

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

TRABAJO FIN DE MÁSTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

“Desarrollo de modelos de estiramiento y electromecánicos para evaluar el efecto de la dilatación auricular sobre el establecimiento de la fibrilación auricular”

CURSO ACADÉMICO 2020-2021

Autora:

Clara García Vicente

Tutor:

Francisco Javier Saiz Rodríguez

Cotutores:

Sara Rocher Ventura

David Calvo Cuervo

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, arrhythmias being one of the main disorders related to these pathologies. Atrial fibrillation (AF) is known as the most frequently occurring cardiac arrhythmia in adults and is a very serious public health problem. It is a chronic, complicated and gradual disease of the atria, the prevalence of which increases with age. One of the most common and most relevant risk factors, especially in elderly patients, is atrial dilatation, which favors slow and long conduction, factors that increase the predisposition to suffer AF. The dilation of the atria causes stretching of the tissue, leading to the activation of new conduction channels.

In the study of AF, computational simulations of the human heart serve as a tool for understanding electrophysiology and their use is gaining a fundamental role in helping medical professionals make decisions when selecting a therapy. For these models to be useful in daily clinical practice, they need to be specific, personalized, and satisfy medical needs. Since most studies of atrial myocyte models continue to focus on electrophysiological characteristics, there is a need to study models with greater complexity that incorporate electromechanics and make it possible to study the effects of atrial contraction on the functioning of the heart under certain conditions.

Keywords Cardiomyocyte, atrium, atrial fibrillation, Courtemanche, Kuijpers, Land, SACs, electromechanical coupling, action potential, calcium concentration, Benchmark, computational simulation.

Resumen

Las enfermedades cardíacas conforman la primera causa de muerte en todo el planeta, siendo las arritmias uno de los principales trastornos relacionados con estas patologías. La fibrilación auricular (FA) es conocida como la arritmia cardíaca producida con mayor frecuencia en personas adultas y constituye un problema de salud pública muy grave. Uno de los factores de riesgo más habituales y con mayor relevancia, especialmente en pacientes de edad avanzada, es la dilatación de las aurículas, que favorece una conducción lenta y larga, factores que aumentan la predisposición a padecer FA. La dilatación de las aurículas provoca el estiramiento del tejido, dando lugar a la activación de nuevos canales de conducción.

En el estudio de la FA, las simulaciones computacionales del corazón humano sirven como instrumento para la comprensión de la electrofisiología y su utilización está ganando un papel fundamental en la ayuda a la toma de decisiones de los profesionales médicos a la hora de seleccionar una terapia. Para que estos modelos sean útiles en la práctica clínica diaria, es necesario que sean específicos, personalizados y satisfagan las necesidades médicas. Puesto que la mayoría de los estudios de modelos de miocitos auriculares se siguen centrando en las características electrofisiológicas, se hace necesario el estudio de modelos con mayor complejidad que incorporen la electromecánica y que posibiliten el estudio de los efectos de la contracción auricular sobre el funcionamiento del corazón bajo determinadas condiciones.

Palabras clave Cardiomiocito, aurícula, fibrilación auricular, Courtemanche, Kuijpers, Land, SACs, acoplamiento electromecánico, potencial de acción, concentración de calcio, Benchmark, simulación computacional.

Índice general

I	Memoria	19
1	Introducción	21
1.1	Anatomía del corazón	21
1.1.a	Anatomía de las aurículas	23
1.2	Electrofisiología del corazón	24
1.2.a	Sistema de conducción miocárdica	25
1.2.b	Potencial de acción cardíaco	26
1.3	Acoplamiento excitación-contracción	28
1.4	Biofísica de la presión	30
1.4.a	Presiones de las diferentes partes de la circulación	30
1.5	Diagnóstico clínico de las enfermedades cardiovasculares	32
1.6	Arritmias cardíacas	33
1.6.a	Fibrilación auricular	34
1.7	Modelos computacionales	39
2	Objetivos	43
3	Metodología	45
3.1	Creación de dos nuevos modelos computacionales	45
3.1.a	Modelo con introducción de canales iónicos activados por estiramiento (SACs)	45
3.1.b	Modelo de contracción cardíaca	48
3.2	Modelos computacionales 0D	52
3.2.a	Modelo celular base y su electrofisiología	52
3.2.b	Formulación de las ecuaciones de los SAC	53

3.2.c Acoplamiento electromecánico	55
3.2.d Simulaciones 0D.	57
3.3 Simulaciones 2D	59
3.3.a Estudio de las velocidades de conducción	63
3.3.b Influencia del estiramiento en la conductividad del tejido	63
3.4 Simulaciones 3D	65
3.4.a Simulaciones 3D de un modelo de tejido.	65
3.4.b Simulaciones reales 3D en aurícula	66
4 Resultados y discusión	69
4.1 Validación de los nuevos modelos en 0D	69
4.1.a Modelo con I_{sac}	69
4.1.b Modelo con acoplamiento electromecánico	72
4.1.c Resultados y comparación de modelos tras el remodelado eléctrico auricular.	74
4.1.d Curvas de restitución	78
4.2 Simulaciones 2D	80
4.2.a Estudio de ventanas vulnerables	80
4.2.b Estudio de los potenciales de acción	87
4.2.c Análisis de las velocidades de conducción	89
4.2.d Efecto del estiramiento en la conductividad del material.	89
4.3 Simulaciones 3D	92
4.3.a Simulaciones 3D de un modelo de tejido.	92
4.3.b Simulaciones reales 3D en aurícula	93
5 Líneas futuras	101
6 Conclusiones	103
II Presupuesto	105
III Anexo	121
Referencias	

Índice de figuras

1.1. Anatomía del corazón [69].	23
1.2. Sistema de conducción eléctrico del corazón humano [82].	26
1.3. Fases y corrientes de un PA y la señal ECG resultante [18].	28
1.4. Proceso de acoplamiento electromecánico [41].	30
1.5. Diagrama de Wiggers [61].	32
1.6. Actividad eléctrica en la FA. a: Ritmo normal; b: FA. Se representan potenciales de acción del nodo sinoauricular (NSA), la aurícula, el nodo auriculoventricular (AV) y los ventrículos [75].	35
1.7. ECG normal y ECG con FA [28].	35
1.8. Mecanismos de aparición y mantenimiento de la FA. A) Teoría de múltiples circuitos reentrantes; B) Hipótesis del foco ectópico; C) Teoría de un único circuito reentrante [8].	38
3.1. Efectos de estiramiento en el ritmo cardíaco [47].	47
3.2. Modelo de tensión pasiva viscoelástica [54].	48
3.3. Modelo de tensión activa [54].	50
3.4. Fuerza de contracción dependiente del ratio de estiramiento de un cardiomiocito ventricular [54].	51
3.5. Modelo celular de Courtemanche [20].	52
3.6. Parámetros del modelo de contracción ventricular de Land et al. [54].	55

3.7. Fuerza de contracción dependiente del ratio de estiramiento de un cardiomiocito auricular [53].	56
3.8. Despolarización del tejido tras la aplicación del estímulo plano S1.	61
3.9. Aplicación de estímulo S2 posterior a la aplicación del estímulo S1.	62
3.10. Zonas de estimulación de S1-S2 para la generación de FA.	68
4.1. Corrientes y PA del nuevo modelo creado introduciendo los SACs.	70
4.2. Relación corriente-voltaje de I_{sac}	71
4.3. Modelo de contracción cardíaca	72
4.4. Remodelado pAF	74
4.5. Modelo con acoplamiento electromecánico y remodelado pAF	75
4.6. Modelo Courtemanche y remodelado peAF	76
4.7. Modelo con acoplamiento electromecánico y remodelado peAF	77
4.8. Curvas de restitución sin remodelado.	78
4.9. Curvas de restitución para remodelado pAF.	78
4.10. Curvas de restitución para remodelado peAF.	79
4.11. Ondas de reentrada en el modelo de Courtemanche orginal.	83
4.12. Ondas de reentrada en el modelo de Courtemanche con remodelado pAF.	83
4.13. Ondas de reentrada en el modelo de Courtemanche con remodelado peAF.	84
4.14. Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} sin remodelado ($\lambda = 1$).	84
4.15. Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} sin remodelado ($\lambda = 1,2$).	84
4.16. Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado pAF ($\lambda = 1$).	85
4.17. Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado pAF ($\lambda = 1,2$).	85
4.18. Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1$).	85
4.19. Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1,2$).	86
4.20. Potenciales de acción en una célula del tejido del modelo con I_{sac} y remodelado eléctrico.	87
4.21. Duración de los potenciales de acción con modelo I_{sac} con remodelado eléctrico.	88
4.22. Potenciales de acción de un nodo del tejido del modelo con I_{sac} con remodelado eléctrico.	90

4.23. Duración de los potenciales de acción con modelo I_{sac} con remodelado eléctrico. .	91
4.24. Mapa de isocronas de simulación 3D con el modelo del Benchmark.	92
4.25. Mapa de isócronas del modelo con I_{sac} para los extremos de ratio de estiramiento.	92
4.26. Fibrilación auricular en el modelo de Courtemanche con remodelado peAF producida por la presencia de un foco ectópico en el seno coronario	95
4.27. Fibrilación auricular en el modelo con I_{sac} ($\lambda=1$) con remodelado peAF producida por la presencia de un foco ectópico en el seno coronario	97
4.28. Fibrilación auricular en el modelo con I_{sac} ($\lambda=1,2$) con remodelado peAF producida por la presencia de un foco ectópico en el seno coronario	99

Índice de tablas

3.1. Modificaciones de las conductancias máximas de las corrientes de los canales iónicos para la reproducción del remodelado eléctrico en fibrilación auricular paroxística (pAF)	58
3.2. Modificaciones de las conductancias máximas de las corrientes de los canales iónicos para la reproducción del remodelado eléctrico en fibrilación auricular persistente (peAF)	58
3.3. Conductividades longitudinales del modelo con I_{sac} y remodelado peAF en función del ratio de estiramiento utilizado.	67
4.1. Ventana vulnerable del modelo de Courtemanche sin remodelado eléctrico.	80
4.2. Ventana vulnerable del modelo de Courtemanche con remodelado eléctrico pAF.	80
4.3. Ventana vulnerable del modelo de Courtemanche con remodelado eléctrico peAF.	80
4.4. Ventana vulnerable del modelo con I_{sac} sin remodelado.	81
4.5. Ventana vulnerable del modelo con I_{sac} con remodelado pAF.	82
4.6. Ventana vulnerable del modelo con I_{sac} con remodelado peAF.	82
4.7. Velocidades de conducción del estímulo en los diferentes modelos.	89
6.1. Costes de la mano de obra.	107
6.2. Costes de los equipos utilizados.	108
6.3. Costes de los programas empleados.	108
6.4. Coste total de la realización del proyecto.	109

6.5. Coste total de la realización del proyecto.	109
--	-----

Acrónimos

AI Aurícula izquierda

APD90 Duración del potencial de acción en el 90 % de la repolarización

AVN Nodo auriculoventricular

B Estado bloqueado en el modelo de tensión activa de contracción cardíaca

BCL Ciclo básico de estimulación (Basic Cycling Length)

ERP Potencial de reposo efectivo

FA Fibrilación auricular

G_{sac} Conductancia máxima de la membrana

g_{sac} Conductancia de canal SAC

g_{int} Conductividad intracelular

g_{ext} Conductividad extracelular

\mathbf{g}_{mat} Conductividad del modelo de tejido

\mathbf{I}_{sac} Corriente de los canales iónicos activados por estiramiento

λ Tasa de estiramiento del sarcómero celular

PA Potencial de acción

pAF Fibrilación auricular paroxística

peAF Fibrilación auricular persistente

PVs Venas pulmonares

\mathbf{R}_{junc} Resistividad de las uniones gap

\mathbf{R}_{myo} Resistividad mioplasmática

S Estado en el que se produce la fuerza en el modelo de tensión activa

SACs Canales iónicos activados por estiramiento

SAN Nodo sinoauricular

SC Seno coronario

σ_L Anisotropía longitudinal

σ_T Anisotropía transversal

TnC Troponina C

TnI Troponina I

TnT Troponina T

U Estado en el que los puentes cruzados aun no se han unido en el modelo de tensión activa

W Estado anterior a la aplicación de energía en el modelo de tensión activa

ζ_s Subestado adicional en el modelo de tensión activa

ζ_w Subestado adicional en el modelo de tensión activa

$[\mathbf{Y}]_e$ Concentraciones extracelulares

$[\mathbf{Y}]_i$ Concentraciones intracelulares

$[\mathbf{Ca}^{2+}]_{T50}$ Concentración de calcio a la mitad de fase de activación

Parte I

Memoria

Capítulo 1

Introducción

1.1 Anatomía del corazón

El corazón consiste en un órgano muscular del tamaño aproximado de un puño, que se encuentra localizado en el tórax, delante del esófago, la columna y la aorta, y detrás del esternón. Está apoyado en el diafragma y se encuentra rodeado a ambos lados por los pulmones. El corazón está conformado de tres capas cuyos nombres son: Endocardio, miocardio y pericardio, ordenadas de la zona más interna hacia la más externa. La capa más interna corresponde al endocardio, que cubre la zona interna de las cavidades del corazón, se encuentra en contacto directo con la sangre, y se encarga de mantener controlada la buena función del miocardio. Esta, es la capa más gruesa de todas y en ella se localizan las células del músculo cardíaco, encargadas de permitir la contracción y relajación. Esta capa, en su cara más externa se une al epicardio, una zona que produce un líquido que sirve para evitar el roce entre el epicardio y el pericardio. Por último, la capa más externa responde al pericardio, constituido por dos subcapas, el pericardio seroso y el de tipo fibroso [1][14]. Con respecto a la morfología del corazón, podemos diferenciar entre morfología externa e interna.

Morfología externa

La forma característica del corazón es de cono invertido, cuya terminación se encuentra dirigida hacia el lado izquierdo. En la zona base, podemos encontrar los vasos sanguíneos, cuya principal función es dirigir la sangre al corazón y también sacarla del mismo. Los vasos que se encargan de dirigir la sangre hacia el corazón, son las venas cavas inferior y superior y las venas pulmonares; y los vasos encargados de sacar la sangre del corazón, son la arteria aorta y la arteria pulmonar.

Las venas cavas, reúnen la sangre venosa procedente de todo el cuerpo y van a desembocar en la aurícula derecha; y las venas pulmonares, transportan la sangre oxigenada a partir de los pulmones y finalizan en la aurícula izquierda. El corazón presenta una cara posterior, una anterior y dos bordes, uno izquierdo y otro derecho. En la zona de la superficie encontramos la grasa, mediante la cuál avanzan las arterias coronarias que conducen la sangre al corazón y las venas coronarias, que la extraen [7].

Morfología interna

La zona interna del corazón consta de cuatro cavidades diferenciadas, dos en el lado derecho y dos en el izquierdo. Las cavidades ubicadas en la zona superior se conocen como aurículas, y las ubicadas en la zona inferior, los ventrículos. La principal diferencia morfológica entre las aurículas y los ventrículos reside en el grosor del miocardio, ya que los ventrículos necesitan una fuerza mayor para poder bombear la sangre hacia los diferentes tejidos del organismo [7]. Cuando hablamos de un corazón en condiciones normales, las cavidades derechas se comunican con las izquierdas a través de unos tabiques musculares. Las aurículas se relacionan por medio del tabique interauricular y los ventrículos, mediante el tabique interventricular. Puesto que en el corazón encontramos dos cavidades derechas y dos izquierdas, podemos definirlo mediante dos bombas diferenciadas, el corazón derecho y el corazón izquierdo [40].

Corazón derecho

Consta de la aurícula derecha, situada en la zona superior, y conectada con el ventrículo izquierdo, situado en la zona inferior. En esta aurícula desemboca la sangre venosa no oxigenada, procedente de todo el organismo, mediante las venas cavas. La comunicación de la aurícula con el ventrículo se produce mediante la válvula tricúspide, que permite el paso de sangre de manera unidireccional desde la aurícula hacia el ventrículo. Cuando se produce la contracción del corazón, la sangre atraviesa la válvula pulmonar y sale del corazón mediante la arteria pulmonar, que la transporta a los pulmones para que allí se oxigene.

Corazón izquierdo

Al igual que en el corazón derecho, en la parte superior encontramos la aurícula, en este caso la izquierda, y en la parte inferior el ventrículo izquierdo. En la aurícula izquierda encontramos cuatro venas pulmonares, que son las encargadas de hacer llegar al corazón la sangre oxigenada procedente de los pulmones. En este caso, la aurícula y ventrículo se comunican mediante la válvula mitral, y cuando el corazón se contrae, la sangre atraviesa la válvula aórtica y mediante la arteria aórtica es distribuida en todo el organismo.

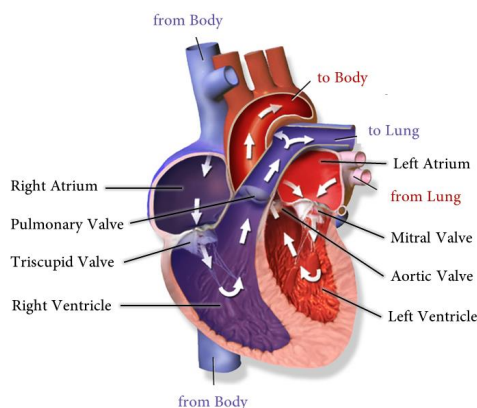


Figura 1.1: Anatomía del corazón [69].

1.1.a Anatomía de las aurículas

Dentro del corazón, en su parte posterior, existen dos cavidades denominadas aurículas separadas entre sí por el tabique interauricular o el septo. Ambas difieren de manera considerada en su forma, presentando la aurícula izquierda una forma más ovalada y la aurícula derecha una conformación más esférica. No obstante, ambas presentan componentes anatómicos similares. Cada una de las aurículas, se forma de un compartimento venoso, un vestíbulo y la orejuela [19][93].

Entre las principales características anatómicas de la aurícula izquierda encontramos que posee una pared lisa, en ella desembocan las venas pulmonares y se comunica con el ventrículo izquierdo mediante la válvula mitral. Por otro lado, existe un pedículo estrecho de unión entre la aurícula izquierda y la orejuela. De manera normal, el área de esta cavidad es menor de 20cm^2 . Cuando mide entre 20 y 29cm^2 se dice que está levemente dilatada, entre 30 y 40cm^2 que está dilatada de manera moderada y si el área es mayor de 40cm^2 se considera que está ampliamente dilatada [55][80].

En la aurícula derecha, la característica principal es la presencia de un gran apéndice formado por numerosos músculos pectíneos unidos en la cresta terminal, que se extiende por la cara anterior del corazón. En esta cavidad desembocan las venas cavas inferior y superior y el seno coronario y se comunica con el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide. En este caso, la orejuela es más grande y con una morfología en forma de pirámide y entre sus principales características anatómicas resaltan la presencia del seno venoso, el surco y la cresta terminal. El seno venoso, presenta paredes lisas y se sitúa entre las aberturas de las venas cavas. El surco terminal, se encuentra en la cara epicárdica y en su cara más interna se encuentra la cresta terminal. Esta, consiste en un componente fibromuscular y se caracteriza por separar la orejuela del elemento venoso de esta aurícula [94].

1.2 **Electrofisiología del corazón**

El corazón consiste en un órgano autosuficiente compuesto por músculo cardíaco estriado. Estos haces musculares se componen de miofibrillas separados en largas cadenas de sarcómeros, que tienen la capacidad de contraerse y que se encuentran delimitadas por líneas Z. Los sarcómeros se constituyen de filamentos de actina y miosina. Es la superposición entre estos filamentos lo que provoca la contracción, siendo la fuerza de contracción dependiente de la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$) [95].

El corazón es el encargado de satisfacer las demandas metabólicas de la persona, es decir, está implicado en la regulación del número de contracciones que genera en función de las necesidades del organismo, y tiene la capacidad de ralentizarse o acelerarse de manera independiente y con automaticidad [72].

Puesto que en el corazón encontramos dos cavidades derechas y dos izquierdas, podemos definirlo mediante dos bombas diferenciadas como ya hemos explicado anteriormente, el corazón derecho y el corazón izquierdo. El primero, tiene la función de bombear la sangre en dirección a los pulmones, y el segundo, se encarga de bombear la sangre hacia los órganos que se encuentran en la periferia. Cada uno de los corazones, consiste en una bomba de dos cámaras pulsátil constituido por una aurícula y un ventrículo. Cada aurícula transporta sangre hacia el ventrículo, y posteriormente, es el ventrículo el que aporta la fuerza de bombeo principal que impulsa la sangre, siendo hacia la circulación periférica por parte del ventrículo izquierdo, y hacia la circulación pulmonar a través del ventrículo derecho.

Las células del corazón tienen la capacidad de generar y propagar impulsos excitatorios y además, reaccionan a este estímulo produciendo una contracción. Esto es así debido a que el músculo cardíaco se comporta como un sincitio de numerosas células musculares cardíacas, donde existe interconexión entre las células para poder transmitir el estímulo entre unas y otras. Las células se encuentran ligadas unas con otras mediante las interacciones de sus membranas, a través de las gap junctions, conexiones intercelulares permeables que permiten el paso de moléculas, iones e impulsos eléctricos entre ellas [98].

En su conjunto, el corazón y los vasos sanguíneos (arterias y venas) son los encargados de distribuir la sangre a la totalidad de células del organismo para que adquieran los nutrientes, oxígeno y sustancias adicionales indispensables. Su misión principal es dispensar sangre con un alto contenido de oxígeno y recoger aquella sangre que carece de oxígeno. Son los vasos sanguíneos los encargados de conducir la sangre a modo de tubería y el corazón es la bomba responsable de impulsar la sangre para que esta recorra su camino, impulsando en cada latido 60-90 ml de esa cantidad de sangre en dirección a los vasos.

1.2.a Sistema de conducción miocárdica

Se conoce como sistema de conducción eléctrica del corazón al conjunto de interconexiones de células cuya función es la de producir impulsos eléctricos de manera determinada y en un orden concreto para permitir la contracción de todos los compartimentos del corazón. Este sistema está constituido de un conjunto de células miocárdicas que son capaces de iniciar el estímulo y conducir el impulso eléctrico, y van a establecer la frecuencia cardíaca. Los elementos de mayor relevancia son el nodo sinoauricular (SAN), nodo auriculoventricular (AVN), el haz de His y las fibras de Purkinje [3].

El inicio del estímulo se produce en el SAN, también conocido con el nombre de nodo sinoatrial o de Keith y Flack, situado en el acceso de la vena cava superior a la aurícula derecha. El SAN también es denominado como el marcapasos natural de nuestro corazón, ya que su función primordial es producir potenciales de acción (PA) desencadenando la despolarización del miocardio, resultando cada uno de los impulsos en un latido del corazón. Las células del SAN tienen un potencial de reposo de -55 mV, siendo menor que el potencial de reposo del miocardio, y además, contienen unos canales de sodio abiertos de manera permanente que posibilitan el crecimiento paulatino del voltaje en el interior de la célula, de manera que cuando el potencial alcanza los -40 mV y llega al estímulo umbral, se produce la despolarización. Este comportamiento de las células del marcapasos fisiológico explica que las mismas sean capaces de ocasionar sus propios PAs. A diferencia del músculo cardíaco, en estos potenciales únicamente encontramos las fases de despolarización (fase 0), repolarización (fase 3) e hiperpolarización (fase 4) [3][82][3].

Tras producirse el estímulo en el SAN, inicialmente se produce la contracción auricular. A continuación, el estímulo viaja por las aurículas y llega al AVN a través de los haces internodales posterior, medio y anterior. Este nodo también recibe el nombre de nodo de Aschoff-Tawara y su característica principal es la transmisión del estímulo desde las aurículas a los ventrículos. Además, otro aspecto a destacar es que detiene el impulso cardíaco un breve instante de tiempo, aislando la fase de sístole auricular de la sístole ventricular, y restringe el número de estímulos que llegan a los ventrículos. Esto lo hace con la finalidad de evitar que algunas arritmias auriculares, como es el caso de la fibrilación auricular (FA), se transfieran totalmente y provoquen arritmias ventriculares peligrosas [92][105].

Una vez el estímulo atraviesa el AVN, este va a parar al haz de His, un haz de fibras que comunica el AVN y las ramas de los ventrículos. Se encuentra dividido en una rama derecha y otra izquierda, esta última subdividida a su vez en dos fascículos; el anterior y el posterior. Tanto la rama derecha como los fascículos de la rama izquierda se bifurcan en los ventrículos en una cadena de fibras de Purkinje, sistema constituido por células especializadas y cuya conducción es más lenta, siendo su función la transmisión del estímulo hacia los ventrículos del miocardio para su despolarización y contracción [3][73][92]. En la siguiente figura podemos observar los diferentes elementos que participan en el sistema de conducción eléctrico del corazón y el trayecto que sigue el impulso eléctrico para generar la contracción del corazón completo.

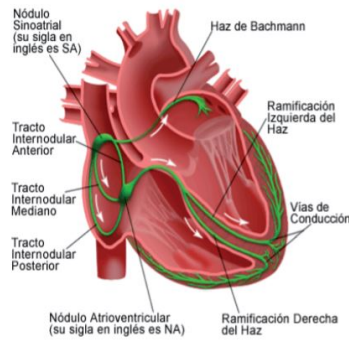


Figura 1.2: Sistema de conducción eléctrico del corazón humano [82].

1.2.b Potencial de acción cardíaco

Las células cardíacas son células excitables capaces de transmitir impulsos eléctricos y permitir la contracción mecánica del corazón. Cuando hablamos de miocito cardíaco, refiriéndonos a la electrofisiología, podemos diferenciar dos estados [56]:

1. Estado de reposo: Estado en el cual el miocito presenta una diferencia de potencial de -90 mV, siendo la parte interna de la célula negativa con respecto a la parte externa. A esta diferencia de potencial se la conoce con el nombre de “Potencial de Reposo Transmembrana” y se asocia con la diástole celular.
2. Estado de excitación: Estado en el cual se produce la activación de canales iónicos específicos que permiten el flujo de iones concretos a través de la membrana celular y que frenan el estado de reposo celular provocando PA. Durante el PA, en el interior de la célula se ocasionan un conjunto de modificaciones eléctricas de manera sucesiva, que reciben el nombre de despolarización y repolarización, tras las cuales se vuelve al estado de reposo inicial.

Para que la célula pueda pasar de un estado a otro es necesario que se produzca un estímulo eléctrico lo suficientemente intenso para alcanzar el denominado “Potencial Umbral”, a partir del cual el miocito genera automáticamente el PA. Existen cuatro fases diferenciadas en el PA [6][46][67]:

- **Fase 0: Despolarización rápida**

Esta fase se produce cuando un estímulo excita de tal manera una célula, que el PA de la misma aumenta a -60 mV. Tras la despolarización, se produce la apertura de los

canales de sodio dependientes de voltaje y la entrada abundante de iones de sodio (Na^+) durante 1-2 ms aproximadamente hacia el interior de la célula, generando la corriente de Na^+ rápida (I_{Na}). Además, también se abren los canales lentos de calcio, generando una corriente ($I_{\text{Ca,L}}$) de entrada de iones propios al medio intracelular. Esta entrada de cationes permite que se alcance un equilibrio entre el potencial del medio intracelular y el del medio extracelular y el potencial transmembrana se vuelve nulo.

- **Fase 1: Repolarización rápida precoz**

Fase en la cual se cierran los canales de sodio dependientes de voltaje y se produce la activación de una corriente transitoria de iones de potasio de rápida activación y desactivación (I_{to}) hacia el exterior de la célula.

- **Fase 2: Meseta o repolarización lenta**

En esta fase se produce un equilibrio entre dos corrientes de entrada y tres corrientes de salida. Una de las corrientes de entrada corresponde a una corriente lenta de sodio (I_{NaL}), procedente de unos pocos canales que no se llegan a inactivar en la parte final de la fase 0, y la otra, a una corriente de calcio (I_{CaL}) procedente de canales de calcio tipo L. Con respecto a las corrientes de salida, encontramos la corriente de activación ultrarrápida de salida de potasio (K^+) (I_{Kur}), la de activación rápida (I_{Kr}) y la de activación lenta (I_{Ks}). Esta fase es de vital importancia en los miocitos cardíacos ya que la entrada de calcio (Ca^{2+}) al medio intracelular a través de la corriente I_{CaL} procedente de los canales lentos de calcio origina la contracción del miocardiocito.

- **Fase 3: Repolarización rápida tardía**

En esta fase se inactivan de manera completa tanto los canales de Na^+ como los de Ca^{2+} y únicamente permanecen abiertos los canales de K^+ . Estos mecanismos y la consecuente pérdida de cationes en el medio intracelular convierte el potencial de membrana a valores negativos.

- **Fase 4: Fase diastólica o potencial de reposo**

En esta fase destaca la importancia de la bomba de sodio-potasio, encargada de bombear iones de K^+ hacia el medio intracelular y bombear iones de Na^+ hacia el medio extracelular. De esta manera se consigue recuperar el potencial de reposo de la célula.

Existe un tramo durante el PA conocido con el nombre de periodo refractario que limita la frecuencia a la que el corazón puede latir, es decir, es el periodo en el que las células no pueden ser excitadas aunque se produzca un nuevo impulso eléctrico. Su duración es aproximadamente equivalente a la duración del PA y su principal característica responde a la inactivación de los canales de Na^+ , impidiendo la despolarización. A pesar de esto, los canales de Na^+ inician

una activación progresiva en el denominado periodo refractario relativo, lo que permite que si se produce un estímulo de duración e intensidad adecuada, los canales de Na^+ se abran de manera completa y se ocasione otro PA. El periodo refractario de una aurícula tiene una duración aproximada de 0,15 segundos, mientras que el de un ventrículo tiene más del doble de duración, alcanzando unos 0,4 segundos [40].

En la siguiente figura podemos observar las fases de un PA y los canales de iones que participan en él, así como la correspondencia del PA en la señal del electrocardiograma.

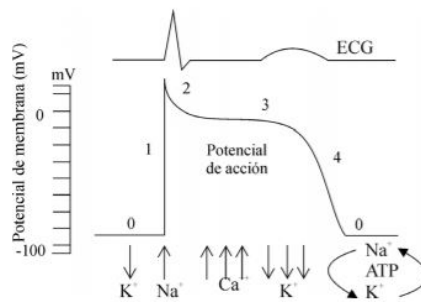


Figura 1.3: Fases y corrientes de un PA y la señal ECG resultante [18].

1.3 Acoplamiento excitación-contracción

Para hablar sobre el proceso de acoplamiento excitación-contracción es importante recordar la composición de los cardiomiocitos y del tejido cardíaco. Dentro del citoplasma de los cardiomiocitos, se encuentran las miofibrillas, que permiten a estas células ser elásticas y contraerse. Además, en ellas podemos encontrar los sarcómeros, que corresponden a las unidades contráctiles en sí y que contienen filamentos delgados, con actina, troponina (TnI, TnC, TnT) y tropomiosina y filamentos gruesos, compuestos de miosina. Por otra parte, haciendo referencia al tejido muscular cardíaco, este se compone de las fibras musculares, que poseen unas membranas que separan los miocitos individuales, denominados discos intercalados, que posibilitan la unión de las células cardíacas entre sí gracias a las uniones adherentes, desmosomas y uniones gap (gap junctions). Las dos primeras forman las uniones mecánicas entre los miocitos cardíacos y las uniones gap favorecen el acoplamiento tanto eléctrico como químico de las células adyacentes. Además, van a ayudar a la transmisión del PA entre unas células y otras a lo largo del músculo cardíaco, lo que nos lleva a poder considerar el músculo cardíaco como un sincitio.

Una vez puestos en contexto, nos referimos al acoplamiento excitación-contracción como el procedimiento a través del cual las miofibrillas del músculo cardíaco se contraen como consecuencia de la presencia del PA. Además, el procedimiento que tiene lugar tras el aumento de la cantidad de calcio es conocido como acoplamiento eletromecánico. A continuación, se van a enumerar el

conjunto de sucesos que se llevan a cabo en el proceso de acoplamiento excitación-contracción [9][36][40]:

1. Previa a la activación eléctrica de la célula, es decir, cuando la célula se halla en reposo, la tropomiosina de los filamentos delgados se encuentra enrollada de manera helicoidal a la actina bloqueando en esta los sitios de unión de la miosina. Es la troponina I (TnI) la que se encarga de mantener a la tropomiosina en estado de bloqueo.
2. La activación eléctrica de la célula, se origina por la presencia de un PA procedente de una célula adyacente. El PA se transmite a través de los túbulos transversos (T), momento en el que estas estructuras activan los túbulos sarcoplásmicos longitudinales, induciendo la apertura de los canales de calcio activados por voltaje (I_{CaL}) y permitiendo la entrada de calcio al interior de la célula. Este momento equivale a la fase de meseta que se puede apreciar en el PA y es esta cantidad de calcio entrante la que va a determinar la fuerza que va a tener la contracción. Una vez introducido el calcio, su entrada estimula los canales de receptor de rianodina, presentes en el retículo sarcoplasmático, lo que ocasiona la liberación de calcio inducida por calcio desde este compartimento hacia el sarcoplasma, aportando así la cantidad suficiente de este ion para desembocar la contracción posterior. El aumento de la concentración de calcio en el interior de la célula lleva a estos iones a unirse a los sitios de unión de la troponina C (TnC), molécula encargada de impulsar la contracción del músculo cardíaco, lo que hace que la TnI desplace a la tropomiosina y deje descubiertos los sitios de unión de la actina.
3. Posteriormente, las cabezas de miosina se activan por la reacción de conversión del ATP en ADP y fosfato orgánico, permitiendo la adhesión de las cabezas de miosina a los sitios de unión de la actina. Posteriormente, el fosfato se desvincula del ADP y es liberado, lo que ocasiona una modificación de la configuración de la miosina.
4. El cambio de configuración de la miosina origina la liberación de energía que hace que la miosina desplace la actina y seguidamente libere ADP, produciendo así la contracción.
5. En este punto, una nueva molécula de ATP se adhiere a la cabeza de miosina, haciendo que los filamentos delgados y gruesos se desprendan y vuelvan a su posición separados, cerrando un proceso cíclico y regresando al paso 2.

Finalmente, cuando las concentraciones de calcio intracelular disminuyen, este ion se separa de la TnC y la tropomiosina vuelve a enrollarse de manera helicoidal sobre la actina para bloquear los sitios de unión, regresando así al estado inicial de bloqueo y produciéndose la relajación. Una parte del calcio regresa al interior del retículo sarcoplasmático y otra parte, se libera gracias a la actuación del intercambiador sodio-calcio.

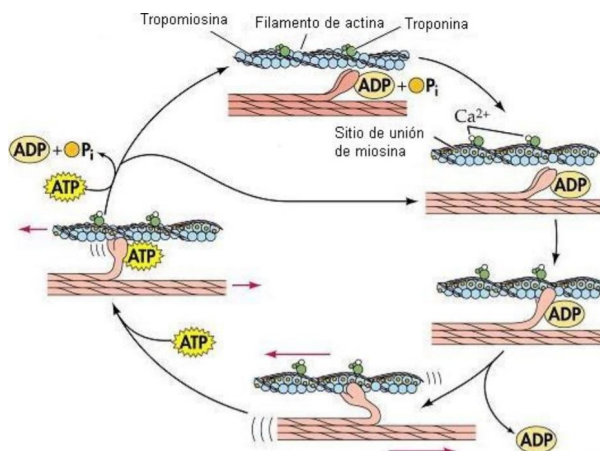


Figura 1.4: Proceso de acoplamiento electromecánico [41].

1.4 Biofísica de la presión

1.4.a Presiones de las diferentes partes de la circulación.

Para la medición de las presiones de las diferentes partes de la circulación se sigue normalmente un procedimiento médico que recibe el nombre de “cateterismo cardíaco derecho” o “cateterismo cardíaco de Swan-Ganz”. Esta técnica consiste en el paso de una sonda fina que llega al lado derecho del corazón a través del cual los profesionales médicos buscan monitorizar cómo es el paso de sangre por el corazón y así poder examinar la función cardíaca de pacientes. Este catéter posibilita la adquisición de valores de las medidas de las presiones existentes en la aurícula derecha, ventrículo derecho, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda [57][58]. Siguiendo este método, las presiones fisiológicas correspondientes a las diferentes regiones del corazón son las siguientes [59]:

- **Aurícula derecha:** La presión en esta cavidad oscila entre 1-5 mmHg.
- **Ventrículo derecho:** 20-30 mmHg para la presión sistólica y 1-7 para la presión diastólica.
- **Arteria pulmonar:** La presión diastólica está correlacionada con la presión de la aurícula izquierda, por la resistencia que ejerce la sangre al pasar a través de la zona vascular pulmonar. El valor de la presión diastólica se encuentra en torno a 10 mmHg y la sistólica se encuentra entre 20-30 mmHg, siendo esta última igual a la presión del ventrículo derecho, puesto que ambos se comunican al producirse la apertura de la válvula pulmonar. El valor medio de la presión en esta estructura es de 9-19 mmHg.

- **Presión capilar pulmonar:** Esta presión es una aproximación precisa de la presión media de la aurícula izquierda y si no existe ninguna anomalía en la válvula mitral también nos puede servir como indicador útil del ventrículo izquierdo. Por ello, el valor de la presión media se encuentra entre 5-12 mmHg tanto en el caso de la presión capilar pulmonar, como en el de la presión de la aurícula izquierda y la del ventrículo izquierdo.
- **Aorta:** La presión media de la aorta oscila entre 70-105 mmHg, siendo esta una presión alta debido a que el corazón se encuentra continuamente bombeando sangre hacia la aorta.

El corazón se comporta como una bomba pulsátil y por tanto, la presión arterial va alternando. En concreto, durante la fase de sístole, la presión arterial aórtica alcanza su valor máximo con 120 mmHg y durante la fase de diástole la presión arterial consigue un valor mínimo de 80 mmHg. Si estudiamos por separado el sistema de circulación sistémica y pulmonar podemos encontrar diferencias en los valores de las presiones según la región que analicemos. Empezando por la circulación sistémica, la presión arterial sistémica responde a 120/80 mmHg como acabamos de mencionar. En este caso, a medida que el flujo de sangre va circulando, la presión adquiere un valor de 35 mmHg en la región de las arteriolas y va disminuyendo poco a poco alcanzando un valor de 10 mmHg en los extremos de las venas cavas inferior y superior. No obstante, la presión media funcional en la gran parte de los lechos vasculares es de un valor de 17 mmHg. En esta terminación de las venas cavas en la aurícula derecha, puesto que la presión ha disminuido a lo largo de toda la circulación sistémica, se alcanza un valor de casi 0 mmHg. La presión del pulso, que se define como la diferencia entre la presión sistólica y diastólica es de 40 mmHg (120-80 mmHg = 40 mmHg).

Con respecto a la circulación pulmonar, en las arterias pulmonares el comportamiento de la presión también es pulsátil, sin embargo, la presión es significativamente menor. El valor alcanzado en la presión sistólica arterial pulmonar se encuentra en torno a 25 mmHg y la diastólica en torno a 8 mmHg, siendo la presión arterial pulmonar media de tan solo 16 mmHg. Estas bajas presiones en la circulación pulmonar se ajustan a lo que los pulmones necesitan [40].

Para exponer de una manera más visual cómo son las presiones en las diferentes partes de la circulación, en la siguiente figura se muestra el Diagrama de Wiggers, una herramienta gráfica que se utiliza de manera habitual cuando queremos estudiar la fisiología del corazón y que aporta información específica para cada fase del ciclo cardíaco. En una misma imagen se representan en el eje Y la presión sanguínea referente a la aorta, ventrículos y aurículas, el volumen ventricular, el electrocardiograma y el fonocardiograma; y en el eje X el tiempo.

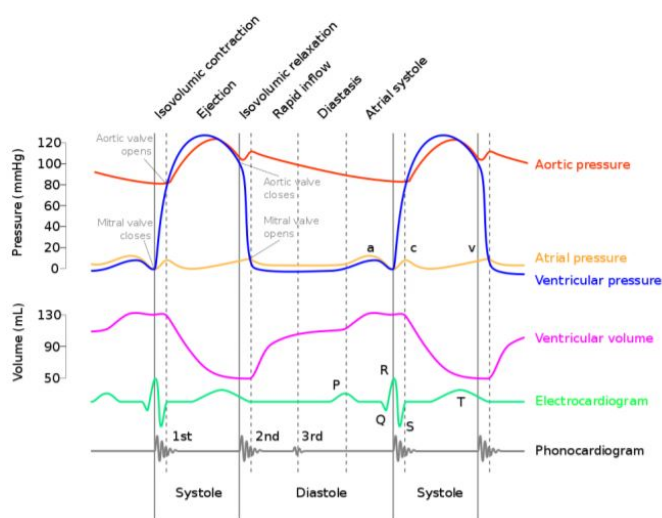


Figura 1.5: Diagrama de Wiggers [61].

1.5 Diagnóstico clínico de las enfermedades cardiovasculares

El diagnóstico de las enfermedades cardíacas es un paso fundamental para abordar las mismas y permite a los clínicos seleccionar el tratamiento más adecuado en cada paciente. Por ello, para conseguir un diagnóstico preciso, evaluar clínicamente la actividad eléctrica del corazón es fundamental. El ECG es una técnica no invasiva, que consiste en una representación gráfica en forma de señal de los diferentes potenciales eléctricos originados en el corazón. Las membranas de las células excitables tienen la capacidad de provocar PAs, provocando una corriente eléctrica que se transmite por el tejido que rodea estas células. El tejido actúa como medio conductor y la actividad conjunta de muchas células se transmite a la superficie del cuerpo y es ahí donde las señales son captadas a través de electrodos que se posicionan en los brazos, piernas y pecho. Esta técnica de diagnóstico es muy útil ya que posibilita el diagnóstico de arritmias, permite identificar isquemia del miocardio, alteraciones en la conducción cardíaca e incluso aporta información sobre alteraciones metabólicas que pueden ser peligrosas para el paciente [62][63].

El ECG consta de 12 derivaciones para medir las señales eléctricas procedentes de diferentes puntos del corazón, agrupándose las mismas en dos tipos. Por una parte, seis derivaciones precordiales (V1-V6), siendo todas ellas monopares, y por otra parte, seis derivaciones de las extremidades corporales (I, II, III, aVR, aVL, aVF), siendo las derivaciones aVR, aVL y aVF también monopares y las derivaciones I, II y III bipares.

1.6 Arritmias cardíacas

El ritmo habitual del ciclo cardíaco originado por el SAN se encuentra establecido en 70 latidos por minuto. En ocasiones, este ritmo puede verse modificado en situaciones como el sueño, estrés o esfuerzo físico, sin embargo, existen circunstancias en las cuales la variación del ritmo se produce sin justificación aparente y en esos casos provocan alteraciones de los procesos de contracción y relajación del corazón, convirtiéndose en manifestaciones cardíacas patológicas denominadas arritmias. Las arritmias cardíacas consisten en un conjunto de alteraciones del ritmo cardíaco sinusal natural. Se pueden producir debido a que un impulso eléctrico no se ha originado de manera correcta, su lugar de origen no es el adecuado, la ritmicidad del SAN está alterada o el trayecto de conducción se ha visto modificado [60]. Pueden tener lugar en personas de cualquier edad y es posible que se generaren en corazones que son normales estructuralmente o en ocasiones en las que ya exista una enfermedad cardíaca previa. Además, existen alteraciones del ritmo del corazón que desaparecen de manera natural, mientras que en otros casos afectan gravemente a la función cardíaca. A pesar de que existe gran variedad en la manifestación clínica de las mismas, todos los tipos de arritmias comparten características electrofisiológicas a escala celular [33]. Los mecanismos fundamentales involucrados en la aparición de las arritmias son:

- **Automaticidad**
- **Actividad desencadenada**
- **Reentrada.**

En el caso de las arritmias se produce automatismo anormal, el cual puede aparecer tanto en células automáticas como las que no lo son, cuando existe despolarización del potencial de membrana por encima de -55 mV. Los PAs producidos en este caso son dependientes de calcio, por lo que se transmiten lentamente y no es complicada la interrupción de su conducción. Con respecto a la actividad desencadenada, en las arritmias está relacionada con la presencia de despolarizaciones durante la fase 3 del ciclo cardíaco de manera previa a la repolarización de la célula, o en la fase 4, posteriormente a la repolarización completa. Si estas despolarizaciones logran alcanzar el potencial umbral pueden desembocar en la propagación de uno o varios PA [64]. Las arritmias cardíacas aparecen cuando existen modificaciones en el establecimiento y/o transmisión del estímulo eléctrico, causando una disminución del aporte sanguíneo a las células y normalmente tienen su origen en el nodo sinusal [26]. Se pueden clasificar siguiendo diferentes criterios [32]:

- En función de la frecuencia cardíaca que generan: Taquiritmias (frecuencia cardíaca situada por encima de los 100 latidos por minuto) o bradiritmias (frecuencia cardíaca inferior a los 60 latidos por minuto).

- Según la extensión del complejo QRS: Estrecho o ancho.
- Regularidad de las mismas: Regulares o irregulares.
- Zona de aparición: Supraventriculares (originadas por encima del AVN) o ventriculares (originadas por debajo del AVN).

1.6.a Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) se define como la arritmia cardíaca que se produce con mayor frecuencia y constituye un problema de salud pública peligroso. Se trata de una enfermedad crónica, complicada y paulatina de las aurículas que presentan remodelado eléctrico, estructural y contráctil [75][78]. La prevalencia de esta patología aumenta con la edad y un tercio de los pacientes diagnosticados con arritmias padecen FA. Afecta en torno a un 6 % de personas mayores de 65 años y la prevalencia en personas con 80 años está cerca del 10 %. Además, existe un 25 % de riesgo continuo de que se produzca FA en personas de 40 años. Su frecuencia de aparición es ligeramente mayor en hombres y más habitual en personas de raza blanca [104].

Uno de los factores de riesgo más relevantes para la aparición de FA, a parte de la edad, es la dilatación auricular crónica [79][102], aunque existen estudios experimentales que consideran que la dilatación auricular aguda juega un papel importante en el inicio de esta arritmia [11][83]. Además, otros factores de riesgo a considerar son la presencia de hipertensión, cardiopatías, apnea hípica y diabetes mellitus. Además, la FA está ligada a un aumento del riesgo de padecer insuficiencia cardíaca y es causante de agravar el riesgo de padecer demencia [40][70].

La FA se caracteriza por la participación de numerosos mecanismos de las aurículas que dan lugar a una activación eléctrica auricular desordenada, irregular y rápida, generando una pérdida de la función mecánica de la contracción auricular y una respuesta de frecuencia irregular ventricular determinada por la conducción del AVN [35]. Una causa habitual de esta patología es la dilatación de las aurículas, en particular la dilatación de la aurícula izquierda (AI), producida por lesiones de las válvulas del corazón que imposibilitan el vaciado completo de las aurículas, o por una insuficiencia ventricular que hace que exista una gran acumulación de sangre en las aurículas. Como consecuencia, esta dilatación de las paredes favorece una conducción lenta y larga, factores que aumentan la predisposición a padecer FA [15][40][70].

Ante esta situación, las aurículas dejan de bombear sangre y por consiguiente, pierden la utilidad para servir de bomba de administración de sangre de los ventrículos, ya que en lugar de contraerse, únicamente tiemblan. No obstante, la sangre sigue transportándose de las aurículas a los ventrículos de manera pasiva, y el bombeo de los ventrículos sólo disminuye en un 20-30 %. Es por ello, que en este tipo de patología la persona puede permanecer con vida durante meses o años a pesar de que el bombeo del corazón total haya perdido eficiencia [39][75]. En la siguiente figura se muestra un diagrama con la actividad eléctrica de diferentes regiones del corazón durante la FA.

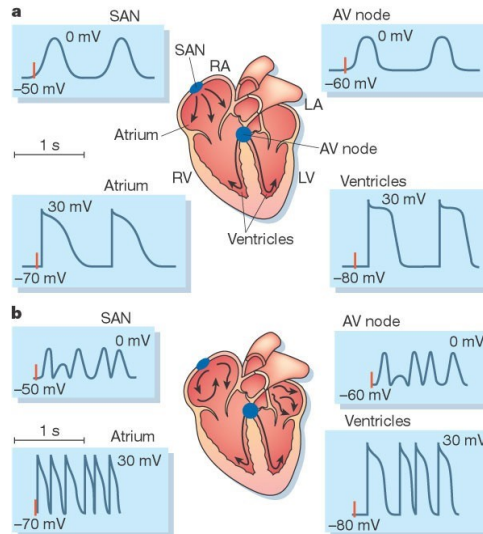


Figura 1.6: Actividad eléctrica en la FA. a: Ritmo normal; b: FA. Se representan potenciales de acción del nodo sinoauricular (NSA), la aurícula, el nodo auriculoventricular (AV) y los ventrículos [75].

Siendo más concretos, un episodio de FA se define como la aparición de una arritmia con características propias de FA, es decir, una longitud del ciclo auricular por debajo de 200 lpm, la onda P no apreciable y un intervalo R-R cambiante sin la presencia de bloqueo auriculo-ventricular, con una duración mínima para poder ser detectada en un ECG de superficie, o de 30 segundos al menos si se realiza un registro de Holter. A continuación, se muestra un ECG normal y un ECG con presencia de arritmia, en este caso, fibrilación auricular (FA).

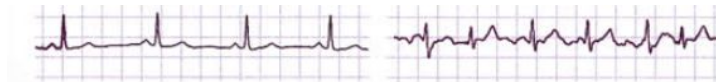


Figura 1.7: ECG normal y ECG con FA [28].

Debido a que la presencia de FA conlleva una elevada frecuencia de estimulación, el sistema cardíaco se ve en la necesidad de adaptarse a esta circunstancia a través de diferentes mecanismos que modifican las características propias de las aurículas. Mediante estos procesos se busca impedir que los niveles de $[Ca^{2+}]_i$ sean muy altos y disminuir al máximo el coste metabólico, sin embargo, también fomentan la conservación de la reentrada. A este concepto se le conoce con el nombre de **remodelado auricular** y provoca cambios eléctricos, estructurales y contráctiles. En nuestro trabajo nos centraremos en el caso del remodelado eléctrico para simular la FA y lo explicaremos con detalle en el siguiente capítulo [109]. En el ámbito clínico, se puede distinguir entre la FA paroxística (pAF), la FA persistente (peAF) y la FA permanente [23][62][77].

Fibrilación auricular paroxística

Se define como la presencia de dos o más episodios de FA que finalizan de manera espontánea dentro del intervalo de los primeros siete días. Además, también reciben este nombre los episodios finalizados por cardioversión, o bien farmacológica o eléctrica, en las primeras 48 horas desde su manifestación. En este tipo de FA los focos ectópicos suelen ser una causa significativa en la aparición de la arritmia. Un 25 % de los casos que se diagnostican de FA pertenecen a este grupo y en un 20 % de los mismos es posible que evolucione a FA permanente en un periodo de tiempo aproximado de cuatro años debido al remodelado auricular.

Fibrilación auricular persistente

Consiste en la aparición de dos o más episodios de FA con una duración mayor de siete días o que finalizan por cardioversión farmacológica o eléctrica una vez concluidas 48 horas desde su manifestación. Además, si el episodio supera la duración de 12 meses, pasa a considerarse FA persistente de larga duración. En este caso, la FA persistente va ligada a un remodelamiento tanto estructural como electrofisiológica de las aurículas. Aproximadamente un 11 % de pacientes padecen este tipo de FA.

Fibrilación auricular permanente

Este tipo de FA también se conoce como persistente de larga duración, y se trata de un episodio en el que no se ha logrado recuperar el ritmo sinusal o en el que no se considera ningún planteamiento por parte del médico ni del paciente para poder reponer el ritmo sinusal. Este tipo de fibrilación va asociada a una remodelación electrofisiológica y una remodelación estructural mayor y un 66 % de los pacientes diagnosticados con FA padecen este tipo en concreto.

Cuando tiene lugar un episodio de FA se produce la propagación de un gran número de ondas de despolarización de pequeña magnitud por todas las direcciones en las aurículas. Estas ondas se encuentran muy debilitadas y gran parte de ellas presentan polaridades contrarias, lo que hace que se compensen entre sí. Por este motivo, a la hora de evaluar en un ECG la presencia de FA, se puede observar que las ondas P de las aurículas se encuentran ausentes, mientras que los complejos QRS-T tienen un comportamiento habitual siempre y cuando no exista alguna alteración ventricular. No obstante, el momento en el que se produce la aparición de estos complejos no es regular, ya que cuando existe FA los estímulos se desplazan de la aurícula al AVN de forma rápida pero irregular. Una vez ha llegado el impulso, el AVN no posibilita el paso de otro estímulo durante un periodo de 0,35 segundos, lo que ocasiona una separación mínima de esta duración entre dos contracciones ventriculares. Posteriormente, existe un periodo añadido de entre 0 y 0,6 segundos previos hasta que uno de los estímulos irregulares de la FA alcance el AVN.

Por lo tanto, debido a todos estos factores, la separación entre dos contracciones ventriculares seguidas varía entre un periodo mínimo de 0,35 segundos y un máximo de 0,95 segundos, lo que ocasiona un latido muy variable. Este fenómeno de variación entre los latidos cardíacos se observa habitualmente en el ECG y es uno de los factores clave a la hora de diagnosticar la pato-

logía. Otro factor recalable reside en la excitación del ventrículo a una frecuencia alta (125-150 latidos/minuto) causado por la rápida frecuencia de los estímulos de fibrilación originados en las aurículas [40].

Mecanismos de aparición y mantenimiento de la fibrilación auricular

En la actualidad, existen tres teorías sobre los mecanismos que originan y mantienen la FA, basadas en estudios realizados principalmente en las dos últimas décadas gracias a los avances tecnológicos y estudios en pacientes con FA. Bien es cierto que sigue siendo un tema de controversia y es necesario seguir investigando sobre el tema y se espera que en los próximos años se llegue a una mejor comprensión del problema. La tres hipótesis actuales son las siguientes [29][90]:

- **Teoría de múltiples circuitos reentrantes:** Esta teoría la propuso Moe en la década de los 60 y se confirmó experimentalmente, y defiende la idea de que la FA se origina a causa de que se producen micro-reentradas de múltiples frentes de onda que se despolarizan en el tejido auricular con capacidad de excitación en el momento en el que le llega el frente de activación.
- **Hipótesis del foco ectópico:** Esta teoría surgió posteriormente a la anterior en manos de Haissaguerre et al. Esta hipótesis surge tras la demostración de que las venas pulmonares (VPs) podían tener un papel importante en la FA y expone que la FA se produce por la descarga de manera continua de una fuente focal de frecuencia alta y de disparo rápido que se origina en las VPs o en zonas inminentes, donde sus frentes de activación se dividen y dispersan de manera desorganizada en el tejido colindante. Este mecanismo es el más común en la FA paroxística.
- **Teoría de un único circuito reentrante:** Se trata de la hipótesis más actual propuesta por Jalife et al. en el 2003, que defiende que el origen de la FA se debe a la aparición de latidos en las VPs, causantes de la formación de una reentrada funcional, pero su mantenimiento es causado por la presencia de un rotor situado en la salida de las VPs y la pared posterior de la AI, que actuaría activando el tejido de manera regular y a una alta frecuencia, originando frentes de onda que se dividirán y dispersarán en diferentes direcciones recurrentes.

En la siguiente figura se muestran gráficamente los mecanismos involucrados en la aparición y perpetuación de la FA.

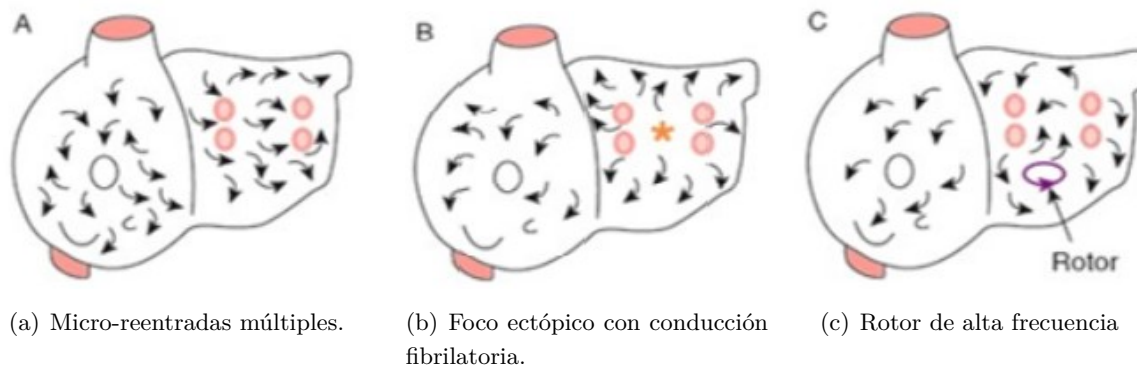


Figura 1.8: Mecanismos de aparición y mantenimiento de la FA. A) Teoría de múltiples circuitos reentrantes; B) Hipótesis del foco ectópico; C) Teoría de un único circuito reentrante [8].

Existen estudios que afirman que las VPs son muy importantes en la FA. En los estudios iniciales, se consideraba que eran las causantes de que se produjeran las extrasístoles que ocasionaban la FA. Además, los miocitos de las VPs contienen unos potenciales de acción transmembrana que ascienden en la fase 0 con una velocidad y duración menor, lo que conlleva a un periodo refractario más corto y una velocidad de conducción más lenta, factores que llevan a la conclusión de que las VPs podrían estar estrechamente relacionadas con el sostenimiento de la FA en algunos pacientes[4]. Adicionalmente, las fibras musculares presentan cambios abruptos en su disposición y se entrecruzan en la pared posterior, lo que provoca mecanismos de conducción discontinua y enlentecimiento [29][101]. No obstante, aunque en muchos casos las VPs son claves para mantener los mecanismos de reentrada en la FA, en un 28 % de los pacientes los desencadenantes proceden de áreas diferentes a estas venas [81].

Tratamiento de la fibrilación auricular

El tratamiento de la FA presenta una gran complejidad y es necesario que se realice de manera personalizada en cada paciente, ya que actualmente se sigue estudiando su fisiopatología y depende en gran medida de las características propias de cada persona. Los principales objetivos terapéuticos residen en el reestablecimiento del ritmo sinusal, el mantenimiento de este, mantener controlada la frecuencia ventricular y anticiparse a la aparición de tromboembolias [17].

Las dos terapias principales para tratar la FA son, por una parte, el tratamiento farmacológico y por otra parte, el uso de la técnica de ablación auricular, siendo la realizada con catéter mínimamente invasiva una de las preferidas por los profesionales. Con el primer caso, se busca principalmente prevenir la aparición de ictus a través de anticoagulantes y controlar la frecuencia

cardíaca o el ritmo cardíaco a través de fármacos antiarrítmicos. Estos últimos actúan frenando los canales de K^+ provocando un alargamiento del PA y los canales de Na^+ , consiguiendo la disminución de la excitación y velocidad de conducción. Por otro lado, con la técnica de ablación auricular se realiza una lesión del tejido que rodea las VPs y que aísla estas mismas del resto de la aurícula, lo que interrumpe el avance de los frentes de onda o focos ectópicos originados, que causan las alteraciones del ritmo cardíaco.

La elección del tipo de tratamiento depende de las características del paciente a tratar, pero en rangos generales, son los fármacos la primera elección en la mayoría de los casos por su facilidad de administración y porque así no se realiza una intervención, por las consecuencias que esta puede conllevar. No obstante, el éxito de este tratamiento es limitado, ya que puede provocar graves efectos secundarios y en aquellos pacientes que no toleran estos fármacos o que no es suficiente para frenar la arritmia se utiliza adicionalmente o como alternativa la ablación, siempre que sea posible, siendo más efectiva esta terapia a largo plazo. Sin embargo, su utilización sigue limitada por la falta de conocimiento exacto de la fisiopatología de la enfermedad, lo que lleva a la conclusión de la necesidad de tratar la FA de manera precoz antes de que evolucione [10][85][101][104].

1.7 Modelos computacionales

Los modelos computacionales constituyen un apoyo en el estudio de patologías y pueden servir de ayuda en su diagnóstico y tratamiento, ya que permiten integrar una gran cantidad de datos para estudiar el mecanismo de funcionamiento de diferentes variables de un sistema. Gracias a las simulaciones computacionales podemos evaluar y predecir cuál será el comportamiento de un sistema real tanto en condiciones fisiológicas normales como patológicas. A la hora de crear un modelo computacional en base a datos experimentales o registros clínicos, el primer paso a seguir es el diseño de dicho modelo lo más personalizado posible, en el cual se deben concretar los componentes, variables y parámetros que van a formar parte del mismo y estos deben ajustarse lo máximo posible a los sistemas de partida que se quieren recrear. Posteriormente este diseño debe convertirse a un modelo matemático definido mediante ecuaciones y por último, llevar a cabo la simulación computacional que se requiera para estudiar un tema concreto. Además, la investigación de sistemas relacionados con la biología es un ámbito complicado y complejo, lo que hace que la creación de modelos computacionales sea un factor clave como apoyo en el estudio tanto teórico como experimental de este área [13].

El primer modelo a nivel celular fue descrito en 1952 por Hodgking y Huxley [42], y se basaba en la exposición de la membrana lipídica y las corrientes iónicas involucradas. A partir de estos estudios, en 1960 se describió el primer modelo computacional que exponía el PA cardíaco. Centrándonos en el modelado de la electrofisiología cardíaca, podemos configurar el comportamiento eléctrico del corazón desde el punto de vista celular, a través del modelado de la actividad de un

miocito y estudiar la propagación del PA. A nivel de tejido, mediante el modelado del miocardio podemos estudiar la propagación del PA entre unas células y otras. Cuando hablamos de modelos de propagación a nivel de tejido, estos pueden ser bidominio o monodominio y se acoplan a modelos de escala celular para formar modelos multiescala que abarquen la función del corazón completo. Estos modelos pueden ser 1D, 2D o 3D y pueden incluir la heterogeneidad tanto del nivel celular como de la estructura del corazón, consiguiendo así que las simulaciones sean lo más realistas posible [12].

En este sentido, simulando la actividad del corazón completo, podemos estudiar tanto la propagación del PA como la orientación que presenta la actividad eléctrica en el espacio. Dentro del campo del modelado cardíaco, existen modelos computacionales que estudian la electrofisiología de las aurículas y sirven como herramienta de apoyo en la investigación de arritmias cardíacas, en particular de la FA. Gracias a los mismos se puede estudiar el comportamiento auricular desde el punto de vista más simplificado, como son los canales iónicos, hasta el estudio de aurículas completas con una anatomía muy similar a la de las aurículas reales [103].

Existen cinco modelos principales que incorporan la electrofisiología auricular humana, los cuales presentan características diferentes, por lo que según la finalidad de cada estudio podría ser apropiado el uso de un modelo u otro. Los modelos son los siguientes: Modelo de Courtemanche et al. (1998) [20], modelo de Nygren et al. (1998) [76], modelo de Maleckar et al. (2008) [66], modelo de Koivumäki et al. (2011) [48] y modelo de Grandi et al. (2011) [34]. Los dos primeros modelos para cardiomiocitos auriculares humanos fueron los de Courtemanche et al. y Nygren et al., cuya descripción no llegó hasta el año 1998. Estos modelos se basan en la recreación del PA haciendo uso de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), utilizando datos experimentales extraídos tanto de humanos como de otros mamíferos debido a la inexistencia de datos suficientes humanos. Por ello, en ambos modelos, las ecuaciones para describir algunos componentes, como las corrientes de iones, intercambiadores, etc. varían y eso hace que la conformación del PA sea ligeramente diferente. Para continuar con la mejora de los modelos, Maleckar et al. mejoraron el modelo de Nygren et al. incorporando mejoras en la presentación de las corrientes iónicas que acompañan al proceso de repolarización y en la relación con la velocidad del PA. Posteriormente, Koivumäki et al. mejoraron los modelos de Nygren y Maleckar incorporando una mejor descripción del comportamiento del calcio y el papel del retículo sarcoplasmático [108].

Con respecto a los modelos computacionales que incorporan la mecánica, es decir, que detallan la contracción del corazón, existen principalmente para especies no humanas [16][52][86] y los datos de miocitos humanos existentes no se han adquirido bajo condiciones reales. Esta situación hace que actualmente, siga habiendo escasez de modelos humanos en los que se encuentre integrada la formulación de las tensiones y que se puedan incorporar a modelos computacionales de contracción del corazón completo. La mayoría de modelos existentes que incorporan la mecánica, son de ventrículos y hay algunos modelos que incorporan la mecánica para las aurículas y ventrículos, pero la parte de la biofísica a nivel celular se necesita seguir desarrollando y mejorando, además

de suponer una gran complejidad y mayor costo computacional [5][99]. Los mayores avances en la incorporación de electromecánica en los modelos cardíacos, por lo que hemos investigado y conocemos hasta el momento, han sido incorporados por Land et al. [53][54]. No obstante, es un tema que se sigue estudiando muy en profundidad y del que se necesita seguir investigando para mejorar en los avances y así poder conseguir modelos más aproximados a la realidad.

Actualmente, se ha creado la Red Española de Investigación en Modelización Computacional Cardíaca (VHeart-SN) que abarca diferentes centros de investigación y universidades de España cuya finalidad es la creación de un modelo computacional multiescala y multifísico lo más preciso y avanzado posible, para poder incorporarlo en la práctica clínica [12].

Capítulo 2

Objetivos

El presente trabajo constituye un proyecto de investigación en el que el principal objetivo ha sido el estudio del efecto de la dilatación auricular sobre el establecimiento de la fibrilación auricular, por una parte, a través del desarrollo y el estudio de un nuevo modelo electrofisiológico que incluye corrientes de estiramiento (I_{sac}) y por otra parte, mediante el desarrollo y estudio de un modelo electromecánico formado mediante el acoplamiento del modelo con I_{sac} y la incorporación de ecuaciones de la mecánica cardíaca. Centrándonos en cada paso, los objetivos principales han sido los siguientes:

1. Investigación sobre el estado del arte de los canales iónicos activados por estiramiento (SACs), centrándonos en su comportamiento en cardiomiocitos auriculares y en especial, su influencia en el establecimiento de la fibrilación auricular.
2. Investigación en profundidad sobre el proceso de acoplamiento excitación-contracción en el corazón y estudio sobre cómo se incorpora el acoplamiento electromecánico en los modelos computacionales de células cardíacas humanas actuales.
3. Desarrollo de un modelo de cardiomiocitos humanos en Matlab basado en el modelo computacional electrofisiológico del potencial de acción de Courtemanche et al. Para ello, se ha creado un nuevo modelo electrofisiológico auricular mediante la incorporación de las corrientes de los SACs de Kuijpers et al., para el estudio de su influencia en las aurículas en función de la tensión aplicada.
4. Desarrollo de un modelo de acoplamiento electromecánico en células auriculares humanas en Matlab incorporando las corrientes de los SACs de Kuijpers et al. y el modelo mecánico ventricular de Land et al. adaptado a miocitos auriculares, consiguiendo así aco-

plar la electrofisiología y la mecánica y poder evaluar la fuerza de contracción de células auriculares.

5. Introducción del modelo de Courtemanche et al. y el nuevo modelo con las Isac en el software de Elvira y su validación mediante simulaciones 0D, para el estudio de estos modelos con mayor profundidad.
6. Realización de simulaciones en tejido 2D de los modelos de Courtemanche et al. y del modelo con Isac con y sin remodelado para aurícula izquierda (AI). Con las simulaciones, el objetivo principal ha sido estudiar y comparar la influencia de estiramiento en la conductividad del material y el mecanismo de mantenimiento de la FA en ausencia y presencia de estiramiento.
7. Realización de simulaciones 3D de un modelo de tejido de aurícula izquierda y obtención de mapas de isócronas, para poder tener un conocimiento más preciso sobre la propagación del potencial de acción y obtener información sobre los tiempos de activación.
8. Realización de simulaciones reales 3D auriculares, con la finalidad de estudiar comportamientos más reales y objetivos, que puedan tener repercusión y ser inferidos a la práctica clínica para el entendimiento del comportamiento de los SACs en la dilatación auricular y su afectación en la aparición de FA.

Capítulo 3

Metodología

3.1 Creación de dos nuevos modelos computacionales

3.1.a Modelo con introducción de canales iónicos activados por estiramiento (SACs)

Para poner en contexto lo que vamos a explicar en este apartado del trabajo, es importante recordar que la aplicación de una presión sobre una célula da como resultado una fuerza que lleva a una cierta deformación de la propia célula. Esta deformación viene acompañada de un estiramiento, que en un modelo acoplado de manera completa puede influir en el potencial de acción. El PA se produce por los iones que pasan a través de ciertos canales que se ubican en la membrana, cada uno de los cuales está descrito por una ecuación, en nuestro caso, según el modelo de Courtemanche et al. [20]. Trabajando sobre la base de este modelo, de todos los canales que participan en el PA, los que se ven influenciados por el estiramiento celular son los SACs (canales iónicos activados por estiramiento) [91].

Los SACs son canales iónicos mecanosensibles, presentes en la membrana plasmática, que fueron descritos en el año 1984 por Sachs y Guharay en miocitos esqueléticos de pollo embrionario [37]. Posteriormente, estos canales fueron identificados en múltiples tipos de células, entre las cuales se encuentran los cardiomiocitos. El registro de corrientes de SAC (I_{sac}) dentro del campo de la cardiología se ha producido en las células marcapasos, las fibras de Purkinje y los miocitos de aurículas y ventrículos. En particular, en nuestro proyecto nos hemos centrado en el comportamiento de estos canales en cardiomiocitos auriculares.

Los SACs cardíacos actúan alterando la electrofisiología de las células y existen varios tipos en

función de cual es la finalidad del estiramiento, el tiempo de duración del estiramiento celular con respecto al ciclo cardíaco y las propiedades específicas de este estiramiento (amplitud, velocidad, etc.). Atendiendo a estos factores podemos distinguir los canales selectivos de potasio (SAC_K) o catiónicos no selectivos (SAC_{NS}). Es importante destacar que la técnica patch clamp fue de vital importancia en el estudio de los SACs cardíacos, ya que permitió obtener los primeros resultados experimentales y servir como base para la continuidad en el estudio dentro de este campo [84].

Para nuestro estudio, nos hemos centrado en las corrientes de células con una relación lineal de corriente-voltaje, característica atribuida a las corrientes de SAC_{NS} ($I_{SAC,NS}$), puesto que son los que se ubican y desempeñan su función en los cardiomiocitos. Estas corrientes fueron identificadas por primera vez en células cardíacas por Craelius et al. [21]. Sobre el comportamiento de estos canales, cuando se produce una apertura de los mismos, esto lleva a la introducción de sodio y calcio, además de flujos de potasio. Esta transición conduce a la despolarización de la membrana plasmática en la diástole, la posterior repolarización temprana durante la sístole y puede producir un comportamiento parecido a la despolarización en etapas posteriores de la repolarización del PA, dependiendo del potencial de inversión de la corriente.

En este tipo de células en concreto, tras producirse tensión mecánica, los canales son capaces de activarse en pocas decenas de milisegundos, ocasionando un aumento de la cantidad de iones transitorios y consecuentemente, produciendo rápidas alteraciones de la actividad eléctrica del corazón [106]. Además, se ha demostrado que la activación de los SACs en los cardiomiocitos produce una despolarización de la membrana, amplía la duración del PA y ocasiona extrasístole [43][44].

Centrándonos en la influencia de los SACs en el corazón, estos han sido reconocidos como partícipes en la autorregulación mecanosensible de los latidos del corazón y su activación puede generar estiramiento de las aurículas, ocasionando alteraciones de la actividad eléctrica en las mismas. El potencial de inversión de estos canales es positivo para el potencial de reposo de los cardiomiocitos que se encuentran en funcionamiento, de manera que cuando se produzca la activación de SAC_{NS} , se producirá una despolarización de las células en reposo, ocasionando efectos diferenciales en estas células, acelerando la repolarización temprana y retrasando la tardía. Además, es tal la importancia de estos canales, que se han relacionado con el desarrollo de patologías cardíacas, destacando las arritmias cardíacas, en especial, la fibrilación auricular [37][84]. En la siguiente gráfica se muestran los efectos de estiramiento en el ritmo cardíaco.

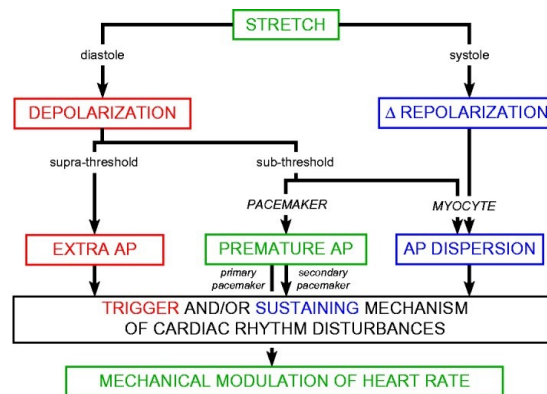


Figura 3.1: Efectos de estiramiento en el ritmo cardíaco [47].

Además, existen estudios, como el de Zabel et al. [111], en el que se ha estudiado que aunque el estiramiento del miocardio puede ser causante de la aparición de arritmias a causa de las despolarizaciones originadas tras el estiramiento, esta consecuencia electrofisiológica depende del momento en el que se ocasione el estiramiento, en función de si se produce en la fase de sístole o diástole. En este sentido, se ha demostrado que es la aplicación de estiramiento en la fase final del PA o en la fase de diástole lo que ocasiona focos ectópicos propios de la aparición de FA como consecuencia de las despolarizaciones accidentales, mientras que si el estiramiento es aplicado en las fases del PA 2 o/y 3, se producen repolarizaciones o no se va a producir ningún efecto.

Cómo las patologías modifican los I_{sac}

En base a datos experimentales [113], la activación de SACs puede inducir una despolarización añadida, que podría ocasionar PAs espontáneos. Estos resultados pueden ser indicativos de que la activación de estos canales son los causantes de las arritmias inducidas por estiramiento en el tejido cardíaco. Además, también es posible que los SACs participen en otras respuestas de las células inducidas mediante el estiramiento, como pueden ser la síntesis de proteínas, la secreción, la expresión génica o la hipertrofia.

En pacientes que presentan distintos tipos de enfermedad cardíaca, la sensibilidad que tienen los SACs en sus células auriculares es considerablemente superior, según diferentes estudios, en los que se han comparado estos resultados con la sensibilidad de estos mismos canales en los cardiomiocitos de animales sanos. Este tipo de pacientes frecuentemente sufren dilatación auricular, asociada con arritmia auricular en un modelo de animal experimental [100].

Además, como consecuencia del estiramiento mecánico, se produce un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, y en respuesta, se genera una entrada de corriente a través del intercambiador electrogénico de Na^+/Ca^{2+} , promoviendo una repolarización tardía y provocando una prolongación de la

duración del potencial de acción en el 90 % de la repolarización (APD90). De manera consecuente, la intensidad de estos canales en los cardiomiocitos auriculares de pacientes enfermos, puede aumentar la predisposición de sus aurículas a padecer arritmia [24][45][113].

No obstante, puesto que en muchos de los estudios existentes se trabaja con datos experimentales de animales y pueden existir diferencias en la comparación entre especies, es necesaria la adquisición de una mayor cantidad de información relativa a células cardíacas humanas para podernos acercar de manera más objetiva y precisa al comportamiento de estos canales en las mismas.

3.1.b Modelo de contracción cardíaca

Para estudiar cómo influye la mecánica cardíaca sobre la electrofisiología, proceso que se conoce con el nombre de acoplamiento electromecánico, hemos creado un modelo acoplando la mecánica al modelo con I_{sac} . Para ello, nos hemos basado en el modelo de contracción cardíaca de Land et al. [54]. Este, se trata de un modelo basado en medidas actuales y novedosas de la producción de tensión en miocitos cardíacos humanos, en concreto, diseñado para el estudio de cardiomiocitos ventriculares. Destaca por estar formado por dos submodelos diferenciados; por una parte, un modelo pasivo viscoelástico y por otro lado, un modelo de tensión activa. El primero de ellos es constante e independiente del segundo.

El modelo viscoelástico pasivo nos permite calcular la tensión pasiva, es decir, gracias al mismo se modela el comportamiento de deformación que sufren los miocitos cuando se someten a una presión externa. Se trata de un modelo muy simple que únicamente trabaja con una ecuación diferencial y que se basa en la idea de que los miocitos, además de tener propiedades elásticas diferentes a otros tipos de células, presentan una respuesta viscosa peculiar, que se piensa que deriva de la molécula de titina. Para modelar la respuesta pasiva se utiliza un modelo con tres parámetros análogo a un sólido lineal estándar, que se compone de un amortiguador y un resorte colocados en serie, y en paralelo con otro resorte. A continuación, se muestra el modelo utilizado para la respuesta viscoelástica.

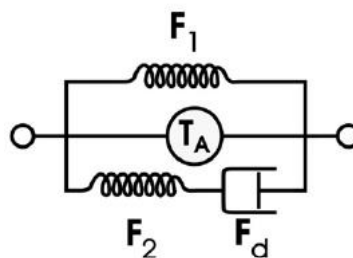


Figura 3.2: Modelo de tensión pasiva viscoelástica [54].

En la figura anterior podemos observar que el modelo es similar a un sólido lineal estándar, como se ha explicado anteriormente. En primer lugar, F_1 consiste en un resorte que presenta una relación fuerza-longitud exponencial; por otro lado, F_2 se trata de un resorte lineal que limita el número de parámetros y F_d es un amortiguador con parámetros específicos para poder acortar y alargar en función de las diferencias de las fuerzas causadas por la viscosidad. Con respecto a T_a , consiste en el modelo de tensión activa que se añade posteriormente.

El modelo de tensión activa es más complejo y se trabaja con seis ecuaciones diferenciales. Gracias al conjunto de ecuaciones que conforman el mismo, podemos calcular la tensión activa, es decir, vamos a poder modelar la deformación producida en los cardiomiocitos a causa de la diástole. En otras palabras, permite modelar cuál es el estiramiento, ocasionado tras la apertura de los SACs, que se produce en el corazón al llenarse de sangre. Para definir la cantidad de presión ejercida sobre los miocitos, va a tener vital importancia el valor del ratio o tasa de estiramiento celular (λ), ya que cuanto mayor sea este, más van a abrirse los SACs y por lo tanto, mayor va a ser el estiramiento. El valor cada vez más elevado de este parámetro va a ocasionar un aumento de entrada de Ca^{2+} al interior celular y por consiguiente, se va a unir más cantidad de este ion a la troponina (TnC). Este fenómeno va a desembocar en la formación de más puentes cruzados entre la actina y miosina, lo que va a causar mayor fuerza de contracción.

El modelo se basa en distintas proteínas contráctiles, y consta de varios submodelos integrados. En primer lugar, presenta un modelo de cinética de filamentos finos, donde se encuentran involucradas la troponina y la tropomiosina; en segundo lugar, consta de un modelo del ciclo de puente cruzado, que contiene la cinética de distorsión-desintegración vinculada con los cambios de longitud de la célula; y por último, se compone de un modelo que muestra cómo depende la longitud de la tensión en los cardiomiocitos. En la siguiente figura se muestra de manera representativa el modelo de tensión activa.

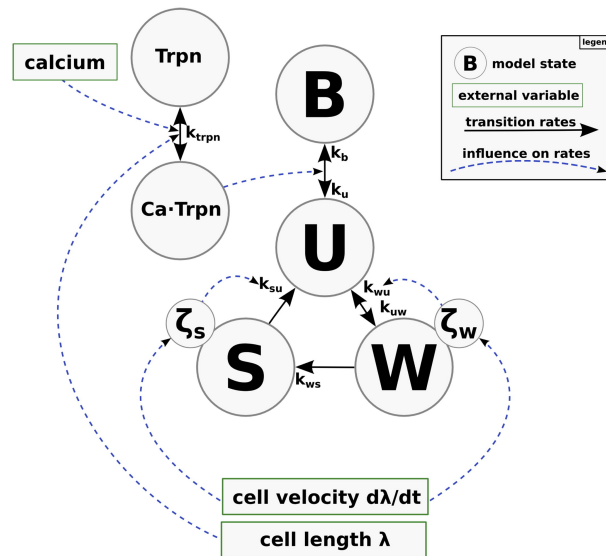


Figura 3.3: Modelo de tensión activa [54].

El esquema anterior muestra los diferentes estados en los que puede encontrarse el sistema del modelo. Estos se encuentran representados mediante las circunferencias grandes y con una letra que hace referencia a su nombre:

- **Blocked state (B).**
- **Unbound crossbridge state (U)**
- **Pre-powerstroke state (W).** Además, este estado cuenta con un subestado (ζ_w), cuya función es el control de la distorsión de los puentes cruzados de miosina en este estado.
- **Force-generating state (S).** Al igual que en el caso anterior, presenta un subestado (ζ_s), con la misma función que el estado estado adicional del estado W, pero para este estado S.

La tensión activa se produce gracias al proceso de unión de los puentes cruzados de miosina a zonas específicas de unión de la actina, como ya hemos explicado en el apartado de acoplamiento excitación-contracción del capítulo anterior. El primer estado (B) hace referencia al paso previo a la activación eléctrica de la célula, en la que la tropomiosina bloquea los sitios de unión de la actina a la miosina; el estado U equivale al proceso en el que se produce la unión de calcio a la TnC y el desplazamiento de la tropomiosina para dejar libres los sitios de unión de la actina; el estado W responde al proceso en el que se produce un cambio conformacional de la cabeza de miosina tras la conversión del ATP en ADP y fosfato y la liberación del fosfato; el estado S hace referencia al paso de deslizamiento de la actina sobre la miosina que desencadena la contracción. Finalmente, el proceso se cerraría con la vuelta al estado U.

A continuación, se muestra una figura extraída del artículo de Land et al. [54], que hace referencia a la fuerza de contracción de los miocitos ventriculares. En ella podemos observar como esta fuerza depende directamente del ratio de estiramiento (λ) aplicado, que depende del grado de apertura de los SACs como hemos explicado anteriormente. El ratio de estiramiento hace referencia a la longitud del miocito, o lo que equivale a la extensión que alcanza el sarcómero de la célula, siendo en este modelo $\lambda=1$ el ratio de estiramiento referente al estado de reposo celular y $\lambda=1,1$ el ratio máximo de estiramiento. Podemos observar que a medida que aumenta el valor de λ , aumenta también la fuerza de contracción, comportamiento que podemos considerar lógico. Esto es debido a que cuanto mayor es la longitud del sarcómero de la célula, mayor es la apertura de los canales activados por estiramiento, y por consiguiente, mayor es la entrada de calcio en el interior de la célula y mayor es la liberación del mismo ion desde el retículo. Esto hace que se produzca una cantidad más grande de calcio unida a la TnC y por lo tanto, disminuya la cantidad de calcio libre en el interior de la célula, generando mayores uniones entre la actina y la miosina y ocasionando así mayor fuerza de contracción.

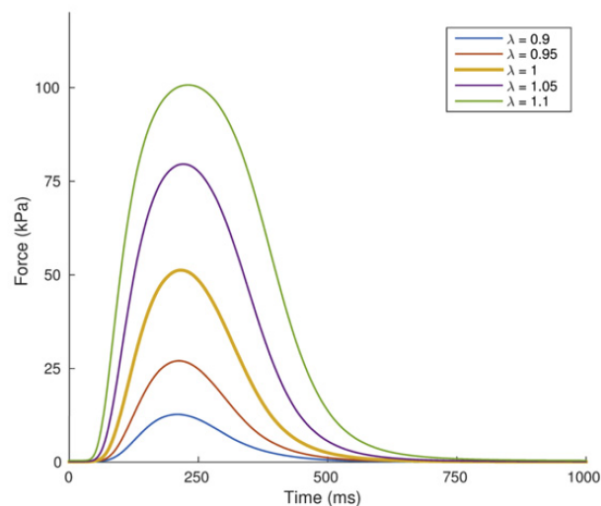


Figura 3.4: Fuerza de contracción dependiente del ratio de estiramiento de un cardiomiocito ventricular [54].

Por último, en base a lo que acabamos de explicar y para reafirmar el comportamiento lógico de la fuerza de contracción en función de λ , es importante hacer referencia al mecanismo de Frank- Starling, ya que se encuentra detrás de la explicación de este comportamiento. Según el mismo, la fuerza de contracción va a depender, entre otros factores, de la longitud que posea la célula. En este sentido, cuanto mayor sea el estiramiento del sarcómero (mayor valor de λ), el corazón se llenará más durante la fase de diástole y la fuerza de contracción se verá aumentada. Por consiguiente, se bombeará mayor cantidad de sangre en la fase de sístole y la presión de eyección será también más elevada. Esta relación longitud- tensión activa es la que corresponde

al mecanismo de Frank-Starling, también denominada ley del corazón [25][38].

3.2 Modelos computacionales 0D

3.2.a Modelo celular base y su electrofisiología

Para poder estudiar el miocito auricular, en nuestro trabajo, hemos desarrollado un modelo auricular modificando el modelo computacional de Courtemanche et al., el cuál está caracterizado principalmente por tener un comportamiento en condiciones de remodelado auricular muy semejante a los datos obtenidos de manera experimental [108]. Este modelo representa el circuito de Hodgkin-Huxley para el sarcolema, donde se consideran cambios de las concentraciones iónicas en el retículo sarcoplasmático y en el citoplasma. Se trata de un modelo en el que se trabaja con 21 variables, que en conjunto describen la dinámica de la célula. Por una parte, encontramos 12 corrientes iónicas transmembrana y 3 corrientes iónicas de calcio en el retículo sarcoplasmático; por otro lado, las concentraciones intracelulares de potasio y sodio, y la concentración de calcio en el citoplasma; los dos compartimentos del retículo sarcoplasmático y el voltaje. De esta manera, la ecuación de la corriente iónica total se define de la siguiente manera:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{p,Ca} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{b,Na} + I_{b,Ca} \quad (3.1)$$

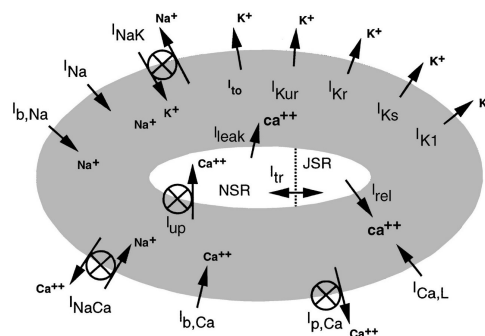


Figura 3.5: Modelo celular de Courtemanche [20].

En la figura anterior se muestra el modelo celular expuesto por Courtemanche et al., donde se encuentran representados de manera esquemática los canales iónicos, bombas y corrientes que se incluyen en el propio modelo. El modelo tiene incorporado tres compartimentos intracelulares: el compartimento de liberación del retículo sarcoplasmático (JSR), el compartimento de captación del retículo sarcoplasmático (NSR) y el citoplasma [20].

3.2.b Formulación de las ecuaciones de los SAC

En base a observaciones experimentales precedentes, en los miocitos auriculares, los SAC se definen como canales de cationes no selectivos que transportan iones Ca^{2+} , Na^+ o K^+ y que presentan una relación voltaje-corriente aproximadamente lineal, y esta consideración es utilizada como fundamento para los estudios computacionales [51].

En nuestro estudio, hemos analizado el comportamiento de estiramiento de la corriente I_{sac} en los miocitos auriculares, modificando el modelo del PA auricular humano de Courtemanche et al.[20], explicado anteriormente en el apartado de los modelos computacionales. En primer lugar, hemos definido la corriente I_{sac} de la siguiente manera [51][50][112]:

$$I_{sac} = I_{sac,Na} + I_{sac,K} + I_{sac,Ca} \quad (3.2)$$

donde $I_{sac,Na}$, $I_{sac,K}$ e $I_{sac,Ca}$ son consideradas como las aportaciones de los iones Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , de manera respectiva, en la I_{sac} . En nuestro modelo, vamos a ser capaces de distinguir las componentes por separado gracias al uso de la ecuación de corriente de campo constante de Goldman-Hodgkin-Katz. El uso de esta ecuación va a permitir que se produzca una actualización precisa de las concentraciones intracelulares de cada uno de estos tipos de iones. A continuación, se muestran las corrientes individuales:

$$I_{sac,Na} = P_{Na}g_{sac} \frac{z_{Na}^2 F^2 V_{mem}}{RT} \frac{[Na^+]_i - [Na^+]_o \exp(-\frac{z_{Na} F V_{mem}}{RT})}{1 - \exp(-\frac{z_{Na} F V_{mem}}{RT})} \quad (3.3)$$

$$I_{sac,K} = P_K g_{sac} \frac{z_K^2 F^2 V_{mem}}{RT} \frac{[K^+]_i - [K^+]_o \exp(-\frac{z_K F V_{mem}}{RT})}{1 - \exp(-\frac{z_K F V_{mem}}{RT})} \quad (3.4)$$

$$I_{sac,Ca} = P_{Ca} g_{sac} \frac{z_{Ca}^2 F^2 V_{mem}}{RT} \frac{[Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_o \exp(-\frac{z_{Ca} F V_{mem}}{RT})}{1 - \exp(-\frac{z_{Ca} F V_{mem}}{RT})} \quad (3.5)$$

donde P_{Na} , P_K y P_{Ca} responden a las permeabilidades relativas de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , y que las hemos considerado con una relación 1:1:1, es decir, con permeabilidad igual para los tres iones; z_{Na} , z_K y z_{Ca} , con valores de 1, 1 y 2, respectivamente, que responden a las valencias de los iones; F para la constante de Faraday; R para la constante universal de los gases y T para la temperatura [50]. Las concentraciones $[Na^+]_o$, $[K^+]_o$ y $[Ca^{2+}]_o$ corresponden a las concentraciones iónicas extracelulares del modelo de Courtemanche et al. , que presentan valores constantes, y $[Na^+]_i$, $[K^+]_i$ y $[Ca^{2+}]_i$ corresponden a las concentraciones iónicas intracelulares [20].

La ecuación de la conductancia de canal (g_{sac}) se describe de la siguiente manera:

$$g_{sac} = \frac{G_{sac}}{1 + K_{sac} \exp[-\alpha_{sac}(\lambda - 1)]} \quad (3.6)$$

donde G_{sac} es la conductancia máxima de la membrana, K_{sac} es un parámetro para definir la cantidad de corriente cuando la célula no se encuentra estirada [$\lambda = 1$], y α_{sac} es un parámetro con el que se describe la sensibilidad para estirarse. Con todos estos parámetros definidos, el valor de la conductancia del canal va a depender del valor del ratio de estiramiento (λ).

Para la selección de los valores de estos parámetros, hemos considerado $K_{sac} = 100$ y $\alpha_{sac} = 3$, extraídos inicialmente de Zabel et al. [51][50][111][112]. El parámetro G_{sac} que hemos utilizado presenta un valor de $0,05 \mu/s$, multiplicado por un factor de 10 con respecto al parámetro encontrado en la bibliografía [49][50][51]. Esto es debido a que los valores de las condiciones iniciales en nuestro modelo varían con respecto a las condiciones iniciales que se utilizan en la bibliografía. Con estos parámetros definidos, el valor de la conductancia de canal g_{sac} lo hemos modificado variando el valor de λ , dándole los valores de 1, 1,1 y 1,2. Para nuestro estudio, una vez definidas las ecuaciones de I_{sac} , como se ha expuesto anteriormente, hemos estudiado el comportamiento de estiramiento de la corriente modificando el modelo del potencial de acción auricular humano de Courtemanche et al. [20]. De esta forma, la ecuación de la corriente iónica total se ha definido de la siguiente manera:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{p,Ca} + I_{NaK} + I_{Na,Ca} + I_{b,Na} + I_{b,Ca} + I_{sac} \quad (3.7)$$

Por otro lado, para definir cómo influyen $I_{sac,Na}$, $I_{sac,K}$ e $I_{sac,Ca}$ hemos modificado las ecuaciones 21-25 del modelo de Courtemanche et al., correspondientes a las concentraciones intracelulares de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} de la siguiente manera:

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = \frac{-3I_{NaK} - 3I_{NaCa} - I_{b,Na} - I_{Na} - I_{sac,Na}}{FV_i} \quad (3.8)$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = \frac{2I_{NaK} - I_{K1} - I_{to} - I_{Kur} - I_{Kr} - I_{Ks} - I_{sac,K}}{FV_i} \quad (3.9)$$

$$B_1 = \frac{2I_{NaK} - I_{p,Ca} - I_{Ca,L} - I_{b,Ca} - I_{sac,Ca}}{2FV_i} + \frac{V_{up}(I_{up,leak} - I_{up}) + I_{rel}V_{rel}}{V_i} \quad (3.10)$$

$$B_2 = 1 + \frac{[Trpn]_{max}K_{m,Trpn}}{([Ca^{2+}]_i + K_{m,Trpn})^2} + \frac{[Cmdn]_{max}K_{m,Cmdn}}{([Ca^{2+}]_i + K_{m,Cmdn})^2} \quad (3.11)$$

Protocolo de estimulación

Para trabajar y estudiar el comportamiento del PA y diferentes corrientes iónicas de canales del modelo con I_{sac} , hemos lanzado simulaciones 0D en Matlab siguiendo el protocolo de estimulación del artículo de Kuijpers et al. [51]. Hemos lanzado simulaciones de 12 seg de duración, correspondientes al lanzamiento de 12 latidos cardíacos, utilizando un ciclo básico de estimulación (BCL) = 1000 ms y una amplitud de estimulación de 20 pA/pF y hemos representado las

gráficas correspondientes al último segundo de simulación.

3.2.c Acoplamiento electromecánico

Una vez definidas las ecuaciones de los SAC y creado nuestro nuevo modelo del miocito auricular para el estudio del comportamiento de estiramiento de la corriente I_{sac} , hemos acoplado este modelo electrofisiológico al modelo de mecánica ventricular de Land et al. (2017) [54], el cual hemos ajustado para el estudio de la contracción de miocitos auriculares como se expone en un estudio más reciente del mismo autor [53]. La finalidad de este procedimiento ha sido estudiar cómo influyen en la funcionalidad del corazón los cambios producidos en la contracción auricular. La idea de estudiar la contracción auricular tiene gran relevancia en la actualidad, ya que existen muchos modelos que estudian la electrofisiología auricular orientados muchos de ellos en el estudio de la fibrilación auricular, pero no se encuentran optimizados para la investigación de la contracción auricular.

El modelo de contracción auricular de Land et al. se basa en la reutilización de su modelo de contracción ventricular explicado anteriormente, asumiendo que los miocitos auriculares humanos son muy semejantes a los miocitos ventriculares humanos debido a la falta de información y datos acerca de la contracción de miocitos auriculares. Las ecuaciones del modelo de contracción se encuentran en [54] y en el apéndice A de [53]. Además de la introducción de las ecuaciones, hemos definido los parámetros de nuestro modelo de la siguiente manera:

Parameter	Skinned model value	Whole organ model value (if different)
<i>Passive tension model</i>		
a	2.1 kPa	
b	9.1	
k	7	
τ_h	200/ms	
τ_b	20/ms	
<i>Active tension model</i>		
k_{TRPN}	0.1/ms	
n_{TRPN}	2	
$[Ca^{2+}]_{T50}^{ref}$	2.5 μ M	0.805 μ M
k_u	1/ms	
n_{Tm}	2.2	5
$TRPN_{50}$	0.35	
k_{uw}	0.026/ms	0.182/ms
k_{ws}	0.004/ms	0.012/ms
r_w	0.5	
r_s	0.25	
γ_s	0.0085	
γ_w	0.615	
ϕ	2.23	
A_{eff}	25	
f_{β}	2.3	
β_1	-2.4	
T_{ref}	40.5 kPa	120 kPa

Figura 3.6: Parámetros del modelo de contracción ventricular de Land et al. [54].

En nuestro caso, hemos trabajado con los valores del modelo del órgano completo, ya que se aproxima más a la realidad. Por otro lado, como se indica en la figura anterior, estos parámetros están definidos para el modelo de contracción ventricular, por lo que hemos realizado la modificación de dos parámetros para ajustarlo a nuestro modelo de contracción auricular, siguiendo

el procedimiento realizado por Land et al. [53]:

1. Adición de un factor de escala $\xi = 3$ para las tasas de ciclo de puente cruzado ($K_{ws} = \xi K_{ws}$, $K_{su} = \xi K_{su}$). Este ajuste se realiza debido a que estos parámetros influyen mucho en la cinética de contracción, y además, se ha estudiado que las tasas de ciclo de puente cruzado son variables entre especies y entre ventrículos y aurículas [74].
2. Sensibilidad al calcio ($[Ca^{2+}]_{T50}^{ref} = 0.86 \mu M$). El ajuste de este parámetro se realiza debido a que la sensibilidad al calcio depende considerablemente del calcio transitorio empleado y está regulado por la fosforilación [71]. Hay que tener en cuenta que este parámetro lo hemos modificado según la bibliografía y el calcio transitorio que utilizamos en nuestro modelo presenta su pico en $0,75 \mu M$, en contra al utilizado en modelo de Land et al., que tiene su pico en $0,6 \mu M$. Es por ello que a la hora de comparar los resultados podemos encontrar algunas diferencias en las fuerzas de contracción.

En la siguiente figura se muestra una gráfica extraída del artículo de Land et al. en el que se estudia la electromecánica auricular. De todas las curvas que aparecen representadas, la que hace referencia al modelo que hemos creado nosotros de cardiomiocitos auriculares, con los parámetros que hemos indicado anteriormente, es la curva de tensión amarilla. Esta curva corresponde a la tensión generada en un modelo de miocito auricular en reposo ($\lambda = 1$), utilizando concentraciones de calcio transitorio de un miocito auricular sano.

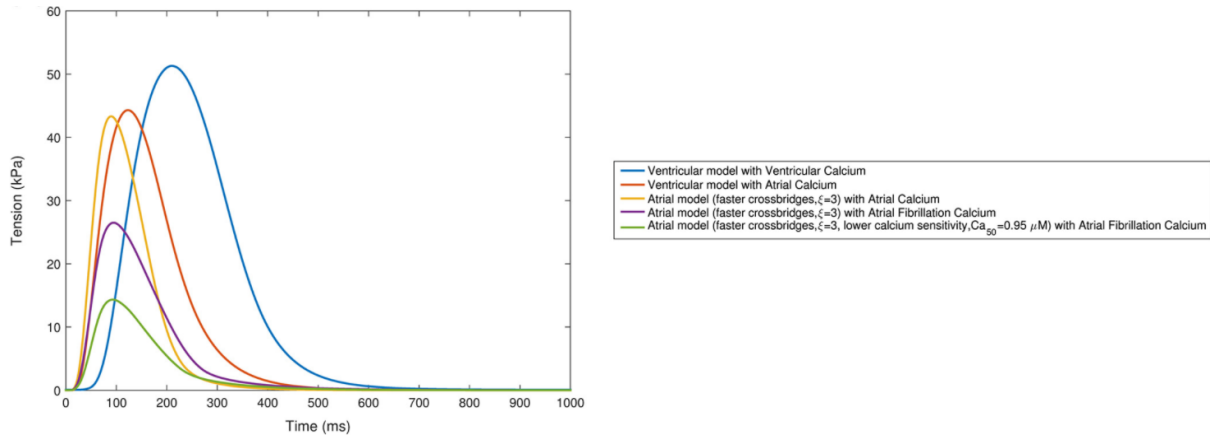


Figura 3.7: Fuerza de contracción dependiente del ratio de estiramiento de un cardiomiocito auricular [53].

3.2.d Simulaciones 0D

Llegados a este punto, una vez creados los nuevos modelos y a través de la validación en 0D en Matlab, como ya hemos explicado, hemos verificado que el comportamiento de la propagación del PA, el comportamiento de la $[Ca^{2+}]$ y diferentes corrientes son equivalentes al comportamiento de esos mismos componentes en el modelo original de Kuijpers et al. [51] para las tasas de estiramiento de $\lambda=1$, $\lambda=1,1$ y $\lambda=1,2$. Además, también hemos comprobado que las tensiones obtenidas en el modelo con acoplamiento electromecánico adaptado a cardiomiocitos auriculares siguen la misma tendencia y los valores se encuentran en el mismo rango que la bibliografía en la que nos hemos basado del modelo de Land et al. [53], utilizando tasas de estiramiento entre $\lambda=1$ y $\lambda=1,2$. Tras este proceso de validación de los modelos, hemos procedido a reproducir en el modelo de Courtemanche original, en el modelo con I_{sac} ($\lambda=1$ y $\lambda=1,2$) y en el modelo con la incorporación de las tensiones, el remodelado eléctrico que padecen algunos canales iónicos de los cardiomiocitos auriculares debido a la aparición de diferentes condiciones de FA.

Remodelado eléctrico auricular

Cuando hablamos de remodelado auricular nos referimos a un conjunto de modificaciones que se producen en la función y la estructura auricular debido a episodios repetitivos de FA. Entre las modificaciones que se llevan a cabo podemos encontrar cambios electrofisiológicos auriculares, alteraciones en sus dimensiones o modificaciones en la contracción auricular entre otros [96]. De este modo, cuando nos referimos a remodelado auricular, hacemos referencia a cualquier tipo de cambio o alteración de la función de las aurículas que favorecen la aparición de arritmias auriculares. Este remodelado se puede manifestar de diferentes maneras y en nuestro trabajo nos hemos centrado en el estudio del remodelado eléctrico en el modelo con las I_{sac} , modificando el modelo celular. Las principales consecuencias electrofisiológicas de este remodelado son el aumento de las conductancias máximas de I_{K1} e I_{Ks} y la disminución de las conductancias de I_{to} , I_{CaL} e I_{Kur} . En conjunto, estas alteraciones afectan en la disminución del periodo refractario efectivo (ERP) y en la disminución de la duración del potencial de acción (APD), este último efecto ocasionando que la aurícula tenga más regiones vulnerables donde se inicien ondas de reentrada y además, puedan actuar varias ondas a la vez, favoreciendo que se establezca la FA [2][97].

Para nuestro trabajo, hemos reproducido el remodelado eléctrico en la aparición de FA paroxística (pAF) y en la aparición de FA persistente (peAF) en AI. Para ello, hemos modificado la conductancia máxima de la corriente I_{K1} para reproducir el remodelado eléctrico en pAF y hemos modificado las conductancias máximas de las corrientes I_{to} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kur} e I_{Ks} para reproducir el remodelado eléctrico en peAF. A continuación, se muestran dos tablas, cada una de ellas haciendo referencia a la modificación de las conductancias máximas de las corrientes indicadas anteriormente, primero para el caso de remodelado eléctrico en la aparición de pAF y en segundo lugar, para el remodelado eléctrico en la aparición de peAF. Los dos valores que

aparecen para cada corriente indican el valor por el que hemos tenido que multiplicar cada una de las conductancias máximas y el porcentaje al que se refiere esa modificación.

Remodelado eléctrico de AI en pAF
gK1
2 (+100 %)

Tabla 3.1: Modificaciones de las conductancias máximas de las corrientes de los canales iónicos para la reproducción del remodelado eléctrico en fibrilación auricular paroxística (pAF)

Remodelado eléctrico de AI en peAF				
gto	gKs	gKur	gCaL	gK1
0,25 (-75 %)	2 (+100 %)	0,55 (-45 %)	0,4 (-60 %)	2 (+100 %)

Tabla 3.2: Modificaciones de las conductancias máximas de las corrientes de los canales iónicos para la reproducción del remodelado eléctrico en fibrilación auricular persistente (peAF)

Curvas de restitución

Con los modelos de Courtemanche y los modelos con I_{sac} desarrollados, tanto sin la aplicación de remodelado como aplicando remodelado auricular (pAF, peAF), hemos procedido a representar las curvas de restitución. Para ello hemos calculado el APD90 para diferentes valores del BCL, lanzando 100 latidos en cada simulación. En cuanto a los valores del BCL, hemos empezado en 300 ms o 400 ms, en función del valor en el que encontrábamos estabilidad en los potenciales, y hemos calculado el APD90 también para los BCLs 500 ms, 700 ms, 1000 ms, 1300 ms, 1500 ms, 1700 ms y 2000 ms. Con estos valores, hemos representado el APD90 (ms) en función del BCL (ms) y hemos comparado las curvas resultantes del modelo de Courtemanche con las obtenidas del modelo con I_{sac} ($\lambda=1$ y $\lambda=1,2$), tanto para los modelos en control como aplicando remodelado eléctrico (pAF y peAF).

Simulaciones en Elvira

Una vez realizados estos procedimientos en 0D en los modelos de Matlab, hemos procedido a estudiar con mayor profundidad la propagación del PA en los modelos con los SACs. Para ello, en primer lugar, se han llevado a cabo un conjunto de simulaciones en 0D con el software Elvira, utilizando una resolución temporal de 0,01 ms, y se ha verificado que la formulación del modelo y la propagación del PA unicelular es equivalente a la obtenida con el software de Matlab generando y representando las gráficas de los mismos componentes que se han explicado

en el apartado anterior. El software de Elvira presenta un código de resolución por método de elementos finitos (FEM) que resuelve la ecuación monodominio y que se basa en el algoritmo de partición del operador. El modelo monodominio es una forma simplificada del modelo bidominio, que se basa en el acoplamiento de la actividad eléctrica de las células cardíacas y la conducción del impulso a lo largo del tejido. Esta simplificación del método bidominio se hace en base a la aceptación de ciertas hipótesis con la finalidad de reducir el costo computacional [88]. Para realizar las simulaciones 0D y visualizar la información obtenida se han seguido diferentes pasos que se exponen a continuación:

1. A través de la aplicación PuTTY, nos conectamos con el servidor al nodo 33, desde el cual hemos realizado todos los procedimientos para lanzar nuestras simulaciones.
2. Hemos creado diferentes carpetas, una para cada modelo con el que hemos trabajado, es decir, una carpeta para el modelo de Courtemanche original y otras tres carpetas para el modelo con I_{sac} , cada una de ellas correspondiente al modelo con una tasa de activación diferente ($\lambda=1$, $\lambda=1.1$ y $\lambda=1.2$).
3. Hemos introducido las ecuaciones y los parámetros correspondientes en cada uno de los modelos en el software de Elvira, utilizando el lenguaje de programación Fortran.
4. Posteriormente, se han compilado y lanzado las simulaciones para cada modelo. En este caso, hemos trabajado en una carpeta específica denominada TestEM.
5. Una vez finalizado este proceso, hemos descargado los datos mediante el programa FileZilla. Por una parte, descargamos un fichero con las variables de estado, el potencial (mV) y el tiempo de la simulación (ms) y por otra, descargamos un fichero con las corrientes y el vector de tiempo de la simulación.
6. Por último, hemos visualizado los datos y hemos creado las gráficas correspondientes mediante el software Matlab.

3.3 Simulaciones 2D

Una vez validados nuestros modelos y verificado que los resultados obtenidos mediante el lanzamiento de simulaciones 0D en Elvira eran equivalentes a los resultados de las simulaciones 0D de Matlab, hemos procedido a trabajar con simulaciones 2D de un tejido de aurícula de dimensiones 5x5 cm. En esta parte del proyecto hemos trabajado con nueve modelos diferentes:

1. Modelo de Courtemanche control.
2. Modelo de Courtemanche con remodelado eléctrico pAF.

3. Modelo de Courtemanche con remodelado eléctrico peAF.
4. Modelo con I_{sac} y tasa de estiramiento $\lambda=1$.
5. Modelo con I_{sac} y tasa de estiramiento $\lambda=1.2$.
6. Modelo con I_{sac} con remodelado eléctrico pAF y tasa de estiramiento $\lambda=1$.
7. Modelo con I_{sac} con remodelado eléctrico pAF y tasa de estiramiento $\lambda=1.2$.
8. Modelo con I_{sac} con remodelado eléctrico peAF y tasa de estiramiento $\lambda=1$.
9. Modelo con I_{sac} con remodelado eléctrico peAF y tasa de estiramiento $\lambda=1.2$.

Protocolo de estimulación

Tras la aplicación de todas las propiedades electrofisiológicas a nuestros modelos, se ha establecido el protocolo de estimulación para la simulación del PA en el tejido de la aurícula. El objetivo final es la simulación de una fibrilación auricular, por lo que el protocolo que hemos implementado para nuestros modelos ha sido el S1-S2 estándar [101]. S1 correspondería a la actividad sinusal y S2 a la actividad del foco ectópico.

El primer punto a seguir ha sido el lanzamiento de simulaciones del tejido 2D aplicando un estímulo longitudinal plano (S1) desde la parte inferior de la malla de tejido durante 500 ms, con la finalidad de obtener el umbral de estimulación, es decir, el primer valor de intensidad con el cual se produce despolarización del tejido. Una vez encontrado este valor, la intensidad con la que hemos trabajado es con el doble del umbral. En nuestro caso, el umbral de estimulación para el estímulo plano S1 ha sido 146 pA/pF, y por lo tanto, en posteriores simulaciones se ha utilizado una intensidad de 146 pA/pF para la aplicación del estímulo S1.

Los pasos a seguir para realizar las simulaciones 2D aplicando un estímulo plano S1 han sido los siguientes. En primer lugar, la modificación en las carpetas pertinentes para concretar el protocolo de estimulación. La aplicación del estímulo S1 se ha realizado en el instante de tiempo 0, aplicando un estímulo de 2 ms de duración y utilizando la intensidad con la cual se produce despolarización del tejido de 146 pA/pF. Posteriormente, se ha lanzado la simulación como tal. Elvira resuelve un sistema de ecuaciones y facilita un conjunto de ficheros *.bin, que guardan toda la información correspondiente al potencial-tiempo de todos los nodos de la malla. Tras este paso, se ha realizado un postproceso para poder convertir la información a un formato que se pueda visualizar con el software Paraview. Los archivos generados en este caso son .geo, .case y .ens. En la siguiente figura se puede observar una visualización en Paraview de la despolarización del tejido tras la aplicación del estímulo plano S1.

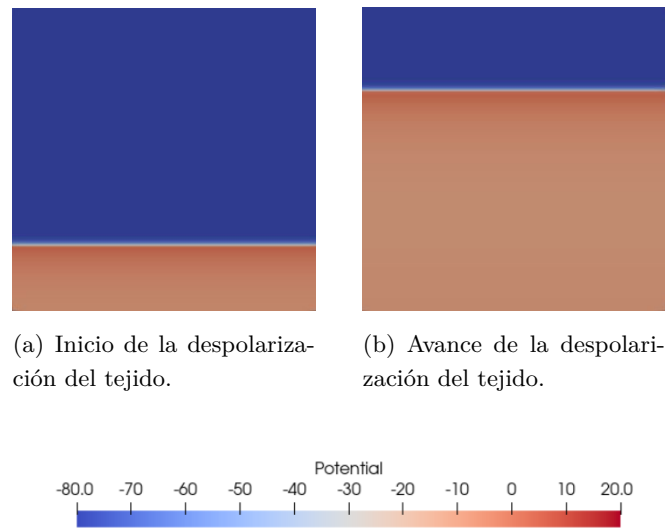


Figura 3.8: Despolarización del tejido tras la aplicación del estímulo plano S1.

El segundo paso a seguir, previo a la implementación del protocolo S1-S2 estándar, ha sido la estabilización de cada uno de nuestros modelos, que consiste en la modificación de las condiciones iniciales debido a la existencia de variación en las características electrofisiológicas entre las distintas regiones. En nuestro trabajo, hemos trabajado con AI, por lo que hemos tenido que aplicar la heterogeneidad de esta región. La aplicación de heterogeneidad es un concepto importante, puesto que la aurícula cuenta con nueve modelos celulares y estos no tienen el mismo comportamiento, si no que cada uno de ellos tiene un APD diferente. De esta manera, para aplicar la heterogeneidad de la región de la AI hemos aumentado un 100% la conductancia g_{Kr} ($2 \times g_{Kr}$) y hemos reducido un 10% la conductancia g_{CaL} ($0,9 \times g_{CaL}$) de esta región de la aurícula.

Una vez modificados estos parámetros en cada uno de los 9 modelos, hemos lanzado simulaciones en 0D en Matlab con el siguiente protocolo de estimulación: 60 segundos de simulación (60 latidos/min), con un BCL= 1000 ms y utilizando una amplitud de estimulación de 20 pA/pF. Tras la finalización de cada simulación, nos hemos quedado con el último valor obtenido de cada una de las condiciones iniciales y los hemos reemplazado como condiciones iniciales de la región de la AI para aplicar la heterogeneidad a los modelos.

Tras obtener la intensidad umbral de despolarización al aplicar el estímulo S1 y haber estabilizado los modelos, hemos procedido a lanzar las simulaciones incorporando el protocolo de estimulación S1-S2 para simular la generación y mantenimiento de una FA. Para introducir el foco ectópico hemos lanzado un estímulo S2 como un rectángulo de dimensiones 2 cm de alto por 1 cm de ancho desde la esquina inferior izquierda del tejido. En la siguiente figura se muestra

la aplicación del estímulo S2 en el tejido.

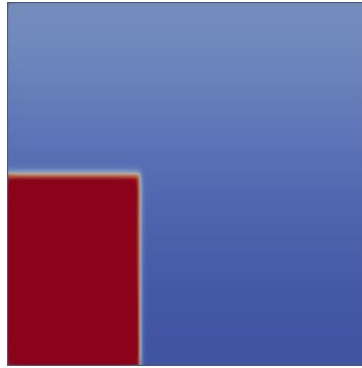


Figura 3.9: Aplicación de estímulo S2 posterior a la aplicación del estímulo S1.

Para el procedimiento explicado anteriormente de utilización del protocolo S1-S2 estándar para la simulación de la generación y mantenimiento de una FA, hemos utilizado un valor de conductividad del elemento $g_{mat} = 0.0025 \text{ S}/(\text{cm pF})$ para los modelos sin aplicación de remodelado y aquellos con aplicación de remodelado eléctrico pAF, y una conductividad del elemento reducida un 15% en los modelos donde se ha aplicado remodelado eléctrico peAF, debido al remodelado de las uniones gap, utilizando $g_{mat} = 0.002125 \text{ S}/(\text{cm pF})$. Para cada uno de los modelos, hemos estudiado las ventanas vulnerables, es decir, el intervalo de tiempo en el cual el estímulo S1 y el estímulo S2 se acoplan y el tejido se vuelve vulnerable; el intervalo de acoplamiento, es decir, el periodo de tiempo que existe entre que se produce el lanzamiento del estímulo S1 y el acoplamiento de S2 que da lugar a las reentradas, indicativas de la vulnerabilidad del tejido, y por último, hemos estudiado los potenciales de acción obtenidos de las simulaciones en cada modelo, calculando el tiempo de duración existente entre que se propaga un potencial y el siguiente, a una altura de -50 mV .

Además, con los resultados de las simulaciones de cada uno de los modelos procedimos a extraer los PAs de ciertos nodos del modelo de tejido para realizar un análisis espectral. Para ello calculamos la densidad espectral de potencia (PSD) de Welch, pasando un filtro paso banda para quedarnos con valores entre 1Hz y 30Hz y así eliminar el ruido, calculando finalmente la frecuencia dominante. Sin embargo, debido a la falta de generación de suficientes reentradas, y por lo tanto, de suficientes PAs, los resultados extraídos no nos aportaban casi información relevante y decidimos descartar este análisis y centrarnos en otros métodos de estudio.

3.3.a Estudio de las velocidades de conducción

Debido a los resultados obtenidos y a la presencia de estudios que exponen que al introducir las corrientes I_{sac} en un modelo celular, el estiramiento aplicado puede influir en la conductividad del tejido, hemos procedido al estudio de la velocidad de conducción del estímulo en el tejido para cada uno de los modelos para evaluarla y compararla con los valores fisiológicos de velocidad de conducción en una aurícula real sana, que se encuentra en torno a los 65 cm/s. El procedimiento que hemos seguido ha sido lanzar únicamente el estímulo plano (S1) en el tejido y calcular la velocidad entre dos nodos del tejido. Con el cálculo y el análisis de los resultados obtenidos, las velocidades en varios de los modelos eran superiores a las esperadas y una de las características de introducir las corrientes I_{sac} es la disminución en la velocidad de conducción en el tejido. Además, en el modelo de Courtemanche control, a pesar de encontrarse la velocidad de conducción dentro del rango fisiológico (60-75 cm/s), esta se encontraba en el límite superior, por lo que hemos procedido a recalculer el valor de la conductividad del elemento en el tejido (g_{mat}) para conseguir un valor de velocidad de conducción en el modelo de Courtemanche control de 65 cm/s.

3.3.b Influencia del estiramiento en la conductividad del tejido

A partir del valor de g_{mat} obtenido para el modelo de Courtemanche control, hemos recalculado la g_{mat} de los modelos con I_{sac} con $\lambda=1$ y $\lambda=1.2$ haciendo uso de las ecuaciones expuestas en los artículos de Kuijpers [51][50], que están definidas teniendo en cuenta la influencia del estiramiento en la conductividad del tejido.

La influencia del estiramiento en la conductividad del tejido (g_{mat}) es un factor muy importante a la hora de estudiar el comportamiento de los modelos en los que se aplica tensión a las células. Esto es debido a que tanto las conductividades intracelulares como las extracelulares (g_{int} y g_{ext}) pueden verse modificadas cuando se produce estiramiento del tejido auricular. Ante esta situación, la longitud de los miocitos auriculares se amplía y por consiguiente, el área de la parte transversal se reduce, lo que provoca una disminución de la conductividad del tejido. Para calcular las modificaciones en g_{int} y g_{ext} hemos asumido que la resistividad intracelular (R_{int} cm) se calcula teniendo en cuenta que va a estar determinada tanto por la resistividad de las uniones gap (R_{junc}), como por la resistividad mioplasmática (R_{myo}) [51].

$$g_{int} = \frac{1}{R_{int}} = \frac{1}{R_{myo} + R_{junc}} \quad (3.12)$$

Cuando el tejido no se encuentra estirado (en nuestro modelo con I_{sac} y $\lambda=1$) :

$$g_{int} = g_{int0} = \frac{1}{R_{int0}} \quad (3.13)$$

$$R_{myo} = R_{myo0} \quad (3.14)$$

$$R_{junc} = R_{junc0} \quad (3.15)$$

Sin embargo, cuando sobre el tejido se produce un estiramiento, como hemos mencionado anteriormente, la longitud del miocito se aumenta y el área de la zona transversal se reduce. Esto afecta a R_{myo} , ya que este parámetro es proporcional a la longitud del tejido, pero inversamente proporcional al área de la zona transversal del miocito, por lo que su cuantificación varía de la siguiente manera:

$$R_{myo} = R_{myo0}\lambda^2 \quad (3.16)$$

Por otro lado, asumiendo que la cantidad de uniones gap en el tejido no varía aunque se produzca estiramiento, la cantidad de uniones de este tipo por cada unidad de longitud se reduce de manera proporcional según λ . Esto lleva a reformular R_{junc} de la siguiente manera:

$$R_{junc} = \frac{R_{junc0}}{\lambda} \quad (3.17)$$

Acoplando ambas ecuaciones, la conductividad intracelular (g_{int}) va a depender del valor de λ de la siguiente forma:

$$R_{junc} = \frac{1}{R_{myo} + R_{junc}} = \frac{1}{R_{myo}\lambda^2 + \frac{R_{junc0}}{\lambda}} \quad (3.18)$$

Para el caso de la conductividad extracelular (g_{ext}), esta va a depender de g_{ext0} y λ de la siguiente manera:

$$g_{ext} = \frac{g_{ext0}}{\lambda^2} \quad (3.19)$$

Siguiendo estas ecuaciones y basándonos en que en el software de Elvira trabajamos con un modelo monodominio, la conductividad del tejido final se calcula:

$$g_{mat} = g_{int} + g_{ext} \quad (3.20)$$

La conductividad final obtenida (g_{mat}) corresponde a la conductividad en el eje longitudinal. En este sentido, se hace importante introducir un nuevo concepto, la anisotropía. El término de anisotropía del tejido es un concepto que determina cómo se propaga el frente de onda por el tejido, es decir, aquellos tejidos cuya anisotropía es muy pequeña y tienen un comportamiento casi isótropo, presentan conductividades en los ejes longitudinal y transversal similares, por lo que en este caso la propagación es en forma circular. En el caso de tejidos con una anisotropía muy alta, la conducción en la sección longitudinal es mayor, lo que hace que el estímulo eléctrico cardíaco se propague de una manera más rápida a través del eje longitudinal de la fibra. En la aurícula, las fibras se disponen con una dirección compleja y esta varía de una región a otra. De este modo, la anisotropía es una propiedad que tiene gran influencia en la conducción de los impulsos eléctricos [107].

Para introducir anisotropía en nuestros modelos, una vez calculados los valores de conductividad

del tejido en el eje longitudinal para los modelos con I_{sac} , tanto para $\lambda=1$ como para $\lambda=1.2$ e introducidos en Elvira, se calcula a través del software la conductividad del tejido en el eje transversal multiplicando la conductividad del eje longitudinal por 0,35, de manera que se consiga un comportamiento de conducción anisotrópico intermedio del tejido de la aurícula.

Una vez recalculados los valores de g_{mat} en función de la tasa de estiramiento para los modelos con I_{sac} con $\lambda=1$ y $\lambda=1.2$, hemos vuelto a lanzar simulaciones 2D de los modelos con I_{sac} con remodelado eléctrico pAF y peAF, para evaluar de nuevo los PAs generados y compararlos con los obtenidos en estos mismos modelos sin tener en cuenta el efecto del estiramiento en la conductividad del tejido y evaluar sus comportamientos.

3.4 Simulaciones 3D

3.4.a Simulaciones 3D de un modelo de tejido

Para un estudio más real del comportamiento de los modelos, hemos procedido a lanzar simulaciones 3D. En este caso, hemos trabajado con tres modelos. Por un lado, lanzando simulaciones del modelo de Courtemanche original con propiedades del tejido de la AI, que hemos considerado simulaciones del Benchmark, puesto que se está trabajando con un modelo de tejido 3D específico en diferentes instituciones y se están comparando los resultados de propagación. En concreto, estas mismas simulaciones se están lanzando en otro centro de investigación (BSC) con otro solver y nuestros resultados se han utilizado para servir de comparativa con los suyos.

Por otro lado, hemos trabajado con el nuevo modelo con las I_{sac} incorporadas y con un valor de $\lambda=1$, correspondiente al modelo de tejido en reposo. Además hemos probado a utilizar el modelo con un ratio de estiramiento intermedio ($\lambda=1,1$), y por último, hemos trabajado con el modelo con las I_{sac} , pero aplicando una tensión máxima, correspondiente al valor de $\lambda=1,2$. El primer paso a seguir ha sido encontrar el umbral de despolarización, es decir, el primer valor de corriente de estimulación con el cual se produce la despolarización del tejido. Una vez encontrado este valor, la corriente de estimulación con la que se ha trabajado ha sido con el doble del umbral. Para encontrar este primer valor de despolarización, hemos utilizado un protocolo de estimulación lanzando un estímulo de 2 ms en un cubo de 1.5 mm en la esquina inferior derecha durante 100 ms. El umbral encontrado para la simulación 3D de los modelos ha sido de 14 pA/pF, por lo que para las simulaciones posteriores hemos utilizado una corriente de estimulación de 28 pA/pF.

Con el valor de corriente de estimulación definido, en ambos modelos, el protocolo de estimulación que hemos seguido ha sido lanzar un único estímulo de 2 ms de duración y 28 pA/pF en un cubo de 1,5 mm en la esquina inferior derecha, durante 500 ms. Con estas simulaciones hemos conseguido obtener la propagación y repolarización de todas las células del cubo. Inicialmente,

el nodo donde se ha guardado la información relativa a las variables de estado y las corrientes ha sido un nodo de la esquina superior izquierda, es decir, el nodo más alejado y opuesto a la zona de estimulación con coordenadas 21x9x3 mm, pues es con el que estaban trabajando en el BSC. No obstante, finalmente, se ha decidido guardar las variables de estado y las corrientes en un nodo del centro del tejido ya que hacer cálculos en los extremos no es ideal porque puede haber problemas de convergencia, y sin embargo, cualquier nodo del centro del tejido tiene el mismo flujo hacia cualquiera de sus direcciones.

Por otro lado, para cada uno de los modelos, al lanzar las simulaciones hemos generado y extraído un mapa de isócronas. El mapa de isócronas es un mapa con los tiempos de activación de cada nodo. Para obtener un mapa representativo hemos modificado el código de Elvira, ya que Elvira originalmente sólo considera que un nodo se activa cuando su potencial supera los 0 mV. Sin embargo, Courtemanche en muchos nodos no llega a sobrepasar ese potencial, por lo que la modificación que hemos realizado ha sido para considerar la activación de nodos cuando el potencial es superior a -15 mV. Este valor lo hemos seleccionado visualizando en Matlab el potencial de varios nodos y comprobando hasta que mV se despolarizan esos nodos.

3.4.b Simulaciones reales 3D en aurícula

Con el fin último de realizar simulaciones auriculares lo más reales anatómicamente posibles, se ha utilizado un modelo tridimensional real auricular desarrollado en el CI2B, que presenta heterogeneidad tanto anatómica como electrofisiológica, para estudiar la propagación del PA a largo de las diferentes estructuras auriculares y mediante nuestros modelos con la incorporación de estiramiento, estudiar el efecto de la dilatación auricular sobre el establecimiento de FA.

El modelo consta de 11 regiones: paredes de la aurícula derecha (AD), cresta terminal (CT), venas pulmonares (VP), músculos pectíneos del haz de Bachmann (BBPM), istmo (IST), nodo sinoauricular (SAN), fosa oval (FO), seno coronario (SC), paredes de la aurícula izquierda (AI), anillo de la fosa oval (anillo FO) y unión entre el haz de Bachmann y la fosa oval (unión BB-FO). Cada una de estas regiones del tejido auricular se han definido con unas conductividades y anisotropías específicas para que el proceso de activación esté en consonancia con las observaciones experimentales. Haciendo referencia a la anisotropía, las regiones en las que existe mayor preferencia de conducción como son CT, BB-PM, anillo FO y unión BB-FO se han establecido con una anisotropía muy elevada ($\sigma_T/\sigma_L = 0,15$). Las regiones AD y AI se han establecido con una anisotropía intermedia ($\sigma_T/\sigma_L = 0,35$). En el caso de VP y SC la anisotropía establecida ha sido muy baja y las regiones IST, SAN y FO se han establecido como isotrópicas. En función de la anisotropía se definen los valores de la conductividad en el eje transversal de cada una de las regiones. De todas las regiones, el SAN es la estructura en la que se aplica el estímulo de inicio de la despolarización, por lo que únicamente tiene que activar el tejido que se encuentra a su alrededor y por lo tanto, su conductividad longitudinal es muy baja. Por otro lado, puesto que la FO es una región que responde a una envoltura fibrosa de tejido aislante, la conductividad de

la misma se ha determinado en 0 [30][88].

A la hora de trabajar con simulaciones 3D auriculares, hemos utilizado 3 modelos: el modelo Courtemanche original con remodelado peAF, el modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1$) y el modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1,2$). Debido a lo expuesto en la sección de simulaciones 2D, en la que explicábamos que en los modelos con I_{sac} se ha estudiado que existe efecto del estiramiento en las conductividades del tejido, y puesto que habíamos recalculado los valores de las conductividades en estos modelos en función del valor de λ , hemos tenido en cuenta ese efecto en estas simulaciones.

Para el modelo de Courtemanche original y el modelo con I_{sac} ($\lambda = 1$, estado de reposo) hemos mantenido las conductividades con las que se ha trabajado hasta el momento en este modelo de aurícula, respaldadas por observaciones experimentales. Sin embargo, para el modelo con I_{sac} ($\lambda = 1,2$, estado de máxima tensión) hemos modificado las conductividades de las regiones siguiendo los resultados obtenidos al aplicar las ecuaciones correspondientes en la sección de simulaciones 2D. Para ello, puesto que en ese momento obtuvimos que para el modelo con I_{sac} ($\lambda = 1$) $g_{mat} = 0.00203$ S/cm pF y para el modelo con I_{sac} ($\lambda = 1,2$) $g_{mat} = 0.0016$ S/cm pF, existe una disminución del 21,2% en la conductividad, por lo que para mantener esta relación, los valores de las conductividades longitudinales de todas las regiones las hemos multiplicado por 0,788. Las conductividades en el modelo de Courtemanche y el modelo con I_{sac} ($\lambda = 1$) se han establecido como las mismas, ya que en el modelo con I_{sac} para ese valor de λ existe estado de reposo. A continuación, se muestra una tabla con los valores de las conductividades para los modelos.

Regiones auriculares	σ_L (S/cm pF) ($\lambda = 1$)	σ_L (S/cm pF) ($\lambda = 1,2$)
AD	0,002125	0,001675
CT	0,006375	0,005024
VP	0,001275	0,001005
BB-PM	0,006300	0,004964
IST	0,001020	0,000804
SAN	0,000680	0,000536
FO	0,000000	0,000000
SC	0,004250	0,003349
AI	0,002125	0,001675
Anillo FO	0,005950	0,004689
Unión BB-FO	0,006300	0,004964

Tabla 3.3: Conductividades longitudinales del modelo con I_{sac} y remodelado peAF en función del ratio de estiramiento utilizado.

Protocolo de estimulación

Una vez hemos establecido todas las propiedades electrofisiológicas de los nodos y las regiones, para poder simular la activación y propagación del PA en el tejido auricular y generar FA, hemos establecido un protocolo de estimulación S1-S2 estándar [101], siguiendo el mismo procedimiento que en las simulaciones del modelo de tejido 2D. En este caso, como el estímulo S1 hace referencia a la actividad sinusal, se ha aplicado en el SAN, y como S2 representa la actividad del foco ectópico, se ha establecido próximo al SC. Ambos estímulos se definen de manera análoga como pulsos rectangulares de corriente de 28 pA/pF y un tiempo de duración de 2 ms. Los estímulos S1 en el SAN se han lanzado cada 500 ms hasta completar un tiempo de simulación de 3 s, es decir, se han lanzado un total de 6 estímulos en el SAN. Con respecto a los estímulos S2, se ha buscado el instante de tiempo en el que al lanzarlo encuentre al tejido estimulado fuera del periodo refractario, pero a su vez haya choque de los frentes de onda. En este caso se han lanzado un total de 5 estímulos S2. A continuación, se muestra una figura del modelo 3D auricular utilizado, en la que aparecen señalados la zona donde se han lanzado los estímulos de la actividad sinusal (S1) en el SAN y los estímulos del foco ectópico (S2) próximos al SC.

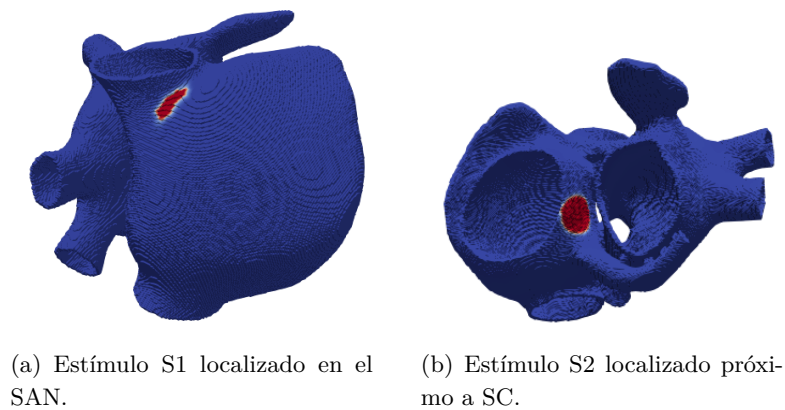


Figura 3.10: Zonas de estimulación de S1-S2 para la generación de FA.

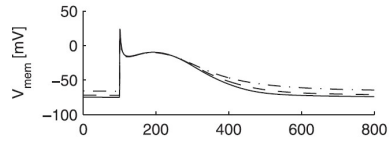
Resultados y discusión

4.1 Validación de los nuevos modelos en 0D

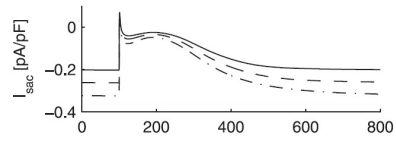
4.1.a Modelo con I_{sac}

El primer paso a seguir en nuestro trabajo ha sido la creación de nuestro modelo del PA auricular humano en Matlab. Para ello hemos tomado como punto de partida el modelo de Courtemanche et al. [20] y lo hemos modificado introduciendo las ecuaciones propias de la corriente iónica de los SACs para estudiar su comportamiento de estiramiento, basándonos en estudios experimentales y computacionales donde han formulado y estudiado este modelo computacional anteriormente [51][50][112] y con el que hemos comparado nuestros resultados para poder cerciorarnos de que nuestro modelo es consistente y que los resultados que hemos obtenido son válidos.

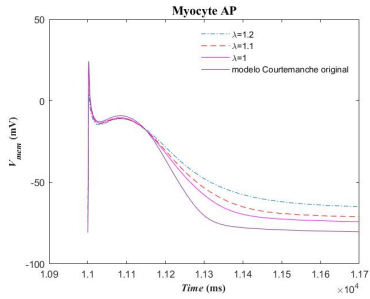
Para contrastar nuestros resultados con los resultados obtenidos en el modelo de Kuijpers et al., hemos recreado las gráficas correspondientes al PA de membrana (V_{mem}), la corriente I_{sac} , la corriente I_{Cal} y la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$), aplicando estiramiento a células individuales. Las simulaciones se han realizado durante 12 segundos, con un BCL= 1000 ms y utilizando una amplitud de corriente de estimulación de 20 pA/pF, en ambos casos, y las representaciones se han realizado del último segundo de la simulación, como ya hemos explicado en el capítulo de métodos. A continuación, se muestran las gráficas extraídas de estudios previos [51], acompañadas de las obtenidas de nuestro modelo:



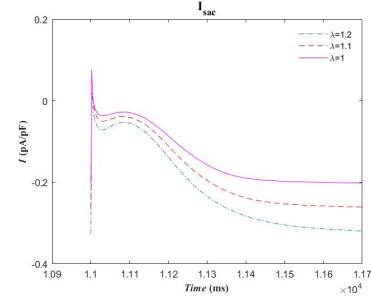
(a) PA artículo de Kuijpers et al. [51].



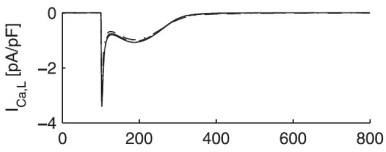
(b) I_{sac} artículo de Kuijpers et al. [51].



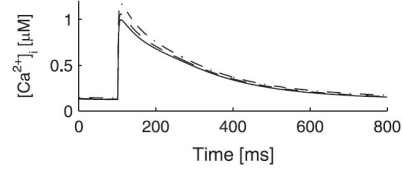
(c) PA de nuestro modelo.



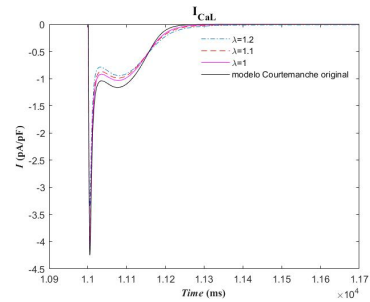
(d) I_{sac} de nuestro modelo.



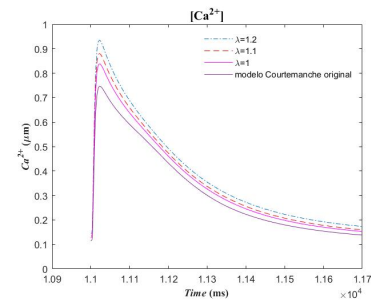
(e) $I_{Ca,L}$ artículo de Kuijpers et al. [51].



(f) Concentración de calcio intracelular artículo de Kuijpers et al. [51].



(g) $I_{Ca,L}$ de nuestro modelo.



(h) Concentración de calcio intracelular de nuestro modelo.

Figura 4.1: Corrientes y PA del nuevo modelo creado introduciendo los SACs.

De las gráficas anteriores podemos extraer algunas conclusiones relevantes. Al aumentar λ , la repolarización se prolonga y la V_{mem} en reposo se despolariza. Para la gráfica de la corriente I_{sac} , esta es pequeña durante la fase de meseta y más grande durante la repolarización y el reposo. Con respecto a $I_{Ca,L}$, se reduce ligeramente con el estiramiento. La disminución de $I_{Ca,L}$ se explica por la inactivación dependiente de Ca^{2+} de $I_{Ca,L}$, es decir, el transitorio de Ca^{2+} aumenta al aumentar el estiramiento.

Por otra parte, en las siguientes gráficas se muestra la relación corriente-voltaje para la corriente I_{sac} y las corrientes de sodio, potasio y calcio que la componen. Para esta gráfica se ha utilizado el valor de $\lambda=1.2$ y una relación de permeabilidad 1:1:1 de los iones, permeabilidad equivalente a la utilizada en las gráficas anteriores. En primer lugar, se muestra la gráfica original, y a continuación, la gráfica obtenida con nuestro modelo. Podemos observar que I_{sac} en nuestro modelo tiene una relación corriente-voltaje casi lineal, siendo esto contundente con las observaciones experimentales precedentes [51].

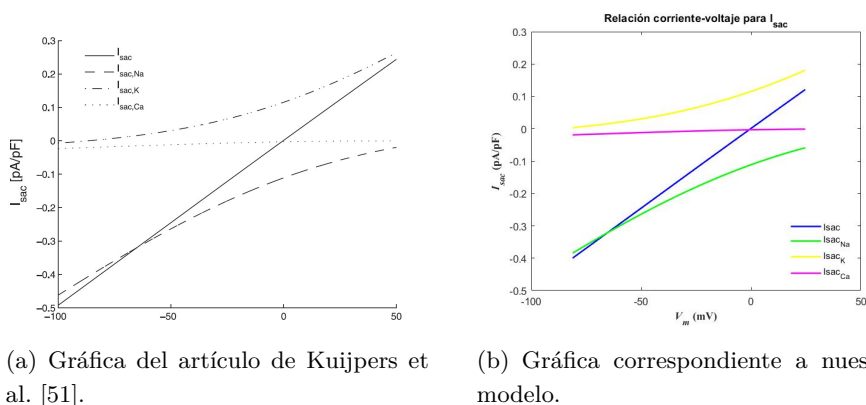


Figura 4.2: Relación corriente-voltaje de I_{sac} .

En esta figura, podemos observar que I_{sac} tiene un comportamiento similar para nuestro modelo que para el modelo utilizado en estudios previos. Como conclusión, observamos que I_{sac} tiene una relación corriente-voltaje casi lineal.

Resultados simulaciones 0D en Elvira

Para validar el modelo realizado en Matlab, hemos lanzado con el software de Elvira simulaciones OD replicando el mismo modelo y las mismas condiciones de estimulación. Posteriormente, para comprobar que en ambos casos estábamos trabajando con las mismas condiciones y el modelo era el mismo, representamos las gráficas y verificamos que los resultados eran idénticos. Puesto que los resultados y por consiguiente, las gráficas obtenidas eran las mismas en Matlab y Elvira, en la memoria presente no mostramos los resultados obtenidos con Elvira.

4.1.b Modelo con acoplamiento electromecánico

En la siguiente figura se adjuntan las gráficas más representativas obtenidas del modelo que hemos creado con acoplamiento electromecánico, en el que hemos incorporado las ecuaciones de la mecánica cardíaca al modelo que habíamos desarrollado inicialmente con la incorporación de la corriente I_{sac} . Se han utilizado valores de λ desde el estado de reposo hasta máximo estiramiento, con valores intermedios para entender mejor la tendencia.

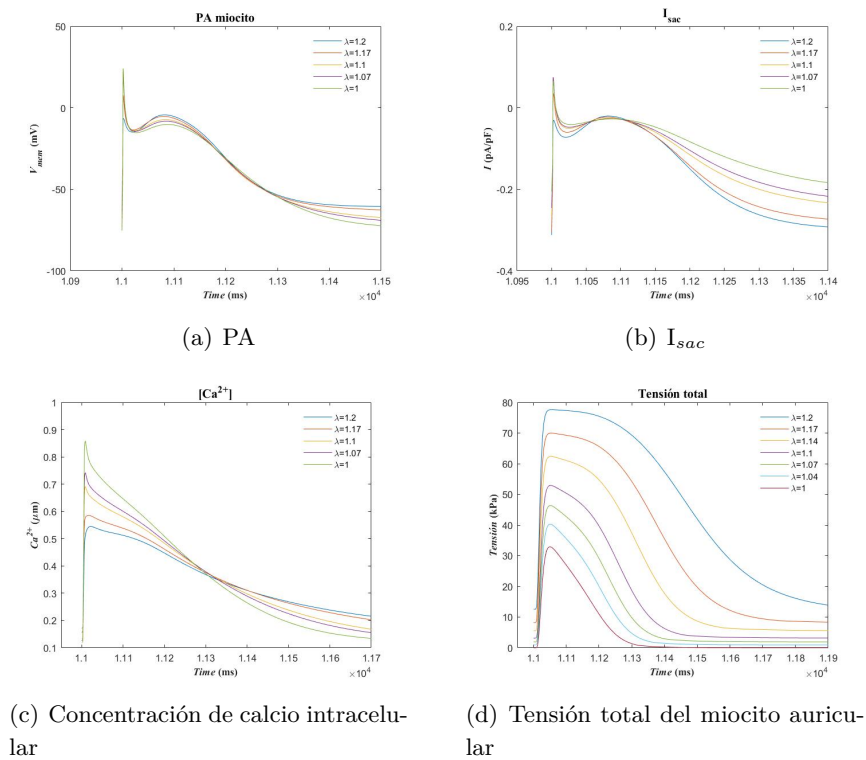


Figura 4.3: Modelo de contracción cardíaca

En base a las gráficas resultantes, podemos destacar diferentes aspectos. En primer lugar, en la figura 4.3 (a), podemos observar el mismo comportamiento de prolongación de la repolarización con la introducción de I_{sac} y diferentes ratios de estiramiento, coincidiendo con los resultados de nuestro modelo con I_{sac} y con los resultados de Kuijpers et al. [51]. Esto es debido a que al introducir las ecuaciones de la mecánica no hemos modificado aquellas correspondientes a la electrofisiología. Por otro lado, un aspecto importante en esta gráfica es la fase de meseta, relacionada con la entrada de calcio de los canales tipo L y por consiguiente, con la contracción de los miocitos. En esta fase del PA podemos ver como es más pronunciada cuanto mayor es el

estiramiento al que sometemos la célula.

En el caso de la figura 4.3 (b), la tendencia de la corriente I_{sac} es similar a la tendencia que encontramos en nuestro modelo con incorporación de I_{sac} previo a la introducción de las ecuaciones de la mecánica.

En la figura 4.3 (c), se muestran los niveles de concentración de calcio libre intracelular. Como hemos explicado anteriormente, cuanto mayor es la tasa de estiramiento de la célula, se va a producir una apertura mayor de los SACs, lo que va a conducir a una mayor entrada de calcio al interior de la célula. Con la incorporación de las ecuaciones de la mecánica el mecanismo es el mismo, pero existen matices importantes que se han de explicar. En este caso, observamos que con el aumento de λ la amplitud de los niveles de concentración de calcio libre intracelular disminuyen. Esto se puede explicar debido a que cuanto mayor es el estiramiento celular, mayores cantidades de calcio se introducen en la célula para participar en la contracción del miocito. Esta entrada del ion, acompañado de la liberación de una mayor cantidad de ion del retículo sarcoplasmático resulta en una mayor cantidad de calcio que se une a la TnC, aumentando así los puentes cruzados entre la miosina y la actina y desembocando en una mayor tensión del miocito. De este modo, al haber mayor unión del ion de calcio con la TnC, los niveles que quedan libres en el interior de la célula disminuyen, por lo que en este caso, la concentración libre intracelular de calcio será mayor cuanto menor estiramiento celular exista.

Con respecto a la figura 4.3 (d), observamos cómo el rango de valores en el caso del estado de reposo celular ($\lambda = 1$) es próximo con los resultados experimentales de Land et al. (2018), y que hemos mostrado en la figura 3.8 [53], donde las diferencias existentes pueden proceder de que no hemos utilizado el mismo modelo celular y que los picos del calcio transitorio en el modelo que han utilizado ellos y el que hemos utilizado nosotros también varía. En esta figura se puede observar cómo a medida que aumentamos la tasa de estiramiento, las tensiones del miocito aumentan a niveles muy superiores. Este comportamiento coincide con los resultados expuestos en Land et al. (2017) [54].

4.1.c Resultados y comparación de modelos tras el remodelado eléctrico auricular

Remodelado pAF

1. Modelo de Courtemanche y modelo con I_{sac}

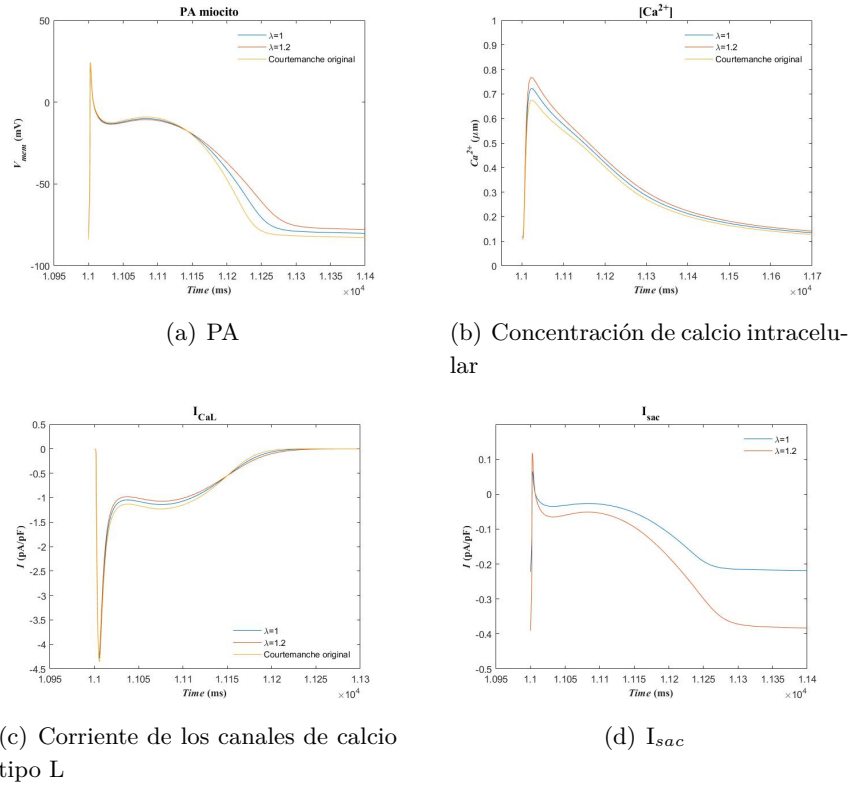


Figura 4.4: Remodelado pAF

De las gráficas que acabamos de mostrar podemos extraer varias conclusiones. Por una parte, podemos concluir que nuestros resultados concuerdan con los datos experimentales existentes [97][2], que indican que al aplicar remodelado eléctrico auricular, en este caso pAF, el ERP y el APD del PA se acortan. Este comportamiento se produce tanto para el modelo de Courtemanche original como para los modelos con I_{sac} . Además, también podemos apreciar que en los modelos con I_{sac} , al aumentar el ratio de estiramiento, la repolarización se prolonga más. Por otro lado, con respecto a la concentración de calcio intracelular, observamos que los niveles son mayores a medida que aumentamos la tasa de estiramiento, pero en global, los valores se ven disminuidos en relación a los modelos control sin incorporación de remodelado. En el caso de la corriente de los canales tipo L de calcio, el comportamiento que observamos es similar al de esta misma corriente

en los modelos sin remodelado. Por último, si observamos la gráfica que hace referencia a I_{sac} en función del estiramiento aplicado, podemos ver como al aumentar el estiramiento los niveles de esta corriente aumentan, mientras que si aplicamos un estiramiento mínimo, los valores se acercan más al cero. Además, la amplitud de la corriente también es mayor a mayor tasa de estiramiento. Estos factores son indicativos de que la apertura de los SACs es mayor cuanto mayor es el ratio de estiramiento que utilizamos.

1. Modelo con acoplamiento electromecánico

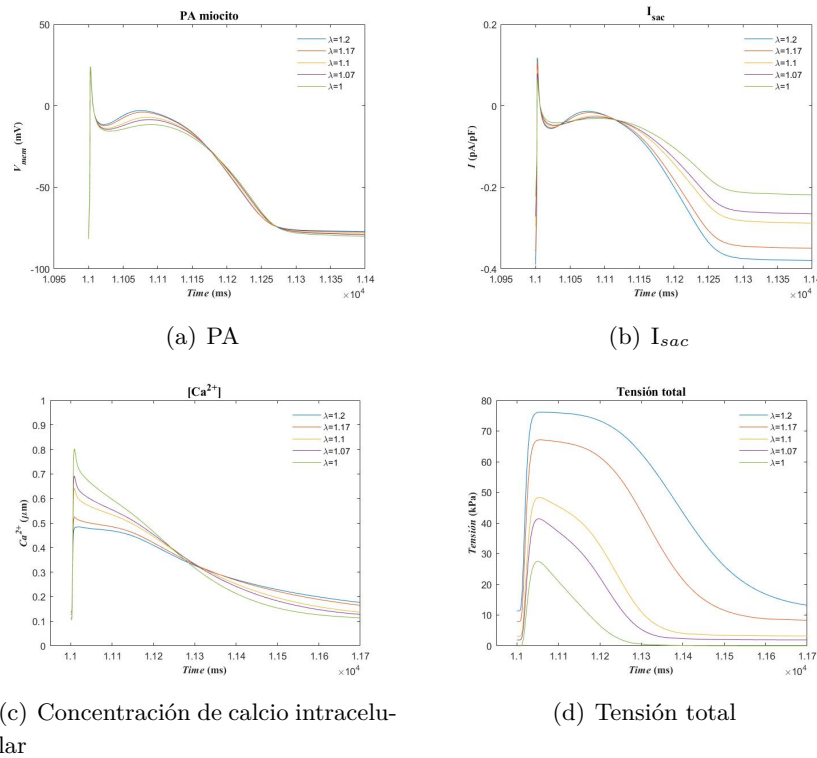


Figura 4.5: Modelo con acoplamiento electromecánico y remodelado pAF

Tras la incorporación de remodelado pAF en el modelo con acoplamiento electromecánico, podemos observar como la tendencia en el PA y la corriente I_{sac} es similar a lo que ocurre en estas gráficas del modelo con remodelado pAF sin introducir las ecuaciones de la mecánica. La principal diferencia reside, como hemos explicado ya en el modelo con acoplamiento sin remodelado en el comportamiento de la fase de meseta.

En este caso, al introducir remodelado, podemos observar también como los niveles globales de calcio libre intracelular disminuyen y las tensiones, en especial entre la franja de estiramiento

$\lambda=1$ y $\lambda=1,1$ son menores, aspecto que coincide con los resultados obtenidos en [53], donde al introducir el remodelado tras la FA, la función de contracción auricular se ve disminuida.

Remodelado peAF

1. Modelo de Courtemanche y modelo con I_{sac}

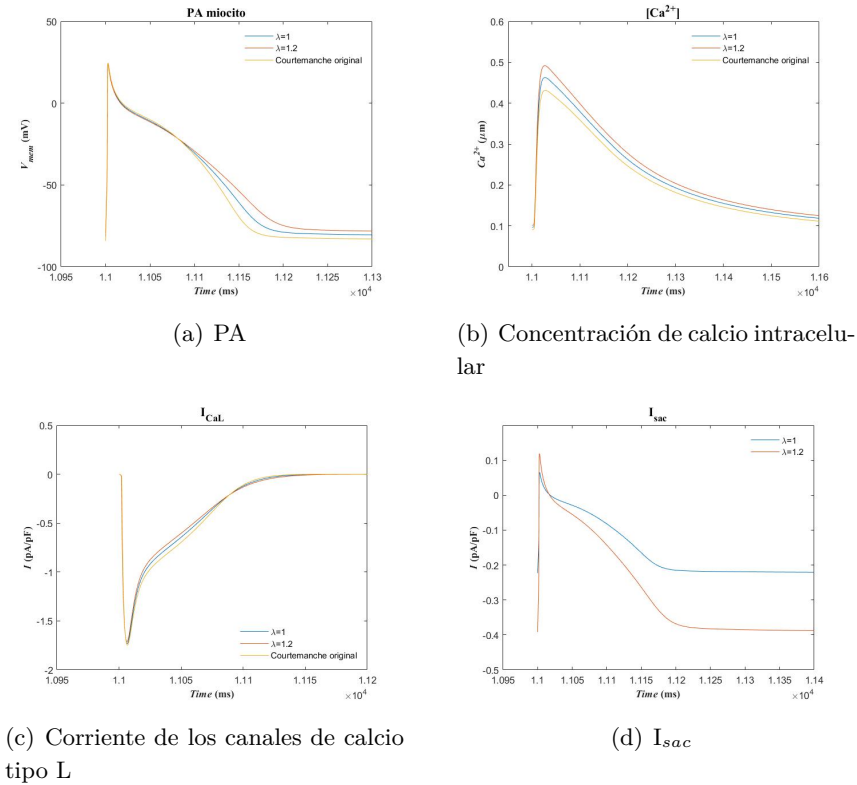


Figura 4.6: Modelo Courtemanche y remodelado peAF

En las gráficas anteriores, siguiendo con las conclusiones extraídas en el caso de la aplicación de remodelado pAF con respecto a los modelos sin aplicar remodelado, relacionando el comportamiento del modelo de Courtemanche original y el modelo con I_{sac} , podemos observar que este sigue la misma tendencia. Sin embargo, al aplicar el remodelado PeAF, podemos observar como el ERP y el APD del PA se acorta aun más con respecto a los modelos con remodelado pAF, los niveles de la concentración de calcio intracelular y de la corriente de los canales de calcio tipo L también disminuyen con respecto al remodelado pAF. En el caso de las I_{sac} , la diferencia al aplicar este remodelado se observa en el tiempo de duración de la misma, siendo esta menor que en el modelo con remodelado pAF.

1. Modelo con acoplamiento electromecánico

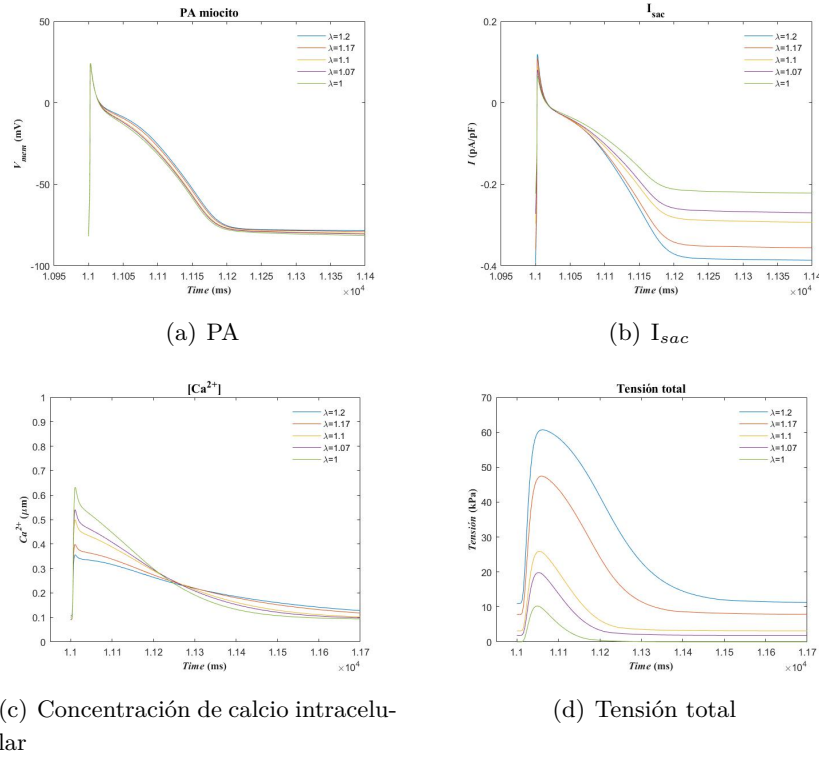


Figura 4.7: Modelo con acoplamiento electromecánico y remodelado peAF

Tras la incorporación de remodelado peAF en el modelo con acoplamiento electromecánico, podemos observar como la tendencia en el PA y la corriente I_{sac} es similar a lo que ocurre en estas gráficas del modelo con remodelado peAF sin introducir las ecuaciones de la mecánica.

En este caso, al introducir este remodelado, podemos observar también como los niveles globales de calcio libre intracelular disminuyen en mayor grado que al trabajar con este modelo y remodelado pAF y las tensiones disminuyen de manera considerada, para todos los ratios de estiramiento, en especial para el rango entre $\lambda=1$ y $\lambda=1.1$, indicando que la contracción celular va a ser menor tras la aplicación del remodelado peAF.

Como conclusión, podemos decir que la aplicación de remodelado peAF en el modelo con acoplamiento electromecánico responde en una alteración mayor en los valores de tensión de los miocitos, ocasionando las contracciones más débiles.

4.1.d Curvas de restitución

En este apartado mostramos las curvas de restitución correspondientes a los modelos de Courtemanche con y sin remodelado, el modelo con I_{sac} sin remodelado ($\lambda=1$, $\lambda=1.1$ y $\lambda=1.2$) y el modelo con I_{sac} con remodelados pAF y peAF ($\lambda=1$ y $\lambda=1.2$) y hemos comparado los resultados. Para los modelos sin remodelado hemos utilizado un valor de tasa de estiramiento intermedio para analizar el comportamiento de la curva de restitución aumentando paulatinamente este ratio, desde el estado de reposo hasta el máximo estiramiento. Para los modelos con I_{sac} y remodelado eléctrico hemos representado únicamente $\lambda=1$ y $\lambda=1.2$.

Sin remodelado

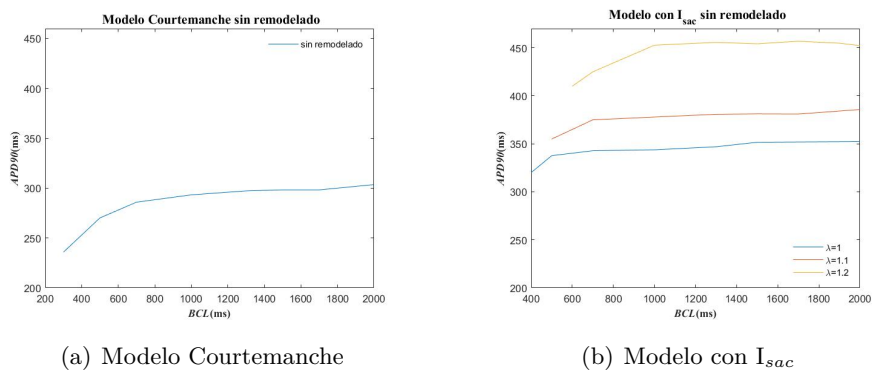


Figura 4.8: Curvas de restitución sin remodelado.

Remodelado pAF

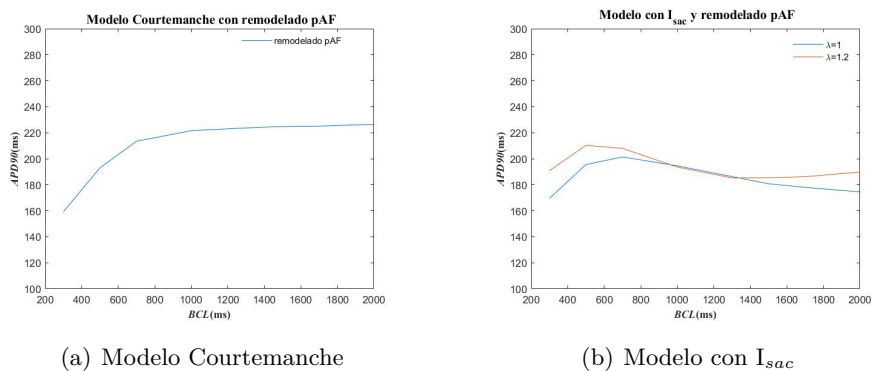
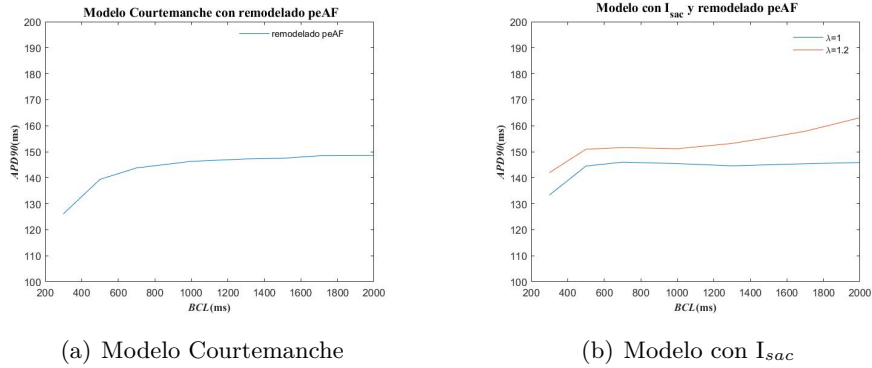


Figura 4.9: Curvas de restitución para remodelado pAF.

Remodelado peAF**Figura 4.10:** Curvas de restitución para remodelado peAF.

De las gráficas anteriores correspondientes a las curvas de restitución de cada uno de los modelos, podemos extraer las siguientes conclusiones. En primer lugar, podemos apreciar que en todos los modelos a medida que aumentan los valores del BCL, aumentan los valores del APD90. En segundo lugar, podemos observar que en el modelo con I_{sac} , tanto aplicando remodelado como sin aplicarlo, los valores del APD90 son mayores que en el modelo de Courtemanche. Además, también podemos observar que cuanto mayor es el estiramiento los valores del APD90 también son considerablemente mayores, sobre todo en el caso del modelo con I_{sac} sin remodelado. Estos resultados concuerdan con los datos experimentales de Kuijpers et al. [51], que exponen que al aumentar el ratio de estiramiento en el modelo con I_{sac} se prolonga la repolarización del PA y se produce una despolarización tardía.

Otra conclusión importante que podemos extraer es que comparando el modelo de Courtemanche con el modelo con I_{sac} , tanto aplicando remodelado como sin aplicarlo, en este último modelo la curva es considerablemente más aplanada para ambos ratios de estiramiento. Por último, podemos observar el efecto del remodelado eléctrico, ya que al inducir FA, la relación entre el BCL Y el APD90 se traslada hacia abajo, siendo la disminución mayor en los modelos con remodelado peAF. Estos sucesos concuerdan con los datos experimentales de [2][97], que indican que la aplicación de remodelado eléctrico auricular acorta los valores del APD y ERP.

4.2 Simulaciones 2D

Para simular la propagación de la actividad del PA a lo largo del tejido 2D y simular FA se ha utilizado un protocolo de estimulación S1-S2 estándar, como ya hemos explicado en el capítulo anterior. Para el estímulo S1 hemos trabajado con una amplitud correspondiente al doble del umbral. En nuestro caso, el umbral de estimulación ha sido 73 pA/pF, y por lo tanto, para las simulaciones finales se ha utilizado una corriente de 146 pA/pF para la aplicación del estímulo S1. En el caso del estímulo S2, para obtener los instantes de tiempo en los que al lanzarlo se acopla con S1 y se genera reentrada, hemos calculado las ventanas vulnerables para cada uno de los modelos. El instante de tiempo en el que lanzar el estímulo S2 para que se generen reentradas y aparezca una FA no ha sido fácil de encontrar, ya que es necesario que no sea muy pronto para que el tejido que va a estimular no se encuentre ya en periodo refractario, pero también debe de ser suficientemente temprano para que tenga lugar el choque de los frentes de onda. Para encontrar estos instantes de tiempo, se han buscado las ventanas vulnerables de cada uno de los modelos.

4.2.a Estudio de ventanas vulnerables

Modelo Courtemanche

Modelo Courtemanche (sin remodelado)	2 reentradas	1 reentrada
$g = 0,0025 \text{ S}/(\text{cm pF})$	20 ms (245-265 ms)	5 ms (270-275 ms)

Tabla 4.1: Ventana vulnerable del modelo de Courtemanche sin remodelado eléctrico.

Modelo Courtemanche (remodelado pAF)	Ventana vulnerable
$g = 0,0025 \text{ S}/(\text{cm pF})$	20 ms (145-165 ms)

Tabla 4.2: Ventana vulnerable del modelo de Courtemanche con remodelado eléctrico pAF.

Modelo Courtemanche (remodelado peAF)	Ventana vulnerable
$g = 0,002125 \text{ S}/(\text{cm pF})$	15 ms (140-155 ms)

Tabla 4.3: Ventana vulnerable del modelo de Courtemanche con remodelado eléctrico peAF.

En las tablas anteriores se encuentran reflejadas las ventanas vulnerables referentes al modelo de Courtemanche original y al mismo modelo aplicando el remodelado pAF y peAF modificando

las conductividades como se ha explicado en el capítulo de métodos. Estas simulaciones se han realizado con el protocolo de estimulación S1-S2 estándar con la finalidad de intentar inducir y mantener FA en el tejido auricular. Un punto importante a mencionar, es que en el caso del modelo de Courtemanche original no existe un ventana vulnerable en sí en la que se mantengan reentradas recurrentes en el tejido durante la duración de la simulación. En cambio, como se muestra, existe un periodo de tiempo de 20 ms, entre los ms 245-265 donde el tejido se vuelve vulnerable generándose un total de dos reentradas, las cuales no llegan a ser completas, por lo que no podríamos considerar que haya existencia de rotor. Además, entre los ms 265 y 275 se produce una única reentrada, tiempo a partir del cual el tejido se repolariza por completo. En cambio, para los modelos con remodelado, en ambos casos existe una ventana de tiempo en la que el tejido se vuelve vulnerable y se consigue generar rotor.

Otro aspecto a tener en cuenta, es que la duración de la ventana vulnerable en el caso de modelo de Courtemanche original es de 30 ms, en el caso del modelo con remodelado pAF es de 20 ms y en el caso del modelo con remodelado peAF es de 15 ms. Si analizamos las ventanas vulnerables de los modelos con remodelado, ya que son en los que se ha conseguido mayor número de reentradas y por lo tanto, mayor vulnerabilidad en el tejido, es en el modelo con remodelado pAF donde el tejido se vuelve vulnerable durante mayor cantidad de tiempo, por lo que es en este modelo en el que el tejido tiene una mayor posibilidad de aparición de FA.

Por último, observando las tablas también podemos concluir que el instante de tiempo entre el que hemos lanzado el estímulo S1 y el estímulo S2 para conseguir que el tejido se vuelva vulnerable, es decir, el intervalo de acoplamiento es mayor en el modelo sin remodelado, siendo este tiempo de 245 ms, siendo considerablemente menor en el modelo con remodelado pAF, de 145 ms y por último, de 140 ms para el modelo con remodelado peAF. Esto nos da información acerca del efecto del remodelado en la propagación del PA. La velocidad de conducción es más lenta en el tejido con peAF, ya que en este caso hemos reducido la conductividad de los elementos un 15 %. Sin embargo, el remodelado disminuye la duración del PA, y por lo tanto, se encuentra antes el tejido fuera del periodo refractario para que S2 despolarice.

Modelo con I_{sac}

Sin remodelado $g = 0,0025 \text{ S}/(\text{cm pF})$	3 reentradas	2 reentradas	1 reentrada
$\lambda=1$	—	—	30 ms (315-345 ms)
$\lambda=1,2$	—	—	30 ms (470-500 ms)

Tabla 4.4: Ventana vulnerable del modelo con I_{sac} sin remodelado.

Remodelado pAF $g = 0,0025 \text{ S}/(\text{cm pF})$	3 reentradas	2 reentradas	1 reentrada
$\lambda=1$	15 ms (195-210 ms)	1 ms (215 ms)	5 ms (220-225 ms)
$\lambda=1,2$	1 ms (210 ms)	15 ms (215-230 ms)	5 ms (235-240 ms)

Tabla 4.5: Ventana vulnerable del modelo con I_{sac} con remodelado pAF.

Remodelado peAF $g = 0,002125 \text{ S}/(\text{cm pF})$	5 reentradas	3 reentradas	2 reentradas
$\lambda=1$	—	30 ms (175-205 ms)	1 ms (210 ms)
$\lambda=1,2$	5 ms (195-200 ms)	10 ms (185-190/205-210 ms)	1 ms (215 ms)

Tabla 4.6: Ventana vulnerable del modelo con I_{sac} con remodelado peAF.

Para los modelos con I_{sac} , tanto con remodelado como sin él, no existe una ventana vulnerable en la que se produzcan reentradas de manera recurrente durante toda la duración de la simulación. Esto podría ser debido a las características específicas de la malla de tejido con la que hemos trabajado, aunque también se han observado comportamientos similares de ondas de reentrada de corta duración (1 o 2 reentradas) en estudios sobre el mecanismo de aparición de la FA auricular inducida por estiramiento [110]. Pese a esto, podemos apreciar que en el modelo sin remodelado el número de reentradas que se consiguen es únicamente uno, mientras que tanto en el modelo con remodelado pAF como con remodelado peAF el número de reentradas que se generan es mayor, siendo esto un factor indicativo de que al incorporar remodelado el tejido se vuelve más vulnerable. En el modelo sin remodelado la ventana vulnerable es equivalente para ambos ratios de estiramiento, siendo de 30 ms y en el modelo con remodelado pAF el comportamiento según el valor de λ es el mismo, siendo la ventana vulnerable también de 30 ms.

El modelo donde se ve mayor diferencia entre la aplicación de un ratio de estiramiento u otro es el que incluye remodelado peAF. En el modelo en el que utilizamos una tasa de $\lambda = 1$ podemos ver que el tiempo en el que el tejido se vuelve vulnerable es mayor, siendo este de 35 ms, mientras que en el modelo en el que utilizamos una tasa de estiramiento de $\lambda = 1,2$ el tejido se mantiene vulnerable durante un periodo de tiempo de 30 ms. Además, otro factor diferente a los modelos anteriores es que en este caso, en el modelo con mayor tasa de estiramiento, durante 10 ms se consigue un número de 5 reentradas, comportamiento que no ocurre en el modelo en el que se ha aplicado una menor tasa de estiramiento. Esto nos indica que aunque el periodo de tiempo en el que el tejido del modelo con I_{sac} y $\lambda = 1$ va a estar en predisposición de que se genere y se mantenga FA es mayor, existe un rango de tiempo en el que el tejido del modelo con $\lambda = 1,2$ va a generar más reentradas, por lo tanto, va a estar más expuesto a que se genere y mantenga

la FA.

Para reflejar de manera más visual lo que acabamos de explicar, a continuación, se muestran capturas de diferentes instantes de tiempo de los resultados más relevantes de las simulaciones 2D de los diferentes modelos, reflejando el comportamiento de las ondas de reentrada producidas en cada caso, seleccionando un valor intermedio de la ventana vulnerable resultante en cada modelo. Para la visualización de los datos extraídos de las simulaciones en Elvira hemos utilizado el software Paraview. De esta manera, tenemos una mejor comprensión de la propagación del PA a través de los nodos del tejido y del comportamiento de las reentradas.

Modelo de Courtemanche original

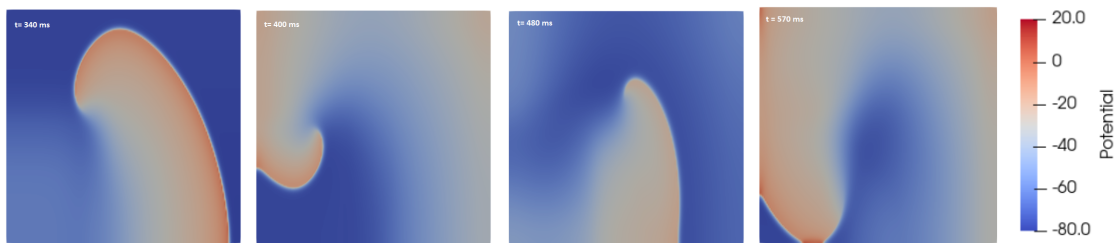


Figura 4.11: Ondas de reentrada en el modelo de Courtemanche original.

Modelo de Courtemanche con remodelado pAF

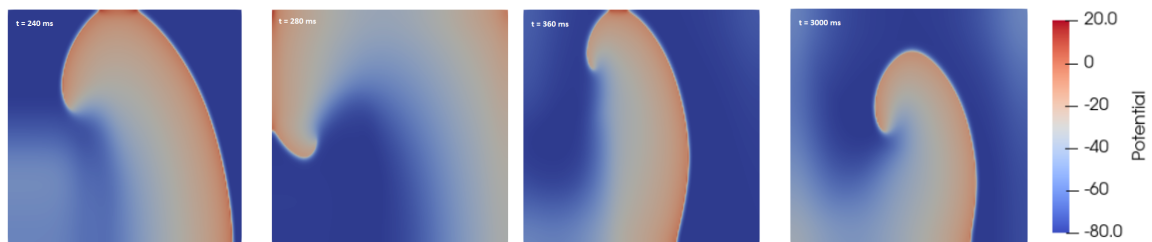


Figura 4.12: Ondas de reentrada en el modelo de Courtemanche con remodelado pAF.

Modelo de Courtemanche con remodelado peAF

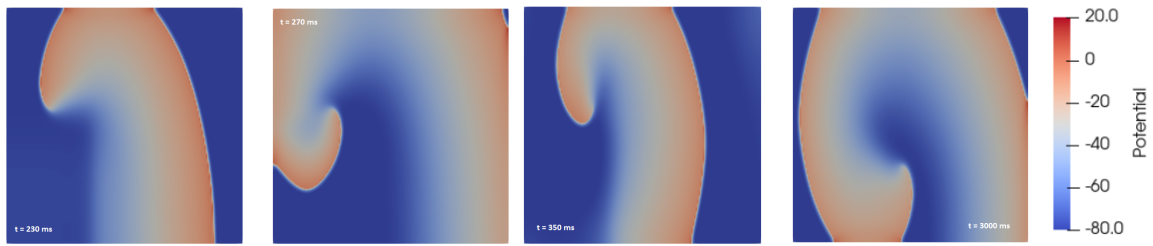


Figura 4.13: Ondas de reentrada en el modelo de Courtemanche con remodelado peAF.

Modelo con I_{sac} sin remodelado ($\lambda = 1$)

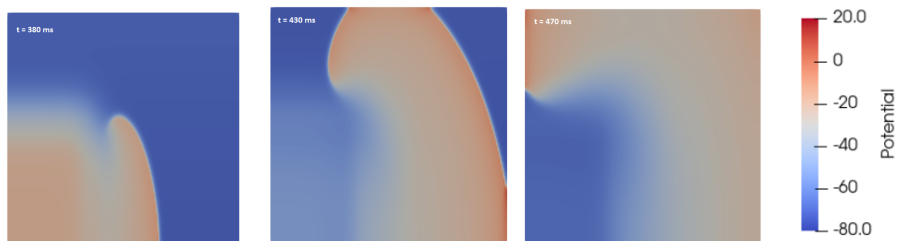


Figura 4.14: Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} sin remodelado ($\lambda = 1$).

Modelo con I_{sac} sin remodelado ($\lambda = 1,2$)

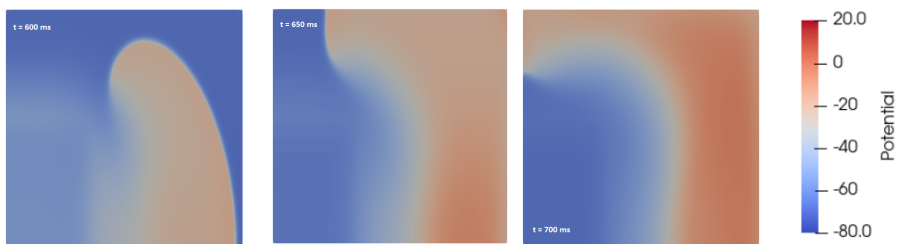


Figura 4.15: Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} sin remodelado ($\lambda = 1,2$).

Modelo con I_{sac} con remodelado pAF ($\lambda = 1$)

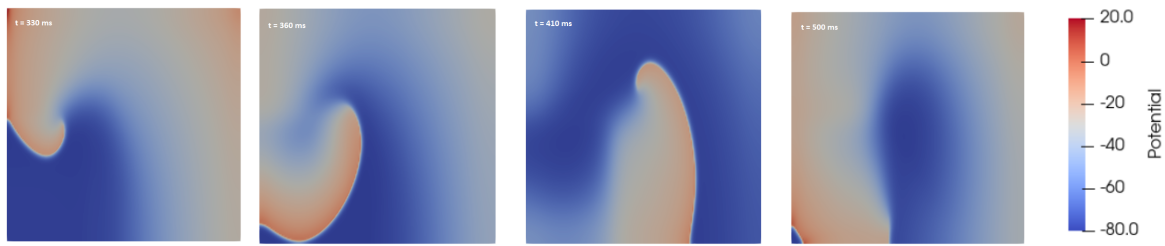


Figura 4.16: Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado pAF ($\lambda = 1$).

Modelo con I_{sac} con remodelado pAF ($\lambda = 1,2$)

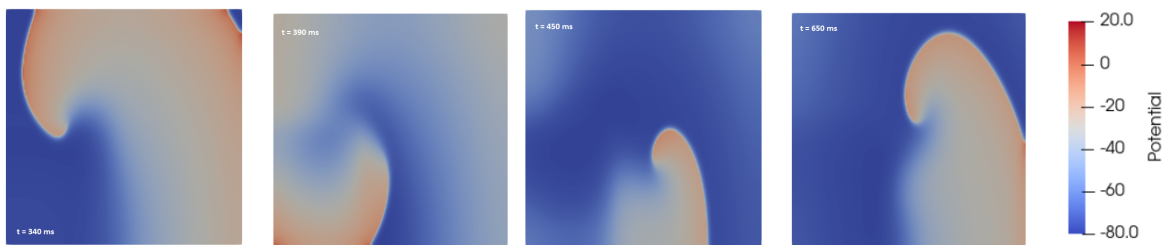


Figura 4.17: Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado pAF ($\lambda = 1,2$).

Modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1$)

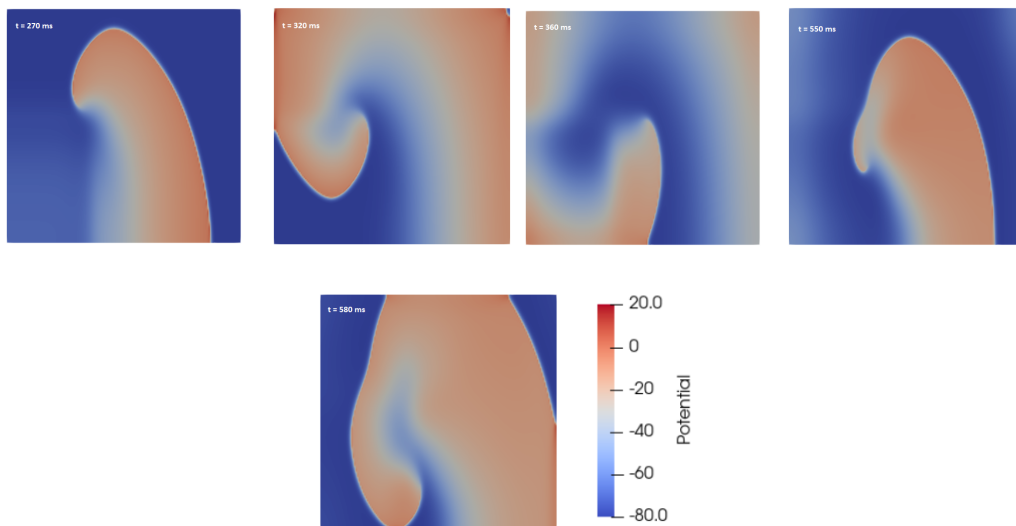


Figura 4.18: Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1$).

Modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1,2$)

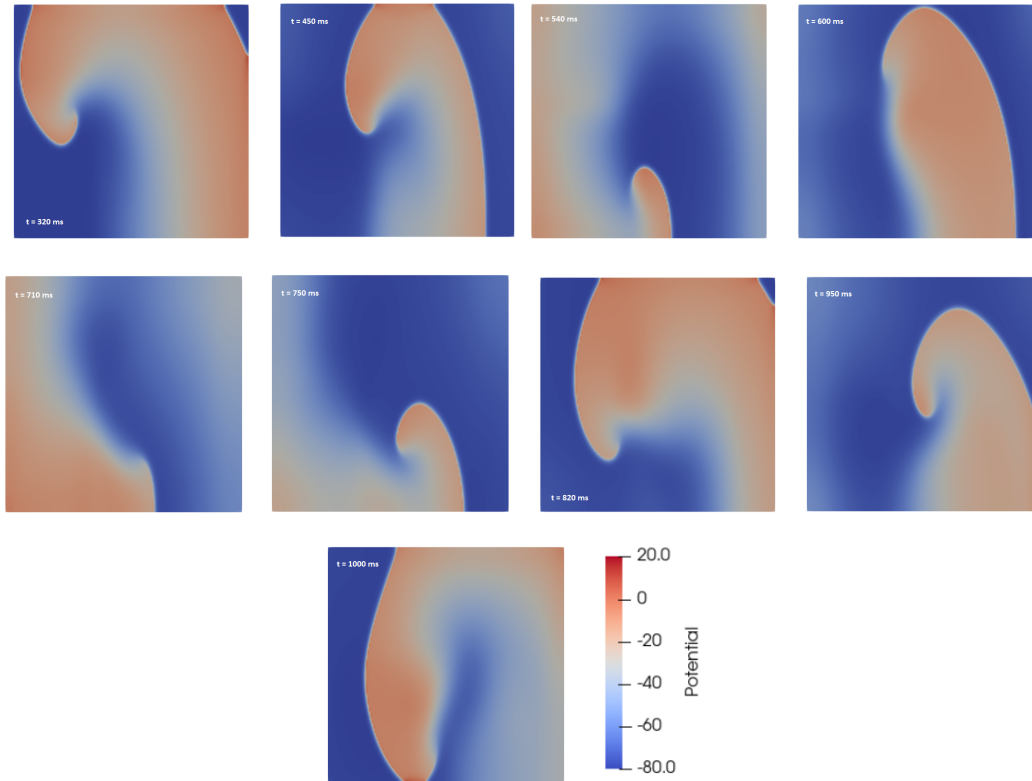
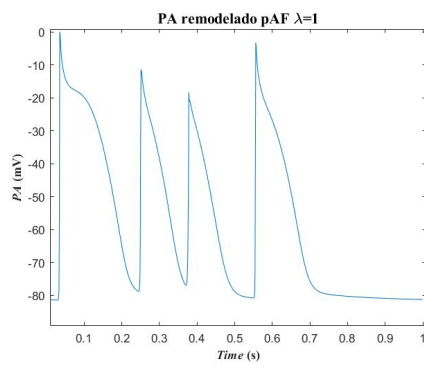


Figura 4.19: Ondas de reentrada en el modelo con I_{sac} con remodelado peAF ($\lambda = 1,2$).

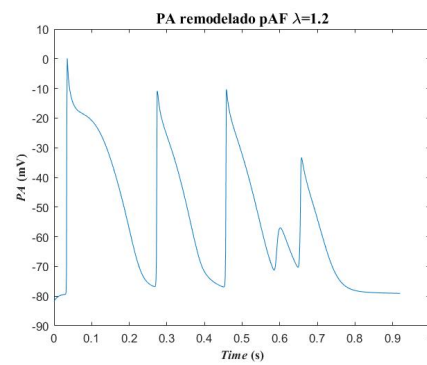
De las figuras anteriores podemos observar, como hemos explicado anteriormente, que en los modelos de Courtemanche, sobre todo en los que se incorpora remodelado auricular, las reentradas generadas son estables y muy esféricas. Sin embargo, en los modelos con I_{sac} podemos apreciar como las reentradas se desplazan lateralmente y no son tan circulares, presentando irregularidades sobre todo en el caso de aplicación de mayor estiramiento. Además, podemos observar como en el modelo en el que existe mayor inestabilidad en la generación de reentradas es en el modelo con I_{sac} ($\lambda = 1,2$) y remodelado peAF, y si nos fijamos en los tiempos de simulación, es en este modelo donde el tejido se vuelve más vulnerable, ya que existe un mayor número de reentradas.

4.2.b Estudio de los potenciales de acción

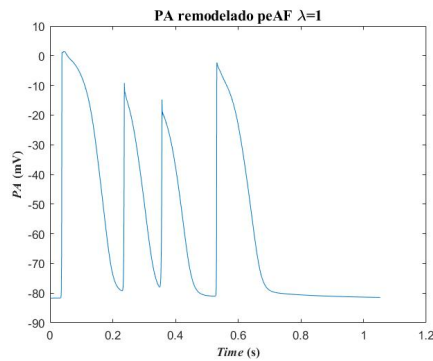
Para un mayor conocimiento y entendimiento de los resultados obtenidos, hemos procedido al estudio de los PAs. En la siguiente figura se muestran los PAs de un nodo situado aproximadamente en el centro del tejido, de los modelos con I_{sac} y remodelado pAF ($\lambda = 1$ y $\lambda = 1,2$) y de los modelos con I_{sac} y remodelado peAF ($\lambda = 1$ y $\lambda = 1,2$), obtenidos a partir de los resultados de Paraview y utilizando Matlab, para entender mejor el comportamiento de los PA de estos modelos. De cada modelo se ha seleccionado un valor intermedio de su ventana vulnerable para mostrar el PA, aunque también se han evaluado diferentes nodos del tejido y diferentes puntos de la ventana vulnerable.



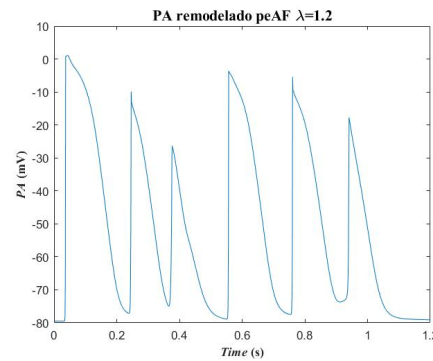
(a) PA de modelo con I_{sac} ($\lambda = 1$) y remodelado pAF



(b) PA de modelo con I_{sac} ($\lambda = 1,2$) y remodelado pAF



(c) PA de modelo con I_{sac} ($\lambda = 1$) y remodelado peAF



(d) PA de modelo con I_{sac} ($\lambda = 1,2$) y remodelado peAF

Figura 4.20: Potenciales de acción en una célula del tejido del modelo con I_{sac} y remodelado eléctrico.

En el PA de los modelos con I_{sac} y remodelado pAF (figura 4.13, apartados a y b) podemos observar que existen diferencias en la amplitud de los PAs en ambos casos a medida que avanza

la simulación, y a mayor estiramiento ($\lambda = 1,2$) el comportamiento del PA se vuelve más irregular, ya que se puede apreciar un cambio brusco en el comportamiento de los últimos dos PA, siendo esto indicativo de que el tejido adquiere más zonas vulnerables donde se inician ondas de reentrada favoreciendo la aparición de FA. En el caso de los modelos con I_{sac} y remodelado peAF (figura 4.13, apartados c y d) podemos apreciar un comportamiento similar, donde se aprecia que cuando el estiramiento es mayor existe más variabilidad en los PAs y además, el número de ondas reentrantes es mayor, por lo que el tejido presenta más zonas vulnerables donde se pueda iniciar una FA. De los cuatro modelos, en el que el tejido se encuentra con mayor predisposición de aparición de FA es en el modelo con remodelado peAF y $\lambda = 1,2$, por lo que concluimos, que una mayor tasa de estiramiento en los modelos con I_{sac} favorece la aparición de FA, en especial en el modelo con remodelado peAF.

Para hacer un estudio más profundo del comportamiento de los PAs en el tejido 2D, hemos estudiado la duración entre la aparición de un PA y el adyacente en los cuatro modelos y los hemos comparado, como se muestra en las siguientes gráficas.

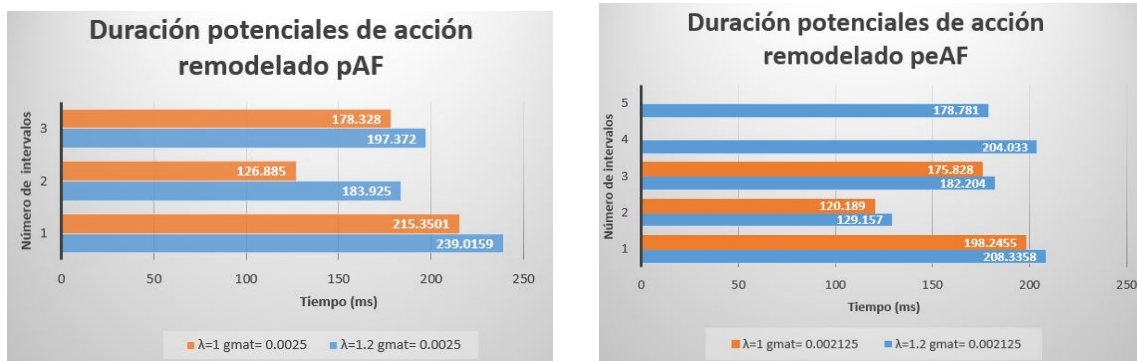
(a) PA de modelo con I_{sac} y remodelado pAF(b) PA de modelo con I_{sac} y remodelado peAF

Figura 4.21: Duración de los potenciales de acción con modelo I_{sac} con remodelado eléctrico.

De estas gráficas podemos extraer dos conclusiones principales. Por un lado, la duración entre PA es mayor para la mayor tasa de estiramiento ($\lambda = 1,2$) tanto en el modelo con I_{sac} con remodelado pAF como con peAF. Esto podría entenderse debido a que como hemos explicado anteriormente, a mayores tasas de estiramiento, el APD90 aumenta a causa de la prolongación de la repolarización, lo que hace que la siguiente despolarización se produzca de manera tardía, haciendo que la duración entre la aparición de un PA y el siguiente sea mayor que cuando aplicamos un menor estiramiento.

4.2.c Análisis de las velocidades de conducción

Para analizar las velocidades de conducción hemos utilizado un protocolo de estimulación lanzando un solo estímulo (S1) desde la base del tejido y hemos calculado la distancia entre dos nodos y el tiempo que tarda el estímulo en ir de uno a otro. Con estos valores hemos hallado la velocidad de conducción resultante. Para los modelos de Courtemanche e I_{sac} ($\lambda = 1$) el valor de $g_{mat}=0,0025$ S/(cm pF) y para el modelo con I_{sac} ($\lambda = 1,2$) el valor de $g_{mat}=0,002125$ S/(cm pF).

Velocidades de conducción	Sin remodelado	Remodealdo pAF	Remodelado peAF
Modelo Courtemanche	74 cm/s	69,5 cm/s	63,7 cm/s
$\lambda=1$	78,5 cm/s	74 cm/s	67 cm/s
$\lambda=1,2$	90cm/s	74,25 cm/s	69 cm/s

Tabla 4.7: Velocidades de conducción del estímulo en los diferentes modelos.

De los resultados mostrados en la tabla anterior podemos observar que para los valores de g_{mat} seleccionados inicialmente, que son con los que se estaba trabajando anteriormente con otros modelos sin la aplicación de tensión, en el modelo de Courtemanche original la velocidad de conducción del estímulo si que se encuentra dentro de los rangos fisiológicos de las aurículas (60-75 cm/s), mientras que para los modelos con I_{sac} , para ambos ratios de estiramiento la velocidad de conducción se encuentra por encima de los rangos fisiológicos. Además, aunque en todos los modelos con remodelado se aprecia que la velocidad de conducción disminuye, debido a la disminución de las conductancias máximas de ciertos canales iónicos, en el caso de los modelos con I_{sac} , las velocidades siguen siendo superiores a lo que se podría esperar. Por este motivo, decidimos recalculamos el valor de la g_{mat} en el modelo de Courtemanche original, buscando una velocidad de conducción de 65 cm/s, para asegurarnos que estábamos trabajando dentro de los rangos fisiológicos.

4.2.d Efecto del estiramiento en la conductividad del material

Una vez recalculado el valor de g_{mat} en el modelo de Courtemanche original, hemos obtenido un valor de $g_{mat}=0.00203$ S/cmpF para una velocidad de conducción de 65 cm/s. Con este valor de conductividad como base para los modelos con I_{sac} y $\lambda = 1$ (estado de reposo), con el uso de la formulación propuesta en [51][50], y teniendo en cuenta que en sus artículos exponen que el estiramiento tiene influencia en la conductividad del impulso en el tejido, hemos procedido a calcular g_{mat} para los modelos con I_{sac} y $\lambda = 1,2$ para obtener resultados más precisos en las simulaciones. El valor obtenido en este caso ha sido de $g_{mat}=0.0016$ S/(cm pF), lo que nos indica que a medida que aumentamos el estiramiento la conductividad en el tejido va ser menor, y por lo tanto la velocidad de conducción en el tejido también se verá disminuida. Con los valores de g_{mat}

modificados, procedimos a lanzar nuevas simulaciones con los nuevos parámetros y a estudiar si se produce efecto del estiramiento en la conductividad del tejido. Para ello, evaluamos al igual que en caso anterior las reentradas generadas en Paraview y extrajimos de manera análoga los PAs de varios nodos del tejido para su análisis. A continuación, se muestran los PAs resultantes tras seleccionar el mismo nodo que en el caso anterior y la duración entre potenciales, para estudiar y comparar los resultados tras tener en cuenta el efecto del estiramiento en la conductividad del tejido.

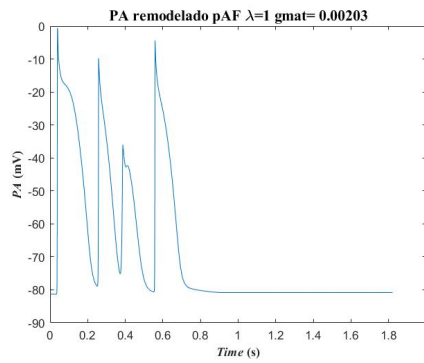
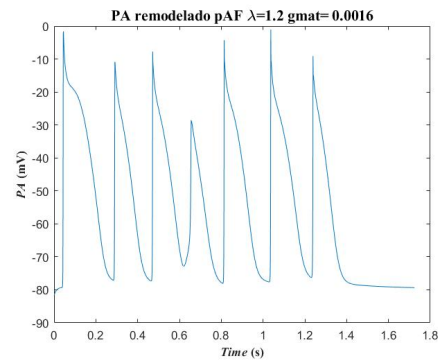
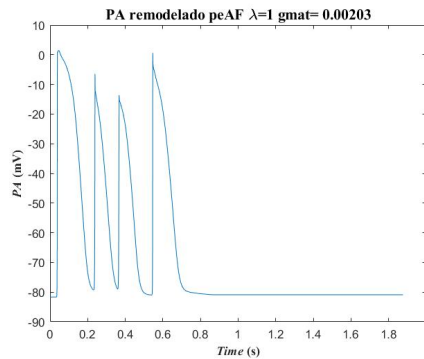
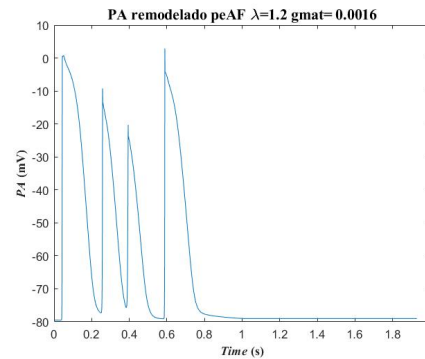
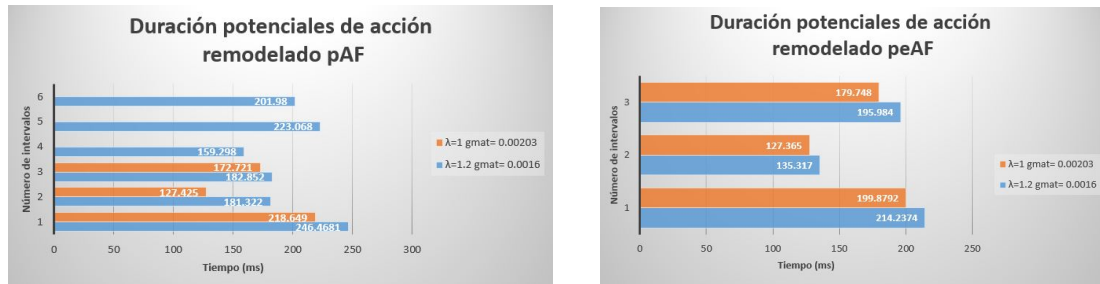
(a) PA de modelo con I_{sac} y remodelado pAF(b) PA de modelo con I_{sac} y remodelado pAF(c) PA de modelo con I_{sac} y remodelado peAF(d) PA de modelo con I_{sac} y remodelado peAF

Figura 4.22: Potenciales de acción de un nodo del tejido del modelo con I_{sac} con remodelado eléctrico.

(a) PA de modelo con I_{sac} y remodelado pAF(b) PA de modelo con I_{sac} y remodelado peAF**Figura 4.23:** Duración de los potenciales de acción con modelo I_{sac} con remodelado eléctrico.

Con los resultados obtenidos, haciendo referencia a la primera figura de los PA, observamos que en el modelo con I_{sac} y remodelado pAF (figura 4.16, apartados a y b), al aumentar el estiramiento se producen más ondas de reentrada que hacen que al generarse rotor el tejido se vuelva más vulnerable, por lo que es más probable la aparición de FA. Comparándolo con los modelos del mismo tipo sin modificar las conductividades, podemos apreciar que para $\lambda = 1$ la única diferencia reside en que el tercer PA alcanza amplitudes menores. En el caso de $\lambda = 1,2$, la modificación de g_{mat} hace que se generen un mayor número de reentradas, provocando una mayor vulnerabilidad en el tejido.

Analizando las gráficas del modelo con I_{sac} y remodelado peAF (figura 4.16, apartados c y d), podemos observar que el tiempo de generación de reentradas tanto para $\lambda = 1$ como para $\lambda = 1,2$ es prácticamente el mismo. En este caso, la principal diferencia se encuentra en la disminución y variabilidad de las amplitudes de los PA centrales del modelo con mayor estiramiento, efecto que concuerda con los resultados que obtuvimos en las simulaciones 0D en las que al aumentar el ratio de estiramiento, la amplitud de los PAs se veía disminuida. Por tanto, modificando las conductividades del tejido, podemos concluir que los modelos con mayor tasa de estiramiento siguen siendo más vulnerables y propensos a aparición de FA, y que en concreto, el modelo con I_{sac} y remodelado pAF ($\lambda = 1,2$) es en el que las ondas de reentrada se mantienen durante más tiempo. Este aspecto también varía con respecto a los resultados obtenidos en el apartado anterior, donde el mayor número de reentradas se producía en el modelo con remodelado peAF, por lo que el efecto del estiramiento en la conductividad supone también un cambio en el comportamiento de los modelos según el remodelado que llevan incorporado.

Con respecto a los tiempos entre el inicio de un PA y el siguiente, no hemos encontrado diferencias significativas con respecto al apartado anterior, por lo que podemos concluir que la modificación de la conductividad a consecuencia del efecto del estiramiento no influye en este aspecto, ya que la repolarización y el APD90 va a seguir siendo mayor cuanto mayor es el ratio de estiramiento aplicado.

4.3 Simulaciones 3D

4.3.a Simulaciones 3D de un modelo de tejido

De las simulaciones 3D de un modelo de tejido hemos obtenido como resultados la propagación del PA de los nodos del tejido y hemos generado un mapa de isócronas para estudiar el tiempo de activación de los nodos. A continuación, se muestran los mapas de isócronas adquiridos al lanzar las simulaciones del Benchmark y de los modelos con la incorporación de I_{sac} ($\lambda=1$ y $\lambda=1.2$)

Simulaciones del benchmark

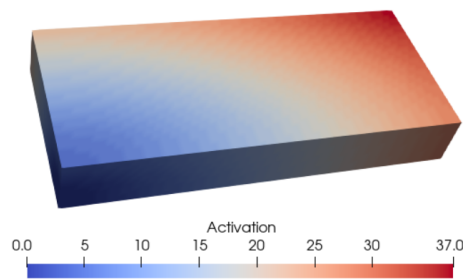


Figura 4.24: Mapa de isocronas de simulación 3D con el modelo del Benchmark.

Simulaciones del nuevo modelo computacional con I_{sac} para diferentes tasas de estiramiento

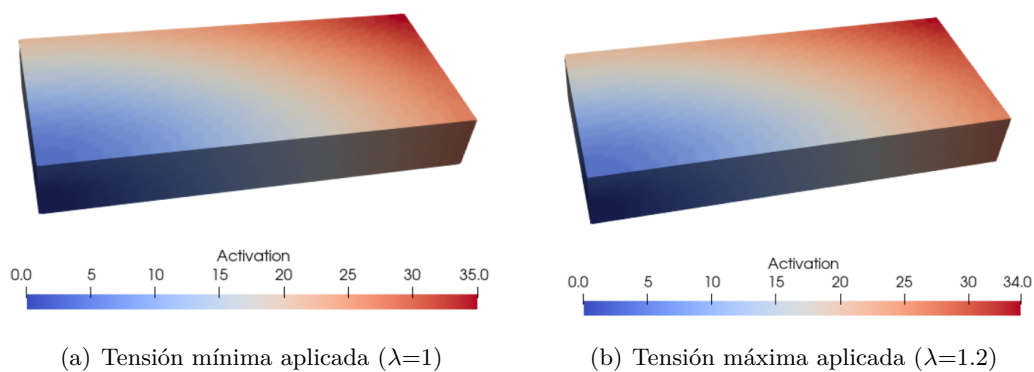


Figura 4.25: Mapa de isócronas del modelo con I_{sac} para los extremos de ratio de estiramiento.

Analizando los mapas de isócronas, podemos observar que la principal diferencia reside en el rango de los tiempos de activación de los nodos entre los modelos. Para el modelo de Courte-

manche original, el tiempo de activación de los nodos va de 0 a 37 ms; en el modelo incorporando I_{sac} y aplicando una valor de $\lambda = 1$ (estado de reposo), el tiempo de activación va de 0 a 35 ms. Por último, en el caso del modelo con I_{sac} y aplicando una valor de $\lambda = 1,2$ (estado de máximo estiramiento), el rango de activación va de 0 a 34 ms. Esta información nos indica, que a medida que aumentamos el estiramiento, la activación de los nodos del modelo de tejido 3D se va a producir antes y por lo tanto, el frente de onda va a ir más rápido.

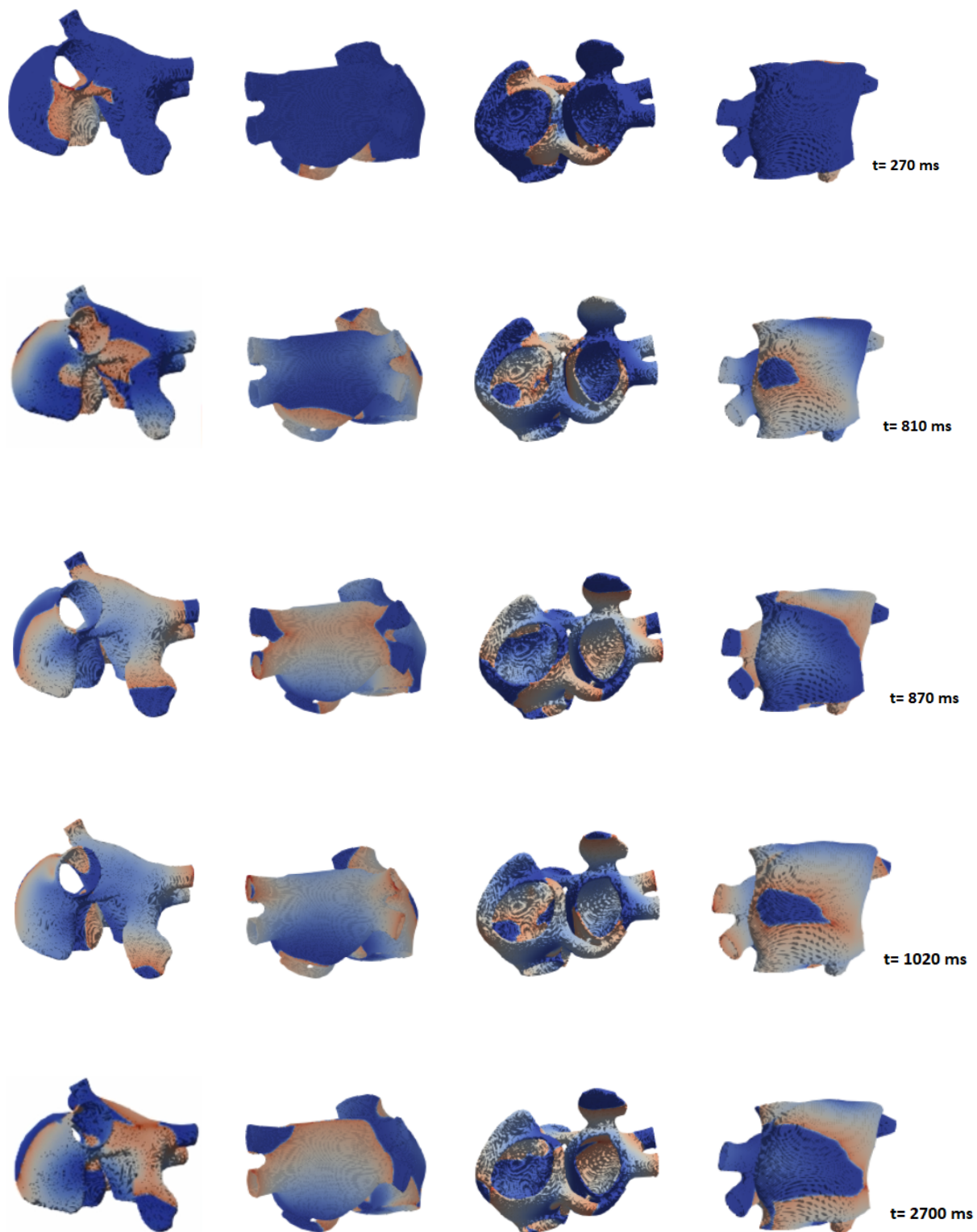
En este caso, puesto que hemos utilizado los valores de conductividad que se utilizaban hasta ahora en modelos sin aplicar I_{sac} ($g_{mat}=0,0025$ S/(cm pF)), este hecho concuerda con los resultados extraídos en las simulaciones 2D con el mismo valor de g_{mat} , ya que cuando aumentamos el ratio de estiramiento las velocidades de conducción del frente de onda aumentan.

4.3.b Simulaciones reales 3D en aurícula

Como hemos explicado en el capítulo de métodos, para estas simulaciones hemos utilizado un protocolo de estimulación S1-S2 estándar, donde para los tres modelos los estímulos S1 se han lanzado en el SAN con las mismas características, cada 500 ms, hasta completar un tiempo de simulación de 3 s, es decir, se han lanzado un total de 6 estímulos desde esta posición. Con respecto a los estímulos S2, para cada modelo se han lanzado un total de 5 estímulos, con características específicas en cada caso. La finalidad principal ha sido intentar conseguir reentradas para inducir FA, y así poder analizar el comportamiento de la propagación del PA.

Modelo de Courtemanche con remodelado peAF

Para conseguir reentradas en este modelo, el instante de tiempo en el que se ha conseguido que el primer foco ectópico lanzado en la zona próxima al SC se propague ha sido a los 192 ms del estímulo S1. Una vez encontrado este valor, el BCL con el cual hemos conseguido la propagación del resto de los focos ectópicos ha sido de 110 ms, es decir, ha sido necesario dejar un espacio de tiempo de 110 ms entre el lanzamiento de un estímulo y el siguiente. Por lo tanto, para este modelo, los 5 estímulos S2 se han lanzado en los siguientes instantes de tiempo: 192 ms, 302 ms, 412 ms, 522 ms y 632 ms. En la figura 4.26, se muestran capturas de la propagación del PA en diferentes vistas de las aurículas y en diferentes instantes de tiempo, donde podemos observar que el comportamiento más relevante a lo largo de la propagación es la generación de una macro-reentrada que se queda rotando durante todo el periodo de simulación en la vena cava superior, sin llegar a generar ningún rotor.



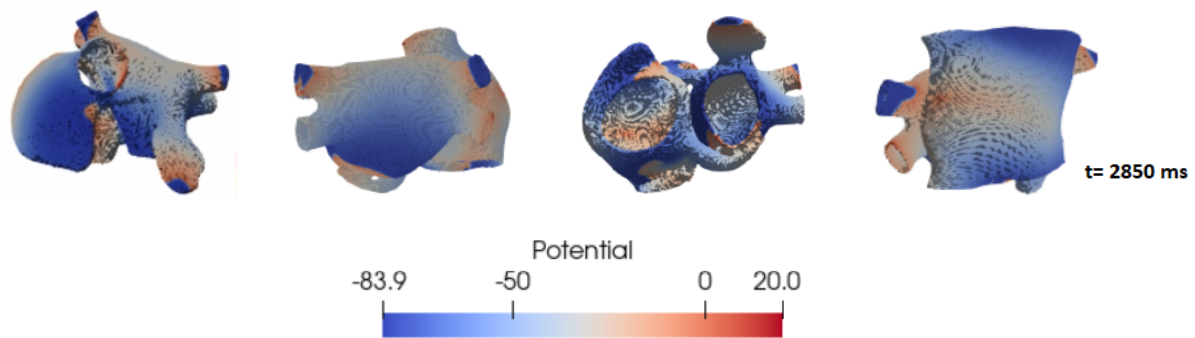
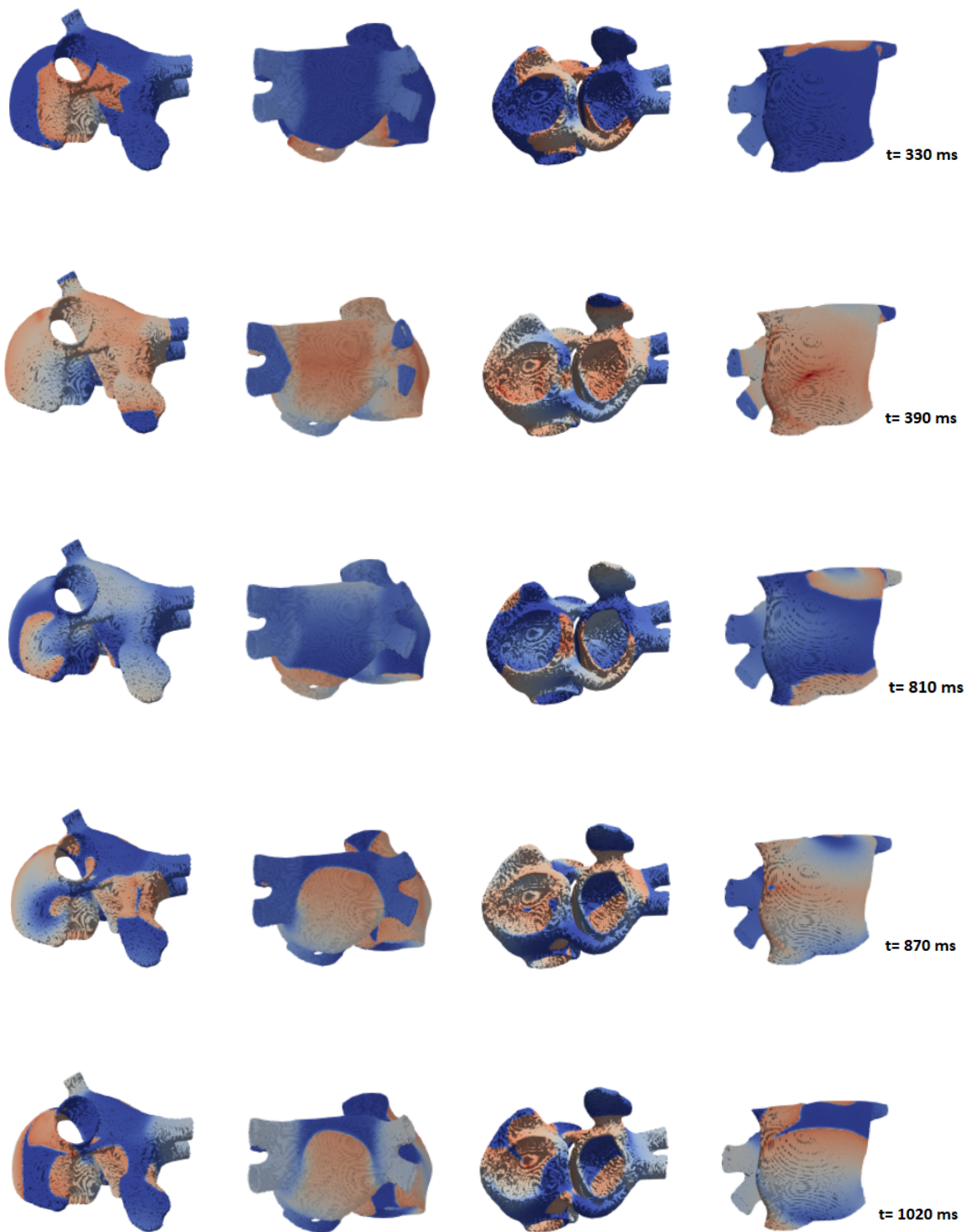


Figura 4.26: Fibrilación auricular en el modelo de Courtemanche con remodelado peAF producida por la presencia de un foco ectópico en el seno coronario

Modelo con I_{sac} ($\lambda=1$) con remodelado peAF

Para intentar generar FA en este modelo, el instante de tiempo en el que se ha conseguido que el primer foco ectópico lanzado en la zona próxima al SC se propague ha sido a los 240 ms del estímulo S1. Una vez encontrado este valor, el BCL con el cual hemos conseguido la propagación del resto de los focos ectópicos ha sido de 140 ms. Por lo tanto, para este modelo, los 5 estímulos S2 se han lanzado en los siguientes instantes de tiempo: 240 ms, 380 ms, 520 ms, 660 ms y 800 ms. De estos datos podemos extraer varias conclusiones. Por un lado, que al introducir las I_{sac} , el instante de tiempo en el tejido se vuelve vulnerable y conseguimos propagación del foco ectópico es mayor que en el caso de utilizar el modelo sin I_{sac} , lo que es indicativo de que la velocidad en la propagación del PA en este caso se ve disminuida. Por otra parte, como ya habíamos explicado anteriormente, debido a que al introducir las I_{sac} aumenta el APD, también es necesario aumentar el BCL entre el lanzamiento de un estímulo S2 y el siguiente para conseguir propagación y generar reentradas que induzcan la FA.

En la figura 4.27, se muestra la propagación del PA en diferentes vistas de las aurículas y en diferentes instantes de tiempo. En este caso, a diferencia del anterior, no se observa de manera clara la presencia de una macro-reentrada, ya que no existe un camino concreto por donde la propagación se produzca todo el rato de manera igual. Aquí podemos observar que la propagación se produce de manera rápida y caótica, donde existen múltiples choques de frentes de onda, como se muestra a los 1020 ms y a los 2663 ms entre los frentes procedentes de la pared posterior de la AD y el frente de onda procedente de la vena cava superior. Además, existen diferentes regiones en las que se intentan generar rotores, como es el caso de la pared posterior de la AI, pero debido a la rápida propagación, el tejido alcanza rápido el periodo refractario y no consigue seguir rotando.



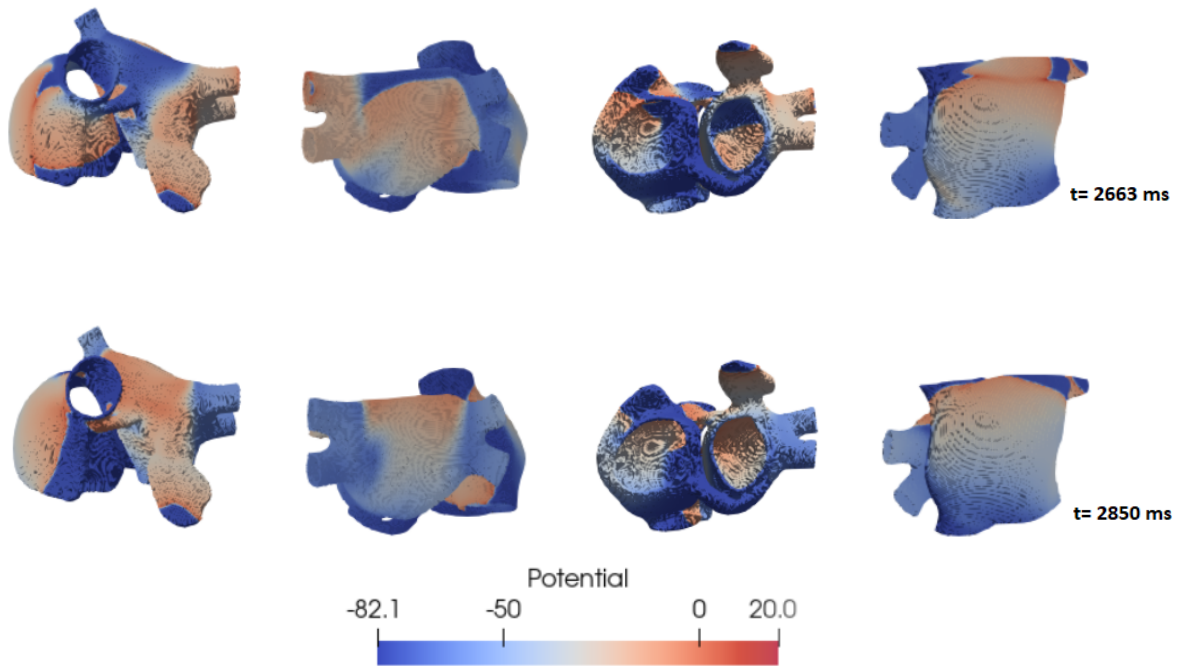


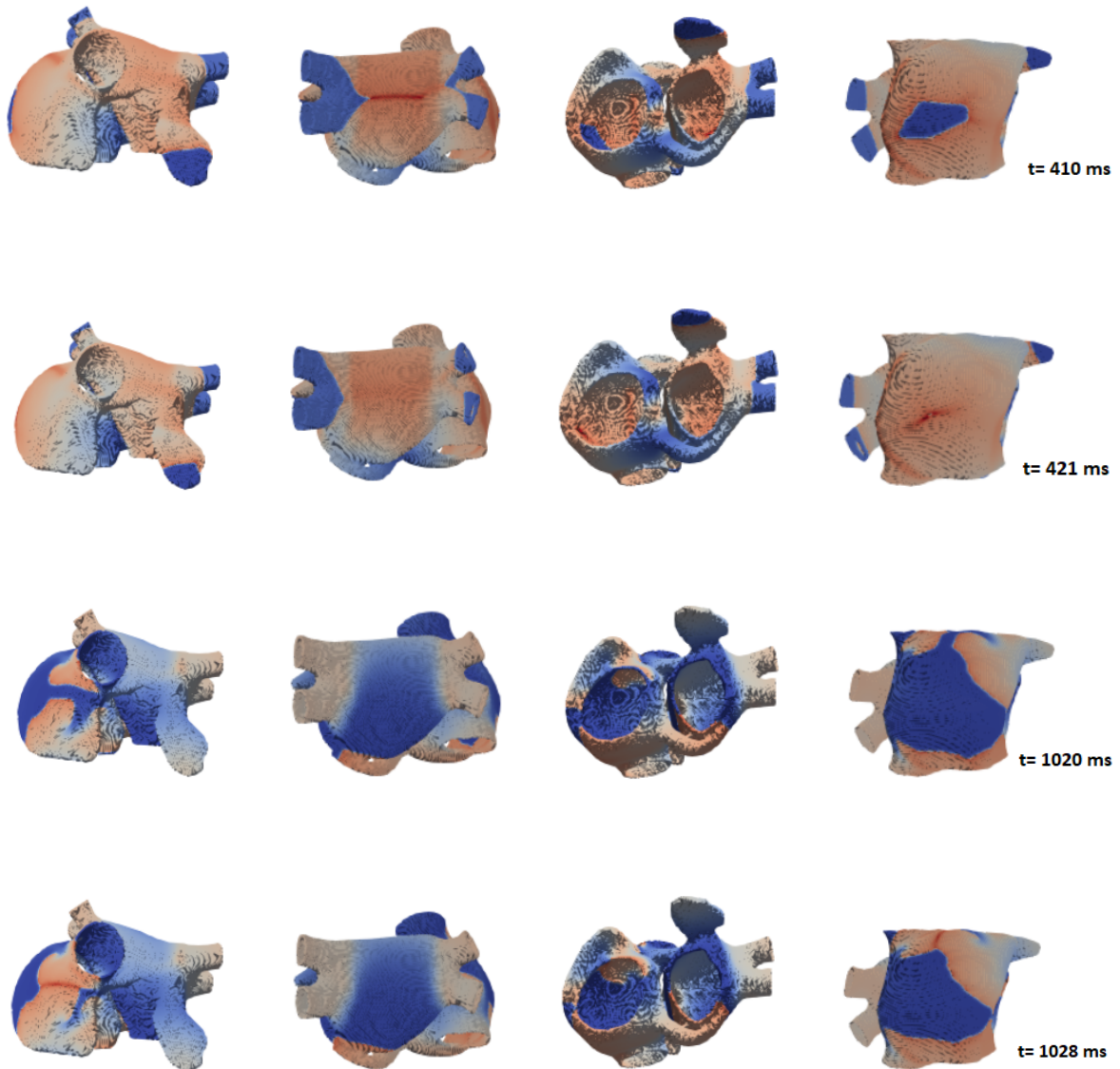
Figura 4.27: Fibrilación auricular en el modelo con I_{sac} ($\lambda=1$) con remodelado peAF producida por la presencia de un foco ectópico en el seno coronario

Modelo con I_{sac} ($\lambda=1,2$) con remodelado peAF

Para intentar generar FA en este último modelo, el instante de tiempo en el que se ha conseguido que el primer foco ectópico lanzado en la zona próxima al SC se propague ha sido a los 250 ms del estímulo S1, 10 ms por encima del caso de utilizar un ratio menor de estiramiento, lo que es indicativo de que el aumento de la dilatación auricular hace que la velocidad de propagación inicial hasta alcanzar el momento en el que exista propagación del foco ectópico es menor. Una vez encontrado este valor, el BCL entre el lanzamiento de los focos ectópicos con el cual hemos conseguido propagación del estímulo durante los 3 ms ha sido de 140 ms. Por lo tanto, para este modelo, los 5 estímulos S2 se han lanzado en los siguientes instantes de tiempo: 250 ms, 390 ms, 530 ms, 670 ms y 810 ms.

En la figura 4.28 se muestran diferentes vistas de las aurículas en distintos momentos de la simulación. El primer choque de frentes de onda se produce en la pared posterior de la AI en el milisegundo 408, al que le sigue el choque de frentes de onda en la pared posterior de la AD en el milisegundo 420. Para este modelo la propagación se produce de manera caótica, al igual que en el modelo con I_{sac} ($\lambda=1$) y no existe ningún camino por el que se produzca una macro-reentrada. Con el avance de la simulación, podemos apreciar también otros choques de frentes de onda que se repiten, como por ejemplo el que se muestra en el milisegundo 1871, entre los frentes de onda

procedentes de la pared posterior de la AI y el apéndice auricular izquierdo. Cabe destacar la existencia de una diferencia considerable de potencial entre las VP y la pared posterior de la aurícula, donde en algunos instantes las VPs no se despolarizan ya que deben encontrarse en periodo refractario.



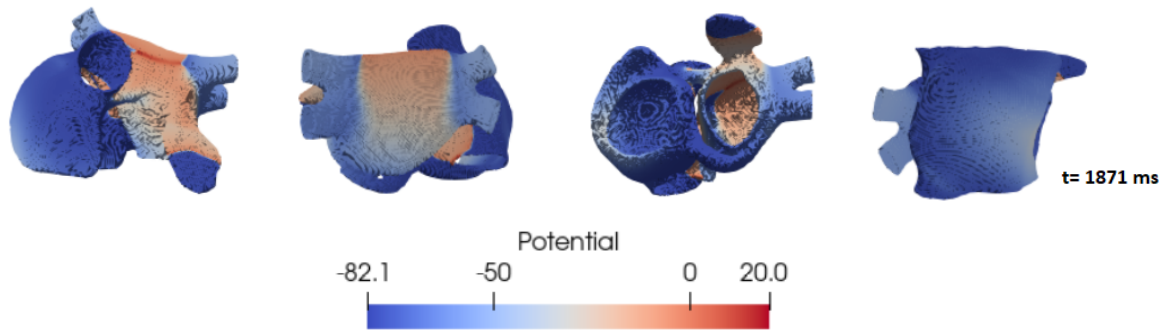


Figura 4.28: Fibrilación auricular en el modelo con I_{sac} ($\lambda=1,2$) con remodelado peAF producida por la presencia de un foco ectópico en el seno coronario

Capítulo 5

Líneas futuras

Tras la realización del presente trabajo y con los resultados extraídos, los siguientes pasos a seguir para mejorar y ampliar el estudio sobre el efecto de la dilatación auriuclar sobre el establecimiento de la FA podrían ser los siguientes:

1. Introducción del modelo con acoplamiento electromecánico que hemos desarrollado en 0D en Matlab en Elvira, para su estudio en una escala mayor y así poder evaluar su comportamiento en modelos 2D y 3D.
2. Introducción de un modelo de hemodinámica en el modelo electromecánico y generar bucles de volumen-presión.
3. Utilización de diferentes modelos de tejido 2D para intentar mayor vulnerabilidad en el modelo con I_{sac} y analizar las señales fisiológicas resultantes a través del estudio de las frecuencias dominantes.
4. Generación y análisis de electrogramas, a partir de los resultados de las simulaciones, con el fin de utilizarlos como herramienta de estudio de la FA.
5. Inclusión de remodelado estructural, como puede ser el modelo de fibrosis en el modelo con I_{sac} , para evaluar su efecto en la fibrilación auricular.
6. Simulación de la actuación de diferentes fármacos relacionados con la inhibición de I_{sac} , como puede ser el gadolinio (Gd^{3+}), y su efecto en el tratamiento de la dilatación auricular que induce fibrilación auricular.

Capítulo 6

Conclusiones

La finalidad principal de este trabajo ha sido el estudio del efecto de la dilatación auricular en el establecimiento de la fibrilación auricular a través del desarrollo de un modelo de estiramiento mediante la introducción de la corriente I_{sac} en el modelo electrofisiológico de un cardiomiocito auricular de Courtemanche, trabajando principalmente con dos tasas de estiramiento, $\lambda=1$ y $\lambda=1,2$, siendo la primera la referente al estado de reposo celular y la segunda al estado de máxima tensión. Por otro lado, se ha desarrollado un modelo electromecánico en el que se ha acoplado al modelo electrofisiológico con I_{sac} las ecuaciones de la mecánica, consiguiendo así un modelo de contracción cardíaca auricular.

Con el principal objetivo de estudiar el efecto del estiramiento auricular y su influencia a la hora de inducir fibrilación auricular, una vez validados los modelos, se ha introducido además, en el modelo con I_{sac} y en el modelo con acoplamiento electromecánico el remodelado eléctrico referente a la fibrilación auricular paroxística (pAF) y fibrilación auricular persistente (peAF) y se han comparado los modelos.

Tras el análisis de los modelos 0D, para estudiar las propiedades principales del efecto de la dilatación auricular, se han analizado un total de nueve modelos correspondientes al modelo de Courtemanche, el modelo con I_{sac} y $\lambda=1$ y el modelo con I_{sac} y $\lambda=1,2$; tanto sin remodelado, como con remodelado pAF y peAF. El análisis se ha realizado en primer lugar en modelos de tejido 2D, utilizando un protocolo de estimulación S1-S2 estándar y estudiando las velocidades de conducción, las ventanas vulnerables, la duración de tiempo entre potenciales y el efecto de estiramiento en las conductividades del tejido. Este último aspecto es de vital importancia en el estudio del estiramiento auricular, ya que existe evidencia de que el aumento del estiramiento provoca una disminución de las conductividades, produciendo así una menor velocidad de conducción. Además, hemos observado que el aumento del estiramiento celular adelanta la

repolarización del potencial de acción y la prolonga, aumentando el APD y el ERP.

Otro aspecto a destacar, es que la incorporación del remodelado eléctrico mediante la modificación de las conductancias de diferentes canales, ocasiona una disminución de ERP y del APD y hace que el tejido se vuelva más vulnerable para originar FA.

Una vez realizado el estudio en modelos de tejido 2D, se han estudiado las características de los modelos en un modelo de tejido 3D, analizando la propagación del potencial de acción y estudiando los mapas de isócronas, en este caso, únicamente de los modelos sin remodelado y sin tener en cuenta el efecto de estiramiento en las conductividades del tejido, obteniendo una propagación y activación completa más rápida en el modelo con una tasa de estiramiento mayor.

Por último, se han estudiado las características de los modelos de Courtemanche y de los modelos con I_{sac} ($\lambda=1$ y $\lambda=1,2$) con la incorporación de remodelado peAF utilizando un modelo de aurícula real 3D. El protocolo de estimulación también ha sido el S1-S2 estándar y se han generado focos ectópicos en la zona próxima al SC para intentar simular actividad fibrilatoria. Para nuestros modelos, las principales conclusiones residen en que con el modelo de Courtemanche con remodelado peAF se consigue una macro-reentrada en la vena cava superior y en el caso del modelo con I_{sac} , tanto para $\lambda=1$ como para $\lambda=1,2$, se produce una propagación rápida y caótica, generándose la aparición de numerosos choques de frentes de ondas.

Con todos los resultados, podemos concluir que el estudio del efecto de la dilatación auricular sobre el establecimiento de la fibrilación auricular mediante el desarrollo de modelos electrofisiológicos con la incorporación de las ecuaciones de I_{sac} y mediante modelos electromecánicos puede ser de gran ayuda para el análisis de la propagación del potencial y de las tensiones generadas, lo que va a permitir avanzar en la mejora del diagnóstico, evaluación clínica y ayuda en la toma de decisiones sobre qué terapia utilizar en este tipo de patología.

Parte II

Presupuesto

En esta parte del proyecto se indica de manera aproximada cuál ha sido el coste total del proyecto de fin de máster, teniendo en cuenta los costes de mano de obra, es decir, del personal que ha llevado a cabo la realización del trabajo, los costes de las herramientas utilizadas a nivel de software y los costes de los equipos utilizados para el desarrollo del mismo.

Costes referidos a la mano de obra

Para realizar el cálculo del gasto que supone pagar al personal responsable de la realización del trabajo hay que tener en cuenta varios puntos. Por una parte, según el Colegio Oficial de Ingenieros Industriales, los honorarios que le corresponden a una persona con el Título de Ingeniería Biomédica por desempeñar su trabajo son de 40€/hora. Este trabajo en concreto se ha desarrollado en un total de 7 meses, empezando en diciembre y finalizando en julio. En este periodo de tiempo se han dedicado 6 horas al día durante los 5 días lectivos de la semana, lo que ha supuesto una dedicación de 840 horas en total. Teniendo en cuenta estos datos, en la siguiente tabla se encuentra reflejado el coste total de los honorarios del personal.

Persona responsable de la realización del proyecto	Ingeniera Biomédica
Horas dedicadas	840 horas
Coste por hora trabajada	40€/hora
Coste directo	33600€
Coste de la seguridad social	10752€
<hr/>	
Coste total mano de obra =	44352€

Tabla 6.1: Costes de la mano de obra.

De esta manera, concluimos que la inversión de horas de la alumna de máster ha supuesto un gasto de cuarenta y cuatro mil trescientos cincuenta y dos euros (**44352€**).

Costes de los equipos utilizados

Para realizar el cálculo de los costes derivados del hardware utilizado por la alumna para el desarrollo del proyecto, hay que tener en cuenta qué equipos han sido necesarios. En concreto, se ha utilizado un ordenador portátil msi con procesador Intel Core i7-9750H (6 núcleos, 2.6 GHz) y memoria RAM de 16 GB. Este ha sido necesario para la búsqueda de bibliografía, realización de código, acceso al clúster, realización de simulaciones, descarga de las mismas, visualización y análisis de los resultados posteriores y realización de la memoria final. Además, se ha utilizado un supercomputador, en concreto, un nodo de 12 núcleos, necesario para el lanzamiento de las simulaciones. Por último, para la descarga y almacenamiento de simulaciones se ha utilizado un

disco duro de 2 terabytes (TB). En la siguiente tabla se reflejan detallados los costes de cada equipo.

Equipos	Ordenador portátil	Supercomputador	Disco duro
Coste de cada equipo	969€	20000€	60€
Etapas de amortización	72 meses	60 meses	12 meses
Ciclo de tiempo en uso	7 meses	7 meses	7 meses
Coste directo (sin IVA)	74,42€	1843€	27,65€
Coste total de hardware = 1945€			

Tabla 6.2: Costes de los equipos utilizados.

De esta manera, concluimos que el uso de equipos empleados en el desarrollo del proyecto de la alumna ha supuesto un gasto de mil novecientos cuarenta y cinco euros (**1945€**).

Costes de los programas empleados

Este apartado se refiere al coste de los softwares empleados para la realización de las tareas del proyecto. En particular, para este trabajo se han manejado los siguientes softwares: Matlab, para el desarrollo del código, estudio y análisis de los resultados de simulaciones 0D y extracción y representación de los PAs de los resultados de las simulaciones 0D, 2D y 3D; PuTTY, para acceder al clúster; Notepad ++, para la implementación del código en Fortran utilizado en Elvira; Elvira, para el lanzamiento de las simulaciones; FileZilla; para la descarga de las simulaciones; Paraview; para la visualización de los resultados de las simulaciones y Overleaf, para el desarrollo de la memoria en LaTeX. A continuación se muestra una tabla en la que se especifica los costes de cada una de estos softwares.

Software	Matlab	PuTTY	Notepad ++	Elvira	FileZilla	Paraview	Overleaf
Coste de la licencia del programa	2000€	Sin coste	Sin coste	Sin coste	Sin coste	Sin coste	Sin coste
Duración de licencia	12 meses						
Ciclo de tiempo en uso	7 meses	7 meses	7 meses	7 meses	7 meses	7 meses	7 meses
Coste directo (sin IVA)	921,7€						
Coste total de software = 922€							

Tabla 6.3: Costes de los programas empleados.

De esta manera, concluimos que el uso de programas empleados en el desarrollo del proyecto de la alumna ha supuesto un gasto de novecientos veintidos euros (**922€**).

Para obtener una cifra que muestre el coste total que ha tenido en su conjunto el desarrollo del trabajo de fin de máster, se han sumado los costes de la mano de obra, los costes de los equipos y los costes de los programas informáticos empleados.

Costes de la mano de obra	44352€
Costes de los equipos utilizados	1945€
Costes de los sistemas informáticos empleados	922€
Coste total	47219€

Tabla 6.4: Coste total de la realización del proyecto.

Finalmente, para obtener el presupuesto total, debemos aplicar al presupuesto ya calculado un 12 % de gastos generales, un 6 % de beneficio industrial y el IVA(21 %) a la suma final.

Coste realización proyecto	47219€
Gastos generales (12 %)	5666€
Beneficios industriales (6 %)	2833€
Suma total	55718€
IVA (21 %) a la suma total	11701€
Coste final total	67419€

Tabla 6.5: Coste total de la realización del proyecto.

Por lo tanto, para concluir, la realización del Trabajo de Fin de Máster de la alumna Clara García Vicente ha tenido un coste total de sesenta y siete mil cuatrocientos diecinueve euros (**67419€**).

Bibliografía

- [1] AARONSON, P. I., WARD, J. P., AND CONNOLLY, M. J. *The cardiovascular system at a glance*. John Wiley & Sons, 2020.
- [2] ALLESSIE, M., AUSMA, J., AND SCHOTTEN, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research* 54, 2 (2002), 230–246.
- [3] ANDERSON, R. H., YANNI, J., BOYETT, M. R., CHANDLER, N. J., AND DOBRZYNSKI, H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists* 22, 1 (2009), 99–113.
- [4] ARORA, R., VERHEULE, S., SCOTT, L., NAVARRETE, A., KATARI, V., WILSON, E., VAZ, D., AND OLGIN, J. E. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 107, 13 (2003), 1816–1821.
- [5] AUGUSTIN, C. M., NEIC, A., LIEBMANN, M., PRASSL, A. J., NIEDERER, S. A., HAASE, G., AND PLANK, G. Anatomically accurate high resolution modeling of human whole heart electromechanics: a strongly scalable algebraic multigrid solver method for nonlinear deformation. *Journal of computational physics* 305 (2016), 622–646.
- [6] AZIZ, Q., LI, Y., AND TINKER, A. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. *Channels* 12, 1 (2018), 356–366.
- [7] BALLESTEROS, P. A. Anatomía del corazón. *de Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA, Bilbao, Fundación BBVA* (2009), 35–40.
- [8] BAYÉS DE LUNA, A. Arritmias supraventriculares: aspectos electrocardiográficos. *Med-wave* 16, Suppl4 (2016).

- [9] BERS, D. *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force*, vol. 237. Springer Science & Business Media, 2001.
- [10] BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, C., GIZURARSON, S., SCHWIELER, J., JENSEN, S. M., BERGFELDT, L., KENNEBÄCK, G., RUBULIS, A., MALMBORG, H., RAATIKAINEN, P., LÖNNERHOLM, S., ET AL. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the captaf randomized clinical trial. *Jama* 321, 11 (2019), 1059–1068.
- [11] BODE, F., KATCHMAN, A., WOOSLEY, R. L., AND FRANZ, M. R. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 101, 18 (2000), 2200–2205.
- [12] BRAGARD, J. R., CAMARA, O., ECHEBARRIA, B., GIORDA, L. G., PUEYO, E., SAIZ, J., SEBASTIÁN, R., SOUDAH, E., AND VÁZQUEZ, M. Modelización computacional cardiaca. *Revista española de cardiología* 74, 1 (2021), 65–71.
- [13] BRODLAND, G. W. How computational models can help unlock biological systems. In *Seminars in cell & developmental biology* (2015), vol. 47, Elsevier, pp. 62–73.
- [14] BRUTSAERT, D. L. The endocardium. *Annual review of physiology* 51, 1 (1989), 263–273.
- [15] CAMM, A. J., LIP, G., CATERINA, R. D., SAVELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., ET AL. Actualización de las guías de la sociedad europea de cardiología (esc) para el manejo de la fibrilación auricular de 2010 elaborada en colaboración con la asociación europea del ritmo cardiaco. *Revista española de cardiología* 66 (2013), 54–e1.
- [16] CAMPBELL, S. G., LIONETTI, F. V., CAMPBELL, K. S., AND MCCULLOCH, A. D. Coupling of adjacent tropomyosins enhances cross-bridge-mediated cooperative activation in a markov model of the cardiac thin filament. *Biophysical journal* 98, 10 (2010), 2254–2264.
- [17] CÁRDENAS, M. Fibrilación auricular. *Archivos de cardiología de México* 77, S2 (2007), 9–13.
- [18] CARDONA, K., SAIZ, J., DE LOMA, J. M., PUERTO, G., AND SUÁREZ, C. Modelado y simulación de la actividad eléctrica de células ventriculares. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, 46 (2008), 80–89.
- [19] CORRADI, D., MAESTRI, R., MACCHI, E., AND CALLEGARI, S. The atria: from morphology to function. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 22, 2 (2011), 223–235.
- [20] COURTEMANCHE, M., RAMIREZ, R. J., AND NATTEL, S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 275, 1 (1998), H301–H321.

- [21] CRAELIUS, W., CHEN, V., AND EL-SHERIF, N. Stretch activated ion channels in ventricular myocytes. *Bioscience Reports* 8, 5 (1988), 407–414.
- [22] DE LUNA, A. B. *Manual de electrocardiografía básica*. Caduceo Multimedia, 2014.
- [23] DE VOS, C. B., PISTERS, R., NIEUWLAAT, R., PRINS, M. H., TIELEMAN, R. G., COELEN, R.-J. S., VAN DEN HEIJKANT, A. C., ALLESSIE, M. A., AND CRIJNS, H. J. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology* 55, 8 (2010), 725–731.
- [24] DECHER, N., KIPER, A. K., AND RINNÉ, S. Stretch-activated potassium currents in the heart: Focus on *trk-1* and arrhythmias. *Progress in biophysics and molecular biology* 130 (2017), 223–232.
- [25] DELPÓN, E., AND TAMARGO, J. Mecánica cardíaca. *HUMANA*, 477.
- [26] DO SITE, M. Arritmias cardíacas.
- [27] DVORKIN, C., ET AL. *Best & Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. Ed. Médica Panamericana, 2011.
- [28] FABRITZ, L., GUASCH, E., ANTONIADES, C., BARDINET, I., BENNINGER, G., BETTS, T. R., BRAND, E., BREITHARDT, G., BUCKLAR-SUCHANKOVA, G., CAMM, A. J., ET AL. Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nature Reviews Cardiology* 13, 4 (2016), 230–237.
- [29] FERNÁNDEZ, F. A. El sustrato de la fibrilación auricular:: las venas pulmonares, la pared posterior o ambas. *Revista española de cardiología* 59, 7 (2006), 643–646.
- [30] FERRER ALBERO, A. *Three-dimensional Multiscale Modelling and Simulation of atria and torso electrophysiology*. PhD thesis, Universitat Politècnica de València, 2017.
- [31] GANONG, W., BARRETTE, K., BERMAN, S., BOITANO, S., AND BROOKS, H. Ganongs review on medical physiology (pp. 76-230), 2010.
- [32] GARCÍA, E. G., GÓMEZ, F. G., PION, M. G., AND ALONSO-COLMENARES, M. G. Arritmias cardíacas en urgencias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 11, 87 (2015), 5175–5184.
- [33] GAZTAÑAGA, L., MARCHLINSKI, F. E., AND BETENSKY, B. P. Mecanismos de las arritmias cardíacas. *Revista española de cardiología* 65, 2 (2012), 174–185.
- [34] GRANDI, E., PANDIT, S. V., VOIGT, N., WORKMAN, A. J., DOBREV, D., JALIFE, J., AND BERS, D. M. Human atrial action potential and Ca^{2+} model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circulation research* 109, 9 (2011), 1055–1066.

- [35] GUADALAJARA BOO, J. F. *Cardiología*. 1997.
- [36] GUATIMOSIM, S., DILLY, K., SANTANA, L. F., JAFRI, M. S., SOBIE, E. A., AND LEDE-
RER, W. Local Ca^{2+} signaling and ec coupling in heart: Ca^{2+} sparks and the regulation of
the $[Ca^{2+}]_i$ transient. *Journal of molecular and cellular cardiology* 34, 8 (2002), 941–950.
- [37] GUHARAY, F., AND SACHS, F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-
cultured embryonic chick skeletal muscle. *The Journal of physiology* 352, 1 (1984), 685–
701.
- [38] GUTIÉRREZ SANTAMARÍA, S. *Estudio mediante simulación del acoplamiento electrome-
cánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca*. PhD thesis, 2020.
- [39] GUYTON, A. C., HALL, J. E., ZOCCHI, L., AND AICARDI, G. *Fisiología medica*. EdiSES,
1999.
- [40] HALL, J. E. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences, 2011.
- [41] HERMILO, S. S. Músculo y movimiento.
- [42] HODGKIN, A. L., AND HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current
and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology* 117,
4 (1952), 500–544.
- [43] KAMKIN, A., KISELEVA, I., AND ISENBERG, G. Stretch-activated currents in ventricular
myocytes: amplitude and arrhythmogenic effects increase with hypertrophy. *Cardiovascu-
lar research* 48, 3 (2000), 409–420.
- [44] KAMKIN, A., KISELEVA, I., AND ISENBERG, G. Activation and inactivation of a non-
selective cation conductance by local mechanical deformation of acutely isolated cardiac
fibroblasts. *Cardiovascular research* 57, 3 (2003), 793–803.
- [45] KAMKIN, A., KISELEVA, I., WAGNER, K.-D., BOHM, J., THERES, H., GÜNTHER, J.,
AND SCHOLZ, H. Characterization of stretch-activated ion currents in isolated atrial
myocytes from human hearts. *Pflügers Archiv* 446, 3 (2003), 339–346.
- [46] KLÉBER, A. G., AND RUDY, Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and
associated arrhythmias. *Physiological reviews* (2004).
- [47] KOHL, P., HUNTER, P., AND NOBLE, D. Stretch-induced changes in heart rate and
rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models. *Progress in biophy-
sics and molecular biology* 71, 1 (1999), 91–138.
- [48] KOIVUMÄKI, J. T., KORHONEN, T., AND TAVI, P. Impact of sarcoplasmic reticulum
calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial
myocytes: a computational study. *PLoS Comput Biol* 7, 1 (2011), e1001067.

- [49] KUIJPERS, N., RIJKEN, R., TEN EIKELDER, H., AND HILBERS, P. Vulnerability to atrial fibrillation under stretch can be explained by stretch-activated channels. In *2007 Computers in Cardiology* (2007), IEEE, pp. 237–240.
- [50] KUIJPERS, N. H., POTSE, M., VAN DAM, P. M., TEN EIKELDER, H. M., VERHEULE, S., PRINZEN, F. W., AND SCHOTTEN, U. Mechanoelectrical coupling enhances initiation and affects perpetuation of atrial fibrillation during acute atrial dilation. *Heart rhythm* 8, 3 (2011), 429–436.
- [51] KUIJPERS, N. H., TEN EIKELDER, H. M., BOVENDEERD, P. H., VERHEULE, S., ARTS, T., AND HILBERS, P. A. Mechanoelectric feedback leads to conduction slowing and block in acutely dilated atria: a modeling study of cardiac electromechanics. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 292, 6 (2007), H2832–H2853.
- [52] LAND, S., AND NIEDERER, S. A. A spatially detailed model of isometric contraction based on competitive binding of troponin i explains cooperative interactions between troponin and crossbridges. *PLoS Comput Biol* 11, 8 (2015), e1004376.
- [53] LAND, S., AND NIEDERER, S. A. Influence of atrial contraction dynamics on cardiac function. *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 34, 3 (2018), e2931.
- [54] LAND, S., PARK-HOLOHAN, S.-J., SMITH, N. P., DOS REMEDIOS, C. G., KENTISH, J. C., AND NIEDERER, S. A. A model of cardiac contraction based on novel measurements of tension development in human cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology* 106 (2017), 68–83.
- [55] LANG, R. M., BIERIG, M., DEVEREUX, R. B., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., PELLIKKA, P. A., PICARD, M. H., ROMAN, M. J., SEWARD, J., SHANEWISE, J. S., ET AL. Recommendations for chamber quantification: a report from the american society of echocardiography guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 18, 12 (2005), 1440–1463.
- [56] LATA, M. B., MANCHO, M. P., AND ESCANCIANO, V. R. 2.2 anatomía y fisiología cardíaca.
- [57] LAUGA, A., AND DORTENCIO, A. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar. catéter de swan-ganz. parte i. *Insuficiencia cardíaca* 2, 1 (2007), 5–11.
- [58] LAUGA, A., AND DORTENCIO, A. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar. catéter de swan-ganz. parte ii. *Insuficiencia cardíaca* 2, 2 (2007), 48–54.

- [59] LAUGA, A., AND PERRONE, S. V. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar. catéter de swan-ganz parte iii. *Insuficiencia cardíaca* 2, 3 (2007), 99–104.
- [60] LLODRÀ BISELLACH, G. Aprendizaje automático para la clasificación de arritmias cardíacas.
- [61] LONDOÑO HOYOS, F. J. *Non-Invasive Assessment of Intraventricular and Arterial Haemodynamics: Tools to Guide Diagnosis and Therapy in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. PhD thesis, Ghent University, 2020.
- [62] LONGO, D. L., FAUCI, A. S., KASPER, D. L., HAUSER, S. L., AND LARRY, J. *Harrison manual de medicina*. McGraw Hill Educación, 2013.
- [63] LÓPEZ, E. I. Z., AND GUERRERO, M. Electrocardiografía dirigida para áreas críticas i. *Click para ir a la web*. [Fecha de último acceso: 13/03/2020] (2019).
- [64] LOZANO, J. A. Arritmias cardíacas y su tratamiento. *Offarm* 20, 11 (2001), 96–105.
- [65] LUISADA, A. A., AND MACCANON, D. M. The phases of the cardiac cycle. *American heart journal* 83, 5 (1972), 705–711.
- [66] MALECKAR, M. M., GREENSTEIN, J. L., GILES, W. R., AND TRAYANOVA, N. A. Electrotonic coupling between human atrial myocytes and fibroblasts alters myocyte excitability and repolarization. *Biophysical journal* 97, 8 (2009), 2179–2190.
- [67] MANGONI, M. E., AND NARGEOT, J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiological reviews* 88, 3 (2008), 919–982.
- [68] MARIEB, E. N. *Anatomía y fisiología humana*. Pearson Educación, Distrito Federal, 2008.
- [69] MEDICAL, B. Medical gallery of blausen medical 2014. *WikiJournal of Medicine* 1, 2 (2014), 1–79.
- [70] MERINO, J. L. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología Suplementos* 16 (2016), 12–19.
- [71] MOPE, L., MCCLELLAN, G. B., AND WINEGRAD, S. Calcium sensitivity of the contractile system and phosphorylation of troponin in hyperpermeable cardiac cells. *The Journal of general physiology* 75, 3 (1980), 271–282.
- [72] MORENO, J. Cómo se comunican eléctricamente las células del corazón. In *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA* (2009), Fundación BBVA, pp. 395–400.

- [73] MURILLO HABA, M., CABRERA RODRÍGUEZ, J. Á., PIZARRO, G., SÁNCHEZ QUINTANA, D., ET AL. Anatomía del tejido especializado de conducción cardiaco. su interés en la cardiología intervencionista.
- [74] NAROLSKA, N., EIRAS, S., VAN LOON, R., BOONTJE, N., ZAREMBA, R., STOOKER, W., HUYBREGTS, M., VISSER, F., VAN DER VELDEN, J., STIENEN, G., ET AL. Myosin heavy chain composition and the economy of contraction in healthy and diseased human myocardium. *Journal of Muscle Research & Cell Motility* 26, 1 (2005), 39–48.
- [75] NATTEL, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415, 6868 (2002), 219–226.
- [76] NYGREN, A., FISET, C., FIREK, L., CLARK, J. W., LINDBLAD, D. S., CLARK, R. B., AND GILES, W. R. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of k⁺ currents in repolarization. *Circulation research* 82, 1 (1998), 63–81.
- [77] PEREZ-VILLACASTIN, J., CASTELLANO, N. P., AND PLANAS, J. M. Epidemiology of atrial fibrillation in spain in the past 20 years. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 66, 7 (2013), 561–565.
- [78] POKUSHALOV, E., ROMANOV, A., CORBUCCI, G., ARTYOMENKO, S., TUROV, A., SHIROKOVA, N., AND KARASKOV, A. Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: 1-year follow-up through continuous subcutaneous monitoring. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 22, 4 (2011), 369–375.
- [79] PSATY, B. M., MANOLIO, T. A., KULLER, L. H., KRONMAL, R. A., CUSHMAN, M., FRIED, L. P., WHITE, R., FURBERG, C. D., AND RAUTAHARJU, P. M. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96, 7 (1997), 2455–2461.
- [80] RAJIAH, P., AND KANNE, J. P. Computed tomography of pulmonary venous variants and anomalies. *Journal of cardiovascular computed tomography* 4, 3 (2010), 155–163.
- [81] RAMÍREZ-BARRERA, J. D., AGUDELO-URIBE, J. F., CORREA-VELÁSQUEZ, R., AND GONZÁLEZ-RIVERA, E. Fisiopatología de la fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol* 23, Supl 5 (2016), 9–14.
- [82] RAMÍREZ-RAMÍREZ, F. J. Fisiología cardiaca. *Revista Médica MD* 1, 3 (2009).
- [83] RAVELLI, F. Mechano-electric feedback and atrial fibrillation. *Progress in biophysics and molecular biology* 82, 1-3 (2003), 137–149.
- [84] REED, A., KOHL, P., AND PEYRONNET, R. Molecular candidates for cardiac stretch-activated ion channels. *Global Cardiology Science and Practice* 2014, 2 (2014), 19.

- [85] REYES SANAMÉ, F. A., PÉREZ ÁLVAREZ, M. L., ALFONSO FIGUEREDO, E., NÚÑEZ MOLINA, B., AND JIMÉNEZ RODRÍGUEZ, K. Fibrilación auricular. panorámica sobre un tema actualizado. *Correo Científico Médico* 22, 4 (2018), 695–718.
- [86] RICE, J. J., WANG, F., BERS, D. M., AND DE TOMBE, P. P. Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations. *Biophysical journal* 95, 5 (2008), 2368–2390.
- [87] ROBINSON, W. F., AND ROBINSON, N. A. Cardiovascular system. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3* (2016), 1.
- [88] ROCHER VENTURA, S. Desarrollo de un modelo computacional realista 3d de la aurícula.
- [89] RUBIRA, J. C. G. Fisiología cardíaca.
- [90] RUIZ VILLA, C. A. *Estudio de la vulnerabilidad a reentradas a través de modelos matemáticos y simulación de la aurícula humana*. PhD thesis, Universitat Politècnica de València, 2011.
- [91] SACHS, F. Stretch-activated ion channels: what are they? *Physiology* 25, 1 (2010), 50–56.
- [92] SÁNCHEZ-QUINTANA, D., ET AL. Anatomy of cardiac nodes and atrioventricular specialized conduction system. *Revista española de cardiología* 56, 11 (2003), 1085–1092.
- [93] SÁNCHEZ-QUINTANA, D., PIZARRO, G., LÓPEZ-MÍNGUEZ, J. R., HO, S. Y., AND CABRERA, J. A. Standardized review of atrial anatomy for cardiac electrophysiologists. *Journal of cardiovascular translational research* 6, 2 (2013), 124–144.
- [94] SAREMI, F., AND KRISHNAN, S. Cardiac conduction system: anatomic landmarks relevant to interventional electrophysiologic techniques demonstrated with 64-detector ct. *Radiographics* 27, 6 (2007), 1539–1565.
- [95] SCHMIDT, R. F., LANG, F., AND HECKMANN, M. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie: mit Online-Repetitorium*. Springer, 2017.
- [96] SCHOONDERWOERD, B. A., VAN GELDER, I. C., VAN VELDHUISEN, D. J., VAN DEN BERG, M. P., AND CRIJNS, H. J. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases* 48, 3 (2005), 153–168.
- [97] SCHOTTEN, U., VERHEULE, S., KIRCHHOF, P., AND GOETTE, A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews* 91, 1 (2011), 265–325.
- [98] SEVERS, N. J. Pathophysiology of gap junctions in heart disease. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 5, 5 (1994), 462–475.

- [99] SUGIURA, S., WASHIO, T., HATANO, A., OKADA, J., WATANABE, H., AND HISADA, T. Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the university of tokyo heart simulator. *Progress in biophysics and molecular biology* 110, 2-3 (2012), 380–389.
- [100] THIJSEN, V. L., AUSMA, J., AND BORGERS, M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovascular research* 52, 1 (2001), 14–24.
- [101] TOBÓN ZULUAGA, C. *Modelización y evaluación de factores que favorecen las arritmias auriculares y su tratamiento mediante técnicas quirúrgicas. Estudio de simulación*. PhD thesis, Universitat Politècnica de València, 2010.
- [102] VAZIRI, S. M., LARSON, M. G., BENJAMIN, E. J., AND LEVY, D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. the framingham heart study. *Circulation* 89, 2 (1994), 724–730.
- [103] VELEZ, A. P. C. *Caracterización de arritmias cardíacas a través de un estudio de simulación*. PhD thesis, Universidad Pontificia de Salamanca, 2015.
- [104] VILEGAS, G. A. T., OCHOA, T. F. S., ARMIJOS, R. E. S., BARBECHO, V. P. P., JUAN DIEGO CRIOLLO TEPAN MD, M., GONZÁLEZ, M. R. P., OLIVAS, J. F. C., SOZA, S. C. C., AND RAMÍREZ, K. M. V. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos? *Revista Latinoamericana de Hipertension* 14, 4 (2019), 342–358.
- [105] VOGLER, J., BREITHARDT, G., AND ECKARDT, L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 65, 7 (2012), 656–667.
- [106] WARD, M.-L., WILLIAMS, I. A., CHU, Y., COOPER, P. J., JU, Y.-K., AND ALLEN, D. G. Stretch-activated channels in the heart: contributions to length-dependence and to cardiomyopathy. *Progress in biophysics and molecular biology* 97, 2-3 (2008), 232–249.
- [107] WEI, D., OKAZAKI, O., HARUMI, K., HARASAWA, E., AND HOSAKA, H. Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models. *IEEE Transactions on biomedical engineering* 42, 4 (1995), 343–357.
- [108] WILHELMS, M., HETTMANN, H., MALECKAR, M. M. C., KOIVUMÄKI, J. T., DÖSSEL, O., AND SEEMANN, G. Benchmarking electrophysiological models of human atrial myocytes. *Frontiers in physiology* 3 (2013), 487.
- [109] WORKMAN, A. J., KANE, K. A., AND RANKIN, A. C. Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 5, 6 (2008), S1–S6.

-
- [110] YAMAZAKI, M., VAQUERO, L. M., HOU, L., CAMPBELL, K., ZLOCHIVER, S., KLOS, M., MIRONOV, S., BERENFELD, O., HONJO, H., KODAMA, I., ET AL. Mechanisms of stretch-induced atrial fibrillation in the presence and the absence of adrenergic stimulation: interplay between rotors and focal discharges. *Heart Rhythm* 6, 7 (2009), 1009–1017.
- [111] ZABEL, M., KOLLER, B. S., SACHS, F., AND FRANZ, M. R. Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of the timing of stretch and implications for stretch-activated ion channels. *Cardiovascular research* 32, 1 (1996), 120–130.
- [112] ZHAN, H., ZHANG, J., JIAO, A., AND WANG, Q. Stretch-activated current in human atrial myocytes and Na^+ current and mechano-gated channels current in myofibroblasts alter myocyte mechanical behavior: A computational study. *Biomedical engineering online* 18, 1 (2019), 1–15.
- [113] ZHANG, Y. H., YOUM, J. B., SUNG, H. K., LEE, S. H., RYU, S. Y., LEE, S.-H., HO, W.-K., AND EARM, Y. E. Stretch-activated and background non-selective cation channels in rat atrial myocytes. *The Journal of physiology* 523, 3 (2000), 607–619.

Parte III

Anexo

ECUACIONES DEL MODELO DE CONTRACCIÓN CARDÍACA

Ecuaciones del modelo de tensión pasiva

$$\frac{dC}{dt} = \frac{d\lambda}{dt} - 1$$

$$\begin{aligned}
 F_1 &= a(e^{bC} - 1) \\
 F_2 &= akC_s \\
 F_d &= \begin{cases} a\eta_1 \frac{dC_d}{dt} - \frac{dC_d}{dt} > 0 \\ a\eta_2 \frac{dC_d}{dt} - \frac{dC_d}{dt} < 0 \end{cases} \\
 C_s + C_d &= C \\
 F_2 &= F_d \\
 F_{\text{tot}} &= F_1 + F_2 = F_1 + F_d \\
 C_s + C_d &= C \\
 F_2 &= F_d \\
 F_{\text{tot}} &= F_1 + F_2 = F_1 + F_d
 \end{aligned}$$

Ecuaciones del modelo de tensión activa

$$\frac{d\text{CaTRPN}}{dt} = k_{\text{TRPN}} \left(\left(\frac{[\text{Ca}^{2+}]}{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T50}}} \right)^{n_{\text{TRPN}}} (1 - \text{CaTRPN}) - \text{CaTRPN} \right),$$

$$\frac{dB}{dt} = k_b \cdot \text{CaTRPN}^{-n_{\text{im}}/2} \cdot U - k_u \cdot \text{CaTRPN}^{n_{\text{im}}/2} \cdot B,$$

$$\frac{dW}{dt} = k_{\text{uw}}U - k_{\text{wu}}W - k_{\text{ws}}W - \gamma_{\text{wu}}W,$$

$$\frac{dS}{dt} = k_{\text{ws}}W - k_{\text{su}}S - \gamma_{\text{su}}S,$$

$$\frac{d\zeta_{\text{w}}}{dt} = A_w \frac{d\lambda}{dt} - c_{\text{w}}\zeta_{\text{w}},$$

$$\frac{d\zeta_{\text{s}}}{dt} = A_s \frac{d\lambda}{dt} - c_{\text{s}}\zeta_{\text{s}},$$

$$T_a = \frac{T_{\text{ref}}}{r_s} (S(\zeta_s + 1) + W\zeta_w),$$

$$U = (1 - B) - S - W,$$

$$\gamma_{\text{wu}} = \gamma_{\text{w}}|\zeta_{\text{w}}|,$$

$$\gamma_{\text{su}} = \begin{cases} \gamma_s(-\zeta_s - 1) & \text{if } \zeta_s + 1 < 0, \\ \gamma_s\zeta_s & \text{if } \zeta_s + 1 > 1, \\ 0 & \text{otherwise (if } \zeta_s + 1 \in [0, 1]), \end{cases}$$

$$A_s = A_w = A_{\text{eff}} \cdot r_s / ((1 - r_s)r_w + r_s),$$

$$k_{\text{wu}} = k_{\text{uw}}(1/r_w - 1) - k_{\text{ws}},$$

$$k_{\text{su}} = k_{\text{ws}}r_w(1/r_s - 1),$$

$$k_b = k_u \text{CaTRPN}^{n_{\text{im}}} / (1 - r_s - (1 - r_s)r_w),$$

$$c_{\text{w}} = \phi \cdot k_{\text{uw}} \cdot U/W = \phi \cdot k_{\text{uw}} \cdot ((1 - r_s)(1 - r_w)) / ((1 - r_s)r_w),$$

$$c_s = \phi \cdot k_{\text{ws}} \cdot W/S = \phi \cdot k_{\text{ws}} \cdot ((1 - r_s)r_w) / r_s.$$