardíaca permite evaluar la estructura y la función cardíaca. Por este motivo, actualmente su uso se está extendido para la reconstrucción de modelos cardíacos personalizados que contengan la información específica de la actividad electromecánica de los pacientes [46][9].

1.6. MODELOS Y SIMULACIONES COMPUTACIONALES

La complejidad biológica solo puede entenderse mediante el uso de técnicas matemáticas, por lo que no es suficiente con el uso de herramientas como el ECG. Una de las características biológicas más relacionadas con esta complejidad es el hecho de que hay una gran conexión entre las diferentes escalas de tamaño. Tanto es así que una alteración a nivel molecular puede producir cambios en la estructura completa del cuerpo humano. Los modelos matemáticos de procesos biológicos se pueden entender como una herramienta para describir el comportamiento de los componentes que forman el sistema completo y evaluarlo cuantitativamente [47]. A continuación, la Figura 17 muestra los diferentes modelos cardíacos que se pueden desarrollar en función de la escala de tamaño:

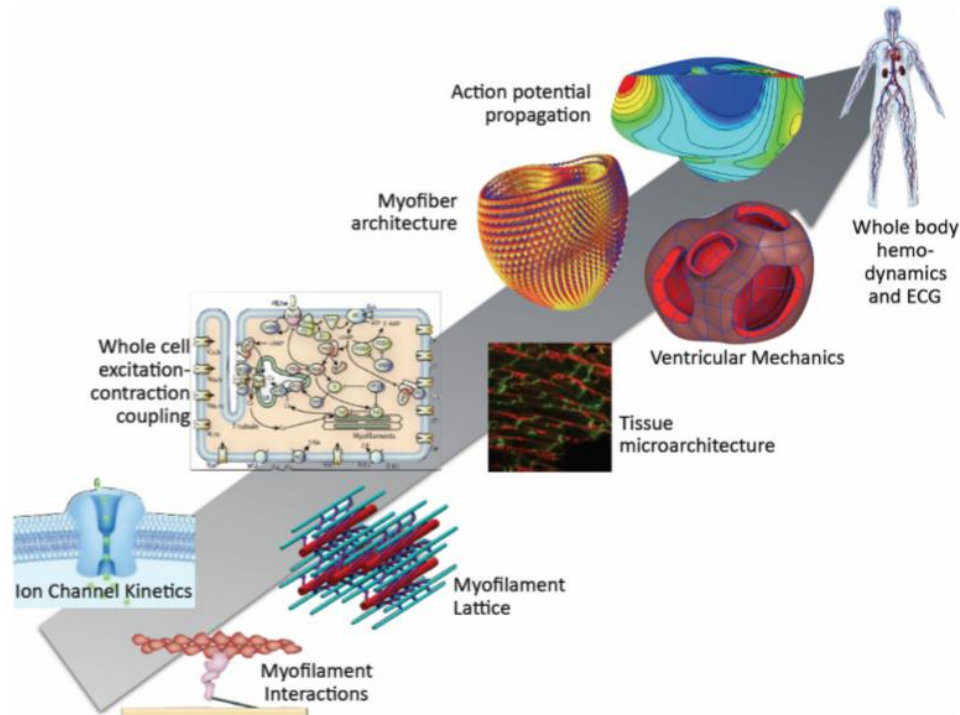


Figura 17. Escalas de los modelos cardíacos [48].

1.6.1. Historia de los modelos cardíacos matemáticos

El primer modelo cardíaco que definía el comportamiento de la membrana ventricular fue establecido en 1977. Estaba basado en el formalismo de Hodgkin-Huxley y consideraba que las concentraciones de Na^+ y K^+ intracelular se mantenían constantes durante el potencial de acción. La reconstrucción del modelo fue posible gracias a la medición de las corrientes iónicas mediante el experimento de voltaje-clamp. El modelo fue un gran avance en su momento, incluso permitía visualizar el efecto de repolarización 'todo o nada', pero no era suficiente para explicar la propagación del potencial de acción [49]. Tras este estudio, han aparecido muchos modelos considerados 'la segunda generación', en los cuales se introducían cambios en las concentraciones de Na^+ y K^+ intracelular, y para los cuales se utilizaban miocitos ventriculares de diferentes especies. El modelo más representativo de esta categoría es el de Luo y Rudy (LR). Este modelo permitía simular el comportamiento de las células bajo condiciones de sobrecarga de Ca^{2+} , lo que podría asociarse a actividad arritmogénica como EADs (*Early Afterdepolarization*, post-despolarizaciones tempranas) o DADs (*Delayed Afterdepolarization*, post-despolarizaciones tardías) [29]. Posteriormente, surgieron los modelos iónicos reducidos, como el de FitzHugh-Nagumo, cuyo objetivo no era visualizar procesos subcelulares, sino proporcionar un potencial de acción a un coste computacional mínimo. Este modelo podía interpretarse como el circuito eléctrico mostrado en la Figura 18, que hace referencia al circuito de la membrana celular [29].

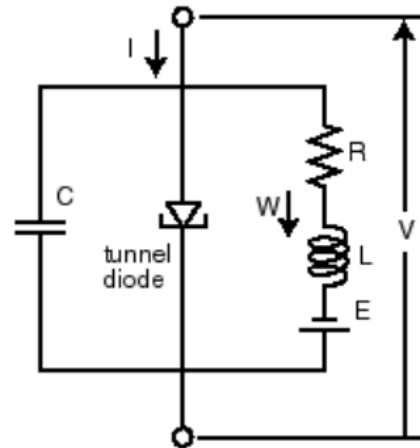


Figura 18. Diagrama del circuito del modelo de FitzHugh-Nagumo [50].

Los modelos auriculares se desarrollaron más tarde que los ventriculares debido a que las alteraciones de la actividad del ventrículo eran mucho más letales que las de las aurículas [51]. Los primeros modelos auriculares datan de 1990. A partir del modelo de Hodgkin-Huxley, se desarrolló el modelo de Courtemanche-Ramirez-Nattel (CRN) [18]. Este modelo representaba matemáticamente el potencial de acción en función de las corrientes iónicas basándose en datos obtenidos a partir de células auriculares humanas. Describe el comportamiento eléctrico de los miocitos auriculares mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales [22]. A pesar de que este fue el primer modelo, surgieron otros modelos auriculares también destacables: el de Nygren et al [52], Maleckar et al [53], Koivumäki et al [54] y Grandi et al [55]. Todos ellos tenían en común un conjunto de corrientes iónicas a considerar dentro del modelo celular, sin embargo, se diferenciaban en algunos detalles que suponían cambios en la forma de onda del potencial de acción [56]. Estas diferencias y similitudes se muestran en la Figura 19, donde se puede observar como de producen variaciones de la forma de onda del potencial de acción auricular, así como, de su duración (APD).

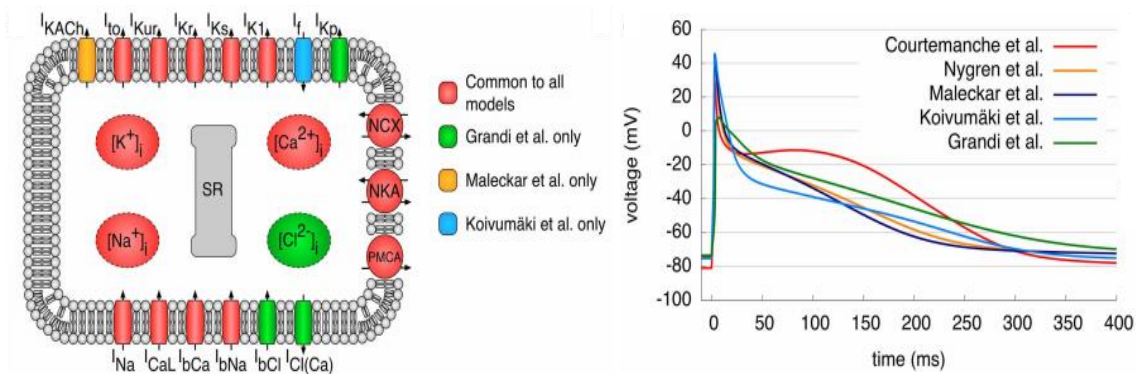


Figura 19. Diferencias entre los modelos celulares auriculares [56].

Estos modelos celulares, se extendieron hasta llegar al alcance de poder modelar el tejido cardíaco, interpretándolo como un conjunto de células cardíacas de forma cilíndrica acopladas mediante uniones gap [29].

1.6.2. Evolución los modelos cardiacos computacionales

Cuando se crearon por primera vez los modelos cardiacos computacionales en tres dimensiones, solo se utilizaban para simulaciones computacionales simples que permitieran estudiar la electrofisiología o la mecánica del corazón. Sin embargo, con el paso del tiempo han ido ganando importancia en la clínica hasta llegar a la actualidad, donde son usados para estratificar el riesgo que puede padecer el paciente o para planear las intervenciones quirúrgicas [51][22].

1.6.2.1. Modelos genéricos

Los primeros modelos computacionales se basaban en asemejar la anatomía del corazón a formas geométricas. En uno de estos estudios, Koushanpour desarrollaba un modelo del ventrículo izquierdo mediante el uso de una elipsoide, con un cono para simular la zona de la base, basándose en medidas obtenidas del corazón de una rata [57]. A pesar de obtener una geometría aceptable, estos modelos no eran lo suficientemente realistas. Por este motivo, surgieron los modelos anatómicos que pretendían representar la anatomía cardíaca con mayor realismo. Los modelos anatómicos se obtenían mediante técnicas como dibujar manualmente o segmentar la estructura cardíaca a partir de imágenes anatómicas o mediante la toma de medidas de un corazón. Uno de los estudios más importantes de este tipo de modelos estudiaba la geometría del corazón y su modelización a partir de corazones de perros. Con este estudio se pretendía estudiar como la propagación dependía de las propiedades locales de cada región y como la arquitectura de la fibra muscular podía afectar a esta propagación, principalmente en la unión de ambos ventrículos [58]. El principal problema de estos modelos era la mala calidad de los datos usado para construirlos, que impedía modelar gran parte de los detalles anatómicos. A pesar de este problema, estos modelos conseguían aportar la inclusión de la orientación realista de las fibras a la evolución del modelado cardíaco. Posteriormente, surgieron los diseños asistidos por ordenador (CAD, *Computer-aided design*), que permitían la construcción de modelos cardiacos sin utilizar información anatómica directa, estos modelos solo utilizaban algunos datos de la literatura para generar el volumen del modelo [51].

1.6.2.2. Modelos basados en imágenes médicas

Gracias al avance de la tecnología para la obtención de imágenes biomédicas, se produjo un avance en el realismo de los modelos cardiacos 3D. Estos modelos han avanzado a lo largo de los años gracias a algunas técnicas de imagen como MRI o TC. Estas imágenes permiten realizar lo que se denomina modelos especializados de pacientes. Estos modelos se obtienen a partir de imágenes in-vivo sincronizadas con la señal de ECG y de respiración para reducir los artefactos producidos por el movimiento y el ruido [51]. Un ejemplo es un modelo ventricular desarrollado en 2009 a partir de imágenes de MRI de conejos para conocer la función electrofisiológica. Este modelo tenía un alto nivel de detalle con el objetivo de poder estudiar las implicaciones de la heterogeneidad anatómica en el comportamiento eléctrico del corazón [59].

1.6.3. Aplicaciones

Los modelos cardiacos se utilizan para poder confirmar hipótesis que no pueden ser probadas experimentalmente o que pueden resolverse sin la necesidad de elaborar nuevos experimentos con sus costes asociados. Principalmente, permiten estudiar la propagación normal del corazón y qué mecanismos conllevan las arritmias, así como para mejorar el entendimiento con respecto

a la función cardíaca. La mayoría de los modelos se centran en el estudio de la actividad eléctrica como los fenómenos de reentrada y como afectan al desarrollo de arritmias, y han puesto al alcance mucha información que no habría sido posible obtener a partir de datos experimentales [9][10].

Junto con el estudio de la actividad eléctrica, los modelos cardiacos también se utilizan para el estudio de la actividad mecánica. La utilidad de estos estudios reside en la relación que existe entre las alteraciones mecánicas y electrofisiológicas del corazón, ya que una alteración mecánica puede iniciar una arritmia, así como acabar con ella. La ventaja de estos modelos es que permiten simular todo tipo de condiciones, desde un estado de salud normal hasta condiciones de isquemia, pudiendo así evaluar las diferencias que podría suponer aplicar un tipo de terapia en función del estado inicial del paciente. Actualmente, los modelos cardíacos se están usando para tratar de optimizar la utilización de diferentes terapias y, así, aumentar el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de ellas [9].

Dentro del comportamiento cardíaco, también se utilizan estos modelos para estudiar el efecto proarrítmico de los medicamentos evitando aplicarlo directamente sobre pacientes. Además, como se ha comentado anteriormente, estos modelos permiten simular diferentes condiciones, por lo que se puede ver como este efecto proarrítmico afecta a un corazón sano o a un corazón que ya padezca de alguna arritmia y como podría agravar este medicamento su estado de salud [11].

Además de estas aplicaciones para estudiar el comportamiento del corazón, también tiene diversas aplicaciones en el área de la cirugía cardiaca, principalmente para desarrollar el plan a seguir durante la cirugía. El principal uso de estas técnicas procede de la posibilidad de emplear estos modelos para medir las deformaciones del miocardio in vivo y consiste en la simulación de las técnicas a nivel computacional para predecir como afectarían estas terapias a funciones claves del corazón como el bombeo o la capacidad contráctil y la optimización de las mismas para garantizar el mejor resultado posible [60].

A pesar de la diversidad de aplicaciones que se pueden encontrar actualmente, hay mucho camino por recorrer en el mundo del modelado y su aplicación en la clínica para el estudio del corazón. Algunas de las principales líneas futuras son [9]:

- extrapolar la información procedente de estudios animales a los modelos humanos para el estudio de diversas enfermedades;
- sustentar el desarrollo de nuevas terapias para la disfunción cardíaca y modalidades de diagnóstico;
- implementar modelos cardíacos en el mínimo intervalo de tiempo posible para poder utilizar como ayuda a la clínica;
- desarrollar una herramienta de uso libre que pueda estar al alcance de toda la comunidad clínica e investigadora.

1.7.COVID-19

Como bien es sabido en diciembre de 2019 apareció el coronavirus 2019 (COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*) en la ciudad de Wuhan, china. Esta enfermedad, conocida también como síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV), ha resultado de gran impacto social como

consecuencia de su rápida propagación entre personas. El 15 de abril de 2020 habían fallecido 123010 personas a causa del virus y se habían confirmado aproximadamente dos millones de casos en todo el mundo [61]. Además de la considerable morbilidad y mortalidad del virus, resulta peligrosamente mortal en los pacientes que padecen enfermedades cardíacas, pudiendo el virus también ser la causa de edema miocárdico y/o daño miocárdico agudo [62][63].

Las características más habituales de los pacientes que padecen COVID-19 son la dificultad respiratoria, la alteración de la saturación de oxígeno en estado de reposo ($\leq 93\%$) y la alteración de la presión parcial de oxígeno arterial (≤ 300 mm Hg) [64][65]. Además, a través de las imágenes de Rx tomadas de los pacientes, se puede observar que se producen alteraciones del tejido pulmonar en diferentes regiones pulmonares. Estas alteraciones pueden ser de diversos tipos [64][66]:

- **GGO (Ground Glass Opacity):** se caracterizan por un aumento brumoso de la atenuación pulmonar, y aparecen en el 57% de los casos. Estas lesiones suelen asociarse a un patrón multifocal aleatorio y localizarse en la zona subpleural.
- **Consolidaciones:** opacificación con oscurecimiento de los márgenes de los vasos y paredes de las vías respiratorias. Aparecen en el 29% de los casos.

Se puede observar en la Tabla 1 y Tabla 2 que este tipo de afectaciones aparecen en la mayoría de los pacientes afectados por COVID-19 (aproximadamente 86%), siendo el caso más común en el que pueden diferenciarse ambos tipos de alteraciones. También se puede observar que la tendencia de sufrir alteraciones del tipo GGO es mayor que la de sufrir consolidaciones [66][67].

No solo se pueden encontrar diferentes tipos de alteraciones, sino que también pueden tener diferentes distribuciones. En la Tabla 1 se observa que los diferentes tipos de lesiones tienen una probabilidad distinta de afectar a los pacientes, siendo la más común de ellas la lesión que afecta de manera periférica [67][68].

Characteristic	Initial CT scan, no. of patients* (n = 55)
Affected lung	
Right lung	6 (10.9)
Left lung	7 (12.7)
Both lung	42 (76.4)
Affected lung lobes	
Upper lobe	39 (70.9)
Middle lobe	28 (50.9)
Lower lobe	50 (90.9)
1 lobe affected	12 (21.8)
2 lobes affected	8 (14.5)
3 lobes affected	6 (10.9)
4 lobes affected	11 (20.0)
All lobes affected	18 (32.7)
Distribution	
Central	0
Peripheral	25 (45.5)
Both central and peripheral	30 (54.5)
Opacity	
Ground-glass	18 (32.7)
Ground-glass with consolidation	29 (52.7)
Consolidation	8 (14.5)
Other findings	
Thickened small vessels within opacity	45 (81.8)
Crazy-paving pattern	9 (16.4)
Interlobular septal thickening	21 (38.2)
Air bronchograms	29 (52.7)

*Numbers in parentheses are percentages

Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes con características específicas [67].

Además, la afectación de los lóbulos también sigue cierta tendencia [69]. Como se puede observar en la Tabla 1 y Tabla 2, en la mayoría de los casos estudiados (entorno al 30%) se encuentran afectados los 5 lóbulos pulmonares, siendo el lóbulo más comúnmente afectado el lóbulo derecho inferior (76%) seguido del derecho superior, izquierdo superior e izquierdo inferior (67% cada uno) [66][67].

Finding	Value
Ground-glass opacities and consolidation	
Absence of both ground-glass opacities and consolidation	3 (14)
Presence of either ground-glass opacities or consolidation	18 (86)
Presence of ground-glass opacities without consolidation	12 (57)
Presence of ground-glass opacities with consolidation	6 (29)
Presence of consolidation without ground-glass opacities	0 (0)
No. of lobes affected	
0	3 (14)
1	1 (5)
2	2 (10)
3	3 (14)
4	4 (19)
5	8 (38)
More than two lobes affected	15 (71)
Bilateral lung disease	16 (76)
Frequency of lobe involvement	
Right upper lobe	14 (67)
Right middle lobe	12 (57)
Right lower lobe	16 (76)
Left upper lobe	14 (67)
Left lower lobe	14 (67)

Tabla 2. Afectación de los lóbulos pulmonares [66].

A continuación, se muestran algunas imágenes de rayos X de pacientes que padecen la enfermedad. En la Figura 20 se pueden comprobar ambas tendencias: una afectación del lóbulo derecho inferior y de localización periférica.

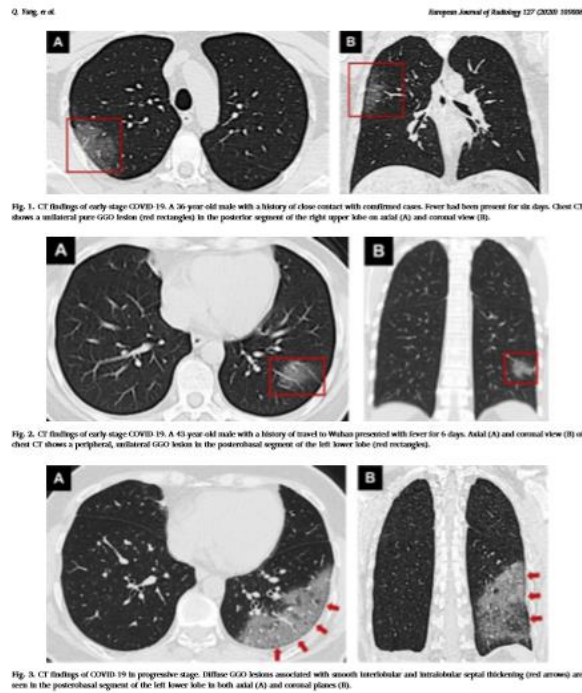


Figura 20. Ejemplos de lesiones por COVID-19 [64].

Además, en la Figura 21 se puede observar como la afectación de la imagen A va empeorando hasta producir una afectación de la parte inferior de los pulmones visible en la imagen B.

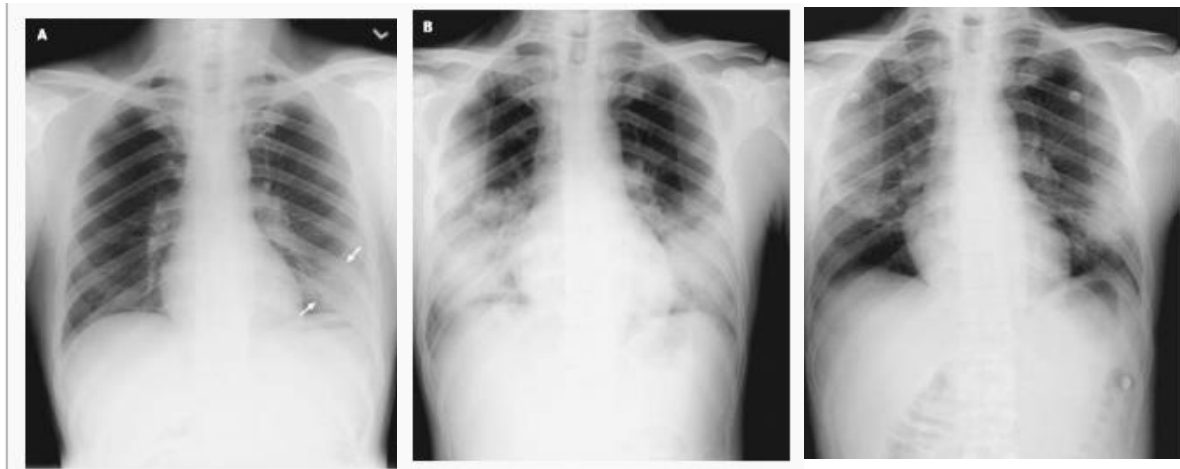


Figura 21. Visualización de la evolución de un paciente con COVID-19. A) Oscurecimiento de la zona izquierda. B) Progresión de la enfermedad con una afectación múltiple y bilateral. C) Mejora bilateral de las opacidades después de la terapia [70].

A lo largo de los años, se ha estudiado la conductividad eléctrica de los pulmones y como varía esta dependiendo de la situación en la que se encuentre. Además, se han realizado modelos computacionales de los pulmones para estudiar diferentes tipos de alteraciones como en el caso de los modelos cardíacos.

Teniendo en cuenta que el aire es un mal conductor eléctrico, cuanto mayor sea el volumen de aire que rellenen los pulmones, menor será la conductividad eléctrica de los mismos [71][72][73].

LEFT AND RIGHT LUNG CONDUCTIVITIES (σ_L, σ_R)
FOR DIFFERENT INSPIRATION FRACTION (F)

F (%)	σ_L	σ_R
0	0.8	0.8
20	1.0	0.8
40	0.9	0.7
60	0.7	0.6
80	0.5	0.6
100	0.4	0.5

Tabla 3. Conductividades de los pulmones izquierdo y derecho en función de la fracción de inspiración [72].

Se puede calcular la fracción inspiratoria, F , como:

$$F = \frac{V_{insp} - V_{min}}{V_{max} - V_{min}}$$

Ecuación 7. Ecuación de la fracción inspiratoria (V_{insp} = Volumen tidal) [72].

Los pacientes que padecen esta patología, normalmente requieren de un aumento de su fracción inspiratoria, ya que la suya es demasiado baja para poder obtener el oxígeno necesario para cubrir la demanda fisiológica [74][75]. Como se muestra en la Tabla 3, cuanto menor es la fracción inspiratoria, menor es la conductividad de ambos pulmones.

CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN, MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

Como se ha comentado en el capítulo anterior, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte de las personas de edad avanzada, alcanzando valores incluso del 30%. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, las arritmias son un problema muy relevante y prevalente entre la población. Estas alteraciones suponen un incremento de la morbilidad y mortalidad y constituyen un motivo muy frecuente de ingreso hospitalario con su consecuente carga socioeconómica [1][3][5][76]. Por estos motivos, surge la necesidad de realizar nuevos estudios para desarrollar técnicas o métodos de prevención, detección y tratamiento de arritmias que permitan mejorar el conocimiento que se tiene de las mismas y disminuir tanto la prevalencia como la mortalidad y la morbilidad que suponen. Actualmente, la información sobre el ritmo cardíaco utilizada en la clínica proviene principalmente de las señales de ECG ya comentadas en el capítulo anterior. Sin embargo, en las últimas décadas se están desarrollando nuevos métodos que permiten el estudio de la función cardíaca: los modelos computacionales. Estos modelos permiten realizar estudios sobre las enfermedades cardíacas, terapias o diferentes fármacos usados para tratarlas sin necesidad de desarrollar experimentos, evitando así los costes asociados. Estos modelos permiten corroborar la información obtenida a partir de experimentos animales, para intentar alcanzar la mayor exactitud en la representación de los modelos humanos, o ayudar a la planificación de cirugías cardíacas mediante el desarrollo de modelos personalizados [9][10][11]. Tradicionalmente se han desarrollado modelos auriculares o ventriculares por separado. Sin embargo, con el objetivo de aproximar el modelado cardíaco a la práctica clínica, resulta interesante el desarrollo de modelos de corazón completo y, en función de la patología a estudiar, pueden incluso ser imprescindibles.

Por otro lado, debido a la pandemia por COVID-19 que afecta actualmente a la mayor parte de países del mundo y cuyo estudio resulta de considerable importancia por el gran número de afectados y fallecidos a causa de esta enfermedad [61], se puede resaltar la utilidad del desarrollo de modelos computacionales que permitan estudiar los efectos de esta patología sobre el ECG del paciente.

2.2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente proyecto es el desarrollo de modelos tridimensionales personalizados de corazón completo (aurículas y ventrículos) altamente realistas para ser utilizados como herramienta en el estudio de la actividad eléctrica cardíaca. Adicionalmente, un objetivo secundario es el estudio del efecto que produce neumonía provocada por el COVID-19

en los potenciales de la superficie del torso. Para alcanzar estos objetivos se plantean una serie de objetivos específicos:

- segmentación de imágenes de pacientes reales y creación de las superficies del corazón
- construcción de los modelos 3D a partir de las superficies segmentadas
- simulación de la propagación del potencial de acción en condiciones de ritmo sinusal
- simulación del ECG
- simulación de la neumonía provocada por el COVID-19 mediante la reproducción de las heterogeneidades producidas en la conductividad de los pulmones, para la obtención de posibles indicadores de dichas anomalías de manera no invasiva mediante los registros de ECG/BSPM

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

La metodología del presente trabajo sigue un flujo de actividad representado en la Figura 22. Esta es la metodología implementada para el desarrollo de los modelos personalizados de corazón completo desde la segmentación de los ventrículos basándose en imágenes biomédicas hasta la realización de las simulaciones con los modelos obtenidos. En primer lugar, se realiza la segmentación de los ventrículos a partir de imágenes de TC de pacientes del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. A estas superficies se les añade las superficies de las aurículas del mismo paciente obtenidas por un alumno del curso 2018-2019 a lo largo de su Trabajo de Fin de Máster en el Ci2B [77] para conseguir una malla de corazón completo. Una vez unidas ambas partes, se lleva a cabo un acondicionamiento de las superficies mediante el tratamiento y suavizado de la superficie de corazón completo para conseguir un modelo lo más realista posible. A partir de estos modelos se obtiene una malla volumétrica formada por elementos hexaédricos a los cuales se le asignan una serie de propiedades que permiten diferenciar unas regiones cardíacas de otras. Posteriormente, se obtienen una serie de simulaciones tridimensionales de corazón completo con el objetivo de visualizar un ritmo sinusal y ver su efecto sobre el torso completo.

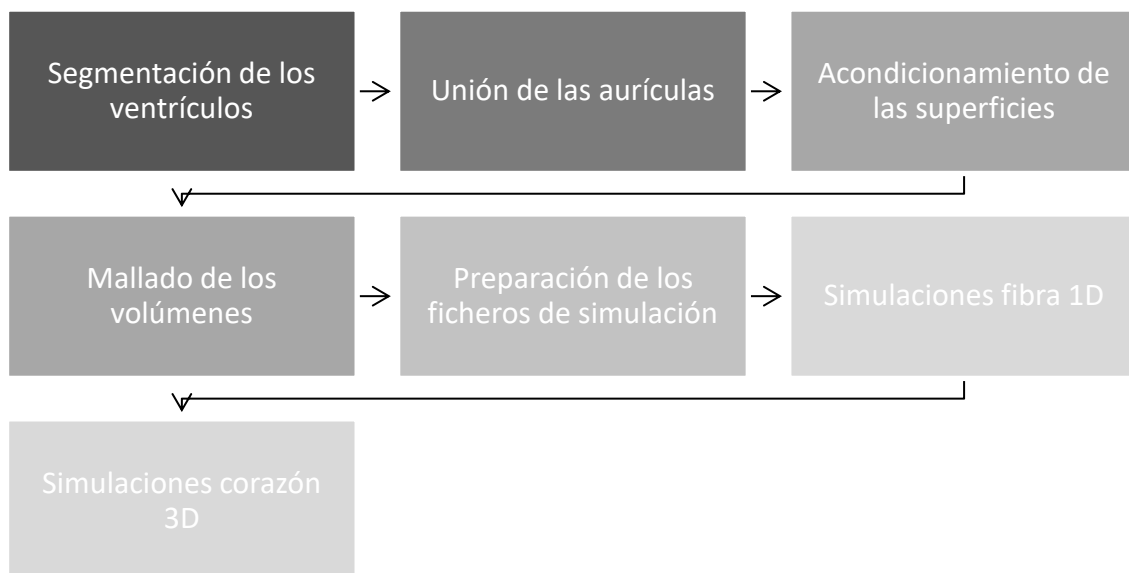


Figura 22. Diagrama de flujo de la metodología.

3.1. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES DE TC

3.1.1. Pacientes

Con el objetivo de cumplir la Ley Orgánica 15/1999, Ley de Protección de Datos, los pacientes en el presente trabajo se definen como Paciente 1 y 2, evitando tanto el nombre como el ID del paciente en el hospital. De esta manera se pretende mantener las identidades de estos pacientes bajo el anonimato.

Para poder comprender mejor la anatomía de los pacientes, a continuación, se explican algunas características sobre su estado de salud:

- El Paciente 1 es un hombre de 56 años con hipertensión arterial, con palpitaciones autolimitantes desde los 35 años y con dilatación de la aurícula izquierda. El paciente no se encontraba bajo medicación.
- El Paciente 2 es un hombre de 60 años con hipertensión arterial y exfumador, sin diabetes ni dolor. Fue diagnosticado con fibrilación auricular paroxística en 2007. Ambas aurículas se encuentran ligeramente dilatadas.

3.1.2. Características de las imágenes de TC

Las imágenes de TC que han sido segmentadas para la creación de modelos en el presente trabajo pertenecen a dos pacientes del Hospital Politécnico y Universitario La Fe como ya se ha comentado. En el caso del Paciente 1, las imágenes de TC se habían realizado para la visualización exclusiva del corazón, mientras que para el Paciente 2 las imágenes eran de torso completo. Por este motivo, en el caso del Paciente 1 se ha realizado el modelo del corazón completo, mientras que para el Paciente 2 se ha obtenido el modelo del corazón completo y se ha introducido en el modelo del torso generado previamente en el marco de un Trabajo Fin de Master anterior desarrollado en el Ci2B [77]. Ambas imágenes tienen una serie de características que permiten definir las. De entre estas características, las que no son comunes a ambos casos de estudio se muestran en la Tabla 4. Las características comunes para ambos estudios se muestran a continuación:

- Ambas imágenes fueron obtenidas con el equipo *Philips iCT 256*.
- En el caso del tipo de estudio que se realizaba con estas imágenes, ambos son coronariografías por TC cardíaca con agente de contraste yodado.

Paciente	Parte del cuerpo examinada	Fecha de adquisición	Nº de cortes en el plano axial	Nº de cortes en el plano sagital y coronal	Grosor del corte	Espacio entre cortes
Paciente 1	Corazón	18/06/2018	634	512	0.8	0.4
Paciente 2	Torso	21/03/2019	319	768	3	-

Tabla 4. Características de las imágenes de TC de cada caso de estudio.

3.2. SEGMENTACIÓN DE LOS VENTRÍCULOS

El primer paso a realizar en el proceso de creación del modelo tridimensional es la segmentación de los ventrículos basándose en imágenes de TC de los pacientes. Para ello, se utiliza el software Seg3D. Seg3D es una herramienta usada para la segmentación y el procesamiento de volúmenes, desarrollada en 1994 por el centro NIH para la Computación Biomédica Integrativa (*Integrative Biomedical Computing*) del Instituto de Computación e Imagen Científica (SCI, *Scientific Computing and Imaging Institute*) y por la Universidad de Utah [78]. Esta herramienta consiste en una interfaz de segmentación manual o semi-manual con potentes algoritmos de procesamiento y segmentación de imágenes. Como se puede observar en la Figura 23, esta herramienta tiene diferentes tipos de filtros o funciones para facilitar la segmentación manual o semi-manual de las imágenes biomédicas. En el panel que aparece a la izquierda de la imagen a segmentar se muestran los diferentes filtros usados para la segmentación de la imagen, mientras que en el panel de la izquierda se muestran las máscaras creadas durante esta segmentación junto con la máscara de la imagen de TC original. Para la explicación de la metodología se van a mostrar figuras y ejemplos obtenidos a partir de las imágenes de TC del Paciente 1.



Figura 23. Interfaz del software Seg3D mostrando la imagen de TC de uno de los pacientes.

Una vez abierto el programa, se selecciona la imagen a segmentar y se carga como 'Import Layer From Image Series', se seleccionan los archivos pertenecientes a las imágenes de TC del paciente y se selecciona la opción de importarlo como 'Data Volume'.

Con las imágenes ya presentes en la interfaz, se procede a localizar y realizar la segmentación del endocardio de ambos ventrículos. Para ello, se utiliza la función 'Segmentation Level Set' que se encuentra en el menú 'Advanced filters'. Esta función realiza una segmentación de las estructuras mediante la localización de píxeles con un nivel de gris igual o cercano al que tiene la semilla definida por el usuario. Por lo que se definen semillas en las posiciones del interior del ventrículo derecho y del izquierdo y se utiliza el filtro para intentar segmentar las superficies por completo. Para la utilización de este filtro, se requiere establecer una serie de parámetros [79]:

- *Iterations*: número de veces que el filtro se propaga antes de terminar.
- *Threshold Range*: es un parámetro que controla los valores de intensidad permitidos para ser incluidos en la propagación de la región segmentada. Este rango se relaciona con la desviación estándar de la semilla de volumen original. Cuanto mayor sea el parámetro, mayor será la ampliación del volumen segmentado. En caso de que el valor sea 0, el resultado será idéntico a la semilla.
- *Curvature Weight*: controla los límites de la propagación en términos de curvatura. Cuanto mayor sea el valor de este parámetro, más suaves serán los bordes de la segmentación. Este parámetro no afectará a la segmentación si los parámetros de *Threshold Range* y *Edge Weight* hacen que la estructura sea muy estrecha.
- *Propagation Weight*: es el parámetro que define como de exigente es cada iteración determinando los píxeles cercanos que pueden encajar en el criterio del filtro. Cuanto mayor sea el valor de este parámetro, más lejos buscará el filtro en cada iteración, y por lo tanto más rápido se completará la región que cumpla con los criterios. En caso de ser un valor menor que 0, se produce una reducción del volumen.
- *Edge Weight*: controla cuanto efecto tienen los bordes en el volumen de datos al efectuar la propagación. Un valor muy alto de este parámetro puede producir la aparición de huecos en regiones aparentemente homogéneas. En caso de poner este parámetro a valor 0, no afecta al filtro.

Para el caso de la segmentación de esta imagen se han utilizado los siguientes valores: *Iterations* = 234, *Threshold Range* = 2, *Curvature Weight* = 3.6, *Propagation Weight* = 4 y *Edge Weight* = 0.

Debido al hecho que en las imágenes de TC la sangre se ve con un nivel de gris similar en el ventrículo y la aurícula, el filtro no es capaz de distinguir ambas cavidades. Además, los límites de las estructuras no siempre quedan bien definidos con esta herramienta. Por estos dos motivos, posteriormente se utiliza la función '*Paint brush*' del menú '*Tools*' para perfeccionar la segmentación realizada. Esta herramienta permite ir dibujando y borrando con un cursor circular en cada '*slice*' o corte para asemejar lo máximo posible la estructura segmentada a la estructura real de la imagen del paciente. Se utiliza en las diferentes vistas de la imagen (axial, coronal y sagital) para comprobar el resultado que se obtiene en volumen. El resultado de la segmentación se muestra en la Figura 24.

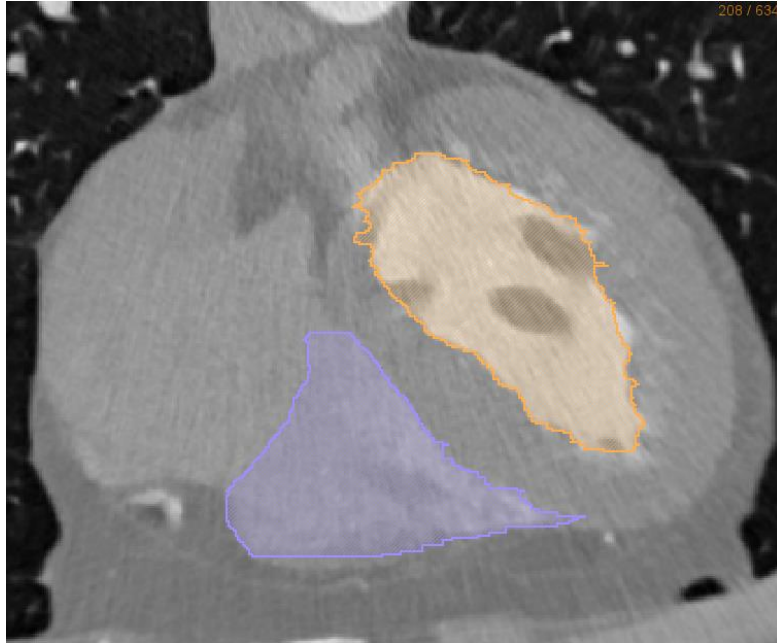


Figura 24. Segmentación del endocardio de ambos ventrículos en el corte axial.

El principal problema de esta segmentación es que, al tratarse de cortes independientes en lugar de una estructura continua, pueden aparecer saltos en la estructura y hacer que se genere un volumen poco realista como se muestra en la Figura 25. Para conseguir una superficie más 'lisa' y continua de las estructuras se utilizan una serie de filtros del conjunto '*Mask filters*'. En primer lugar, se utiliza el filtro '*Fill holes*' que permite rellenar posibles huecos en las estructuras, principalmente debidos a la segmentación individual de cada '*slice*'. Después, se aplica el filtro '*Smooth Binary Dilate -> Erode*' que permite realizar un suavizado de la superficie del volumen mediante una dilatación con radio 1 y una posterior erosión de radio 1 de la estructura. Cuanto mayor sea el radio de erosión y dilatación, mayor será el suavizado de la estructura, pero también se alejará más de la forma real del ventrículo y podrá alterar los detalles de la segmentación. El resultado de ambos filtros se muestra en la Figura 26. Dicho suavizado continúa siendo insuficiente, por lo que resulta necesario mejorarlo tal y como se explica en pasos posteriores.

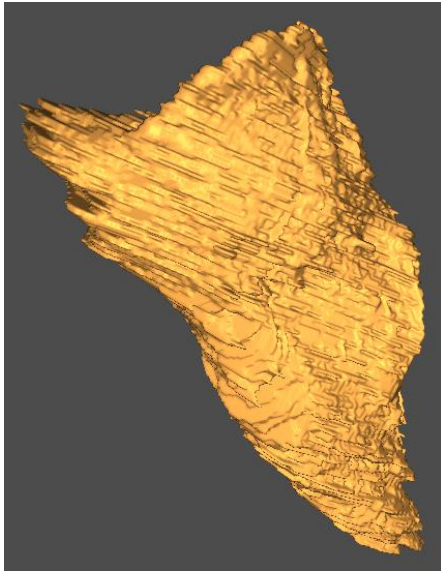


Figura 25. Representación del volumen del endocardio izquierdo.

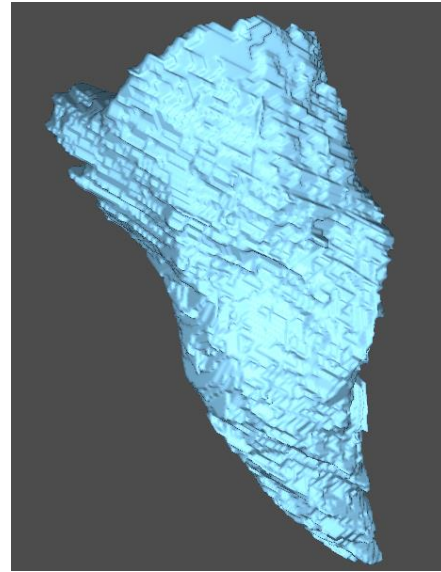


Figura 26. Representación del volumen del endocardio izquierdo suavizado.

Una vez se tienen segmentadas las superficies de los endocardios, se procede a segmentar el epicardio de los ventrículos. Para ello, utilizamos directamente la función *'Paint brush'* comentada anteriormente. Como en esta segmentación se incluyen diferentes estructuras con diferentes tonos de gris, la función *'Segmentation Level Set'* no resulta de gran utilidad. En la Figura 27 se muestra la segmentación de las tres estructuras. Como se puede observar, hasta el momento el epicardio conseguido contiene tanto el miocardio como las cavidades de los ventrículos rellenas de sangre.

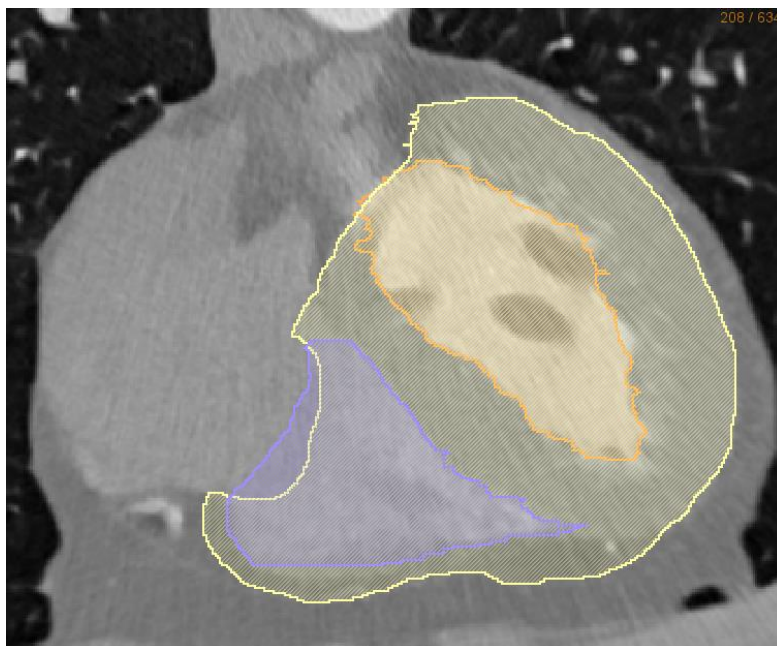


Figura 27. Representación de la segmentación del epicardio junto con el endocardio en el corte axial.

Con el objetivo de obtener el volumen del músculo cardíaco sin las cavidades, se aplica un filtro denominado *'BOOLEAN REMOVE'* del menú *'Mask filters'*. Este filtro permite eliminar de la máscara del epicardio las máscaras correspondientes a las cavidades de los ventrículos. Una vez aplicado este filtro, se aplican los dos filtros comentados anteriormente y usados para realizar el suavizado del volumen y el resultado de estas funciones se muestra en la Figura 28.

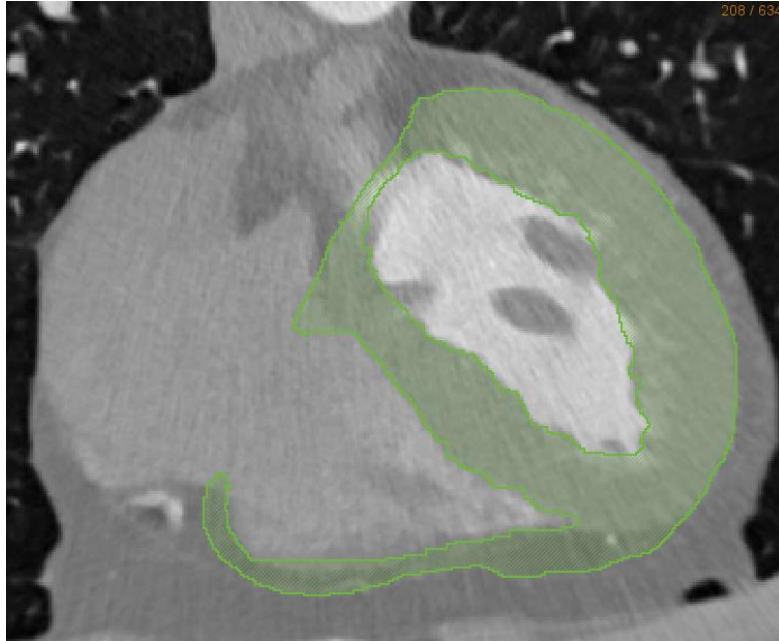


Figura 28. Segmentación del músculo cardíaco suavizado mostrado en el corte axial.

Una vez se tiene segmentada la estructura correspondiente a los ventrículos, se realiza la unión de esta a la máscara de las aurículas del mismo paciente para obtener un volumen del corazón completo personalizado.

3.3. UNIÓN DE LAS AURÍCULAS

Como se ha comentado hasta el momento, se ha realizado la segmentación de los ventrículos a partir de las imágenes de los pacientes 1 y 2. Sin embargo, las aurículas de los mismos pacientes fueron segmentadas y acondicionadas en el TFM de un alumno en el curso 2018-2019 [77], y tratadas para asignarles el grosor específico y darle mayor realismo en el Trabajo Final de Grado (TFG) de una alumna durante el presente curso académico [80], ambos trabajos desarrollados en el grupo de investigación Ci2B de la UPV. En la Figura 29 se visualizan las máscaras de los ventrículos y las aurículas simultáneamente en la herramienta Seg3D antes de realizar la unión de ambas.

Se visualizan las dos máscaras, aurículas y ventrículos, y se ajusta con la herramienta *'Paint brush'* la unión entre ambas estructuras para asegurar que se encuentren unidas en las zonas que rodean a la unión entre las cavidades y que no queden huecos en ningún corte.

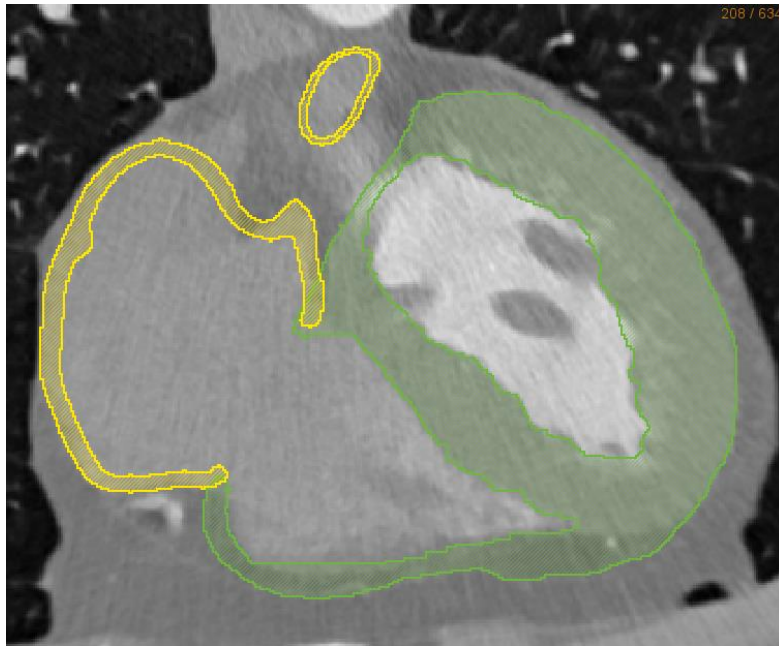


Figura 29. Visualización de aurículas y ventrículos en el corte axial.

Una vez se tienen las estructuras ajustadas para que se complementen mutuamente, se procede a unir ambas máscaras para así trabajar con una sola que represente el corazón completo. Para ello, se utiliza la función '*BOOLEAN OR*'. Esta función actúa como una puerta lógica del tipo OR, es decir, toma como parte de la máscara todos los píxeles que pertenecen a una de las dos máscaras y los que pertenecen a ambas. Teniendo en cuenta que las máscaras ya estaban suavizadas de los pasos anteriores, no se realiza ningún otro tratamiento de esta superficie en Seg3D, siendo el resultado el mostrado en la Figura 30. Esta estructura se exporta en formato vtk para poder ser utilizada en otras aplicaciones posteriormente.

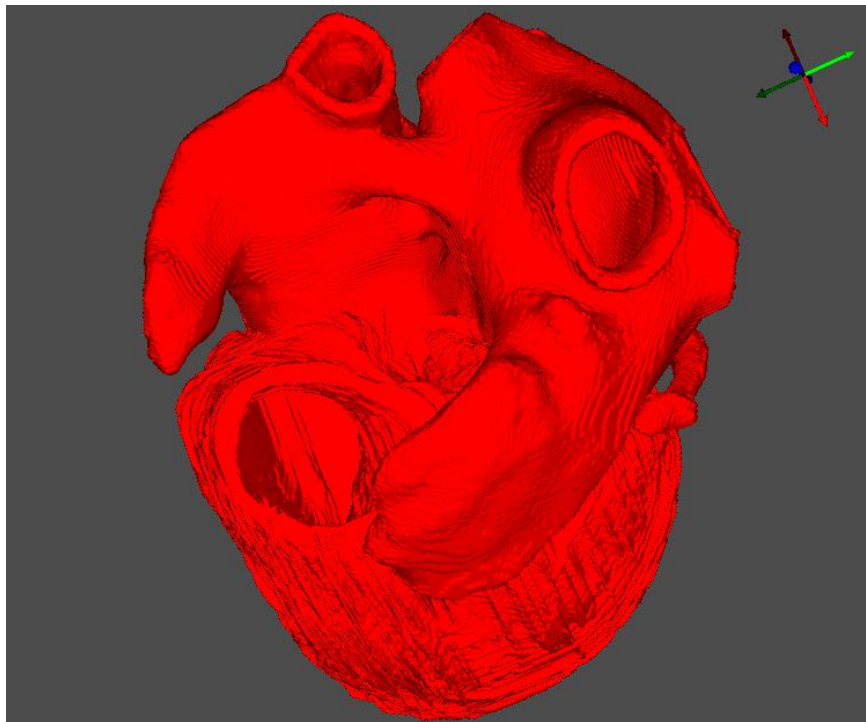


Figura 30. Volumen del corazón completo.

3.4. ACONDICIONAMIENTO DE LAS SUPERFICIES DE LOS MODELOS

3.4.1. Acondicionamiento en Paraview

Como se puede observar en la Figura 30, la estructura del corazón no está completamente suavizada, se pueden diferenciar los cortes a pesar de haber utilizado algunas herramientas de suavizado en la aplicación Seg3D. Por este motivo, se realiza el tratamiento de la superficie en la herramienta Paraview. Paraview es una aplicación de uso libre, multiplataforma para el análisis y la visualización de los datos de manera interactiva en 3D mediante la implementación de técnicas cualitativas y cuantitativas. Esta aplicación surgió como un proyecto colaborativo entre Kitware Inc. y Los Alamos National Laboratory en el año 2000 [81]. La herramienta Paraview cuenta con una interfaz (Figura 31) que incluye diversos filtros y herramientas para visualizar, acondicionar y analizar mallas geométricas de superficie y volumen. En la parte izquierda se encuentra un menú con una ventana en la que aparecen los volúmenes cargados en la aplicación. Debajo de esta ventana se presentan algunas de las propiedades que se le pueden dar a la estructura como color u opacidad. Como se puede observar en la Figura 31, se ha introducido el volumen en formato vtk obtenido del programa Seg3D.

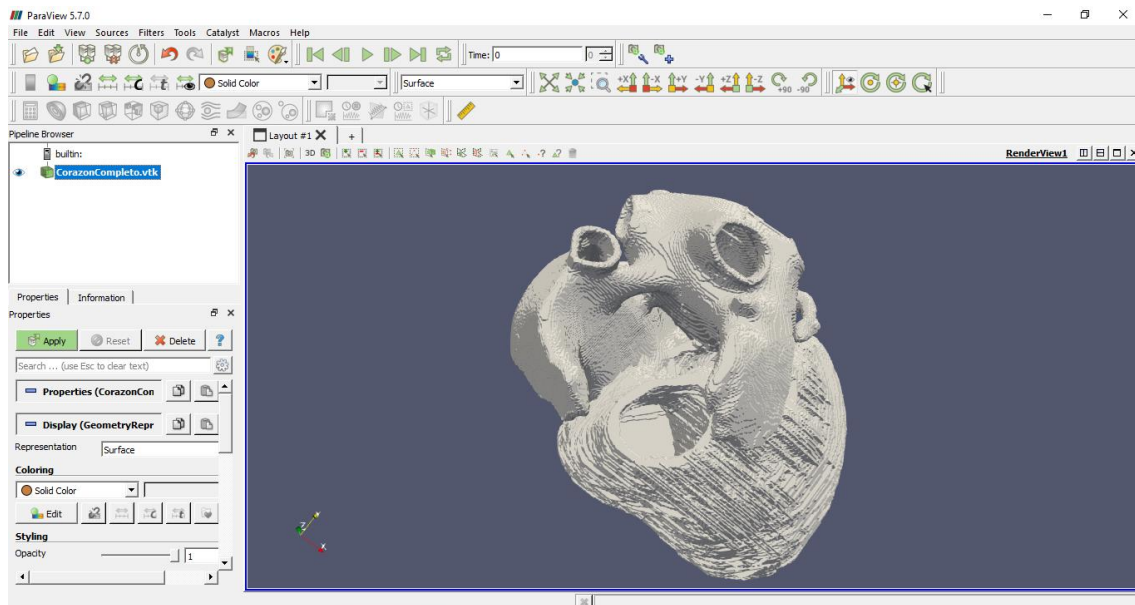


Figura 31. Interfaz de Paraview.

A continuación, se aplica el filtro 'Smooth' de la pestaña del menú llamada 'Filters'. Para conseguir un mayor o menor suavizado es necesario ajustar el parámetro denominado 'Number of Iterations'. Cuanto mayor sea el valor de este parámetro, mayor será el suavizado de la estructura, pero también se suavizarán más los detalles de la misma, haciendo que sean menos representativos de la imagen original. En este caso se ha utilizado un valor de 3000 para realizar el suavizado obteniendo como resultado el que se observa en la Figura 32. Para poder visualizar si la estructura de las cavidades tiene la forma adecuada, se procede a realizar una reducción de la opacidad a un valor de 0.3, obteniendo como resultado el volumen mostrado en la Figura 33. Tras este proceso, se exporta la figura a formato stl para poder usarla en la herramienta Blender.



Figura 32. Volumen de corazón completo suavizado.

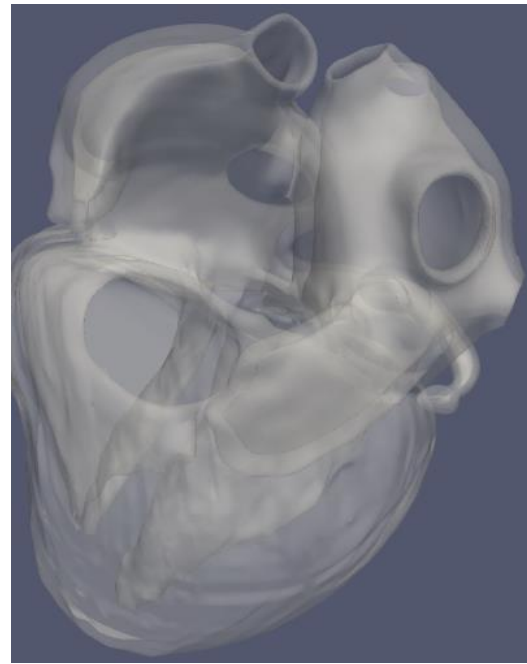


Figura 33. Volumen de corazón completo suavizado con reducción de la opacidad.

3.4.2. Acondicionamiento en Blender

El volumen en formato stl se introduce en el programa Blender. Blender es una aplicación de creación 3D gratuita y de código abierto. Permite realizar el modelado, animación, simulación, renderizado, composición y seguimiento de movimiento de las estructuras 3D [82]. Esta herramienta tiene múltiples funciones y filtros para editar la superficie del corazón completo para conseguir una estructura más semejante a la de la anatomía de un corazón real. En la Figura 34 se muestra la interfaz de la aplicación.

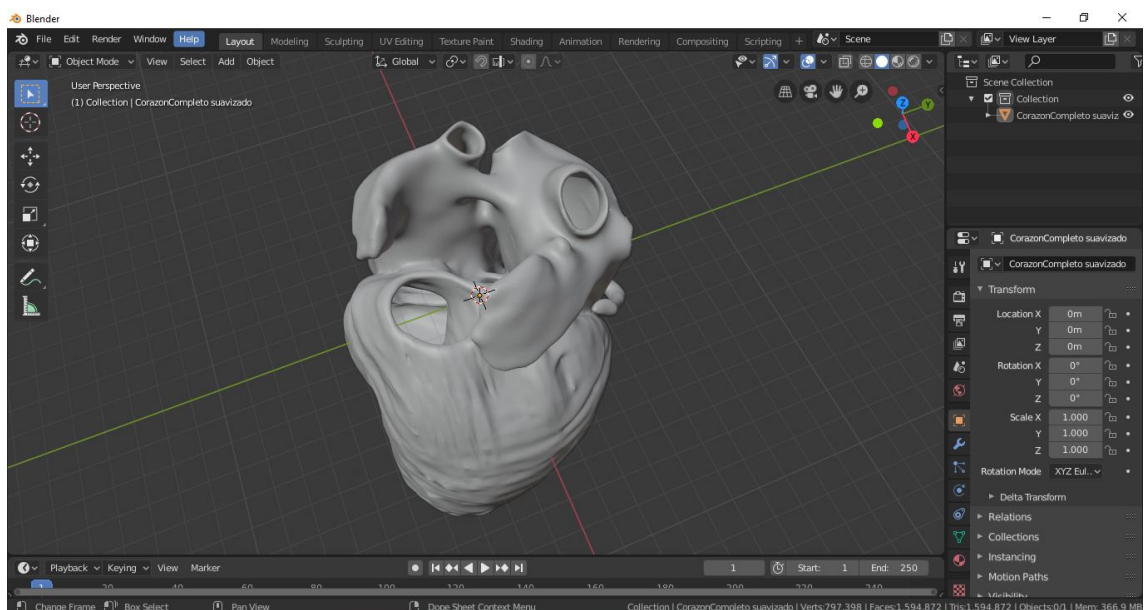


Figura 34. Interfaz de Blender.

En primer lugar, se importa el volumen en formato stl mediante la función *'Import'*, convirtiéndolo a formato blend, y se posiciona el volumen en el origen de los ejes mediante la selección del objeto y la función *'Set Origin' → 'Geometry to Origin'*. Una vez se tiene el volumen en el centro, dentro del modo *'Sculpt Mode'*, se selecciona la función *'Smooth'*. Esta función permite realizar el suavizado de la superficie mediante el ajuste de los píxeles que se encuentran dentro de la circunferencia que describe el cursor. Para el uso de esta función hay que ajustar dos parámetros:

- *Radius*: define el radio de la circunferencia que se utiliza como cursor. Utiliza la superficie dentro del cursor para suavizarla teniendo en cuenta todos los píxeles que se encuentran en la circunferencia.
- *Strength*: fuerza con la que se realiza el suavizado. Cuanto mayor es el valor de este parámetro, mayor es la fuerza que ejerce en la estructura y, por lo tanto, mayor es la alteración que sufre la superficie y mayor es la uniformidad de la estructura resultante.

Estos dos parámetros se han ido cambiando en función de las necesidades del suavizado en las diferentes partes de la estructura. En las zonas donde se encuentran picos, se ha utilizado un valor de *Strength* mayor y un *Radius* ajustado a los picos. En cambio, en las zonas en las que no hay picos, pero se notan las diferencias entre cortes, se utiliza un valor de *Strength* menor (0.2 por ejemplo) y un *Radius* mayor para que consiga mayor uniformidad en la estructura. Este suavizado en Blender se aplica tras el de Paraview para modificar únicamente aquellas partes de la malla que no fueron lo suficientemente suavizadas. Se trata de un proceso manual que no se puede automatizar y, por lo tanto, requiere un cierto tiempo de trabajo. Como resultado de estas transformaciones, se obtiene un corazón completo con una superficie suavizada formado por triángulos (Figura 35).

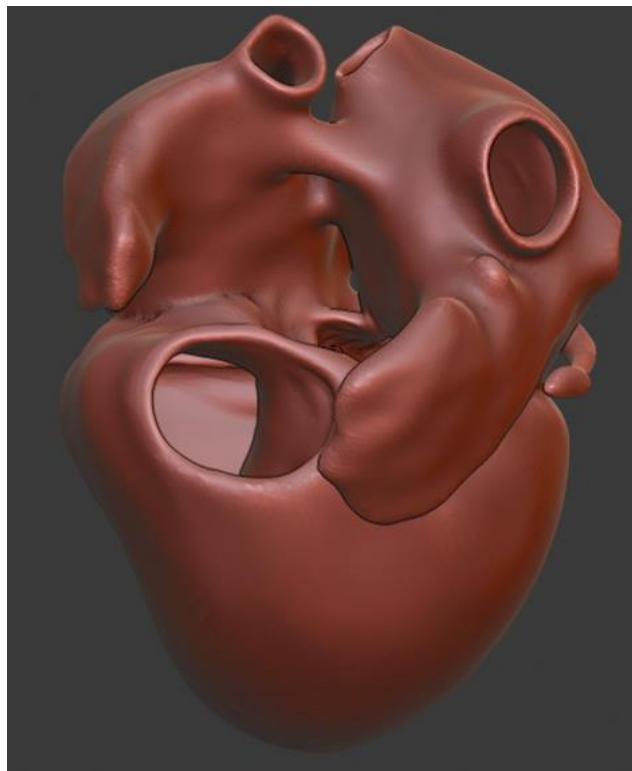


Figura 35. Modelo del corazón completo suavizado en Blender.

3.5. MALLADO DE LOS VOLÚMENES

Para poder realizar las diferentes simulaciones, es necesario disponer de una malla de volumen de los corazones de los pacientes. Para ello, las superficies que han sido obtenidas hasta el momento son depuradas y malladas como se explica a continuación.

3.5.1. Depuración de la superficie

La superficie obtenida con la herramienta Blender se exporta en formato stl para ser verificada con MeshLab, sistema de libre acceso para el procesamiento y la edición de mallas tridimensionales formadas por triángulos, eliminando, si procede, nodos y elementos duplicados. La interfaz de MeshLab se muestra en la Figura 36.

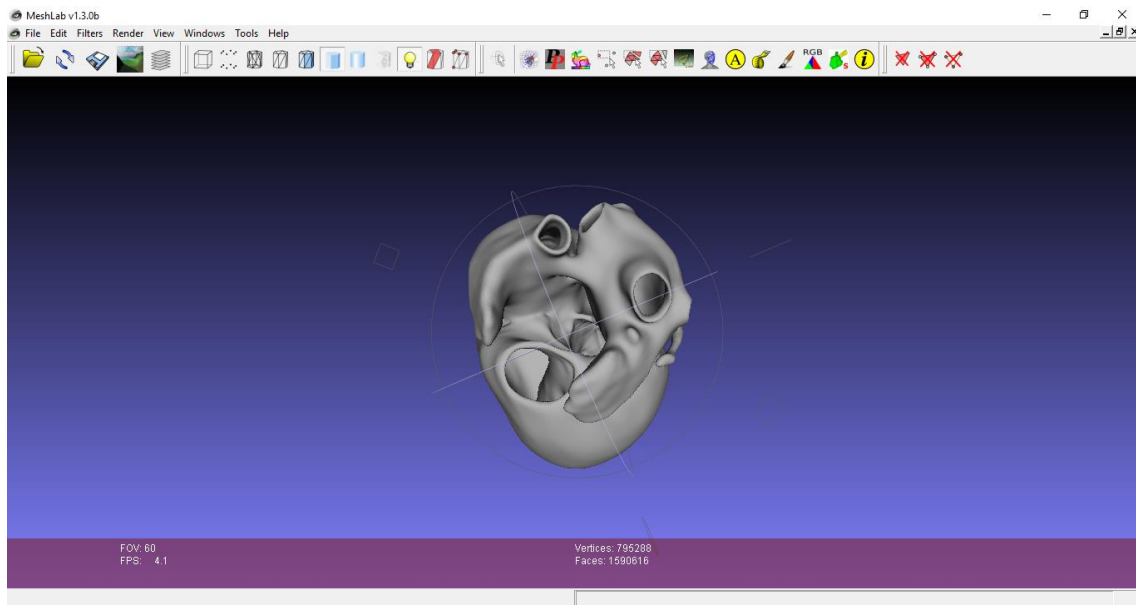


Figura 36. Interfaz de la herramienta MeshLab.

3.5.2. Proceso de mallado de la superficie cardíaca

La generación de una malla volumétrica a partir de una superficie consiste en rellenar el modelo con elementos finitos hasta obtener un modelo de volumen sólido. En este caso, la malla está formada por elementos finitos hexaédricos, ya que el software utilizado para realizar las posteriores simulaciones, Elvira, puede resolver mallas formadas por este tipo de elementos. Estos elementos, hexaedros, están formados por seis caras y ocho nodos, es decir, son como cubos deformados en función de su adaptación a la anatomía del corazón descrita por las superficies previas.

El programa utilizado para realizar el proceso de mallado es MeshGems. MeshGems es un software de DISTENE que incluye un conjunto de componentes de mallado para el procesado de mallas paso por paso: mallado de la superficie, procesado de la malla, mallado de volumen y adaptación de la malla [83]. MeshGems-Hexa es ejecutado mediante la línea de comando que se muestra a continuación:

```
run_mg-hexa.bat --in mallas\Superficie.mesh --out mallas\Volumen.mesh --min_size 0.4 --max_size 0.4 --components outside_skin_only --compute_ridges no --recover_sharp_angles no
```


A través de esta orden se introducen una serie de parámetros que definirán la malla posteriormente. *'Superficie.mesh'* hace referencia a la superficie que se quiere convertir a volumen, y *'Volumen.mesh'* al nombre con el que se guardará la malla volumétrica tras el proceso de mallado. Los parámetros *'min size'* y *'max size'* hacen referencia al tamaño mínimo y máximo de los elementos que forman la malla respectivamente. En este caso, ambos se establecen a un valor de 0.4 mm con el objetivo de conseguir que el tamaño de todos los elementos sea muy similar y los más uniforme posible en toda la malla de volumen. Una vez finalizado el proceso de mallado, se obtiene una malla volumétrica formada por hexaedros.

3.5.3. Proceso de mallado de la superficie del torso

Para el caso del Paciente 2 se han obtenido los modelos de los órganos de la cavidad torácica. Todos estos modelos habían sido previamente segmentados por el alumno del curso pasado del cual se ha obtenido el volumen de las aurículas ya segmentadas [77]. Por este motivo, se parte de un volumen con los diferentes órganos en el cual se realiza la sustitución del modelo de la aurícula por el modelo de corazón completo desarrollado en el presente trabajo.

Con el objetivo de obtener la sangre en el interior de las cavidades del corazón e impedir la salida a otras regiones, se realiza el cierre de los orificios de la malla de corazón completo y, en el orificio correspondiente, se realiza la unión del modelo de corazón completo al de la aorta. Para la realización de este cierre de orificios se ha utilizado de nuevo la herramienta Blender y algunas de sus funciones relacionadas con la creación de nuevas caras (*'Fill'*) y la creación de aristas (*'Tris to Quads'*) entre vértices ya existentes, ambas funciones del menú *'Face'*. Además, para la unión de la aorta se realiza el acondicionamiento de ambas mallas también en la herramienta Blender, uniendo los vértices del orificio de la malla de corazón completo con el borde de la aorta. Para evitar problemas en el proceso de mallado posterior se utiliza la herramienta MeshLab para unificar los vértices duplicados mediante la función *'Unify Duplicated Vertices'* y para visualizar las caras entre las cuales se produce una intersección *'Filters -> Cleaning and Repairing -> Self Intersecting Faces'*. Estas caras con intersección se corrigen de nuevo en la herramienta Blender mediante las mismas funciones.

Cuando se tiene el modelo de torso completo sin problemas de intersección entre las caras ni vértices duplicados se realiza el proceso de mallado. Para ello, se utiliza de nuevo el ordenador del Ci2B, concretamente la herramienta símbolo del sistema, donde se introduce la siguiente sentencia:

```
./tetgen -pYAq1.1kVC Torso_completo.stl
```

Esta sentencia se puede dividir en diferentes partes para poder entender su funcionamiento. La primera parte hace referencia a la llamada a la herramienta Tetgen, que es una aplicación que actúa como mallador libre que permite mallar el volumen del torso en tetraedros. La segunda parte hace referencia a un conjunto de opciones:

- p: creación de la malla de tetraedros;
- Y: conserva la malla de la superficie de entrada;
- A: permite asignar diferentes propiedades a los tetraedros en función de la región en la que se encuentren, es decir, permite tener los órganos etiquetados en el interior del torso;

- q1.1: refina la malla estableciendo una condición que establece que la ratio entre el radio/lado de los tetraedros no sea mayor que 1.1;
- k: genera la malla en formato vtk;
- V: proporciona información de la malla por consola;
- C: prueba la consistencia de la malla resultante.

Finalmente, se encuentra el nombre del volumen que se quiere mallar, en este caso *Torso_completo.stl*.

3.6. PREPARACIÓN DE LOS VOLÚMENES PARA LAS SIMULACIONES TRIDIMENSIONALES

Como ya se comentó en el apartado **3.3. Unión de las aurículas**, la malla del corazón completo ha sido formada a partir de la segmentación de los ventrículos en el presente trabajo y la unión con las aurículas segmentadas por un alumno en un proyecto del año anterior [77]. Las aurículas de este alumno habían sido tratadas de manera que podían representar la heterogeneidad y diferencias estructurales entre las diferentes regiones de las aurículas. Como se ha partido de la segmentación realizada en el programa Seg3D, estas propiedades no se han conservado a la hora de formar la malla de corazón completo. Por este motivo, se ha realizado una reasignación de las propiedades de las mallas.

3.6.1. Asignación de propiedades

Para poder realizar la asignación, lo primero que se ha hecho es generar los IDs de los puntos de las mallas mediante la función *'Generate Ids'* y los IDs de las celdas o centroides mediante la función *'Cell centers'* en la herramienta Paraview. Teniendo la malla del corazón completo con los IDs de puntos y celdas determinados, se ha realizado un corte de la malla mediante la función *'Clip'* para obtener la parte de la malla correspondiente a las aurículas y reducir el número de puntos y celdas a mapear, reduciendo así el tiempo de cómputo de la asignación de propiedades. Este corte solo permite realizar un corte plano a través del volumen, por ello, para poder obtener la aurícula completa, han quedado algunos puntos y celdas de los ventrículos. Una vez se tenía una malla en formato vtk con la información de los puntos y celdas, se ha pasado a la herramienta MATLAB y se ha convertido la malla a formato mat gracias al código *vtk2structReader* desarrollado previamente por un miembro del Ci2B. Teniendo en formato mat tanto las posiciones de los puntos como de las celdas de la malla de corazón completo como los de la malla de las aurículas del alumno del año anterior, se ha aprovechado para intentar plasmar las mismas propiedades y asignarlas siguiendo el mismo criterio.

En primer lugar, se ha realizado un mapeo que asigna a cada nodo de la malla de corazón completo un nodo de la malla de las aurículas originales. Para ello, se ha utilizado la función de MATLAB *pdist()* que encuentra la distancia mínima entre un punto y un conjunto de puntos. De esta manera, se ha creado una variable en formato mat que guardara el ID del nodo de la malla de corazón completo, el ID del nodo de la malla de las aurículas originales que se ha asignado a ese nodo de la malla completa y la distancia entre ambos puntos, siendo el nodo asignado el más cercano en el espacio. Este mismo mapeo se ha realizado con los IDs de los elementos de la misma manera que con los nodos. El código MATLAB de estas funciones puede encontrarse en el apartado **B.1. Código MATLAB para el mapeo de las aurículas**.

Una vez se tiene la relación de los IDs entre ambas mallas, se procede a la asignación de las propiedades. Sin embargo, se aplica un criterio de exclusión que consiste en no asignar propiedades a los nodos y elementos que tengan una distancia mayor a 0.15 cm para evitar asignar propiedades de las aurículas a las regiones pertenecientes a los ventrículos.

Las propiedades asignadas son:

- Propiedad de los puntos:
 - **Modelo.** Es una propiedad escalar que adquiere valores entre 231 y 239 en el caso de las aurículas. Cada región etiquetada con uno de esos valores será asignada a un modelo iónico diferente.
- Propiedades de las celdas:
 - **Material.** Es una propiedad escalar que adquiere valores entre 1 y 11 en el caso de las aurículas. Cada región etiquetada con uno de esos valores tiene propiedades de conducción diferentes.
 - **Fibras** (orientación de las fibras). Es una propiedad vectorial que define la dirección de las fibras.

Para la creación de estas propiedades, se ha tomado la malla en formato mat en la herramienta Matlab, y mediante las siguientes líneas de comando se han introducido las tres propiedades:

- Modelo

```
corazonCompleto.PointData(i).Name = auriculas.PointData(j).Name;  
corazonCompleto.PointData(i).Type = auriculas.PointData(j).Type;  
corazonCompleto.PointData(i).Format = auriculas.PointData(j).Format;  
corazonCompleto.PointData(i).Data =  
zeros(corazonCompleto.NumPoints,1);
```

- Material y fibras

```
corazonCompleto.CellData(i).Name = auriculas.CellData(j).Name;  
corazonCompleto.CellData(i).Type = auriculas.CellData(j).Type;  
corazonCompleto.CellData(i).Format = auriculas.CellData(j).Format;  
corazonCompleto.CellData(i).Data = zeros(corazonCompleto.NumCells,3);
```

NOTA: La variable 'i' hace referencia a la posición que ocupa la propiedad en la malla del corazón completo y, de la misma manera, la 'j' representa la posición de la propiedad en la malla de las aurículas original.

NOTA: El código de MATLAB usado para la asignación de propiedades está completo en el apartado **B.2. Código MATLAB para la asignación de propiedades.**

Como se puede observar, las líneas de comando son las mismas para todas las propiedades. La única diferencia es que la propiedad modelo se aplica a los nodos de la malla y, por ello, hace referencia a las propiedades que se encuentran en el campo *PointData* de la malla, mientras que material y fibras se aplican a los elementos y, por tanto, se asignan en el campo *CellData*. La primera línea crea una nueva propiedad dentro del *struct* que representa la malla en Matlab. Las líneas 2 y 3 establecen tanto el tipo de datos que se van a introducir en esa propiedad (si es escalar o vector) como el formato de los mismos (si son enteros o decimales). La última de las líneas inicializa la variable a 0 para todas las celdas o puntos

La asignación de la dirección de las fibras en el volumen final se obtienen a partir de las aurículas ya mencionadas que, a su vez, obtiene esta información del modelo de aurículas creado por Ana Ferrer et al. [19].

Se define un material aislante entre las aurículas y los ventrículos para asegurar que la conexión eléctrica tenga lugar exclusivamente a través del nodo AV.

Finalmente, para la descripción de las propiedades de los ventrículos se realiza un mapeo similar al realizado para las aurículas, utilizando un modelo de ventrículos del Ci2B. El modelo se basa en el artículo de López [24] que desarrolla un modelo tridimensional personalizado de los ventrículos para reproducir infartos o taquicardias ventriculares. Se divide el modelo biventricular en 4 regiones: septo, pared del ventrículo izquierdo, pared del ventrículo derecho y músculos papilares.

3.6.2. Nodo Auriculoventricular (AV) y sistema de Purkinje

Una vez se dispone del corazón completo con las propiedades diferenciadas, se procede a obtener el nodo AV y el sistema de Purkinje para generar el sistema de conducción del corazón que permita tanto estimularlo como propagar el estímulo desde las aurículas a los ventrículos. Ha de tenerse en cuenta que actualmente no existe ninguna modalidad de imágenes in vivo capaces de obtener información sobre la geometría del sistema de Purkinje de un paciente. Por este motivo, se utiliza un modelo de Purkinje sintético que permite producir la propagación, pero reduce la personalización del modelo.

En primer lugar, en la Figura 39 imagen A, se puede observar el nodo AV como un parche de color azul oscuro. Esta región se encuentra en el septo entre ambas aurículas y es la encargada de transmitir el impulso al sistema de conducción, desde donde es enviado al sistema de Purkinje para estimular los ventrículos. Para definir esta región, se han seleccionado los nodos de la malla que se han considerado mejor ubicados para representar el nodo y se les ha aplicado las propiedades de material correspondientes.

El sistema de conducción se encuentra representado en la Figura 39 imagen B, siendo las ramas de un tono azul más claro y las terminaciones de color rojo. Esta red se ha desarrollado a través de un método de crecimiento estocástico basado en los artículos de Sebastian [84] y Edison [85]. En el primero de los artículos se explica el algoritmo desarrollado que consigue generar la estructura del sistema de conducción incluyendo las fibras de Purkinje basándose en la segmentación previa de imágenes en las cuales los sistemas de conducción habían sido teñidos con tinta. Posteriormente, el algoritmo solo necesitaba identificar algunas regiones anatómicas para generar el sistema de conducción completo. El método de generación se distingue en tres fases distintas como se muestra en la Figura 37. La primera de las fases (A) consiste en la creación de tres ramas principales. La primera de ellas comienza en el nodo AV y se extiende hasta el ápex del ventrículo izquierdo y vuelve a la base. Las otras dos ramas parten desde la primera a la altura de un tercio de la pared septal y se extienden hasta colocarse cerca de las áreas de inserción al músculo papilar, dirigiéndose hasta la región basal. Además, se generan una serie de subramas que unen las tres principales. La segunda y tercera fase comienzan seleccionando los puntos de las ramas creadas en la fase anterior desde las cuales se pueden generar nuevas ramas. Es un algoritmo iterativo que después de crear nuevas ramas, selecciona el final de las nuevas ramas como los puntos de partida de la siguiente iteración. Cuando la creación de una

rama no puede evitar la colisión, se genera o bien un punto de unión de Purkinje con las células del miocardio o bien un lazo. La diferencia entre la segunda y tercera fase es el conjunto de parámetros que utiliza el algoritmo en cada caso [84].

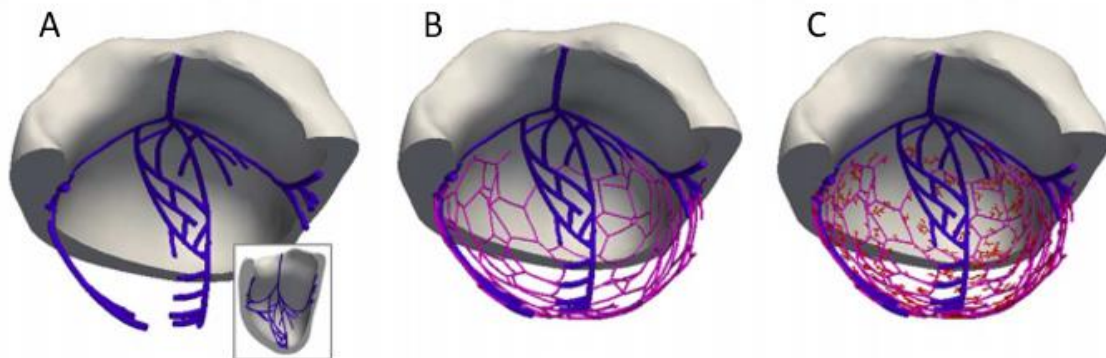


Figura 37. Fases de la generación del sistema de Purkinje. A) Ramas del haz, B) ramas del sistema de Purkinje y C) ramas terminales del sistema de Purkinje [84].

La red completa se muestra en la Figura 38. La región del VD se compone de dos ramas, una de ellas desciende hasta el ápex, mientras que la otra se extiende a los alrededores de la zona central del ventrículo con varias subdivisiones. Por otro lado, la región correspondiente al VI se divide en tres ramas distintas: una llega hasta el ápex y llega hasta los músculos papilares de la pared lateral, otra que llega a la pared anterior del ventrículo y, por último, una rama que llega a la pared anterior. Todas las ramas acaban en los puntos de unión del sistema de Purkinje con las células del miocardio, lo que permite transmitir el impulso desde el sistema al miocardio [85].

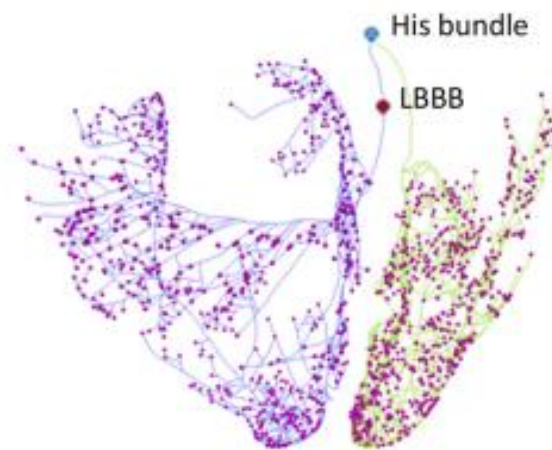


Figura 38. Representación del sistema de Purkinje con las tres ramas principales del VI (posterior, septal y anterior) y las ramas principales del VD (septal y anterior). Las uniones de Purkinje con el miocardio se representan como esferas de color magenta [85].

Finalmente, en la Figura 39 imagen C, se puede observar el sistema completo que permite la transmisión del estímulo desde que sale del nodo AV hasta que llega a los ventrículos y produce la contracción de los mismos.

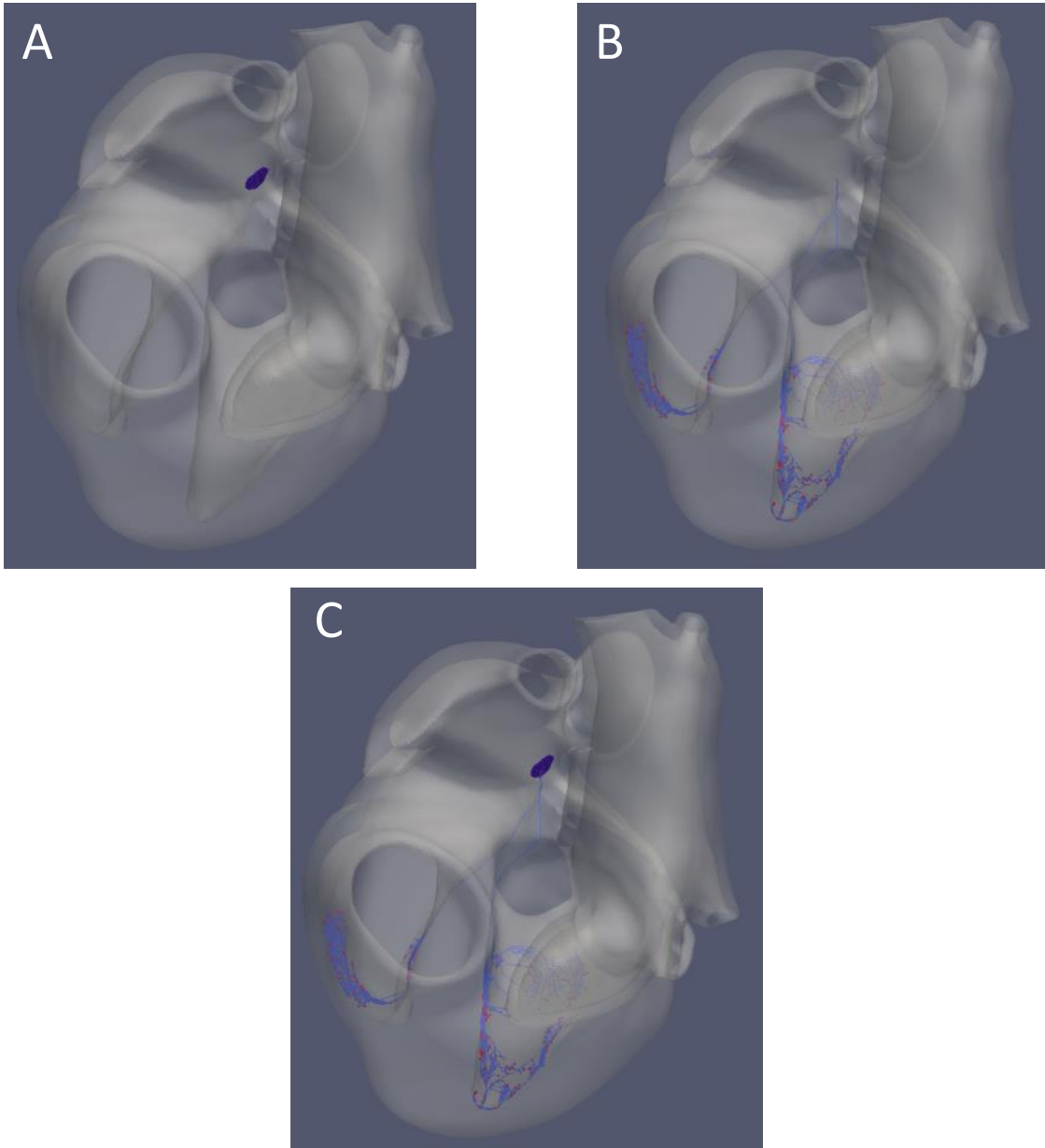


Figura 39. Representación del corazón del Paciente 2 con baja opacidad destacando (A) Nodo AV, (B) sistema de Purkinje y (C) combinación de ambos.

3.7. SIMULACIONES

Con el objetivo de simular la propagación de la actividad eléctrica del corazón en ritmo sinusal, se pretende utilizar los modelos iónicos de Courtemanche et al. [86] para los miocitos auriculares, de O'Hara et al. [87] para los ventriculares y de Stewart et al. [88] para las fibras de Purkinje.

El modelo de Courtemanche fue desarrollado como una herramienta para complementar al conocimiento experimental ya adquirido mediante las observaciones de las células y el tejido auricular y para estudiar el comportamiento eléctrico y mecánico de los miocitos auriculares y, así, para mejorar el entendimiento de las arritmias. Este estudio modelaba la membrana celular como un condensador conectado en paralelo a un conjunto de resistencias y baterías que

representan los canales iónicos [18]. La representación del modelo puede observarse en la Figura 40.

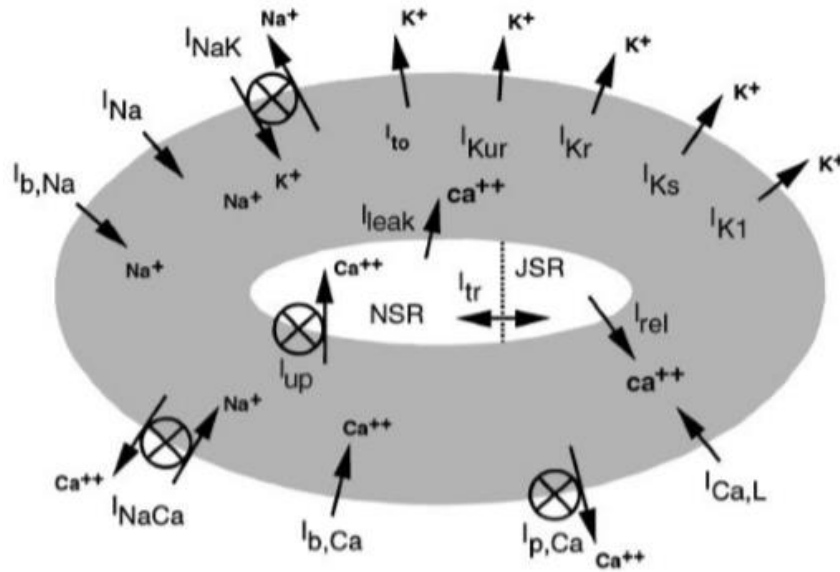


Figura 40. Representación esquemática de las corrientes, bombas e intercambiadores de iones incluidos en el modelo de Courtemanche [86].

Como bien es sabido, la variabilidad entre regiones auriculares se asocia con diferentes patrones de densidad de corriente [89]. Por ello, el modelo de Courtemanche [86] trata de simular los cambios en la morfología del potencial de acción a través de los cambios en la densidad de corriente. Resalta la importancia de tres corrientes: I_{to} , I_{Kur} y $I_{Ca,L}$. Estas corrientes se varían desde un décimo a tres veces el valor control de la conductancia. Como se puede observar en la Figura 41, las variaciones en estas corrientes producen un cambio tanto en la forma de onda del potencial de acción como en su duración (APD). En el caso de la corriente $I_{Ca,L}$ cuanto mayor sea el valor de su conductancia, mayor es la duración del APD y más largo es el periodo de meseta, mientras que para las corrientes restantes, I_{to} y I_{Kur} , el efecto es el contrario [86]. De esta manera, las variaciones en la densidad de corriente podrían explicar las heterogeneidades del potencial de acción en las diferentes regiones auriculares, lo que resulta de gran utilidad a la hora de simular un modelo auricular manteniendo las heterogeneidades entre las diferentes regiones.

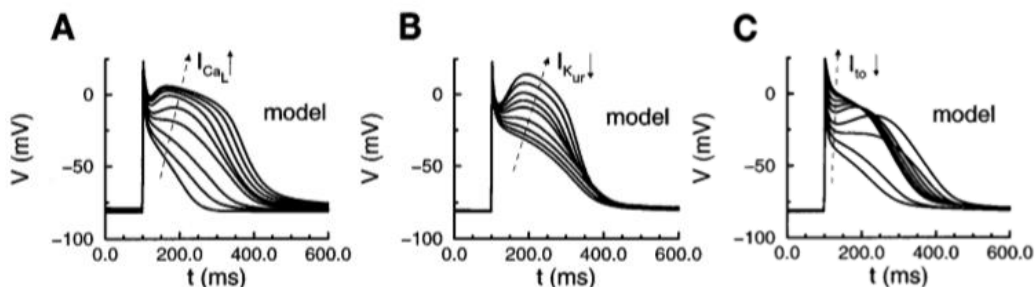


Figura 41. Representación de los efectos de variar las conductancias de (A) $I_{Ca,L}$, (B) I_{Kur} y (C) I_{to} [86].

El modelo de O'Hara normalmente se usa para estudiar los mecanismos específicos de la electrofisiología celular de los miocitos ventriculares. Este modelo resulta de gran utilidad para estudiar los mecanismos detrás de las arritmias mediante la observación del comportamiento de

los canales iónicos de los miocitos y como se desarrolla el potencial de acción en los mismos. En la Figura 42 se muestra un esquema en el que se pueden observar todas las corrientes que se tienen en cuenta a la hora de desarrollar el modelo matemático. Sin embargo, se basa principalmente en el estudio de las corrientes que se consideran más importantes: la corriente de los canales de Ca^{2+} de tipo L, la corriente de K^+ y la de la bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ [87].

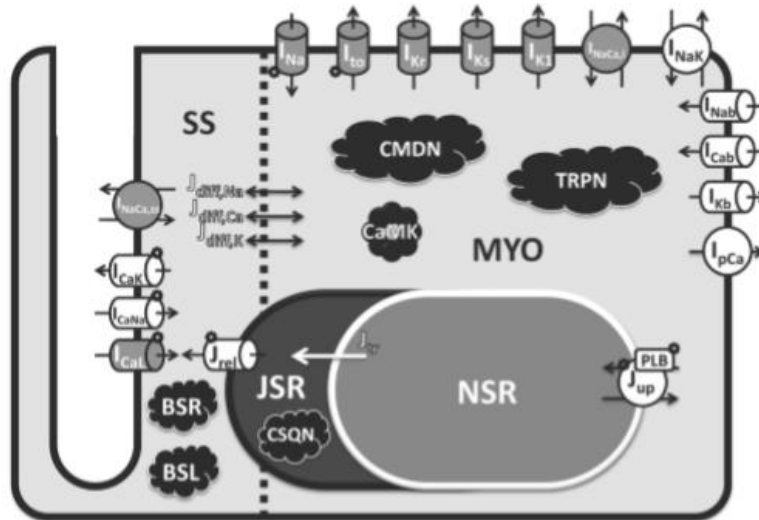


Figura 42. Modelo esquemático del modelo ventricular de O'Hara [87].

El modelo de O'Hara realiza el estudio con los diferentes tipos celulares: endocardio, mid-miocardio y epicardio. El objetivo principal es cuantificar las diferencias transmural en las paredes ventriculares. A lo largo del estudio se pueden observar las diferencias de las medidas de APD (Figura 43) para los tipos celulares en función de las variaciones observadas en las corrientes iónicas incluidas en el modelo de la Figura 42 [87]. En el presente proyecto, se utilizan los modelos de los tres tipos de células de O'Hara para simular el comportamiento eléctrico de la propagación a lo largo del corazón completo y representar lo más realista posible el comportamiento de la propagación tanto en el endocardio como en mid-miocardio y epicardio.

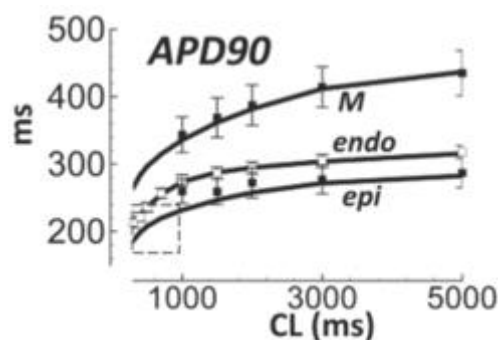


Figura 43. Variación de los valores de APD90 en los diferentes tipos celulares (M: mid-miocardio, endo: endocardio, epi: epicardio) variando el BCL [87].

A pesar de que el modelo de O'Hara aporta una relevante información sobre los mecanismos cardíacos que subyacen a las arritmias, para que la simulación del comportamiento cardíaco sea más fidedigna es necesario contemplar el papel fundamental de la fibra de Purkinje en el sistema de conducción. Por este motivo, el modelo utilizado en las simulaciones de fibra de este proyecto se basa principalmente en el modelo de Stewart que representa la actividad de las

Fibras de Purkinje como una parte de gran relevancia para la sincronización y la secuenciación de la contracción ventricular. En condiciones normales, estas fibras actúan como redes que permiten propagar rápidamente la excitación eléctrica originada en el SAN y llevarla hasta los ventrículos. Mientras que en condiciones anormales, pueden producir focos de actividad ectópica que desencadene en una taquicardia o fibrilación ventricular [88]. Los valores de conductividad de los materiales utilizados se basan en trabajos previos con dichos modelos, para obtener velocidades de conducción en el rango fisiológico experimental [22], [77], [90]–[92]. No obstante, como la modelización del nodo AV con un modelo característico de dicha región se encuentra fuera de los objetivos del presente trabajo, el retardo fisiológico del estímulo entre las aurículas y los ventrículos se modeliza mediante una disminución de la conductividad en la región designada al nodo AV y las primeras células del sistema de Purkinje ancladas a dicha región. Para lograr un correcto ajuste del retardo, se realizan diversas simulaciones unidimensionales en fibra con variaciones del modelo de Stewart.

3.7.1. Simulaciones unidimensionales

Con el objetivo de simular el retardo del nodo AV, se realizan un conjunto de simulaciones unidimensionales sobre una fibra unidimensional (1D) en el plano horizontal variando algunas de las propiedades de esta. La fibra 1D está formada por 165 células, cada una de ellas de un tamaño de $100\ \mu\text{m}$, formando una fibra de $16.5\ \text{mm}$ de longitud. Las células se encuentran colocadas consecutivamente a lo largo del eje x positivo, generando una fibra en forma de línea recta como se muestra en la Figura 44.

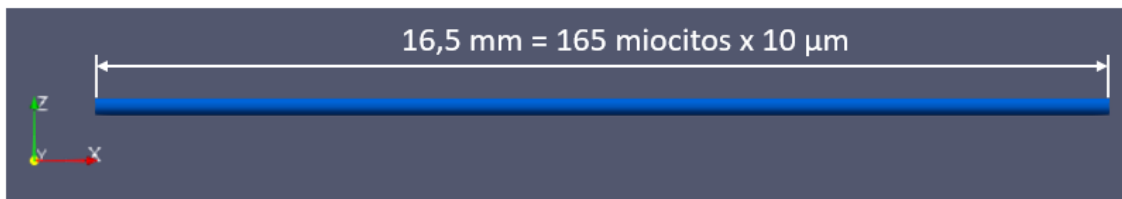


Figura 44. Representación de la fibra unidimensional.

Con el objetivo de conseguir un retardo natural del nodo AV, se reduce la corriente de Na^+ desde su valor original a un 80%, 60% y 40% del valor, para reducir la excitabilidad de la fibra y, por tanto, simular así el retraso de la conducción. Adicionalmente se reduce el acoplamiento de las células que forman la fibra, para obtener una propagación más lenta. Los valores de conductividad utilizados fueron 0.002, 0.001 y 0.0001.

La fibra se ha estimulado con trenes de 10 estímulos a diferentes valores de BCL (*Basic Cycle Length*): 1000, 500, 400, 200 y 100 ms. Finalmente, se calcula el tiempo de activación de las células 35 y 135 para calcular el retardo de la propagación de la actividad eléctrica a lo largo de la fibra. El estudio de las medidas referentes a los potenciales de acción se realiza con MATLAB con el código del apartado **B.3. Código MATLAB cálculos simulaciones 1D**. En la sección de Resultados se muestran los retardos obtenidos con cada una de las configuraciones de la fibra 1D.

3.7.2. Simulaciones tridimensionales

Una vez se tienen los modelos, se procede a realizar las simulaciones mediante el software Elvira. Como se ha comentado anteriormente, se realiza la simulación de la propagación a través

del corazón completo para ambos pacientes. La estimulación de la actividad eléctrica es la misma para ambos pacientes, ya que en ambos casos se quiere reproducir un ritmo sinusal en condiciones de control. Una vez se tiene esta simulación, solo en caso del Paciente 2, se realiza la propagación al resto del torso por disponer previamente del modelo correspondiente.

En primer lugar, se intenta generar un modelo estable definiendo la parte de las aurículas con el modelo de Courtemanche et al. [86] y los ventrículos con el de O'Hara et al. [87]. Sin embargo, para reducir la complejidad computacional que supone una malla de tantos nodos, se genera un modelo de corazón completo para el cual se ha utilizado el mismo modelo celular en toda la malla, en este caso, el modelo de O'Hara.

Para la generación de las simulaciones, se parte de los modelos estables de corazón completo donde se estimula el SAN para generar el comienzo de las simulaciones, es decir, en el instante 0 ms. Posteriormente, para simular la propagación del estímulo desde las aurículas a los ventrículos a través de las fibras de Purkinje, se generan estímulos ectópicos: uno en el VI en el instante 200 ms y otro en el VD en el instante 225 ms. Los tiempos en los que se generan los estímulos ectópicos han sido medidos observando el patrón de la propagación del impulso a través de las aurículas y valorando el momento preciso en el que debía producirse la propagación al resto de la malla. La simulación total tiene una duración de 450 ms, para poder visualizar la propagación del impulso a toda la malla y la recuperación de su estado de reposo casi por completo.

3.7.2.1. Simulaciones con torso

Una vez se establece la simulación del corazón completo del Paciente 2, se procede a realizar la propagación de la actividad eléctrica a través de la malla del torso. La actividad realizada por el corazón es la descrita en el apartado anterior para mantener las condiciones de control. Estas simulaciones se realizan tanto para el modelo de torso control como para el modelo de torso en el que los pulmones han sido alterados para imitar una afectación de neumonía causada por COVID-19. Las simulaciones se realizan mediante la aproximación del formalismo bidominio siguiendo el artículo de Martínez [93]. De esta manera, el potencial de la membrana extracelular para los nodos del modelo de torso se calcula a partir del potencial de membrana intracelular del modelo de corazón completo. Las conductividades asignadas a cada uno de los órganos (Tabla 5) del torso son las mismas utilizadas por el alumno que desarrolló los modelos de las aurículas y torso del Paciente 2 el curso pasado [77] y que, a su vez, fueron obtenidas a partir de una serie de artículos [94]–[97].

	Conductividad del modelo (mS/cm)
Hígado	0,277
Huesos	0,200
Pulmones	0,389
Sangre	7,000
Torso	2,000
Riñones	0,544

Tabla 5. Conductividades de los órganos del torso [77].

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

En este capítulo se describen los resultados obtenidos tras el desarrollo de la metodología comentada en el capítulo 3. En primer lugar, se muestran tanto las mallas resultantes de todo el proceso de acondicionamiento y mallado de los volúmenes como el análisis estadístico de estas mallas para poder evaluar su calidad. En segundo lugar, se muestran los resultados de las simulaciones unidimensionales realizadas para simular el retardo natural del SAN. Finalmente, se muestran los resultados de las simulaciones tridimensionales de la propagación a través del corazón completo.

4.1. MALLAS RESULTANTES

4.1.1. Mallas de la superficie cardíaca

Una vez desarrollados todos los pasos de la metodología relacionados con el proceso de la creación de las mallas, es decir, desde el apartado **3.1. Adquisición de las imágenes de TC** hasta **3.5. Mallado de los volúmenes** ambos incluidos, se obtienen unas mallas en volumen que pueden observarse en la herramienta Paraview como formato vtk, tal y como se muestra en la Figura 45.

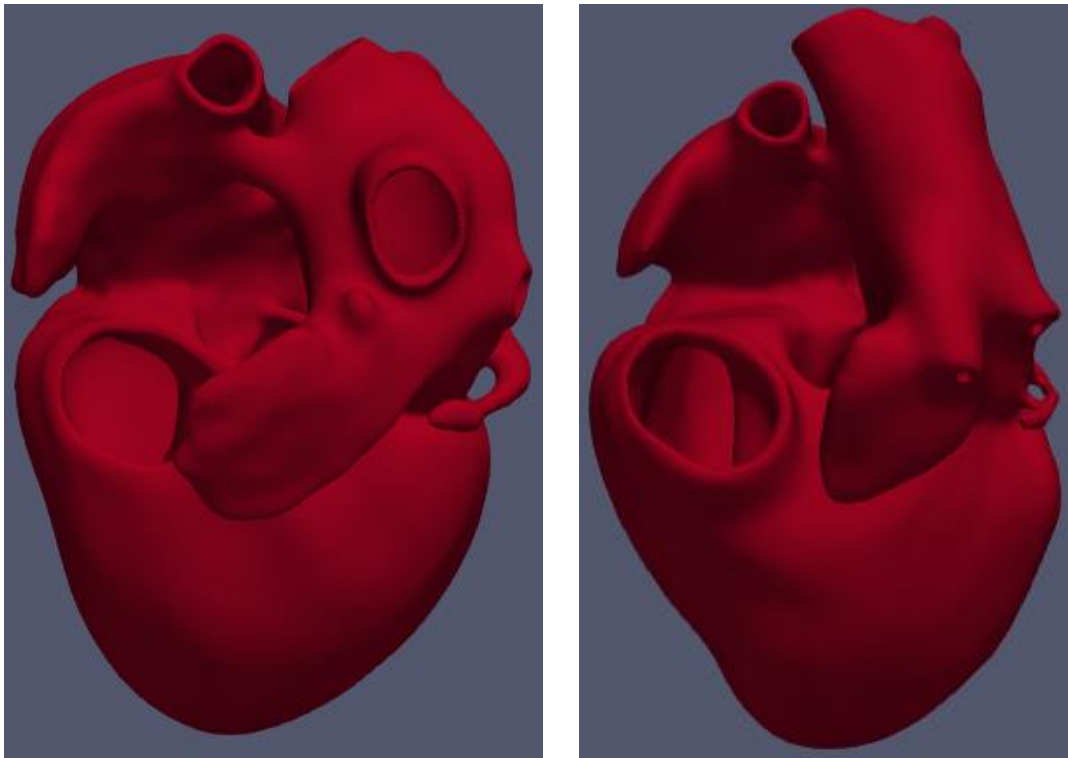


Figura 45. Mallas del corazón completo (izquierda) del Paciente 1 y (derecha) del Paciente 2.

4.1.1.1. Análisis estadístico

Para poder realizar las simulaciones de la propagación de la conducción eléctrica, es necesario que las mallas obtenidas al final de **3.5.2. Proceso de mallado de la superficie** (Figura 45) cumplan unos requisitos mínimos de calidad. Por este motivo, se realiza un análisis de calidad de cada una de las mallas que se va a utilizar posteriormente en el estudio. En primer lugar, el propio proceso de mallado obtiene unos resultados en relación a los elementos creados que se muestran en la Tabla 6. Los dos primeros parámetros hacen referencia al número de vértices o puntos y el número de elementos o de hexágonos que forman la malla, respectivamente. Cuanto mayor sea el número de puntos y elementos en una superficie, mejor será la resolución a la hora de realizar las simulaciones de la propagación de la actividad eléctrica, pero mayor será el tiempo de ejecución para la obtención de estas simulaciones. Por este motivo, existe un cierto compromiso entre la resolución y el tiempo necesario para obtener las simulaciones.

En cuanto a los datos relacionados con la calidad, por un lado, se puede observar que ambas mallas tienen un nivel de 'Ratio salida/entrada' muy cercano al valor 1, lo que supone que el proceso de mallado no ha alterado significativamente el tamaño de la superficie de la malla. Por otro lado, se puede observar que este análisis clasifica los elementos de la malla en no válidos, malos, promedio o buenos. Como se puede observar, ninguno de los volúmenes tiene elementos no válidos, lo que permite que posteriormente se puedan realizar las simulaciones. Se puede apreciar que el número de elementos malos, a pesar de no ser nulo, es un valor muy reducido, por lo que se espera que no tenga demasiada representación en las simulaciones. Por último, se puede observar que la gran mayoría de elementos, valores superiores al 95% en ambas mallas, son buenos, por lo que se espera que las mallas consigan unas simulaciones que representen fielmente la propagación de la actividad eléctrica.

	Paciente 1	Paciente 2
Número de vértices	5380966	6335349
Número de elementos hexagonales	4992633	5911346
Superficie de entrada (mm ²)	85333.9	93865.7
Superficie de salida (mm ²)	85028.2	93649.5
Ratio salida/entrada	0.996418	0.997696
Elementos no válidos (%)	0.000000	0.000000
Elementos malos (%)	0.000080	0.000017
Elementos promedio (%)	4.336970	3.905185
Elementos buenos (%)	95.662950	96.094798

Tabla 6. Análisis estadístico de los elementos de las mallas de los Pacientes 1 y 2.

La segunda parte del análisis estadístico se realiza a través de la aplicación Paraview nombrada anteriormente. Esta aplicación, permite realizar un análisis de la malla formada por elementos hexagonales resultante del apartado **3.5.2. Proceso de mallado de la superficie** ya convertida al formato vtk. En este análisis estadístico se estudian una serie de atributos de la malla mediante el filtro 'Mesh Quality'. Este filtro aporta información sobre las medidas geométricas de cada elemento que forma la malla. Los atributos a estudiar son [98][99]:

- **Calidad o Distorsión** (“*Quality/Distorsion*”). La distorsión es la calidad o como de bien se realiza el mapeo de la malla al espacio coordenado. Representa la distribución de los tamaños de los bordes, es decir, cuanto más uniforme sea el tamaño del borde, más cercano a 1 será el valor de distorsión y mayor será la calidad de la malla. Puede encontrarse en un rango desde 0 hasta 1, pero se considera aceptable cuando es un valor superior a 0,5.
- **Ratio de borde** (“*Edge ratio*”). Ratio que representa la relación entre el borde más largo y el más corto del hexaedro, entendiendo como borde la unión entre vértices que forman las aristas de los elementos hexagonales. Óptimamente, los elementos hexagonales tendrán un volumen con una forma lo más cercana posible a un cubo y, en este caso, el valor de ratio se acercará a 1. Se calcula mediante la Ecuación 8, siendo L_{max} la longitud máxima y L_{min} la mínima del elemento hexagonal:

$$q = \frac{L_{max}}{L_{min}}$$

Ecuación 8. Cálculo del valor de ‘Edge ratio’ [99].

- **Borde más largo** (“*Largest edge*”). Distribución del tamaño de la arista de mayor longitud de los elementos hexagonales.
- **Borde más corto** (“*Shortest edge*”). Distribución del tamaño de la arista de menor longitud de los elementos hexagonales.

Teniendo en cuenta el elevado número de elementos para los cuales es necesario realizar el análisis estadístico, se utiliza la función ‘*Histogram*’ para poder visualizar esta información para la malla completa. Como se puede observar en las Figura 46 y Figura 47, el valor de la distorsión es aproximadamente 1 para la gran mayoría de elementos en ambos casos, y por encima de 0.4, por lo que se tiene un buen valor de calidad. En cuanto al ratio de relación entre bordes, se puede observar que el valor también es cercano a 1 en la mayoría de los elementos. Por último, se puede observar en estas figuras que los valores de borde más largo y más corto comprende un rango de valores cercano a 0.4, cumpliendo con el requisito introducido como parámetro en el proceso de mallado en el programa MeshGems.

Diseño y desarrollo de modelos personalizados multiescala de corazón completo para el estudio de la actividad eléctrica cardíaca

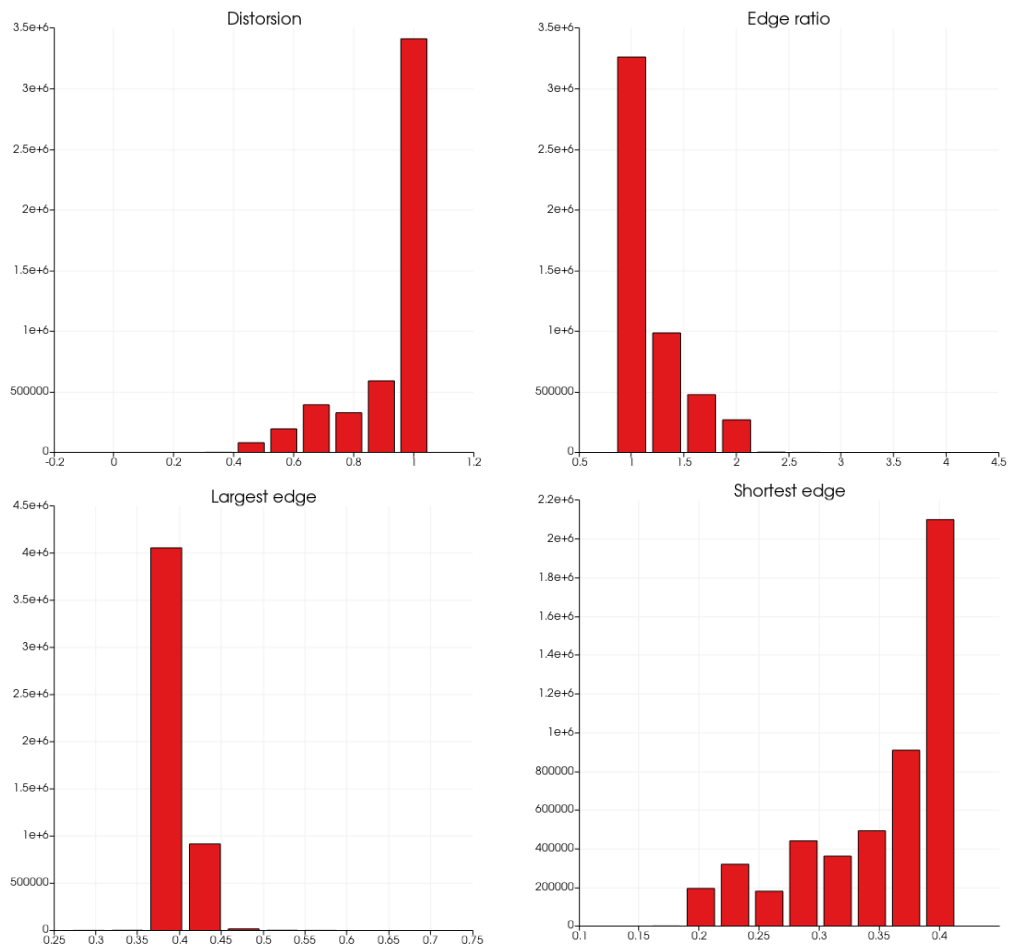


Figura 46. Histogramas de las características de calidad estudiadas en relación con los bordes de la malla del Paciente 1: (Superior izquierda) Distorsión o calidad, (superior derecha) relación de borde, (inferior izquierda) borde más largo y (inferior derecha) borde más corto.

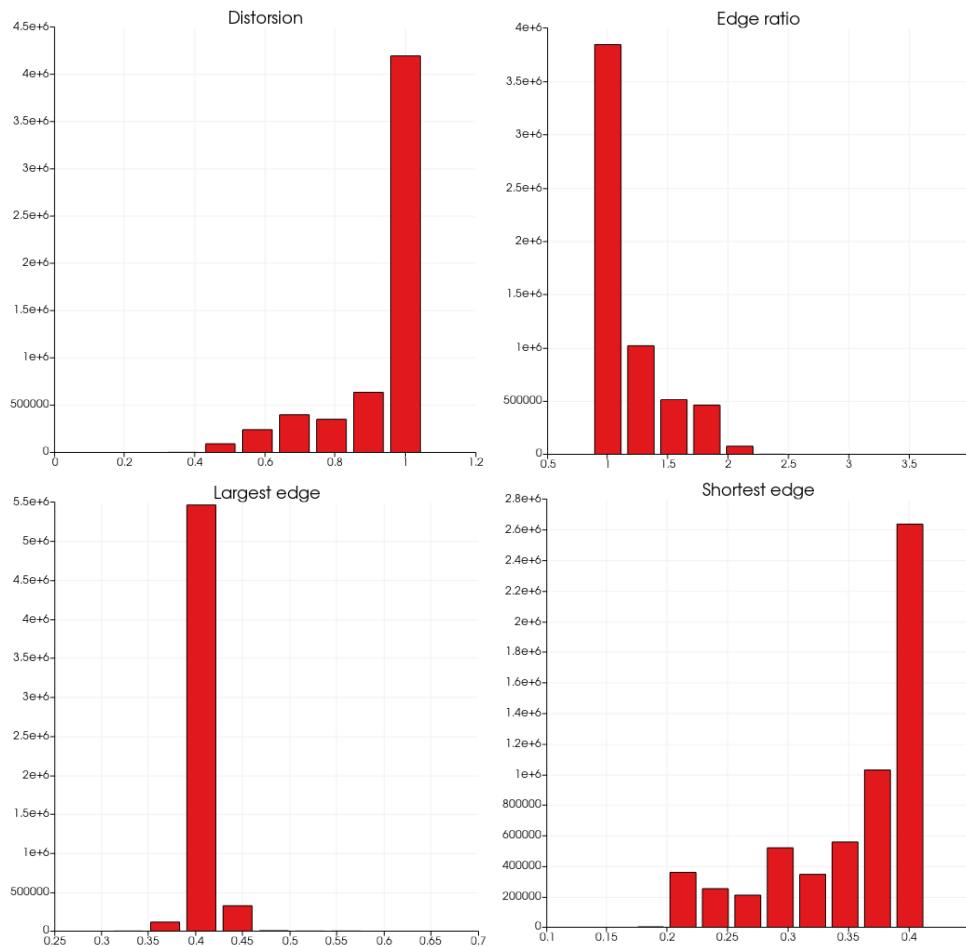


Figura 47. Histogramas de las características de calidad estudiadas en relación con los bordes de la malla del Paciente 2: (Superior izquierda) Distorsión o calidad, (superior derecha) relación de borde, (inferior izquierda) borde más largo y (inferior derecha) borde más corto.

Dentro del análisis realizado en la herramienta Paraview, se incluye el análisis de la distribución del valor de 'Scaled Jacobian' o Jacobiano Escalado. El Jacobiano Escalado es el determinante mínimo de la matriz del Jacobiano evaluado en cada vértice y en el centro de cada elemento, dividido por las longitudes de los bordes correspondientes, es decir, el seno mínimo de los ángulos incluidos. Este parámetro tiene un rango aceptable cuando los valores se encuentran entre 0.5 y 1, siendo 1 el valor óptimo [99]. Lo más importante de este parámetro es que no adquiera valores negativos, ya que estos valores impiden que sea posible la realización de las simulaciones. El Jacobiano es una matriz que se calcula a través de la Ecuación 9, mientras que el Jacobiano Escalado se calcula a través de la Ecuación 10.

$$J = \min \left\{ \{\alpha_i\}_{i=0}^7, \frac{\alpha_8}{64} \right\}$$

Ecuación 9. Cálculo del Jacobiano [99].

$$q = \min_{i \in \{0,1,\dots,8\}} \{\alpha_i\}$$

Ecuación 10. Cálculo del Jacobiano Escalado [99].

Siendo:

- α_i el determinante de la matriz Jacobiano de la cara del hexaedro correspondiente, con i desde 0 hasta 7;
- α_8 el determinante del Jacobiano de los ejes coordenados;
- $\hat{\alpha}_i$ el determinante de la matriz del Jacobiano normalizado, también llamado determinante normalizado del Jacobiano.

A continuación, en la Figura 48 se muestran los histogramas del Jacobiano Escalado para ambas mallas:

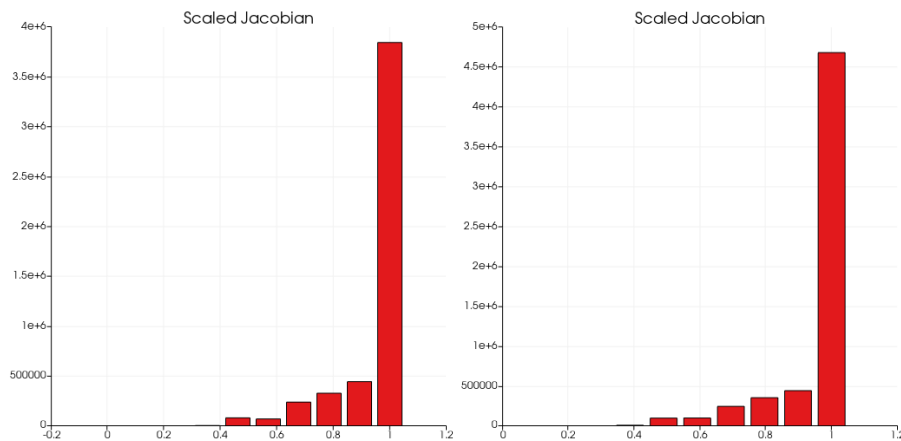


Figura 48. Histogramas del Jacobiano Escalado de la malla del (izquierda) Paciente 1 y (derecha) Paciente 2.

Como se puede observar en la Figura 48, la distribución del Jacobiano Escalado para ambas mallas va desde el valor 0,4 hasta 1, teniendo una mayor representación en 1 y en los valores más cercanos a este. Además, también es importante valorar que no hay valores negativos en la distribución, lo que permite la realización de las simulaciones posteriormente.

4.1.2. Mallas de la superficie del torso

Como se ha comentado anteriormente, las imágenes utilizadas para la obtención de la malla del corazón completo del Paciente 2 son imágenes TC de torso, lo que permite obtener modelos de los órganos que se encuentran en el interior del torso. Por este motivo, y solo para este paciente, se utilizan modelos de los diferentes órganos para generar una simulación más realista de la propagación y poder ver cómo afecta a la superficie del torso. Los modelos de los órganos fueron segmentados por el alumno del curso anterior del cual se ha obtenido la malla de las aurículas como se ha nombrado en varias ocasiones anteriormente [77]. Como se puede observar en la Figura 49 y en la Figura 50, se han segmentado los órganos localizados en la cavidad torácica que rodean el corazón, así como la superficie del torso. La malla del alumno del año pasado que solo contaba con las aurículas ha sido sustituida por la malla de corazón completo desarrollada a lo largo del presente proyecto.

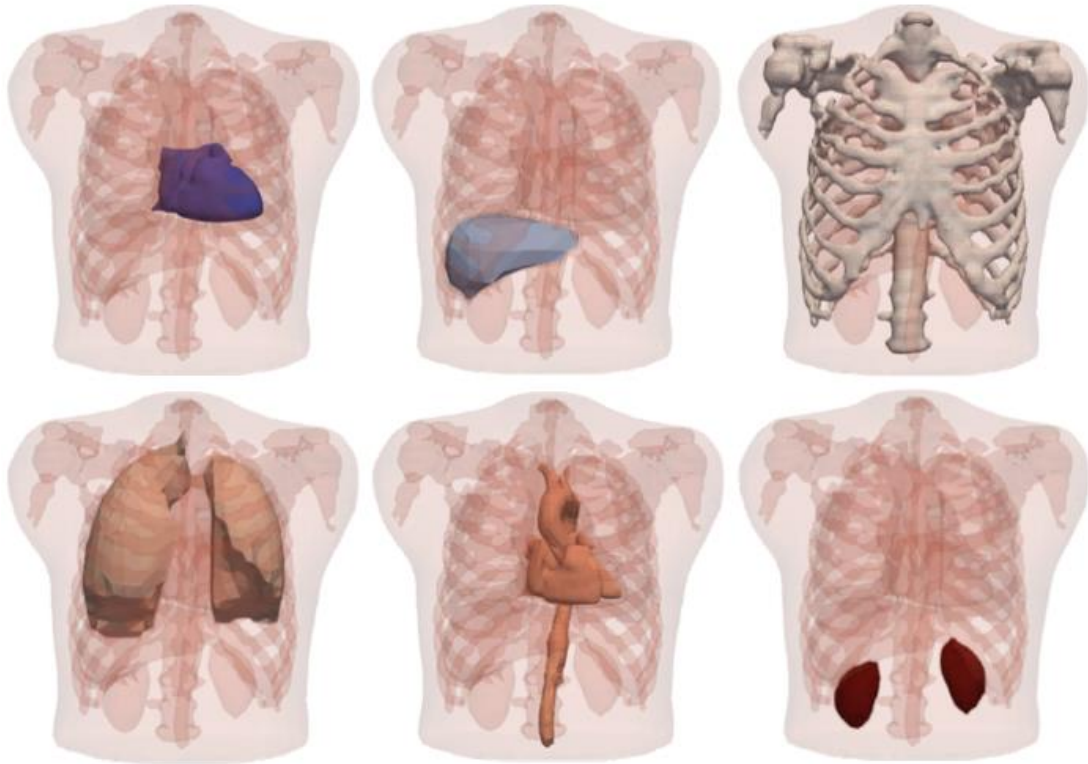


Figura 49. Modelos de los órganos suavizados segmentados a partir de las imágenes del Paciente 2. Se incluyen los siguientes órganos (en orden de izquierda a derecha, de fila superior a fila inferior): corazón completo, hígado, huesos, pulmones, sangre (con aorta) y riñones.

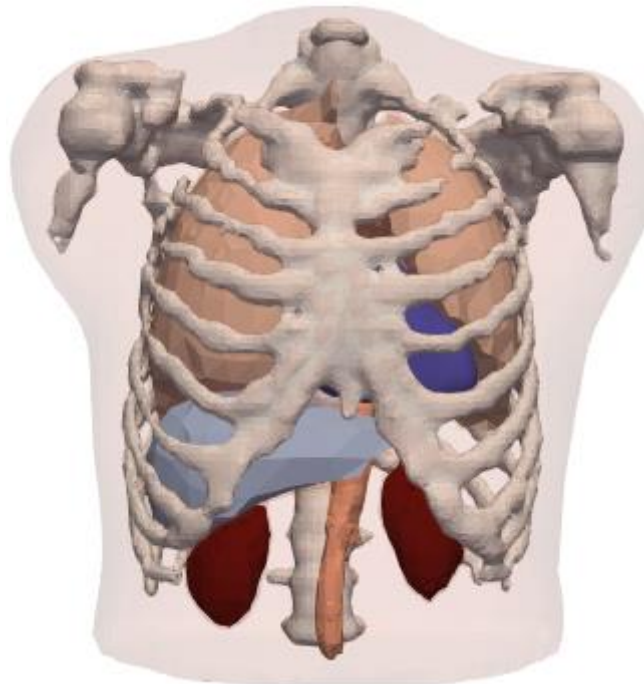


Figura 50. Modelo de torso del Paciente 2 con los modelos de los órganos nombrados en la Figura 49.

Las conductividades asignadas a cada órgano del torso son las mismas que asignó el alumno que realizó el TFM el año pasado con las mismas aurículas [77] que a su vez son los mismos valores utilizados por Ferrer [21].

Para poder estudiar el efecto que tendrían las afectaciones pulmonares producidas por el COVID-19 en la propagación del potencial de acción, se realiza un modelo de torso completo que incluye los mismos órganos ya comentados anteriormente, pero diferenciando los pulmones en dos regiones distintas. Como se ha comentado en el apartado **1.7. COVID-19** las alteraciones pulmonares se dan principalmente en los lóbulos inferiores y son alteraciones del tipo GGO. Por este motivo, la parte superior sigue manteniendo las mismas propiedades que los pulmones control o sanos, es decir, el modelo que se tenía previamente, mientras que la parte inferior se define como una nueva región con cambios en la propiedad de conductividad.



Figura 51. Modelo del pulmón afectado por COVID-19.

En la Figura 51 se muestra la representación del modelo de órgano correspondiente a los pulmones. Se puede observar en un tono rosa claro la parte de los pulmones con las mismas propiedades que los pulmones control, y en azul oscuro la parte correspondiente a la zona afectada por COVID-19, es decir, la parte con diferente conductividad. Para el desarrollo de este modelo, se ha utilizado como ejemplo la Figura 21 B, siendo esta una imagen de rayos X de un paciente real, en la que puede observarse una mayor afectación de la zona inferior de los pulmones a causa del virus.

4.1.2.1. Análisis estadístico

Como se ha comentado en el apartado **3.5.3. Proceso de mallado de la superficie del torso** la opción V muestra la información por consola y la opción C muestra la consistencia de la malla. De esta manera, se ha obtenido un análisis estadístico de la malla del torso en condiciones de control al finalizar el proceso de mallado del torso completo:

Volumen de entrada		Malla resultante	
Puntos	1024929	Puntos	1017776
Facetas	341643	Tetraedros	6439134
Segmentos	512202	Caras	12881194
Huecos	0	Caras en facetas	341643
Regiones	0	Aristas en segmentos	847378

Tabla 7. Análisis estadístico del volumen de entrada introducido en el mallador y la malla de salida resultante para el Paciente 2.

En la Tabla 7 se muestran las características básicas a tener en cuenta del volumen y de la malla. Estas características incluyen algunos parámetros como el número de puntos que lo forman, tetraedros que resultan en el proceso de mallado, caras en el volumen y la malla, etc. Sin embargo, este tipo de información resulta de especial interés para estimar el tiempo de cómputo que se necesita para las simulaciones posteriores y, así, intentar optimizarlo.

Estadísticas de calidad de malla		
Características	Mínimo	Máximo
Volumen	2.4634e-11	5.8052
Arista	0.0016401	5.6536
Ratio radio/lado (aspecto)	1.2298	4.058e+07
Cara/Ángulo	1.7044e-05	179.9993
Diédrico	6.2156e-06	179.9997

Tabla 8. Estadísticas de calidad de la malla del torso del Paciente 2.

Además, el análisis estadístico también incluye una serie de características referentes al tamaño máximo y mínimo de diferentes propiedades. De manera ideal, la malla estaría formada por tetraedros uniformes, es decir, cubos (con todos los lados de la misma longitud, con todos sus ángulos rectos) y, adicionalmente, todos los cubos iguales (con el mismo volumen y longitud de aristas). En la Tabla 8, se muestran un conjunto de propiedades indicando el tamaño máximo y mínimo de las mismas en la malla resultante. La malla tendrá tetraedros más uniformes cuanto más cercanos sean todos los valores de una propiedad para todos los tetraedros de la malla. Al contar solo con los valores máximo y mínimo de cada propiedad, se podría determinar que se considera más uniforme cuanto menos variedad de valores haya, es decir, cuanto más cercanos sean el valor mínimo y máximo de la propiedad. Sin embargo, los valores máximos y mínimos dan una información relativa, ya que no indican la distribución de los valores que alcanza la malla completa. Para poder conocer la distribución de los valores para cada característica es necesario conocer el histograma. En el histograma se observa la distribución de valores de la malla para cada característica, es decir, el número de tetraedros cuyo valor se encuentra comprendido en un rango de valores característico. Gracias al histograma se puede realizar un análisis de calidad de la malla del torso más detallado.

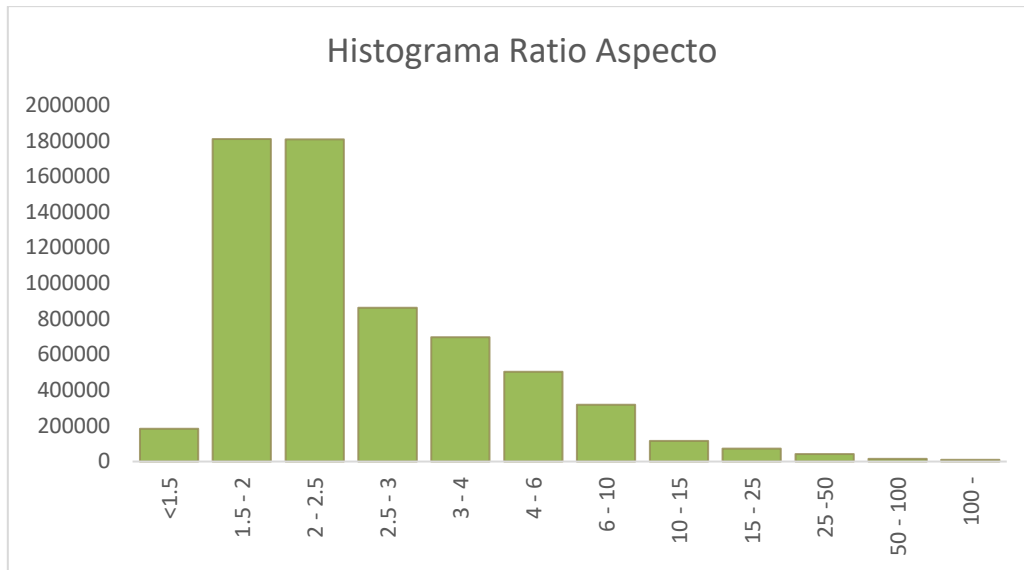


Figura 52. Histograma de la característica Ratio de Aspecto (radio/lado).

Por ejemplo, para el caso de la propiedad 'Ratio de Aspecto' se muestra la distribución de los valores mediante el histograma de la Figura 52. Se puede observar cómo los valores se distribuyen principalmente por la zona de los valores cercanos a 1 y 2, a pesar de que el máximo alcance un valor muy elevado.

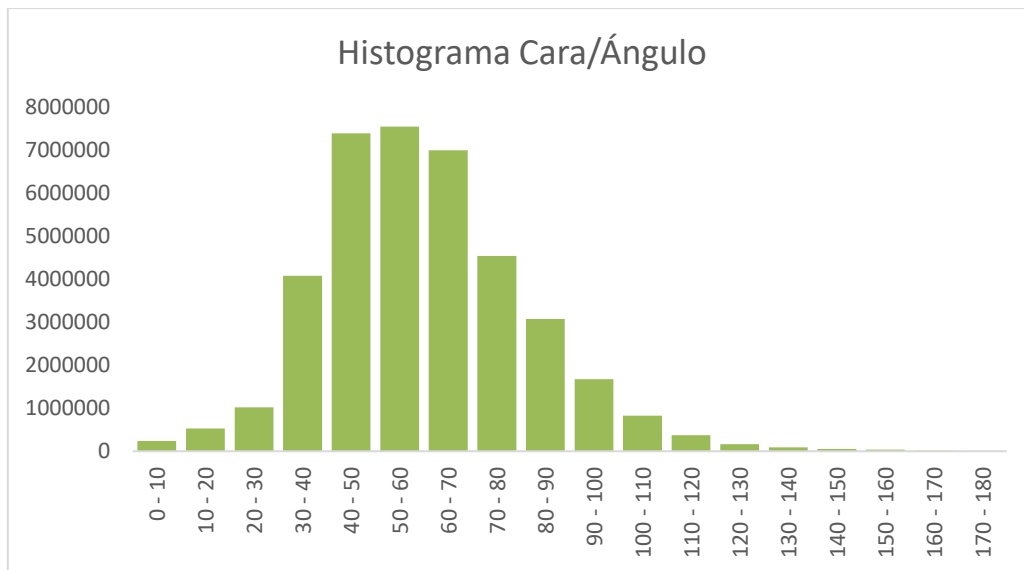


Figura 53. Histograma de la característica Cara/Ángulo.

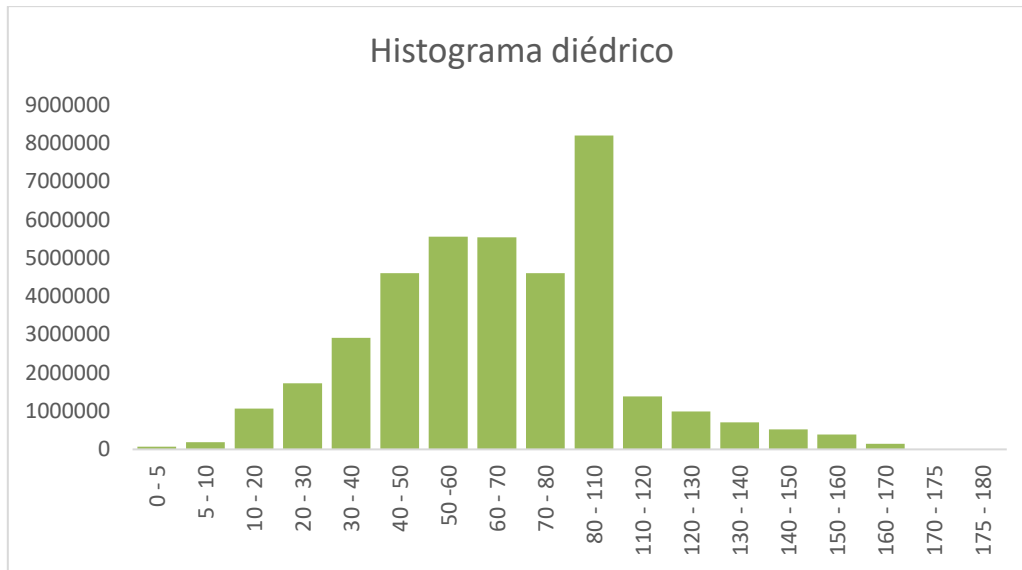


Figura 54. Histograma de la característica diédrico.

Se puede observar que para el caso de las características Cara/Ángulo de la Figura 53 y diédrico de la Figura 54 también se produce una distribución que se centra en un rango de valores concreto, y los valores más alejados son los que menos representación tienen en la malla y en el histograma, lo que indica que se trata de una malla mayoritariamente uniforme.

4.2. VOLÚMENES FINALES PARA LAS SIMULACIONES

Como se ha comentado en el apartado **3.6.1. Asignación de propiedades**, se ha asignado una serie de características a las mallas del corazón completo con el objetivo de diferenciar las regiones auriculares y ventriculares. A continuación, se muestran imágenes de las mallas volumétricas con la representación de los diferentes valores de las propiedades modelo (Figura 55), material (Figura 56) y orientación de fibras (Figura 57) para los Pacientes 1 y 2 respectivamente:

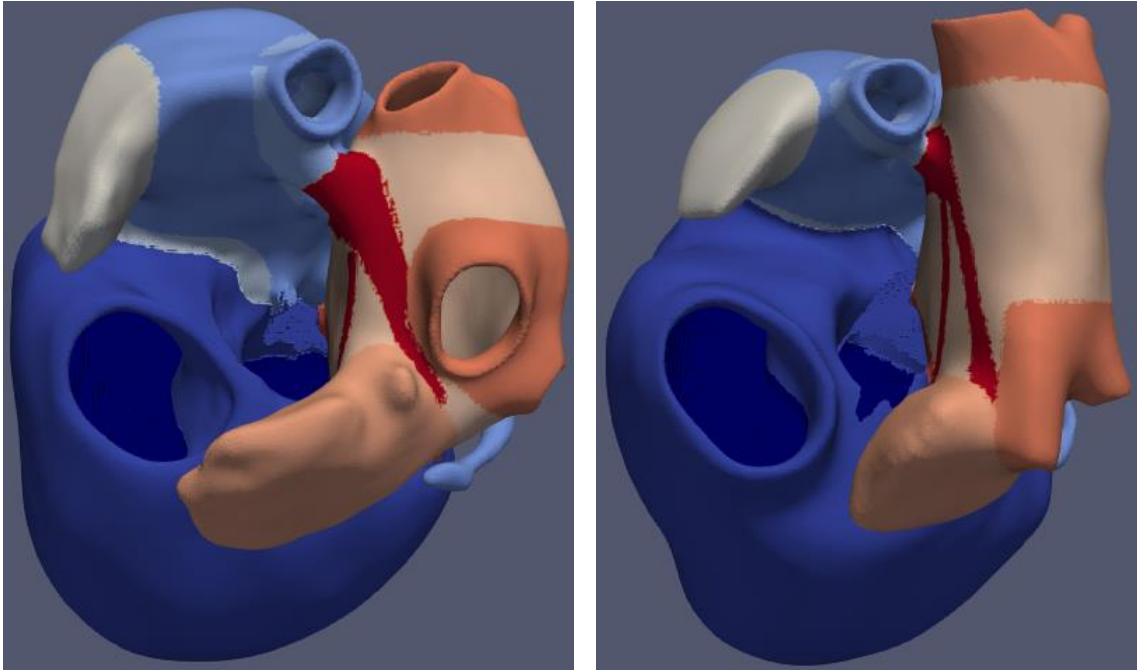


Figura 55. Representación de las mallas volumétricas con la propiedad Modelo asignada en (derecha) Paciente 1 y (izquierda) Paciente 2.

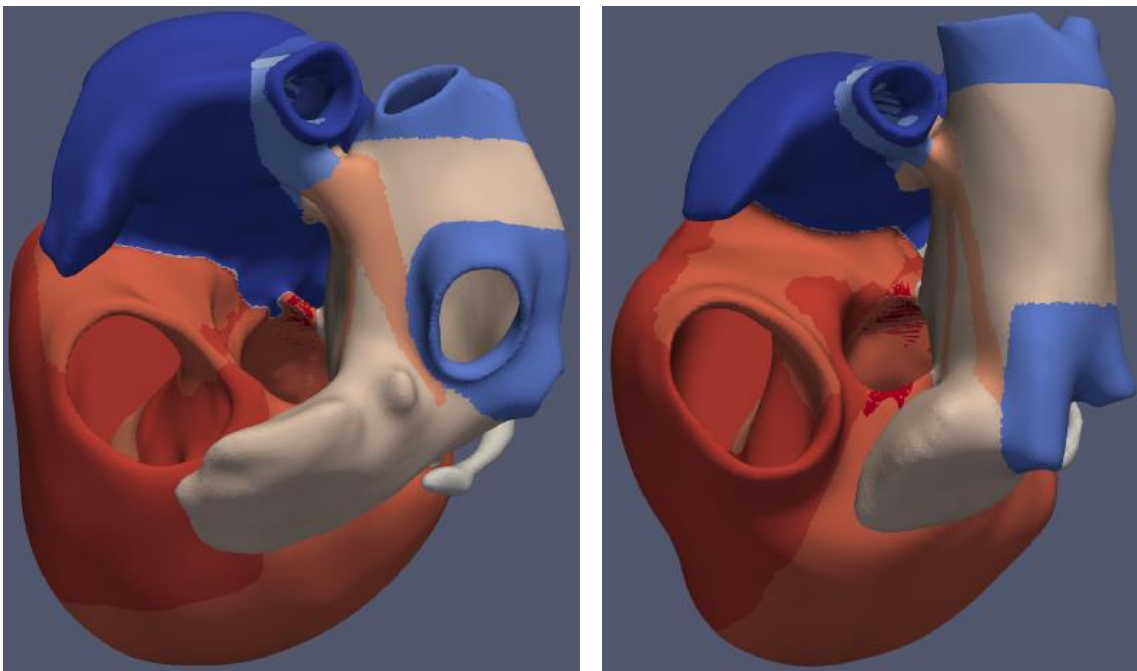


Figura 56. Representación de las mallas volumétricas con la propiedad Material asignada en (derecha) Paciente 1 y (izquierda) Paciente 2.

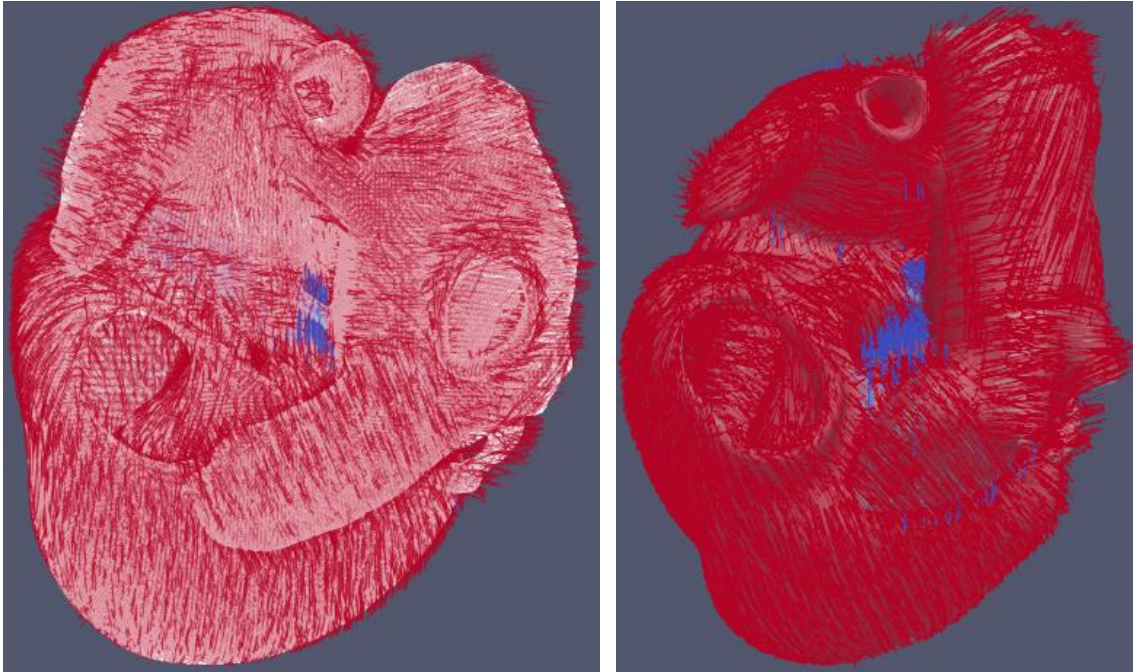


Figura 57. Representación de las mallas volumétricas con la propiedad Orientación de fibra asignada en (derecha) Paciente 1 y (izquierda) Paciente 2.

Comparando la Figura 55, la Figura 56 y la Figura 57 con la Figura 2, se puede observar cómo se han asignado las propiedades para representar las principales regiones de las aurículas y, darles así, diferentes valores de conductividad y anisotropía con el objetivo de representar la propagación del potencial de acción con la mayor exactitud posible. Para el establecimiento de los valores que adquieren estas características, se toma como base el trabajo de fin de máster del alumno que segmentó las aurículas [77].

4.3. SIMULACIONES UNIDIMENSIONALES

Como se ha comentado en el apartado de **3.7.1. Simulaciones unidimensionales** de la metodología, se han realizado una serie de simulaciones unidimensionales sobre una fibra de 165 células para poder estudiar como representar el retardo natural del nodo AV mediante la variación de algunas de las propiedades de la fibra. En estas simulaciones, se ha generado una estimulación con diferentes BCLs. En la Figura 58 se muestra la actividad eléctrica de la célula número 35 de la fibra unidimensional tras haber aplicado 10 estímulos de cada BCL. Se puede observar como el BCL de la primera parte es de 1000 ms y como los BCLs posteriores van siendo más pequeños conforme la simulación avanza en el tiempo. Sin embargo, puede verse que algunos BCLs son tan pequeños que la célula se encuentra en periodo refractario cuando se intenta estimular y, por eso, no llega a estimularse y se produce un intervalo de tiempo superior al BCL entre las diferentes activaciones (puede observarse claramente a partir del segundo 20).

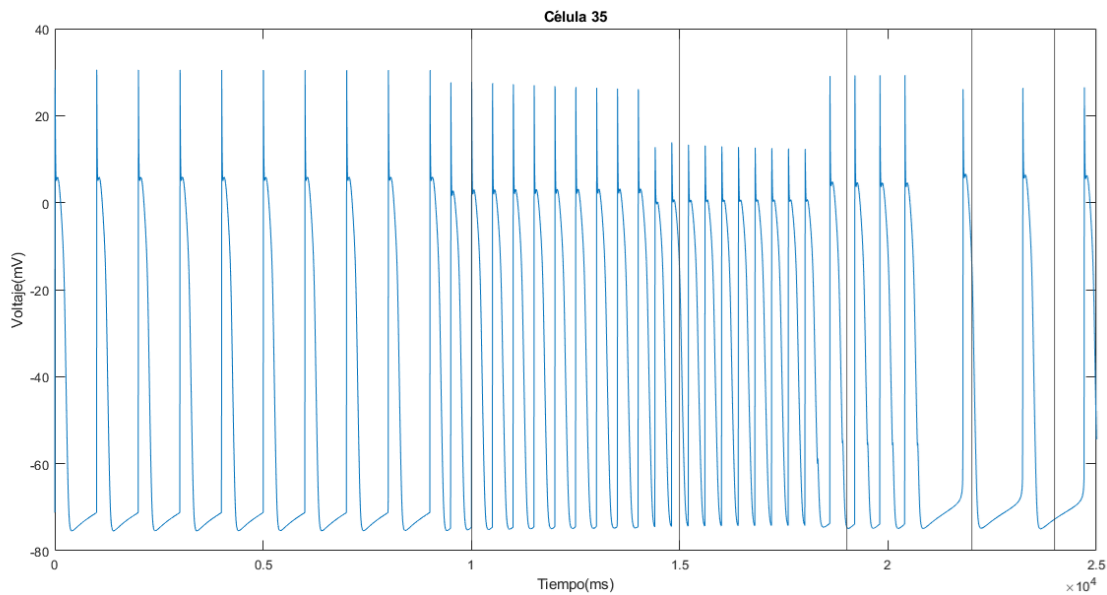


Figura 58. Simulación de la actividad eléctrica de la célula 35 de la fibra 1D. Las líneas verticales negras representan el cambio de BCL.

Como se ha comentado en la metodología, se realizan una serie de cambios en la corriente de Na^+ (I_{Na}) y en la conductividad de la fibra para observar un retardo en la propagación del estímulo con el objetivo de poder simular el retardo natural del nodo AV. Para poder observar el efecto de estos cambios sobre la fibra, se ha estudiado el décimo potencial de acción producido por un BCL de 1000 ms en las células 35, 85 y 135 para poder visualizar como van cambiando los potenciales de acción a lo largo del espacio. Además, se utiliza el décimo estímulo para alcanzar el valor estacionario (*Steady state*), es decir, el estado estable. Se entiende que se ha alcanzado el *Steady state* cuando los estímulos idénticos producen un efecto similar en el potencial de acción. Normalmente, la célula requiere un conjunto previo de estímulos hasta que alcanza este estado.

En la Figura 59, se muestran los cambios que se producen en el potencial de acción de la célula cambiando solo la corriente de Na^+ y en la Figura 60 se incluye un *zoom* de la misma figura para mejorar la visualización de los efectos de los cambios sobre el potencial de acción. Se puede observar que se produce una caída del potencial máximo que alcanza la célula durante la estimulación, además de un retardo de la propagación, ya que este potencial máximo tarda más tiempo en alcanzarse cuanto mayor es la reducción de la corriente de Na^+ .

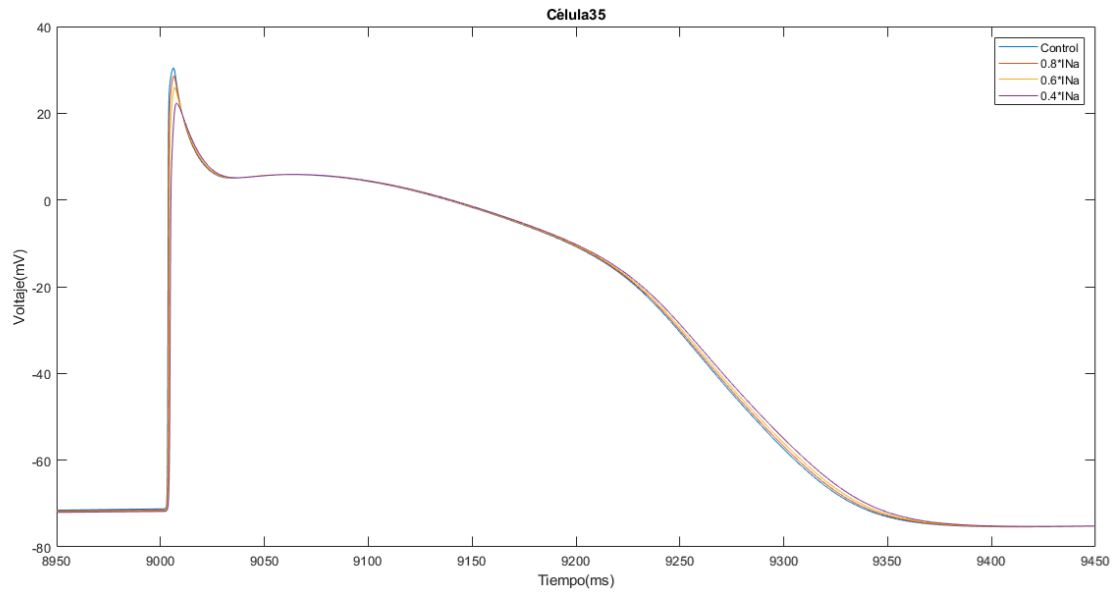


Figura 59. Potencial de acción del estímulo 10 de la célula 35 con diferentes valores de I_{Na} y con valor de conductividad 0.002 (control).

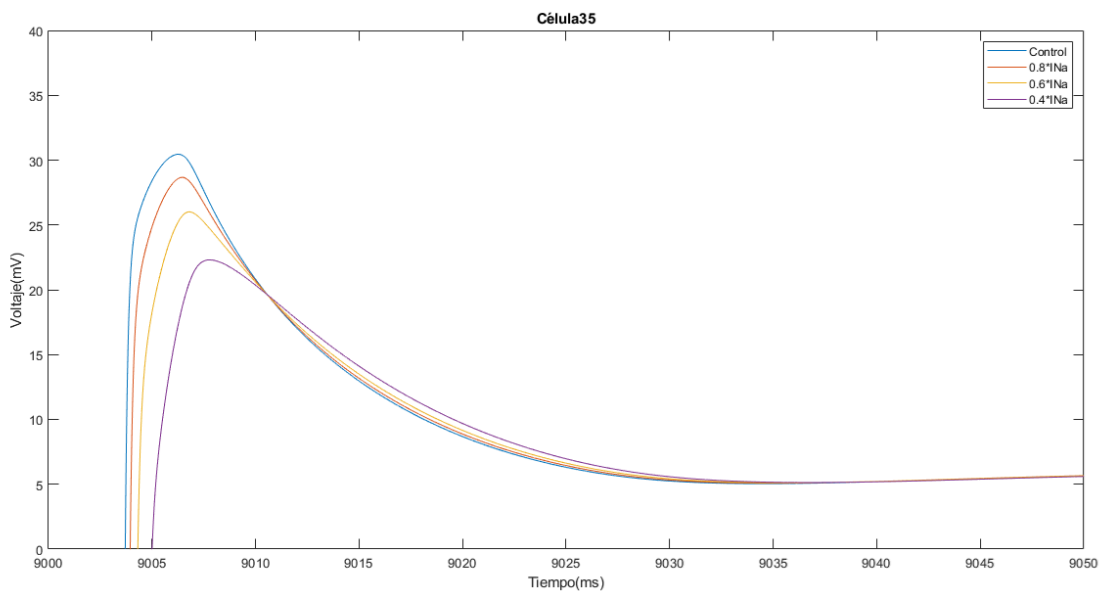


Figura 60. Zoom de la Figura 59.

Por otro lado, se puede observar en la Figura 61 y Figura 62 que los cambios que se producen en la célula debido a la reducción de la conductividad también producen un efecto de retardo de la propagación. Sin embargo, estos cambios no producen una caída del potencial máximo que alcanza la célula.

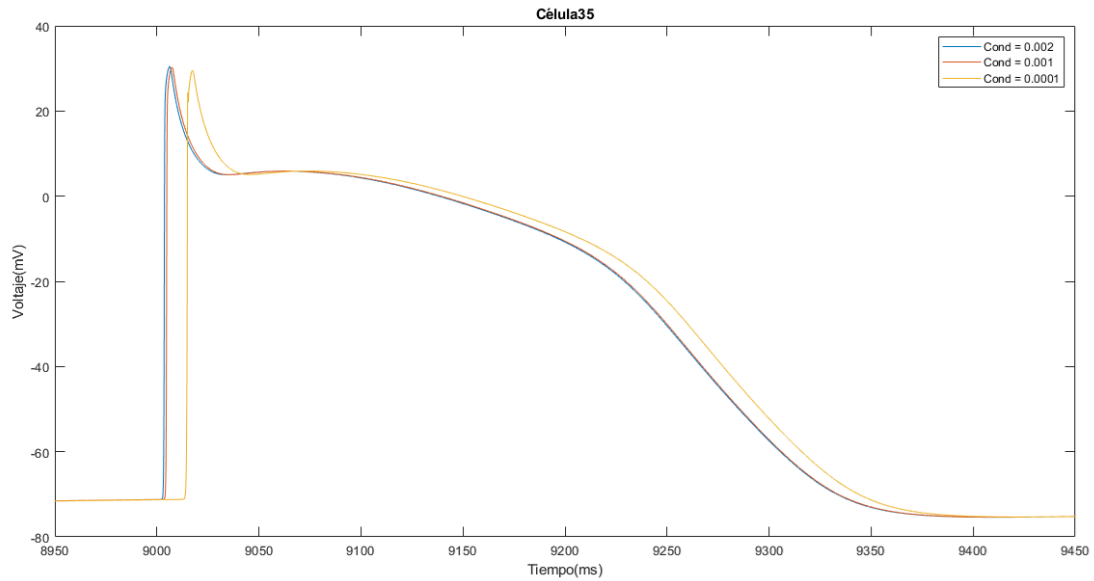


Figura 61. Potencial de acción del estímulo 10 de la célula 35 con diferentes valores de conductividad.

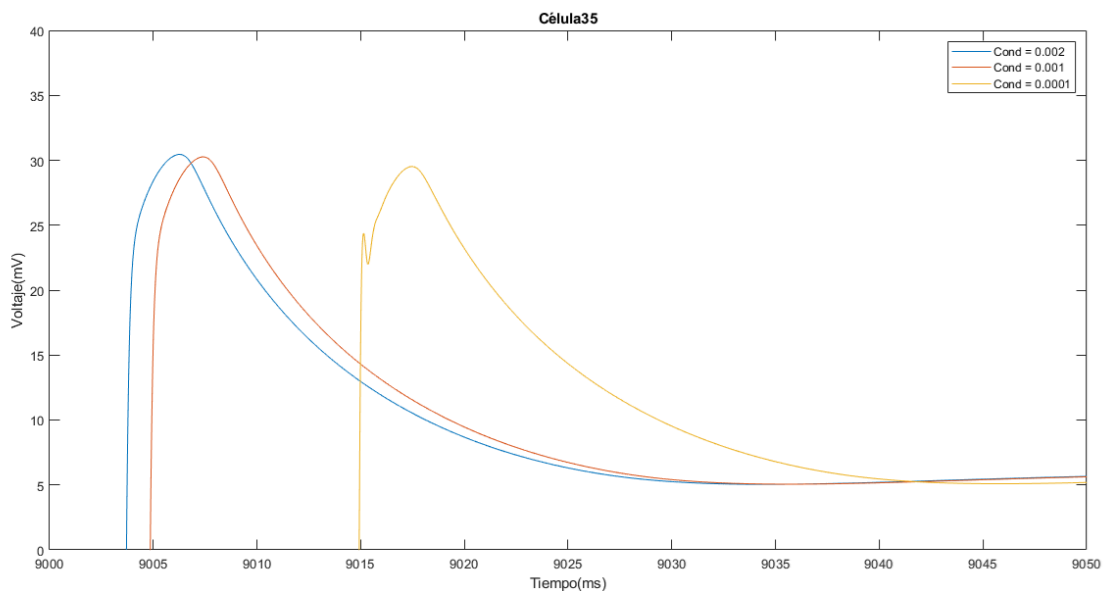


Figura 62. Zoom de la Figura 61.

Tanto la reducción de la corriente de Na^+ como la reducción de la conductividad producen un efecto de retardo de la propagación del estímulo eléctrico a lo largo de la fibra. En la Figura 63 se muestra el mismo estímulo para tres células distintas de la fibra. Se puede observar como el estímulo tarda más en llegar a la célula cuanto más alejada está esta del origen del estímulo.

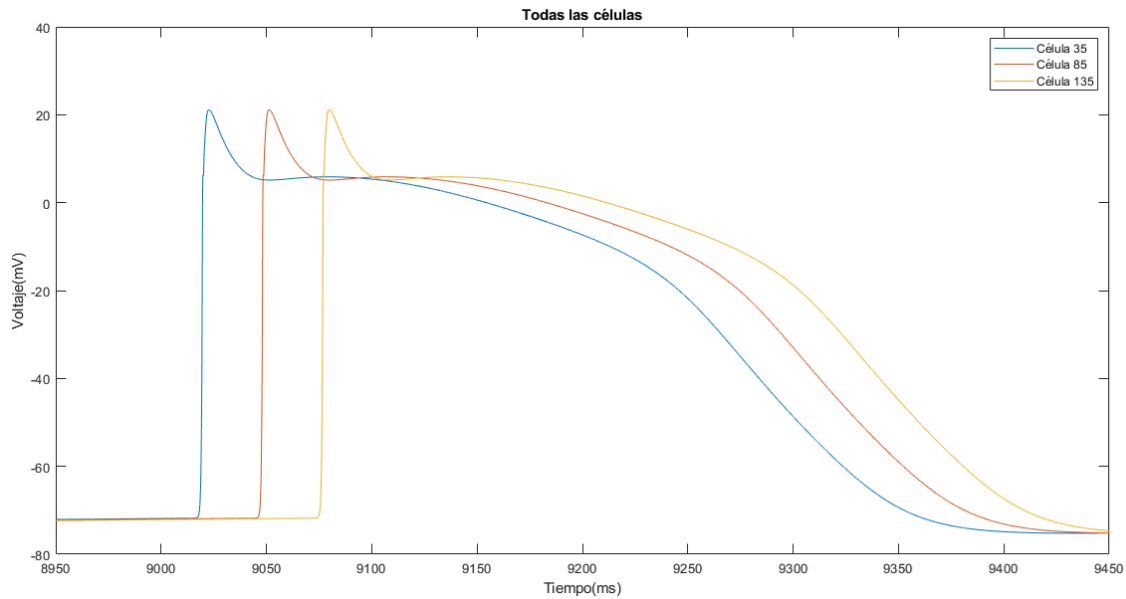


Figura 63. Potencial de acción resultante del estímulo 10 en diferentes células de la fibra (35, 85 y 135) con corriente de Na^+ al 40% de su valor original y conductividad de valor 0.0001.

Para poder estimar cuales son las condiciones que aportan resultados más similares en cuanto al retardo natural del nodo AV, se ha medido el tiempo de retardo entre la célula 35 y la célula 135. Como se puede observar en la Tabla 9, se cumplen las premisas definidas gracias a las gráficas: a menor corriente de Na^+ o menor conductividad, mayor tiempo de retardo en la fibra.

	C = 0.002	C = 0.001	C = 0.0001
Control	9.04 ms	12.88 ms	43.27 ms
80% de I_{Na}	9.58 ms	13.66 ms	46.04 ms
60% de I_{Na}	10.41 ms	14.82 ms	50.15 ms
40% de I_{Na}	11.85 ms	16.86 ms	57.18 ms

Tabla 9. Valores de tiempo de retardo entre la célula 35 y la 135.

4.3.1. Animaciones unidimensionales

Además del estudio cuantitativo de la propagación de la actividad eléctrica, también se han realizado un conjunto de animaciones para analizar el efecto de los cambios de conductividad y la corriente de Na^+ de una manera más visual. Para ello, se ha utilizado de nuevo el software Paraview y una de sus herramientas denominada '*Animation View*'. Para poder comparar los efectos de las diferentes conductividades sobre la propagación del potencial de acción, se han realizado animaciones del décimo potencial de acción comparando la fibra en condiciones de diferentes conductividades. Se han realizado estas simulaciones para todos los valores de corriente de Na^+ considerados. En la Figura 64, se muestra un ejemplo de estas animaciones, en el que puede observarse como la reducción de la conductividad (de 0.002 a 0.001) produce una reducción de la velocidad de conducción haciendo que el potencial se propague más despacio y tarde más en despolarizar la fibra completa.

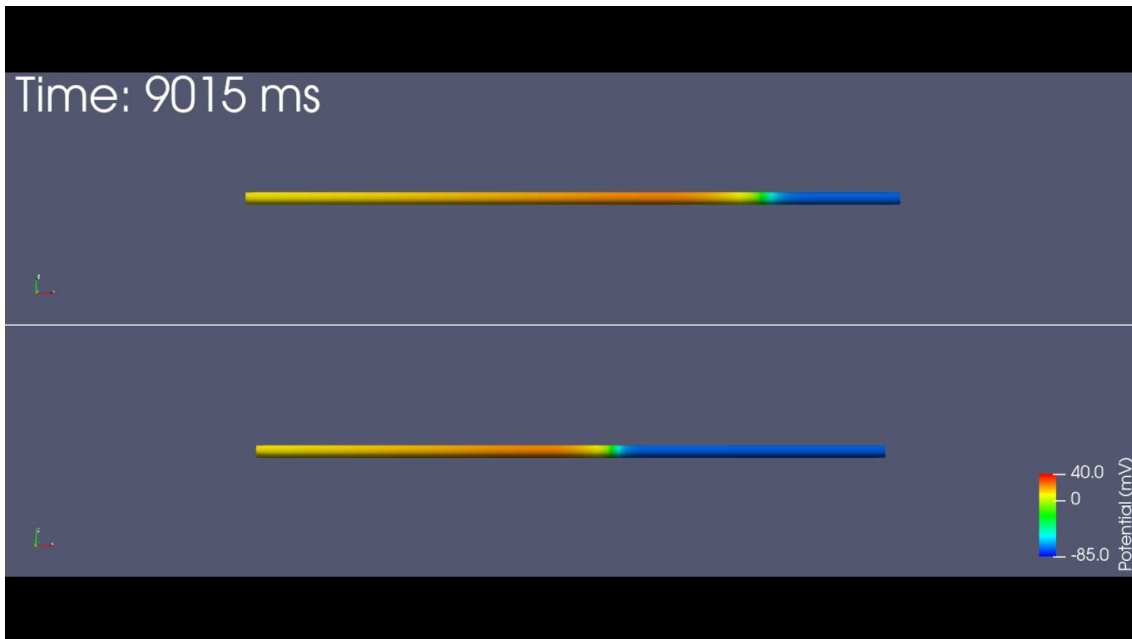


Figura 64. Animación de la propagación de la actividad eléctrica a través de la fibra de Purkinje para una corriente de Na^+ del 40% del valor normal y una conductividad de (superior) 0.002 y (inferior) 0.001.

Por otro lado, para poder entender la diferencia de retraso que supone la disminución de la corriente de Na^+ , se ha realizado otra animación en la que se muestra la misma fibra, en ambos casos con conductividad 0.002, pero en este caso con un cambio de corriente de Na^+ . En la parte superior de la Figura 65, aparece la fibra con una corriente de Na^+ de un valor considerado como normal, es decir, el caso control. En la parte inferior, se muestra la misma fibra con una reducción de la corriente de Na^+ al 40% del control.

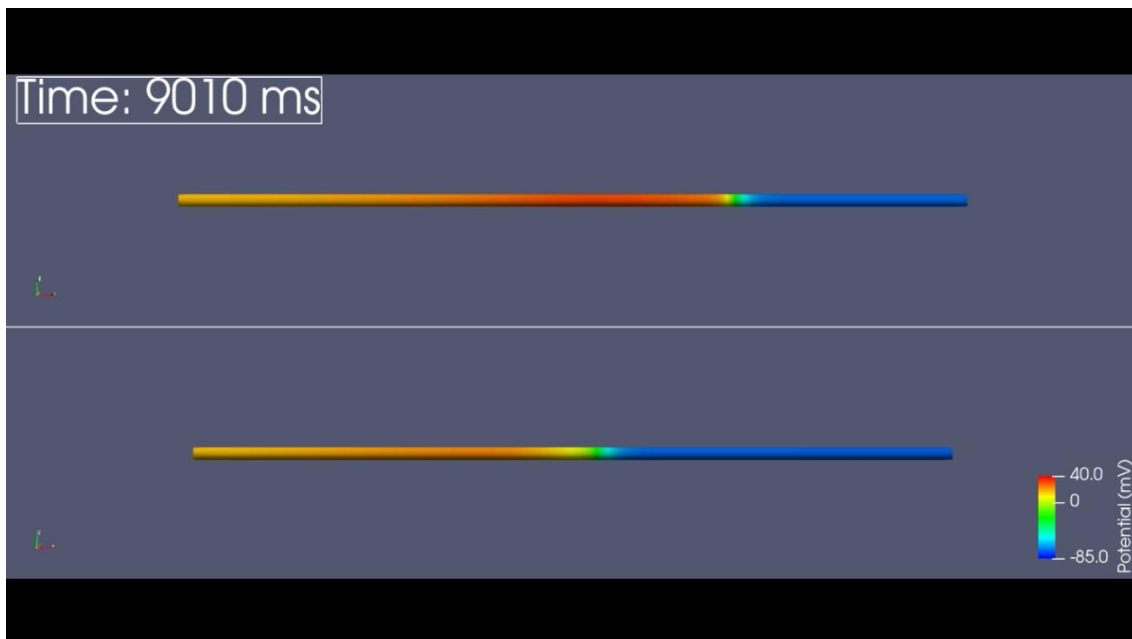


Figura 65. Animación de la propagación de la actividad eléctrica a través de la fibra de Purkinje para una conductividad de 0.002 y una corriente de Na (superior) control y (inferior) reducida al 40% del control.

Como se observa en la Figura 65 y como se había comentado anteriormente en la Figura 59, el efecto de la reducción de la corriente de Na^+ tiene el mismo efecto que la reducción de la conductividad: reducir la velocidad de conducción y conseguir una propagación más lenta del potencial de acción por la fibra. Además, se puede observar que el valor de potencial que alcanza la fibra al despolarizarse es menor en los casos en los que la corriente de Na^+ se ve reducida.

Hasta el momento, se ha estudiado el efecto de reducir ambos factores por separado. Sin embargo, el interés de estas animaciones reside en conseguir un retardo natural mediante la combinación y ajuste de ambos factores, como se ha hecho en el apartado anterior. Por este motivo, se realiza una animación en la que se muestran dos fibras con diferentes conductividades y corrientes de Na^+ . En la Figura 66, la fibra superior se considera la fibra control, caracterizada por una conductividad de 0.002 y un valor de corriente de Na^+ normal, y la fibra inferior tiene una conductividad de 0.0001 y un valor de corriente de Na^+ del 40% del normal. Como se puede observar, la combinación de ambos factores consigue un retardo aún mayor con respecto a la fibra control y se puede visualizar una propagación considerablemente más lenta a la del control.

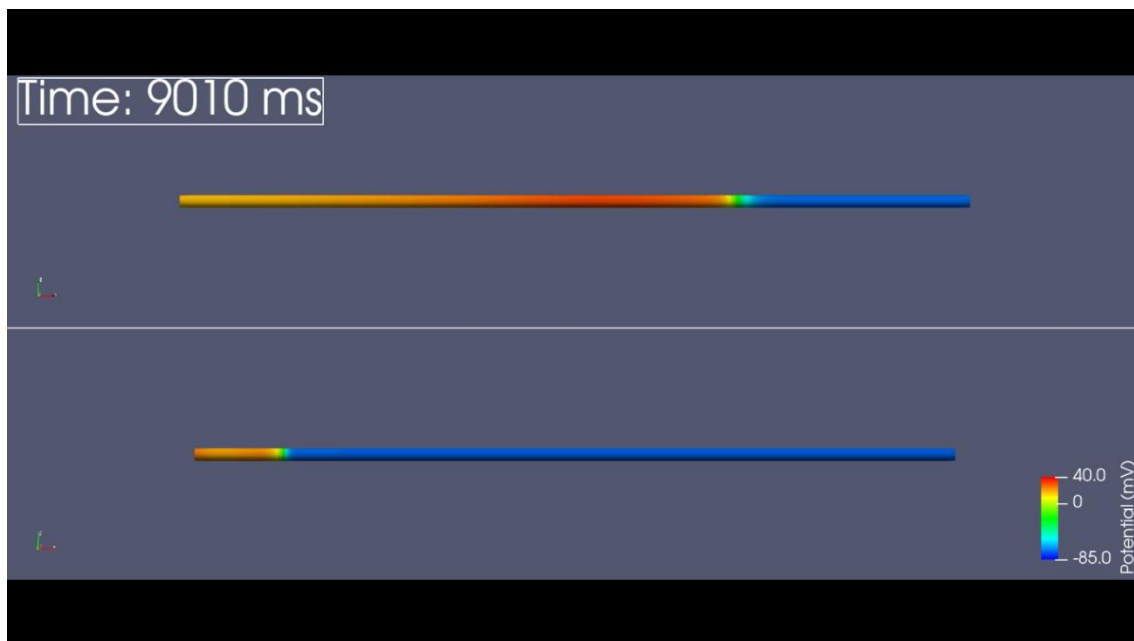


Figura 66. Animación de la propagación de la actividad eléctrica a través de la fibra de Purkinje para (superior) una conductividad de 0.002 y una corriente de Na^+ control y (inferior) una conductividad de 0.0001 y reducida al 40% del control.

4.4. SIMULACIONES TRIDIMENSIONALES

Con las mallas de volumen finales y comprobando mediante el análisis estadístico que se trata de una malla de calidad suficiente, se procede a realizar las simulaciones. Ha de tenerse en cuenta que es la primera vez que se realiza una simulación de corazón completo en el grupo Ci2B, lo que ha supuesto la aparición de diversas divergencias y dificultades con respecto a los modelos realizados hasta el momento. Por este motivo, se consideran estas simulaciones como la base y el inicio de un nuevo conjunto de investigaciones centrado en el estudio de la propagación a través de mallas de corazón completo.

4.4.1. Simulaciones corazón completo

Las simulaciones de la propagación del estímulo a través del corazón completo siguen aproximadamente el patrón experimental establecido en el artículo de Lemery et al. [100] para el caso de las aurículas y el artículo de Durrer et al. [101] para el caso de los ventrículos.

Los patrones de activación de los corazones de los Pacientes 1 y 2 se pueden observar en la Figura 67 y la Figura 68, respectivamente. En el instante 0 ms comienza la estimulación en el SAN, gracias a su capacidad autoexcitable, produciendo su despolarización a los 25 ms de simulación. Desde el SAN, el impulso se propaga hasta el HB, la VCS y la CT produciendo su despolarización en torno al instante 25 ms, además de propagarse a lo largo de la AD y los MP. El estímulo continúa propagándose produciendo la despolarización de casi toda la AD y hasta alcanzar la despolarización de gran parte de la AI en 50 ms. Antes del instante 75 ms, el estímulo llega hasta el AAD, mientras que en el caso de la AI se estimulan las VPI y el SC en el instante 100 ms aproximadamente y el AAI poco antes del instante 125 ms. Hacia el instante de tiempo 150 ms ya se ha producido la despolarización completa de las aurículas bloqueando en la VM y VT. Para simular la propagación del estímulo desde las aurículas a los ventrículos, se introducen estímulos ectópicos que actúan como un sistema de Purkinje. Se introduce un estímulo en el septo por la parte del VI en el instante 200 ms, y otro en la parte del VD en 225 ms. Este tiempo de diferencia entre el estímulo del VI y del VD representa la propagación transmural del estímulo a través del septo, y se establece un valor de 25 ms como se muestra en la Figura 70. La propagación de estos nuevos estímulos se produce con gran rapidez, produciendo la despolarización del ventrículo desde el ápex hasta la base. La activación completa del ventrículo se produce cuando el estímulo alcanza el área posterobasal del VD (se explica posteriormente en la Figura 69). Entre los instantes 250 y 275 ms para el Paciente 1 y 275 ms y 300 ms para el Paciente 2 se produce la despolarización de toda la región ventricular. La despolarización completa de los ventrículos se produce en aproximadamente 50 y 75 ms después de enviar el primero de los estímulos.

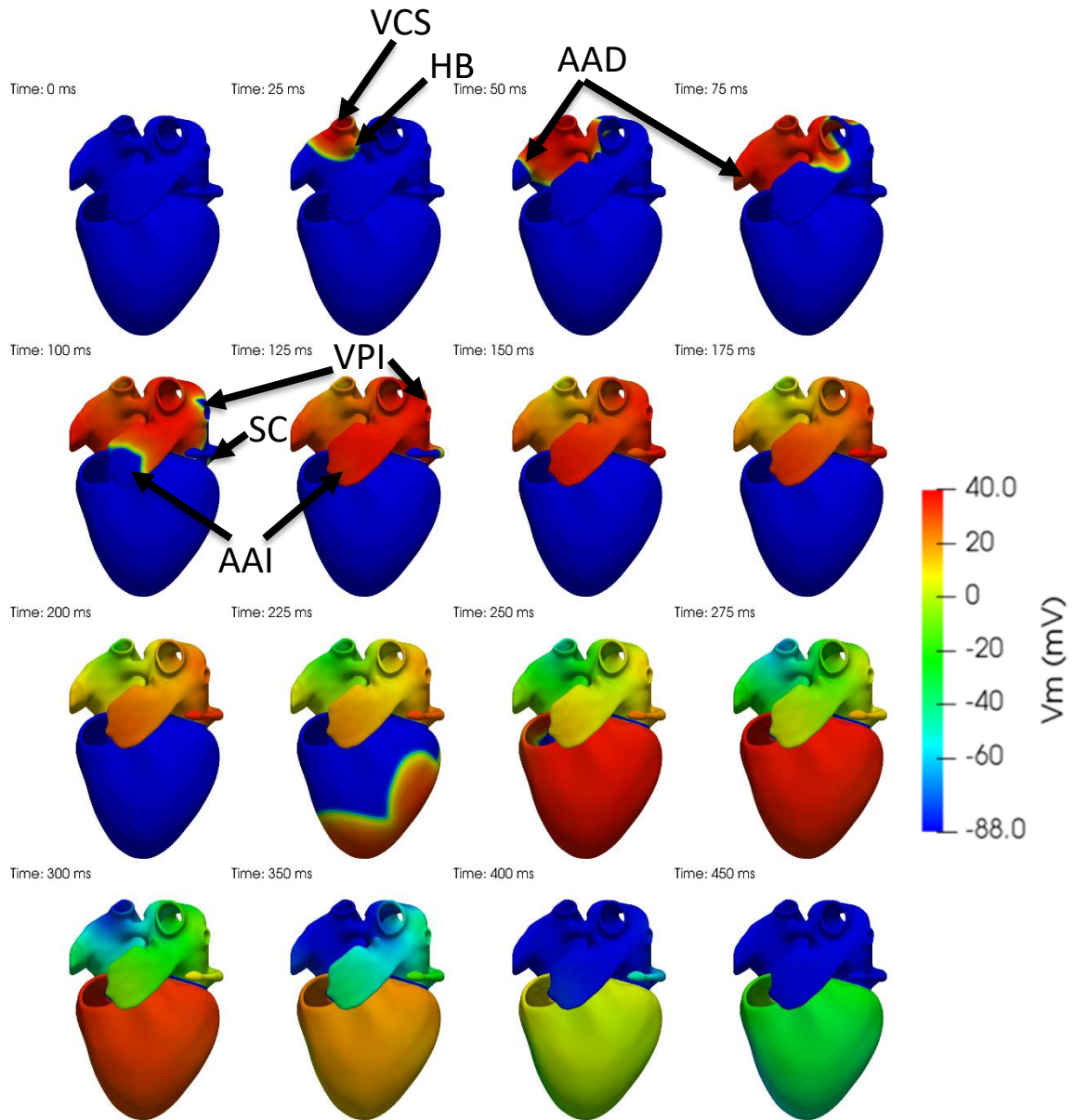


Figura 67. Patrón de activación para el modelo de corazón completo del Paciente 1.

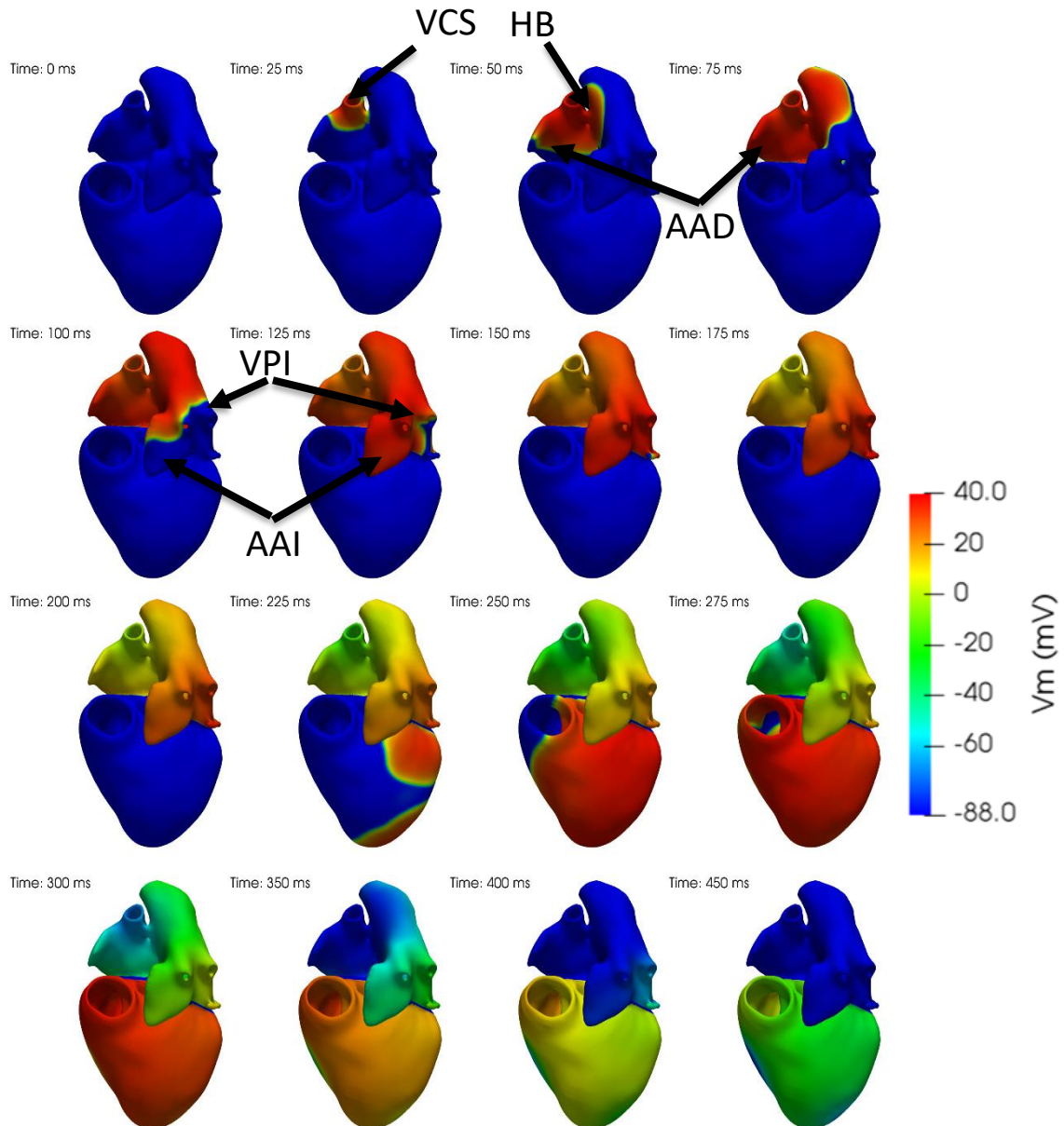


Figura 68. Patrón de activación para el modelo de corazón completo del Paciente 2.

Además de mostrar el patrón de la propagación eléctrica a través del corazón en función del tiempo, también se ha obtenido la representación de los tiempos de activación en la Figura 69. Este patrón aporta cierta información con respecto a la figura anterior. En primer lugar, se puede observar que se mantiene el mismo patrón explicado con detalle anteriormente. En segundo lugar, se puede observar que no se produce la activación de la zona de conexión entre aurículas y ventrículos ya que se ha creado una zona aislante para evitar una propagación inadecuada. También se observa que la última zona en activarse es la zona superior del ventrículo derecho por la parte externa. Finalmente, esta imagen permite confirmar el tiempo total que conlleva la activación de aurículas y ventrículos. Por un lado, se puede observar cómo la región de la aurícula con un mayor valor de LAT es el AAI con un valor cercano comprendido entre 100 y 150 ms, más cercano al primero de los valores, haciendo que sea este momento en el que finaliza la despolarización completa. Por otro lado, la región del ventrículo finaliza poco antes del instante 265 ms para el Paciente 1 y antes del 275 ms para el Paciente 2, concretando con mayor claridad

el momento en el que se produce la despolarización completa. De esta manera, también se puede confirmar que, a pesar de ambas activaciones siguen un patrón común, existen diferencias en cuanto a la propagación en los diferentes corazones debido a las diferencias anatómicas.

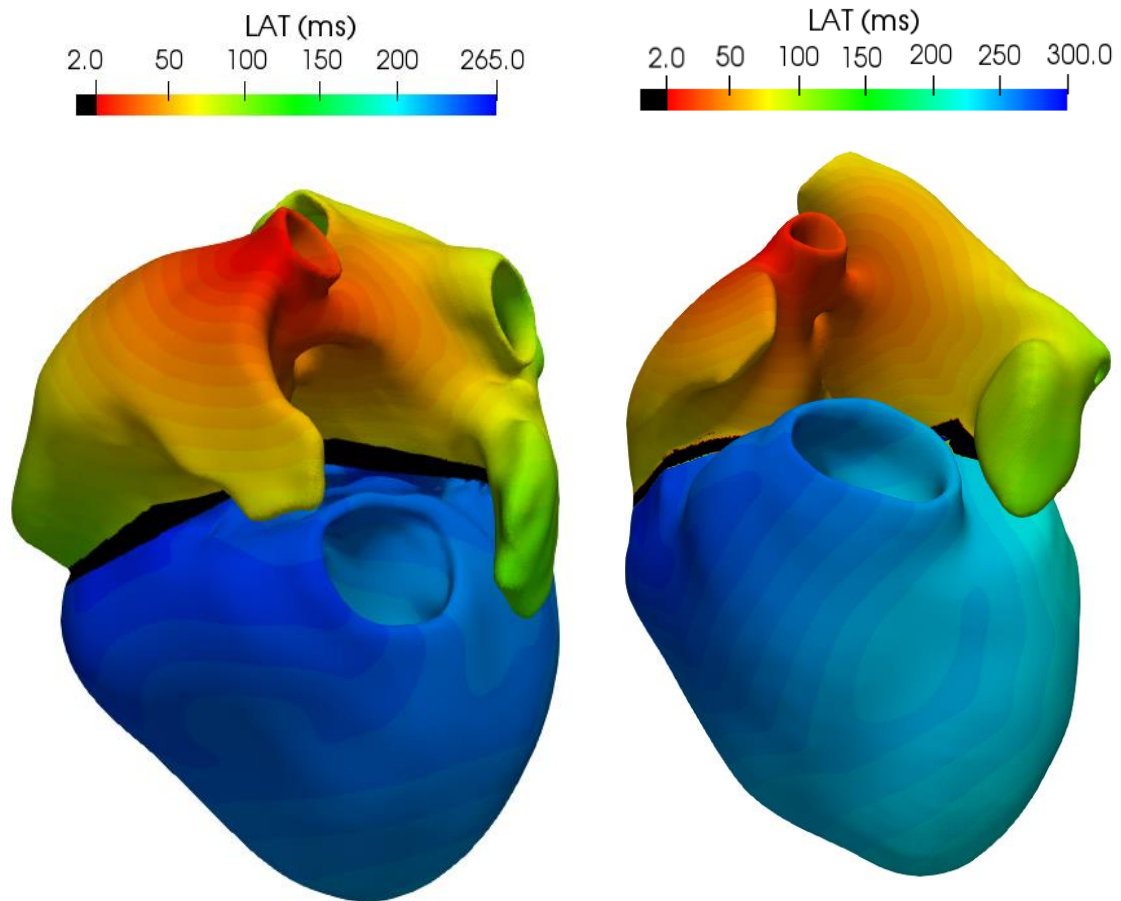


Figura 69. Patrón de tiempo de activación del modelo de corazón completo del Paciente 1 (izquierda) y del Paciente 2 (derecha).

En el artículo de Lemery et al. [100] se definen los tiempos de activación en función de las diferentes regiones auriculares. Teniendo en cuenta que el artículo utilizaba varios sujetos, se estima un rango experimental aproximado en torno al cual se tiene que producir la activación de cada región desde el momento de la estimulación del SAN:

Región	Tiempo de activación (Lemery)	Tiempo de activación (simulación)
SAN	0 ms	0 ms
VCS	26 ± 22 ms	25 ms
HB	31 ± 13 ms	25 - 50 ms
AAD	39 ± 21 ms	50 - 75 ms
SC	84 ± 17 ms	100 ms
VPI Superior	89 ± 25 ms	100 - 125 ms
AAI	97 ± 27 ms	100 ms
VPI Inferior	101 ± 23 ms	100 - 125 ms
Activación total	116 ± 18 ms	125 - 150 ms

Tabla 10. Tiempos de activación de Lemery et al. [100].

Como se puede observar en la Tabla 10, todos los valores se encuentran dentro del rango experimental establecido, por lo que se puede confirmar que se ha conseguido la propagación deseada y definida por Lemery et al. [100].

Por otro lado, en el caso del artículo de Durrer et al. [101] los tiempos de activación vienen dados por un mapa de líneas isócronas marcando el momento de activación de cada región a través de una escala de colores:

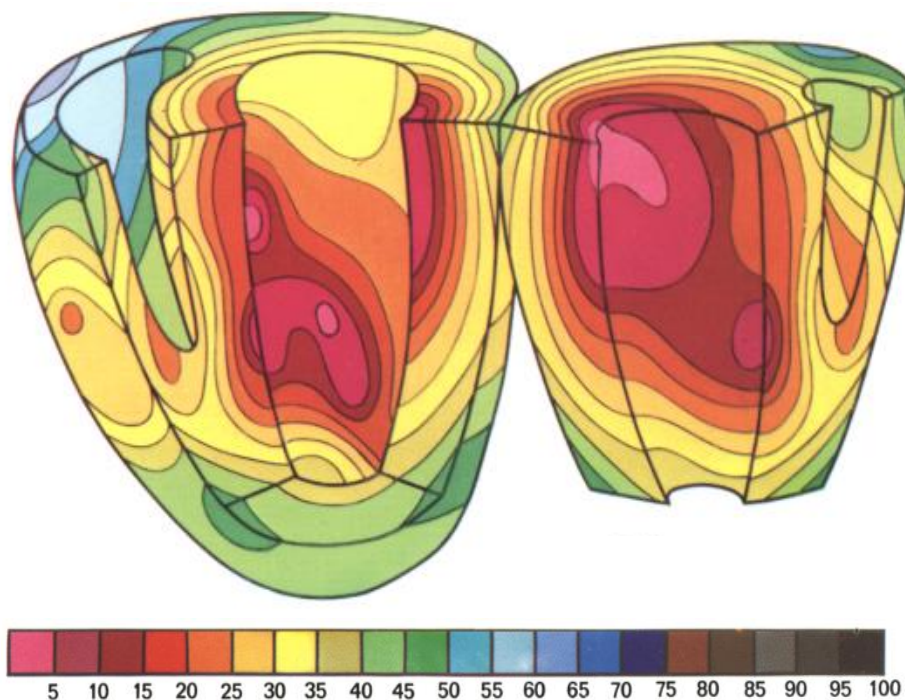


Figura 70. Patrón de activación de los ventrículos según Durrer et al. [101] siendo la escala inferior una representación del tiempo de activación en ms.

Se puede ver como se ha cumplido la condición del inicio de la estimulación de los ventrículos, estableciendo el estímulo del ventrículo derecho aproximadamente 25 ms después del estímulo del ventrículo izquierdo, como en la Figura 70. Además de estas características de estimulación, se puede observar en la Figura 67 como también se produce la propagación hacia ápex y base. Al contrario que en el artículo, la propagación es más rápida por la región del ápex que por la

región de la base. Finalmente, la última zona es la zona superior externa del ventrículo derecho cumpliendo las características del artículo. En general en la región completa del ventrículo, en el artículo de Durrer et al. [101] la despolarización completa se produce entre 60 y 65 ms, mientras que en la simulación la despolarización se produce en menos de 50 ms después de enviar el primero de los estímulos, lo que supone una propagación más rápida de lo establecido.

4.4.2. Simulaciones torso

La simulación de corazón completo del Paciente 2, se propaga a lo largo del modelo del torso detallado en el apartado **3.7.2.1. Simulaciones con torso**, con el objetivo de obtener tanto los mapas de activación como los ECGs.

En el proceso de desarrollo de las simulaciones con el modelo de torso incluido, se han generado una serie de complicaciones no previstas que, debido a la limitación de tiempo, han hecho imposible obtener las simulaciones esperadas. Por este motivo, se planteará en el apartado de Líneas futuras la continuación de este mismo proyecto para conseguir la simulación de la propagación de la actividad eléctrica desde el corazón a la superficie del torso tanto en condiciones de control como en caso de afectación por COVID-19. Como se puede comprobar, partiendo de este proyecto como base, se cuenta tanto con la teoría necesaria para la comprensión de la utilidad de los modelos de torso completo como para entender las alteraciones incluidas en el modelo con COVID-19, facilitando así la información suficiente para que lo desarrolle otro alumno en el futuro.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

El principal objetivo de este Trabajo Fin de Máster es el desarrollo de una metodología para la creación de modelos 3D de corazón completo personalizados y para la generación de simulaciones electrofisiológicas que permitan estudiar la propagación del potencial de acción a lo largo del corazón a partir de estos modelos. En este capítulo se realiza la discusión de la metodología desarrollada y los resultados obtenidos.

5.1. CREACIÓN DE LOS MODELOS

Para obtener modelos personalizados y lo más realistas posible, el primer paso en el proceso de creación del modelo consiste en la segmentación de los ventrículos a partir de imágenes de TC de pacientes reales del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Se han utilizado las imágenes de dos pacientes distintos. Debido a las condiciones de la técnica de TC ha sido necesario realizar una segmentación prácticamente manual de las estructuras anatómicas de interés. Sin embargo, al disponer de imágenes de cierta calidad y buena resolución, ha sido posible realizar una buena segmentación manual que luego se ha retocado con diversas herramientas con el objetivo de optimizar la estructura del modelo que posteriormente será empleado. Al utilizar imágenes biomédicas del hospital se espera que el modelo represente verazmente la anatomía del paciente. Una vez se dispone del modelo de los ventrículos, el siguiente paso es la unión del modelo de las aurículas que previamente habían sido segmentadas por un alumno del curso anterior en su TFM [77] y acondicionadas para darles características de grosor más realistas por un alumna del presente curso en su TFG [80]. Como resultado, se obtiene modelos de corazón completo que representan de forma detallada la anatomía de los pacientes a los cuales pertenecen las imágenes de TC. En los mismos modelos desarrollados a lo largo del trabajo, se puede observar la variabilidad de la anatomía entre los diferentes pacientes analizados.

Una vez se tienen las estructuras del corazón completo, se procede a mallar el volumen. Para ello, se rellena el modelo con elementos finitos en forma de hexaedros o cubos que se adaptan a la estructura del corazón para mantener la forma original de la anatomía. Con la malla del corazón se procede a dividir tanto las aurículas como los ventrículos en diferentes regiones en función de sus características. Para ello, se asignan propiedades que le confieren características diferentes a cada región: modelo, material y fibras. En función de los valores que adquieren cada una de las propiedades, las regiones tendrán diferentes valores de conductividad, anisotropía, comportamiento celular y de dirección de propagación. En el caso de las aurículas, aprovechando el TFM realizado por el alumno del curso anterior [77] se realiza un mapeo de las propiedades desde el modelo del alumno que solo contenía las aurículas, hasta el modelo del actual proyecto del corazón completo. Estas propiedades se basan originalmente en artículo de Ferrer et al. [19], siendo este un modelo altamente detallado y realista. Posteriormente, se define un material aislante entre las aurículas y los ventrículos para asegurar que la conexión

eléctrica tenga lugar exclusivamente a través del nodo AV. Para el caso de los ventrículos, las propiedades se definen a partir de un modelo de ventrículos del Ci2B basado en el artículo de López [24].

Además de disponer de los modelos de corazón completo, para el caso de uno de los pacientes se dispone también del modelo del torso, segmentado por el alumno del curso anterior [77]. Partiendo del modelo de corazón completo junto con el modelo del torso, se obtiene una malla que representa en su conjunto un torso humano completo incluyendo todos los órganos posibles: corazón, hígado, huesos, pulmones, sangre y riñones. Aprovechando esta oportunidad, se utiliza la malla del torso para disponer de un modelo de torso completo como control para este trabajo y futuras investigaciones, así como de un modelo de torso completo alterado para representar la afectación del COVID-19 sobre los pulmones y los efectos que puede suponer para el ECG del paciente. Para poder representar unas alteraciones realistas se estudian e imitan patrones de lesiones observados a través de imágenes de pacientes que padecen la enfermedad [64][66][67][70]. Además, se pretende estudiar cómo afecta a la conductividad de los pulmones las alteraciones producidas por esta patología [71]–[73].

Finalmente, con el objetivo de simular un retardo natural en la propagación del nodo AV durante las simulaciones, es decir, en la transmisión del impulso desde las aurículas a los ventrículos, se realizan una serie de simulaciones 1D de una fibra imitando una fibra de Purkinje. Para conseguir retardar la propagación de forma natural, se alteran algunas de las propiedades de las células que forman la fibra. De forma simultánea se estudia el efecto de la reducción de la corriente de Na^+ y la reducción del valor de la conductividad entre células, obteniendo la clara premisa de que cuanto mayor sea la reducción de cualquiera de las propiedades o incluso la combinación de ambas, mayor es el retardo obtenido para la propagación del impulso a lo largo de la fibra.

5.2. SIMULACIONES ELECTROFISIOLÓGICAS

Los modelos de corazón completo se ajustan a las observaciones experimentales con el objetivo de obtener simulaciones en condiciones de control cuyo patrón de activación sea lo más realista posible. Una vez realizadas las simulaciones, el patrón de activación obtenido se verifica con el del artículo de Lemery et al. [100] para las aurículas y con el artículo de Durrer et al. [101] para los ventrículos. Como se ha comentado en el apartado de resultados, el patrón observado en las simulaciones desarrolladas con los modelos de corazón completo es similar al de los artículos citados, con algunas excepciones. Además, se puede observar como las diferentes partes del corazón siguen una despolarización que se encuentra dentro de los marcos experimentales de estos mismos artículos. Por estos motivos, se concluye que los modelos de corazón completo desarrollados han conseguido con éxito producir la propagación esperada y representan de forma realista la propagación del potencial de acción en un corazón sano en ritmo sinusal. Al haber realizado las simulaciones con dos corazones distintos, también se puede observar que, a pesar de seguir un patrón de activación similar, se observan diferencias en la propagación debido a las diferencias anatómicas entre ambos.

A pesar de no obtener las simulaciones de torso para el presente trabajo, se ha realizado el estudio detallado sobre las simulaciones de torso y sobre las afectaciones del COVID-19, además de haber creado los modelos pertinentes para que puedan ser desarrolladas posteriormente en

futuras investigaciones. La principal limitación para la obtención de las mismas ha sido el tiempo, por ello, se cree que será posible obtener las simulaciones de torso en otros proyectos cercanos.

5.3. LIMITACIONES

A lo largo del proyecto desarrollado, se ha tenido que lidiar con un conjunto de limitaciones:

- En primer lugar, el desarrollo de los modelos se realiza de forma prácticamente manual, lo que supone un consumo de tiempo y esfuerzo en la generación del modelo que se vería eficazmente reducido en caso de disponer de un método de segmentación automática.
- En segundo lugar, al ser un modelo de corazón completo, y no solo de aurículas o ventrículos, se obtiene como resultado una malla con un gran número de elementos y nodos contenidos. Por ejemplo, la malla de las aurículas de los pacientes (segmentadas previamente por el alumno del año pasado [77]) tenían un total de 897292 elementos y 1144947 nodos en el caso de la malla del Paciente 2 (sin torso), y 902537 elementos y 1151552 nodos en el caso de la malla del Paciente 1, mientras que el modelo de corazón completo del Paciente 2 y 1 desarrollado en el presente proyecto contenían 4992633 elementos y 5380966 nodos, y 5911346 elementos y 6335349 nodos, respectivamente.
- El número de elementos y nodos es aproximadamente 5 veces mayor al tener que añadir la malla de los ventrículos lo que supone un mayor coste computacional a la hora de realizar cualquier función de acondicionamiento de las mallas, y un tiempo de cómputo mucho mayor para el caso del desarrollo de las simulaciones. Teniendo en cuenta las simulaciones de torso completo, el número de nodos y elementos aumenta aún más, aumentando la complejidad de la malla total.
- Debido a la crisis sanitaria acontecida desde el 12 de marzo del 2020, se ha imposibilitado el poder desarrollar parte del trabajo de forma presencial, obligando a desarrollar la mayor parte de forma telemática. Además de las claras complicaciones que esto supone a nivel de comunicación con el tutor y los cotutores para continuar desarrollando el proyecto, también impide acceder a los laboratorios del Ci2B. Por ello, se ha tenido que realizar tanto las simulaciones 1D como 3D de forma telemática, lo que ha supuesto un mayor tiempo de desarrollo por los problemas con la conexión, así como para la descarga de todos los archivos de gran peso como ya se ha detallado anteriormente.
- En contraposición con la ventaja de ser una novedad, al ser el primer trabajo de corazón completo desarrollado en el Ci2B, ha de tenerse en cuenta que a lo largo del desarrollo de las simulaciones ha supuesto una serie de inconvenientes que no se esperaban inicialmente, lo que ha impedido obtener simulaciones tan realistas como se esperaba. Ha sido necesario reducir la complejidad y el realismo del modelo para conseguir unas simulaciones viables. Además, han surgido tantos inconvenientes inesperados que ha sido imposible realizar las simulaciones de torso en el tiempo establecido.
- Finalmente, debido a que el tiempo para el desarrollo del TFM está limitado al curso completo y a los inconvenientes no esperados en el desarrollo de las simulaciones, solo se ha podido realizar simulaciones en condiciones de control, dejando el campo de las simulaciones de arritmias de corazón completo a ser explotado posteriormente en futuras investigaciones del Ci2B.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

El principal objetivo del presente proyecto es diseñar una metodología que permita desarrollar modelos tridimensionales personalizados. Siguiendo la metodología, se han generado dos modelos de corazón completo, uno de ellos con el modelo del torso incluido, con sus correspondientes simulaciones electrofisiológicas.

En primer lugar, se puede concluir a partir de este trabajo que es posible desarrollar modelos personalizados a partir de imágenes de TC de pacientes reales mediante una segmentación manual y un acondicionamiento adecuado de las superficies obtenidas. Sin embargo, también se ha observado que la obtención de un modelo válido y altamente detallado requiere una gran cantidad de tiempo debido a la segmentación manual, y que cuanto mejor sea la calidad y la resolución espacial de la imagen, más fácil resulta el proceso de segmentación de la misma. Actualmente, el ámbito de las simulaciones computacionales se encuentra limitado por la ausencia de un sistema de segmentación automático que facilite y acelere este proceso.

En segundo lugar, se concluye la dificultad del desarrollo de modelos de torso debido al compromiso entre la dosis de Rx que recibe el paciente y la resolución espacial de la imagen. Cuanto mejor resolución espacial se busca, mayor es la dosis necesaria, lo que supone un riesgo para el paciente. Por este motivo, se puede concluir que podría ser de mayor utilidad utilizar imágenes de MRI para el desarrollo de modelos de torso, ya que no producen ningún tipo de radiación perjudicial para los pacientes.

Una vez se tiene el modelo anatómico, se puede remarcar la importancia de reproducir las condiciones electrofisiológicas estudiadas y observadas experimentalmente. Para poder reproducir de forma realista la propagación de un estímulo a lo largo del corazón, es necesario plasmar fielmente las características de las diferentes regiones de las aurículas y ventrículos si se quiere observar un patrón realista. Las simulaciones de corazón completo obtenidas consiguen aproximarse al patrón definido como el de condiciones de control, lo que demuestra que los modelos diseñados son de suficiente calidad como para reproducir la propagación de forma adecuada. Además, también se puede concluir que, a pesar de que la anatomía del corazón varía de un modelo a otro, el patrón de activación que debe seguir es el mismo, lo que se cumple con las diferentes pruebas realizadas.

A través de este proyecto, que desarrolla por primera vez modelos de corazón completo en el grupo Ci2B, se demuestra que este tipo de modelos es viable y de gran utilidad para el estudio de la actividad eléctrica del corazón, a pesar de las dificultades que presenta frente a los modelos que tienen solo parte del corazón. Gracias a los estudios de modelos computacionales de corazón completo que se han hecho hasta el momento y que se han estudiado para el presente proyecto en el apartado de la introducción, se puede concluir que es un campo que puede ser altamente explotado y empleado. Algunas de sus principales aplicaciones son ayuda a los especialistas en el estudio de arritmias, especialmente en aquellas en las que se encuentra

afectada la propagación de aurículas a ventrículos, la planificación de procedimientos terapéuticos e incluso para el estudio de la afectación de fármacos proarrítmico.

CAPÍTULO 7. LÍNEAS FUTURAS

Con el objetivo de continuar la línea de investigación fijada en este proyecto y mejorar los resultados alcanzados hasta el momento, se plantean un conjunto de objetivos a cumplir en futuros proyectos:

- **Creación de un algoritmo de segmentación automático o semiautomático.** Una de las principales limitaciones del presente proyecto es el tiempo empleado en la segmentación manual de los ventrículos, ya que requiere de una gran cantidad de tiempo para poder obtener un modelo válido. Por este motivo, se plantea como línea futura la creación de un algoritmo que permita realizar la segmentación de forma automática o, al menos, semiautomática y, así, reducir la cantidad de tiempo dedicada a la segmentación y conseguir el análisis de más pacientes o poder desarrollar más simulaciones o pruebas.
- **Desarrollo de un algoritmo con todas las funcionalidades.** Para el desarrollo del presente proyecto ha sido necesario utilizar diversas aplicaciones como Blender, Paraview, Seg3D e incluso algunas que solo estaban disponibles en el *clúster* del Ci2B. Por este motivo, una línea futura que conseguiría una gran mejora de los modelos cardíacos sería el desarrollo de una herramienta única que condensara todas las funciones realizadas a lo largo del proyecto y, así, se pudiera realizar toda la parte de segmentación, creación de la malla y acondicionamiento de las superficies sin necesidad de estar cambiando de herramienta o de formato del archivo.
- **Realización de modelos con más pacientes.** Teniendo en cuenta la novedad que presenta el presente proyecto gracias al uso de modelos de corazón completo, se plantea como próxima investigación la utilización de imágenes de pacientes con otras patologías para el estudio de la conducción eléctrica en un ámbito más amplio, pudiendo utilizar el presente proyecto como control e inicio de la investigación. Además, se plantea la posibilidad de crear una base de modelos computacionales con un gran número de muestras con el objetivo de poder asemejar cualquier nueva imagen a alguno de los modelos de esta base de datos para poder obtener más rápido un modelo que ayude a la interpretación del problema.
- **Simulación y estudio de diversas patologías.** Partiendo de este proyecto como base, se propone como futuros trabajos aquellos en los que se utilicen los modelos desarrollados en este proyecto para el estudio de otras patologías como, por ejemplo, el estudio de arritmias y la visualización del efecto sobre la superficie del torso completo. En sí mismo, este estudio podría ampliarse y tratar de simular las patologías que padecen los pacientes de los cuales se han obtenido las imágenes, para conseguir un modelo más personalizado y veraz.
- **Modelo con sistema de Purkinje más realista.** En el presente proyecto se ha realizado el modelo de corazón completo y, en lugar de generar un sistema de conducción que

propague de aurículas a ventrículos, se ha producido la simulación del sistema de conducción a través de estímulos ectópicos. Se plantea como futura investigación el desarrollo de simulaciones a partir de estos modelos de corazón completo con un sistema de Purkinje que funcione adecuadamente.

- **Simulaciones con diferentes modelos iónicos.** Como se ha comentado anteriormente, las simulaciones de corazón completo se han llevado a cabo con una malla formada por elementos con modelo celular de O'Hara et al. [87]. Para aumentar el realismo de la propagación del estímulo, se propone como futuro proyecto el desarrollo de simulaciones con modelos estables que permitan combinar diferentes modelos iónicos para las diferentes regiones del corazón: Courtemanche et al. [86] para las aurículas, O'Hara et al. [87] para los ventrículos y Stewart et al. [88] para las fibras de Purkinje.
- **Simulaciones de torso con los modelos actuales.** Como se ha comentado anteriormente, se han encontrado una serie de imprevistos que han impedido desarrollar la parte de las simulaciones correspondientes al modelo de torso. Por este motivo, uno de los proyectos propuestos es utilizar el trabajo actual como base para conseguir propagar la activación del corazón hasta la superficie de modelo de torso desarrollada tanto en el modelo de control como en el modelo alterado para imitar las afectaciones de la neumonía causada por COVID-19. Se propone obtener tanto los mapas de activación como los registros de ECG para poder observar el comportamiento eléctrico del torso.
- **Simulaciones con más modelos de COVID-19.** Debido a que el proyecto completo está pensado para ser desarrollarlo durante un curso completo y a la cantidad de tiempo que se requiere para el desarrollo de las simulaciones, solo se ha podido probar con un modelo de alteración de los pulmones. Sin embargo, se plantea como línea futura la utilización del modelo de torso, es decir, el modelo del Paciente 2, para desarrollar más modelos pulmonares con diferentes alteraciones producidas por COVID-19, con el objetivo de observar si las alteraciones del pulmón afectan de una manera distinta en función de su localización y/o distribución.

Capítulo 8. Bibliografía

- [1] Datosmacro.com, “España - Esperanza de vida al nacer 2018,” *datosmacro.com*, 2018. [Online]. Available: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/esperanza-vida/espana>. [Accessed: 04-Apr-2020].
- [2] P. R. R. Abellán García A, Aceituno Nieto P, Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Ayala García A, “Un perfil de las personas mayores en España 2019,” *Envejec. en red*, vol. 22, no. 38, 2019.
- [3] I. N. de Estadística, “España en cifras 2018,” *Instituto Nacional de Estadística*, 2018. [Online]. Available: https://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2018/21/#zoom=z. [Accessed: 04-Apr-2020].
- [4] J. L. Barrios Morocho and J. Valle Bayona, “Riesgo de infarto de miocardio en pacientes críticos mayores de 65 años,” *An. la Fac. Med.*, vol. 78, no. 2, pp. 139–144, 2017.
- [5] J. Montes-Santiago, V. Rodil, F. Formiga, J. M. Cepeda, and A. Urrutia, “Revista Clínica Española Características y costes de los pacientes ingresados por arritmias cardiacas en España,” *Rev. Clínica Española*, vol. 213, no. 5, pp. 235–239, 2013.
- [6] G. Pizarro, “Arritmias cardiacas: una enfermedad responsable de más del 16% de los ingresos hospitalarios – Bienestar es vida,” *Público*, 2018. [Online]. Available: <https://temas.publico.es/bienestar-es-vida/2018/07/19/arritmias-cardiacas-una-enfermedad-responsable-de-mas-del-16-de-los-ingresos-hospitalarios/>. [Accessed: 06-Jul-2020].
- [7] E. Vázquez Ruiz de Castroviejo *et al.*, “Análisis de la frecuencia de las arritmias cardíacas y de los trastornos de conducción desde una perspectiva asistencial,” *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 58, no. 6, pp. 657–665, 2005.
- [8] H. J. Arevalo *et al.*, “Arrhythmia risk stratification of patients after myocardial infarction using personalized heart models,” *Nat. Commun.*, vol. 7, no. 11437, pp. 1–8, 2016.
- [9] N. A. Trayanova, “Whole-heart modeling : Applications to cardiac electrophysiology and electromechanics,” *Circ. Res.*, vol. 108, no. 1, pp. 113–128, 2011.
- [10] V. Gurev, T. Lee, J. Constantino, H. Arevalo, and N. A. Trayanova, “Models of cardiac electromechanics based on individual hearts imaging data: Image-based electromechanical models of the heart,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 10237, no. 235, pp. 295–306, 2011.
- [11] J. D. Moreno *et al.*, “A computational model to predict the effects of class I anti-arrhythmic drugs on ventricular rhythms,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 3, no. 98, pp. 1–9, 2011.
- [12] R. A. B. Burton *et al.*, “Three-dimensional models of individual cardiac histoanatomy: Tools and challenges,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1080, pp. 301–319, 2006.
- [13] D. E. Mohrman and L. J. Heller, *Cardiovascular Physiology*. 2018.
- [14] F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr, “A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability,” *Front. Psychol.*, vol. 5, no. 1040,

- pp. 1–19, 2014.
- [15] J. E. Hall, *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. 2011.
- [16] F. J. Ramírez-Ramírez, “Fisiología cardíaca,” *Rev. Médica MD*, vol. 1, no. 3, pp. 3–6, 2009.
- [17] “Miocardio - EcuRed.” [Online]. Available: <https://www.ecured.cu/Miocardio>. [Accessed: 05-Apr-2020].
- [18] G. Seemann, C. Höper, F. B. Sachse, O. Dössel, A. V. Holden, and H. Zhang, “Heterogeneous three-dimensional anatomical and electrophysiological model of human atria,” *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 364, no. 1843, pp. 1465–1481, 2006.
- [19] A. Ferrer *et al.*, “Detailed anatomical and electrophysiological models of human atria and torso for the simulation of atrial activation,” *PLoS One*, vol. 10, no. 11, pp. 1–29, 2015.
- [20] J. Zhao *et al.*, “An image-based model of atrial muscular architecture effects of structural anisotropy on electrical activation,” *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 5, no. 2, pp. 361–370, 2012.
- [21] A. Ferrer Albero, “Three-dimensional Multiscale Modelling and Simulation of Atria and Torso Electrophysiology,” 2017.
- [22] M. W. Krüger, *Personalized Multi-Scale Modeling of the Atria: Heterogeneities, Fiber Architecture, Hemodialysis and Ablation Therapy*, vol. 19. 2012.
- [23] C. de los Nietos Miguel, “Nociones Básicas De Anatomía , Fisiología Y Patología Cardíaca: bradiarritmias y taquiarritmias,” *Enferm. en Cardiol.*, vol. 14, no. 40, pp. 7–20, 2007.
- [24] A. Lopez-perez, R. Sebastian, M. Izquierdo, and R. Ruiz, “Personalized Cardiac Computational Models : From Clinical Data to Simulation Personalized Cardiac Computational Models : From Clinical Data to Simulation of Infarct-Related Ventricular Tachycardia,” *Front. Physiol.*, vol. 10, no. 580, pp. 1–26, 2019.
- [25] Y.-C. Yu, “Mathematical Modeling of cardiovascular system and its control mechanisms,” 1974.
- [26] L. Gaztañaga, F. E. Marchlinski, and B. P. Betensky, “Mechanisms of Cardiac Arrhythmias,” *Rev. Española Cardiol.*, vol. 65, no. 2, pp. 174–185, 2016.
- [27] B. Aehlert, *ECGs MADE EASY*. Elsevier, 2018.
- [28] L. Azcona, “El Electrocardiograma,” in *Electrocardiograma desde una visión digital*, 2019, pp. 49–56.
- [29] P. Colli Franzone, L. F. Pavarino, and S. Scacchi, *Mathematical Cardiac Electrophysiology*, vol. 13. 2014.
- [30] G. F. Salazar, “Las derivaciones del electrocardiograma,” in *Manual de electrocardiografía y electroencefalografía*, 2005, pp. 13–20.
- [31] J. Alfredo Zavala-Villeda, “Descripción del electrocardiograma normal y lectura del electrocardiograma,” *Rev. Mex. Anestesiología*, vol. 40, no. 1, pp. 210–213, 2017.
- [32] D. J. Ewing, D. Q. Borseley, F. Bellavere, and B. F. Clarke, “Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: Comparison of measures of R-R interval variation,” *Diabetologia*, vol. 21, pp. 18–24, 1981.
- [33] K. Barrett, H. Brooks, S. Boitano, and S. Barman, *Ganong’s | Review of Medical Physiology*, vol. 23. 2010.
- [34] M. Baquero Alonso, A. M. Rodríguez Martín, R. González Carnero, J. C. Gómez Santana,

- and J. de Haro Muñoz, "Recomendaciones de buena práctica clínica en arritmias," *SEMERGEN*, vol. 36, no. 4, pp. 1–14, 2010.
- [35] P. Jevon and J. Gupta, *Medical Student Survival Skills ECG*. 2020.
- [36] K. Harumi, "Clinical Application of Body Surface Potential Mapping," *Clin. Cardiol.*, vol. 18, pp. 245–249, 1995.
- [37] O. Kittnar *et al.*, "Repolarization pattern of body surface potential maps (BSPM) in coronary artery disease.," *Physiol. Res.*, vol. 42, pp. 123–130, 1993.
- [38] M. Kania *et al.*, "High-Resolution Body Surface Potential Mapping in Exercise Assessment of Ischemic Heart Disease," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 47, no. 5, pp. 1300–1313, 2019.
- [39] T. J. Montague and F. X. Witkowski, "The clinical utility of body surface potential mapping in coronary artery disease," *Am. J. Cardiol.*, vol. 64, pp. 378–383, 1989.
- [40] O. Kittnar and P. Stovicek, "Contemporary body surface potential mapping in electrocardiology and its perspectives.," *Physiol. Res.*, vol. 42, pp. 141–143, 1993.
- [41] S. Giffard-Roisin *et al.*, "Noninvasive Personalization of a Cardiac Electrophysiology Model from Body Surface Potential Mapping," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 64, no. 9, pp. 2206–2218, 2017.
- [42] J. Salinet *et al.*, "Non-Invasive Characterization of Cardiac Activation Patterns: Contributions of Body Surface Potential Mapping in Healthy Volunteers," *Comput. Cardiol. Conf.*, vol. 46, pp. 1–4, 2019.
- [43] J. C. Ramírez Giraldo, C. Arboleda Clavijo, and C. McCollough, "Tomografía Computarizada Por Rayos X: Fundamentos Y Actualidad," *Rev. Ing. Biomédica*, vol. 2, no. 4, pp. 54–66, 2008.
- [44] M. Beretta, "Avances en cardiología nuclear: fusión de imágenes. SPECT/TC, PET/TC," *Rev. Uruguaya Cardiol.*, vol. 27, no. 1, pp. 54–66, 2012.
- [45] A. Calzado and J. Geleijns, "Tomografía computarizada. Evolución, principios técnicos y aplicaciones," *Rev. Física Médica*, vol. 11, no. 3, pp. 163–180, 2010.
- [46] P. Bitar, P. Paolinelli, and F. Furnaro, "Tomografía Computada Cardíaca: Estado Actual," *Rev. Médica Clínica Las Condes*, vol. 29, no. 1, pp. 33–43, 2018.
- [47] P. J. Hunter, W. W. Li, A. D. McCulloch, and D. Noble, "Multiscale modeling: Physiome project standards, tools, and databases," *IEEE Comput. Soc.*, vol. 39, no. 11, pp. 48–54, 2006.
- [48] Y. Zhang *et al.*, "Multi-scale Modeling of the Cardiovascular System: Disease Development, Progression, and Clinical Intervention," *Ann. Biomed. Eng.*, pp. 2642–2660, 2016.
- [49] B. Y. G. W. Beeler and H. Reutert, "Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres," *J. Physiol.*, vol. 268, pp. 177–210, 1977.
- [50] E. Izhikevich and R. FitzHugh, "FitzHugh-Nagumo model," *Scholarpedia*, vol. 1, no. 9, pp. 1–8, 2006.
- [51] A. Lopez-Perez, R. Sebastian, and J. M. Ferrero, "Three-dimensional cardiac computational modelling: METHODS, features and applications," *Biomed. Eng. Online*, vol. 14, no. 35, pp. 1–31, 2015.
- [52] A. Nygren *et al.*, "Mathematical model of an adult human atrial cell: The role of K⁺ currents in repolarization," *Circ. Res.*, vol. 82, no. 1, pp. 63–81, 1998.

- [53] M. M. Maleckar, J. L. Greenstein, N. A. Trayanova, and W. R. Giles, "Mathematical simulations of ligand-gated and cell-type specific effects on the action potential of human atrium," *Prog Biophys Mol Biol*, vol. 98, no. 2–3, pp. 161–170, 2008.
- [54] J. T. Koivumäki, T. Korhonen, and P. Tavi, "Impact of sarcoplasmic reticulum calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial myocytes: A computational study," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–14, 2011.
- [55] E. Grandi *et al.*, "Human atrial action potential and Ca²⁺ model: Sinus rhythm and chronic atrial fibrillation," *Circ. Res.*, vol. 109, no. 9, pp. 1055–1066, 2011.
- [56] M. Wilhelms, H. Hettmann, M. M. Maleckar, J. T. Koivumäki, O. Dössel, and G. Seemann, "Benchmarking electrophysiological models of human atrial myocytes," *Front. Physiol.*, vol. 3 JAN, no. November, 2013.
- [57] E. Koushanpour and W. D. Collings, "Validation and dynamic applications of an ellipsoid model of the left ventricle.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 21, no. 5, pp. 1655–1661, 1966.
- [58] F. J. Vetter and A. D. McCulloch, "Three-dimensional analysis of regional cardiac function: A model of rabbit ventricular anatomy," *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 69, pp. 157–183, 1998.
- [59] M. J. Bishop *et al.*, "Development of an anatomically detailed MRI-derived rabbit ventricular model and assessment of its impact on simulations of electrophysiological function," *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 298, no. 2, pp. 699–718, 2010.
- [60] L. C. Lee, M. Genet, A. B. Dang, L. Ge, J. M. Guccione, and M. B. Ratcliffe, "Applications of computational modeling in cardiac surgery," *J. Card. Surg.*, vol. 29, no. 3, pp. 293–302, 2014.
- [61] Z. Ceylan, "Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France," *Sci. Total Environ.*, vol. 729, no. 138817, pp. 1–7, 2020.
- [62] S. Shi *et al.*, "Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China," 2020.
- [63] C. Wu, P. G. Postema, E. Arbelo, T. Robyns, V. Probst, and E. Schulze-bahr, "SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes," *Hear. Rhythm*, no. April, 2020.
- [64] Q. Yang, Q. Liu, H. Xu, H. Lu, S. Liu, and H. Li, "Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement," *Eur. J. Radiol.*, vol. 127, no. 109008, pp. 1–7, 2020.
- [65] Y. Li *et al.*, "Characteristics of respiratory virus infection during the outbreak of 2019 novel coronavirus in Beijing," 2020.
- [66] M. Chung *et al.*, "CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)," *Radiology*, vol. 295, pp. 202–207, 2020.
- [67] F. Fu *et al.*, "Chest computed tomography imaging findings of coronavirus disease 2019 (Covid-19) pneumonia," *Eur. Soc. Radiol.*, 2020.
- [68] X. Ding, J. Xu, J. Zhou, and Q. Long, "Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms," *Eur. J. Radiol.*, vol. 127, no. April, p. 109009, 2020.
- [69] Q. Hu *et al.*, "Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in," *Eur. J. Radiol.*, vol. 128, no. April, p. 109017, 2020.
- [70] N. Lee *et al.*, "A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong," *New Wngl. J. Med.*, pp. 11–17, 2003.
- [71] A. W. Smulders and A. van Oosterom, "Application of electrical impedance tomography to the determination of lung volume," *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, vol. 13, no. A, pp. 167–

- 170, 1992.
- [72] M. Denai, M. Mahfouf, and G. H. Mills, "Modeling and simulation of electrical impedance tomography (EIT) on ventilated patients with ARDS lungs," *8th IEEE Int. Conf. Bioinforma. Bioeng. BIBE 2008*, 2008.
- [73] A. Karpov and I. Tsofin, "Electrical conductivity of lungs and respiratory volumes in functional and diagnostic testing. Preliminary results."
- [74] L. Gattinoni *et al.*, "COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?," *Intensive Care Med.*, pp. 6–9, 2020.
- [75] Á. Leonor Ruíz, R. Molina Montero, and J. Higuera Lucas, "Tromboembolismo pulmonar masivo paciente neumonía COVID-19 positivo," *Rev. Chil. Anest.*, vol. 49, no. 3, pp. 433–437, 2020.
- [76] L. Alberto, "Arritmias cardiacas en los ancianos," *Arch. Cardiol. México*, vol. 72, no. 1, pp. 106–110, 2002.
- [77] P. Martínez Ulloa, "Design and development of a methodology for the creation of personalized anatomical and electrophysiological models of the human atria and torso," 2019.
- [78] "Seg3D," *CIBC*, 2019. [Online]. Available: <http://www.sci.utah.edu/cibc-software/seg3d.html>. [Accessed: 03-May-2020].
- [79] J. Tate, B. Burton, and A. Khan, "Seg3D Basic Functionality Seg3D 2.1 Documentation."
- [80] I. López Ruiz, "Desarrollo de modelos 3D electrofisiológicos personalizados para el análisis de la variabilidad estructural y la fibrosis sobre la actividad eléctrica de la aurícula," 2020.
- [81] "ParaView." [Online]. Available: <https://www.paraview.org/>. [Accessed: 04-May-2020].
- [82] "blender.org - Home of the Blender project - Free and Open 3D Creation Software." [Online]. Available: <https://www.blender.org/>. [Accessed: 04-May-2020].
- [83] "Meshing Software Components, CAD and CAE Application Development | MeshGems suite." [Online]. Available: <http://www.meshgems.com/meshgems-products.html>. [Accessed: 06-May-2020].
- [84] R. Sebastian, V. Zimmerman, D. Romero, D. Sanchez-Quintana, and A. F. Frangi, "Characterization and modeling of the peripheral cardiac conduction system," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 32, no. 1, pp. 45–55, 2013.
- [85] E. F. Carpio *et al.*, "Optimization of lead placement in the right ventricle during cardiac resynchronization therapy. A simulation study," *Front. Physiol.*, vol. 10, no. 74, pp. 1–17, 2019.
- [86] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model," *Am. Physiol. Soc.*, vol. 275, pp. 301–321, 1998.
- [87] T. O'Hara, L. Virág, A. Varró, and Y. Rudy, "Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 7, no. 5, pp. 1–29, 2011.
- [88] P. Stewart, O. V. Aslanidi, D. Noble, P. J. Noble, M. R. Boyett, and H. Zhang, "Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells," *Philos. Trans. R. Soc.*, vol. 367, no. 1896, pp. 2225–2255, 2009.
- [89] D. Li, L. Zhang, J. Kneller, and S. Nattel, "Potential ionic mechanism for repolarization

- differences between canine right and left atrium," *Circ. Res.*, vol. 88, no. 11, pp. 1168–1175, 2001.
- [90] A. D. López Pérez, "Computational modelling of the human heart and multiscale simulation of its electrophysiological activity aimed at the treatment of cardiac arrhythmias related to ischemia and infarction," 2019.
- [91] L. Mart, F. Javier, and S. Rodr, "Mapping of the Electrical Activity of Human Atria Multiscale Modelling and Simulations," 2018.
- [92] J. F. G, "Multiscale Modeling and Simulation of Human Heart Failure," 2015.
- [93] L. Martinez-Mateu *et al.*, "Factors affecting basket catheter detection of real and phantom rotors in the atria: A computational study," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 14, no. 3, pp. 1–26, 2018.
- [94] D. U. J. Keller, F. M. Weber, G. Seemann, and O. Dössel, "Ranking the Influence of Tissue Conductivities on Forward-Calculated ECGs," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 7, pp. 1568–1576, 2010.
- [95] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues," *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 11, pp. 2271–2293, 1996.
- [96] C. P. Bradley, A. J. Pullan, and P. J. Hunter, "Effects of Material Properties and Geometry on Electrocardiographic Forward Simulations," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 28, no. 7, pp. 721–741, 2000.
- [97] R. N. Klepfer, C. R. Johnson, and R. S. Macleod, "The effects of inhomogeneities and anisotropies on electrocardiographic fields: A 3-D finite-element study," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, no. 8, pp. 706–719, 1997.
- [98] K. Moreland *et al.*, *The ParaView Guide*. 2017.
- [99] C. J. Stimpson, C. D. Ernst, P. Knupp, P. P. Pébay, and D. Thompson, *The Verdict Geometric Quality Library*, Sandia Nat. 2007.
- [100] R. Lemery *et al.*, "Normal atrial activation and voltage during sinus rhythm in the human heart: An endocardial and epicardial mapping study in patients with a history of atrial fibrillation," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 18, no. 4, pp. 402–408, 2007.
- [101] D. Durrer, R. T. van Dam, G. E. Freud, M. J. Janse, F. L. Meijler, and R. C. Arzbacher, "Total excitation of the isolated human heart.," *Circulation*, vol. 1970, no. 41, pp. 899–912, 2012.

ANEXO A. PRESUPUESTO

En el siguiente capítulo se describen todos los gastos que ha supuesto el desarrollo del presente proyecto, haciendo referencia tanto a los costes laborales, costes en Hardware y costes en Software. Todos estos gastos se describen de manera extendida a lo largo de los siguientes apartados.

A.1. COSTES LABORALES

Los costes laborales engloban todos los recursos humanos que han sido necesarios para el desarrollo del presente proyecto. Para el cálculo del presupuesto requerido para estos recursos se tiene en cuenta tanto las horas como el sueldo por hora de cada participante como se muestra en la Tabla 11:

- Francisco Javier Saiz Rodríguez, director del proyecto, Catedrático de la Universidad Politécnica de Valencia (UPV) y director del centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) de esta misma universidad.
- Laura Martínez Mateu, cotutora del proyecto, Profesora Ayudante Doctora en la UPV y colaboradora en el Ci2B.
- Juan Francisco Gómez García, cotutor del proyecto, Profesor Ayudante Doctor en la UPV y colaborador en el Ci2B.
- Eva Milara Hernando, autora del proyecto, estudiante del Máster Universitario en Ingeniería Biomédica (MUIB) en la UPV.

DESCRIPCIÓN LABORAL	UNIDADES	CANTIDAD	PRECIO UNIDAD (€/h)	TOTAL (€)
Estudiante de MUIB y autora del proyecto	h	650	12,00 €	7.800,00 €
Doctora a cargo de la tutoría y supervisión del proyecto	h	100	22,00 €	2.200,00 €
Catedrático a cargo de la tutoría y dirección del proyecto	h	100	48,00 €	4.800,00 €
Doctor a cargo de la parte técnica y tutoría del proyecto	h	40	22,00 €	880,00 €
			TOTAL	15.680,00 €

Tabla 11. Descripción de los costes laborales.

A.2. COSTES DE HARDWARE

La mayor parte del proyecto se ha desarrollado utilizando como principal herramienta un ordenador personal. Sin embargo, debido a la carga computacional y la complejidad que supone la parte del mallado de las superficies y de las simulaciones tanto unidimensionales como tridimensionales, ha sido necesario utilizar un equipo del laboratorio del Ci2B además de un *clúster* del mismo centro. Por este motivo, se muestran dos tablas que incluyen la información correspondiente al coste de los recursos hardware personales y los del propio laboratorio, Tabla 12 y Tabla 13 respectivamente.

DESCRIPCIÓN DEL HARDWARE	CANTIDAD	COSTE	PERIODO DE AMORTIZACIÓN (MESES)	AMORTIZACIÓN	TOTAL
HP Notebook Intel®Core™ i3-6006U CPU @2.00GHz 8.00GB RAM	1	500	48	8/48	83,33 €
TOTAL					83,33 €

Tabla 12. Descripción de costes personales en Hardware.

DESCRIPCIÓN DEL HARDWARE	CANTIDAD	COSTE	PERIODO DE AMORTIZACIÓN (MESES)	AMORTIZACIÓN	TOTAL
Ordenador + disco duro	1	3.000,00 €	48	8/48	500,00 €
<i>Clúster</i>	1	9.000,00 €	48	8/48	1.500,00 €
TOTAL					2.000,00 €

Tabla 13. Descripción de los costes en hardware del Ci2B.

El desglose de ambas tablas se ha resumido en la Tabla 14 para poder visualizar en conjunto el coste total del Hardware.

DESCRIPCIÓN DEL HARDWARE	TOTAL
Hardware personal	83,33 €
Hardware Ci2B	2.000,00 €
TOTAL	2.083,33 €

Tabla 14. Descripción de los costes en hardware.

A.3. COSTES DE SOFTWARE

A lo largo del proyecto se han utilizado una gran diversidad de herramientas, sin embargo, en esta sección solo se van a incluir aquellos que suponen un coste añadido al proyecto. Uno de los softwares más importantes que se ha utilizado ha sido Microsoft Office, incluyendo como aplicaciones principales Microsoft Word y Microsoft Excel. Además, también se ha utilizado la aplicación MATLAB en algunas partes del proceso. Ambas aplicaciones se recogen en la Tabla 15.

DESCRIPCIÓN DEL SOFTWARE	CANTIDAD	COSTE	PERIODO DE AMORTIZACIÓN (MESES)	AMORTIZACIÓN	TOTAL
Microsoft Office 365 MSO	1	69,00 €	12	8/12	46,00 €
MATLAB R2019b	1	800,00 €	12	8/12	533,33 €
				TOTAL	579,33 €

Tabla 15. Descripción de los costes de software.

A.4. COSTES TOTALES

Finalmente, en la Tabla 16 se realiza el cálculo del coste total del proyecto mediante la suma de los tres tipos de costes detallados en los apartados anteriores: costes laborales, costes de hardware y costes de software.

DESCRIPCIÓN DEL COSTE	TOTAL
Costes laborales	15.680,00 €
Costes de hardware	2.083,33 €
Costes de software	579,33 €
TOTAL	18.342,67 €

Tabla 16. Desglose de todos los costes.

El coste general total del Trabajo Fin de Máster se calcula añadiendo al coste total los gastos generales (siendo estos un 13% del coste total) y el beneficio industrial (estimado en un 6% del coste total). Finalmente, el 21% de este subtotal se añade como el Impuesto al Valor Agregado (IVA) como se muestra en la Tabla 17.

DESCRIPCIÓN	TOTAL
Coste total	18.342,67 €
Gastos generales (13%)	2.384,55 €
Beneficio (6%)	1.100,56 €
SUBTOTAL	21.827,77 €
IVA (21%)	4.583,83 €
COSTE GENERAL TOTAL	26.411,61 €

Tabla 17. Desglose del coste general total.

ANEXO B. CÓDIGO MATLAB

B.1. CÓDIGO MATLAB PARA EL MAPEO DE LAS AURÍCULAS

```
%% MAPEO DE LA MALLA EN NODOS Y CELDAS
clear all
clc

% Se cargan los datos del corazón a mapear y del corazón con las
% propiedades ya asignadas, y se decide si mapear nodos o celdas
% - aur:      Localización de los puntos de las aurículas con
              propiedades
% - cor:      Localización de los puntos de las aurículas a mapear
% - cAur:     Localización de los centroides de las aurículas con
              propiedades
% - cCor:     Localización de los centroides de las aurículas a
mapear
x = input('¿Qué conjunto de datos desea mapear,1:Paciente 1 o
2:Paciente 2?');
if (x == 1)
    load('DatosC1.mat')
elseif (x == 2)
    load('DatosC2.mat')
end
y = input('¿Qué desea mapear,1:Puntos o 2:Centroides?');

%% MAPEO DE LOS NODOS (IDs)
if (y == 1)

    % Se guardan los datos de manera que por un lado queden los IDs y
    % por otro las coordenadas de los puntos
    IDcor = cor(:,1);
    Pcor = cor(:,2:4);
    IDaur = [1:size(aur,1)]';
    Paur = aur(:,2:4);

    % Se crea la variable relacion que va a ser el resultado de la
    % función y va a estar formada por tres columnas:
    % - Columna 1:      ID del nodo del corazón completo
    % - Columna 2:      ID del nodo de la aurícula más cercano
    % - Columna 3:      Distancia mínima del nodo del corazón al nodo
                      de la aurícula

    relacionIDs = [];
    relIDorig = {};
    relID = {};
    relDM = {};

    % Se establecen variables iniciales como la ventana y el número de
    % ciclos que se va a usar
    % -ventana:        Número de nodos que se van a evaluar
                      simultáneamente
    % - numf:          número de ciclos que realiza la función for y
```

depende del tamaño de la ventana establecida

```
fprintf('-----VA A COMENZAR EL MAPEO DE LOS PUNTOS-----\n');
ventana = 200;
numf = ceil(size(Pcor,1)/ventana);

% Bucle que va mirando para cada ventana la asignación entre IDs,
% es decir, que ID de las aurículas ya mapeadas es el más cercano
% para cada nodo de las aurículas a mapear
for i = 1:numf
    ind = [];

    % Se establece una variable que indica el índice donde
    % comienza a coger valores la ventana
    ind0 = ((i-1)*ventana)+1;

    % If que realiza la función de buscar cual es la distancia
    % mínima entre todos los nodos de las aurículas con
    % propiedades y la ventana de puntos seleccionada de las
    % aurículas a mapear mediante la función pdist(). Se establece
    % una excepción para el caso de ser la última ventana y que el
    % tamaño sea menor del normal
    if (i == numf)
        tam = size(Pcor,1)-((i-1)*ventana);
        indf = ((i-1)*ventana)+tam;
        distancia = pdist2(Paur,Pcor(ind0:end,:));
    else
        tam = ventana;
        indf = i*ventana;
        distancia = pdist2(Paur,Pcor(ind0:indf,:));
    end

    % Se busca la distancia mínima dentro de la matriz de
    % Distancias mínimas, es decir, dentro de la matriz
    % 'distancia'
    distanciaMin = min(distancia);
    ind = find(distancia == distanciaMin);

    % Se asigna a cada ID de las aurículas a mapear un ID de las
    % aurículas con propiedades.
    if(size(ind,1)>ventana)
        ind = [];
        for n1 = 1:size(distancia,1)
            for n2 = 1:size(distancia,2)
                if (distancia(n1,n2) == distanciaMin(1,n2))
                    ind(n2) = n1;
                end
            end
        end
        ind = ind';
    else
        aux = linspace(0,size(Paur,1)*(tam-1),tam);
        aux = aux';
        ind = ind - aux;
    end

    IDorig = IDcor(ind0:indf,1);
    relIDorig{i,1} = IDorig;
    relID{i,1} = IDaur(ind);
    relDM{i,1} = distanciaMin;
end
```

```

        fprintf('Se ha calculado el conjunto %i de %i
\n',i,ceil(size(cor,1)/ventana));
    end

    % Recoge los valores de las diferentes variables creadas en una
    sola variable llamada relación como se ha definido arriba
    for j = 1:size(relID,1)
        ind0 = ((j-1)*ventana)+1;
        if (j == numf)
            tam = size(Pcor,1)-((j-1)*ventana);
            indf = ((j-1)*ventana)+tam;
        else
            tam = ventana;
            indf = j*ventana;
        end
        relacionIDs(ind0:indf,1) = relIDorig{j,1};
        relacionIDs(ind0:indf,2) = relID{j,1};
        relacionIDs(ind0:indf,3) = relDM{j,1};
    end

    % Guarda los datos en la variable relacionIDs
    if (x == 1)
        save('relacionIDs_1','relacionIDs')
    elseif (x == 2)
        save('relacionIDs_2','relacionIDs')
    end

    %% MAPEO DE LOS CENTROIDES
    elseif(y == 2)

        % Se guardan los datos de manera que por un lado queden los IDs y
        por otro las coordenadas de los centroides
        IDcor = cCor(:,1);
        Pcor = cCor(:,2:4);
        IDaur = cAur(:,1)';
        Paur = cAur(:,2:4);

        % Se crea la variable relacion que va a ser el resultado de la
        función y va a estar formada por tres columnas:
        % - Columna 1:      ID del nodo del corazón completo
        % - Columna 2:      ID del nodo de la aurícula más cercano
        % - Columna 3:      Distancia mínima del nodo del corazón al nodo
                           de la aurícula

        relacionCent = [];
        relIDorig = {};
        relID = {};
        relDM = {};

        % Se establecen variables iniciales como la ventana y el número
        de ciclos que se va a usar
        % -ventana:      Número de nodos que se van a evaluar
                       simultáneamente
        % - numf:      número de ciclos que realiza la función for y
                       depende del tamaño de la ventana establecida
        fprintf('-----VA A COMENZAR EL MAPEO DE LOS CENTROIDES-----\n')
        ventana = 100;
        numf = ceil(size(Pcor,1)/ventana);

        % Bucle que va mirando para cada ventana la asignación entre IDs,

```

Diseño y desarrollo de modelos personalizados multiescala de corazón completo para el estudio de la actividad eléctrica cardíaca

```
es decir, que ID de las aurículas ya mapeadas es el más cercano
para cada nodo de las aurículas a mapear
for i = 1:numf

    % Se establece una variable que indica el índice donde
    comienza a coger valores la ventana
    ind0 = ((i-1)*ventana)+1;

    % If que realiza la función de buscar cual es la distancia
    mínima entre todos los centroides de las aurículas con
    propiedades y la ventana de centroides seleccionada de las
    aurículas a mapear mediante la función pdist(). Se establece
    una excepción para el caso de ser la última ventana y que el
    tamaño sea menor del normal
    if (i == numf)
        tam = size(Pcor,1)-((i-1)*ventana);
        indf = ((i-1)*ventana)+tam;
        distancia = pdist2(Paur,Pcor(ind0:end,:));
    else
        tam = ventana;
        indf = i*ventana;
        distancia = pdist2(Paur,Pcor(ind0:indf,:));
    end
    % Se busca la distancia mínima dentro de la matriz de
    Distancias mínimas, es decir, dentro de la matriz
    'distancia'
    distanciaMin = min(distancia);
    ind = find(distancia == distanciaMin);

    % Se asigna a cada ID de las aurículas a mapear un ID de las
    aurículas con propiedades.

    if(size(ind,1)>ventana)
        ind = [];
        for n1 = 1:size(distancia,1)
            for n2 = 1:size(distancia,2)
                if (distancia(n1,n2) == distanciaMin(1,n2))
                    ind(n2) = n1;
                end
            end
        end
        ind = ind';
    else
        aux = linspace(0,size(Paur,1)*(tam-1),tam);
        aux = aux';
        ind = ind - aux;
    end

    IDorig = IDcor(ind0:indf,1);
    relIDorig{i,1} = IDorig;
    relID{i,1} = IDaur(ind);
    relDM{i,1} = distanciaMin;

    fprintf('Se ha calculado el conjunto %i de %i \n',i,numf);

    % Recoge los valores de las diferentes variables creadas en una
    sola variable llamada relación como se ha definido arriba
    for j = 1:size(relID,1)
        ind0 = ((j-1)*ventana)+1;
        if (j == numf)
```

```
tam = size(Pcor,1)-((j-1)*ventana);
indf = ((j-1)*ventana)+tam);
else
tam = ventana;
indf = j*ventana;
end
relacionCent(ind0:indf,1) = relIDorig{j,1};
relacionCent(ind0:indf,2) = relID{j,1};
relacionCent(ind0:indf,3) = relDM{j,1};
end

% Guarda los datos en la variable relacionCent
if (x == 1)
save('relacionCent_1','relacionCent')
elseif (x == 2)
save('relacionCent_2','relacionCent')
end

end
```

B.2. CÓDIGO MATLAB PARA LA ASIGNACIÓN DE PROPIEDADES

```
%% ASIGNACIÓN DE PROPIEDADES
% Propiedades a guardar:
% - Model, dentro de PointData
% - Material, dentro de CellData
% - Fibras, dentro de CellData
% function asignarPropiedades = asignarPropiedades(x)

x = input('¿Qué conjunto de datos desea mapear,1:Paciente 1 o 2:
Paciente 2?');
% - x:      Número de paciente
clc

% Corazon paciente 2: 1403865
if (x == 2)
load('DatosC2.mat')
load('relacionIDs_2.mat')
load('relacionCent_2.mat')
load('Corazon_P2.mat')
load('Aurículas_P2.mat')
auriculas = aur;
fprintf('Cargados los datos del corazón 2 \n')

% Corazon paciente 1
elseif(x == 1)
load('DatosC1.mat')
load('relacionIDs_1.mat')
load('relacionCent_1.mat')
load('Corazon_P1.mat')
load('Aurículas_P1.mat')
auriculas = aur;
fprintf('Cargados los datos del corazón 1 \n')

end

%% Asignación de la propiedad 'Model'
% - Propiedad 5 del Point Data de auriculas y 2 del corazón completo
```



```
corazonCompleto.PointData(2).Name = auriculas.PointData(5).Name;
corazonCompleto.PointData(2).Type = auriculas.PointData(5).Type;
corazonCompleto.PointData(2).Format = auriculas.PointData(5).Format;
corazonCompleto.PointData(2).Data =
zeros(corazonCompleto.NumPoints,1);

% Se establece el criterio de distinción entre aurícula y ventrículo
  como 0,15 cm
indVent = find(relacionIDs(:,3)>0.15);
relacionIDs_sinVent = relacionIDs;
relacionIDs_sinVent(indVent,:) = [];

% Comienza el bucle que realiza la asignación de propiedades
fprintf('Va a comenzar la asignación de la propiedad modelo \n')
total = size(relacionIDs_sinVent,1);
for i = 1:total
    corazonCompleto.PointData(2).Data(relacionIDs_sinVent(i,1)-1,1) =
    auriculas.PointData(5).Data(relacionIDs_sinVent(i,2)-1);
end

%% Asignación de las propiedades 'Fibres y Material' en CellData
% - Material:    2 en corazon, 4 en auriculas
% - Fibres:     3 en corazon, 6 en auriculas

corazonCompleto.CellData(3).Name = auriculas.CellData(6).Name;
corazonCompleto.CellData(3).Type = auriculas.CellData(6).Type;
corazonCompleto.CellData(3).Format = auriculas.CellData(6).Format;
corazonCompleto.CellData(3).Data = zeros(corazonCompleto.NumCells,3);

% Se establece el criterio que distingue aurículas y ventrículos
indVentC = find(relacionCent(:,3)>0.15);
relacionCent_sinVent = relacionCent;
relacionCent_sinVent(indVentC,:) = [];

% Se realiza el bucle que realiza las asignaciones
fprintf('Va a comenzar la asignación de las propiedades Material y
Fibres \n')
total2 = size(relacionCent_sinVent,1);
for j = 1:total2
    corazonCompleto.CellData(2).Data(relacionCent_sinVent(j,1)-1,1) =
    auriculas.CellData(4).Data(relacionCent_sinVent(j,2)-1);
    corazonCompleto.CellData(3).Data(relacionCent_sinVent(j,1)-1,1:3)
    = auriculas.CellData(6).Data(relacionCent_sinVent(j,2)-1,:);
end

%% Guardado de los datos en la carpeta correspondiente y conversión a
Formato vtk
if (x == 2)
    cd('path2')
    save('Corazon2_prop','corazonCompleto','-v7.3')
    struct2vtkWriter(corazonCompleto,'path2','Corazon2.vtk')
elseif(x == 1)
    cd('path1')
    save('Corazon1_prop','corazonCompleto','-v7.3')
    struct2vtkWriter(corazonCompleto,'path1','Corazon2.vtk')
end

fprintf('Se han guardado los datos \n');
```

B.3. CÓDIGO MATLAB CÁLCULOS SIMULACIONES 1D

```
%% CÓDIGO PARA GUARDAR LAS RUTAS DE TODAS LAS SIMULACIONES
cd('path');

ruta1 = 'path\Purkinje_control';
ruta2 = 'path\Purkinje_INa08';
ruta3 = 'path\Purkinje_INa06';
ruta4 = 'path\Purkinje_INa04';
ruta5 = 'path\Purkinje_control_reduccCond';
ruta6 = 'path\Purkinje_INa08_reduccCond';
ruta7 = 'path\Purkinje_INa06_reduccCond';
ruta8 = 'path\Purkinje_INa04_reduccCond';
ruta9 = 'path\Purkinje_control_reduccCond2';
ruta10 = 'path\Purkinje_INa08_reduccCond2';
ruta11 = 'path\Purkinje_INa06_reduccCond2';
ruta12 = 'path\Purkinje_INa04_reduccCond2';

rutas{1,1}=ruta1;
rutas{2,1}=ruta2;
rutas{3,1}=ruta3;
rutas{4,1}=ruta4;
rutas{5,1}=ruta5;
rutas{6,1}=ruta6;
rutas{7,1}=ruta7;
rutas{8,1}=ruta8;
rutas{9,1}=ruta9;
rutas{10,1}=ruta10;
rutas{11,1}=ruta11;
rutas{12,1}=ruta12;

save('rutas','rutas')

%% CÁLCULO DE VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN
cd('path');
load('rutas')

% Bucle for que va cargando cada una de las simulaciones, y calculando
% para cada una de ellas el valor de la velocidad de conducción
for i = 1:size(rutas,1)

    % Carga los datos en relación al PA de la célula 35 y 135
    cd(rutas{i,1})
    load('AP35.mat')
    load('AP135.mat')

    % Encuentra los índices para los cuales el tiempo de la célula 35
    % se encuentra entre 9000 y 9500, es decir, donde se encuentra el
    % 10 PA con BCL = 1000
    t0 = find(t35 == 9000);
    tf = find(t35 == 9500);

    % Crea arrays auxiliares con las posiciones del vector tiempo y
    % potencial entre los índices calculados anteriormente
    test35 = t35(t0:tf);
    est35 = Vol35(t0:tf);
    test135 = t135(t0:tf);
    est135 = Vol135(t0:tf);
```

```
% Encuentra el punto del PA donde el voltaje es máximo, y el
momento del tiempo en el que se produce
max35 = find(max(est35) == est35);
tmax35 = test35(max35(1));
max135 = find(max(est135) == est135);
tmax135 = test135(max135(1));

% Calcula la velocidad a partir de la diferencia de tiempos entre
el punto máximo del 10 estímulo en las células 35 y 135:
% velocidad = espacio/tiempo
% espacio = 100 células * 100 microm de longitud entre fibras
% tiempo = tmax135-tmax35
% 10* del denominador = factor de conversión de microm/ms a cm/s
velocidad = (100*100)/(10*(tmax135-tmax35));
tiempo = (tmax135-tmax35);

% Guarda las velocidades en las diferentes posiciones del vector
de velocidad y tiempos de retardo
if (i<5)
    velocidades{i+1,2} = velocidad;
    tiempos{i+1,2} = tiempo;
elseif (i>4 && i<9)
    velocidades{i-3,3} = velocidad;
    tiempos{i-3,3} = tiempo;
elseif (i>8)
    velocidades{i-7,4} = velocidad;
    tiempos{i-7,4} = tiempo;
end

end

% Guarda los datos obtenidos
cd('path');
save('Tiempo y velocidad', 'velocidades', 'tiempos')
```