



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Estudio mediante simulación de la seguridad y eficacia  
farmacológica en pacientes con insuficiencia cardiaca  
mediante un modelo electromecánico de células  
ventriculares

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Ferre Martínez, Jordi

Tutor/a: Trénor Gomis, Beatriz Ana

Cotutor/a: Mora Fenoll, M<sup>a</sup> Teresa

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIERÍA  
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE MASTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA



# ESTUDIO MEDIANTE SIMULACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA FARMACOLÓGICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA MEDIANTE UN MODELO ELECTROMECAÁNICO DE CÉLULAS VENTRICULARES

AUTOR: Jordi Ferre Martínez

TUTORA:  Beatriz Ana Trénor Gomis

COTUTORA  Maria Teresa Mora Fenoll

Curso Académico: 2021-22 

## **AGRADECIMIENTOS**

A Bea,

por introducirme en este mundo de la Biomedicina que nunca hubiera conocido sin ella y por su paciencia y comprensión durante la realización tanto de este trabajo como de mi trabajo TFG.

A Maite,

por su ayuda y su amabilidad durante todo el procedimiento de realización de este trabajo y del anterior, y en particular por su paciencia y dedicación en temas de programación.

A la meua família i parella,

res del que he fet durant aquests 6 anys de Grau i màster ho podria haver fet sense vosaltres, heu sigut el meu suport en els moments baixos i la meua alegria en els bons.

## **RESUMEN**

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se caracteriza por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional determinada por una Fracción de Eyección (FE) menor al 50%. En sí, este síndrome provoca que el corazón presente un bombeo descoordinado e insuficiente para transportar la sangre oxigenada a todo el cuerpo, y por esto, se pueden observar síntomas en otras partes del organismo. En este estudio se van a representar tres fármacos diferentes que aumentan la contractilidad cardíaca (Omecamtiv Mecarbil (OM), Istaroxime y PST3093), con el objetivo de evaluar su eficacia para el tratamiento de esta patología. Para realizar esta tarea, se van a emplear simulaciones de dos modelos electrofisiológicos diferentes, los cuales son la referencia actual en el campo como son el ORd y el ToR-Ord combinados con el modelo mecánico de Land. Finalmente, también se han escogido 3 fármacos de la iniciativa CIPA, centrada en la farmacología de seguridad y más concretamente en la evaluación del riesgo proarrítmico, para observar el comportamiento de estos cuando se aplican a células con insuficiencia cardíaca. Los fármacos seleccionados son el Nifedipine (seguro), el Risperidone (riesgo intermedio) y el Sotalol (riesgo alto), con los cuales se realizarán simulaciones en poblaciones de modelos electromecánicos basados en el modelo de ORd para simular la variabilidad existente en la sociedad y comprobar si las dinámicas de estos fármacos cambian con la patología. Se espera que con los resultados obtenidos se conozca mejor cómo tratar la insuficiencia cardíaca y cómo puede afectar esta enfermedad a otros fármacos que no se emplean para patologías cardíacas, pero pueden empeorar los síntomas de ésta.

## **ABSTRACT**

Heart failure is a clinical syndrome characterized by a structural and/or functional cardiac abnormality determined by an Ejection Fraction (EF) of less than 50%. Patients with this syndrome present an uncoordinated and insufficient pumping of the heart to transport oxygenated blood to the whole body, and because of this, symptoms can be observed in other parts of the body. In this study, the effects of three different drugs that increase cardiac contractility (Omecamtiv Mecarbil (OM), Istaroxime and PST3093) will be simulated to evaluate their efficacy in the treatment of this pathology. To perform this task, simulations of two different electrophysiological models will be used, which are the current reference models in the field, i.e., O'Hara et al. and Tomek et al. (ORd and ToR-Ord) combined with Land et al. mechanical model. Finally, 3 drugs have also been chosen from the CiPA initiative, which focuses on safety pharmacology and more specifically on proarrhythmic risk assessment, to observe their behavior when applied to cells with heart failure. The drugs selected are Nifedipine (safe), Risperidone (intermediate risk) and Sotalol (high risk), with which simulations will be performed in populations of electromechanical models based on the ORd model to simulate the variability existing in a population and check whether the dynamics of these drugs change with pathology. The results obtained provide a better understanding of how to treat heart failure and how this disease can affect the effects of other drugs that are not used for cardiac pathologies but can worsen the symptoms of this disease.

## **RESUM**

La insuficiència cardíaca es una síndrome clínic que es caracteritza per una anormalitat cardíaca estructural y/o funcional determinada per una Fracció d'Ejecció (FE) menor al 50%. En si, aquesta síndrome provoca que el cor presente un bombeig descoordinat e insuficient per a transportar la sang oxigenada a tot el cos, y per açò, es poden observar símptomes en altres parts de l'organisme. En aquest estudi es van a representar tres fàrmacs diferents que augmenten la contractilitat cardíaca (Omecamtiv Mecarbil (OM), Istaroxime y PST3093), amb l'objectiu d'avaluar la seua eficàcia per al tractament d'aquesta patologia. Per a realitzar aquesta tasca, es van utilitzar simulacions de dos models electrofisiològics diferents, els quals són la referència actual en el camp com son el ORd y el ToR-ORd combinats amb el model mecànic de Land. Finalment, també s'han escollit 3 fàrmacs de la iniciativa CiPA, centrada en la farmacologia de seguretat y més contretament en l'avaluació del risc proaritmíic, per a observar el comportament d'aquests quan s'apliquen a cèl·lules amb insuficiència cardíaca. Els fàrmacs seleccionats son el Nifedipine (segur), el Risperidone (risc mitja) i el Sotalol (alt risc), amb els quals es realitzaran simulacions en poblacions de models electromecànics basats en el model de ORd per simular la variabilitat existent en la societat y comprovar si les dinàmiques de aquests fàrmacs canvien amb la patologia. S'espera que amb els resultats obtinguts es conega millor com tractar la insuficiència cardíaca i com pot afectar aquesta malaltia a altres fàrmacs que no s'utilitzen per a patologies cardíques, però poden empitjorar els símptomes d'aquesta.

## Índice de figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Estructura interna del corazón en dos colores. En azul las zonas involucradas en el circuito menor y en rojo las involucradas en el circuito mayor. Fuente:(Hall & Guyton, 2011) .  | 17 |
| Figura 2. Naturaleza interconectada, «sincitial», de las fibras del músculo cardíaco. Fuente:(Hall & Guyton, 2011) .....  | 18 |
| Figura 3. Nodo sinusal y el sistema de Purkinje del corazón, mostrando también el nodo aureoventricular, vías internodales auriculares y las ramas del haz ventricular. Fuente:(Hall & Guyton, 2011).....   | 19 |
| Figura 4. Secuencia de propagación del potencial de acción en cada uno de los sistemas de conducción cardíacos. Fuente: (Orenday, 2017) .....   | 20 |
| Figura 5.Representación del potencial de acción cardíaco con sus fases y las corrientes más importantes en cada una de ellas. Fuente: (C. Sigg, 2010) .....   | 21 |
| Figura 6. Potencial de acción cardíaco con la representación de las 4 fases de refractoriedad. Fuente: (C. Sigg , 2010) .....   | 22 |
| Figura 7Medición de los potenciales de acción en miocitos sanos (A) y con insuficiencia cardíaca (B a D). Fuente: (Priebe & Beuckelmann, 1998) .....  | 24 |
| Figura 8. El omecamtiv mecarbil se une selectivamente a la miosina cardíaca, lo que provoca la activación y el aumento de la tasa de hidrólisis de ATP, y la transición de la miosina al estado de fuerte unión a la actina que genera fuerza. Fuente: (Nussinovitch, 2020) .....   | 27 |
| Figura 9. (A) Enfoque de modelización farmacocinética monocompartimental y (B) bicompartimental. Fuente:(Hartmanshenn, 2018).....   | 29 |
| Figura 10.Representación de un modelo PK fisiológico siguiendo un enfoque monocompartimental para la descripción de los órganos. Fuente: (Hartmanshenn, 2018) .....   | 30 |
| Figura 11. Representación esquemática del proceso de construcción de un modelo computacional cardíaco tridimensional (3D). Fuente: (Bragard, 2021).....   | 31 |
| Figura 12.Diagrama esquemático del modelo de miocito ventricular humano del modelo de O'Hara. Las formulaciones de todas las corrientes y flujos basados directa (gris) o indirectamente (blanco) en datos experimentales humanos no enfermos o no fallidos. Fuente: (O'Hara, 2011) .....   | 33 |
| Figura 13. Esquema del nuevo modelo de miocito ventricular humano para la electrofisiología y el manejo del calcio propuesto en el modelo de Tomek. Fuente:(Tomek, 2019) .....  | 35 |
| Figura 14. El panel muestra el modelo que se utiliza para la respuesta viscoelástica, que es similar a un sólido lineal estándar. $F_1$ es un muelle con una relación tensión-deformación exponencial, $F_2$ es un muelle lineal y $F_d$ un amortiguador. El elemento contráctil activo $T_A$ se introduce en secciones posteriores, y tiene una rigidez nula en el ajuste del modelo a los datos de tensión pasiva. Fuente: (Land, 2017) ..... | 36 |
| Figura 15. Visión general del modelo de tensión activa. Fuente: (Land, 2017) .....  | 37 |
| Figura 16. Modelo biofísico de base humana de la función electromecánica. Representación esquemática de las corrientes iónicas, la dinámica del calcio y las propiedades contráctiles consideradas. Fuente: (Margara, 2021) .....   | 38 |
| Figura 17. Representación gráfica del APD90 y otros biomarcadores relacionados con el potencial de acción. ....   | 41 |
| Figura 18. Representación gráfica del Time to Peak (TTP) y de la Developed Force (DevF). ....   | 41 |
| Figura 19.Modelo farmacocinético del Nifedipine de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.....  | 43 |
| Figura 20. Modelo farmacocinético del Risperidone de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.....  | 43 |

|  |    |
|--|----|
| Figura 21. Modelo farmacocinético del Sotalol de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.....   | 44 |
| Figura 22. Representación del efecto de la activación de la bomba SERCA en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha). .....                   | 45 |
| Figura 23. Representación del efecto del Istaroxime, en ambas concentraciones, y del PST3093 en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha). .. | 46 |
| Figura 24. Representación del efecto de la activación de la bomba SERCA en el modelo de Tomek-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha). .....                    | 47 |
| Figura 25. Representación del efecto del Istaroxime, en ambas concentraciones, y del PST3093 en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha). .. | 48 |
| Figura 26. Representación del efecto del aumento del parámetro “kws” en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en la tensión activa.....  | 49 |
| Figura 27. Efectos de la OM dependientes de la concentración sobre los parámetros de acortamiento de la célula sin carga a 1 Hz. Se muestra como cuanto mayor es la dosis de Omecantiv Mecarbil, mayor es el TTP. Fuente: (Horváth, 2017) .....  | 50 |
| Figura 28. Representación de todas las variaciones que se han realizado en el análisis de sensibilidad con el modelo de O'Hara-Land. ....  | 52 |
| Figura 29. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de O'Hara-Land con células sanas. ....  | 53 |
| Figura 30. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de O'Hara-Land en células con insuficiencia cardíaca. ....  | 54 |
| Figura 31. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de Tomek-Land con células sanas. ....   | 55 |
| Figura 32. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de Tomek-Land en células con insuficiencia cardíaca. ....   | 56 |
| Figura 33. Relación dosis-efecto. Curva experimental obtenida a partir de una ecuación de colina (azul) y curva simulada tras aplicar el modelo OM.....  | 56 |
| Figura 34. Simulación de la Tensión activa con la aplicación del OM con el modelo final en células sanas.....  | 57 |
| Figura 35. Simulación de la Tensión activa con la aplicación del OM con el modelo final en células con insuficiencia cardíaca, con la comparación de la célula sana.....   | 58 |
| Figura 36. Representación de la población de modelos con y sin insuficiencia cardíaca en el modelo de O'Hara-Land. ....  | 58 |
| Figura 37. Histograma de porcentajes de prolongación del Nifedipine que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa el APD, la amplitud de calcio intracelular, la DevF, el TTP y la EMw. ....   | 60 |
| Figura 38. Histograma de porcentajes de prolongación del Risperidone que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa el APD, la amplitud de calcio intracelular, la DevF, el TTP y la EMw. ....  | 60 |



|  |    |
|--|----|
| Figura 39. Histograma de porcentajes de prolongación del Sotalol que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa el APD, la amplitud de calcio intracelular, la DevF, el TTP y la EMw. ....                    | 61 |
| Figura 40. Boxplot de la amplitud del calcio intracelular de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca.....   | 62 |
| Figura 41. Boxplot del APD90 de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca. ....   | 62 |
| Figura 42. Boxplot de la Developed Force de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca. ....   | 63 |
| Figura 43. Boxplot de la Electromechanical window de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca. ....  | 63 |
| Figura 44. Boxplot del Time to Peak de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca. ....  | 64 |
| Figura 45. Modelo farmacocinético del Sotalol de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.....   | 65 |
| Figura 46. Histograma de porcentajes de prolongación del Omecamtiv Mecarbil con una dosis de 30 mg que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa la DevF, el TTP y la EMw.....                               | 66 |
| Figura 47. Histograma de porcentajes de prolongación del Omecamtiv Mecarbil con una dosis de 0,625 mg administrada por infusión que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa la DevF, el TTP y la EMw. .... | 66 |
| Figura 48. Boxplot de la Developed Force de las diferentes concentraciones del Omecamtiv Mecarbil escogidas en este estudio en células con insuficiencia cardíaca. ....  | 67 |
| Figura 49. Boxplot de la Electromechanical window de las diferentes concentraciones del Omecamtiv Mecarbil escogidas en este estudio en células con insuficiencia cardíaca.....  | 68 |
| Figura 50. Boxplot de la Time to Peak de las diferentes concentraciones del Omecamtiv Mecarbil escogidas en este estudio en células con insuficiencia cardíaca. ....   | 68 |

## Índice de Tablas

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1. Cambios aplicados a los modelos O'Hara-Land y TorOrd-Land para simular los efectos de la insuficiencia cardíaca. Modificaciones expresadas en porcentajes. ....   | 39 |
| Tabla 2. Cambios aplicados en ambos modelos para simular los efectos de los fármacos Istaroxime, en su concentración terapéutica y seguridad toxicológica, y PST3093. ....   | 40 |
| Tabla 3. Relación con la diferencia que existe entre la longitud inicial de la célula y la longitud en el momento de máxima contracción tanto en control como con el uso de OM. ....   | 50 |
| Tabla 4. Relación de la diferencia existente entre el TTP del control y cuando se usa el OM. ...   | 51 |
| Tabla 5. Datos completos tanto experimentales como de simulación, donde se realiza la relación entre ambas relaciones para observar que modificación realizada en la simulación se acerca más a los valores experimentales. ....                   | 51 |
| Tabla 6. Representación final del test de sensibilidad, cuanto más blanco es el cuadro mayor es la adaptación a los datos experimentales. Los cuadros totalmente negros son valores muy alejados de los obtenido por estudios experimentales. .... | 52 |
| Tabla 7. Coste de Hardware. ....   | 76 |
| Tabla 8. Coste de Software. ....   | 77 |
| Tabla 9. Costes de mano de obra. ....  | 78 |
| Tabla 10. Costes finales del TFM. ....   | 78 |

## Lista de abreviaturas

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| AmpCai                               | Amplitud de Calcio Intracelular   |
| APD <sub>x</sub>                     | Duración del potencial de acción tras un X% de repolarización                                   |
| AV                                   | Auriculo-Ventricular  |
| Ca <sup>2+</sup>                     | Ion Calcio  |
| Ca <sub>i, diast</sub>               | Calcio diastólico   |
| Ca <sub>i, sist</sub>                | Calcio sistólico  |
| CaMKII                               | Proteína quinasa II dependiente del complejo Ca <sup>2+</sup> /calmodulina                      |
| CiPA                                 | <i>Comprehensive in-vitro Proarrhythmia Assay</i>   |
| Cl <sup>-</sup>                      | Ion Cloro   |
| DevF                                 | Fuerza desarrollada ( <i>Developed Force</i> )  |
| dV <sub>m</sub> /dt <sub>máx</sub>   | Pendiente máxima del potencial de acción  |
| EAD                                  | Despolarización temprana ( <i>Early After Depolarization</i> )                                  |
| EMw                                  | Ventana Electromecánica ( <i>Electromechanical window</i> )                                     |
| hERG                                 | Gen codificante del canal de potasio I <sub>Kr</sub>  |
| HF                                   | Insuficiencia cardíaca ( <i>Heart Failure</i> )   |
| h <sub>ss</sub>                      | Inactivación de la corriente de Na <sup>+</sup>   |
| h <sub>ssp</sub>                     | Inactivación de la corriente de Na <sup>+</sup> por fosforilación de la CaMK                    |
| IC                                   | Insuficiencia cardíaca  |
| [IC <sub>50</sub> ]                  | Concentración inhibitoria del 50% del canal   |
| I <sub>S</sub>                       | Corriente del ion S   |
| I <sub>b,i,c</sub>                   | Corriente de bombas iónicas, intercambiadores y cotransportadores                               |
| I <sub>c</sub>                       | Corriente del condensador de membrana   |
| I <sub>Ca,Cl</sub>                   | Corriente de Cl <sup>-</sup> activada con Ca <sup>2+</sup>                                      |
| I <sub>CaL</sub>                     | Corriente de Ca <sup>2+</sup> que pasa por canales tipo L (canales lentos de Ca <sup>2+</sup> ) |
| I <sub>Clb</sub>                     | Corriente de Cl <sup>-</sup> de fondo ( <i>background</i> )                                     |
| I <sub>f</sub>                       | Corriente marcapasos ( <i>Funny current</i> )   |
| I <sub>Na</sub>                      | Corriente rápida de Na <sup>+</sup>   |
| I <sub>NaCa</sub> / I <sub>NCX</sub> | Corriente de intercambiador Na <sup>+</sup> / Ca <sup>2+</sup>                                  |
| I <sub>NaK</sub>                     | Corriente Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> ATPasa   |
| I <sub>NaL</sub>                     | Corriente lenta de Na <sup>+</sup>  |

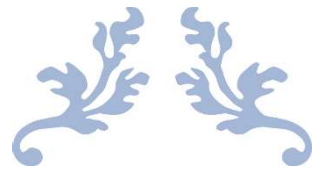
|                      |  |
|----------------------|--|
| $I_{K1}$             | Componente de rectificación interna  |
| $I_{Kr}$             | Componente rápida de la corriente de rectificación tardía de $K^+$         |
| $I_{Ks}$             | Componente lenta de la corriente de rectificación tardía de $K^+$          |
| $I_{stim}$           | Corriente de estimulación externa  |
| $I_{to}$             | Corriente transitoria de $K^+$   |
| $J_{leak}$           | Flujo de fuga de $Ca^{2+}$ del retículo sarcoplásmico a través de la SERCA |
| JSR                  | Unión del retículo sarcoplásmico   |
| $j_{ss}$             | Inactivación de la corriente rápida de $Na^+$                              |
| $J_{up} / J_{SERCA}$ | Flujo de $Ca^{2+}$ que atraviesan la bomba SERCA del citosol al retículo   |
| $K^+$                | Ion Potasio  |
| $K_{rel, Ca^{2+}}$   | Parámetro de activación de receptores de rianodina no fosforilados         |
| $m_{ss}$             | Activación de la corriente rápida de $Na^+$                                |
| Myo                  | Mioplasma  |
| $Na^+$               | Ion Sodio  |
| NSR                  | Red sarcoplasmática reticular  |
| ORd                  | Modelo O'Hara-Rudy de potencial de acción de cardiomiocito humano          |
| PA                   | Potencial de Acción  |
| SA                   | Sinoauricular  |
| SS                   | Subespacio   |
| T                    | Temperatura  |
| Ta                   | Tensión activa ( <i>Active Tension</i> )                                   |
| TdP                  | <i>Torsade de Pointes</i>  |
| TFM                  | Trabajo Final de Máster  |
| ToR-ORd              | Modelo Tomek et al. de potencial de acción de cardiomiocito humano         |
| TTP                  | Tiempo hasta el pico ( <i>Time to Peak</i> )                               |
| V                    | Potencial eléctrico  |
| $V_e$                | Potencial extracelular   |
| $V_i$                | Potencial intracelular   |
| $V_m$                | Potencial de membrana  |
| $V_p$                | Potencial de pico  |
| $V_{pp}$             | Potencial de membrana en reposo  |

X

Matriz de variable de estado

$X_0$

Vector de variable de estado en condiciones iniciales



---

# MEMORIA

---

Documento II



## Índice

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | Motivación y Justificación.....   | 15 |
| 2.     | Objetivos del Proyecto .....  | 16 |
| 3.     | Introducción.....   | 17 |
| 3.1.   | El corazón .....  | 17 |
| 3.1.1. | Anatomía cardíaca .....   | 17 |
| 3.1.2. | Electrofisiología cardíaca.....   | 18 |
| 3.1.3. | Comportamiento eléctrico de las células ventriculares.....  | 20 |
| 3.2.   | Insuficiencia cardíaca.....   | 23 |
| 3.2.1. | Definición, síntomas y población afectada.....  | 23 |
| 3.2.2. | Efectos de la enfermedad en células ventriculares cardíacas .....   | 24 |
| 3.3.   | Seguridad y eficacia farmacológica y fármacos de estudio .....  | 24 |
| 3.3.1. | Iniciativa CiPA y estudios <i>in-silico</i> del comportamiento cardíaco debido al efecto de los fármacos de estudio .....             | 25 |
| 3.3.2. | Fármacos utilizados.....  | 26 |
| 3.4.   | Modelos farmacocinéticos.....   | 28 |
| 3.5.   | Modelos celulares.....  | 30 |
| 3.5.1. | Modelo eléctrico celular .....  | 31 |
| 3.5.2. | Modelo mecánico celular .....   | 31 |
| 3.5.3. | Acoplamiento electromecánico.....   | 32 |
| 4.     | Metodología.....  | 33 |
| 4.1.   | Modelo de potencial de acción del cardiomiocito ventricular sano (O’Hara- Rudy)....   | 33 |
| 4.2.   | Modelo de potencial de acción del cardiomiocito ventricular sano (Tomek).....   | 34 |
| 4.3.   | Modelo mecánico del cardiomiocito ventricular sano (Land).....  | 35 |
| 4.4.   | Modelo electromecánico del cardiomiocito ventricular con insuficiencia cardíaca (O’Hara- Land y Tomek- Land).....                     | 37 |
| 4.5.   | Aplicación de la insuficiencia cardíaca a los modelos computacionales.....  | 38 |
| 4.6.   | Aplicación de fármacos que aumentan la contractilidad para el tratamiento de insuficiencia cardíaca en modelos electromecánicos ..... | 40 |
| 4.6.1. | Fármacos activadores de la SERCA (Istaroxime y PST3093) .....   | 40 |
| 4.6.2. | Fármacos que aumentan la contractilidad mecánica (Omecamtiv Mecarbil) .....   | 40 |
| 4.7.   | Biomarcadores.....  | 40 |
| 4.8.   | Generación y simulación de poblaciones de modelos .....   | 41 |
| 4.9.   | Aplicación de fármacos a las poblaciones de modelos obtenidas.....  | 42 |
| 4.10.  | Software utilizado: MATLAB .....  | 44 |
| 5.1.   | Efecto de fármacos que aumentan la contractilidad en células con insuficiencia cardíaca .....   | 45 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 5.1.1. | Comparación entre fármacos activadores de la SERCA .....   | 45 |
| 5.1.2. | Simulación de efectos del Omecamtiv Mecarbil .....   | 49 |
| 5.2.   | Población de modelos electromecánicos .....  | 58 |
| 5.3.   | Efecto de los fármacos sobre la población de modelos electromecánicos .....  | 59 |
| 5.3.1. | Histogramas de porcentajes de prolongación en población de células sanas y de células con insuficiencia cardíaca ..... | 59 |
| 5.3.2. | Boxplots comparativos entre fármacos y su aplicación poblaciones con insuficiencia cardíaca .....                      | 61 |
| 5.4.   | Efectos del Omecamtiv Mecarbil sobre la población de modelos electromecánicos ..                                       | 65 |
| 6.     | Conclusiones.....  | 69 |
| 7.     | Limitaciones y líneas futuras.....   | 71 |
| 8.     | Referencias bibliográficas del proyecto .....  | 72 |



## 1. Motivación y Justificación

El corazón es uno de los órganos más importantes del organismo humano, ya que con su bombeo es el origen de la circulación sanguínea, lo cual permite el abastecimiento de oxígeno y nutrientes a cada una de las células del cuerpo. Además, las enfermedades cardiovasculares suponen la mayor causa de muerte a nivel mundial y, es por esto, que su estudio es de vital importancia para aumentar la esperanza y calidad de vida de las personas.

Una de estas enfermedades es la insuficiencia cardíaca, que provoca una mayor heterogeneidad del tejido cardíaco y esto aumenta la probabilidad de arritmias. Una arritmia cardíaca puede perjudicar la calidad de vida del paciente o provocar incluso la muerte. Por estos motivos, es muy importante encontrar fármacos que detengan la sintomatología de la insuficiencia cardíaca, para detener los efectos adversos en los que puede desembocar la enfermedad.

Algunos de los fármacos que se usan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca influyen en el transitorio de calcio al aumentar el funcionamiento de la bomba SERCA de los cardiomiocitos y esto puede ser perjudicial, aumentando así la probabilidad de arritmias. Esto provoca la búsqueda de otros fármacos como el Omecamtiv Mecarbil que solo modifican la parte mecánica de los cardiomiocitos, sin influir en las corrientes iónicas de estos.

Los modelos electromecánicos nos permiten estudiar los efectos de estos fármacos sin tener que recurrir a la experimentación animal o humana, ya que, a partir de modelos matemáticos realistas que reproducen el comportamiento de un cardiomiocito, se pueden modificar los parámetros, tanto mecánicos como electrofisiológicos, para reproducir valores de ciertos biomarcadores obtenidos en estudios experimentales.

Además, la mejora y avance en estos modelos, ha impulsado la iniciativa CiPA (*Comprehensive in-vitro Proarrhythmia Assay*), que está desarrollando y validando una evaluación del riesgo proarrítmico de un gran número de fármacos, testeando el efecto de los fármacos en múltiples canales iónicos e integrando los efectos en modelos computacionales del cardiomiocito humano para predecir el riesgo proarrítmico (Vicente, 2018). Este riesgo debe evaluarse tanto en condiciones normales como patológicas, ya que los fármacos pueden tener comportamientos distintos.

## 2. Objetivos del Proyecto

Los 2 objetivos principales del presente trabajo son:

- Evaluar y comparar la eficacia de diferentes fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca mediante un modelo computacional electromecánico de una célula aislada.
- Evaluar y comparar la seguridad de diferentes fármacos de la iniciativa CiPA en células aisladas con insuficiencia cardíaca considerando variabilidad poblacional mediante modelos electromecánicos.

Para alcanzar estos objetivos, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Implementar modelos electromecánicos celulares sanos y con insuficiencia cardíaca, para en ellos aplicar el modelado del efecto de los fármacos.
- Elaborar un análisis de sensibilidad para implementar correctamente los efectos del Omecamtiv Mecarbil en el modelo electromecánico, y, además, comprobar su implementación utilizando una población de modelos electromecánicos.
- Calcular los biomarcadores necesarios para conocer cuál de los fármacos en estudio es más eficaz para paliar los efectos de la insuficiencia cardíaca.
- Construir una población de modelos electromecánicos celulares sanos y con insuficiencia cardíaca aplicando los cambios necesarios para replicar los efectos de cada fármaco a estudiar considerando distintas concentraciones provenientes de modelos farmacocinéticos.
- Finalmente, calcular biomarcadores de células en condiciones normales y con insuficiencia cardíaca con la aplicación de los diferentes fármacos para comprobar si su comportamiento cambia con los efectos de esta enfermedad.

### 3. Introducción

#### 3.1. El corazón

##### 3.1.1. Anatomía cardíaca

El corazón pesa entre 200 a 425 gramos y se encuentra entre los pulmones en el centro del pecho, detrás y levemente a la izquierda del esternón. Una membrana de dos capas denominada pericardio envuelve el corazón. La capa exterior rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón y está unida a la espina dorsal y al diafragma. La capa interna está unida al músculo cardíaco, y entre ambas capas un líquido las separa permitiendo que el corazón se mueva al latir a la vez que permanece unido al cuerpo (Sastre Pérez & Pérez Galán, 2017)

El corazón está formado por dos bombas separadas (Figura 1), la parte derecha que bombea sangre hacia los pulmones y la parte izquierda que bombea sangre hacia los órganos periféricos. A su vez, cada una de estas partes es una bomba bicameral pulsátil formada por una aurícula y un ventrículo. La aurícula es una bomba más débil que ayuda a transportar la sangre hacia el ventrículo, y estos aportan la principal fuerza de bombeo para impulsar la sangre hacia la circulación pulmonar o hacia la circulación periférica (Guyton and Hall, 2011).

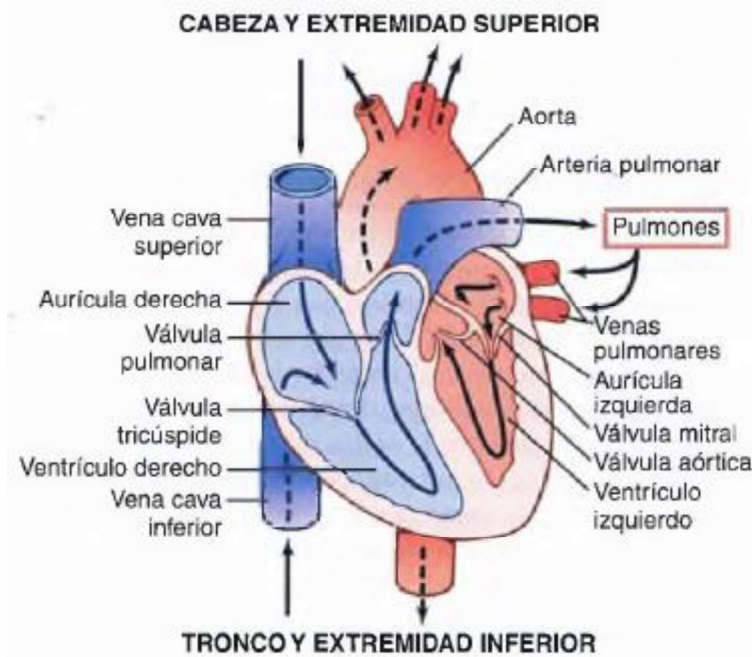


Figura 1. Estructura interna del corazón en dos colores. En azul las zonas involucradas en el circuito menor y en rojo las involucradas en el circuito mayor. Fuente:(Hall & Guyton, 2011)

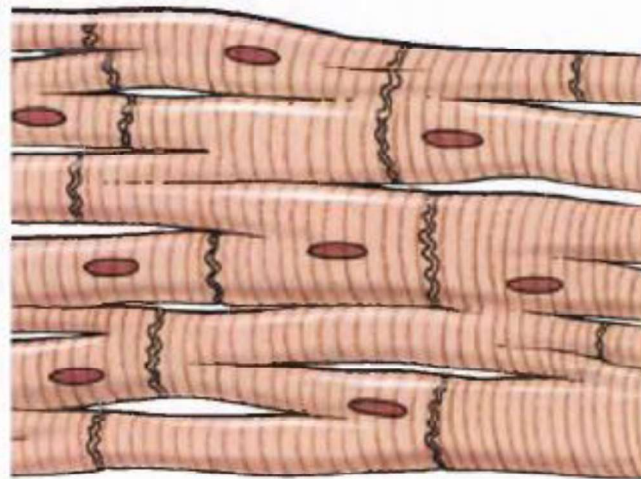
Como ya se ha comentado anteriormente, el corazón tiene cuatro cavidades, siendo denominadas las superiores como aurículas y las inferiores como ventrículos. Una pared muscular llamada tabique separa las aurículas izquierda y derecha y los ventrículos izquierdo y derecho. Estas cavidades están conectadas entre ellas y con los diferentes vasos sanguíneos por válvulas cardíacas que controlan el flujo de la sangre por el corazón que son las siguientes:

- Válvula tricúspide: Controla el flujo sanguíneo entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho.
- Válvula pulmonar: Controla el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a las arterias pulmonares, las cuales transportan la sangre a los pulmones para oxigenarla.

- Válvula mitral: Permite que la sangre rica en oxígeno proveniente de los pulmones pase de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.
- Válvula aórtica: permite que la sangre rica en oxígeno pase del ventrículo izquierdo a la aorta, la arteria más grande del cuerpo, la cual transporta la sangre al resto del organismo.

El músculo cardíaco presenta las fibras musculares cardíacas dispuestas en un retículo, de modo que las fibras se dividen, se vuelven a combinar y se separan de nuevo. Se pueden observar fácilmente a partir de la imagen mostrada en la Figura 2 que el músculo es estriado igual que el músculo esquelético y, además, tiene las miofibrillas típicas del músculo esquelético que contienen filamentos de actina y de miosina que se deslizan entre sí durante la contracción, aunque en otros aspectos el músculo cardíaco es bastante distinto del músculo esquelético.

Las paredes cardíacas están compuestas por tres capas. La más externa es el epicardio que es la capa visceral del pericardio y recubre la superficie externa del corazón bajo la forma de una membrana serosa delgada. Está compuesto por epitelio plano simple y tejido conectivo laxo submesotelial. Las arterias coronarias pasan por encima de la superficie del corazón en el epicardio, mandando ramas más profundas al interior del miocardio.



*Figura 2. Naturaleza interconectada, «sincitial», de las fibras del músculo cardíaco. Fuente:(Hall & Guyton, 2011)*

El miocardio es la capa que ocupa casi toda la masa de la pared cardíaca y está compuesto por fibras musculares cardíacas que se unen mediante tejido conectivo. La superficie externa del miocardio que se encuentra por debajo del pericardio es lisa, pero la superficie interna por debajo del endocardio está llena de trabéculas.

Finalmente, el endocardio recubre la superficie interna de las aurículas y los ventrículos. En la transición a las arterias y las venas, el endocardio se continúa en la túnica íntima vascular. El endocardio es variable en cuanto a grosor, siendo más grueso en las aurículas y más delgado en los ventrículos, particularmente en el ventrículo izquierdo.

### 3.1.2. Electrofisiología cardíaca

El corazón está formado por tres tipos principales de músculo cardíaco: músculo auricular, músculo ventricular y fibras musculares especializadas de excitación y de conducción. El músculo auricular y ventricular se contrae de manera muy similar al músculo esquelético, excepto que la duración de la contracción es mucho mayor. No obstante, las fibras especializadas de excitación y de conducción se contraen sólo débilmente porque contienen pocas fibrillas contráctiles; en

cambio, presentan descargas eléctricas rítmicas automáticas en forma de potenciales de acción o conducción de los potenciales de acción por todo el corazón, formando así un sistema excitador que controla el latido rítmico cardíaco (Guyton and Hall, 2011).

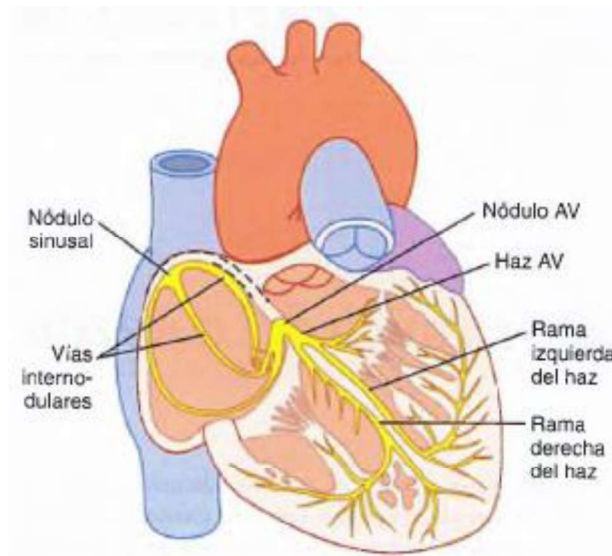


Figura 3. Nodo sinusal y el sistema de Purkinje del corazón, mostrando también el nodo auriculoventricular, vías internodales auriculares y las ramas del haz ventricular. Fuente:(Hall & Guyton, 2011)

Las partes del sistema de conducción electrofisiológico del corazón son las siguientes (Figura 3):

- Nodo sinusal, o también denominado nodo sinoauricular, se genera el impulso rítmico normal.
- Vías internodales que conducen impulsos desde el nódulo sinusal hasta el nódulo auriculoventricular.
- Nódulo auriculoventricular en el cual los impulsos originados en las aurículas se retrasan antes de penetrar en los ventrículos.
- Haz auriculoventricular o de His, que conduce impulsos desde las aurículas hacia los ventrículos.
- Fibras de Purkinje, que está compuesto por dos ramas que conducen los impulsos cardíacos por todo el tejido de los ventrículos.

En el nodo sinusal se generan impulsos de forma repetida y rítmica, actuando como un marcapasos, lo que establece el ritmo de los latidos y coordina la contracción de todas las cavidades cardíacas para que se produzca la fuerza necesaria para llevar a conducir la sangre a las diferentes partes del cuerpo.

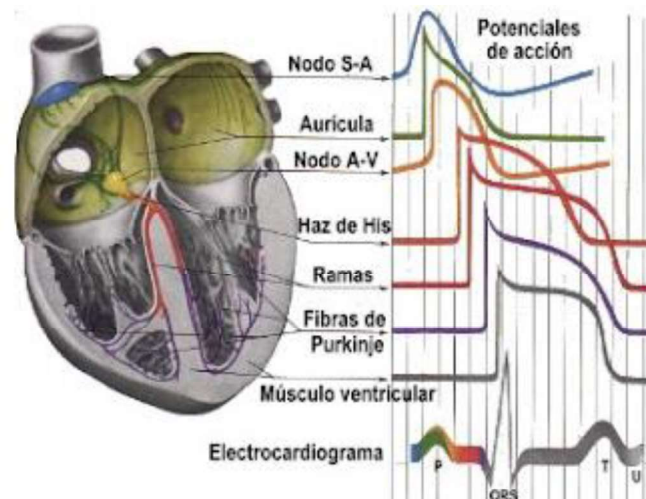


Figura 4. Secuencia de propagación del potencial de acción en cada uno de los sistemas de conducción cardíacos.  
Fuente: (Orenday, 2017)

La velocidad en la mayor parte del músculo auricular es de 0,3 m/s, y se transmite por todos los componentes anteriormente citados y generan la onda del electrocardiograma que es tan reconocible, provocada por los potenciales de acción de cada una de estas partes como se puede observar en la Figura 4.

### 3.1.3. Comportamiento eléctrico de las células ventriculares

La membrana celular está compuesta por una bicapa de fosfolípidos con su interior hidrofóbico y varias proteínas insertadas. La bicapa lipídica en sí misma es impermeable a los iones, pero las proteínas de canal incrustadas en la membrana pueden permitir el paso de iones de forma selectiva. La membrana plasmática sirve de barrera para mantener las concentraciones iónicas en el compartimento intra y extracelular. Debido a la selectividad de los iones del canal, las composiciones de los fluidos dentro y fuera de la célula son diferentes.

La membrana celular tiene una carga a través de ella, un potencial transmembrana, y está polarizada. El interior de las células excitables es más negativo que el exterior, lo que da lugar a un potencial global negativo. La despolarización se produce cuando se reduce la negatividad del potencial transmembrana, mientras que la repolarización es la restauración del potencial de membrana en reposo.

Cuando se reduce la negatividad del potencial de membrana, si esta reducción ha sido suficiente se puede provocar un potencial de acción, que en caso de las células cardiacas tiene 5 fases que se pueden dividir en tres más elementales, que serían la propia despolarización, la repolarización y el potencial de reposo.

Estas 5 fases, que se pueden observar en la figura 5, se contabilizan des de la 0 a la 4 siendo las siguientes:

- Fase 0 o despolarización: En este punto se inicia el potencial de acción con una rápida despolarización provocada fundamentalmente por la activación de los canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ), aunque también influyen los canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), que al ser iones positivos entrantes en la célula cambian el potencial de membrana a valores positivos. Estos canales se inactivan rápidamente, finalizando así la entrada de iones de  $\text{Na}^+$  e iniciando la siguiente fase del potencial de acción.

- Fase 1 o de rápida repolarización: Una primera repolarización es iniciada por un canal particular de potasio ( $K^+$ ) que genera una corriente transitoria ( $I_{To}$ ). Esta corriente de repolarización provoca una muesca en el potencial de acción de algunos tipos de cardiomiocitos, como por ejemplo los del Haz de His o las fibras de Purkinje, donde esta corriente predomina.
- Fase 2 o meseta: Las dos primeras fases explicadas anteriormente son comunes en todos los potenciales de acción, pero a diferencia de los generados en neuronas, el potencial de acción cardíaco presenta una fase de meseta, un intervalo en el que el potencial de membrana mantiene un valor cercano al alcanzado al final de la fase 0. Esta fase es mantenida por la corriente de calcio ( $I_{Ca}$ ) que genera una corriente despolarizante. De hecho, la fase de meseta está presente debido a un delicado equilibrio entre las corrientes despolarizantes (entrantes) y repolarizantes (salientes).
- Fase 3: La repolarización del potencial de acción es causada por la inactivación por las corrientes de calcio (despolarizantes) comentadas anteriormente y por unos cambios en la conductancia de varios canales de potasio, que dan lugar a un aumento de la corriente de repolarización.
- Fase 4: Las corrientes repolarizantes predominantes devuelven finalmente el potencial de membrana a su valor inicial de reposo de -60 a -90 mV, en el cual permanecerá hasta que se inicie un nuevo potencial de acción con un nuevo estímulo. Este estado de reposo se mantiene por otra corriente de potasio ( $I_{K1}$ ).

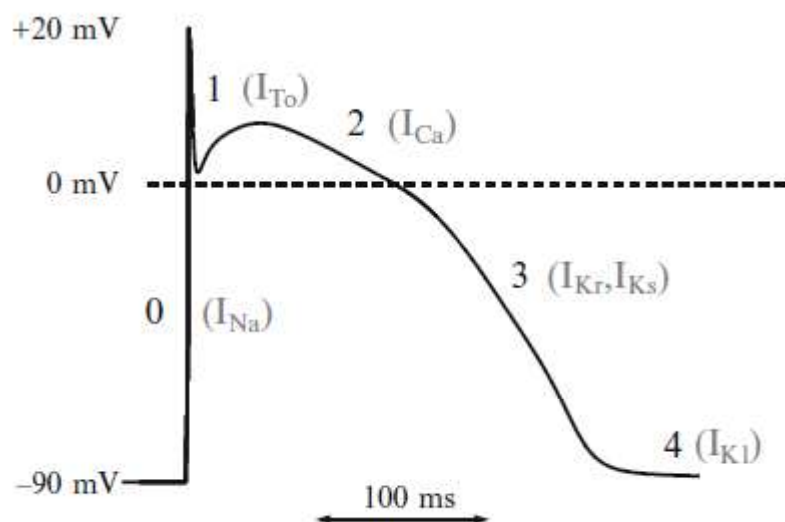


Figura 5. Representación del potencial de acción cardíaco con sus fases y las corrientes más importantes en cada una de ellas. Fuente: (C. Sigg, 2010)

La capacidad del corazón para responder a un estímulo depende del tiempo transcurrido desde su última contracción. Existen cuatro estados de refractariedad a lo largo del potencial de acción que se muestran en la Figura 6: Período refractario absoluto (RPA) o período refractario efectivo (PER), que es el período durante el cual un estímulo eléctrico, por muy grande que sea, no provocará un potencial de acción porque la membrana no está suficientemente repolarizada y los canales de sodio no se han recuperado completamente del estado de inactivación; período refractario relativo (PRR), que requiere un estímulo mayor para iniciar un potencial de acción; período supernormal (PSN), durante el cual el umbral es más bajo de lo que normalmente se requiere para generar un potencial de acción; y excitabilidad normal. Durante el RRP y el SNP, la célula se despolariza más lentamente y la amplitud y la duración del potencial de acción son



menores que las que se producen después de que la célula se haya repolarizado completamente. La capacidad de respuesta de la membrana al estímulo eléctrico es diferente en los periodos ARP, RRP, SNP y estado normal. La duración del periodo refractario total varía con el curso temporal de la repolarización, que es más corto en las células nerviosas y en otros tipos de células musculares. La duración también varía según la región del corazón, siendo la auricular más corta que la ventricular. También disminuye a medida que aumenta la frecuencia cardíaca. Este periodo refractario es el causante, en situaciones de heterogeneidad en la electrofisiología del corazón, de arritmias.

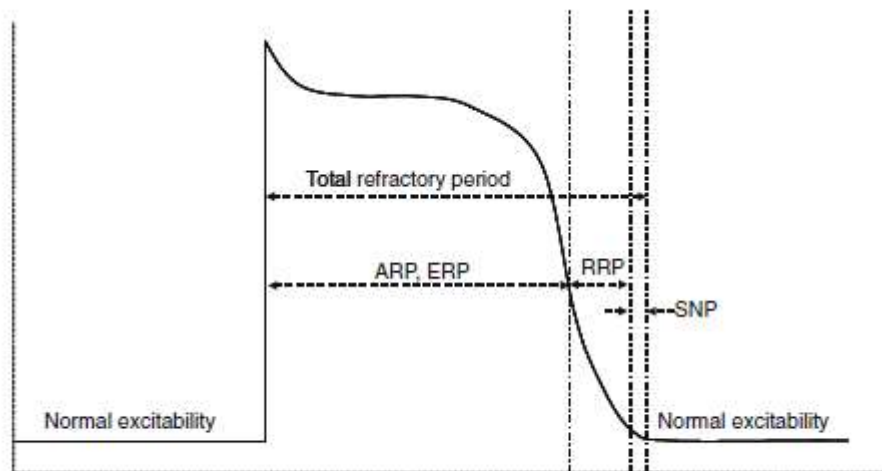


Figura 6. Potencial de acción cardíaco con la representación de las 4 fases de refractoriedad. Fuente: (C. Sigg, 2010)

El calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) es un regulador crítico de la función de los miocitos cardíacos. Principalmente, el  $\text{Ca}^{2+}$  es el punto de unión entre las señales eléctricas que impregnan el corazón y la contracción de los miocitos para impulsar la sangre. Además, el  $\text{Ca}^{2+}$  controla otras numerosas actividades de los miocitos, incluida la transcripción de genes. La señalización cardíaca del  $\text{Ca}^{2+}$  depende esencialmente de unos pocos actores moleculares críticos: los receptores de rianodina, los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje y las bombas/transportadores de  $\text{Ca}^{2+}$ . Estos elementos son responsables de la generación de señales de  $\text{Ca}^{2+}$  tras la despolarización celular, la recuperación de las señales de  $\text{Ca}^{2+}$  tras la contracción celular y el establecimiento de las condiciones basales. Mientras que estos son los actores centrales que subyacen a los flujos de  $\text{Ca}^{2+}$  cardíacos, las redes de mecanismos de señalización y proteínas accesorias imparten una compleja regulación sobre las señales de  $\text{Ca}^{2+}$  cardíacas. Los cambios sutiles en los componentes de la maquinaria de señalización del  $\text{Ca}^{2+}$  cardíaco, ya sea por mutación, enfermedad o alteración crónica de la demanda hemodinámica, pueden tener profundas consecuencias para la función y el fenotipo de los miocitos (Fearnley, 2011).

En relación con el calcio, se debe entender también la función de la bomba SERCA. La SERCA es una bomba que transporta iones de calcio desde el citoplasma hasta el retículo sarcoplásmico. Está presente tanto en las células animales como en las vegetales, aunque el conocimiento de la SERCA en estas últimas es escaso. La bomba comparte las propiedades catalíticas de las ATPasas motrices de iones de la familia del tipo P, pero tiene propiedades de regulación distintivas. La bomba SERCA está codificada por una familia de tres genes, SERCA1, 2 y 3, altamente conservados pero localizados en diferentes cromosomas. En la actualidad, se han detectado más de 10 isoformas diferentes de SERCA a nivel proteico. Estas isoformas presentan especificidad tisular y de desarrollo, lo que sugiere que contribuyen a las propiedades



fisiológicas únicas del tejido en el que se expresan. La función de la bomba SERCA está modulada por las moléculas endógenas fosfolamban (PLB) y sarcolipina (SLN), expresadas en los músculos cardíacos y esqueléticos. El mecanismo de acción de la PLB sobre la SERCA está bien caracterizado, mientras que el de la SLN apenas empieza a comprenderse. Dado que la bomba SERCA desempeña un papel importante en la contracción muscular, varias investigaciones se han centrado en comprender su función en las enfermedades de los músculos cardíacos y esqueléticos. Estos estudios documentan que la expresión y la actividad de la bomba SERCA están disminuidas en el envejecimiento y en una variedad de condiciones fisiopatológicas, incluyendo la insuficiencia cardíaca. Recientemente, la transferencia del gen de la bomba SERCA ha demostrado ser eficaz para restaurar la función contráctil en el músculo cardíaco insuficiente, lo que pone de relieve su importancia en la fisiología muscular y su posible uso como agente terapéutico (Periasamy & Kalyanasundaram, 2007).

### 3.2. Insuficiencia cardíaca

#### 3.2.1. Definición, síntomas y población afectada

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico con síntomas y/o signos actuales o anteriores causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional (determinada por una Fracción de Eyección (FE) menor al 50%, agrandamiento anormal de la cámara cardíaca, la relación entre la velocidad de entrada temprana de la mitral y la velocidad diastólica temprana del anillo mitral (E/e') debe ser mayor de 15, hipertrofia ventricular moderada/grave o lesión valvular obstructiva o regurgitante moderada/grave) y corroborados por al menos uno de los siguientes factores:

- Niveles elevados de péptidos natriuréticos.
- Evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica cardiogénica mediante modalidades de diagnóstico como la obtención de imágenes (por ejemplo, radiografía de tórax o presiones de llenado elevadas mediante ecocardiografía) o mediciones hemodinámicas (por ejemplo, cateterismo cardíaco derecho, catéter arterial pulmonar) en reposo o con provocación, como por ejemplo el ejercicio (Bozkurt, 2021).

En sí, este síndrome provoca que el corazón presente un bombeo descoordinado e insuficiente para transportar la sangre oxigenada a todo el cuerpo, y por esto, se pueden observar síntomas en otras partes del organismo. Puede afectar a ambos lados del corazón o solo a uno de ellos. Está catalogada como una afección crónica que disminuye la calidad de vida del paciente, suele ser compatible con la vida, a no ser que aumenten la gravedad de los síntomas y se convierta en una insuficiencia cardíaca aguda, la cual requiere de intervención prácticamente inmediata.

La insuficiencia cardíaca es cada vez más frecuente. Se calcula que más de 20 millones de personas en todo el mundo padecen insuficiencia cardíaca. La prevalencia está aumentando porque la población está envejeciendo: tanto en hombres como en mujeres, la prevalencia de la insuficiencia cardíaca en las personas de 80 a 89 años es aproximadamente 10 veces superior a la de las personas de 50 a 59 años.

La enfermedad arterial coronaria es ahora la causa más común de insuficiencia cardíaca. Un mejor tratamiento del infarto de miocardio significa que un mayor número de personas sobreviven con una función miocárdica deteriorada, y algunas de ellas desarrollarán insuficiencia cardíaca con el tiempo. La hipertensión también es un factor importante. La valvulopatía, que antes era una de las principales causas de insuficiencia cardíaca, es ahora menos frecuente.

La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de insuficiencia cardíaca era de sólo 1,7 años para los hombres y 3,2 años para las mujeres, según los datos de Framingham de los años 1948 a 1988. Al cabo de cinco años, sólo el 25% de los hombres y el 38% de las mujeres seguían vivos. Las medidas de prevención y tratamiento han mejorado un poco este panorama: las muertes por insuficiencia cardíaca han disminuido aproximadamente un 12% por década. Sin embargo, la insuficiencia cardíaca sigue teniendo un pronóstico grave (Tendera, 2004).

### 3.2.2. Efectos de la enfermedad en células ventriculares cardíacas

Más allá de los numerosos cambios estructurales, los corazones con insuficiencia cardíaca muestran una disminución permanente de la función contráctil. A nivel celular, el defecto funcional se detecta como una elongación del potencial de acción (Figura 7), una reducción de la amplitud del acortamiento celular, de las velocidades de acortamiento y relajación, así como una homeostasis intracelular del  $\text{Ca}^{2+}$  anormal. A nivel molecular, a pesar de las diferencias en el evento desencadenante, un defecto en el nivel de proteínas y la función de SERCA2a es un hallazgo común. Se ha demostrado que la restauración de los niveles proteicos defectuosos de SERCA2a, que regula la compartimentación cíclica del  $\text{Ca}^{2+}$  en la contracción y la relajación, conduce a una mejora de la función contráctil in vitro e in vivo. El restablecimiento de la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  que conduce a la mejora de la función miocárdica va acompañado de una mayor supervivencia, la normalización del metabolismo y de las vías de señalización intracelular, y la anulación de las arritmias ventriculares.

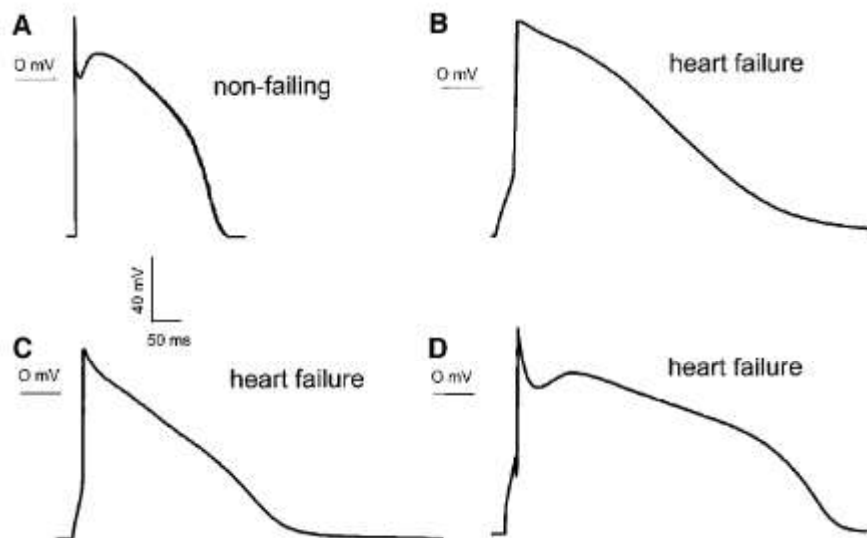


Figura 7 Medición de los potenciales de acción en miocitos sanos (A) y con insuficiencia cardíaca (B a D). Fuente: (Priebe & Beuckelmann, 1998)

### 3.3. Seguridad y eficacia farmacológica y fármacos de estudio

La farmacología de seguridad se define como el campo que investiga los efectos farmacodinámicos potencialmente indeseables de una sustancia sobre las funciones fisiológicas en relación con la exposición en el rango terapéutico y superior (S. Satheesh Anand & Mehendale, 2005).

El objetivo principal de la farmacología de seguridad es definir la forma óptima en que se pueden utilizar los fármacos potencialmente valiosos sin causar daños. Una diferencia importante entre

las pruebas de actividad primaria y las de seguridad es que, en las primeras, se define lo que hay que buscar; en las de seguridad no se sabe lo que hay que buscar. En estas circunstancias, hay que realizar un gran número de pruebas para tener la certeza de que no se producirán efectos nocivos (Kenakin, 2016).

El hígado es un lugar primordial para observar los problemas de seguridad desde dos puntos de vista: el compromiso del hígado como órgano de metabolización de los fármacos con las consiguientes interacciones farmacológicas y también la citotoxicidad hepática directa (Kenakin, 2019).

En este trabajo se va a estudiar la seguridad toxicológica del corazón. La cardiotoxicidad es una condición en la que hay daño al músculo del corazón. Como resultado de la cardiotoxicidad, es posible que el corazón no pueda bombear sangre a través del cuerpo. Esto puede deberse a la quimioterapia u otros medicamentos que pueda estar tomando para controlar la enfermedad. La cardiotoxicidad, si es severa, puede llevar a una cardiomiopatía. También se debe tener en cuenta el riesgo proarrítmico que producen ciertos fármacos, aunque no sean para terapias del sistema cardiovascular.

Los estudios de farmacología de seguridad pueden no ser necesarios para los agentes de aplicación local (por ejemplo, dérmica u ocular) cuando la farmacología de la sustancia de ensayo está bien caracterizada y cuando se demuestra que la exposición sistémica o la distribución a otros órganos o tejidos es baja. En el caso de los productos derivados de la biotecnología que logran una orientación muy específica hacia los receptores, a menudo es suficiente evaluar los puntos finales de la farmacología de seguridad como parte de los estudios toxicológicos o farmacodinámicos y, por lo tanto, los estudios de farmacología de seguridad pueden reducirse o eliminarse para estos productos. Además, no es necesario realizar pruebas para las nuevas sales que tienen una farmacocinética y farmacodinámica similares y los agentes citotóxicos para el tratamiento de pacientes con cáncer en fase terminal. Sin embargo, en el caso de los agentes citotóxicos y los productos derivados de la biotecnología que representan una clase terapéutica o un mecanismo de acción novedoso o que no logran una alta focalización específica en los receptores, deben considerarse los extensos estudios farmacológicos de seguridad descritos (S. S. Anand, 2014).

En cambio, la eficacia farmacológica se define como la capacidad de producir un efecto (por ejemplo, bajar la presión arterial). La eficacia sólo puede evaluarse con exactitud en condiciones ideales (es decir, cuando los pacientes se seleccionan según criterios adecuados y cumplen estrictamente el programa de dosificación). Por lo tanto, la eficacia se mide bajo la supervisión de expertos en un grupo de pacientes con mayor probabilidad de respuesta a un fármaco, como en un ensayo clínico controlado (S. Lynch, 2022).

### 3.3.1. Iniciativa CiPA y estudios *in-silico* del comportamiento cardíaco debido al efecto de los fármacos de estudio

La iniciativa CiPA es una propuesta para evaluar el riesgo proarrítmico basado en la comprensión electrofisiológica mecanicista de la proarritmia con dos componentes primarios: los efectos de las drogas *in vitro*, teniendo en cuenta múltiples canales cardíacos en combinación con la reconstrucción de los efectos eléctricos *in silico*; y la confirmación de estos efectos usando células madre humanas derivadas a cardiomiocitos. Esta iniciativa no rechaza ni suprime la evaluación del ECG *in vivo* en los estudios preclínicos. Además, hace referencia a la farmacología de seguridad la cual satisface un punto clave en el proceso de desarrollo de un producto,

evaluando los potenciales efectos adversos que el candidato pueda tener sobre los sistemas fisiológicos principales del cuerpo.

Lo que se quiere conseguir con esta iniciativa es:

- Evitar el desgaste prematuro (a menudo injustificado) debido a las pruebas tempranas de las responsabilidades del hERG con tecnologías actualizadas y conocimiento de la proarritmia.
- Proporcionar una evaluación más completa del riesgo proarrítmico (en lugar de la prolongación sustitutiva del QT únicamente).
- Sustituir el estudio de TQT (alta sensibilidad) por una mayor especificidad menos "falsos positivos" basados en estudios funcionales de hERG.
- Identificar fármacos potencialmente "de rescate" mal etiquetados con riesgo por pequeños grados de prolongación de los avisos de QT en los estudios de TQT.

Sin embargo, no reemplaza la necesidad de una cuidadosa evaluación clínica de los efectos electrofisiológicos en los estudios de seguridad del ECG de fase 1.

La iniciativa CiPA es el reflejo de la evolución de las prácticas de algunas farmacéuticas para la detección temprana in vitro de la prolongación del QT, es decir, no es un enfoque novedoso nunca considerado o empleado por las farmacéuticas y los académicos como parte de los estudios de seguridad exploratorios/de carga frontal (Initiative CiPA, 2018).

### 3.3.2. Fármacos utilizados

En este estudio se han utilizado fármacos que se podrían dividir en dos categorías, dependiendo si se va a evaluar la seguridad farmacológica o la eficacia cardíaca. Entre los fármacos de eficacia se han seleccionado fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca; podemos distinguir estimuladores de la bomba SERCA y estimuladores de la fuerza mecánica de la célula.

Primeramente, el La Istaroxima (E, Z) - 3 - [(2-aminoetoxi) -imino] androstano-6,17-diona es un fármaco esteroideo no relacionado con los glucósidos cardíacos que mejora el ciclo del calcio celular mediante una acción doble -la estimulación de la SERCA 2a provoca un rápido secuestro de  $\text{Ca}^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico (RS) durante la diástole (lusitropismo); sin aumentar el eflujo espontáneo de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el RS. En segundo lugar, la inhibición de la  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPasa induce la acumulación de calcio citosólico durante la sístole (inotropismo).

En la insuficiencia cardíaca, el acoplamiento contracción-excitación está significativamente alterado y el aumento de la fuerza contráctil dependiente de la frecuencia está significativamente atenuado, en gran parte debido a la acumulación anormal de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS. La disfunción contráctil de los cardiomiocitos con insuficiencia se produce junto con una reducción de la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS y una concentración elevada de  $\text{Ca}^{2+}$  en reposo.

El istaroxime mejora el deterioro del ciclo del  $\text{Ca}^{2+}$  en la insuficiencia cardíaca. Aumenta la contractilidad miocárdica al estimular la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de NCX y, además, aumenta el  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico libre diastólico. El aumento de la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS permite la liberación de mayores cantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  en la sístole posterior, lo que conduce a un aumento de la contractilidad (Aditya & Rattan, 2012).

En segundo lugar, se encuentra el PST3093, que es el principal metabolito del Istaroxime, un agente que combina la inhibición de la bomba de  $\text{Na}^+$ / $\text{K}^+$  y la estimulación de la SERCA 2a, que ha demostrado ser prometedor en los ensayos de fase 2 en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda. La vida media del PST3093 es sustancialmente más larga que la del istaroxime;

por tanto, si conservara los efectos del compuesto original, permitiría aprovechar la farmacodinámica del istaroxime en el tratamiento crónico.

El PST3093 es un activador "selectivo" de la SERCA2a, prototipo de una nueva categoría farmacodinámica con potencial en el abordaje ino-lusitrópico de la insuficiencia cardíaca, en particular con disfunción diastólica predominante. Aunque el PST3093 puede contribuir realmente a la eficacia clínica demostrada del istaroxime, su farmacodinámica es peculiar y su farmacocinética es adecuada para la administración crónica (Aditya & Rattan, 2012).

En tercer lugar, y finalizando con los fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se ha utilizado también el omecamtiv mecarbíl (OM), cuyo funcionamiento se puede ver en la figura 8, es el primer agente de una nueva clase terapéutica, que activa de manera selectiva la miosina cardíaca, lo que aumenta la función miocárdica y prolonga la sístole, sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno ni modificar el calcio intracelular. La OM aumenta la contractilidad cardíaca al potenciar la interacción entre la miosina y la actina de forma independiente del calcio.

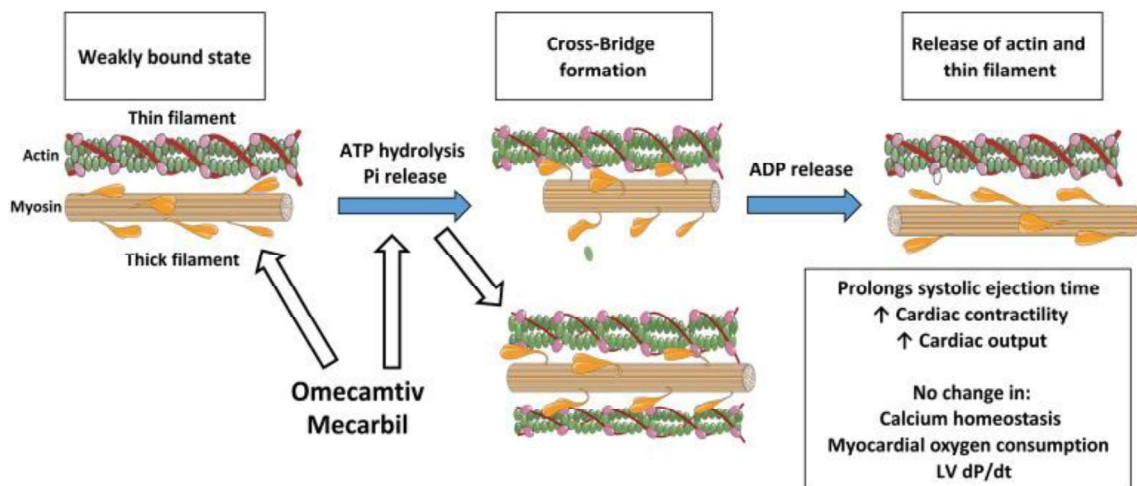


Figura 8. El omecamtiv mecarbíl se une selectivamente a la miosina cardíaca, lo que provoca la activación y el aumento de la tasa de hidrólisis de ATP, y la transición de la miosina al estado de fuerte unión a la actina que genera fuerza. El aumento de la formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina provoca un aumento de la contractilidad. El resultado es la prolongación del tiempo de eyección sistólica, el aumento de la contractilidad cardíaca y el aumento del gasto cardíaco sin cambios en la tasa de aumento de la presión del ventrículo izquierdo ( $dP/dt$ ), la homeostasis del calcio y el consumo general de oxígeno del miocardio. Fuente: (Nussinovitch, 2020)

La necesidad clínica de aumentar la contractilidad sin incrementar el calcio intracelular y el consumo de oxígeno del miocardio, que predisponen a las arritmias y a los acontecimientos adversos, ha despertado el interés por el desarrollo de activadores directos del sarcómero cardíaco. El omecamtiv mecarbíl se identificó a partir de un cribado de moléculas pequeñas como un agente de este tipo con una farmacocinética ideal y cardiospecificidad. Este fármaco se une de forma selectiva a la miosina cardíaca y acelera la transición de la miosina al estado de generación de fuerza fuertemente ligado a la actina, junto con la hidrólisis de ATP. El consiguiente aumento de la formación de puentes cruzados da lugar a una prolongación de la sístole (tiempo de eyección sistólica) y a un aumento de la contractilidad cardíaca (aumento del engrosamiento de la pared y de la fracción de acortamiento), pero sin que se produzcan cambios en la tasa de aumento de la presión del ventrículo izquierdo ( $dP/dt$ ), en el consumo global de oxígeno del miocardio o en la homeostasis del calcio (Nussinovitch, 2020).

Seguidamente, se describen los 3 fármacos de la iniciativa CiPA escogidos para este estudio realizado para ver sus efectos en insuficiencia cardíaca y comprobar su seguridad, escogiendo cada uno con un grado de peligrosidad diferente.

El primero es el **Nifedipine**, el cual se utiliza solo o junto con otros medicamentos para tratar el dolor torácico intenso (angina de pecho) o la presión arterial alta (hipertensión). La presión arterial alta aumenta la carga de trabajo del corazón y las arterias. Si se mantiene durante mucho tiempo, el corazón y las arterias pueden no funcionar correctamente. Esto puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones, provocando un accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o renal. La presión arterial alta también puede aumentar el riesgo de ataques al corazón. Estos problemas pueden ser menos probables si se controla la presión arterial.

El Nifedipine es un bloqueador de los canales de calcio. Actúa afectando al movimiento del calcio hacia las células del corazón y los vasos sanguíneos. Como resultado, el Nifedipine relaja los vasos sanguíneos y aumenta el suministro de sangre y oxígeno al corazón, al tiempo que reduce su carga de trabajo (Clinic, 2022).

El segundo de estos fármacos es el **Risperidone**. Se usa para tratar los síntomas de esquizofrenia (una enfermedad mental que ocasiona pensamiento alterado o pensamiento inusual, pérdida de interés en la vida y emociones fuertes o inapropiadas) en adultos y adolescentes mayores de 13 años. También se usa para tratar los episodios de manía (estado de ánimo frenético, anormalmente emocionado o irritado) o episodios mixtos (síntomas de manía y depresión que ocurren al mismo tiempo) en adultos y en adolescentes y niños mayores de 10 años con trastorno bipolar (trastorno maniaco-depresivo; una enfermedad que provoca episodios de depresión, episodios de manía y otros estados de ánimo anormales). La risperidona también se usa para tratar problemas de comportamiento como la agresividad, las autolesiones y los cambios repentinos de humor en adolescentes y niños de 5 a 16 años que padecen autismo (una afección que provoca un comportamiento repetitivo, dificultad para interactuar con los demás y problemas de comunicación). La risperidona pertenece a una clase de medicamentos llamados antipsicóticos atípicos. Su acción consiste en cambiar la actividad de ciertas sustancias naturales en el cerebro (Medline, 2022).

Finalmente, se ha utilizado también el **Sotalol** que se usa para tratar la frecuencia cardíaca irregular y pertenece a una clase de medicamentos llamados antiarrítmicos. Funciona al relajar los vasos sanguíneos y la disminución de la frecuencia cardíaca para mejorar el flujo sanguíneo y disminuir la presión arterial. El Sotalol es un betabloqueante no cardioselectivo, utilizado como antiarrítmico de clase III.

### 3.4. Modelos farmacocinéticos

Los modelos farmacocinéticos (PK) son herramientas matemáticas que permiten simular los niveles de concentración del fármaco en la sangre antes de su administración real. Estos modelos pueden tener innumerables aplicaciones en el desarrollo de nuevos fármacos y en las actividades clínicas.

Los modelos farmacocinéticos (PK) describen la distribución del fármaco en el cuerpo humano y pueden estar basados en compartimentos o en la fisiología.

Los modelos compartimentales consideran varios compartimentos periféricos conectados a un compartimento central. Dichos modelos asumen que las moléculas de los fármacos actúan dentro de los compartimentos considerados y determinan expresiones matemáticas explícitas

para la concentración del fármaco dentro de cada compartimento. Como se ilustra en la Figura 9, el enfoque puede considerar uno o varios compartimentos, en función de los supuestos del sistema.

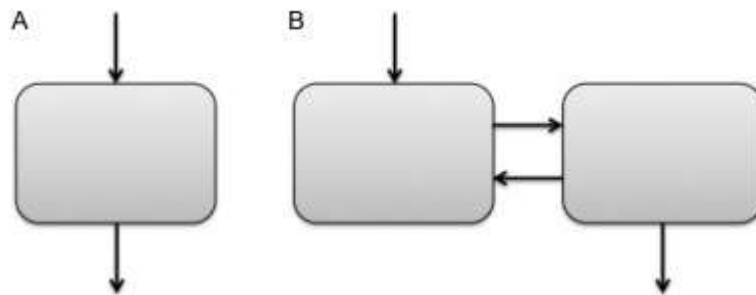


Figura 9. (A) Enfoque de modelización farmacocinética monocompartimental y (B) bicompartimental.  
Fuente:(Hartmanshenn, 2018)

Los modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (PBPK) son modelos de alta compartimentación, que consideran los órganos y/o tejidos de interés que interactúan con el fármaco. Dichos modelos se entrenan a partir del conocimiento a priori de los mecanismos implicados en la acción del fármaco e implican balances de equilibrio para los órganos considerados. La representación matemática describe la administración, difusión y eliminación del fármaco en cada órgano del cuerpo humano y proporciona una representación explícita del sistema de administración del fármaco. La Figura 10 representa el modelo fisiológico completo que puede modificarse en función de los órganos afectados por el fármaco estudiado (Hartmanshenn, 2018).



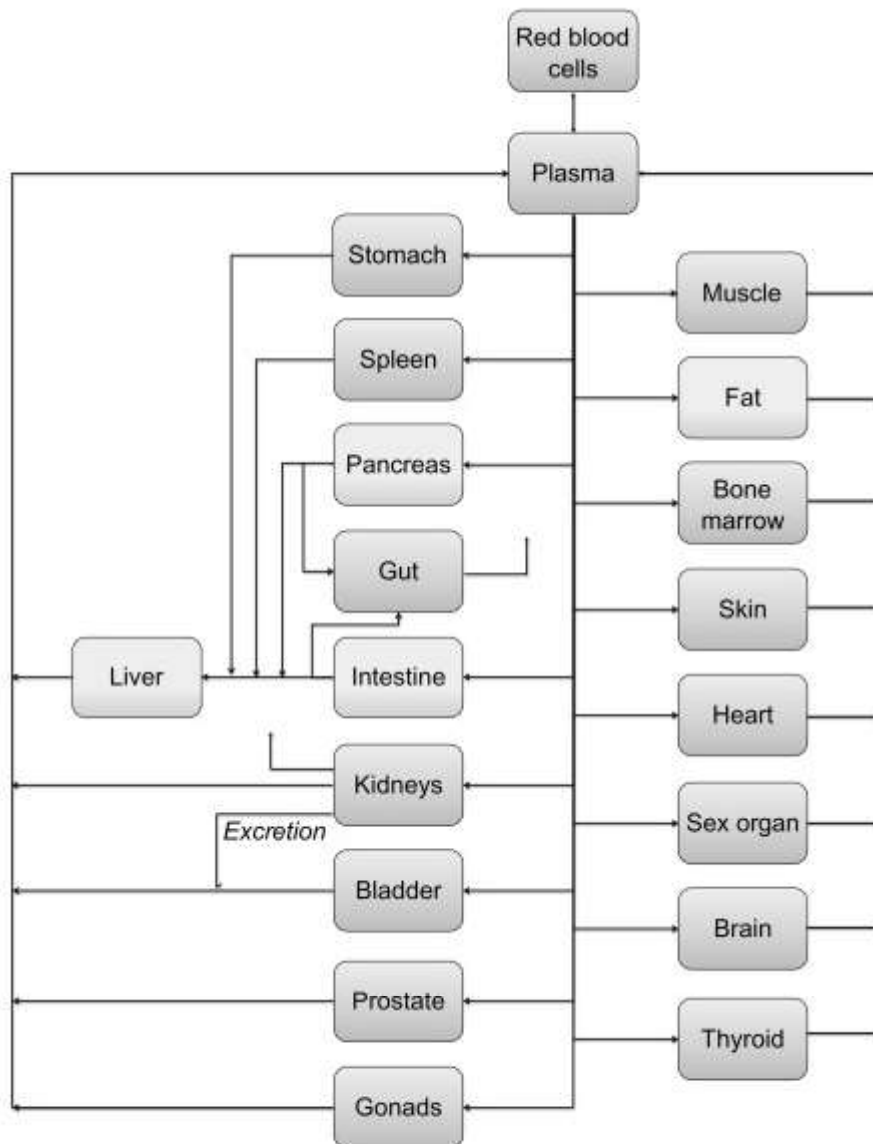


Figura 10. Representación de un modelo PK fisiológico siguiendo un enfoque monocompartmental para la descripción de los órganos. Fuente: (Hartmanshenn, 2018)

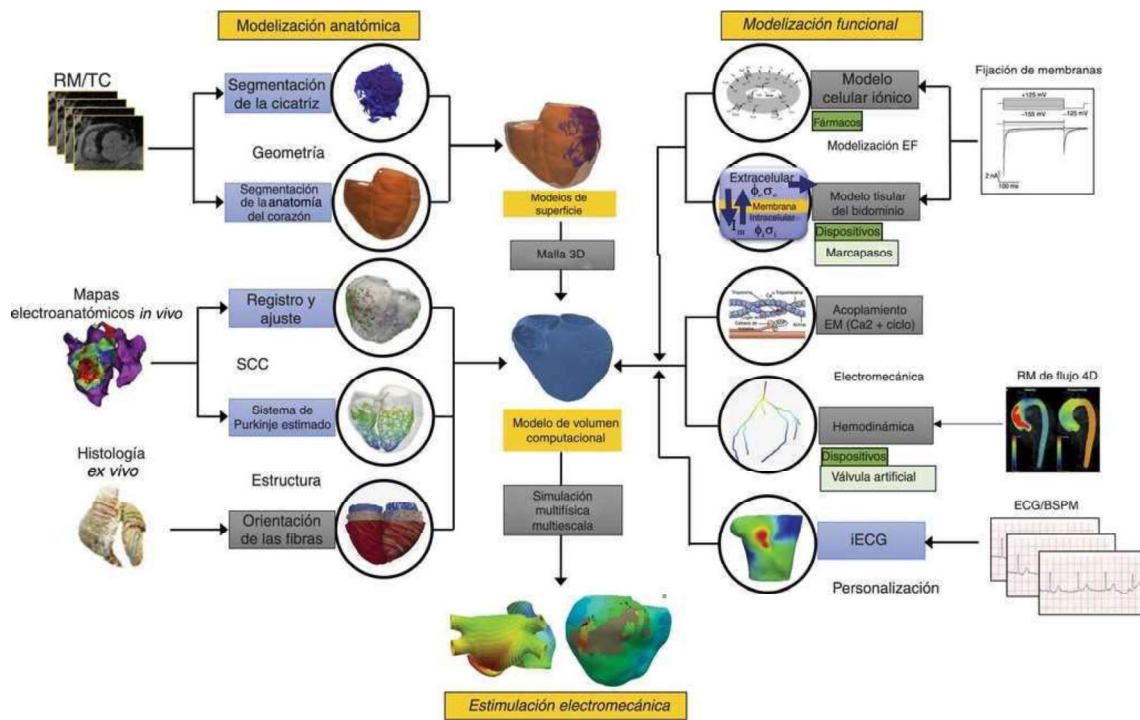
### 3.5. Modelos celulares

Los modelos matemáticos multiescala del corazón, basados en principios biofísicos, proporcionan un puente entre los modelos celulares a menor escala y la función del órgano a mayor escala. Por ejemplo, en la electrofisiología cardíaca, los datos experimentales y clínicos se integran mediante modelos computacionales del potencial de acción humano<sup>2</sup> y su propagación en estructuras cardíacas bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Estos modelos se están utilizando para generar y probar hipótesis que son difíciles de abordar en experimentos. Se han elaborado modelos cardíacos no patológicos de las aurículas, y los ventrículos humanos con un alto grado de detalle electroanatómico. Actualmente se dispone también de modelos del torso humano que permiten la reconstrucción de los potenciales eléctricos que generan el electrocardiograma de superficie.



### 3.5.1. Modelo eléctrico celular

La aplicación de diferentes modelos experimentales, como el de patch-clamp, ha permitido la cuantificación de las propiedades biofísicas de los cardiomiocitos, a escala tanto celular como tisular, o incluso a nivel de un órgano entero. Este conocimiento hizo posible elaborar modelos computacionales de miocitos individuales. En general, se basan en el formalismo matemático de Hodgkin-Huxley, en el que el potencial de acción celular se describe mediante un sistema de ecuaciones que modeliza la cinética de los canales iónicos individuales, las bombas y los intercambiadores, así como sus interacciones eléctricas. Se han elaborado varios modelos computacionales de la actividad eléctrica cardíaca celular, de los miocitos ventriculares y auriculares y de las fibras de Purkinje, un ejemplo del cual se puede observar en la Figura 11. (Bragard, 2021).



Rev Esp Cardiol. 2021;74:65–71

Figura 11. Representación esquemática del proceso de construcción de un modelo computacional cardíaco tridimensional (3D). Este diagrama de flujo muestra las principales etapas del proceso de construcción de un modelo cardíaco 3D destinado a la simulación biofísica: Generación de la geometría cardíaca 3D y mallado (a partir de imágenes de resonancia magnética [MRI] o tomografía computarizada [CT]), generación del sistema de conducción cardíaco (CCS), generación de la estructura miocárdica, modelado biofísico (electrofisiología cardíaca [EP] y electromecánica) y, por último, simulación multifísica multiescala. Los modelos pueden personalizarse mediante el electrocardiograma (ECG) del paciente o los mapas de potencial de la superficie corporal (BSPM). Las flechas muestran el flujo desde los datos clínicos/biológicos (ex vivo e in vivo) hasta el modelo computacional final y la simulación electromecánica. Los recuadros azules corresponden a métodos que permiten obtener una personalización específica para cada paciente de propiedades concretas del modelo, mientras que los recuadros grises representan descripciones poblacionales o genéricas de otras propiedades. ECGi, imagen electrocardiográfica. Fuente: (Bragard, 2021)

### 3.5.2. Modelo mecánico celular

Los modelos mecánicos de cardiomiocitos cardíacos se basan en la relación entre la concentración de calcio en el cardiomiocito y la longitud del sarcómero. Se deben tener en cuenta los rápidos cambios de longitud y la respuesta viscoelástica pasiva de estas células. Aun que anteriormente se tenían modelos mecánicos celulares de animales como roedores, no se

podían adaptar a humanos, y durante mucho tiempo la falta de datos de miocitos humanos ha dificultado la obtención de estos modelos. Finalmente, se debe tener en cuenta, que las células se pueden comportar de forma diferente si están aisladas que cuando están unidas al órgano del corazón.

### 3.5.3. Acoplamiento electromecánico

Los modelos cardiacos destinados a simulaciones computacionales electromecánicas deben incluir el acoplamiento electromecánico, también denominado acoplamiento de excitación-contracción. En él, la activación eléctrica induce una contracción del tejido cardiaco, que influye a su vez en el potencial de acción a través de las corrientes activadas por la actividad mecánica. La contracción se inicia por un aumento del calcio intracelular, cuya dinámica debe tenerse en cuenta también en la aparición de diferentes arritmias.

## 4. Metodología

### 4.1. Modelo de potencial de acción del cardiomiocito ventricular sano (O'Hara- Rudy)

El primero de los tres modelos que se han usado en este proyecto es el modelo de O'Hara-Rudy, realizado en 2011 con el objetivo de aumentar el conocimiento y la comprensión de los canales iónicos y el potencial de acción del cardiomiocito utilizando tanto modelos teóricos como experimentos. Para esto, es fundamental tener registros de miocitos ventriculares humanos no enfermos, y en este modelo se confeccionó con datos de más o menos 100 corazones humanos sanos para la dependencia de la tasa del estado estacionario y la restitución del potencial de acción ventricular. Además, es importante destacar que también se obtuvieron nuevas mediciones esenciales para la corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, las corrientes de  $\text{K}^+$  y el intercambiador  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  de células ventriculares humanas. Estos datos previamente no disponibles son de importancia crítica para la correcta formulación de modelos matemáticos para la simulación de la electrofisiología y los mecanismos de arritmia celular.

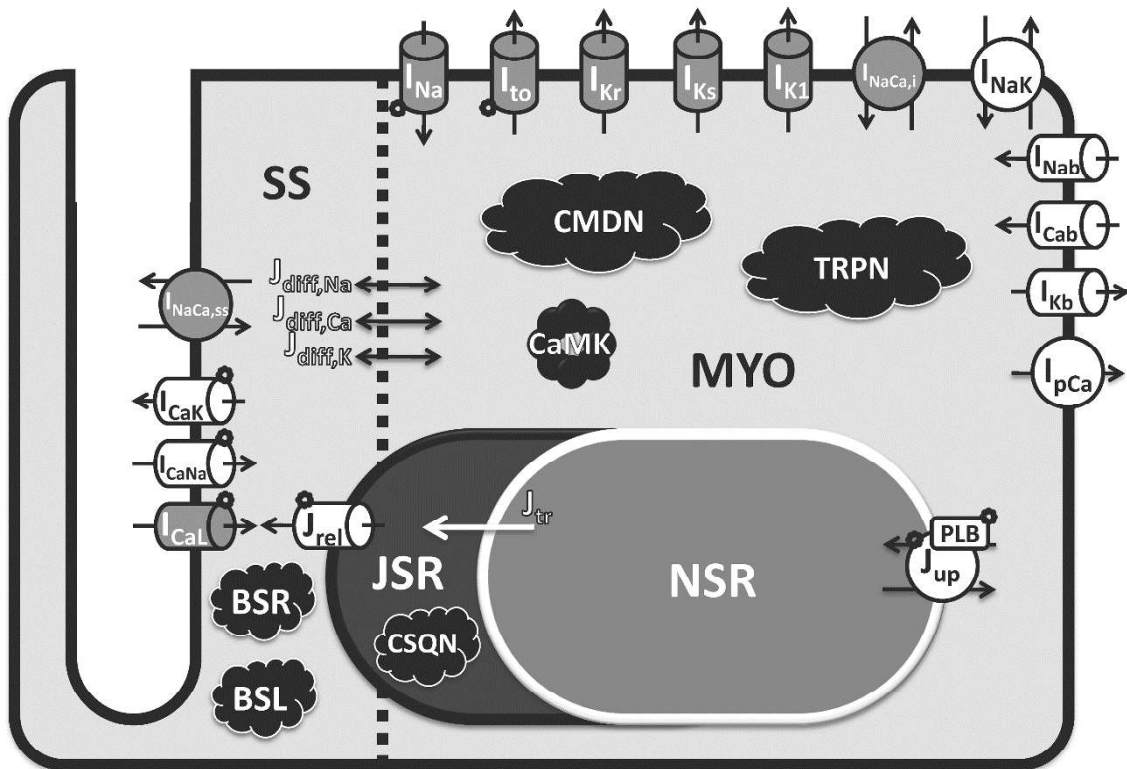


Figura 12. Diagrama esquemático del modelo de miocito ventricular humano del modelo de O'Hara. Las formulaciones de todas las corrientes y flujos basados directa (gris) o indirectamente (blanco) en datos experimentales humanos no enfermos o no fallidos. Fuente: (O'Hara, 2011)

En la figura 12, se puede observar un esquema del modelo, en el cual se encuentran todas las corrientes iónicas cuya formulación fue basada directamente (gris) o indirectamente (blanco) en datos experimentales de corazones no enfermos. Además, el modelo incluye cuatro compartimentos, mioplasma (myo), el retículo sarcoplásmico de unión (JSR), el retículo sarcoplásmico de red (NSR) y el subespacio (SS), que representa el espacio cercano a los túbulos T. Las corrientes representadas en este esquema son las siguientes:

- **Corrientes en el mioplasma:** La corriente de  $\text{Na}^+$  ( $I_{\text{Na}}$ ; que representa tanto los componentes rápidos como los tardíos), la corriente transitoria de salida de  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{to}}$ ), la

corriente rectificadora tardía rápida de  $K^+$  ( $I_{Kr}$ ), la corriente rectificadora tardía lenta de  $K^+$  ( $I_{Ks}$ ), la corriente de rectificador interno de  $K^+$  ( $I_{K1}$ ), el 80% de la corriente de intercambio de  $Na^+/Ca^{2+}$  ( $I_{NaCa,i}$ ), la corriente de bomba de  $Na^+/K^+$  ( $I_{NaK}$ ), las corrientes de fondo ( $I_{Nab}$ ,  $I_{Cab}$  e  $I_{Kb}$ ) y la corriente de  $Ca^{2+}$  de la bomba del sarcolema ( $I_{pCa}$ ).

- **Corrientes en el subespacio:** Corriente de  $Ca^{2+}$  tipo L ( $I_{CaL}$ , con componentes de  $Na^+$  y  $K^+$   $I_{CaNa}$ ,  $I_{CaK}$ ), y 20% de la corriente del intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  ( $I_{NaCa,ss}$ ).
- **Flujos iónicos:**  $Ca^{2+}$  a través del receptor de rianodina ( $J_{rel}$ ), translocación de  $Ca^{2+}$  del NSR al JSR ( $J_{tr}$ ), captación de  $Ca^{2+}$  en el NSR a través de SERCA2a/PLB ( $J_{up}$ ; PLB - fosfolamban), flujos de difusión desde el subespacio al mioplasma ( $J_{diff,Na}$ ,  $J_{diff,Ca}$  y  $J_{diff,K}$ ).
- **Tampones de  $Ca^{2+}$ :** calmodulina (CMDN), troponina (TRPN), calsequestrina (CSQN), sitios de unión aniónica del SR para el  $Ca^{2+}$  (BSR), sitios de unión aniónica del sarcolema para el  $Ca^{2+}$  (BSL). La proteína quinasa dependiente de la calmodulina II (CaMK).

Finalmente, es importante destacar que en este modelo también están representada la dinámica del calcio ( $Ca^{2+}$ ) que es el vital para la relación entre el potencial de acción y la contracción celular (O'Hara, 2011).

#### 4.2. Modelo de potencial de acción del cardiomiocito ventricular sano (Tomek)

El segundo modelo de electrofisiología cardíaca que se va a utilizar es el realizado por Jakub Tomek y su grupo de trabajo en el año 2019 (ToR-ORd). En este se destaca que la electrofisiología cardíaca humana es uno de los ámbitos más avanzados de la modelización y la simulación fisiológicas. Los modelos humanos actuales de electrofisiología cardíaca incluyen información detallada sobre los procesos iónicos que subyacen al potencial de acción, como las corrientes iónicas de sodio, potasio y calcio, intercambiadores como el intercambiador Na/Ca y bombas como la bomba Na/K. También incluyen la representación del sistema de acoplamiento excitación-contracción en el retículo sarcoplásmico, un importante modulador del transitorio de calcio, a través de los mecanismos de liberación de calcio inducidos por el calcio y la bomba SERCA. Se han propuesto varios modelos humanos para la electrofisiología ventricular, y entre ellos el modelo ORd (O'Hara, 2011), cuyos puntos fuertes son la representación de la señalización CaMKII, la capacidad de manifestar los precursores de la arritmia, como las alternancias y la posdespolarización temprana, y la buena respuesta al bloqueo farmacológico simulado y a la remodelación de la enfermedad. En consecuencia, ORd fue seleccionado por un grupo de expertos como el modelo más adecuado para fines normativos.

Una comparación más holística de las simulaciones basadas en ORd con los datos experimentales del ventrículo humano revela importantes incoherencias. En primer lugar, la meseta del potencial de acción (PA) es significativamente mayor en el modelo ORd que en los datos experimentales utilizados para la construcción del modelo ORd y en los datos de estudios adicionales que usan cardiomiocitos humanos. En segundo lugar, la dinámica de acomodación de la duración del Potencial de Acción (APD) a la aceleración de la frecuencia cardíaca, que se sabe que está modulada por la dinámica del sodio, sólo muestra una concordancia limitada con un conjunto de datos experimentales comparables. Y, en tercer lugar, se identificó que las simulaciones del bloqueo de la corriente de sodio tienen un efecto inotrópico en el modelo ORd, aumentando la amplitud del transitorio de calcio, en desacuerdo con su efecto negativo inotrópico establecido en los datos experimentales/clínicos.

Todas estas propiedades, a saber, el potencial de meseta AP, la adaptación del APD y la respuesta al bloqueo de la corriente de sodio, dependen en gran medida de la dinámica del

sodio y del calcio. Por lo tanto, la hipótesis es que los equilibrios iónicos durante la repolarización requieren más investigación. En el desarrollo del modelo ToR-ORd, partiendo del modelo ORd, se centran específicamente en una reevaluación en profundidad de la formulación de la corriente de calcio tipo L ( $I_{CaL}$ ), dado su papel fundamental en la determinación del PA, el transitorio de calcio y la homeostasis del sodio a través del intercambiador Na/Ca. El segundo enfoque principal es la reevaluación de la corriente rectificadora retardada rápida ( $I_{Kr}$ ), la corriente de repolarización dominante en el ventrículo humano, en condiciones que reflejan los potenciales de meseta impulsados por datos experimentales.

El objetivo para las simulaciones que utilizan el modelo ToR-ORd es poder reproducir todas las propiedades clave de despolarización, repolarización y dinámica del calcio en cardiomiocitos ventriculares sanos, bajo bloqueo farmacológico, y en condiciones de enfermedad clave como la hiperpotasemia (central en la isquemia miocárdica aguda), y la cardiomiopatía hipertrófica.

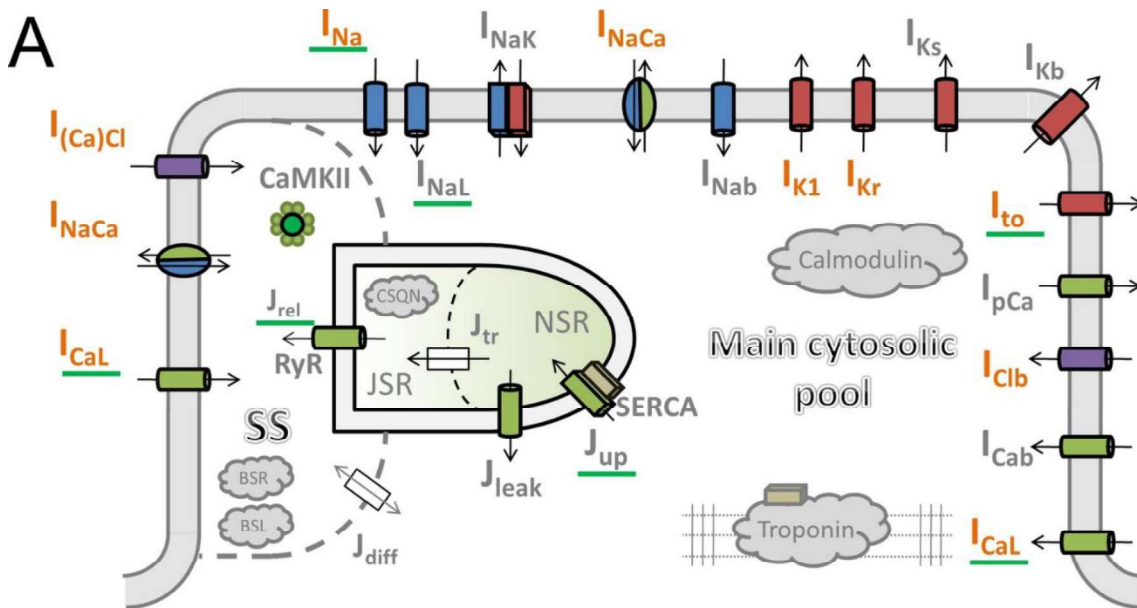


Figura 13. Esquema del nuevo modelo de miocito ventricular humano para la electrofisiología y el manejo del calcio propuesto en el modelo de Tomek. Fuente:(Tomek, 2019)

La figura 13 es un esquema del nuevo modelo de miocito ventricular humano para la electrofisiología y el manejo del calcio. El color naranja indica los componentes, sustituidos o añadidos, en comparación con el modelo original ORd. 'SS' indica el compartimento del subespacio de unión, donde se produce la entrada de calcio a través de la corriente de calcio de tipo L y donde se libera el calcio del retículo sarcoplásmico. 'JSR' y 'NSR' son los compartimentos del retículo sarcoplásmico de la unión y de la red, respectivamente. 'Main cytosolic pool' (reserva citosólica principal) es el espacio intracelular restante. Las corrientes transmembrana se indican con una 'I' en su nombre, y los flujos se indican como 'J'. Los componentes con un subrayado verde están modulados por la señalización CaMKII (Tomek, 2019).

#### 4.3. Modelo mecánico del cardiomiocito ventricular sano (Land)

Por último, se ha utilizado un modelo mecánico del cardiomiocito ventricular sano, y en este caso se ha usado el realizado por Land y su grupo de trabajo en 2017.

Los datos experimentales de los miocitos cardíacos humanos a temperatura corporal son cruciales para la comprensión cuantitativa de la función cardíaca clínicamente relevante y el desarrollo de modelos computacionales de todo el órgano. Sin embargo, estos datos

experimentales son muy limitados. En concreto, previamente a este estudio, no se disponía de mediciones importantes para caracterizar los cambios en el desarrollo de la tensión en los cardiomiocitos humanos que se producen con las perturbaciones de la longitud celular.

Para subsanar esta deficiencia, en este estudio se presentó un conjunto de datos experimentales recogidos de miocitos cardíacos humanos desollados, que incluyen las propiedades pasivas y viscoelásticas de los miocitos aislados, la relación fuerza-calcio en estado estacionario a diferentes longitudes de sarcómero, y los cambios de tensión tras un rápido aumento o disminución de la longitud, y tras un acortamiento a velocidad constante. Este conjunto de datos es la primera caracterización de la dependencia de la longitud y la velocidad de la generación de tensión en miocitos cardíacos de piel humana a temperatura corporal. Utilizamos estos datos para desarrollar un modelo computacional de contracción y viscoelasticidad pasiva en miocitos humanos. El modelo desarrollado incluye la cinética de la troponina C, la cinética de la tropomiosina, un modelo de puente cruzado de tres estados que tiene en cuenta la distorsión de los puentes cruzados y la respuesta viscoelástica celular. Cada componente se parametriza utilizando nuevos datos experimentales recogidos en cardiomiocitos humanos a temperatura corporal. Además, se puede confirmar que las propiedades de la activación dependiente de la longitud a 37 °C son similares a las de otras especies, con un cambio en la sensibilidad al calcio y un aumento de la tensión máxima. Se revisó este modelo de generación de tensión en el miocito aislado de la piel para replicar las trazas de tensión reportadas generadas en el músculo intacto durante la tensión isométrica, para proporcionar un modelo de generación de tensión humana para las simulaciones multiescala. Este proceso requiere cambios en la sensibilidad al calcio, la cooperatividad y las tasas de transición de puentes cruzados. Se aplicó este modelo dentro de simulaciones multiescala de la función cardíaca biventricular y se refinó aún más la parametrización dentro del contexto de todo el órgano, basándose en la obtención de una fracción de eyección saludable. Este proceso revela que las tasas de ciclado de puentes cruzados difieren entre los miocitos desollados y los intactos.

Una de las partes más importantes de este estudio es la representación de la respuesta viscoelástica que se representa como se puede ver en la figura 14, es similar a un sólido lineal estándar.  $F_1$  es un muelle con una relación tensión-deformación exponencial,  $F_2$  es un muelle lineal y  $F_d$  un amortiguador. El elemento contráctil activo  $T_A$  se introduce en secciones posteriores, y tiene una rigidez nula en el ajuste del modelo a los datos de tensión pasiva.

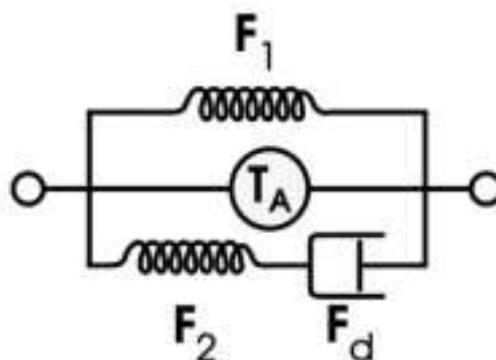


Figura 14. El panel muestra el modelo que se utiliza para la respuesta viscoelástica, que es similar a un sólido lineal estándar.  $F_1$  es un muelle con una relación tensión-deformación exponencial,  $F_2$  es un muelle lineal y  $F_d$  un amortiguador. El elemento contráctil activo  $T_A$  se introduce en secciones posteriores, y tiene una rigidez nula en el ajuste del modelo a los datos de tensión pasiva. Fuente: (Land, 2017)



Finalmente, en la figura 15 podemos observar una visión general del modelo de tensión activa. Los estados incluyen el estado bloqueado "B", el estado "U" de puentes cruzados no unidos, el estado "W" previo a la carrera de fuerza y el estado "S" generador de fuerza. Tanto el estado "W" como el "S" tienen un estado adicional  $\zeta_w$  y  $\zeta_s$ , que registran la distorsión media de los puentes cruzados en este estado. La unión del calcio a la troponina C (Trpn) impulsa la transición entre los estados "B" y "U" (Land, 2017).

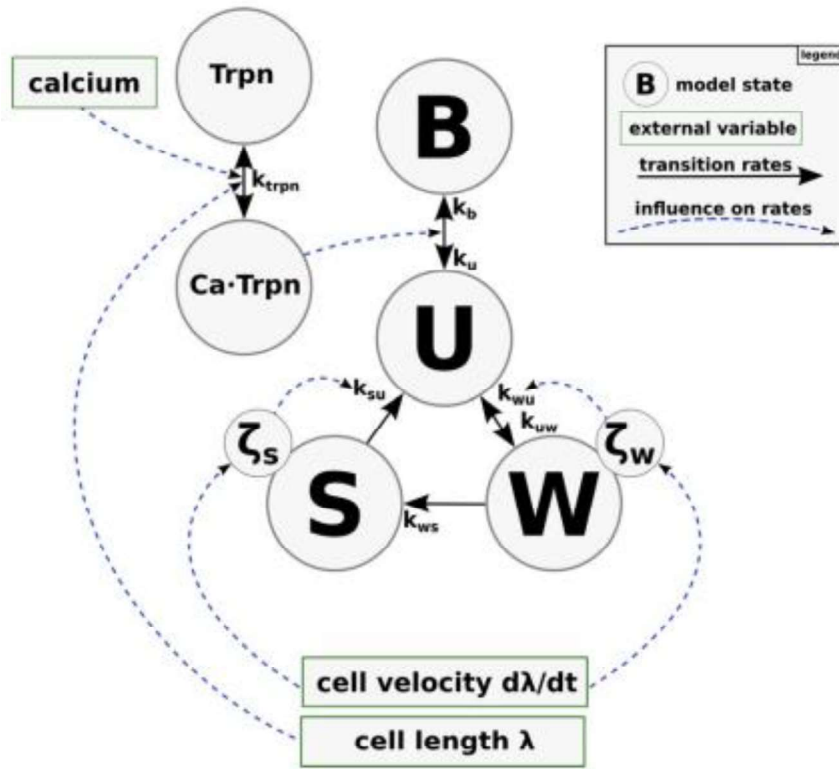


Figura 15. Visión general del modelo de tensión activa. Los estados incluyen el estado "bloqueado" "B", el estado "U" de puentes cruzados no unidos, el estado "W" previo a la carrera de fuerza y el estado "S" generador de fuerza. Tanto el estado "W" como el "S" tienen un estado adicional  $f_w$  y  $f_s$  que lleva la cuenta de la distorsión temática de los puentes cruzados en este estado. La unión del calcio a la troponina C (Trpn) impulsa la transición entre los estados "B" y "U". Fuente: (Land, 2017)

#### 4.4. Modelo electromecánico del cardiomiocito ventricular con insuficiencia cardíaca (O'Hara- Land y Tomek- Land)

La modelización y la simulación computacional basadas en humanos son poderosas herramientas para acelerar la comprensión mecanicista de la fisiopatología cardíaca y para desarrollar y evaluar intervenciones terapéuticas. El objetivo es calibrar y evaluar los modelos electromecánicos ventriculares humanos para investigar el efecto del acoplamiento electromecánico y la acción farmacológica sobre la electrofisiología ventricular humana, la dinámica del calcio y la contracción activa.

En este trabajo, se han integrado tanto el modelo de O'Hara como el de Tomek, que son los más recientes en la electrofisiología ventricular humana, el acoplamiento excitación-contracción y la contracción activa, y los modelos acoplados se calibraron utilizando datos experimentales humanos.

En el estudio (Margara, 2021) se realizaron simulaciones utilizando los modelos acoplados para cuantificar los efectos del acoplamiento electromecánico y la exposición a fármacos en la

electrofisiología y la generación de fuerza en cardiomiocitos y tejidos ventriculares humanos virtuales. Los modelos electromecánicos humanos calibrados resultantes arrojaron métricas de tensión activa, potencial de acción y transitorios de calcio que concuerdan con los experimentos para muestras humanas endocárdicas, epicárdicas y miocárdicas medias. Los resultados de la simulación predijeron correctamente la respuesta inotrópica de diferentes compuestos de referencia de acción multicanal y demostraron que el acoplamiento electromecánico mejora la robustez de la repolarización bajo la exposición a los fármacos en comparación con los modelos sólo electrofisiológicos.

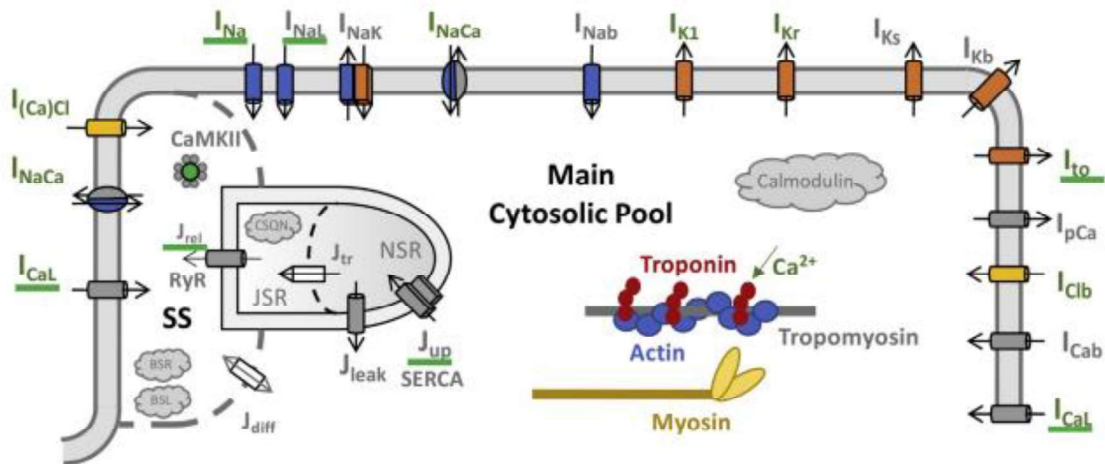


Figura 16. Modelo biofísico de base humana de la función electromecánica. Representación esquemática de las corrientes iónicas, la dinámica del calcio y las propiedades contráctiles consideradas. Fuente: (Margará, 2021)

La figura 16 muestra una ilustración del acoplamiento entre los modelos ToRORd y Land y los biomarcadores considerados en el estudio.

#### 4.5. Aplicación de la insuficiencia cardíaca a los modelos computacionales

Para aplicar los cambios que esta enfermedad, anteriormente explicada, se deben hacer modificaciones en las conductancias de los canales iónicos para replicar los efectos que esta produce en las células ventriculares humanas. Como se han utilizado dos modelos electromecánicos del ventrículo humano, estas variaciones en las corrientes no son idénticas, y por eso, se va a presentar una tabla donde se muestran las modificaciones realizadas en cada uno de los modelos.



| Variables           | ORd-Land | Torord-Land |
|---------------------|----------|-------------|
| CaMKa               | 150%     | 150%        |
| thL                 | 180%     | 180%        |
| INaL                | 130%     | 130%        |
| Ito                 | 40%      | 40%         |
| IK1                 | 68%      | 68%         |
| INaCa_i_ss (epi)    | 200%     | 200%        |
| INaCa_i_ss (endo)   | 160%     | 160%        |
| INaCa_i_ss (M)      | 160%     | 160%        |
| fCaLp_i             | -        | 1 (Max)     |
| ICaL_fractionSS_hf  | -        | 54%         |
| ICaL_fractionI_hf   | -        | 54%         |
| INaCa_fractionSS_hf | -        | 54%         |
| INaK                | 70%      | 70%         |
| jsrMidpoint         | -        | 80%         |
| Jrel                | -        | 54%         |
| Jrel_inf            | 80%      | -           |
| Jrel_infp           | 80%      | -           |
| Jleak               | 130%     | 130%        |
| Jup (endo)          | 45%      | -           |
| Jup (epi)           | 75%      | -           |
| Jup (M)             | 60%      | -           |
| Jupnp/jupp (endo)   | -        | 45%         |
| Jupnp/jupp (epi)    | -        | 75%         |
| Jupnp/jupp (M)      | -        | 60%         |
| CaT50               | 60%      | 70%         |

Tabla 1. Cambios aplicados a los modelos O'Hara-Land y TorOrd-Land para simular los efectos de la insuficiencia cardíaca. Modificaciones expresadas en porcentajes.

Aunque la mayoría de los cambios realizados para la simulación de la insuficiencia cardíaca son iguales en ambos modelos se puede observar que hay diferencias en el nombre de algunas variables y en cómo se fraccionan algunas de las corrientes y flujos que se simulan en cada modelo. La principal diferencia se debe a que en ToR-Ord se han aplicado cambios relacionados con la detubulación, que es característica de la insuficiencia cardíaca. Consiste en la pérdida de la estructura del miocito, afectando a la membrana celular, por lo que conlleva a la variación de algunos canales iónicos.

Solo se ha aplicado la detubulación al modelo de Tomek porque la detubulación afecta principalmente a los canales ICaL de la membrana celular que conforma los t-tubulos. En ORd, todos los canales ICaL están ubicados en el subespacio 'i' de la membrana, por lo que no separa los canales de los T-tubulos de los de la membrana del citosol (se podría hacer con una transformación de los subespacios, pero ya se testeó en trabajos anteriores y no salió correctamente). Sin embargo, el modelo de Tomek, diferencia entre ICaLss e ICaLi, por lo que para modelar la detubulación sólo hay que disminuir los canales del 'ss' y ajustar el resto, además de otras modificaciones (NCX y Jrel).

#### 4.6. Aplicación de fármacos que aumentan la contractilidad para el tratamiento de insuficiencia cardíaca en modelos electromecánicos

En la primera parte del trabajo se han utilizado fármacos que aumentan la contractilidad cardíaca para observar sus efectos en células ventriculares humanas que padecen insuficiencia cardíaca. Estos fármacos se pueden dividir en dos categorías, los que aumentan la contractilidad mediante la activación de la bomba SERCA y, otro fármaco, que aumenta la contractilidad mecánica. Por tanto, en los fármacos del primer grupo se va a modificar la parte electrofisiológica del modelo y en el del segundo grupo la parte mecánica.

##### 4.6.1. Fármacos activadores de la SERCA (Istaroxime y PST3093)

En la simulación del Istaroxime y de PST3093, la diferencia existente es que en el segundo de ellos no se debe modificar la corriente  $I_{NaK}$ , que en el fármaco Istaroxime se ve reducida en relación de la concentración.

| Variabes    | Istaroxime 20 $\mu$ M | Istaroxime 100 $\mu$ M | PST3093 |
|-------------|-----------------------|------------------------|---------|
| $I_{NaK}$   | 50%                   | 20%                    | -       |
| SERCA (Jup) | 130%                  | 130%                   | 130%    |

Tabla 2. Cambios aplicados en ambos modelos para simular los efectos de los fármacos Istaroxime, en su concentración terapéutica y seguridad toxicológica, y PST3093.

El PST3093 solo se ha calculado en una concentración, pero el Istaroxime se ha probado con dos concentraciones distintas para probar la influencia del bloqueo de la corriente  $I_{NaK}$ .

##### 4.6.2. Fármacos que aumentan la contractilidad mecánica (Omecamtiv Mecarbil)

El Omecamtiv Mecarbil es un fármaco activador de la miosina que va a intentar modelarse por primera vez para reproducir los resultados experimentales. Algunos estudios consideran que aumentando el parámetro  $k_{ws}$  del modelo de Land, Figura 15, para aumentar la transición de los puentes cruzados del estado débil al estado fuerte se podría llegar a simular los efectos de esta droga. Pero como aún no está totalmente definida su modelización, se va a realizar algunos ensayos y un test de sensibilidad para observar que cambios de parámetros mecánicos pueden hacer que las pruebas con este fármaco con modelos computacionales se asemejen más a los ensayos experimentales.

#### 4.7. Biomarcadores

En este trabajo se van a utilizar ciertos biomarcadores para comparar los efectos de los fármacos en los diferentes modelos computacionales. A continuación, se van a explicar para que se puedan entender claramente.

- **APD90 (Action Potential Duration 90):** este biomarcador mide la duración del potencial de acción cuando se ha completado el 90% del mismo, como podemos observar en la Figura 17. Es un parámetro clave los estudios cardíacos celulares, ya que la extensión o el acortamiento del potencial de acción es un riesgo potencial del inicio de arritmias. Al medir una duración, las unidades utilizadas son de tiempo, en concreto el ms, ya que se ajusta mejor a la duración del potencial de acción.
- **Ta (Active Tension):** la Ta mide la fuerza que ejerce la célula, parámetro que se utiliza en los modelos computacionales, aunque en los ensayos experimentales no se puede medir. La unidad de medida que se utiliza es el kPa.

- **Amp Cai (Amplitud Calcio Intracelular):** este biomarcador es bastante explícito en su nombre, mide la cantidad de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  que están en el medio intracelular. Tiene una unidades de concentración que en nuestro caso es mM.
- **DevF (Developed Force):** la DevF es un biomarcador muy relacionado con la Active Tension, ya que se corresponde con la amplitud de la fuerza efectuada por la célula, es decir el máximo menos el mínimo  $T_a$ . La unidad de medida utilizada es kPa.
- **TTP (Time to Peak):** se mide el tiempo desde que se inicia la contracción celular hasta que esta es máxima (Figura 18). Este biomarcador nos permite observar la velocidad de contracción de los cardiomiocitos. Al ser también una medición de tiempo tiene unidades de medida de tiempo.
- **EMw (ElectroMechanical window):** La ventana electromecánica (EMW), el intervalo entre el final de la onda T y el final de la presión ventricular izquierda (LVP), se ha utilizado para investigar la armonización entre las señales eléctricas y las fuerzas mecánicas del corazón. En el caso de células, se mide como la diferencia entre la duración de tensión y el APD. Cuanto mayor es este biomarcador mayor es el riesgo que hay de que se produzcan arritmias. Las unidades de medida utilizadas son unidades temporales.

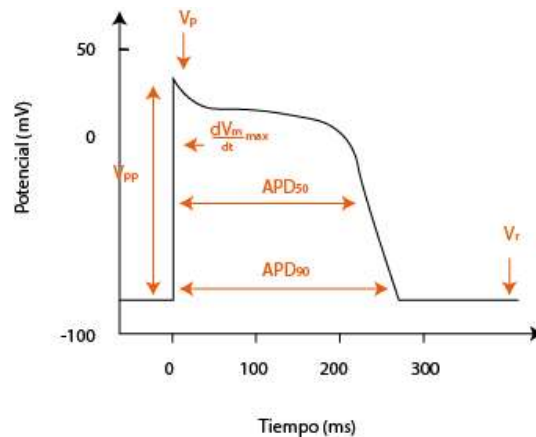


Figura 17. Representación gráfica del  $APD_{90}$  y otros biomarcadores relacionados con el potencial de acción.

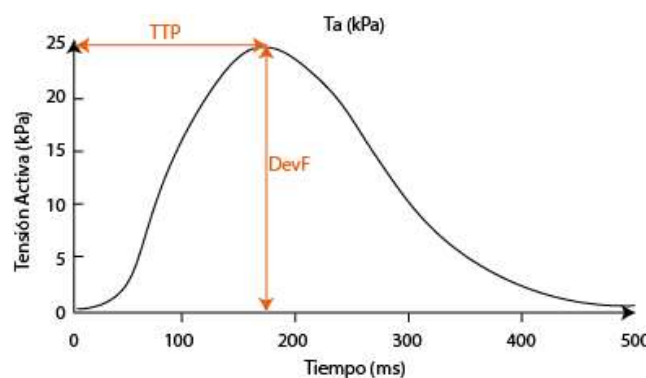


Figura 18. Representación gráfica del Time to Peak ( $TTP$ ) y de la Developed Force ( $DevF$ ).

#### 4.8. Generación y simulación de poblaciones de modelos

Para tener en cuenta la variabilidad biológica y la incertidumbre experimental, nuestro análisis se basó en la comparación entre poblaciones de "miocitos" (es decir, modelos). Para ello, se generó una población inicial de 1000 miocitos sanos aplicando aleatoriamente factores de escalado a un total de 27 parámetros al modelo de referencia, de modo que cada miocito tuviera

un conjunto diferente de parámetros combinados aleatoriamente. Los factores de escala siguieron una distribución normal con una media igual a 1 y una desviación estándar de 0,15. La calibración y el perfeccionamiento del modelo se llevaron a cabo comparando los resultados electrofisiológicos y mecánicos con los valores observados experimentalmente. Esto condujo a una población final de 187 miocitos sanos que mostraban características dentro del rango fisiológico. La población de miocitos HF se generó a partir de la sana cambiando los factores de escala de los parámetros como se detalla en el párrafo anterior.

A diferencia de la comparación entre modelos totalmente deterministas, la comparación entre poblaciones de modelos permite extraer parámetros significativos mediante métodos estadísticos. Esto hace que el resultado de las simulaciones sea robusto con respecto a la variabilidad natural, aumentando así su valor predictivo.

#### 4.9. Aplicación de fármacos a las poblaciones de modelos obtenidas

Para la aplicación de los efectos de los fármacos a las poblaciones de modelos se ha realizado un programa para automatizar la simulación. En este estudio se tiene que simular los efectos del Sotalol, Nifedipine y Risperidone, y se aplican los cambios mediante un factor multiplicador en las conductancias de los distintos canales iónicos. En este caso se realizan las modificaciones sobre las siete corrientes iónicas seleccionadas por el Grupo de Trabajo de Canales Iónicos de la iniciativa CiPA que son las más importantes en la generación del potencial de acción y las arritmias cardíacas ( $I_{Na}$ ,  $I_{NaL}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{to}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{K1}$  e  $I_{Ks}$ ) (Llopis-Lorente, 2020).

$$g_{i,drug} = g_i \left[ 1 + \left( \frac{D}{IC_{50,i}} \right)^h \right]^{-1}$$

El parámetro  $g_{i,drug}$  es la conductancia máxima del canal  $i$  en presencia del fármaco,  $D$  es la concentración del fármaco,  $IC_{50,i}$  es la dosis de respuesta semimáxima para este fármaco y la corriente a través del canal  $i$ , y  $h$  es el coeficiente de Hill que indica el número de moléculas de fármaco que se supone que son suficientes para bloquear un canal iónico.

La concentración de estos fármacos se ha obtenido mediante modelos farmacocinéticos (PK models) proporcionada por la empresa ExactCure que colabora con el grupo de investigación en el proyecto SimCardiTest financiado por la Comisión Europea. Se ha elegido la concentración en sangre más extrema que se adapte siempre a la dosis máxima de seguridad y además, se ha tenido en cuenta que el perfil de las personas que padecen insuficiencia cardíaca suele coincidir con gente con sobrepeso, por tanto, se ha escogido un paciente con sobrepeso para la concentración de insuficiencia cardíaca y una persona con un peso normativo para la prueba de paciente sano.

A continuación, en las Figuras 19, 20 y 21, se muestran las concentraciones en sangre obtenidas con los modelos PK de cada uno de los fármacos con la dosis de paciente sano y de paciente con posibilidades de padecer insuficiencia cardíaca (peso elevado).

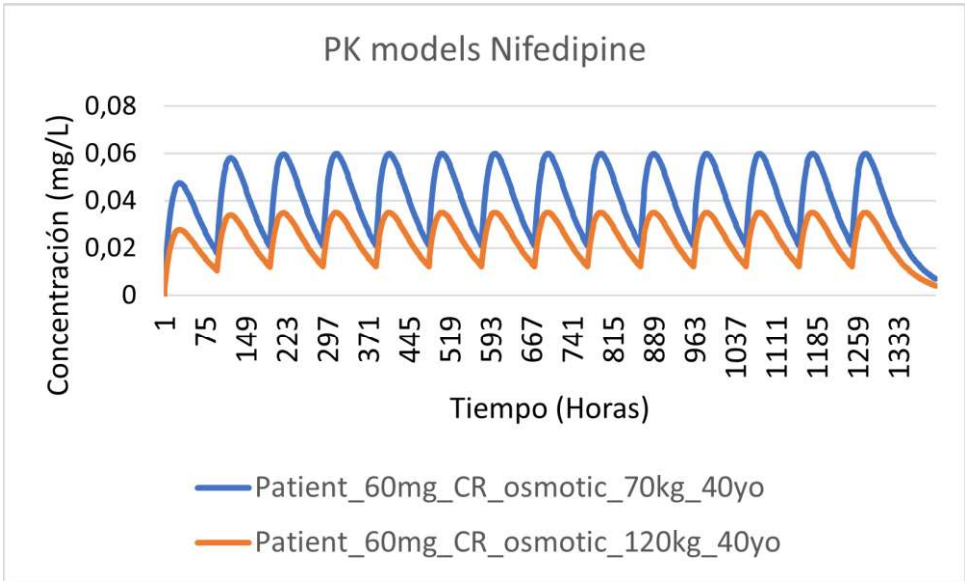


Figura 19. Modelo farmacocinético del Nifedipine de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.

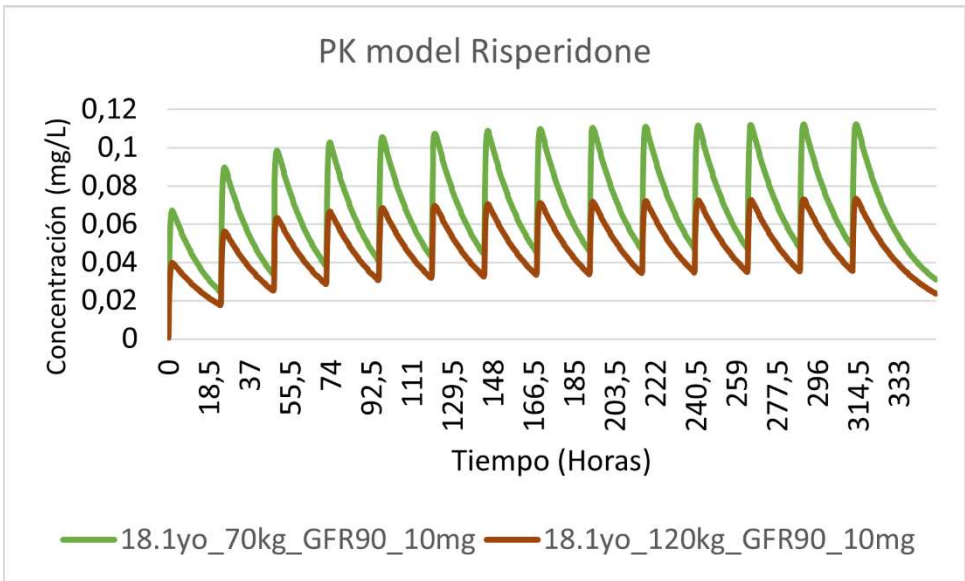


Figura 20. Modelo farmacocinético del Risperidone de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.

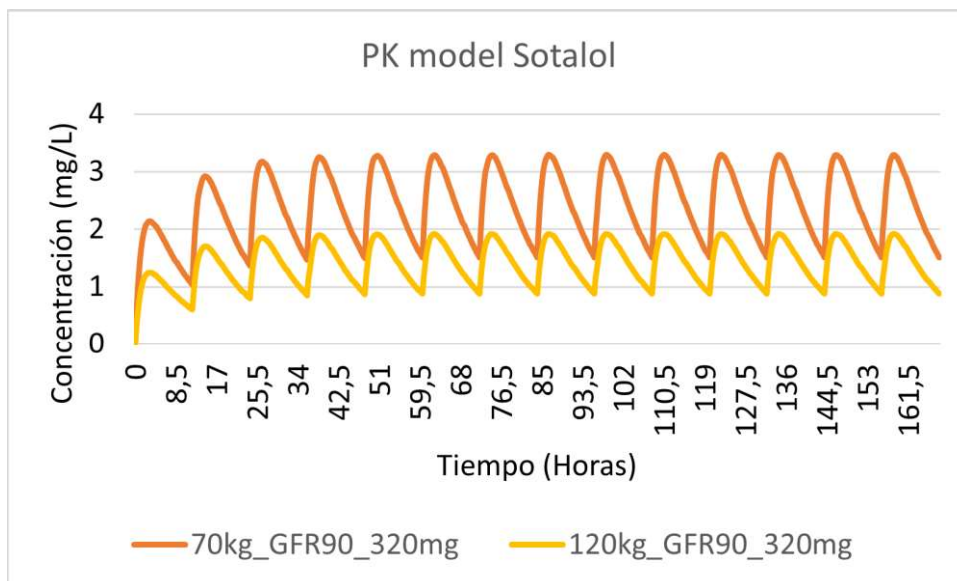


Figura 21. Modelo farmacocinético del Sotalol de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.

En estos modelos farmacocinéticos la concentración está expresada en mg/L, pero en el programa que se ha utilizado se le debía introducir la concentración como EFTPC, y por eso se utilizaba un factor de conversión con el valor máximo de cada uno de estos gráficos y el resultado de este es el que se ha utilizado en el estudio.

$$EFTPC = 10^6 \cdot \frac{(1 - Bound Fraction) \cdot [Concentración]}{Peso molecular}$$

El primer exponente puede cambiar dependiendo de las unidades de la concentración y el peso molecular y el *bound fraction* son factores que dependen del propio fármaco.

#### 4.10. Software utilizado: MATLAB

En este trabajo el software como herramienta principal ha sido MATLAB, en concreto la versión R2019b. Este software combina un entorno de escritorio perfeccionado para el análisis iterativo y los procesos de diseño con un lenguaje de programación de nivel alto que expresa las matemáticas de matrices y *arrays* directamente.

Además, permite el análisis de datos, el desarrollo de algoritmos y la creación de modelos y aplicaciones. Con esto y la generación y utilización de gráficas para visualizar, convierten a MATLAB en una herramienta muy útil para el desarrollo de este TFM. También hay que tener en cuenta la capacidad del software de crear interfaces gráficas y bibliotecas integradas de funciones matemáticas.

Es un software muy potente que, aunque presenta algunas limitaciones en los tiempos de computación, es una herramienta idónea para la realización de las tareas que son necesarias para el desarrollo de este trabajo.



## 5. Resultados y discusión de los resultados

### 5.1. Efecto de fármacos que aumentan la contractilidad en células con insuficiencia cardíaca

#### 5.1.1. Comparación entre fármacos activadores de la SERCA

##### 5.1.1.1. Modelo O'Hara-Land

Los primeros fármacos que se van a analizar en este trabajo van a ser los activadores de la SERCA, y por eso, primero se han hecho unas pruebas aumentando la actividad de esta, sin introducir el resto de los efectos que provocan estos fármacos, en este caso el Istaroxime y el PT3093.

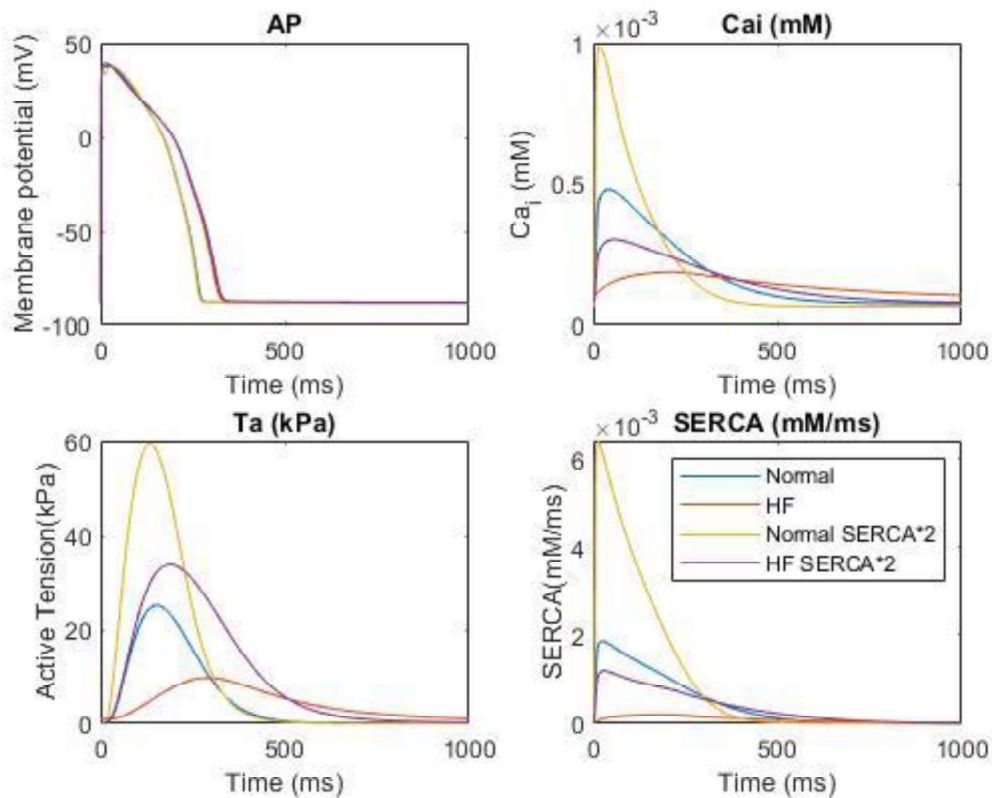


Figura 22. Representación del efecto de la activación de la bomba SERCA en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha).

Como podemos observar, aumentar la actividad de la bomba SERCA hace aumentar la fuerza que realiza la célula en la contracción (ver panel inferior-derecha de la Figura 22), y este aumento puede ayudar a los pacientes de insuficiencia cardíaca, ya que en esta patología la capacidad de contracción se ve disminuida, y con un aumento en la fuerza la contracción es mayor y por tanto el corazón podría distribuir de mejor manera la sangre por el cuerpo.

Como es lógico en el panel inferior-izquierdo se observan los aumentos producidos en la bomba SERCA introducidos directamente.

En el panel superior-izquierda se puede observar un aumento del APD, pero no se ve claramente condicionado por la SERCA, más bien se ven los cambios producidos por la insuficiencia cardíaca.

Finalmente, en el panel superior-derecha se puede hacer una correlación con la SERCA, teniendo en cuenta que cuanto mayor es el valor de esta bomba mayor es el calcio intracelular, como era de esperar.

Una vez comprobado esto, pasamos a analizar los fármacos, en este caso el PST3093 en una concentración única y el Istaroxime en dos concentraciones, la de seguridad toxicológica y la terapéutica.

Cómo podemos observar en el panel inferior-izquierda de la figura 23, todos los fármacos mejoran la contractilidad, pero el que mayores resultados proporciona, superando incluso la fuerza de contracción realizada por un paciente sin insuficiencia cardíaca, es el Istaroxime en la concentración de 100 $\mu$ M. Esto evidencia la mejora sustancial que proporciona este fármaco frente al PST3093 que está por detrás en la gráfica de fuerza de ambas concentraciones. Se puede observar también que no hay diferencias muy destacables en la duración del potencial de acción y que, como el PST3093 es el que menos activación de la SERCA provoca, es también el que tiene un nivel de calcio intracelular menor.

El APD también se ve reducido por los fármacos, siendo el que más afecta el Istaroxime con la concentración de 100  $\mu$ M. Sin embargo, ninguno de estos cambios permite llegar a este parámetro a valores de la célula sana (panel superior-izquierda).

En los dos paneles de la derecha se puede observar la activación de la bomba SERCA y como esta aumenta la concentración de calcio intracelular. El Istaroxime en su máxima dosis vuelve a ser fármaco que mayor activación produce sin llegar a valores de célula sana.

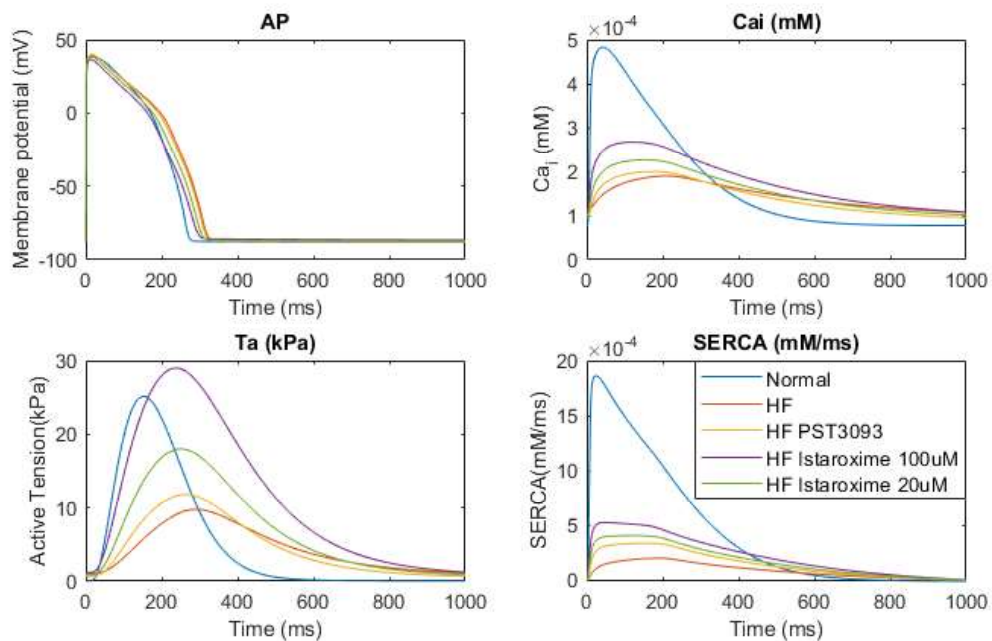


Figura 23. Representación del efecto del Istaroxime, en ambas concentraciones, y del PST3093 en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha).



### 5.1.1.2. Modelo Tomek-Land

En este caso con el modelo de Tomek-Land se va a seguir el mismo procedimiento que con el modelo de O'Hara-Land. Primero, se va a observar el efecto de aumentar la actividad de la bomba SERCA al doble y, posteriormente, se van a realizar las pruebas de los fármacos con células de insuficiencia cardíaca.

En la figura 24, se observa que del mismo modo que pasaba con el modelo de O'Hara-Land, el aumento de la actividad en la SERCA aumenta la fuerza de contracción (panel inferior-izquierda) y, por tanto, puede ser de gran utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En el panel superior izquierda se puede observar de nuevo el aumento del APD por la insuficiencia cardíaca, pero en esta ocasión se ve un poco más clara la reducción de este provocada por la activación de la bomba SERCA.

Los dos paneles de la derecha muestran la activación de la bomba SERCA y como esto provoca el aumento del calcio intracelular.

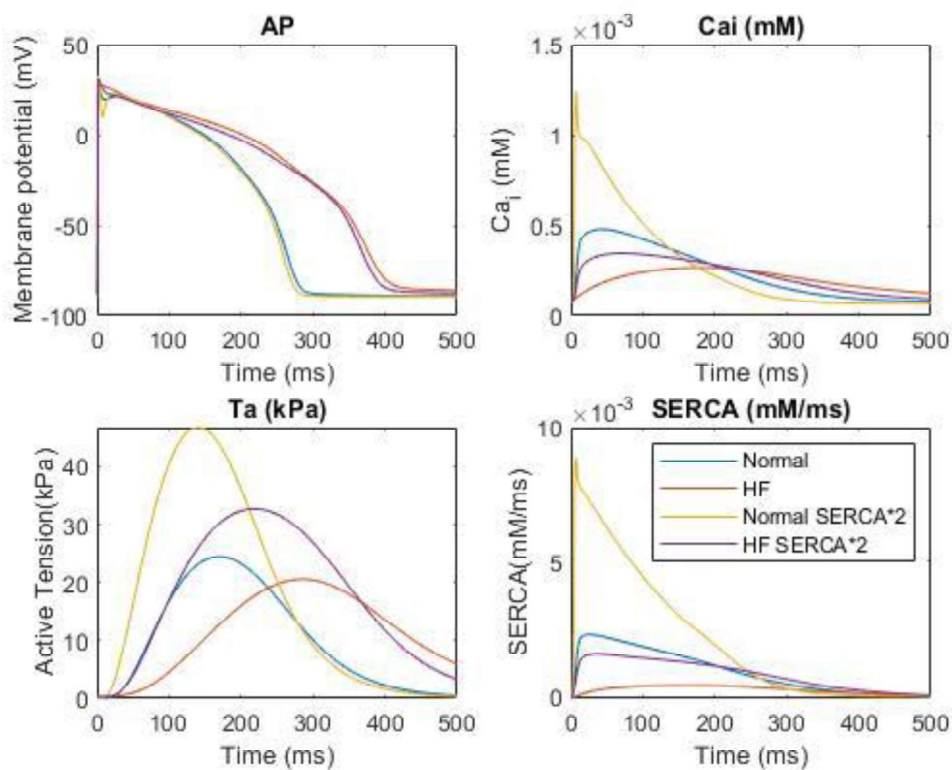


Figura 24. Representación del efecto de la activación de la bomba SERCA en el modelo de Tomek-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha).

A continuación, en el análisis de los fármacos utilizados en este trabajo (Figura 25), se puede ver que el funcionamiento en este modelo es un poco diferente que con el modelo de O'Hara-Land. En este caso, el Istaroxime con la concentración de  $20\mu\text{M}$  es el que provoca un mayor aumento en la fuerza de contracción (panel inferior-izquierdo). Además, también se observa que este mismo fármaco reduce unos 50 ms del TTP respecto al mismo biomarcador del paciente que padece insuficiencia cardíaca sin fármaco.

En el panel superior-izquierda se ve la reducción del APD siendo el Istaroxime con su mayor concentración el que más lo reduce.

En los paneles de la derecha se ve la activación de la bomba SERCA, pero se queda mucho más lejos tanto el calcio intracelular como en la SERCA de los valores de la célula sana.

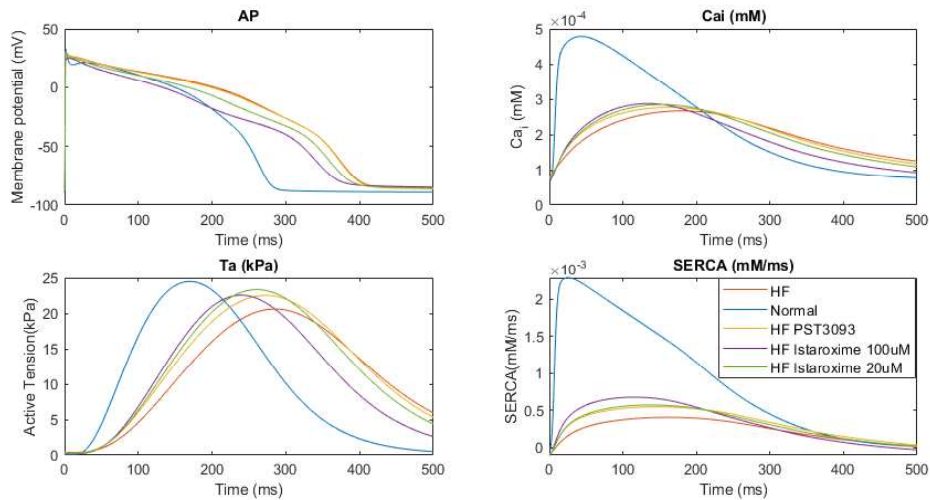


Figura 25. Representación del efecto del Istaroxime, en ambas concentraciones, y del PST3093 en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en el potencial de acción (panel superior-izquierda), en el nivel de calcio intracelular (panel superior-derecha), la tensión activa (panel inferior-izquierda) y la actividad de la propia bomba SERCA (panel inferior-derecha).

En estos dos modelos se ha observado un aumento importante en la fuerza producida por las células con insuficiencia cardíaca cuando se aplican los diferentes fármacos, pero se ven cambios en los diferentes modelos.

Sobre todo, estos cambios se aprecian en la fuerza producida, ya que en el modelo de O'Hara el que provoca un mayor aumento es el Istaroxime con su máxima concentración y sin provocar grandes cambios en el TTP.

Sin embargo, en el modelo de Tomek el mayor aumento de la fuerza está producido también por el Istaroxime, pero en este caso por la dosis terapéutica. Además, la dosis mayor de este fármaco provoca una gran reducción del Time to Peak.

Los aumentos producidos en la fuerza por todos los fármacos en el modelo de Tomek acercan mucho estos valores a los que se registran en una célula sana, algo muy diferente a lo sucedido en el modelo de O'Hara en el cual solo la máxima concentración del Istaroxime supera los valores sanos, pero los demás se quedan bastante alejados.

Todos estos datos nos indican que el Istaroxime es el fármaco que mejor soluciona los problemas que se generan por la insuficiencia cardíaca, pero ciertamente, en el modelo de Tomek-Land que es un poco más avanzado no se observan grandes diferencias, y el PST3093 tiene un modo de aplicación mucho mejor a lo largo de los años por lo tanto, sería conveniente realizar estos estudios a largo del tiempo para ver cómo cambia su efecto, ya que estamos tratando una enfermedad crónica que va a necesitar la aplicación del fármaco de por vida.

## 5.1.2. Simulación de efectos del Omecamtiv Mecarbil

### 5.1.2.1. Primeras pruebas con la modificación del modelo de O'Hara-Land

En las primeras simulaciones que se realizaron en este trabajo, se siguió la indicación de algunos estudios previos donde se indicaba que aumentando el parámetro del modelo de Land "kws" se reproduce con bastante exactitud los efectos del Omecamtiv Mecarbil, pero al realizar las primeras simulaciones y revisando estudios experimentales realizados con este fármaco (Horváth, 2017), se observó que si que aumentaba la fuerza de contracción como ocurre con el fármaco, pero no se ve plasmado el aumento del TTP que provoca el OM.

En concreto, el TTP de un paciente que se le ha administrado una dosis de  $1\mu\text{M}$  de OM aumenta en prácticamente 90 ms, y si la dosis es de  $10\mu\text{M}$  este parámetro aumenta en más de 250 ms (Figura 27). Estos cambios, no se reflejaban con la modificación del parámetro "kws", ya que como se observa en la figura 26, el TTP no sufre variaciones. Aunque por otra parte hay que tener en cuenta que los valores de TTP experimentales están medidos sobre el acortamiento celular, mientras que en las simulaciones obtenemos la tensión que produciría dicho acortamiento (contracción)

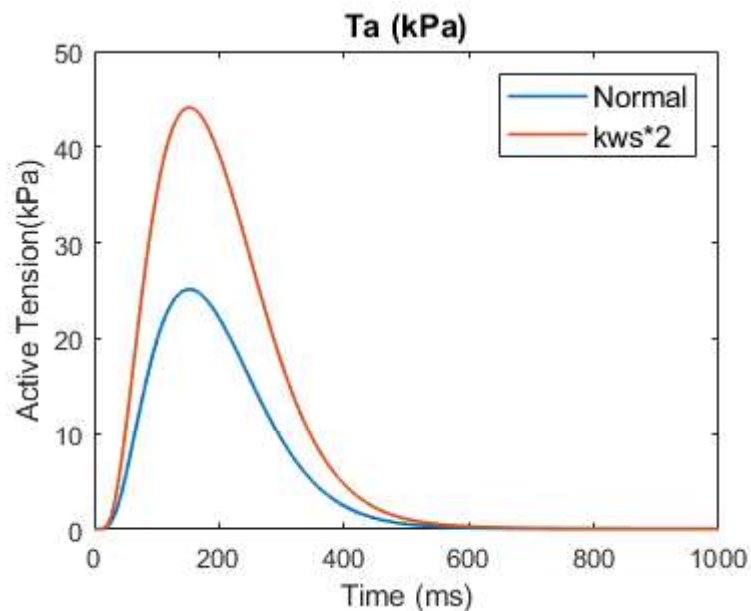


Figura 26. Representación del efecto del aumento del parámetro "kws" en el modelo de O'Hara-Land con y sin insuficiencia cardíaca en la tensión activa.

La discrepancia en TTP provocó que se sugiriera realizar un test de sensibilidad para poder interpretarlo y escoger las modificaciones que mejor representan los cambios del OM en los miocitos humanos.

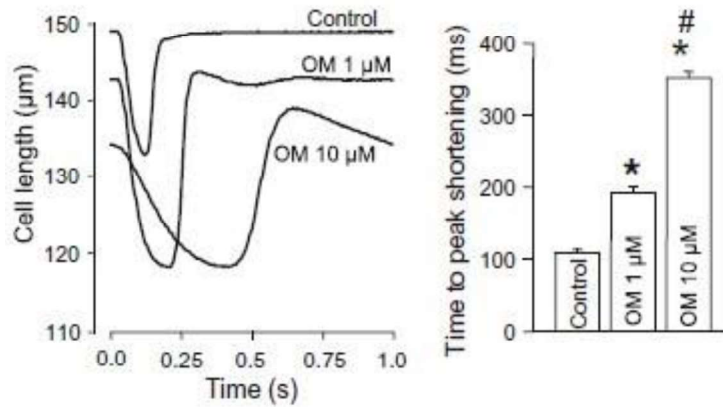


Figura 27. Efectos de la OM dependientes de la concentración sobre los parámetros de acortamiento de la célula sin carga a 1 Hz. Se muestra como cuanto mayor es la dosis de Omecamtiv Mecarbil, mayor es el TTP. Fuente: (Horváth, 2017)

#### 5.1.2.2. Test de sensibilidad modelo O'Hara-Land

Para realizar este test de sensibilidad nos hemos basado en los datos anteriormente expuestos de ensayos experimentales con Omecamtiv Mecarbil en células humanas sin ninguna patología (Horváth, 2017), y, por tanto, se extrapolarán los datos tomados de este test de sensibilidad a las simulaciones que realizaremos más tarde con el modelo que reproduce los cambios provocados por la insuficiencia cardíaca.

La primera limitación que tenemos en esta prueba es que en los estudios experimentales hay variaciones en el potencial de acción que no se pueden recrear porque vienen dados por las diferencias en la longitud de la célula. Esto es irreproducible en las simulaciones ya que la longitud viene dada por el parámetro "*lambda*" y este no varía durante la simulación, es un parámetro fijo que se establece al inicio de esta.

Además de esto, en los estudios experimentales se utiliza como parámetro la longitud de la célula, y como nosotros no podemos disponer de este dato en las simulaciones, se ha realizado una equivalencia entre esta longitud y la fuerza ejercida por la célula al contraerse.

Una vez comentadas las limitaciones, se ha tomado la dosis de 1 µM y se ha hecho una relación entre el dato con OM y el dato en control. Primero se ha hecho esta relación con la diferencia que existe entre la longitud inicial de la célula y la longitud en el momento de máxima contracción tanto en control como con el uso de OM, cuyo resultado ha sido de 1,58 o lo que es lo mismo, la contracción de la célula incrementa un 58,8% cuando se suministra esta dosis de Omecamtiv Mecarbil.

Posteriormente, se hizo el mismo proceso con el TTP, y en este caso el resultado fue de 1,90, es decir, este parámetro aumenta un 90% con la administración de OM con una dosis de 1µM.

| Length dif. control | Length dif. 1uM OM | Relation   |
|---------------------|--------------------|------------|
| 17                  | 27                 | 1,58823529 |

Tabla 3. Relación con la diferencia que existe entre la longitud inicial de la célula y la longitud en el momento de máxima contracción tanto en control como con el uso de OM.

| TTP Control | TTP 1uM OM | Relation  |
|-------------|------------|-----------|
| 105         | 200        | 1,9047619 |

Tabla 4. Relación de la diferencia existente entre el TTP del control y cuando se usa el OM.

Una vez se tienen estos datos, se realizaron simulaciones con el modelo de O'Hara-Land modificando cuatro parámetros que modulan la dinámica del modelo de tensión activa: "kws", "kwu", "kuw" y "ksu". U es el estado de desprendimiento de la miosina, cuando los sitios de unión de la miosina en la actina están desbloqueados; W es el pre-powerstroke; y S es el post-powerstroke, cuando se produce la fuerza. Cada parámetro es una variable que simula el cambio de un estado a otro. Se han modificado cada uno de estos parámetros individualmente, y, además, los parámetros "kwu" y "kuw" se han modificado por parejas para simular su dependencia.

Las modificaciones realizadas han sido muy simples, se ha variado su valor al doble y a la mitad y con estos cambios se han observado los datos y se han realizado las mismas relaciones que con los datos experimentales, es decir, tomando el dato tanto de la fuerza máxima como del TTP de las simulaciones con los cambios en los parámetros se han dividido por los mismos datos en las simulaciones de células sanas sin la aplicación de ninguna sustancia.

En la Figura 28 se pueden observar las fuerzas generadas por cada célula con las distintas modificaciones que se han realizado en los parámetros mecánicos de esta.

El resultado de estas relaciones se ha comparado con las relaciones que se habían obtenido anteriormente de los ensayos experimentales y se ha hecho una relación entre ellas lo que nos hace ver que los parámetros *Dif. Rel. Ta* y *Dif. Rel. TTP* de la tabla 5 cuanto más se acerquen al 1 mejor reproducen los cambios que se producen en cada parámetro respectivamente y viceversa.

| O'Hara-Land     | TTP (ms) | MaxTa (kPa) | Relation Ta | Dif. Rel. Ta | Relation TTP | Dif. Rel. TTP |
|-----------------|----------|-------------|-------------|--------------|--------------|---------------|
| Normal          | 152,2408 | 25,1461     | -           | -            | -            | -             |
| ksu 2           | 145,7532 | 14,3190     | 0,56943224  | 0,358531409  | 0,957385931  | 0,502627614   |
| ksu 0,5         | 179,3068 | 37,4282     | 1,48842962  | 0,937159389  | 1,177784142  | 0,618336675   |
| kuw 2           | 165,7517 | 40,7311     | 1,61977802  | 1,019860233  | 1,088746906  | 0,571592126   |
| kuw 0,5         | 145,7532 | 14,3190     | 0,56943224  | 0,358531409  | 0,957385931  | 0,502627614   |
| kws 2           | 152,2279 | 44,1066     | 1,75401354  | 1,104378899  | 0,999915266  | 0,524955515   |
| kws 0,5         | 152,2501 | 13,5194     | 0,53763407  | 0,338510338  | 1,000061087  | 0,525032071   |
| kwu 2 kuw 2     | 152,2446 | 25,9037     | 1,03012793  | 0,648599069  | 1,000024960  | 0,525013104   |
| kwu 2 kuw 0,5   | 137,6745 | 7,97700     | 0,31722613  | 0,199734971  | 0,904320655  | 0,474768344   |
| kwu 2           | 142,5203 | 14,7963     | 0,58841331  | 0,370482456  | 0,936150493  | 0,491479009   |
| kwu 0,5 kuw 2   | 181,2566 | 57,6407     | 2,29223220  | 1,443257308  | 1,190591484  | 0,625060529   |
| kwu 0,5 kuw 0,5 | 156,0349 | 23,7376     | 0,94398734  | 0,594362398  | 1,024921703  | 0,538083894   |
| kwu 0,5         | 165,7499 | 38,8023     | 1,54307427  | 0,971565284  | 1,088735083  | 0,571585918   |

Tabla 5. Datos completos tanto experimentales como de simulación, donde se realiza la relación entre ambas relaciones para observar que modificación realizada en la simulación se acerca más a los valores experimentales.

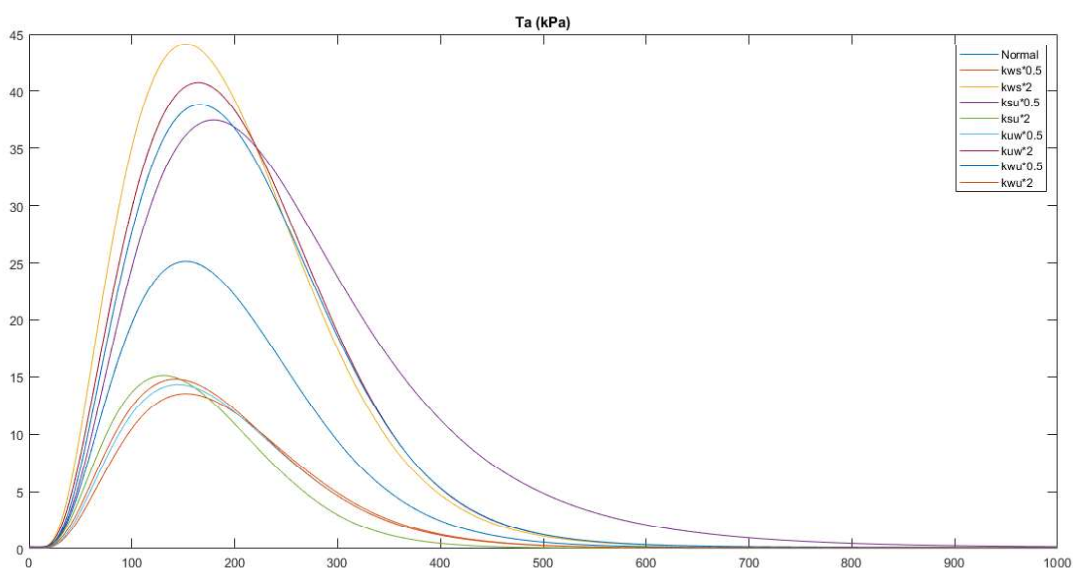


Figura 28. Representación de todas las variaciones que se han realizado en el análisis de sensibilidad con el modelo de O'Hara-Land.

|        | ksu 2 | ksu 0,5 | kuw 2 | kuw 0,5 | kws 2 | kws 0,5 | kwu 2 | kwu 2 | kwu 2 | kwu 0,5 | kwu 0,5 | kwu 0,5 |
|--------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|-------|-------|---------|---------|---------|
| TTP    |       | 0,62    | 0,57  |         | 0,52  | 0,52    | 0,52  |       |       | 0,63    | 0,54    | 0,57    |
| Max Ta |       | 0,93    | 1,01  |         | 1,10  |         |       |       |       | 1,44    |         | 0,97    |

Tabla 6. Representación final del test de sensibilidad, cuanto más blanco es el cuadro mayor es la adaptación a los datos experimentales. Los cuadros totalmente negros son valores muy alejados de los obtenidos por estudios experimentales.

Finalmente, en la tabla 6 se puede observar de forma resumida el resultado del análisis de sensibilidad, cuanto más blanco esté la cuadrícula mejor reproduce el resultado, y los cuadros en negro significan que están muy lejos de los resultados experimentales. Con esto, encontramos cuatro posibles candidatos que son:

- Reducir a la mitad el "ksu": Tiene un aumento importante en el TTP y la relación de la fuerza máxima está bastante ajustada.
- Aumentar al doble el "kuw": Aunque los valores de fuerza son prácticamente perfectos, el aumento del TTP es muy pequeño.
- Reducir a la mitad el "kwu": Mismo caso que el anterior, valores de fuerza muy buenos pero el aumento del TTP no marca realmente la diferencia.
- Variación por parejas de aumentar al doble "kuw" y disminuir a la mitad "kwu": Tiene el mejor valor en TTP, pero el aumento de la fuerza sobrepasa por un 40% los datos experimentales.

Con estas cuatro modificaciones, se van a hacer simulaciones con el modelo de O'Hara-Land y Tomek-Land para observar su comportamiento, aunque el parámetro que más se ajusta según el test de sensibilidad realizado es la reducción de "ksu".



### 5.1.2.3. Resultado simulación del OM en modelo O'Hara-Land

Una vez realizado el test de sensibilidad con el modelo de O'Hara-Land, se realizaron simulaciones con los cambios que mejor reproducían el comportamiento del OM, primero en modelos de células sanas y posteriormente en modelos de células con insuficiencia cardíaca.

En la figura 29, se puede observar cómo tres las modificaciones aumentan la fuerza de contracción entorno a unos 15 kPa, excepto la modificación por pares que la aumenta hasta prácticamente alcanzar los 60 kPa, teniendo así un diferencial de 35 kPa con el modelo sin modificaciones. Esto nos muestra el problema que ya contemplábamos en el test realizado anteriormente que esta modificación propicia un incremento demasiado pronunciado en la fuerza de contracción.

Finalmente, en la figura 30 se observa el efecto de estos cambios en modelos de células con insuficiencia cardíaca. El dato más relevante es que con la modificación por pares aumentando el parámetro "kuw" y disminuyendo "kwu" se consigue una fuerza mayor de la que se obtiene con la simulación de células sanas control. Este dato sigue dejando patente que tal vez este incremento es demasiado grande para reproducir los efectos del Omecamtiv Mecarbil.

Las otras tres modificaciones con insuficiencia cardíaca están en torno a un diferencial negativo de fuerza de contracción de 7,5 kPa en relación con la fuerza de una célula sana, mientras que la modificación por pares obtiene un diferencial positivo de 5 kPa sobre el modelo de célula sana y de 20 kPa sobre el modelo de célula con insuficiencia cardíaca.

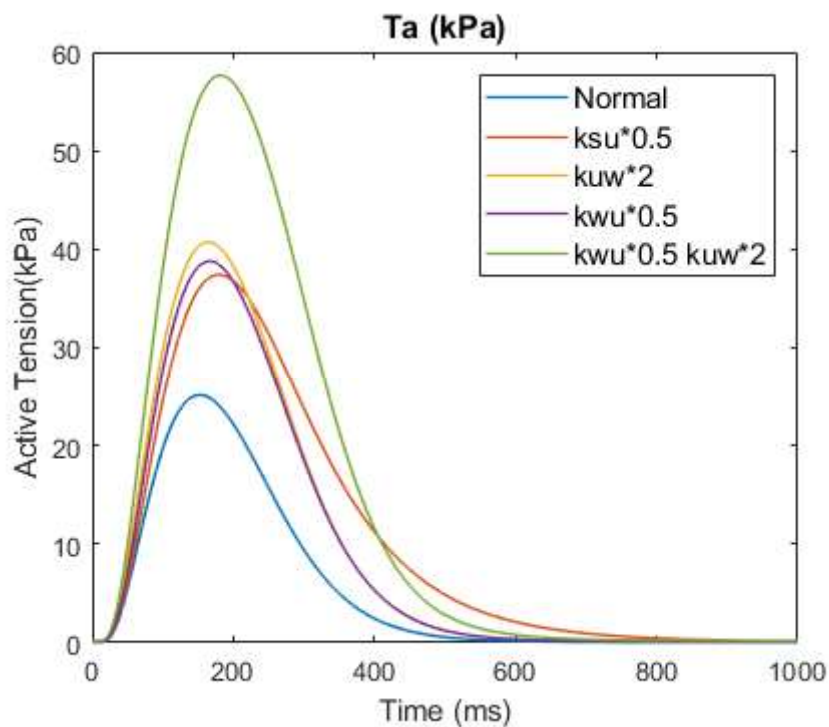


Figura 29. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de O'Hara-Land con células sanas.

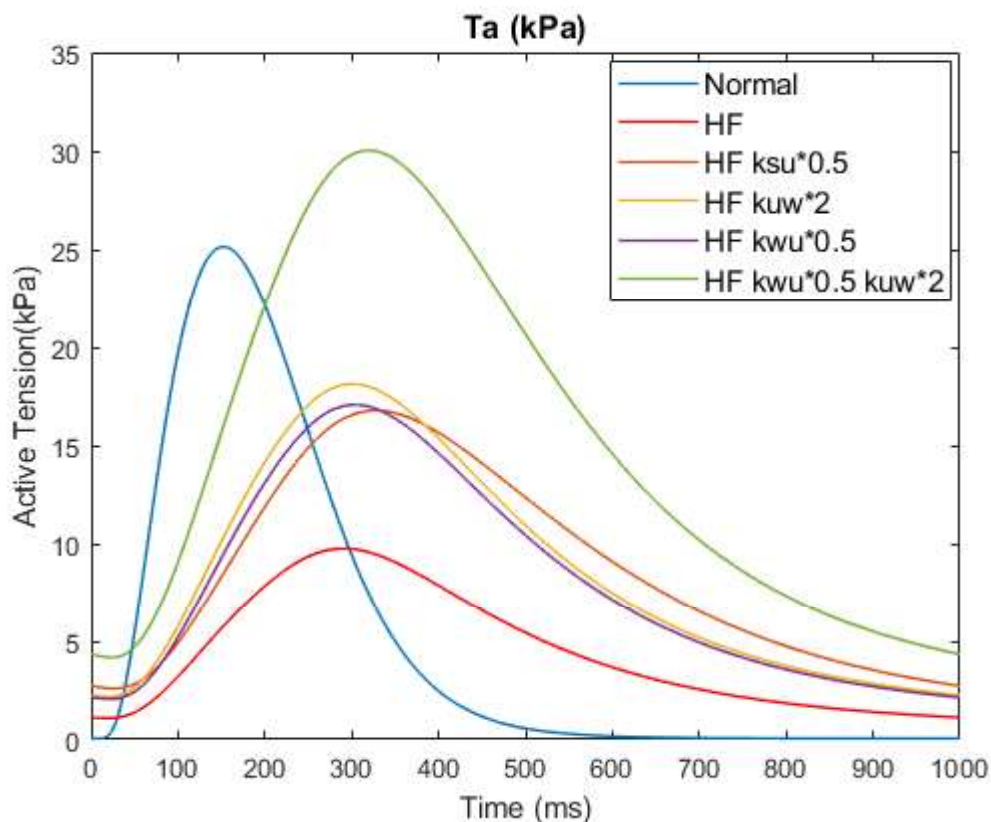


Figura 30. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de O'Hara-Land en células con insuficiencia cardíaca.

#### 5.1.2.4. Resultado simulación del OM en modelo Tomek-Land

Una vez analizadas las modificaciones en el modelo de O'Hara-Land, se procede a realizar las mismas simulaciones con el modelo de Tomek-Land para realizar una comparación entre ellas y así observar diferencias entre los modelos en la reproducción de estos cambios en los parámetros del modelo mecánico.

En la figura 31, se observan los modelos de células sanas y son prácticamente iguales que los que se obtienen con el modelo de O'Hara-Land. La modificación por pares es la que más aumenta la fuerza de contracción con un diferencial positivo frente a la simulación de una célula sana sin cambios en sus parámetros de 27 kPa. Las demás modificaciones propician un aumento de en torno a 14 kPa con relación a la simulación de una célula normal.



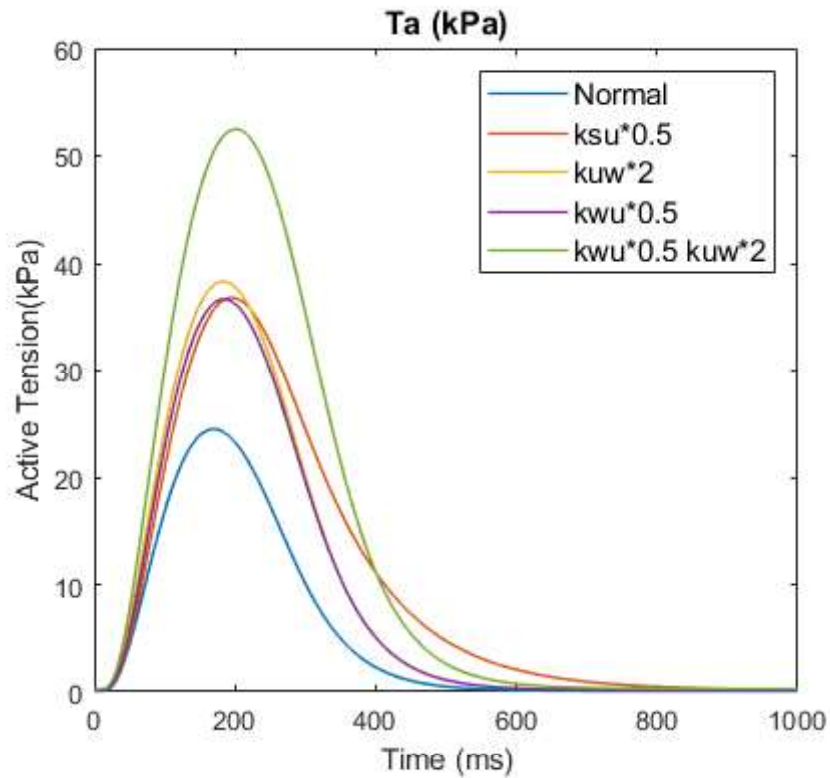


Figura 31. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de Tomek-Land con células sanas.

En cambio, cuando se hizo la prueba de estos cambios introduciendo la insuficiencia cardíaca sí se observan diferencias claras con el modelo de O'Hara-Land. Simplemente observando la figura 32, se puede ver que todas las modificaciones realizadas para simular el efecto del Omecamtiv Mecarbil superan la fuerza de contracción realizada por la célula sana. Esto se debe a que la disminución de la fuerza por la insuficiencia cardíaca en este modelo no es tan pronunciada y, por tanto, el incremento producido por la variación de los parámetros del modelo mecánico es mayor que esta. La modificación por pares obtiene una fuerza de contracción de 52 kPa y las otras tres variaciones se quedan entorno a los 34 kPa por los 25 kPa de la simulación de la célula sana.

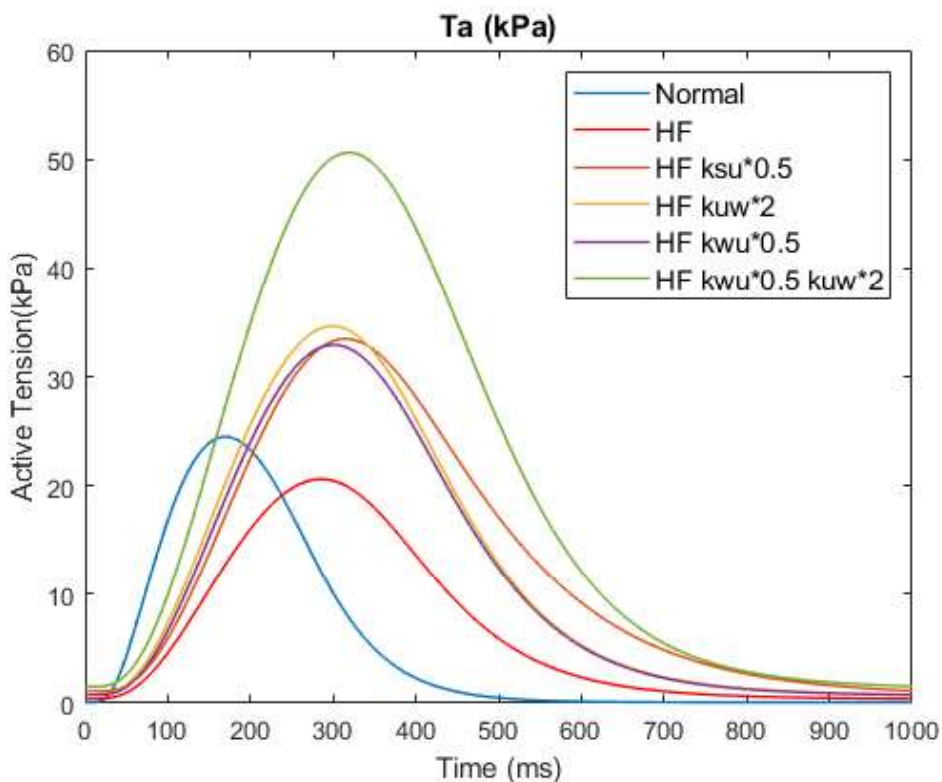


Figura 32. Representación de la fuerza activa de las tres modificaciones escogidas del test de sensibilidad en el modelo de Tomek-Land en células con insuficiencia cardíaca.

5.1.2.5. *Modificaciones realizadas para reproducir fielmente los efectos del Omecamtiv Mecarbil*

Siguiendo las indicaciones que se observan en (Planelles-Herrero, 2017) hay un aumento del pre-powerstroke debido al aumento de  $kuw$  y la disminución de  $kws$ .

La relación entre los factores de escala y la concentración de fármaco es una ecuación de Hill que aumenta el parámetro ( $>1$  para  $kuw$ ) o lo reduce ( $<1$  para  $kws$ ) al aumentar la dosis ( $D$ ).

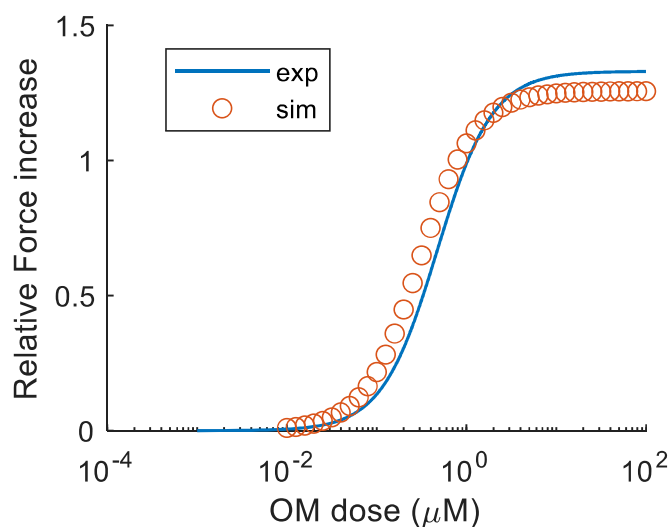


Figura 33. Relación dosis-efecto. Curva experimental obtenida a partir de una ecuación de colina (azul) y curva simulada tras aplicar el modelo OM.

Sólo se han obtenido los Emax de cada ecuación mediante un método de optimización (es decir, los parámetros que minimizan el error al cuadrado entre la curva experimental y la simulada, se puede observar en la Figura 33). Se han utilizado los mismos IC50 y h que en la ecuación de Hill del efecto del fármaco.

Factores de escala:

$$sf_{kuw} = 1 + \frac{3.1554}{1 + \left(\frac{0.47}{[D]}\right)^{1.4}}$$

$$sf_{kws} = 1 - \frac{0.0875}{1 + \left(\frac{0.47}{[D]}\right)^{1.4}}$$

Hay que tener en cuenta que todas estas modificaciones se han realizado para modelos de miocitos sanos, esto luego se aplicará a miocitos con insuficiencia cardíaca.

En las Figuras 34 y 35 se muestran los resultados en células sanas y con insuficiencia cardíaca cuando se aplica una dosis de 0,1µM. Se observa un aumento de la tensión activa pero no del TTP. A mayores concentraciones de OM, el TTP con este modelo aumenta hasta un 20%. Sin embargo, a dosis habituales de administración, el incremento de TTP es despreciable. Con nuestro modelo no podemos comprobar cómo sería el acortamiento celular, pero debido a la relación existente entre fuerza y acortamiento, es probable que tampoco aumentara el TTP en la contracción de los cardiomiocitos.

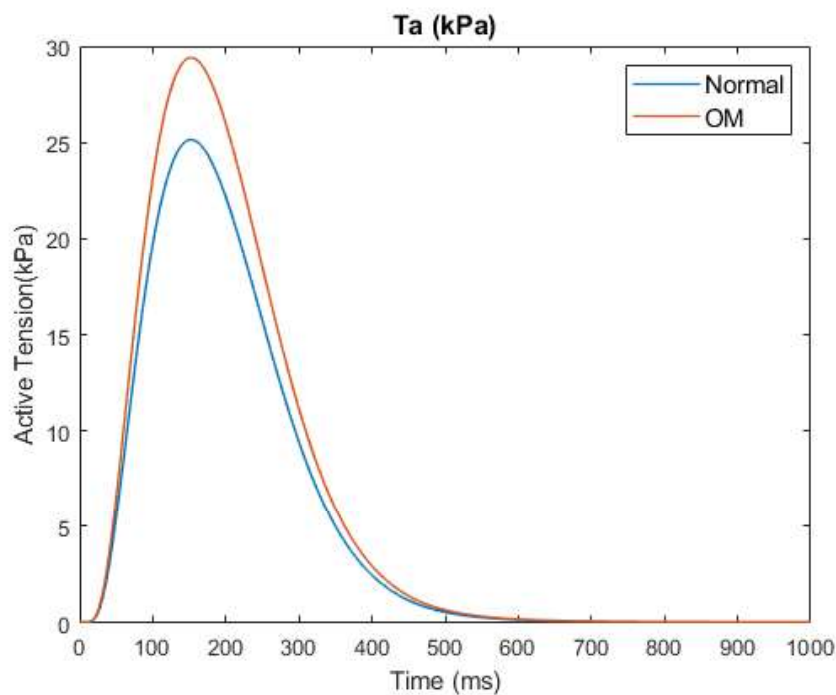


Figura 34. Simulación de la Tensión activa con la aplicación del OM con el modelo final en células sanas.

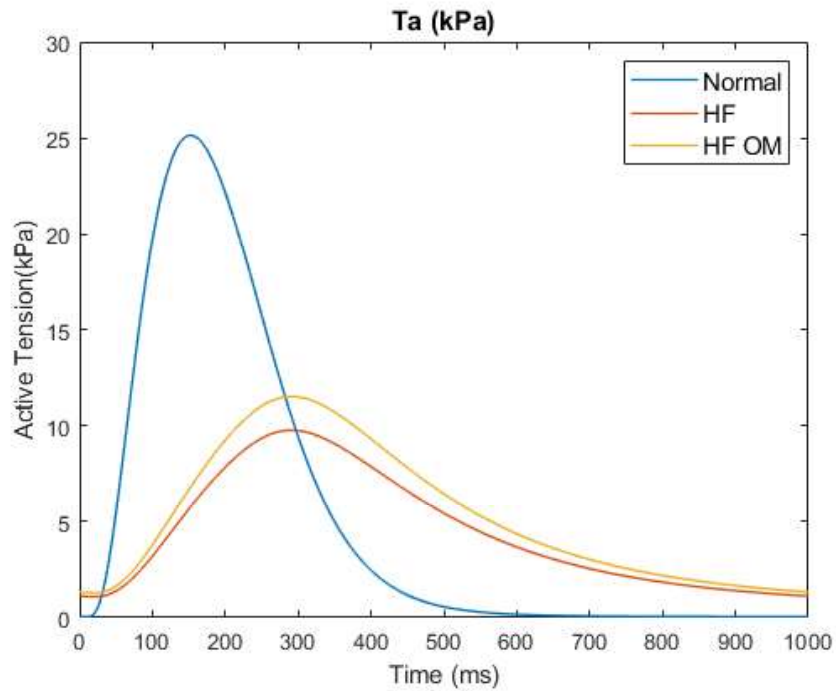


Figura 35. Simulación de la Tensión activa con la aplicación del OM con el modelo final en células con insuficiencia cardíaca, con la comparación de la célula sana.

## 5.2. Población de modelos electromecánicos

Para empezar, se realizaron simulaciones de la población de modelos escogida simplemente con o sin la patología de la insuficiencia cardíaca, esto nos permite observar las diferencias básicas de la enfermedad, como el alargamiento del potencial de acción, el cual es un importante factor proarrítmico, y la disminución de la fuerza de contracción, que impide que la sangre salga del corazón con la fuerza necesaria para suministrar el oxígeno y los demás nutrientes necesarios al resto del cuerpo. El resultado de estas poblaciones con y sin insuficiencia cardíaca se observa en la Figura 36, en la cual se representa en azul la población sana y en rojo la población con la patología.

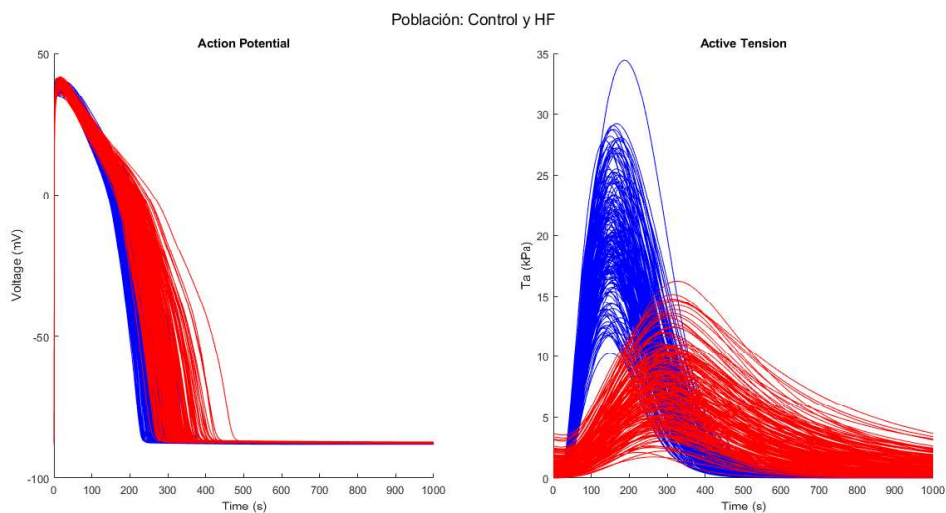


Figura 36. Representación de la población de modelos con y sin insuficiencia cardíaca en el modelo de O'Hara-Land.

### 5.3. Efecto de los fármacos sobre la población de modelos electromecánicos

Una vez ya se ha analizado la población de modelos y los resultados que se obtienen para células sanas y células con insuficiencia cardíaca, se procede a empezar el análisis de seguridad farmacológica en las 2 condiciones.

Este análisis consiste en observar si el comportamiento de fármacos ya clasificados según su peligrosidad cambia cuando el paciente padece esta enfermedad y, por tanto, si sería compatible su administración cuando se sufra insuficiencia cardíaca.

Como ya se ha explicado anteriormente, los tres fármacos a tratar en este trabajo son el Nifedipine (seguro), Risperidone (riesgo intermedio) y Sotalol (riesgo alto).

Para realizar este estudio se ha escogido la población de modelos porque muestra aproximadamente la variabilidad de la población real. Así se van a realizar simulaciones con y sin la enfermedad y con y sin la aplicación del fármaco. Seguidamente estas van a ser analizadas mediante gráficos de caja de bigotes (*boxplot*) e histogramas.

#### 5.3.1. Histogramas de porcentajes de prolongación en población de células sanas y de células con insuficiencia cardíaca

Para observar los efectos que producen estos fármacos cuando el paciente en el que se aplican padece insuficiencia cardíaca se procede a realizar unos histogramas con cada una de las drogas que realiza una comparación entre estas simulaciones y la población sin aplicación del fármaco, tanto con células sanas como con insuficiencia cardíaca.

Para que se entienda mejor, se obtienen los valores de la población sana con la aplicación del fármaco y estos se restan por los valores de la población con insuficiencia cardíaca con la aplicación del mismo fármaco. Por ejemplo, se resta el APD de la población sana a la población sana con la aplicación de Nifedipine y, además, se resta el APD de la población con insuficiencia cardíaca a la población con insuficiencia cardíaca con Nifedipine. Con esto, conseguimos observar que cambios provocan en cada biomarcador, y con ello ver si cambia su comportamiento dependiendo de esta patología que se está investigando.

El primer fármaco que se va a analizar es el Nifedipine que es el que está catalogado como seguro. La figura 37 nos muestra el histograma de porcentajes de este fármacos, donde se puede observar que la variación en los biomarcadores APD, AmpCai y DevF es menor cuando se aplica en insuficiencia cardíaca, pero se puede observar que claramente siguen la misma dinámica que cuando se utiliza el Nifedipine en la población de células sanas. Sin embargo, el TTP cambia su dinámica. Cuando se aplica el fármaco en la población de células sanas este biomarcador tiende a disminuir, en cambio, cuando se utiliza en la población de células con insuficiencia cardíaca este aumenta. Además, se observa, que la EMw no presenta cambios muy grandes.

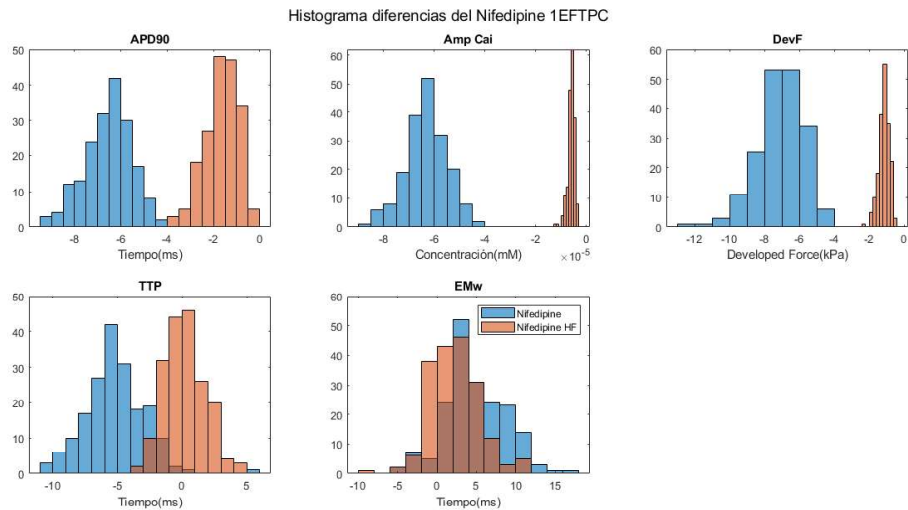


Figura 37. Histograma de porcentajes de prolongación del Nifedipine que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa el APD, la amplitud de calcio intracelular, la DevF, el TTP y la EMw.

En la figura 38 se muestran los datos del Risperidone, catalogado con un riesgo intermedio. Se puede observar, como pasaba con el Nifedipine, una disminución de la variabilidad del Amp Cai y DevF, que siguen la misma dinámica que cuando se aplica en células sanas, pero con una reducción de este cambio mientras que el APD permanece prácticamente con los mismos valores. Las mayores diferencias las encontramos en el TTP, que aumenta cuando se utiliza la droga en la población con insuficiencia cardíaca, y el EMw que, aunque sigue con la misma dinámica que en células sanas, la disminución es menor.

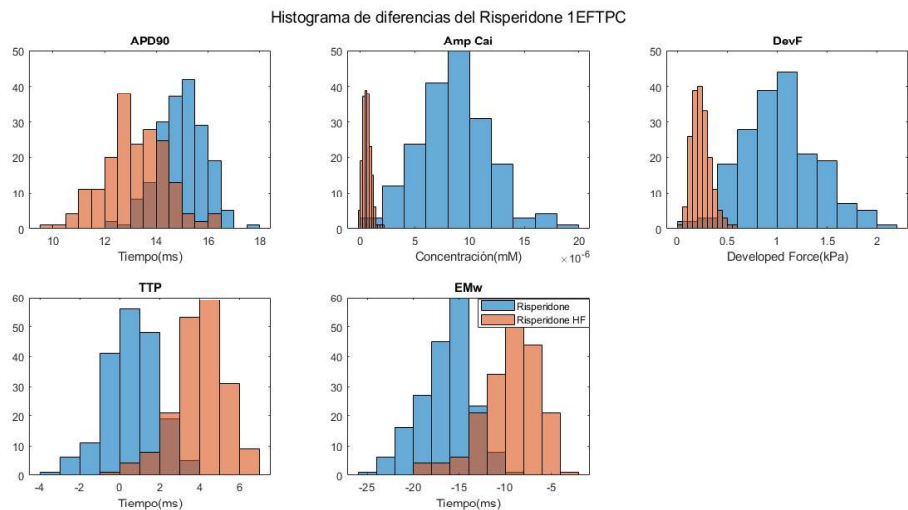


Figura 38. Histograma de porcentajes de prolongación del Risperidone que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa el APD, la amplitud de calcio intracelular, la DevF, el TTP y la EMw.

Finalmente, se analiza el fármaco Sotalol que está clasificado con un riesgo alto, figura 39. Como ocurría con el Risperidone, los biomarcadores Amp Cai y DevF siguen la misma dinámica que cuando se utilizan en células sanas, pero con una variabilidad reducida. También hay un

comportamiento parecido al fármaco anterior con el APD, donde los valores son muy similares en ambas poblaciones de modelos y en el EMw, que sigue la misma dinámica en la que se reduce el valor de este parámetro, pero con una diferencia menor. En este caso, el mayor cambio también se produce en el TTP, ya que en células sanas el Sotalol provoca una disminución del biomarcador, pero si se aplica en células con insuficiencia cardíaca el resultado es un aumento de este.

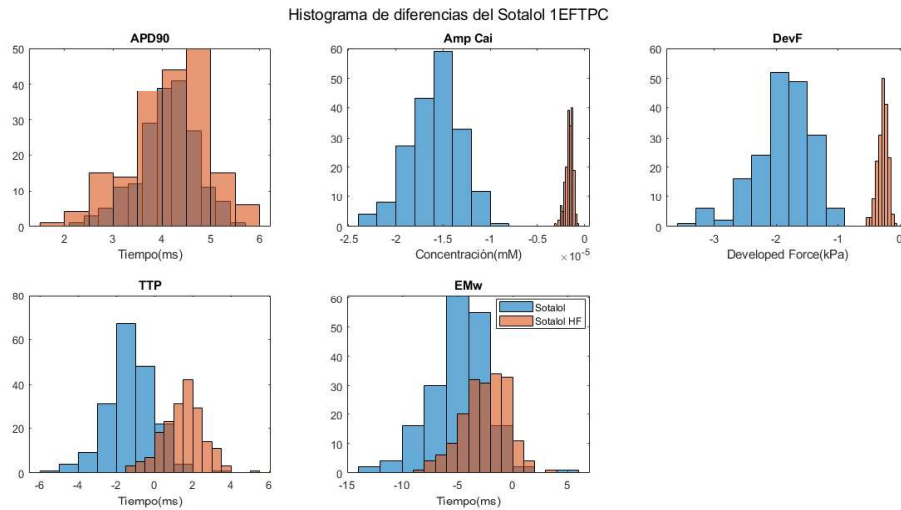


Figura 39. Histograma de porcentajes de prolongación del Sotalol que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa el APD, la amplitud de calcio intracelular, la DevF, el TTP y la EMw.

### 5.3.2. Boxplots comparativos entre fármacos y su aplicación poblaciones con insuficiencia cardíaca

Para proseguir con el análisis se ha utilizado el gráfico de cajas y bigotes (boxplot) para mostrar las dinámicas de todos los fármacos. Se ha utilizado una coloración azul para las simulaciones de población de células sanas y roja para las simulaciones de población de células con insuficiencia cardíaca.

El primer biomarcador que se analiza es la Amp Cai, lo podemos ver en la Figura 40. Se observa una gran diferencia entre las simulaciones con insuficiencia cardíaca en comparación con las simulaciones de células sanas, pero el efecto de los fármacos es el mismo en ambas poblaciones. Se puede observar que el fármaco que más lo modifica es el Nifedipine, el cual reduce la concentración de calcio intracelular, tanto en células sanas como en células enfermas.

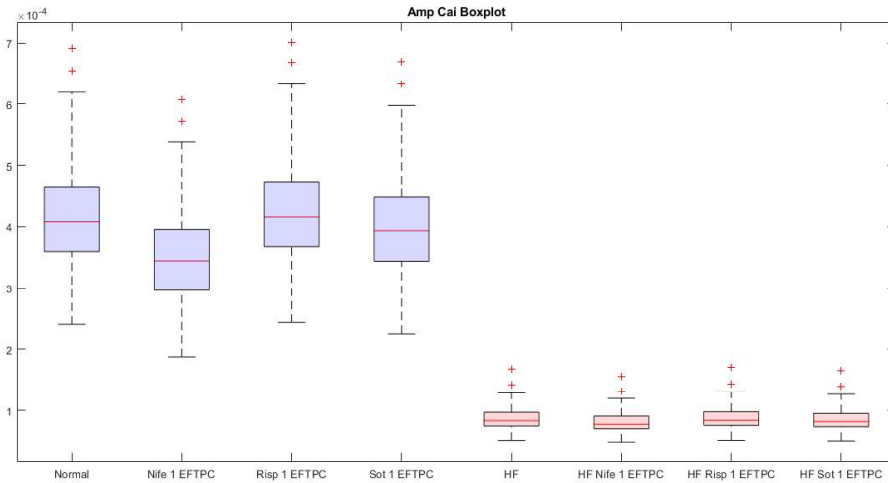


Figura 40. Boxplot de la amplitud del calcio intracelular de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca.

El segundo biomarcador es el APD90 que, igual que sucede con el anterior, vemos que la dinámica que tiene el fármaco en células sanas se siguen en células con insuficiencia cardíaca, a pesar del aumento de APD en estas últimas. El Risperidone es el que más varía el parámetro en ambos casos aumentándolo, siendo más claro el caso en células sanas donde el incremento es más notorio. Estos resultados se pueden observar en la Figura 41.

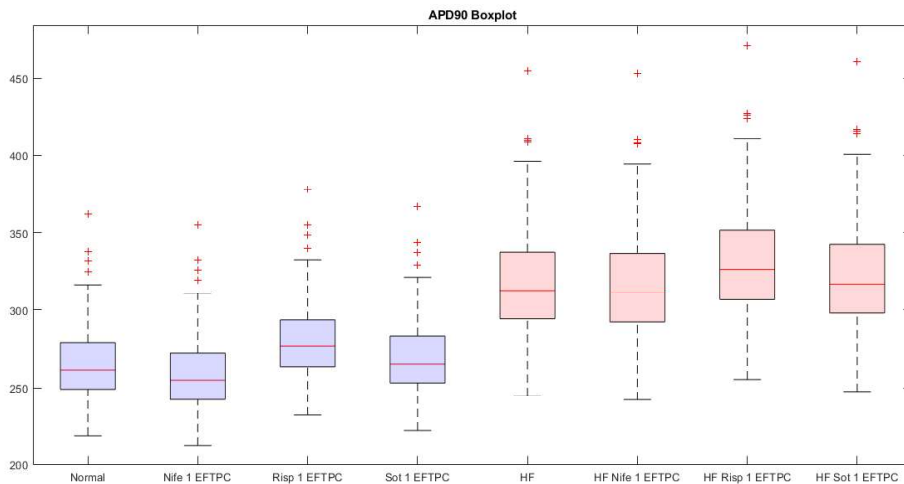


Figura 41. Boxplot del APD90 de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca.

En tercer lugar, tenemos el boxplot de la DevF que está representado en la Figura 42, en el cual se observa que el Nifedipine es el que más lo varía disminuyéndolo. El Risperidone aumenta su valor un poco y el Sotalol deja prácticamente sin variaciones este biomarcador. La dinámica que se observa en células normales se sigue también en las simulaciones de células con insuficiencia cardíaca.



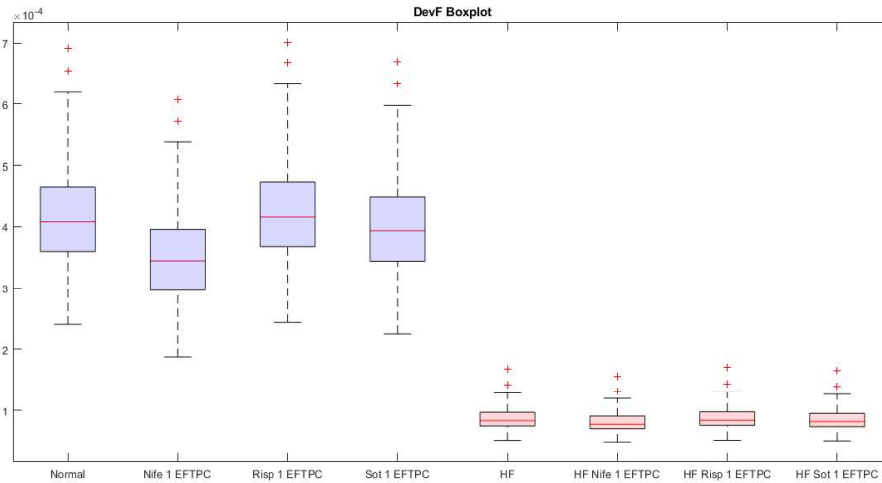


Figura 42. Boxplot de la Developed Force de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca.

El biomarcador EMw es muy estable en general, y cuando se aplican los efectos de la insuficiencia cardíaca disminuye su variación. Esto se puede observar en la Figura 43.

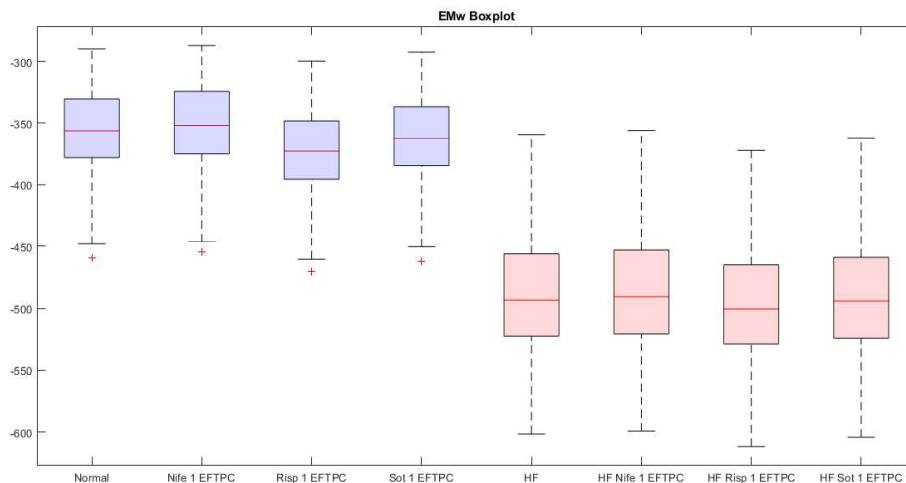


Figura 43. Boxplot de la Electromechanical window de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca.

Finalmente, en el parámetro TTP, Figura 44, se puede observar que con el fármaco Nifedipine, con células sanas es menor que cuando no se aplican los efectos de este fármaco. Sin embargo, si se simula con el efecto de insuficiencia cardíaca, este biomarcador es prácticamente igual que cuando no se aplica esta droga. Con el Risperidone se produce un aumento del TTP, pero al aplicar los efectos de esta enfermedad se suaviza esta diferencia.

Para concluir este apartado se va a hacer una conclusión de cada fármaco en particular. El Nifedipine experimentalmente reduce la duración del potencial de acción (Dangman & Hoffman, 1980) y reduce la fuerza que ejercen las células en su contracción (Gallenberg, 1993). El

comportamiento dinámico de este fármaco cuando se aplica insuficiencia cardíaca se mantiene tanto en el APD90, en la amplitud de calcio intracelular y la DevF, pero en el TTP ya vemos un cambio importante que no solo deja de disminuir este parámetro, sino que además lo aumenta, acrecentando el riesgo de arritmias. En cambio, cuando se aplica este fármaco en insuficiencia cardíaca se reduce levemente el aumento en la EMw que se provoca en su administración en pacientes sanos, provocando una disminución en el tiempo en el cual se puede producir un bloqueo unidireccional, el cual puede provocar una reentrada.

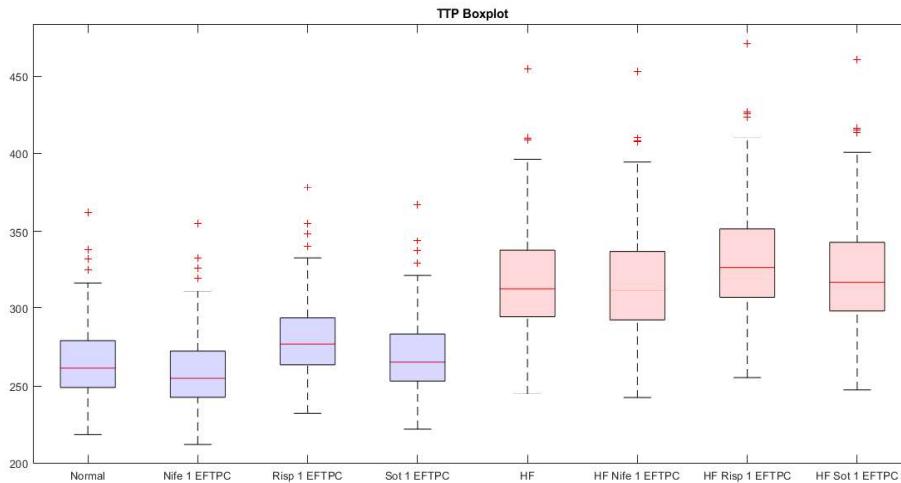


Figura 44. Boxplot del Time to Peak de los diferentes fármacos estudiados en células con y sin insuficiencia cardíaca.

Inicialmente, del Risperidone se conoce que alarga levemente el potencial de acción (Magyar, 2002), alargando la repolarización de los cardiomiocitos (Gluais et al., 2004). Este fármaco, sigue una línea parecida a la del Nifedipine con la aplicación de la insuficiencia cardíaca, reduciendo el impacto en APD90, amplitud de calcio intracelular y DevF, pero provocando un aumento mayor en el TTP y, en este caso, provocando una reducción menor en la ventana electromecánica, lo cual podría provocar comportamiento proarrítmicos que no suelen aparecer cuando se utiliza en células sanas.

La tercera droga, el Sotalol, de la cual sabemos experimentalmente que alarga ligeramente el APD por los resultados obtenidos en (Britton, 2017), también aumenta el TTP, cambiando la dinámica que tiene cuando se aplica en células sanas, y provocando también una reducción menor de la EMw cuando se utiliza en células con insuficiencia cardíaca, aunque sí que es cierto que estos cambios no son tan exagerados como los que se observan en el Risperidone.

Esto nos deja un comportamiento muy similar en los tres fármacos, observándose un comportamiento más peligroso en el Risperidone que era el que se encontraba en el medio en el rango de peligrosidad. Esto nos muestra que es muy útil realizar este tipo de estudios antes de aplicar un medicamento a un paciente con alguna enfermedad, como la insuficiencia cardíaca en nuestro caso, porque, aunque no esté destinado a modificar el comportamiento cardíaco puede que la dinámica de este cambie al administrarse a pacientes con esta patología y agrave mucho más su situación o le provoque problemas cardíacos de nueva aparición.

#### 5.4. Efectos del Omecamtiv Mecarbil sobre la población de modelos electromecánicos

Para acabar con las simulaciones, se va a utilizar el modelo escogido para reproducir los efectos del Omecamtiv Mecarbil para aplicarlo sobre la población de modelos explicada anteriormente, pero en este caso, solo se ha aplicado sobre el modelo de células con insuficiencia cardíaca, y con esto se observan los cambios que provoca este fármaco en células enfermas y si mejora la sintomatología de esta.

Como se realizó con los otros fármacos, se escogieron unas dosis proporcionadas por ExactCure, pero en este caso, como solo se realiza con pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha escogido solamente pacientes con sobrepeso. Las dosis escogidas son las siguientes que se pueden observar en el modelo farmacocinético de la Figura 45. Se ha escogido la más agresiva tanto de la administración mediante liberación inmediata como de infusión intravenosa.

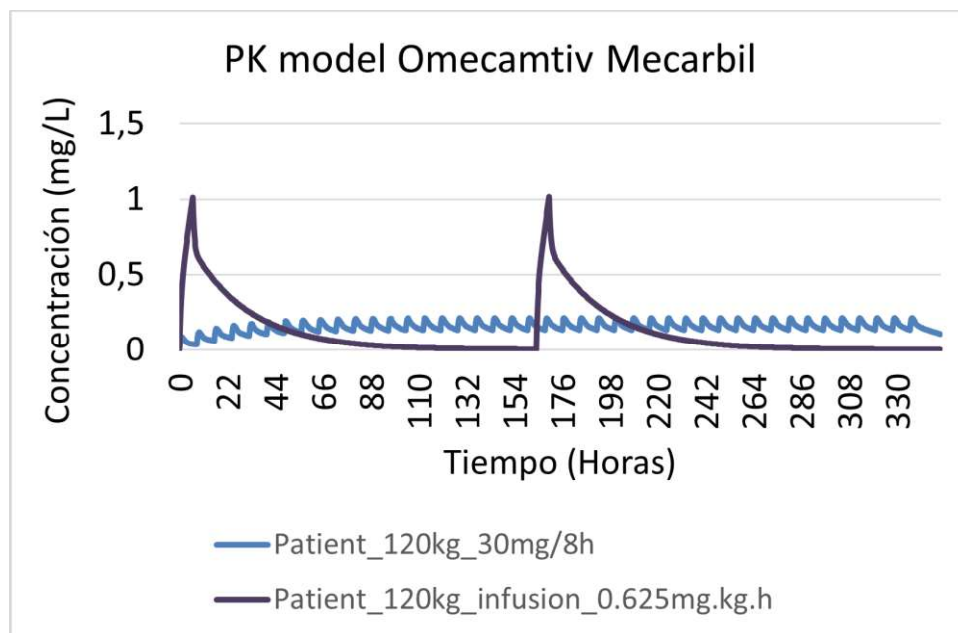


Figura 45. Modelo farmacocinético del Sotalol de diferentes características que simulan al paciente sano y al paciente con insuficiencia cardíaca.

Una vez se ha escogido la dosis, primero se valora la dosis de liberación inmediata con 30 mg administrados cada 8 horas. En el histograma de la figura 46 se puede observar sobre todo un aumento en la fuerza de contracción y, como es de esperar, también un leve aumento del TTP y otro aún más sutil en la EMw.

Con la dosis de infusión tiene los mismos efectos en los biomarcadores, pero potenciados, un gran aumento en la fuerza de contracción, un aumento notorio del TTP y un leve aumento en la EMw. Esto ocurre porque como se puede observar en la Figura 45, este modo de aplicación de la droga provoca picos de concentración mucho más altos.

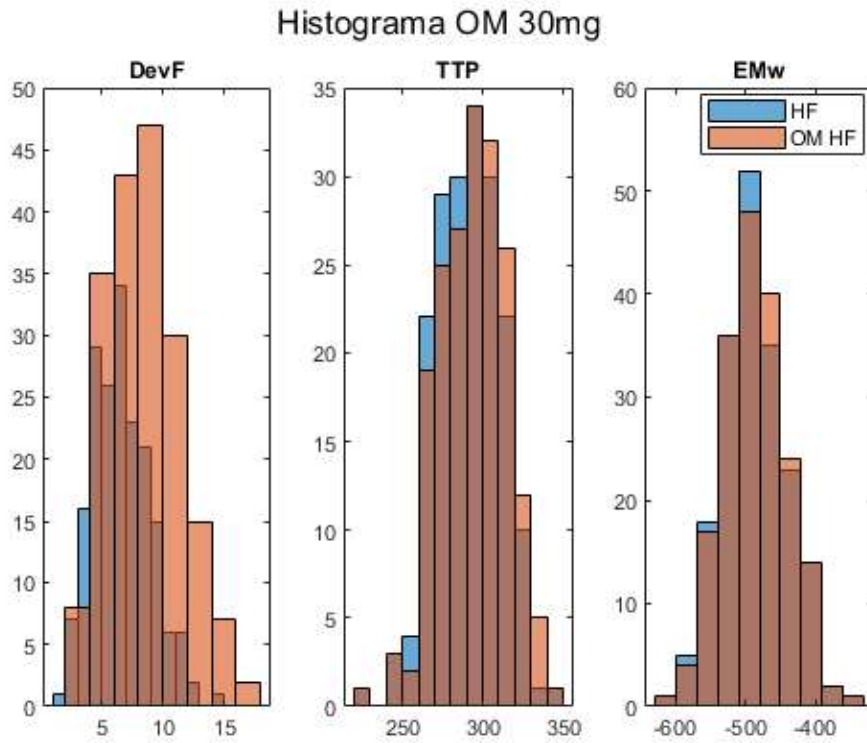


Figura 46. Histograma de porcentajes de prolongación del Omecamtiv Mecarbil con una dosis de 30 mg que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa la DevF, el TTP y la EMw.

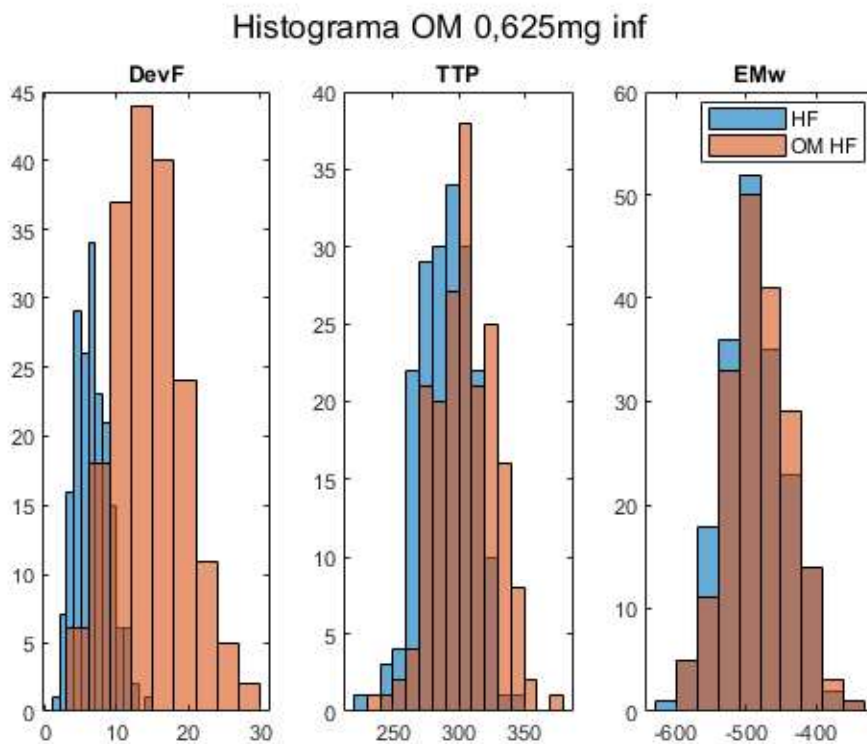


Figura 47. Histograma de porcentajes de prolongación del Omecamtiv Mecarbil con una dosis de 0,625 mg administrada por infusión que muestra la diferencia entre células sanas y células con insuficiencia cardíaca que representa la DevF, el TTP y la EMw.

Finalmente, con los gráficos de cajas y bigotes se observa esto mismo que hemos visto en los histogramas. Un gran aumento de la fuerza de contracción en el caso de la aplicación por infusión y un aumento más reducido en el caso de la liberación inmediata. Este aumento en la fuerza producida se puede observar en la Figura 48.

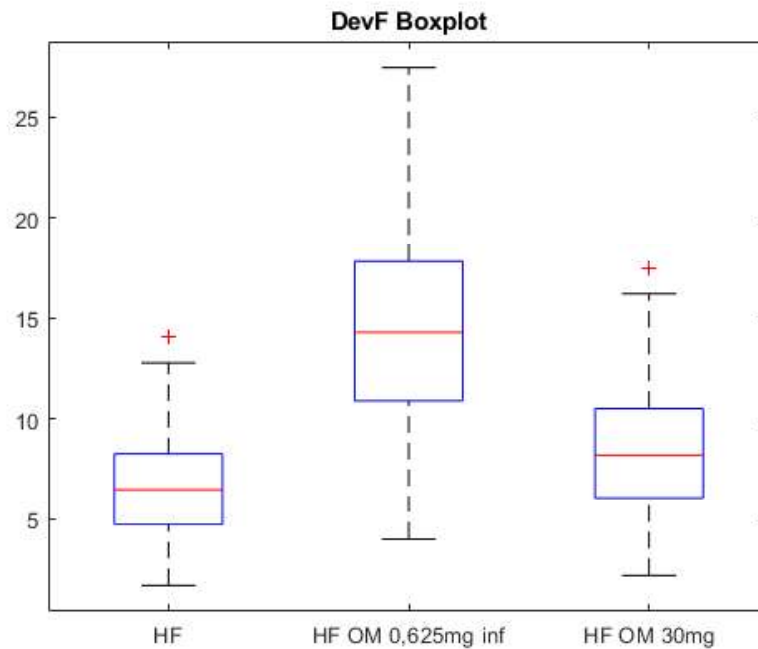


Figura 48. Boxplot de la Developed Force de las diferentes concentraciones del Omecamtiv Mecarbil escogidas en este estudio en células con insuficiencia cardíaca.

En el caso de la EMw, Figura 49, se observa cómo hay un ligero aumento con los dos métodos de administración del fármaco, aunque se observa que es un poco mayor con el método de infusión. Puesto que, con este fármaco, el potencial de acción no cambia, los cambios en la EMw se deben a únicamente a cambios en la duración de la tensión, que son muy pequeños.

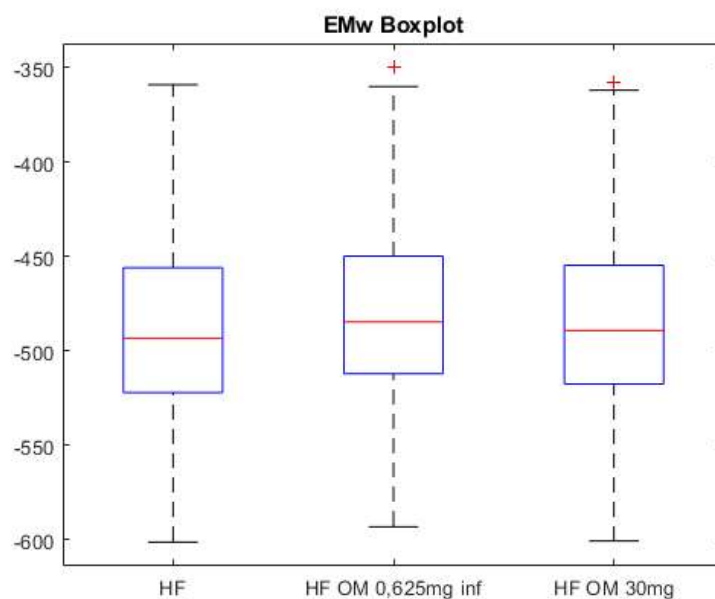


Figura 49. Boxplot de la Electromechanical window de las diferentes concentraciones del Omecamtiv Mecarbil escogidas en este estudio en células con insuficiencia cardíaca.

Para finalizar, en la Figura 50 que representa el TTP se observa un aumento en la dosis suministrada por infusión y se puede observar que la dosis de 30 mg provoca cambios muy pequeños en este biomarcador.

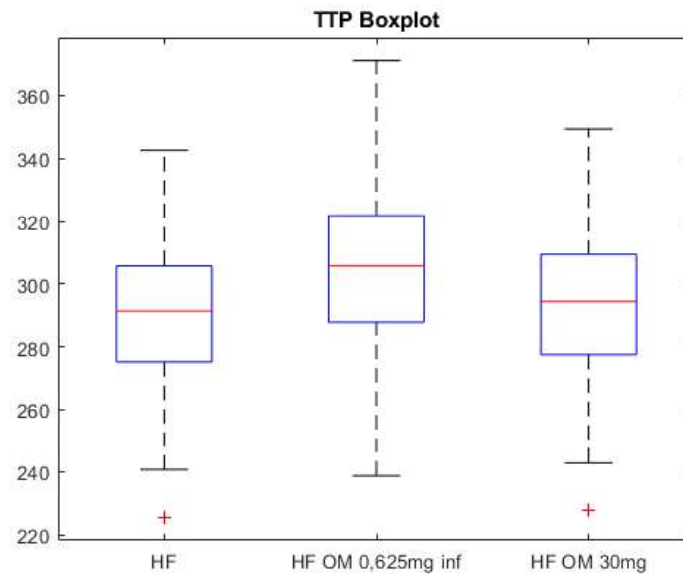


Figura 50. Boxplot de la Time to Peak de las diferentes concentraciones del Omecamtiv Mecarbil escogidas en este estudio en células con insuficiencia cardíaca.

De entre todos los modelos propuestos para modelar el Omecamtiv Mecarbil, no se puede asegurar que este último sea el adecuado, pero se ha tratado de implementar los mecanismos conocidos (Planelles-Herrero, 2017), se ha ajustado a resultados experimentales (Shen, 2021) y los parámetros se han obtenido mediante un método de optimización. No hay datos disponibles para validar los efectos celulares sobre la tensión activa, pero el comportamiento observado favorece la contracción. Se sabe que el OM aumenta considerablemente la contractilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca al aumentar el tiempo de eyección sistólico (Teerlink, 2021). Esto, en parte está asociado a un aumento en el Time to Peak (TTP), como se ha observado en la contracción de cardiomiocitos (Horváth et al., 2017b) un factor que inicialmente podría considerarse peligroso al retrasar el inicio de la contracción. Por este motivo sería necesario comprobar, mediante otros métodos no disponibles en este trabajo (simulaciones electromecánicas 3D) qué porcentaje de elongación mejora la insuficiencia cardíaca y a partir de qué valores complica la relajación cardíaca.

## 6. Conclusiones

En este TFM se han implementado modelos electromecánicos sanos y con insuficiencia cardíaca sobre los que se han analizado la eficacia y seguridad de algunos fármacos seleccionados como objeto de estudio para el presente trabajo. Las conclusiones específicas, teniendo en cuenta los objetivos iniciales, son las siguientes:

- Se ha realizado un análisis de sensibilidad con diferentes parámetros mecánicos para modelar los efectos del Omecamtiv Mecarbil (OM), que ha permitido observar la tendencia de los cambios sobre la tensión activa celular. Sin embargo, resultados experimentales de otros estudios sugerían otros cambios difícilmente analizables mediante análisis de sensibilidad, por lo que el modelo final se ha obtenido mediante un método de optimización, ajustando a los resultados experimentales. Con este modelo se probaron los efectos del fármaco en una población de modelos electromecánicos que ayuda a interpretar mejor las dinámicas del OM, como el alargamiento del *time to peak* (TTP).
- Se han estudiado distintos fármacos que se consideran inotrópicos (aumentan la contracción), y a partir de diversos biomarcadores celulares se ha valorado su efectividad. Siguiendo estos datos, se ven claras mejoras en la tensión activa con todos los fármacos.

La comparación de los 3 fármacos (Istaroxime, PST3093 y Omecamtiv Mecarbil) indica que el fármaco que da mejores resultados inmediatos con sus distintas concentraciones es el Istaroxime. Provoca un aumento mayor en la Tensión activa, que acerca a estos parámetros a valores similares a los que se tienen en células sanas y, además, se aprecia una ligera disminución de la duración del potencial de acción, lo cual disminuye el riesgo de arritmias.

El PST3093 tiene un efecto similar al Istaroxime, pero con unas mejoras mucho más leves, aunque por su modo de administración se estima que a largo plazo sería mucho menos agresivo con la estructura cardíaca, por tanto, se debería hacer estudios con el paso del tiempo para comprobar si las ventajas del Istaroxime se reducen y el PST3093 se convierte en la mejor opción.

El OM también tiene un aumento notable en la Tensión activa. Sin embargo, no se ha conseguido el alargamiento del TTP observado experimentalmente, pero tampoco es posible comprobar a nivel celular si este aumento es beneficioso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

- Se han utilizado los modelos de fármacos para comparar la seguridad de 3 fármacos CiPA en insuficiencia cardíaca. Cada uno de los fármacos tenían una clasificación de peligrosidad diferente, siendo el Nifedipine de bajo riesgo, el Risperidone de riesgo moderado y el Sotalol de riesgo alto. Utilizando datos de modelos farmacocinéticos, proporcionados por la empresa ExactCure, las simulaciones electromecánicas se han realizado con concentraciones de fármacos más realistas, al seleccionar las características del paciente y el tipo de administración.

A partir de poblaciones de células se han extraído biomarcadores para comparar los efectos de estos fármacos en miocitos sanos y en células con insuficiencia cardíaca. Los resultados muestran valores y dinámicas que son diferentes cuando se sufre esta patología, recalcando la importancia de comprobar los efectos de fármacos cuando existe una patología cardíaca. Entre los biomarcadores que cambian destaca que los tres

fármacos reducen el TTP y la EMw en la población de células sanas, pero cuando se aplican a la población de células con insuficiencia cardíaca, o se reduce esta disminución o directamente se aumenta el valor de estos biomarcadores, siendo el caso más grave el del Risperidone.

Estos cambios son muy peligrosos; tanto el aumento de TTP como el alargamiento de la EMw son indicadores de problemas en la contracción celular. Por tanto, la administración de estos fármacos a pacientes con insuficiencia cardíaca debe controlarse, por ejemplo, mediante una dosis menor que también sea efectiva.



## 7. Limitaciones y líneas futuras

Este estudio se ha realizado con modelos 0D de células sanas y con insuficiencia cardíaca. Esto nos proporciona muchos datos importantes para conocer el comportamiento de esta enfermedad y de distintos fármacos cuando esta está presente, pero si es cierto que las limitaciones del modelo nos impide obtener algunos datos que sería muy interesante tener en este trabajo.

Primero sería importante realizar el estudio con un modelo capaz de modificar la longitud celular, y para esto el modelo debería ser ya 1D, para no solo observar la fuerza, sino también el cambio de medida del cardiomiocito en el momento de la contracción.

Siguiendo con esto, sería interesante realizar este estudio en un modelo completo de corazón, para observar si los cambios provocados por los fármacos como mejoran el comportamiento de este en la insuficiencia cardíaca, si lo efectos adversos del Omecamtiv Mecarbil lo descartan para el tratamiento de esta enfermedad y qué grado de peligrosidad tienen los cambios que provoca la insuficiencia cardíaca en el comportamiento de las tres drogas CiPA estudiadas.

Finalmente, sería muy interesante que, en un futuro, se pudieran realizar simulaciones que simularan el paso del tiempo, para observar si factores como el modo de administración, en el cual el PST3093 es mucho más eficiente a largo plazo que el Istaroxime, influyen en el tratamiento y en la calidad de vida del corazón al cual se está tratando.

## 8. Referencias bibliográficas del proyecto

- Aditya, S., & Rattan, A. (2012). Istaroxime: A rising star in acute heart failure. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 3(4), 353. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103705>
- Anand, S. S., Philip, B. K., & Mehendale, H. M. (2014). Safety Pharmacology. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 198–202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00352-3>
- Anand, S. Satheesh, & Mehendale, H. M. (2005). Safety pharmacology. *Encyclopedia of Toxicology*, 754–759. <https://doi.org/10.1016/B0-12-369400-0/00859-0>
- Bozkurt, B., Coats, A. J. S., Tsutsui, H., Abdelhamid, C. M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S. D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M. H., Michael Felker, G., Filippatos, G., Fiuzat, M., Fonarow, G. C., Gomez-Mesa, J. E., Heidenreich, P., Imamura, T., Jankowska, E. A., ... Zieroth, S. (2021). Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *European Journal of Heart Failure*, 23(3), 352–380.
- Bragard, J. R., Camara, O., Echebarria, B., Gerardo Giorda, L., Pueyo, E., Saiz, J., Sebastián, R., Soudah, E., & Vázquez, M. (2021). Modelización computacional cardiaca. *Revista Española de Cardiología*, 74(1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2020.05.040>
- Britton, O. J., Abi-Gerges, N., Page, G., Ghetti, A., Miller, P. E., & Rodriguez, B. (2017). Quantitative Comparison of Effects of Dofetilide, Sotalol, Quinidine, and Verapamil between Human Ex vivo Trabeculae and In silico Ventricular Models Incorporating Inter-Individual Action Potential Variability. *Frontiers in Physiology*, 8(AUG). <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2017.00597>
- C. Sigg, D., A. Iazzo, P., Xiao, Y.-F., & He, B. (2010). Cardiac Electrophysiology Methods and Models. In *Cardiac Electrophysiology Methods and Models*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6658-2>
- Clinic, M. (2022). *Nifedipine (Oral Route) Description and Brand Names - Mayo Clinic*. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/nifedipine-oral-route/description/drg-20071680>
- Dangman, K. H., & Hoffman, B. F. (1980). Effects of nifedipine on electrical activity of cardiac cells. *American Journal of Cardiology*, 46(6), 1059–1067. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(80\)90367-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(80)90367-7)
- Fearnley, C. J., Llewelyn Roderick, H., & Bootman, M. D. (2011). Calcium Signaling in Cardiac Myocytes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(11). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A004242>
- Gallenberg, L. A., Stowe, D. F., Kampine, J. P., & Bosnjak, Z. J. (1993). Effects of nifedipine with isoflurane, halothane, or enflurane on automaticity, conduction, and contractility in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology*, 78(6), 1112–1119. <https://doi.org/10.1097/00000542-199306000-00014>
- Gluais, P., Bastide, M., Grandmougin, D., Fayad, G., & Adamantidis, M. (2004). Risperidone reduces K<sup>+</sup> currents in human atrial myocytes and prolongs repolarization in human myocardium. *European Journal of Pharmacology*, 497(2), 215–222.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.06.046>

- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Physiology 12th Edition Guyton and Hall*.  
[https://www.academia.edu/42776227/Physiology\\_11th\\_Edition\\_Guyton\\_and\\_Hall](https://www.academia.edu/42776227/Physiology_11th_Edition_Guyton_and_Hall)
- Hartmanshenn, C., Rao, R. T., Bae, S. A., Scherholz, M. L., Acevedo, A., Pierre, K. K., & Androulakis, I. P. (2018). Quantitative systems pharmacology: Extending the envelope through systems engineering. *Computer Aided Chemical Engineering*, 42, 3–34.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63964-6.00001-5>
- Horváth, B., Szentandrásy, N., Veress, R., Almássy, J., Magyar, J., Bányász, T., Tóth, A., Papp, Z., & Nánási, P. P. (2017a). Frequency-dependent effects of omecamtiv mecarbil on cell shortening of isolated canine ventricular cardiomyocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 390(12), 1239–1246. <https://doi.org/10.1007/S00210-017-1422-Z/FIGURES/5>
- Horváth, B., Szentandrásy, N., Veress, R., Almássy, J., Magyar, J., Bányász, T., Tóth, A., Papp, Z., & Nánási, P. P. (2017b). Frequency-dependent effects of omecamtiv mecarbil on cell shortening of isolated canine ventricular cardiomyocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 390(12), 1239–1246. <https://doi.org/10.1007/S00210-017-1422-Z>
- Initiative, C. (2018). *About CIPA – CIPA*. <https://cipaproject.org/about-cipa/>
- Kenakin, T. P. (2016). Pharmacology in drug discovery and development: Understanding drug response: Second edition. In *Pharmacology in Drug Discovery and Development: Understanding Drug Response: Second Edition*. Elsevier Inc.
- Kenakin, T. P. (2019). Safety Pharmacology. *A Pharmacology Primer*, 295–322.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813957-8.00010-2>
- Land, S., Park-Holohan, S. J., Smith, N. P., dos Remedios, C. G., Kentish, J. C., & Niederer, S. A. (2017). A model of cardiac contraction based on novel measurements of tension development in human cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 106, 68–83. <https://doi.org/10.1016/J.YJMCC.2017.03.008>
- Llopis-Lorente, J., Gomis-Tena, J., Cano, J., Romero, L., Saiz, J., & Trenor, B. (2020). In Silico Classifiers for the Assessment of Drug Proarrhythmicity. *Cite This: J. Chem. Inf. Model*, 2020, 5172–5187. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00201>
- Magyar, J., Bányász, T., Bagi, Z., Pacher, P., Szentandrásy, N., Fülöp, L., Kecskeméti, V., & Nánási, P. P. (2002). Electrophysiological effects of risperidone in mammalian cardiac cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 366(4), 350–356.  
<https://doi.org/10.1007/S00210-002-0595-1>
- Margara, F., Wang, Z. J., Levrero-Florencio, F., Santiago, A., Vázquez, M., Bueno-Orovio, A., & Rodriguez, B. (2021). In-silico human electro-mechanical ventricular modelling and simulation for drug-induced pro-arrhythmia and inotropic risk assessment. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 159, 58–74.  
<https://doi.org/10.1016/J.PBIOMOLBIO.2020.06.007>
- Medline. (2022). *Risperidona: MedlinePlus medicinas*.  
<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a694015-es.html>
- Nussinovitch, U. (2020). Emerging Technologies for Heart Diseases: Volume 1: Treatments for Heart Failure and Valvular Disorders. In *Emerging Technologies for Heart Diseases: Volume 1: Treatments for Heart Failure and Valvular Disorders*. Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813706-2.00024-5>

O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. (2011). Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. *PLOS Computational Biology*, 7(5), e1002061. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1002061>

Orenday, M. (2017). *Sistema de conduccion cardiaca*.  
<https://sites.google.com/site/portafoliodeuci1/sistema-de-conduccion-cardiaca>

Periasamy, M., & Kalyanasundaram, A. (2007). SERCA pump isoforms: their role in calcium transport and disease. *Muscle & Nerve*, 35(4), 430–442.  
<https://doi.org/10.1002/MUS.20745>

Planelles-Herrero, V. J., Hartman, J. J., Robert-Paganin, J., Malik, F. I., & Houdusse, A. (2017). Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-017-00176-5>

Priebe, L., & Beuckelmann, D. J. (1998). *Simulation Study of Cellular Electric Properties in Heart Failure*. <http://ahajournals.org>

S. Lynch, S. (2022). *Drug Efficacy and Safety*.  
<https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/concepts-in-pharmacotherapy/drug-efficacy-and-safety>

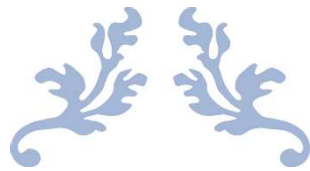
Sastre Pérez, I. J., & Pérez Galán, R. (2017). *Anatomía y fisiología del corazón*.  
<https://www.rua.unam.mx/portal/recursos/ficha/80561/anatomia-y-fisiologia-del-corazon>

Shen, S., Sewanan, L. R., Jacoby, D. L., & Campbell, S. G. (2021). Danicamtiv Enhances Systolic Function and Frank-Starling Behavior at Minimal Diastolic Cost in Engineered Human Myocardium. *Journal of the American Heart Association*, 10(12).  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.121.020860>

Teerlink, J. R., Diaz, R., Felker, G. M., McMurray, J. J. V., Metra, M., Solomon, S. D., Adams, K. F., Anand, I., Arias-Mendoza, A., Biering-Sørensen, T., Böhm, M., Bonderman, D., Cleland, J. G. F., Corbalan, R., Crespo-Leiro, M. G., Dahlström, U., Echeverria, L. E., Fang, J. C., Filippatos, G., ... Kurtz, C. E. (2021). Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 384(2), 105–116.  
[https://doi.org/10.1056/NEJMOA2025797/SUPPL\\_FILE/NEJMOA2025797\\_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA2025797/SUPPL_FILE/NEJMOA2025797_DATA-SHARING.PDF)

Tendera, M. (2004). The epidemiology of heart failure. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 5(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.3317/JRAAS.2004.020>

Tomek, J., Bueno-Orovio, A., Passini, E., Zhou, X., Mincholé, A., Britton, O., Bartolucci, C., Severi, S., Shrier, A., Virag, L., Varro, A., & Rodriguez, B. (2019). Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.48890>



---

# PRESUPUESTO

---

Documento II



## 1. Necesidad del presupuesto

En este trabajo es necesario valorar económicamente el proyecto realizado y, por tanto, es fundamental la realización de un documento exclusivo para el presupuesto. Con este documento se pretende dar una idea aproximada de los costes del mismo teniendo en cuenta que en este trabajo de ingeniería se ha utilizado un equipo concreto, ciertos programas los cuales necesitan de licencia y además las horas empleadas por las personas implicadas en la generación del trabajo, siendo estas las dos supervisoras del proyecto, como tutora y cotutora, y el propio alumno que realiza el TFM.

## 2. Contenido del presupuesto

Como se ha mencionado en el apartado anterior, este presupuesto se va a dividir en tres partes. La primera es el hardware en el cual se analiza el equipo utilizado en el proyecto. Seguidamente, se valorarán los gastos de software, en los que se mencionan los gastos por los programas utilizados. Finalmente, se pretenden calcular los costes producidos por mano de obra de las personas participantes en el trabajo.

### 2.1. Hardware

En esta sección se valoran los costes producidos por el equipo utilizado para elaborar el proyecto. En este caso simplemente se ha utilizado el ordenador portátil del alumno con el cual ha realizado todo el trabajo, tanto las simulaciones como la redacción del mismo.

| Concepto           | Coste unitario (IVA incluido) (€) | Unidades (Uds.) | Periodo de amortización (años) | Coste por unidad de tiempo (€/mes) | Tiempo de uso (meses) | Coste final (€) |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| Ordenador personal | 799,95                            | 1               | 6                              | 11,11                              | 8                     | 88,88           |
| <b>TOTAL</b>       |                                   |                 |                                |                                    |                       | <b>88,88</b>    |

Tabla 7. Coste de Hardware.

Los costes finales en Hardware ascienden a 88,88€.

## 2.2. Software

Para la realización del trabajo, se han utilizado programas de programación y otros de tipo oficina como editores de texto. Todos los programas que se han utilizado en la elaboración del TFM han sido usados con la licencia oficial que proporciona la Universidad Politécnica de Valencia, pero para hacer el presupuesto realista se van a utilizar los precios indicados por el distribuidor como si hubieran sido comprados individualmente.

| Concepto                       | Coste unitario (IVA incluido) (€) | Unidades (Uds.) | Periodo de amortización (años) | Coste por unidad de tiempo (€/mes) | Tiempo de uso (meses) | Coste final (€) |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| Licencia Windows® 10 Home      | 145                               | 1               | -                              | -                                  | 8                     | 145             |
| Licencia Microsoft® Office 365 | 69                                | 1               | 1                              | 5,75                               | 8                     | 46              |
| Licencia MATLAB® R2022a        | 840                               | 1               | 1                              | 70                                 | 8                     | 560             |
| <b>TOTAL</b>                   |                                   |                 |                                |                                    |                       | <b>751</b>      |

Tabla 8. Coste de Software.

Los costes finales en Software ascienden a 751€.

### 2.3. Mano de obra

La mano de obra que se ha utilizado para la realización de este trabajo está compuesta por las horas que ha utilizado el propio alumno como ingeniero biomédico, y las dedicadas por las supervisoras, tanto tutora como cotutora del TFM, ambas con la categoría de ingeniera.

El tiempo utilizado por el alumno se ha calculado mediante los créditos (ECTS) asignados por la dirección del máster para la realización del TFM. Cada crédito tiene una equivalencia de 25 horas de trabajo por parte del alumno cursante del máster y si lo trasladamos a los 20 créditos que están asignados para la realización de este trabajo nos da un resultado de 500 horas.

Las horas trabajadas por la tutora y cotutora del presente trabajo se han estimado aproximadamente por la cantidad de reuniones que se han hecho para controlar la evolución del TFM que solían tener una duración de alrededor de una hora y cuarto, y se ha hecho un redondeo hacia arriba para considerar el tiempo que han utilizado respondiendo correos para resolver dudas del adulto.

El valor de las horas se ha considerado como un sueldo bruto de 25€/hora para las doctoras ingenieras (tutora y cotutora del TFM) y con un sueldo bruto de 15€/hora para el alumno, en consideración de ingeniero junior.

| Personal          | Coste unitario (€/h) | Unidades (horas) | Coste final (€) |
|-------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| Ingeniero junior  | 15                   | 500              | 7500            |
| Ingeniera doctora | 25                   | 35               | 875             |
| Ingeniera doctora | 25                   | 35               | 875             |
| <b>TOTAL</b>      |                      |                  | <b>9250</b>     |

Tabla 9. Costes de mano de obra.

Los costes finales en mano de obra ascienden a 9250€.

### 3. Presupuesto final

Acumulando todos los presupuestos parciales mostrados anteriormente, se extrae el presupuesto final del trabajo.

| Concepto     | Coste final (€) |
|--------------|-----------------|
| Hardware     | 88,88           |
| Software     | 751             |
| Personal     | 9250            |
| <b>TOTAL</b> | <b>10089,88</b> |

Tabla 10. Costes finales del TFM.

El presupuesto final de este Trabajo Fin de Máster es de 10089,88€.