



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría empezar agradeciendo a mis tutores Beatriz Ana Gomiz Trénor y Juan Francisco Gómez García por la dedicación, los consejos y la gran ayuda prestada durante la elaboración de este trabajo.

A mi mis padres y mi hermana el apoyo incondicional cuando decidí embarcarme en este proyecto, y durante la realización del mismo. A Víctor por estar siempre ahí en los momentos de caída. A mis compañeros del máster por compartir conmigo esta experiencia. Y por último a mi familia y amigos que me animan siempre a conseguir mis metas.

RESUMEN

Las enfermedades cardíacas representan hoy en día una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados, constituyendo en su conjunto un importante problema de salud pública. Tanto estas enfermedades, como aquellas que afectan de forma directa o indirecta a la actividad cardíaca (hipertiroidismo e hipercalcemia entre otras) pueden ser diagnosticadas y estudiadas mediante la señal del electrocardiograma (ECG). Por tanto, surge la necesidad de estudiar en profundidad la actividad cardíaca y la señal resultante de su actividad: el ECG. En la actualidad existen modelos computacionales que permiten simular la actividad del corazón y calcular el ECG. La onda T del ECG permite diagnosticar diversas enfermedades, y es importante que los modelos computacionales sean capaces de reproducirla con precisión. Estudios recientes relacionan la forma de onda T a la heterogeneidad apico-basal, lo cual se puede abordar con modelado y simulación. En efecto, el estudio de la actividad cardíaca mediante modelado y simulación supone en la actualidad un gran avance en la investigación clínica reduciendo la necesidad de estudios invasivos o experimentación animal, permitiendo anticipar comportamientos frente a fármacos y enfermedades.

En el presente TFM se ha realizado el estudio y análisis mediante simulación computacional de la duración del potencial de acción (APD), la forma de la onda T y la heterogeneidad apico-basal. Las simulaciones se han realizado modificando los valores de las corrientes en los modelos celulares de cardiomiocitos existentes de O'Hara et al. (2011) y ten Tusscher et al. (2004), aplicando un gradiente de ápex a base. Las simulaciones se han realizado en distintos modelos, con distintas configuraciones (unicelulares, prisma rectangular y ventrículo anatómicamente realista).

Los resultados obtenidos demuestran que existe una relación directa entre los cambios en el APD, debido a cambios en el PA, con la morfología de la onda T. Teniendo esto en cuenta, se ha podido observar que dependiendo del modelo de simulación empleado las variaciones de las corrientes afectan en mayor o menor medida al APD y por tanto se ven reflejado en el ECG. Para el modelo de ten Tusscher et al. (2004), al tener una mayor concentración de la corriente modificada (I_{ks}) se produce una modificación mayor del APD y por tanto de la morfología de la onda T frente al modelo de O'Hara et al. (2011). Otro aspecto importante es que los cambios significativos en el modelo unicelular también lo fueron en el prisma rectangular y en el modelo del ventrículo anatómicamente realista.

Analizando todos los resultados, podemos afirmar que cuando se añade heterogeneidad apico-basal definida en el presente TFM para ambos modelos, la onda T toma valores más cercanos a los valores de una onda T de un ECG normal en todas sus derivaciones. Esto permite la mejora en los procesos de modelización y simulación suponiendo un avance en la investigación clínica.

Palabras Clave: ápex, base, heterogeneidad apico-basal, "action potential duration" (APD), potencial de acción (PA), onda T, electrocardiograma (ECG), endocardio (ENDO), miocardio (M), epicardio (EPI)

RESUM

Les malalties cardíques representen hui dia una de les principals causes de mortalitat als països desenvolupats, constituint en el seu conjunt un important problema de salut pública. Tant aquestes malalties, com aquelles que afecten de forma directa o indirecta a l'activitat cardíaca (hipertiroïdisme i hipercalcemia entre altres) poden ser diagnosticades i estudiades mitjançant el senyal de l'electrocardiograma (ECG). Per tant, sorgeix la necessitat d'estudiar en profunditat l'activitat cardíaca i el senyal resultant de la seua activitat: el ECG. En l'actualitat existeixen models computacionals que permeten simular l'activitat del cor i calcular el ECG. L'ona T del ECG permet diagnosticar diverses malalties, i és important que els models computacionals siguin capaços de reproduir-la amb precisió. Estudis recents relacionen la forma d'ona T a l'heterogeneïtat apico-basal, la qual cosa es pot abordar amb modelatge i simulació. En efecte, l'estudi de l'activitat cardíaca mitjançant modelatge i simulació suposa en l'actualitat un gran avanç en la investigació clínica reduint la necessitat d'estudis invasius o experimentació animal, permetent anticipar comportaments enfront de fàrmacs i malalties.

En el present TFM s'ha realitzat l'estudi i anàlisi mitjançant simulació computacional de la duració del potencial d'acció (APD), la forma de l'ona T i l'heterogeneïtat apico-basal. Les simulacions s'han realitzat modificant els valors dels corrents en els models cel·lulars de cardiomiocitos existents d'O'Hara et al. (2011) i ten Tusscher et al. (2004), aplicant un gradient de àpex a base. Les simulacions s'han realitzat en diferents models, amb diferents configuracions (unicel·lulars, prisma rectangular i ventricle anatòmicament realista).

Els resultats obtinguts demostren que existeix una relació directa entre els canvis en el APD, a causa de canvis en el PA, amb la morfologia de l'ona T. Tenint això en compte, s'ha pogut observar que depenent del model de simulació emprat les variacions dels corrents afecten en major o menor mesura al APD i per tant es veuen reflectit en el *ECG. Per al model de (ten Tusscher et al. (2004), en tindre una major concentració del corrent modificat (I_{ks}) es produeix una modificació major del APD i per tant de la morfologia de l'ona T enfront del model de (O'Hara et al. (2011). Un altre aspecte important és que els canvis significatius en el model unicel·lular també ho van ser en el prisma rectangular i en el model del ventricle anatòmicament realista.

Analitzant tots els resultats, podem afirmar que quan s'afeg heterogeneïtat apico-basal definida en el present TFM per a tots dos models, l'ona T pren valors més pròxims als valors d'una ona T d'un ECG normal en totes les seues derivacions. Això permet la millora en els processos de modelització i simulació suposant un avanç en la investigació clínica.

Paraules clau: àpex, base, heterogeneïtat apico-basal, "action potential duration" (APD), potencial d'acció (PA), ona T, electrocardiograma (ECG), endocardio (ENDO), miocardi (M), epicardio (EPI)

ABSTRACT

Nowadays, cardiac illnesses are the main cause of death in developed countries, being an important public health problem. These illnesses, as well as those affecting cardiac activity directly or indirectly, can be diagnosed and studied using the signal of the electrocardiogram (ECG).

Therefore, there is a need to study in depth the electrophysiological cardiac activity and the derived extracellular signal, the ECG. Cardiac electrical activity can be simulated using computational models and the derived ECG can be computed. The T wave of the ECG is analyzed and used to diagnose a variety of illnesses. The T waveform depends on apicobasal heterogeneities as has been related in recent studies. The study of cardiac activity through modeling and simulation would be a big step for clinical research reducing the need of invasive studies or animal experiments, which helps anticipate behavior under drug administration or in disease conditions.

In this TFM, computational simulation has been used to analyze the relationship of the action potential duration (APD), the T waveform of the ECG and the apicobasal heterogeneities. Simulations have been performed after modifying the current values in the existing cardiomyocyte models of O'Hara et al. (2011) and ten Tusscher et al. (2004) applying a gradient apex to base. The simulations have been carried out in different models, with different configurations (unicellular, wedge and anatomically realistic ventricle).

The results obtained in the present TFM show that there is a direct relationship between APD changes and T wave morphology. Changes in ion currents affect in a greater or lesser way to the APD and therefore, are reflected in the ECG depending on the simulation model used. Using ten Tusscher et al. (2004) model, the higher importance of the slow delayed rectifier current (I_{Kr}), leads to more significant changes in APD and T wave morphology in comparison with the O'Hara et al. (2011) model. Another important aspect is that the significant changes in the unicellular model were also observed in the wedge simulations and also in the anatomically realistic ventricle model. Apico-basal heterogeneities in ion currents have been defined in both models to better simulate T wave morphology in 3D realistic cardiac models.

This allows the use of improved cardiac computational models in clinical research.

Keywords: apex, base, apico-basal heterogeneity, "action potential duration" (APD), action potential (PA), T wave, electrocardiogram (ECG), endocardium (ENDO), myocardium (M), epicardium (EPI)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía general del corazón (Marieb 2008)	27
Figura 2. Sistema de conducción eléctrica (Malmivuo 1995).	30
Figura 3. Esquema que representa las fases del potencial de acción y sus procesos eléctricos. (https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm)	31
Figura 4. Actividad de los canales iónicos en cada fase del potencial de acción (Adaptada de Tamargo et al. 2006.)	33
Figura 5. Representación de la posición de las derivaciones del ECG. (https://enfermeriabuenosaires.com)	35
Figura 6. Representación de un ECG con etiquetas de las ondas e intervalos. (https://es.wikipedia.org/wiki/Electrocardiograma)	35
Figura 7. Representación de un canal iónico regulado por una compuerta	36
Figura 8. Circuito eléctrico equivalente a la membrana celular.	37
Figura 9. Representación esquemática del modelo de miocito del ventrículo humano (O'Hara et al. 2011).....	39
Figura 10. Representación esquemática del modelo de cardiomiocito del ventrículo humano. (ten Tusscher).....	40
Figura 11. Modelo del ventrículo anatómicamente realista.....	48
Figura 12. Distintas medidas de la actividad eléctrica cardiaca. (https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm)	50
Figura 13. Gráfica comparativa de los valores picos de la I_{to} en el ápex frente a la base durante su activación (Szentadrassy et al. 2005).....	51
Figura 14. Gráfica comparativa de los valores picos de la I_{ks} en el ápex frente a la base durante su activación(Szentadrassy et al. 2005).	51
Figura 15. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de dos. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior.....	61
Figura 16. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de tres. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior.....	63
Figura 17. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de cuatro. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et	

al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior..... 65

Figura 18. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de cinco. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior..... 67

Figura 19. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de 1.4 y en la G_{to} de 1.56. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa (ten Tusscher et al. 2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, (O'Hara et al. 2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con (ten Tusscher et al. 2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con (O'Hara et al. 2011) para la misma configuración anterior. 71

Figura 20. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI..... 73

Figura 21. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI..... 74

Figura 22. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI..... 74

Figura 23. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI..... 75

Figura 24. APDs del modelo O'Hara et al. (2011) según velocidad.(O'Hara et al. 2011) 76

Figura 25. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI..... 76

Figura 26. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI..... 77

Figura 27. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI..... 77

Figura 28. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI..... 78

Figura 29. Representación psuedo-ECG de las derivaciones obtenidas de las medidas del modelo del ventrículo anatómicamente realista. (ten Tusscher et al. 2004) 80

Figura 30. Modelo del ventrículo anatómicamente realista con un gradiente de 2 aplicado a la G_{Ks} 80

Figura 31. Representación psuedo-ECG de las derivaciones obtenidas de las medidas del modelo del ventrículo anatómicamente realista. (O'Hara et al. 2011)..... 81

Figura 32. Modelo del ventrículo anatómicamente realista con un gradiente de 5 aplicado a la G_{Ks} 82

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características del software matemático Matlab®.	41
Tabla 2. Características del software de desarrollo Elvira.	42
Tabla 3. Características del software libre Paraview.	42
Tabla 4. Características del equipo usado para las simulaciones unicelulares en Matlab®.	42
Tabla 5. Características del nodo 32 del clúster.	43
Tabla 6. Características del nodo 36 del clúster.	43
Tabla 7. Resultados obtenidos tras duplicar el valor de la G_{ks} . (Weiss et al. 2007)	50
Tabla 8. Tabla con los valores modificados de la G_{ks} teniendo en cuenta la heterogeneidad ápex-base dependiente de la transmural, y los resultados obtenidos (Perotti et al. 2011).	52
Tabla 9. Valores modificados de G_{ks} y G_{to} según la bibliografía para el modelo de O'Hara et al. (2011).	53
Tabla 10. Valores modificados de G_{ks} y G_{to} según la bibliografía para el modelo de ten Tusscher et al. (2004).	53
Tabla 11. Modificaciones realizadas frente a los valores del modelo y resultado del APD90 obtenido en el modelo de O'Hara et al. (2011).	57
Tabla 12. Modificaciones realizadas frente a los valores del modelo y resultado del APD90 obtenido en el modelo de ten Tusscher et al. (2004).	58
Tabla 13. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de $G_{ks} * 2$, en ambos modelos con ambas configuraciones.	60
Tabla 14. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de $G_{ks} * 3$, en ambos modelos con ambas configuraciones.	62
Tabla 15. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de $G_{ks} * 4$, en ambos modelos con ambas configuraciones.	64
Tabla 16. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de $G_{ks} * 5$, en ambos modelos con ambas configuraciones.	66
Tabla 17. Tabla valores obtenidos simulaciones en Weiss et al. (2007).	69
Tabla 18. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios en ambos modelos con ambas configuraciones.	70
Tabla 19. Tabla de los valores medios y rangos de la onda T tras medir un gran número de ECG (Wu et al. 2003).	79
Tabla 20. Coste del personal en el presupuesto estimado	91
Tabla 21. Coste del hardware utilizado en el proyecto.	92
Tabla 22. Coste del software utilizado en el proyecto	92
Tabla 23. Coste del personal en el presupuesto final	93

LISTA DE ABREVIATURAS

ECG electrocardiograma

EPI epicárdica

ENDO endocárdica

M miocárdica

PA potencial de acción

I_{Na} corriente rápida de Na^+

I_{to} corriente transitoria de potasio

I_{Kur} corriente transitoria de potasio

I_{NaL} corriente lenta de Na^+

I_{CaL} corriente producida por el paso del Ca^{2+} a través de los canales tipo-L.

I_{Kr} corriente rápida de potasio

I_{Ks} corriente lenta de potasio

I_{Kur} corriente ultrarrápida de potasio

I_{Ca} corriente producida por el paso de Ca^{2+}

Na^+ sodio

Ca^+ calcio

K^+ potasio

I_{K1} corriente de rectificación interna

E_m nivel del potencial de membrana

I_{KATP} corriente generada por la activación de los canales de ATP

I_{KACh} corriente generada por canales acoplados a proteínas G inhibitorias y activados por acetilcolina

I_{KAdo} corriente generada por canales acoplados a proteínas G inhibitorias y activados por adenosina

V_m potencial de membrana

JSR retículo sarcoplásmico de unión

NSR retículo sarcoplásmico de red

SS sub-espacio

myo sarcoplasma mayor

C_m capacidad de membrana

i corriente

$A_{i,fast}$ factor de activación rápida

$A_{i,slow}$ factor de activación lenta del canal

G_{to} conductancia de la corriente saliente transitoria de potasio

V voltaje

i_{fas} factor de inactivación rápida

i_{slow} factor de inactivación lenta

a_{CaMK} activación del canal por la proteína CaMK fosforilada

E_{ks} potencial de membrana determinado por la alta permeabilidad del K^+

$K_{m,CaMK}$ semi-saturación de la concentración de la proteína CaMK

$CaMK_{active}$ número de sitios de unión activos de la proteína CaMK

$\phi_{I_{to},CaMK}$ flujo de I_{to} con respecto de CaMK

G_{ks} la conductancia de la corriente rectificador lenta de K^+

X_{x1}, X_{s2} las compuertas de activación

EAD repolarizaciones tempranas

I_{stim} estímulo externo aplicado

I_{ion} suma de todas las corrientes iónicas de la membrana

r puerta de activación dependiente del voltaje

s puerta de inactivación dependiente del voltaje

INDICE GENERAL

DOCUMENTO I. Memoria del proyecto

DOCUMENTO II. Presupuesto del proyecto



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

MEMORIA DEL PROYECTO

ÍNDICE

1.	MOTIVACIÓN Y ANTECEDENTES	24
2.	INTRODUCCIÓN	26
2.1.	Anatomía cardíaca.....	26
2.1.1.	Anatomía de las aurículas	27
2.1.2.	Anatomía de los ventrículos.....	28
2.1.3.	Anatomía aurículoventricular.....	28
2.2.	Electrofisiología cardíaca.....	29
2.2.1.	Conducción aurículoventricular	29
2.2.2.	Potencial de Acción	30
2.2.3.	Heterogeneidad Ápex – Base	33
2.3.	Electrocardiograma	34
2.4.	Modelos celulares	36
2.4.1.	Modelo eléctrico iónico.....	36
2.4.2.	Modelo eléctrico celular	37
2.5.	Modelo del cardiomiocito ventricular (O’Hara et al. 2011)	38
2.6.	Modelo del cardiomiocito ventricular (ten Tusscher et al. 2004).....	40
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
3.1.	Materiales	41
3.2.	Métodos	43
3.2.1.	Modelo matemático de O’ Hara (O’Hara et al. 2011)	44
3.2.2.	Modelo matemático de ten Tusscher (ten Tusscher et al. 2004)	46
3.2.3.	Estructura del modelo de prisma rectangular	47
3.2.4.	Modelo anatómicamente realista del ventrículo.....	47
3.2.5.	Modelo de propagación eléctrica	49
3.2.6.	Modificación de los modelos de simulación computacional	50
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	56
4.1.	Simulaciones unicelulares	56
4.2.	Simulaciones modelo de prisma rectangular.....	60
4.2.1.	Efecto de modificar la corriente de I_{ks} aumentando G_{ks}	60
4.2.2.	Efectos de modificar las corrientes de I_{ks} e I_{to}	70
4.2.3.	Cambios de la onda T tras las modificaciones.....	73

4.3. Simulaciones del modelo ventricular anatómicamente realista.....	79
5. CONCLUSIONES y líneas futuras.....	83
BIBLIOGRAFÍA.....	85

1. MOTIVACIÓN Y ANTECEDENTES

El corazón es el elemento más importante dentro de nuestro organismo, es la bomba que se encarga de llevar los distintos nutrientes y el oxígeno necesario a todas las partes de nuestro organismo así como de recoger desechos o componentes dañinos para éste a través de la sangre, manteniendo un entorno favorable.

El infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca son algunas de las patologías cardíacas que pueden hacer que el corazón falle o no funcione como lo haría de forma regular, dando lugar a problemas en el organismo que pueden llegar a ocasionar la muerte.

Por este motivo, es importante conocer bien el funcionamiento cardíaco para saber en qué momento éste está fallando y la causa de dicho fallo. El electrocardiograma (ECG) es la señal que registra la actividad eléctrica del corazón y nos permite conocer su comportamiento y sus posibles anomalías, de manera no invasiva

El electrocardiograma se utiliza para medir el ritmo y la regularidad de los latidos, la propagación del estímulo eléctrico a través de las aurículas y ventrículos, cualquier disfunción del corazón, y los efectos que sobre él pueden tener ciertos fármacos o dispositivos implantados (como marcapasos). Las alteraciones en el trazado son imprescindibles para la detección y análisis de algunas de las patologías cardíacas mencionadas anteriormente.

Mediante el electrocardiograma se puede tener información sobre la actividad eléctrica cardíaca y de los mecanismos que la gobiernan. También es importante el conocimiento preciso de la anatomía e histología cardíaca. Una herramienta de gran utilidad para entender mejor el comportamiento eléctrico del corazón son los modelos computacionales.

Los modelos computacionales son modelos matemáticos de alta complejidad que simulan el comportamiento eléctrico del corazón, y que incluyen detalles anatómicos y electrofisiológicos del mismo.

A través de un modelo computacional cardíaco se pueden realizar simulaciones de cómo influirían ciertos tipos de fármacos o dispositivos implantados sin tener que hacerlo de forma directa sobre el sujeto pudiendo así predecir su comportamiento antes de que se dé una anomalía y evitando posibles riesgos.

Pero para que todo esto pueda realizarse se precisa de un modelo que se ajuste de forma correcta y con la mayor exactitud posible a la realidad de la electrofisiología cardíaca.

Actualmente existen modelos electrofisiológicos ventriculares que simulan la actividad eléctrica del corazón obteniendo un ECG muy similar al ECG del paciente, aunque sigue habiendo mucha controversia acerca de los fenómenos precisos que determinan la morfología de la onda T del ECG. La onda T representa la repolarización ventricular y su amplitud y morfología dependen de la heterogeneidad en la repolarización en los ventrículos. Está generalmente aceptado que la dispersión de repolarización (DOR, del inglés *Dispersion of Repolarization*) es un factor determinante en la morfología de la onda T. Se han reportado diferentes tipos de DOR: dispersión transmural (TM) (a través de la pared de los ventrículos), dispersión apico-basal (AB) (desde el ápice a la base) y dispersión interventricular (IV) (desde el ventrículo izquierdo (LV) al ventrículo derecho (RV)) (Burton and Cobbe 2001).

La DOR se debe a las diferencias en la duración potencial de acción (APD) en los miocitos de diferentes regiones del corazón. Estas diferencias se deben a la heterogeneidad de las densidades de los canales iónicos.

Estudios recientes consideran que uno de los factores más determinantes en la morfología de la onda T es la heterogeneidad de la repolarización del ventrículo en la dirección apico-basal (Okada et al. 2011).

El objetivo principal de este trabajo es mejorar los modelos computacionales para incluir las heterogeneidades apico-basales capaces de reproducir la morfología de la onda T.

Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Modificar los modelos electrofisiológicos de O'Hara et al. (2011) y ten Tusscher et al. (2004) añadiendo la heterogeneidad apico-basal a nivel celular, basándonos en medidas experimentales.
2. Realizar simulaciones 3D en prismas rectangulares con los dos modelos, incluyendo las heterogeneidades transmurales y apico-basales para reproducir las heterogeneidades en la repolarización en la pared ventricular.
3. Introducir las heterogeneidades apico-basales en modelos anatómicamente realistas de los ventrículos para poder simular la onda T del ECG con precisión y entender los mecanismos responsables de su morfología.

2. INTRODUCCIÓN

El corazón es un órgano muscular hueco localizado en la cavidad torácica. Se encuentra rodeado por una bolsa denominada pericardio. El corazón está formado en su interior por cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos. Con cuatro estructuras valvulares, dos que separan las cavidades, que son las válvulas auriculo-ventriculares y dos que regulan la comunicación entre las arterias y los ventrículos, las válvulas sigmoideas.

Las cavidades derechas bombean la sangre que llega desde la circulación pulmonar a la circulación sistémica.

Las contracciones auricular y ventricular del corazón deben producirse en una secuencia específica y con un intervalo adecuado para que el bombeo sea lo más eficaz posible. Esta coordinación se logra gracias al sistema de conducción cardíaco, capaz de iniciar y transmitir impulsos eléctricos que controlan esta actividad.

2.1. Anatomía cardíaca

El corazón es un órgano muscular hueco que se encuentra situado en la cavidad torácica por encima del diafragma. Su posición no es central ya que más del 2/3 de su volumen se encuentra a la izquierda de la línea media corporal. Su morfología no es simétrica. Tiene un tamaño que oscila entre unos 220-300 g dependiendo de la edad, el sexo y la superficie corporal del individuo.

El pericardio es la bolsa serosa que envuelve al corazón y que constituye la capa externa de este. El pericardio tiene dos hojas, visceral y parietal (la más externa), se permite el movimiento y deslizamiento entre ambas gracias a la cantidad de líquido lubricante que se encuentre entre ellas.

La pared del corazón está formada por tres capas celulares: el epicardio (EPI), que es la capa más externa, el endocardio (ENDO) que es la capa interna del corazón y el miocardio (M) que constituye la mayor parte del grosor de la pared cardíaca y se encuentra entre el endocardio y el epicardio.

El corazón se encuentra dividido en su interior en cuatro cavidades, dos superiores denominadas aurículas y dos inferiores denominadas ventrículos.

Estas cavidades están separadas entre sí, externamente por el surco interauricular e interventricular que se unen en la cruz del corazón, e internamente por el septum o tabique interauricular e interventricular que constan de una parte muscular y otra fibrosa.

El corazón consta de cuatro estructuras valvulares, dos que separan las cavidades, que son las válvulas auriculo-ventriculares (mitral) y dos que regulan la comunicación entre las arterias y los ventrículos (aórtica y pulmonar), las válvulas sigmoideas. La válvula mitral es bicúspide y el resto son tricúspide.

Las cavidades derechas bombean la sangre desde la circulación sistemática (a través de las venas cavas superior e inferior) hasta la circulación pulmonar y las cavidades izquierdas bombean la sangre que llega desde la circulación pulmonar a la circulación sistémica (de los Nietos Miguel 2007).

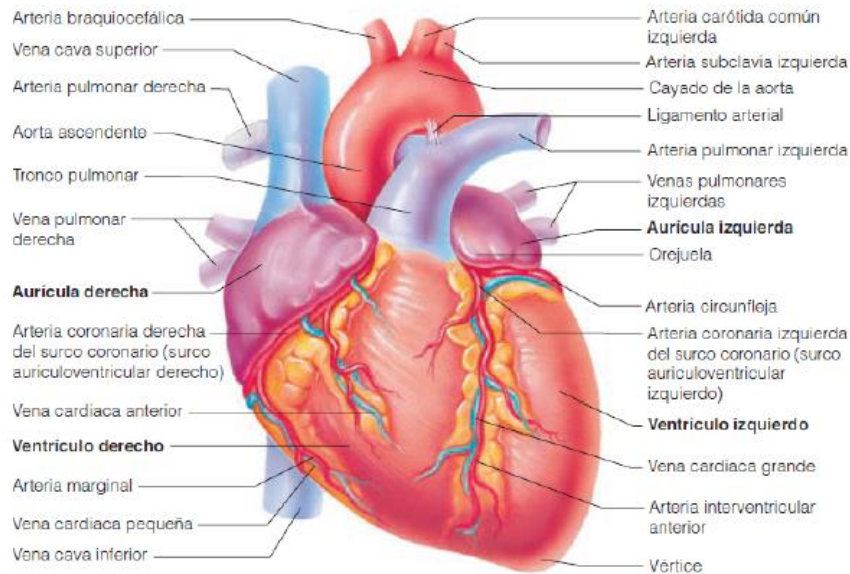


Figura 1. Anatomía general del corazón (Marieb 2008)

2.1.1. Anatomía de las aurículas

Las aurículas se encuentran situadas en la parte posterolateral del corazón. Están separadas entre sí por el tabique interauricular y poseen unas prolongaciones situadas en su posición anterosuperior llamadas orejuelas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el corazón consta de dos aurículas; la derecha y la izquierda.

La aurícula derecha está constituida por paredes delgadas, y forma el borde lateral derecho del corazón localizándose detrás, encima y a la derecha del ventrículo derecho y por delante y a la derecha de la aurícula izquierda. La entrada de sangre en la cavidad de las aurículas tiene lugar por las venas cava superior e inferior.

El nodo sinusal se localiza en la zona superior de unión entre vena cava superior y la aurícula derecha. En la zona de unión de la vena cava inferior existe un repliegue semilunar denominado válvula de Eustaquio. Hacia la pared septal se encuentra parcialmente cerrado por la válvula de Tebeiso, el orificio de entrada del seno coronario que continúa con una prolongación fibrosa que atraviesa el tabique interauricular y se inserta en el cuerpo fibroso central denominado tendón de Tódaro.

La válvula tricúspide se encuentra en su parte más anterior. Por otro lado, la banda muscular de la cresta terminal se encuentra entre la desembocadura de la vena cava inferior y el anillo tricuspídeo (denominado istmo cavo-tricuspídeo).

El triángulo de Koch está formado por la valva septal de la válvula tricúspide, el ostium del seno coronario y el tendón de Tódaro.

Por otra parte, está la aurícula izquierda, que es la cavidad más posterosuperior del corazón y recibe la sangre procedente de la circulación pulmonar. Es algo menor que la derecha y está formada por el suelo (ocupado por el anillo mitral), pared septal y pared libre, en cuya posición posterosuperior desembocan las cuatro venas pulmonares.

Encima de la arteria coronaria circunfleja se encuentra, sobre el surco AV, la orejuela izquierda. En la pared septal lisa, solo se observa la válvula del foramen oval.

2.1.2. Anatomía de los ventrículos

En la zona antero inferior derecha del corazón se encuentra el ventrículo derecho. En esta cavidad se distinguen dos posiciones cavitarias, que se encuentran separadas por un anillo de bandas musculares. Las unidades cavitarias son: el tracto de entrada el cual tiene forma de cono y se extiende desde el orificio de la válvula tricúspide hasta el ápex, y el tracto de salida, que contiene el aparato valvular tricúspideo, y va desde la cara anterior de la punta hasta la arteria pulmonar.

Los tractos se encuentran separados por las bandas musculares que son: la trabécula septomarginal y la cresta supraventricular.

La trabécula septomarginal se encuentra en el tabique interventricular y tiene forma de Y dividida en varias ramas. Una de las ramas es la banda moderadora que cruza toda la cavidad ventricular y se inserta en el músculo papilar anterior de la válvula tricúspide.

La cresta supraventricular se encuentra en el techo ventricular donde se insertan algunas de las denominadas vías septales anteriores.

Por otra parte, el ventrículo izquierdo es una cavidad izquierda que se encuentra delimitada por el tabique interventricular, la pared libre y por los orificios mitral y aórtico.

El ventrículo izquierdo se distingue del derecho morfológicamente debido a su musculatura más hipertrófica, a su mayor tamaño y a no tener subdivisiones internas por trabéculas musculares aunque existe, desde el anillo mitral hasta el ápex, un tracto de entrada.

2.1.3. Anatomía aurículoventricular

El surco aurículoventricular se corresponde internamente con el esqueleto fibroso del corazón y los planos de la válvula aórtica y las aurículoventriculares. Es considerado el marcador anatómico externo. El área de unión entre las aurículas y los ventrículos es la zona de máximo interés para la electrofisiología.

Los anillos valvulares mitral, aórtico y tricúspide, así como el área de continuidad mitroaórtica, junto con la zona fibrosa interventricular, constituida por los triángulos fibrosos izquierdo y derecho y el tabique membranoso, constituyen el cuerpo fibroso central.

Parte del tracto de salida del ventrículo izquierdo pertenece al área fibrosa intervalvular.

Los marcadores externos de las válvulas tricúspide y mitral se encuentran dentro de la estructura aurículoventricular, y son los surcos aurículo-ventriculares derecho e izquierdo respectivamente.

La arteria coronaria derecha y la pequeña vena cardiaca discurren por el surco derecho. El anillo valvular se encuentra en el lado endocárdico, dicho anillo se encuentra poco desarrollado. La musculatura auricular y ventricular quedan en contacto formando un repliegue. Por otra parte, por el surco izquierdo discurre el seno coronario. En este caso el anillo valvular mitral se encuentra bien diferenciado, estando la musculatura auricular ampliamente separada de la ventricular por el tejido graso.

Las vías accesorias AV conectan la musculatura auricular y la ventricular atravesando el tejido graso y los anillos valvulares.

Por último, el surco esqueleto piramidal recibe la sangre mediante la circulación pulmonar y es la cavidad más posterosuperior del corazón. Está constituida por el suelo (ocupado por el anillo mitral), la pared septa y libre, cuya porción posterosuperior desembocan a las cuatro venas pulmonares. Su volumen es algo menor que la cavidad derecha. Es un marcador de importancia electrofisiológica ya que es donde se origina la fibrilación auricular. La orejuela izquierda se localiza por encima de la arteria coronaria, sobre el surco AV, y no se encuentra separada por ninguna banda muscular.

2.2. Electrofisiología cardíaca

2.2.1. Conducción auriculoventricular

His describió el primer haz muscular que conecta las aurículas con los ventrículos como “haz penetrante”. Sin embargo, His no tuvo en cuenta la continuación de este haz que se comunica con el nodo auriculoventricular en la aurícula derecha y con las células de Purkinje en los ventrículos.

Taware fue quien, mientras realizaba su tesis doctoral junto a Aschoff, identificó esta comunicación y continuación del Haz de His.

En 1893, tanto Kent como His habían descrito conexiones musculares auriculoventriculares que habían dado lugar a continuas confusiones a lo largo de los años.

Posteriormente se observó que estas conexiones sí que existían pero que no se localizaban en corazones sanos sino en aquellos con patologías presentes. Tras los descubrimientos de Kent y His, cardiólogos clínicos así como fisiólogos buscaron la estructura responsable de generar el impulso cardíaco. Se sospechaba debido a los procesos experimentales realizados, que esta estructura se situaba en el área de unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha, puesto que en condiciones experimentales era la última zona del corazón que paraba de latir, el llamado «*ultimum moriens*». En 1907, se distinguió el nodo sinoauricular (SA) en todos los mamíferos que se estudiaron, incluido el hombre, este descubrimiento vino de la mano de Keith y Flack. Las células del nodo SA se consideraron el inicio de la excitación cardíaca.

El sistema de conducción (SC) comienza en el nodo SA, que se encuentra en la parte superior y anterior de la aurícula derecha. Por otra parte, el nodo auriculoventricular (AV) se encuentra en la parte posterior e inferior de la aurícula derecha. El SC se expande desde el nodo AV hacia el haz penetrante de His, éste se divide en ramas derechas e izquierdas, que descienden por el tabique interventricular, aisladas del tejido muscular por una lámina del tejido conectivo. Posteriormente se continúa la expansión en el interior gracias a la red de Purkinje.

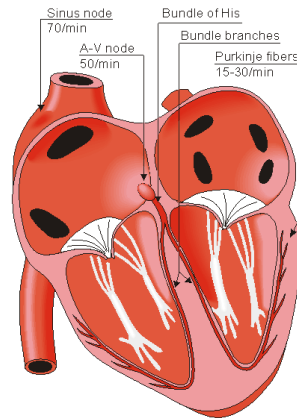


Figura 2. Sistema de conducción eléctrica (Malmivuo 1995).

El nódulo sinusal, en adultos, genera un impulso eléctrico entre 60 y 100 veces por minuto. El impulso eléctrico viaja por las vías de conducción (de forma similar a como se produce el viaje de la corriente eléctrica por los cables desde la central hasta casa) dando lugar a que los ventrículos se contraigan y se produzca el bombeo de la sangre hacia fuera. Las aurículas, derecha e izquierda, son las primeras zonas estimuladas contrayéndose y bombeando la sangre hacia los ventrículos. Luego, éstos se contraen bombeando la sangre hacia los vasos sanguíneos del cuerpo.

El impulso eléctrico viaja desde el nódulo sinusal hasta el nodo AV. Las aurículas se contraen una fracción de segundo antes que los ventrículos. La sangre de las aurículas pasa a los ventrículos antes de que se produzca la contracción en estos. La corriente eléctrica, tras pasar por el nódulo AV, continúa bajando a través del haz de His para llegar a los ventrículos. El haz de His con su división se encarga de conducir el estímulo eléctrico a los ventrículos derecho e izquierdo.

En reposo, generalmente, a medida que el impulso eléctrico se mueve a través del corazón, este se contrae entre 60 y 140 veces por minuto, dependiendo de la edad de la persona. En general, el ritmo cardíaco tiende a disminuir con la edad.

2.2.2. Potencial de Acción

Los miocitos cardíacos son células excitables que generan un potencial de acción (PA) frente a un estímulo. El PA está asociado a una respuesta contráctil.

Un PA es un cambio de potencial reversible en la membrana celular producido por las corrientes iónicas que se generan por el transporte de iones en la membrana a favor de gradiente electroquímico. En estado basal, el interior celular se encuentra cargado negativamente (≈ -85 mV), cuando se produce la despolarización el potencial cambia y pasa a tener valor positivo (alcanzando $+20$ o $+30$ mV) en el interior de la membrana para después volver a recuperar su estado normal durante la repolarización.

En estado de reposo, como se ha comentado anteriormente, tanto las células auriculares, ventriculares, como el sistema de conducción His-Purkinje, presentan un potencial de

membrana negativo (-85 a -80 mV). El PA se produce cuando la excitación celular produce una despolarización en la membrana que supera el valor umbral de -65 mV.

El potencial de acción se divide en 5 fases:

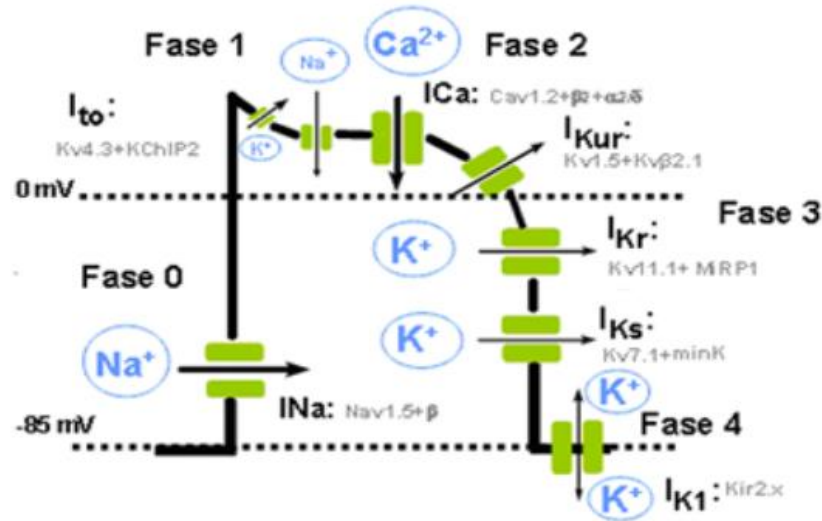


Figura 3. Esquema que representa las fases del potencial de acción y sus procesos eléctricos. (<https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>)

En la **fase 0** del PA se produce la activación y apertura de los canales de Na^+ voltaje-dependientes debido a la despolarización generando una entrada masiva de iones Na^+ y produciendo una corriente rápida de Na^+ (I_{Na}). Estos canales permiten el paso de Na^+ durante 1 o 2 ms tras los cuales se produce la inactivación y el cierre.

Durante la repolarización cardíaca se distinguen 3 fases.

En la **fase 1** o fase de repolarización rápida, se produce la activación de la corriente transitoria de potasio (I_{to}). En las células cardíacas donde el flujo de esta corriente predomina (p. ej. His-Purkinje y epicardio ventricular) se presenta una fase 1 muy marcada. La corriente rectificadora tardía (I_{Kur}) también se produce en la fase 1 de las células de las aurículas, sin embargo, también está presente en las células del ventrículo.

En la **fase 2** o de meseta se da un equilibrio entre:

- Dos corrientes de entrada: en primer lugar la corriente lenta de Na^+ (I_{NaL}) que se da a través de los canales que no se han inactivado completamente tras finalizar la fase 0, y la corriente I_{CaL} producida por el paso del Ca^{2+} a través de los canales tipo-L.
- Tres corrientes rectificadoras tardías: activación ultrarrápida- I_{Kur} , rápida- I_{Kr} y lenta- I_{Ks} que se generan por la salida del K^+ . La corriente I_{Ca} producida por el paso de Ca^{2+} aumenta la contracción de la célula cardíaca.

El proceso viene dado por la estimulación de los receptores de rianodina localizados en la superficie del retículo sarcoplásmico (RyR2) debido a la entrada de Ca^{2+} , esto provoca un disparo de la liberación del Ca^{2+} almacenado en esta organela. El Ca^{2+} liberado al

citosol se une a la troponina C iniciando el proceso contráctil junto a la excitación eléctrica y la respuesta contráctil (acoplamiento electromecánico). Por otro lado, se inactivan los canales de Ca^{2+} debido a la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico, lo que previene una entrada excesiva de Ca^{2+} a la célula.

Durante la **fase 3** se produce la inactivación de los canales de entrada de Na^+ y Ca^{2+} , produciéndose un predominio de las corrientes de K^+ activadas durante la fase 2. Por tanto esto supone una aceleración de la repolarización. Además, al final de la fase 3 se activan otras tres corrientes de K^+ :

a) La corriente de rectificación interna (I_{K1}), que determina la fase final de la repolarización y el nivel del potencial de membrana (E_m) durante la última fase del PA. La rectificación interna implica que esta corriente se encarga de llevar a la célula a su potencial de reposo, si se encuentra más positivo se produce la salida de K^+ mientras que por el contrario si se encuentra más negativo que el potencial de reposo se convierte en una corriente de entrada. Los canales K_1 se cierran tras la despolarización y permanecen en ese estado hasta que los potenciales alcanzan un valor cercano a -20 mV. Hay una mayor concentración de canales I_{K1} en los miocitos ventriculares que en los auriculares, pero no se encuentran diferencias en la densidad entre las células epicárdicas, endocárdicas y M ventriculares.

b) La corriente generada por la activación de los canales de ATP (I_{KATP}), dando lugar a un acoplamiento entre la actividad eléctrica y metabólica de los cardiomiocitos.

c) La corriente generada por canales acoplados a proteínas G inhibitorias y activados por acetilcolina (I_{KACh}) o adenosina (I_{KAAdo}) tras la activación de sus receptores M2 y A1. La activación de esta corriente produce un acortamiento marcado del APD en las células auriculares debido a la hiperpolarización en la membrana celular.

Durante la **fase 4** o fase de despolarización, que corresponde con la diástole, se produce la redistribución de las concentraciones iónicas en ambos lados de la membrana. Esta redistribución viene dada por:

a) La activación de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ que es responsable del mantenimiento del potencial de reposo y participa en la **fase 3** del PA.

b) El intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ ($\text{NCX1: } 3\text{Na}^+:1\text{Ca}^{2+}$). La dirección de los iones viene dada por el potencial de membrana y el gradiente iónico. Cuando el potencial de membrana es negativo se produce la salida de Ca^{2+} transportada por el NCX1 y facilita la entrada de Na^+ al interior celular, mientras que cuando se produce la despolarización de la célula el proceso es el opuesto.

El potencial de acción cardiaco presenta diferencias según el tejido analizado e incluso dentro de un mismo tejido se producen diferencias de tipo celular que vienen dadas por la diferencia en la concentración de los canales.

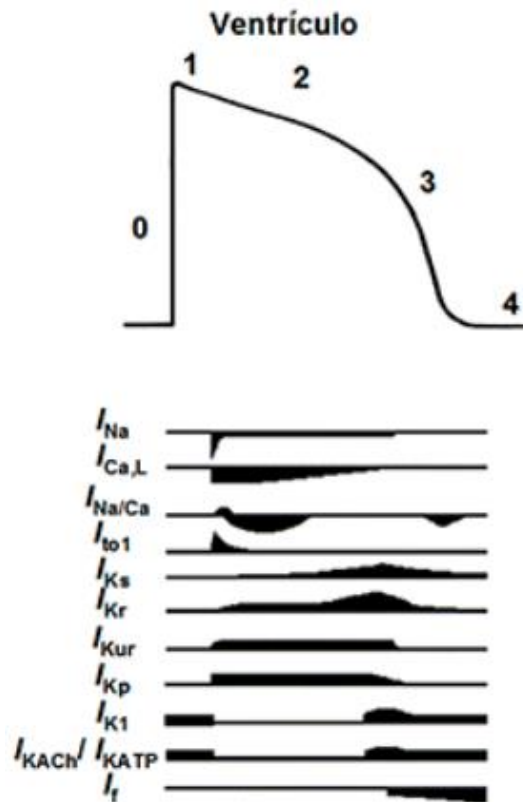


Figura 4. Actividad de los canales iónicos en cada fase del potencial de acción (Adaptada de Tamargo et al. 2006.)

2.2.3. Heterogeneidad Ápex – Base

Recientes estudios demuestran que además de existir un gradiente transmural, nos encontramos también con una distribución heterogénea de los canales iónicos a lo largo del eje apico-basal del corazón de ratas, conejos, hurones, ratas, cobayas, cerdos y perros.

Algunos de los resultados obtenidos de estos estudios son contradictorios esto puede venir dado por la diferencia entre especies y las variaciones en las técnicas experimentales aplicadas (Szentadrassy et al. 2005).

Szentadrassy et al. (2005) encontraron diferencias apico-basales en la expresión de las proteínas de canal que intervienen en la mediación de la corriente K^+ externa transitoria y la corriente K^+ rectificadora retardada lenta: la expresión de Kv1.4, KChIP2, KvLQT1 y MinK (componentes proteicos de los canales iónicos) fue significativamente mayor en el caso del miocardio apical que en el caso del miocardio basal, tanto en el corazón canino como en el humano.

El potencial de acción como se explicó anteriormente viene dado por las corrientes iónicas, por tanto, la diferencia en la concentración de iones en la zona del ápex frente a la base produce una diferencia de APD entre ellas.

El gradiente apico-basal influye en mayor medida a la onda T debido a que los canales iónicos que difieren en su concentración de una zona a otra actúan en mayor medida en la

despolarización de la membrana celular (Denis Noble 1978). Por ello es tan importante tener en cuenta dicha heterogeneidad que se ha puesto de manifiesto en distintos estudios.

2.3. Electrocardiograma

El electrocardiograma es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón con respecto al tiempo, que se obtiene, midiendo en la superficie corporal, en la zona del pecho con un electrocardiógrafo. Es el instrumento principal de la electrofisiología cardíaca y tiene como función el cribado y diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas y la predisposición a una muerte súbita cardíaca. También es utilizado para saber la duración del ciclo cardíaco.

En el siglo XIX se hizo evidente, tras varios estudios experimentales, que el corazón generaba electricidad. Esta actividad eléctrica generada por el corazón y correspondiente al latido cardíaco fue descubierta por Kolliker y Mueller en 1856.

En 1872, Alexander Muirhead, durante sus estudios de posgrado en el Hospital de San Bartolomé de Londres, conectó alambres a la muñeca de un paciente febril con el fin de obtener un registro de los latidos del corazón. Esta actividad cardíaca fue registrada para ser visualizada por el electrómetro de Lippmann.

El primer electrocardiograma fue un invento de Willem Eithoven en 1903, que le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina de 1924.

En 1911 la compañía Cambridge Scientific Instruments fabricó la primera máquina de Einthoven, dicha empresa se fusionó posteriormente con una compañía de Nueva York. Desde ese momento ambas se han beneficiado del intercambio de tecnología, dando lugar a la mejora y desarrollo del electrocardiograma entre otras instrumentaciones médicas.

En electrocardiografía, la medida del voltaje que se produce entre dos electrodos se denomina "derivaciones". Los electrodos son colocados sobre el cuerpo del paciente conectados al instrumento de medida mediante cables y siendo sujetados por cintas de velcro. Los electrodos son combinados de distinta forma para que las derivaciones de un ECG midan distintas señales procedentes del corazón. Como analogía podría decirse que cada derivación es como una "fotografía" de la actividad eléctrica del corazón, tomada desde un ángulo diferente.

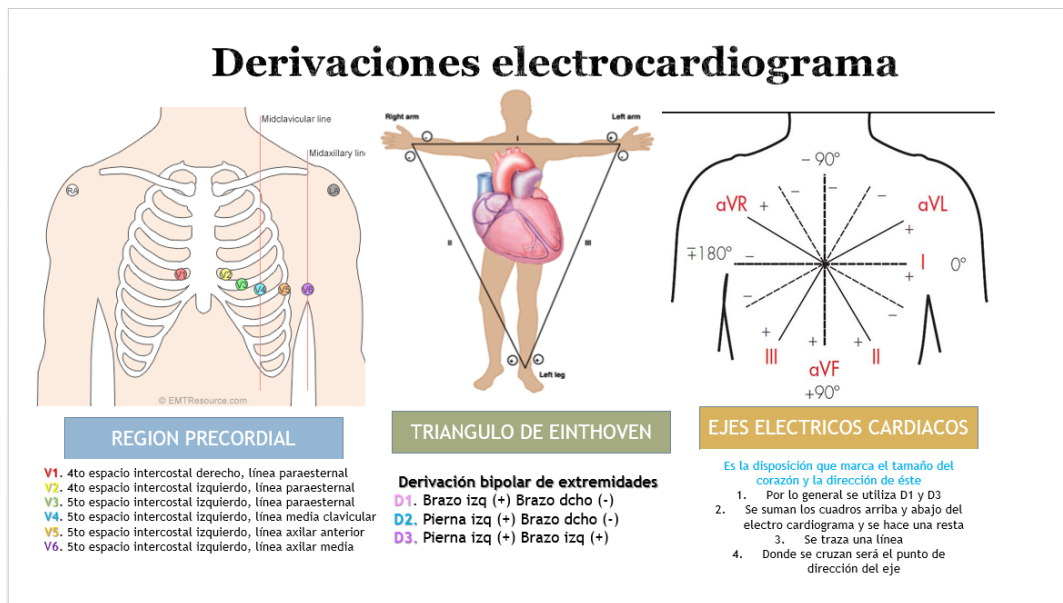


Figura 5. Representación de la posición de las derivaciones del ECG. (<https://enfermeriabuenosaires.com>)

El ECG de un latido cardiaco normal consta de una onda P, un complejo QRS y una onda T. La pequeña onda U normalmente no es visible.

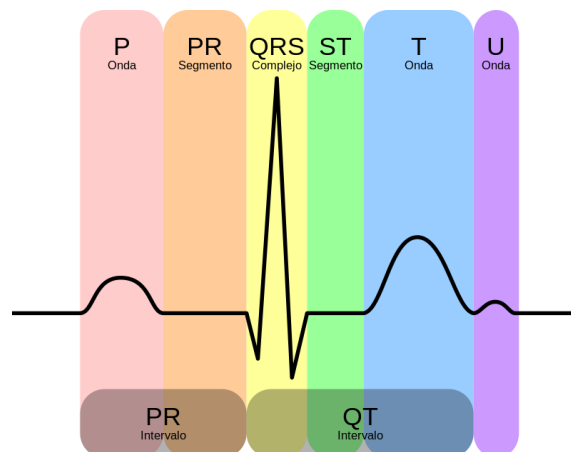


Figura 6. Representación de un ECG con etiquetas de las ondas e intervalos. (<https://es.wikipedia.org/wiki/Electrocardiograma>)

La onda P es la señal eléctrica que corresponde a la despolarización auricular.

El complejo QRS representa la corriente eléctrica producida por la contracción de los ventrículos (despolarización ventricular), la cual es mucho más potente que la de las aurículas y constituye una mayor masa muscular, produciendo por tanto una mayor deflexión en el electrocardiograma. La onda T representa la repolarización de los ventrículos. La repolarización auricular no se recoge en el ECG normal, ya que se produce durante la formación del complejo QRS y es tapada por este.

Cuando se realiza un electrocardiograma se toman medidas de éste para ver el estado del paciente.

La medida más usada es el intervalo QT que corresponde a la despolarización y repolarización ventricular, se obtiene midiendo desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. El intervalo QT y el QT corregido, son medidas importantes en el diagnóstico del síndrome de QT largo y síndrome de QT corto, que indican anomalías cardíacas.

2.4. Modelos celulares

La medicina necesita de la investigación clínica y de la experimentación para poder avanzar y conseguir nuevos hallazgos que permitan mejorar lo hasta ahora existente. Pero tanto la investigación clínica como la experimentación requieren de un gran número de protocolos y normas estrictas que suponen que los hallazgos se retrasen, además de contar con el costo que todo esto supone.

Los modelos computacionales ocupan un lugar importante en la investigación cardíaca, siendo éstos capaces de simular el comportamiento celular sin tener que realizar cambios externos ni internos en los organismos, evitando costos y reduciendo tiempos. Además de todo esto, permite anticiparnos a sucesos que pueden darse cuando se aplican nuevos procesos a un organismo evitando así un riesgo posterior.

2.4.1. Modelo eléctrico iónico

Alan Hodgkin y Andrew Huxley interpretaron la dinámica de un canal iónico como si estuviera regulado mediante puertas que abren o cierran dependiendo del flujo de corriente iónica, y que por tanto permiten o no el flujo de esta Figura 7. Si un canal está regulado por una sola compuerta, permanece abierto (O) cuando los iones fluyen, o cerrado (C) cuando el flujo está bloqueado. Así, alfa y beta se definen como las tasas de apertura y cierre respectivamente, por lo que la probabilidad de apertura de un canal iónico varía en el tiempo como muestra la ecuación (1).

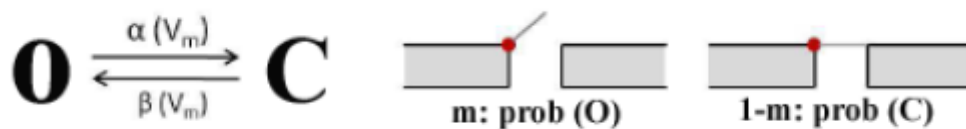


Figura 7. Representación de un canal iónico regulado por una compuerta.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(1 - m) - \beta m \quad (1)$$

De este modo, la tensión y la dependencia temporal de las compuertas determinan la conductancia del canal, que alcanza su valor máximo cuando todos los canales están abiertos. Los canales de iones pueden tener varias compuertas dependiendo de su respuesta a los cambios potenciales de la membrana. En general, una compuerta de activación se abre cuando el potencial de la membrana aumenta.

2.4.2. Modelo eléctrico celular

Alan Hodgkin y Andrew Huxley utilizaron el terminal postsináptico, la porción inicial del axón gigante del calamar, en sus experimentos con la técnica de pinza de voltaje. Ambos describieron matemáticamente el mecanismo iónico de generación y propagación del potencial de acción constituyendo un punto de inflexión hacia el descubrimiento de los canales iónicos.

El modelo eléctrico celular para una única célula podría representarse con el esquema representado en la Figura 8, donde la membrana celular es modelada como un condensador separando los espacios intracelulares y extracelulares. Por otra parte el intercambio iónico viene representado como un flujo de corriente a través de los canales donde g_j simula la conductancia máxima de cada canal y E_j simula el potencial de equilibrio entre la difusión y las fuerzas del campo eléctricas de cada ion.

Así, el potencial de membrana puede ser calculado resolviendo el circuito, usando la ecuación (2) que relaciona el potencial transmembrana (V_m) con la corriente iónica transmembrana total (I_{ion}), donde C_m es el valor de la capacitancia de la membrana e I_{stm} es el estímulo de corriente aplicado externamente.

La corriente iónica a través de cada canal I_j se resuelve como en la ecuación (3), donde g_j es la conductancia variable determinada por la densidad de canales de cada ión (σ_j), la conductancia unitaria de ese canal (γ_j) y por el porcentaje de canales abiertos [$f_i(t)$], como se expresa en la siguiente ecuación. El potencial de la membrana a través del tiempo puede obtenerse mediante la ecuación (2).

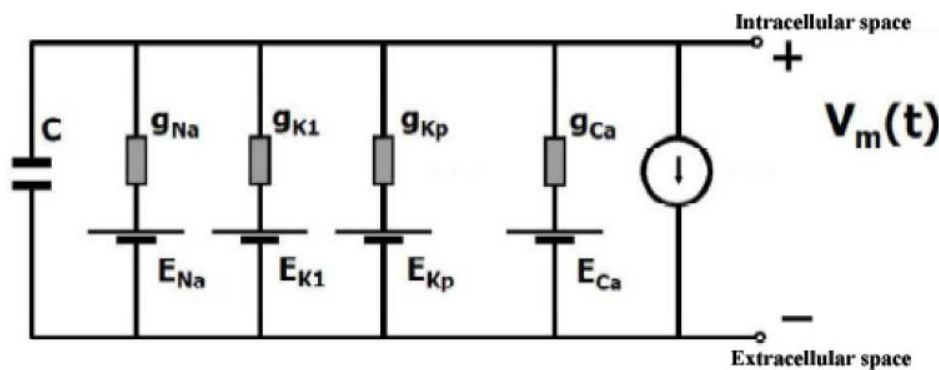


Figura 8. Circuito eléctrico equivalente a la membrana celular.

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stm}}{C_m} \quad (2)$$

$$I_j = g_j(V_m - E_j) \quad (3)$$

$$g_j(t) = \sigma_j \gamma_j f_j(t) \quad (4)$$

Después de este descubrimiento, a lo largo del tiempo, han ido surgiendo nuevos modelos basados en estudios experimentales que se asemejan cada vez más y en mayor medida a el comportamiento celular real. En este trabajo se han usado dos de esos modelos, y se han realizado variaciones en su conductancia según valores experimentales para poder simular de forma más precisa el comportamiento de la célula cardiaca. Los modelos usados son O'Hara et al. (2011) y ten Tusscher et al. (2004), ambos pasarán a explicarse en el siguiente punto.

2.5. Modelo del cardiomiocito ventricular (O'Hara et al. 2011)

La comprensión de los mecanismos básicos que subyacen en la formación de arritmias ventriculares a nivel de las corrientes de los canales iónicos y el PA de miocitos aislados es fundamental para prevenir la muerte súbita cardiaca y otras cardiopatías (O'Hara et al. 2011).

La obtención de miocitos ventriculares de corazones humanos para la realización de estudios que faciliten la comprensión de los mecanismos arritmogénicos es compleja. Por tanto, dichos mecanismos son estudiados con canales humanos expresados en otros tipos celulares o en miocitos no humanos. No obstante, esta metodología presenta numerosas limitaciones ya que los mecanismos arritmogénicos están muy relacionados con cada una de las especies y presentan diferencias significativas entre ambas. Por ello se requieren experimentos y modelos teóricos que ayuden en estos estudios de la forma más exacta posible (O'Hara et al. 2011).

El modelo del potencial de acción ventricular humano (O'Hara et al. 2011) utiliza datos obtenidos del ventrículo correspondiente a humanos sanos. Cabe destacar que para la obtención de este modelo se realizaron mediciones de la corriente de Ca^{+2} de tipo-L, las corrientes de K^+ y la corriente de intercambio Na^+/Ca^{+2} del ventrículo humano. Estos datos, que previamente no estaban disponibles, son importantes para una correcta formulación de modelos matemáticos para la simulación electrofisiológica (O'Hara et al. 2011).

En la Figura 9, observamos el esquema de este modelo de cardiomiocito ventricular.

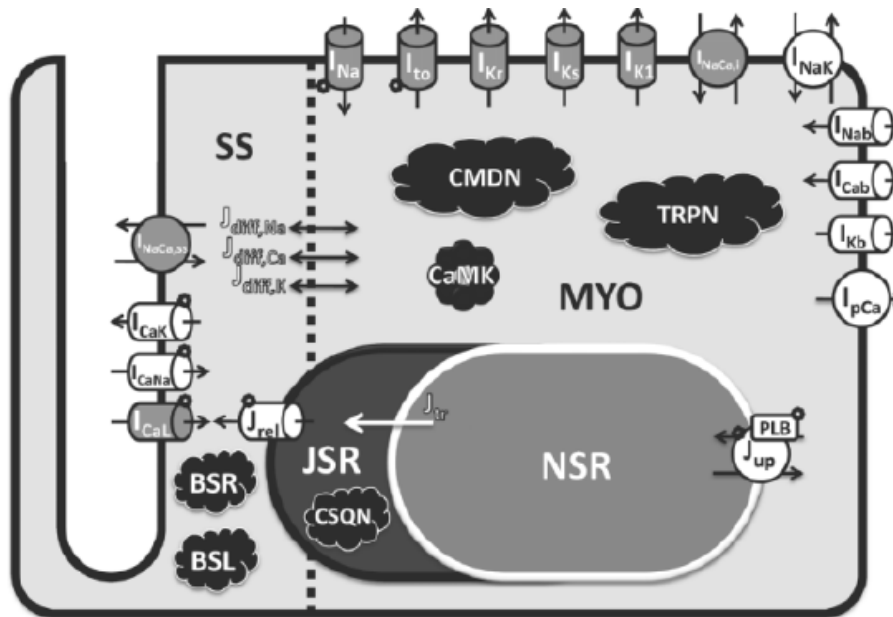


Figura 9. Representación esquemática del modelo de miocito del ventrículo humano (O'Hara et al. 2011).

Concretamente, se representan las corrientes existentes en el modelo, además de los 4 compartimentos existentes en el modelo; el sarcoplasma mayor o mioplasma (myo), el retículo sarcoplásmico de unión (JSR), el retículo sarcoplásmico de red (NSR), y el sub-espacio (SS) representando el espacio entre los túbulos-T y la membrana del retículo sarcoplásmico.

Por otra parte, las corrientes, bombas e intercambiadores representados son: corrientes de K^{+} (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} , I_{Kb} , I_{K1}), corrientes de Na^{+} (I_{Na} , I_{Nab}), corrientes de Ca^{2+} (I_{Cab} , I_{CaL} , I_{CaNa} , I_{CaK}) y corrientes de las diferentes bombas (Na^{+}/K^{+} , SERCA (J_{up}) y Ca^{2+} (I_{pCa})).

La formulación de todas las corrientes y flujos definidos en la Figura 9 representan dos colores, gris y blanco. Las grises son aquellos que están basados directamente en datos experimentales de humanos sanos y las blancas indirectamente.

Las corrientes incluidas en el modelo se encuentran definidas en O'Hara et al. (2011).

Estas corrientes se formulan mediante sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas y no lineales.

2.6. Modelo del cardiomiocito ventricular (ten Tusscher et al. 2004)

El modelo se basa en datos experimentales sobre la mayoría de las principales corrientes iónicas: el sodio rápido, el calcio tipo L, el rectificador transitorio externo, el rectificador retardado rápido y lento y las corrientes rectificadoras internas. El modelo incluye una dinámica básica del calcio, permitiendo el modelado realista de los transitorios de calcio, la inactivación de la corriente de calcio y la escalera de contracción (ten Tusscher et al. 2004).

El modelo reproduce los datos observados experimentalmente sobre la restitución de la duración potencial de la acción, que es una característica importante para las arritmias reentrantes. La restitución de la velocidad de conducción de este modelo es más amplia que en otros y concuerda mejor con los datos existentes. Además, modela la dinámica de rotación de la onda espiral en una lámina bidimensional de tejido ventricular humano y muestra que la onda espiral sigue un complejo patrón de serpenteo y tiene un período de 265 ms. El modelo propuesto reproduce una variedad de comportamientos electrofisiológicos y proporciona una base para estudios de arritmias reentrantes en el tejido ventricular humano (ten Tusscher et al. 2004).

Nuestro modelo reproduce 3 tipos de células diferentes: endocárdicas, epicárdicas y miocárdicas con diferentes morfologías, y velocidades de acción características (ten Tusscher et al. 2004).

En la Figura 10 observamos el esquema de este modelo de cardiomiocito ventricular.

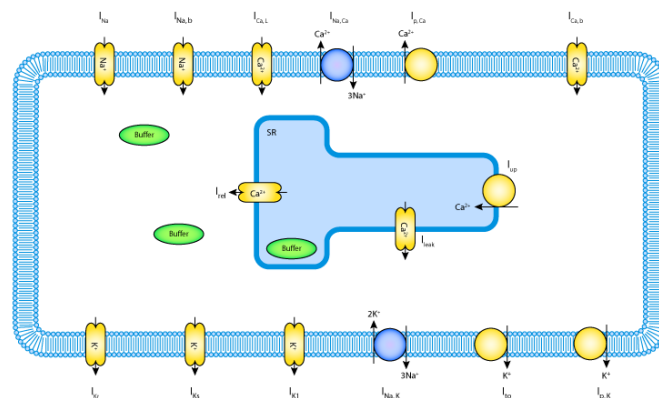


Figura 10. Representación esquemática del modelo de cardiomiocito del ventrículo humano. (ten Tusscher)

Concretamente se representa dos espacios, el retículo sarcoplásmico y el citoplasma.

Por otra parte, las corrientes, bombas e intercambiadores representados son: corrientes de K^+ (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} , I_{K1}), corrientes de Na^+ (I_{Na} , I_{Nab}), corrientes de Ca^{+2} (I_{Cab} , I_{CaL} , I_{CaNa} , I_{CaK}) y corrientes de las diferentes bombas (Na^+/K^+ , $Ca^+(I_{up})$, (I_{pCa}) y $K^+(I_{pk})$).

Las corrientes incluidas en el modelo se encuentran representadas en ten Tusscher et al. (2004).

Estas corrientes se formulan mediante sistemas de ecuaciones diferenciales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado se describen los materiales usados para la realización del TFM así como los métodos aplicados para poder llevar a cabo los distintos procesos.

3.1. Materiales

Para la realización del presente trabajo, y la obtención de los resultados que se expondrán en apartados posteriores, se han utilizado diversos recursos.

Este trabajo ha constado de dos procesos de pruebas y simulación, que se han desarrollado en dos plataformas diferentes, ajustadas cada una de ellas a la necesidad del proceso de pruebas.

En primer lugar, se ha utilizado el entorno de desarrollo Matlab® R2013b donde se han llevado a cabo las pruebas unicelulares con el modelo de simulación computacional O'Hara et al. (2011). Las características principales se detallan en la Tabla 1.

Características principales Matlab®
Lenguaje de alto nivel para cálculos científicos y de ingeniería
Entorno de escritorio afinado para la exploración iterativa, el diseño y la solución de problemas.
Gráficas para visualizar datos.
Aplicaciones para ajustar curvas, clasificar datos, analizar señales, ajustar sistemas de control entre otras muchas.
Herramientas para poder crear interfaces gráficas.
Funciones matemáticas.

Tabla 1. Características del software matemático Matlab®.

Teniendo en cuenta todas estas características descrita, el entorno de desarrollo Matlab® R2013b se ha usado tanto para el modelo de simulación como para la representación de los resultados obtenidos en otros entornos y la interpretación de estos.

En segundo lugar, se ha utilizado el entorno de desarrollo Elvira donde se han llevado a cabo las pruebas con los modelos de simulación computacional ten Tusscher et al. (2004) en unicelulares y 3D, y O'Hara et al. (2011) en 3D.

Las características principales se detallan en la Tabla 2.

Características principales Elvira
Código de elementos finitos para resolución de la ecuación monodominio.
Permite la ejecución en paralelo.
Distintas librerías para resolución de ecuaciones y sistemas.

Uso de elementos: línea, triángulo, cuadrilátero, tetraedro y hexaedro, permitiendo trabajar con mallas mixtas.
Soporta un gran número de modelos eléctricos.
Genera ficheros de postprocesado para visualizar en el software libre Paraview

Tabla 2. Características del software de desarrollo Elvira.

En tercer lugar, se ha utilizado para visualizar los resultados en 3D el software libre Paraview.

Las características principales se encuentran expuestas en la Tabla 3.

Características principales Paraview
Es una aplicación construida sobre las bibliotecas de Visualization Toolkit (VTK).
Permite el paralelismo de datos en multicomputadores y clústeres de memoria compartida.
Los resultados se pueden mostrar como puntos, líneas, tubos, cintas, etc.
Los resultados pueden ser procesados por multitud de filtros.
Código abierto para visualización interactiva y científica.
Los datos se pueden inspeccionar cuantitativamente.

Tabla 3. Características del software libre Paraview.

Para ejecutar los distintos modelos de simulación de forma eficiente y obtener los resultados expuestos en el apartado posterior, se ha necesitado de los elementos de *hardware* descritos a continuación. Dependiendo de la complejidad de la simulación, el elemento usado variará.

En el caso del uso de Matlab® R2013b para el modelo de simulación computacional O(O'Hara et al. 2011) unicelular se ha utilizado un equipo con la siguientes características.

Características del sistema	
Fabricante	ASUS
Procesador	Intel(R) Core(TM) i5-2450M CPU@2.50GHz
Memoria instalada (RAM)	6,00 GB
Tipo de sistema	Sistema operativo de 64 bits

Tabla 4. Características del equipo usado para las simulaciones unicelulares en Matlab®.

Para las demás simulaciones realizadas se ha hecho uso de los nodos correspondientes a un clúster.

Un clúster es una red de ordenadores conectados entre sí mediante una red de alta velocidad y que funcionan como un único equipo.

Dentro de esta red tenemos nodos, que actúan como puntos de unión entre los distintos equipos, dos de los nodos del clúster han sido utilizados para realizar las distintas simulaciones llevadas a cabo en este trabajo.

La razón del uso de dos nodos es debido a que uno de ellos tiene mayor capacidad y por tanto es más eficiente a la hora de realizar pruebas más costosas como son las simulaciones del modelo del ventrículo anatómicamente realista.

En el caso del uso de Elvira para el modelo de simulación computacional ten Tusscher et al. (2004) unicelular y de prisma rectangular, y para el modelo de O'Hara et al. (2011) de prisma rectangular se ha utilizado el nodo con las características resumidas en la tabla 5.

Características del nodo 32	
Memoria (RAM)	31G
Procesador	AMD Opteron (TM) Processor 4234
CPU's	12
Core	6

Tabla 5. Características del nodo 32 del clúster.

En el caso del uso de Elvira para el modelo de simulación computacional ten Tusscher et al. (2004) y O'Hara et al. (2011) del ventrículo anatómicamente realista se ha utilizado el nodo con las características resumidas en la tabla 6.

Características del nodo 36	
Memoria (RAM)	126G
Procesador	AMD Opteron (TM) Processor 6376
CPU's	64
Core	16

Tabla 6. Características del nodo 36 del clúster.

Gracias al uso y acceso de estos recursos ha sido posible la realización de las simulaciones para el estudio de las variaciones en el APD y en la onda T, producidas por los cambios en las corrientes iónicas.

3.2. Métodos

En este apartado se describen los distintos métodos que se han usado para llevar a cabo la investigación y el estudio de los cambios en el APD y la onda T del ECG con respecto a los cambios en las corrientes iónicas.

Los modelos de simulación computacionales usados en este trabajo son el modelo del cardiomiocito ventricular de O'Hara et al. (2011) y el modelo del cardiomiocito ventricular de ten Tusscher et al. (2004).

Ambos modelan la membrana de las células cardiacas mediante ecuaciones diferenciales no lineales que definen las corrientes iónicas que se dan a lo largo del PA de la membrana.

También se explica la estructura del prisma rectangular así como del modelo anatómicamente realista del ventrículo, y la descripción del modelo monodominio utilizado para simular la propagación eléctrica a través de las estructuras 3D.

3.2.1. Modelo matemático de O' Hara (O'Hara et al. 2011)

El modelo de O'Hara et al. (2011) define a la membrana celular cardíaca como un condensador que se encuentra conectado a unas baterías y resistencias en paralelo. Esto representa las corrientes que atraviesan la membrana, las bombas, los transportadores y los intercambiadores. En la ecuación (5) se define el comportamiento electrofisiológico de la célula cardíaca.

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} I_x \quad (5)$$

Siendo C_m la capacidad de membrana que toma el valor $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ e I_x representa a todas las corrientes que atraviesan la membrana. Por tanto, la ecuación que define a I_x es la siguiente:

$$I_x = I_{Na} + I_{to} + I_{CaL} + I_{CaNa} + I_{CaK} + I_{Kr} + I_{ks} + I_{K1} + I_{NaCa} + I_{Nak} + I_{Nab} + I_{Cab} + I_{Kb} + I_{pCa} + I_{stim} \quad (6)$$

La formulación de cada corriente es distinta, variando de una a otra teniendo en cuenta los intercambiadores, transportadores, y bombas iónicas que regulan cada corriente. Las expresiones de cada una de las corrientes se encuentran descritas en O'Hara et al. (2011).

A continuación, vamos a exponer la expresión de las corrientes que serán modificadas en este trabajo.

1. Corriente saliente transitoria de potasio (I_{to})

$$I_{to} = \overline{G_{to}} \cdot (V - E_K) \cdot \left((1 - \phi_{Ito, CaMK}) \cdot a \cdot i + \phi_{Ito, CaMK} \cdot a_{CaMK} \cdot i_{CaMK} \right) \quad (7)$$

En ecuación (7), la a representa la activación del canal, la i viene dada por la ecuación (8).

$$i = A_{i,fast} \cdot i_{fast} + A_{i,slow} \cdot i_{slow} \quad (8)$$

donde $A_{i,fast}$ y $A_{i,slow}$ son los factores de activación rápida y activación lenta del canal, respectivamente así como i_{fast} e i_{slow} son los factores de inactivación rápida y lenta del canal. Los cuatro factores son dependientes del voltaje.

α_{CaMK} es la activación del canal por la proteína CaMK fosforilada, E_{ks} es el potencial de membrana determinado por la alta permeabilidad del K^+ . G_{to} es el valor de la conductancia del canal y $\phi_{Ito,CaMK}$ viene dado por la ecuación (9),

$$\phi_{Ito,CaMK} = \frac{1}{1 + \frac{K_{m,CaMK}}{CaMK_{active}}} \quad (9)$$

donde $K_{m,CaMK}$ es la semi-saturación de la concentración de la proteína CaMK y $CaMK_{active}$ es el número de sitios de unión activos de la proteína CaMK.

2. Corriente rectificadora lenta de K^+ (I_{ks})

$$I_{Ks} = \overline{G_{Ks}} \cdot \left(1 + \frac{0.6}{1 + \left(\frac{3.8 \cdot 10^{-5}}{[Ca^{2+}]_i} \right)^{1.4}} \right) \cdot x_{s1} \cdot x_{s2} \cdot (V - E_{Ks}) \quad (10)$$

Siendo G_{ks} la conductancia del canal, x_{s1} y x_{s2} las compuertas de activación y E_{ks} es el potencial de membrana determinado por la alta permeabilidad del K^+ y la baja del Na^+ .

3. Corriente de estímulo externo (I_{stim})

Para que el valor de la corriente no tome un valor nulo, se debe asignar un mínimo a la duración de la corriente de estímulo. En este trabajo el valor mínimo es de 0.5 ms con una amplitud de -80mV.

En comparación con el modelo O'Hara et al. (2011), el Priebe and Beuckelmann (1998) carece de datos humanos específicos para la reformulación de las principales corrientes, por lo que se basaba en gran parte en procesos experimentales realizados con cobayas como en modelos predecesores. El modelo TP ten Tusscher et al. (2004) y su versión actualizada ten tusscher and Panfilov (2006) es fácil de usar, incluye muchas corrientes reformuladas, y simula la restitución fisiológica y alternancias. Sin embargo, tanto el modelo ten Tusscher et al. (2004) como el modelo de Davies (2008) carecen de datos suficientes sobre la corriente de calcio a través del canal Ca^{+2} tipo-L (I_{CaL}) para la validación y no pueden producir repolarizaciones tempranas (EADs). El modelo Davies (2008) incluye reformulaciones actuales de K^+ usando datos humanos no enfermos para la validación, pero no produce alternancias transitorias de PA o Ca^{2+} . Por otra parte, el modelo de Iyer, Mazhari, and Winslow (2004), se basa casi en mayor medida en datos de los canales iónicos de células humanas pero no son miocitos.

Por tanto, el modelo de O'Hara et al. (2011) es uno de los más completos hasta la fecha y el cuál se apoya en un mayor número de procesos experimentales humanos.

3.2.2. Modelo matemático de ten Tusscher (ten Tusscher et al. 2004)

Al igual que en el modelo de O'Hara et al. (2011), el modelo de (ten Tusscher et al. (2004) se basa en la membrana celular como un capacitador conectado en paralelo distintas resistencias y baterías que simulan las diferentes corrientes y bombas iónicas. La electrofisiología celular se representa de forma similar a como se ha expuesto en el modelo de O'Hara et al. (2011).

$$dV/dt = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (11)$$

Siendo C_m la capacitancia celular por unidad de superficie, I_{stim} es el estímulo externo aplicado e I_{ion} es la suma de todas las corrientes iónicas de la membrana y viene descrita por la siguiente ecuación.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (12)$$

Como en el anterior modelo, la formulación de cada corriente es distinta y viene dada por intercambiadores, bombas o transportadores que la regulan.

Las distintas corrientes vienen expresadas con sus ecuaciones de forma explícita en ten Tusscher et al. (2004), nosotros expondremos aquellas dos que vamos a modificar en este trabajo.

1. Corriente saliente transitoria de potasio (I_{to})

$$I_{to} = G_{to}rs(V - E_K) \quad (13)$$

En la formulación del I_{to} encontramos la puerta de activación dependiente del voltaje (r) y la puerta de inactivación dependiente del voltaje (s). Se asume que I_{to} es específico para los iones K^+ y utilizamos el potencial de inversión E_K . Siendo V el voltaje aplicado. G_{to} es la conductancia del canal.

2. Corriente rectificadora lenta de K^+ (I_{ks})

Para la corriente rectificadora lenta de K^+ usamos la siguiente formulación, que tiene definida la puerta de activación x_s , y E_{ks} que representa un potencial de inversión determinado por una gran permeabilidad al K^+ y una pequeña permeabilidad de los iones de Na^+ . G_{ks} es la conductancia del canal.

$$I_{Ks} = G_{Ks}x_s^2(V - E_{Ks}) \quad (14)$$

Una característica importante de este modelo es que todas las corrientes iónicas importantes se ajustan a datos sobre miocitos ventriculares humanos y experimentos de expresión de los canales cardíacos humanos. Esto resulta en varias diferencias importantes entre este modelo y los anteriores. Las diferencias más importantes son las siguientes: dinámica de recuperación más lenta de la corriente rápida de sodio, lo que conduce a una restitución de la velocidad de conducción más gradual que concuerda mejor con los datos experimentales disponibles, diferenciación de la dinámica de recuperación de la corriente de sodio, formulaciones para la corriente externa transitoria epicárdica y endocárdica, permitiendo que la diferenciación de estos tipos de células, así como una corriente de calcio de tipo L con un rápido, dominante y estable inactivación dé una dinámica inactivación lenta del voltaje (ten Tusscher et al. 2004).

La elección de este modelo viene tomada porque en comparación con otros igualmente testados tiene una mayor descripción y una mayor semejanza al funcionamiento celular humano. Además en comparación con el modelo O'Hara et al. (2011) es mucho más sencillo puesto que tiene menor número de ecuaciones ya que no tiene en cuenta algunas relaciones internas de la célula que no son relevantes para este trabajo ya que nosotros trabajamos con las corrientes que se dan en la membrana con el exterior celular.

3.2.3. Estructura del modelo de prisma rectangular

El modelo de prisma rectangular utilizado para realizar simulaciones de la actividad eléctrica cardíaca viene dado por la creación de una superficie en forma de paralelepípedo de dimensiones 98x16.5x1 mm³. Posteriormente el modelo fue mallado mediante MeshGems-Hexa, generando una malla a base de 45.584 nodos, formando hexaedros, y 33282 elementos.

Se trabaja con dos configuraciones sobre la heterogeneidad transmural del modelo, ambas dividen al modelo en tres capas según el tipo de célula. La primera consta de un 36% de grosor de pared para células endocárdicas, un 28% para células miocárdicas y un 36% para epicárdicas. Por otra parte, la segunda configuración consta para las endocárdicas de un 17%, para las miocárdicas de un 42% y para las epicárdicas de un 41%.

La anisotropía del músculo cardíaco a través de la orientación de las fibras viene dada por el método basado en reglas de Streeter (1979) modelado por las ecuaciones descritas por Sebastian, R. et al. (2019).

3.2.4. Modelo anatómicamente realista del ventrículo

El modelo anatómicamente realista del ventrículo tomado para realizar las simulaciones es un modelo 3D del ventrículo del corazón que se construyó a partir de la segmentación de un conjunto de imágenes cardíacas obtenidas mediante la técnica de resonancia magnética. Este modelo se desarrolló dentro del grupo de investigación del Ci2b (Lopez-Perez et al. 2019).

La segmentación de las imágenes se realizó a través del software Seg3D (Seg3D, 2013) y las imágenes fueron adquiridas del Hospital Clínico Universitario de Valencia. A partir de las imágenes segmentadas se generó un modelo de superficie de los ventrículos, posteriormente este modelo fue mallado mediante MeshGems-Hexa, generando una malla a base de 4 millones

de nodos, formando hexaedros, y 3.71 millones de elementos con una longitud media de borde de 0.4 mm. La heterogeneidad transmural del modelo está definida por tres capas, cada una para cada tipo de célula, endocárdicas con un grosor de pared de 17%, epicárdicas con un grosor del 41% y miocárdicas con un grosor del 42%.

La anisotropía del músculo cardíaco a través de la orientación de las fibras se incluye mediante el método basado en reglas de Streeter (1979) modelado por las ecuaciones descritas por Sebastian, R. et al. (2009). Las fibras se disponen, en los músculos papilares y en las zonas trabeculaciones endocárdicas, de forma paralela al eje longitudinal de las estructuras anatómicas que se encuentran en los músculos papilares y en las zonas trabeculaciones endocárdicas. Esta configuración se realiza mediante la esqueletización topológica de la malla de volumen para extraer los ejes medios de cada una de esas estructuras, permitiendo asignar correctamente la orientación de la fibra. Por último, se realiza un suavizado gaussiano con un núcleo 3D.

El modelo consta de una simulación del sistema de Purkinje formado por elementos lineales. La sección del ventrículo derecho se compone de dos ramas principales, una que se encuentra descendiendo hasta el ápice, y otra extendiéndose al entorno de la banda moderadora. Por otra parte, en la sección ventricular izquierda se producen tres subdivisiones: una hacia el ápex por los músculos papilares de la pared lateral, otra hacia la pared interna y otra hacia la pared posterior. La conductividad de las uniones miocárdicas del sistema de Purkinje, están ajustadas para permitir una propagación eléctrica retrógrada y anterógrada. Un total de 1931 nodos constituyen el sistema de Purkinje a través del ventrículo derecho e izquierdo.

El modelo usado para simular el potencial de acción en las células de Purkinje fue desarrollado por Stewart, P. et al.(2009). La geometría del modelo de Purkinje fue generada con el software de Sebastian, R. et al. (2013).

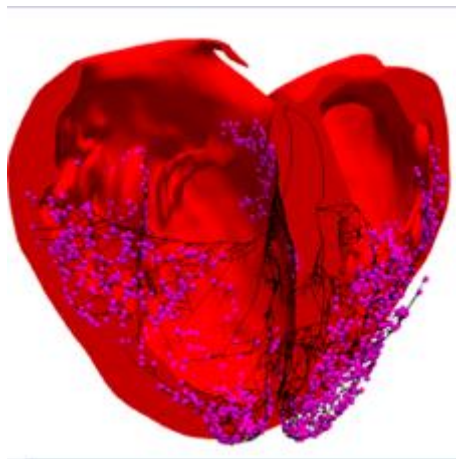


Figura 11. Modelo del ventrículo anatómicamente realista.

3.2.5. Modelo de propagación eléctrica

En un modelo de simulación computacional 3D no solo se definen las características de cada uno de los nodos que componen dicho modelo sino también la relación que hay entre ellos.

Esta relación, que no es más que la simulación de la propagación de la actividad cardíaca en tejidos multicelulares virtuales que están formados por un número de nodos o células interconectadas eléctricamente, viene modelada por ecuaciones matemáticas en las que se supone que el tejido cardíaco es un medio excitable continuo.

La actividad eléctrica del corazón ha sido formulada por el modelo bidominio. El modelo bidominio celular está constituido por dos dominios continuos, intracelular y extracelular, que comparten espacio pero tienen distinta anisotropía. Este modelo es muy complejo y exigente desde el punto de vista computacional por lo que es común usar un modelo simplificado como es el monodominio anisotrópico. En este caso suponemos que no existen diferencias de anisotropía entre los modelos, intracelular y extracelular, siendo proporcionales. La ecuación del monodominio se expresa de la siguiente manera:

$$\nabla(D_i \nabla V_i) = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \quad (14)$$

Donde D es el tensor de conductividad equivalente, V es el campo de potencial de transmembrana, C_m la capacitancia de la membrana celular, I_{ion} es la suma de la corriente iónica y de la corriente de estimulación transmembrana.

El ECG fue simulado resolviendo el potencial extracelular en la siguiente ecuación:

$$\nabla \cdot ([D_i + D_e] \nabla \varphi_e) = -\nabla \cdot (D_i \nabla V_m) \quad (15)$$

Donde D_i y D_e son la conductividad media de los dominios intracelulares y extracelulares, respectivamente Potse, M. et al. (2006).

3.2.6. Modificación de los modelos de simulación computacional

En este trabajo se estudia la correcta simulación de la onda T del ECG la cual representa las últimas fases de la repolarización. La relación del APD ventricular y el ECG se muestran en la Figura 12.

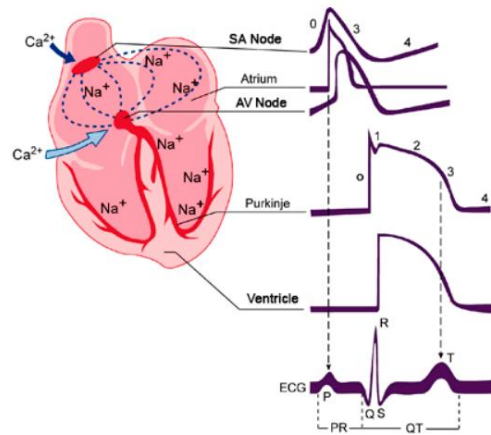


Figura 12. Distintas medidas de la actividad eléctrica cardíaca. (<https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>)

Recientes estudios consideran que la onda T es la respuesta a la heterogeneidad de la repolarización del ventrículo en la dirección apico –basal (Denis Noble 1978).

Estudios recientes también exponen que el APD es más corto en el ápex con respecto a la base, lo que puede explicarse por una distribución apico-basal heterogénea de los canales I_k . Incluir la heterogeneidad apico-basal en los modelos computarizados del corazón es esencial para reproducir los ECG de los pacientes. La heterogeneidad apico-basal se representó mediante un gradiente donde el valor de la base en el modelo computacional tomaba el valor 1, el valor menor, y a medida que iba avanzando hacia la zona del ápex iba aumentando tomando en esta un valor de 5 (Bayer et al. 2016).

En otros estudios para la simulación de la heterogeneidad apico-basal se aplicó aumento al doble el de G_{Ks} en el ápex con respecto, basándose en la distribución de los canales iónicos de I_{Ks} y en estudios que usando mapeo óptico de corazones de cobaya, observaron gradientes sistemáticos en el APD epicárdico que se ejecutaban en una dirección oblicua desde el ápex ventricular izquierdo hasta el surco auriculoventricular derecho (Weiss et al. 2007).

	position	Endo	M	Epi base	Epi apex
g_{to} (nS/pF)	LV	0.073	0.294	0.294	0.294
	RV	0.073	0.258	0.258	0.258
g_{Ks} (nS/pF)	LV	0.2254	0.049	0.245	0.49
	RV	0.426	0.093	0.463	0.463
k_{NaCa} (pA/pF)	LV	1.00	1.50	1.39	1.39
	RV	1.00	1.00	1.00	1.00
APD (ms)	LV	278	317	268	237
	RV	246	309	241	241

Tabla 7. Resultados obtenidos tras duplicar el valor de la G_{Ks} . (Weiss et al. 2007)

La dispersión potencial de acción fue mayor en este eje que la reportada entre el epicardio y el endocardio: 25 ms apex-base (independiente de la velocidad de estimulación y la ubicación) versus 16 ms endo-epi.

Por otra parte, se realizaron estudios con miocitos de perro y humano donde la corriente I_{to} fue activada por despolarizaciones a 400 ms de duración para probar potenciales que varían entre +15 a +65 mV, derivados del potencial de retención de 80 mV, y que aumentan en intervalos de 10 mV. Antes de cada pulso de prueba, se aplicó una despolarización corta (5 ms) a 30 mV para inactivar la corriente rápida de Na^+ , mientras que la corriente de Ca^{2+} fue bloqueada por la nifedipina de 5 AM. Como se muestra en la Figura 13, los resultados obtenidos indicaron que los miocitos del ápex tienen una densidad de corriente pico significativamente mayor que los miocitos de la base en cualquier potencial de prueba estudiado. Por ejemplo, la amplitud de I_{to} fue de 29.6 ± 5.7 pA/pF en células del ápex frente al 16.5 ± 4.4 pA/pF de las células basales, dando lugar a un incremento del 56% (Szentadrassy et al. 2005).

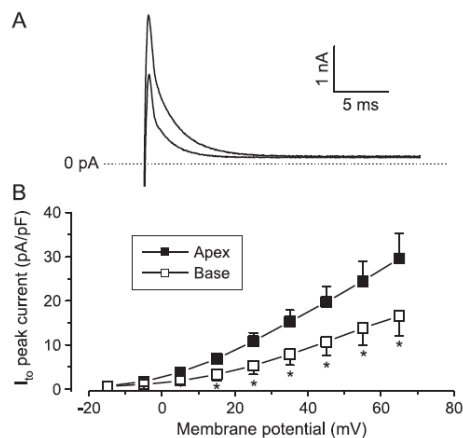


Figura 13. Gráfica comparativa de los valores picos de la I_{to} en el ápex frente a la base durante su activación (Szentadrassy et al. 2005)

Lo mismo ocurre con I_{ks} que se reduce (ápex 5.61 ± 0.43 vs base 2.14 ± 0.18 pA/pF a +50 mV), dando lugar a un incremento de ápex con respecto a base del 40%.

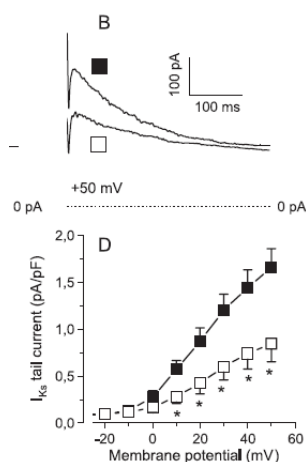


Figura 14. Gráfica comparativa de los valores picos de la I_{ks} en el ápex frente a la base durante su activación (Szentadrassy et al. 2005).

Por último, en otros estudios se buscaba separar el miocardio en células epicárdicas (EPI), midmiocárdicas (M) y endocárdicas (ENDO), y subdominios apicales, ventriculares medios y basales. Las propiedades del modelo celular en estas regiones fueron modificadas de acuerdo a las tendencias observadas en procesos experimentales. Específicamente, alteraron el modelo de conductancia G_{ks} de la corriente rectificadora lenta de K^+ . Transmuralmente, también modificaron la conductancia G_{to} de la corriente saliente transitoria de K^+ , lo que contribuye tanto a la duración y la forma del potencial de acción. Los cambios realizados se encuentran en la Tabla 8. Tabla con los valores modificados de la G_{ks} teniendo en cuenta la heterogeneidad ápex-base dependiente de la transmural, y los resultados obtenidos (Perotti et al. 2011).

Cell position	G_{to} [mS/ μ F]	G_{ks} [mS/ μ F]	APD ₉₀ [ms]
Epi-apex	0.110	0.263	158
Epi-mid	0.110	0.194	168
Epi-base	0.110	0.139	179
M-apex	0.110	0.103	189
M-mid	0.110	0.072	202
M-base	0.110	0.049	217
Endo-apex	0.094	0.136	182
Endo-mid	0.094	0.097	195
Endo-base	0.094	0.069	208

Tabla 8. Tabla con los valores modificados de la G_{ks} teniendo en cuenta la heterogeneidad ápex-base dependiente de la transmural, y los resultados obtenidos (Perotti et al. 2011).

Teniendo en cuenta todos estos estudios cabe destacar que las corrientes modificadas, a través de su conductancia, son la I_{ks} y la I_{to} , ambas implicadas en la repolarización del APD y con una diferencia de densidad apico-basal.

La conductancia, valor modificado en este trabajo, es la facilidad del paso de iones a través de la membrana.

Simulaciones unicelulares

Los valores modificados se exponen en las siguientes tablas. La primera modificación es tomada teniendo en cuenta la diferencia de densidad de los canales de I_{ks} y los estudios realizados con mapeo de las corrientes (Bayer et al. 2016) (Weiss et al. 2007). La segunda modificación del modelo computacional se extrae de la realización de un estudio experimental sobre miocitos caninos y humanos donde se mide la densidad de los componentes proteicos de los distintos canales mediante la técnica de Western blot (Szentadrassy et al. 2005). Por último, la tercera modificación del modelo computacional según las modificaciones realizadas en Perotti et al. (2011), dicta que los valores que multiplican a los valores normales del modelo son los porcentajes, obtenidos dividiendo entre el valor normal del modelo de simulación computacional Mahajan et al. (2008), usado en Perotti et al. (2011), y el valor indicado en la tabla de la Tabla 8.

	Modelo	O'Hara					
	Conductancias modificadas	G_{to} EPI (mS/ μ F)	G_{to} M (mS/ μ F)	G_{to} ENDO (mS/ μ F)	G_{Ks} EPI (mS/ μ F)	G_{Ks} M (mS/ μ F)	G_{Ks} ENDO (mS/ μ F)
	Valor inicial del modelo	0.02*4	0.02*4	0.02	0.0034*1.5	0.0034	0.0034
Diferencia entre ápex – base (1-X)*	Valor ápex	0.02*4	0.02*4	0.02	0.0034*1.5 *X	0.0034	0.0034
	Valor base	0.02*4	0.02*4	0.02	0.0034*1.5	0.0034	0.0034
Incremento del 56% en Ito e incremento del 40% en Iks	Valor ápex	0.02*4*1.56	0.02*4*1.56	0.02*1.56	0.0034*1.5*1.4	0.0034*1.4	0.0034*1.4
	Valor base	0.02*1.56	0.02*1.56	0.02*1.56	0.0034*1.5	0.0034	0.0034
Incrementos del ápex con respecto a la base de forma transmural	Valor ápex	0.02*4	0.02*4	0.02*0.854	0.0034*1.5*1.897	0.0034*0.3535	0.0034*0.987
	Valor base	0.02*4	0.02*4	0.02*0.854	0.0034*1.5*1.002	0.0034*0.743	0.0034*0.4978

Tabla 9. Valores modificados de G_{ks} y G_{to} según la bibliografía para el modelo de O'Hara et al. (2011).

Los valores de X van del 2 al 10.

	Modelo	ten Tusscher					
	Conductancias modificadas	G_{to} EPI (nS/pF)	G_{to} M (nS/pF)	G_{to} ENDO (nS/pF)	G_{Ks} EPI (nS/pF)	G_{Ks} M (nS/pF)	G_{Ks} ENDO (nS/pF)
	Valor inicial del modelo	0.294	0.294	0.073	0.392	0.098	0.392
Diferencia entre ápex – base (1-X)*	Valor ápex	0.294	0.294	0.073	0.392*X	0.098	0.392
	Valor base	0.294	0.294	0.073	0.392	0.098	0.392
Incremento del 56% en Ito e incremento del 40% en Iks	Valor ápex	0.294*1.56	0.294*1.56	0.073*1.56	0.392*1.4	0.098*1.4	0.392*1.4
	Valor base	0.294	0.294	0.073	0.392	0.098	0.392
Incrementos del ápex con respecto a la base de forma transmural	Valor ápex	0.294	0.294	0.073*0.8545	0.392*1.897	0.098*0.3535	0.392*0.981
	Valor base	0.294	0.294	0.073*0.8584	0.392*1.002	0.098*0.743	0.392*0.4978

Tabla 10. Valores modificados de G_{ks} y G_{to} según la bibliografía para el modelo de ten Tusscher et al. (2004).

Los valores de X van del 2 al 10.

Simulaciones 3D

Los valores modificados recogidos en la Tabla 9 y Tabla 10 son para las simulaciones realizadas en el modelo unicelular en Matlab o Elvira. Sin embargo, para las simulaciones en el prisma rectangular y en el modelo ventricular anatómicamente realista, donde hay una variación celular dentro de una geometría, también debe existir una variación de conductancia a través de esa geometría que exprese la heterogeneidad apico-basal, a este cambio gradual a lo largo de la estructura se le denomina gradiente.

Para la obtención del gradiente apico-basal utilizamos la siguiente ecuación.

$$G_{ks} = (G_{ksf} - G_{ks0}) / (x_f - x_0) * \text{gradient}(:, 1) - x_0 + G_{ks0}; \quad (16)$$

Donde G_{ksf} es el valor que toma en la base, G_{ks0} el valor que toma en el ápex, x_f es el valor máximo del gradiente, x_0 el valor mínimo, siendo el gradiente la distribución de los nodos de ápex a base.

Con esto obtenemos el fichero con los valores de gradiente máximos en ápex y mínimos en base tomando los valores descritos en las tablas (tablas) obtenidos del estudio de investigación.

Como expusimos en el apartado de Materias, para las simulaciones 3D usamos el software Elvira, que es un código de elementos finitos para la resolución de ecuaciones monodominio basado en el algoritmo de partición del operador.

Para realizar el modelo, se deben describir las características de cada uno de los nodos que lo componen, la unión entre ellos, el modelo computacional usado, entre otros. Todo esto viene detallado en los siguientes ficheros:

- PROP_NOD: especifica el tipo de modelo celular a utilizar de cada nodo.
- MATERIAL: especifica las propiedades eléctricas de conductividad del tejido y la capacitancia de la membrana.
- PROP_ELEM: especifica el sub-tipo de modelo celular a utilizar en cada nodo (EPI, ENDO, M) así como las direcciones de la fibra.
- NODES: especifica las coordenadas nodales.
- ELEMENTS: especifica la conectividad de los elementos y sus propiedades.
- PARAM_NOD: especifica los valores a usar de un nodo para cálculos matemáticos, este fichero indica los cambios que se hacen con respecto al modelo computacional usado. Aquí añadiremos nuestro gradiente que irá disminuyendo desde los nodos de ápex a base.
- STIMULUS: especifica la secuencia de estimulación y los nodos que vamos a estimular. En nuestro caso la estimulación se realizará de cada 20 ms, con una duración de 2 s y una corriente de 50 mV aplicado en los nodos de tipo endo. Estos valores permiten que se produzca la propagación del estímulo.
- MAIN: especifica los ficheros a usar en la simulación, el tiempo de ejecución de la simulación (en este trabajo haremos simulaciones de 1000 ms excepto para las ventriculares que serán de 500 ms) y las variables que se escriben para cada modelo.

Estos serían el conjunto de ficheros que describen el modelo 3D, posteriormente con estos datos se lanzará la simulación en Elvira que resolverá las ecuaciones de relación del modelo

monodominio y las de cada nodo correspondientes al modelo de simulación computacional seleccionado.

En la simulación del modelo de tira el punto donde se miden los valores para le ECG se encuentra en las coordenadas 49, -20, 0.57 con respecto al modelo.

Por otra parte, en la simulación del modelo del ventrículo anatómicamente realista, se realizan nueve mediciones, las nueve derivaciones precordiales. Las posiciones de estos puntos de medición se toman teniendo como referencia un modelo 3D de torso. Las coordenadas de estos puntos de medición con respecto al modelo son: 99.7337, 172.787, 242.308; 115.27, 123.000, 287.617; 97.2736, 102.987, 322.375; 75.6852, 73.4104, 350.292; 100.158, 19.0625, 347.989; 115.472, -30.4053, 328.846; 279.733, -44.8698, 270.353; 173.564, 251.048, 34.6096 y -99.6528, 78.481, 380.282.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado expondremos los resultados obtenidos de las distintas simulaciones así como su comparación y discusión con los resultados que obtuvieron en su momento los distintos artículos en los que hemos basado este trabajo de investigación.

También compararemos los resultados con los modelos de simulación del PA utilizados para ver si al cambiar las corrientes de I_{to} e I_{ks} los resultados son coherentes.

Los resultados obtenidos se agrupan en distintos subapartados dependiendo del modelo de simulación. Partimos de las simulaciones unicelulares realizadas en Matlab con las modificaciones en las dos corrientes indicadas anteriormente, calculamos el APD90 (es el valor del APD al 90% de la repolarización) de los distintos tipos de células y realizamos una comparación teniendo en cuenta la heterogeneidad.

Seguimos con la exposición y el análisis de los resultados obtenidos tras realizar la simulación del modelo de prisma triangular, con los cambios de corrientes debidos a la heterogeneidad apico-basal en los modelos de PA.

Exponemos el valor de los ECG medidos con los dos modelos usados sin los cambios de corriente y con éstos realizados. Se comparan los resultados obtenidos en este trabajo con los obtenidos en la bibliografía.

Finalmente se realiza el mismo estudio descrito anteriormente, pero en este caso para el modelo del ventrículo anatómicamente realista.

Por último, se muestra un análisis de los cambios obtenidos en la onda T de las distintas simulaciones.

4.1. Simulaciones unicelulares

En primer lugar, se realizaron simulaciones unicelulares para poder observar cómo afectaban de forma directa a los modelos de simulación del PA los distintos cambios expuestos y escogidos tras el análisis de la bibliografía. Para comprobar si los resultados obtenidos eran o no válidos y si sería bueno implementarlos en modelos 3D, se utilizó como medida la diferencia de APD entre el ápex y la base. Según experimentos esta diferencia debe encontrarse entre 30 y 50 ms (Szentadrassy et al. 2005) (Weiss et al. 2007) (Bayer et al. 2016).

En la Tabla 11 y Tabla 12, se muestran los resultados de las simulaciones unicelulares agrupadas por modelos de simulación del PA.

Art.	G_{ks} (mS/ μ F)	G_{to} (mS/ μ F)	Epi/Endo/M	APD90 (ms)
Valor inicial del modelo	0.0034*1.5	0.02*4	Epi(base)	237.2476
Weiss et al.	(0.0034*1.5)*2	0.02*4	Epi(apex)	226.9451
Simulaciones intermedias	(0.0034*1.5)*3	0.02*4	Epi(apex1)	218.8466
	(0.0034*1.5)*4	0.02*4	Epi(apex2)	212.1118
Bayer et al.	(0.0034*1.5)*5	0.02*4	Epi(apex3)	206.3789
Simulaciones de estudio	(0.0034*1.5)*6	0.02*4	Epi(apex4)	201.4072
	(0.0034*1.5)*7	0.02*4	Epi(apex5)	197.0181
	(0.0034*1.5)*8	0.02*4	Epi(apex6)	193.0984
	(0.0034*1.5)*9	0.02*4	Epi(apex7)	189.5538
	(0.0034*1.5)*10	0.02*4	Epi(apex8)	186.3225
Szentadrassy et al.	0.0034*1.4	0.02*4.0	Epi(base)	237.2476
	lks*1.4	lto*1.56	Epi (apex)	234.9862
	0.0034	0.02*4.0	M (base)	345.9799
	lks*1.4	lto*1.56	M (apex)	334.3652
	0.0034	0.02	Endo (base)	291.0694
	lks*1.4	lto*1.56	Endo (apex)	283.9926
Perotti et al.	0.00963	0.02*4	Epi (apex)	226.7694
	0.0038	0.02*4	Epi (base)	239.6566
	0.0012	0.02*4	M (base)	365.6642
	0.02526	0.02*4	M (apex)	263.5189
	0.0033	0.017	Endo (apex)	291.7474
	0.00023	0.017	Endo (base)	310.4244

Tabla 11. Modificaciones realizadas frente a los valores del modelo y resultado del APD90 obtenido en el modelo de O'Hara et al. (2011).

Art.	$G_{ks}(nS/pF)$	$G_{to}(nS/pF)$	Epi/Endo/M	APD90 (ms)
Valor inicial del modelo	0.392	0.294	Epi(base)	299.9976
Weiss et al.	0.392*2	0.294	Epi(apex2)	253.2188
Simulaciones intermedias	0.392*3	0.294	Epi(apex3)	227.0071
	0.392*4	0.294	Epi(apex4)	209.3057
Bayer et al.	0.392*5	0.294	Epi(apex5)	196.1505
Simulaciones de estudio	0.392*6	0.294	Epi(apex6)	185.8204
	0.392*7	0.294	Epi(apex7)	177.3926
	0.392*8	0.294	Epi(apex8)	170.3136
	0.392*9	0.294	Epi(apex9)	164.2467
	0.392*10	0.294	Epi(apex10)	158.9539
Szentadrassy et al.	0.392	0.294	Epi(base)	299.9976
	$I_{ks} * 1.4$	$I_{to} * 1.56$	Epi (apex)	276.8657
	0.098	0.294	M (base)	340.123
	$I_{ks} * 1.4$	$I_{to} * 1.56$	M (apex)	318.236
	0.392	0.073	Endo (base)	298.3128
	$I_{ks} * 1.4$	$I_{to} * 1.56$	Endo (apex)	276.0132
Perotti et al.	0.392*1.897	0.294	Epi (apex)	256.7235
	0.392*1.002	0.294	Epi (base)	299.8677
	0.098*0.743	0.294	M (base)	414.6285
	0.098*0.3535	0.294	M (apex)	447.2761
	0.392*0.981	0.073*0.8545	Endo (apex)	299.1491
	0.392*0.4978	0.073*0.8545	Endo (base)	347.0965

Tabla 12. Modificaciones realizadas frente a los valores del modelo y resultado del APD90 obtenido en el modelo de ten Tusscher et al. (2004).

En el modelo O'Hara et al. (2011) las simulaciones que se encuentran dentro del rango son la modificación de G_{ks} por 5, y la modificación al mismo tiempo de I_{ks} e I_{to} .

Por otra parte, en el modelo de ten Tusscher et al. (2004) se observa, atendiendo al rango, que una de las simulaciones óptimas es aquella donde el valor de la G_{ks} es multiplicado por 2.

Estas simulaciones anteriores, así como las intermedias recogidas en Tabla 12 se realizarán para los modelos 3D.

No todas las simulaciones escogidas cumplen el rango para cada modelo de simulación PA. Como ya hemos vistos algunas son óptimas el modelo O'Hara et al. (2011) pero para ten Tusscher et al. (2004) y viceversa. Se ha decidido realizar todas las seleccionadas para ambos modelos ya que en los modelos 3D (prisma rectangular y ventrículo anatómicamente realista) también entran en juego otros factores como la relación entre elementos y la propagación eléctrica.

4.2. Simulaciones modelo de prisma rectangular

En este apartado expondremos los resultados de las simulaciones del modelo del prisma rectangular en las dos configuraciones, con los dos modelos de simulación del PA y con los distintos cambios realizados en las corrientes I_{ks} e I_{to} según la bibliografía.

4.2.1. Efecto de modificar la corriente de I_{ks} aumentando G_{ks}

Comparamos los distintos resultados obtenidos con ambos modelos de simulación del PA y en ambas configuraciones.

Para ello se realiza una tabla resumen para cada uno de los cambios de G_{ks} donde extraemos los valores del APD en distintos puntos de la tira, comparando los valores obtenidos del mismo tipo celular en las zonas del ápex y de la base.

Después realizaremos un análisis de los resultados obtenidos y una comparación con los obtenidos en la bibliografía.

Modelo	Configuración ENDO% M% EPI%	Tipo de célula	APD90 basal en ápex (ms)	APD90 basal en base (ms)	APD90 en ápex (ms)	APD90 en base (ms)	Dif. APD90 (ms)
O'Hara et al.	36% 28% 36%	ENDO	303	303	291	303	12
		M	300	300	284	296	12
		EPI	241	241	227	239	12
	17% 42% 41%	ENDO	322	321	304	320	16
		M	295	299	285	302	17
		EPI	234	237	222	232	10
ten Tusscher et al.	36% 28% 36%	ENDO	304	304	260	300	40
		M	340	340	300	336	36
		EPI	299	299	256	295	40
	17% 42% 41%	ENDO	318	320	273	315	42
		M	355	355	317	350	33
		EPI	297	299	256	294	38

Tabla 13. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de $G_{ks} \cdot 2$, en ambos modelos con ambas configuraciones.

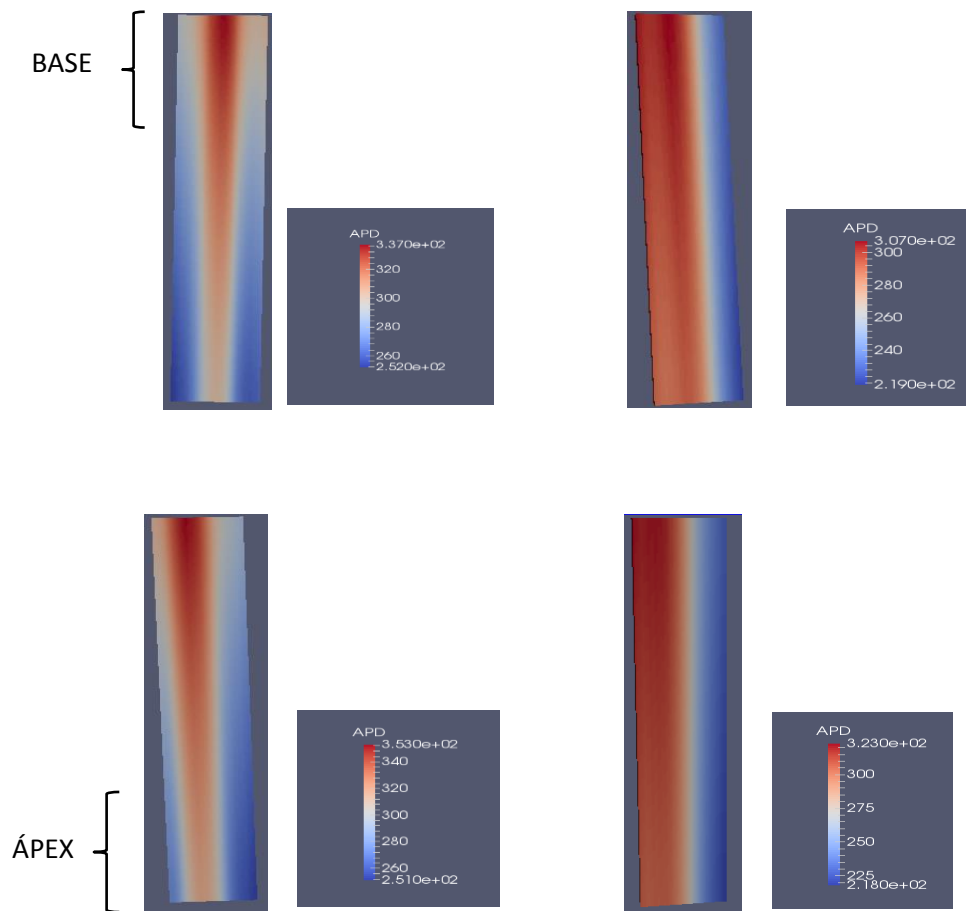


Figura 15. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de dos. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continúa en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior.

Modelo	Configuración ENDO% M% EPI%	Tipo de célula	APD90 basal en ápex (ms)	APD90 basal en base (ms)	APD90 en ápex (ms)	APD90 en base (ms)	Dif. APD90 (ms)
O'Hara et al.	36% 28% 36%	ENDO	303	303	279	302	23
		M	300	300	275	298	23
		EPI	241	241	222	236	14
	17% 42% 41%	ENDO	322	321	293	319	26
		M	295	299	281	305	24
		EPI	234	237	217	235	18
ten Tusscher et al.	36% 28% 36%	ENDO	304	304	234	298	54
		M	340	340	279	333	52
		EPI	299	299	232	292	60
	17% 42% 41%	ENDO	318	320	250	314	64
		M	355	355	287	347	60
		EPI	297	299	231	291	60

Tabla 14. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de $G_{Ks} \cdot 3$, en ambos modelos con ambas configuraciones.

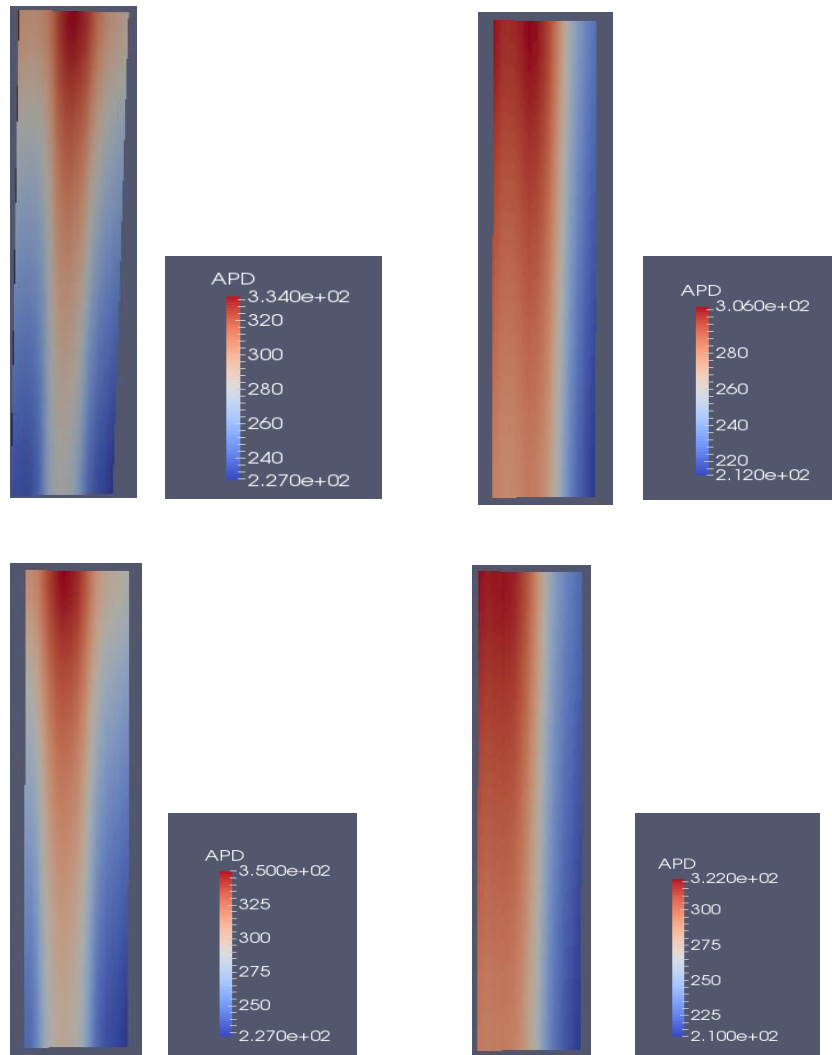


Figura 16. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de tres. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continúa en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior.

Modelo	Configuración ENDO% M% EPI%	Tipo de célula	APD90 basal en ápex (ms)	APD90 basal en base (ms)	APD90 en ápex (ms)	APD90 en base (ms)	Dif. APD90 (ms)
O'Hara et al.	36% 28% 36%	ENDO	303	303	267	300	23
		M	300	300	268	294	26
		EPI	241	241	212	235	23
	17% 42% 41%	ENDO	322	321	281	317	36
		M	295	299	275	304	29
		EPI	234	237	210	235	25
ten Tusscher et al.	36% 28% 36%	ENDO	304	304	216	294	78
		M	340	340	263	329	66
		EPI	299	299	217	293	76
	17% 42% 41%	ENDO	318	320	229	309	80
		M	355	355	275	345	70
		EPI	297	299	215	288	73

Tabla 15. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de G_{Ks}^* 4, en ambos modelos con ambas configuraciones.

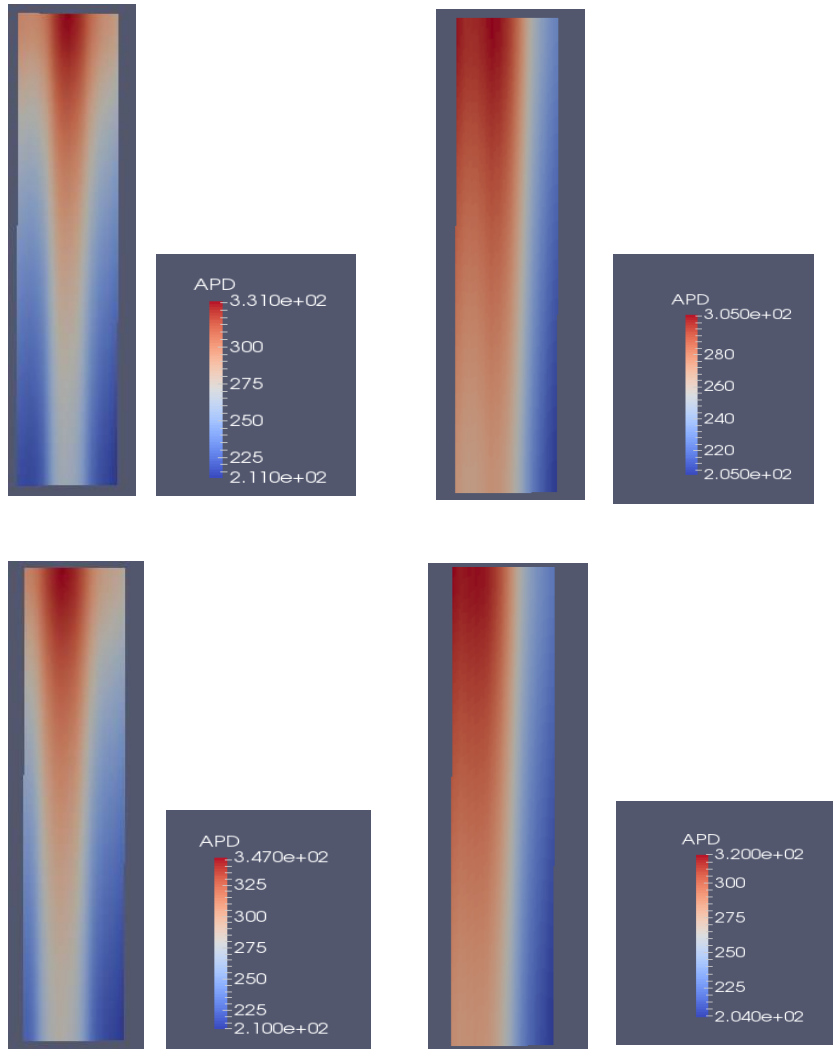


Figura 17. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{is} de cuatro. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior.

Modelo	Configuración ENDO% M% EPI%	Tipo de célula	APD90 basal en ápex (ms)	APD90 basal en base (ms)	APD90 en ápex (ms)	APD90 en base (ms)	Dif. APD90 (ms)
O'Hara et al.	36% 28% 36%	ENDO	303	303	258	298	40
		M	300	300	261	295	34
		EPI	241	241	203	232	29
	17% 42% 41%	ENDO	322	321	272	316	44
		M	295	299	262	295	33
		EPI	234	237	205	232	27
Ten Tusscher et al.	36% 28% 36%	ENDO	304	304	203	291	88
		M	340	340	247	326	79
		EPI	299	299	207	290	83
	17% 42% 41%	ENDO	318	320	219	308	89
		M	355	355	255	336	81
		EPI	297	299	202	285	83

Tabla 16. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios de G_{Ks}^* 5, en ambos modelos con ambas configuraciones.

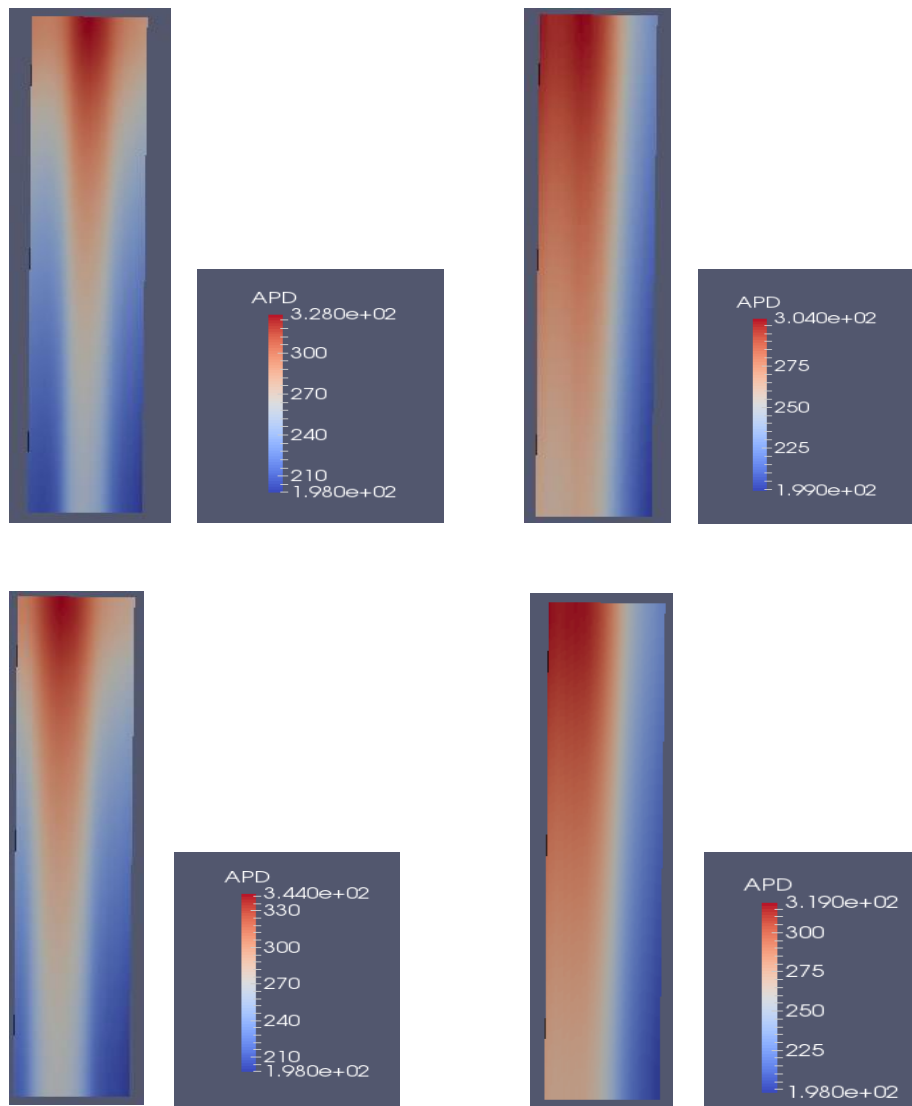


Figura 18. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{ks} de cinco. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa ten Tusscher et al. (2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con ten Tusscher et al. (2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con O'Hara et al. (2011) para la misma configuración anterior.

Analizando los resultados obtenidos que se encuentran recogidos en las tablas anteriores podemos observar que en el estado inicial, donde al modelo no se le ha aplicado ningún cambio, los valores entre la zona del ápex y la zona de la base no tienen diferencias apreciables. Esto es debido a que los modelos de los que partimos, tanto O'Hara et al. (2011) como ten Tusscher et al. (2004) no recogen la heterogeneidad ápex-base que se intenta reflejar en este trabajo.

Una vez aplicado el gradiente correspondiente, en este caso el factor que multiplica a la G_{Ks} en el ápex toma el valor máximo y va decreciendo hasta los nodos de la base donde toma el valor de 1, podemos observar que el valor del APD cambia.

Por una parte, la G_{Ks} no tiene modificación en el extremo final de la zona basal debido a que el factor multiplicativo en este extremo es 1, de ahí que observemos en la tabla que los cambios de APD son mucho menores entre los valores iniciales del modelo sin ninguna modificación y los valores medidos en la base una vez aplicado el gradiente.

Por otra parte, podemos observar que se produce un acortamiento del valor del APD tanto en la base, aunque a veces sea inapreciable debido a que los valores medidos están justo en el extremo de la zona de la base y por tanto no se han producido cambios, como en el ápex. Esta reducción es lógica ya que si se aumenta la conductancia de la corriente I_{Ks} aumenta el valor de esta que significa una acumulación progresiva de canales iónicos abiertos.

En el modelo de O'Hara et al. (2011) cuando la célula se encuentra a potenciales hiperpolarizados, en la ecuación (10) de la I_{Ks} predomina la desactivación de estos canales, mientras que por otro lado cuando la célula se encuentra a potenciales despolarizados se produce un aumento de la activación, esto se encuentra regulado en la ecuación del modelo matemático mediante dos variables que representan las dos puertas (activación e inactivación). También en este modelo se tiene en cuenta la dependencia de los canales con respecto a la concentración intracelular de Ca^{2+} (ten Tusscher et al. 2004), afectando a la apertura de los canales teniendo en cuenta dicha concentración.

En los resultados obtenidos con el modelo de O'Hara et al. (2011) observamos que no se producen grandes cambios de la base frente al ápex tras el aumento al doble del valor (primera tabla) de la corriente de I_{Ks} . Esto se debe a que no hay una gran densidad de I_{Ks} en este modelo con respecto a otros, también a que tiene en cuenta más aspectos como la concentración intracelular de Ca^{+2} que reduce el valor de la conductancia siendo un factor divisorio de esta.

Otro aspecto que puede explicar la escasa diferencia de los resultados tras la modificación son los experimentos de Jost N et al. (2009) donde se obtiene que en condiciones normales, es decir en ausencia de estimulación, los canales de I_{Ks} tienen una pequeña amplitud y una cinética de desactivación rápida en los ventrículos humanos que indican que no jugaría un papel determinante en la variación de APD. A medida que vamos realizando cambios más significativos sobre la I_{Ks} se va apreciando como la diferenciación va aumentando entre zonas a valores experimentales.

Por otra parte, nos encontramos con los valores obtenidos tras la simulación con el modelo de ten Tusscher et al. (2004), donde se produce diferencias de APD90 de entre 30 y 40 ms tras modificar el gradiente de la G_{Ks} al doble (Tabla 13). Cuando aumentamos aún más el gradiente en este modelo, los valores de diferencia de APD90 se van saliendo de los rangos experimentales.

En modelo de ten Tusscher et al. (2004) tiene una mayor densidad de I_{ks} frente a otros modelos, diez veces mayor. Esto es debido a que no se tuvo en cuenta las densidades de corriente obtenida para ajustar G_{ks} y modelar I_{ks} ya que si se tomaban estos valores, al realizar las simulaciones se obtenía una diferencia del APD entre las células M y EPI de 10 ms cuando realmente los valores experimentales (Courtemanche M, Ramirez RJ 1998)(Drouin E et al.1995) indican que hay una diferencia de 100 ms. Por tanto, se encontraron con una discrepancia entre la densidad de corriente medida en los experimentos con pinzas de tensión y la contribución de la corriente de APD. Indicaron que la discrepancia se debía a la sensibilidad de los canales de I_{ks} que se había visto afectada por el procedimiento de aislamiento produciendo degradaciones considerables en los canales.

Teniendo esto en cuenta tomaron los valores que ratificaban la diferencia de 100 ms entre células M y EPI encontradas experimentalmente(Drouin E et al. 1995).

Al comparar estos resultados de la Tabla 13 con los del artículo vemos que el modelo de ten Tusscher et al. (2004), que es el modelo que también se emplea en Weiss et al. (2007) obtiene resultados similares siendo la diferencia del APD de entre 30 a 40 ms.

En este estudios para la simulación de la heterogeneidad apico-basal se aplicó el doble de valor en el ápex con respecto a la base de la G_{ks} (Weiss et al. 2007) basándose en la distribución de los canales iónicos de I_{ks} , es decir, en su densidad de ahí que en el modelo de O'Hara et al. (2011) los resultados disten en gran medida con respecto a lo obtenido en Weiss et al. (2007)

	position	Endo	M	Epi base	Epi apex
g_{to} (nS/pF)	LV	0.073	0.294	0.294	0.294
	RV	0.073	0.258	0.258	0.258
g_{Ks} (nS/pF)	LV	0.2254	0.049	0.245	0.49
	RV	0.426	0.093	0.463	0.463
k_{NaCa} (pA/pF)	LV	1.00	1.50	1.39	1.39
	RV	1.00	1.00	1.00	1.00
APD (ms)	LV	278	317	268	237
	RV	246	309	241	241

Tabla 17. Tabla valores obtenidos simulaciones en Weiss et al. (2007).

Como ya hemos indicado, a medida que vamos aumentando los valores de la I_{ks} está va afectando al valor del APD y se va dando una mayor diferencia entre los resultados obtenidos en la zona del ápex con respecto de la base pero en el caso del modelo de ten Tusscher et al. (2004) los valores de diferencia se salen del rango de los valores experimentales de diferencia entre el ápex y la base.

Por otra parte, cuando la I_{ks} va aumentado en el modelo O'Hara et al. (2011), y la diferencia se hace más significativa entre las dos zonas los resultados se acercan al rango. Cuando estamos en las pruebas intermedias, los valores obtenidos de ten Tusscher et al. (2004) se salen del rango

y los obtenidos en O'Hara et al. (2011) no llegan pero cuando el gradiente toma valores de 5 a 1, los valores obtenidos en la simulación con O'Hara et al. (2011) entran en el rango.

Este gradiente se aplicó también en simulaciones realizadas en Bayer et al. (2016), se tomó dicho gradiente para que el valor del APD en el ápex fuese similar a los valores tomados clínicamente por Bayer et al. (2016). Obteniendo una diferencia dentro del rango y siendo el APD de la base mayor que en el ápex.

4.2.2. Efectos de modificar las corrientes de I_{ks} e I_{to}

En primer lugar, expondremos los resultados obtenidos de la simulación, con ambos modelos de simulación del PA y con las distintas configuraciones, en una tabla resumen.

Posteriormente haremos un análisis de esos resultados y los compararemos con los que han sido obtenidos en estudios anteriores.

Modelo	Configuración ENDO% M% EPI%	Tipo de célula	APD90 basal en ápex (ms)	APD90 basal en base (ms)	APD90 en ápex (ms)	APD90 en base (ms)	Dif. APD90 (ms)
O'Hara et al.	36% 28% 36%	ENDO	303	303	297	302	5
		M	300	300	290	297	7
		EPI	241	241	235	237	2
	17% 42% 41%	ENDO	322	321	314	320	6
		M	295	299	299	310	11
		EPI	234	237	233	237	4
ten Tusscher et al.	36% 28% 36%	ENDO	304	304	283	303	20
		M	340	340	320	336	16
		EPI	299	299	278	302	24
	17% 42% 41%	ENDO	318	320	296	315	14
		M	355	355	332	350	18
		EPI	297	299	274	294	20

Tabla 18. Tabla resumen de los resultados extraídos tras los cambios en ambos modelos con ambas configuraciones.

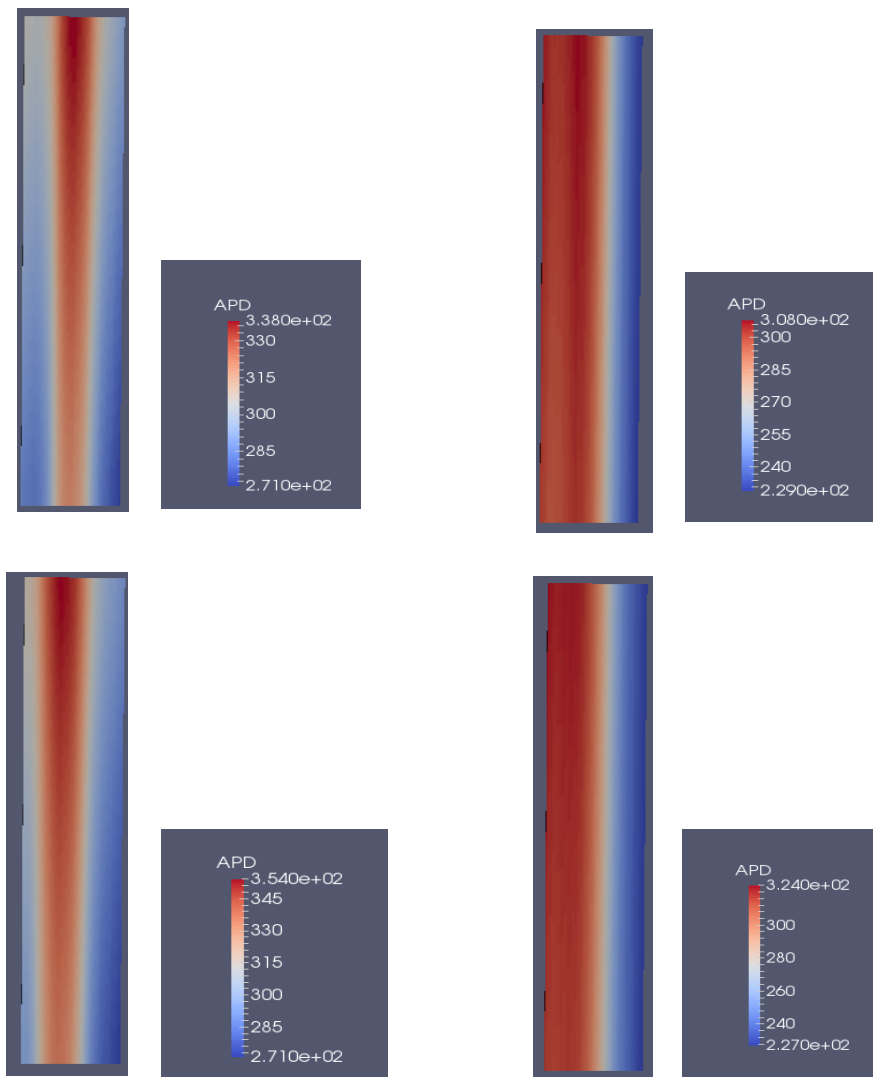


Figura 19. Representación de los gradientes de APD de ápex a base con un gradiente en la G_{is} de 1.4 y en la G_{to} de 1.56. De izquierda a derecha, empezando por la zona superior se representa (ten Tusscher et al. 2004) para la configuración 36%ENDO 28%M 36%EPI, (O'Hara et al. 2011) para la misma configuración anterior, se continua en la zona de abajo con (ten Tusscher et al. 2004) con la configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI y finalmente con (O'Hara et al. 2011) para la misma configuración anterior.

En esta simulación se realizaron dos cambios en los distintos modelos, en primero lugar se multiplicó el valor de la G_{ks} por 1.4, el segundo cambio fue realizar un aumento pero en este caso de la G_{to} a 1.56. Estos cambios se realizaron teniendo en cuenta los cálculos obtenidos experimentalmente de diferencia de densidad de estos canales tanto en ápex como en base.

El experimento realizado por Szentadrassy et al. (2005), tras realizar pruebas con miocitos de perro y humano donde la corriente I_{to} fue activado por despolarizaciones de 400 ms de duración para probar potenciales que van de +15 a +65 mV, obtuvo que los miocitos del ápex una densidad pico de corriente mayor que los miocitos de la base en cualquier potencial de prueba estudiado. Por ejemplo, la amplitud de I_{to} fue de 29.6 +/- 5.7 pA/pF en células del ápex frente al 16.5 +/- 4.4 pA/pF de las células basales. Dando lugar a un incremento del 56% de una zona frente a la otra (Szentadrassy et al. 2005).

Lo mismo ocurrió con la corriente de I_{ks} (5.61 +/- 0.43 versus 2.14 +/- 0.18 pA/pF at +50 mV), dando lugar a un incremento de ápex con respecto a base del 40%.

Analizando los resultados podemos observar que aunque apliquemos esta heterogeneidad en los modelos no es suficiente para plasmar la heterogeneidad existente. En el caso de I_{ks} en O'Hara et al. (2011) hemos visto que el valor viene dado por más factores, como la dependencia de la concentración de Ca^{+2} intracelular, además, la densidad de la corriente de I_{ks} no es muy elevada. Como hemos expuesto anteriormente el modelo O'Hara et al. (2011) toma los valores experimentales de obtención de densidad de corriente aunque no cumplan con los valores experimentales sobre la contribución de la corriente de APD.

Pero en este caso no solo tenemos el valor de la I_{ks} modificado, sino también la I_{to} . En O'Hara et al. (2011) el valor de la I_{to} se estableció de manera que el comportamiento de fase 1 del PA simulado fuera similar al de los experimentos endocárdicos humanos no enfermos. (O'Hara et al. 2011). La corriente I_{to} viene regulada en parte, por los efectos de la CaMK. Esta relación viene dada por los mediciones realizadas por Tessier S et al. (1999) y Wagner S et al. (2009).

La corriente I_{to} solo afecta a la fase 1 del PA justo antes de que se produzca la fase de meseta, es un repolarización temprana, donde se produce una bajada del PA, al aumentar en un 0.58 el valor de I_{to} de la ápex frente a la base teniendo en cuenta que depende de otras variables y que actúa en un tramo corto del PA no produce apenas cambio en el APD.

Por tanto al aumentar la I_{ks} solo en 0.4 y la I_{to} en 0.58 teniendo en cuenta la formulación dentro del modelo estamos dando muy poca variación entre una zona y otra a dos corrientes que no tienen un efecto significativo en el cambio de APD.

Por otra parte, en ten Tusscher et al. (2004), si se aprecian variaciones en el APD aunque no lleguen a estar dentro del rango experimental pero son mucho mayores que en O'Hara et al. (2011). Pero al ser una variación muy pequeña entre ambas partes no se produce una diferenciación significativa, debido a que al I_{to} solo actúa al inicio del PA y por tanto solo produce el cambio en ese punto, la I_{ks} actúa a lo largo del PA pero su incremento al ser del 0.4 del ápex frente a la base tampoco se encuentran grandes diferencias.

Por tanto, se tiene que los datos experimentales en Szentadrassy et al. (2005) muestran que la diferencia de densidad de I_{ks} e I_{to} entre ápex y base son del 0.4 y del 0.58, respectivamente pero que no son suficientes para respetar los valores experimentales de contribución de la corriente de APD. Esto puede deberse, como se indicaba en ten Tusscher et al. (2004) a que la sensibilidad

de los canales iónicos se ha visto afectada por el procedimiento de aislamiento para calcular la densidad.

4.2.3. Cambios de la onda T tras las modificaciones.

En este apartado se va a analizar los diferentes cambios que ha sufrido la onda T del ECG teniendo en cuenta los cambios que se han realizado en los distintos modelos.

Se mostrará para cada uno de los modelos y configuraciones una representación del ECG obtenido de la simulación del modelo de simulación del PA sin ningún cambio, frente a los ECG de las simulaciones con las modificaciones realizadas.

En primer lugar, se han representado los resultados obtenidos tras realizar las simulaciones con el modelo de O'Hara et al. (2011).

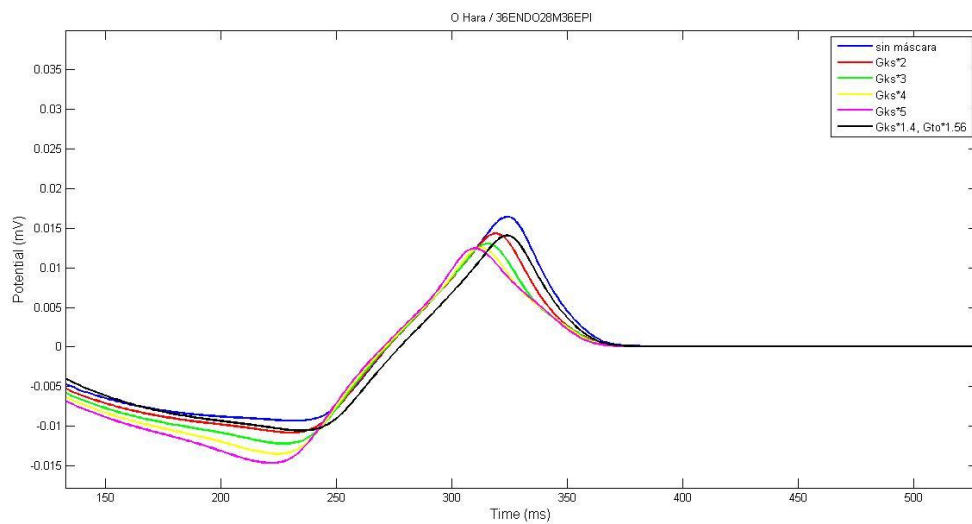


Figura 20. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI.

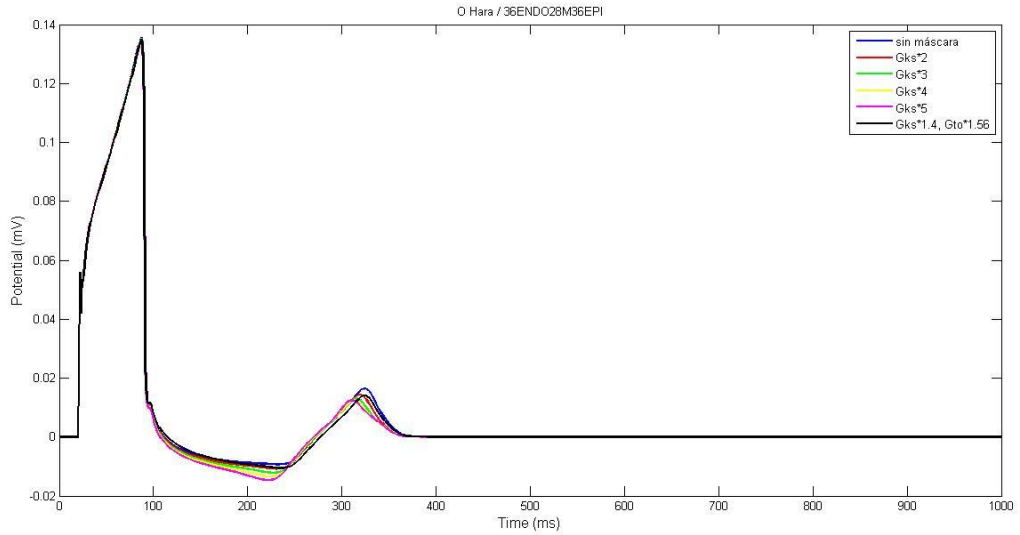


Figura 21. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI.

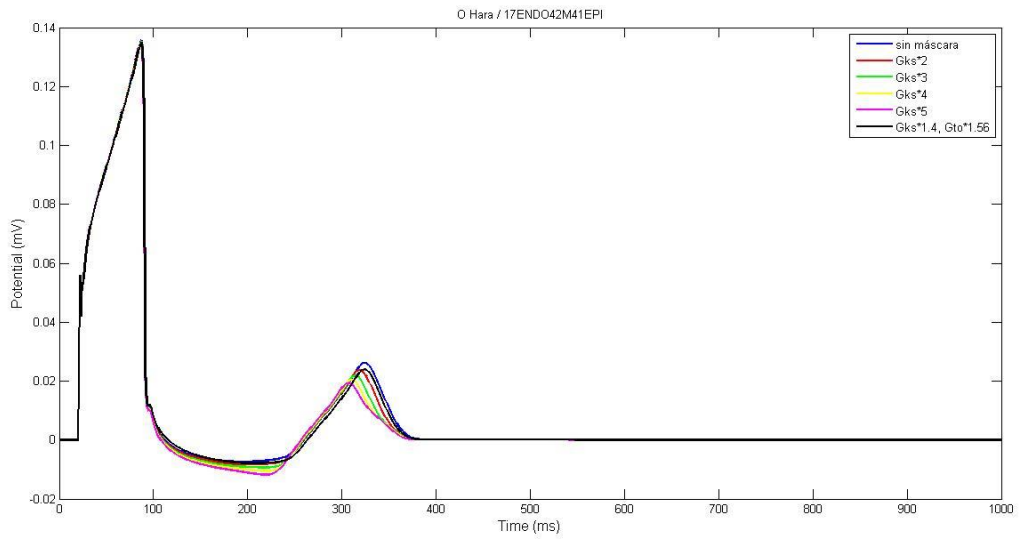


Figura 22. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI.

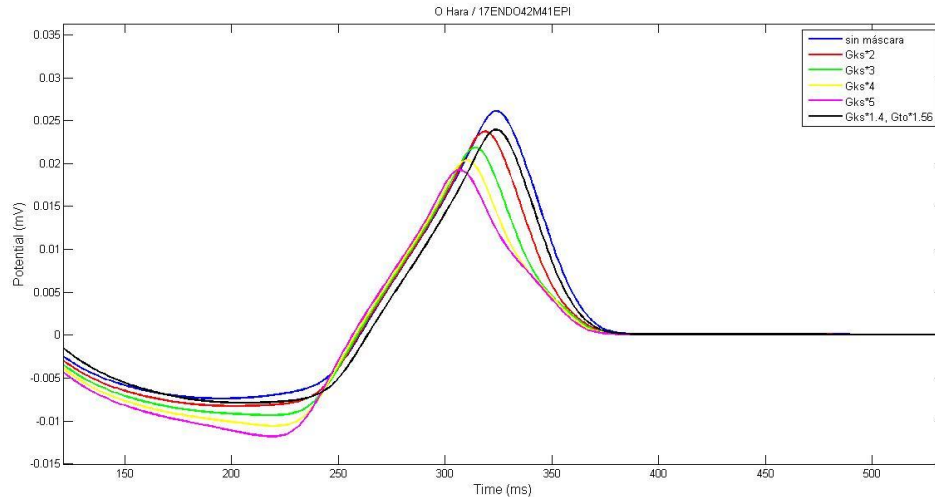


Figura 23. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo O'Hara et al. (2011) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI.

Como podemos observar el cambio se produce sobre todo en la parte final del ECG, en la onda T, ya que es donde actúa mayormente la corriente I_{Ks} puesto que los canales de I_{Ks} son activados en la fase 4 del potencial de acción, es decir, durante la repolarización que corresponde con la representación en el ECG de la onda T.

En los resultados de las simulaciones realizadas se produce un desplazamiento hacia la izquierda de la onda, es decir, la repolarización tiene una duración menor y por tanto la onda T se acorta en el tiempo. A medida que se produce un aumento de I_{Ks} el valor de la onda T en el tiempo es menor y se produce también una disminución de su amplitud. Esto es debido a que como hay un mayor número de canales iónicos abiertos la repolarización se produce con mayor rapidez y el potencial no llega a valores tan altos puesto que el intercambio de iones se produce con mayor rapidez.

En el único caso donde no se produce una reducción del tiempo en la onda T es cuando se realiza la modificación de la I_{to} junto a la I_{Ks} . En este caso, la reducción del potencial es provocada por la combinación del aumento de ambas corrientes, aunque no se produzca una reducción en el tiempo ya que el aumento en I_{Ks} de ápex frente a base es muy pequeño, si se obtiene la disminución del potencial. Cuando aumenta la corriente de I_{to} , el "notch" de la fase 1 o fase de rápida repolarización, donde actúa la I_{to} , disminuye ya que la salida de potasio se produce a mayor velocidad al encontrarse más canales activos y por tanto los valores del potencial no se elevan tanto. Por otra parte, el aumento de I_{Ks} también produce un suavizado en el PA produciendo la disminución de este. Por tanto aunque la variación no es muy significativa si se produce una disminución del potencial.

Por otra parte, al comparar ambas configuraciones, vemos que la amplitud de la simulación con configuración de la tira 36%ENDO 28%M 36%EPI es menor con respecto a la tira con configuración 17%ENDO 42%M 41%EPI. Esto sucede ya que en el modelo (O'Hara et al. 2011) la capa miocárdica tiene un mayor APD y durante el PA alcanza niveles más elevados, por ello la configuración con mayor porcentaje de células miocárdicas tiene una mayor amplitud.

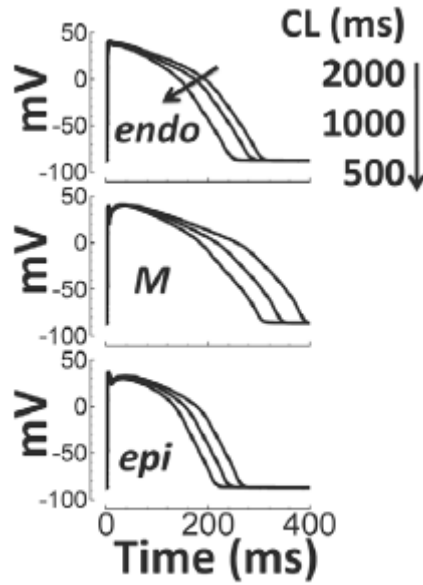


Figura 24. APDs del modelo O'Hara et al. (2011) según velocidad.(O'Hara et al. 2011)

En segundo lugar, se han representado los resultados obtenidos tras realizar las simulaciones con el modelo ten Tusscher et al. (2004).

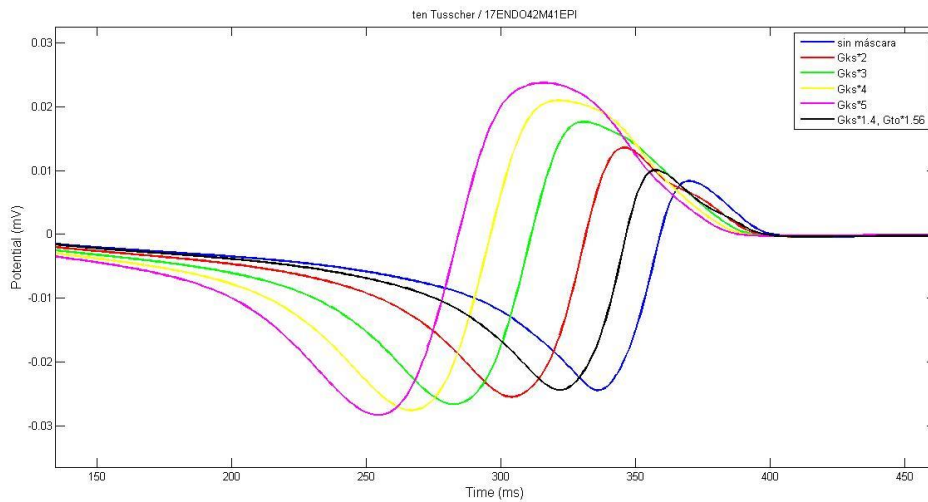


Figura 25. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI.

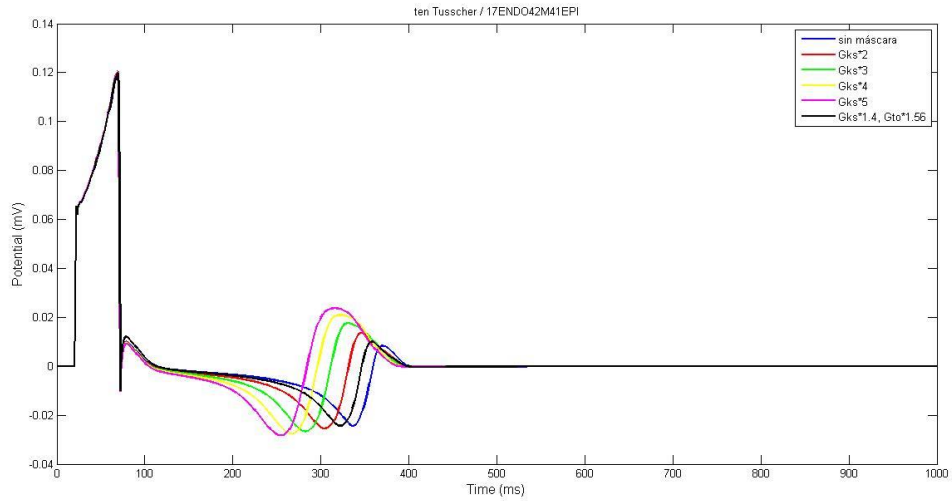


Figura 26. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 17%ENDO 42%M 41% EPI.

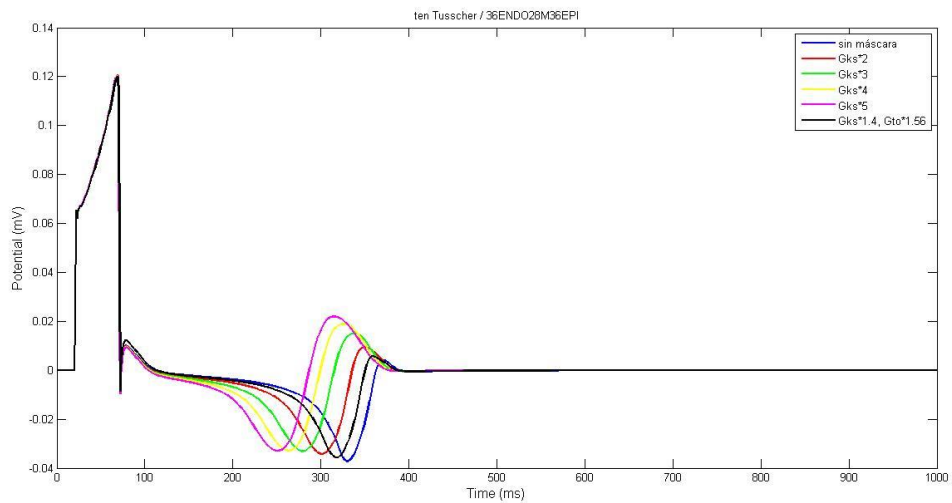


Figura 27. Gráfica comparativa del pseudo-ECG obtenido tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI.

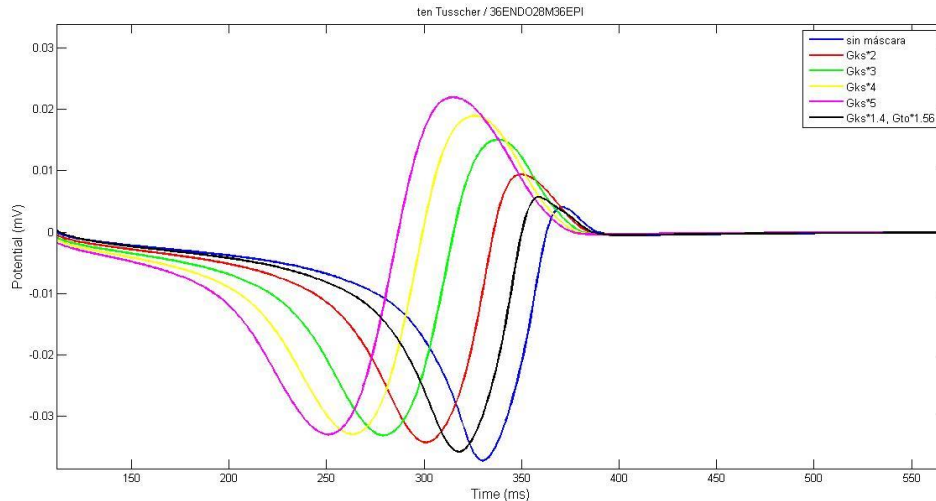


Figura 28. Gráfica comparativa de la onda T obtenida tras la simulación del modelo ten Tusscher et al. (2004) sin modificación frente al mismo modelo con las modificaciones expuestas anteriormente, para la configuración 36%ENDO 28%M 36% EPI.

Al igual que en el modelo de O'Hara et al. (2011) las modificaciones en el pseudo-ECG se producen en la onda T, es decir, aquella que representa la repolarización en el PA puesto que los cambios realizados en gran parte afectan sobre todo a esta fase del PA que es donde actúa la I_{ks} , también hay un cambio en la I_{to} pero de menor medida.

Observando la Figura 28 se aprecia que a mayor valor de I_{ks} se produce un aumento de área dado por la amplitud de la zona positiva de la onda T frente a la negativa.

Además, se observa que el inicio de la onda T, es decir, de la fase de repolarización, se produce antes cuanto mayor es al I_{ks} .

La existencia de un área negativa y positiva es debido a que cuando se produce la toma de medida no se está realizando el proceso de repolarización de forma lineal. Al aumentar la I_{ks} la repolarización se produce de forma más temprana y en mayor medida, por tanto la onda T se inicia antes en el tiempo teniendo una mayor área positiva. Sin embargo, el peso al calcular el área de la onda T es mayor a medida que la I_{ks} aumenta. Esto indica que aunque la repolarización se inicie antes en algunas zonas, de forma total en el modelo finaliza prácticamente igual que sin realizarse cambios.

Esta duración viene dada porque los cambios se realizan solo en la parte del ápex, encontrándose la base sin modificar. Debido a la influencia de la corriente I_{ks} en este modelo frente a otros se observa que la onda T se inicializa antes por el aumento en la apertura de canales en el ápex pero finaliza prácticamente a la vez que el modelo sin modificar porque las modificaciones no se realizan en todo el modelo.

Con respecto al cambio de I_{to} apenas es apreciable puesto que esta corriente afecta en la fase 1 del PA, no reflejándose por tanto en la onda T.

4.3. Simulaciones del modelo ventricular anatómicamente realista

En este apartado expondremos el resultado obtenido tras realizar la simulación con el modelo del ventrículo anatómicamente realista.

En primer lugar se realiza una comparación de los resultados obtenidos de la simulación del modelo sin ningún cambio frente a los resultados obtenidos tras multiplicar la $G_{ks} * 2$. Posteriormente estos resultados obtenidos tras el cambio se comparan con los valores recogidos en una tabla que estipulan los valores rango de un ECG normal.

Wu et al. (2003) realizaron mediciones estándar de ECG estándar simultáneos de 12 derivaciones a 5360 sujetos aparentemente sanos (3614 hombres y 1.746 mujeres, de edades comprendidas entre los 18 y los 84 años). Se obtuvieron mediante un grabador digital y se procesaron con un programa informático. Se calcularon las medianas, los límites inferiores (2º percentil) y los límites superiores (98º percentil) de los resultados obtenidos.

Con estos valores analizaron el comportamiento normal del ECG, obteniendo que el ECG de un paciente sano debe tener un intervalo QRS con un valor igual a menor a 120 ms.

Por otra parte recogieron los intervalos de amplitud de cada derivación de cada onda en la Tabla 19.

Lead	Sex	18–29 Years	30–39 Years	40–49 Years	50–59 Years	≥60 Years
I	Male	0.23 (0.10, 0.45)	0.23 (0.08, 0.46)	0.22 (0.08, 0.42)	0.20 (0.06, 0.41)	0.16 (0.05, 0.37)
	Female	0.19 (0.09, 0.35)	0.18 (0.07, 0.34)	0.20 (0.09, 0.36)	0.19 (0.06, 0.34)	0.17 (0.05, 0.36)
II	Male	0.36 (0.14, 0.63)	0.33 (0.13, 0.57)	0.29 (0.11, 0.54)	0.26 (0.09, 0.47)	0.26 (0.08, 0.48)
	Female	0.26 (0.10, 0.50)	0.24 (0.08, 0.46)	0.25 (0.09, 0.44)	0.22 (0.07, 0.45)	0.23 (0.07, 0.42)
III	Male	0.16 (0.04, 0.44)	0.15 (0.03, 0.38)	0.12 (0.03, 0.36)	0.11 (0.03, 0.33)	0.12 (0.03, 0.35)
	Female	0.10 (0.03, 0.28)	0.10 (0.03, 0.24)	0.09 (0.02, 0.25)	0.08 (0.02, 0.25)	0.10 (0.04, 0.29)
aVR	Male	–	–	–	0.05 (0.03, 0.07)	0.02 (0.02, 0.07)
	Female	–	–	n=2	n=3 0.03 (0.02, 0.06)	n=16 0.03 (0.02, 0.10)
aVL	Male	0.10 (0.02, 0.28)	0.11 (0.02, 0.30)	0.10 (0.02, 0.26)	0.09 (0.02, 0.28)	0.08 (0.02, 0.23)
	Female	0.08 (0.03, 0.19)	0.08 (0.02, 0.20)	0.10 (0.03, 0.24)	0.09 (0.03, 0.23)	0.08 (0.02, 0.24)
aVF	Male	0.25 (0.06, 0.52)	0.22 (0.06, 0.45)	0.18 (0.05, 0.43)	0.17 (0.05, 0.40)	0.18 (0.05, 0.40)
	Female	0.17 (0.05, 0.37)	0.16 (0.05, 0.34)	0.15 (0.05, 0.33)	0.14 (0.05, 0.35)	0.16 (0.04, 0.35)
V ₁	Male	0.25 (0.05, 0.75)	0.25 (0.04, 0.68)	0.22 (0.04, 0.65)	0.20 (0.04, 0.59)	0.15 (0.03, 0.50)
	Female	0.08 (0.02, 0.28)	0.09 (0.02, 0.32)	0.07 (0.02, 0.30)	0.08 (0.02, 0.26)	0.08 (0.02, 0.30)
V ₂	Male	0.89 (0.34, 1.58)	0.85 (0.32, 1.42)	0.80 (0.27, 1.39)	0.71 (0.22, 1.19)	0.55 (0.14, 1.12)
	Female	0.39 (0.10, 0.84)	0.39 (0.09, 0.79)	0.35 (0.08, 0.77)	0.34 (0.08, 0.85)	0.32 (0.04, 0.72)
V ₃	Male	0.94 (0.43, 1.66)	0.91 (0.34, 1.53)	0.84 (0.28, 1.49)	0.73 (0.24, 1.25)	0.60 (0.16, 1.27)
	Female	0.48 (0.14, 0.94)	0.49 (0.12, 0.91)	0.43 (0.10, 0.88)	0.39 (0.07, 0.96)	0.35 (0.06, 0.82)
V ₄	Male	0.79 (0.32, 1.46)	0.72 (0.24, 1.31)	0.66 (0.19, 1.26)	0.57 (0.15, 1.13)	0.50 (0.12, 1.20)
	Female	0.44 (0.15, 0.80)	0.44 (0.11, 0.84)	0.39 (0.12, 0.83)	0.35 (0.06, 0.84)	0.31 (0.05, 0.74)
V ₅	Male	0.55 (0.22, 0.99)	0.48 (0.17, 0.95)	0.45 (0.13, 0.89)	0.41 (0.09, 0.82)	0.37 (0.08, 0.83)
	Female	0.37 (0.15, 0.64)	0.35 (0.14, 0.65)	0.33 (0.14, 0.66)	0.31 (0.06, 0.67)	0.28 (0.08, 0.61)
V ₆	Male	0.38 (0.16, 0.70)	0.34 (0.13, 0.68)	0.32 (0.11, 0.63)	0.30 (0.09, 0.58)	0.28 (0.07, 0.59)
	Female	0.28 (0.12, 0.51)	0.26 (0.11, 0.50)	0.27 (0.12, 0.50)	0.25 (0.07, 0.50)	0.24 (0.07, 0.45)

Tabla 19. Tabla de los valores medios y rangos de la onda T tras medir un gran número de ECG(Wu et al. 2003).

Los resultados obtenidos tras realizar las simulaciones son los expuestos a continuación, en primer lugar se representan los valores obtenidos con el modelo de ten Tusscher et al. (2004) y después se exponen los obtenidos con O'Hara et al. (2011).

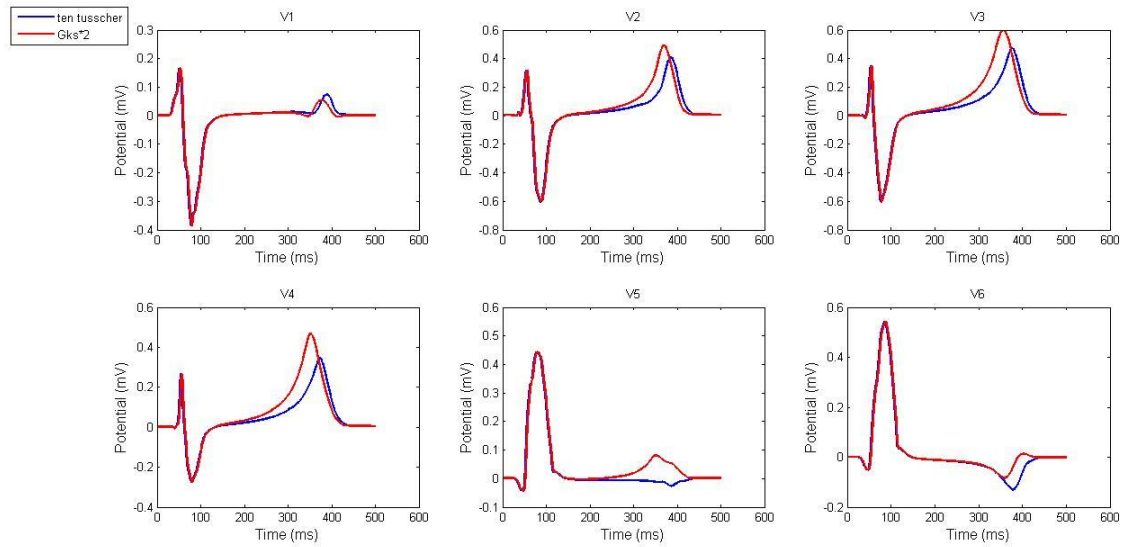


Figura 29. Representación psuedo-ECG de las derivaciones obtenidas de las medidas del modelo del ventrículo anatómicamente realista. (ten Tusscher et al. 2004)

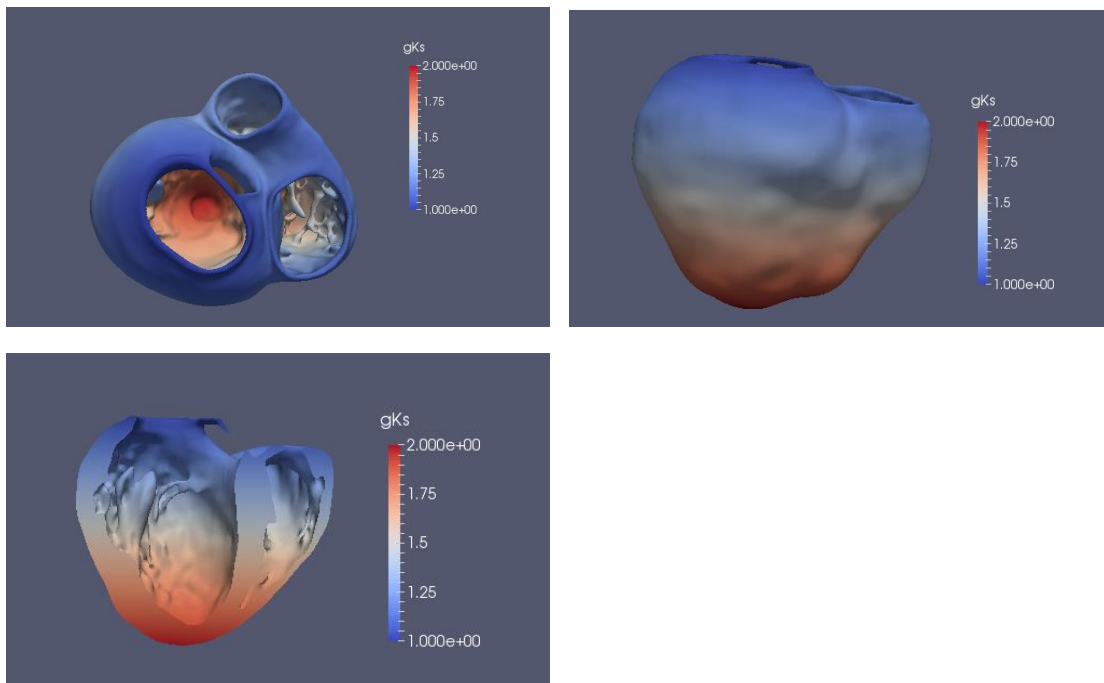


Figura 30. Modelo del ventrículo anatómicamente realista con un gradiente de 2 aplicado a la G_{Ks} .

En el modelo de ten Tusscher et al. (2004) se observa que se produce una modificación en la onda T del ECG, como se ha indicado en ocasiones anteriores, la I_{ks} , corriente modificada, actúa en la repolarización, es decir, en la última fase del PA y la onda T es la representación de dicho proceso.

Como se observa, se producen un acortamiento de la onda T en V1, V2, V3 y V4. En el resto, es decir, en V5 y V6 el tiempo de duración de la onda es similar al modelo antes de producirse ningún cambio, pero sin embargo si se produce un aumento en la amplitud de todas las medidas de las derivadas, es decir, el potencial de acción aumenta debido a que se acorta la duración de a onda T o a que se produce antes.

Comparando las amplitudes obtenidas con las reflejadas en la tabla de la Tabla 19 vemos que cuando se produce el aumento de la I_{ks} y existe un gradiente apico-basal, las amplitudes se acercan más a los rangos que podemos observar en Tabla 19..

Sobre todo las mejoras se aprecian en V5 y V6, que miden la actividad cardíaca del ventrículo izquierdo, donde la onda T pasa de ser negativa o no existir a entrar dentro del rango.

Los resultados obtenidos con el modelo O'Hara et al. (2011) se exponen a continuación.

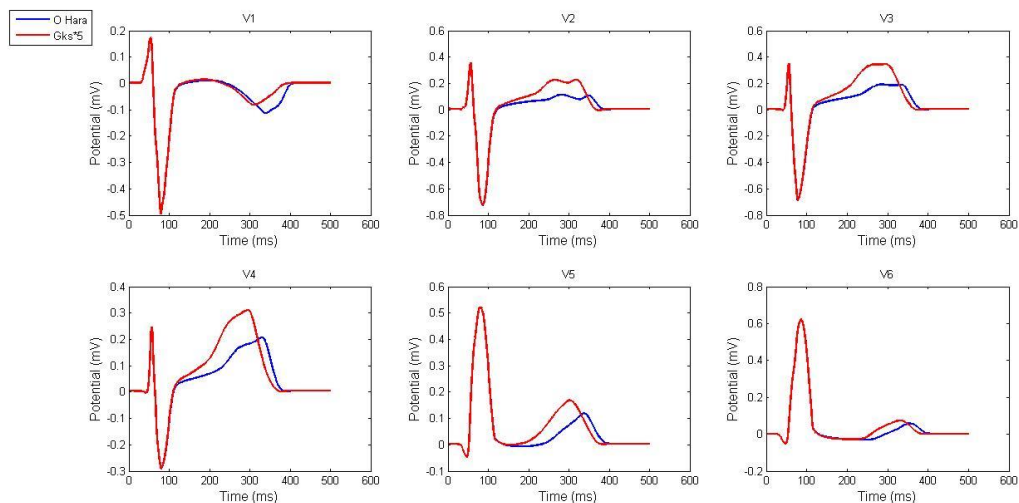


Figura 31. Representación psuedo-ECG de las derivaciones obtenidas de las medidas del modelo del ventrículo anatómicamente realista.(O'Hara et al. 2011)

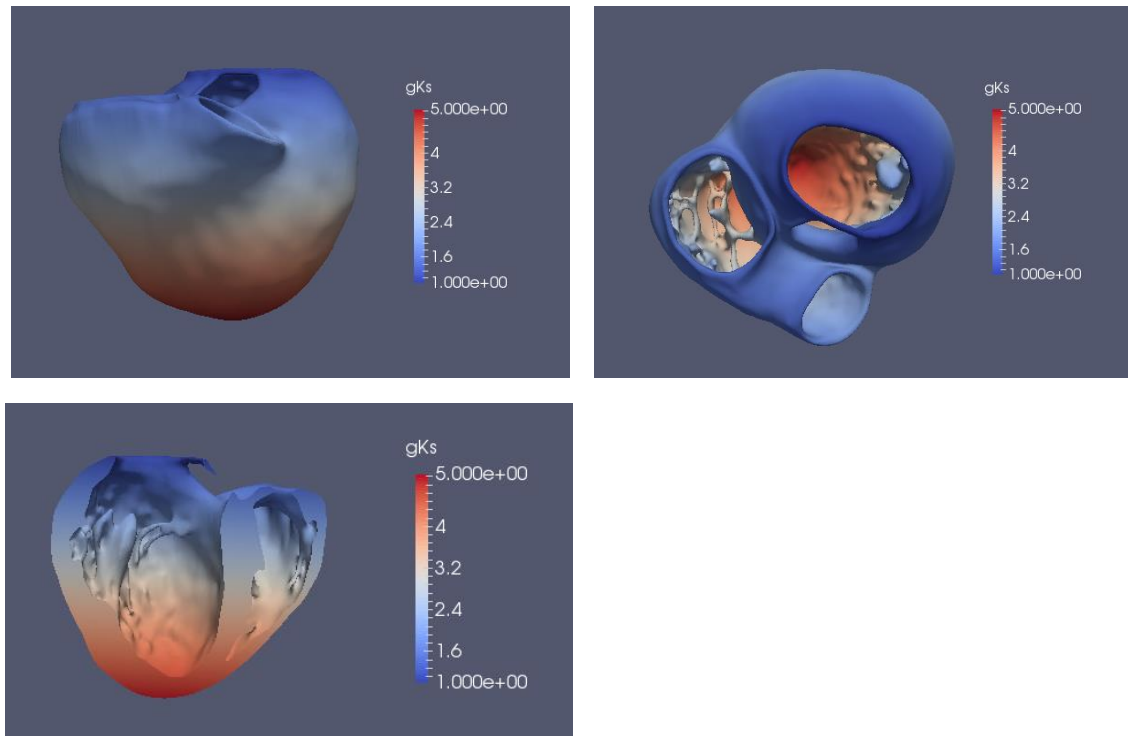


Figura 32. Modelo del ventrículo anatómicamente realista con un gradiente de 5 aplicado a la G_{Ks} .

En el modelo de O'Hara et al. (2011) se observa que se produce una modificación en la onda T del ECG tal y como se produce en el modelo de ten Tusscher et al. (2004), esto se debe a que la corriente modificada (I_{ks}) actúa en la repolarización durante el PA y está se manifiesta en el ECG en la onda T.

En este caso se observa que se produce un acortamiento de la onda T en todas las derivaciones, además la onda T aumenta su amplitud. En la V1, toma valor negativo pero está dentro del rango de valores que toma la onda en esa derivación.

Se realiza, al igual que con los resultados anteriores, una comparación de las amplitudes obtenidas con los recogidos en la Tabla 19. Vemos que cuando se produce el aumento de la I_{ks} y existe un gradiente apico-basal, las amplitudes se acercan más a los rangos que podemos observar en la Tabla 19.

Sobre todo las mejoras se aprecian en V5 y V6, que miden la actividad cardíaca del ventrículo izquierdo, donde la onda T pasa de ser negativa o no existir a entrar dentro del rango. Aunque también se producen grandes cambios en el resto de derivaciones como en la V4 que se encuentra en un punto medio.

Cabe destacar que en el modelo de O'Hara et al. (2011) la I_{ks} no influye en gran medida en el APD, de hecho para que el valor de las diferencias de APD entrase en el rango experimental se tuvo que aumentar el gradiente a 5 frente al valor de 2 en ten Tusscher et al. (2004) obteniendo como resultados valores límites dentro del rango.

Sin embargo, aunque en el APD no se den cambios muy significativos, estos cambios sí que se ven reflejados en la onda T y hace que esta se modifique produciendo cambios en su morfología

que la acercan a los valores de una onda T de un ECG normal real. Por tanto cambios leves en el APD se ven reflejados en la onda T del ECG con el modelo O'Hara et al. (2011).

5. CONCLUSIONES Y LINEAS FUTURAS

El principal objetivo de este trabajo fin de máster era introducir la heterogeneidad apico-basal electrofisiológica en modelos computacionales cardíacos para reproducir una morfología realista

La primera conclusión del presente trabajo es que al modificar la densidad de canales relacionados con las heterogeneidades apico-basales en los modelos de ten Tusscher et al. (2004) y O'Hara et al. (2011) se observa que los comportamientos son diferentes frente a los mismos cambios. Aumentar la corriente de I_{Ks} en ten Tusscher et al. (2004) produce mayores cambios de APD frente al modelo de O'Hara et al. (2011) debido a que este último tiene una menor densidad de corriente I_{Ks} por tanto afecta mucho menos. Para que se puedan obtener valores experimentalmente válidos de diferencia de APD entre la zona del ápex y la zona de la base, el gradiente en el modelo de O'Hara et al. (2011) debe tener un valor de 5 a 1, sin embargo en ten Tusscher et al. (2004) simplemente ha de tener un valor de gradiente de 2 a 1. Por otra parte, la I_{to} tiene un comportamiento similar en ambos. Por tanto, dependiendo del modelo y de las corrientes modificadas la influencia en el APD y por tanto de forma final en la morfología de la onda T va a variar siendo más o menos influyentes los cambios. Sin embargo, aunque el cambio sea menos influyente y se note menos en los resultados, éstos tienen la misma tendencia.

En segundo lugar, se han llevado a cabo simulaciones con distintas configuraciones en cuanto a su composición celular. Estas configuraciones han provocado cambios en los resultados finales y por tanto la composición celular es influyente. Dependiendo del grosor de las capas de células epicárdicas, midmiocárdicas y endocárdicas la modificación del gradiente de APD en estas zonas es mayor o menor y por tanto se ve reflejado en la morfología de la onda T del ECG.

Aunque el cambio no sólo se ha realizado en la corriente I_{Ks} , sí es el que más se ha manifestado. Cuando se realiza la simulación con el cambio en I_{to} la modificación de la onda T con respecto al modelo de simulación original es poco apreciable. Esto es debido a que la corriente I_{to} afecta a la fase 1 del PA y por tanto no modifica la onda T.

Por tanto, para cambios en la fase de repolarización del PA se producen cambios en la onda T; a medida que se introduce un gradiente diferencial entre la zona del ápex y la zona de la base los valores del APD disminuyen en la zona de aumento de la corriente saliente y se mantienen en aquellas donde no se producen cambios. Cuando se introduce esta diferencia, se observa que la onda T del ECG medido en las simulaciones en 3D se asemejan más a los valores tomados de amplitud de una onda T de un ECG normal.

Tenemos que las configuraciones de G_{Ks} por 5 en el modelo de O'Hara et al. (2011) y G_{Ks} por 2 en ten Tusscher et al. (2004) son las que aumentan la semejanza de la onda T simulada con una onda T normal real en sus valores de amplitud, tiempo de duración y morfología.

Como conclusión final obtenemos que al incluir la heterogeneidad apico-basal, la morfología de la onda T varía haciéndose más positiva y acercándose a los valores de rango de una onda T de

un ECG normal. Como líneas futuras se pretende seguir con el estudio comparativo de cambios de gradiente, que reflejen la heterogeneidad apico-basal, en las distintas corrientes que actúan en la fase repolarización del PA o aquellas que reducen el APD que puede dar lugar a un cambio en la onda T.

BIBLIOGRAFÍA

- Bayer, J. D., G. G. Lalani, E. J. Vigmond, S. M. Narayan, and N. A. Trayanova. 2016. "Mechanisms Linking Electrical Alternans and Clinical Ventricular Arrhythmia in Human Heart Failure." *Heart Rhythm* 13 (9): 1922–31. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.017>.
- Burton, Francis L., and Stuart M. Cobbe. 2001. "Dispersion of Ventricular Repolarization and Refractory Period." *Cardiovascular Research* 50 (1): 10–23. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00197-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00197-3).
- Courtemanche M, Ramirez RJ, and Nattel S. 1998. "Ionic Mechanisms Underlying Human Atrial Action Potential Properties: Insights from a Mathematical Model." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275.
- Davies. 2008. "A Novel Computational Model of the Human Ventricular Action Potential and Ca Transient." *Bone* 23 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.
- Denis Noble, Ira Cohen. 1978. "The Interpretation of the T Wave of the Electrocardiogram." *Cardiovasc Res* 12: 13–27.
- Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, and Le Marec H. 1995. "Electrophysiologic Characteristics of Cells Spanning the Left Ventricular Wall of Human Heart: Evidence for the Presence of M Cells." *J Am Coll Cardiol* 26: 185–92.
- Iyer, Vivek, Reza Mazhari, and Raimond L. Winslow. 2004. "A Computational Model of the Human Left-Ventricular Epicardial Myocyte." *Biophysical Journal* 87 (3): 1507–25. <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.043299>.
- Jost N, Acsai K, Horvath B, Banyasz T, Baczko I, et al. (. 2009. "Contribution of I Kr and I K1 to Ventricular Repolarization in Canine and Human Myocytes: Is There Any Influence of Action Potential Duration?" *Basic Res Cardiol* 104: 33–41.
- Lopez-Perez, Alejandro, Rafael Sebastian, M. Izquierdo, Ricardo Ruiz, Martin Bishop, and Jose M. Ferrero. 2019. "Personalized Cardiac Computational Models: From Clinical Data to Simulation of Infarct-Related Ventricular Tachycardia." *Frontiers in Physiology* 10 (MAY). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00580>.
- los Nietos Miguel, Cristina de. 2007. "Nociones Básicas de Anatomía, Fisiología y Patología Cardíaca Bradiarritmias y Taquiarritmias." *Enfermería En Cardiología: Revista Científica e Informativa de La Asociación Española de Enfermería En Cardiología, ISSN-e 1575-4146, N.º. 40, 2007, Págs. 7-20, no. 40: 7–20.* <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2341821>.
- Mahajan, Aman, Yohannes Shiferaw, Daisuke Sato, Ali Baher, Riccardo Olcese, Lai Hua Xie, Ming Jim Yang, et al. 2008. "A Rabbit Ventricular Action Potential Model Replicating Cardiac Dynamics at Rapid Heart Rates." *Biophysical Journal* 94 (2): 392–410. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.98160>.
- O'Hara, Thomas, László Virág, András Varró, and Yoram Rudy. 2011. "Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation." *PLoS Computational Biology* 7 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002061>.
- Okada, Jun ichi, Takumi Washio, Akiko Maehara, Shin ichi Momomura, Seiryō Sugiura, and Toshiaki Hisada. 2011. "Transmural and Apicobasal Gradients in Repolarization Contribute to T-Wave Genesis in Human Surface ECG." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 301 (1): 200–208. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01241.2010>.
- Perotti, L. E. 2011. "Regional Segmentation of Ventricular Models to Achieve Repolarization

- Dispersion in Cardiac Electrophysiology Modeling." *Biomedical Engineering*, no. April: 1–17. <https://doi.org/10.1002/cnm>.
- Potse, M., Dubé, B., Richer, J., Vinet, A., and Gulrajani, R.M. 2006. "Comparison of Monodomain and Bidomain Reaction-Diffusion Models for Action Potential Propagation in the Human Heart." *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53.
- Priebe, Leo, and Dirk J. Beuckelmann. 1998. "Simulation Study of Cellular Electric Properties in Heart Failure." *Circulation Research* 82 (11): 1206–23. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.11.1206>.
- Sebastian, R., Zimmerman, V., Romero, D., Sanchez-Quintana, D., and Frangi, A., and F. 2013. "Characterization and Modeling of the Peripheral Cardiac Conduction System." *IEEE Trans. Med. Imaging* 32: 45–55.
- Sebastian, R., Zimmerman, V., Sukno, F., Bijmens, B. B., and Frangi, A., and F. 2009. "Cardiac Modelling for Pathophysiology Research and Clinical Applications." *The Need for an Automated Pipeline. IFMBE*.
- Stewart, P., Aslanidi, O. V., Noble, D., Noble, P. J., Boyett, M. R., And, and H. Zhang. 2009. "Mathematical Models of the Electrical Action Potential of Purkinje Fibre Cells." *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci* 367: 2225–2255.
- Streeter, D. G. 1979. "Morphology and Fiber Geometry of the Heart." *The Cardiovascular System* 1: 61–112.
- Szentadrassy, Norbert, Tamas Banyasz, Tamas Biro, Gergely Szabo, Balazs I. Toth, Janos Magyar, Jozsef Lazar, Andras Varro, Laszlo Kovacs, and Peter P. Nanasi. 2005. "Apico-Basal Inhomogeneity in Distribution of Ion Channels in Canine and Human Ventricular Myocardium." *Cardiovascular Research* 65 (4): 851–60. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.11.022>.
- Tessier S, Karczewski P, Krause EG, Pansard Y, Acar C, et al. 1999. "Regulation of the Transient Outward K(+) Current by Ca(2+)/Calmodulindependent Protein Kinases II in Human Atrial Myocytes." *Circ Res* 85: 810–19.
- Tusscher, K. H.W.J. ten, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov. 2004. "A Model for Human Ventricular Tissue." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 286 (4 55-4): 1573–89. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00794.2003>.
- tusscher, K. H.W.J. ten, and A. V. Panfilov. 2006. "Alternans and Spiral Breakup in a Human Ventricular Tissue Model." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 291 (3): 1088–1100. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00109.2006>.
- Wagner S, Hacker E, Grandi E, Weber SL, Dybkova N, et al. (. 2009. "Ca/ Calmodulin Kinase II Differentially Modulates Potassium Currents." *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2: 285–94.
- Weiss, D. L., G. Seemann, D. U.J. Keller, D. Farina, F. B. Sachse, and O. Dössel. 2007. "Modeling of Heterogeneous Electrophysiology in the Human Heart with Respect to ECG Genesis." *Computers in Cardiology* 34: 49–52. <https://doi.org/10.1109/CIC.2007.4745418>.
- Wu, Jie, Jan A. Kors, Peter R. Rijnbeek, Gerard Van Herpen, Zaiying Lu, and Chunfang Xu. 2003. "Normal Limits of the Electrocardiogram in Chinese Subjects." *International Journal of Cardiology* 87 (1): 37–51. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(02\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00248-6).



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

PRESUPUESTOS DEL PROYECTO

ÍNDICE

1. OBJETIVO.....	90
2. PRESUPUESTO ESTIMADO.....	91
2.1. Coste del personal.....	91
2.2. Coste del hardware	92
2.3. Coste del software	92
2.4. Coste total	92
3. PRESUPUESTO FINAL.....	93

1. OBJETIVO

El principal objetivo que se pretende cubrir al realizar un presupuesto económico es calcular el coste que ha supuesto el desarrollo del trabajo fin de máster.

Con la elaboración del presupuesto se pretende visibilizar el valor económico de los elementos tanto software como hardware, así como la mano de obra constituida por el autor del proyecto, el tutor y el co-tutor que han dedicado su tiempo a dar soporte, guiar y aconsejar en todas las fases del trabajo.

En el siguiente apartado se expondrá en primer lugar la estimación inicial que se realizó cuando se obtuvo el proyecto fin de máster y se definieron los objetivos a alcanzar.

En segundo lugar, se expone el presupuesto final empleado para la realización del proyecto una vez finalizado.

2. PRESUPUESTO ESTIMADO

Al inicio del trabajo fin de máster se realizó una estimación del coste inicial que se expone a continuación, se incluye tanto el personal que participa en la realización como el software y hardware empleado.

2.1. Coste del personal

En este apartado se incluyen la remuneración al personal participante del proyecto estimado en un inicio. Los costes se han definido teniendo en cuenta lo expuesto en los estatutos. Las horas de trabajo para cada participante se establecen según lo indicado en el plan de estudios del Máster de Ingeniería Biomédica que define los créditos del trabajo fin de máster (20 ects). El número de horas empleados por cada participante pueden variar a lo largo de la elaboración del proyecto según las necesidades de este.

Los participantes del proyecto son:

- Autora del trabajo fin de máster: D^a Laura González Doblado, Ingeniera Biomédica.
- Tutora del trabajo fin de máster: D^a Beatriz Ana Trénor Gomis, Ingeniera Industrial.
- Co-tutor del trabajo fin de máster: D. Juan Francisco Gómez García, Ingeniero electrónico.

Personal	Coste (€/h)	Tiempo total (h)	Coste total (h)
Ingeniera biomédica	40€/h	500	20.000
Ingeniera industrial	40€/h	30	1.200
Ingeniero electrónico	40€/h	30	1.200

Tabla 20. Coste del personal en el presupuesto estimado

Las tareas realizadas por los participantes del proyecto son las expuestas a continuación.

D^a Laura González Doblado como Ingeniera Biomédica realiza el proceso de investigación, comparando resultados y tomando los valores que se ajusten mejor a lo necesario para el proyecto. Lanzamiento de simulaciones y generación de ficheros para poder aplicar los cambios al modelo. Análisis de los resultados obtenidos y conclusiones.

D^a. Beatriz Ana Trénor Gomis como tutora del proyecto fin de máster supervisa el desarrollo del proyecto y de la resolución de dudas y cuestiones. Siendo clave en la planificación del proyecto y el seguimiento del mismo.

Por último, D. Juan Francisco Gómez García ejerciendo como cotutor del proyecto ha complementado la ayuda y el soporte de la tutora resolviendo las consultas necesarias y la supervisión de procedimientos y resultados. También ha permitido el acceso a los modelos de simulación y la preparación del entorno.

Por tanto el coste total del personal es de **22.400 €**.

2.2. Coste del hardware

En este apartado se expone la estimación de los costos del hardware utilizados en el desarrollo del trabajo fin de máster.

Material	Precio (€)	Cantidad	Tiempo de uso (meses)	Coste (€)
Ordenador portátil	1.300 €	1	72	162 €
Clúster	200.000 €/u	2	9	66.666€

Tabla 21. Coste del hardware utilizado en el proyecto

El coste total del hardware es: **66.828 €**.

2.3. Coste del software

En este apartado se expone la estimación de los costes del software utilizado en el desarrollo del trabajo fin de máster.

Material	Precio (€)	Tiempo de amortización	Tiempo de uso (meses)	Coste (€)
Licencia de MATLAB R2013b	0 (Licencia UPV)	3 años	9	0 €
Licencia Office 365	0 (Licencia UPV)	2 años	9	0 €
Paraview	Software libre	-	9	0 €
ELVIRA	-	-	9	0€

Tabla 22. Coste del software utilizado en el proyecto

En este caso, el apartado software toma el coste total de 0 € gracias a que la universidad pone al alcance de los alumnos los distintos programas necesarios para programar el trabajo fin de máster.

En caso de que la universidad no pusiese al alcance del alumno dichas herramientas a coste 0 €, el precio ascendería a unos 900 € aproximadamente.

2.4. Coste total

El coste total estimado, teniendo en cuenta los tres aspectos anteriores (personal, hardware y software) ascienda a **89.228 €**.

3. PRESUPUESTO FINAL

Una vez finalizado el trabajo fin de máster, se revisó el presupuesto estimado realizado al inicio del mismo. Este presupuesto inicial se ha tenido que reajustar teniendo en cuenta las horas que en un principio se tenían prevista frente a las horas necesitada para las simulaciones.

Teniendo en cuenta, que las únicas modificaciones con respecto al presupuesto estimado vienen dados en la tabla de coste del personal, se realizan los cambios en esta y se reajusta el coste total.

Personal	Coste (€/h)	Tiempo total (h)	Coste total (h)
Ingeniera biomédica	40€/h	530	21.200
Ingeniera industrial	40€/h	30	1.200
Ingeniero electrónico	40€/h	30	1.200

Tabla 23. Coste del personal en el presupuesto final

Una vez aplicado el cambio, el presupuesto total es **90.428 €**.