



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIERÍA  
INDUSTRIAL VALENCIA

**TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**MODELADO Y SIMULACIÓN  
COMPUTACIONAL DE LOS EFECTOS  
ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA ISQUEMIA  
MIOCÁRDICA EN CÉLULAS CARDÍACAS  
HUMANAS AISLADAS**

AUTOR: MARTA GIRONÉS SANGÜESA

TUTOR: JOSÉ MARÍA FERRERO DE LOMA-OSORIO

**Curso Académico: 2019-20**



# AGRADECIMIENTOS

A Chema, por la confianza y entrega depositada en este trabajo y en mí misma.

A toda mi familia, y en especial a mi madre, por el constante apoyo y las oportunidades que me han brindado para llegar hasta donde estoy ahora.

A mis amigos, por acompañarme estos 4 años de carrera y por venir para quedaros. Si no fuera por esos ratitos... habéis hecho mi día a día infinitamente más feliz.

A Albert, por aguantar las primeras clases de informática y conseguir que adore la programación hasta ser capaz de crear mi primer modelo computacional.

## RESUMEN

La isquemia miocárdica aguda es una patología con una mortalidad muy elevada, siendo responsable de más de 7 millones de muertes anuales en todo el mundo. A pesar de ello, sus efectos electrofisiológicos no son muy conocidos. Desde hace décadas, los modelos matemáticos y la simulación computacional se han empleado para estudiar sus efectos. Sin embargo, hasta el momento, ninguno de los modelos desarrollados está basado en resultados experimentales o clínicos de células humanas sino de animales.

En este TFG se han desarrollado y programado en entorno Matlab® seis modelos de potencial de acción diferentes que corresponden a un miocito ventricular cardiaco humano isquémico. Para ello, se han modificado los modelos computacionales de potencial de acción humano de O'Hara (ORd) y Tomek (ToR) con el fin de simular los efectos electrofisiológicos de la isquemia aguda. Para llevar a cabo las simulaciones, se han modelado los efectos de los diversos componentes de la isquemia en las diferentes corrientes iónicas celulares. Además, para procesar los resultados, se han creado tres nuevos módulos de Matlab® con el objetivo de analizar y validar los potenciales de acción obtenidos en cada una de las simulaciones.

Los resultados han permitido analizar el efecto separado y combinado de la hipoxia, la acidosis y la hiperkalemia en el potencial de acción celular. Específicamente, se ha determinado el papel jugado por cada una de las corrientes iónicas afectadas por la isquemia. Además, con el fin de validar los modelos, se han comparado los resultados experimentales de la variación en la duración del potencial de acción y la concentración extracelular de potasio con los obtenidos en las simulaciones. Con todo ello, se han desarrollado y programado modelos computacionales de la isquemia miocárdica humana más completos que los existentes hasta la fecha.

**Palabras clave:** Isquemia, Factores isquémicos, Duración del potencial de acción, Concentración de potasio extracelular.

# RESUM

La isquèmia miocàrdica aguda és una patologia amb una mortalitat molt elevada, sent responsable de més de 7 milions de morts anuals en tot el món. A pesar d'això, els seus efectes electrofisiològics no són molt coneguts. Des de fa dècades, els models matemàtics i la simulació computacional s'han empleat per a estudiar els seus efectes. No obstant això, fins al moment, cap dels models desenrotllats està basat en resultats experimentals o clínics de cèl·lules humanes sinó d'animals.

En aquest Treball s'han desenrotllat i programat en entorn Matlab® sis models de potencial d'acció diferents que corresponen a un miòcit ventricular cardíac humà isquèmic. Amb aquest propòsit, s'han modificat els models computacionals de potencial d'acció humà d'O'Hara (ORd) i Tomek (ToR) a fi de simular els efectes electrofisiològics de la isquèmia aguda. Per a dur a terme les simulacions, s'han modelat els efectes dels diversos components de la isquèmia en els diferents corrents iònics cel·lulars. A més, per a processar els resultats, s'han creat tres nous mòduls de Matlab® amb l'objectiu d'analitzar i validar els potencials d'acció obtinguts en cada una de les simulacions.

Els resultats han permès analitzar l'efecte separat i combinat de la hipòxia, l'acidosi i l'hiperkalemia en el potencial d'acció cel·lular. Específicament, s'ha determinat el paper jugat per cada una dels corrents iònics afectades per la isquèmia. A més, a fi de validar els models, s'han comparat els resultats experimentals de la variació en la duració del potencial d'acció i la concentració extracel·lular de potassi amb els obtinguts en les simulacions. Amb tot això, s'han desenrotllat i programat models computacionals de la isquèmia miocàrdica humana més complets que els existents fins a la data.

**Paraules clau:** Isquèmia, Factors isquèmics, Duració del potencial d'acció, Concentració de potassi extracel·lular.

## **ABSTRACT**

Acute myocardial ischemia is a pathology with very high mortality, being responsible for more than 7 million deaths annually worldwide. Despite this, its electrophysiological effects are not well known. For decades, mathematical models and computer simulations have been used to study their effects. However, none of the models developed are based on experimental or clinical results of human cells but animals.

In this Project, six different models of action potential corresponding to an ischemic human cardiac ventricular myocyte have been developed and programmed in Matlab® environment. O'Hara (Ord) and Tomek (Tor) computer models of human action potential have been modified to simulate the electrophysiological effects of acute ischemia. To carry out the simulations, the effects of the various components of ischemia on the different cellular ionic currents have been modelled. In addition, to process the results, three new modules of Matlab® have been created with the aim of analysing and validating the action potentials obtained in each of the simulations.

The results allowed us to analyse the separate and combined effect of hypoxia, acidosis and hyperkalemia on the potential for cellular action. Specifically, the role played by each of the ionic currents affected by ischemia has been determined. In addition, to validate the models, the experimental results of the variation in the duration of the action potential and the extracellular concentration of potassium have been compared with those obtained in the simulations. With all this, more complete computational models of human myocardial ischemia have been developed and programmed than current-to-date.

**Keywords:** Ischemia, Ischemic factors, Action potential duration, Extracellular potassium concentration.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 2.1. Anatomía básica del corazón humano. Fuente: <a href="https://medicoplus.com/cardiologia/partes-corazon-humano">https://medicoplus.com/cardiologia/partes-corazon-humano</a> .....	3
Figura 2.2. Conducción a través de la membrana celular para los principales canales iónicos. (a) Corrientes iónicas para un potencial de membrana negativo. (b) Corrientes iónicas para un potencial de membrana positivo. Concentraciones iónicas en mmol/L. Fuente: Elaboración propia. ....	5
Figura 2.3. Bombas, intercambiadores y cotransportadores presentes en la membrana celular. Fuente: Elaboración propia. ....	5
Figura 2.4. Circuito eléctrico equivalente de un canal iónico abierto. Fuente: Elaboración propia. ....	7
Figura 2.5. Modelo eléctrico de una célula. Fuente: Elaboración propia. ....	8
Figura 2.6. Tipos de compuertas presentes en un canal iónico. (a) Compuerta de activación. (b) Compuerta de inactivación. Fuente: Elaboración propia. ....	9
Figura 2.7. Potencial de acción cardiaco. Fuente: <a href="https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm">https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm</a> .....	10
Figura 2.8. Potencial de acción cardiaco. (a) AP en control (b) AP tras 10 minutos de isquemia simulada. Fuente: tomada de (Ferrero et al., 2006).....	11
Figura 4.1. Esquema del modelo de un miocito ventricular humano. Fuente: tomada de (O'Hara et al., 2011).....	16
Figura 4.2. Esquema de la relación entre los diferentes módulos desarrollados. ....	22
Figura 5.1. Efecto del $pH_i$ en la curva de activación de la corriente $I_{CaL}$ para la última versión del modelo ORd.....	26
Figura 5.2. Efecto del $pH_i$ en la curva de activación de la corriente $I_{CaL}$ para la última versión del modelo ToR.....	26
Figura 5.3. Efecto del $pH_o$ en la curva de activación de la corriente $I_{CaL}$ para la última versión del modelo ORd.....	27
Figura 5.4. Efecto del $pH_o$ en la curva de activación de la corriente $I_{CaL}$ para la última versión del modelo ToR.....	27
Figura 5.5. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente $I_{CaL}$ en función del $pH_i$ y $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	27
Figura 5.6. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente $I_{CaL}$ en función del $pH_i$ y $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	27
Figura 5.7. Efecto del $pH_i$ en la curva de inactivación de la corriente $I_{CaL}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd.....	27
Figura 5.8. Efecto del $pH_o$ en la curva de inactivación de la corriente $I_{CaL}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd.....	27

Figura 5.9. Desplazamiento en la curva de inactivación de la corriente $I_{CaL}$ en función del $pH_i$ y $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	28
Figura 5.10. Cambio de pendiente en la curva de inactivación de la corriente $I_{CaL}$ en función del $pH_i$ y $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	28
Figura 5.11. Efecto del $pH_i$ y $pH_o$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{CaL}$ para la última versión de los modelos ToR y. ....	28
Figura 5.12. Efecto del $pH_i$ en la curva de activación de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ORd. ....	28
Figura 5.13. Efecto del $pH_i$ en la curva de activación de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ToR. ....	28
Figura 5.14. Efecto del $pH_o$ en la curva de activación de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ORd. ....	28
Figura 5.15. Efecto del $pH_o$ en la curva de activación de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ToR. ....	29
Figura 5.16. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente $I_{Na}$ en función del $pH_i$ y $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	29
Figura 5.17. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente $I_{Na}$ en función del $pH_i$ y $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	29
Figura 5.18. Efecto del $pH_i$ en la curva de inactivación de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ORd. ....	29
Figura 5.19. Efecto del $pH_i$ en la curva de inactivación de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ToR. ....	29
Figura 5.20. Efecto del $pH_i$ en la curva de inactivación hssp de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ToR. ....	29
Figura 5.21. Desplazamiento en la curva de inactivación de la corriente $I_{Na}$ en función del $pH_i$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	30
Figura 5.22. Cambio de pendiente en la curva de inactivación de la corriente $I_{Na}$ en función del $pH_i$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	30
Figura 5.23. Efecto del $pH_i$ y $pH_o$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{Na}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	30
Figura 5.24. Efecto del $pH_o$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{NaL}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	30
Figura 5.25. Efecto del $pH_o$ en la curva de activación de la corriente $I_{Kr}$ para la última versión del modelo ORd. ....	30
Figura 5.26. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente $I_{Kr}$ en función del $pH_o$ para la última versión del modelo ORd. ....	30

Figura 5.27. Efecto del $pH_o$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{Kr}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	31
Figura 5.28. Efecto del $pH_o$ en la curva de activación de la corriente $I_{to}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	31
Figura 5.29. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente $I_{to}$ en función del $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	31
Figura 5.30. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente $I_{to}$ en función del $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	31
Figura 5.31. Efecto del $pH_o$ en la curva de inactivación de la corriente $I_{to}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	31
Figura 5.32. Desplazamiento en la curva de inactivación de la corriente $I_{to}$ en función del $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	31
Figura 5.33. Cambio de pendiente en la curva de inactivación de la corriente $I_{to}$ en función del $pH_o$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	32
Figura 5.34. Efecto del $pH_i$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{NCX}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	32
Figura 5.35. Efecto del $pH_o$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{NCX}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	32
Figura 5.36. Efecto del $pH_i$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{RYR}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	32
Figura 5.37. Efecto del $pH_i$ en el factor multiplicativo de la corriente $I_{SERCA}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	32
Figura 5.38. Efecto del LPC en la curva de activación de la corriente $I_{Kr}$ para la última versión del modelo ORd. ....	33
Figura 5.39. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente $I_{Kr}$ en función del LPC para la última versión del modelo ORd. ....	33
Figura 5.40. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente $I_{Kr}$ en función del LPC para la última versión del modelo ORd. ....	33
Figura 5.41. Efecto del LPC en el factor multiplicativo de la corriente $I_{Kr}$ para la última versión de los modelos ToR y ORd. ....	33
Figura 5.42. Efecto del LPC en el factor multiplicativo de la corriente $I_{Na}$ para la última versión del modelo ORd. ....	34
Figura 5.43. Efecto del LPC en el factor multiplicativo de la corriente $I_{NaL}$ para la última versión del modelo ORd. ....	34
Figura 5.44. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF1. ....	35
Figura 5.45. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF2. ....	35

Figura 5.46. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ToR-GoF.....	36
Figura 5.47. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF1.....	36
Figura 5.48. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF2.....	37
Figura 5.49. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ORd-GoF.....	37
Figura 5.50. Valores del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo.....	39
Figura 5.51. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	41
Figura 5.52. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	41
Figura 5.53. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	41
Figura 5.54. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	42
Figura 5.55. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	42
Figura 5.56. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	42
Figura 5.57. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	43
Figura 5.58. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	43
Figura 5.59. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	43

Figura 5.60. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	44
Figura 5.61. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	44
Figura 5.62. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	44
Figura 5.63. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	45
Figura 5.64. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	45
Figura 5.65. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	45
Figura 5.66. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	46
Figura 5.67. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	46
Figura 5.68. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	46
Figura 5.69. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	47
Figura 5.70. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	47
Figura 5.71. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	47
Figura 5.72. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	48

Figura 5.73. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	48
Figura 5.74. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	48
Figura 5.75. Valores del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo. ....	50
Figura 5.76. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	51
Figura 5.77. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	51
Figura 5.78. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	51
Figura 5.79. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	52
Figura 5.80. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	52
Figura 5.81. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	52
Figura 5.82. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	53
Figura 5.83. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	53
Figura 5.84. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	53
Figura 5.85. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80μA/μF, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	54

Figura 5.86. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	54
Figura 5.87. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	54
Figura 5.88. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	55
Figura 5.89. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	55
Figura 5.90. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	55
Figura 5.91. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	56
Figura 5.92. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	56
Figura 5.93. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	56
Figura 5.94. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	57
Figura 5.95. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	57
Figura 5.96. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	57
Figura 5.97. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	58
Figura 5.98. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	58

Figura 5.99. Valores de variación del $[K^+]_o$ para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	58
Figura 5.100. Valores del $f_{K(ATP)}$ para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo. ....	60
Figura 5.101. Valores de variación del $f_{K(ATP)}$ para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	61
Figura 5.102. Valores de variación del $f_{K(ATP)}$ para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	61
Figura 5.103. Valores de variación del $f_{K(ATP)}$ para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.....	61
Figura 5.104. Valores de variación del $f_{K(ATP)}$ para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.....	62
Figura 5.105. Potencial de acción de 30 minutos de una simulación de control para el modelo ToR ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	63
Figura 5.106. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF1-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	63
Figura 5.107. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF1-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	64
Figura 5.108. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF2-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	64
Figura 5.109. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF2-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	65
Figura 5.110. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GoF-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	65
Figura 5.111. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GoF-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	66
Figura 5.112. Potencial de acción de 30 minutos de una simulación de control para el modelo ORd ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	66
Figura 5.113. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF1-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	67
Figura 5.114. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF1-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	67

Figura 5.115. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF2-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	68
Figura 5.116. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF2-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	68
Figura 5.117. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GoF-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	69
Figura 5.118. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GoF-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.....	69

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Cambios entre el modelo OHRd y el modelo ToR. ....	17
Tabla 2. Valores de los parámetros considerados por defecto durante isquemia. Los valores iniciales permanecen constantes durante 5 minutos, y las concentraciones cambian durante los siguientes 25 minutos. Los valores finales se obtienen al final del episodio de isquemia (minuto 30). La concentración de ADP <sub>i</sub> puede seguir tres dinámicas diferentes.....	19
Tabla 3. Factores introducidos en el modelo de cardiomiocito ventricular aislado. Los factores isquémicos modifican la conductancia del canal (f) y/o la forma de las curvas de activación (da) e inactivación (di). Los factores en paréntesis se introdujeron en el modelo anterior.....	20
Tabla 4. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28 $\mu$ A/ $\mu$ F, en comparación con el artículo (Sutton et al., 2000).....	38
Tabla 5. Valores de variación del APD <sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ; BCL=500ms ; StimDur=2ms ; StimAmp=-28 $\mu$ A/ $\mu$ F, en comparación con el artículo (Sutton et al., 2000).....	38
Tabla 6. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014). ....	49
Tabla 7. Valores de variación del [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014). ....	49
Tabla 8. Valores de variación del f <sub>K(ATP)</sub> para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014). ....	59
Tabla 9. Valores de variación del f <sub>K(ATP)</sub> para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014). ....	59

## **LISTA DE ECUACIONES**

Ecuación 2.2.2.1. Densidad de corriente para un ion determinado que atraviesa la membrana celular.....	6
Ecuación 2.2.2.1. Densidad de corriente para un ion determinado que atraviesa la membrana celular.....	6
Ecuación 2.2.2.3. Potencial de equilibrio de un ion determinado.....	7
Ecuación 2.2.2.4. Corriente iónica que atraviesa un canal iónico determinado.....	7
Ecuación 2.2.2.5. Circuito eléctrico equivalente de una población de canales iónicos de la misma familia.....	7
Ecuación 2.2.2.6. Circuito eléctrico equivalente de una población de canales iónicos de la misma familia.....	7
Ecuación 2.2.2.7. Circuito eléctrico equivalente de una población de canales iónicos de la misma familia.....	7
Ecuación 2.2.2.8. Modelo eléctrico de una célula.....	8
Ecuación 2.2.3.1. Compuerta de activación de un canal iónico.....	9
Ecuación 2.2.3.2. Compuerta de inactivación de un canal iónico.....	9

## **LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**

$V_m$	potencial de membrana
AP	potencial de acción
$I_{Na}$	componente rápida de la corriente de $Na^+$
$I_{NaL}$	componente tardía de la corriente de $Na^+$
$I_{to}$	corriente transitoria de salida de $K^+$
$I_{CaL}$	corriente del canal de $Ca^{2+}$ tipo L
$I_{CaNa}$	componente de $Na^+$ de la corriente de $Ca^{2+}$ tipo L
$I_{CaK}$	componente de $K^+$ de la corriente de $Ca^{2+}$ tipo L
$I_{Kr}$	componente rápida de la corriente de $K^+$
$I_{Ks}$	componente lenta de la corriente de $K^+$
$I_{K1}$	corriente rectificadora de entrada de $K^+$
$I_{NaCa,i}$	intercambiador $Na^+/Ca^{2+}$ , también conocido como NCX
$I_{NaCa,ss}$	intercambiador $Na^+/Ca^{2+}$ localizado en el SS
$I_{NaK}$	bomba $Na^+/K^+$
$I_{Kb}$	corriente de fondo de $K^+$ , para el ajuste del modelo
$I_{Nab}$	corriente de fondo de $Na^+$ , para el ajuste del modelo
$I_{Cab}$	corriente de fondo de $Ca^{2+}$ , para el ajuste del modelo
$I_{pCa}$	bomba de $Ca^{2+}$ presente en el sarcolema
$I_{KATP}$	corriente de $K^+$ sensible a ATP
$J_{diff}$	flujo de difusión
$J_{rel}$	corriente de liberación del $Ca^{2+}$ del JSR
$J_{up}$	bomba de recaptación de $Ca^{2+}$ , o bomba SERCA
$J_{tr}$	flujo de translocación
$I_{stim}$	corriente de estímulo
$V_{max}$	potencial máximo
APD <sub>90</sub>	duración del potencial de acción hasta el 90% de la repolarización
APD <sub>30</sub>	duración del potencial de acción hasta el 30% de la repolarización
RMP	potencial de membrana en reposo
$[K^+]_o$	concentración extracelular de potasio
$f_{K(ATP)}$	fracción de canales abiertos de potasio dependientes de ATP
ADP1	ADP de tipo Weiss
ADP2	ADP de tipo Clarke
ADP3	ADP de tipo Smith
BCL	periodo de estimulación
StimDur	duración del estímulo
StimAmp	amplitud del estímulo



# ÍNDICE

## DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

## ÍNDICE DE LA MEMORIA

<b>CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
2.1. EL CORAZÓN .....	3
2.1.1. Breve anatomía del corazón .....	3
2.1.2. Fisiología del corazón. El ciclo cardiaco .....	4
2.2. BIOELECTRICIDAD CARDIACA .....	4
2.2.1. Mecanismos de transporte .....	4
2.2.2. Conducción a través de los canales iónicos .....	6
2.2.3. Modelo matemático de los canales .....	8
2.2.4. Potencial de acción de una célula cardiaca .....	10
2.3. EFECTOS DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA .....	11
2.3.1. Fundamentos de la isquemia miocárdica .....	11
2.3.1. Consecuencias electrofisiológicas de la isquemia miocárdica .....	12
<b>CAPÍTULO 3. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL SOFTWARE .....</b>	<b>15</b>
4.1. ESTRUCTURA DE LOS MODELOS DE POTENCIAL DE ACCIÓN ISQUÉMICOS.....	15
4.2. MODELO COMPUTACIONAL DEL POTENCIAL DE ACCIÓN DE MIOCARDIO HUMANO.....	15
4.2.1. Modelo O'Hara (ORd) .....	16
4.2.2. Modelo Tomek (ToR).....	17
4.3. MODIFICACIONES DE LOS MODELOS PARA REPRODUCIR LOS EFECTOS DE LA ISQUEMIA	19
4.4. IMPLEMENTACIÓN COMPUTACIONAL DEL MODELO .....	21
<b>CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>25</b>
5.1. ESTRUCTURA DEL CAPÍTULO .....	25
5.2. EFECTO DE LAS VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS DE ISQUEMIA .....	25
5.2.1. Variación del efecto del pH.....	25
5.2.2. Variación del efecto del LPC.....	33
5.3. FORMA DE ONDA DEL POTENCIAL DE ACCIÓN .....	34
5.4. COMPARACIÓN CON LOS DATOS EXPERIMENTALES .....	37
5.4.1. Efecto de las corrientes isquémicas en la variación del $APD_{90}$ .....	38
5.4.2. Efecto de las corrientes isquémicas en la variación de $[K^+]_o$ .....	49
5.4.3. Efecto de las corrientes isquémicas en la variación de la $f_{K(ATP)}$ .....	59

5.5. COMPORTAMIENTO DEL MODELO EN LA FASE AGUDA DE LA ISQUEMIA .....	62
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>71</b>
<b>CAPÍTULO 7. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS .....</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>75</b>

### **ÍNDICE DEL PRESUPUESTO**

<b>PRESUPUESTO .....</b>	<b>81</b>
1. COSTE DE MANO DE OBRA .....	81
2. COSTE DE EJECUCIÓN .....	82
3. COSTE TOTAL DEL PROYECTO .....	82

# MEMORIA





# **CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**

La isquemia miocárdica aguda es una patología que provoca una mortalidad muy elevada. La Organización Mundial de la Salud calcula que cada año esta enfermedad provoca 7 millones de muertes en el mundo. Es, por tanto, un problema de salud de primera magnitud. La isquemia miocárdica aguda se produce cuando se obstruye una arteria coronaria. El desprendimiento de una placa de ateroma y un vasoespasmo son las causas más típicas; la primera causa un infarto de miocardio en pocos minutos, mientras que la segunda es reversible y está asociada a una angina de pecho. A pesar de la alta mortalidad asociada a la patología, sus efectos electrofisiológicos no son del todo conocidos. Son precisamente estos efectos sobre el funcionamiento eléctrico del miocardio los que producen la muerte súbita, pues la isquemia predispone al miocardio a sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales tales como la fibrilación ventricular.

Hace más de una década que los modelos matemáticos y la simulación computacional contribuyen decisivamente al esclarecimiento de los efectos eléctricos de la isquemia miocárdica. La potencia de cálculo de los ordenadores actuales, junto con los avances en el desarrollo de modelos matemáticos capaces de simular con alto grado de realismo el potencial de acción celular, las corrientes iónicas transmembrana y la propagación de los potenciales de acción por el miocardio, han posibilitado que la herramienta de la simulación se haya convertido en un complemento perfecto de los experimentos y las observaciones clínicas para estudiar la isquemia (ver Ferrero et al., 2014 para una revisión del estado del arte).

El grupo de investigación en modelado cardiaco del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (CI2B) de la Universidad Politécnica de Valencia, grupo del que el tutor de este Trabajo Fin de Grado es co-director, lleva muchos años trabajando en el modelado matemático y la simulación computacional de los fenómenos bioeléctricos asociados al corazón. En particular, el grupo tiene numerosas publicaciones sobre los efectos eléctricos de la isquemia. En el proceso continuo de investigación en este tema, el grupo requiere periódicamente del desarrollo de nuevos modelos y de nuevo software de simulación.

Algunos de estos programas informáticos y modelos matemáticos han sido desarrollados por alumnos y alumnas del Grado en Ingeniería Biomédica en forma de Trabajos Fin de Grado. En este sentido, son antecedentes de este trabajo los dirigidos anteriormente por el tutor de este trabajo y desarrollados por Dña. Mireia García Darás en julio de 2016, Dña. Patricia Olcina González en julio de 2017, Dña. Chaimae Kassera Gounon en julio de 2018 y Dña. Ana González Ascaso en julio de 2019 (en este último caso, el Trabajo Fin de Grado fue defendido en movilidad erasmus en el Politécnico de Milano, Italia, pero fue co-dirigido también por el

tutor de este Trabajo Fin de Grado). En estos trabajos, se han mejorado los modelos isquémicos y se ha desarrollado nuevo software para estudiar los efectos de la isquemia.

Siguiendo la línea de los Trabajos Fin de Grado citados, en el presente trabajo se pretende ir un escalón más allá y desarrollar, validar y testear nuevos modelos computacionales basados, en la medida de lo posible, en datos de corazón humano isquémico. Aunque son pocos los datos experimentales disponibles proveniente de corazones humanos, son suficientes para abordar el desarrollo de los primeros modelos isquémicos parcialmente basados en datos humanos y no solo en datos de animales (cobaya, conejo y perro). Para este fin, en este trabajo se ha partido del modelo de isquemia desarrollado en el Trabajo Fin de Grado de Dña. Ana González Ascaso (González-Ascaso et al., 2019; González Ascaso, 2019; Rodríguez et al., 2020) y, a partir del mismo, se han desarrollado nuevas versiones del modelo más completas. En total, en este trabajo se han ensayado seis modelos computacionales diferentes, cuya descripción completa se ofrece en los capítulos que constituyen esta memoria.

El desarrollo de modelos matemáticos que describen fenómenos bioeléctricos y el desarrollo de programas de software que resuelven dichos modelos constituyen una tarea propia de la Ingeniería Biomédica y son objeto de este Trabajo Fin de Grado. Entre las competencias específicas descritas en el título de Grado en Ingeniería Biomédica impartido por la Universidad Politécnica de Valencia aparece la número 14, que describe la siguiente competencia:

*“Capacidad de desarrollar, programar y aplicar métodos matemáticos en el análisis, la modelización y la simulación del funcionamiento de los seres vivos y de los sistemas y procesos utilizados en biología y medicina”*

Entre otras capacidades asociadas a la Ingeniería Biomédica, es esta competencia 14 la que se desarrolla y se justifica en el presente Trabajo Fin de Grado.

# CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN

## 2.1. EL CORAZÓN

### 2.1.1. Breve anatomía del corazón

El corazón es el órgano principal del sistema circulatorio, y actúa como bomba expulsora y aspiradora de la sangre, permitiendo que la sangre circule por todo el organismo, llevando oxígeno y nutrientes a las células y recogiendo los desechos y CO<sub>2</sub>. Se encuentra situado en el centro de la cavidad torácica, ligeramente desplazado hacia la izquierda y sufre los movimientos propios de la respiración, relacionándose con el esternón, las costillas y los pulmones (Drake, 2013; Lippert, 2013; Paulsen et al., 2018; Schünke, 2015).

La estructura externa del corazón se compone de tres capas: el pericardio, que envuelve al corazón creándose una capa fibrosa y resistente; el miocardio, que constituye toda la masa muscular del corazón; y el endocardio, que tapiza las cavidades del corazón por su interior (Drake, 2013; Lippert, 2013; Paulsen et al., 2018; Schünke, 2015).

En cuanto a la morfología interna, el corazón se compone de cuatro cavidades (Figura 1): dos aurículas, o cavidades superiores, y dos ventrículos, o cavidades inferiores, conectados a partir de válvulas entre sí, y con las principales arterias que se comunican con el corazón. Estas son la válvula mitral, que conecta aurícula y ventrículo izquierdo, la válvula tricúspide, que comunica la parte derecha, y las válvulas semilunares que conectan los vasos aórticos y pulmonares. Estas válvulas impiden el retorno de la sangre a las cavidades anteriores, aurículas y ventrículos en cada caso (Drake, 2013; Lippert, 2013; Paulsen et al., 2018; Schünke, 2015).

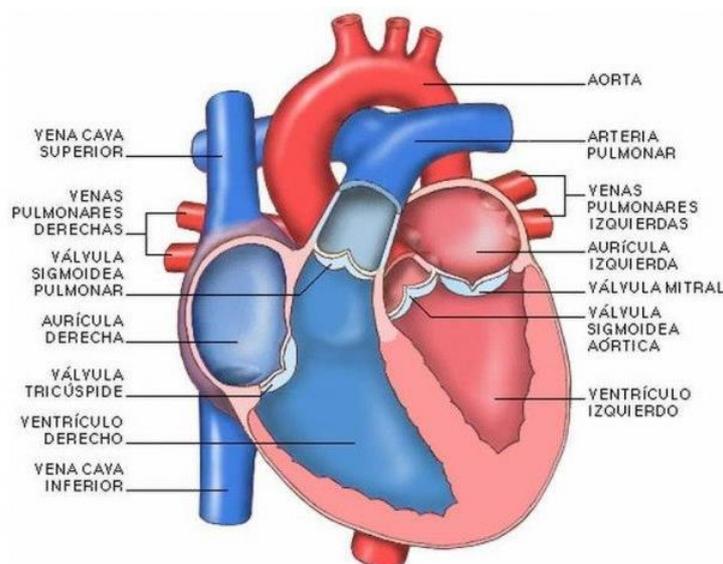


Figura 2.1. Anatomía básica del corazón humano. Fuente: <https://medicoplus.com/cardiologia/partes-corazon-humano>.

### **2.1.2. Fisiología del corazón. El ciclo cardíaco**

El ciclo cardíaco es la secuencia de eventos eléctricos, mecánicos, sonoros y de presión, relacionados con el flujo de su contracción y relajación de las cuatro cavidades cardiacas, el cierre y apertura de las válvulas y la producción de ruidos a ellas asociados. Este proceso transcurre en menos de un segundo (Costanzo, 2014; Ganong, 2006; Guyton & Hall, 2016; Patton, 2013; Silbernagl, 2009).

El ciclo se inicia con un potencial de acción en el nódulo sinusal, que en un principio se propagará por las aurículas provocando su contracción, y se compone de cinco fases: fase de sístole auricular, que consiste en la expulsión de la sangre a los ventrículos; fase de contracción ventricular isovolumétrica, en la que la onda de despolarización llega a los ventrículos, que en consecuencia comienzan a contraerse; fase de eyección, en la cual las válvulas se abren y el flujo de sangre pasa de los ventrículos a la luz de los vasos aórticos y pulmonares; fase de relajación ventricular isovolumétrica, donde el ventrículo se relaja y las válvulas se cierran; y por último fase de llenado ventricular pasivo, que consiste en el llenado de las aurículas durante todas las fases anteriores, de modo que las respectivas válvulas se abren dejando entrar de nuevo la sangre a los ventrículos y comenzando un nuevo ciclo. Las aperturas y cierres de las válvulas, así como el flujo de sangre de una cavidad a la siguiente, se produce por cambios en las presiones en el interior de estas cavidades (Costanzo, 2014; Ganong, 2006; Guyton & Hall, 2016; Patton, 2013; Silbernagl, 2009).

## **2.2. BIOELECTRICIDAD CARDIACA**

### **2.2.1. Mecanismos de transporte**

La membrana celular juega un importante papel en el establecimiento de propiedades eléctricas activas y en reposo de una célula excitable, a partir de la regulación del movimiento de los iones entre el medio intracelular y el extracelular. La facilidad con la que cada ion atraviesa la membrana se relaciona con la permeabilidad de membrana, que difiere según la especie del ion y que tendrá grandes consecuencias en la activación de la célula, mediante la alteración de la selectividad de esta permeabilidad (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Otro factor influyente en el transporte de iones a través de la membrana son las diferencias de las concentraciones de iones en ambos medios, de tal forma que existe un gradiente de concentraciones para todos los iones permeables que contribuyen al flujo iónico. Este fenómeno se denomina difusión, y consiste en el movimiento de los iones de regiones de alta a baja concentración de estos (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Como consecuencia del flujo iónico, se genera a su vez una tendencia por parte de los iones a acumularse alrededor de la membrana, creando así un campo eléctrico en la superficie de membrana. Este campo ejerce fuerzas en los iones que traspasan la membrana, debido a que se encuentran cargados eléctricamente. De este modo, en el transporte de iones participan tanto fuerzas de difusión como fuerzas del campo eléctrico. El equilibrio se obtiene cuando ambas fuerzas se igualan para todos los iones permeables (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Los iones, por tanto, atraviesan la membrana a partir de canales polares específicos situados en medio de una sustancia lipídica (la membrana), y que contienen a su vez compuertas

sensibles al voltaje de membrana. El resultado es una permeabilidad selectiva para cada ion y que se ve afectada por cambios en el voltaje de membrana o por la adhesión a los canales por parte de ciertos ligandos (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Además, el flujo de iones a través de la membrana no depende de la presencia del resto de especies de iones, según el principio de independencia de Hodgkin y Huxley. La corriente total de membrana es, por tanto, la suma de las corrientes generadas por cada tipo de iones (Malmivuo & Plonsey, 1995).

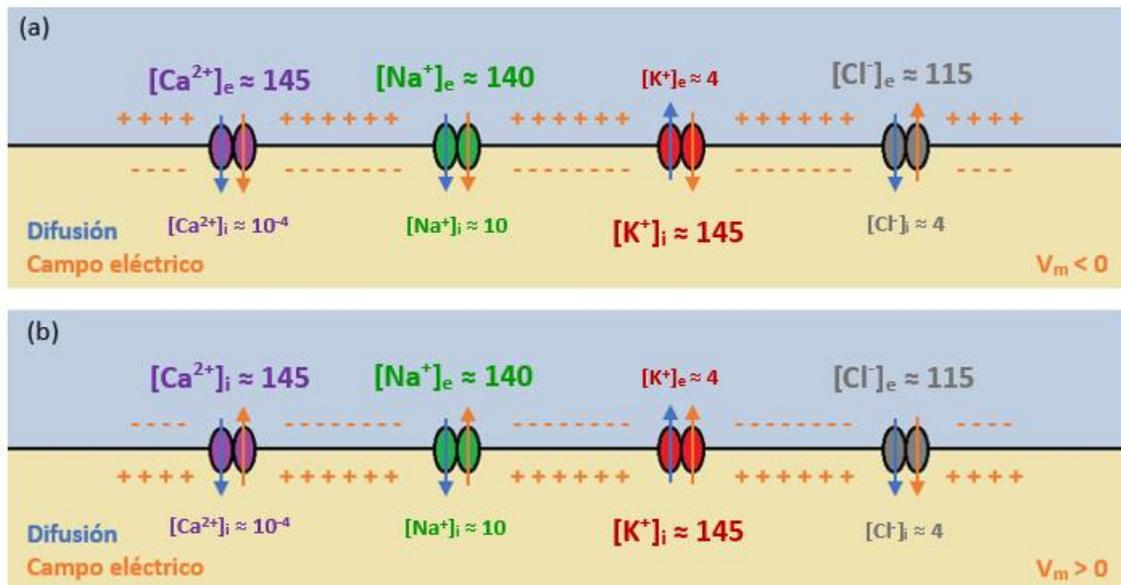


Figura 2.2. Conducción a través de la membrana celular para los principales canales iónicos. (a) Corrientes iónicas para un potencial de membrana negativo. (b) Corrientes iónicas para un potencial de membrana positivo. Concentraciones iónicas en mmol/L. Fuente: Elaboración propia.

Los iones que participan en la propagación del potencial de acción mediante la excitabilidad celular son  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  y  $Ca^{2+}$ , generando cambios en el potencial de membrana ( $V_m$ ), que se define como la diferencia entre el potencial intracelular y el extracelular. Este potencial comenzará en negativo (Figura 2a), alcanzará su máximo positivo a partir de la entrada del  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$  al medio intracelular, y volverá a bajar (Figura 2b), con menor velocidad, por la salida del  $K^+$  y entrada del  $Cl^-$ , volviendo al potencial de reposo. Todos estos movimientos son producidos por las fuerzas de difusión y campo eléctrico (Ferrero Corral, 1994).

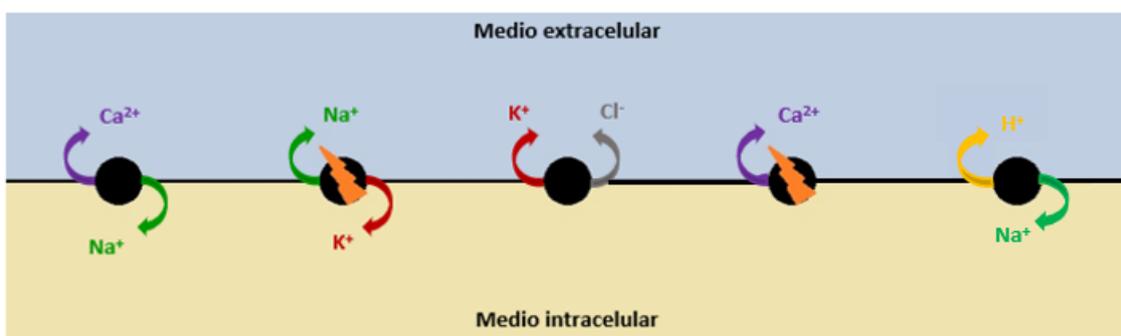


Figura 2.3. Bombas, intercambiadores y cotransportadores presentes en la membrana celular. Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, existen también otros mecanismos de transporte (Figura 3) que, junto a los canales iónicos se encargan de establecer y mantener los gradientes de concentración de los iones. Estos son los intercambiadores y cotransportadores, mecanismos pasivos al igual que los canales; y las bombas, que requieren un aporte de energía y se consideran, por ello, mecanismos activos (Ferrero Corral, 1994).

El mecanismo básico de extracción de  $\text{Na}^+$  e introducción de  $\text{K}^+$  es la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , la cual extrae tres iones de  $\text{Na}^+$  al tiempo que introduce dos de  $\text{K}^+$ . Como esta bomba actúa en contra del gradiente de concentración, necesita un aporte de energía que consigue a partir de la desfosforilación de una molécula de ATP proveniente del medio intracelular (Ferrero Corral, 1994).

También existe la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$ , que se encarga de liberar  $\text{Ca}^{2+}$  en el espacio extracelular, y la bomba SERCA que, situada en el espacio sarcoplásmico, mueve iones de  $\text{Ca}^{2+}$  al citoplasma (Ferrero Corral, 1994).

En segundo lugar, encontramos el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , que es responsable de la extracción de  $\text{Ca}^{2+}$  al medio extracelular, introduciendo 3 moléculas de  $\text{Na}^+$  y extrayendo una de  $\text{Ca}^{2+}$ . La energía que necesita para extraer el  $\text{Ca}^{2+}$  se consigue introduciendo  $\text{Na}^+$  en la célula, por lo que se trata de un mecanismo pasivo que no necesita energía externa (Ferrero Corral, 1994).

Actúa de la misma forma el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , que libera protones al medio extracelular e introduce iones de  $\text{Na}^+$  en la célula (Ferrero Corral, 1994).

Y, por último, el cotransportador  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$  es responsable de extraer iones de  $\text{Cl}^-$  a partir de la extracción de  $\text{K}^+$  (Ferrero Corral, 1994).

### 2.2.2. Conducción a través de los canales iónicos

El transporte iónico se asemeja, de forma simplificada, al funcionamiento de una resistencia variable que presenta una diferencia de potencial entre ambos lados, pudiendo definir la densidad de corriente para un ion determinado que atraviesa la membrana celular a partir de la siguiente ecuación (Ferrero Corral, 1994):

$$\vec{j} = zFC\mu \frac{d\vec{F}}{dm} \quad (2.2.2.1)$$

siendo  $z$  la valencia del ion,  $F$  la constante de Faraday,  $C$  la concentración del ion,  $\mu$  la movilidad del medio y  $\frac{d\vec{F}}{dm}$  la velocidad.

Como hemos introducido en el apartado anterior, la conducción a través de los canales iónicos tiene lugar por medio de las fuerzas de difusión y de campo eléctrico que gobiernan alrededor de la membrana celular. Ambas fuerzas se suman persiguiendo un equilibrio que se consigue cuando la densidad de corriente es nula. El transporte iónico por difusión y por campo eléctrico se regulan por medio de la ley de Fick y de Ohm, respectivamente, resultando en la siguiente ecuación de densidad de corriente (Ferrero Corral, 1994):

$$\vec{j}_S = \vec{j}_{D,S} + \vec{j}_{E,S} = -\mu_S F z_S (RT \vec{\nabla} C_S + F z_S C_S \vec{\nabla} u) \quad (2.2.2.2)$$

siendo R la constante universal de los gases, T la temperatura y  $\vec{\nabla}$  el gradiente de concentración y de potencial.

De esta forma, el potencial de equilibrio del ion se consigue igualando la ecuación a cero, es decir, cuando las dos fuerzas valgan lo mismo, pero en sentidos opuestos, lo que resulta en la ecuación de Nernst (Ferrero Corral, 1994):

$$RT \frac{dC_S}{dx} + F z_S C_S \frac{du}{dx} = 0 \rightarrow du = -\frac{RT}{z_S F} \frac{dC_S}{C_S} \rightarrow \int_e^i du = \frac{RT}{z_S F} \int_e^i \frac{dC_S}{C_S} \rightarrow$$

$$E_S = u_i - u_e = \frac{RT}{z_S F} \ln \frac{[S]_e}{[S]_i} \quad (2.2.2.3)$$

siendo  $u_i$  y  $u_e$  los potenciales intracelular y extracelular, respectivamente, y  $[S]_i$  y  $[S]_e$  las concentraciones del ion a medir.

Si introducimos la ecuación anterior en el circuito equivalente a un canal iónico (Figura 4), la corriente iónica que atraviesa el canal se define de la siguiente forma (Ferrero Corral, 1994):

$$i_S = \frac{z_S^2 F_S^2}{\int_i^e \frac{dx}{A_c(x) \mu_S(x) C_S}} (V_m - E_S) = \gamma_S (V_m - E_S) \quad (2.2.2.4)$$

siendo  $A_c$  el área transversal del canal y  $\gamma_S$  la conductancia unitaria de este.

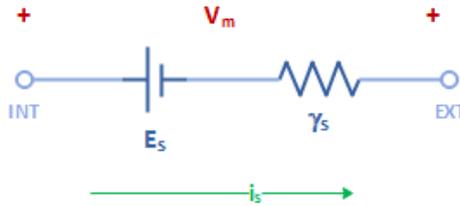


Figura 2.4. Circuito eléctrico equivalente de un canal iónico abierto. Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, las células excitables se componen de poblaciones de canales iónicos, no de un solo canal. El circuito eléctrico equivalente de una población de canales iónicos de la misma familia se compone, por tanto, de la disposición en paralelo de los circuitos de cada canal iónico individual (Ferrero Corral, 1994).

$$I_S = \sum_{N_a} i_S = \sum_{N_a} \gamma_S (V_m - E_S) = N_a \gamma_S (V_m - E_S) = N_S \gamma_S f_S (V_m - E_S) \quad (2.2.2.5)$$

$$I_S = G_{S,max} f_S (V_m - E_S) \quad (2.2.2.6)$$

$$I_S = G_S (V_m - E_S) \quad (2.2.2.7)$$

siendo  $N_S$  el número de canales en la familia,  $\gamma_S$  la conductancia unitaria,  $f_S$  la fracción de canales abiertos en tanto por uno,  $G_{S,max}$  la conductancia máxima de la población de canales y  $G_S$  la conductancia unitaria de la población de canales.

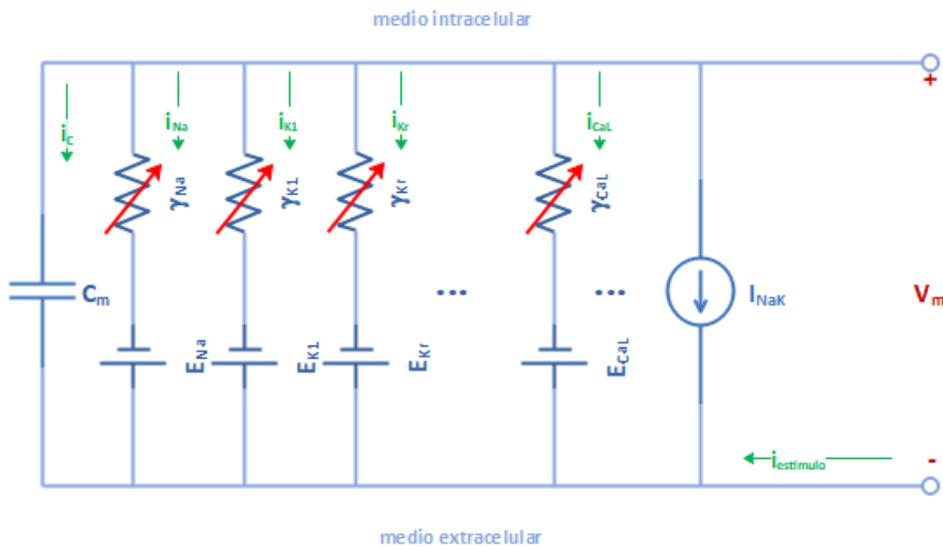


Figura 2.5. Modelo eléctrico de una célula. Fuente: Elaboración propia.

Por último, podemos definir el modelo eléctrico de una célula (Figura 5) mediante la combinación en paralelo de las diversas ramas correspondientes a las diferentes familias de canales iónicos, unidas a las ramas de las bombas, intercambiadores y cotransportadores, y la rama de la capacidad de membrana ( $C_m$ ). A todo ello se sumará también una corriente de estímulos externos generados por las células vecinas (Ferrero Corral, 1994).

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_S g_S(V_m, t) (V_m - E_S) + \sum_{B,I} I_{B,I} + I_{estimulo} = 0 \quad (2.2.2.8)$$

Cuando la densidad de corriente neta que atraviesa la membrana sea nula, el potencial de membrana será constante en el tiempo, siendo este el potencial de reposo. En una célula, este potencial está determinado por el potencial de equilibrio de aquellos iones cuyos canales iónicos permanecen abiertos durante el reposo celular, siendo el potencial de reposo en las células miocárdicas aproximadamente igual al potencial de equilibrio del  $K^+$  (Ferrero Corral, 1994).

### 2.2.3. Modelo matemático de los canales

Con el objetivo de medir cuantitativamente el mecanismo de activación de la célula, se ha de medir selectivamente el flujo de cada familia de iones que participa en la corriente total de membrana. Esto se consigue con la estrategia “*voltage-clamp*” a partir de la técnica de medida “*patch-clamp*” (Ferrero Corral, 1994; Malmivuo & Plonsey, 1995; Plonsey & Barr, 2007).

Esta técnica mide la corriente de una sola familia de canales iónicos inactivando el resto de canales para no interferir en la medida, lo que se consigue mediante diferentes métodos como agentes químicos y/o fármacos (Ferrero Corral, 1994).

No obstante, la medida no es idílica y cuenta con la corriente capacitiva, que es de valor alto y muy breve, pudiendo interferir en la medida de corrientes de activación rápida. Esta

componente se puede eliminar manteniendo constante el potencial de membrana durante la medida (Malmivuo & Plonsey, 1995).

A partir de los resultados en experimentos de “*voltage-clamp*” en axones gigantes de calamar, A. L. Hodgkin y A. F. Huxley desarrollaron un modelo matemático de la cinética de la membrana celular (Malmivuo & Plonsey, 1995).

El modelo de Hodgkin y Huxley explica con exactitud muchas propiedades de la membrana de células nerviosas, pudiéndose extrapolar a células cardiacas. El modelo no solo reproduce los datos de “*voltage-clamp*”, sino que también es capaz de simular nuevos fenómenos, como la propagación de un potencial de acción, y describe las corrientes iónicas como un producto de una fuerza motriz por una conductancia, como se ha descrito en el apartado anterior a partir de la ecuación 2.2.2.7 (Plonsey & Barr, 2007).

A partir de los experimentos y la ecuación 2.2.2.7, Hodgkin y Huxley calculan la conductancia para los canales de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> como el producto entre una constante de máxima conductancia y las ecuaciones que regulan la apertura de las compuertas de activación e inactivación, presentes en los canales de cada tipo de ion según su modelo de compuertas. El modelo matemático describe la ecuación de las compuertas existentes en los canales de los dos tipos de iones, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> (Plonsey & Barr, 2007).

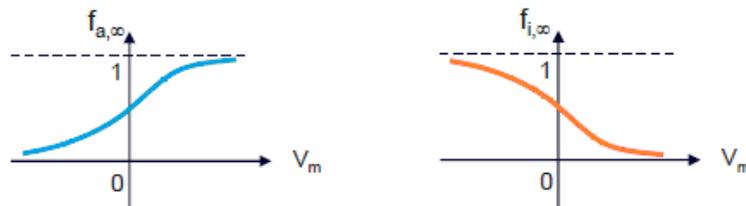


Figura 2.6. Tipos de compuertas presentes en un canal iónico. (a) Compuerta de activación. (b) Compuerta de inactivación. Fuente: Elaboración propia.

En general para cada tipo de ion, los canales pueden tener los dos tipos de compuertas, uno o ninguno, y estas siguen las siguientes ecuaciones, según sean de activación o inactivación (Figura 6), respectivamente:

$$\frac{df_a}{dt} = \frac{f_{a,\infty}(V_m) - f_a(t)}{\tau_a(V_m)} \quad (2.2.3.1)$$

$$\frac{df_i}{dt} = \frac{f_{i,\infty}(V_m) - f_i(t)}{\tau_i(V_m)} \quad (2.2.3.2)$$

siendo  $f_a$  y  $f_i$  las fracciones de compuertas de activación o inactivación, respectivamente, abiertas en el instante  $t$  (en tanto por uno).

Las diferentes compuertas regulan el paso de corriente a través del canal, y su estado depende del valor del potencial de membrana en cada instante de tiempo.

#### 2.2.4. Potencial de acción de una célula cardiaca

Existen dos tipos de estímulo que modifican el potencial de membrana de una célula: excitatorio, como la despolarización, que se caracteriza por un cambio en el potencial intracelular con respecto al exterior en un sentido positivo, lo que se traduce en una disminución del potencial de membrana, que suele ser negativo; o inhibitorio, como la hiperpolarización, cuyo sentido de cambio es negativo, lo que supone un aumento de la magnitud del potencial de membrana. Después de la estimulación, el potencial tiende a regresar a su valor de reposo (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Sin embargo, el valor de la estimulación, así como su duración, deben ser suficiente para producir un impulso en la célula que derivará en un potencial de acción, de tal forma que si no alcanza un umbral de excitabilidad, el potencial no tendrá lugar ante esa corriente excitatoria que atraviesa el miocardio (Malmivuo & Plonsey, 1995).

Hay que tener en cuenta a su vez la propiedad de refractariedad de la célula. Tras un potencial de acción, la célula permanece un tiempo mínimo en el que no puede ser excitada, que se denomina periodo refractario absoluto. Tras este tiempo, la célula puede volver a ser excitada, aunque requiere un estímulo mayor al normal para que tenga lugar un segundo potencial de acción. Este segundo tiempo se conoce como periodo refractario relativo. Esto se debe a que las compuertas de inactivación del  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  deben regresar al punto de partida para producir de nuevo un potencial de acción en la célula con normalidad (Plonsey & Barr, 2007).

En general para cualquier célula excitable, cuando la membrana es estimulada consiguiendo aumentar el potencial en 20 mV, la permeabilidad ante los iones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  cambia en la célula, produciéndose un aumento muy rápido de la permeabilidad del  $\text{Na}^+$ , que crea un flujo hacia el medio intracelular, volviendo el potencial intracelular más positivo. Seguidamente, aumenta la permeabilidad del  $\text{K}^+$  en la célula, se abren las compuertas del  $\text{K}^+$  y sus iones viajan hacia el exterior, regresando el potencial intracelular a su valor de reposo. Durante el reposo, la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  establece de nuevo las concentraciones de reposo de ambos iones (Malmivuo & Plonsey, 1995).

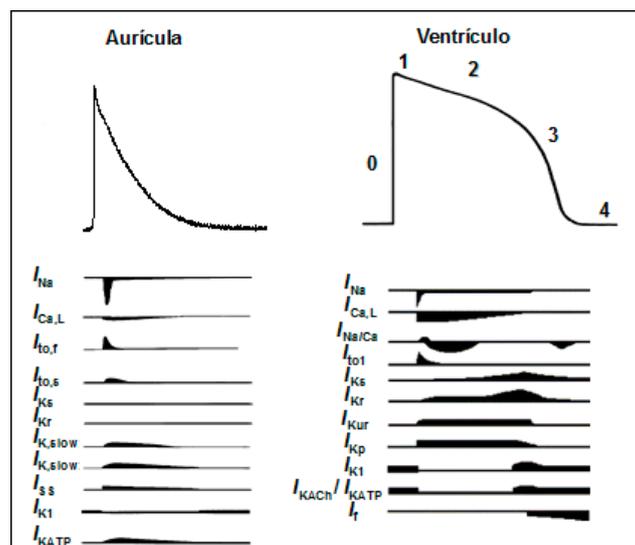


Figura 2.7. Potencial de acción cardiaco. Fuente: <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>.

En concreto para un cardiomiocito, el potencial de acción (Figura 7) se inicia tras un estímulo en el músculo cardíaco que, a diferencia de en otras células como los axones, puede deberse a la apertura de dos tipos de canales: los canales rápidos de  $\text{Na}^+$ , como se ha mencionado con anterioridad, y los canales lentos de  $\text{Ca}^{2+}$ , o canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, que se abren con mayor lentitud, pero durante mayor tiempo que los primeros, permitiendo así la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ . El potencial de membrana aumenta rápidamente a valores positivos, hasta alcanzar su máximo, cuando los canales de  $\text{Na}^+$  se cierran y comienzan a abrirse los de  $\text{K}^+$ , expulsando  $\text{K}^+$  al medio extracelular. No obstante, los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  permanecen abiertos, lo que mantiene el potencial en valores positivos, prolongando el tiempo de despolarización y creando una forma de meseta en el potencial de acción. Por último, los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  se cierran, aumentando la permeabilidad de membrana hacia el  $\text{K}^+$  y devolviendo el potencial a su valor de reposo (Guyton & Hall, 2016).

### 2.3. EFECTOS DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

#### 2.3.1. Fundamentos de la isquemia miocárdica

La red coronaria se encarga de proveer a todas las células del miocardio con sangre, en la que se encuentran el oxígeno y la glucosa que permiten a las células producir ATP y obtener, así, energía. Por ello, con la oclusión de una arteria coronaria, las células miocárdicas, directamente afectadas por la falta de riego sanguíneo, dejan de recibir oxígeno y glucosa, teniendo lugar una isquemia miocárdica que les impide suplir sus necesidades metabólicas (Ferrero et al., 2006).

En los primeros 15 minutos de isquemia, el corazón sufre cambios metabólicos y electrofisiológicos a diferentes escalas. En el nivel subcelular, la concentración de los electrolitos se modifica, y disminuyen los niveles de ATP, oxígeno y pH. En el nivel celular, cambia la actividad de los canales iónicos, el potencial de reposo se vuelve menos negativo, la duración del potencial de acción más corto y disminuye la pendiente máxima de despolarización, disminuyendo a su vez la excitabilidad de la célula (Figura 8b). Por último, en el órgano se observa una velocidad menor de conducción y comienzan a producirse taquiarritmias severas (Ferrero et al., 2014).

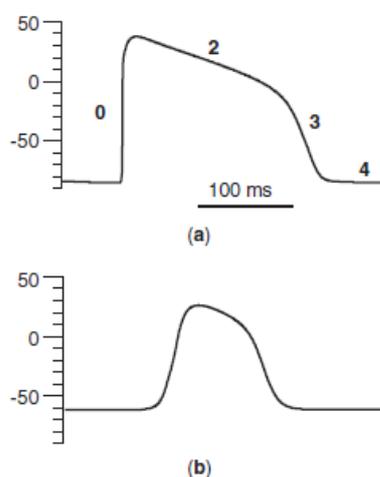


Figura 2.8. Potencial de acción cardíaco. (a) AP en control (b) AP tras 10 minutos de isquemia simulada. Fuente: tomada de (Ferrero et al., 2006).

En el segundo periodo, que transcurre desde los primeros 15 hasta los 45 minutos (fase aguda 1b), se produce un desacoplamiento celular, comienza la inexcitabilidad del tejido isquémico y se aprecian de nuevo arritmias tras un periodo de tiempo (Ferrero et al., 2014).

Cuando termina esta fase de isquemia aguda, se inicia la fase de isquemia crónica, pudiendo aparecer arritmias ventriculares durante este periodo mientras aparecen cicatrices en la zona de infarto. Esto ocurre en varios días o semanas, y puede inducir reentradas de taquicardias ventriculares durante el proceso, indicando que los sustratos arritmogénicos todavía están presentes (Ferrero et al., 2014).

### **2.3.1. Consecuencias electrofisiológicas de la isquemia miocárdica**

En general, la isquemia aguda se caracteriza principalmente por tres efectos derivados de la falta de flujo sanguíneo: hipoxia, acidosis e hiperkalemia (Ferrero et al., 2014).

La hipoxia provoca una disminución en los niveles de ATP y un aumento inicial en los de ADP en el medio intracelular debido a que, por la falta de oxígeno, el ATP solo puede ser producido a partir de la reacción anaeróbica, que es mucho más ineficiente que el proceso aeróbico de glucolisis. Todo ello aumenta la corriente de los canales de  $K^+$  dependientes de ATP, a la vez que disminuye la acción de la bomba  $Na^+/K^+$ , lo que se traduce en una fuerte disminución de la duración del potencial (Ferrero et al., 2006; Ferrero et al., 2014).

La acidosis, por su parte, consiste en una disminución del pH (intra y extracelular), que puede decrecer alrededor de una unidad en los primeros 10-20 minutos. Este efecto puede ser debido a tres factores: la glucolisis anaeróbica produce un mayor número de protones que el proceso normal de producción de ATP, la hidrólisis neta de ATP también genera protones y el incremento de  $CO_2$  debido a la hipoxia se traduce en la acumulación de iones de  $H^+$ . Todo ello deriva en una disminución de la conductancia máxima de los canales rápidos de  $Na^+$  y los canales tipo L de  $Ca^{2+}$ . Como estos se encargan de la despolarización del potencial de acción, este efecto disminuye la excitabilidad de la célula, así como la pendiente máxima de despolarización (Ferrero et al., 2006; Ferrero et al., 2014).

Por último, la hiperkalemia consiste en el aumento de la concentración extracelular de  $K^+$  desde 4 hasta 12-16 mmol/L durante la primera fase de isquemia, siendo un efecto reversible hasta los primeros 20-40 minutos, cuando aumentan otra vez los niveles de  $K^+$  produciendo daños irreparables en la célula. Este efecto actúa en concordancia con la activación de los canales de  $K^+$  dependientes de ATP y la inactivación de la bomba  $Na^+/K^+$ , al igual que en la hipoxia, a la vez que aumenta el efecto de la corriente  $I_{NaL}$ . Con ello, el potencial de reposo se vuelve menos negativo, con lo que la célula reduce su excitabilidad y aumenta el periodo refractario (Ferrero et al., 2006, 2014).

Además, los niveles de ácidos grasos y el metabolismo de los fosfolípidos también se modifican durante la isquemia, resultando en un aumento de los niveles intracelulares de metabolitos lipídicos, como pueden ser las cadenas largas de acilcarnitina (LCAC) y la lisofosfatidilcolina (LPC). El aumento en los niveles de LPC conduce a la activación de una corriente de lenta inactivación del  $Na^+$ , produciendo una entrada de  $Na^+$  en la célula y, con ello, incrementando el flujo de la bomba  $Na^+/K^+$  (Ferrero et al., 2006).

## CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

El presente trabajo parte del Trabajo de Fin de Grado de Ana González Ascaso (González-Ascaso et al., 2019; González Ascaso, 2019; Rodríguez et al., 2020), y de los modelos computacionales de potencial de acción de cardiomiocito ventricular humano desarrollados por O'Hara (O'Hara et al., 2011) y Tomek (Tomek et al., 2019). El trabajo tiene como principal objetivo desarrollar y validar diferentes modelos computacionales capaces de simular los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en miocitos cardíacos humanos aislados. Con este fin, se plantean los siguientes objetivos:

- OBJETIVO 1. Llevar a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática sobre los efectos electrofisiológicos de la isquemia aguda en las corrientes iónicas que determinan el potencial de acción ventricular cardíaco humano.
- OBJETIVO 2. Formular matemáticamente dichos efectos e introducirlos en el modelo computacional de O'Hara, incorporándolos al software ya existente desarrollado por Dña. Ana González Ascaso (González Ascaso, 2019).
- OBJETIVO 3. Desarrollar un nuevo software en entorno Matlab® para la simulación del potencial de acción según el modelo de Tomek. Dicho software será desarrollado en su totalidad, tendrá la misma estructura que el del objetivo anterior e incorporará los mismos efectos isquémicos.
- OBJETIVO 4. Desarrollar, en entorno Matlab®, módulos de análisis automático de resultados (medición de biomarcadores del potencial de acción) y de presentación gráfica de resultados que faciliten la interpretación de las simulaciones realizadas con los modelos.
- OBJETIVO 5. Validar los modelos computacionales desarrollados, comparando los resultados con datos experimentales, para elegir la versión que más se aproxima al comportamiento real de las células isquémicas medido experimentalmente.
- OBJETIVO 6. Utilizar los diferentes modelos computacionales desarrollados para comprender mejor cómo actúa la isquemia aguda sobre las corrientes iónicas y el potencial de acción.



# CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL SOFTWARE

## 4.1. ESTRUCTURA DE LOS MODELOS DE POTENCIAL DE ACCIÓN ISQUÉMICOS

En el presente Trabajo Fin de Grado se han planteado seis modelos diferentes de potencial de acción isquémico, comparándose los resultados obtenidos con cada uno de ellos y comparando a su vez sus resultados con datos experimentales cuando ha sido posible. Por un lado, se ha trabajado con dos modelos de potencial de acción de cardiomiocito ventricular humano: el modelo de O'Hara (O'Hara et al., 2011) y el de Tomek (Tomek et al., 2019). Estos modelos de potencial de acción no están preparados para simular los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica aguda, por lo que se han tenido que modelar, introducir y validar dichos efectos isquémicos sobre los dos modelos citados. Con este fin, se han formulado y validado tres modelos diferentes de isquemia. El primero está tomado del Trabajo Fin de Grado de Dña. Ana González-Ascaso (González-Ascaso et al., 2019; González Ascaso, 2019; Rodríguez et al., 2020) , dirigido en 2019 por el tutor de este Trabajo Fin de Grado. El segundo y el tercero se han formulado *ex profeso* para este Trabajo Fin de Grado. Al combinar los dos modelos de potencial de acción con tres modelos de isquemia, resultan seis modelos a programar, simular y validar. Estos modelos responden, en esta memoria, a la siguiente nomenclatura:

- Modelo de potencial de acción de O'Hara (ORd)
  - Con modelo isquémico de González: modelo ORd-GoF
  - Con modelo isquémico propio de este TFG versión 1: modelo ORd-GiF1
  - Con modelo isquémico propio de este TFG versión 2: modelo ORd-GiF2
- Modelo de potencial de acción de Tomek (ToR)
  - Con modelo isquémico de González: modelo ToR-GoF
  - Con modelo isquémico propio de este TFG versión 1: modelo ToR-GiF1
  - Con modelo isquémico propio de este TFG versión 2: modeloToR-GiF2

En los siguientes apartados se describen con detalle dichos modelos.

## 4.2 MODELO COMPUTACIONAL DEL POTENCIAL DE ACCIÓN DE MIOCARDIO HUMANO

Se detalla a continuación el modelo y el software desarrollado con el objetivo de simular los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en una célula humana. Con este fin, se describirá en primer lugar el modelo de potenciales de acción y corrientes iónicas de O'Hara (ORd), desarrollado en 2011(O'Hara et al., 2011), a partir del cual se han realizado una serie de modificaciones hasta conseguir un modelo que reproduce los cambios durante un episodio de isquemia en una célula miocárdica humana. En segundo lugar, se detallará el modelo de potencial de acción de miocardio humano de Tomek (ToR) publicado muy recientemente (Tomek et al., 2019) Este modelo está basado en el modelo de O'Hara pero introduce una serie de mejoras que dan lugar a un modelo más ajustado a los resultados experimentales. Todo el software desarrollado en este Trabajo Final de Grado se ha escrito en lenguaje MATLAB®.

#### 4.2.1. Modelo O'Hara (ORd)

La última modificación del software de simulación del modelo O'Hara, a partir del cual comienza este trabajo, fue llevada a cabo por Dña. Ana González Ascaso en el Trabajo Fin de Grado "Development of a computational model to simulate ischemia and hyperkalemia in human ventricular cardiomyocytes" presentado en 2019 (González-Ascaso et al., 2019; González Ascaso, 2019; Rodríguez et al., 2020), y cuenta con dos módulos principales conectados entre sí.

Este modelo resuelve las ecuaciones de las corrientes iónicas de aquellos canales, bombas e intercambiadores presentes en una célula miocárdica humana, y devuelve como resultado la evolución temporal de estas corrientes, así como del potencial de acción. De acuerdo con el modelo, la célula se divide en cuatro subespacios (Figura 1), que son: el retículo sarcoplásmico de unión (JSR), el retículo sarcoplásmico de red (NSR), el subespacio presente en los túbulos T (SS) y el mioplasma (MYO).

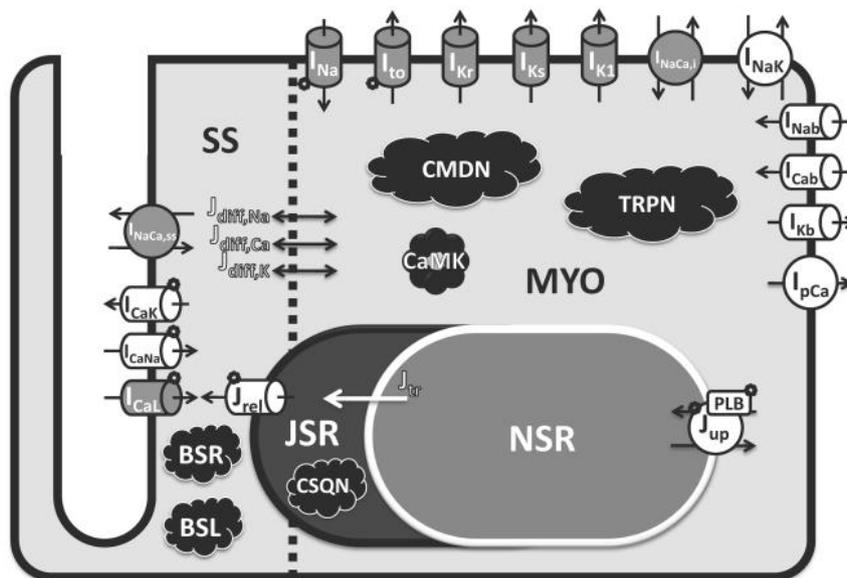


Figura 4.1. Esquema del modelo de un miocito ventricular humano. Fuente: tomada de (O'Hara et al., 2011)

Las corrientes presentes en el modelo (Figura 9) son las siguientes:

- $I_{Na}$ , componente rápida de la corriente de  $Na^+$ .
- $I_{NaL}$ , componente tardía de la corriente de  $Na^+$ .
- $I_{to}$ , corriente transitoria de salida de  $K^+$ .
- $I_{CaL}$ , corriente del canal de  $Ca^{2+}$  tipo L.
- $I_{CaNa}$ , componente de  $Na^+$  de la corriente de  $Ca^{2+}$  tipo L.
- $I_{CaK}$ , componente de  $K^+$  de la corriente de  $Ca^{2+}$  tipo L.
- $I_{Kr}$ , componente rápida de la corriente de  $K^+$ .
- $I_{Ks}$ , componente lenta de la corriente de  $K^+$ .
- $I_{K1}$ , corriente rectificadora de entrada de  $K^+$ .
- $I_{NaCa,i}$ , intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$ , también conocido como NCX.
- $I_{NaCa,ss}$ , intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  localizado en el SS.
- $I_{NaK}$ , bomba  $Na^+/K^+$ .
- $I_{Kb}$ , corriente de fondo de  $K^+$ , para el ajuste del modelo.
- $I_{Nab}$ , corriente de fondo de  $Na^+$ , para el ajuste del modelo.

- $I_{CaB}$ , corriente de fondo de  $Ca^{2+}$ , para el ajuste del modelo.
- $I_{pCa}$ , bomba de  $Ca^{2+}$  presente en el sarcolema.
- $I_{KATP}$ , corriente de  $K^+$  sensible a ATP.
- $J_{diffNa}$ ,  $J_{diffK}$ ,  $J_{diff}$ , flujos de difusión.
- $J_{rel}$ , corriente de liberación del  $Ca^{2+}$  del JSR.
- $J_{up}$ , bomba de recaptación de  $Ca^{2+}$ , o bomba SERCA.
- $J_{tr}$ , flujo de translocación.

Se incluye también la corriente  $I_{stim}$  o corriente de estimulación, que es la corriente necesaria para generar un potencial de acción.

#### 4.2.2. Modelo Tomek (ToR)

El modelo O'Hara se ha modificado según el nuevo modelo computacional de miocardio humano, publicado en 2019 (Tomek et al., 2019). La programación de este nuevo modelo ha corrido íntegramente a cargo de la autora de este Trabajo Fin de Grado. Las diferencias entre ambos modelos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Cambios entre el modelo OHRd y el modelo ToR.

$I_x$	MODELO OHRD	MODELO TOR
$I_{Na}$	$m_{ss}$ y $t_m$	Cambian las ecuaciones
	$h_{ss}$ y $t_h$ se dividen en las componentes f y s: $h = A_{hf} h_f + A_{hs} h_s$	Simplificación del modelo, se eliminan las componentes f y s
	$j_{ss}$ y $t_j$	Cambian las ecuaciones
	$h_{pss}$ y $t_{hp}$ se dividen en las componentes f y s: $h_p = A_{hf} h_f + A_{hp} h_{sp}$	Simplificación del modelo, se eliminan las componentes f y s
	$J_{pss}$ y $t_{jp}$	Cambian las ecuaciones
	$G_{Na} = 31$	$G_{Na} = 11.7802$
$I_{NaL}$	$m_{Lss}$ y $t_{mL}$	Cambia la ecuación de la constante de tiempo
	$G_{NaL} = 0.0144$	$G_{NaL} = 0.0279$
$I_{to}$	$G_{to} = 0.02$	$G_{to} = 0.16$
$I_{CaL}$	$I_{CaL}$	La corriente se divide en la componente del SS y del mioplasma: $I_{CaL} = 0.8 I_{CaLss} + 0.2 I_{CaLi}$
	dss	Cambia la ecuación
	PhiCaL	Se modula a partir de la ecuación de actividad del calcio, en lugar de su concentración

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

	$f_{cass}$	Cambia la ecuación, convirtiéndose en $j_{cass}$
	$K_{2n} = 1000$	$K_{2n} = 500$
	$P_{Ca} = 0.0001$	$P_{Ca} = 8.3757e-5$
<b>I<sub>Kr</sub></b>	$I_{Kr}$	$I_{Kr}$ sigue un modelo de estados, en lugar de curvas de activación e inactivación
	$G_{Kr} = 0.046$	$G_{Kr} = 0.0321$
<b>I<sub>Ks</sub></b>	$G_{Ks} = 0.0034$	$G_{Ks} = 0.0011$
<b>I<sub>K1</sub></b>	$I_{K1}$	Cambia la ecuación
	$G_{K1} = 0.1908$	$G_{K1} = 0.6992$
	$r_{K1}$ y $X_{K1}$	Se sustituyen por $k_{1ss}$
<b>I<sub>NaCa,i</sub></b> <b>I<sub>NaCa,ss</sub></b>	$G_{NCX} = 0.0008$	$G_{NCX} = 0.0034$
	Las fracciones de $I_{NaCa}$ en el mioplasma y el SS es de 0.8 y 0.2, respectivamente	Las fracciones de $I_{NaCa}$ en el mioplasma y el SS es de 0.65 y 0.35, respectivamente
<b>I<sub>NaK</sub></b>	$P_{NaK} = 30$	$P_{NaK} = 15.4509$
<b>I<sub>Kb</sub></b>	$G_{Kb} = 0.003$	$G_{Kb} = 0.0189$
	$X_{Kb}$	Cambia la ecuación
<b>I<sub>Cab</sub></b>	$I_{Cab}$	Las concentraciones intracelular y extracelular de $Ca^{2+}$ se multiplican por un factor y que modula la actividad del $Ca^{2+}$
	$P_{Cab} = 2.5e-8$	$P_{Cab} = 5.9194e-8$
<b>I<sub>Nab</sub></b>	$P_{Nab} = 3.75e-10$	$P_{Nab} = 1.9238e-8$
<b>J<sub>rel</sub></b>	$J_{rel}$	$J_{rel}$ multiplicada por 1.5378
	$k_{ss,rel} = 1.5$	$k_{ss,rel} = 1.7$
<b>J<sub>up</sub></b>	$J_{up,np}$	Cambia la ecuación
	$J_{up,p}$	Cambia la ecuación
	$J_{leak}$	Cambia la ecuación

### 4.3. MODIFICACIONES DE LOS MODELOS PARA REPRODUCIR LOS EFECTOS DE LA ISQUEMIA

La última versión del software que implementa el modelo de O'Hara isquémico (ORd-GoF) del que se parte en este trabajo fue publicada en el Trabajo Fin de Grado "Development of a computational model to simulate ischemia and hyperkalemia in human ventricular cardiomyocytes" (González-Ascaso et al., 2019; González Ascaso, 2019; Rodríguez et al., 2020). Este modelo introduce los cambios dinámicos de las concentraciones de los parámetros isquémicos, exponiendo tres evoluciones temporales diferentes para el  $ADP_i$  según la literatura científica. La Tabla 2 recoge las concentraciones iniciales y finales de los parámetros.

*Tabla 2. Valores de los parámetros considerados por defecto durante isquemia. Los valores iniciales permanecen constantes durante 5 minutos, y las concentraciones cambian durante los siguientes 25 minutos. Los valores finales se obtienen al final del episodio de isquemia (minuto 30). La concentración de  $ADP_i$  puede seguir tres dinámicas diferentes.*

PARÁMETRO		VALOR INICIAL	VALOR FINAL	
$[ATP]_i$		10 mMol/L	2.5 mMol/L	
$[ADP]_i$	Tipo 1. Weiss	15 uMol/L	30 uMol/L	180 uMol/L
	Tipo 2. Clarke	15 uMol/L	180 uMol/L	180 uMol/L
	Tipo 3. Smith	15 uMol/L	80 uMol/L	80 uMol/L
$pH_i$		7.2	5.9	
$pH_o$		7.4	6.1	
$[LPC]$		2 uMol/L	20 uMol/L	

También se introducen factores de modificación de las conductancias de algunas corrientes, según el valor de los parámetros isquémicos y de acuerdo a los diferentes resultados experimentales: (Cortassa et al., 2006; Smith & Crampin, 2004; Terkildsen et al., 2007) regulan la conductancia de  $I_{NaK}$  en función del  $ATP_i$  y  $ADP_i$ , mientras que (Friedrich et al., 1996) muestra el efecto del  $pH_i$  sobre esta corriente; (Saegusa et al., 2011) describe el efecto del  $pH_i$  y  $pH_o$  en la  $I_{CaL}$ ; (Doering & Lederer, 1993; John et al., 2018) demuestran un efecto en el intercambiador NCX ( $I_{NaCa}$ ) según los cambios del  $pH_i$ ; (Cortassa et al., 2006) analiza el efecto del  $ATP_i$  en las corrientes  $J_{up}$  e  $I_{pCa}$ ; (Babenko et al., 1998) muestra un efecto del  $ATP_i$  sobre la corriente de  $K^+$  dependiente de ATP; y, por último, (Daleau, 1999; Gautier et al., 2008; Undrovinas et al., 1992) modelan los cambios producidos por el LPC en las corrientes  $I_{Na}$  e  $I_{NaL}$ .

Por último, se introdujeron dos últimos *settings* (parámetros de configuración) en el modelo para regular el lavado (*wash-out*) de K en el medio extracelular, el cual está ausente durante el episodio de isquemia.

En los modelos desarrollados para este TFG (ORd-GiF y ToR-GiF), se han introducido nuevos cambios en las corrientes según el valor de los parámetros isquémicos, que afectan tanto

a los valores de conductancia, como a la forma de las curvas de activación e inactivación. Todas las modificaciones se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores introducidos en el modelo de cardiomiocito ventricular aislado. Los factores isquémicos modifican la conductancia del canal ( $f$ ) y/o la forma de las curvas de activación ( $da$ ) e inactivación ( $di$ ). Los factores en paréntesis se introdujeron en el modelo anterior.

CORRIENTE	[ATP] <sub>i</sub>	[ADP] <sub>i</sub>	pH <sub>i</sub>	pH <sub>o</sub>	LPC
I <sub>Na</sub>			f <sub>pHi,INa</sub> da <sub>pHi,INa</sub> di <sub>pHi,INa</sub>	f <sub>pHo,INa</sub> da <sub>pHo,INa</sub>	(f <sub>LPC,INa</sub> )
I <sub>NaL</sub>				f <sub>pHo,INaL</sub>	(f <sub>LPC,INaL</sub> ) da <sub>LPC,INaL</sub>
I <sub>to</sub>				da <sub>pHo,Ito</sub> di <sub>pHo,Ito</sub>	
I <sub>CaL</sub>			(f <sub>pHi,ICaL</sub> ) da <sub>pHi,ICaL</sub> di <sub>pHi,ICaL</sub>	(f <sub>pHo,ICaL</sub> ) da <sub>pHo,ICaL</sub> di <sub>pHo,ICaL</sub>	
I <sub>Kr</sub>				f <sub>pHo,IKr</sub> da <sub>pHo,IKr</sub>	f <sub>LPC,IKr</sub> da <sub>LPC,IKr</sub>
I <sub>NaCa,i</sub> I <sub>NaCa,ss</sub>			(f <sub>pHi,INaCa</sub> )	f <sub>pHo,INaCa</sub>	
I <sub>NaK</sub>	(f <sub>ATP,INaK</sub> )	(f <sub>ADP,INaK</sub> )	(f <sub>pHi,INaK</sub> )		
I <sub>pCa</sub>	(f <sub>ATP,IpCa</sub> )	(f <sub>ADP,IpCa</sub> )			
I <sub>K(ATP)</sub>	f <sub>ATP,IKATP</sub>	f <sub>ADP,IKATP</sub>			
J <sub>rel</sub> (RyR)			f <sub>pHi,Jrel</sub>		
J <sub>up</sub> (SERCA)	(f <sub>ATP,Jup</sub> )	(f <sub>ADP,Jup</sub> )	f <sub>pHi,Jup</sub>		

El efecto del pH<sub>o</sub> sobre la conductancia de la corriente rápida de Na<sup>+</sup> se ha modelado a partir de la Figura 2D de (Murphy et al., 2011) empleando un programa de MATLAB para simular experimentos de Voltage-Clamp, así como su conductancia en función del pH<sub>i</sub>, según el artículo (Watson & Gold, 1995). A partir de la Figura 2H, se obtienen los datos para modificar la curva de activación de la compuerta  $m$  en función del pH<sub>o</sub>. Las curvas de activación ( $m$ ) e inactivación ( $h$  y  $j$ ) se ven asimismo afectadas por el valor del pH<sub>i</sub>, según los datos de la Tabla 1 de (Watson &

Gold, 1995). Por último, se modificó el efecto multiplicativo del LPC en la corriente  $I_{Na}$ , modulado con anterioridad.

En cuanto a la corriente  $I_{NaL}$ , (Murphy et al., 2011) se han observado cambios en la conductancia de la corriente a partir de los valores del  $pH_o$ , los cuales se exponen en la Figura 6D. El factor multiplicativo de la conductancia según el LPC se ha modificado de la misma forma que para la corriente rápida de  $Na^+$ .

Las curvas de activación e inactivación de la  $I_{to}$  para células humanas se describen en el artículo (Stengl et al., 1998), y sufren alteraciones en sus parámetros según el  $pH_o$ .

Respecto a la corriente  $I_{CaL}$ , los valores de su conductancia, así como las formas de las curvas de activación e inactivación, sufren variaciones en función del  $pH_i$  y el  $pH_o$ . Estos cambios se obtienen a partir de los datos experimentales (Saegusa et al., 2011).

En el caso de la corriente  $I_{Kr}$ , (Bai et al., 2007) tanto su conductancia como su curva de activación dependen de la concentración intracelular de LPC, mientras que (Anumonwo et al., 1999) demuestran que el  $pH_o$  tiene también influencia en la curva de activación y conductancia de esta corriente.

Por otro lado, el intercambiador NCX sufre cambios en la conductancia según los valores del pH intracelular y extracelular. Las ecuaciones de cambio se han obtenido a partir de (Doering et al., 1996) para el  $pH_i$ , y (Egger & Niggli, 2000) en el caso del  $pH_o$ .

Según (Xu & Rozanski, 1997), se puede modular el efecto del  $pH_i$  en la conductancia de la corriente de release de  $Ca^{2+}$ .

Por último, la máxima actividad de la corriente de la bomba SERCA se ve afectada por el valor del  $pH_i$ , según se demuestra en el artículo (Kentish & Xiang, 1997).

El resto de factores fueron introducidos en el modelo original según (González Ascaso, 2019).

Para finalizar, se ha introducido en el modelo la opción de eliminar los efectos isquémicos en las corrientes, con el fin de simular usando la parte de normoxia como isquemia estacionaria, y se consigue introduciendo el valor de *corr\_act* de la corriente de la cual se quiere eliminar el efecto como -1.

#### 4.4. IMPLEMENTACIÓN COMPUTACIONAL DEL MODELO

Los modelos computacionales desarrollados se han programado en entorno Matlab®. Constan de dos módulos principales o *scripts* (ficheros) comunicados entre sí, que se encargan de resolver las ecuaciones de las corrientes iónicas y el potencial de acción para cada instante de tiempo, y dan como resultado los valores de estos y del tiempo en cada instante calculado.

Además, se han desarrollado unos ficheros complementarios que se emplean para tomar medidas del potencial y sus factores isquémicos con el fin de validar y valorar los resultados. La relación entre los módulos de simulación y aquellos empleados para tomar medidas se muestra a continuación en la Figura 2.

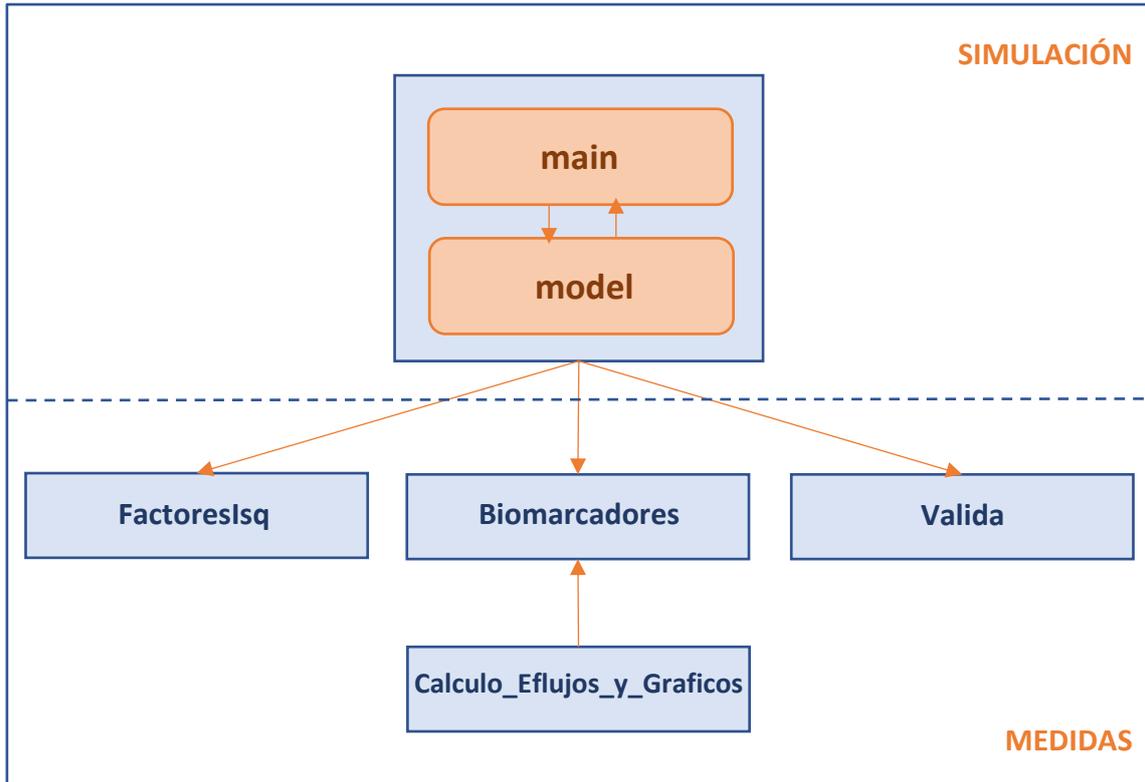


Figura 4.2. Esquema de la relación entre los diferentes módulos desarrollados.

En el caso del modelo ToR-GiF, por ejemplo, el primer módulo se llama *main\_ToR\_GiF* y se encarga de resolver las ecuaciones que describen el comportamiento eléctrico de un cardiomiocito humano ante un estímulo, y controlar la información procesada durante la simulación. El módulo contiene una serie de configuraciones de los parámetros (*settings*), y de las configuraciones de los componentes isquémicos (*isq\_act*) y del efecto que estos tienen en determinadas corrientes (*corr\_act*), que pueden estar a 0 o a 1 según si el efecto se encuentra desactivado o participa en la simulación.

Los *settings* son el tiempo de normoxia antes de isquemia y el que dura el proceso de isquemia, ambos en minutos, los milisegundos que dura cada ciclo de estimulación (BCL), los valores iniciales y finales de los factores isquémicos, así como el tipo de ADP empleado en la simulación y los milisegundo y amplitud del estímulo, y finalmente, si hay o no lavado del  $K^+$  extracelular y su constante de tiempo.

Además, los factores isquémicos son  $ATP_i$ ,  $ADP_i$ ,  $pH_i$ ,  $pH_o$  y LPC, mientras que las corrientes afectadas son  $I_{K(ATP)}$ ,  $I_{NaK}$ , SERCA,  $I_{pCa}$ ,  $I_{Na}$ ,  $I_{NaL}$ ,  $I_{CaL}$ , NCX e  $I_{Kr}$ . Activar o desactivar estos efectos nos permitirá modelar posteriormente la isquemia cardiaca en humano, o bien estudiar el efecto de un fármaco en esta enfermedad.

También se encuentran en este módulo la definición de las 44 variables de estado presentes en el modelo, así como sus valores iniciales según si la célula es del endocardio, epicardio o midmiocardio. Estos valores se pueden pasar también como entrada en el *main* introduciéndose como vector en la variable *SVini*.

El segundo módulo, llamado *model\_ToR\_GiF*, contiene todas las ecuaciones del modelo ToR (u ORd en el otro caso) necesarias para calcular un potencial de acción cardíaco en una célula aislada de cardiomiocito humano.

El módulo *main* llama al *model* en cada latido, calculado a partir del tiempo total de simulación dividido entre la duración de cada ciclo de estimulación. Se emplea para calcular cada potencial métodos numéricos por diferencias finitas, concretamente la función *ode15s* de MATLAB® que resuelve sistemas de ecuaciones *stiff* (rígidos) con una exactitud de primer a quinto orden. El módulo *main* le pasa al segundo módulo los vectores de *settings*, *corr\_act*, *isq\_act*, y *SVini* el cual calcula la variación de cada uno de los parámetros, así como de las variables de estado para cada instante de tiempo, y le devuelve el resultado al *main* a partir de la función *ode15s*. Una vez han finalizado los latidos, el módulo *main* devuelve el resultado en forma de un vector de tiempo en minutos (*minTi*) y otro en milisegundos (*Ti*), una matriz con 44 columnas que corresponden al valor de cada variable de estado en cada instante de tiempo (*StateVars*), una matriz de la variación de las corrientes también para cada instante calculado (*currents*) y, por último, un vector que contiene el último valor de cada variable de estado (*SVend*). Este último vector se emplea para enlazar una simulación con la siguiente cuando queremos modificar algún *setting*, pasando como variables de estado iniciales el final de la última simulación.

Una vez obtenidos los resultados, se han creado tres nuevos módulos con el fin de visualizarlos y analizarlos. El primero, *FactoresIsq*, es un script de MATLAB que simula las curvas de las corrientes que han sido modificadas a partir de los efectos isquémicos. Con este módulo se pueden observar los cambios en los factores multiplicativos de las conductancias y en las curvas de activación e inactivación de una corriente en función del efecto isquémico, concretando también en el desplazamiento de estas curvas y su cambio de pendiente. El script también crea un gráfico de las constantes de tiempo en función del potencial.

La función *Biomarcadores*, por su parte, introduce los resultados de la simulación, que han sido procesados con anterioridad a partir de la función *Calculo\_Eflujos\_y\_Graficos*, y calcula de manera automática (y grafica) los siguientes biomarcadores preclínicos del potencial de acción: APD<sub>90</sub> (Duración del potencial de acción hasta el 90% de la repolarización), APD<sub>30</sub> (Duración del potencial de acción hasta el 30% de la repolarización), V<sub>max</sub> (Potencial máximo) y RMP (Potencial de membrana en reposo) en función del tiempo y del factor isquémico presente en la simulación, así como el potencial y el valor de este factor isquémico también en función del tiempo. Este programa tiene una variante denominada *Biomarcadores\_HK*, que muestra las figuras para tres valores distintos de potasio extracelular.

Por último, la función *Valida* calcula automáticamente y visualiza el APD<sub>90</sub>, APD<sub>30</sub>, V<sub>max</sub>, RMP,  $f_{K(ATP)}$  (fracción de canales abiertos de K<sup>+</sup> dependientes de ATP), [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> y potencial en función del tiempo. Esta función devuelve los valores de APD<sub>90</sub>,  $f_{K(ATP)}$  y [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> para los 3 primeros minutos en el caso del APD<sub>90</sub> y para el minuto 2.5 de la simulación en el resto, para más tarde poder comparar estos valores con los valores experimentales obtenidos a partir de registros experimentales.

Todos los códigos explicados en este apartado se encuentran disponibles en la siguiente dirección web, y no han sido incluidos en el trabajo por la gran extensión de la memoria: [https://drive.google.com/drive/folders/19ye0KR78ULjPnJ1a0t9k002\\_1onSluaF?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/19ye0KR78ULjPnJ1a0t9k002_1onSluaF?usp=sharing)



# CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 5.1. ESTRUCTURA DEL CAPÍTULO

Los modelos comparados son el modelo ToR y ORd para distintas versiones: las primeras corresponden a la última versión de modelo isquémico generada y detallada en este trabajo (modelos ORd-GiF1 y ToR-GiF1), las segundas prescinden de los efectos producidos en las curvas de activación e inactivación de las compuertas de los canales iónicos (modelos ORd-GiF2 y ToR-GiF2), y las últimas corresponden a la versión descrita en el modelo de González Ascaso – Ferrero del cual parte este trabajo (González-Ascaso et al., 2019; González Ascaso, 2019; Rodríguez et al., 2020) (modelos ORd-GoF y ToR-GoF).

Para estos seis modelos se expondrán, en primer lugar, las variaciones producidas en las corrientes según los distintos parámetros isquémicos, generadas en la última versión del modelo que se describe en el apartado de *Desarrollo del Software*. A continuación, se describe y evalúa la forma del potencial de acción isquémico para cada versión, y se comparan y validan los modelos, en el siguiente apartado, con los datos experimentales obtenidos de los artículos experimentales de (Kazbanov et al., 2014; Sutton et al., 2000). Por último, se analiza el comportamiento de cada versión para la fase aguda de isquemia (fases 1a y 1b).

## 5.2. EFECTO DE LAS VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS DE ISQUEMIA

Se evalúan en este apartado las variaciones introducidas en los modelos ToR-GiF1, ToR-GiF2, ORd-GiF1 y ORd-GiF2, para entender con precisión los efectos que tienen los parámetros isquémicos en las corrientes. En concreto, se visualizarán los desplazamientos de las curvas de activación e inactivación y la variación del factor multiplicativo de las conductancias de cada una de las corrientes iónicas afectadas por la isquemia.

De esta forma, se añadieron cambios en las corrientes producidas por el pH intracelular y extracelular, y por el LPC, pero no fueron modificados los efectos ya introducidos del ADP y ATP intracelular.

### 5.2.1. Variación del efecto del pH

La acidosis producida por la isquemia afecta a la mayoría de las corrientes, produciendo en la mayoría de los casos un aumento en los factores multiplicativos (Figuras 11, 23, 24). Puesto que generalmente los resultados experimentales publicados solamente ofrecen datos medidos a dos valores diferentes de pH, las variaciones ejercidas en las corrientes iónicas se han tenido que ajustar mediante aproximaciones lineales.

En el caso de la  $I_{CaL}$ , se produce a su vez un desplazamiento en la curva de activación positivo para el  $pH_i$  y negativo en el caso del  $pH_o$  (Figura 5), y un aumento de la pendiente para ambos (Figura 6). La curva de inactivación se desplaza de la misma forma para el pH (Figura 9),

pero el cambio de pendiente es negativo para el  $pH_o$  y apenas aumenta con el  $pH_i$  (Figura 10). La forma resultante de las curvas de activación e inactivación se observa en las Figuras 1-4,7-8.

La corriente  $I_{Na}$  sufre un desplazamiento de la curva de activación positivo para el  $pH_i$  y negativo para el extracelular (Figura 16), y una disminución de la pendiente en ambos casos (Figura 17). Se desarrolla a su vez un desplazamiento positivo en la curva de inactivación por acidosis intracelular (Figura 21), así como un aumento de la pendiente (Figura 22). La forma resultante de las curvas de activación e inactivación se observa en las Figuras 12-15,18-20.

La corriente  $I_{Kr}$ , por su parte, muestra un desplazamiento no lineal de la curva de activación dependiente del  $pH_o$ , lo que se modela únicamente en el modelo ORd-GiF1 (Figura 26) y cuya forma se observa en la Figura 25. Los cambios en el factor multiplicativo de la conductancia de esta corriente (Figura 27) son también no lineales, y aparecen en los 4 modelos mencionados.

En este aspecto, es importante remarcar que la corriente  $I_{Kr}$  en el modelo ToR se modula siguiendo el modelo de estados de Markov, en lugar del modelo de Hodgkin y Huxley de compuertas, razón por la que no se han introducido en esta versión los cambios en la curva de activación.

La corriente  $I_{to}$  sufre cambios parecidos en las curvas de activación e inactivación, produciéndose un desplazamiento y cambio de pendiente negativo por el efecto del  $pH$  extracelular en ambas curvas (Figuras 28-33).

Por último, los factores multiplicativos de las conductancias de las corrientes de NCX, RyR y SERCA siguen una distribución no lineal (Figuras 34-37).

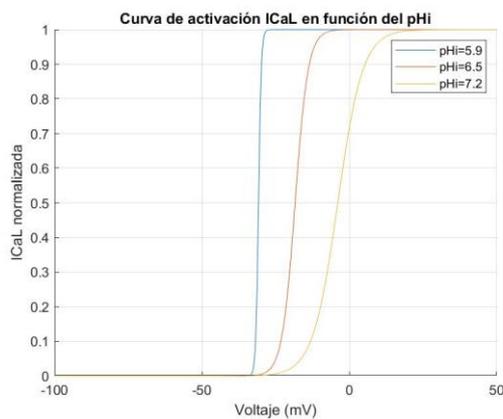


Figura 5.1. Efecto del  $pH_i$  en la curva de activación de la corriente  $I_{CaL}$  para la última versión del modelo ORd.

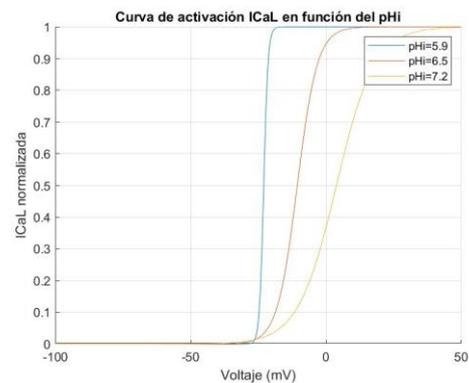


Figura 5.2. Efecto del  $pH_i$  en la curva de activación de la corriente  $I_{CaL}$  para la última versión del modelo ToR.

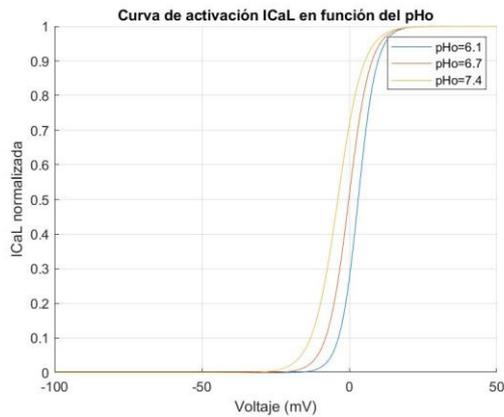


Figura 5.3. Efecto del  $pH_o$  en la curva de activación de la corriente  $I_{CaL}$  para la última versión del modelo ORd.

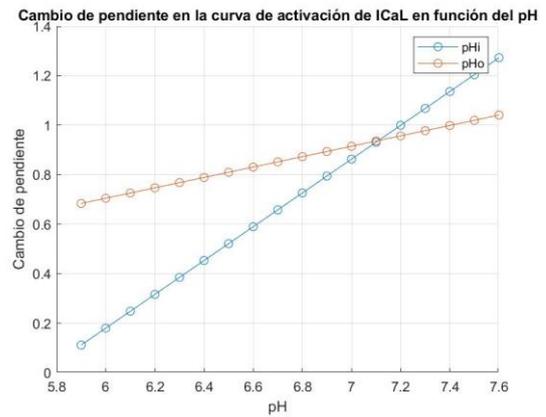


Figura 5.6. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente  $I_{CaL}$  en función del  $pH_i$  y  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

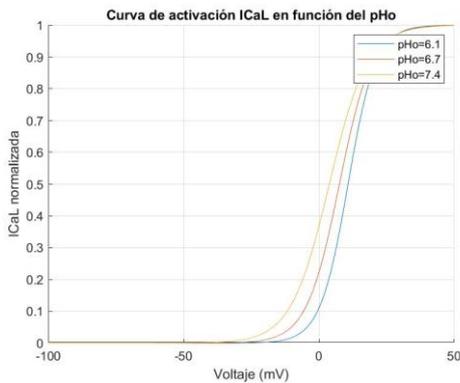


Figura 5.4. Efecto del  $pH_o$  en la curva de activación de la corriente  $I_{CaL}$  para la última versión del modelo ToR.

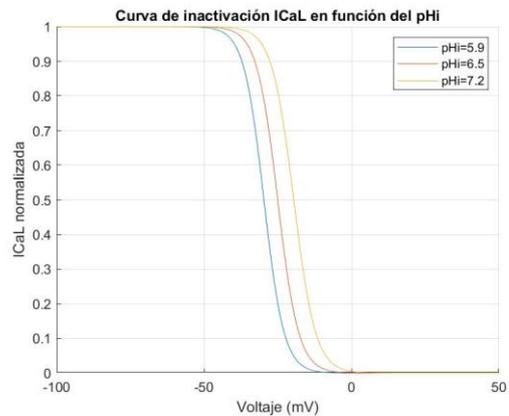


Figura 5.7. Efecto del  $pH_i$  en la curva de inactivación de la corriente  $I_{CaL}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

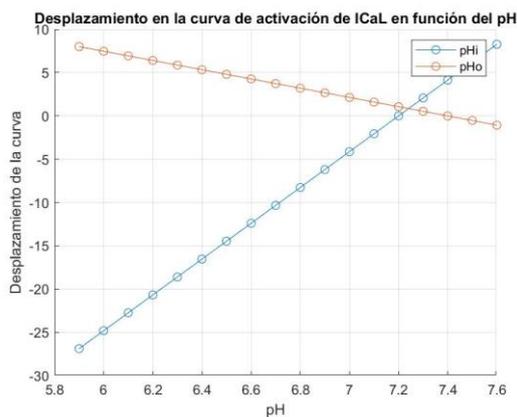


Figura 5.5. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente  $I_{CaL}$  en función del  $pH_i$  y  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

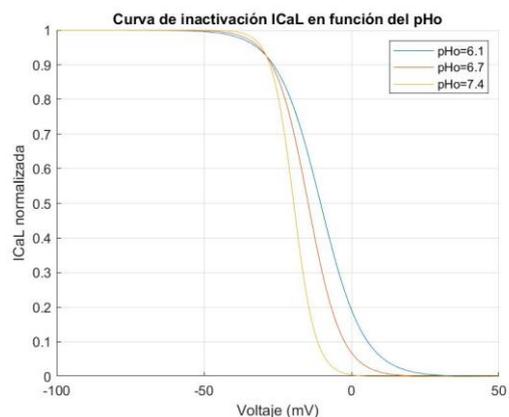


Figura 5.8. Efecto del  $pH_o$  en la curva de inactivación de la corriente  $I_{CaL}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

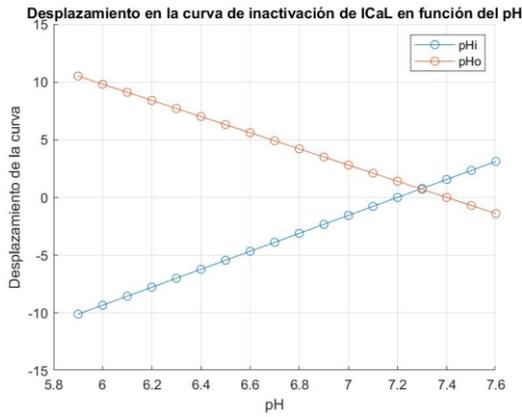


Figura 5.9. Desplazamiento en la curva de inactivación de la corriente  $I_{CaL}$  en función del  $pH_i$  y  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

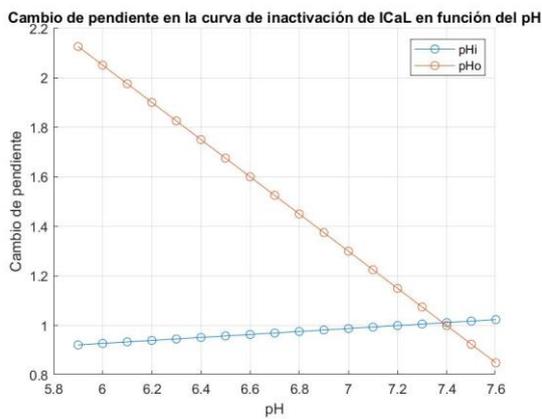


Figura 5.10. Cambio de pendiente en la curva de inactivación de la corriente  $I_{CaL}$  en función del  $pH_i$  y  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

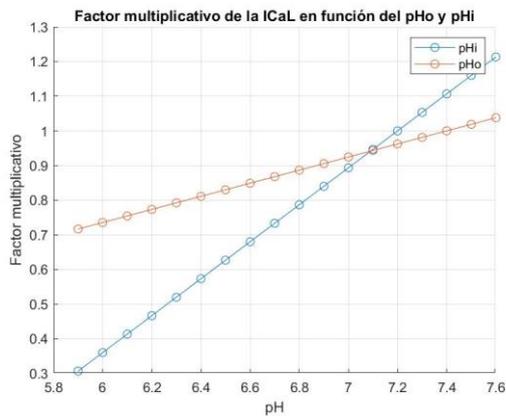


Figura 5.11. Efecto del  $pH_i$  y  $pH_o$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{CaL}$  para la última versión de los modelos ToR y.

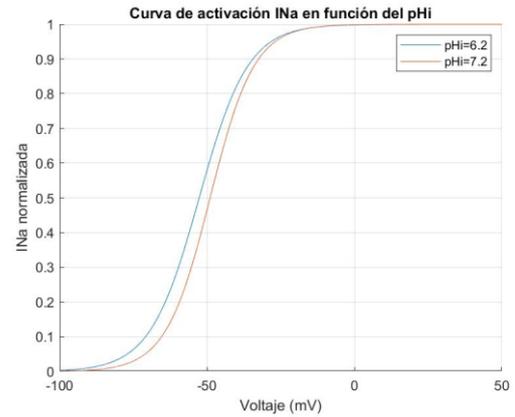


Figura 5.12. Efecto del  $pH_i$  en la curva de activación de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ORd.

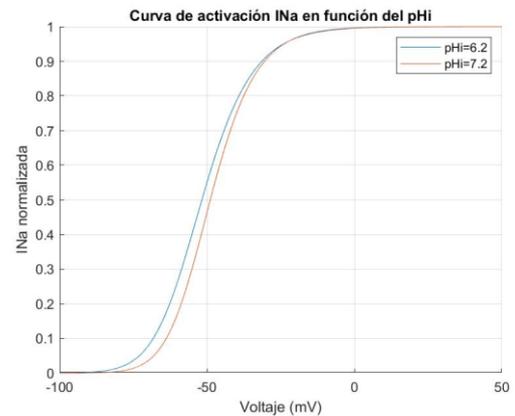


Figura 5.13. Efecto del  $pH_i$  en la curva de activación de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ToR.

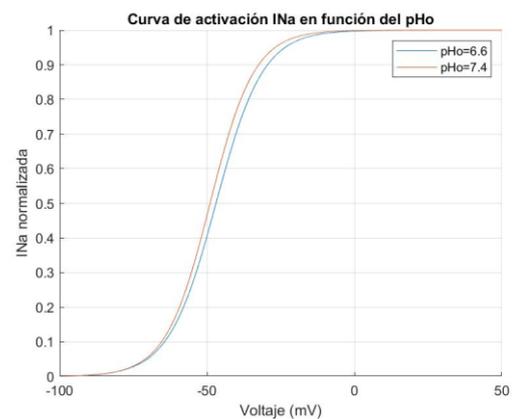


Figura 5.14. Efecto del  $pH_o$  en la curva de activación de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ORd.

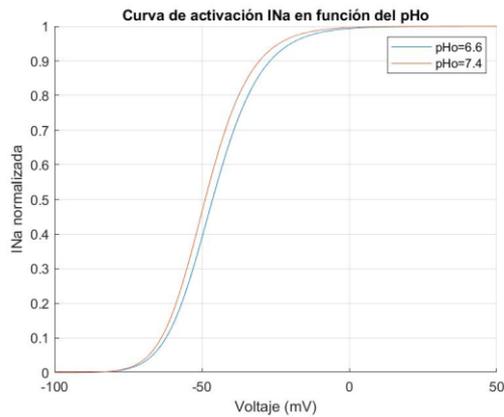


Figura 5.15. Efecto del  $pH_o$  en la curva de activación de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ToR.

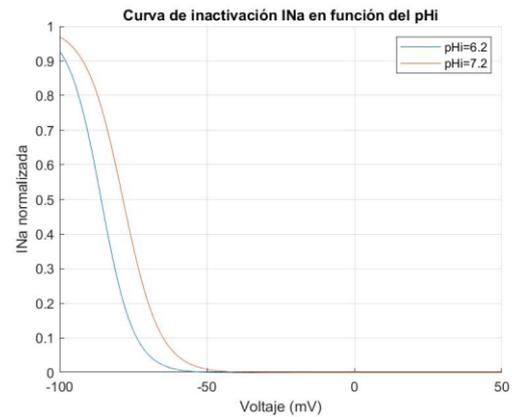


Figura 5.18. Efecto del  $pH_i$  en la curva de inactivación de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ORd.

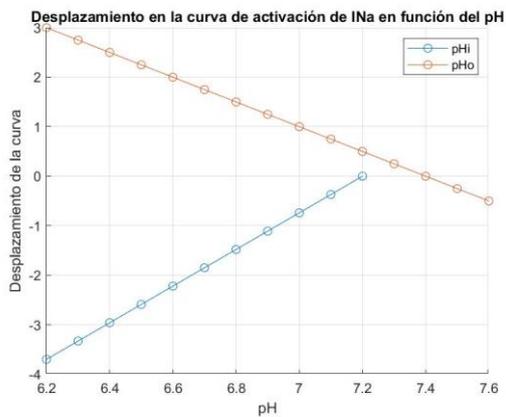


Figura 5.16. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente  $I_{Na}$  en función del  $pH_i$  y  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

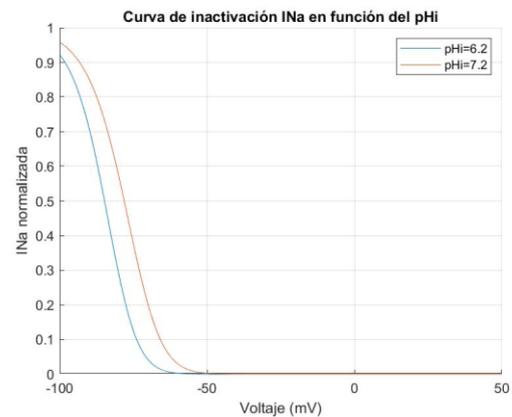


Figura 5.19. Efecto del  $pH_i$  en la curva de inactivación de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ToR.

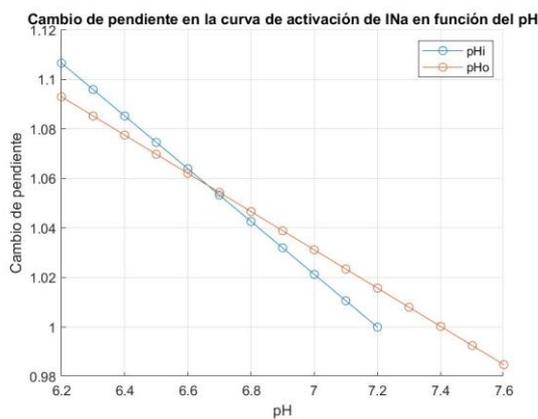


Figura 5.17. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente  $I_{Na}$  en función del  $pH_i$  y  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

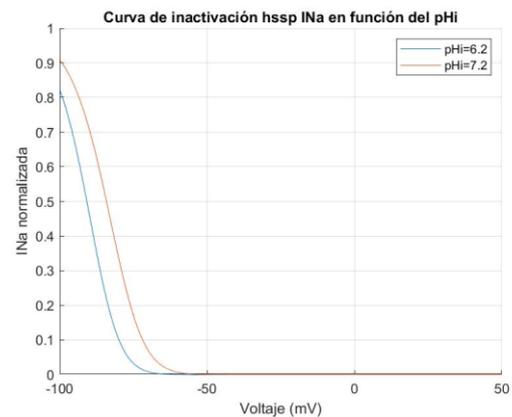


Figura 5.20. Efecto del  $pH_i$  en la curva de inactivación hssp de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ToR.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

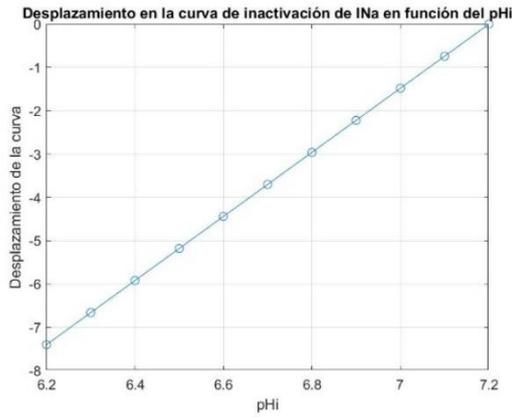


Figura 5.21. Desplazamiento en la curva de inactivación de la corriente  $I_{Na}$  en función del  $pH_i$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

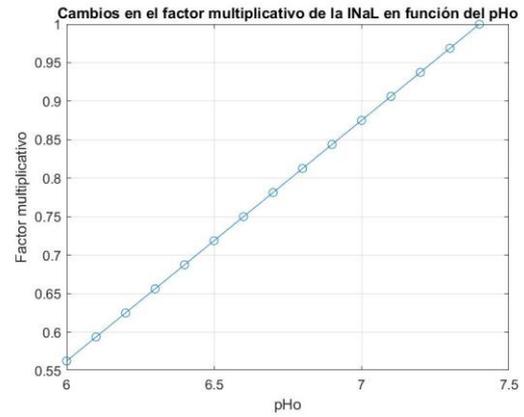


Figura 5.24. Efecto del  $pH_o$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{NaL}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

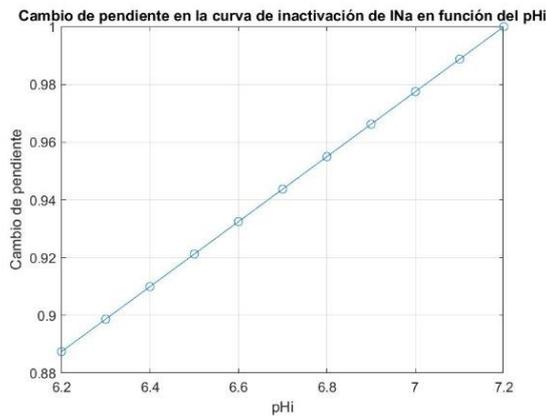


Figura 5.22. Cambio de pendiente en la curva de inactivación de la corriente  $I_{Na}$  en función del  $pH_i$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

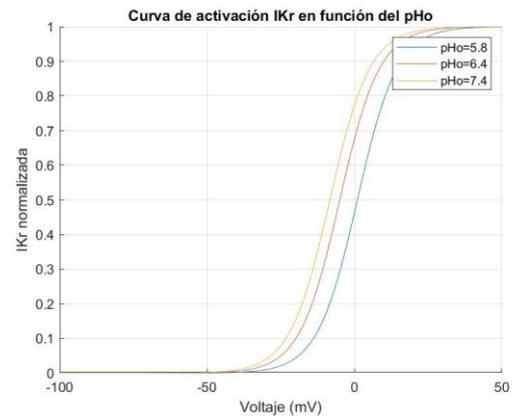


Figura 5.25. Efecto del  $pH_o$  en la curva de activación de la corriente  $I_{Kr}$  para la última versión del modelo ORd.

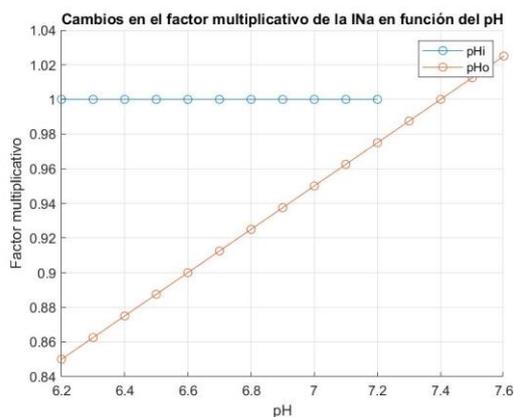


Figura 5.23. Efecto del  $pH_i$  y  $pH_o$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

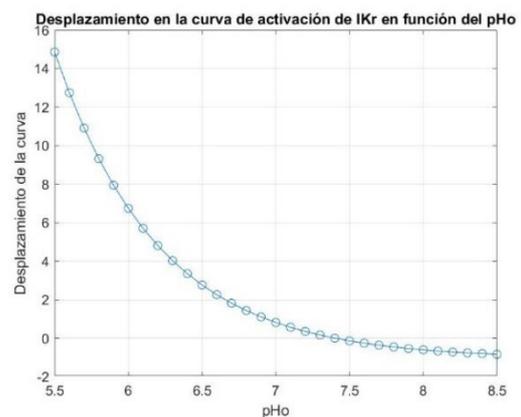


Figura 5.26. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente  $I_{Kr}$  en función del  $pH_o$  para la última versión del modelo ORd.

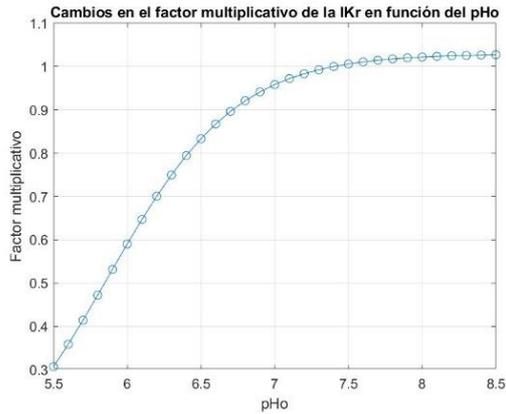


Figura 5.27. Efecto del  $pH_o$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{kr}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

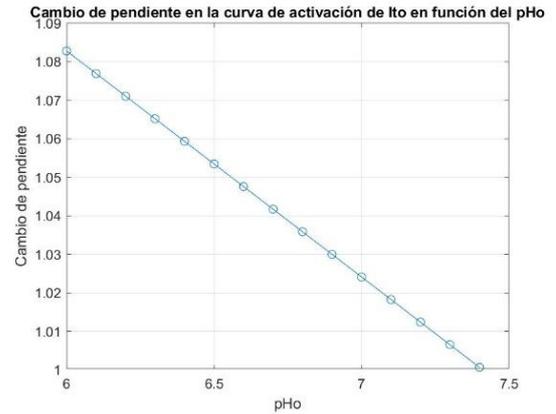


Figura 5.30. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente  $I_{to}$  en función del  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

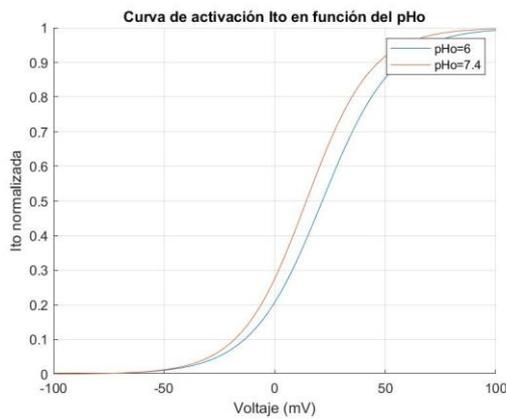


Figura 5.28. Efecto del  $pH_o$  en la curva de activación de la corriente  $I_{to}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

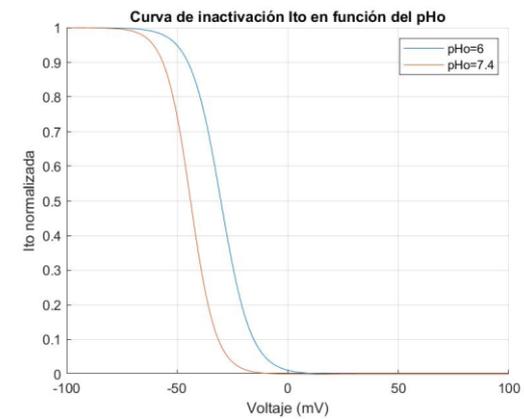


Figura 5.31. Efecto del  $pH_o$  en la curva de inactivación de la corriente  $I_{to}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

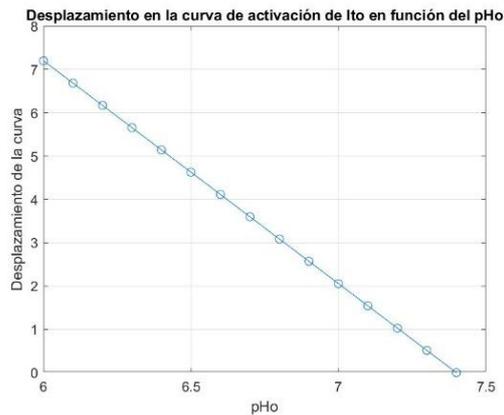


Figura 5.29. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente  $I_{to}$  en función del  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

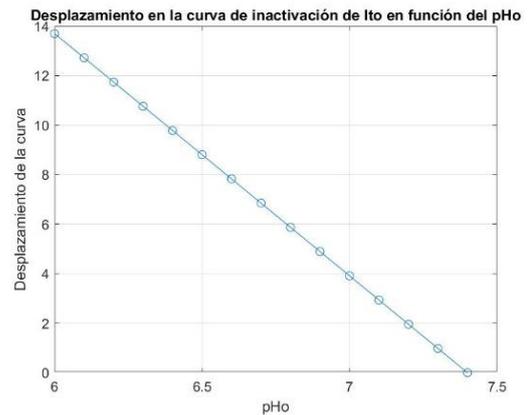


Figura 5.32. Desplazamiento en la curva de inactivación de la corriente  $I_{to}$  en función del  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

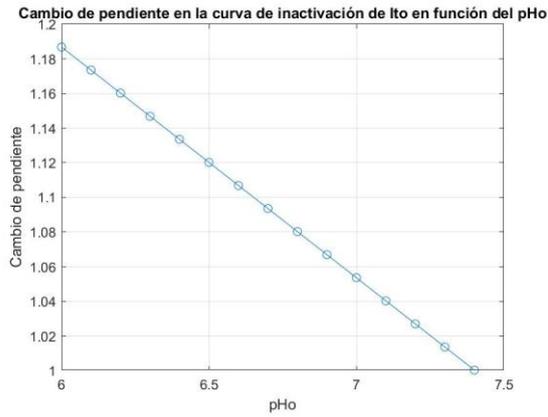


Figura 5.33. Cambio de pendiente en la curva de inactivación de la corriente  $I_{to}$  en función del  $pH_o$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

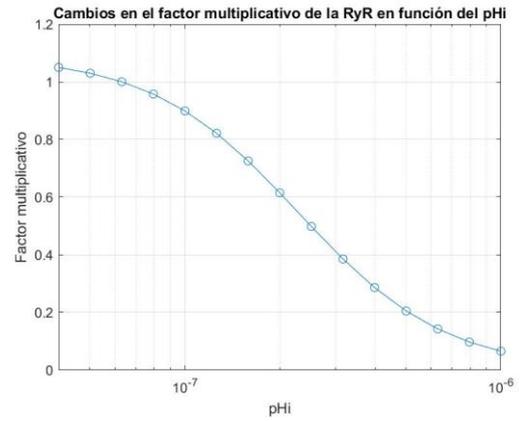


Figura 5.36. Efecto del  $pH_i$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{RyR}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

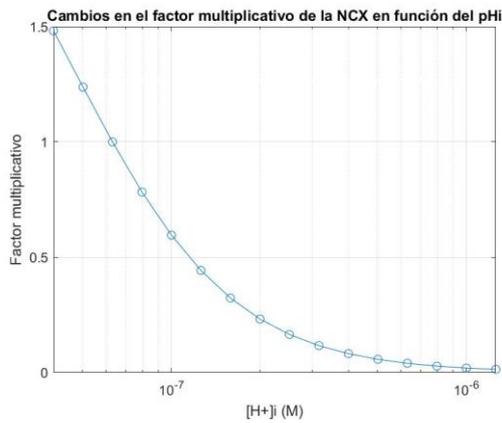


Figura 5.34. Efecto del  $pH_i$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{NCX}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

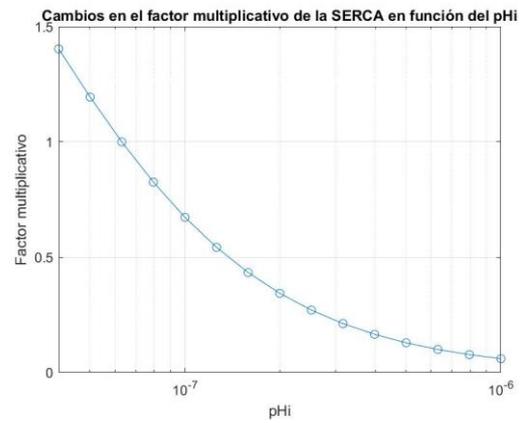


Figura 5.37. Efecto del  $pH_i$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{SERCA}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

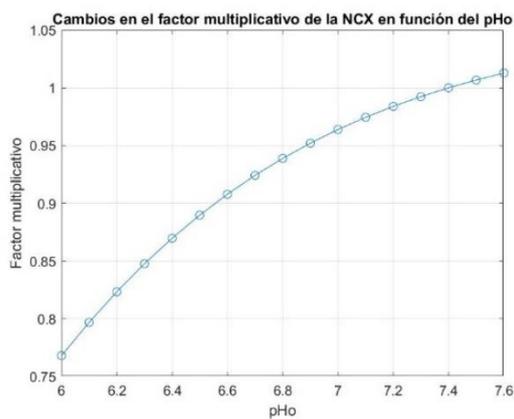


Figura 5.35. Efecto del  $pH_o$  en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{NCX}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

### 5.2.2. Variación del efecto del LPC

El factor LPC (concentración intracelular de LPC) produce cambios en la corriente  $I_{Kr}$ , siguiendo un desplazamiento negativo de la curva de activación del modelo ORd (Figura 39), un cambio de pendiente también negativo (Figura 40), y un aumento del factor multiplicativo para los modelos ToR y ORd (Figura 41). La Figura 38 muestra la forma resultante de la curva de activación en el modelo ORd.

Este efecto disminuye a su vez el factor multiplicativo de la corriente  $I_{Na}$  (Figura 42), y aumenta el factor de la  $I_{NaL}$  (Figura 43).

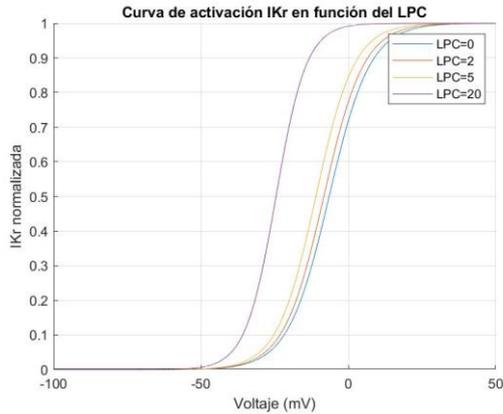


Figura 5.38. Efecto del LPC en la curva de activación de la corriente  $I_{Kr}$  para la última versión del modelo ORd.

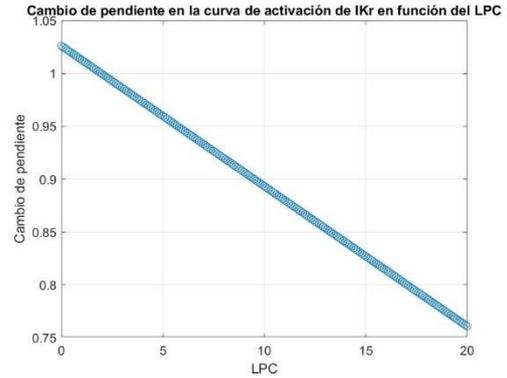


Figura 5.40. Cambio de pendiente en la curva de activación de la corriente  $I_{Kr}$  en función del LPC para la última versión del modelo ORd.

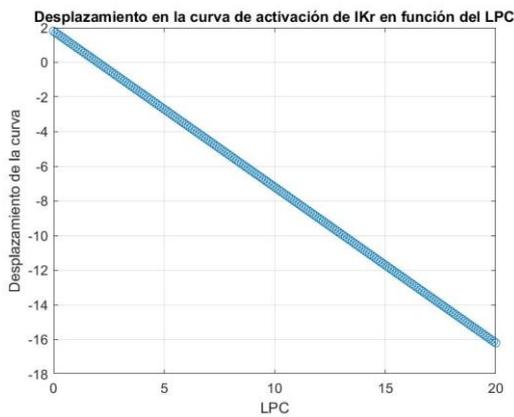


Figura 5.39. Desplazamiento en la curva de activación de la corriente  $I_{Kr}$  en función del LPC para la última versión del modelo ORd.

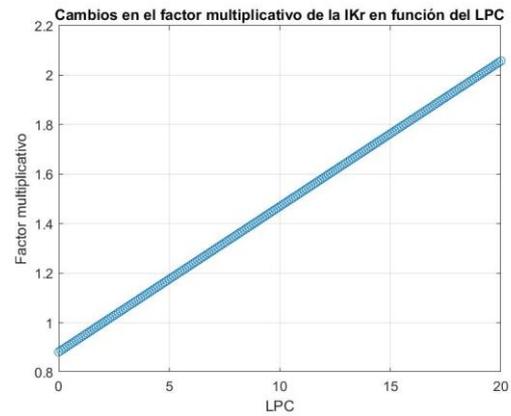


Figura 5.41. Efecto del LPC en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{Kr}$  para la última versión de los modelos ToR y ORd.

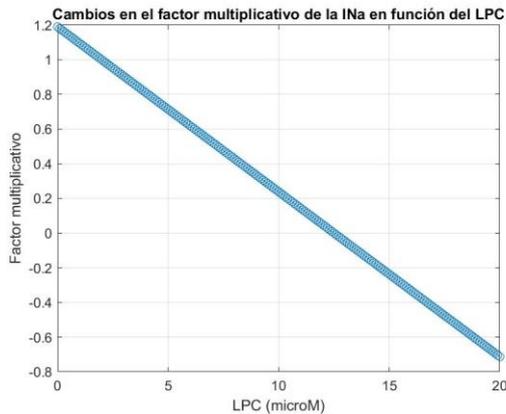


Figura 5.42. Efecto del LPC en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{Na}$  para la última versión del modelo ORd.

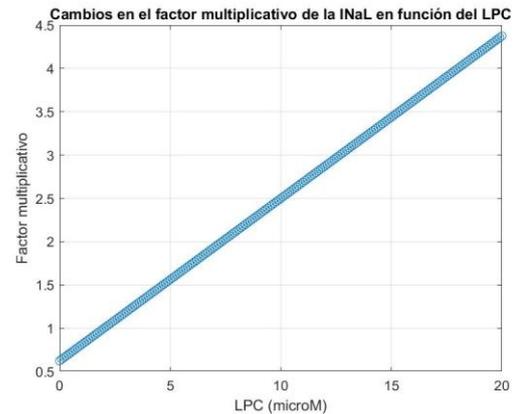


Figura 5.43. Efecto del LPC en el factor multiplicativo de la corriente  $I_{NaL}$  para la última versión del modelo ORd.

### 5.3. FORMA DE ONDA DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

A continuación, se detalla, para cada una de las versiones del modelo, la forma del potencial de acción en control, y para 4 y 8 minutos de isquemia. Para ello se han llevado a cabo simulaciones de 30 minutos de isquemia y 5 iniciales de normoxia (para estabilizar el modelo) con un periodo de estimulación (BCL) de 1000 ms, duración del estímulo de 0.5 ms y amplitud de éste de  $-80 \mu A/\mu F$ .

En general, al progresar la isquemia se observa una reducción de la duración del potencial de acción, así como de su valor máximo, y un aumento hacia valores menos negativos del potencial de reposo. A medida que la isquemia avanza, desaparece la meseta y, con ello, la forma característica del potencial de acción ventricular humano. Esto ocurre antes para las simulaciones con ADP de tipo Smith, debido a que el aumento de este factor ( $[ADP]_i$ ) es mayor durante los primeros minutos que según la evolución de Weiss.

En las simulaciones realizadas con el modelo ToR (Figuras 44-46), la forma del potencial de acción se atenúa casi por completo en el minuto 8 de isquemia, a excepción de la versión deToR-GoF-ADP1 (Figura 46) en la que se aprecia todavía la forma del potencial, aunque con una reducción significativa de la meseta. En las versiones 1 y 2, no obstante, el potencial no llega a alcanzar el umbral necesario para desarrollar un potencial de acción.

Las simulaciones del modelo ORd (Figuras 47-49), por el contrario, mantienen la forma del potencial para los casos con ADP de tipo Weiss, y el potencial máximo apenas se reduce en comparación con el modelo ToR. Se observa además la presencia de alternantes en la versión ORd-GiF1-ADP1 (Figura 47) durante el minuto 8 de isquemia. Este fenómeno se explica con más detalle en el último apartado de este capítulo.

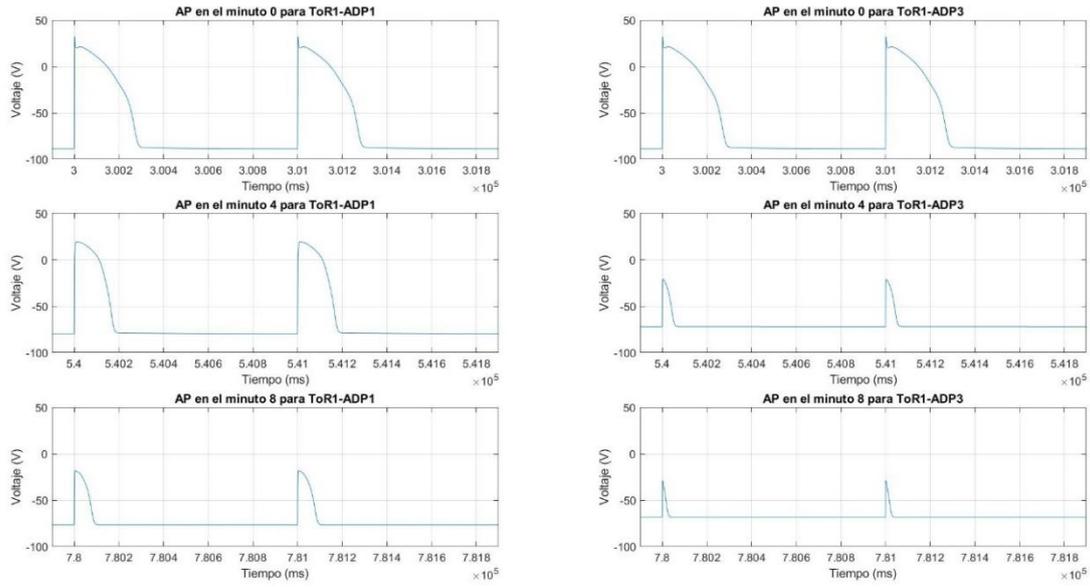


Figura 5.44. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF1.

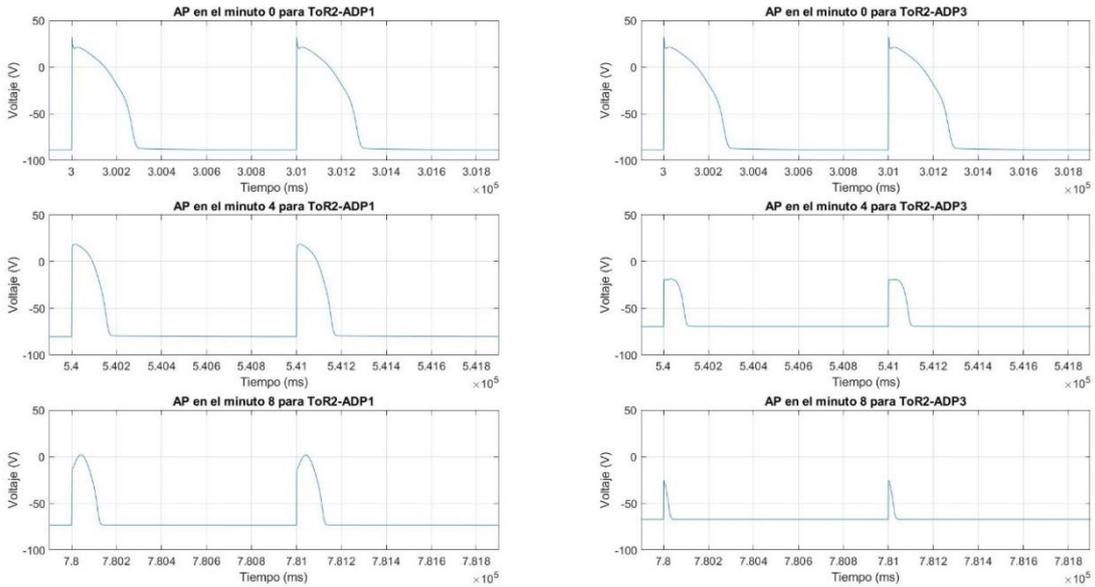


Figura 5.45. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF2.

## Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

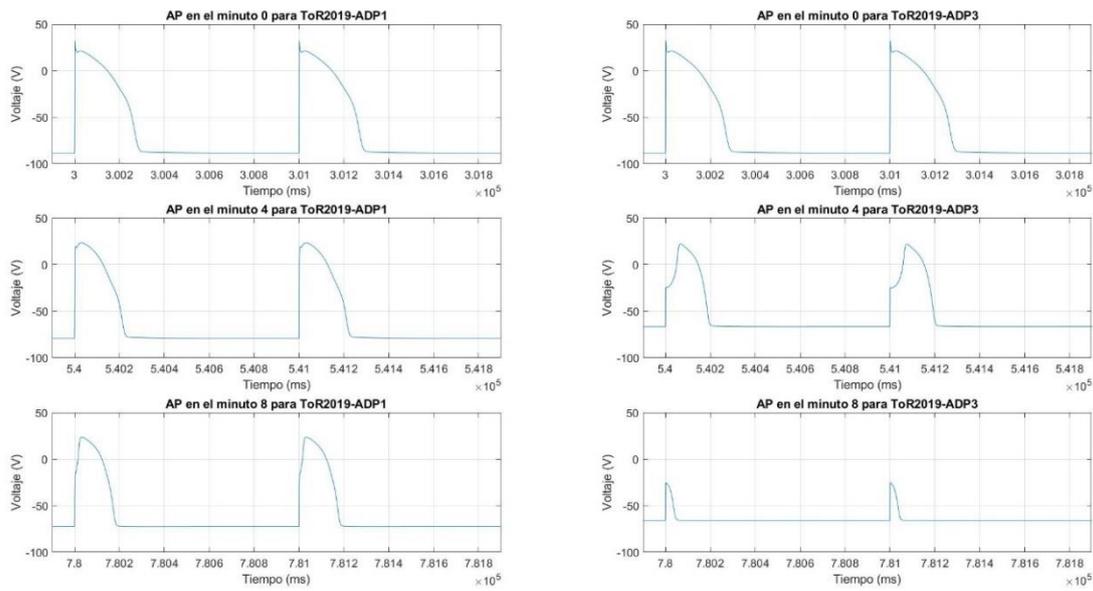


Figura 5.46. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ToR-GoF.

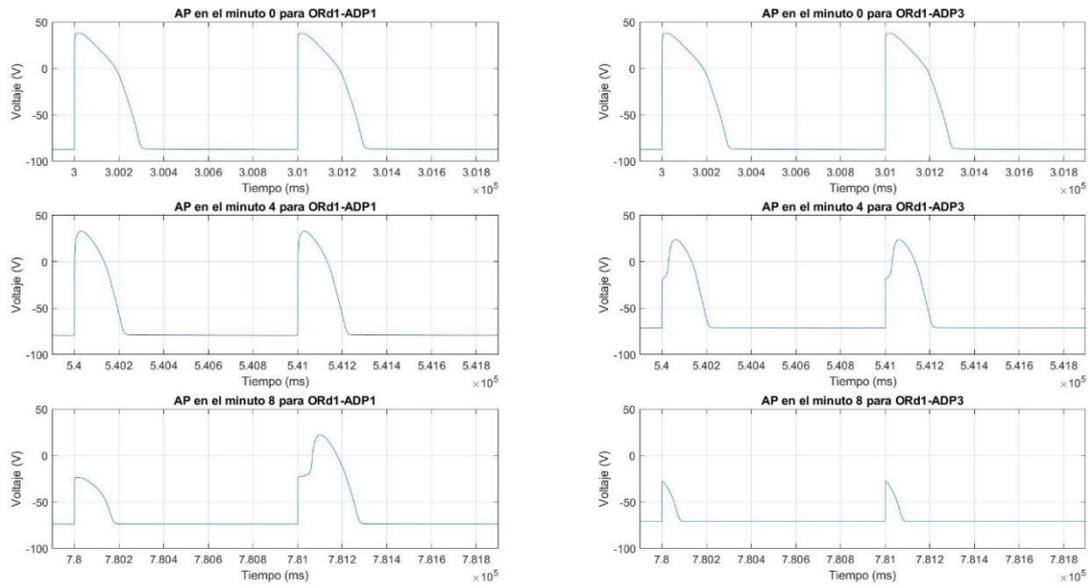


Figura 5.47. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ORd-GIF1.

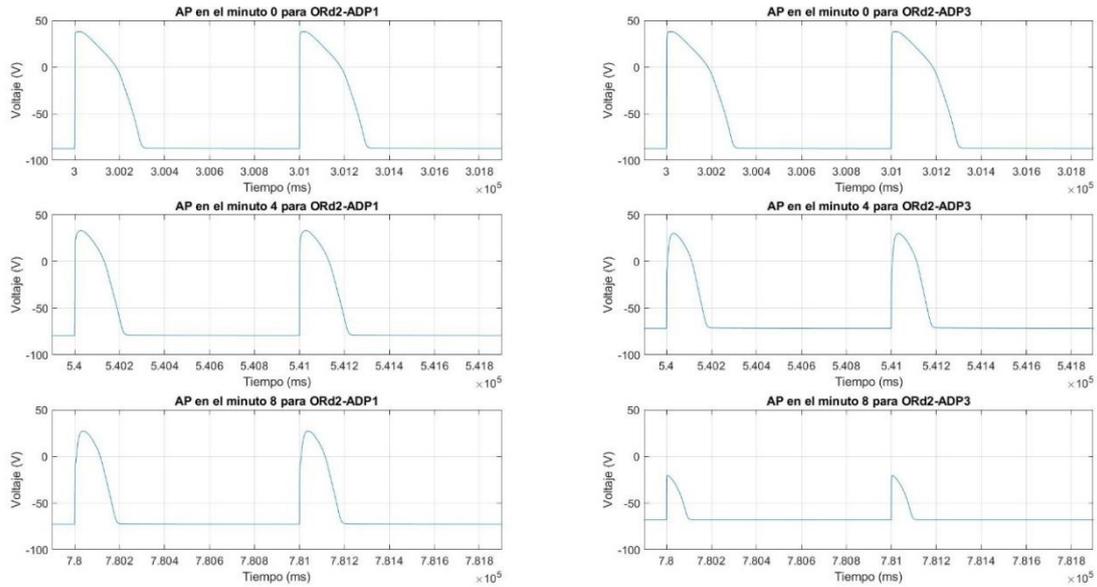


Figura 5.48. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF2.

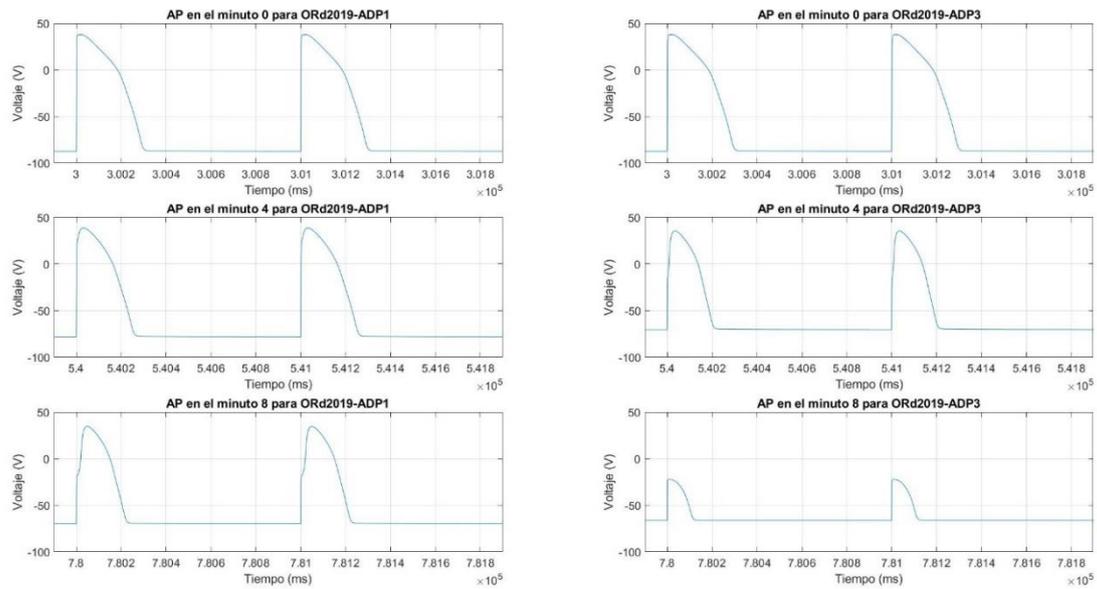


Figura 5.49. Forma del potencial de acción en los primeros 0, 4 y 8 minutos de isquemia para el modelo ORd-GoF.

#### 5.4. COMPARACIÓN CON LOS DATOS EXPERIMENTALES

Como se ha introducido en el primer apartado del capítulo, se muestran en éste las tablas y figuras que comparan las distintas versiones del modelo con los resultados experimentales de los artículos de (Kazbanov et al., 2014; Sutton et al., 2000). El primero compara los valores de  $[K^+]_o$  y  $f_{K(ATP)}$  para control y el minuto 2.5 de isquemia en diversos estudios clínicos, mientras que el segundo recoge valores de  $APD_{90}$  para tres minutos de isquemia cardiaca en 26 pacientes sometidos a isquemia aguda de miocardio durante intervenciones de angioplastia.

De este modo, se han realizado simulaciones de isquemia de 3 minutos para comparar los resultados experimentales obtenidos de los artículos científicos ya mencionados. Para (Sutton et al., 2000) se ha empleado un BCL de 500 ms, duración del estímulo de 2 ms y amplitud de este de  $-28 \mu\text{A}/\mu\text{F}$ , mientras que para (Kazbanov et al., 2014) ha sido utilizado un BCL de 333 ms, duración del estímulo de 0.5 ms y amplitud de este de  $-80 \mu\text{A}/\mu\text{F}$ , queriendo aproximarse en este último a un episodio de fibrilación ventricular (que estaban sufriendo los pacientes durante la toma de datos).

Con el objetivo de analizar qué corrientes iónicas tienen más efecto sobre los cambios ejercidos por la isquemia en el potencial de acción en cada uno de los seis modelos, se han llevado a cabo, a su vez, simulaciones de 10 minutos de isquemia eliminando el efecto de una de estas corrientes o teniendo en cuenta el efecto de una sola.

Los resultados de todas las simulaciones se muestran a continuación.

#### 5.4.1. Efecto de las corrientes isquémicas en la variación del $APD_{90}$

A partir de las Tablas 4 y 5, podemos concluir que los modelos que mejor reproducen los datos experimentales de la duración del potencial que se recogen en el artículo de (Sutton et al., 2000) son ToR-GoF, ORd-GiF1 y ORd-GiF2, para ambos tipos de evolución del ADP. En la Figura 50 se observa la evolución del  $APD_{90}$  para los tres minutos de isquemia simulada.

Tabla 4. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ;  $BCL=500\text{ms}$  ;  $StimDur=2\text{ms}$  ;  $StimAmp=-28\mu\text{A}/\mu\text{F}$ , en comparación con el artículo (Sutton et al., 2000).

Smith	(Sutton et al., 2000)	ToR-GiF1	ToR-GiF2	ToR-GoF	ORd-GiF1	ORd-GiF2	ORd-GoF
<b>Minuto 1</b>	[14,36] <b>25 ms</b>	37.8 ms	38.82 ms	20.29 ms	25.27 ms	27.23 ms	16.3 ms
<b>Minuto 2</b>	[34,60] <b>47 ms</b>	70.43 ms	76.26 ms	55.42 ms	51.11 ms	52.82 ms	35.92 ms
<b>Minuto 3</b>	[53-81] <b>67 ms</b>	85.73 ms	96.41 ms	77.48 ms	60.38 ms*	64.43 ms	47.62 ms*

\*\* Valores medidos antes del tercer minuto por la presencia de alternantes.

Tabla 5. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ;  $BCL=500\text{ms}$  ;  $StimDur=2\text{ms}$  ;  $StimAmp=-28\mu\text{A}/\mu\text{F}$ , en comparación con el artículo (Sutton et al., 2000).

Weiss	(Sutton et al., 2000)	ToR-GiF1	ToR-GiF2	ToR-GoF	ORd-GiF1	ORd-GiF2	ORd-GoF
<b>Minuto 1</b>	[14,36] <b>25 ms</b>	25.98 ms	26.77 ms	5.424 ms	18.91 ms	19.7 ms	8.947 ms
<b>Minuto 2</b>	[34,60] <b>47 ms</b>	59 ms	63.22 ms	37.1 ms	43.23 ms	44.45 ms	28.03 ms
<b>Minuto 3</b>	[53-81] <b>67 ms</b>	81.31 ms	90.91 ms	67.55 ms	57.69 ms	64.18 ms	43.29 ms

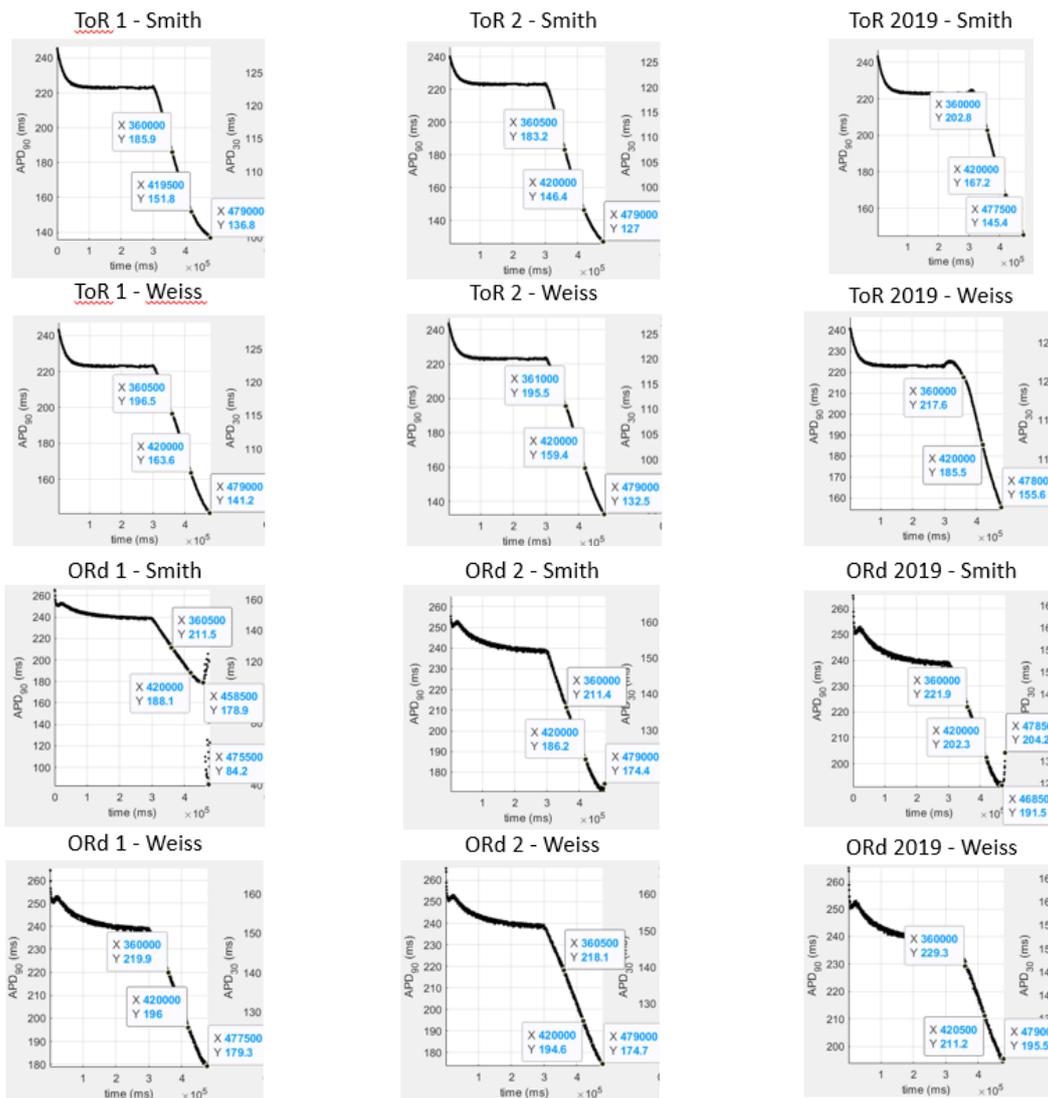


Figura 5.50. Valores del APD<sub>90</sub> para 3 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo.

Como ya ha sido mencionado anteriormente, para las simulaciones de comparación con (Sutton et al., 2000) se ha utilizado un BCL de 500 ms, duración del estímulo de 2 ms y amplitud de este de  $-28 \mu\text{A}/\mu\text{F}$ , por corresponder estos a los utilizados en las medidas experimentales

Las figuras que muestran la variación del APD<sub>90</sub> producida por el efecto de una sola corriente iónica o la eliminación de esta (Figuras 51-74) demuestran que las corrientes que más afectan a la variación son la  $I_{\text{KATP}}$ ,  $I_{\text{NaK}}$ , SERCA, NCX e  $I_{\text{Kr}}$ .

En primer lugar, la actividad de la  $I_{\text{KATP}}$  aumenta por un aumento en el factor multiplicativo dependiente del  $\text{ATP}_i$  y  $\text{ADP}_i$ , lo que conlleva a una mayor salida de  $\text{K}^+$  al medio extracelular que provoca, a su vez, que el potencial alcance antes el valor de reposo y, con ello, se acorte el potencial de acción.

Por el contrario, la actividad de la bomba  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  se ve reducida por la resultante de sus factores multiplicativos dependientes de  $\text{ATP}_i$ ,  $\text{ADP}_i$  y  $\text{pHi}$ . Esto resulta en la disminución de la entrada de  $\text{Na}^+$  y salida de  $\text{K}^+$  de la célula, que reduce el potencial máximo y la meseta, y acorta el potencial.

Las bombas SERCA y NCX disminuyen su actividad produciendo una menor salida de  $\text{Ca}^{2+}$  al medio extracelular, lo que reduce la forma de la meseta pues se reduce la entrada de calcio, no pudiéndose contrarrestar la salida de potasio que hace más negativo el potencial de membrana, llegando antes al valor de reposo. Es importante remarcar que la bomba SERCA se ve afectada por la disminución del  $\text{ATP}_i$  y  $\text{pH}_i$  y el aumento del  $\text{ADP}_i$ , mientras que en la reducción de la actividad de la NCX participan el pH intracelular y extracelular.

Por último, la  $I_{K_r}$  aumenta su actividad a partir de la resultante de los factores multiplicativos dependientes de LPC y  $\text{pH}_o$ , esto aumenta la salida de  $\text{K}^+$  al medio extracelular y, con ello, la duración del potencial de acción disminuye.

En las Figuras 59 y 61 se observa, al contrario que en el resto, que el efecto solitario de la  $I_{\text{NaL}}$  aumenta la duración del potencial. Esto se debe a que en ToR-GoF solo existe el efecto multiplicativo de la LPC para esta corriente, lo que aumenta su actividad al aumentar el valor de la LPC, produciendo así un aumento en la entrada de  $\text{Na}^+$  que se traduce en el aumento del  $\text{APD}_{90}$ . En la última versión, se introduce no obstante un efecto multiplicativo dependiente del  $\text{pH}_o$  que reduce la actividad de la  $I_{\text{NaL}}$  por un aumento en la acidosis extracelular, contrarrestando el efecto de la LPC y resultando en la disminución de la duración del potencial de acción.

Se debe tener en cuenta, no obstante, que estas conclusiones han sido analizadas cuando solo actúa el efecto isquémico de una corriente. Así, por ejemplo, la  $I_{K_r}$ , al actuar junto al resto de corrientes, reduce su actividad, principalmente por el aumento del potencial de reposo, teniendo un efecto contrario y aumentando así el  $\text{APD}_{90}$ .

En comparación para cada versión, los efectos de las corrientes  $I_{\text{KATP}}$ ,  $I_{\text{NaK}}$  y SERCA disminuyen para las simulaciones con ADP de tipo Weiss, debido a que estas dependen del aumento del  $\text{ADP}_i$  que es menos pronunciado según la formulación de Weiss. Esta reducción del efecto de las corrientes es aproximadamente de la mitad en el modelo ToR, pero no tan exagerada en el modelo ORd, que disminuye un máximo de 10 unidades. El intercambiador NCX y la  $I_{K_r}$ , no obstante, mantienen la misma variación independientemente del tipo de ADP. Esto ocurre también para la  $I_{\text{NaL}}$  en las versiones ToR-GoF y ORd-GoF.

Por otro lado, el efecto de las corrientes es mayor en el modelo GiF1 que en el GiF2, y aumenta también en la versión GoF con respecto a la GiF1, a excepción de la corriente de NCX, cuyo efecto se ve reducido.

En cuanto a las diferencias entre ToR y ORd, los efectos de la  $I_{\text{KATP}}$  y la  $I_{K_r}$  son mayores en el modelo de ORd, pero para la  $I_{\text{NaK}}$  este efecto disminuye con respecto a ToR y la corriente del intercambiador NCX apenas se ve afectada según el tipo de modelo.

Todas las variaciones en el minuto 3 de isquemia tienen valores en torno a 25-30 ms de reducción de la duración, con un máximo de 56 ms en el modelo ToR para la  $I_{\text{NaK}}$ , y un mínimo de 11 ms en la  $I_{K_r}$  para el mismo modelo, aproximadamente.

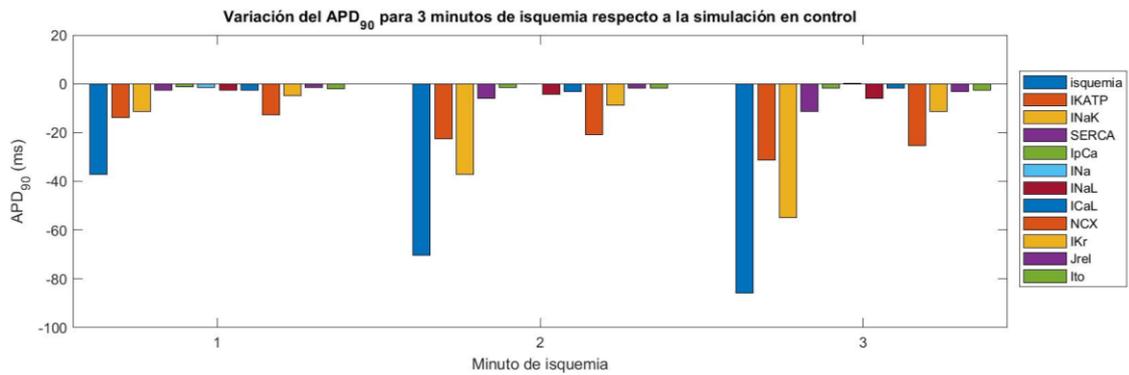


Figura 5.51. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

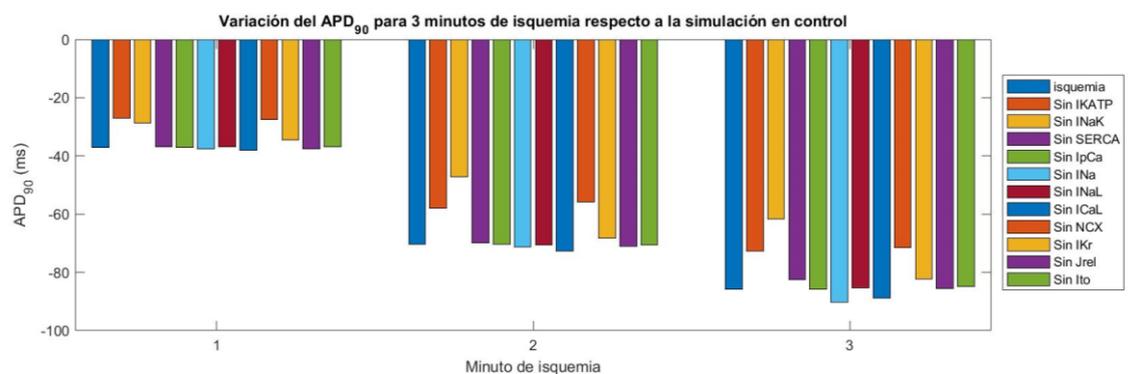


Figura 5.52. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

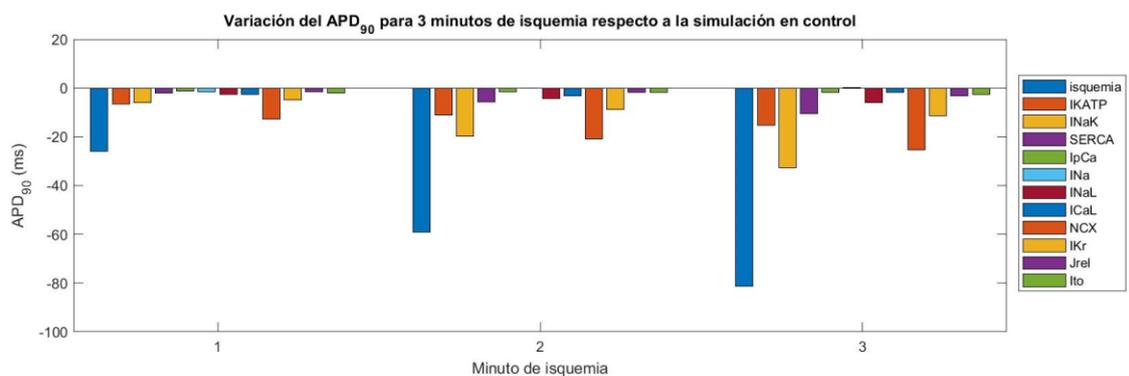


Figura 5.53. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

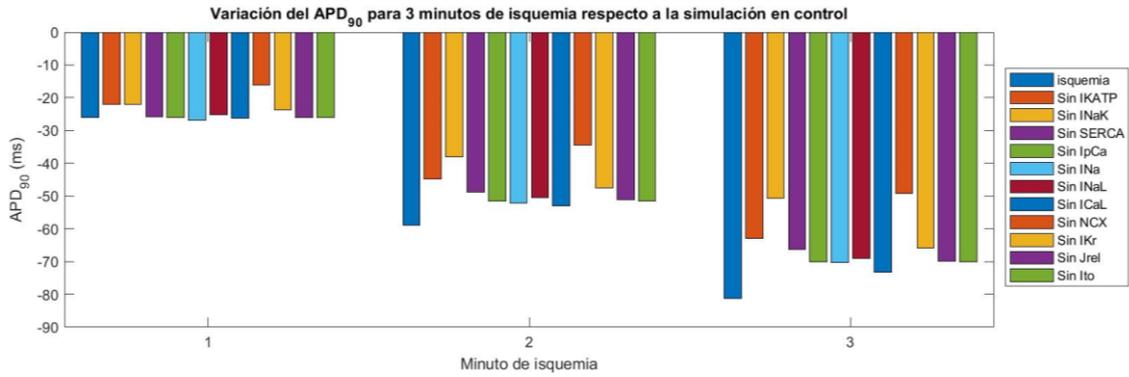


Figura 5.54. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

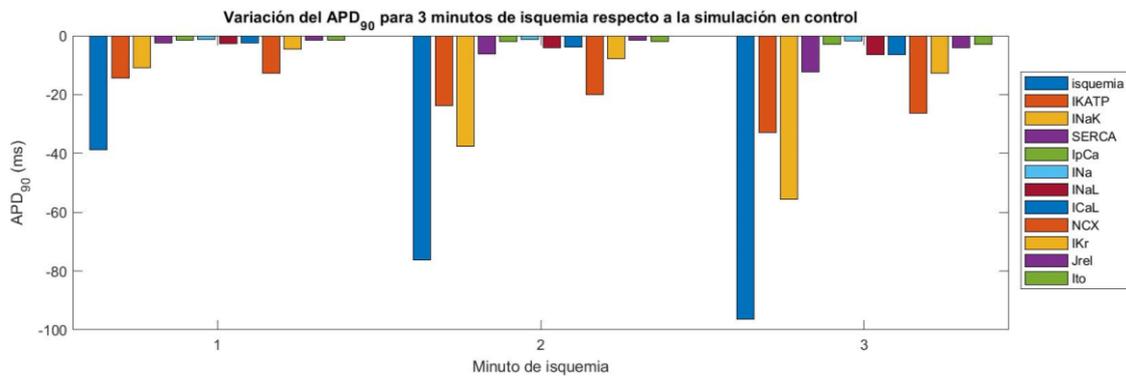


Figura 5.55. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

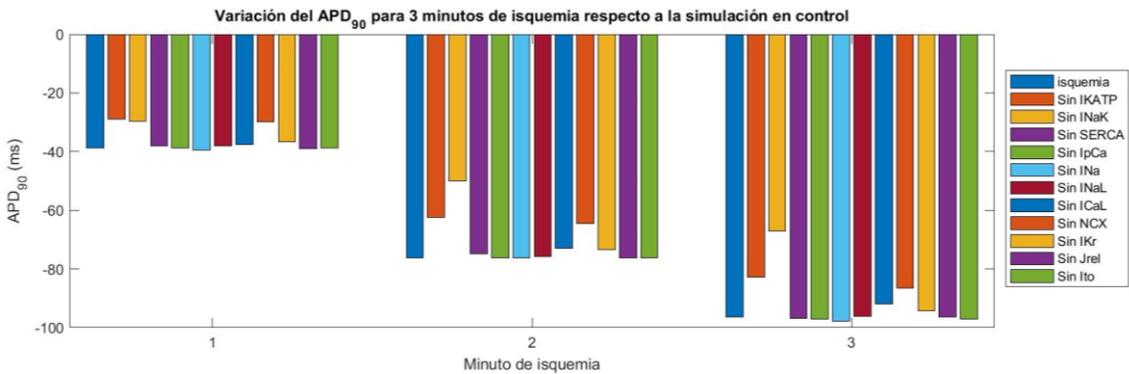


Figura 5.56. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

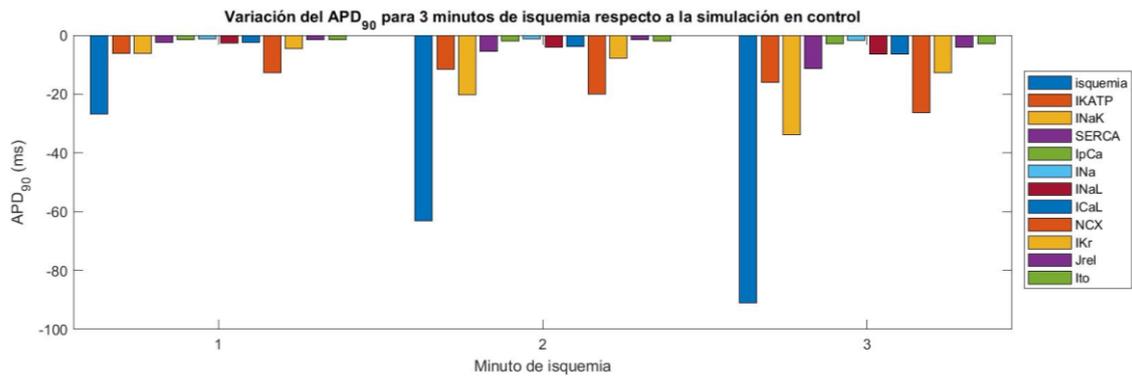


Figura 5.57. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

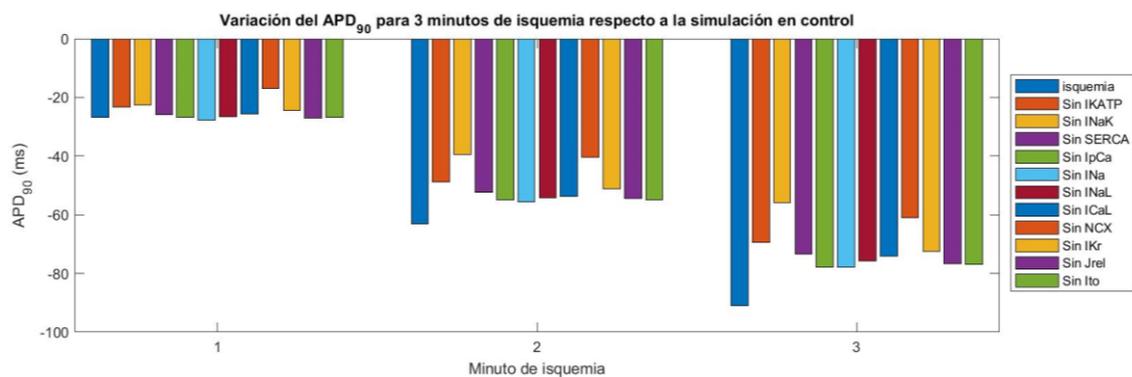


Figura 5.58. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

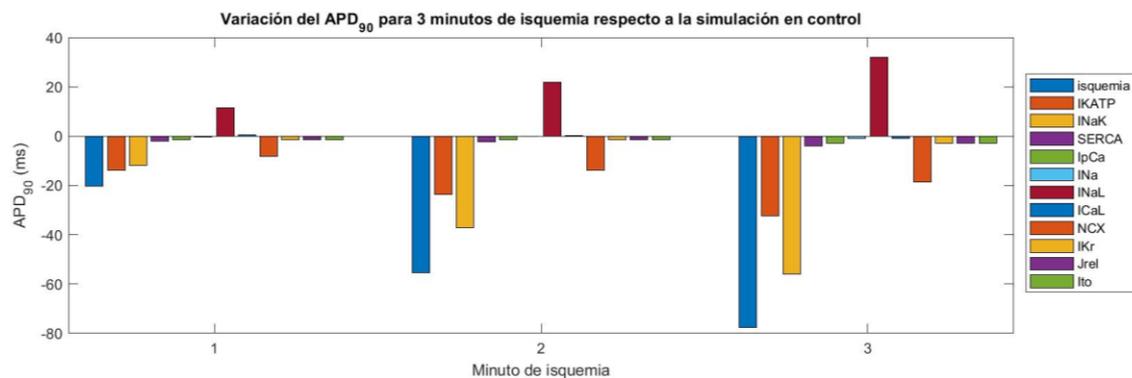


Figura 5.59. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

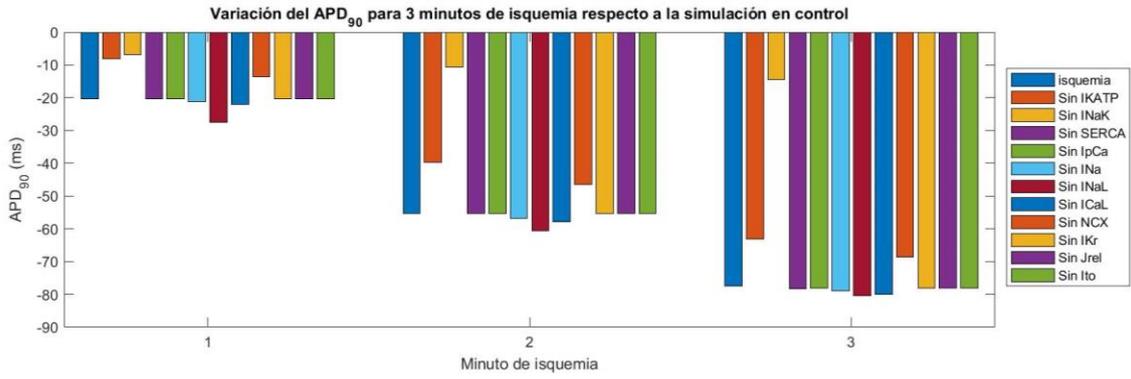


Figura 5.60. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

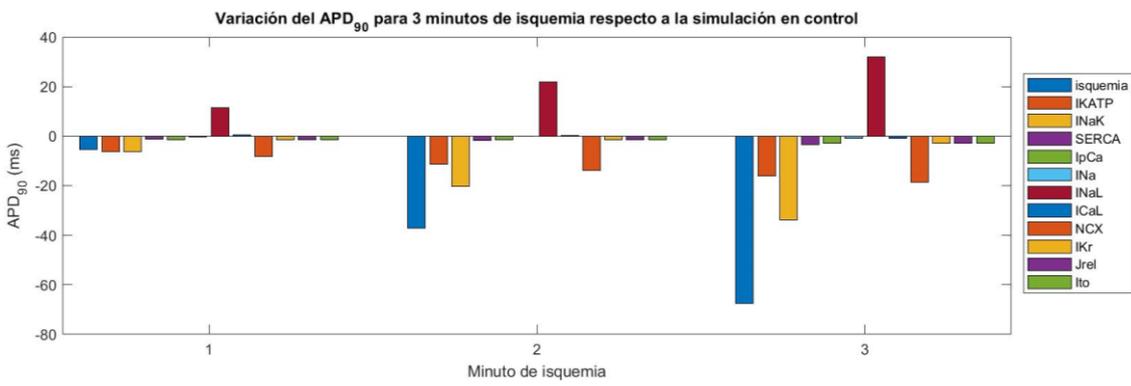


Figura 5.61. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

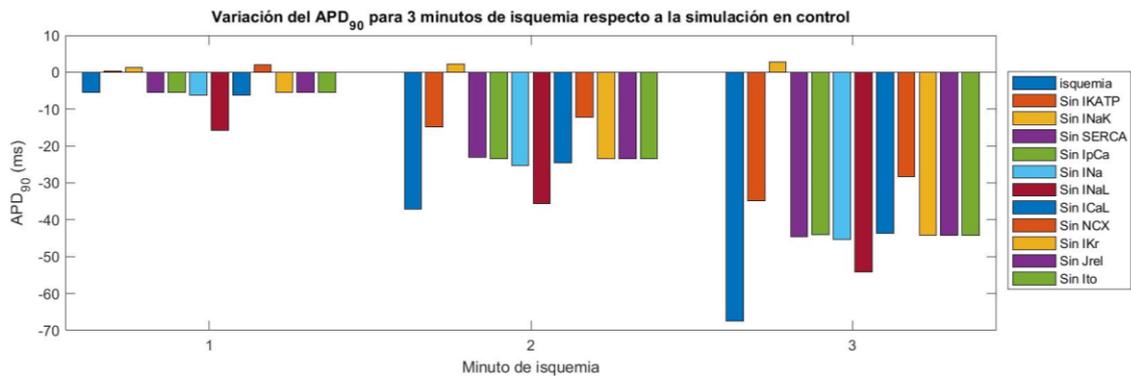


Figura 5.62. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

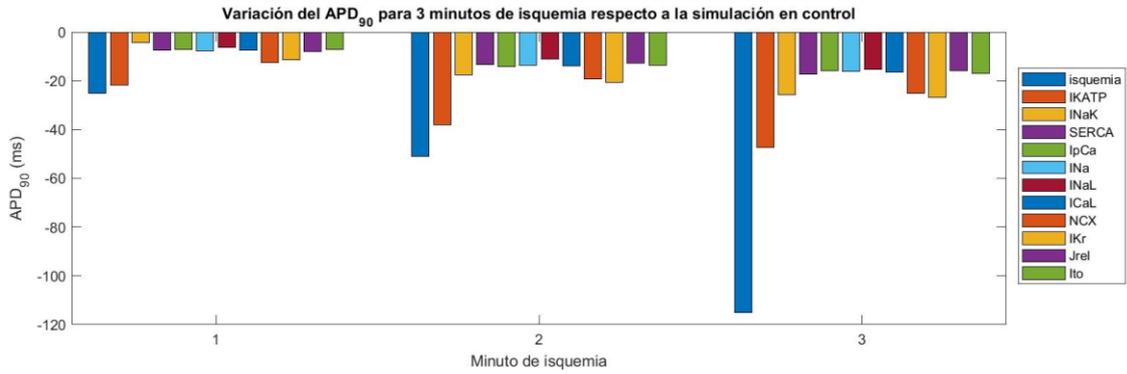


Figura 5.63. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

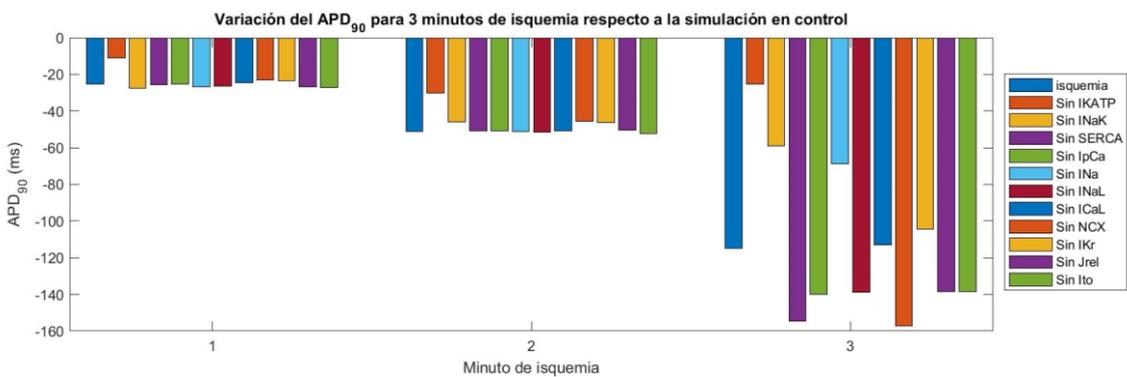


Figura 5.64. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

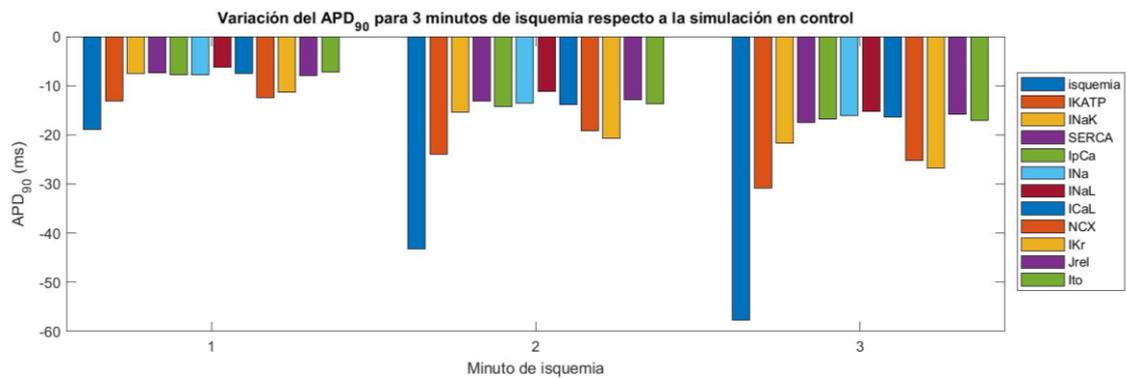


Figura 5.65. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

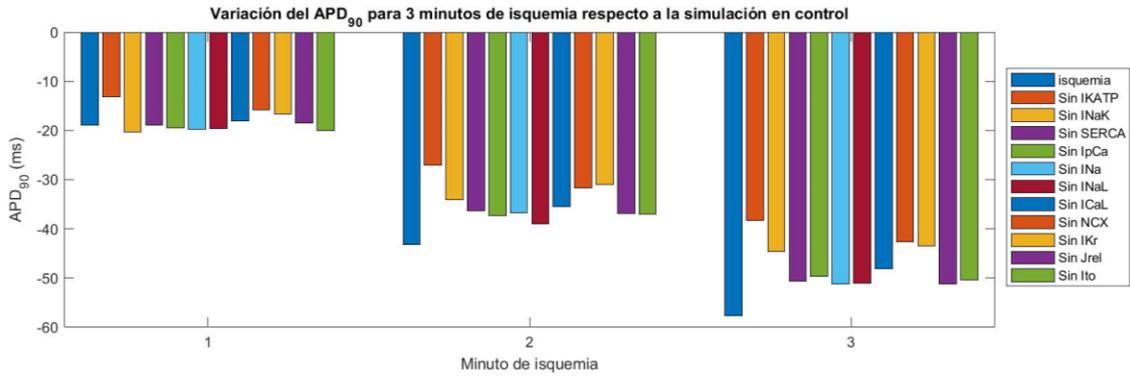


Figura 5.66. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

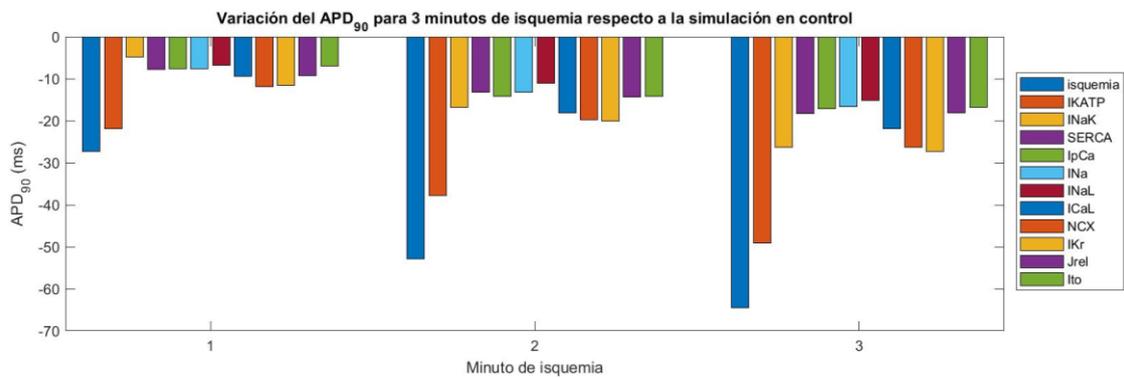


Figura 5.67. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

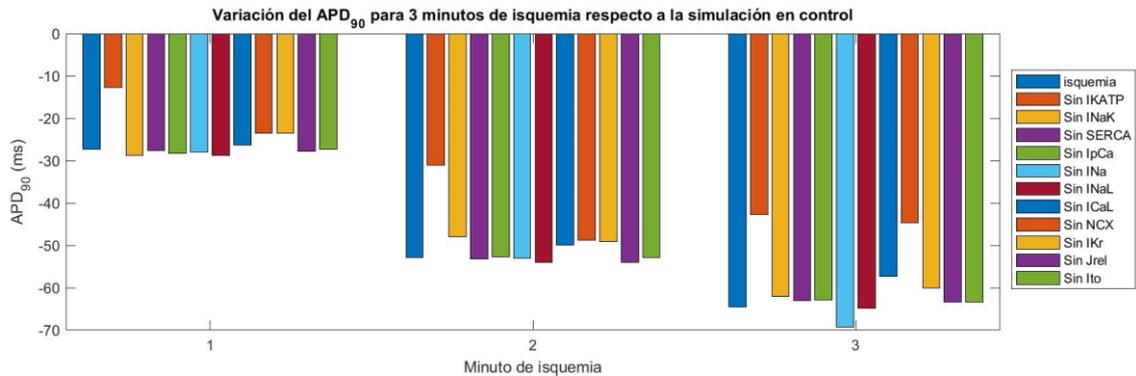


Figura 5.68. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

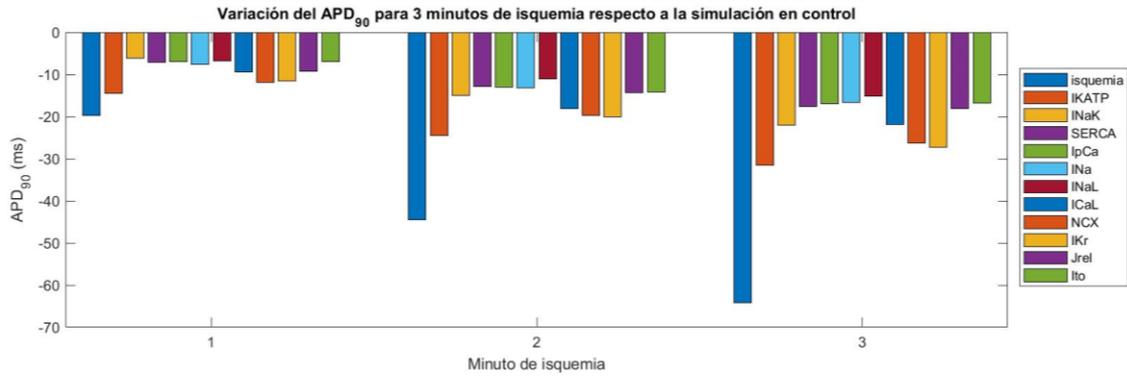


Figura 5.69. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

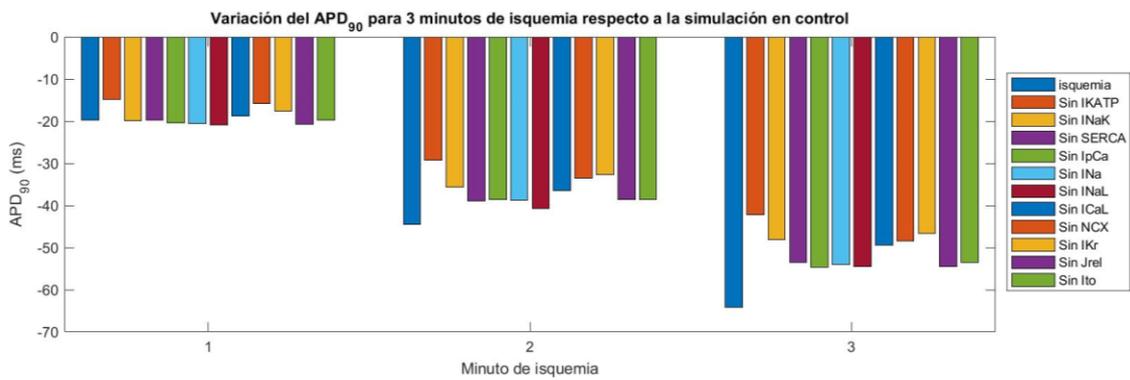


Figura 5.70. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

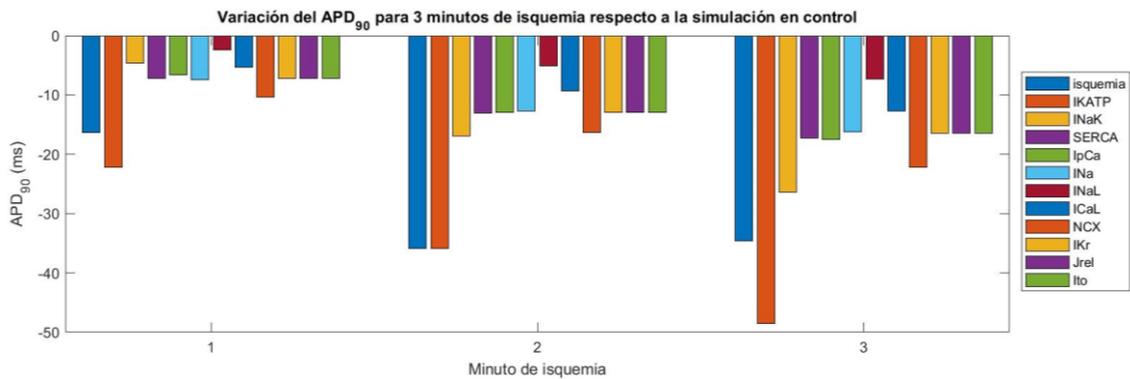


Figura 5.71. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

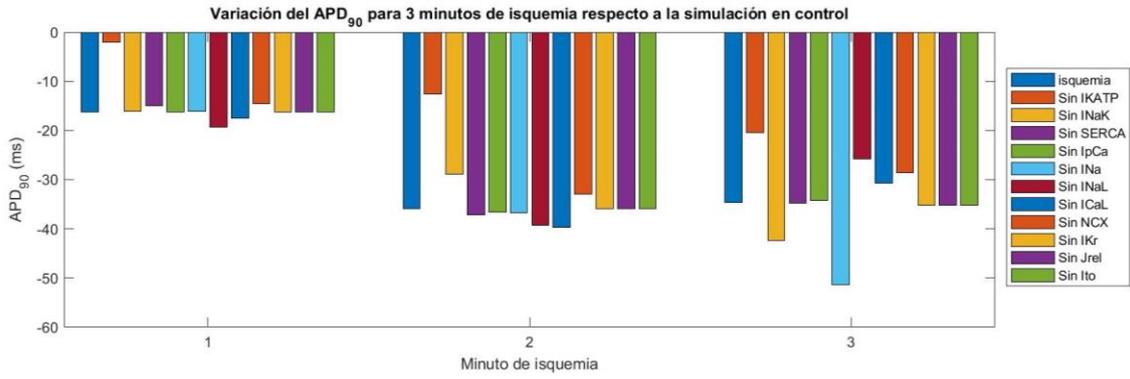


Figura 5.72. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

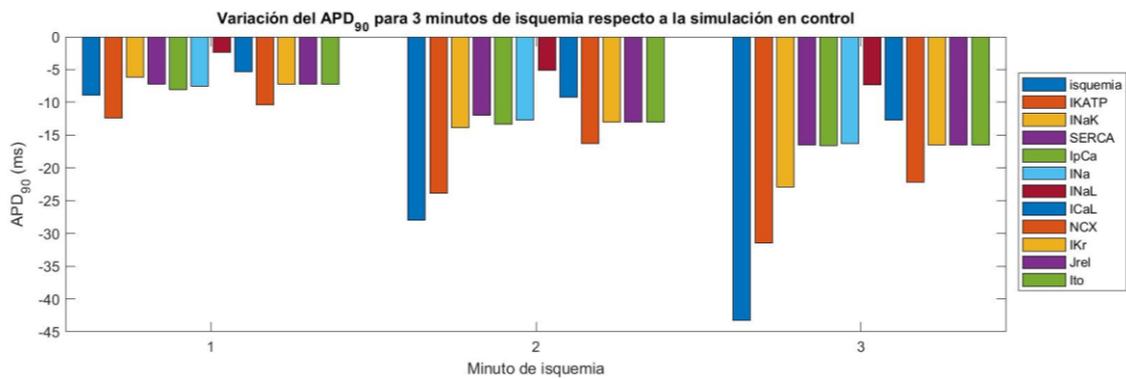


Figura 5.73. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

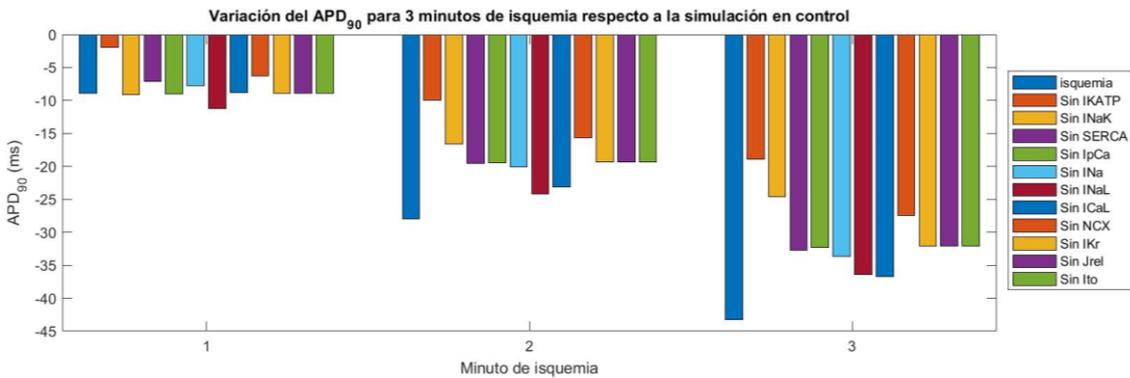


Figura 5.74. Valores de variación del  $APD_{90}$  para 3 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Weiss ;  $BCL=500ms$  ;  $StimDur=2ms$  ;  $StimAmp=-28\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

#### 5.4.2. Efecto de las corrientes isquémicas en la variación de $[K^+]_o$ .

Las Tablas 6 y 7, así como la Figura 75 muestran la evolución de  $[K^+]_o$  (concentración extracelular de potasio), siendo las tres versiones de ToR, para ADP de tipo Weiss, aquellas que más se acercan a los datos experimentales de (Kazbanov et al., 2014).

Tabla 6. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014).

Smith	(Kazbanov et al., 2014)	ToR-GiF1	ToR-GiF2	ToR-GoF	ORd-GiF1	ORd-GiF2	ORd-GoF
Minuto 2.5	[1.3-3.4] 2.2 mmol/L	3.179 mmol/L	3.334 mmol/L	3.731 mmol/L	4.757 mmol/L	5.141 mmol/L	5.438 mmol/L

Tabla 7. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014).

Weiss	(Kazbanov et al., 2014)	ToR-GiF1	ToR-GiF2	ToR-GoF	ORd-GiF1	ORd-GiF2	ORd-GoF
Minuto 2.5	[1.3-3.4] 2.2 mmol/L	2.448 mmol/L	2.371 mmol/L	2.604 mmol/L	4.296 mmol/L	4.272 mmol/L	4.664 mmol/L

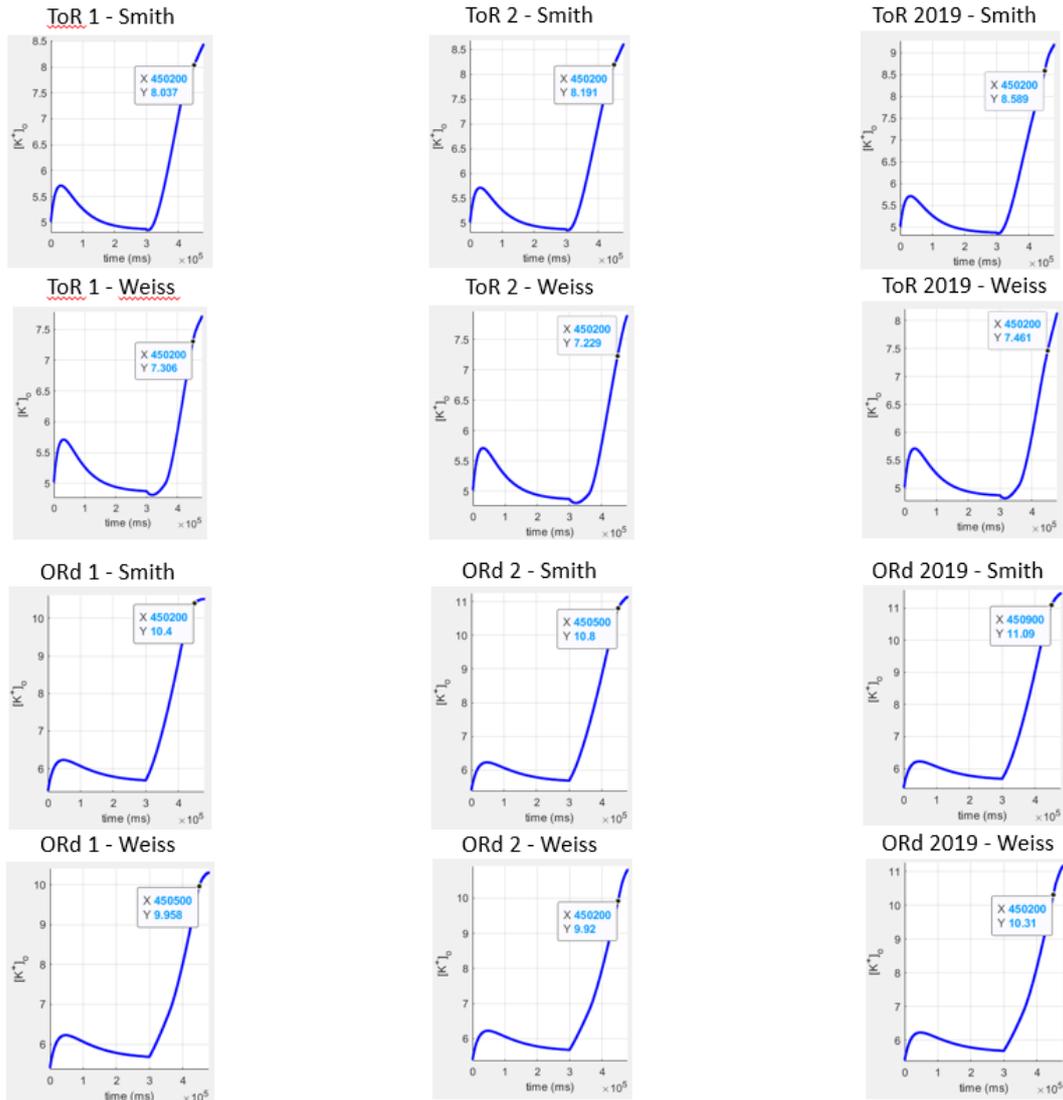


Figura 5.75. Valores del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo.

En este apartado y el siguiente, las simulaciones se realizan con un BCL de 333 ms, duración del estímulo de 0.5 ms y amplitud de este de  $-80 \mu\text{A}/\mu\text{F}$ , pues en esas condiciones se registraron los datos experimentales

Las figuras que muestran la variación del  $[K^+]_o$  producida por el efecto de una sola corriente iónica (Figuras 76-99) demuestran que las corrientes que más afectan a la variación son la  $I_{\text{NaK}}$  y  $\text{NCX}$ .

La  $I_{\text{NaK}}$  afecta de la misma forma que en la disminución del  $\text{APD}_{90}$ , produciendo una salida mayor del  $\text{K}^+$  al medio extracelular por una disminución en su actividad que se debe al efecto multiplicativo dependiente del  $\text{ATP}_i$  y  $\text{ADP}_i$ .

El intercambiador  $\text{NCX}$ , sin embargo, tiene un efecto indirecto, debido a que la disminución de su actividad se traduce en una reducción de la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , lo que reduce a su vez la actividad de la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  y, con ello, aumenta la salida de  $\text{K}^+$  de la célula. Esta bomba tiene un mayor efecto en el modelo ToR y se reduce enormemente en el de ORd.

En cuanto a las diferencias según la versión del modelo, para todas las versiones de ToR, la corriente INaK tiene un efecto en la variación de la concentración extracelular de  $K^+$  de 3.607 mmol/L en el minuto 2.5 de isquemia, mientras que en ORd esta variación aumenta hasta 5.235 mmol/L.

El intercambiador NCX tiene un efecto mayor en las versiones de ToR, sufriendo este modelo una variación de la  $[K^+]_o$  de -1.096 mmol/L para las versiones 1 y 2 y de -1.037 para la de 2019.

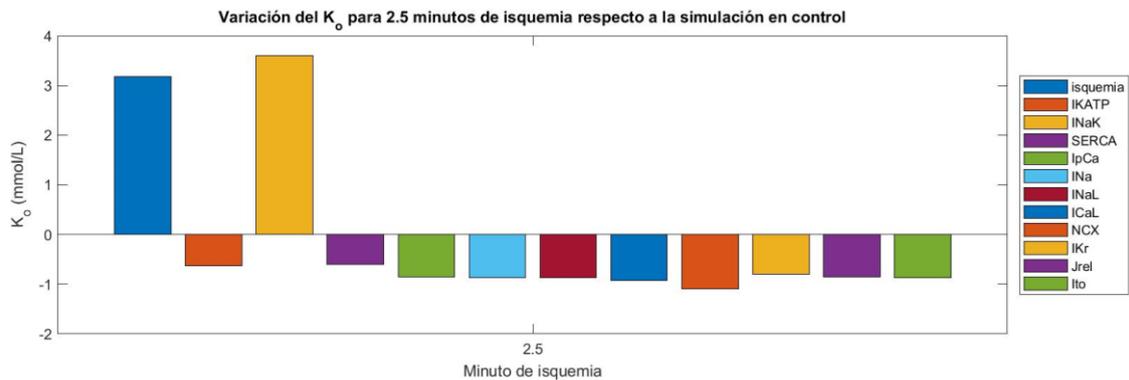


Figura 5.76. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

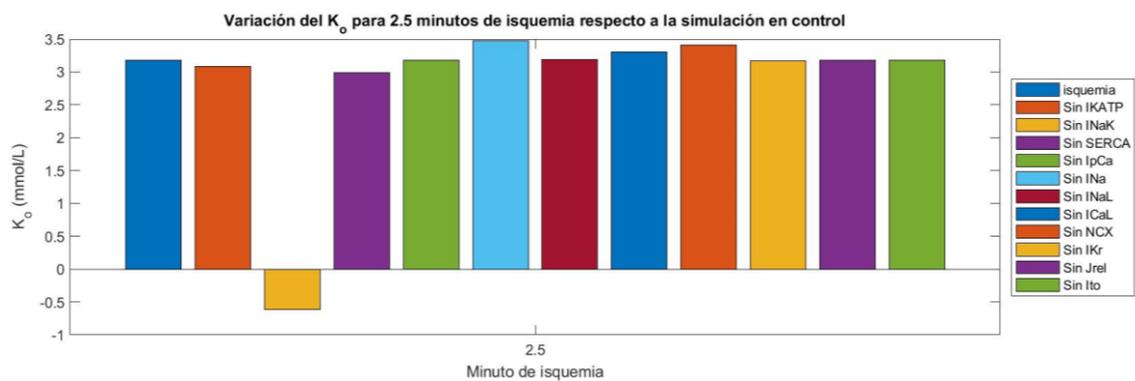


Figura 5.77. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.

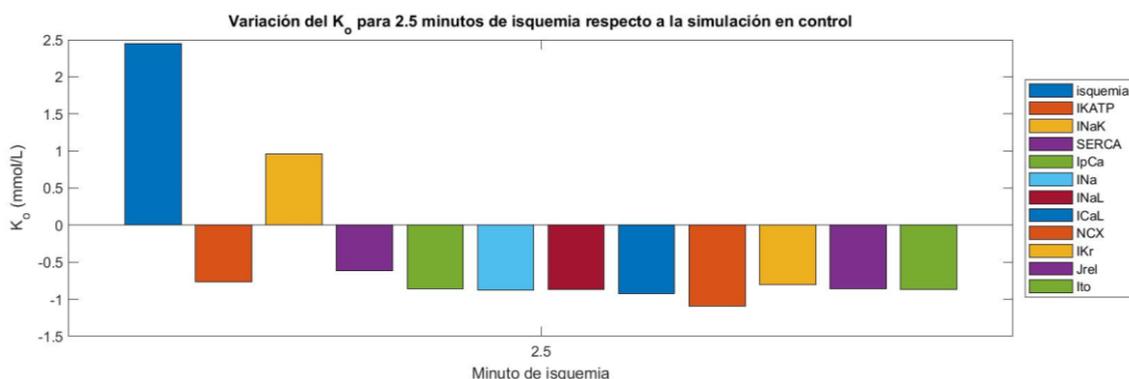


Figura 5.78. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

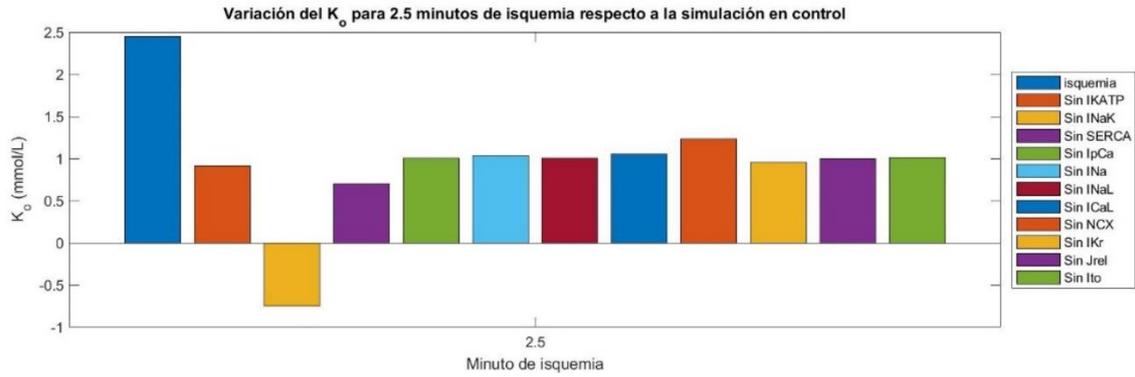


Figura 5.79. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF1-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.

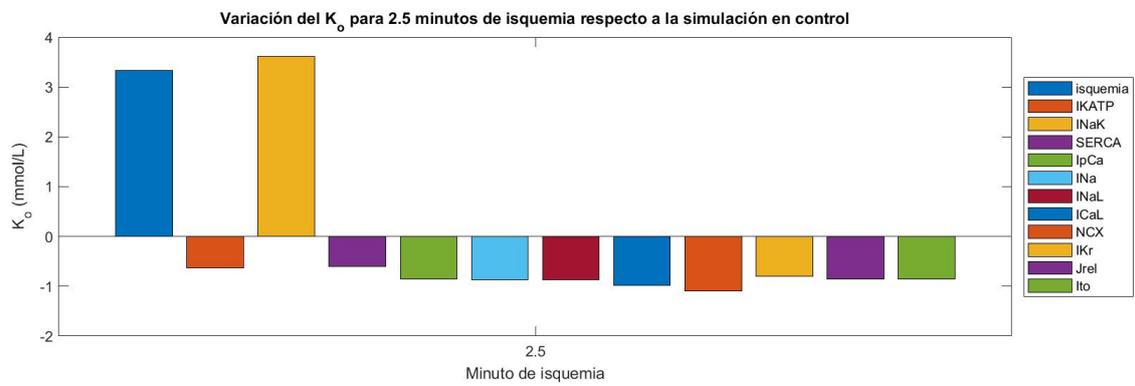


Figura 5.80. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

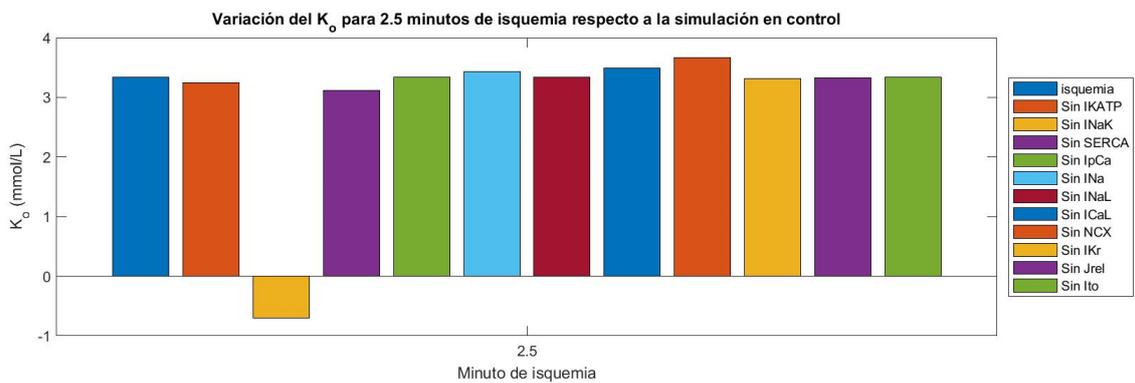


Figura 5.81. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.

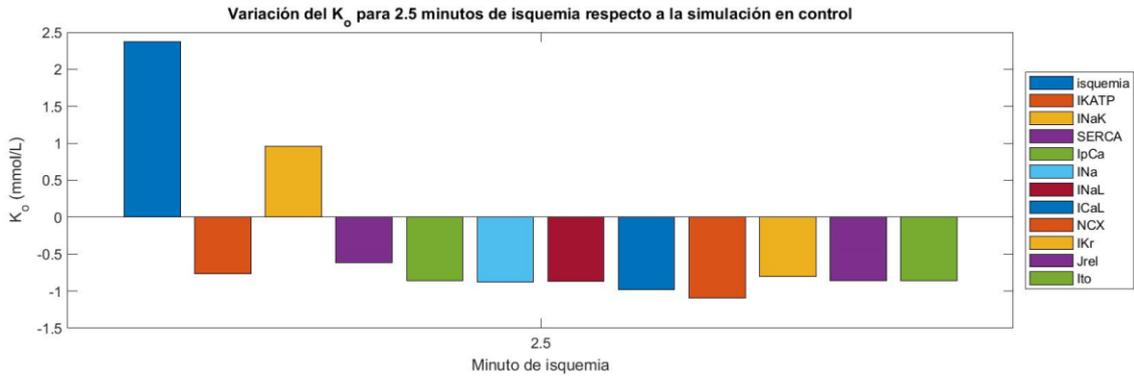


Figura 5.82. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de ischemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

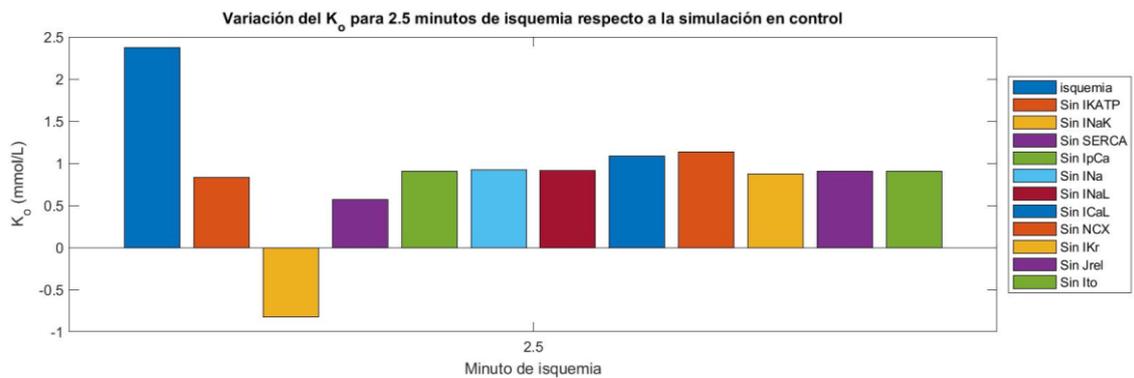


Figura 5.83. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de ischemia con respecto a la simulación en control para ToR-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.

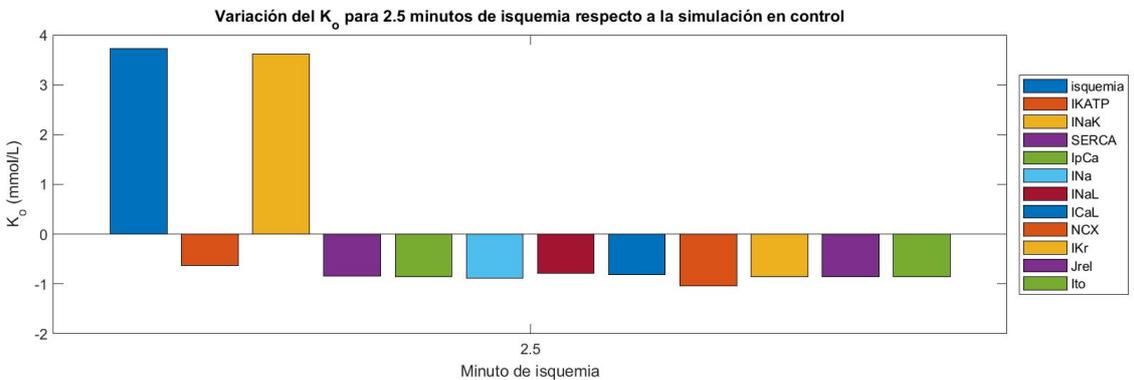


Figura 5.84. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de ischemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

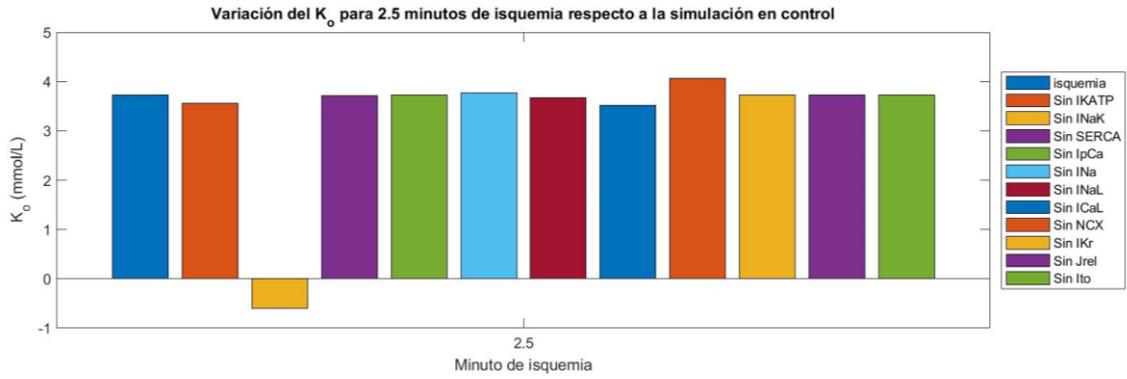


Figura 5.85. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

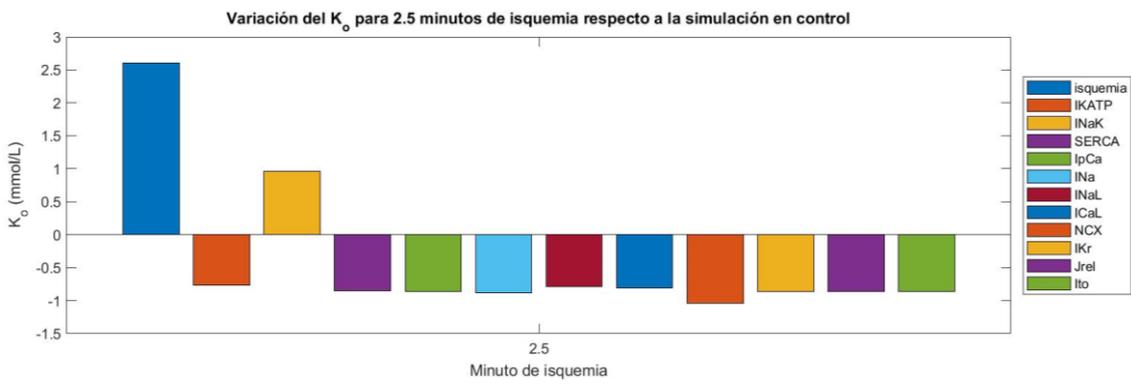


Figura 5.86. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

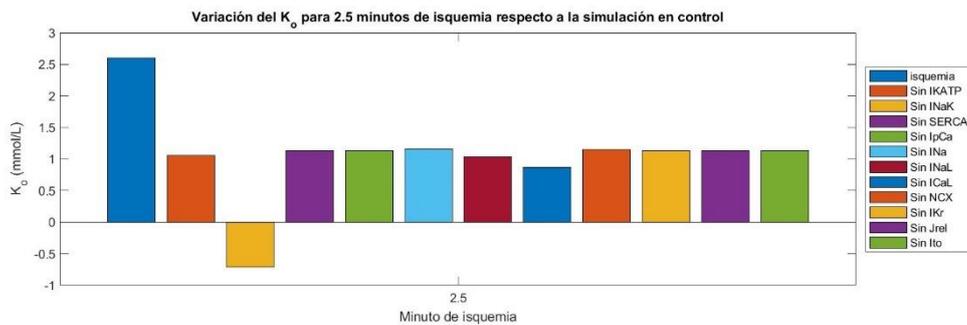


Figura 5.87. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ToR-GoF-Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

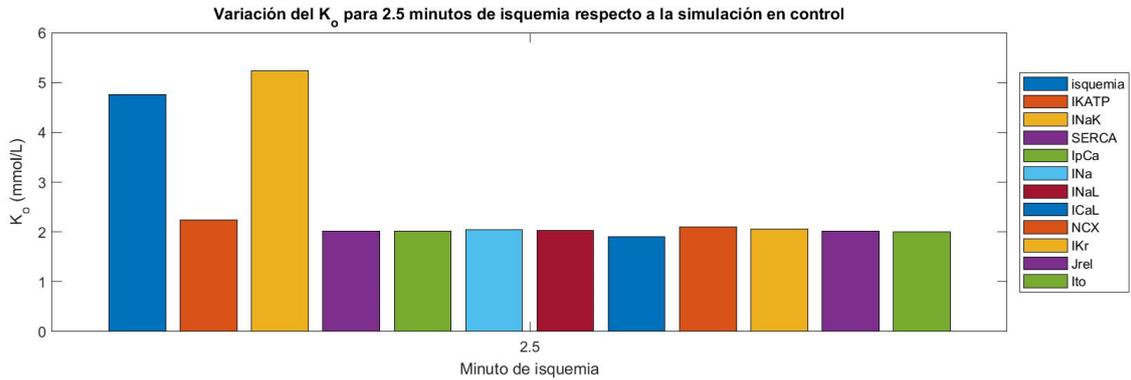


Figura 5.88. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

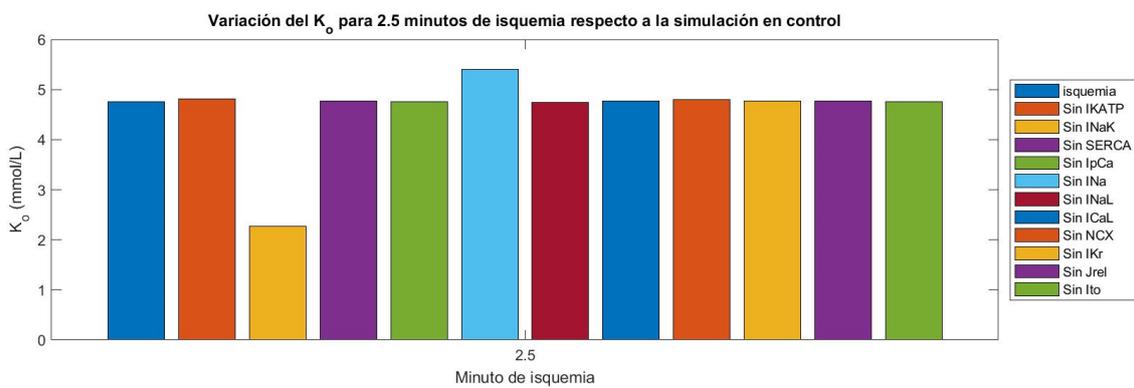


Figura 5.89. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

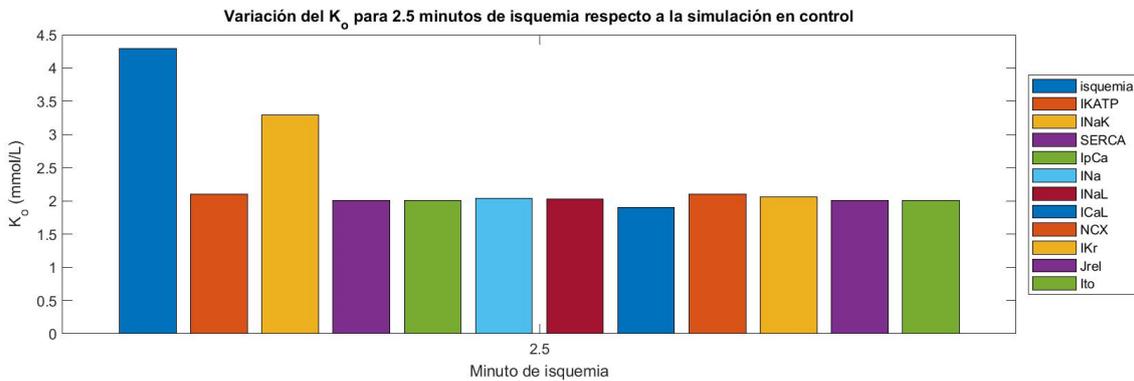


Figura 5.90. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

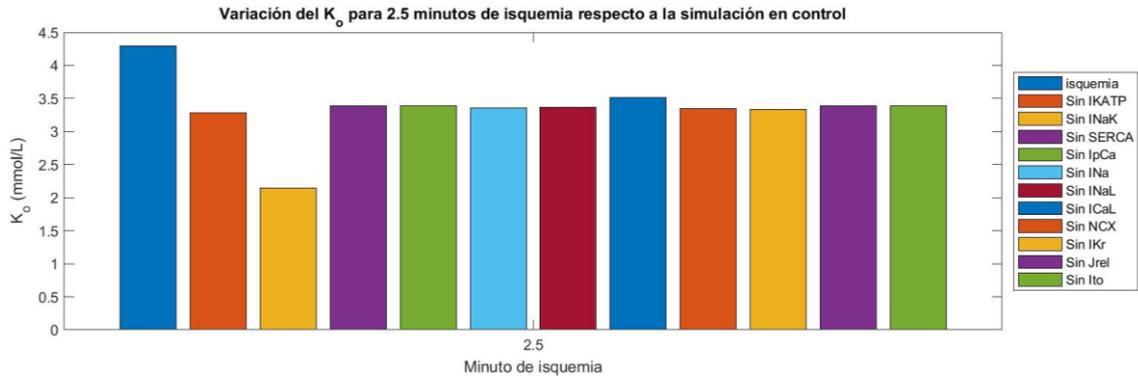


Figura 5.91. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF1-Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

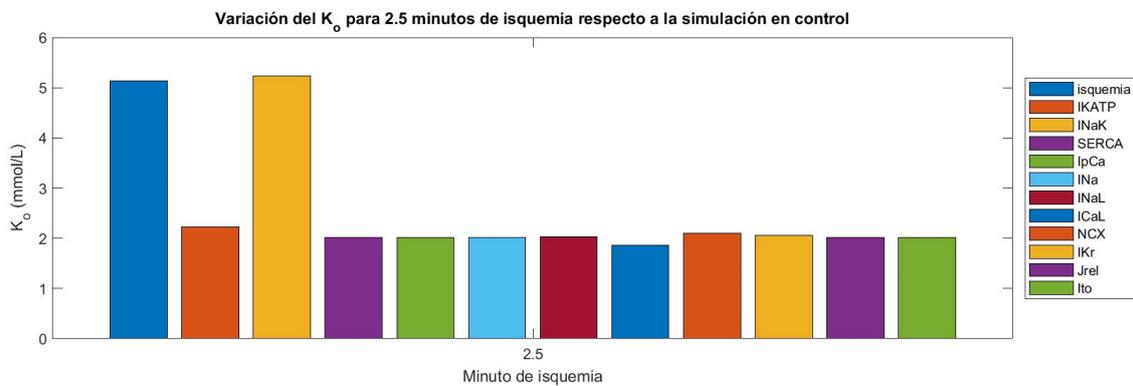


Figura 5.92. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

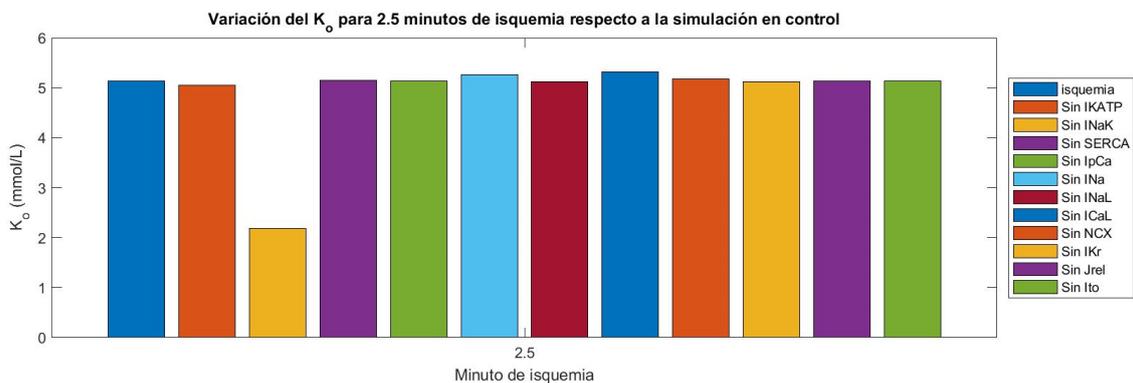


Figura 5.93. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

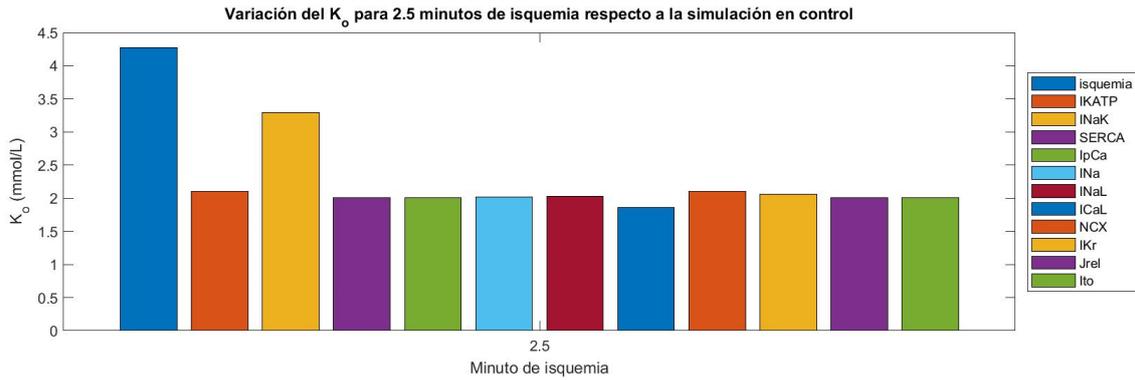


Figura 5.94. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

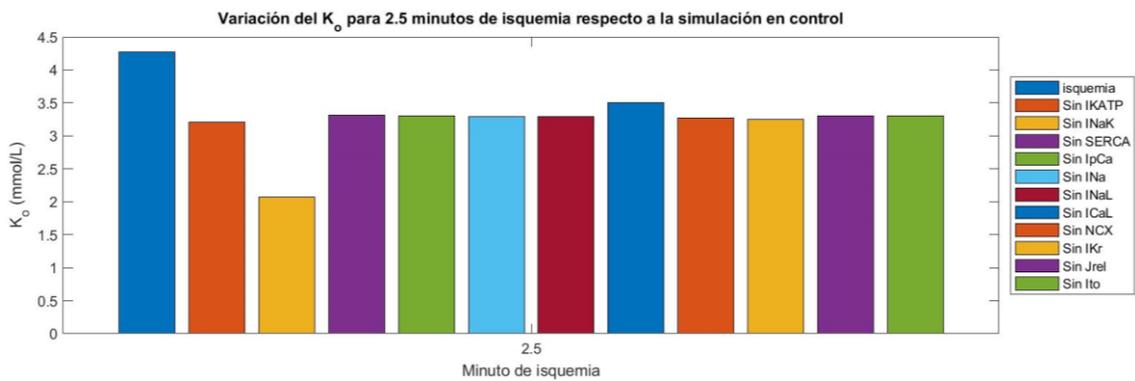


Figura 5.95. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GiF2-Weiss ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, eliminado el efecto de una corriente isquémica.

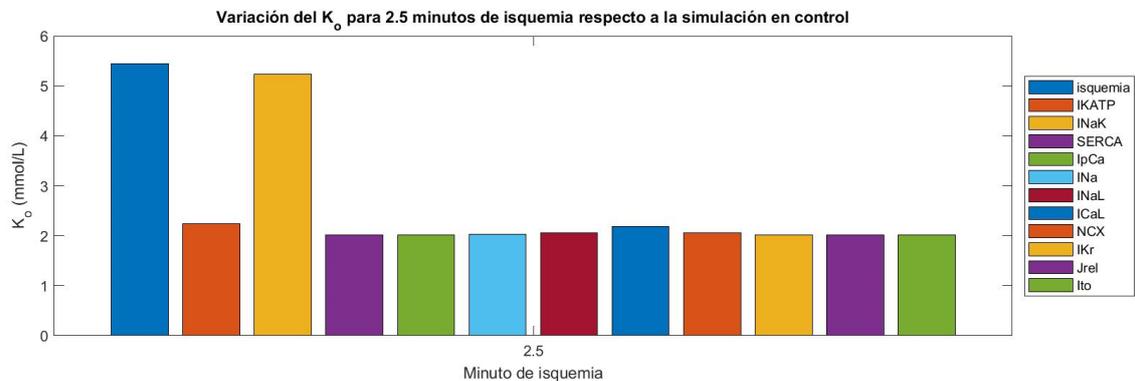


Figura 5.96. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ; BCL=333ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F, teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

Modelado y simulación computacional de los efectos electrofisiológicos de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas

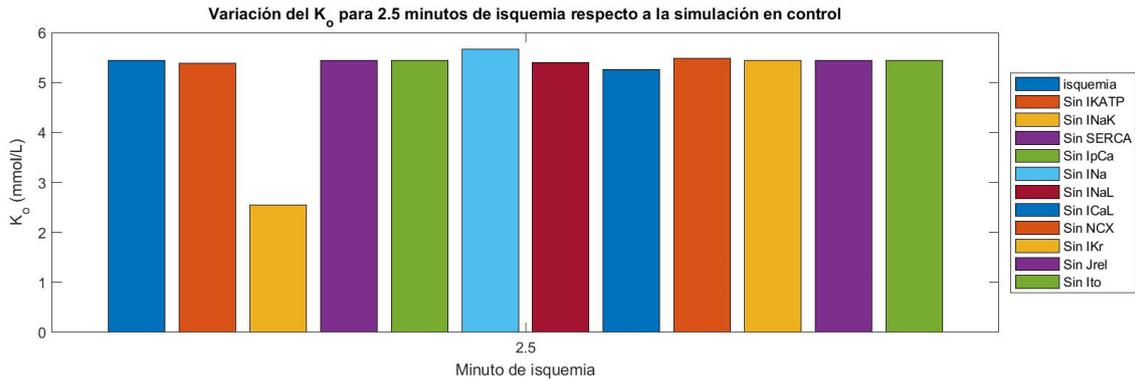


Figura 5.97. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

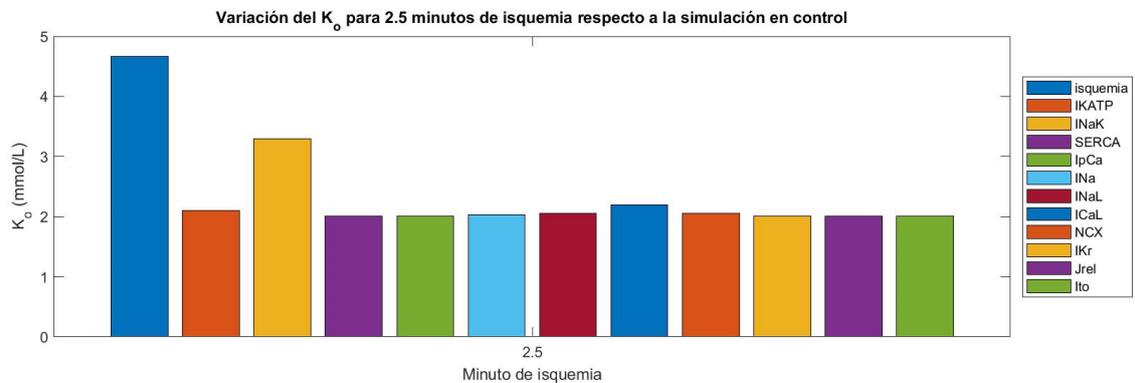


Figura 5.98. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.

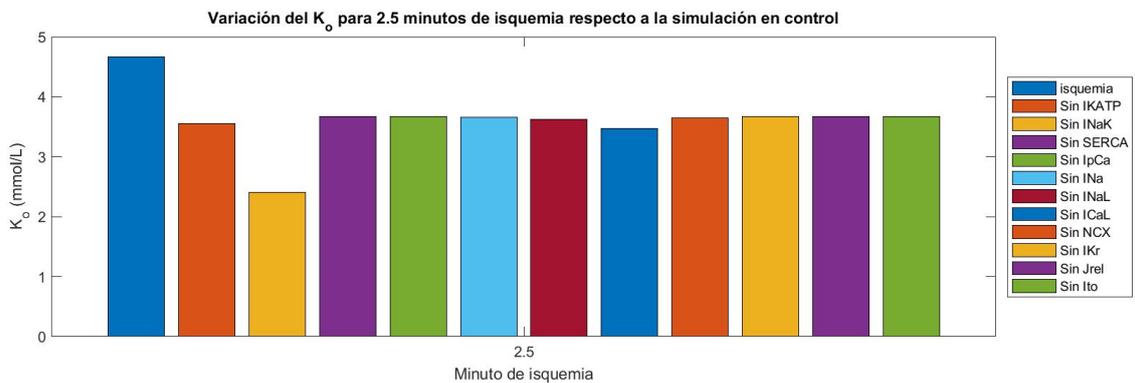


Figura 5.99. Valores de variación del  $[K^+]_o$  para 2.5 minutos de isquemia con respecto a la simulación en control para ORd-GoF-Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

### 5.4.3. Efecto de las corrientes isquémicas en la variación de la $f_{K(ATP)}$

Por último, la fracción de canales iónicos de  $K^+$  abiertos dependientes de ATP ( $f_{K(ATP)}$ ) no se ve modificada según el modelo empleado, de acuerdo a las Tablas 8 y 9. El tipo de ADP, no obstante, que más se aproxima a los datos de (Kazbanov et al., 2014) es el de Weiss. La evolución de la  $f_{K(ATP)}$  durante los 3 minutos de isquemia se encuentra en la Figura 100.

Tabla 8. Valores de variación del  $f_{K(ATP)}$  para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014).

Smith	(Kazbanov et al., 2014)	ToR-GiF1	ToR-GiF2	ToR-GoF	ORd-GiF1	ORd-GiF2	ORd-GoF
Minuto 2.5	[0.05-0.16] 0.1 %	0.4664 %	0.4664 %	0.4664 %	0.4664 %	0.4664 %	0.4664 %

Tabla 9. Valores de variación del  $f_{K(ATP)}$  para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , en comparación con el artículo (Kazbanov et al., 2014).

Weiss	(Kazbanov et al., 2014)	ToR-GiF1	ToR-GiF2	ToR-GoF	ORd-GiF1	ORd-GiF2	ORd-GoF
Minuto 2.5	[0.05-0.16] 0.1 %	0.3667 %	0.3667 %	0.3667 %	0.3667 %	0.3667 %	0.3667 %

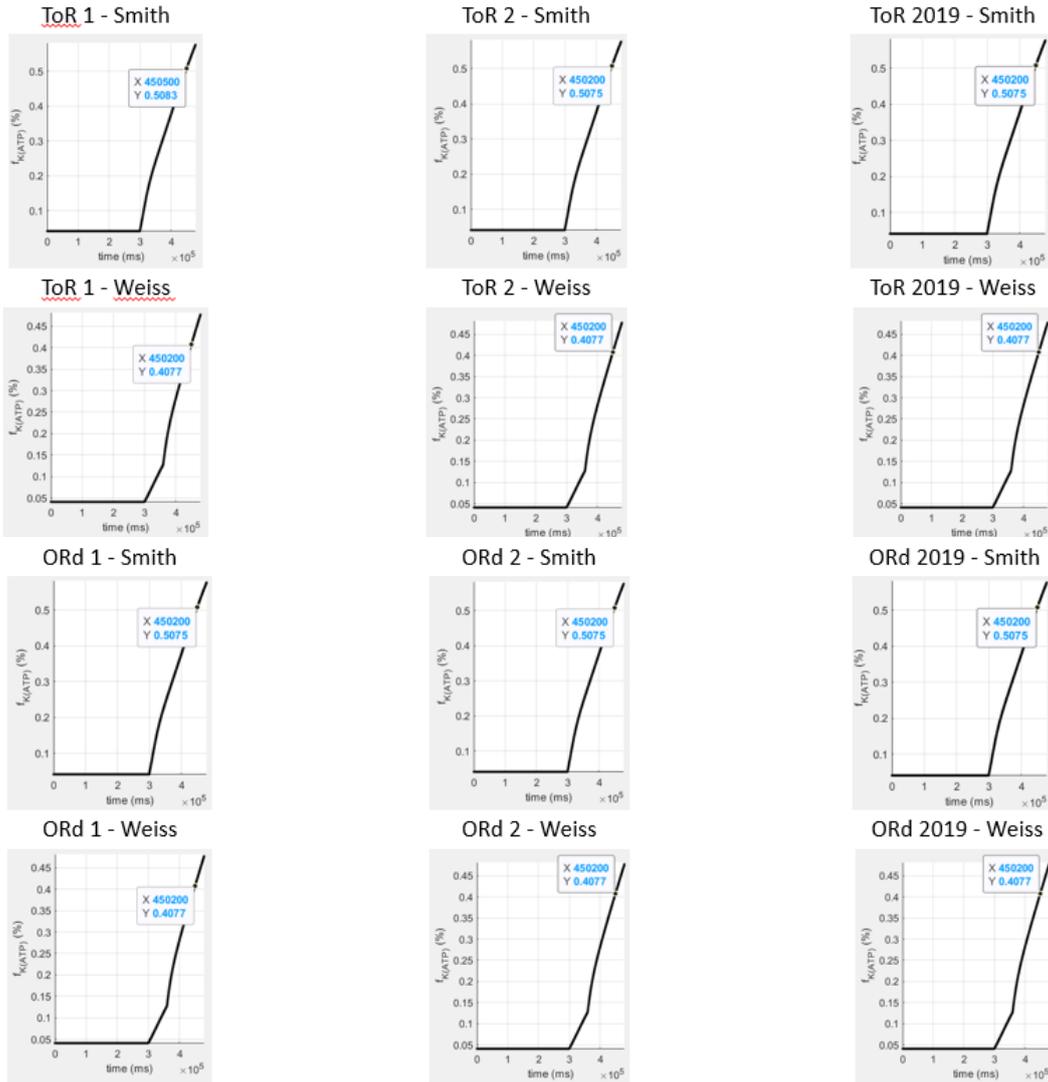


Figura 5.100. Valores del  $f_{K(ATP)}$  para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo.

Se muestran, en último lugar, las Figuras 101 a 104 de variación de la  $f_{K(ATP)}$ , viéndose este modificado únicamente por el tipo de ADP empleado.

Así pues, la corriente que regula la fracción de canales de  $K^+$  abiertos dependientes de ATP es la  $I_{K(ATP)}$ , y esta disminuye su actividad con el ADP de tipo 1 respecto al ADP de tipo 3, debido a que la variación de este parámetro es menos pronunciada en los primeros minutos de isquemia según la hipótesis de Weiss. Los valores exactos de variación de  $f_{K(ATP)}$  teniendo en cuenta únicamente la corriente  $I_{K(ATP)}$  en el minuto 2.5 de isquemia son de 0.4664 para el ADP de tipo Smith, y 0.1942 para el tipo Weiss.

En general, un valor más alto de ADP intracelular aumenta el factor multiplicativo asociado al ATP y ADP de la corriente, lo que aumenta el bloqueo de los canales producido por la adherencia del ligando de ATP, y resulta en una menor actividad de la  $I_{K(ATP)}$ .

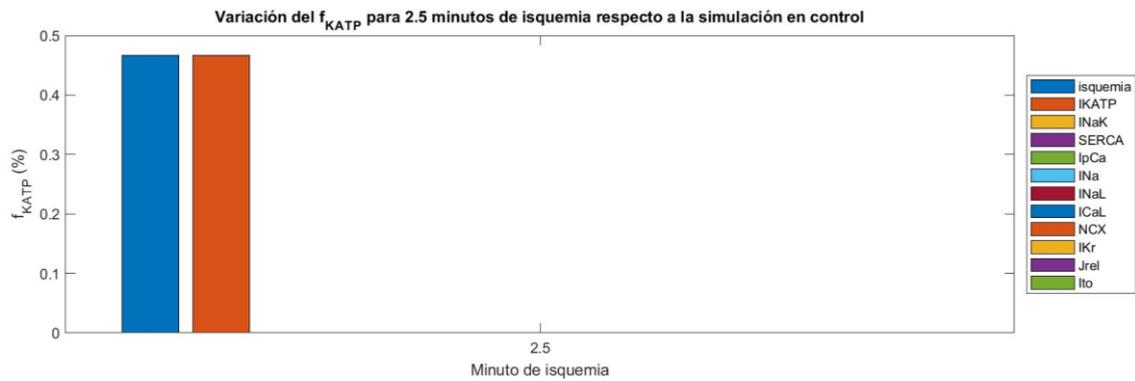


Figura 5.101. Valores de variación del  $f_{K(ATP)}$  para 2.5 minutos de ischemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.



Figura 5.102. Valores de variación del  $f_{K(ATP)}$  para 2.5 minutos de ischemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Smith ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

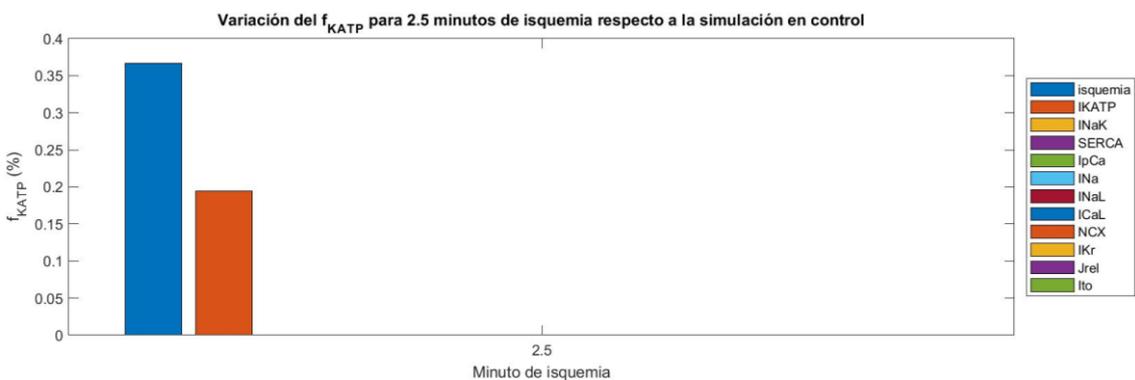


Figura 5.103. Valores de variación del  $f_{K(ATP)}$  para 2.5 minutos de ischemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , teniendo en cuenta el efecto de una sola corriente isquémica.



Figura 5.104. Valores de variación del  $f_{K(ATP)}$  para 2.5 minutos de isquemia para las diferentes versiones del modelo y ADP de tipo Weiss ;  $BCL=333ms$  ;  $StimDur=0.5ms$  ;  $StimAmp=-80\mu A/\mu F$ , eliminado el efecto de una corriente isquémica.

### 5.5. COMPORTAMIENTO DEL MODELO EN LA FASE AGUDA DE LA ISQUEMIA

En este apartado se recogen los resultados para 30 minutos de isquemia simulada en cada modelo generado, lo que corresponde a las fases 1a y 1b de la isquemia miocárdica aguda.

Cada una de las Figuras 105 a 118, por un lado, muestra para cada versión la evolución del  $APD_{90}$ , el  $[K^+]_o$ , el  $V_{max}$  y el RMP, durante los 30 minutos de isquemia y 5 de normoxia inicial que dura la simulación. Además, se ha establecido un BCL de 1000 ms, duración del estímulo de 0.5 ms y amplitud de este de  $-80 \mu A/\mu F$ . Se realiza una simulación en control para los modelos ToR y ORd, en primer lugar, con el fin de analizar y comparar los cambios producidos durante el episodio de isquemia cardiaca.

Los resultados de la simulación muestran la presencia de alternantes en, aproximadamente, el minuto 10 de isquemia, tras los cuales se produce una reducción muy pronunciada de la duración y amplitud del potencial de acción. La abundancia de alternantes y la duración de la fase de los mismos es mayor para el modelo ORd, en especial para la versión de ORd-GoF-Weiss (Figura 118).

Estas simulaciones apoyan, a su vez, la hipótesis de que los alternantes presentes en isquemia aguda están íntimamente relacionados con una subida pronunciada de la  $[K^+]_o$  (González-Ascaso et al., 2019; González Ascaso, 2019; Rodríguez et al., 2020), lo que se observa en la gráfica superior derecha de cada una de las figuras.

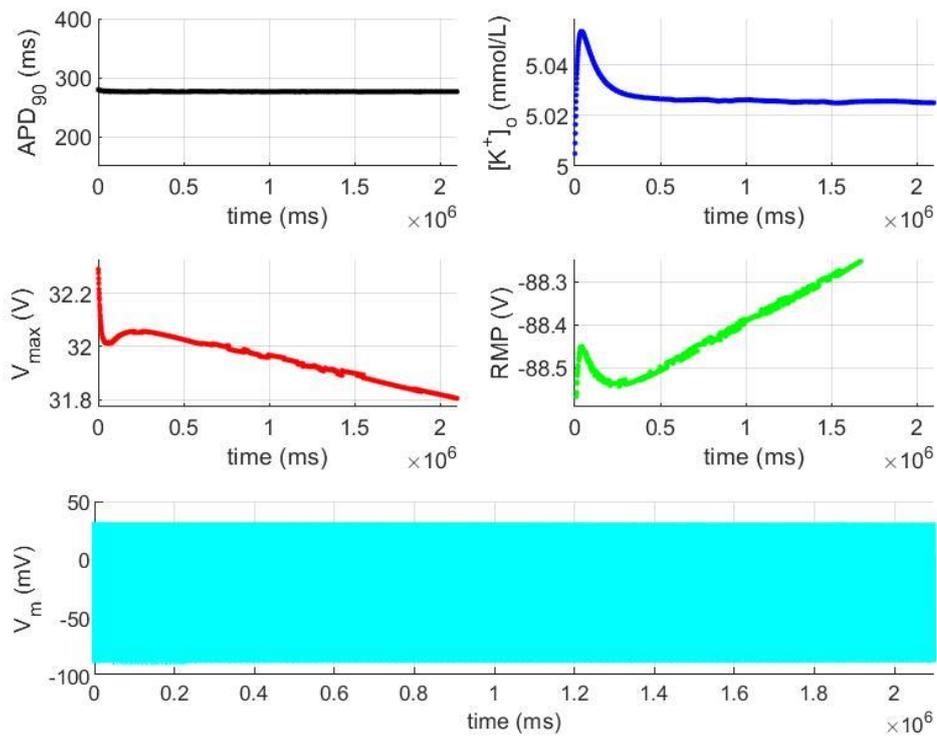


Figura 5.105. Potencial de acción de 30 minutos de una simulación de control para el modelo ToR ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

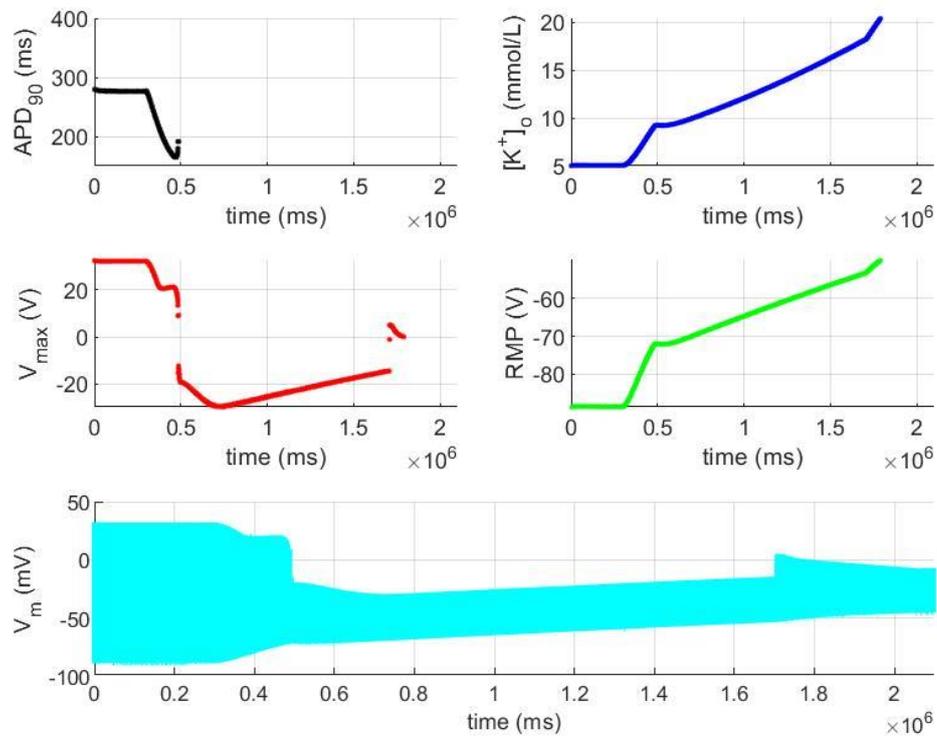


Figura 5.106. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF1-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

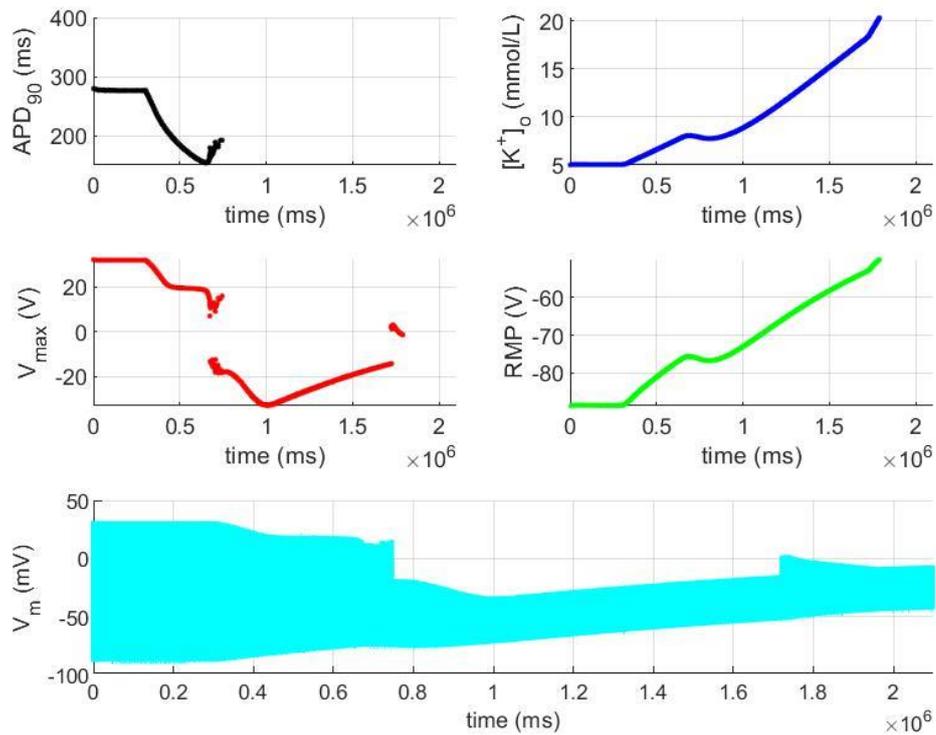


Figura 5.107. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF1-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

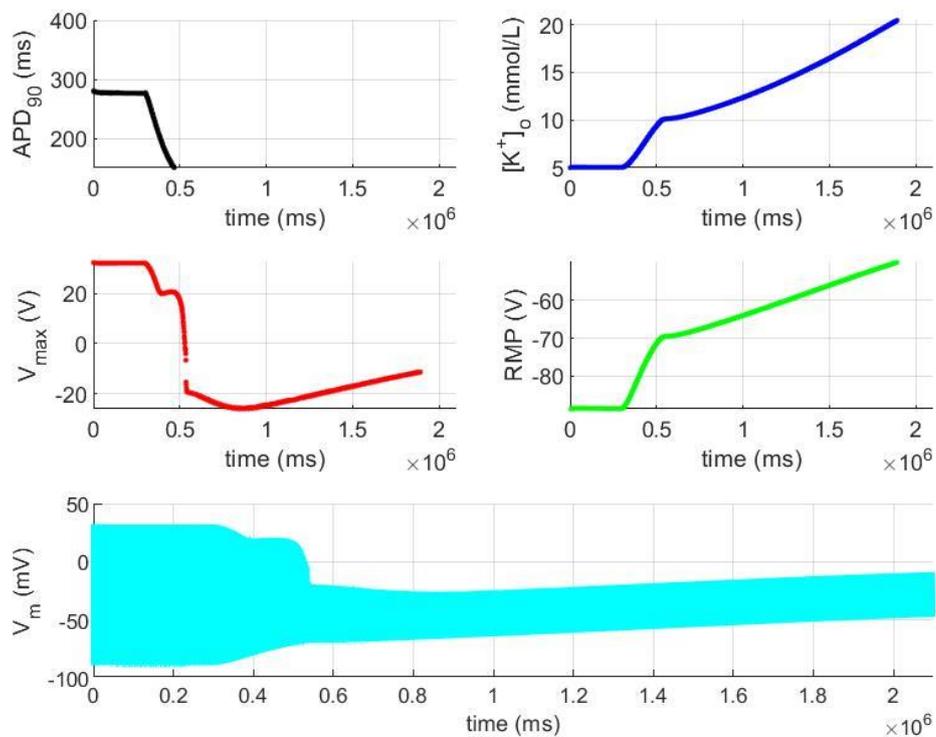


Figura 5.108. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF2-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

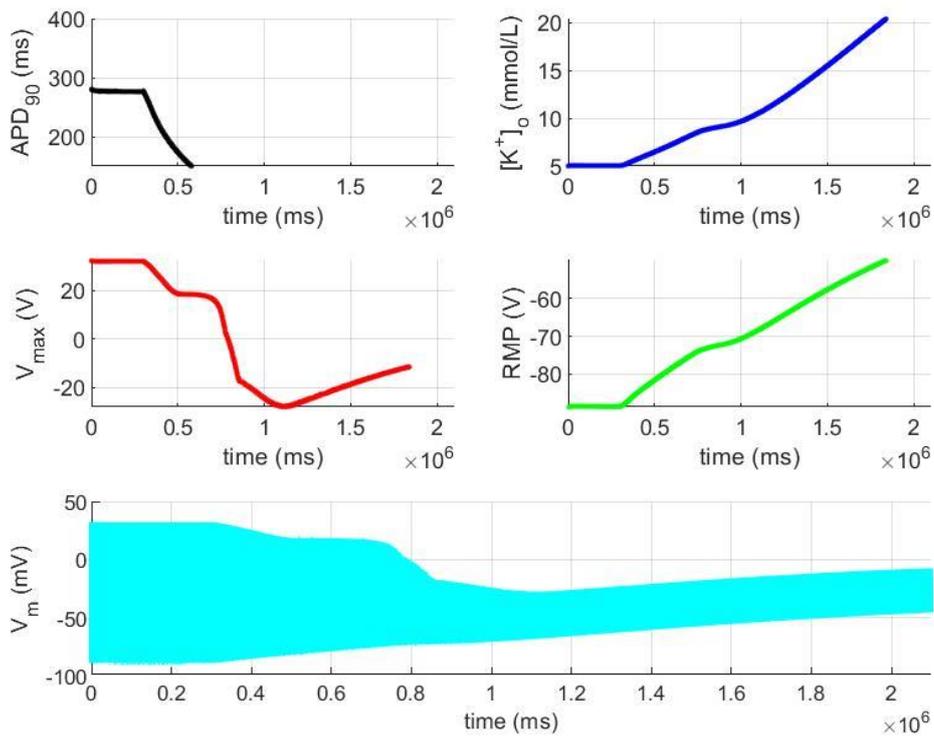


Figura 5.109. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GiF2-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

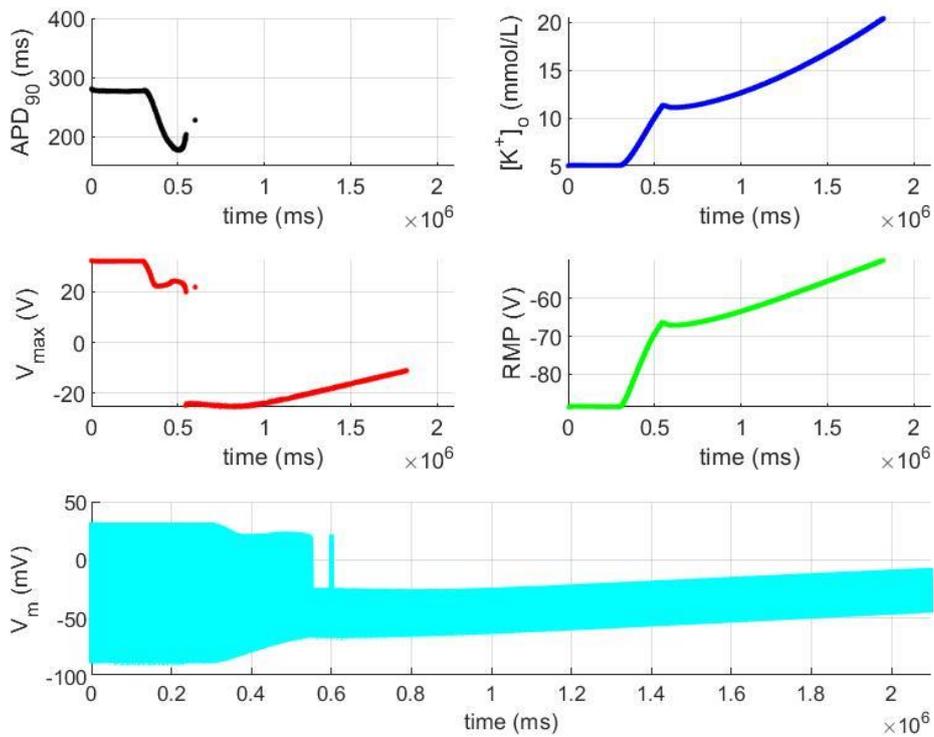


Figura 5.110. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GoF-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

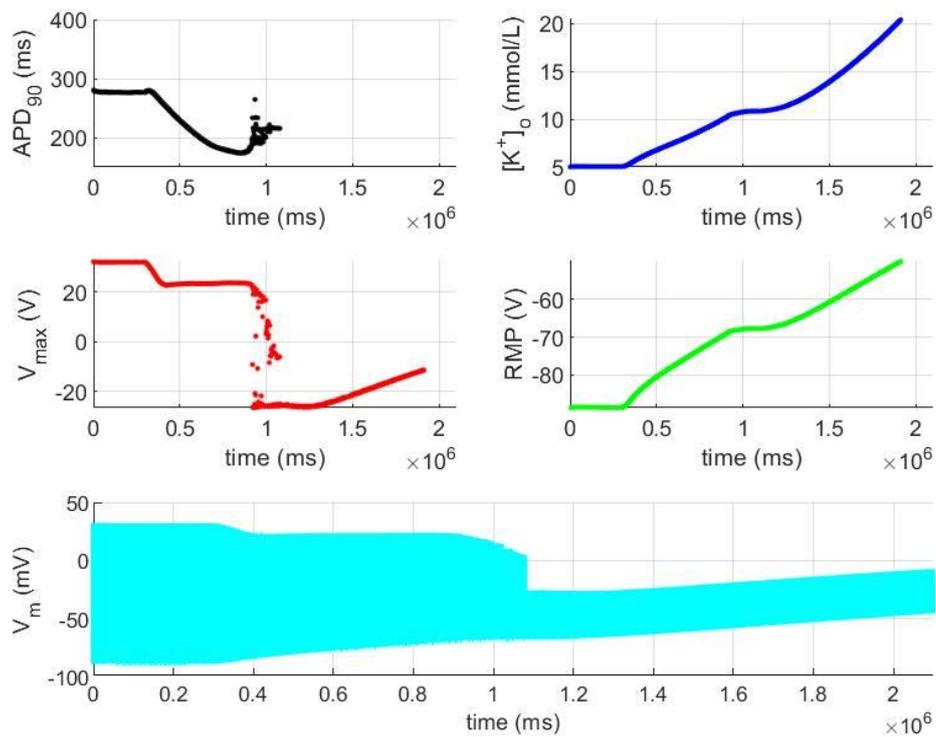


Figura 5.111. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ToR-GoF-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

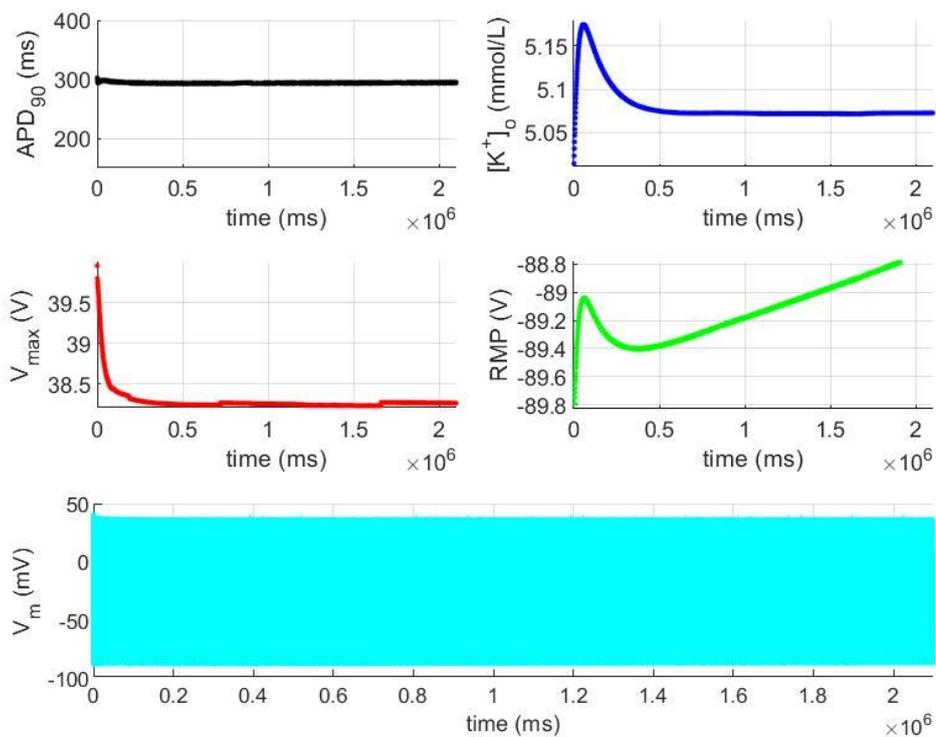


Figura 5.112. Potencial de acción de 30 minutos de una simulación de control para el modelo ORd ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

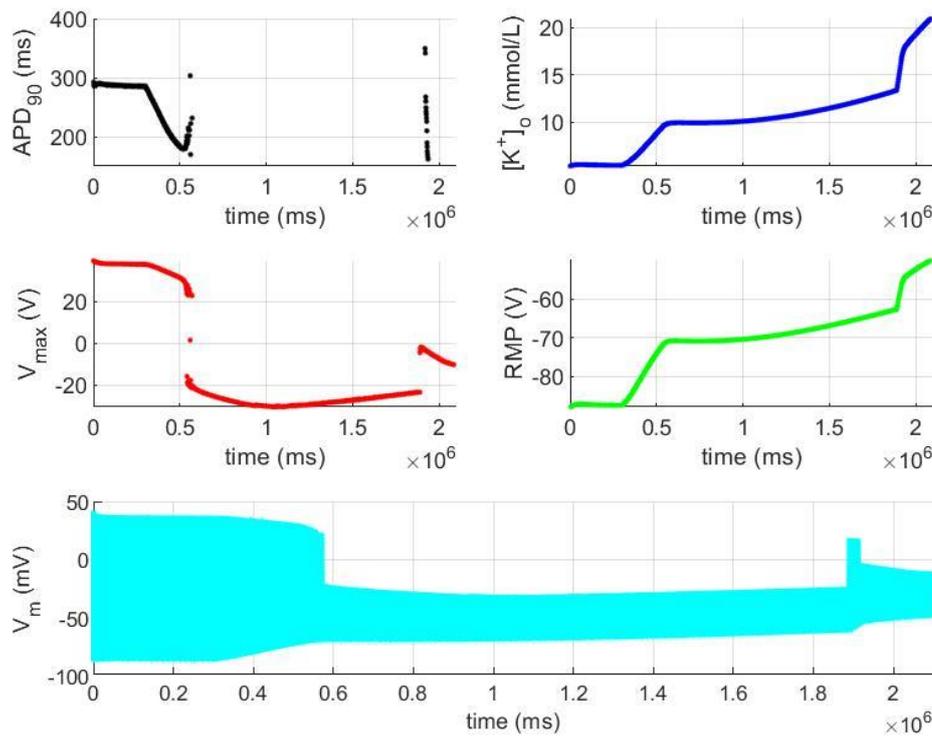


Figura 5.113. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF1-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

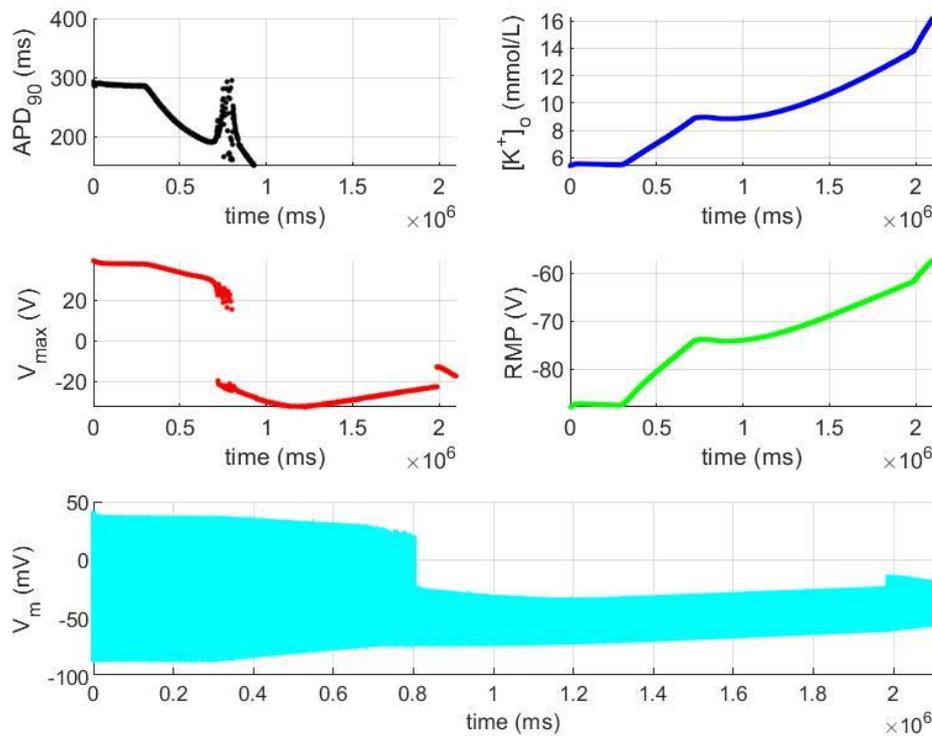


Figura 5.114. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GiF1-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

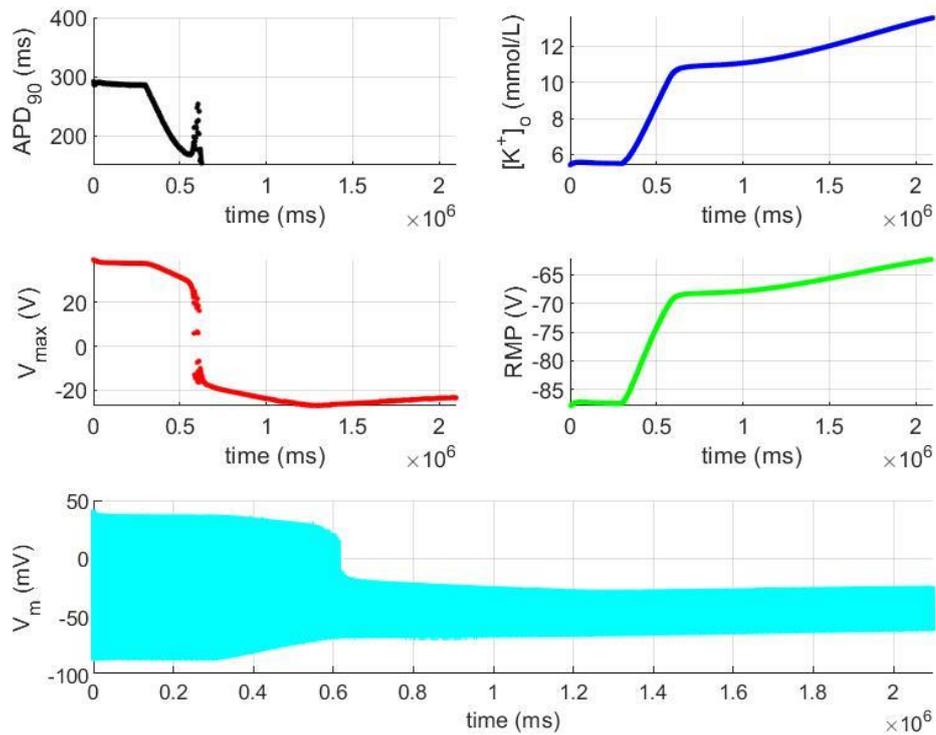


Figura 5.115. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GIF2-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

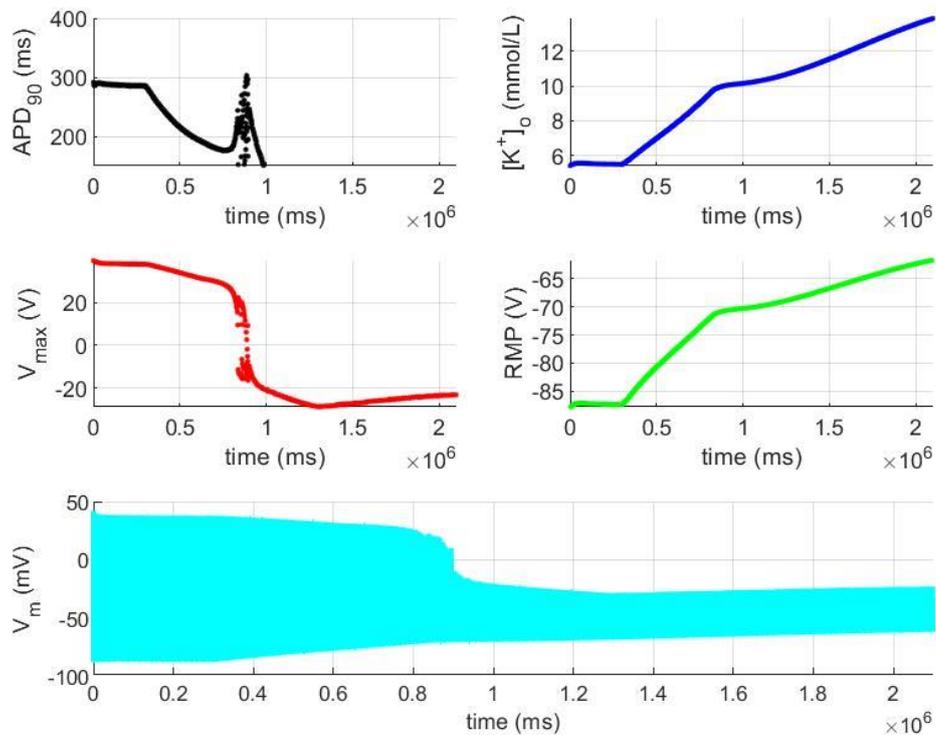


Figura 5.116. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GIF2-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

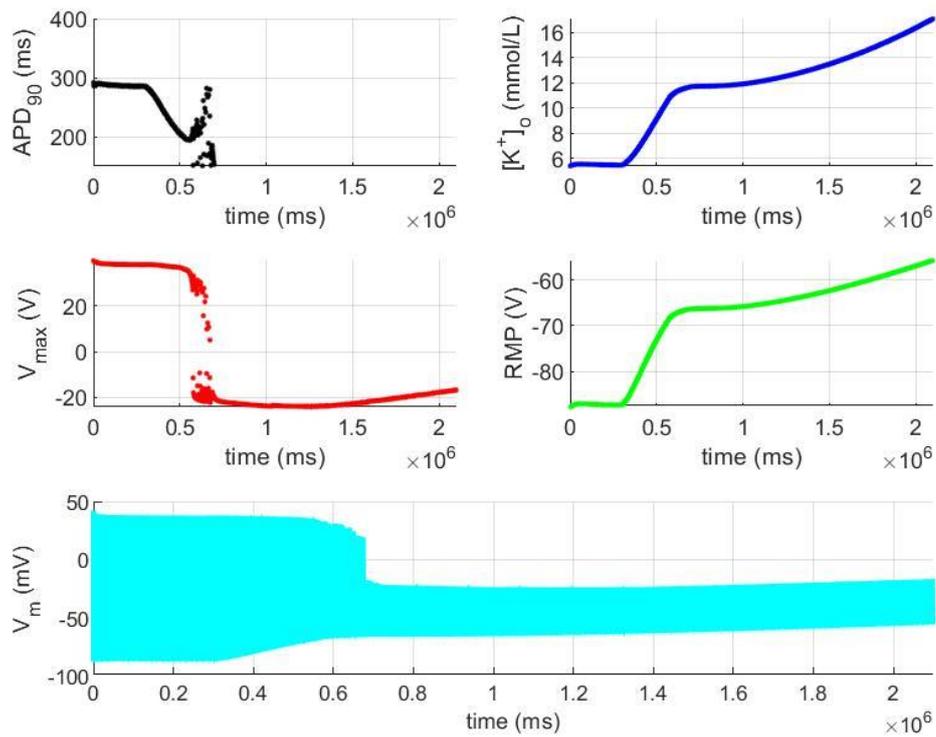


Figura 5.117. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GoF-Smith ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.

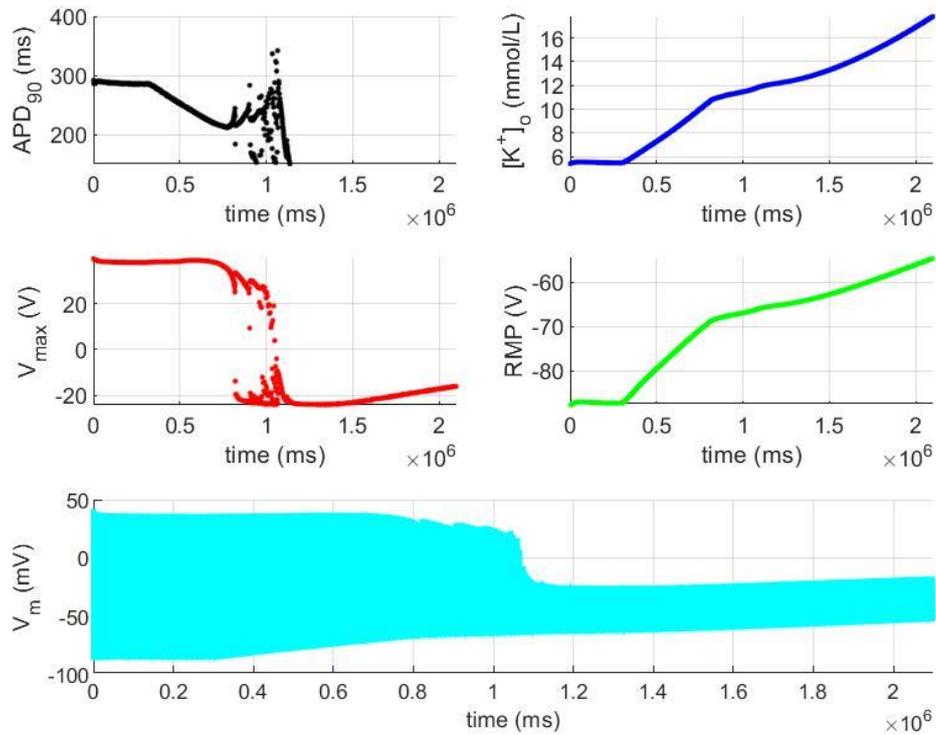


Figura 5.118. Potencial de acción de 30 minutos de isquemia para el modelo ORd-GoF-Weiss ; BCL=1000ms ; StimDur=0.5ms ; StimAmp=-80 $\mu$ A/ $\mu$ F.



## CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

En este Trabajo Fin de Grado se han desarrollado seis modelos computacionales y diversos módulos de software en entorno Matlab® para simular el potencial de acción de un miocito ventricular cardiaco humano aislado. De acuerdo con los modelos formulados, las simulaciones y los análisis realizados, el modelo que más se ajusta a los datos experimentales obtenidos de la literatura científica es el modelo ToR-GoF con ADP de tipo Weiss, seguido de los modelos ToR-GiF1 y ORd-GiF1 con el mismo tipo de evolución del ADP.

Se ha demostrado que los efectos electrofisiológicos de las variaciones isquémicas del ADP y ATP intracelular, la acidosis intracelular y extracelular y el LPC intracelular tienen una influencia cuantitativa muy significativa en la variación de las corrientes iónicas y la concentración de  $K^+$  extracelular, dando esto lugar a cambios muy relevantes en los biomarcadores asociados al potencial de acción (especialmente de su duración, medida por el  $APD_{90}$ ).

Además, se ha podido determinar que las corrientes iónicas con mayores efectos sobre los biomarcadores del potencial de acción durante un episodio de isquemia aguda son la  $I_{KATP}$ ,  $I_{NaK}$  y la corriente del intercambiador NCX, resultando especialmente en la reducción de la duración del potencial de acción, con desaparición de la meseta, y la disminución del potencial máximo, a medida que aumenta la concentración extracelular de  $K^+$ .

Con respecto al software desarrollado, los programas desarrollados para medir y validar los modelos han resultado ser de gran utilidad para realizar simulaciones y extraer conclusiones cuantitativas y comparativas, permitiendo obtener el mejor modelo de todos los desarrollados y mejorarlo en un futuro con nuevos datos experimentales.

En resumen, se ha desarrollado un modelo computacional de la isquemia miocárdica en células cardiacas humanas aisladas muy completo, que permitirá ampliar la investigación de enfermedades y fármacos relacionados con la isquemia aguda de miocardio.



## CAPÍTULO 7. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

En este Trabajo Fin de Grado se han desarrollado modelos matemáticos y programas computacionales pensados para simular la actividad eléctrica de las células cardiacas en isquemia aguda. Como cualquier modelo matemático, los desarrollados aquí tienen limitaciones inherentes por el hecho de serlo. Además de las limitaciones generales propias de los modelos computacionales, los desarrollados aquí presentan las limitaciones específicas que se especifican a continuación:

- No todos los datos experimentales de los que se ha partido para desarrollar los modelos isquémicos corresponden a experimentos en células ventriculares cardiacas humanas, sino que algunos corresponden a experimentos en animales (conejo, perro y cobaya).
- La validación de los modelos se ha llevado a cabo utilizando un conjunto muy pequeño de datos experimentales. En realidad, esta limitación no es del presente Trabajo Fin de Grado en sí, pues la realización de experimentos no era un objetivo del mismo, sino de los grupos experimentales que investigan con células cardiacas humanas, cuyo acceso es muy limitado.
- Los modelos solo contemplan el efecto de las variaciones isquémicas de cinco metabolitos o partículas: el ATP intracelular, el ADP intracelular, el hidrógeno intracelular (manifestado en el pH intracelular), el hidrógeno extracelular (manifestado en el pH extracelular) y la lisofosfatidilcolina (LPC) intracelular. Sin embargo, existen otras sustancias que experimentan variaciones durante la isquemia y que no se han incluido en los modelos: el peróxido de hidrógeno, la fosfocreatina, la fosfatidilcolina o las acilcarnitinas de cadena larga, entre otras.
- Los efectos de los cinco metabolitos mencionados en el apartado anterior solo se han tenido en cuenta sobre un conjunto seleccionado de corrientes iónicas, pero se han excluido otras que, a priori, se consideran menos relevantes en el potencial de acción.
- El modelo ha sido desarrollado para una célula ventricular cardiaca humana aislada y no para un tejido formado por células interconectadas eléctricamente.

Es precisamente por causa de estas limitaciones que surgen posibles futuras líneas de trabajo, entre las cuales destacan las que se describen a continuación:

- Utilizar los modelos desarrollados para simular el efecto de la isquemia en tejidos y no en células aisladas. En este sentido, existe un Trabajo Fin de Máster en desarrollo (por la alumna Dña. Claudia Esteban Patón) que lleva a cabo este estudio.
- Incluir más metabolitos en el modelo (como los citados más arriba).
- Incluir más corrientes iónicas en el modelo, aunque a priori parezca que sus cambios isquémicos van a ser poco relevantes en el potencial de acción.
- Ampliar la validación del modelo en cuanto se disponga de mayor cantidad de datos del efecto eléctrico de la isquemia aguda de miocardio en humanos.
- Cambiar los datos obtenidos a partir de experimentos en animales por otros obtenidos en corazones humanos en cuanto se disponga de ellos.



## CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA

- Anumonwo, J. M., Horta, J., Delmar, M., Taffet, S. M., & Jalife, J. (1999). Proton and zinc effects on HERG currents. *Biophysical Journal*, 77(1), 282-298. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)76889-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)76889-X)
- Babenko, A. P., Gonzalez, G., Aguilar-Bryan, L., & Bryan, J. (1998). Reconstituted human cardiac KATP channels: functional identity with the native channels from the sarcolemma of human ventricular cells. *Circulation Research*, 83(11), 1132-1143. <https://doi.org/10.1161/01.res.83.11.1132>
- Bai, Y., Wang, J., Lu, Y., Shan, H., Yang, B., & Wang, Z. (2007). Phospholipid lysophosphatidylcholine as a metabolic trigger and HERG as an ionic pathway for extracellular K accumulation and «short QT syndrome» in acute myocardial ischemia. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 20(5), 417-428. <https://doi.org/10.1159/000107526>
- Cortassa, S., Aon, M. A., O'Rourke, B., Jacques, R., Tseng, H.-J., Marbán, E., & Winslow, R. L. (2006). A computational model integrating electrophysiology, contraction, and mitochondrial bioenergetics in the ventricular myocyte. *Biophysical Journal*, 91(4), 1564-1589. <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.076174>
- Costanzo, L. S. (2014). *Fisiología* [Book]. Elsevier.
- Daleau, P. (1999). Lysophosphatidylcholine, a metabolite which accumulates early in myocardium during ischemia, reduces gap junctional coupling in cardiac cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 31(7), 1391-1401. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1999.0973>
- Doering, A. E., Eisner, D. A., & Lederer, W. J. (1996). Cardiac Na-Ca exchange and pH. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 779, 182-198. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb44786.x>
- Doering, A. E., & Lederer, W. J. (1993). The mechanism by which cytoplasmic protons inhibit the sodium-calcium exchanger in guinea-pig heart cells. *The Journal of Physiology*, 466, 481-499.
- Drake, R. L. (2013). *Gray anatomía básica* (A. M. . Mitchell & W. Vogl (eds.)) [Book]. Elsevier España.
- Egger, M., & Niggli, E. (2000). Paradoxical block of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger by extracellular protons in guinea-pig ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 523 Pt 2(Pt 2), 353-366. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00353.x>
- Ferrero Corral, J. M. (1994). *Bioelectrónica : señales bioeléctricas* (Universidad Politécnica de Valencia. . . . Departamento de Ingeniería Electrónica (ed.)) [Book]. Universidad Politécnica de Valencia, Departamento de Ingeniería Electrónica.
- Ferrero, J. M., Trenor, B., Montilla, F., & Saiz, J. (2006). Ischemia. En J. Wiley & Sons (Eds.), *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering* (pp. 2086-2103).

- Ferrero, J. M., Trenor, B., & Romero, L. (2014). Multiscale computational analysis of the bioelectric consequences of myocardial ischaemia and infarction [Article]. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 16(3), 405-415. <https://doi.org/10.1093/europace/eut405>
- Friedrich, T., Bamberg, E., & Nagel, G. (1996). Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase pump currents in giant excised patches activated by an ATP concentration jump. *Biophysical Journal*, 71(5), 2486-2500. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(96\)79442-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79442-0)
- Ganong, W. F. (2006). *Fisiología médica* (20ª ed.) [Book]. Manual Moderno.
- Gautier, M., Zhang, H., & Fearon, I. M. (2008). Peroxynitrite formation mediates LPC-induced augmentation of cardiac late sodium currents. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 44(2), 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.09.007>
- González-Ascaso, A., Olcina, P., Garcia-Daras, M., Rodriguez-Matas, J. F., & Ferrero, J. M. (2019). Why Does Extracellular Potassium Rise in Acute Ischemia? Insights from Computational Simulations. *2019 Computing in Cardiology (CinC)*, Page 1-Page 4. <https://doi.org/10.23919/CinC49843.2019.9005785>
- González Ascaso, A. (2019). *Development of a computational model to simulate ischemia and hiperkalemia in human ventricular cardiomyocytes*. Universitat Politècnica de València.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). *Tratado de fisiología médica* [Book]. Elsevier.
- John, S., Kim, B., Olcese, R., Goldhaber, J. I., & Ottolia, M. (2018). Molecular determinants of pH regulation in the cardiac Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger. *Journal of General Physiology*, 150(2), 245-257. <https://doi.org/10.1085/jgp.201611693>
- Kazbanov, I. V., Clayton, R. H., Nash, M. P., Bradley, C. P., Paterson, D. J., Hayward, M. P., Taggart, P., & Panfilov, A. V. (2014). Effect of global cardiac ischemia on human ventricular fibrillation: insights from a multi-scale mechanistic model of the human heart. *PLoS computational biology*, 10(11), e1003891.
- Kentish, J. C., & Xiang, J. Z. (1997). Ca<sup>2+</sup>- and caffeine-induced Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum in rat skinned trabeculae: effects of pH and Pi. *Cardiovascular Research*, 33(2), 314-323. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(96\)00217-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(96)00217-9)
- Lippert, H. (2013). *Anatomía con orientación clínica para estudiantes* [Book]. Marban.
- Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001>
- Murphy, L., Renodin, D., Antzelevitch, C., Di Diego, J. M., & Cordeiro, J. M. (2011). Extracellular proton depression of peak and late Na<sup>+</sup> current in the canine left ventricle. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 301(3), H936-44. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00204.2011>
- O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. (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>
- Patton, K. T. (2013). *Anatomía y fisiología* (G. A. Thibodeau (ed.)) [Book]. Elsevier.
- Paulsen, F., Waschke, J., & Sobotta, J. (2018). *Sobotta: Atlas de anatomía humana. Tomo 2, Órganos internos* (F. Paulsen, J. Waschke, & J. Sobotta (eds.); 24ª ed..) [Book]. Elsevier.

- Plonsey, R., & Barr, R. C. (2007). *Bioelectricity* (Third Edition) [EBook]. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-48865-3>
- Rodríguez, González-Ascaso, García-Darás, Olcina, & Ferrero. (2020). Simulating myocardial hyperkalemia and its causes. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*.
- Saegusa, N., Moorhouse, E., Vaughan-Jones, R. D., & Spitzer, K. W. (2011). Influence of pH on Ca<sup>2+</sup> current and its control of electrical and Ca<sup>2+</sup> signaling in ventricular myocytes. *Journal of General Physiology*, 138(5), 537-559. <https://doi.org/10.1085/jgp.201110658>
- Schünke, M. (2015). *Prometheus: texto y atlas de anatomía. Tomo 1, Anatomía general y aparato locomotor* (U. Schumacher, E. Schulte, M. Voll, & K. Wesker (eds.)) [Book]. Editorial Médica Panamericana.
- Silbernagl, S. (2009). *Fisiología: texto y atlas* (A. Despopoulos (ed.)) [Book]. Editorial Médica Panamericana.
- Smith, N. P., & Crampin, E. J. (2004). Development of models of active ion transport for whole-cell modelling: cardiac sodium-potassium pump as a case study. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 85(2-3), 387-405. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.01.010>
- Stengl, M., Carmeliet, E., Mubagwa, K., & Flameng, W. (1998). Modulation of transient outward current by extracellular protons and Cd<sup>2+</sup> in rat and human ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 511 ( Pt 3(Pt 3), 827-836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.827bg.x>
- Sutton, P. M. I., Taggart, P., Opthof, T., Coronel, R., Trimlett, R., Pugsley, W., & Kallis, P. (2000). Repolarisation and refractoriness during early ischaemia in humans. *Heart*, 84(4), 365-369.
- Terkildsen, J. R., Crampin, E. J., & Smith, N. P. (2007). The balance between inactivation and activation of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump underlies the triphasic accumulation of extracellular K<sup>+</sup> during myocardial ischemia. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293(5). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00771.2007>
- Tomek, J., Bueno-Orovio, A., Passini, E., Zhou, X., Mincholé, A., Britton, O., Bartolucci, C., Severi, S., Shrier, A., Virag, L., Varro, A., & Rodriguez, B. (2019). Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block. *eLife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.48890>
- Undrovinas, A. I., Fleidervish, I. A., & Makielski, J. C. (1992). Inward sodium current at resting potentials in single cardiac myocytes induced by the ischemic metabolite lysophosphatidylcholine. *Circulation Research*, 71(5), 1231-1241. <https://doi.org/10.1161/01.res.71.5.1231>
- Watson, C. L., & Gold, M. R. (1995). Effect of intracellular and extracellular acidosis on sodium current in ventricular myocytes. *The American Journal of Physiology*, 268(4 Pt 2), H1749-56. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.4.H1749>
- Xu, Z., & Rozanski, G. J. (1997). Proton inhibition of transient outward potassium current in rat ventricular myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 29(2), 481-490. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1996.0292>



# PRESUPUESTO





# PRESUPUESTO

En este apartado se detallan los costes necesarios para llevar a cabo este Trabajo Fin de Grado. Se dividen entre el coste de personal y los costes de ejecución, y se calculan en euros.

## 1. COSTE DE MANO DE OBRA

Los costes de mano de obra incluyen el salario del personal implicado en el proyecto, según las horas trabajadas y el nivel académico de cada participante, siendo estos el doctor ingeniero que ha tutorizado y guiado el trabajo, y un ingeniero biomédico estudiante que ha llevado a cabo el Trabajo Fin de Grado. Según el departamento de recursos humanos de la Universidad Politécnica de Valencia, en base a las retribuciones del profesorado funcionariado de la ley de presupuestos para el ejercicio de 2019, el titular universitario con título de doctorado tiene un sueldo base de 2,563.24 €/mes, que añadiendo los trienios correspondientes daría lugar a un sueldo mensual de aproximadamente 2,800 €. Por otro lado, el alumno con categoría de ayudante tendría un salario base de 1,400 €/mes, de manera aproximada.

Según el Ministerio de Empleo y Seguridad Social (2019), el coste de seguridad social para la empresa asciende a un total del 31.55 % en base a cada uno de los salarios, lo que se traduce en 883.40 € para el tutor y 441.70 € en el caso del alumno. A todo esto, se le deben sumar dos pagas extra anuales. Considerando una jornada laboral completa de 52 semanas anuales, descontando 4 semanas de vacaciones y 2 semanas por festivos, teniendo en cuenta que la semana laboral es de 37.5 horas, se obtiene un total de 1725 horas trabajadas anualmente según el convenio de enseñanza de la Universidad Politécnica de Valencia.

Con todo ello, el coste por hora para el ingeniero estudiante sería de 14.43 €/hora mientras que para el ingeniero tutor superior sería de 28.87 €/hora. Los costes totales se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. Costes de mano de obra. Incluye la tarea de cada empleado, el precio por hora, las horas trabajadas, y el total a cobrar.

Nº	Código	Denominación mano de obra	Precio	Horas	Total
1	MO.IBE	Ingeniero biomédico estudiante	14.43 €/h	300 h	4,329.00 €
2	MO.IBT	Ingeniero superior tutor: tutoriza y guía el trabajo	28.87 €/h	50 h	1,443.50 €
				<b>Total</b>	<b>5,772.50 €</b>

## 2. COSTE DE EJECUCIÓN

A continuación, se resumen en la Tabla 2 todos los equipos informáticos que se hayan empleado en la realización del Trabajo Fin de Grado, así como los programas necesarios. Para el cálculo se ha tenido en cuenta la amortización de cada elemento empleado en relación con la duración del proyecto, que comprende un total de 10 meses.

Tabla 2. Costes de ejecución. Contempla cada equipo o software utilizado, su precio y período de amortización, el tiempo de uso y el coste total.

Nº	Código	Denominación equipo/software	Precio	Período de amortización	Tiempo de uso	Total
1	EJ.OrPo	Ordenador HP ENVY Notebook	1,200.00 €	60 meses	10 meses	200.00
2	EJ.MLB	Licencia de MATLAB Student R2019b	69.00 €	24 meses	10 meses	28.75
3	EJ.OFF	Pack Microsoft Office 2019	22.90 €/año	12 meses	10 meses	19.08
<b>Total</b>						<b>247.83 €</b>

## 3. COSTE TOTAL DEL PROYECTO

Por último, se muestra el total de los dos costes anteriores en la Tabla 3.

Tabla 3. Coste total del Trabajo Fin de Grado. Suma de los costes de mano de obra y de ejecución.

Descripción	Importe
Mano de obra	5,772.50
Ejecución	247.83
<b>Total</b>	<b>6,020.33 €</b>

El coste total del proyecto, por tanto, asciende a 6,020.33€ (SEIS MIL VEINTE EUROS Y 33 CÉNTIMOS).