



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

ESTUDIO MEDIANTE SIMULACIÓN DEL COMPORTAMIENTO ELECTROMECAÁNICO VENTRICULAR EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

AUTORA: CARLA CATERINA GIL MENGUAL

TUTORA: DRA. BEATRIZ ANA TRÉNOR GOMIS

COTUTORA: DRA. MARÍA TERESA MORA FENOLL

Curso Académico: 2020-21

AGRADECIMIENTOS

A Bea,

por la oportunidad de desarrollar este trabajo, descubriendo así un nuevo campo de investigación. Pero no solo eso, gracias por el constante trabajo y atención.

A Maite,

por la gran ayuda con la programación. Gracias por facilitar mucho la tarea.

A mis amigos,

por el apoyo, ánimos y paciencia durante todos estos años.

A mi familia,

por no permitir que me rindiera en ninguno de los momentos de mi vida. Gracias por animarme y quererme.

RESUMEN

Según la OMS, la insuficiencia cardíaca es la tercera causa de muerte en patologías cardiovasculares en países desarrollados. Este trabajo se centra en estudiar mediante simulación computacional los cambios electromecánicos producidos entre un corazón sano y uno patológico. Como la insuficiencia cardíaca es una patología caracterizada en parte por alteraciones tanto electrofisiológicas como mecánicas a nivel celular, acoplando los modelos de potencial de acción y fuerza de contracción en miocitos ventriculares (Tomek et al. (2019) y Land et al (2017) respectivamente) obtenemos un modelo electromecánico. Posteriormente, añadiendo los cambios característicos de la insuficiencia cardíaca en los parámetros del modelo, podemos alcanzar nuestro objetivo. Los resultados muestran el aumento de la fuerza de contracción al calibrar el modelo electromecánico, y cómo los biomarcadores se mantienen dentro de los rangos fisiológicos con esta calibración. Al aumentar la longitud del sarcómero, favorecemos la unión de calcio a la troponina, aumentando la fuerza de contracción. En cuanto a la comparación con situación patológica, observamos un aumento de la duración del potencial de acción, disminución de la amplitud y duración del transitorio de calcio, y reducción y retardo en el pico de fuerza. La relación fuerza-frecuencia que se invierte en corazones patológicos se ha mejorado mediante cambios en las corrientes relacionadas con la dinámica del calcio ya que con la modificación del parámetro de la sensibilidad a la troponina no se ha obtenido el resultado esperado. Con la modificación de las conductancias de cada una de las corrientes por separado y combinadas, se ha conseguido fijar el cruce de las curvas fuerza-frecuencia en condiciones sanas y patológicas, y con una morfología similar a la experimental. Estos resultados, además, demuestran la gran cantidad de situaciones que podemos simular con la ayuda de modelos computacionales, complementando e incluso reduciendo el número de experimentos con seres vivos.

Palabras Clave: insuficiencia cardíaca, modelo electromecánico, modelo computacional, potencial de acción, calcio, fuerza de contracción, cardiomiocito

RESUM

Segons l'OMS, la insuficiència cardíaca és la tercera causa de mort en patologies cardiovasculars en països desenvolupats. Aquest treball es centra en estudiar mitjançant simulació computacional els canvis electromecànics produïts entre un cor sa i un patològic. Com la insuficiència cardíaca és una patologia caracteritzada en part per alteracions tant electrofisiològiques com a mecàniques a nivell cel·lular, acoblant els models de potencial d'acció i força de contracció en miocits ventriculars (Tomek et al. (2019) i Land et al. (2017) respectivament) obtenim un model electromecànic. Posteriorment, afegint els canvis característics de la insuficiència cardíaca en els paràmetres del model, podem aconseguir el nostre objectiu. Els resultats mostren l'augment de la força de contracció en calibrar el model electromecànic, i com els biomarcadors es mantenen dins dels rangs fisiològics amb aquest calibratge. En augmentar la longitud del sarcòmer, afavorim la unió de calci a la troponina, augmentant la força de contracció. Quant a la comparació amb situació patològica, observem augmentant la duració del potencial d'acció, disminució de l'amplitud i duració del transitori de calci, i reducció i retard en el pic de força. La relació força-freqüència que s'inverteix en cors patològics s'ha millorat mitjançant canvis en les corrents relacionades amb la dinàmica del calci ja que amb la modificació del paràmetre de la sensibilitat a la troponina no s'ha obtingut el resultat esperat. Amb la modificació de les conductàncies de cadascuna de les corrents per separat i combinades, s'ha aconseguit fixar l'encreuament de les corbes força-freqüència en condicions sanes i patològiques, i amb una morfologia similar a l'experimental. Aquests resultats, a més a més, demostren la gran quantitat de situacions que podem simular amb l'ajuda de models computacionals, complementant i fins i tot reduint el nombre d'experiments amb éssers vius.

Paraules clau: insuficiència cardíaca model electromecànic, model computacional, potencial d'acció, calci, força de contracció, cardiomiocit

ABSTRACT

According to the WHO, heart failure is the third leading cause of death in cardiovascular diseases in developed countries. This work focuses on studying by computer simulation the electromechanical changes produced in the failing heart. As heart failure is a pathology characterized in part by both electrophysiological and mechanical alterations at the cellular level, coupling the models of action potential and force of contraction in ventricular myocytes (Tomek et al. (2019) and Land et al (2017) respectively) we obtain an electromechanical model. Subsequently, by adding the characteristic changes of heart failure in the parameters of the model, we can reach our goal. The results show the increase in the force of contraction when calibrating the electromechanical model, and how biomarkers stay within the physiological ranges with this calibration. By increasing the length of the sarcomere, we promote the binding of calcium to troponin, increasing the force of contraction. Regarding the comparison with the pathological situation, we observed an increase in the duration of the action potential, a decrease in the amplitude and duration of the calcium transient, and a reduction and delay in the peak force. The force-frequency relationship that is reversed in pathological hearts has been improved by changes in the currents related to calcium dynamics, since modifying the troponin sensitivity parameter has not obtained the expected result. With the modification of the conductances of each of the currents separately and combined, it has been possible to fix the crossing of the force-frequency curves in healthy and pathological conditions, and with a morphology similar to the experimental one. These results also demonstrate the large number of situations that we can simulate with the help of computational models, to complement and even reduce the number of experiments with living beings.

Keywords: heart failure, electromechanical model, computer model, action potential, calcium, force of contraction, cardiomyocyte

LISTADO FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Grandes vasos del corazón y circulación coronaria. Fuente: http://www.homomedicus.com/anatomia-externa-del-corazon/ | 3 |
| Figura 2. Cavidades, principales vasos y válvulas cardíacas. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Coraz%C3%B3n_humano | 3 |
| Figura 3. Representación de los discos intercalares y sus tipos. Fuente: Junqueira, L. C. U., & Mescher, A. L. (2010). Junqueira's basic histology. McGraw-Hill Medical..... | 4 |
| Figura 4. Representación de las líneas y bandas de un sarcómero. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Sarc%C3%B3mero | 5 |
| Figura 5. Representación de túbulos T y cisternas terminales. Fuente: http://uapas2.bunam.unam.mx/ciencias/estructura_microscopica_musculo/ | 5 |
| Figura 6. Representación del doble circuito circulatorio. Fuente: http://www.aula2005.com/html/cn3eso/09circulatorio/09circulatories.htm | 6 |
| Figura 7. Fases del PA cardíaco. Fuente: Fajuri (2009)..... | 8 |
| Figura 8. El sistema eléctrico del corazón. Fuente: http://cardiotech.com.sv/arritmiascardiacas/ | 9 |
| Figura 9. Conducción cardíaca. Fuente: https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology | 9 |
| Figura 10. Representación de canales iónicos e intercambiador Na ⁺ /Ca ²⁺ en una membrana celular. Fuente: https://cajalesygalileos.wordpress.com/2013/04/28/canales-ionicos-y-celulas-excitables-aprende-ciencia/ | 10 |
| Figura 11. Fases acoplamiento excitación-contracción. Fuente: Costanzo, L. S. (2018). Fisiología. Elsevier. | 11 |
| Figura 12. Circuito equivalente a una célula. Fuente: Agudelo (2010) | 13 |
| Figura 13. Diagrama del modelo de un cardiomiocito humano. Fuente: O'Hara et al. (2011)... | 16 |
| Figura 14. Diagrama del modelo de un cardiomiocito humano. Fuente: Tomek et al. (2019) ... | 18 |
| Figura 15. Modelo para la respuesta viscoelástica de un cardiomiocito humano. Fuente: Land et al. (2017) | 19 |
| Figura 16. Modelo para la fuerza activa de un cardiomiocito humano. Fuente: Land et al. (2017) | 19 |
| Figura 17. Representación del modelo de puente cruzado. Fuente: Spudich (2001)..... | 20 |
| Figura 18. Código para introducir λ sobre Tomek et al. (2019) | 21 |

| | |
|--|----|
| Figura 19. Definición de parámetros en el <i>main</i> del acoplamiento electromecánico | 21 |
| Figura 20. Cambios en el <i>main</i> del modelo de Tomek et al. (2019) al acoplar el modelo de Land et al. (2017) | 22 |
| Figura 21. Comparación entre modelos O’Hara et al. (2011) y Tomek et al. (2019) | 25 |
| Figura 22. Comparación entre modelos calibrados y sin calibrar | 26 |
| Figura 23. A: Variación de los biomarcadores de fuerza con respecto a k_u para distintos valores de ntm . B: Variación de los biomarcadores de fuerza con respecto a ntm para distintos valores de k_u | 28 |
| Figura 24. Efecto de la modificación de λ sobre potencial de membrana, calcio intracelular y fuerza total | 29 |
| Figura 25. Efecto de la modificación de λ sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza | 31 |
| Figura 26. Comparación modelo sin insuficiencia cardíaca y con insuficiencia cardíaca | 32 |
| Figura 27. Comparación modelos O’Hara et al. (2017) y Tomek et al. (2019) acoplados al modelo de Land et al. (2017) sin insuficiencia cardíaca y con insuficiencia cardíaca | 34 |
| Figura 28. Efecto de λ e insuficiencia cardíaca sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza..... | 36 |
| Figura 29. Efecto de $[Ca^{2+}]_{T50}$ sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza..... | 37 |
| Figura 30. Comparación entre curva experimental y curvas obtenidas de la simulación | 37 |
| Figura 31. Pico de fuerza frente a BCL para control y HF..... | 38 |
| Figura 32. Efecto de la modificación de la corriente J_{up} sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza. | 39 |
| Figura 33. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente J_{up} | 39 |
| Figura 34. Efecto de la modificación de la corriente I_{NCX} sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza | 40 |
| Figura 35. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente I_{NCX} | 40 |
| Figura 36. Efecto de la modificación de la corriente J_{rel} sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza. | 41 |
| Figura 37. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente J_{rel} | 41 |
| Figura 38. Efecto de la modificación de la corriente J_{leak} sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza | 42 |
| Figura 39. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente J_{leak} | 42 |
| Figura 40. Efecto de la modificación de corrientes sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza..... | 43 |
| Figura 41. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando las corrientes J_{up} , I_{NCX} , J_{rel} y J_{leak} | 44 |

LISTADO TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Criterios y estudios basados en humanos utilizados en la calibración y validación de ToR-ORd. Fuente: Tomek et al. (2019) | 17 |
| Tabla 2. Cambios en las conductancias de las corrientes al introducir insuficiencia cardíaca. Fuente: Gomez et al. (2014)..... | 23 |
| Tabla 3. Rangos valores biomarcadores de fuerza. Datos tomados de Margara et al. (2020) ... | 27 |
| Tabla 4. Valores de los biomarcadores de potencial para distintas λ | 29 |
| Tabla 5. Valores de los biomarcadores de calcio para distintas λ | 29 |
| Tabla 6. Valores de los biomarcadores de fuerza para distintas λ | 30 |
| Tabla 7. Biomarcadores de potencial en control y HF | 32 |
| Tabla 8. Biomarcadores de calcio en control y HF | 33 |
| Tabla 9. Biomarcadores de fuerza en control y HF | 33 |
| Tabla 10. Valores de los biomarcadores de potencial para distintos modelos cardíacos | 34 |
| Tabla 11. Valores de los biomarcadores de calcio para distintos modelos cardíacos | 34 |
| Tabla 12. Valores de los biomarcadores de fuerza para distintos modelos cardíacos | 35 |
| Tabla 13. Coste de personal | 48 |
| Tabla 14. Coste de ejecución hardware | 49 |
| Tabla 15. Coste de ejecución software | 49 |
| Tabla 16. Coste total | 50 |

LISTADO ABREVIATURAS

| | |
|--------------------|---|
| AD | Aurícula derecha |
| AI | Aurícula izquierda |
| APD ₉₀ | Tiempo transcurrido en el 90% de repolarización del potencial de acción |
| AV | Nodo auriculoventricular |
| B | Estado bloqueado en modelo tensión activa |
| BCL o CL | Duración del ciclo cardíaco (<i>Basic Cycle Length</i>) |
| Ca ²⁺ | Ion calcio |
| CAMKII | Calcio calmodulina quinasa II |
| CaTD ₉₀ | Tiempo transcurrido en el 90% de repolarización del potencial de acción |
| Cl ⁻ | Ion cloro |
| C _m | Capacidad de la membrana celular |
| E _{ion} | Potencial de equilibrio de un ion determinado |
| F ₁ | Parámetro exponencial del modelo viscoelástico pasivo |
| F ₂ | Parámetro lineal del modelo viscoelástico pasivo |
| F _d | Parámetro del modelo viscoelástico pasivo |
| FFR | Relación fuerza-frecuencia (<i>force-frequency relationship</i>) |
| g _{ion} | Conductancia de un canal iónico |
| IC o HF | Insuficiencia cardíaca (<i>heart failure</i>) |
| I _{cab} | Corriente de fondo de calcio |
| I _{CaL} | Corriente de Ca ²⁺ que pasa por los canales de calcio tipo L |
| I _{cond} | Corriente que pasa por la membrana celular |

Estudio mediante simulación del comportamiento electromecánico ventricular en insuficiencia cardíaca

| | |
|------------------------|---|
| I_e | Corriente extracelular, corriente de estimulación externa |
| I_{ion} | Corriente que pasa por un canal iónico |
| I_{K1} | Corriente entrante rectificadora de potasio |
| I_{Ks} | Corriente saliente transitoria de potasio |
| I_{Na} | Corriente de sodio |
| I_{Nab} | Corriente de fondo de sodio |
| I_{NaK} | Corriente de la bomba Na^+/K^+ |
| I_{NaL} | Corriente de Na^+ que pasa por los canales de sodio tipo L |
| I_{NCX} | Corriente del intercambiador Na^+/Ca^{2+} |
| I_{otros} | Corriente aportada por bombas, intercambiadores y co-transportadores |
| I_{to} | Corriente saliente transitoria de potasio |
| J_{leak} | Corriente de fuga de Ca^{2+} de NRS a MYO |
| J_{rel} | Liberación de Ca^{2+} desde JRS a MYO por los receptores de rianodina |
| J_{SERCA} o J_{up} | Absorción de Ca^{2+} de MYO a NSR por la bomba SERCA |
| JSR | Retículo sarcoplásmico de unión |
| K^+ | Ion potasio |
| ku | Coefficiente de velocidad |
| MYO | Sarcoplasma |
| Na^+ | Ion sodio |
| NSR | Red del retículo sarcoplásmico |
| ntm | Coefficiente de Hill |
| OMS | Organización mundial de la salud |
| ORd | Modelo electrofisiológico O'Hara et al. (2011) |
| PA | Potencial de acción |
| RS | Retículo sarcoplásmico |

Estudio mediante simulación del comportamiento electromecánico ventricular en insuficiencia cardíaca

| | |
|---------------------|--|
| rt_{50} | Tiempo transcurrido hasta el 50% de la repolarización de la fuerza |
| rt_{95} | Tiempo transcurrido hasta el 95% de la repolarización de la fuerza |
| S | Estado posterior al golpe de energía en modelo de tensión activa |
| SA | Nodo sinoauricular |
| SS | Subespacio, espacio citosólico principal |
| T_A | Tensión activa |
| TnC | Troponina C |
| TnI | Troponina I |
| ToR-ORd | Modelo electrofisiológico Tomek et al. (2019) |
| t_{tp} | Tiempo transcurrido desde el inicio del estímulo hasta el pico de fuerza |
| U | Estado de puente cruzado libre en modelo de tensión activa |
| VD | Ventrículo derecho |
| V_e | Potencial extracelular |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| V_i | Potencial intracelular |
| V_m | Potencial de membrana |
| V_p | Valor máximo del potencial de acción |
| V_{pp} | Amplitud del potencial de acción |
| V_r | Valor mínimo del potencial de acción |
| W | Estado anterior al golpe de energía en modelo de tensión activa |
| ζ_s | Estado adicional a S en el modelo de tensión activa |
| ζ_w | Estado adicional a W en el modelo de tensión activa |
| λ | Ratio extensión del sarcómero |
| τ_{hL} | Constante de tiempo de una compuerta de la corriente I_{NaL} |
| $\Delta[Ca^{2+}]_i$ | Amplitud del calcio intracelular |

Estudio mediante simulación del comportamiento electromecánico ventricular en insuficiencia cardíaca

| | |
|---------------------|--|
| $[Ca^{2+}]_{i,máx}$ | Valor máximo del calcio intracelular |
| $[Ca^{2+}]_{i,mín}$ | Valor mínimo del calcio intracelular |
| $[Ca^{2+}]_{T50}$ | Concentración de calcio al 50% de la fase de unión con TnC |

ÍNDICE

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

ÍNDICE DE LA MEMORIA

| | |
|--|------|
| RESUMEN | II |
| RESUM..... | III |
| ABSTRACT..... | IV |
| LISTADO FIGURAS..... | V |
| LISTADO TABLAS..... | VII |
| LISTADO ABREVIATURAS | VIII |
| ÍNDICE..... | XII |
| CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN | 1 |
| CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 2.1. DESCRIPCIÓN DE LA ANATOMÍA DEL CORAZÓN | 2 |
| 2.1.1. Anatomía macroscópica | 2 |
| 2.1.2. Anatomía microscópica | 4 |
| 2.2. SISTEMA CARDIOVASCULAR Y CICLO CARDÍACO..... | 6 |
| 2.3. POTENCIAL DE ACCIÓN Y SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICO | 7 |
| 2.4. ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA..... | 10 |
| 2.5. ACOPLAMIENTO ELECTROMECAÁNICO | 11 |
| 2.6. PATOLOGÍA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA | 12 |
| 2.7. MODELADO DE UN CARDIOMIOCITO | 12 |
| CAPÍTULO 3. OBJETIVOS | 15 |
| CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL MODELO COMPUTACIONAL | 16 |
| 4.1. MODELO DE O’HARA ET AL. (2011) | 16 |
| 4.2. MODELO DE TOMEK ET AL. (2019) | 17 |
| 4.3. MODELO MECÁNICO DE LAND ET AL. (2017) | 18 |

| | |
|--|----|
| 4.4. ACOPLAMIENTO DE LOS MODELOS DE TOMEK ET AL. (2019) Y LAND ET AL. (2017)..... | 21 |
| 4.5. MODELADO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA..... | 22 |
| 4.6. PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN..... | 23 |
| 4.7. MEDIDA DE BIOMARCADORES | 24 |
| CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 25 |
| 5.1. COMPARACIÓN COMPORTAMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO DEL MODELO DE O'HARA ET AL. (2011) CON TOMEK ET AL. (2019)..... | 25 |
| 5.2. COMPARACIÓN Y CALIBRACIÓN ELECTROMECAÁNICA DEL MODELO DE TOMEK ET AL. (2019) CON LAND ET AL. (2017)..... | 26 |
| 5.3. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL MODELO ELECTROMECAÁNICO | 26 |
| 5.4. SIMULACIONES ISOMÉTRICAS | 28 |
| 5.4.1. Estudio del efecto de lambda al variar la frecuencia..... | 31 |
| 5.5. ACOPLAMIENTO MODELO INSUFICIENCIA CARDÍACA | 31 |
| 5.5.1. Comparación control e insuficiencia cardíaca (HF) | 31 |
| 5.5.2. Comparación modelos O'Hara et. al (2011) y Tomek et. al (2019) al acoplar insuficiencia cardíaca electromecánica..... | 33 |
| 5.5.3. estudio del efecto del valor de la frecuencia y de insuficiencia cardíaca..... | 35 |
| 5.5.4. Sensibilidad de la troponina al calcio | 36 |
| 5.6. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA MODIFICACIÓN DE CORRIENTES..... | 38 |
| 5.6.1. Curva de referencia | 38 |
| 5.6.2. Modificación de J_{SERCA} | 38 |
| 5.6.3. Modificación de I_{NCX} | 39 |
| 5.6.4. Modificación de J_{rel} | 41 |
| 5.6.5. Modificación de J_{leak} | 42 |
| 5.6.6. Combinación de modificaciones..... | 43 |
| CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES | 45 |
| CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 46 |

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

| | |
|-----------------------------|----|
| 1. COSTE DE PERSONAL..... | 48 |
| 2. COSTE DE EJECUCIÓN | 48 |
| 3. COSTE TOTAL..... | 49 |

MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2015 representaron un 31% de las muertes con un total de 17,7 millones de defunciones (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Concretamente, en este trabajo se pretende estudiar el comportamiento cardíaco en insuficiencia cardíaca (IC), la tercera causa de muerte cardiovascular en España. La IC afecta al 1% de la población mayor de 40 años; cifra que se dobla cada década de edad y llega al 10% en mayores de 70. Esta gran cantidad de enfermos, supone un gran número de hospitalizaciones (80.000 al año en España) (Guallar-castillón & P, n.d.).

Del gran número de casos surge la necesidad de entender en profundidad la enfermedad, y cómo afecta a los pacientes, y qué tratamiento son los más adecuados. Para ello, es muy útil y conveniente el uso de modelo computacionales, que permiten entender los mecanismos desde la escala molecular hasta nivel de órgano. Para este caso, se hará uso de un modelo electromecánico, para tener un estudio más exhaustivo sobre el comportamiento cardíaco. No obstante, se comparará también la incorporación de la mecánica a la electrofisiología.

En la actualidad existen un gran número de estudios realizados experimentalmente. Es decir, que a lo largo de los años los datos electrofisiológicos se han obtenido realizando experimentos sobre animales o humanos. Los modelos computacionales, pueden ayudar a reducir la cantidad de animales con los que se experimenta.

Con respecto a los modelos computacionales de potencial de acción hay una gran variedad para distintas especies que han ido mejorándose desde finales del siglo XX. Los modelos más recientes y completos del potencial de acción ventricular humano son los modelos de O'Hara et al. (2011) y Tomek et al. (2019), usados como base de este trabajo; además, el modelo más actual de la mecánica celular en humano es el modelo de Land et al. (2017). Por otra parte, existe un gran número de artículos detallando los cambios que se producen en un corazón con insuficiencia cardíaca, por lo que es posible obtener un modelo que simule dicha patología.

Uniendo todos estos modelos, podemos simular el comportamiento del corazón con un modelo electromecánico, comparando además el funcionamiento entre sano y patológico. Es una comparación novedosa, pues no existen modelos electromecánicos que incluyan las modificaciones correspondientes a insuficiencia cardíaca.

En definitiva, por el gran avance que supone y supondrá el desarrollo de estos modelos computacionales, cuando se me presentó la oportunidad de formar parte de este proyecto, me pareció la oportunidad perfecta para aportar un poco en este tema.

CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA ANATOMÍA DEL CORAZÓN

El corazón se encuentra detrás y desplazado un poco a la izquierda con respecto al esternón, delante del esófago, aorta y columna vertebral. Además, reposa sobre el diafragma y a sus lados encontramos los pulmones (Alonso Guerrero, 1983).

Pesa entre 200 y 350 gramos, aunque un poco más en deportistas, y es un poco más grande que una mano cerrada. Al final de la vida, ha realizado una media de 3.500 millones de latidos; esto es una media de 100.000 veces al día, bombeando unos 7.800 litros de sangre.

Se pueden diferenciar tres capas: la externa/pericardio, media/miocardio e interna.

El pericardio es una capa doble. La capa más externa rodea el nacimiento de los grandes vasos sanguíneos y se une a la columna vertebral, diafragma y otras partes a través de ligamentos; y se encarga de evitar roces con los pulmones (Ramón, 2013). En cambio, la capa interna del pericardio está unida al músculo cardíaco, y se separa de la externa gracias a una capa de líquido (Salud cardiovascular: Anatomía del corazón | Texas Heart Institute, n.d.). El miocardio es el corazón propiamente dicho y el endocardio recubre las cavidades (Ramon, 2013).

2.1.1. Anatomía macroscópica

El corazón tiene forma de cono invertido con la punta hacia la izquierda. Esto lo podemos observar en la figura 1. Además, se aprecian los grandes vasos encargados de llevar la sangre al corazón o de sacarla.

En esta figura 1, observamos dos estructuras llamadas orejuelas que forman parte de las aurículas.

Finalmente, se observan los vasos que irrigan al corazón, las arterias y venas coronarias. Las arterias coronarias nacen de la aorta y se encargan de aportar oxígeno y nutrientes al corazón porque es un músculo. Las arterias se dividen en coronaria derecha e izquierda, la cual se subdivide en descendente anterior y circunfleja.

La parte izquierda está separada de la derecha mediante un tabique muscular. La parte que separa las aurículas se conoce como tabique interauricular, y la que separa los ventrículos, tabique interventricular. No obstante, la sangre sí fluye entre aurículas y ventrículos gracias a las válvulas cardíacas. Como podemos observar en la figura 2, la válvula tricúspide separa el ventrículo y la aurícula izquierdos; del mismo modo que la válvula mitral separa el ventrículo y la aurícula derechos. También encontramos válvulas en la salida de los ventrículos a los grandes vasos: válvula pulmonar entre ventrículo izquierdo y arteria pulmonar, y válvula aórtica entre ventrículo derecho y arteria aorta.

Aunque estas válvulas tienen distinta morfología, comparten la función: abrirse y dejar pasar la sangre, para después cerrarse e impedir que retroceda (Alonso Guerrero, 1983).

2.1.2. Anatomía microscópica

Los cardiomiocitos son células alargadas y ramificadas, de 15 mm de diámetro y 85-100 μm de longitud con un núcleo en la posición central. Presentan estrías transversales con bandas oscuras (superposición de filamentos de actina y miosina) y bandas claras (únicamente filamentos de actina).

Estos cardiomiocitos se unen mediante los discos intercalares. Encontramos tres tipos de uniones: fascia adherens, desmosoma y uniones comunicantes o gap, los cuales podemos observar en la figura 3. La fascia adherens sirve para unir los filamentos de actina de los sarcómeros terminales, los desmosomas se encargan de unir los cardiomiocitos y evitar que se separen durante las contracciones y las uniones gap son responsables de la continuidad iónica entre células contiguas.

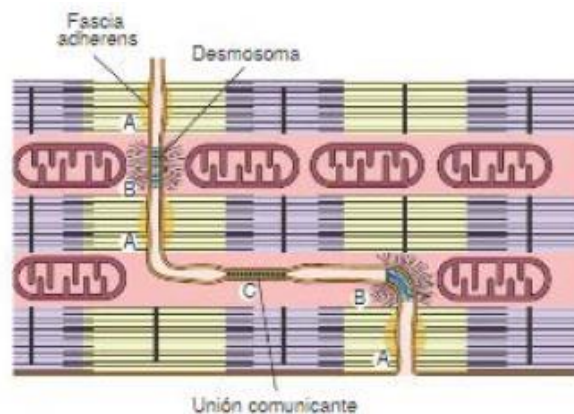


Figura 3. Representación de los discos intercalares y sus tipos. Fuente: Junqueira, L. C. U., & Mescher, A. L. (2010)

Las fibras presentan estriaciones transversales debido a la alternancia de bandas claras y oscuras. La banda oscura es anisotrópica, recibe el nombre de banda A y está formada por filamentos finos y gruesos; la clara es isotrópica, se conoce como banda I y está formada por filamentos de delgados. En el centro de cada banda I, aparece una línea transversal oscura, la línea Z.

Las estriaciones de la miofibrilla se deben a la repetición de sarcómeros. Los sarcómeros están formados por la parte de la miofibrilla que queda entre dos líneas Z y contiene una banda A que separa dos hemibandas I. Esta configuración la podemos observar en la figura 4. En esta figura, podemos observar también la banda H, una zona más clara en el centro de la banda A, formada por filamentos gruesos. En el centro de esta banda A, encontramos la línea M.

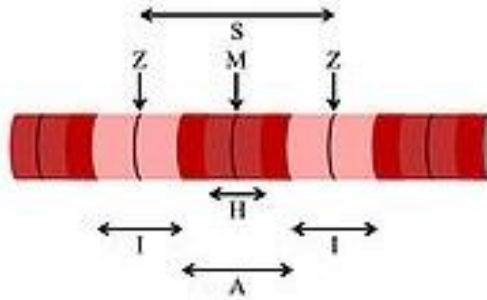


Figura 4. Representación de las líneas y bandas de un sarcómero. Fuente: <https://es.wikipedia.org/wiki/Sarc%C3%B3mero>

Cada fibra, contiene miofibrillas paralelas al eje mayor de la fibra. Estas miofibrillas están formadas por una serie repetitiva de sarcómeros. Contienen cuatro proteínas principales: miosina, actina, tropomiosina y troponina. Mientras que los filamentos gruesos están formados por miosina, las otras tres proteínas forman parte de filamentos finos.

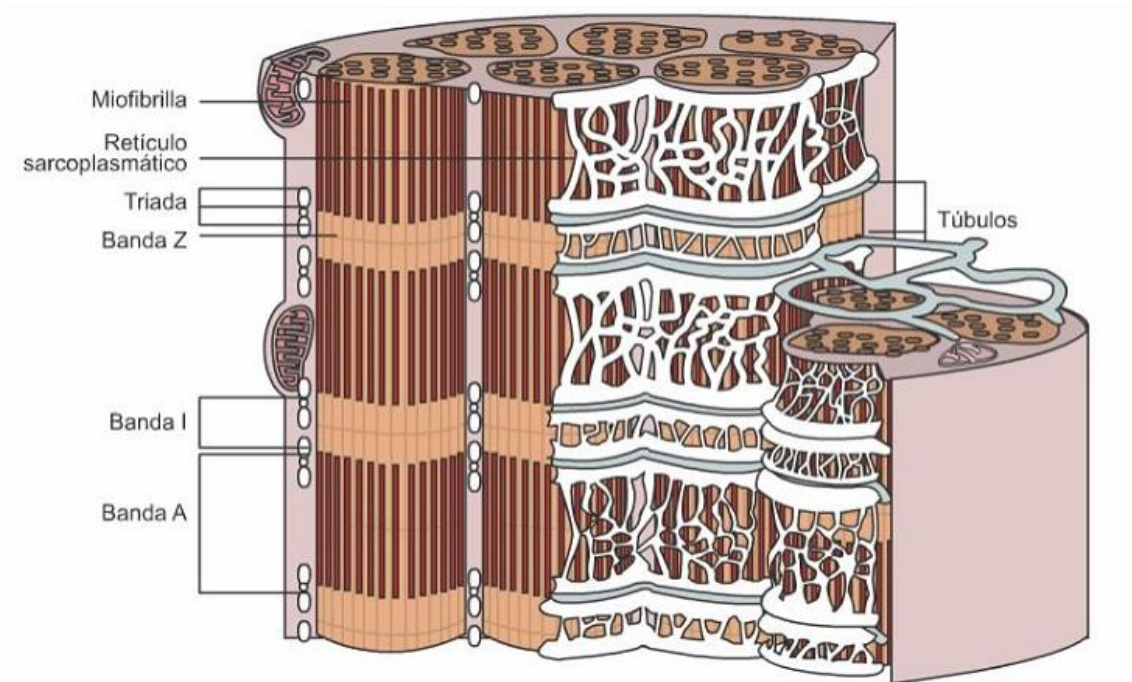


Figura 5. Representación de túbulo T y cisternas terminales. Fuente: http://uapas2.bunam.unam.mx/ciencias/estructura_microscopica_musculo/

Cuando la superficie del RS se despolariza, se debe difundir hacia la parte interna. No obstante, en fibras más gruesas puede llevar a una conducción lenta por lo que las fibras profundas se despolarizarían después de las superficiales. Para ello, el sistema de túbulos transversos o sistema T, mediante una red de invaginaciones tubulares que envuelven las uniones de las bandas A e I, se encarga de que la contracción sea uniforme (Junqueira, L. C. U., & Mescher, A. L., 2010).

Al conjunto formado por los túbulos T y una cisterna terminal del RS encargada de conectar con los túbulos T se le conoce como diada. En la figura 5 observamos los túbulos y las cisternas terminales. No obstante, la representación es de un músculo esquelético y observamos dos cisternas acompañando al túbulo T, formando una tríada.

2.2. SISTEMA CARDIOVASCULAR Y CICLO CARDÍACO

La sangre circula por dentro de los vasos sanguíneos y es la encargada de aportar nutrientes y oxígeno a las células del cuerpo, así como de recoger las sustancias de desecho.

Se dice que el sistema cardiovascular es doble porque se establecen dos circuitos: el mayor o sistémico y menor o pulmonar. Ambos se pueden observar en la figura 6.

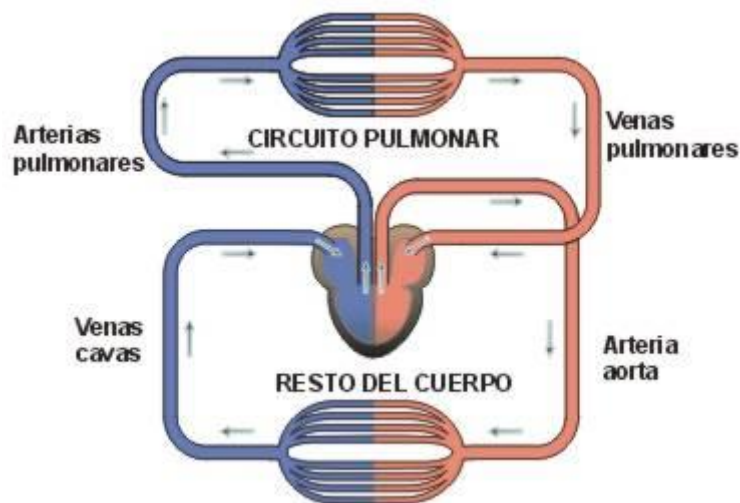


Figura 6. Representación del doble circuito circulatorio. Fuente: <http://www.aula2005.com/html/cn3eso/09circulatorio/09circulatories.htm>

El circuito mayor es el que se establece desde que sale del VI por la arteria aorta hasta llegar a al VD, entrando al corazón por las venas cavas. El recorrido es el siguiente: la sangre circula por las arterias, que se van bifurcando y haciendo más pequeñas hasta llegar a las arteriolas, que a su vez se ramifican en capilares. Es en los capilares donde se realiza el intercambio de sustancias con las células: aporta O_2 y nutrientes a las células y recoge el CO_2 y los productos de deshecho. Posteriormente, la sangre pasa por las vénulas, que se van agrupando en venas hasta llegar a las venas cavas. En ese momento, entra a la AD y pasa al VD por la válvula tricúspide.

El circuito menor es el que se establece entre los pulmones y el corazón. Empieza saliendo la sangre del VD por las arterias pulmonares y llega hasta los alveolos donde se produce el intercambio gaseoso. Entonces, la sangre rica en O_2 vuelve por las venas pulmonares hasta la AI. La sangre pasa al VI por la válvula mitral y vuelve a empezar a recorrer el circuito mayor.

Los ventrículos son los encargados de impulsar la sangre. El movimiento de aurículas y ventrículos se hace de forma ordenada y coordinada, en un ciclo que se repite con cada latido, conocido como ciclo cardíaco. El ciclo cardíaco se divide en dos: diástole y sístole.

Cuando los ventrículos están relajados y se están llenando estamos en la fase de diástole. En este momento, las válvulas presentes entre aurículas y ventrículos están abiertas, mientras que las presentes entre ventrículos y las arterias están cerradas. De este modo, la diástole se define como el periodo de tiempo desde el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar hasta el de la mitral y tricúspide. El 70% de la capacidad se llena de forma pasiva, por la apertura de las válvulas; mientras que el 30% es por la contracción de las aurículas.

La sístole se produce cuando los ventrículos se contraen y la sangre sale del corazón. En esta fase, las válvulas aórtica y pulmonar están abiertas, y la mitral y tricúspide, cerradas. Al contrario que la diástole, la sístole se define como el periodo desde el cierre de las válvulas mitral y tricúspide hasta el de la aórtica y pulmonar (Alonso Guerrero, 1983).

2.3. POTENCIAL DE ACCIÓN Y SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICO

Las células cardíacas son excitables, y la contracción de cada una está asociada a un potencial de acción (PA). El PA es el evento que utilizan las células excitables para transmitir impulsos eléctricos, ya sea por despolarización espontánea o en respuesta a estimulación externa.

La membrana celular separa los medio intra y extracelular, pero también contiene canales iónicos y bombas para el intercambio de iones entre ambos medios. Dicho intercambio se produce por la diferencia de concentraciones de los distintos iones en los dos medios; y es el flujo de estas corrientes (principalmente sodio, calcio y potasio) el responsable de la generación del PA.

Se dice que la célula ha alcanzado su potencial de reposo cuando el medio intracelular se encuentra a un potencial menor comparado con el extracelular. No obstante, las células pueden modificar su conductancia ante estímulos despolarizantes, produciendo el PA. El PA provoca un cambio de polaridad en el potencial de membrana, y luego vuelve al potencial de equilibrio.

En la figura 7 podemos diferenciar las 5 fases del PA. La fase 0 corresponde a la despolarización, las fases 1, 2 y 3 a la repolarización y la 4, al reposo. La fase 0 se caracteriza por un aumento brusco del valor del potencial de membrana, que pasa de -90 mV hasta $+20$ mV, aproximadamente. Esto se produce por la apertura de los canales de sodio rápidos.

En la fase 1 (repolarización inicial), se cierran los canales de sodio rápido, la célula empieza a repolarizarse y salen de la célula iones K^+ . En la fase 2 o meseta se abren los canales de calcio y se cierran los rápidos de potasio. Se produce una compensación de cargas entre los iones de Ca^{2+} entrante y los de K^+ saliente, lo que provoca que sea la etapa más larga (200 ms).

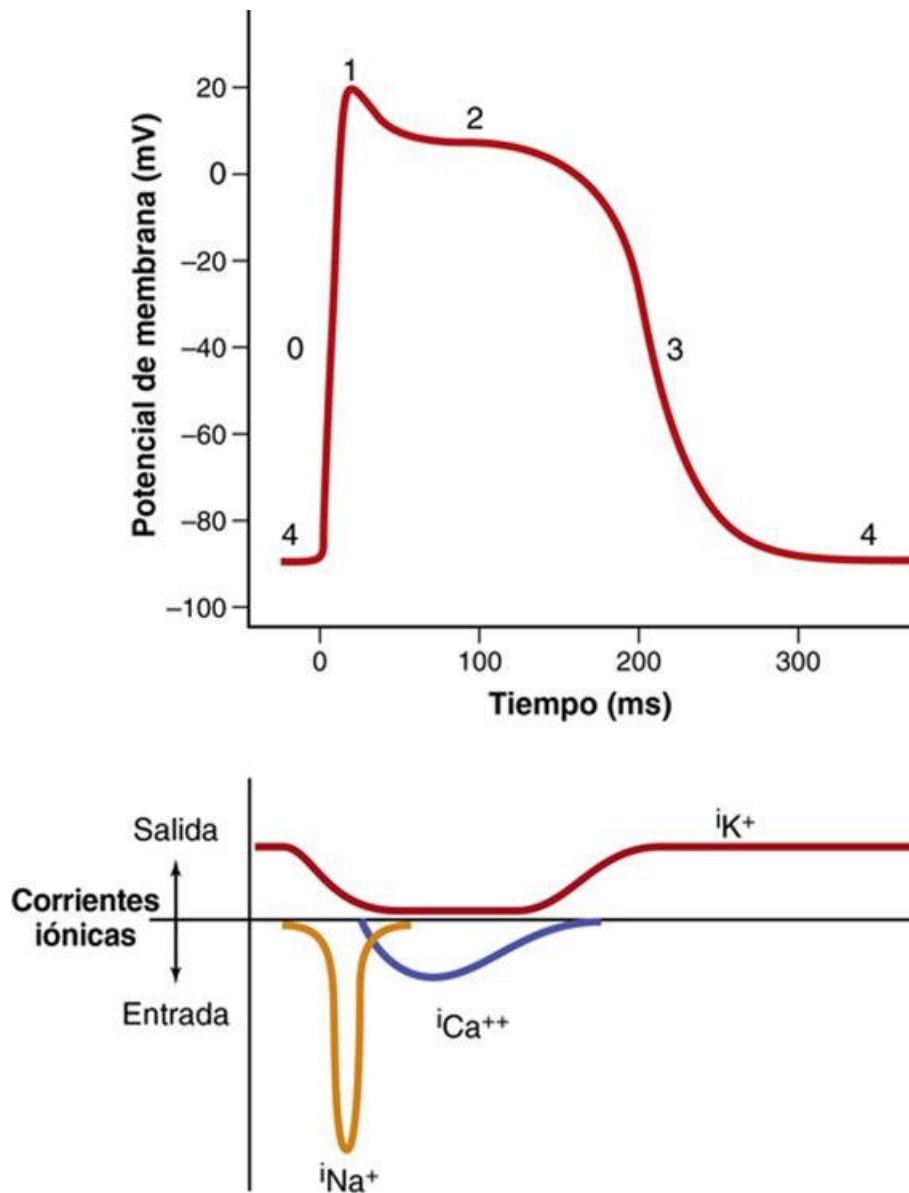


Figura 7. Fases del PA cardíaco. Fuente: Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2012).

En la fase 3 (repolarización rápida) se vuelve a un potencial de membrana negativo. Esto es porque se cierran los canales de calcio y se abren los de potasio lentos. Este proceso se acelera por la apertura de los canales I_{K1} (canales de potasio dependientes del voltaje).

Finalmente, la fase de reposo o fase 4 ocurre cuando el potencial de membrana está estable. El valor de este potencial es similar al de equilibrio del K^+ , porque los canales de I_{K1} permanecen abiertos durante esta fase (Guyton, A. C., & Hall, J. E., 2012).

Los impulsos eléctricos generados por el miocardio estimulan la contracción del corazón. Esta señal se genera en el nodo sinoauricular (SA). Se encuentra en la parte superior de la aurícula derecha tal como podemos observar en la figura 8 y se conoce como el marcapasos natural.

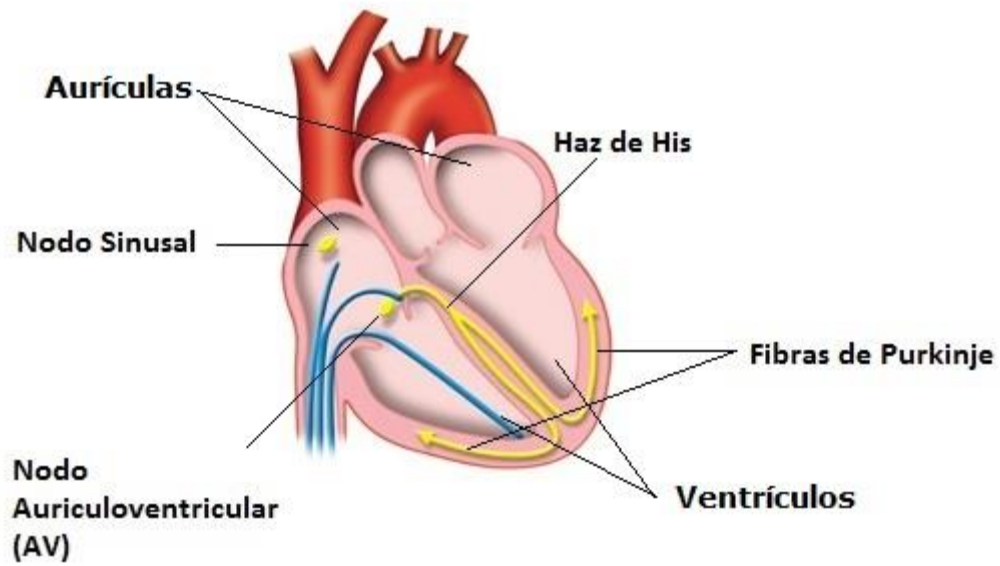


Figura 8. El sistema eléctrico del corazón. Fuente: <http://cardiotech.com.sv/arritmiascardiacas/>

En un adulto, genera un impulso eléctrico regularmente, de 60 a 100 veces por minuto, que se transmite desde el nodo SA hacia el nodo auriculoventricular (AV), situado entre aurículas y ventrículos. En este punto, los impulsos se retrasan 100 ms aproximadamente para permitir que los ventrículos se contraigan después de las aurículas.

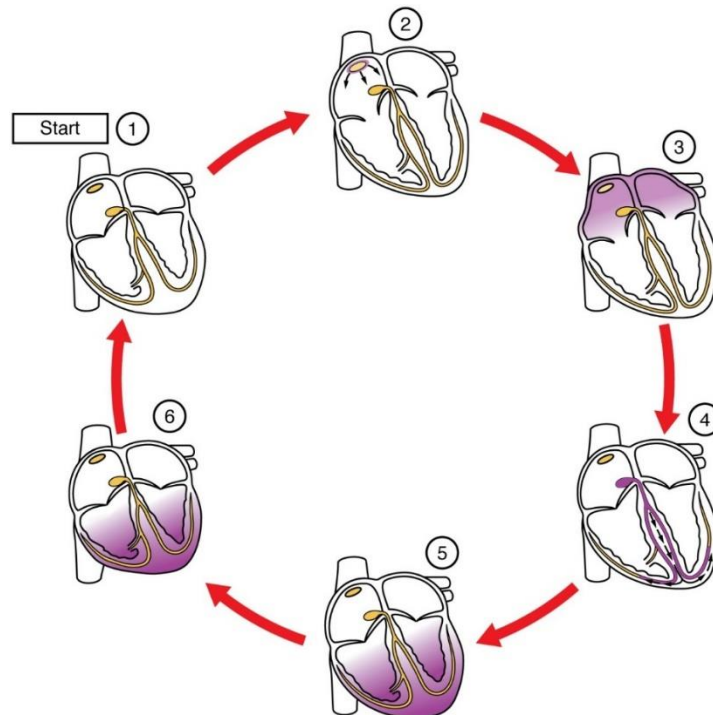


Figura 9. Conducción cardíaca. Fuente: <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology>

Una vez el impulso ha llegado al nodo AV, el impulso se transmite a través del haz de His hacia los ventrículos (Anatomy and Function of the Electrical System, n.d.).

A continuación, se propagará el impulso por las fibras de Purkinje para que todas las células de los ventrículos se exciten en el mismo momento. El recorrido que sigue el impulso eléctrico está representado en la figura 9.

2.4. ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Las células cardíacas tienen medio intra y extracelular, separados por una membrana formada por dos capas de lípidos. Esta membrana tiene una serie de canales iónicos que permiten el paso selectivo de ciertos iones (principalmente Na^+ , Ca^{2+} y K^+).

El potencial de membrana se puede expresar como:

$$V_m = V_i - V_e \quad (1)$$

Siendo V_i el potencial del medio intracelular y V_e , el del extracelular. La apertura y el cierre de los canales provoca un cambio en los potenciales intra y extracelulares, modificando por tanto, el potencial de membrana. Cuando el potencial de membrana, aumenta hasta superar un umbral, se dispara un potencial de acción.

Estos canales los podemos observar representados en la figura 10.

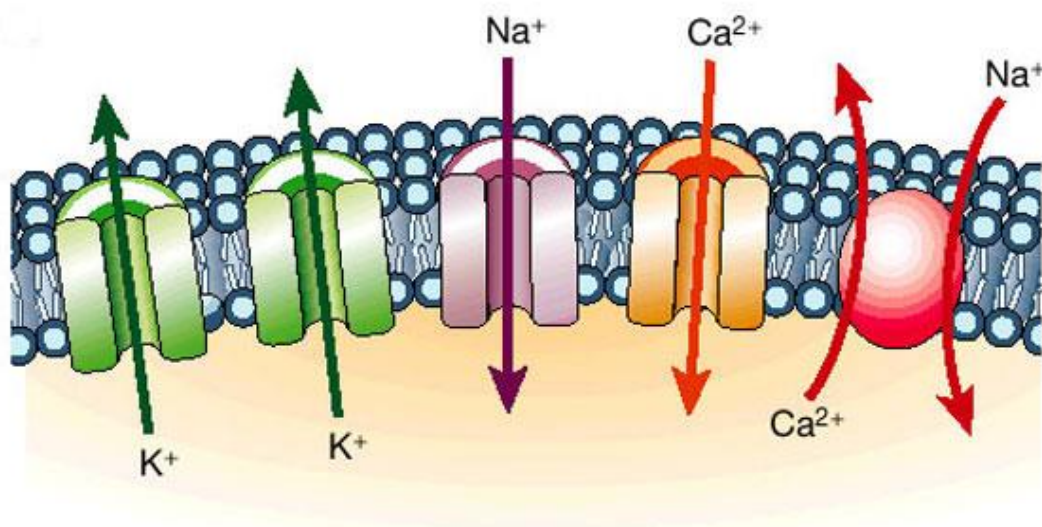


Figura 10. Representación de canales iónicos e intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ en una membrana celular. Fuente: <https://cajalesygalileos.wordpress.com/2013/04/28/canales-ionicos-y-celulas-excitables-aprende-ciencia/>

Además de estos canales, en la membrana encontramos bombas e intercambiadores, algunos de los cuales son:

- Bomba Na^+/K^+ : por cada tres iones de Na^+ que saca al medio extracelular, introduce 2 iones de K^+ .

- Intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$: por cada ion de Ca^{2+} que saca de la célula, introduce 3 iones de Na^+ . Podemos observar una representación de este intercambiador en la figura 10.
- Co-transportador K^+/Cl^- : por cada ion de K^+ que saca de la célula, saca otro de Cl^- .

2.5. ACOPLAMIENTO ELECTROMECAÍNICO

El acoplamiento excitación-contracción consta de una serie de pasos, que podemos observar en la figura 11.



Figura 11. Fases acoplamiento excitación-contracción. Fuente: Costanzo, L. S. (2018). Fisiología. Elsevier.

En primer lugar, la despolarización de la célula se propaga hasta el interior a través de los túbulos T. Una característica del PA cardíaco es la entrada de Ca^{2+} durante la meseta (despolarización).

El aumento de Ca^{2+} intracelular, junto con la liberación del mismo ion desde los depósitos en el retículo sarcoplásmico a través de receptores de rianodina (canales de liberación de Ca^{2+}). Esto hace que la concentración intracelular de Ca^{2+} aumente aún más.

En ese momento, el Ca^{2+} se une a la TnC, la tropomiosina cambia de dirección y se produce la interacción entre actina y miosina. Se unen actina y miosina, formando enlaces cruzados que luego se rompen, los filamentos gruesos y finos se desplazan unos sobre otros, generando

tensión. Este ciclo de enlaces cruzados continúa hasta que no haya suficiente Ca^{2+} para ocupar los puntos de unión sobre la TnC.

La relajación se produce cuando el calcio se acumula en el RS por la acción de la Ca^{2+} ATPasa, que hace llegar la concentración hasta la de reposo (Costanzo, L. S., 2018).

2.6. PATOLOGÍA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca (IC) o *heart failure* (HF) en inglés es un síndrome clínico donde el corazón es incapaz de proporcionar suficiente flujo de sangre para satisfacer las necesidades metabólicas o el retorno venoso sistémico.

Está causada por una pérdida crítica de células miocárdicas funcionales tras una lesión en el corazón. Esta lesión puede darse por diversas causas, pero las más frecuentes son la enfermedad isquémica cardíaca, hipertensión y diabetes.

La disfunción puede afectar al lado izquierdo, al derecho o a ambos. Si afecta al izquierdo, los síntomas son el resultado del aumento de la presión arterial y congestión pulmonar, lo que provoca disnea y tos. En cambio, si afecta al derecho suele deberse a la presencia previa de disfunción en el lado izquierdo. En este caso, se eleva la presión en la vena cava, lo que provoca un aumento de la presión en el hígado, tracto intestinal y extremidades inferiores (Kemp & Conte, 2012).

Muchos pacientes no llegan a sentir estos síntomas porque el organismo pone en marcha los mecanismos compensatorios cuando el corazón empieza a fallar. No obstante, estos mecanismos compensatorios son eficaces durante un tiempo limitado.

Los principales mecanismos de defensa son la taquicardia en reposo y el aumento del tamaño del corazón. Es decir, aumenta el número de latidos por unidad de tiempo para bombear más sangre y aumenta el tamaño para tener contracciones más fuertes (Colomer, 2006).

Esta patología conlleva un remodelado electrofisiológico afectando a distintas corrientes, ya sea aumentándolas o disminuyéndolas. En el primer caso, encontramos corrientes tales como I_{NaL} , I_{CaL} , I_{NCX} , I_{Nab} e I_{Cab} . En el caso contrario, tenemos que las corrientes I_{Na} , I_{to} , I_{Ks} , I_{K1} , I_{NaK} , J_{SERCA} y J_{leak} se ven disminuidas por la patología.

No obstante, los factores por los que se modifica cada corriente varían según el estudio, realizado en distintas condiciones y especies (Gómez et al. 2015).

2.7. MODELADO DE UN CARDIOMIOCITO

A lo largo de los años, se han desarrollado múltiples modelos computacionales para predecir el comportamiento de las células, de los cardiomiocitos en este caso. Estas simulaciones son valiosas en situaciones donde el experimento puede ser complicado o incluso imposible.

También cuando el material o maquinaria necesaria es difícil de obtener y/o muy cara o cuando el experimento puede resultar peligroso.

Hodgkin y Huxley realizaron experimentos en el axón de un calamar. En estos experimentos, descubrieron que la membrana celular se comporta como un condensador de $1\mu\text{F}/\text{cm}^3$. Además, comprobaron que los distintos canales se comportaban como una fuente de tensión en paralelo con una resistencia variable, tal como observamos en la figura 12.

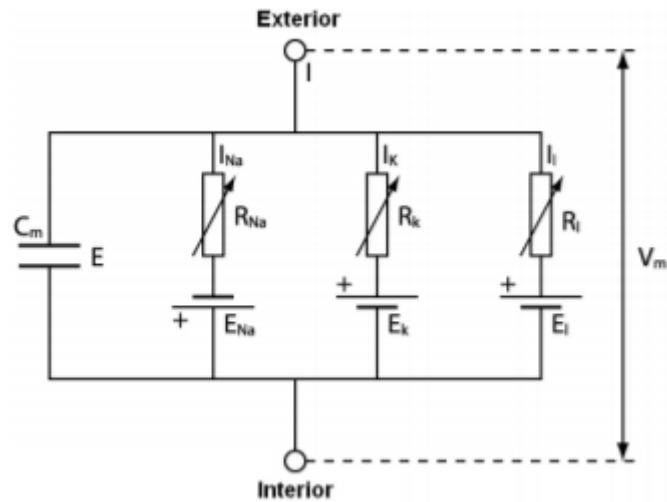


Figura 12. Circuito equivalente a una célula. Fuente: Agudelo (2010)

En la figura 12 se observa que las distintas corrientes se representan en paralelo al condensador que representa a la membrana lipídica. Por otra parte, las resistencias hacen referencia a las conductancias de cada uno de los canales (Agudelo, 2010).

Consideramos que al excitar una célula, se induce una corriente de estímulo I_e que sale del medio intracelular. Si aplicamos la primera Ley de Kirchoff sobre el circuito de la figura 12, siendo I_{cond} la corriente que pasa por el condensador e I_{ion} la suma de las corrientes que pasan por cada canal iónico, obtenemos que:

$$I_{cond} + I_e + I_{ion} = 0 \quad (2)$$

Teniendo en cuenta que:

$$I_{cond} = C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} \quad (3)$$

$$I_{ion} = g_{ion} \cdot (V_m - E_{ion}) \quad (4)$$

Sabiendo que g_{ion} es la conductancia de cada uno de los canales iónicos y E_{ion} el potencial de reposo de cada ion.

Si además, consideramos que tenemos corrientes procedentes de bombas, intercambiadores y co-transportadores (I_{otros}), podemos expresar (2) como:

$$C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} + I_e + \Sigma g_{ion} \cdot (V_m - E_{ion}) + I_{otros} = 0 \quad (5)$$

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es estudiar el comportamiento electromecánico de células ventriculares humanas en condiciones normales y de insuficiencia cardíaca. El objetivo, por tanto, es acoplar el modelo mecánico de Land et al. (2017) al modelo electrofisiológico de potencial de acción ventricular humano de Tomek et al. (2019), y posteriormente, estudiar los efectos que supondría la incorporación de una patología como la insuficiencia cardíaca. Para ello, se han establecido una serie de objetivos específicos:

Comparación entre modelo de O'Hara et al. (2011) y Tomek et al. (2019). Con esto, se pretende determinar qué modelo presenta un comportamiento más semejante al de un cardiomiocito real. Para ello, se compararán las curvas de potencial de acción, calcio intracelular y fuerza de contracción.

Incorporación de las ecuaciones mecánicas de Land et al. (2017) tanto a O'Hara et al. (2011) como a Tomek et al. (2019). Mediante este proceso, se observarán los cambios producidos en los dos modelos al incorporar la mecánica.

Realización de un análisis de sensibilidad, para determinar los valores de parámetros mecánicos que provoquen una respuesta similar a la real.

Estudiar el efecto de distintos valores de longitud del sarcómero λ sobre el potencial de acción, el calcio intracelular y la fuerza total. Además, se estudiará el efecto sobre el APD₉₀ y los picos de calcio y fuerza al variar la frecuencia, para distintos valores de λ .

Incorporación de la insuficiencia cardíaca. Se añadirán los cambios característicos de dicha patología y se estudiarán los efectos sobre potencial de acción, calcio intracelular y fuerza total. También se estudiará el efecto del valor de λ y de la frecuencia, así como de la modificación de distintos parámetros.

CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL MODELO COMPUTACIONAL

4.1. MODELO DE O'HARA ET AL. (2011)

Se trata de un modelo de un único miocito ventricular, el cual reproduce su funcionamiento y permite estudiar su comportamiento (O'Hara et al., 2011).

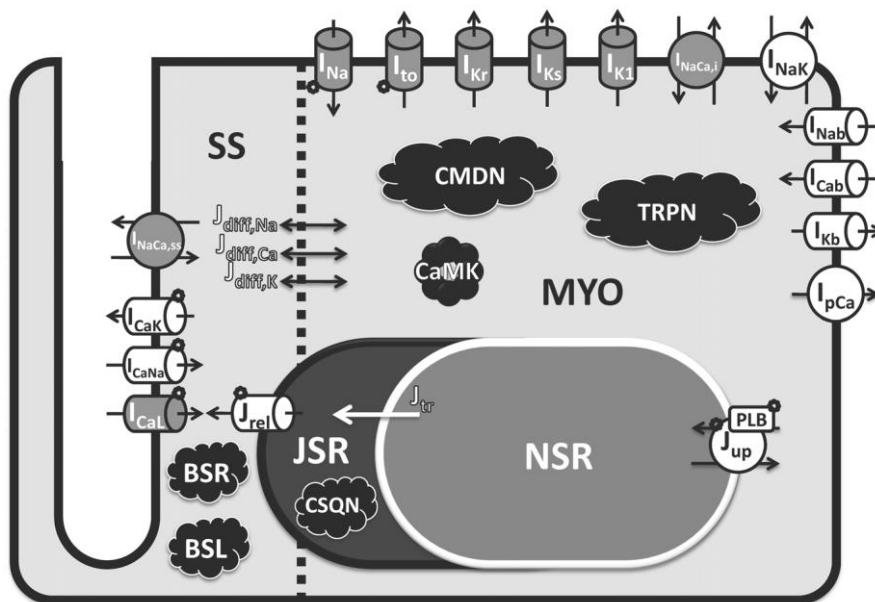


Figura 13. Diagrama del modelo de un cardiomiocito humano. Fuente: O'Hara et al. (2011)

En la figura 13 encontramos un diagrama esquemático de un miocito humano según O'Hara et al. (2011). En este, encontramos 4 compartimentos:

- MYO: sarcoplasma
- JSR: retículo sarcoplásmico de unión
- NSR: red del retículo sarcoplásmico
- SS: subespacio, espacio cerca de los túbulos T

Además, están representadas una serie de corrientes que entran o salen de cada uno de estos compartimentos, así como bombas e intercambiadores.

Este estudio se llevó a cabo para estudiar y prevenir arritmias humanas que pudieran derivar en muertes súbitas, ya que los anteriores estudios se realizaron sobre células de otras especies (O'Hara et al., 2011).

4.2. MODELO DE TOMEK ET AL. (2019)

En el artículo de Tomek et al. (2019) se realiza un diseño, desarrollo, calibración y validación de un modelo ventricular humano para simulaciones electrofisiológicas y tratamiento de calcio. Como podemos observar en la tabla 1, este modelo se basa en el de O'Hara en algunos aspectos. No obstante, los modelos basados en ORd tienen ciertas inconsistencias como la morfología del potencial de acción o la duración del transitorio de calcio (Tomek et al., 2019).

Tabla 1. Criterios y estudios basados en humanos utilizados en la calibración y validación de ToR-ORd. Fuente: Tomek et al. (2019)

| Calibration | |
|--|---|
| Action potential morphology | (Britton et al., 2017; Coppini et al., 2013; Jost et al., 2013) |
| Calcium transient time to peak, duration, and amplitude | (Coppini et al., 2013) |
| I-V relationship and steady-state inactivation of L-type calcium current | (Magyar et al., 2000) |
| Sodium blockade is negatively inotropic | (Gottlieb et al., 1990; Tucker et al., 1982; Legrand et al., 1983; Bhattacharyya and Vassalle, 1982). |
| L-type calcium current blockade shortens the action potential | (O'Hara et al., 2011) |
| Early depolarisation formation under hERG block | (Guo et al., 2011) |
| Alternans formation at rapid pacing | (Koller et al., 2005) |
| Conduction velocity of ca. 65 m/s | (Taggart et al., 2000) |
| Validation | |
| Action potential accommodation | (Franz et al., 1988) |
| S1-S2 restitution | (O'Hara et al., 2011) |
| Drug blocks and action potential duration | (Dutta et al., 2017a; O'Hara et al., 2011) |
| Hyperkalemia promotes postrepolarisation refractoriness | (Coronel et al., 2012) |
| Hypertrophic cardiomyopathy phenotype | (Coppini et al., 2013) |
| Drug safety prediction using populations of models | (Passini et al., 2017) |
| Physiological QRS and QT intervals in ECG | (Engblom et al., 2005; van Oosterom et al., 2000; Boussejot et al., 1995; Goldberger et al., 2000) |

Al igual que en el modelo de O'Hara, Tomek et al. (2019) divide el cardiomiocito en una serie de compartimentos. Éstos los podemos observar en la figura 14 y son: espacio citosólico principal (main cytosolic pool), subespacio de unión (SS), retículo sarcoplásmico de unión (JSR), red del retículo sarcoplásmico (NSR). En esta figura, además, se marca en color naranja las corrientes que han sido modificadas o añadidas con respecto al modelo de O'Hara et al. (2011) y en verde los componentes modulados por CAMKII (Calcio calmodulina quinasa II) (Tomek et al., 2019).

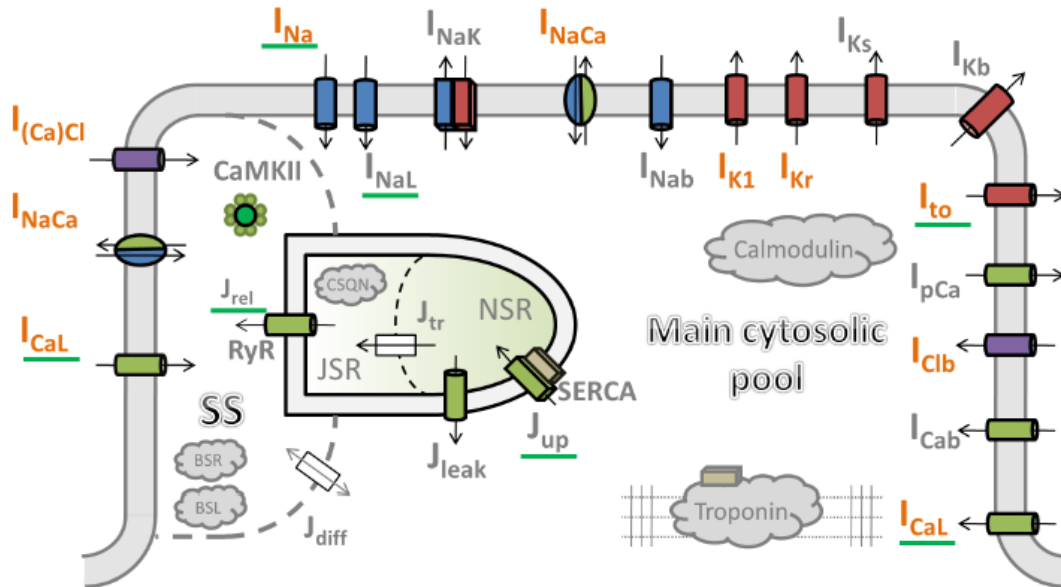


Figura 14. Diagrama del modelo de un cardiomiocito humano. Fuente: Tomek et al. (2019)

4.3. MODELO MECÁNICO DE LAND ET AL. (2017)

El modelo de Land et al. (2017) es el primer modelo que simula la tensión de miocitos teniendo en cuenta la longitud y la dependencia de la velocidad. Éste, se puede separar en dos modelos independientes: el modelo pasivo viscoelástico y el de tensión activa.

Los miocitos tienen una respuesta viscosa particular gracias a la molécula titina, que forma parte del aparato contráctil. La figura 15 representa el modelo usado para la respuesta viscoelástica. Se compone de un muelle con una relación fuerza-tensión exponencial (F_1), uno con relación lineal (F_2) y un amortiguador (F_d). Este amortiguador tiene parámetros distintos según el miocito se esté alargando o acortando para equilibrar las diferencias en las fuerzas viscosas observadas. En dicha figura observamos también el parámetro T_A que es el elemento contráctil activo. No obstante, T_A no tiene ninguna rigidez en el ajuste del modelo a los datos de tensión pasiva. Con este modelo de 3 parámetros similar a un sólido lineal estándar, podemos deducir mediante las ecuaciones que la fuerza total es la suma de F_1 y F_2 o, equivalentemente, de F_1 y F_d (Land et al. 2017).

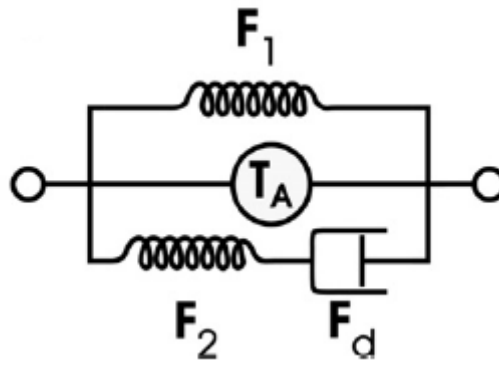


Figura 15. Modelo para la respuesta viscoelástica de un cardiomiocito humano. Fuente: Land et al. (2017)

En cuanto al modelo de fuerza activa, se basa en simular los cambios en la longitud de los miocitos debido al ciclo cardíaco (sístole y diástole). Para ello hace uso del calcio intracelular como variable de entrada. Al realizar simulaciones electrofisiológicas, cada potencial de acción genera un transitorio de calcio que permite calcular la tensión activa asociada a la actividad eléctrica del miocito.

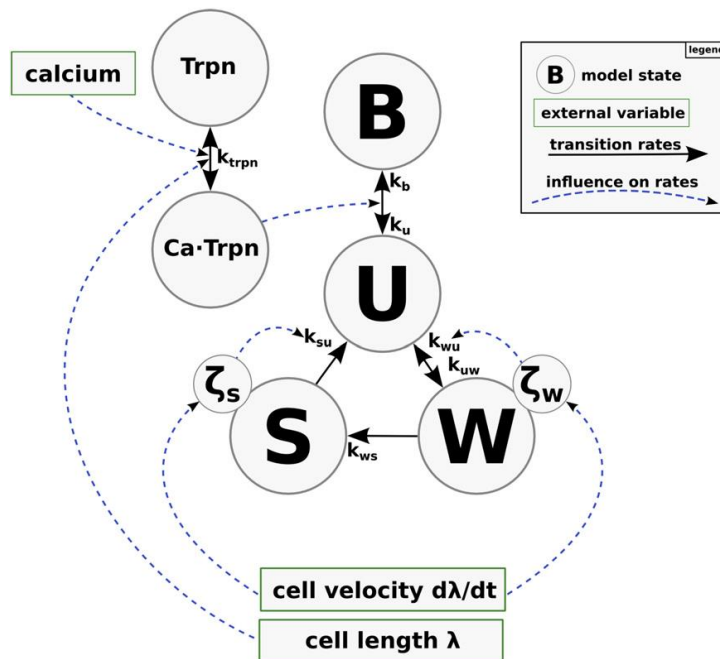


Figura 16. Modelo para la fuerza activa de un cardiomiocito humano. Fuente: Land et al. (2017)

En la figura 16 observamos una representación del modelo de fuerza activa, concretamente de los diferentes estados en los que se puede encontrar el puente cruzado. Dichos estados son: bloqueado (B), estado de puente cruzado libre (U), estado anterior al golpe de energía (W) y estado tras el golpe de energía (S); además, los estados W y S tienen estados adicionales ζ_w

y ζ_s . Estos estados mantienen registro de la distorsión media de los puentes en los estados W y S, respectivamente. También observamos cómo la unión del calcio a la troponina interviene en la transición entre los estados B y U.

La fuerza se genera gracias a dos tipos de filamentos: delgados y gruesos. Los delgados se componen de actina, tropomiosina y troponinas (TnC y TnI), mientras que los gruesos por puentes cruzados de miosina.

La tensión activa se genera cuando los puentes cruzados de miosina que forman parte de los filamentos gruesos se unen a los sitios de unión de la actina del filamento delgado y luego se produce un golpe de energía. Es decir, que la tensión activa se genera por la distorsión inducida por dicho golpe de energía y por cambios en la longitud de los miocitos.

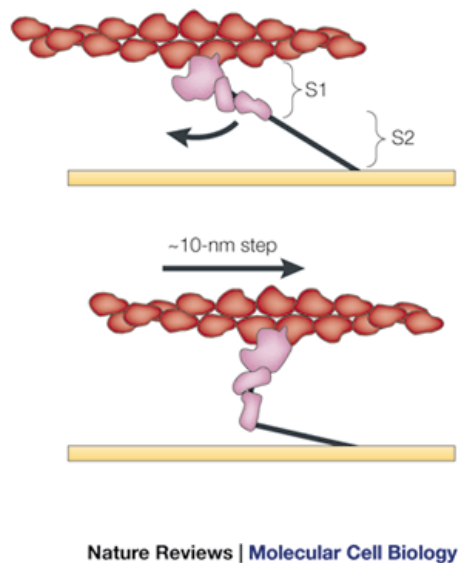


Figura 17. Representación del modelo de puente cruzado. Fuente: Spudich (2001)

En la figura 17 se representa el modelo del puente cruzado. En rojo tenemos la actina, en rosa la miosina y la línea negra corresponde al filamento. El golpe de energía se produce por la flexión del filamento en el segmento S1. Si el fragmento S2 está unido al filamento grueso (superficie amarilla horizontal), dicho golpe provoca el desplazamiento de actina en sentido contrario al golpe de energía. Es decir, la flexión impulsa la actina mientras que la miosina no se mueve.

El proceso para la generación de la tensión es el siguiente: cuando la tropomiosina está en reposo, se enrolla helicoidalmente alrededor de la actina (filamento delgado). Entonces, bloquea los sitios de unión para la miosina presentes en la actina y se mantiene en esa posición (estado B) gracias a la TnI.

A continuación, la concentración de calcio aumenta debido a la activación eléctrica del miocito. En ese momento, los iones de calcio se unen al sitio de unión regulador en la TnC. La TnC hace que la TnI se aleje de la tropomiosina, la cual está bloqueada. Esto último es lo que permite generar la tensión activa gracias a la unión de los puentes cruzados.

Finalmente, cabe destacar que la tensión depende de la longitud. Es decir, que un incremento en el volumen cardíaco nos lleva a una mayor cantidad de sangre eyectada, lo que se conoce como el efecto de 'Frank-Starling' (Land et al. 2017).

4.4. ACOPLAMIENTO DE LOS MODELOS DE TOMEK ET AL. (2019) Y LAND ET AL. (2017)

El modelo acoplado, programado en MATLAB, consta de dos partes: *model* y *main*.

En el *model*, están definidos los parámetros y ecuaciones para realizar las distintas simulaciones. Para este caso, se ha partido del modelo de Tomek et al. (2019) y se han introducido una serie de cambios.

Primero, insertamos las ecuaciones propias de la mecánica del modelo de Land et al. (2017), separadas en tensión activa y modelo pasivo. En la tensión activa, tenemos una serie de parámetros y las ecuaciones que modelan la unión de Ca^{2+} a la troponina, el modelo de puente cruzado, dependencia de la velocidad y la tensión activa como tal. En cambio, en el modelo pasivo encontramos una serie de parámetros y las ecuaciones independientes de la electrofisiología celular y relacionadas con las características viscoelásticas de los miocitos.

Otro de los cambios está representado en la figura 18, donde observamos cómo se inserta el parámetro λ , que puede ser fijo (isométrico) o variar a lo largo del ciclo cardíaco.

```
28 -   if length(mech.lambda)==1
29 -
30 -       %Valor original de lambda
31 -       lambda = mech.lambda; % default=1
32 -       dLambda = mech.dLambda; % default=0 extension ratio in 1/ms
33 -   else
34 -       dt=mech.dt;
35 -       tpoint=round(t/dt);
36 -       if tpoint<=1, tpoint=1; end
37 -       lambda=mech.lambda(tpoint);
38 -       dLambda = mech.dLambda(tpoint);
39 -   end
```

Figura 18. Código para introducir λ sobre Tomek et al. (2019)

Por otra parte, en el *main* definimos el valor del CL y de los latidos, como se puede observar en la figura 19. El principal cambio introducido en el *main* ha sido el código de la figura 20.

```
12 -   param.bcl = 1000; % basic cycle length in ms
13 -   CL=param.bcl;
14 -   beats = 500; % number of beats
15 -   ignoreFirst = beats - 1; % this many beats at the start of the simulations
16 -   %are ignored when extracting the structure of simulation outputs
17 -   %(i.e., beats - 1 keeps the last beat).
```

Figura 19. Definición de parámetros en el *main* del acoplamiento electromecánico

```
33 - mech.isacs = 0; % 0 / 1: Isacs
34 - mech.emcoupling = 1; % 0: ToR-ORd only; 1: ToR-ORd-Land interaction and feedback
35 -     mech.mode = 'intact'; % 'skinned'/'intact'
36 -     mech.lambda = 1; %1.1 max in Isacs; default Land: 1
37 -     mech.dLambda = 0;
```

Figura 20. Cambios en el *main* del modelo de Tomek et al. (2019) al acoplar el modelo de Land et al. (2017)

La línea 34 de la figura 20 nos permite trabajar con el modelo de Tomek et al. (2019) exclusivamente si `mech.emcoupling` toma el valor 0 o acoplado con el modelo de Land et al. (2017) si vale 1. Es decir, activa o desactiva el comportamiento electromecánico. La siguiente línea nos permite trabajar con células aisladas (*skinned*) o en un músculo (*intact*). El siguiente parámetro, `mech.lambda`, nos permite cambiar el valor de λ para realizar distintas simulaciones.

A partir de estos cambios, se pueden realizar distintas simulaciones modificando algunos parámetros. En nuestro caso, hemos modificado los parámetros `ku` y `ntm` de la tensión activa, que corresponden a un coeficiente de velocidad y un coeficiente de Hill respectivamente, en el *model* y, el valor de λ y la duración del ciclo cardíaco en el *main*.

4.5. MODELADO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Para simular el comportamiento en condiciones de insuficiencia cardíaca, se ha partido del modelo resultante del acoplamiento entre los modelos de Tomek et al. (2011) y Land et al. (2017) y se han introducido una serie de cambios, especialmente en el *model*. En el *main*, simplemente cambiamos el *model* que ejecutaremos.

En la tabla 2 observamos los cambios realizados sobre las conductancias de algunas corrientes. Los datos son los mismos que los obtenidos por Gomez et al. (2014) con excepción de la corriente I_{NaL} y la constante de tiempo de la puerta de inactivación de I_{NaL} , τ_{HL} (cuyo porcentaje era del 180). Esto es debido a que los factores de Gomez et al. (2014) están adaptados al modelo de O'Hara et al. (2011). Como Tomek et al. (2019) tiene una corriente I_{NaL} más pronunciada, el factor multiplicativo debe ser menor para que la prolongación del APD entre dentro de los rangos de insuficiencia cardíaca.

Además, en la tercera columna se refleja los modelos en los que se han basado para realizar dichas modificaciones.

Estudio mediante simulación del comportamiento electromecánico ventricular en insuficiencia cardíaca

Tabla 2. Cambios en las conductancias de las corrientes al introducir insuficiencia cardíaca. Fuente: Gomez et al. (2014)

| Ionic Parameter modified | % in the HF model compared to the normal model | | Experimental conditions |
|---|--|-----------|--|
| | GPB model | ORd model | |
| I_{NaL} | 200% | 180% | Isolated cardiomyocytes from LV mid-myocardium of failing dog hearts [88] Whole cell voltage clamp (room temperature) [3] |
| I_{hL} | 200% | 180% | Isolated cardiomyocytes from LV mid-myocardium of failing dog hearts [88] Whole cell voltage clamp (room temperature) [3] |
| I_{to} | 40% | 40% | Isolated cardiomyocytes from LV mid-myocardium of failing human hearts. Whole cell voltage clamp (room temperature) [4] |
| I_{K1} | 68% | 68% | Review article. Several species [5] |
| I_{NaK} | 90% | 70% | Measurements of human myocardial [7] Na,K-ATPase concentration in failing hearts [5] Review article. Several species [6] |
| I_{Nab} | 0 | 100% | Simulation of human HF [89] |
| I_{Cab} | 153% | | Simulation of human HF [89] |
| I_{NCX} | 175% | 175% | Simulation of human HF [90] |
| J_{SERCA} | 50% | 50% | Isolated cardiomyocytes from LV of failing human hearts. Measurements of Ca^{2+} uptake rates by the SR (37°C) [8] |
| I_{leak} | 300% | 130% | Review article [9] |
| EC_{SOSR} | 89% | | Review article [10] Isolated cardiomyocytes from LV of failing rabbit hearts. Measurements of RyR sensitivity to SR Ca^{2+} [91] |
| $CaMKa$ | | 150% | Review article [10]. Transgenic mice [11] |
| $J_{rel,NP,\infty} Ca^{2+} sensitivity$ | | 80% | Review article [92] |

Con estos cambios realizados, podemos hacer una serie de pruebas cambiando algunos parámetros. En este caso, se ha modificado la frecuencia (o BCL) y el valor de λ , para estudiar su efecto; y el $[Ca^{2+}]_{T50}$ ha quedado reducido al 60% de su valor original.

Además, se han modificado los factores por los que hemos multiplicado J_{SERCA} , I_{NCX} , J_{rel} y J_{leak} , $J_{rel,NP,\infty} Ca^{2+} sensitivity$ y J_{leak} para estudiar la sensibilidad a estos parámetros y ajustar a resultados experimentales tal y como se explica en el apartado de Resultados.

4.6. PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN

Para realizar las simulaciones, debemos en el archivo *main* definir una serie de parámetros. El primero, es la frecuencia.

Generalmente introducimos el valor del BCL (longitud del ciclo básico), que es la inversa de la frecuencia expresado en ms. El valor de este parámetro ha sido 1000 ms por regla general. No obstante, cuando se han realizado estudios de la modificación de ciertos parámetros con la frecuencia, se ha simulado también a 500 y 2000 ms.

Otro parámetro importante es el número de latidos. Esto es, el número de veces que estimulamos. Para el modelo de O'Hara et al. (2011) el valor usado era 1000 y para Tomek et al. (2019), 100 asegurándose la estabilidad de los modelos. No obstante, al incorporar tanto los modelos de Land et al. (2017) como insuficiencia cardíaca, el valor ha cambiado a 500 tanto para O'Hara et al. (2011) como para Tomek et al. (2019), siendo un equilibrio aceptable entre coste computacional y estabilidad del modelo.

4.7. MEDIDA DE BIOMARCADORES

Además de realizar las simulaciones de distintos modelos, se han obtenido una serie de biomarcadores. Los podemos dividir entre si corresponden a potencial, calcio o fuerza.

En el caso del potencial, los valores obtenidos corresponden al tiempo transcurrido en el 90% de repolarización del potencial de acción del miocito (APD_{90}), la amplitud del potencial de acción (V_{pp}), el valor máximo de la derivada del potencial de acción (dV/dt_{max}), los valores mínimo (V_r) y máximo (V_p) del potencial de acción y el momento en que se da la máxima derivada ($t_{maxderiv}$). De estos biomarcadores, se expresan en milisegundos (ms) el APD_{90} y $t_{maxderiv}$; en milivoltios (mV) el V_{pp} , V_r y V_p ; y en mV/ms la dV/dt_{max} .

Para el calcio, los biomarcadores obtenidos son el tiempo transcurrido hasta el 90% de la recuperación del calcio intracelular ($CaTD_{90}$), la amplitud del calcio intracelular ($\Delta[Ca^{2+}]_i$), los valores máximo ($[Ca^{2+}]_{i,max}$) y mínimo ($[Ca^{2+}]_{i,min}$) del calcio intracelular y el valor máximo de la derivada del calcio con respecto al tiempo (dCa/dt_{max}). Se expresa en ms el $CaTD_{90}$; en milimolar (mM) la $\Delta[Ca^{2+}]_i$, $[Ca^{2+}]_{i,max}$ y $[Ca^{2+}]_{i,min}$ y en mM/ms la dCa/dt_{max} .

Finalmente, los biomarcadores de la fuerza son el tiempo transcurrido desde el inicio del estímulo hasta el pico (t_{tp}), el tiempo transcurrido hasta el 50% de la repolarización (rt_{50}), el tiempo transcurrido hasta el 95% de la repolarización (rt_{95}) y el valor máximo (máx) y mínimo (mín) de la fuerza. Los tres primeros (t_{tp} , rt_{50} y rt_{95}) se expresan en ms, y los dos últimos en kilopascales (kPa).

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. COMPARACIÓN COMPORTAMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO DEL MODELO DE O'HARA ET AL. (2011) CON TOMEK ET AL. (2019)

En primer lugar, se procedió a comparar los modelos electrofisiológicos en condiciones normales y en células endocárdicas. Los resultados obtenidos los podemos observar en la figura 20.

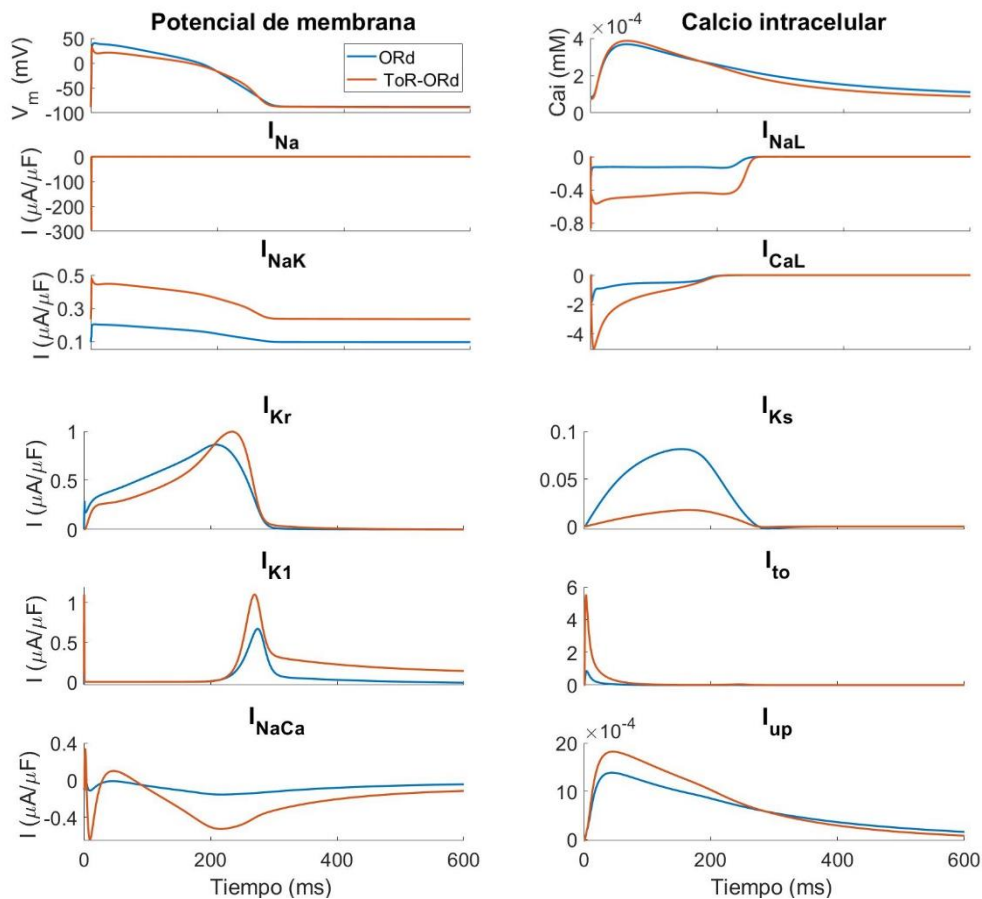


Figura 21. Comparación entre modelos O'Hara et al. (2011) y Tomek et al. (2019)

En un primer momento, se compararon el potencial, calcio y diversas corrientes entre el modelo de O'Hara et al. (2011) y Tomek et al. (2019). Para la comparación, se han realizado las simulaciones en estado estacionario tras 500 latidos.

Se puede comprobar que, en Tomek et al. (2019), el potencial tiene una meseta inferior y un APD_{90} ligeramente superior. La línea base del calcio intracelular es ligeramente más baja del rango definido por Coppini et al. (2013) y el $CaTD_{90}$ es más grande.

El calcio es inferior debido a que cambia el APD; como se prolonga el potencial de acción, también aumenta la duración de la recuperación del transitorio de calcio al 90% ($CaTD_{90}$), aunque queda dentro del rango de datos experimentales.

También observamos que las corrientes I_{NaL} , I_{CaL} e I_{Ks} son menores hasta que se igualan a las del otro modelo a los 300ms.

Dada la mayor similitud del modelo de Tomek et al. (2019) comparado con el modelo de O'Hara et al. (2011) con los datos experimentales explica la elección de este modelo para los siguientes resultados.

5.2. COMPARACIÓN Y CALIBRACIÓN ELECTROMECAÁNICA DEL MODELO DE TOMEK ET AL. (2019) CON LAND ET AL. (2017)

Una vez comparados los modelos electrofisiológicos, acoplamos ambos con el modelo de Land et al. (2017) obteniendo los modelos electromecánicos y posteriormente, calibramos la fuerza resultante. Para ello, hacemos uso de los resultados de Margara et al. (2020), modificando así los parámetros k_u y ntm del modelo mecánico.

La figura 22 recoge los resultados obtenidos.

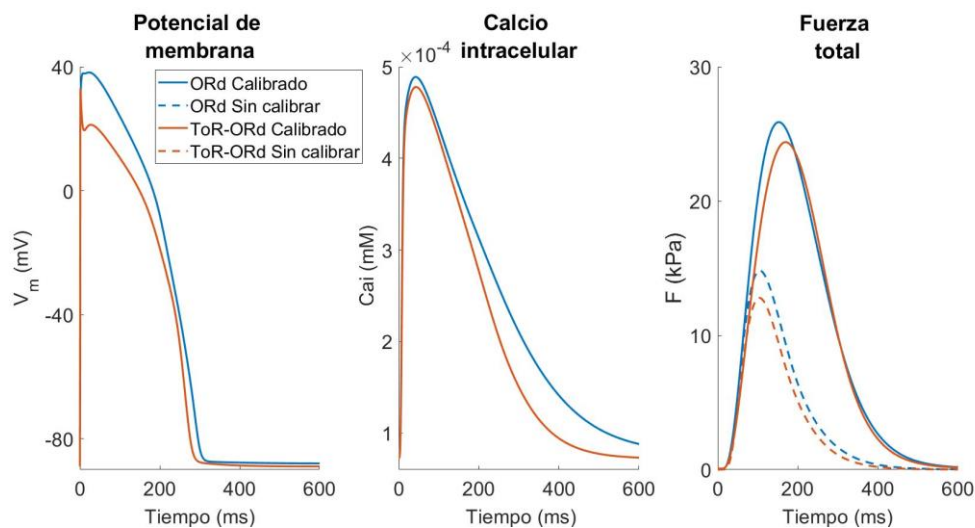


Figura 22. Comparación entre modelos calibrados y sin calibrar

Se observa que ni el potencial ni el calcio sufren cambios al calibrar los modelos electromecánicos, manteniendo una buena similitud con los datos experimentales. Podemos observar la cómo el proceso de calibración afecta únicamente a la fuerza, aumentándola en ambos casos.

5.3. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL MODELO ELECTROMECAÁNICO

Realizamos este análisis de sensibilidad para comprobar si los valores de k_u y ntm usados por Margara et al. (2020) son los que permiten que la fuerza se asemeje más a la curva experimental.

Una vez acoplados los modelos de Tomek y Land, se procedió a cambiar los valores de los parámetros modificados durante el proceso de calibración (k_u y n_{tm}). La siguiente figura representa distintos biomarcadores de fuerza frente a uno de los parámetros para distinto valor del otro parámetro. Esto es, los biomarcadores frente a k_u para distintos valores de n_{tm} (figura 23A) y viceversa (figura 23B).

Para mejor visualización, las líneas discontinuas horizontales marcan los límites y la vertical indica el valor calibrado, marcados por Margara et al. (2020). Los valores de los límites los podemos observar en la tabla 3.

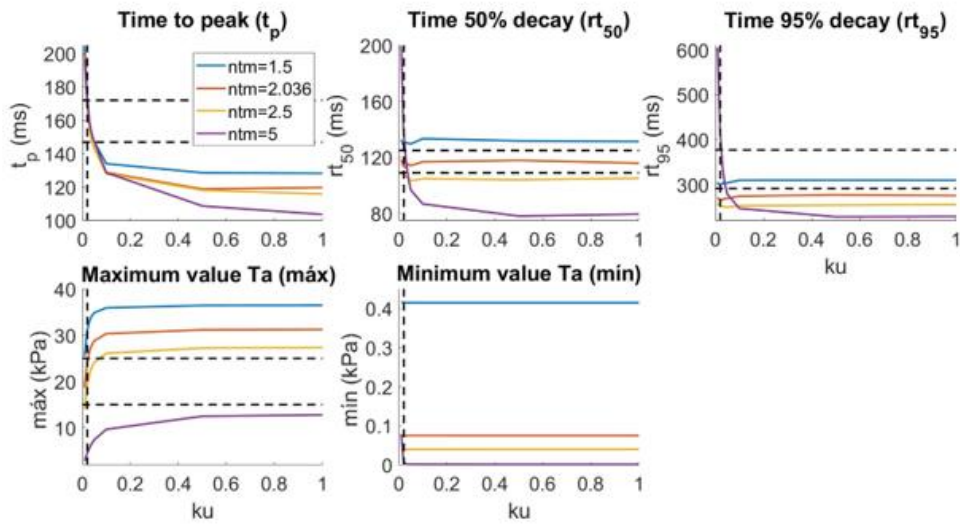
Tabla 3. Rangos valores biomarcadores de fuerza. Datos tomados de Margara et al. (2020)

| Biomarcador | Rango valores |
|----------------------------------|----------------------|
| t_{tp} (ms) | 147-172 |
| rt_{50} (ms) | 109-125 |
| rt_{95} (ms) | 291-377 |
| máx (kPa) | 15-25 |
| mín (kPa) | Lo más bajo posible |

En la figura 23 se observa cómo varían los distintos biomarcadores de fuerza para distintos valores de k_u y n_{tm} . Además, las líneas horizontales negras discontinúan marcan el valor mínimo y el máximo de los rangos en los que se debería encontrar cada uno de los biomarcadores, valores presentes en la tabla 3. Finalmente, la línea negra discontinua vertical se sitúa sobre el valor calibrado de k_u (figura 23A) y n_{tm} (figura 23B) según Margara et al. (2020). Ambos parámetros se han reducido respecto a su valor original ($k_u=1$, $n_{tm}=5$), especialmente k_u para llegar a los valores de fuerza aceptables.

El comportamiento deseado es aquel en el que las curvas se encuentren dentro de los rangos de la tabla 3. Esto ocurre en todos los biomarcadores excepto rt_{95} para el valor calibrado ($n_{tm}=2.036$ y $k_u=0.021$). Es decir, que la curva correspondiente al valor calibrado, se encuentra dentro de los límites horizontales cuando se cruza con la línea vertical en la mayor parte de los casos.

A



B

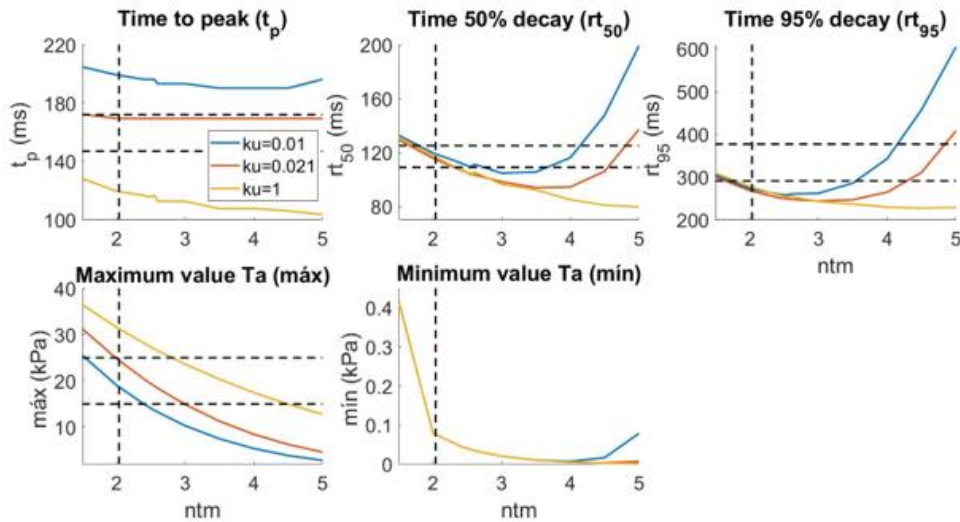


Figura 23. A: Variación de los biomarcadores de fuerza con respecto a ku para distintos valores de ntm . B: Variación de los biomarcadores de fuerza con respecto a ntm para distintos valores de ku

5.4. SIMULACIONES ISOMÉTRICAS

En todas las simulaciones realizadas hasta ahora se ha mantenido el valor de λ fijo e igual a 1.

Una vez calibrado el modelo, procedemos a realizar pruebas con distintos valores de λ . En cada una, el parámetro λ se ha mantenido constante a lo largo de todo el ciclo cardíaco, por lo que los resultados se corresponden con pruebas isométricas. En la figura siguiente, se observa el efecto que tiene sobre el potencial de membrana, el calcio intracelular y la fuerza total.

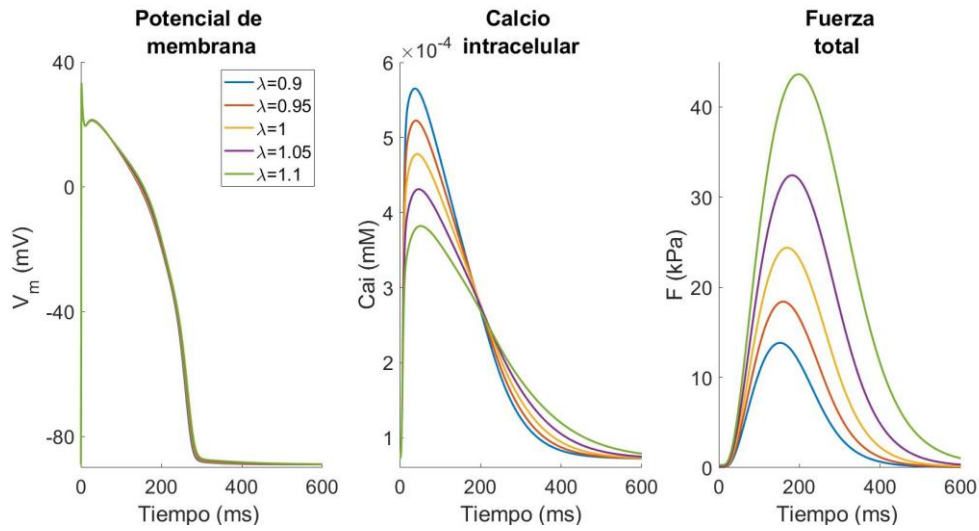


Figura 24. Efecto de la modificación de λ sobre potencial de membrana, calcio intracelular y fuerza total

Tabla 4. Valores de los biomarcadores de potencial para distintas λ

| Lambda λ | APD ₉₀ (ms) | V _{pp} (mV) | dV/dt _{max} (mV/ms) | V _r (mV) | V _p (mV) | t _{maxderv} (ms) |
|------------------|------------------------|----------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| 0.9 | 268.57 | 122.10 | 350.40 | -88.99 | 33.11 | 0.95 |
| 0.95 | 270.24 | 122.08 | 350.28 | -88.99 | 33.09 | 0.95 |
| 1 | 271.84 | 122.05 | 350.12 | -88.99 | 33.06 | 0.95 |
| 1.05 | 273.24 | 122.02 | 349.90 | -88.99 | 33.03 | 0.95 |
| 1.1 | 274.29 | 121.97 | 349.59 | -88.99 | 32.98 | 0.95 |

Tabla 5. Valores de los biomarcadores de calcio para distintas λ

| Lambda λ | CaTD ₉₀ (ms) | $\Delta[Ca^{2+}]_i$ (mM) | $[Ca^{2+}]_{i,max}$ (mM) | $[Ca^{2+}]_{i,min}$ (mM) | dCa/dt _{max} (mM/ms) |
|------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 0.9 | 297.62 | 4.93e-04 | 5.65e-04 | 7.21e-05 | 5.93e-05 |
| 0.95 | 318.97 | 4.50e-04 | 5.22e-04 | 7.22e-05 | 5.47e-05 |
| 1 | 346.38 | 4.06e-04 | 4.78e-04 | 7.22e-05 | 4.97e-05 |
| 1.05 | 384.37 | 3.59e-04 | 4.31e-04 | 7.23e-05 | 4.40e-05 |
| 1.1 | 438.82 | 3.09e-04 | 3.82e-04 | 7.26e-05 | 3.77e-05 |

Tabla 6. Valores de los biomarcadores de fuerza para distintas λ

| Lambda λ | t_{tp} (ms) | rt_{50} (ms) | rt_{95} (ms) | máx (kPa) | mín (kPa) |
|------------------|---------------|----------------|----------------|-----------|-----------|
| 0.9 | 153.19 | 98.61 | 240.57 | 13.83 | 0.0341 |
| 0.95 | 158.53 | 107.54 | 252.90 | 18.40 | 0.0501 |
| 1 | 169.37 | 114.67 | 266.54 | 24.39 | 0.0750 |
| 1.05 | 182.21 | 125.36 | 289.00 | 32.42 | 0.1184 |
| 1.1 | 198.77 | 141.35 | 325.75 | 43.62 | 0.2866 |

Podemos observar en la figura, que la modificación del valor de λ , no modifica casi el potencial de membrana. Esta afirmación se traduce en una gran similitud entre los distintos biomarcadores del potencial, que podemos observar en la tabla 4.

Por otra parte, para el caso del calcio observamos que a medida que aumentamos el valor de λ , reducimos el pico de calcio intracelular pero aumenta la duración del transitorio. Dichos aumentos y disminuciones, son observables en la figura 23 y la tabla 5.

Finalmente, cuanto mayor es el valor de λ , mayor es la fuerza total; también aumenta el tiempo transcurrido hasta el pico (t_{tp}) así como los tiempos de decaimiento (rt_{50} y rt_{95}), tal y como podemos observar en la figura 23 y tabla 6.

Estos resultados muestran la dependencia de la fuerza con la longitud definidos en el modelo de Land et al. (2017), que modulan la tensión máxima y la $[Ca^{2+}]_{T50}$. Una mayor sensibilidad al calcio con λ , favorece la unión de Ca^{2+} a la troponina y en consecuencia produce una mayor fuerza a la vez que disminuye el Ca^{2+} libre intracelular.

Comparado con los resultados obtenidos en Margara et al. (2020), la curva del potencial y sus biomarcadores, son muy similares a los obtenidos. En el caso del calcio, encontramos unos valores de pico y duración del transitorio ligeramente superiores. De la misma forma, el tiempo al pico y la fuerza máxima tienen valores superiores a los esperados.

Este aumento de la fuerza a medida que aumentamos la longitud λ , también lo podemos observar en los experimentos realizador por Campbell (2011) en cardiomiocitos.

5.4.1. Estudio del efecto de lambda al variar la frecuencia

En la figura 25 observamos el cambio en el APD_{90} , y los picos de calcio y fuerza para distintos valores de λ , a medida que modificamos la frecuencia.

Observamos cómo el APD_{90} es creciente además de tener una gran pendiente. Esta gran pendiente, no se asemeja a la expuesto por Margara et al. (2020) donde es menor, llegando a ser una curva casi horizontal en uno de los tramos.

Por otra parte, los picos de calcio y fuerza decrecen con el BCL, al igual que lo hacen las curvas experimentales obtenidas por Margara et al. (2020). En condiciones sanas es conocido que hay una relación Fuerza-Frecuencia positiva, que permite que bajo condiciones de mayor demanda (ej. ejercicio físico) en las que aumenta la frecuencia cardíaca haya un mayor bombeo de sangre.

Finalmente, destacamos que para todos los BCLs se mantiene que para mayores valores de λ , mayor es el APD_{90} y el pico de fuerza, y menor es el pico de calcio. Este hecho, lo podemos observar tanto en la figura 24 como en la figura 25.

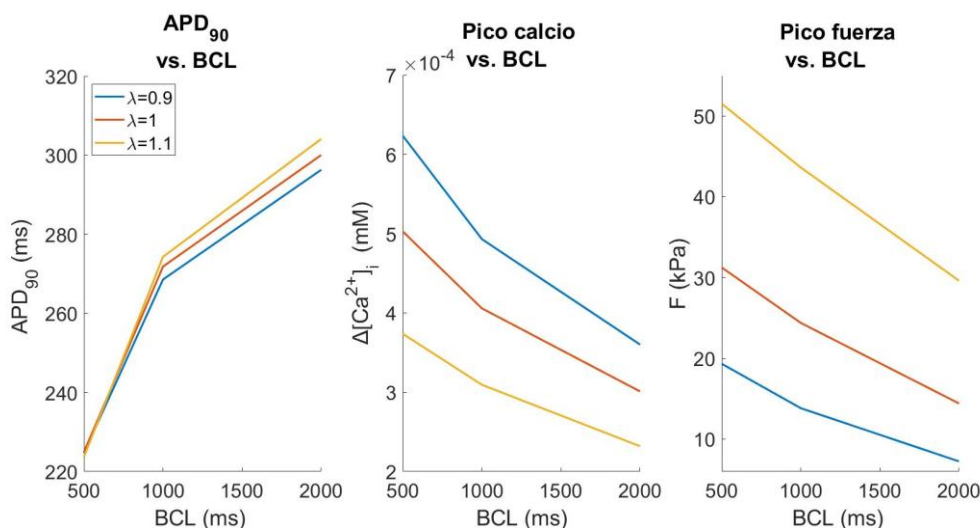


Figura 25. Efecto de la modificación de λ sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza

5.5. ACOPLAMIENTO MODELO INSUFICIENCIA CARDÍACA

5.5.1. Comparación control e insuficiencia cardíaca (HF)

En este apartado, introducimos la patología de insuficiencia cardíaca para así estudiar los efectos que tiene sobre el potencial, calcio intracelular y la fuerza. En la figura 26 observamos las curvas de potencial de membrana, calcio intracelular y fuerza en situación de control y en insuficiencia cardíaca.

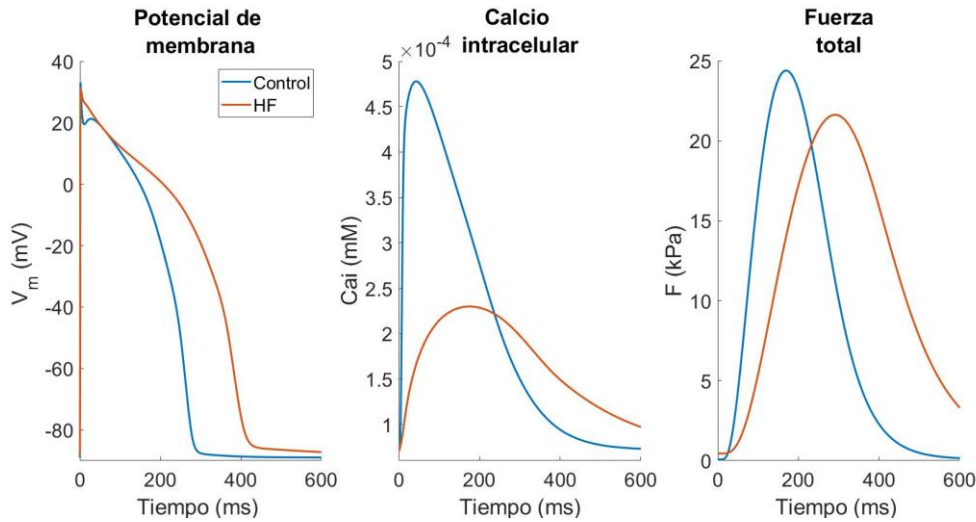


Figura 26. Comparación modelo sin insuficiencia cardíaca y con insuficiencia cardíaca

Por lo que al potencial de membrana respecta, en HF aumenta la duración del potencial. Estos cambios los observamos en la figura 26, así como en la tabla 7, donde podemos percibir que el APD_{90} es mayor en HF.

Este aumento es debido a la remodelación de la corriente I_{NaL} , que tiene un papel importante en las características del PA durante la meseta y la repolarización. Por tanto, un aumento de esta corriente, nos lleva a modificaciones en la duración del PA (Elshrif et al., 2015).

Tabla 7. Biomarcadores de potencial en control y HF

| | APD_{90} (ms) | V_{pp} (mV) | dV/dt_{max} (mV/ms) | V_r (mV) | V_p (mV) | $t_{maxderiv}$ (ms) |
|----------------|-----------------|---------------|-----------------------|------------|------------|---------------------|
| Control | 271.84 | 122.05 | 350.12 | -88.99 | 33.06 | 0.95 |
| HF | 400.23 | 119.35 | 328.98 | -88.14 | 31.21 | 0.94 |

Por otra parte, los cambios del calcio intracelular son visibles en la figura 26 y la tabla 8. Los principales cambios son el aumento de la duración y la disminución del pico en insuficiencia cardíaca con respecto a la situación de control. Una mayor duración se traduce en un calor superior de $CaTD_{90}$, y la disminución del pico, en un valor de $\Delta[Ca^{2+}]_i$ menor.

Estudio mediante simulación del comportamiento electromecánico ventricular en insuficiencia cardíaca

Tabla 8. Biomarcadores de calcio en control y HF

| | CaTD ₉₀ (ms) | $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ (mM) | $[\text{Ca}^{2+}]_{i,\text{máx}}$ (mM) | $[\text{Ca}^{2+}]_{i,\text{mín}}$ (mM) | dCa/dt _{max} (mM/ms) |
|----------------|-------------------------|---------------------------------|--|--|-------------------------------|
| Control | 346.35 | 4.06e-04 | 4.78e-04 | 7.22e-05 | 4.97e-05 |
| HF | 663.14 | 1.59e-04 | 2.30e-04 | 7.12e-05 | 3.20e-06 |

La fuerza alcanza un máximo menor y retardado en el tiempo. Esto se relaciona con un valor máximo menor y un t_{tp} mayor, ya que el pico se alcanza en un instante posterior. También, destaca una mayor anchura del pico, es decir que tarda más en restablecer el valor inicial; esto se relaciona con valores de rt_{50} y rt_{95} mayores. Al igual que en los casos de potencial y calcio, estas variaciones las podemos observar tanto en la figura 26 como en la tabla 9.

Tabla 9. Biomarcadores de fuerza en control y HF

| | t_{tp} (ms) | rt_{50} (ms) | rt_{95} (ms) | máx (kPa) | mín (kPa) |
|----------------|---------------|----------------|----------------|-----------|-----------|
| Control | 169.37 | 114.67 | 266.53 | 24.39 | 0.0750 |
| HF | 288.67 | 166.30 | 412.18 | 21.62 | 0.4472 |

Esta disminución del pico de fuerza la podemos encontrar en los experimentos realizados sobre el miocardio izquierdo ventricular de Holubarsch et al. (1998).

5.5.2. Comparación modelos O'Hara et. al (2011) y Tomek et. al (2019) al acoplar insuficiencia cardíaca electromecánica

En la figura 27 observamos la comparación entre los modelos de O'Hara et al. (2011) y Tomek et al. (2019) acoplados al modelo de Land et al. (2017) en situación de control y en insuficiencia cardíaca.

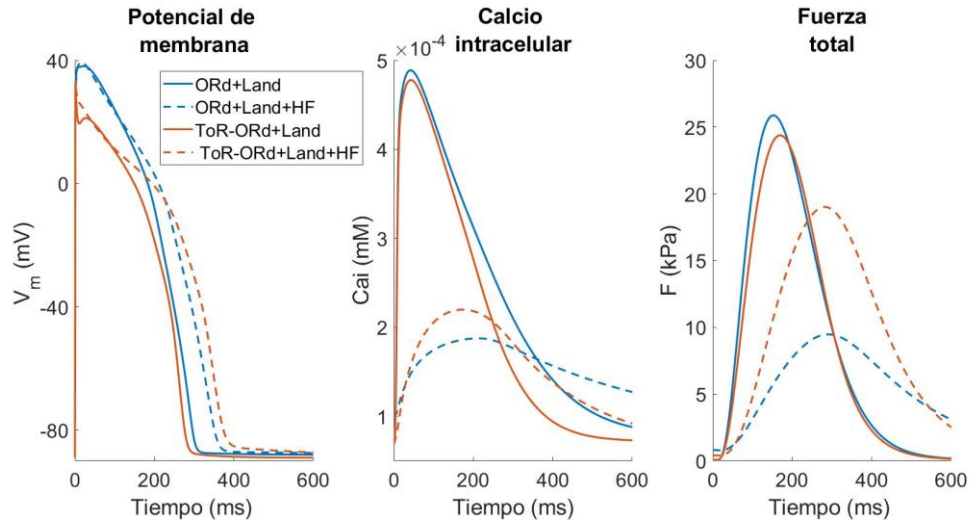


Figura 27. Comparación modelos O'Hara et al. (2017) y Tomek et al. (2019) acoplados al modelo de Land et al. (2017) sin insuficiencia cardíaca y con insuficiencia cardíaca

Tabla 10. Valores de los biomarcadores de potencial para distintos modelos cardíacos

| Modelo | APD ₉₀ (ms) | V _{pp} (mV) | dV/dt _{max} (mV/ms) | V _r (mV) | V _p (mV) | t _{maxderv} (ms) |
|------------------|------------------------|----------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| ORd+Land | 289.81 | 126.19 | 262.34 | -88.04 | 38.15 | 0.97 |
| ORd+Land+HF | 342.59 | 127.15 | 248.98 | -87.76 | 39.39 | 0.97 |
| ToR-ORd+Land | 271.84 | 122.05 | 350.12 | -88.99 | 33.06 | 0.95 |
| ToR-ORd +Land+HF | 365.71 | 119.35 | 329.63 | -88.08 | 31.27 | 0.93 |

Tabla 11. Valores de los biomarcadores de calcio para distintos modelos cardíacos

| Modelo | CaTD ₉₀ (ms) | $\Delta[Ca^{2+}]_i$ (mM) | $[Ca^{2+}]_{i,max}$ (mM) | $[Ca^{2+}]_{i,min}$ (mM) | dCa/dt _{max} (mM/ms) |
|------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| ORd+Land | 443.38 | 4.11e-04 | 4.89e-04 | 8.00e-05 | 5.23e-05 |
| ORd+Land+HF | 807.23 | 8.80e-05 | 1.88e-04 | 9.96e-05 | 1.68e-06 |
| ToR-ORd+Land | 346.38 | 4.06e-04 | 4.78e-04 | 7.22e-05 | 4.97e-05 |
| ToR-ORd +Land+HF | 648.28 | 1.50e-04 | 2.20e-04 | 6.97e-05 | 2.85e-06 |

Tabla 12. Valores de los biomarcadores de fuerza para distintos modelos cardíacos

| Modelo | t_{tp} (ms) | rt_{50} (ms) | rt_{95} (ms) | máx (kPa) | mín (kPa) |
|-------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------|-----------|
| ORd+Land | 153.73 | 121.37 | 292.25 | 25.88 | 0.0547 |
| ORd+Land+HF | 291.03 | 198.14 | 551.38 | 9.47 | 0.7898 |
| ToR-ORd+Land | 169.37 | 114.67 | 266.54 | 24.39 | 0.0750 |
| ToR-ORd +Land+HF | 283.02 | 154.23 | 401.07 | 19.02 | 0.4048 |

En cuanto al potencial de acción, destacamos que en ambos modelos al introducir la patología se produce un aumento de su duración. En la tabla 10, observamos cómo al considerar la insuficiencia cardíaca, el valor del APD₉₀ aumenta.

Si nos centramos en el calcio, los cambios son los mismos en ambos modelos: disminución del pico y aumento de la duración. Podemos cuantificar estos cambios mediante los datos de la tabla 11, en la que observamos el aumento de CaTD₉₀ (relacionado con la duración) y disminución de $\Delta[Ca^{2+}]_i$, así como disminución de $[Ca^{2+}]_{i,máx}$ (relacionados con la amplitud).

Finalmente, la fuerza activa prolonga su duración además de retardarse en el tiempo y disminuir su amplitud. Esto ocurre en ambos modelos, pero cabe destacar que la disminución es más significativa en el caso de O'Hara et al. (2011). El retardo en el tiempo se refleja en un aumento del t_{tp} ; el ensanchamiento en un aumento tanto de rt_{50} como de rt_{95} y la menor amplitud en un valor menor de máx. Estas variaciones las podemos observar en la tabla 12.

5.5.3. Estudio del efecto del valor de la frecuencia y de insuficiencia cardíaca

En un corazón sano, la fuerza isométrica desarrollada aumenta a medida que aumenta la frecuencia a la que se estimula (o disminuye el BCL). La relación entre fuerza y frecuencia se conoce como relación fuerza-frecuencia (FFR), la cual es positiva si nos encontramos con un corazón no patológico.

Por otra parte, si esta FFR es nula o negativa, nos encontramos con una anomalía. En el caso concreto de insuficiencia cardíaca, esta relación es negativa; es decir, que la fuerza es menor a medida que aumentamos la frecuencia. No obstante, esta disminución no es tan significativa como lo es el aumento en corazones sanos.

En la figura 28, se representa la evolución del valor de APD₉₀ y picos de calcio y fuerza a distintas frecuencias. En esta figura, se representan las curvas para distintas longitudes del sarcómero (λ) en situación de control y de insuficiencia cardíaca.

Según los datos experimentales, las curvas de fuerza deberían disminuir a medida que aumentamos el BCL en condiciones de control, y aumentar ligeramente en HF.

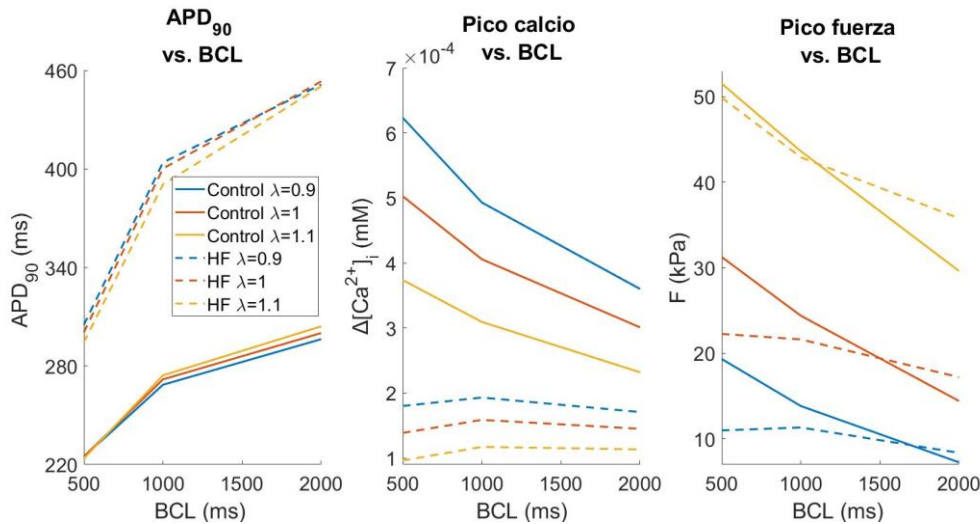


Figura 28. Efecto de λ e insuficiencia cardíaca sobre APD₉₀ y picos de calcio y fuerza

Si nos centramos en el APD₉₀, la principal diferencia reside en variar entre condición de control y HF, donde los valores son significativamente inferiores y tienen una menor pendiente en condiciones normales.

En cuanto al calcio, observamos que es menor en HF; y las curvas son inferiores a medida que aumentamos λ . Otra diferencia significativa es la pendiente, ya que en condición normal, la curva es decreciente y en HF es creciente en el primer tramo, aunque con una pendiente inferior.

En el pico de fuerza, se cruzan las curvas de control y HF para cada una de las λ . A menor valor de λ , el cruce se produce en un BCL mayor (una frecuencia menor). Los datos experimentales basados en los experimentos de Rossman et al. (2003), muestran que el cruce entre HF y control corresponde a un BCL de 830 ms aproximadamente, y por encima de este valor la fuerza en miocitos patológicos es mayor que en condiciones sanas dificultando la relajación del tejido cardíaco.

Según Endoh, M. (2004), la FFR es positiva en corazones sanos y negativa, en insuficiencia cardíaca. En condiciones sanas, el intercambiador Na⁺/Ca²⁺ es el responsable de la FFR positiva. No obstante, el IC el aumento de J_{SERCA} puede ser el responsable de que la FFR se vuelva negativa.

5.5.4. Sensibilidad de la troponina al calcio

Basándonos en los experimentos de Rossman et al. (2003) y trabajando con $\lambda=1$, modificaremos la [Ca²⁺]_{T50} para situar el cruce en 830 ms. Inicialmente se definió un remodelado de [Ca²⁺]_{T50} para HF en el que se reducía este parámetro al 60%, pero debido a la variabilidad experimental

este remodelado puede variarse. Además, con estos cambios intentaremos que la forma de las curvas se asemeje a las experimentales. Esto es, que la fuerza disminuya a medida que aumente el BCL en condiciones de control y la fuerza aumente ligeramente en insuficiencia cardíaca.

La figura 29 representa el APD₉₀ y los picos de calcio y fuerza respecto al BCL para distintos valores de $[Ca^{2+}]_{T50}$.

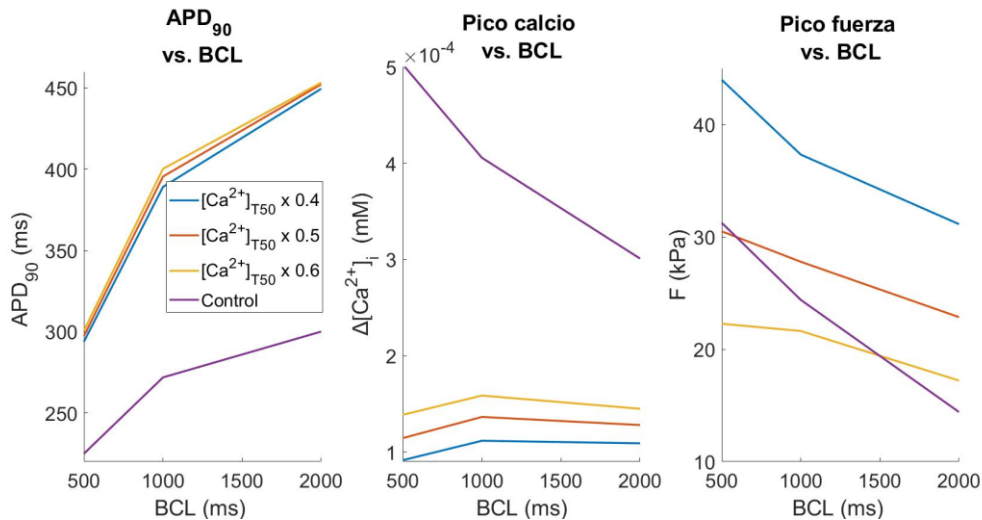


Figura 29. Efecto de $[Ca^{2+}]_{T50}$ sobre APD₉₀ y picos de calcio y fuerza

En la figura 30 observamos la tercera gráfica de la figura 29, pero añadiendo las curvas experimentales de Rossman et al. (2003). El objetivo era modificar el valor de $[Ca^{2+}]_{T50}$ para que el cruce entre control y HF se produjera en BCL=830 ms (cruce experimental).

Con la variación de este parámetro, el cruce no se produce dónde se esperaba. Tampoco se ha conseguido que las pendientes sean similares a la de las curvas experimentales.

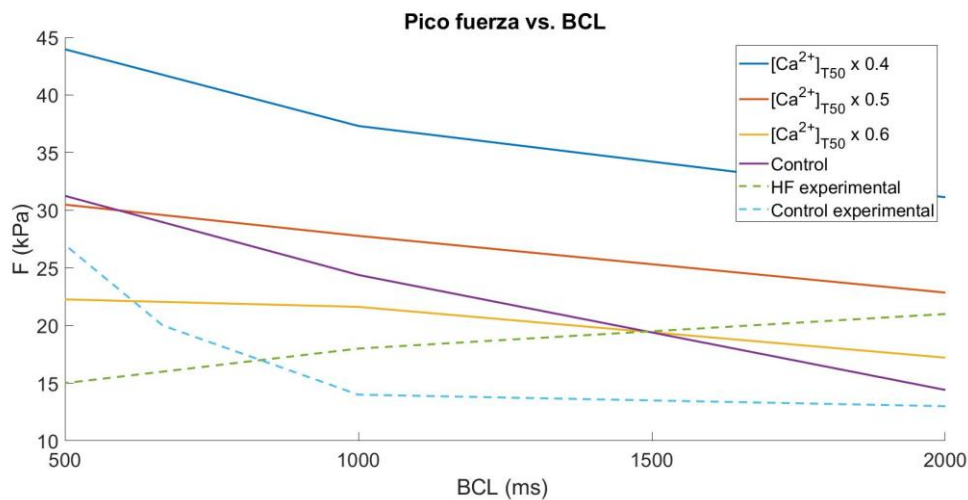


Figura 30. Comparación entre curva experimental y curvas obtenidas de la simulación

5.6. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA MODIFICACIÓN DE CORRIENTES

5.6.1. Curva de referencia

En la figura 31 observamos las curvas de control y HF obtenidas experimentalmente. Estas, se cruzan en 830 ms, valor que tomaremos como objetivo. Es decir, mediante la modificación de una serie de corrientes, intentaremos que nuestras curvas de pico de fuerza frente a BCL se crucen en 830 ms.

Los parámetros que podemos modificar son el remodelado de HF de J_{SERCA} , I_{NCX} , J_{rel} y J_{leak} porque están relacionados con la dinámica del calcio.

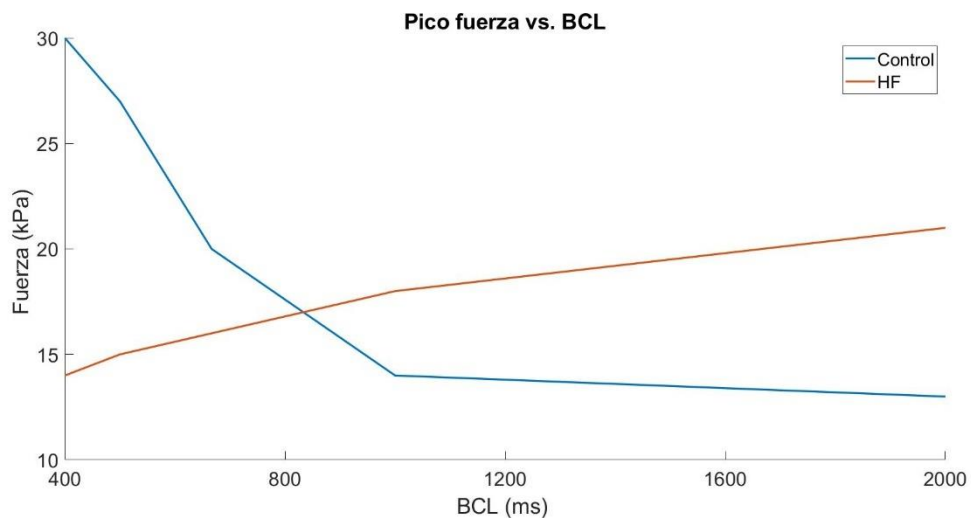


Figura 31. Pico de fuerza frente a BCL para control y HF

5.6.2. Modificación de J_{SERCA}

En la figura 32 observamos cómo se modifican el APD_{90} y los picos de calcio y fuerza si alteramos el factor por el que multiplicamos la corriente J_{up} (o J_{SERCA}). Cabe destacar que dicho valor es 0.5 según la bibliografía y 0.81 es el valor para el cual el cruce de la fuerza se producía lo más cerca posible de 830 ms.

Si nos fijamos en la variación del APD_{90} , observamos que disminuye ligeramente al aumentar el factor. En cambio, el pico de calcio es menor hasta 700 ms, momento a partir del cual pasa a ser superior.

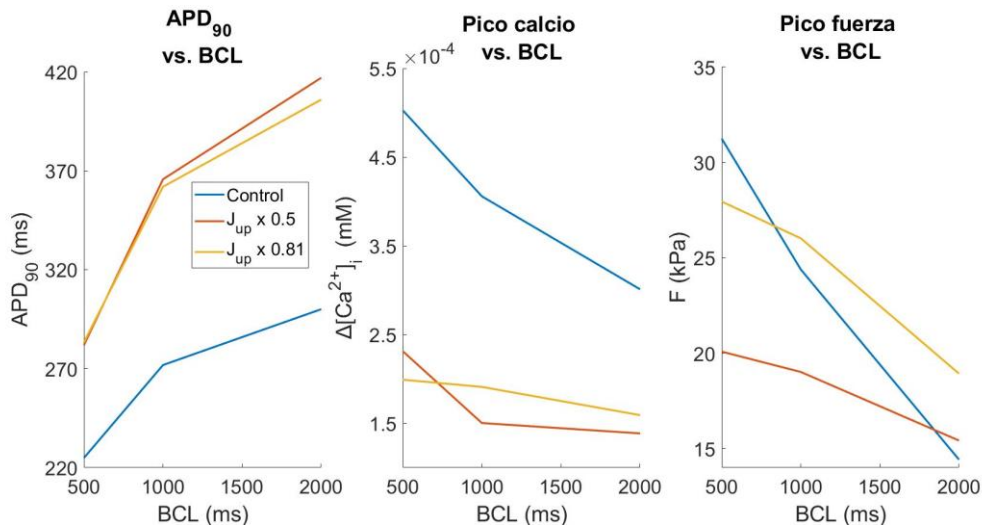


Figura 32. Efecto de la modificación de la corriente J_{up} sobre APD₉₀ y picos de calcio y fuerza

No obstante, nos interesa más el pico de fuerza ya que intentamos que el cruce entre control y HF se produzca en 830ms. Modificando el factor hasta 0.81 lo conseguimos pero tal y como podemos observar en la figura 33, las pendientes distan de los resultados experimentales y el cruce se produce para valores de fuerzas superiores.

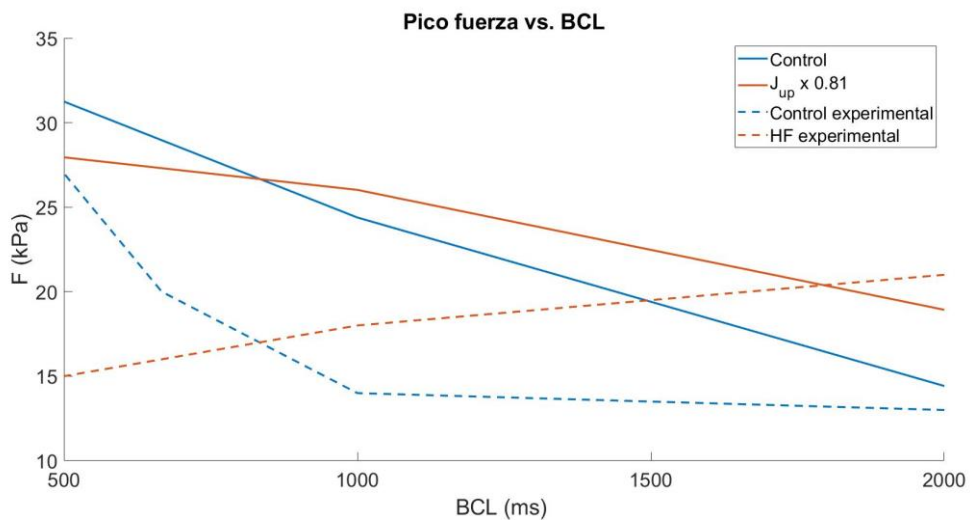


Figura 33. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente J_{up}

5.6.3. Modificación de I_{NCX}

Si modificamos la corriente I_{NCX} , observamos en la figura 34 que, a medida que la aumentamos, también lo hace el valor del APD₉₀. Para el caso del calcio, a mayor corriente, disminuye ligeramente el valor del pico.

En este caso, el factor marcado por la bibliografía es 1.75 y para obtener el cruce en 830 ms, multiplicamos I_{NCX} por un factor de 1.06.

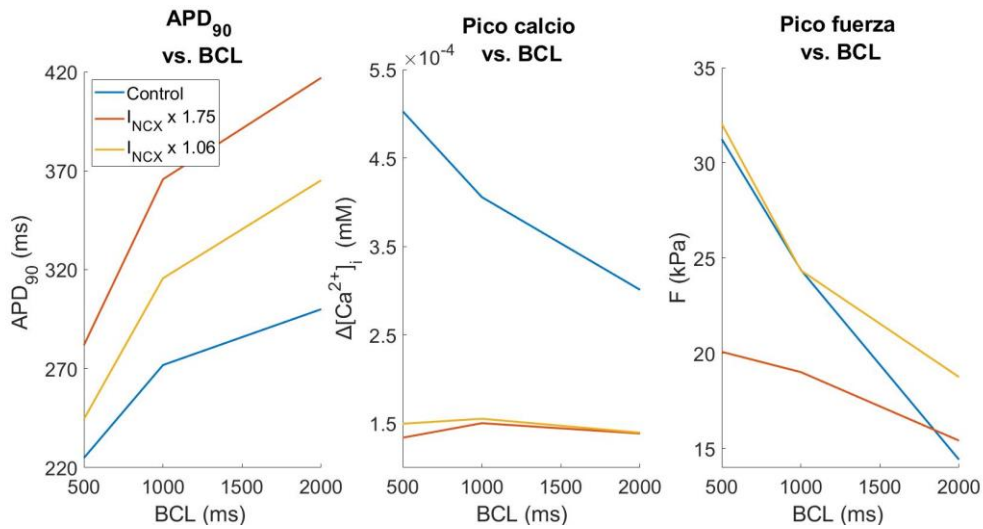


Figura 34. Efecto de la modificación de la corriente I_{NCX} sobre APD₉₀ y picos de calcio y fuerza

Para el caso de la fuerza, conseguimos que el cruce se produzca en 950 ms, ligeramente superior al deseado. No obstante, la forma de las curvas sigue sin ajustarse a los datos experimentales, tal y como podemos observar en la figura 35. Además, el cruce se produce para picos de fuerza superiores a los experimentales.

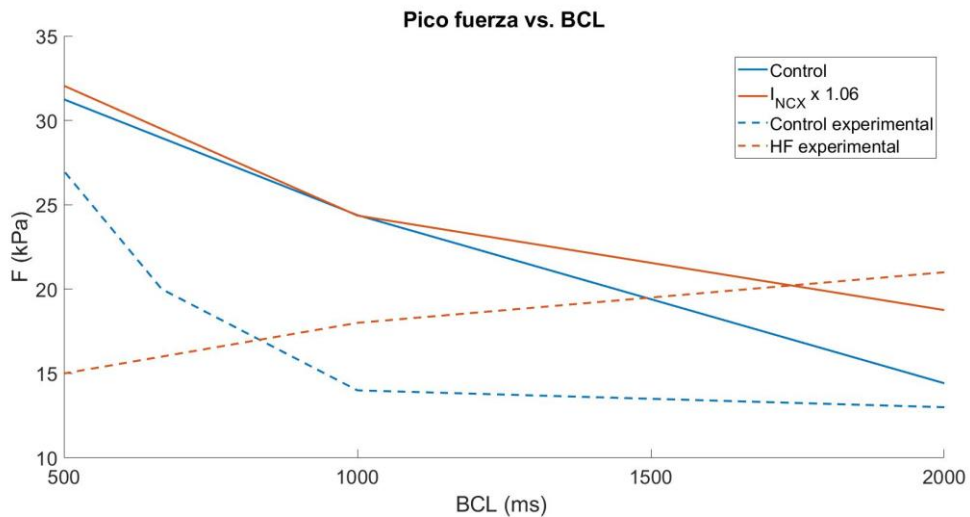


Figura 35. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente I_{NCX}

5.6.4. Modificación de J_{REL}

Para esta corriente, los factores correspondientes a la bibliografía y los obtenidos para fijar el cruce de fuerzas en 830 ms son 0.8 y 0.38 respectivamente. En la figura 36 observamos cómo varía el APD_{90} y los picos de calcio y fuerza si modificamos el valor de la corriente J_{rel} .

Si aumenta dicha corriente, el APD_{90} y el pico de calcio son ligeramente inferiores.

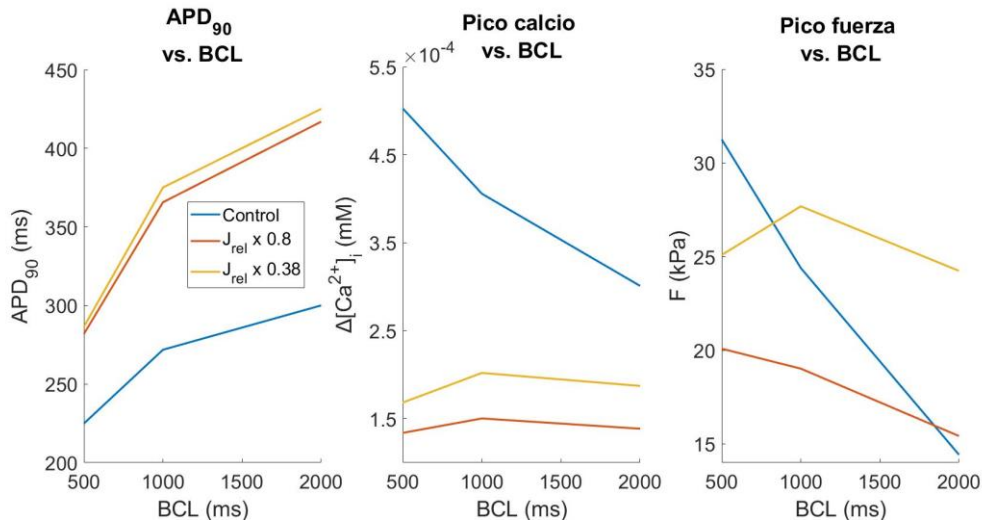


Figura 36. Efecto de la modificación de la corriente J_{rel} sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza

Si nos centramos en el pico de fuerza, el cruce se produce en el valor deseado (830 ms), tal y como observamos en las figuras 36 y 37. A pesar de esto, a partir de BCL 1000 ms la pendiente es negativa y el cruce se produce para una fuerza superior a la experimental.

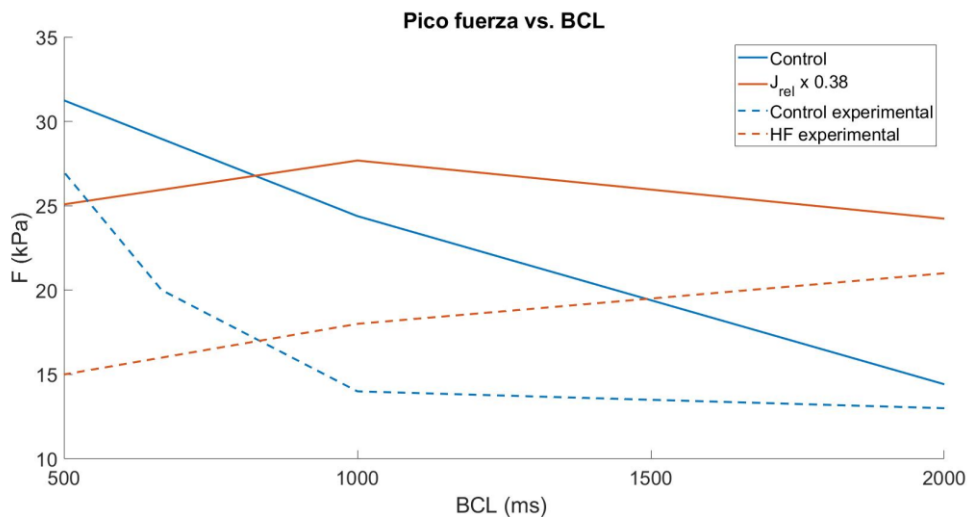


Figura 37. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente J_{rel}

5.6.5. Modificación de J_{LEAK}

El factor obtenido de la bibliografía para esta corriente es 1.3, pero el utilizado para obtener el corte en 830 ms es 0.48. En la figura 38 observamos cómo, al haber disminuido este factor, aumenta ligeramente el APD_{90} .

En cambio, para el caso del calcio, se produce un cruce: en primer momento y hasta BCL 700 ms es menor para $J_{leak} * 0.48$; mientras que a partir de ese momento, es mayor.

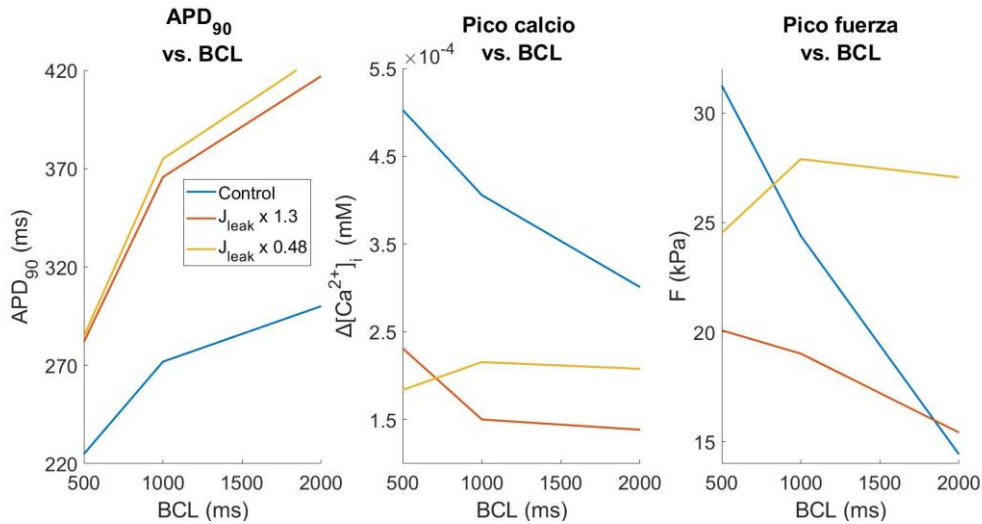


Figura 38. Efecto de la modificación de la corriente J_{leak} sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza

Para el caso del pico de fuerza, observamos en la figura 39 cómo se produce el cruce cerca del cruce experimental. Además, a partir de BCL = 1000 ms la curva no decrece tanto como lo hacían las de los apartados anteriores. No obstante, el cruce se sigue produciendo para valores de fuerza más grandes que los determinados por Rossman et al. (2004).

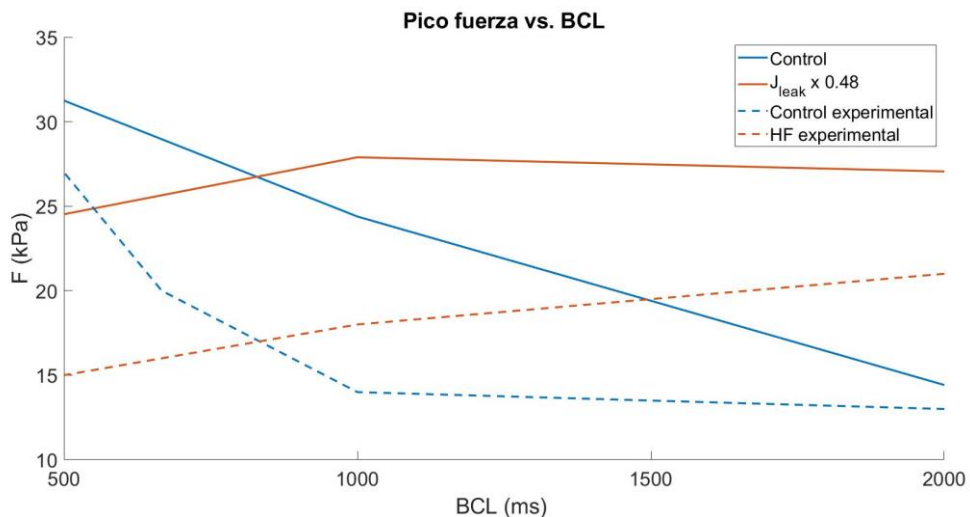


Figura 39. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando la corriente J_{leak}

5.6.6. Combinación de modificaciones

Para intentar mejorar estos defectos obtenidos con las simulaciones anteriores, vamos un paso más allá de modificar las corrientes por separado y realizamos una combinación de modificaciones de dichas corrientes.

La combinación es la siguiente:

- $J_{up} * 0.55$
- $I_{NCX} * 1.75$
- $J_{rel} * 0.8$
- $J_{leak} * 0.6$

El mejor resultado obtenido es el presente en la figura 40 y 41 En la figura 40 observamos cómo el APD_{90} crece de forma más rápida que el control, mientras que el pico de calcio se mantiene casi horizontal.

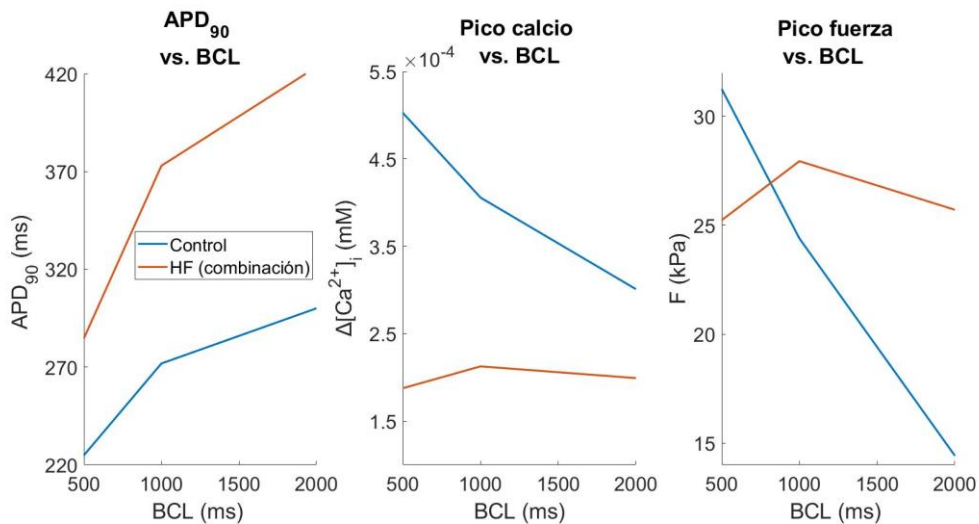


Figura 40. Efecto de la modificación de corrientes sobre APD_{90} y picos de calcio y fuerza

En la figura 41 observamos que el cruce se produce para un $BCL = 830$ ms aunque para una fuerza superior a la experimental. Además, aunque el segundo tramo de la curva es casi horizontal, sigue teniendo una pequeña pendiente negativa.

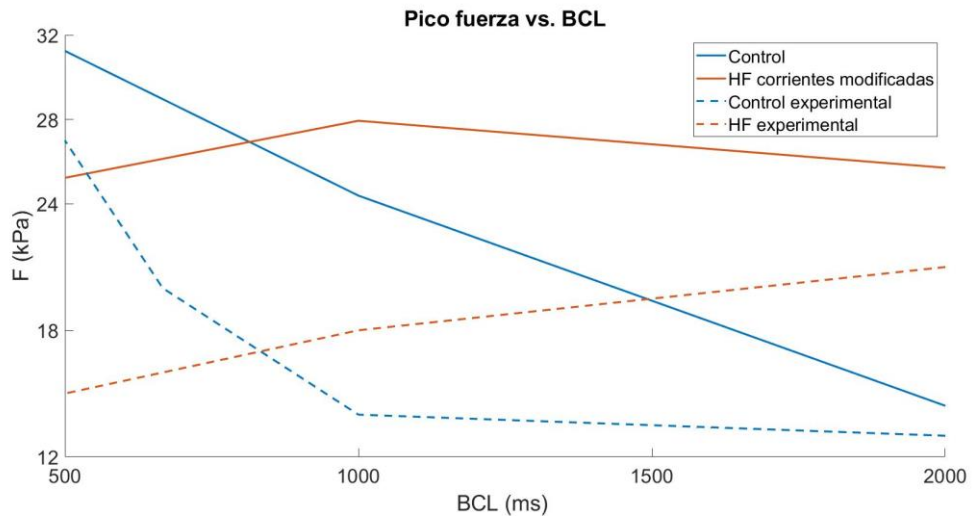


Figura 41. Comparación pico fuerza entre simulaciones y datos experimentales modificando las corrientes J_{up} , I_{NCX} , J_{rel} y J_{leak}

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha estudiado el comportamiento electromecánico ventricular mediante simulación en condiciones de insuficiencia cardíaca. Para ello, en primer lugar, se han comparado los modelos electrofisiológicos de O'Hara et al. (2011) y Tomek et al. (2019), lo que muestra una mayor similitud del segundo con los datos experimentales.

Se ha hecho la misma comparativa, pero acoplado el modelo mecánico de Land et al. (2017) a ambos modelos electrofisiológicos. Comparando los modelos electromecánicos aplicando la calibración y sin calibrar, se ha demostrado que el PA y el calcio intracelular no varían, pero la fuerza de contracción aumenta. También, se ha realizado un análisis de sensibilidad para determinar los parámetros óptimos en la calibración de los modelos, que resultan ser los valores determinados como calibrados por Margara et al. (2020).

Con las simulaciones, aumentando λ se ha mostrado que el PA no varía, pero en el caso del calcio, aumenta la $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ y el CaTD_{90} . A mayor valor de λ se favorece la unión de Ca^{2+} a la troponina lo que hace aumentar la fuerza, demostrando que la fuerza depende de λ .

Además, se demuestra el aumento de APD_{90} ; el aumento de CaTD_{90} y la disminución de $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$; así como el aumento de t_{tp} , rt_{50} y rt_{95} en un cardiomiocito patológico con respecto a uno sano.

Finalmente, en IC la FFR es negativa y en sano es positiva. Por eso, al representar la fuerza de contracción, ambas curvas se cruzan. Para ajustar este cruce a 830 ms (dato experimental), ha sido necesaria la modificación de algunos parámetros. Si modificamos el valor de $[\text{Ca}^{2+}]_{T50}$, no conseguimos nuestro objetivo, además de que las curvas tienen pendientes distintas a las experimentales. Eso nos lleva a modificar las conductancias de corrientes relacionadas con la dinámica del calcio: J_{SERCA} , I_{NCX} , J_{rel} y J_{leak} .

Modificándolas por separado y combinadas, los mejores resultados se han obtenido reduciendo el factor de J_{leak} desde 1.3 hasta 0.48; y con la combinación:

- $J_{\text{up}} * 0.55$
- $I_{\text{NCX}} * 1.75$
- $J_{\text{rel}} * 0.8$
- $J_{\text{leak}} * 0.6$

Con estas modificaciones, en ambos casos llegamos a obtener pendientes casi planas, ligeramente negativas.

Estos resultados demuestran la gran utilidad que tienen estos modelos computacionales. Con ellos, podemos realizar infinitos cambios en parámetro para simular distintas patologías o situaciones, complementando y reduciendo la cantidad de experimentación con seres vivos.

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA

- Agudelo, A. A. (2010). *SIMULACION HODGKIN-HUXLEY EN EXCEL Hodgkin-Huxley Simulation in Excel*. 44, 363–366.
- Alonso Guerrero, A. (1983). Anatomía del corazón. *Revista de Enfermería (Barcelona, Spain)*, 6(57), 12–15.
- Anatomy and Function of the Electrical System*. (n.d.). Retrieved June 30, 2021, from <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomyandfunctionoftheelectricalsystem-90-P04865>
- Campbell, K. S. (2011). Impact of myocyte strain on cardiac myofilament activation. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 462(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0952-3>
- Colomer, M. C. (2006). *Insuficiencia cardíaca*. 25, 86–87.
- Coppini, R., Ferrantini, C., Yao, L., Fan, P., Del Lungo, M., Stillitano, F., Sartiani, L., Tosi, B., Suffredini, S., Tesi, C., Yacoub, M., Olivotto, I., Belardinelli, L., Poggesi, C., Cerbai, E., & Mugelli, A. (2013). Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 127(5), 575–584. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.134932>
- Elshrif, M. M., Shi, P., & Cherry, E. M. (2015). Representing Variability and Transmural Differences in a Model of Human Heart Failure. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 19(4), 1308–1320. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2015.2442833>
- Endoh, M. (2004). Force-frequency relationship in intact mammalian ventricular myocardium: physiological and pathophysiological relevance. *European Journal of Pharmacology*, 500(1–3), 73–86. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.013>
- Enfermedades cardiovasculares*. (2017). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Gomez, J. F., Cardona, K., Romero, L., Ferrero, J. M., & Trenor, B. (2014). Electrophysiological and structural remodeling in heart failure modulate arrhythmogenesis. 1D simulation study. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106602>
- Gomez, J. F., Cardona, K., & Trenor, B. (2015). Lessons learned from multi-scale modeling of the failing heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 89, 146–159. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.10.016>
- Guallar-castillón, P., & P, L. M. C. (n.d.). *Epidemiología de la insuficiencia cardíaca Related papers*.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2012). *Compendio de fisiología médica* (Elsevier (Ed.)).

- Holubarsch, C., Lüdemann, J., Wiessner, S., Ruf, T., Schulte-Baukloh, H., Schmidt-Schweda, S., Pieske, B., Posival, H., & Just, H. (1998). Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: Dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic stimulation. *Cardiovascular Research*, 37(1), 46–57. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00215-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00215-0)
- Junqueira, L. C. U., & Mescher, A. L. (2010). *Junqueira's basic histology* (McGraw-Hill Medical (Ed.)).
- Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21(5), 365–371. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007>
- Land, S., Park-Holohan, S. J., Smith, N. P., dos Remedios, C. G., Kentish, J. C., & Niederer, S. A. (2017). A model of cardiac contraction based on novel measurements of tension development in human cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 106, 68–83. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.03.008>
- Linda S. Costanzo. (2018). *Fisiología* (Elsevier (Ed.)).
- Margara, F., Wang, Z. J., Levrero-Florencio, F., Santiago, A., Vázquez, M., Bueno-Orovio, A., & Rodriguez, B. (2021). In-silico human electro-mechanical ventricular modelling and simulation for drug-induced pro-arrhythmia and inotropic risk assessment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 159(xxxx), 58–74. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.06.007>
- O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. (2011). Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. *PLoS Computational Biology*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002061>
- Ramón, G. (2013). Sistema Cardiovascular Y Actividad Física. *Universidad de Granada*, 1–37. http://viref.udea.edu.co/contenido/menu_alterno/apuntes/ac26-sist-cardiovascular.pdf
- Rossmann, E. I., Petre, R. E., Chaudhary, K. W., Piacentino, V., Janssen, P. M. L., Gaughan, J. P., Houser, S. R., & Margulies, K. B. (2004). Abnormal frequency-dependent responses represent the pathophysiologic signature of contractile failure in human myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 36(1), 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2003.09.001>
- Salud cardiovascular: Anatomía del corazón | Texas Heart Institute*. (n.d.). Retrieved June 30, 2021, from <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/anatomia-del-corazon/>
- Tomek, J., Bueno-Orovio, A., Passini, E., Zhou, X., Mincholé, A., Britton, O., Bartolucci, C., Severi, S., Shrier, A., Virag, L., Varro, A., & Rodriguez, B. (2019). Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block. *eLife*, 8, 1–47. <https://doi.org/10.7554/eLife.48890>

PRESUPUESTO

1. COSTE DE PERSONAL

En este apartado, se incluyen los fondos necesarios para la contratación del personal necesario para desarrollar el trabajo. En la tabla 13 se detallan el número de horas, el coste unitario (el precio por unidad de horas) y el coste total para cada una de las personas.

En este proyecto han participado la doctora Ingeniera Industrial, Dña. Beatriz Ana Trénor Gomis; la doctora en Tecnologías para la Salud y el Bienestar, Dña. María Teresa Mora Fenoll; y Dña. Carla Caterina Gil Mengual, estudiante de Ingeniería Biomédica.

La alumna ha sido la encargada de elaborar el modelo y redactar el trabajo, con la supervisión y corrección por parte de la tutora, Dña. Beatriz Ana Trénor Gomis y la cotutora Dña. María Teresa Mora Fenoll.

Tabla 13. Coste de personal

| | Número de horas (h) | Coste unitario (€/h) | Coste total (€) |
|--|---------------------|----------------------|-----------------|
| Dña. Beatriz Ana Trénor Gomis | 37 | 25.00 | 925.00 |
| Dña. María Teresa Mora Fenoll | 37 | 25.00 | 925.00 |
| Dña. Carla Caterina Gil Mengual | 300 | 15.00 | 4500.00 |
| | | | TOTAL: 6350.00 |

2. COSTE DE EJECUCIÓN

En este apartado del presupuesto, se tienen en cuenta los materiales usados para el desarrollo del trabajo. Para determinar el coste, haremos uso del concepto del factor de amortización. Éste lo podemos calcular mediante (6):

$$\text{Factor de amortización} = \frac{\text{Periodo de uso}}{\text{Duración}} \quad (6)$$

En este caso, los recursos son tanto *hardware* como *software*. Por eso, duración hace referencia a vida útil si el recurso es *hardware* o a duración de la licencia si es *software*.

Finalmente, para calcular el coste que supone, multiplicaremos el coste por el factor de amortización:

$$\text{Coste amortizado} = \text{Factor de amortización} \cdot \text{Coste sin IVA} \quad (7)$$

Las tablas 14 y 15 desglosan el coste separado en equipos informáticos (*hardware*) y programas (*software*).

Tabla 14. Coste de ejecución hardware

| | Coste (€) | Vida útil (meses) | Periodo uso (meses) | Coste con amortización (€) |
|----------------------|------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Portátil ASUS | 1315 | 45 | 8 | 233.78 |
| | | | | TOTAL: 233.78 |

Tabla 15. Coste de ejecución software

| | Coste (€) | Duración licencia (meses) | Periodo uso (meses) | Coste con amortización (€) |
|-----------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Windows 10 Home | 145.00 | Ilimitada | 8 | 0.00 |
| Matlab R2019b | 800.00 | 12 | 8 | 533.33 |
| Microsoft Office 365 | 69.00 | 12 | 8 | 46.00 |
| | | | | TOTAL: 579.33 |

3. COSTE TOTAL

Finalmente, calculamos el coste total como la suma de los costes anteriores: de personal y de ejecución. Además, aplicaremos el 21% de IVA, siguiendo la normativa vigente.

Tabla 16. Coste total

| | Coste sin IVA (€) | Coste con IVA (€) |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Coste de personal | 6350.00 | 7683.50 |
| Coste de ejecución <i>hardware</i> | 233.78 | 282.87 |
| Coste de ejecución <i>software</i> | 579.33 | 700.99 |
| | | TOTAL: 8753.49 |