



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA



DESARROLLO DE UN SOFTWARE PARA LA SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DEL SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

AUTOR: Cosín Tomás, Alexandre

TUTOR: Ferrero de Loma-Osorio, José María



Curso Académico: 2019-20



Agradecimientos

A mi tío Rafa. Rueda libre.

"My heart will go on - Jessie J"

Índice general

Índice general	1
I Memoria	13
1 Motivación, antecedentes y justificación	15
2 Introducción	17
2.1 El corazón	17
2.2 Síndrome de Wolff-Parkinson-White	21
2.3 Modelos matemáticos de la actividad eléctrica cardiaca	25
3 Objetivos	33
4 Desarrollo del software	35
4.1 Acoplamiento celular mediante modelos iónicos	35
4.2 Transformación a modelo mínimo	37
4.3 Modelo bidimensional	39
4.4 Software de cálculo del pseudo-ECG	44
4.5 Interfaz gráfica	45
5 Resultados y discusión	49
5.1 Acoplamiento celular mediante modelos iónicos	49
5.2 Definición del modelo mínimo	52
5.3 Caracterización de la malla bidimensional	53
5.4 Simulación del corazón normal	55
5.5 Simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White	58
5.6 Simulación de arritmias reentrantes	60

6 Conclusiones	63
7 Limitaciones del modelo y líneas futuras	65
II Anexos	67
Bibliografía	75
Presupuesto	77

Índice de figuras

2.1. Anatomía cardíaca básica. Fuente: (Hall 2011).	18
2.2. Sistema de conducción cardíaco. Fuente: (Hall 2011).	19
2.3. Tipos de potencial de acción según tipo de célula. Fuente: (Molina 2009)	20
2.4. Representación electrocardiograma. Fuente: (Ashley y Niebauer 2004).	21
2.5. Sistema de conducción cardíaco con vía accesoria. Fuente: (Larson y col. 1990)	22
2.6. Electrocardiograma de una persona con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. Fuente: (Benson y Cohen 2017).	22
2.7. Representación esquemática de los diferentes tipos de vía accesoria. Fuente: (Gascó 2011)	23
2.8. Reentrada ortodrómica. Fuente: (Gascó 2011)	24
2.9. Reentrada antidrómica. Fuente: (Gascó 2011)	24
2.10. Esquema modelo eléctrico de una célula. Fuente: Elaboración propia.	26
2.11. Esquema conexión células cardíacas dos dimensiones. Fuente: (Ferrero 2018)	31
4.1. Esquema software modelo aurícula	35
4.2. Esquema software modelo ventrículo	35
4.3. Esquema del software de simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White	36
4.4. Esquema preprocesado potencial de acción	37
4.5. Esquema algoritmo transformación temporal	38
4.6. Esquema software malla bidimensional	39
4.7. Esquema del funcionamiento del módulo <i>fem_matlabv02_BUENO</i>	41
4.8. Esquema fragmento corazón fisiológico	42

4.9. Esquema fragmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White. La vía accesoria propia del síndrome corresponde a la franja amarilla que atraviesa el colágeno, comunicando así la aurícula con el ventrículo.	43
4.10. Esquema fragmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White y bloqueo nodo auriculoventricular	44
4.11. Esquema fragmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White tras bloqueo nodo auriculoventricular	44
4.12. Esquema software simulación ECG	45
4.13. Módulo general	46
4.14. Módulo conductividades	46
4.15. Módulo vías accesorias	46
4.16. Módulo representación	46
5.1. Representación potenciales de acción en umbral crítico.	51
5.2. Representación potencial de acción ventricular modelo mínimo	52
5.3. Representación potencial de acción auricular modelo mínimo	52
5.4. Desarrollo del experimento de caracterización velocidad de propagación	54
5.5. Gráfica relación conductividad-velocidad de propagación	55
5.6. Desarrollo del experimento de simulación de un corazón fisiológico. Cada fotograma corresponde a un instante determinado de la simulación. La distancia temporal entre fotogramas es de 50 ms.	56
5.7. Pseudo-electrocardiograma segmento corazón fisiológico	57
5.8. Desarrollo del experimento de simulación de un corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White	58
5.9. Pseudo-electrocardiograma segmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White	59
5.10. Desarrollo del experimento de simulación de un corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White con reentrada eléctrica cardíaca	60
5.11. Desarrollo del experimento de simulación de un corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White con reentrada eléctrica cardíaca fallida	62

Índice de tablas

2.1. Tabla tipos de vías accesorias. Fuente: (Gascó 2011)	23
5.1. Resultados simulación acoplamiento celular	50
5.2. Parámetros ecuaciones ventrículo	53
5.3. Parámetros ecuaciones aurícula	53
5.4. Relación conductividad-velocidad de propagación	54

Resumen

El correcto funcionamiento del sistema de conducción eléctrico cardíaco es un aspecto fundamental para la vida. En condiciones fisiológicas, aurículas y ventrículos se encuentran eléctricamente aislados entre sí mediante el anillo auriculoventricular, que no es eléctricamente conductor, y el único punto de paso de la corriente eléctrica entre dichas cavidades es el nodo auriculoventricular.

Sin embargo, puede darse la situación de que exista una conexión eléctrica anómala entre aurículas y ventrículos, conocida como vía o fascículo accesorio. Esta patología se conoce como síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) o síndrome de preexcitación, y puede pasar desapercibida durante años, ya que su único diagnóstico es mediante el electrocardiograma. El peligro de dicho síndrome radica en que es capaz de provocarle la muerte súbita al portador por establecer un camino de conducción de cerrado y de gran longitud que puede causar una arritmia reentrante.

En este Trabajo de Fin de Grado se han desarrollado diferentes programas informáticos en el entorno Matlab® que permiten la simulación de los efectos electrofisiológicos del síndrome de WPW. Por un lado, se ha desarrollado un software que simula el acoplamiento eléctrico entre un cardiomiocito auricular y otro ventricular para emular así la conexión que entre ambos establece la vía accesoria. Para ello, se han utilizado los modelos de potencial iónico de Malekar para aurícula y Ten Tuschler para ventrículo.

Por otro lado, se ha desarrollado un software que simula un tejido virtual bidimensional que emula la estructura geométrica simplificada de un corazón. El modelo incluye aurículas, ventrículos, los nodos sinusal y auriculoventricular, el sistema de conducción especializado y el fascículo accesorio propio del síndrome de WPW. En dicho software se ha implementado el modelo mínimo de Bueno-Orovio adaptado en cada zona del tejido a las características electrofisiológicas del mismo.

Por último, se ha desarrollado también un software capaz de calcular el pseudo-ECG de las simulaciones obtenidas en el modelo bidimensional.

Tras diseñar y desarrollar los mencionados programas de simulación, se ha utilizado el software para llevar a cabo estudios preliminares relacionados con el síndrome de preexcitación que sirven como prueba de concepto de la utilidad de los programas computacionales. En este sentido, los resultados del modelo bicelular indican que la frecuencia cardíaca es un factor crítico en el acoplamiento entre los dos tipos de tejido: a mayor frecuencia cardíaca existe una menor

probabilidad de sufrir reentradas, puesto que las duraciones de los potenciales de acción de ambas células difieren menos que a menores frecuencias.

En cuanto a la simulación bidimensional, se han realizado simulaciones de un corazón fisiológico y también de un corazón con síndrome de WPW que demuestran la influencia de la posición de la vía accesoria en el circuito que provoca reentradas cardíacas. Los resultados muestran que vías accesorias situadas más lejos del nodo aurículo-ventricular provocan arritmias con reentrada con mayor probabilidad que en el caso de vías más proximales a dicho nodo. Por último, los pseudo-ECGs simulados ratifican que los resultados de estas simulaciones corresponden efectivamente a ritmos propios del síndrome de WPW.

Palabras clave: Wolff-Parkinson-White, arritmias, vía accesoria, sistema de conducción, modelo mínimo.

Resum

El funcionament correcte del sistema de conducció elèctric cardíac és un aspecte fonamental per a la vida. En condicions fisiològiques, aurícules i ventricles es troben elèctricament aïllats entre si per mitjà de l'anell auriculoventricular, que no és elèctricament conductor, i l'únic punt de pas del corrent elèctric entre les dites cavitats és el node auriculoventricular.

No obstant això, pot donar-se la situació que existisca una connexió elèctrica anòmala entre aurícules i ventricles, coneguda com a via o fascicle accessori. Esta patologia es coneix com a síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) o síndrome de preexcitació, i pot passar desapercibuda durant anys, ja que el seu únic diagnòstic és per mitjà de l'electrocardiograma. El perill de la dit síndrome radica en que és capaç de provocar-li la mort sobtada al portador per establir un camí de conducció de tancat i de gran longitud que pot causar una arítmia reentrant.

En este treball de final de grau s'han desenrotllat diferents programes informàtics en l'entorn Matlab® que permeten la simulació dels efectes electrofisiològics de la síndrome de WPW. D'una banda, s'ha desenrotllat un programari que simula l'adaptament elèctric entre un cardiomiocito auricular i un altre ventricular per a emular així la connexió que entre ambdós estableix la via accessòria. Per a això, s'han utilitzat els models de potencial iònic de Malekar per a aurícula i Tin Tuschler per a ventricle.

D'altra banda, s'ha desenrotllat un programari que simula un teixit virtual bidimensional que emula l'estructura geomètrica simplificada d'un cor. El model inclou aurícules, ventricles, els nodes sinusal i auriculoventricular, el sistema de conducció especialitzat i el fascicle accessori propi de la síndrome de WPW. En el dit programari s'ha implementat el model mínim de Bueno-Orovio adaptat en cada zona del teixit a les característiques electrofisiològiques del mateix.

Finalment, s'ha desenrotllat també un programari capaç de calcular el pseudo-ECG de les simulacions obtingudes en el model bidimensional.

Després de dissenyar i desenrotllar els mencionats programes de simulació, s'ha utilitzat el programari per a dur a terme estudis preliminars relacionats amb la síndrome de preexcitació que servixen com a prova de concepte de la utilitat dels programes computacionals. En este sentit, els resultats del model bicel·lular indiquen que la freqüència cardíaca és un factor crític en l'adaptament entre els dos tipus de teixit: a major freqüència cardíaca hi ha una menor probabi-

litat de patir reentrades, ja que les duracions dels potencials d'acció d'ambdós cèl·lules difereixen menys que a menors freqüències.

Quant a la simulació bidimensional, s'han realitzat simulacions d'un cor fisiològic i també d'un cor amb síndrome de WPW que demostrin la influència de la posició de la via accessòria en el circuit que provoca reentrades cardíques. Els resultats mostren que vies accessòries situades més lluny del node aurículo-ventricular provoquen arítmies amb reentrada amb major probabilitat que en el cas de vies més proximals al dit node. Finalment, els pseudo-ECGs simulats ratifiquen que els resultats d'estes simulacions corresponen efectivament a ritmes propis de la síndrome de WPW.

Paraules clau: Wolff-Parkinson-White, arítmies, via accessòria, sistema de conducció, model mínim

Abstract

The correct functioning of the cardiac electrical conduction system is a fundamental aspect for life. Under physiological conditions, atria and ventricles are electrically isolated from each other by the atrioventricular ring, which is not electrically conductive, and the only point of passage of the electrical current between these cavities is the atrioventricular node.

However, an anomalous electrical connection between atria and ventricles, known as an accessory pathway or bundle, may occur. This pathology is known as the Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) or pre-excitation syndrome, and it can go unnoticed for years, since its only diagnosis is through the electrocardiogram. The danger of this syndrome lies in the fact that it is capable of causing sudden death to the wearer by establishing a closed, long conduction pathway that can cause a reentrant arrhythmia.

In this Bachelor's thesis different computer programs have been developed in the environment Matlab® that allows the simulation of the electrophysiological effects of the WPW syndrome. On the one hand, a software has been developed that simulates the electrical coupling between an atrial cardiomyocyte and a ventricular one in order to emulate the connection that establishes the accessory pathway between both. For this purpose, Malekar's ionic potential model for the atrium and Ten Tusscher's model for the ventricle have been used.

On the other hand, a software has been developed that simulates a virtual two-dimensional tissue that emulates the simulated geometric structure of a heart. The model includes atria, ventricles, the sinus and atrioventricular nodes, the specialized conduction system and the accessory fascicle characteristic of the WPW syndrome. In this software, the minimum model of Bueno-Orovio has been implemented, adapted in each zone of the tissue to the electrophysiological characteristics of the same.

Finally, a software capable of calculating the pseudo-ECG of the simulations obtained in the two-dimensional model has also been developed.

After designing and developing the mentioned simulation programs, the software has been used to carry out preliminary studies related to the pre-excitation syndrome that serve as a proof of concept of the utility of the computer programs. In this sense, the results of the bicellular model indicate that the heart frequency is a critical factor in the coupling between the two types of

tissue: the higher the heart frequency, the less likely it is to suffer re-entries, since the durations of the action potentials of the two cells differ less than at lower frequencies.

As far as two-dimensional simulation is concerned, simulations of a physiological heart and also of a heart with WPW syndrome have been carried out, showing the influence of the position of the accessory pathway in the circuit that causes cardiac re-entries. The results show that accessory pathways located farther away from the atrioventricular node cause re-entry arrhythmias more likely than pathways closer to that node. Finally, the simulated pseudo-ECGs confirm that the results of these simulations effectively correspond to rhythms typical of the WPW syndrome.

Keywords: Wolff-Parkinson-White, arrhythmias, accessory pathway, conduction system, minimal model.

Parte I

Memoria

Motivación, antecedentes y justificación

En condiciones fisiológicas, las aurículas y los ventrículos del corazón humano se encuentran eléctricamente aislados entre sí mediante el anillo auriculoventricular, que no es eléctricamente conductor, y el único punto de paso de la corriente eléctrica entre dichas cavidades es el nodo auriculoventricular. Sin embargo, en algunos individuos existe una conexión eléctrica anómala entre dichas cavidades, conocida como vía o fascículo accesorio. Esta patología recibe el nombre de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) o síndrome de preexcitación, y puede pasar desapercibida durante años ya que su único diagnóstico es mediante el electrocardiograma. El peligro de dicho síndrome radica en que es capaz de provocar la muerte súbita al portador por establecer un camino de conducción de cerrado y de gran longitud que puede causar una arritmia reentrante.

Según datos de la asociación americana del corazón (AHA), la prevalencia del síndrome de Wolff-Parkinson-White oscila entre el 0.1 % y el 0.3 % de la población mundial. Hoy día, la comunidad científica posee abundante información acerca de sus causas, consecuencias y tratamientos. Sin embargo, algunos aspectos del síndrome son todavía debatidos.

Históricamente, la anatomía y fisiología del sistema de conducción eléctrico cardíaco ha estado sujeta a un intenso debate. Previo al descubrimiento del sistema de conducción específico por parte de His y Tawara, partidarios de la teoría de conducción miogénica realizaron varios experimentos para demostrar que la conducción auriculoventricular se producía mediante conexiones musculares ubicadas en la periferia de los anillos valvulares. Tras el descubrimiento del sistema de conducción específico cardíaco, Stanley Kent realizó varios experimentos para probar que existían vías de conducción de corriente auriculoventriculares alternativas al sistema de His y Tawara.

En 1930, Wolff, Parkinson y White aislaron a un grupo de personas que padecían los mismos síntomas arrítmicos. Este grupo de personas poseía en sus lecturas electrocardiográficas un acortamiento del intervalo PR y una alteración del complejo QRS, que se denominó onda delta. Desde este momento, se conoció dicha patología como síndrome de Wolff-Parkinson-White. Diez años después, Wood y otros demostraron la presencia de una vía accesorio, a la que llamaron fascículo

de Kent, ubicada en el lado derecho del corazón en uno de los pacientes que padecía el síndrome de Wolff-Parkinson-White (Benson y Cohen 2017).

Varios estudios electrofisiológicos posteriores demostraron el papel relevante de las vías accesorias en las alteraciones del electrocardiograma de pacientes que sufrían del síndrome de Wolff-Parkinson-White, así como su participación en el circuito eléctrico que provocaba reentradas eléctricas.

El tratamiento de elección para las personas que sufren el síndrome de excitación es la ablación por radiofrecuencia de la vía accesoria. De no llevarse a cabo esta intervención, el paciente (que generalmente es asintomático) podría desarrollar súbitamente una arritmia por reentrada que podría provocar la muerte súbita.

Con el fin de entender con más profundidad la influencia de la posición de la vía accesoria sobre el ECG, se han llevado a cabo en el pasado estudios basados en simulación computacional del síndrome (Hren, Stroink y Horáček 1997). En efecto, la simulación del síndrome y sus efectos arritmogénicos resulta de gran ayuda para poder entender y caracterizar la patología y la génesis de las arritmias que provoca.

En vista de los antecedentes anteriores, se decidió contribuir en este Trabajo de Fin de Grado a la simulación computacional del síndrome de preexcitación. El grupo de modelado cardiaco del Ci2B (Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería), en el seno del cual se ha desarrollado este Trabajo Fin de Grado, es el más indicado para tutorizar un trabajo de este calibre dentro de la Universidad Politécnica de Valencia debido a su amplia experiencia investigadora en la simulación computacional de arritmias cardiacas. El tutor de este trabajo codirige el grupo de investigación de modelado cardiaco dentro del Ci2B, que lleva muchos años desarrollando modelos matemáticos y simulaciones computacionales sobre los fenómenos bioeléctricos cardíacos.

Como ingeniero biomédico, una de las tareas propias de este grado universitario es el desarrollo de estos modelos y la interpretación de sus resultados. En efecto, entre las competencias específicas descritas en el título de Grado en Ingeniería Biomédica impartido por la Universidad Politécnica de Valencia aparece, en el número 14, la competencia siguiente:

“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”

Es por ello por lo que, a pesar de desarrollar más competencias además de la citada, este Trabajo de Fin de Grado se va a centrar en la competencia número 14.

Introducción

2.1 El corazón

2.1.1 Anatomía cardíaca

El corazón es el órgano más importante del sistema circulatorio humano, encargado de bombear la sangre a través del organismo. La sangre transporta el oxígeno y los nutrientes hacia las células y recoge los desechos y el dióxido de carbono generado por éstas.

Se sitúa entre los pulmones, en el centro de la cavidad torácica y está formado por tres estructuras anatómicas. La primera y más externa es el pericardio, una membrana fibrosa y resistente que envuelve al corazón. Seguidamente encontramos el miocardio (el músculo cardíaco per se), constituyente de toda la masa muscular del corazón. Finalmente, el endocardio es la capa interna que reviste las cavidades del miocardio y está en contacto con la sangre (Drake, Vogl y Mitchell 2018).

El corazón se divide en cuatro cámaras o cavidades, como bien se puede observar en la Figura 2.1: dos cavidades superiores conocidas como aurículas, y dos cavidades inferiores, conocidas como ventrículos. Debido a que los ventrículos realizan mayor función de bombeo que las aurículas, éstos poseen mayor tamaño, así como mayor grosor en sus paredes. Además, el destino de bombeo de los ventrículos varía según su localización. Así, el ventrículo izquierdo es el encargado de bombear la sangre a toda la periferia del sistema circulatorio, mientras que el ventrículo derecho se encarga del bombeo hacia los pulmones, por lo que el tamaño del ventrículo izquierdo y el grosor de sus paredes es todavía mayor al del ventrículo derecho (Drake, Vogl y Mitchell 2018).

Tanto las aurículas como los ventrículos se encuentran mecánicamente aislados por un tabique, y los únicos puntos de paso de flujo sanguíneo se encuentran en las válvulas cardíacas. En un corazón en condiciones fisiológicas existen cuatro válvulas importantes. Dos de ellas, las válvulas mitral y tricúspide, cierran el paso entre aurículas y ventrículos para evitar el flujo de la sangre en sentido opuesto. Realizando la misma función entre los ventrículos y las arterias principales

se encuentran las válvulas aórtica y pulmonar, también conocidas como válvulas semilunares (Drake, Vogl y Mitchell 2018).

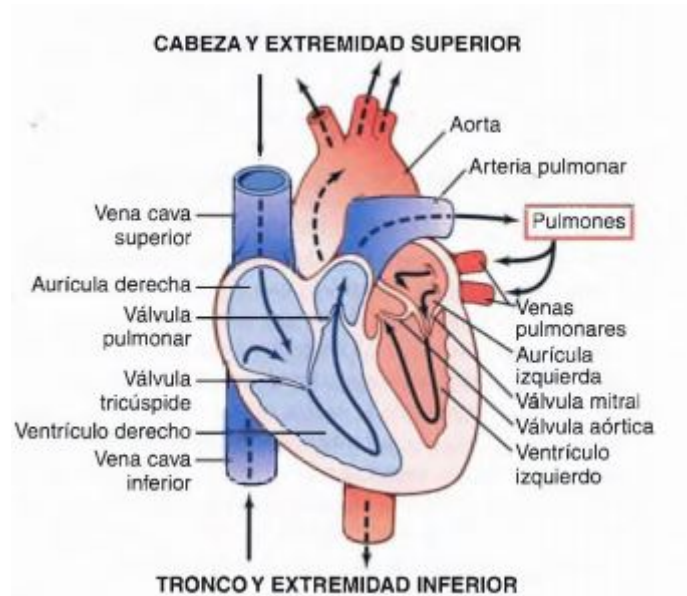


Figura 2.1: Anatomía cardíaca básica. Fuente: (Hall 2011).

2.1.2 Sistema de conducción cardíaco

A fin de que el corazón sea capaz de bombear la sangre a todo el sistema circulatorio, debe ser capaz de generar automáticamente impulsos eléctricos que exciten las células cardíacas y así proceder a su contracción.

Como podemos observar en la Figura 2.2, el impulso eléctrico se genera como potencial de acción en el nodo sinusal, ubicado en el extremo superior de la aurícula derecha. Esta estructura es capaz de generar potenciales de acción de forma automática y a un ritmo regular, determinando la frecuencia cardíaca. Seguidamente, el impulso se transmite por el tejido auricular, procediendo a su contracción o sístole auricular. El impulso continúa a través del nodo auriculoventricular, una estructura que actúa como único punto de paso de la corriente a través del anillo auriculoventricular, retarda el impulso eléctrico y consigue coordinar la sístole auricular y ventricular. Finalmente, el impulso se transmite por el haz de His a la fibras de Purkinje, las cuales extienden el impulso eléctrico a los ventrículos y causan su contracción o sístole ventricular.

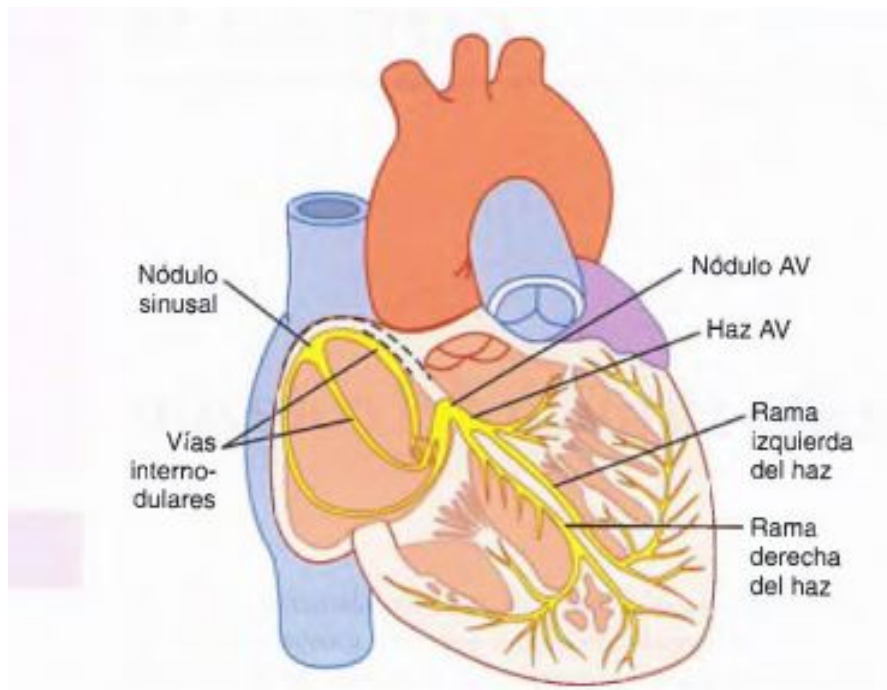


Figura 2.2: Sistema de conducción cardíaco. Fuente: (Hall 2011).

2.1.3 Potenciales de acción

La actividad eléctrica del corazón es posible gracias a la existencia de gradientes eléctricos en la membrana de las células cardíacas. Debido a la naturaleza semipermeable de la membrana, ésta permite el paso de ciertos iones, modificando el potencial eléctrico existente en el medio intracelular y extracelular. Los iones más significativos en las células cardíacas son los iones sodio, potasio, cloro y calcio, los cuales atraviesan la membrana de estas células por la existencia de canales iónicos específicos a estos elementos. En condiciones de reposo, las células cardíacas poseen más iones con carga negativa en el interior que en el exterior de la célula. De esta forma, la concentración de iones de sodio es mayor en el medio extracelular, mientras que la concentración de iones potasio es mayor en el medio intracelular.

Si esta condición de reposo se ve interrumpida por un estímulo eléctrico, se producirá una variación en la permeabilidad de la membrana celular ante ciertos iones, lo que posibilitará el flujo de éstos y conllevará, por consiguiente, un cambio en el potencial eléctrico de membrana. Concretamente, tras la llegada del estímulo, los canales específicos del ion sodio se abren y permiten su entrada a la célula, lo que invierte el potencial de membrana. La apertura de estos canales causa un flujo de corriente local que se transmite a toda la superficie de la membrana y causa la despolarización total de la célula. En este punto, las cargas negativas se acumulan en el medio extracelular y el medio intracelular se llena de cargas positivas. Este proceso se extiende a lo largo del tejido debido a las conexiones eléctricas entre las células, lo que se conoce como la propagación del estímulo eléctrico.

Una vez despolarizada la célula, los canales de sodio se inactivan mientras que los canales de potasio se activan, por lo que las cargas positivas del medio intracelular migran poco a poco hasta el medio extracelular, hasta llegar al punto de reposo, proceso conocido como repolarización.

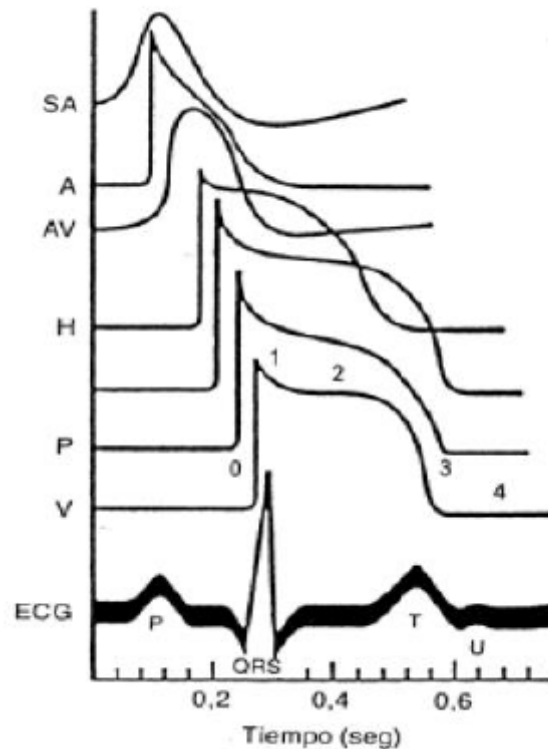


Figura 2.3: Tipos de potencial de acción según tipo de célula. Fuente: (Molina 2009)

Para lograr este proceso, conocimos como potencial de acción celular, se necesita una corriente de estímulo suficiente como para excitar la membrana y activar los canales de sodio. Una vez sobrepasado este estímulo conocido como corriente umbral, el potencial de acción se desarrollará de forma automática hasta el reposo celular. Una vez alcanzado el reposo, se necesita cierto tiempo hasta que la célula pueda disparar un potencial de acción de nuevo tras un estímulo, período de tiempo conocido como período refractario.

En la Figura 2.3 podemos observar la forma de los potenciales de acción de las diferentes regiones del tejido cardíaco. Como se puede observar, distintos tipos de célula desarrollan diferentes potenciales de acción, según los canales iónicos que posean, principalmente.

2.1.4 Electrocardiograma

Las variaciones del potencial de membrana se pueden registrar extracelularmente como resultado de la suma de todos los potenciales de acción que se producen en las células cardíacas. De este modo, se obtiene un electrocardiograma o ECG, en el que se representa la actividad eléctrica del corazón en un papel milimetrado mediante líneas y curvas.

Para conseguir un registro electrocardiográfico, se necesitan electrodos de superficie en contacto con la piel del paciente. Según la posición de los electrodos obtendremos diferentes electrocardiogramas o derivaciones (Gascó 2011).

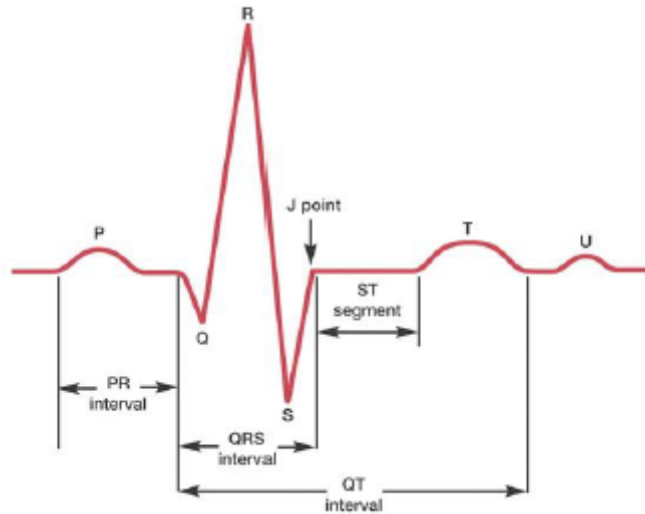


Figura 2.4: Representación electrocardiograma. Fuente: (Ashley y Niebauer 2004).

El electrocardiograma presenta una serie de ondas características, como podemos observar en la Figura 2.4. En este caso, la onda P pertenece al proceso de despolarización auricular; el complejo QRS representa la despolarización ventricular y la repolarización auricular, fenómenos que se producen de forma casi simultánea; la onda T representa la repolarización ventricular y, finalmente, si existe onda U, ésta representaría la repolarización tardía de los músculos papilares del ventrículo.

2.2 Síndrome de Wolff-Parkinson-White

2.2.1 Descripción del síndrome de Wolff-Parkinson-White

El síndrome de Wolff-Parkinson-White se conoce por la presencia de una anomalía en el sistema de conducción cardíaco, asociada a cuadros de arritmias. Esta anomalía en el sistema de conducción recibe el nombre de vía accesoria y consiste en una conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos. Como bien se puede observar en la Figura 2.5, la presencia de esta vía accesoria proporciona una segunda vía para la propagación del impulso eléctrico entre las aurículas y los ventrículos adicional al nodo aurículo-ventricular, que es la vía de paso normal de la excitación eléctrica aurículo-ventricular.

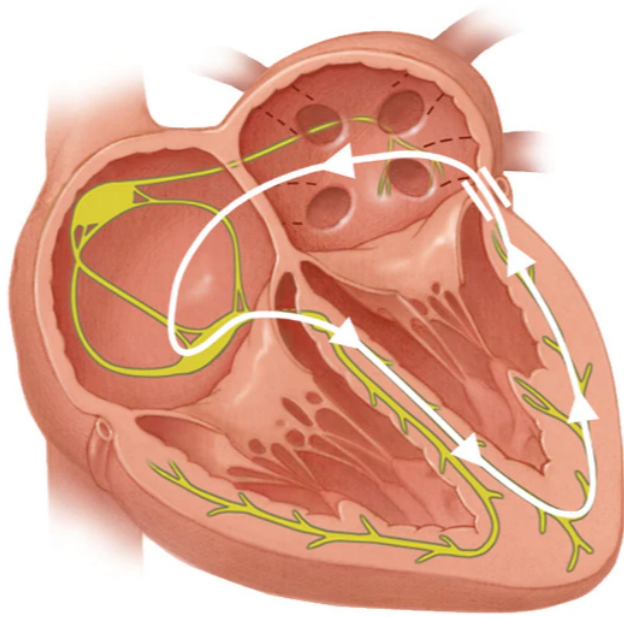


Figura 2.5: Sistema de conducción cardíaco con vía accesoria. Fuente: (Larson y col. 1990)

Las vías accesorias se componen de tejido muscular cardíaco (Sapp y col. 2001), por lo que la conducción del frente de onda no se ve realentizada como sucede en el nodo auriculoventricular, favoreciendo así que la actividad eléctrica llegue a algunas zonas del ventrículo antes de lo que lo hace por el sistema de conducción fisiológico. De este modo, los ventrículos se despolarizan desde dos puntos distintos, el haz de His y la vía accesoria, a distintos ritmos.

Esta preexcitación puede visualizarse en el electrocardiograma del paciente, como se puede observar en la Figura 2.6. El intervalo PR se acorta y aparece una onda al inicio del complejo QRS, en la pendiente del principio de la rama ascendente de la onda R, provocando un ensanchamiento de éste. Esta onda es conocida como onda delta.

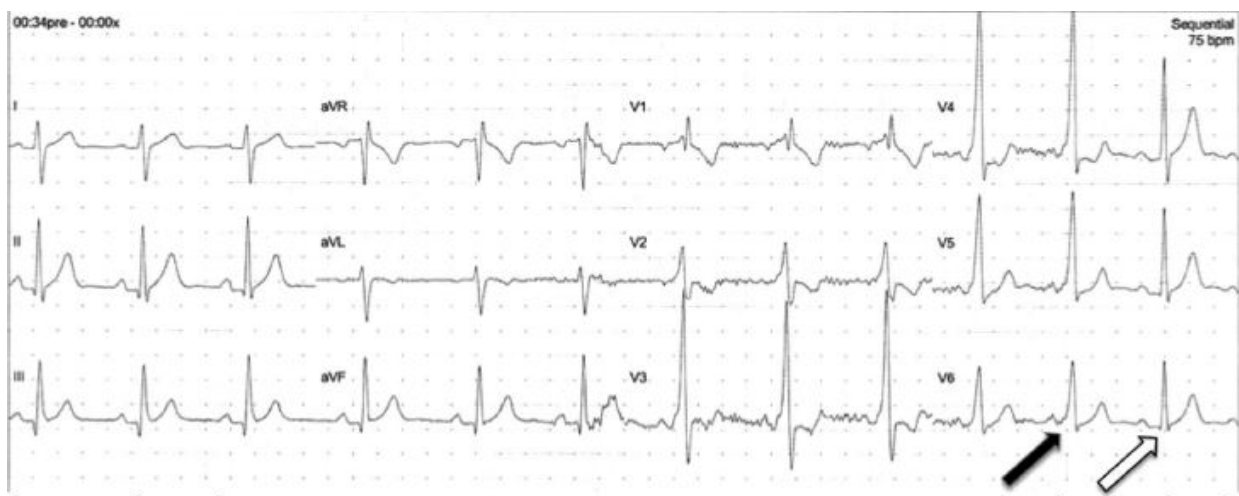


Figura 2.6: Electrocardiograma de una persona con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. Fuente: (Benson y Cohen 2017).

2.2.2 Características anatómo-funcionales de las vías accesorias

Existe una amplia gama de vías accesorias, dependiendo de su localización, su capacidad de conducción, su periodo refractario o el aspecto que causa en el ECG del paciente. En la Tabla 2.1 se recogen las características principales de las vías accesorias más comunes.

Vía accesoria	Tipo de conducción	ECG	Taquicardia
AV común	A-V, V-A, rápida	PR corto, QRS ancho-delta	Ambas
AV común	V-A, rápida	PR normal, QRS normal	Ortodrómica
AV común	A-V, rápida	PR corto, QRS ancho-delta	Antidrómica
Tipo Mahaim	A-V, lenta	PR normal, QRS normal	Antidrómica
Nodo-ventricular	A-V, ¿V-A?, lenta	PR normal, QRS normal	Antidrómica
AV lenta	V-A, lenta	PR normal, QRS normal	Incesante de unión
Fascículo-ventricular	A-V, ¿V-A?, rápida	PR normal, QRS delta	Ninguna

Tabla 2.1: Tabla tipos de vías accesorias. Fuente: (Gascó 2011)

Histológicamente, las vías accesorias auriculoventriculares comunes están constituidas por haces de fibras miocárdicas que conectan aurículas con ventrículos, y provocan un cortocircuito en paralelo con el sistema de conducción fisiológico. El tamaño de las vías accesorias puede variar desde los 5 mm hasta los 10 mm de longitud y de 1 mm hasta 2 mm de grosor. Su localización puede variar según su forma y tipo (García Civera y col. 1999). En la Figura 2.7 se recoge una representación esquemática de las posibles posiciones y tipos de vías accesorias.

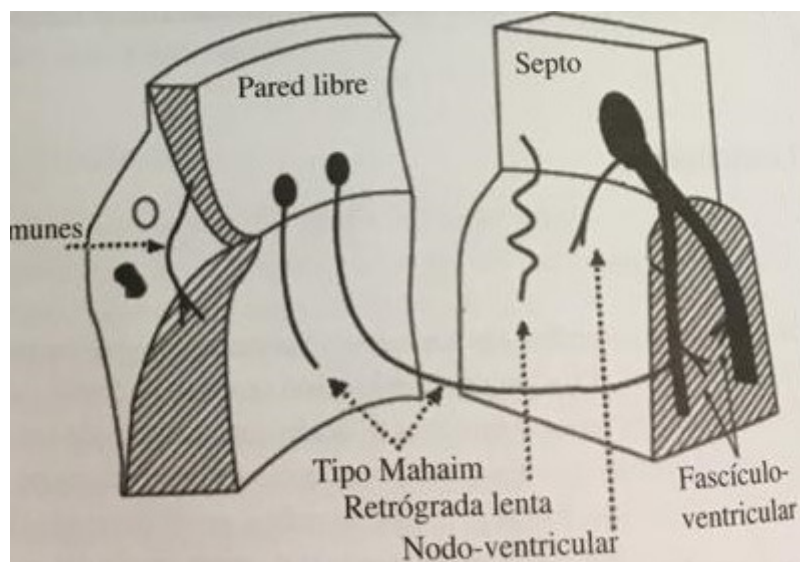


Figura 2.7: Representación esquemática de los diferentes tipos de vía accesoria. Fuente: (Gascó 2011)

Las vías accesorias auriculoventriculares comunes son el caso más frecuente de vía accesoria en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, y serán el objeto de estudio de este Trabajo de Fin de Grado. En general, estas vías poseen tiempos de conducción rápidos y períodos refractarios variables, tienen capacidad de conductividad en sentido anterógrado y retrógrado, y una alta probabilidad de producir al portador arritmias (Gascó 2011).

2.2.3 Arritmias en el síndrome de Wolff-Parkinson-White

La existencia de una vía accesoria acentúa la aparición y desarrollo de taquiarritmias debido a varios factores. La presencia de un elemento que causa un cortocircuito en paralelo con el sistema de conducción normal (nodo aurículo-ventricular y sistema His-Purkinje) permite el desarrollo de un circuito reentrante auriculoventricular, permitiendo que el impulso eléctrico se transmita en ambas direcciones, pudiendo provocar taquicardias ortodrómicas o antidrómicas, según el sentido de la conducción. Seguidamente, la vía accesoria puede poseer propiedades conductivas y tiempos refractarios específicos, lo que la dotan de carácter proarrítmico. La vía accesoria puede causarle, a su vez, la muerte súbita al paciente por fibrilación ventricular (Gascó 2011).

Si el circuito reentrante predomina sobre el circuito de conducción normal, se pueden producir dos tipos de taquiarritmias reentrantes, según el sentido de la propagación del frente de onda. Si el frente de onda se propaga como en la Figura 2.8, es decir, de forma anterógrada por el sistema de conducción normal y de forma retrógrada por la vía accesoria, se dice que el paciente sufre de una taquicardia reentrante ortodrómica. Sin embargo, si el frente de onda se propaga como en la Figura 2.9, es decir, por la vía accesoria en sentido anterógrado y por el sistema de conducción en sentido retrógrado, se dice que el paciente sufre una taquicardia reentrante antidrómica (Gascó 2011).

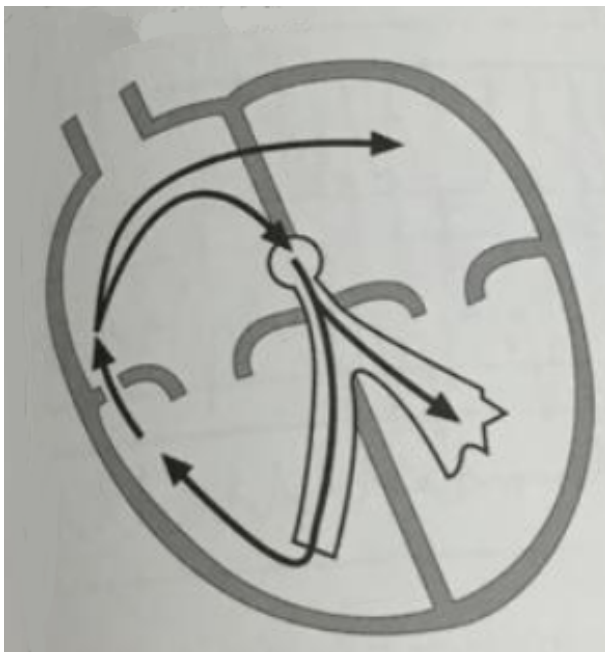


Figura 2.8: Reentrada ortodrómica. Fuente: (Gascó 2011)

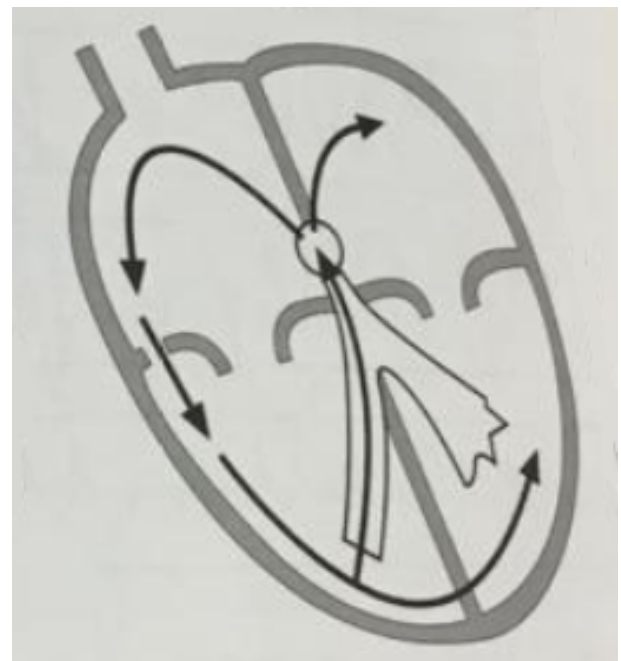


Figura 2.9: Reentrada antidrómica. Fuente: (Gascó 2011)

2.3 Modelos matemáticos de la actividad eléctrica cardiaca

Tal como se comentó en el capítulo anterior, la simulación computacional basada en modelos matemáticos de la actividad bioeléctrica del corazón se utilizan desde hace décadas para comprender mejor los fenómenos electrofisiológicos cardiacos, así como para diseñar nuevas terapias o mejorar las existentes. Por ello, en este apartado se presentarán las bases de dichos modelos que forman el núcleo de este Trabajo de Fin de Grado.

Como ya hemos visto, la bioelectricidad cardíaca se rige por los gradientes eléctricos en la membrana de los cardiomiocitos, gradientes que pueden ser modelados matemáticamente mediante los canales iónicos de las células. Matemáticamente, se puede modelizar el comportamiento de los mecanismos de transporte iónico. De este modo, dicho transporte puede ser representado como resistencia variable que presenta una diferencia de potencial entre sus extremos.

En general, podemos definir la densidad de corriente de cualquier ion como se ve en la ecuación 2.1.

$$\vec{j} = zFC\mu \frac{d\vec{F}}{dm} \quad (2.1)$$

Aquí, z hace referencia a la valencia del ion, C a la concentración, F a la constante de Faraday, μ a la movilidad del medio y $\frac{d\vec{F}}{dm}$ a la velocidad del ion.

El transporte a través de los canales iónicos se debe a dos tipos de fuerzas, cuya suma aparece como F en la ecuación 2.1: las fuerzas electromagnéticas y de difusión, que se suman y “empujan” a los iones a moverse. Estas fuerzas se regulan por medio de la ley de Fick para el transporte por difusión y la ley de Ohm para el transporte por campo eléctrico, como se ve en la ecuación 2.2.

$$\vec{j}_s = \vec{j}_{D,S} + \vec{j}_{E,S} = -\nu_s F z_s (RT \vec{\nabla} C_s + F z_s C_s \vec{\nabla} u) \quad (2.2)$$

donde R hace referencia a la constante universal de los gases, T a la temperatura y $\vec{\nabla}$ hace referencia al gradiente de concentración y de potencial. El subíndice S hace referencia a un ion “S” en particular (que puede ser sodio, potasio, calcio o cloro).

Cuando las dos fuerzas impulsoras son iguales y de signo contrario, el ion está en equilibrio. Puede demostrarse que ello ocurre para el siguiente valor del potencial de membrana:

$$E_s = u_i - u_e = \frac{RT}{z_s F} \ln \frac{[S]_e}{[S]_i} \quad (2.3)$$

Aquí, u_i y u_e hacen referencia a los potenciales intracelulares y extracelulares, respectivamente, mientras que $[S]_e$ y $[S]_i$ hacen referencia a las concentraciones de los iones en el medio extracelular e intracelular, respectivamente. Si consideramos el canal iónico como una resistencia variable y añadimos la condición de la ecuación 2.3 obrendremos que la expresión de la corriente que atraviesa el canal se define como la ecuación 2.4.

$$i_s = \gamma_s (V_m - E_s) \quad (2.4)$$

Aquí, γ_s hace referencia a la conductancia unitaria del canal iónico, V al potencial y E_s al potencial de equilibrio del ión según la ecuación de Nernst. Sin embargo, las células cardíacas se componen por numerosas familias de canales iónicos, y cada familia de numerosos canales iónicos unitarios. Por lo tanto, la corriente que una familia de canales iónicos aporta a la célula se calcula por la ecuación 2.5.

$$I_s = \sum i_s = G_s(V_m - E_s) \quad (2.5)$$

De este modo, G_s hace referencia a la conductancia instantánea de la familia de canales.

Finalmente, podemos concluir que los modelos matemáticos encargados de simular las corrientes en una célula cardíaca basan su funcionamiento en la combinación en paralelo de ramas que se rigen por la ecuación 2.5, así como de ramas pertenecientes a las bombas, intercambiadores y cotransportadores, y a una rama que corresponde a la capacidad de la membrana celular, como se esquematiza en la Figura 2.10.

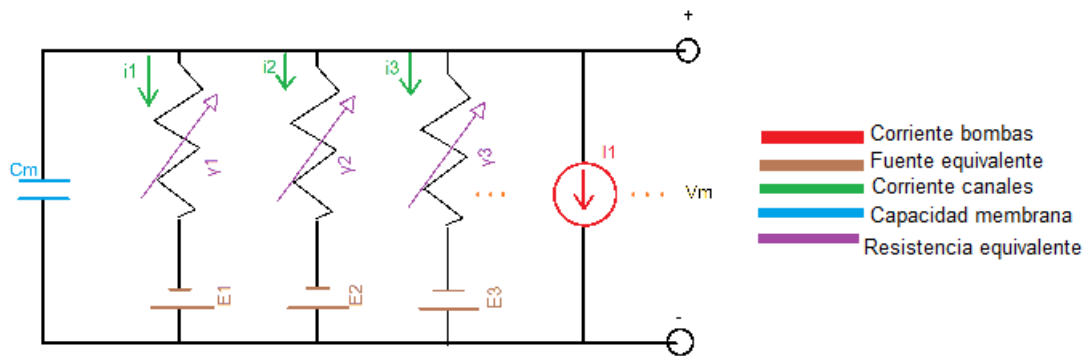


Figura 2.10: Esquema modelo eléctrico de una célula. Fuente: Elaboración propia.

2.3.1 Modelos iónicos y del potencial de acción celular

Dos de los modelos más utilizados para simular el transporte iónico cardíaco son los modelos iónicos de cardiomiocito ventricular de Ten Tusscher (Tusscher y col. 2004) y de cardiomiocito auricular de Maleckar (Maleckar y col. 2008). A continuación se exponen las ecuaciones y los fundamentos de ambos.

- Modelo de cardiomiocito ventricular de Ten Tusscher.

La membrana celular se modela como un condensador conectado en paralelo con resistencias variables y baterías, que representan las diferentes corrientes iónicas y bombas. El comportamiento electrofisiológico de una célula aislada puede ser descrito por la Ecuación 1.

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (2.6)$$

En este caso, V hace referencia al potencial de membrana (diferencia entre el potencial intracelular y el extracelular), t es tiempo, I_{ion} es la suma de todas las corrientes transmembrana, I_{stim} es el

estímulo de corriente externo aplicado y C_m es la capacidad de la célula por unidad de superficie. En la ecuación 2.2 podemos observar la expresión de la suma total de las corrientes iónicas.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (2.7)$$

Aquí, I_{NaCa} hace referencia a la corriente del intercambiador de sodio/calcio, I_{NaK} hace referencia a la corriente de la bomba de sodio/potasio, I_{pCa} e I_{pK} son corrientes mesetarias de calcio y de potasio, e I_{bCa} e I_{bK} son corrientes de fondo de calcio y potasio. Las ecuaciones que definen las corrientes expuestas en la Ecuación 2.2 se definen a continuación.

Para modelar la corriente rápida de sodio se usó la ecuación 2.8.

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (2.8)$$

Donde m es la compuerta de activación, h es la compuerta de inactivación rápida y j es la compuerta de inactivación lenta.

Para la corriente de calcio tipo L se utilizó la ecuación 2.9.

$$I_{CaL} = G_{CaL} d f f_{Ca} 4 \frac{VF^2}{RT} \frac{C_{a_i} e^{2VF/RT} - 0,341 C_{a_o}}{e^{2VF/RT} - 1} \quad (2.9)$$

Donde d es la compuerta de activación voltajependiente, f es la compuerta de inactivación voltajependiente y f_{Ca} es la compuerta de inactivación dependiente de calcio.

Para la corriente transitoria hacia el exterior se usó la ecuación 2.10.

$$I_{to} = G_{to} r s (V - E_k) \quad (2.10)$$

Donde r es la compuerta de activación voltajependiente y s es la compuerta de inactivación voltajependiente.

Para la corriente rectificadora de retardo lenta se utilizó la ecuación 2.11.

$$I_{Ks} = G_{Ks} x_s^2 (V - E_{Ks}) \quad (2.11)$$

Donde x_s es la compuerta de activación y E_{Ks} es el potencial inverso, determinado por una gran permeabilidad del potasio y una pequeña permeabilidad de los iones sodio.

Para la corriente rectificadora de retardo rápida se usó la ecuación 2.12.

$$I_{Kr} = G_{Kr} \sqrt{\frac{K_o}{5,4}} x_{r1} x_{r2} (V - E_K) \quad (2.12)$$

Donde x_{r1} es una compuerta de activación y x_{r2} es una compuerta de inactivación.

Para la corriente rectificadora de potasio hacia el interior se utilizó la ecuación 2.13.

$$I_{K1} = G_{K1} \sqrt{\frac{K_o}{5,4}} x_{K1\infty} (V - E_K) \quad (2.13)$$

Donde $x_{K1\infty}$ es un factor de rectificación interior independiente del tiempo función del voltaje. Para la corriente del intercambiador sodio/calcio se usó la ecuación 2.14.

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{e^{\gamma VF/RT} Na_i^3 Ca_o - e^{(\gamma-1)VF/RT} Na_o^3 Ca_i \alpha}{(K_{mNa}^3 + Na_o^3)(K_{mCa} + Ca_o)(1 + k_{sat} e^{(\gamma-1)VF/RT})} \quad (2.14)$$

Las corrientes restantes se definen según las siguientes ecuaciones.

$$I_{NaK} = R_{NaK} \frac{K_o Na_i}{(K_c + K_{mK})(Na_i + K_{mNa})(1 + 0,1245e^{-0,1VF/RT} + 0,0353e^{-VF/RT})} \quad (2.15)$$

$$I_{pCa} = G_{pCa} \frac{Ca_i}{K_{pCa} + Ca_i} \quad (2.16)$$

$$I_{pK} = G_{pK} \frac{V - E_K}{1 + e^{(25-V)/5,98}} \quad (2.17)$$

$$I_{bNa} = G_{bNa}(V - E_{Na}) \quad (2.18)$$

$$I_{bCa} = H_{bVa}(V - E_{Ca}) \quad (2.19)$$

El significado y valor de los demás términos de las ecuaciones del modelo se han recogido en los anexos de la parte II de este documento de Trabajo de Fin de Grado.

- Modelo de cardiomiocito auricular de Maleckar.

El potencial de membrana se calcula resolviendo la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{Na} + I_{Ca,L} + I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{B,Na} + I_{B,Ca} + I_{NaK} + I_{CaP} + I_{NaCa} - I_{stim}}{-C_m} \quad (2.20)$$

Las ecuaciones que definen las corrientes expuestas en la Ecuación 2.20 se definen a continuación. Para modelar la corriente rápida de sodio se usó la ecuación 2.21.

$$I_{Na} = P_{Na} m^3 (0,9h_1 + 0,1h_2) [Na^+]_c V \frac{F^2}{RT} \frac{e^{(V-E_{Na})F/RT} - 1}{e^{VF/RT} - 1} \quad (2.21)$$

Para la corriente de calcio tipo L se utilizó la ecuación 2.22.

$$I_{CaL} = \bar{g}_{Ca,L} d_L [f_{Ca} f_{L1} + (1 - f_{Ca}) f_{L2}] (V - E_{Ca,app}) \quad (2.22)$$

Para la corriente transitoria y sostenida hacia el exterior se usaron las ecuaciones 2.23 y 2.24.

$$I_t = \bar{g}_t r_s (V - E_K) \quad (2.23)$$

$$I_{sus} = \bar{g}_{sus} r_{sus} s_{sus} (V - E_K) \quad (2.24)$$

Para las corrientes rectificadoras de retardo se utilizaron las ecuación 2.25 y 2.26.

$$I_{K,s} = \bar{g}_{K,s} n (V - E_k) \quad (2.25)$$

$$I_{K,r} = \bar{g}_{K,r} p_a p_i (V - E_K) \quad (2.26)$$

Para la corriente rectificadora de potasio hacia el interior se utilizó la ecuación 2.27.

$$I_{K1} = \bar{g}_{K1} [K^+]_c^{0,4457} \frac{V - E_K}{1 + e^{1,5(V - E_K + 3,6)F/RT}} \quad (2.27)$$

Para las corrientes internas de fondo se usaron las ecuaciones 2.28 y 2.29.

$$I_{B,Na} = \bar{g}_{B,Na} (V - E_{Na}) \quad (2.28)$$

$$I_{B,Ca} = \bar{g}_{B,Ca} (V - E_{Ca}) \quad (2.29)$$

Para la corriente del intercambiador sodio/calcio, la bomba de sodio/potasio y la corriente de calcio/fósforo se usaron las ecuaciones 2.30, 2.31 y 2.32.

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \frac{[K^+]_c}{[K^+]_c + k_{NaK,K}} \cdot \frac{[Na^+]_i^{1,5}}{[Na^+]_i^{1,5} + k_{NaK,Na}^{1,5}} \cdot \frac{V + 150}{V + 200} \quad (2.30)$$

$$I_{CaP} = \bar{I}_{CaP} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{CaP}} \quad (2.31)$$

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{[Na^+]_i [Ca^{2+}]_c e^{\gamma VF/RT} - [Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i e^{(\gamma-1)VF/RT}}{1 + d_{NaCa} ([Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i + [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_c)} \quad (2.32)$$

El valor de los términos de las ecuaciones del modelo se han recogido en los anexos de la parte II de este documento de Trabajo de Fin de Grado.

2.3.2 Modelo mínimo del potencial de acción

Los modelos iónicos son capaces de simular todas las corrientes entrantes y salientes de los cardiomiocitos, y con ésto se calcula el potencial de acción de la célula. Sin embargo, ello genera un alto coste computacional que, en el caso de simulaciones de tejidos y no de células aisladas, supone un problema grave. Por ello, existen modelos computacionales que son capaces de calcular el potencial de acción de las células sin tener que recurrir a la modelización de los canales iónicos, minimizando por ello el coste computacional. Se exponen a continuación las ecuaciones del modelo mínimo desarrollado por Bueno-Orovio (Bueno-Orovio, Cherry y Fenton 2008).

$$\partial_t u = \nabla(D\nabla u) - (J_{fi} + J_{so} + J_{si}) \quad (2.33)$$

$$\partial_t v = (1 - H(u - \theta_v))(v_\infty - v)/\tau_v^- - H(u - \theta_v)v/\tau_v^+ \quad (2.34)$$

$$\partial_t w = (1 - H(u - \theta_w))(w_\infty - w)/\tau_w^- - H(u - \theta_w)w/\tau_w^+ \quad (2.35)$$

$$\partial_t s = ((1 + \tanh(k_s(u - u_s)))/2 - s)/\tau_s \quad (2.36)$$

Donde u es el potencial de membrana y v , w y s son funciones temporales que pueden entenderse como una representación simplificada de las compuertas de los canales iónicos. Las corrientes iónicas vienen dadas por las siguientes ecuaciones:

$$J_{fi} = -vH(u - \theta_v)(u - \theta_v)(u_u - u)/\tau_{fi} \quad (2.37)$$

$$J_{so} = (u - u_o)(1 - H(u - \theta_w))/\tau_o + H(u - \theta_w)/\tau_{so} \quad (2.38)$$

$$J_{si} = -H(u - \theta_w)ws/\tau_{si} \quad (2.39)$$

El término J_{fi} representa de forma heurística la corriente rápida de entrada (fast inward), y es una representación simplificada de la corriente de sodio. El término J_{so} representa también de modo heurístico la suma de las corrientes de salida lentas (slow outward), y es una aproximación a la superposición de las diferentes corrientes de potasio. Por último, J_{si} es una aproximación heurística a la corriente de calcio, que es lenta de entrada (slow inward).

Cabe destacar que $H(x)$ es la función estándar de Heaviside. A su vez, varias constantes de tiempo son funciones de la variable potencial u , y se definen como:

$$\tau_v^- = (1 - H(u - \theta_v^-))\tau_{v1}^- + H(u - \theta_v^-)\tau_{v2}^- \quad (2.40)$$

$$\tau_w^- = \tau_{w1}^- + (\tau_{w2}^- - \tau_{w1}^-)(1 + \tanh(k_w^-(u - u_w)))/2 \quad (2.41)$$

$$\tau_{so} = \tau_{so1} + (\tau_{so2} - \tau_{so1})(1 + \tanh(k_{so}(u - u_{so}))/2 \quad (2.42)$$

$$\tau_s = (1 - H(u - \theta_w))\tau_{s1} + H(u - \theta_w)\tau_{s2} \quad (2.43)$$

$$\tau_o = (1 - H(u - \theta_o))\tau_{o1} + H(u - \theta_o)\tau_{o2} \quad (2.44)$$

Finalmente, los valores estacionarios se definen como:

$$v_\infty = \begin{cases} 1, & u < \theta_v^- \\ 0, & u \geq \theta_v^- \end{cases} \quad (2.45)$$

$$w_\infty = (1 - H(u - \theta_o))(1 - u/\tau_{w\infty}) + H(u - \theta_o)w_\infty^* \quad (2.46)$$

2.3.3 Propagación del potencial de acción en el miocardio

El potencial de acción no es solo un fenómeno local, sino que ocurre de forma no simultánea en diferentes regiones del tejido. Es por esto que el potencial de acción es función, no solo del tiempo, sino también de las coordenadas espaciales en las que el tejido esté definido. En lo que a este Trabajo de Fin de Grado concierne, se van a realizar simulaciones en un tejido de dos dimensiones, por lo que se podría esquematizar el comportamiento de nuestro miocardio como una conexión de células en serie y en paralelo, como se esquematiza en la Figura 2.11.

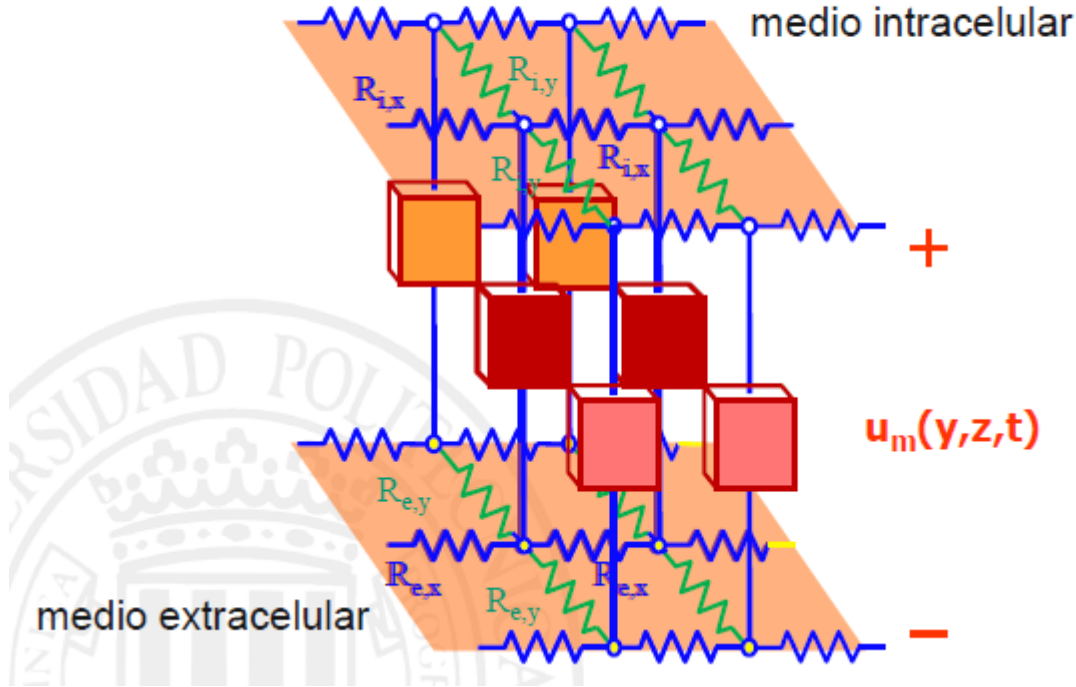


Figura 2.11: Esquema conexión células cardíacas dos dimensiones. Fuente: (Ferrero 2018)

Teniendo en cuenta la ecuación 2.47, es decir, la propagación del potencial de acción en una célula (Ferrero 2018), podemos derivar respecto a las coordenadas espaciales de nuestro tejido en dos dimensiones y obtendremos las ecuaciones de propagación en ambas direcciones.

$$\frac{\sigma_i}{(1 + \beta)S_V} \frac{\partial^2 u_m}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial u_m}{\partial t} + \sum_s g_s(u_m - E_s) + I_{B,I} \quad (2.47)$$

Donde σ_i es la conductividad en el medio intracelular, β es una constante, S_V es la relación superficie-volumen de la célula, C_m es la capacidad de la célula, u_m es el potencial de membrana e $I_{B,I}$ hace referencia a las corrientes definidas según el modelo a utilizar. Si en la ecuación 2.47, además de derivar respecto de la coordenada x, derivamos respecto de la coordenada y, obtendremos la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{(1 + \beta)S_V} \nabla \cdot (\bar{\sigma}_i \nabla u_m) = C_m \frac{\partial u_m}{\partial t} + \sum_s g_s(u_m - E_s) + I_{B,I} \quad (2.48)$$

Donde los gradientes y las divergencias hacen referencia a los parámetros en las direcciones deseadas.

Capítulo 3

Objetivos

Desde hace más de dos décadas, los modelos matemáticos contribuyen mediante la simulación computacional a comprender mejor los fenómenos bioeléctricos en el corazón. Sin embargo, hasta la fecha apenas se han desarrollado modelos capaces de simular el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Por lo tanto, el objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es desarrollar un modelo computacional cardiaco que sirva como plataforma para simular (y, a través de las simulaciones, para comprender en profundidad) el comportamiento del corazón en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White. El software se utilizará para llevar a cabo estudios preliminares relacionados con el síndrome de preexcitación que servirán como prueba de concepto para la utilización futura del software por parte del grupo de investigación.

Para todo ello, se marcaron diferentes pasos u objetivos a cumplir:

- El primer objetivo es desarrollar un software en entorno Matlab® capaz de simular computacionalmente el acoplamiento celular entre una célula auricular y una célula ventricular, que pueda utilizarse para estudiar el efecto de la conductancia de acoplamiento (que simula la vía accesoria) en la conducción eléctrica entre ambas células. Para ello se utilizaron los modelos de Maleckar (Maleckar y col. 2008) para aurícula y Ten Tusscher (Tusscher y col. 2004) para ventrículo.
- El segundo objetivo consiste en desarrollar un modelo computacional de los potenciales de acción de aurícula y de ventrículo, utilizando el modelo mínimo de Bueno-Orovio (Bueno-Orovio, Cherry y Fenton 2008).
- El tercer objetivo es desarrollar un modelo computacional en entorno Matlab® capaz de simular la propagación de los potenciales de acción en un tejido cardiaco bidimensional. Dicho modelo se utilizará para cumplir los objetivos que siguen.
- El cuarto objetivo es caracterizar la velocidad de propagación del frente de onda eléctrico en función de la conductividad de las células en una malla de dos dimensiones utilizando el modelo mínimo de Bueno-Orovio (Bueno-Orovio, Cherry y Fenton 2008).

- El quinto objetivo consiste en aumentar la complejidad del modelo bidimensional para simular la actividad eléctrica de un corazón normal provisto de aurículas, ventrículos, nodos sinusal y aurículo-ventricular y sistema de conducción especializado (haz de His y fibras de Purkinje) dotados de geometría bidimensional simplificada.
- El sexto objetivo es simular, utilizando el modelo anterior de corazón completo bidimensional simplificado, la actividad eléctrica de un corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- El séptimo objetivo consiste en estudiar el efecto de la geometría del corazón virtual en la generación de arritmias por reentrada en un paciente con síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Finalmente, el octavo objetivo, complementario de los anteriores, consiste en desarrollar un software que permita calcular el pseudo-electrocardiograma generado por las simulaciones.

Desarrollo del software

4.1 Acoplamiento celular mediante modelos iónicos

A fin de simular una primera aproximación al síndrome de Wolff-Parkison-White se planteó la simulación del potencial de acción del acoplamiento entre una célula auricular y una célula ventricular. Para ello, se utilizaron los modelos de Maleckar (Maleckar y col. 2008) y Ten Tusscher (Tusscher y col. 2004).

La estructura del software de simulación para el potencial de acción de las células aisladas se puede observar de forma esquemática en la Figura 4.1 para aurícula y en la Figura 4.2 para ventrículo.

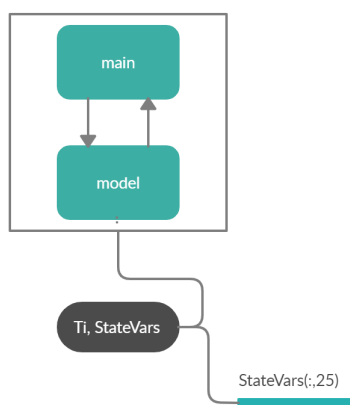


Figura 4.1: Esquema software modelo aurícula

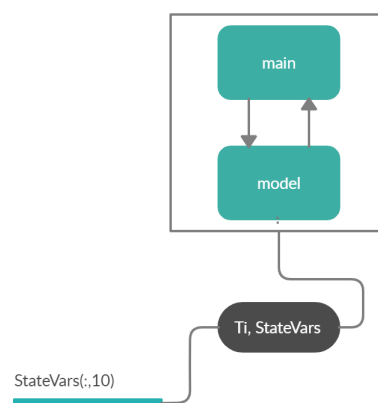


Figura 4.2: Esquema software modelo ventrículo

Como podemos observar, el software se compone de dos módulos interconectados. En el módulo *main* se encuentran ajustes tales como el paso de integración temporal, la frecuencia cardíaca, la amplitud y tiempo de estímulo y demás ajustes relacionados con la simulación. Es en este módulo, además, donde se resuelven las ecuaciones diferenciales contenidas en el módulo *model*. El módulo *model* contiene las ecuaciones del modelo de Maleckar (Maleckar y col. 2008) para aurícula y Ten Tusscher (Tusscher y col. 2004) para ventrículo, y es llamado en cada instante de tiempo por el módulo *main*. Como parámetros de salida, el software nos devuelve un vector de tiempo de paso variable y una matriz que contiene las variables de estado para cada instante de tiempo. En el caso del modelo de célula auricular, nos devuelve una matriz con 30 variables de estado, siendo el potencial de acción la número 25. Sin embargo, en el modelo de célula de ventrículo, la matriz de salida se compone de 18 variables de estado, de las cuales el potencial de acción se encuentra en la número 10.

Para la simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White, se creó un nuevo software partiendo de estos dos anteriores, incluyendo en el nuevo módulo *model* las ecuaciones de ambos modelos. Para que este código funcione y sea representativo del síndrome, se fijó que la corriente de estímulo del ventrículo sería la corriente que se muestra en la Ecuación 4.1.

$$I_{AV} = (V_A - V_V) \cdot G_{AV} \quad (4.1)$$

En la ecuación, el término I_{AV} hace referencia a la corriente que la aurícula traspasa al ventrículo mediante la unión eléctrica; V_A hace referencia al potencial de membrana auricular, V_V al potencial de membrana ventricular y G_{AV} al valor de la conductancia de la unión entre ambas células, ajuste añadido al módulo *main*. Como se apreciará en la ecuación y en la definición de sus términos, el término G_{AV} representa la conductancia asociada al fascículo accesorio que caracteriza al síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Debido a que se debían incluir las ecuaciones y variables de estado de ambos modelos, se renombraron las variables de estado del modelo de ventrículo, de forma que la matriz de salida del nuevo software contuviera las variables de estado tanto de aurícula como de ventrículo. Así, el potencial de acción auricular se encontraría en la variable de estado número 25, mientras que el potencial de acción ventricular se encontraría en la variable de estado número 40. El esquema de la estructura del software desarrollado se puede observar en la Figura 4.3.

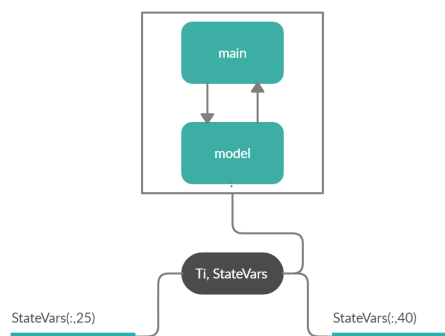


Figura 4.3: Esquema del software de simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White

4.2 Transformación a modelo mínimo

4.2.1 Preprocesado

Una vez desarrollado el software de simulación de los potenciales de acción auricular y ventricular con los modelos iónicos, se planteó la posibilidad de trabajar con el modelo mínimo de Bueno-Orovio (Bueno-Orovio, Cherry y Fenton 2008). Para obtener los parámetros que se introducen en las ecuaciones de este modelo se utilizaron los potenciales de acción recogidos en los modelos iónicos tras un procesado. Este procesado consiste en dos partes o módulos, como se muestra en la Figura 4.4.

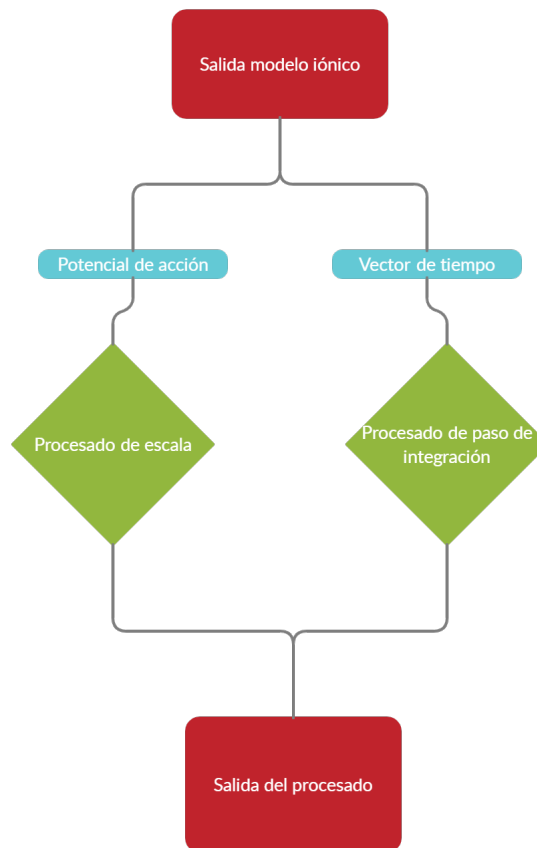


Figura 4.4: Esquema preprocesado potencial de acción

El primer módulo se encarga de modificar principalmente el vector de tiempo, transformándolo de un vector de paso de tiempo variable a un vector de paso de tiempo constante siguiendo el algoritmo cuyo fundamento se representa en la Figura 4.5. Primero, se crea un vector de tiempo de paso constante. Seguidamente, se recorre dicho vector y se compara con el inicial. Si el instante de tiempo del vector nuevo se encuentra entre dos instantes de tiempo del vector original, el nuevo valor del potencial de acción será la media entre los valores de los potenciales de acción correspondientes a los instantes de tiempo en el vector original.

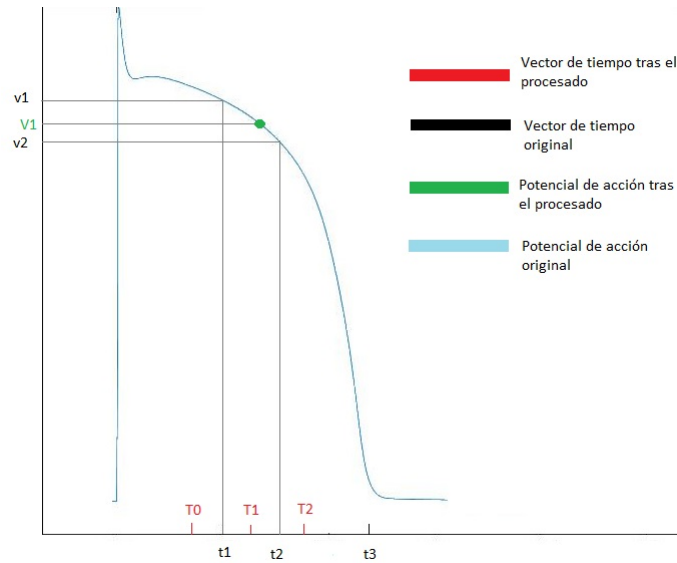


Figura 4.5: Esquema algoritmo transformación temporal

El segundo módulo realiza una transformación en escala siguiendo la ecuación 4.2, donde V representa el potencial del modelo iónico y u representa el potencial escalado.

$$V = 85,7u - 84 \quad (4.2)$$

Este paso es necesario pues el potencial de membrana del modelo mínimo es adimensional y varía entre 0 y 1.3, mientras que el de los modelos iónicos tiene dimensiones (las unidades son milivoltios) y tiene un potencial de reposo cercano a los -85 mV.

4.2.2 Transformación

La forma del potencial de acción se ajustó de forma precisa mediante un algoritmo de ajuste de parámetros. Los parámetros que caracterizan la forma del potencial de acción en el modelo mínimo poseen unas características específicas, por lo que se partirá de un vector de parámetros aproximados por defecto hasta llegar al set de parámetros que consiga la forma del potencial de acción deseado (Fenton, Evans y Hastings 1999; Oliver y Krassowska 2005).

Para ello se usó un algoritmo que, a cada paso de integración, define un error como la media cuadrática entre la salida del modelo mínimo y el potencial de acción de partida.

Para resolver el problema de optimización de condiciones no lineales se utilizó un método cuadrático secuencial, garantizando una convergencia lineal por acumulación de información de segundo orden (Bueno-Orovio, Cherry y Fenton 2008).

Debido a que no se garantiza que el vector de soluciones sea único, es decir, que diferentes sets de parámetros pueden dar lugar a la misma forma del potencial de acción, los parámetros están restringidos estrictamente incluyendo datos de duración del potencial de acción y el ratio de dependencia de la velocidad de conducción, y el error entre los datos experimentales y la salida del modelo mínimo es nuevamente minimizado. Ambas partes del proceso de transformación se

repite secuencialmente hasta la convergencia en un único set de parámetros finales (Bueno-Orovio, Cherry y Fenton 2008).

Se partió de un set de 20 parámetros iniciales y unas condiciones de contorno previamente definidas. Como parámetro de entrada, el software necesita la matriz que contiene el potencial de acción tras el preprocesado pertinente descrito en el subapartado 4.2.1. Una vez introducido el potencial de acción, el software ejecuta las iteraciones necesarias para conseguir el error mínimo cuadrático entre el potencial de acción original y la salida, modificando en cada iteración los parámetros de las ecuaciones del modelo mínimo.

4.3 Modelo bidimensional

Una vez obtenidos los parámetros a introducir en las ecuaciones del modelo mínimo, se comenzó a trabajar en el desarrollo de un software que modela una malla de dos dimensiones regida por estas ecuaciones. En la Figura 4.6 podemos observar un esquema de la organización del software de la malla. Al iniciar el software, el módulo *driver* define los ajustes de la simulación y realiza la llamada a la función que resuelve las ecuaciones y calcula el potencial de acción de las células en la malla. Finalmente, el módulo *driver* llama a la función que representa el potencial de acción de las células cardíacas a lo largo del tiempo.

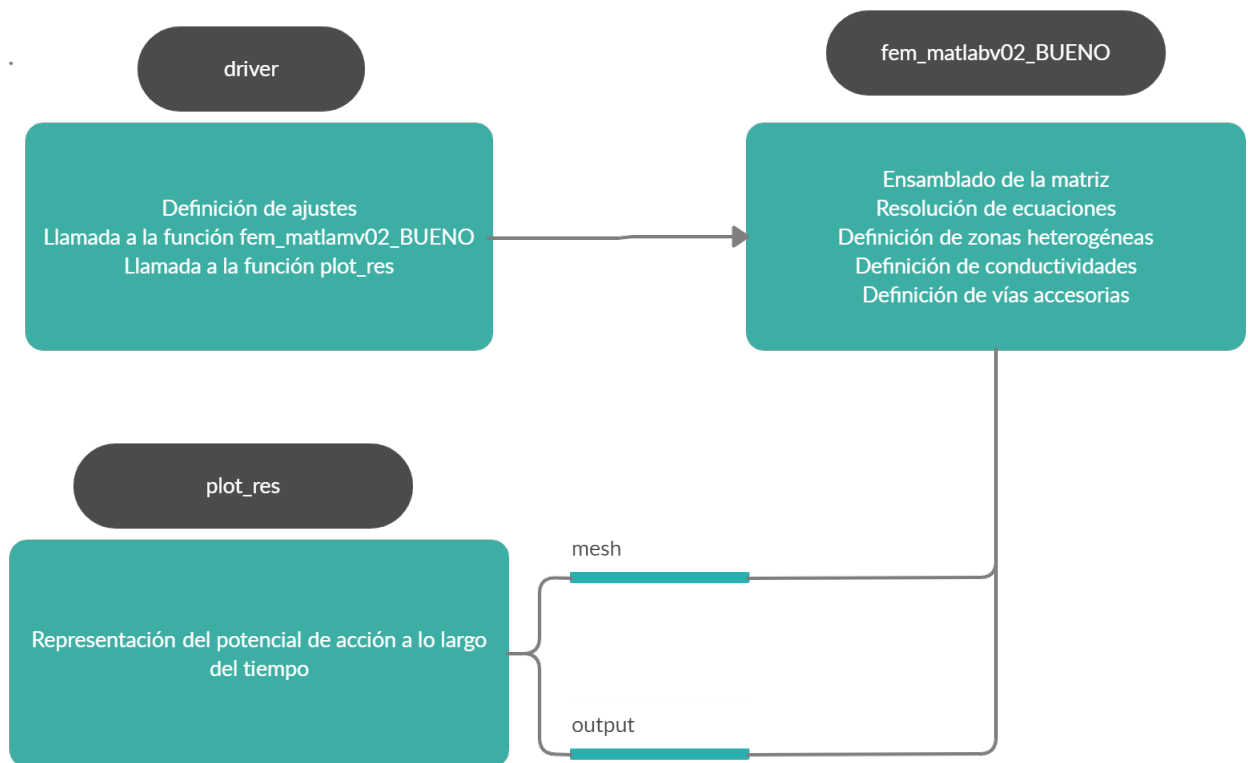


Figura 4.6: Esquema software malla bidimensional

A continuación se van a describir cada uno de los módulos correspondientes al desarrollo de la malla bidimensional.

4.3.1 *Módulo driver*

Es en este módulo donde se definen los ajustes más significativos de la simulación. Entre estos ajustes encontramos:

- Corriente de estímulo en mA/mF.
- Duración de la corriente de estímulo en ms.
- Protocolo de estimulación. El software nos permite elegir el protocolo de estimulación de las células de la malla. Poseemos tres tipos diferentes de estimulación: estimulación en la arista inferior de la malla, estimulación en la arista inferior de la malla y tras un intervalo de acoplamiento una estimulación en la arista derecha y finalmente estimulación en la arista inferior y tras un intervalo de acoplamiento estimulación en una franja central de la malla.
- Intervalo de acoplamiento en ms.
- Periodo de estimulación (BCL por sus siglas en inglés) en ms.
- Número de estímulos a realizar.
- Paso de integración temporal en ms.
- Tiempo de la simulación en ms.
- Frecuencia de guardado de datos. Debido al coste computacional de la simulación, existen ciertas restricciones que hacen imposible el procesado total de la información. Es por eso que se define una frecuencia de escritura de los datos en la matriz de salida.
- Longitud del lado de la malla cuadrada en cm.
- Espacio de discretización. Este ajuste marca el espacio en cm entre los elementos.
- Conductividad de los elementos a lo largo de la dirección de las fibras en S/cm.
- Dirección de las fibras.
- Ratio de conductancia longitudinal y transversal.
- Método de resolución de los elementos finitos. El problema de elementos finitos puede ser resuelto mediante tres métodos diferentes: el método explícito de Euler, el método implícito de Euler y el método de Cranck-Nicolson.
- Ensamblado de la malla. La matriz o malla puede ser ensamblada de tres formas diferentes: matriz de masa consistente, matriz de masa diagonal y matriz de masa amontonada.

Una vez definidos los ajustes de la simulación, el software realiza una llamada al segundo módulo del software, el cual ejecuta una extensa serie de comandos resultantes en dos archivos de salida.

4.3.2 Módulo *fem_matlabv02_BUENO*

En este módulo nos encontramos con diversas funciones que simulan el comportamiento de células cardíacas en una malla de tejido tras un estímulo. Entre estas funciones se destacan:

- Funciones de creación de la malla. Dentro de esta categoría nos encontramos con funciones cuya función principal es definir los nodos y los elementos de la malla bidimensional creada, así como la matriz de resolución de los elementos finitos.
- Funciones de simulación computacional. Dentro de estas funciones se resuelven las ecuaciones del potencial de acción de las células cardíacas.

Cabe destacar que en la creación de la malla, las ecuaciones se definen en los nodos, así como las propiedades del tejido se definen en los elementos. Es en este módulo, también, donde se definen las distintas zonas heterogéneas del tejido, dotándolo de un aspecto más ceñido a la realidad, incluyendo todas las partes del sistema de conducción específico y la geometría cardíaca.

El funcionamiento interno de este módulo se puede observar en la Figura 4.7. Previa la resolución de las ecuaciones, el software calcula las conductividades de los elementos según el tipo de tejido que queramos simular, así como el ensamblado de la malla con estas propiedades y su correspondiente escritura en una de las matrices de salida. Seguidamente, se ejecuta un bucle que para cada instante de tiempo ($ntmp$) se resuelven las ecuaciones en los nodos y cuando el resto entre la división del instante de tiempo en el que nos encontramos y la frecuencia de guardado es igual a cero, se añade a la segunda matriz de salida el valor del potencial de acción para cada nodo o célula de ese instante de tiempo.

De este modo, el tamaño de la matriz de salida con el valor del potencial de acción en los nodos a lo largo del tiempo se ve regido por el número de nodos, que serán las columnas de ésta, y la división entre el número total de instantes de tiempo y la frecuencia de guardado de datos, que conformará las filas que se añadirán a la primera fila, al instante inicial de tiempo con potencial de acción nulo.

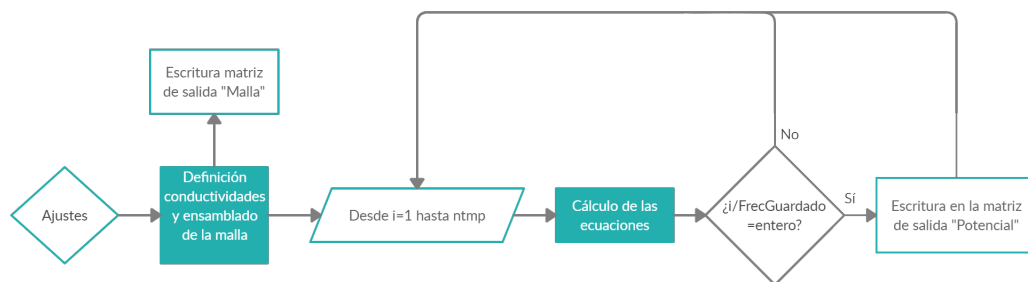


Figura 4.7: Esquema del funcionamiento del módulo *fem_matlabv02_BUENO*

La configuración por defecto de la malla consiste en la simulación de tejido homogéneo, configuración que nos servirá más adelante para caracterizar las propiedades conductivas de la malla. Sin embargo, para desarrollar la geometría simplificada del corazón se recurrió a una programación adicional. Para ello, se debe considerar que el tejido debe ser heterogéneo y estar diferenciado en diferentes zonas tanto en los nodos como en los elementos, como se esquematiza en la Figura 4.8.

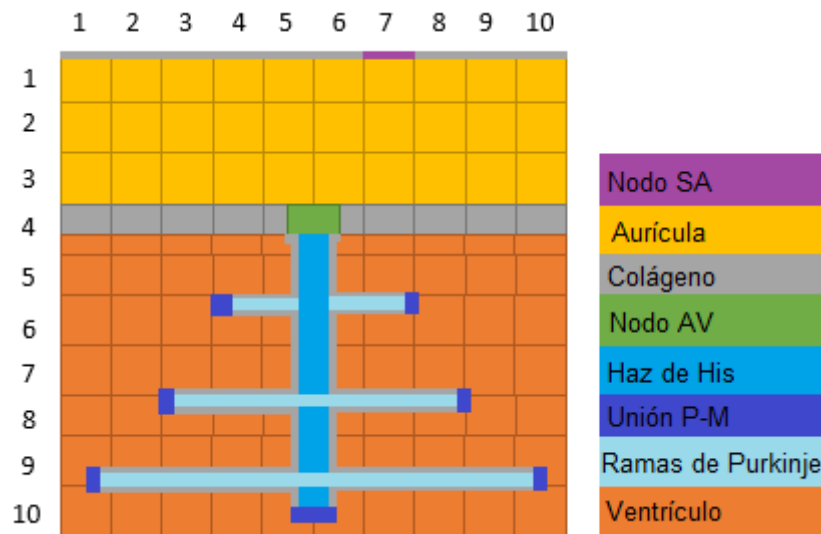


Figura 4.8: Esquema fragmento corazón fisiológico

Desglosemos nuestro esquema en nodos y elementos. En cuanto a los nodos, debemos definir las ecuaciones pertinentes para cada zona del tejido cardíaco. Esto se consiguió añadiendo un bucle dentro del submódulo “Cálculo de las ecuaciones”. Este bucle calculará las ecuaciones tanto de las células ventriculares como las de las auriculares, y guardará en los nodos seleccionados los resultados que elijamos. De este modo:

- Se fijó que un 30% del tejido debía pertenecer a cardiomiocitos auriculares. Seguidamente nos encontraríamos con el anillo auriculoventricular, una estructura que posee aproximadamente unos 6 mm de grosor (Sapp y col. 2001), por lo que se fijó un 6% de tejido para esta estructura. Tanto el tejido auricular como el tejido perteneciente al nodo auriculoventricular se calcularon según el modelo de cardiomiocito auricular, debido a que la duración del nodo se asemeja más a la duración de la célula auricular que a la célula ventricular. De este modo, un 36% de los nodos de la malla se rigen por las ecuaciones del cardiomiocito auricular.
- Para el 64% restante de los nodos del tejido se utilizaron las ecuaciones de cardiomiocito ventricular, ya que las células del haz de His y de las ramas de Purkinje desarrollan un potencial de acción muy similar al potencial de acción ventricular.

Una vez definidos los nodos, se deben definir las conductividades de los elementos alojantes de estos nodos. Originamente, al fijar la conductividad de la malla, el software genera un vector de longitud igual al número de elementos de la malla, y asigna a cada entrada del vector el mismo valor. Es decir, todos los elementos de la malla poseerán el mismo valor de conductividad. Pero esta configuración no sirve para la simulación de este proyecto, por lo que se modificó.

Para ello, se crearon varios bucles en el submódulo “Definición conductividades y ensamblado de la malla”. Estos bucles recorrían el vector de conductividades y variaban el valor de la conductividad en los elementos seleccionados para adaptarse a las diferentes regiones de nuestro tejido. Teniendo en cuenta que cada elemento representa 0.025 centímetros de la malla, se puede calcular el número de elementos a modificar según el esquema.

En este caso, los primeros elementos actuarán de aislante eléctrico y conformarán el nodo sinusal (SA), mientras que los elementos de la cuarta fila conformarán el anillo auriculoventricular y el nodo auriculoventricular (AV). El haz de His y las fibras de Purkinje se recubren de estos elementos aislantes para asegurar que el único punto de paso de corriente sean las uniones entre el músculo cardíaco y las fibras de Purkinje (P-M).

Teniendo en cuenta que la velocidad de propagación del tejido cardíaco normal se encuentra entre 0.5 m/s y 0.7 m/s (Ferrero 2018), se fijará la conductividad general de la malla como 0.001 S/cm. Para el nodo auriculoventricular se eligió una conductividad de 0.0005 S/cm, de forma que al llegar a esta zona, el frente de onda se realentizará y provocará un retardo característico del nodo. Para el haz de His y las fibras de Purkinje se fijó una conductividad de 0.006 S/cm, ya que la velocidad de propagación en estas zonas es de aproximadamente 2 m/s (Ferrero 2018). Finalmente, la conductividad del colágeno se fijó en 10^{-13} S/cm, ya que es prácticamente nula.

Una vez simulado el funcionamiento de un corazón fisiológico simplificado, se adaptó el modelo para reproducir el síndrome de Wolff-Parkinson-White. Para ello, se partió de la configuración anterior y se añadió la vía accesoria, una porción de tejido auricular que rompe el aislamiento auriculoventricular como se esquematiza en la Figura 4.9.

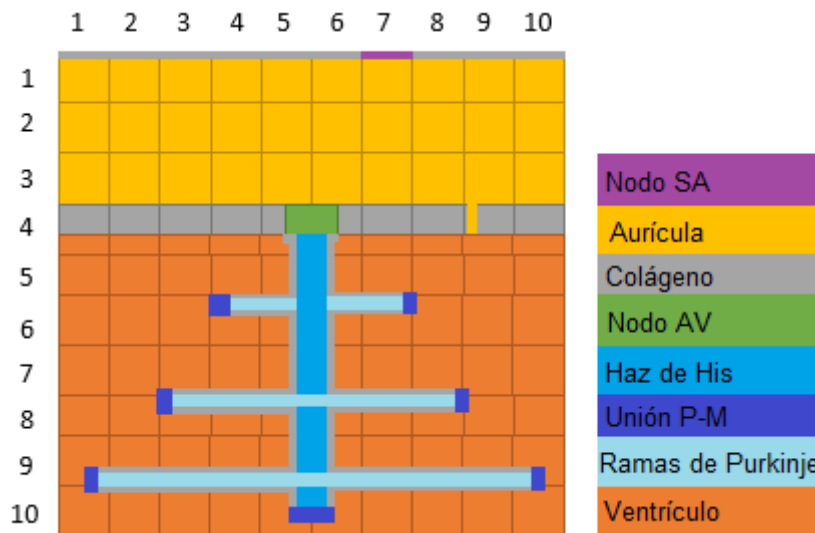


Figura 4.9: Esquema fragmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White. La vía accesoria propia del síndrome corresponde a la franja amarilla que atraviesa el colágeno, comunicando así la aurícula con el ventrículo.

La configuración de los nodos es la misma expuesta anteriormente. En cuanto a los elementos, se dispuso una zona en el anillo auriculoventricular de aproximadamente 2 mm, anchura característica de las vías accesorias (García Civera y col. 1999), en la que la conductividad de dichos elementos es la conductividad general de la malla, es decir, la conductividad de los cardiomiocitos auriculares y ventriculares.

Finalmente, se planteó la posibilidad de simular un bloqueo en nodo auriculoventricular para observar el efecto de la vía accesoria en la arritmogénesis del síndrome de Wolff-Parkinson-White y su papel en el circuito reentrante. Para ello, se programó una zona de potencial 0 constante (es decir, potencial de reposo en el modelo mínimo) en los nodos que conforman el nodo auriculoventricular durante un periodo de tiempo, esquematizado en la Figura 4.10.

Seguidamente, tras el transcurso de este periodo de tiempo, los nodos pertenecientes al nodo auriculoventricular se desbloquean y pueden conducir de nuevo como se esquematiza en la Figura 4.11

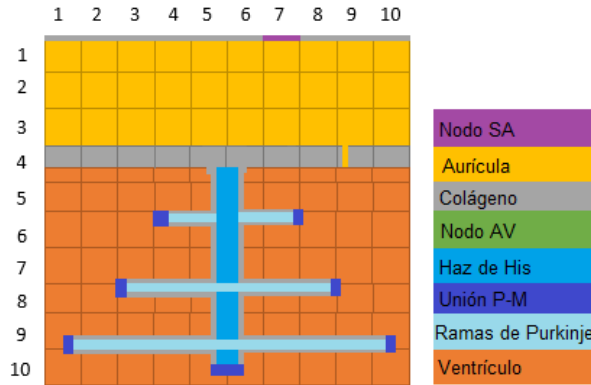


Figura 4.10: Esquema fragmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White y bloqueo nodo auriculoventricular

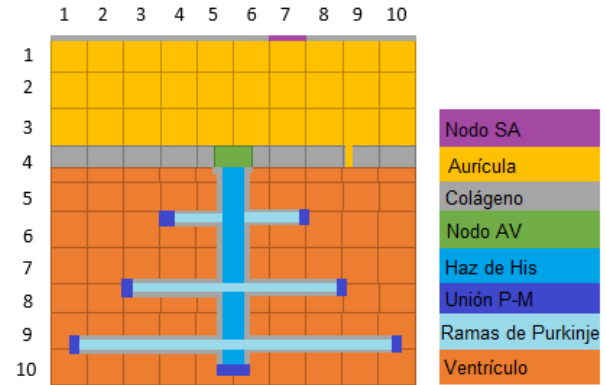


Figura 4.11: Esquema fragmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White tras bloqueo nodo auriculoventricular

4.3.3 Módulo *plot_res*

La representación de los resultados viene dada en forma de vídeo, en el cual se observa la evolución del potencial de acción a lo largo del tiempo en la malla bidimensional. Para poder representar la información, como parámetros de entrada se requieren ambas matrices de salida del módulo anterior, es decir, la matriz que contiene la ubicación de los nodos y los elementos de la malla y la matriz del potencial de acción de las células cardíacas o nodos a lo largo del tiempo. A su vez, se necesitan los ajustes definidos en módulo *driver* para poder procesar de manera correcta el vídeo.

La representación viene dada en un gradiente de colores, donde las zonas más frías corresponden a potenciales de reposo o en fase de repolarización avanzada, mientras que las zonas cálidas corresponden a potenciales en plena despolarización o en su fase mesetaria. A su vez, podemos observar en los ejes del vídeo las coordenadas de la malla bidimensional.

4.4 Software de cálculo del pseudo-ECG

El software que calcula el pseudo-electrocardiograma a partir de la simulación de una malla bidimensional de tejido cardíaco se esquematiza en la Figura 4.12. Aquí vemos una estructura similar al software de simulación de la malla, aunque mucho más simple.

Dentro del módulo de ajustes, la configuración debe ser exacta a los ajustes de la simulación de la malla, ya que el número y localización de los nodos es un factor clave en el cálculo del potencial extracelular de la malla. Aquí definiremos, también, la localización de los dos electrodos. Seguidamente, la función que calcula el potencial extracelular medirá esta variable en cada uno de los electrodos para cada instante de tiempo.

Finalmente, el software de representación calculará el vector electrocardiográfico y representará la información en forma gráfica.

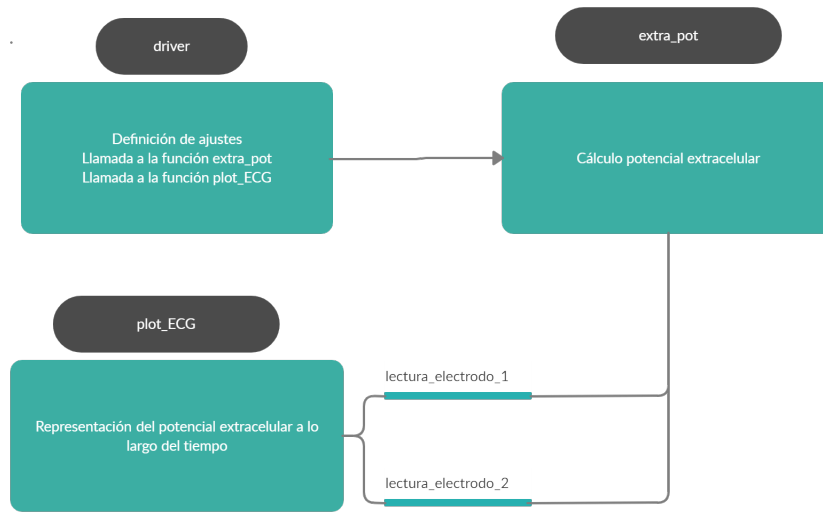


Figura 4.12: Esquema software simulación ECG

4.5 Interfaz gráfica

Para el desarrollo de la interfaz gráfica se utilizó el entorno *AppDesigner* de Matlab®. Primeramente se desarrolló el formato de la interfaz y se añadieron todos los elementos de ésta, tales como los botones, los cuadros de texto y los menús desplegables. Seguidamente, se añadieron los comandos pertinentes para dotarlos de la función que desempeñan, dotando a la interfaz de capacidad de edición de ajustes. Finalmente, se programaron las funciones de los módulos explicados en el apartado 4.3 en el código interno de la interfaz y se dotó de capacidad de ejecución.

La interfaz consta de 4 módulos independientes y conectados entre sí.

El primero de éstos, el módulo "General", observable en la Figura 4.13, contiene los ajustes básicos de la simulación, así como las características básicas de la malla.

Seguidamente tenemos el módulo "Conductividades", observable en la Figura 4.14, en el cual podremos asignar a los diferentes elementos de nuestra malla las conductividades pertinentes. Para seleccionar la conductividad deseada se ha habilitado un botón que al pulsarlo obtenemos un anexo que relaciona la velocidad de propagación del elemento con la conductividad asignada. El tercer módulo o "Vías accesorias", observable en la Figura 4.15, permite la posibilidad de definir vías accesorias en nuestro anillo auriculoventricular según 6 configuraciones diferentes visibles en el botón de anexo. A su vez es capaz de generar un bloqueo en el nodo auriculoventricular de la duración introducida, en el caso de querer simular reentradas.

Finalmente, en el módulo "Representación", observable en la Figura 4.16, podremos elegir si representar la información en formato de vídeo o finalizar la simulación sin representación alguna. Incluso si no se quiere representar la información, será en este módulo en el que iniciaremos la simulación.

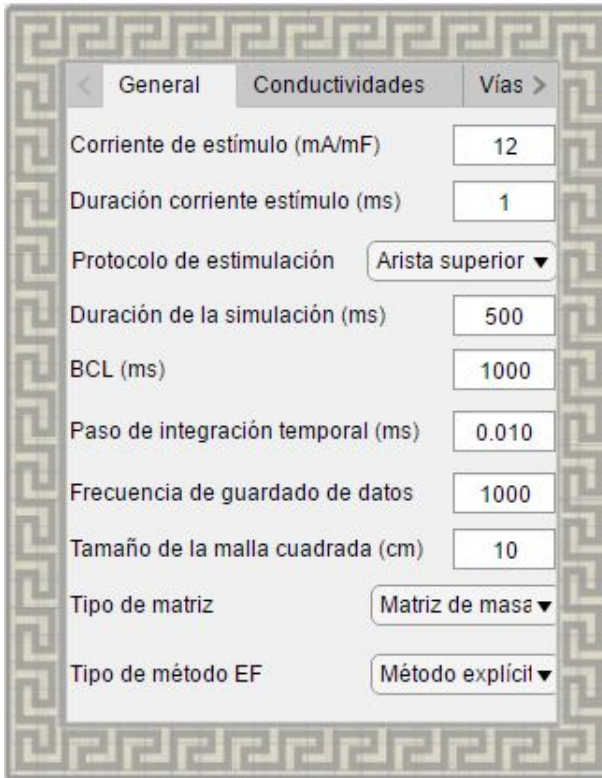


Figura 4.13: Módulo general

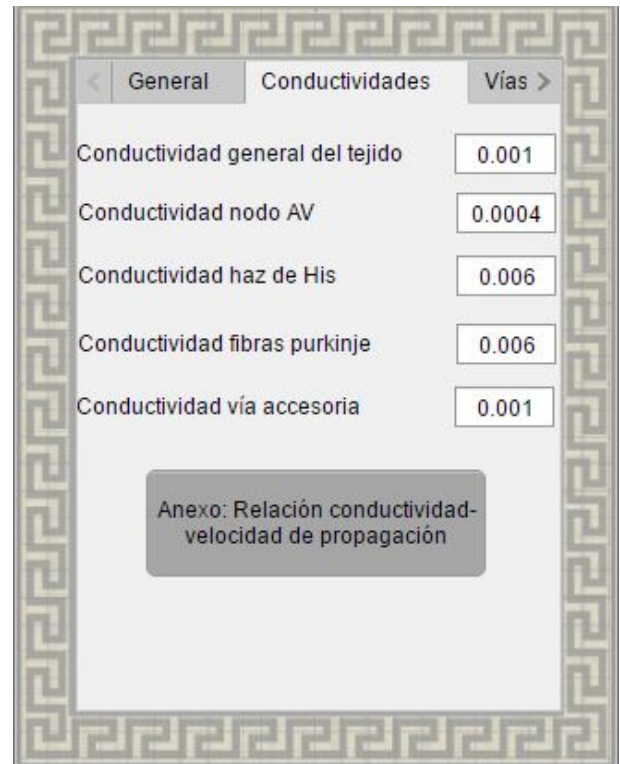


Figura 4.14: Módulo conductividades



Figura 4.15: Módulo vías accesorias



Figura 4.16: Módulo representación

Todos los códigos expuestos hasta ahora y los archivos auxiliares pertinentes para poder realizar las simulaciones se pueden encontrar en el siguiente enlace: <https://drive.google.com/drive/folders/1chlNatCEBPfsE4rRthlBNkjvHViU6ao-?usp=sharing>. Además, en los anexos de este documento se ofrece un breve manual de usuario del software desarrollado.

Resultados y discusión

5.1 Acoplamiento celular mediante modelos iónicos

La primera aproximación al síndrome de Wolff-Parkinson-White consistió en la simulación del software expuesto en el apartado 4.1. El objetivo de las simulaciones realizadas se centró en el estudio de la duración del potencial de acción del cardiomiocito ventricular tras la variación del valor de la conductancia de la unión auriculoventricular a diferentes frecuencias cardíacas. La conductancia mencionada sería la correspondiente al fascículo accesorio propio del síndrome.

La teoría básica de arritmias enseña que si entre dos zonas del corazón (representadas en este caso por la célula auricular y la ventricular) existe una diferencia de duraciones de sus potenciales de acción, la aparición de una arritmia por reentrada será más probable. Por ello, el análisis de las duraciones del potencial de acción en ambas zonas (células) será un buen indicador de la vulnerabilidad del corazón de un paciente con síndrome de preexcitación a sufrir arritmias graves.

Recordemos que el software se basa en los modelos de potencial de acción iónico de Ten Tusscher (Tusscher y col. 2004) para ventrículo y Maleckar (Maleckar y col. 2008) para aurícula, así como de su conexión mediante la ecuación 5.1.

$$I_{AV} = (V_A - V_V) \cdot G_{AV} \quad (5.1)$$

Donde I_{AV} hace referencia a la corriente que la aurícula traspasa al ventrículo mediante la unión eléctrica y que será la corriente de estímulo de la célula ventricular. V_A hace referencia al potencial de membrana auricular, V_V al potencial de membrana ventricular y G_{AV} al valor de la conductancia de la unión entre ambas células.

Analizando esta ecuación, deducimos que si el valor de la conductancia es cero, la corriente que recibe el ventrículo es nula, por lo que no se estimulará y no desarrollará potencial de acción. Sin embargo, si la conductancia posee un valor muy elevado, la corriente de estímulo será muy

grande (infinito, en el límite) y el cardiomiocito ventricular adoptará la forma del potencial de acción del cardiomiocito auricular (y, por tanto, las duraciones serán iguales).

Así, se simularon diferentes configuraciones de conductividad acotadas entre 0 y 1 pS/pF para cuatro periodos de estimulación (BCL): 333 ms, 500 ms, 666 ms y 1000 ms. Los resultados de potencial de reposo (V_r), amplitud pico a pico del potencial (V_{pp}) y duración del potencial de acción (APD_{90}) de estas simulaciones se muestran en la Tabla 5.1 y se discuten a continuación.

BCL (ms)	G_{av} (pS/pF)	Aurícula			Ventrículo		
		V_r	V_{pp}	APD_{90}	V_r	V_{pp}	APD_{90}
333	0.03	-66.23	113.76	130	-	-	-
	0.034	-65.58	112.69	140.00	-85.74	111.99	150.00
	0.04	-65.57	112.69	140.00	-83.84	112.54	130.00
	0.05	-65.63	112.76	140.00	-83.84	112.54	130.00
	0.1	-65.85	113.00	140.00	-79.52	107.52	130.00
	1	-66.37	113.55	140.00	-68.45	110.78	140.00
500	0.3	-70.00	120.61	150.00	-	-	-
	0.33	-69.45	119.75	160.00	-89.87	114.58	170.00
	0.04	-69.48	119.81	160.00	-86.10	116.92	150.00
	0.05	-69.55	119.88	160.00	-85.00	116.00	150.00
	0.1	-69.81	120.00	160.00	-81.39	112.39	150.00
	1	-70.26	120.56	160.00	-72.14	116.91	170.00
666	0.03	-72.00	123.60	180.00	-	-	-
	0.032	-71.51	123.24	180.00	-87.51	116.18	170.00
	0.04	-71.60	123.32	180.00	-86.81	118.79	160.00
	0.05	-71.64	123.36	200.00	-85.89	119.95	160
	0.1	-74.14	125.38	190.00	-83.65	116.07	170
	1	-74.75	126.85	190.00	-76.36	120.30	200.00
1000	0.03	-74.05	126.7	190.00	-	-	-
	0.032	-73.77	126.36	200.00	-88.00	116.17	180.00
	0.04	-73.81	126.39	200.00	-87.38	120.06	160.00
	0.05	-73.89	126.46	195.00	-86.57	119.95	160
	0.1	-74.14	125.38	190.00	-83.65	116.07	170.00
	1	-74.75	126.85	190.00	-76.36	120.3	200.00

Tabla 5.1: Resultados simulación acoplamiento celular

Reduciendo progresivamente el valor de la conductancia de la conexión entre el cardiomiocito auricular y el cardiomiocito ventricular encontramos el valor crítico de disparo de potencial de acción de la célula ventricular. Este valor, como bien se puede observar en la tabla, aumenta a medida que aumenta la frecuencia cardíaca, es decir, se reduce el valor de BCL. Así, el valor de conductancia crítica para el disparo a frecuencias cardíacas de 60 y 90 latidos por minuto es de 0.032 pS/pF, mientras que si la frecuencia aumenta a 120 latidos por minuto, el valor de conductancia crítica aumenta hasta 0.033 pS/pF. Finalmente, para una frecuencia de 180 latidos por minuto, éste valor asciende a 0.034 pS/pF.

Debido a la conexión eléctrica existente entre ambas células, para una misma frecuencia cardíaca, a medida que se aumenta el valor de la conductancia de unión, el valor del potencial de reposo ventricular aumenta, por lo que se necesitará una amplitud de estímulo menor para excitar la célula y que ésta desarrolle su potencial de acción.

A su vez, para valores de conductancia idénticos, si disminuye la frecuencia cardíaca, la duración del potencial de acción ventricular aumenta. Este efecto puede considerarse un factor proarritmico, ya que si un frente de onda proveniente de la vía accesoria colisiona con un potencial de acción en desarrollo, éste actuará como una zona de bloqueo, pudiendo provocarse una reentrada cardíaca. En cambio, para frecuencias elevadas, la duración del potencial de acción se acorta, por lo que será más difícil que se produzca una arritmia.

Se ha graficado en la Figura 5.1 los potenciales de acción tanto auricular (azul) como ventricular (rojo) para tres frecuencias cardíacas diferentes en sus valores umbrales de disparo de potencial de acción ventricular.

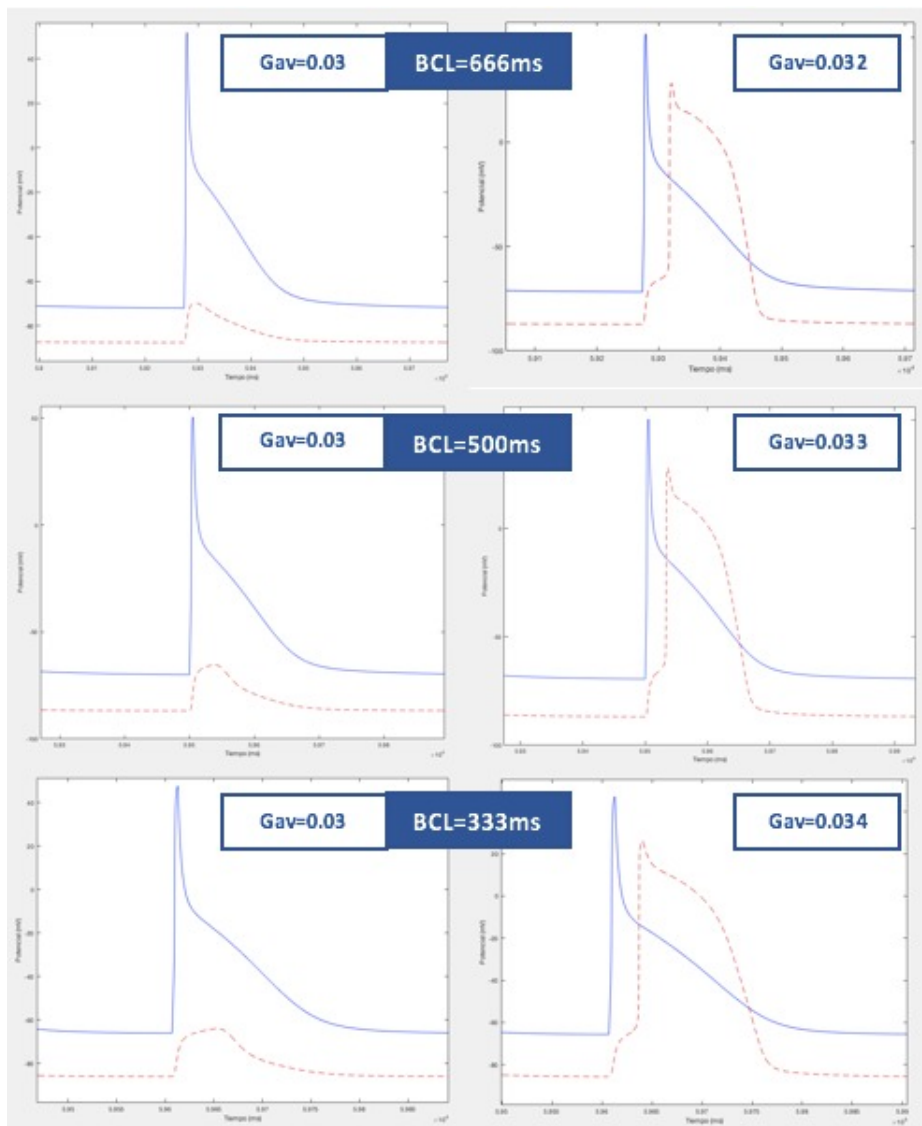


Figura 5.1: Representación potenciales de acción en umbral crítico.

Podemos observar cómo se transmite la corriente del cardiomiocito auricular al cardiomiocito ventricular y el valor umbral de conductancia para que, a cada frecuencia, se desarrolle el potencial de acción ventricular. A su vez, observamos que en el valor umbral, se produce un retardo en el desarrollo del potencial ventricular, que aumenta al reducir la frecuencia cardíaca.

5.2 Definición del modelo mínimo

Simulados los potenciales de acción ventriculares y auriculares mediante los modelos iónicos, se comenzó a trabajar con la simulación del modelo mínimo. La motivación para trabajar con este modelo en contraposición a los modelos iónicos es, principalmente, el coste computacional. El modelo mínimo de Bueno (Bueno-Orovio, Cherry y Fenton 2008) garantiza la simulación correcta de la forma del potencial de acción, variable principal de interés de este trabajo, con tan solo la resolución de cuatro ecuaciones diferenciales. Este detalle es de gran relevancia teniendo en cuenta la visión futura del proyecto, ya que el coste computacional que la simulación de un tren de potenciales de acción en una célula aislada ocasiona no se puede equiparar con el coste computacional de la simulación de un frente de onda en una malla con un número muy elevado de células.

En la Figura 5.2 se muestra el potencial de acción obtenido mediante el modelo de Bueno ajustado para potencial de acción ventricular, mientras que el potencial de acción del cardiomiocito auricular ajustado se muestra en la Figura 5.3.

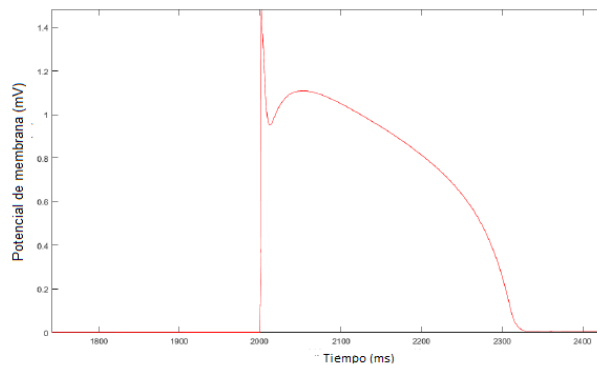


Figura 5.2: Representación potencial de acción ventricular modelo mínimo

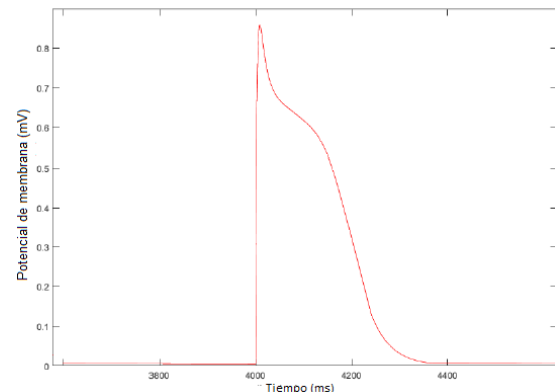


Figura 5.3: Representación potencial de acción auricular modelo mínimo

En la Tabla 5.2 se puede observar el valor de cada uno de los parámetros ajustados por el software de transformación de cardiomiocito ventricular y que más tarde utilizaremos para simular el comportamiento de las células ventriculares en la malla bidimensional. Finalmente, en la Tabla 5.3 podemos observar el valor de los parámetros del modelo de cardiomiocito auricular.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
τ_v^+	1.450	τ_{so2}	0.996
τ_{w1}^-	60.000	k_{so}	2.045
τ_{w2}^-	15.000	u_{so}	0.650
k_w^-	65.000	τ_{s1}	2.734
u_w^-	0.030	τ_{s2}	16.000
τ_w^+	200.000	k_s	2.099
τ_{fi}	0.529	u_s	0.908
τ_{o1}	400.000	τ_{si}	9.090
τ_{o2}	6.000	$\tau_{w\infty}$	0.007
τ_{so1}	30.018	w_∞^*	0.940

Tabla 5.2: Parámetros ecuaciones ventrículo

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
τ_v^+	2.985	τ_{so2}	1.591
τ_{w1}^-	82.660	k_{so}	6.427
τ_{w2}^-	9.227	u_{so}	0.746
k_w^-	63.804	τ_{s1}	2.854
u_w^-	0.029	τ_{s2}	18.242
τ_w^+	213.162	k_s	1.054
τ_{fi}	0.100	u_s	0.898
τ_{o1}	431.074	τ_{si}	4.601
τ_{o2}	6.537	$\tau_{w\infty}$	0.052
τ_{so1}	33.142	w_∞^*	0.421

Tabla 5.3: Parámetros ecuaciones aurícula

5.3 Caracterización de la malla bidimensional

En el capítulo anterior se detalló la formulación de los parámetros del modelo mínimo, tanto para aurícula como para ventrículo, utilizando el software de ajuste de parámetros. Una vez obtenidos los parámetros a introducir en las ecuaciones del modelo mínimo, el siguiente paso para la simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White es caracterizar las propiedades conductivas de la malla bidimensional, para lo cual se realizó un experimento para determinar la velocidad de propagación del tejido en función de los diferentes valores posibles de la conductividad del tejido. Para ello, éste debía ser completamente homogéneo, por lo que todos los nodos de la malla se rigieron por las ecuaciones pertenecientes a las células ventriculares, y se fijó un tamaño de malla de 3 x 3 centímetros para ahorrar en coste computacional.

Una vez establecida la homogeneidad del tejido, se midió la velocidad en la que el frente de onda barría la totalidad de éste a cada conductividad estudiada, como se puede observar en la figura 5.4. En este caso, la figura corresponde a un tejido homogéneo de conductividad 0.0001 S/cm, y el tiempo en el que el frente de onda recorre los 3 cm del tejido es de 270 ms, por lo que su velocidad de propagación es de 11 cm/s.

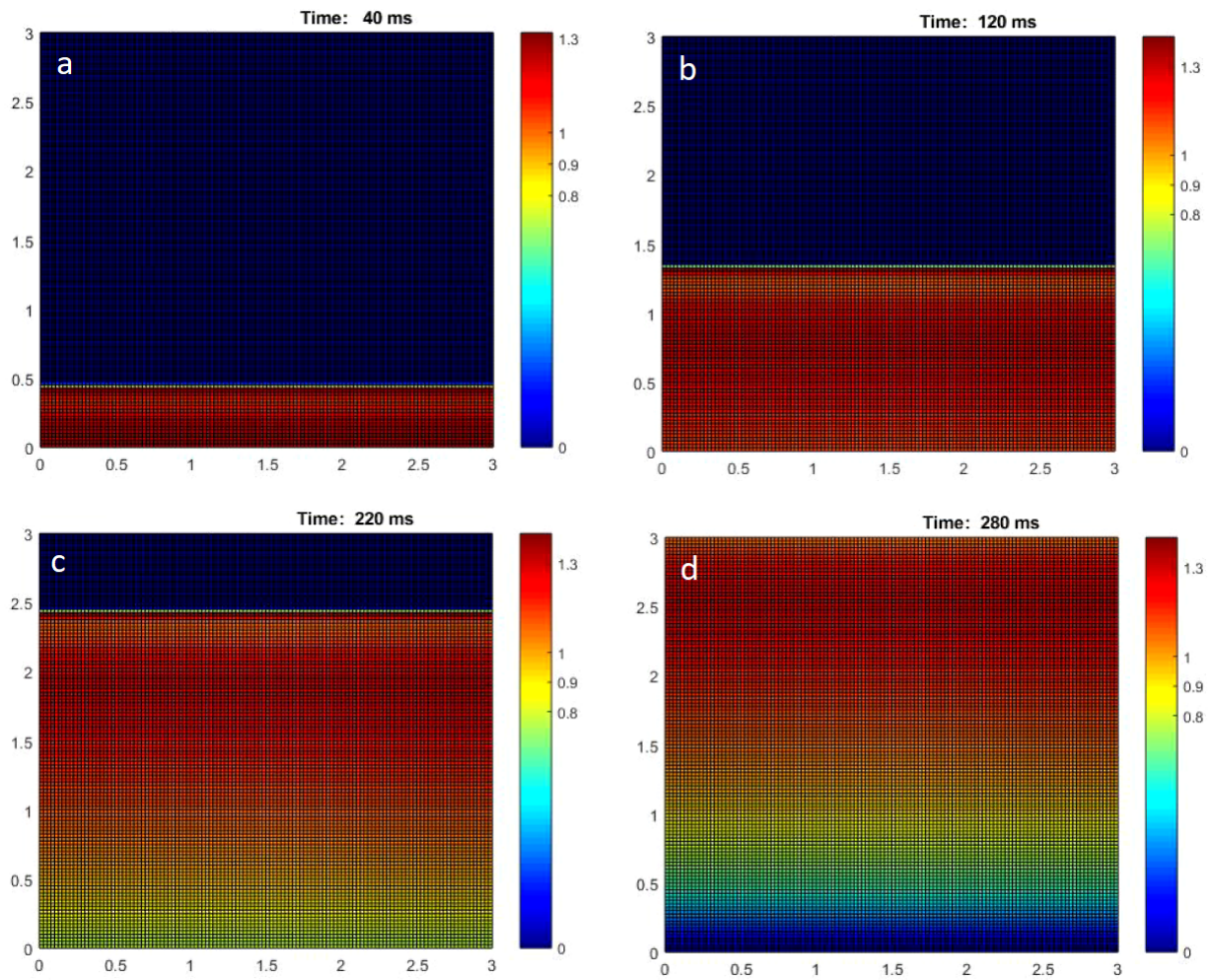


Figura 5.4: Desarrollo del experimento de caracterización velocidad de propagación

Se repitió el experimento para un amplio rango de conductividades y se obtuvieron los resultados que se observan en la Tabla 5.4. y se representan en la Figura 5.5.

Conductividad (S/cm)	Velocidad de propagación (cm/s)
0.0001	11
0.0002	20
0.0005	41
0.001	62.5
0.002	91
0.003	107
0.004	120
0.008	187

Tabla 5.4: Relación conductividad-velocidad de propagación

Tras la graficación de los resultados se observa que la curva relación entre velocidad de propagación y conductividad general de la malla obedece a la forma de una ecuación que depende de la raíz cuadrada de la conductividad, característica de los cardiomiocitos (Ferrero 2018).

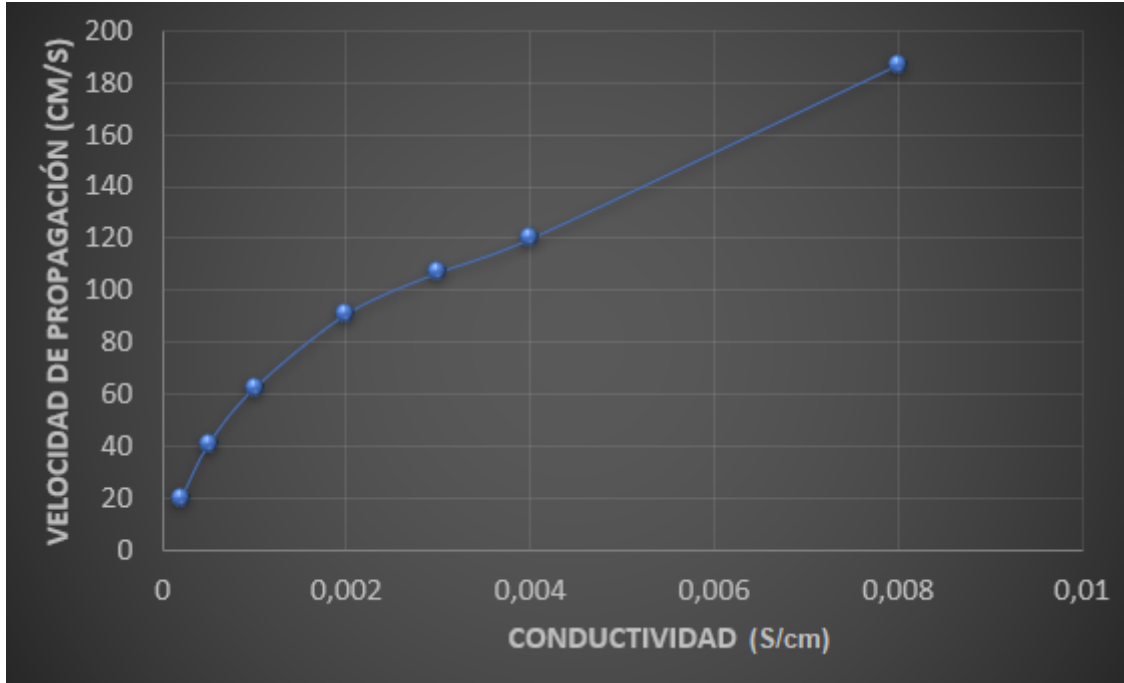


Figura 5.5: Gráfica relación conductividad-velocidad de propagación

5.4 Simulación del corazón normal

Caracterizada la malla de tejido homogéneo, se comenzó a trabajar con la simulación de un segmento de corazón normal.

Se realizó una simulación de 500 ms en una malla de 10 cm x 10 cm y se obtuvo el resultado de la Figura 5.6. La figura hace referencia al vídeo producido por la simulación en los instantes de tiempo más significativos que se expondrán a continuación.

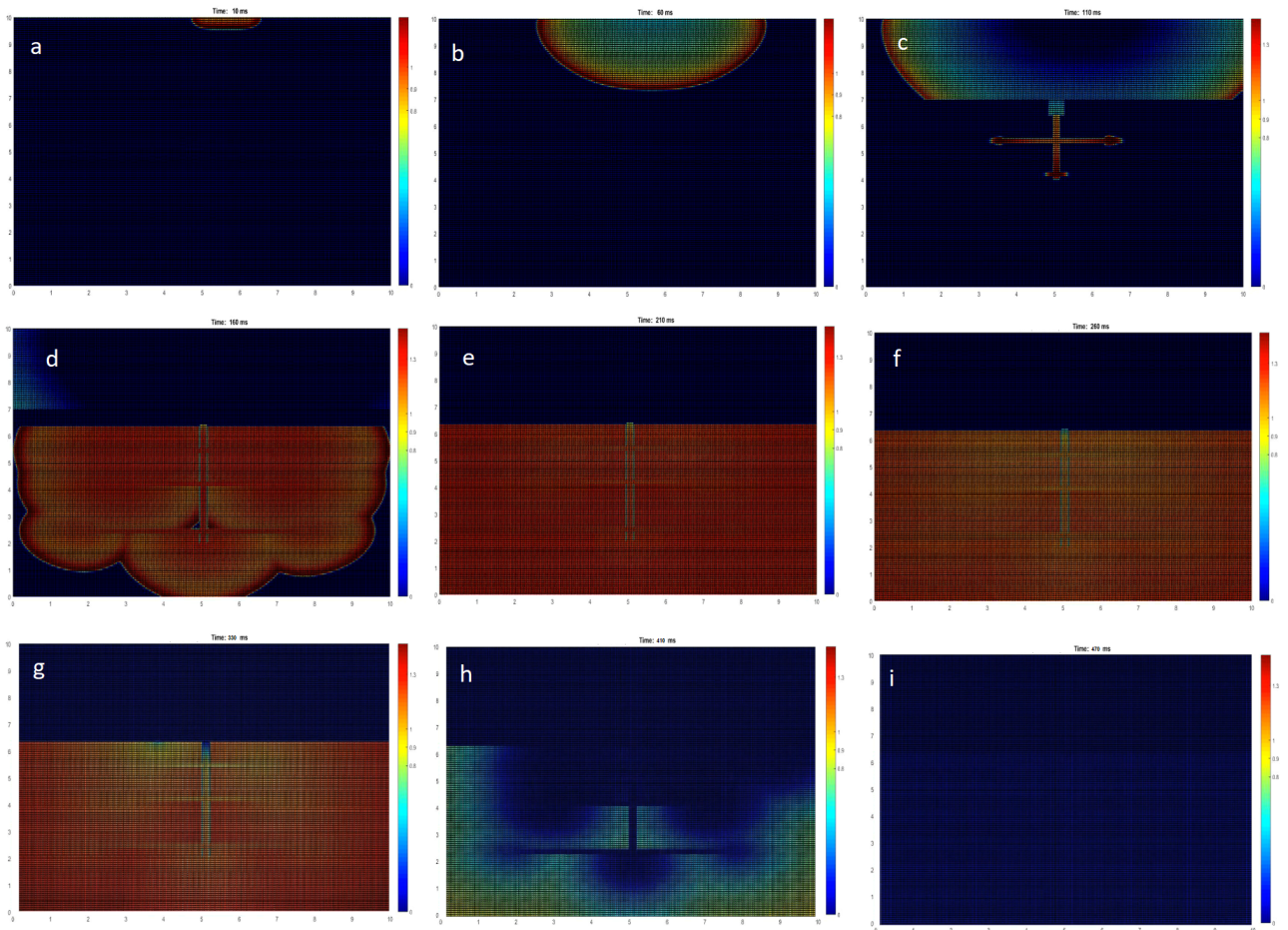


Figura 5.6: Desarrollo del experimento de simulación de un corazón fisiológico. Cada fotograma corresponde a un instante determinado de la simulación. La distancia temporal entre fotogramas es de 50 ms.

El fotograma 5.9.a representa la simulación tras el paso de 10 ms. Como podemos observar, el nodo sinusal ha generado un impulso eléctrico que se transmitirá a lo largo de las aurículas. Tras el paso de 60 ms, representado por el fotograma 5.9.b, el frente de onda ha barrido una gran parte del tejido auricular, dirigiéndose hacia el nodo auriculoventricular para iniciar el trayecto del sistema de conducción específico cardíaco. Tras los 110 ms, representados en el fotograma 5.9.c, podemos observar que el tejido auricular ha desarrollado su potencial de acción y la zona en la que se originó comienza a repolarizarse. A su vez, podemos observar la asimetría del frente de onda característica del nodo sinusal. Una vez alcanzado el nodo auriculoventricular, el frente de onda se realentiza y se estrecha. Tras llegar al haz de His, el frente de onda se acelera y comienza a propagarse a través de las ramas de Purkinje a una velocidad muy elevada.

En el fotograma 5.9.d, que representa la simulación a los 160 ms, se puede observar que el frente de onda ya ha despolarizado el haz de His y las ramas de Purkinje, y se ha transmitido a los cardiomiocitos ventriculares a través de las uniones entre las fibras de Purkinje y el músculo cardíaco. A su vez, podemos observar que el tejido auricular se ha repolarizado en casi su totalidad, por lo que se confirma que los ventrículos se han despolarizado simultáneamente a la repolarización auricular. A los 210 ms, representados por el fotograma 5.9.e, observamos que

toda la zona ventricular ha sido despolarizada, y se mantiene en su zona mesetaria hasta los 300 ms aproximadamente, instante de tiempo representado en el fotograma 5.9.f.

En el fotograma 5.9.g, que muestra la simulación a los 330 ms, se puede observar que el haz de His comienza a repolarizarse, así como las ramas de Purkinje colindantes a éste. Seguidamente, a los 410 ms, visibles en el fotograma 5.9.h, podemos ver que la repolarización de la zona ventricular está ocurriendo como la despolarización, desde el haz de His hasta las fibras de Purkinje y las uniones principales al músculo cardíaco. Finalmente, a los 500 ms, toda célula se ha repolarizado y se ha producido la conducción total del frente de onda por el circuito de conducción específico, simulando así un latido cardíaco.

Se calculó el potencial extracelular de la simulación del corazón fisiológico colocando un electrodo en el ventrículo derecho y otro en el infinito y se obtuvo el resultado representado en la Figura 5.7.

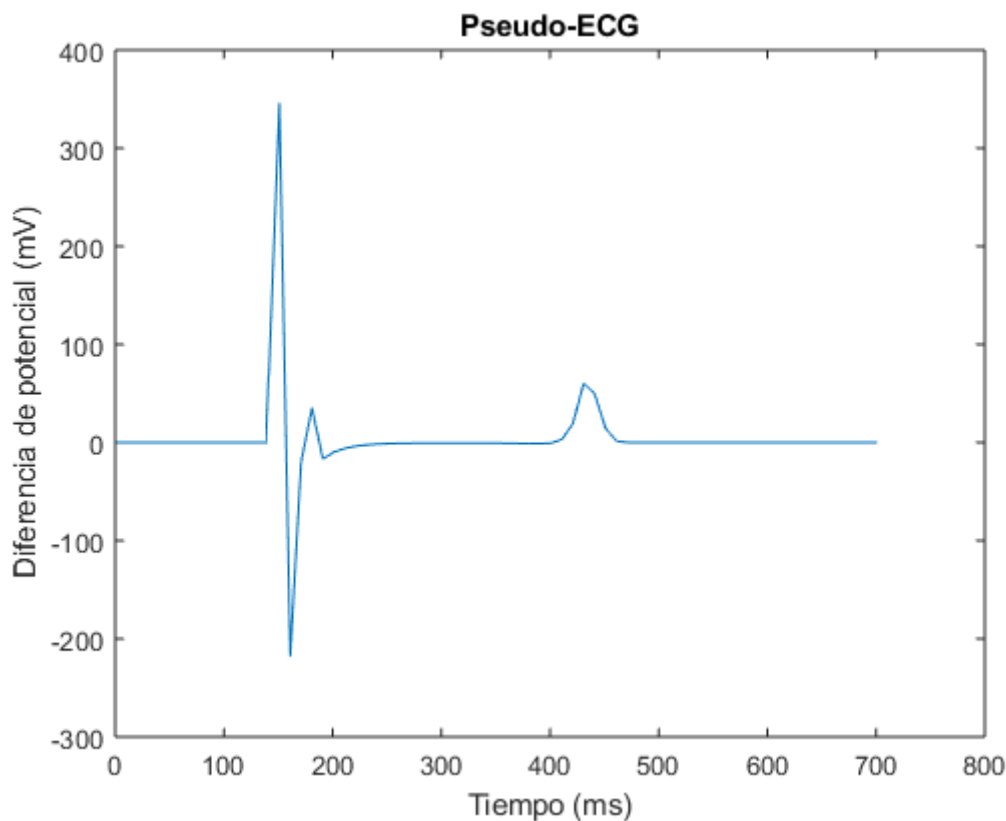


Figura 5.7: Pseudo-electrocardiograma segmento corazón fisiológico

Como podemos observar, la función de la despolarización auricular, u onda P, no queda representada en el pseudo-electrocardiograma debido a algún malfuncionamiento del software. Sin embargo, en lo que al síndrome del Wolff-Parkinson-White concierne, este inconveniente no es de gran relevancia, ya que la presencia del síndrome se manifiesta de forma inequívoca en el complejo QRS. En este caso, vemos un complejo QRS, correspondiente a la despolarización ventricular, careciente de onda delta, ya que la malla bidimensional no consta de vía accesoria, sino del sistema específico de conducción cardíaco. Finalmente, podemos observar la onda T correspondiente a la repolarización ventricular.

5.5 Simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White

Se configuraron diferentes localizaciones de la vía accesoria para observar el efecto de la preexcitación que ésta ocasiona. En la Figura 5.8 se muestra el vídeo producido por una simulación de 500 ms en una malla de 100 cm^2 con la configuración de una de las vías accesorias programadas.

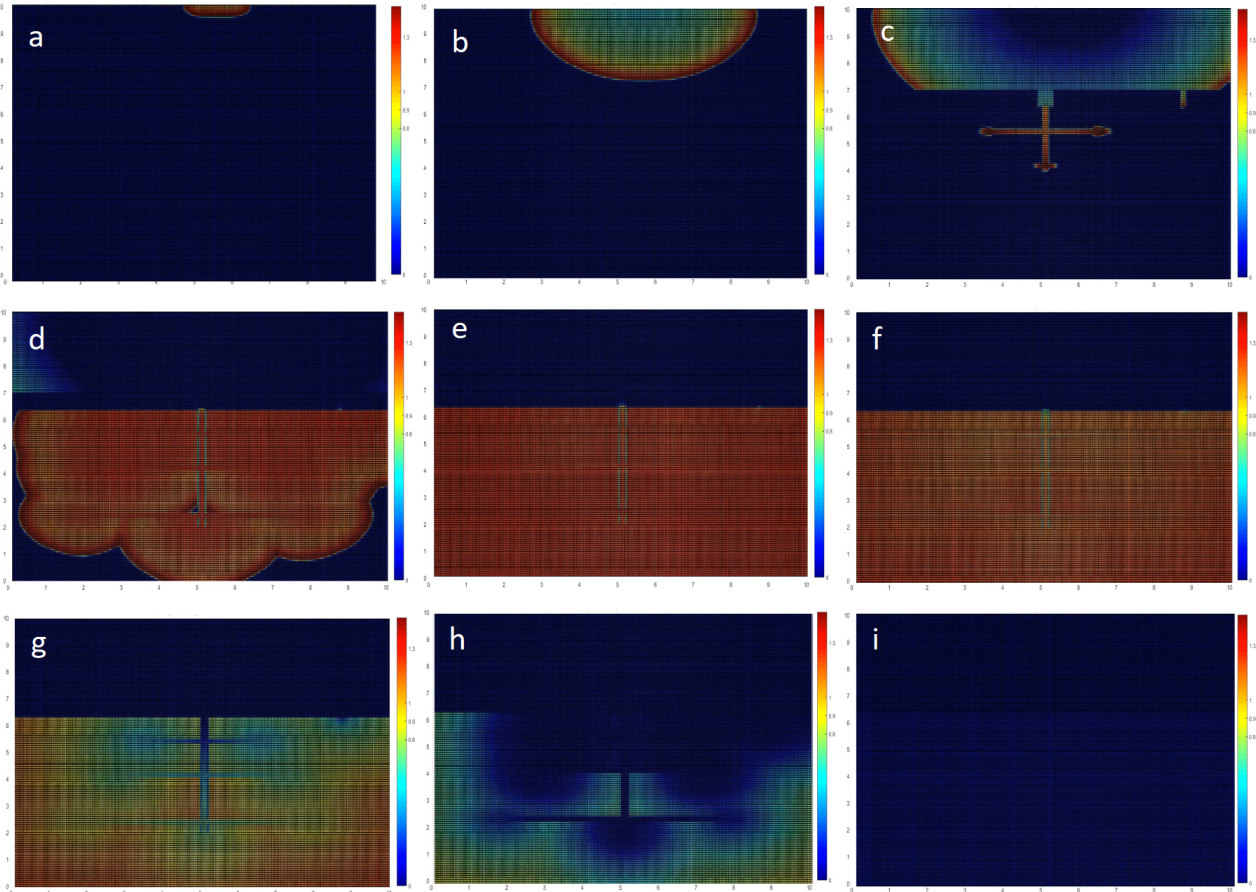


Figura 5.8: Desarrollo del experimento de simulación de un corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White

Los fotogramas 5.11.a y 5.11.b representan la simulación tras el paso de 10 ms y 60 ms, respectivamente, y sucede lo mismo que en la simulación de un corazón fisiológico, ya que el frente de onda no ha llegado todavía al anillo auriculoventricular y, por tanto, no se tiene presencia del síndrome hasta este punto.

En el milisegundo 110, sin embargo, representado por el fotograma 5.11.c, podemos observar que el frente de onda ha alcanzado el nodo auriculoventricular y se dispone a seguir el camino de conducción específico. Sin embargo, en la esquina derecha del anillo auriculoventricular observamos cómo la vía accesoria proporciona un camino adicional al sistema de conducción específico, provocando una preexcitación al ventrículo derecho, en este caso.

En el fotograma 5.9.d, que representa la simulación a los 160 ms, se puede observar que el frente de onda ya ha despolarizado el haz de His y las ramas de Purkinje, así como la vía accesoria, que ya se ha repolarizado, y se ha transmitido a los cardiomiocitos ventriculares.

A los 210 ms, representados por el fotograma 5.9.e, observamos que toda la zona ventricular

ha sido despolarizada, y se mantiene en su zona mesetaria hasta los 300 ms aproximadamente, instante de tiempo representado en el fotograma 5.9.f.

En el fotograma 5.9.g, que muestra la simulación a los 330 ms, se puede observar que el haz de His comienza a repolarizarse, así como las ramas de Purkinje colindantes a éste y la zona ventricular colindante a la vía accesoria.

Seguidamente, a los 410 ms, visibles en el fotograma 5.9.h, podemos ver la repolarización de la zona ventricular avanzada. Finalmente, a los 500 ms, toda célula se ha repolarizado y se ha producido la conducción total del frente de onda por el circuito de conducción específico y la vía accesoria, simulando así un latido cardíaco. Podemos observar que la vía accesoria no ha sido un factor que modifique la conducción eléctrica normal a grandes rasgos, simplemente ofrece una segunda vía de acceso para la excitación ventricular, causando una preexcitación sin riesgo aparente.

Se simuló el pseudo-electrocardiograma de un segmento de corazón con el síndrome de Wolff-Parkinson-White, el cual podemos observar en la Figura 5.9

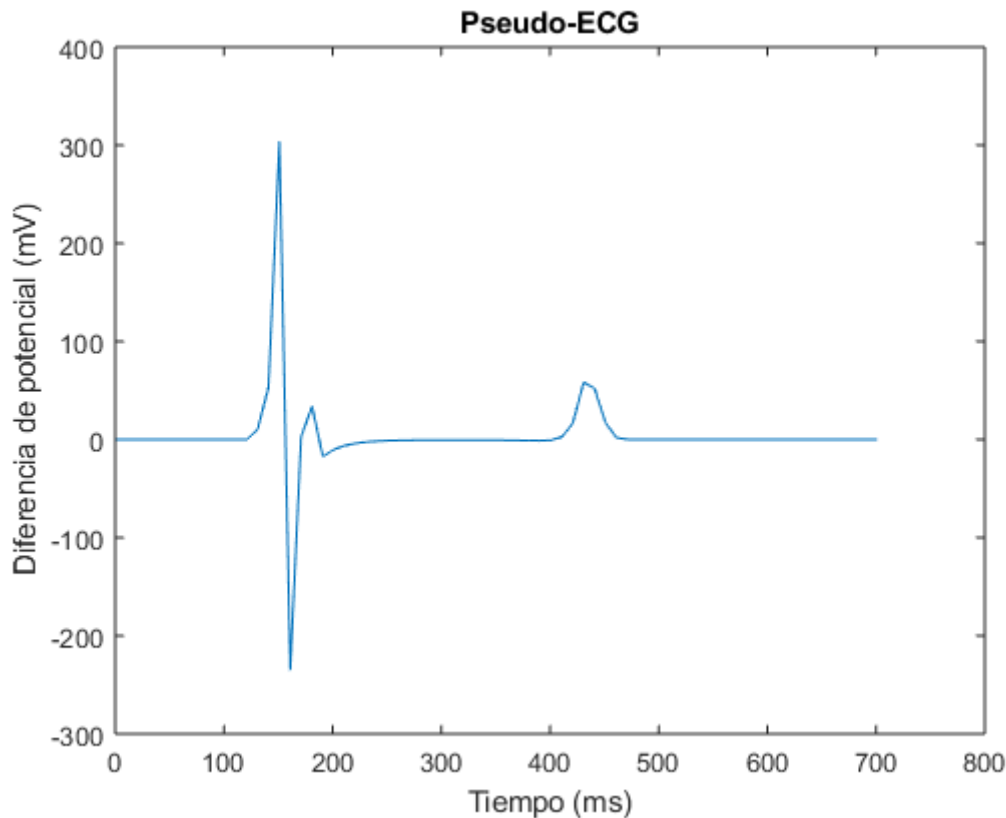


Figura 5.9: Pseudo-electrocardiograma segmento corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White

Nos encontramos con la misma situación que en el apartado anterior en cuanto a la medición del potencial extracelular perteneciente a la despolarización auricular. Sin embargo, en esta representación se puede observar una curvatura ascendente al comienzo del complejo QRS, la conocida onda delta, síntoma inequívoco que el paciente sufre de síndrome de preexcitación.

5.6 Simulación de arritmias reentrantes

5.6.1 Simulación de reentrada cardíaca exitosa

La simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White ha arrojado luz sobre aspectos intrínsecos del funcionamiento de la vía accesoria, así como su papel en la preexcitación ventricular, pero no ha sido capaz de desvelar los mecanismos de las reentradas en el síndrome. Para ello, se planteó una simulación diferente.

En esta simulación, durante los primeros 159 ms se programó un bloqueo en el nodo auriculoventricular, suceso que puede ocurrir en pacientes con el síndrome de Wolff-Parkinson-White o con problemas de conducción nodal (como un periodo refractario demasiado largo en el nodo). A partir de los 160 ms, se liberó este bloqueo (simulando así el final del periodo refractario del nodo aurículo-ventricular).

Se realizó una simulación de 500 ms en una malla de 100 cm^2 ($10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$) con los ajustes mencionados y se obtuvo el resultado que se muestra (como fotogramas secuenciales de la simulación) en la Figura 5.10.

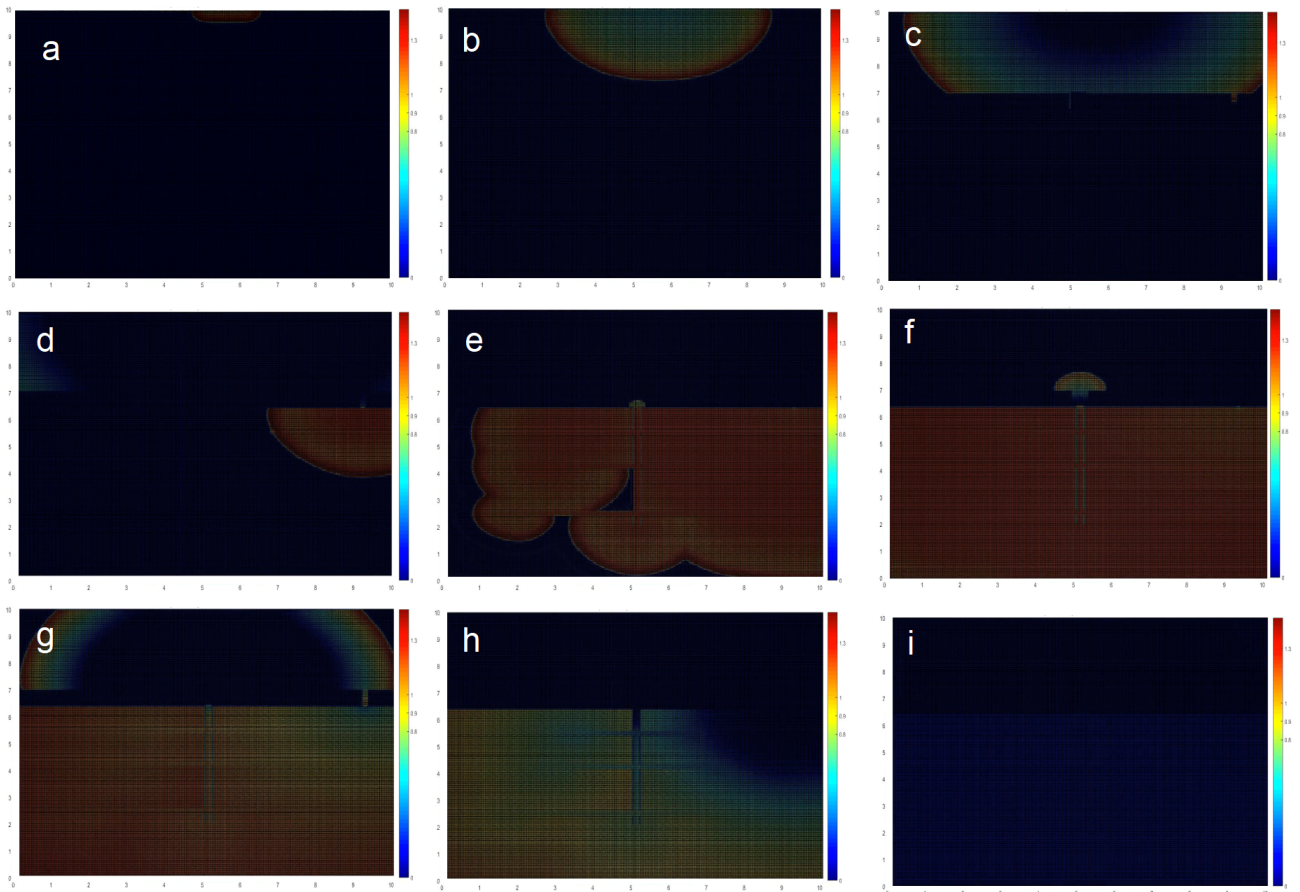


Figura 5.10: Desarrollo del experimento de simulación de un corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White con reentrada eléctrica cardíaca

Este resultado difiere bastante de los observados anteriormente. Analicemos el vídeo fotograma a fotograma.

Los fotogramas 5.14.a y 5.14.b representan la simulación tras el paso de 10 ms y 60 ms, respectivamente. Nos encontramos en la misma situación que en las simulaciones anteriores, ya que el frente de onda no ha alcanzado el anillo auriculoventricular y no se ha podido hacer presencia del síndrome ni del bloqueo.

Es en el fotograma 5.14.c, que representa el milisegundo 110, donde se observa por primera vez la condición del bloqueo auriculoventricular programada. Como podemos observar, el frente de onda ha despolarizado el tejido auricular y éste comienza a repolarizarse poco a poco. Sin embargo, el nodo auriculoventricular no ha sido excitado debido al bloqueo. A su vez, vemos que la vía accesoria sí ha sido excitada. De este modo, lo que en la simulación anterior se consideraba una preexcitación ventricular se ha convertido en el camino de conducción eléctrico principal, como se ve en el fotograma 5.14.d, representando la simulación tras 160ms.

En este punto, el bloqueo del nodo auriculoventricular ha desaparecido, por lo que el frente de onda puede avanzar de forma antidrómica. En el fotograma 5.14.e, que representa la simulación a los 110 ms, vemos que el tejido ventricular ha sido excitado en su mayoría y el nodo auriculoventricular comienza a excitarse en sentido antidrómico. El fotograma 5.14.f, que representa el milisegundo 260 de la simulación, confirma este suceso, a medida que el frente de onda avanza de nuevo hasta las aurículas, las cuales han sido repolarizadas y su periodo refractario ha concluido.

A los 300 ms, visibles en el fotograma 5.14.g, los ventriculos han sido totalmente despolarizados y se encuentran en su fase mesetaria, mientras que el tejido auricular ha sido excitado y el frente de onda ha vuelto a excitar la vía accesoria, debido a que ésta ha desarrollado su potencial de acción y al pasar su periodo refractario, puede ser excitada de nuevo. Sin embargo, el frente de onda no avanza por la vía accesoria debido a que el tejido ventricular sigue en proceso de desarrollo de su potencial de acción. Tras unos 50 milisegundos, como se observa en el fotograma 5.14.h, el tejido ventricular comienza su repolarización por la zona en la que ha sido excitado en primera instancia, es decir, la zona colindante a la vía accesoria.

Finalmente, a los 500 ms, visibles en el fotograma 5.14.i, el tejido ha sido completamente repolarizado. Hemos observado que la vía accesoria, en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, puede convertirse en el camino principal de conducción del estímulo eléctrico cardíaco, provocando una reentrada eléctrica antidrómica.

5.6.2 Simulación reentrada cardíaca fallida

La reentrada cardíaca ha sido posible gracias a la posición de la vía accesoria, ya que al estar alejada del nodo auriculoventricular, el frente de onda ha sido capaz de excitar dicho nodo, ya que se encontraba fuera de su periodo refractario. Para confirmar este suceso, se realizó una simulación final, en la que la posición de la vía accesoria se modificó y se situó más cercana al nodo auriculoventricular. El desarrollo de la simulación fue exactamente el mismo que en el apartado anterior. Durante los primeros 159 ms se programó un bloqueo en el nodo auriculoventricular. A partir de los 160 ms, se liberó este bloqueo. Esta vez, sin embargo, la localización de la vía accesoria es más próxima al nodo auriculoventricular.

Se realizó una simulación de 500 ms en una malla de 100 cm^2 con los ajustes mencionados y se obtuvo el resultado en forma de video de la Figura 5.11.

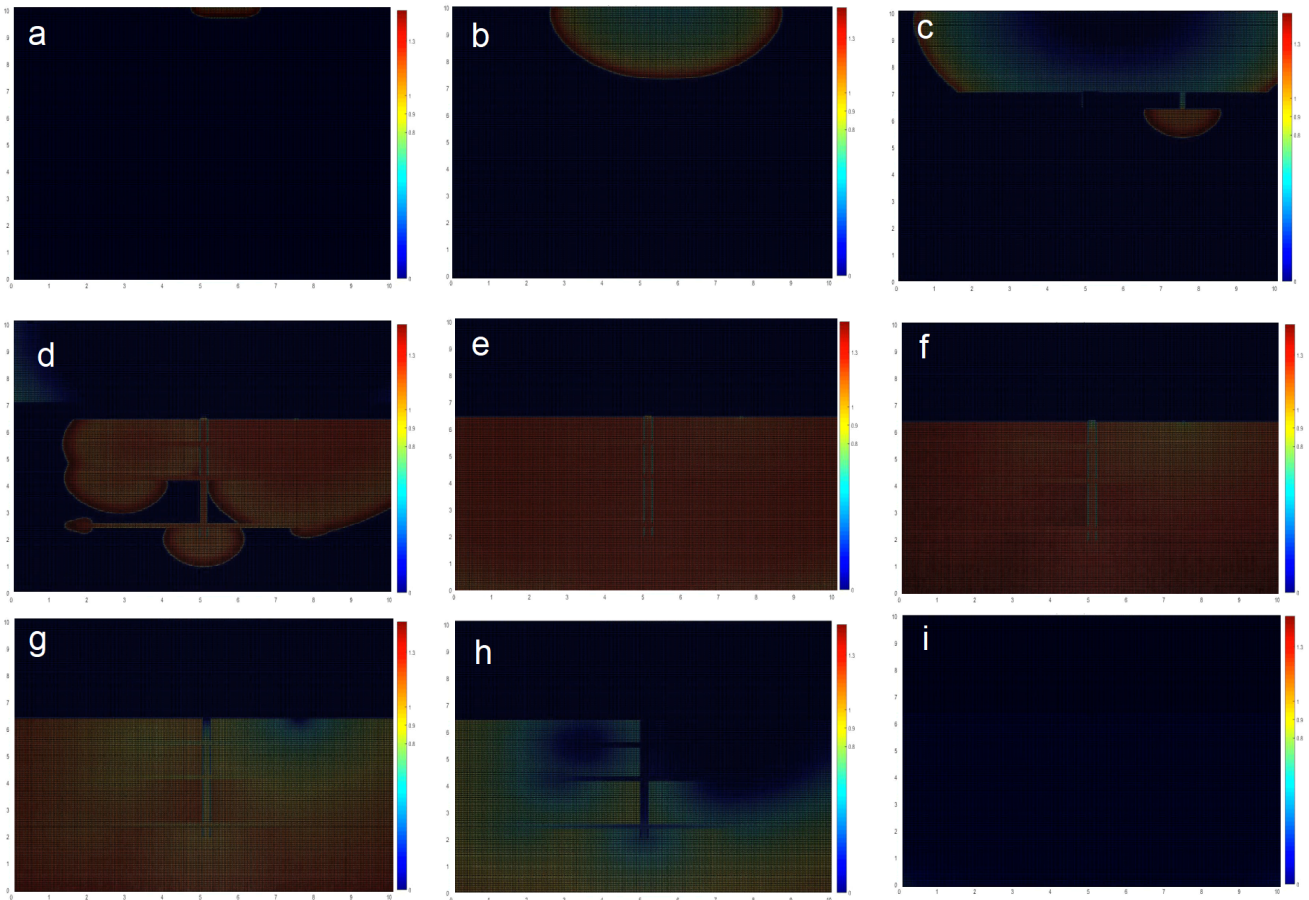


Figura 5.11: Desarrollo del experimento de simulación de un corazón con síndrome de Wolff-Parkinson-White con reentrada eléctrica cardíaca fallida

Esta vez no vamos a analizar el video fotograma a fotograma, sino que vamos a resaltar los aspectos más importantes de ciertos de ellos. En el fotograma 5.17.d, donde la simulación avanza hasta el milisegundo 160, el frente de onda ha despolarizado las aurículas, las cuales prácticamente se han repolarizado, y ha avanzado por la vía accesoria, debido a que el nodo auriculoventricular se encontraba bloqueado hasta este momento. Sin embargo, en este caso, el frente de onda ha alcanzado el nodo auriculoventricular demasiado pronto, cuando aún se encontraba en situación de bloqueo, por lo que no se ha excitado. De este modo, el desarrollo del vídeo se asemeja a los presentados en corazones sin bloqueos en el nodo auriculoventricular en primera instancia,

En el fotograma 5.17.g, representando la simulación tras 410 ms, podemos observar que el tejido ventricular comienza a repolarizarse por la vía accesoria, ya que ésta ha actuado como punto de acceso principal entre aurículas y ventrículos. Finalmente, a los 500 ms, visibles en el fotograma 5.17.i, podemos ver que todo el tejido ha sido repolarizado y no se ha producido reentrada de ningún tipo, por lo que se demuestra que la posición de la vía accesoria es un factor clave para el desarrollo de reentradas cardíacas y arritmias.

Capítulo 6

Conclusiones

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado era desarrollar un software para la simulación computacional de los efectos electrofisiológicos del síndrome de Wolff-Parkinson-White (o síndrome de preexcitación). En este sentido, se ha cumplido este objetivo principal pues se ha desarrollado un software en diferentes niveles. Por un lado, una parte del software está basado en modelos iónicos detallados del potencial de acción y otra en modelos mínimos con menor coste computacional. Por otro lado, el software permite hacer simulaciones en el nivel discreto (celular), de tejido (bidimensional) y de potencial extracelular (pseudo-electrocardiograma). Finalmente, con el software desarrollado se ha podido simular la actividad eléctrica normal (control), anómala pero sinusal y anómala con arritmia reentrante.

Con el software desarrollado, algunos de los objetivos secundarios del trabajo implicaban el uso del mismo para llevar a cabo estudios preliminares relacionados con el síndrome de preexcitación. De este modo, en el Trabajo de Fin de Grado se ofrece una prueba de concepto de la validez del software desarrollado para investigar los efectos electrofisiológicos del síndrome.

En este sentido, el análisis de los resultados obtenidos mediante las simulaciones del síndrome de Wolff-Parkinson-White, como el acoplamiento celular de dos células de aurícula y ventrículo conectadas, nos lleva a concluir que un aspecto clave en la prevención de cuadros reentrantes causados por el síndrome es la frecuencia cardíaca. Debido a que a frecuencias cardíacas elevadas el umbral de conductancia auriculoventricular necesario para disparar el potencial de acción de la célula acoplada aumenta y la duración del potencial de acción se reduce, podemos concluir que frecuencias cardíacas bajas (como las existentes durante el sueño o durante la estimulación vagal) aumentarían la probabilidad sufrir una arritmia reentrante causada por el síndrome en sí.

Por otro lado, observando los resultados obtenidos mediante la simulación del síndrome de Wolff-Parkinson-White en una malla bidimensional de tejido cardíaco y su representación electrocardiográfica, se pueden extraer conclusiones adicionales.

Para comenzar, la vía accesoria puede actuar tanto de camino secundario como principal en la conducción eléctrica cardíaca, dependiendo de si el nodo auriculoventricular funciona correctamente o si, por el contrario, tiene un periodo refractario anormalmente largo. Si el nodo auricu-

loventricular conduce correctamente, éste conformará el punto de paso de corriente principal en el circuito de conducción, mientras que la vía accesoria conformará un punto de preexcitación ventricular. Sin embargo, si existe algún fallo en el nodo auriculoventricular, será la vía accesoria la encargada de conducir el frente de onda hacia el tejido cardíaco, pudiendo provocar reentradas eléctricas por conducción antidrómica.

La localización de la vía accesoria es un aspecto clave en el estudio de la arritmogénesis del síndrome de Wolff-Parkinson-White. Si la vía accesoria se encuentra próxima al nodo auriculoventricular, las probabilidades de sufrir una reentrada se reducen drásticamente, ya que es muy probable que los caridomiocitos se encuentren excitados o en periodo refractario, por lo que será muy difícil que se produzca una reexcitación por la vía accesoria.

No obstante, si ésta se encuentra alejada, es posible que los caridomiocitos excitados hayan sobrepasado el periodo refractario y sean capaces de desarrollar su potencial de acción de nuevo, por lo que es más probable que se produzca una reentrada eléctrica cardíaca.

La representación electrocardiográfica, al mostrar onda delta, confirma la preexcitación cardíaca y sirve para determinar la forma en la que la posición de la vía accesoria se manifiesta en las variaciones electrocardiográficas.

Limitaciones del modelo y líneas futuras

Como bien dijo George Box: “Todos los modelos están equivocados, pero algunos son útiles”. En este Trabajo de Fin de Grado se han desarrollado diversos modelos computacionales en una y dos dimensiones y, basados en ellos, se ha programado un paquete de software que permite simular el comportamiento del síndrome de Wolff-Parkinson-White. Los modelos han probado ser útiles para caracterizar la arritmogénesis del síndrome y algunos aspectos clínicos de importancia. Sin embargo, los modelos desarrollados adolecen de varias limitaciones que se exponen a continuación:

- Coste computacional. El coste computacional de las simulaciones a medida que se aumenta el tamaño de la malla crece de manera exponencial, y puede suponer un problema a la hora de simulaciones largas.
- Frecuencia de guardado. Las matrices de salida del software poseen un tamaño tan elevado que se necesita disponer de una alta capacidad de almacenamiento para poder guardar toda la información de salida sin procesar de las simulaciones. De no ser así, se precisa de un diezmado en el guardado de datos, proceso que inevitablemente elimina parte de la información contenida en dichas matrices.
- Ausencia de detalle iónico en las simulaciones basdas en el modelo mínimo. La solución a esta limitación sería utilizar modelos iónicos en las simulaciones en dos dimensiones, pero ello agravaría los problemas antedichos de coste computacional y diezmado de datos.

A pesar de estas limitaciones, se considera que el modelo ha cumplido con todos los objetivos fijados en el trabajo y ha cumplido su objetivo de servir para investigar aspectos clave de esta enfermedad utilizando la simulación cputacional.

Finalmente, se proponen algunas líneas futuras con las que se podría trabajar utilizando todos los módulos de software empleados en este trabajo:

- Simulación en tres dimensiones. Utilizando los modelos desarrollados se podría simular el síndrome de Wolff-Parkinson-White en un tejido cardiaco tridimensional, para mejorar la descripción geométrica y anatómica del corazón bajo estudio.
- Simulación del pseudo-electrocardiograma del tejido en tres dimensiones. En este caso, podríamos observar todos los síntomas electrocardiográficos y estudiar de forma más exhaustiva la influencia de la vía accesoria en el cuadro electrocardiográfico.

Parte II

Anexos

Manual de usuario

Con el objetivo de proporcionar un software más amigable para el usuario, se programó una interfaz gráfica en el entorno de programación AppDesigner de Matlab®. Para iniciar y manejar dicha interfaz, el usuario deberá seguir los siguientes pasos:

1. Copiar en la barra de direcciones de Matlab® la carpeta origen donde se encuentra la interfaz gráfica y los archivos auxiliares que ejecutarán la simulación.
2. En la ventana de comandos de Matlab®, escribir el nombre de la interfaz gráfica
3. Rellenar el módulo “General”, el cual hace referencia a los ajustes de la simulación en general. Estos son, en orden descendente: corriente de estímulo, duración de la corriente de estímulo, protocolo de estimulación, duración de la simulación, BCL, paso de integración temporal, frecuencia de guardado de datos, tamaño de la malla cuadrada, tipo de matriz y tipo de resolución de los elementos finitos. Si no se desea modificar nada, se utilizarán los ajustes por defecto, que son aquellos que muestra la interfaz.
4. Rellenar el módulo “Conductividades”, en el cual se definen las conductividades de las diferentes zonas heterogéneas. Éstas son, en orden descendente: conductividad general del tejido, conductividad del nodo auriculoventricular, conductividad del haz de His, conductividad de las ramas de Purkinje y conductividad de la vía accesorio. Para conocer la relación entre el valor de conductividad y la velocidad de propagación, hacer click en el botón “Anexo”. Si no se desea modificar nada, se utilizarán los ajustes por defecto, que son aquellos que muestra la interfaz.
5. Rellenar el módulo “Vías accesorias”. En este módulo encontraremos un desplegable para seleccionar la posición de la vía accesorio entre 6 configuraciones diferentes. Para conocer la posición de las vías, hacer click en el botón “Anexo”. En este módulo se puede seleccionar la existencia de un bloqueo transitorio en el nodo auriculoventricular y la duración de dicho bloqueo.
6. En el módulo “Representación” seleccionar si se desea representar los datos en formato de vídeo.
7. Hacer click en el botón “Simular” para comenzar la simulación.

Parámetros modelo iónico cardiomiocito ventricular Ten Tüscher

Parámetro	Significado	Valor
R	Constante de los gases	$8.33143 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{K} \cdot \text{mol}^{-1}$
T	Temperatura	310 K
F	Constante de Faraday	96.4867 C/mmol
C_m	Capacidad de la membrana por unidad de superficie	$2 \mu\text{F}/\text{cm}^2$
S	Ratio entre superficie y volumen	$0.2 \mu\text{m}^{-1}$
ρ	Resistividad celular	$162 \Omega \cdot \text{cm}$
V_C	Volumen del citoplasma	$16.404 \mu\text{m}^3$
V_{SR}	Volumen del retículo sarcoplasmático	$1.094 \mu\text{m}^3$
K_O	Concentración de potasio extracelular	5.4 mM
Na_O	Concentración de sodio extracelular	140 mM
Ca_O	Concentración de calcio extracelular	2 mM
G_{Na}	Conductancia máxima de I_{Na}	14.838 nS/pF
G_{K1}	Conductancia máxima de I_{K1}	5.405 nS/pF
$G_{to, \text{epi}, M}$	Conductancia máxima de I_{to} en epicardio	0.291 nS/pF
$G_{to, \text{endo}}$	Conductancia máxima de I_{to} en endocardio	0.073 nS/pF
G_{Kr}	Conductancia máxima de I_{Kr}	0.096 nS/pF
G_{CaL}	Conductancia máxima de I_{CaL}	$1.75^{-4} \text{cm}^3 \cdot \mu\text{F}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
G_{pK}	Conductancia máxima de I_{pK}	0.0146 nS/pF
G_{pCa}	Conductancia máxima de I_{pCa}	0.025 nS/pF
G_{bNa}	Conductancia máxima de I_{bNa}	0.00029 nS/pF
G_{bCa}	Conductancia máxima de I_{bCa}	0.000592 nS/pF

Valores y significados de parámetros modelo Ten Tüscher. Fuente: (Tüscher y col. 2004)

Parámetros modelo iónico cardiomiocito auricular Maleckar

Parámetro	Valor
$[\text{Na}^+]_c$	130.0110 mmol/L
$[\text{K}^+]_c$	5.3581 mmol/L
$[\text{Ca}^{2+}]_c$	1.8147 mmol/L
$[\text{Na}^+]_i$	8.5547 mmol/L
$[\text{K}^+]_i$	129.4350 mmol/L
$[\text{Ca}^{2+}]_i$	$6.7290 \cdot 10^{-5}$ mmol/L
$[\text{Ca}^{2+}]_d$	$7.2496 \cdot 10^{-5}$ mmol/L
$[\text{Ca}^{2+}]_{up}$	0.6646 mmol/L
$[\text{Ca}^{2+}]_{rel}$	0.6465 mmol/L
m	$3.2017 \cdot 10^{-3}$
h_1	0.8814
h_2	0.8742
d_L	$1.3005 \cdot 10^{-5}$
f_{L1}	0.9986
f_{L2}	0.9986
r	$1.0678 \cdot 10^{-3}$
s	0.9490
r_{sus}	$1.5949 \cdot 10^{-4}$
s_{sus}	0.9912
n	$4.8357 \cdot 10^{-3}$

Valores y significados de parámetros modelo Maleckar. Fuente: (Nygren y col. 1998)

Bibliografía

- Ashley, EA y J Niebauer (2004). *Cardiology Explained. London: Remedica* (vid. pág. 21).
- Benson, D Woodrow y Mitchell I Cohen (2017). “Wolff-Parkinson-White syndrome: lessons learnt and lessons remaining”. En: *Cardiology in the Young* 27, S62 (vid. págs. 16, 22).
- Bueno-Orovio, Alfonso, Elizabeth M Cherry y Flavio H Fenton (2008). “Minimal model for human ventricular action potentials in tissue”. En: *Journal of theoretical biology* 253.3, págs. 544-560 (vid. págs. 29, 33, 37-39, 52).
- Drake, Richard L, Wayne Vogl y Adam MW Mitchell (2018). *Gray. Anatomía básica+ Student-Consult*. Elsevier (vid. págs. 17, 18).
- Fenton, Flavio H, Steven J Evans y Harold M Hastings (1999). “Memory in an excitable medium: a mechanism for spiral wave breakup in the low-excitability limit”. En: *Physical review letters* 83.19, pág. 3964 (vid. pág. 38).
- Ferrero, JM (2018). *Apuntes de la asignatura “Bioelectricidad” impartida en el Grado de Ingeniería Biomédica*. Ed. Univ. Politéc. Valencia (vid. págs. 31, 43, 55).
- García Civera, R y col. (1999). “Electrofisiología cardíaca clínica y ablación”. En: *Taquicardias Ventriculares Idiopáticas* (vid. págs. 23, 43).
- Gascó, Francisco Javier Chorro (2011). *Cardiología clínica*. Universitat de València (vid. págs. 20, 23, 24).
- Hall, John E (2011). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences (vid. págs. 18, 19).
- Hren, Rok, Gerhard Stroink y BM Horáček (1997). *Localization of septal accessory pathways in WPW syndrome using simulated body surface potential maps as templates*. IEEE (vid. pág. 16).

- Larson, David E y col. (1990). *Mayo Clinic family health book*. W. Morrow (vid. pág. 22).
- Maleckar, Mary M y col. (2008). “Mathematical simulations of ligand-gated and cell-type specific effects on the action potential of human atrium”. En: *Progress in biophysics and molecular biology* 98.2-3, págs. 161-170 (vid. págs. 26, 33, 35, 36, 49).
- Molina, Cristina Espinosa (2009). “Homeostasis del calcio en miocitos auriculares humanos: papel del remodelado de los receptores de adenosina A2A en la fibrilación auricular”. En: *Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona* (vid. pág. 20).
- Nygren, Anders y col. (1998). “Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization”. En: *Circulation research* 82.1, págs. 63-81 (vid. pág. 73).
- Oliver, Robert A y Wanda Krassowska (2005). “Reproducing cardiac restitution properties using the Fenton–Karma membrane model”. En: *Annals of biomedical engineering* 33.7, págs. 907-911 (vid. pág. 38).
- Sapp, John y col. (2001). “Electrophysiology and anatomic characterization of an epicardial accessory pathway”. En: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 12.12, págs. 1411-1414 (vid. págs. 22, 42).
- Tusscher, Kirsten HWJ ten y col. (2004). “A model for human ventricular tissue”. En: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 286.4, H1573-H1589 (vid. págs. 26, 33, 35, 36, 49, 71).

Presupuesto

Presupuesto

Coste de mano de obra

En los costes de mano de obra se incluyen los costes de personal involucrados en el desarrollo de este proyecto. Estos costes varían según las horas trabajadas y el cargo de quien las trabaje. Así, encontramos un ingeniero biomédico estudiante y un doctor que tutorice el proyecto. Para un estudiante de ingeniería biomédica ayudante se va a fijar un sueldo mensual base de 1,350.00 €, y para el doctor tutor del trabajo se va a fijar un sueldo mensual de 2,800.00 €. Para este cálculo se han tenido en cuenta los datos proporcionados por el departamento de Recursos Humanos de la Universidad Politécnica de València.

A este salario mensual se le debe añadir la cuota que el Ministerio de Empleo y Seguridad Social fija en el 31.55 % en materia de coste de Seguridad Social. Esto se traduce en que el coste de mano de obra en el proyecto asciende a los 1,775.92 € mensuales por estudiante y 3,683.40 € mensuales por doctor tutor. Además, se debe considerar que anualmente pertenecen 14 pagas reglamentadas, contando dos pagas extras.

Si consideramos una jornada laboral completa de 52 semanas por año y le descontamos 4 semanas de vacaciones y 2 festivas, obtenemos un total de 46 semanas, las cuales, si trabajamos 37.5 horas, obtenemos un total de 1725 anuales.

Si tenemos cuenta que anualmente, el coste por estudiante es de 24.862,95 € y el coste del tutor es de 51.567,60 €, podemos concluir que el coste del estudiante asciende a 14.41 € por hora trabajada y 29.89 € por hora trabajada para el tutor. Teniendo en cuenta la duración del proyecto según su valor en ECTS, se calcula el coste total de mano de obra como se puede observar en la Tabla 1.

Número	Código	Descripción	Precio por hora	Horas	Total
1	MO.IBE	Ingeniero biomédico estudiante	14.41 €/h	300 h	4,323.00 €
2	MO.IBT	Ingeniero biomédico tutor	29.89 €/h	50 h	1,494.50 €
				TOTAL	5,815.50 €

Tabla 1. Costes de mano de obra desglosados

Coste de ejecución

En este apartado se calcularán los costes de ejecución del proyecto, teniendo en cuenta tanto hardware como software utilizado.

Para este proyecto se han utilizado los softwares Matlab® Student R2019b, así como el paquete Microsoft Office 2019, todo ello llevado a cabo en el ordenador personal del estudiante, un LENOVO YOGA 80S7.

El coste de la licencia de Matlab® asciende a 34.50 €/año, por lo que el coste de esta licencia supone 2.87 € al mes. La licencia de Microsoft Office, sin embargo, supone un coste de 22.90 €/año, por lo que su coste mensual es de 1.90 €. Finalmente, el periodo de amortización del ordenador LENOVO YOGA modelo 80S7 es de 5 años, o 60 meses, y tiene un precio de 799.00 €, por lo que el coste de hardware asciende a 13.30 € mensuales.

A continuación se puede observar en la Tabla 2 los costes de ejecución del proyecto.

Número	Código	Descripción	Precio mensual	Tiempo de uso	Total
1	EJ.Ord	Ordenador	13.30 €	9 meses	119.70 €
2	EJ.LM	Licencia MATLAB®	2.87 €	9 meses	25.83 €
3	EJ.LMO	Licencia Office	1.90 €	9 meses	17.10 €
				TOTAL	162.63 €

Tabla 2. Costes de ejecución desglosados

Coste total del proyecto

El coste total del proyecto se calcula como la suma del coste de mano de obra y coste de ejecución, como se puede observar en la Tabla 3.

Número	Código	Descripción	Total
1	TFG.MO	Precio mano de obra	5,815.50 €
2	TFG.EJ	Precio ejecución	162.63 €
TOTAL			5978.13 €

Tabla 3. Coste total del proyecto

El coste del proyecto, por tanto, asciende a cinco mil novecientos setenta y ocho euros y 13 céntimos.