



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Desarrollo de modelos de aurícula para estudiar la
influencia de la fibrosis sobre los electrogramas registrados
en la superficie auricular

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Ochoa Vargas, Juan

Tutor/a: Saiz Rodríguez, Francisco Javier

Cotutor/a externo: PUCHE GARCIA, VIOLETA

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE MASTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

DESARROLLO DE MODELOS DE AURÍCULA PARA ESTUDIAR LA INFLUENCIA DE LA FIBROSIS SOBRE LOS ELECTROGRAMAS REGISTRADOS EN LA SUPERFICIE AURICULAR

AUTOR: JUAN DIEGO OCHOA VARGAS

TUTOR: FRANCISCO JAVIER SAIZ RODRÍGUEZ

COTUTORA: VIOLETA PUCHE GARCÍA

Curso Académico: 2021-22

Desarrollo de modelos de aurícula para estudiar la influencia de la fibrosis sobre los electrogramas registrados en la superficie auricular

AGRADECIMIENTOS

“A mi familia, quienes hicieron todo lo posible porque yo estuviera aquí

A mi tutor y cotutora, por el apoyo constante

Y a mis compañeros”

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares comprenden la gran mayoría de afecciones a los seres humanos, siendo así la principal causa de defunción a nivel global. Dentro de las enfermedades que más afectan a la población se encuentra la fibrilación auricular, la cual, es una arritmia que desarrolla en el paciente la remodelación de la aurícula con tejido fibrótico, afectando así la fisiología eléctrica y anatómica del órgano. Por esta razón, las simulaciones de la fisiología eléctrica empleando modelos cardiacos están cada vez en demanda para el estudio de las afecciones del corazón. En consecuencia, este trabajo pretende estudiar el comportamiento de la actividad eléctrica a través de estímulos en tejidos fibróticos generados a partir imágenes reales de fibrosis. Inicialmente, se cuenta con nueve imágenes de tejido fibrótico y se desarrolla un código de programación que genere las mallas de tejido a partir de ellas. En segundo lugar, las mallas generadas se emplean para realizar simulaciones eléctricas, para posteriormente medir registros de electrogramas en diferentes puntos de los tejidos, los cuales se comparan con registros obtenidos en otras investigaciones con el objetivo de explicarlos. Finalmente, se concluye que las mallas de tejido generadas poseen similitud con las imágenes reales y, los registros muestran la influencia de la fibrosis en la conducción del potencial a través de las mallas de tejido generadas, pudiendo ser comparados con registros patológicos.

Palabras Clave: anatomía, corazón, electrofisiología, remodelación, simulación.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases comprise the vast majority of diseases affecting human beings, being the leading cause of death worldwide. Among the diseases that most affect the population is atrial fibrillation, which is an arrhythmia that develops in the patient the remodeling of the atrium with fibrotic tissue, thus affecting the electrical and anatomical physiology of the organ. For this reason, simulations of electrical physiology using cardiac models are increasingly in demand for the study of heart conditions. Consequently, this work aims to study the behavior of electrical activity through stimuli in fibrotic tissues generated from real images. Initially, nine images of fibrotic tissue are presented, and a programming code is developed to generate the tissue meshes from them. Secondly, the generated meshes are used to perform electrical simulations, to subsequently measure electrogram records at different points of the tissues, which are compared with records obtained in other investigations in order to explain them. Finally, it is concluded that the generated tissue meshes have similarity with real images and, the recordings show the influence of fibrosis in the conduction of the potential through the generated tissue meshes, being able to be compared with pathological recordings.

Keywords: anatomy, electrophysiology, heart, remodeling, simulation.

ÍNDICE GENERAL

- Memoria
- Presupuesto
- Anexos

ÍNDICE DE LA MEMORIA

1. Antecedentes, motivación y justificación	18
2. Introducción	19
2.1. Anatomía y fisiología del corazón	19
2.1.1. Anatomía auricular.....	22
2.2. Electrofisiología del corazón.....	24
2.2.1. Potencial de Acción (PA)	24
2.2.2. Sistema de conducción del corazón	25
2.3. Patologías	28
2.4. Fibrosis.....	30
2.5. Modelado de la actividad eléctrica.....	32
2.5.1. Modelo de Courtemanche	35
2.6. Electrograma (EGM)	36
3. Objetivos	39
4. Materiales y métodos	40
4.1. Materiales.....	40
4.1.1. Imágenes reales de fibrosis.....	40
4.1.1.1. Imágenes de fibrosis intersticial	40
4.1.1.2. Imágenes de fibrosis difusa	41
4.1.1.3. Imágenes de fibrosis <i>patchy</i>	41
4.1.2. Software	42
4.2. Metodología	42
4.2.1. Creación de los tejidos fibróticos realistas	42
4.2.2. Simulaciones electrofisiológicas	44
4.2.2.1. Modelo iónico.....	44
4.2.2.2. Proceso	44
4.2.3. Cálculo de los electrogramas	46

5. Resultados y discusión	49
5.1. Herramienta de fibrosis y malla para tejido con grosor	49
5.1.1. Tejido control	49
5.1.2. Fibrosis difusa	50
5.1.3. Fibrosis intersticial	51
5.1.4. Fibrosis <i>patchy</i>	53
5.2. Simulaciones de estímulos S1 y S2 con electrogramas	56
5.2.1. Simulación en tejidos control	56
5.2.2. Simulación en tejidos con fibrosis difusa	60
5.2.2.1. Primer caso	60
5.2.2.2. Segundo caso	66
5.2.2.3. Tercer caso	72
5.2.3. Simulación en tejidos con fibrosis intersticial	77
5.2.3.1. Primer caso	77
5.2.3.2. Segundo caso	81
5.2.3.3. Tercer caso	87
5.2.4. Simulación en tejidos con fibrosis <i>patchy</i>	91
5.2.4.1. Primer caso	91
5.2.4.2. Segundo caso	97
5.2.4.3. Tercer caso	102
6. Conclusiones	109
7. Líneas futuras	110
8. Bibliografía	111

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. Presupuesto	119
1.1. Costes de la mano de obra	119
1.2. Costes de los materiales	120
1.3. Resumen del presupuesto	121

ÍNDICE DE ANEXOS

1. Anexos	123
1.1. Creación de fibrosis para mallas 2D y 3D	123

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Anatomía del corazón y circulación de la sangre. (Athanasίου et al., 2017)</i>	<i>20</i>
<i>Figura 2. Ciclo cardíaco. (Athanasίου et al., 2017).....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 3. Representación anatómica de la aurícula derecha. Indica la localización de: la cresta terminal (CT), los músculos pectíneos (MP), el haz sagital o taenia saggitalis (TS), la vena cava superior (SCV), la vena cava inferior (ICV), el orificio del seno coronario (CoS) y las tres valvas (Ant, Post y Sept) de la válvula tricúspide (TV). (van Praagh, 2022)</i>	<i>23</i>
<i>Figura 4. Representación anatómica de la aurícula izquierda. Indica la localización de: el apéndice de la aurícula izquierda (LAA), el septum primum (Sept I), el septum secundum (Sept II), la válvula mitral (MV) y, las venas pulmonares (PV) encargadas de la entrada de sangre oxigenada a la aurícula. (van Praagh, 2022).....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 5. Representación de las fases del potencial de acción en una fibra muscular cardíaca y las corrientes iónicas involucradas en cada una de ellas. (Vornanen, 2011).....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 6. Representación de las estructuras que conforman el sistema de conducción cardíaco. (Guyton & Hall, 2016).....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 7. Representación de la actividad eléctrica típica de las estructuras que conforman el sistema de conducción del corazón. (Barrett et al., 2013)</i>	<i>27</i>
<i>Figura 8. Comparación entre el ECG de un corazón normal y un corazón con fibrilación auricular, y representación de las vías de conducción eléctrica en ambos casos. (Get smart about AFib, n.d.).....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 9. Patrones fibróticos en el corazón. Rojo: colágeno; amarillo: miocardio. (Nguyen et al., 2014)</i>	<i>32</i>
<i>Figura 10. Representación de la conducción eléctrica en presencia de fibrosis. (A) Mecanismo básico por medio del cual la fibrosis afecta la electrofisiología auricular. (B) Localización teórica de los controladores de reentradas (flecha punteada) en zonas compuestas por cardiomiocitos y tejido fibrótico. (Nattel, 2016).....</i>	<i>31</i>
<i>Figura 11. Componentes de un modelo electrofisiológico, empezando desde modelos de canales iónicos hasta modelos de órganos completos. (Pathmanathan & Gray, 2018)</i>	<i>33</i>
<i>Figura 12. Uso de modelos para la creación de métodos personalizados para el diagnóstico, terapia y pronóstico de pacientes. (Niederer et al., 2019).....</i>	<i>34</i>
<i>Figura 13. Representación visual de los diferentes modelos empleados para el estudio de la electrofisiología auricular humana. A) Potenciales de acción para cada modelo electrofisiológico. B) Esquema de la membrana celular con las corrientes iónicas modeladas y las concentraciones intracelulares de iones incorporadas por cada modelo. (Dössel et al., 2012; Wilhelms et al., 2013)</i>	<i>35</i>
<i>Figura 14. Representación de la colocación del electrodo en el tejido y el registro de EGM Obtenido. La onda inicial positiva se denomina pico R, mientras que la siguiente onda negativa, pico S. (Sánchez & Loewe, 2022).....</i>	<i>37</i>

<i>Figura 15. Imágenes (biopsias) de fibrosis cardiacas difusas reales. A) Paciente con tensión longitudinal global (GLS) disminuida y fibrosis difusa miocárdica (DMF) amplia. B) Tejido muscular cardiomiopático dilatado, correspondiente a fibrosis difusa, donde el colágeno se muestra en amarillo y el tejido muscular en rojo. C) Patrón de fibrosis difusa, donde el colágeno se muestra en rojo y el tejido muscular en amarillo. Tomadas de (Hinderer & Schenke-Layland, 2019; Katbeh et al., 2019; Nguyen et al., 2014).</i>	40
<i>Figura 16. Imágenes (biopsias) de fibrosis cardiacas intersticiales reales. A-B) Biopsias endomiocárdicas de un paciente con enfermedad hipertensiva de corazón y fallo de corazón, y C) biopsia miocárdica de fibrosis intersticial, con finas bandas de tejido conectivo que rodean a cardiomiocitos hipertróficos. Tomadas de (Díez et al., 2020; Espeland et al., 2018).</i>	41
<i>Figura 17. Imágenes (biopsias) de fibrosis cardiacas patchy reales. A) Tejido fibrótico teñido de rojo y miocardio auricular en amarillo-naranja. B) Patrón de fibrosis patchy, donde el colágeno se muestra en rojo y el tejido muscular en amarillo. C) Fibrosis de reemplazo, en la cual los cardiomiocitos fueron reemplazados por tejido fibrótico. Tomadas de (Espeland et al., 2018; Geuzebroek et al., 2012; Nguyen et al., 2014).</i>	41
<i>Figura 18. Esquema simple de la metodología empleada.</i>	42
<i>Figura 19. Modelo del miocito auricular humano de Courtemanche et al. (Courtemanche et al., 1998)</i>	44
<i>Figura 20. Representación de los estímulos S1 y S2 en el tejido con grosor.</i>	46
<i>Figura 21. Capa de sangre, o torso, que se emplea para el registro de EGMs en tejidos.</i>	47
<i>Figura 22. Posición de la malla de electrodos en el tejido.</i>	48
<i>Figura 23. Malla para el tejido control. A) Vista frontal de la malla. B) Vista lateral de la malla mostrando un grosor de 300 micras.</i>	49
<i>Figura 24. Primer tejido con fibrosis difusa. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	50
<i>Figura 25. Segundo tejido con fibrosis difusa. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	50
<i>Figura 26. Tercer tejido con fibrosis difusa. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	51
<i>Figura 27. Mallas para los ejemplos de fibrosis difusa.</i>	51
<i>Figura 28. Primer tejido con fibrosis intersticial. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	52
<i>Figura 29. Segundo tejido con fibrosis intersticial. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i> ...	52
<i>Figura 30. Tercer tejido con fibrosis intersticial. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	53
<i>Figura 31. Mallas para los ejemplos de fibrosis intersticial.</i>	53
<i>Figura 32. Primer tejido con fibrosis patchy. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	54
<i>Figura 33. Segundo tejido con fibrosis patchy. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	54
<i>Figura 34. Tercer tejido con fibrosis patchy. A) Imagen original. B) Imagen generada.</i>	55
<i>Figura 35. Mallas para los ejemplos de fibrosis patchy.</i>	55
<i>Figura 36. Marcación en blanco con la posición del electrodo que registra los EGMs para el tejido control.</i>	57

<i>Figura 37. Simulación de estímulo S1 en tejido control con grosor.</i>	<i>57</i>
<i>Figura 38. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en tejido control para los últimos tres pulsos.</i>	<i>58</i>
<i>Figura 39. Simulación de estímulo S2 en tejido control con grosor.</i>	<i>59</i>
<i>Figura 40. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en tejido control.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 41. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el primer caso de fibrosis difusa.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 42. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis difusa 1 con grosor.....</i>	<i>62</i>
<i>Figura 43. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	<i>62</i>
<i>Figura 44. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>63</i>
<i>Figura 45. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	<i>63</i>
<i>Figura 46. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis difusa 1 con grosor.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 47. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	<i>65</i>
<i>Figura 48. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>65</i>
<i>Figura 49. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de Rodrigo et al. (2022).....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 50. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el segundo caso de fibrosis difusa.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 51. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis difusa 2 con grosor.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 52. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido. Registro inferior tomado de (Issa et al., 2019c).....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 53. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>69</i>
<i>Figura 54. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de (Issa et al., 2019b)</i>	<i>69</i>
<i>Figura 55. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis difusa 2 con grosor.....</i>	<i>70</i>
<i>Figura 56. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	<i>70</i>

<i>Figura 57. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>71</i>
<i>Figura 58. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	<i>71</i>
<i>Figura 59. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el tercer caso de fibrosis difusa.</i>	<i>72</i>
<i>Figura 60. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis difusa 3 con grosor.</i>	<i>73</i>
<i>Figura 61. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	<i>73</i>
<i>Figura 62. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>74</i>
<i>Figura 63. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	<i>74</i>
<i>Figura 64. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis difusa 3 con grosor.</i>	<i>75</i>
<i>Figura 65. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	<i>75</i>
<i>Figura 66. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>76</i>
<i>Figura 67. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro superior tomado de (Kusumoto, 2010).....</i>	<i>76</i>
<i>Figura 68. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el primer caso de fibrosis intersticial.....</i>	<i>77</i>
<i>Figura 69. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis intersticial 1 con grosor.....</i>	<i>78</i>
<i>Figura 70. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	<i>78</i>
<i>Figura 71. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>79</i>
<i>Figura 72. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de Issa et al. (2019e).</i>	<i>79</i>
<i>Figura 73. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis intersticial 1 con grosor.....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 74. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	<i>80</i>
<i>Figura 75. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	<i>81</i>

<i>Figura 76. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de (Issa et al., 2019a)</i>	81
<i>Figura 77. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el segundo caso de fibrosis intersticial.</i>	82
<i>Figura 78. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis intersticial 2 con grosor.</i>	83
<i>Figura 79. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	83
<i>Figura 80. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	84
<i>Figura 81. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	84
<i>Figura 82. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis intersticial 2 con grosor.</i>	85
<i>Figura 83. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	85
<i>Figura 84. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	86
<i>Figura 85. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de (Rodrigo et al., 2022).....</i>	86
<i>Figura 86. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el tercer caso de fibrosis intersticial.</i>	87
<i>Figura 87. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis intersticial 3 con grosor.</i>	88
<i>Figura 88. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	88
<i>Figura 89. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	89
<i>Figura 90. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	89
<i>Figura 91. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis intersticial 3 con grosor.</i>	90
<i>Figura 92. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	90
<i>Figura 93. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	91
<i>Figura 94. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro superior tomado de (Rodrigo et al., 2022).....</i>	91

<i>Figura 95. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el primer caso de fibrosis patchy.</i>	92
<i>Figura 96. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis patchy 1 con grosor.</i>	93
<i>Figura 97. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	93
<i>Figura 98. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	94
<i>Figura 99. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	94
<i>Figura 100. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis patchy 1 con grosor.</i>	95
<i>Figura 101. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	96
<i>Figura 102. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	96
<i>Figura 103. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	97
<i>Figura 104. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el segundo caso de fibrosis patchy.</i>	97
<i>Figura 105. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis patchy 2 con grosor.</i>	98
<i>Figura 106. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	99
<i>Figura 107. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	99
<i>Figura 108. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	100
<i>Figura 109. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis patchy 2 con grosor.</i>	101
<i>Figura 110. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.</i>	101
<i>Figura 111. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	102
<i>Figura 112. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.</i>	102
<i>Figura 113. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el tercer caso de fibrosis patchy.</i>	103
<i>Figura 114. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis patchy 3 con grosor.</i>	104

<i>Figura 115. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido. Registro superior tomado de Zishiri & Chung (2012).</i>	104
<i>Figura 116. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	105
<i>Figura 117. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro tomado de Rodrigo et al. (2022).</i>	105
<i>Figura 118. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis patchy 3 con grosor. Recuadro rojo: reemplazo de tejido fibrótico por tejido sano con el objetivo de habilitar un camino para la conducción del potencial de acción.</i>	106
<i>Figura 119. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido. Registro superior tomado de Issa et al. (2019a).</i>	107
<i>Figura 120. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.</i>	107
<i>Figura 121. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro superior tomado de Issa et al. (2019a).</i>	108

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Secuencia de activación, velocidad de conducción y ritmo para el sistema de conducción del corazón. Basada en (Iaizzo, 2015).</i>	27
<i>Tabla 2. Propiedades de los modelos empleados para estudiar la electrofisiología auricular del corazón. Basada en (Dössel et al., 2012)</i>	34
<i>Tabla 3. Conductividades longitudinales (σ_L), conductividades transversales (σ_T) y tasa de anisotropía (σ_T/σ_L) del tejido con grosor.</i>	45
<i>Tabla 4. Cuadro de costes de mano de obra para la elaboración del trabajo.</i>	119
<i>Tabla 5. Cuadro de costes de materiales para la elaboración del trabajo.</i>	120
<i>Tabla 6. Presupuesto total para el trabajo.</i>	121

MEMORIA

1. ANTECEDENTES, MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Las patologías cardiovasculares afectan a la gran mayoría de personas y por esto son la primera causa de muerte en todo el mundo. Incluso, Torrades & Pérez-Sust (2006) han llegado a considerarla “la epidemia del siglo XXI” donde actualmente alrededor del 24% de las defunciones se deben a ellas. En especial, la fibrilación auricular (AF) se ha convertido en la patología preferida para estudio porque contribuye a una tasa alta de morbilidad y mortalidad, del mismo modo, es un problema clínico importante debido a que, actualmente, las terapias tienen limitaciones e involucran riesgos de efectos adversos. Además, es la arritmia cardíaca más común caracterizada por la alteración de la propagación del potencial de acción (AP) y existe evidencia de que la fibrosis ayuda a estabilizar los controladores de reentrada que hacen que dicha arritmia persista. Asimismo, la fibrilación auricular se trata de una patología con un coste social y económico elevado, siendo preciso desarrollar nuevas estrategias que colaboren con la disminución del impacto en la salud de las personas y en la sociedad. (Ali et al., 2019; Instituto Nacional de Estadística (INE), 2021; Mostaza et al., 2022; Nattel, 2017; Sánchez et al., 2019)

Por este motivo aparece la necesidad de expandir el conocimiento sobre los efectos de la fibrosis en el tejido cardíaco y la propagación del potencial eléctrico a través de los cardiomiocitos con el objetivo de profundizar en las patologías que causan estos cambios, en otras palabras, estas remodelaciones, que son tanto estructurales como electrofisiológicas, y tener así la posibilidad de ensanchar la lista de tratamientos disponibles y poseer de una metodología específica para abordar cada caso.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN

El aparato cardiovascular está formado por la sangre, el corazón y los vasos sanguíneos: las arterias, venas y capilares. El corazón es el responsable de mover la sangre a través de todo el cuerpo. El sistema vascular está compuesto por tres partes distintas: la circulación sistémica, la circulación pulmonar, y la circulación portal. (Madani & Golts, 2014; Tortora & Derrickson, 2006)

Encontrándose en la cavidad torácica, el corazón se apoya en el diafragma, por la línea media torácica y se encuentra en el mediastino. El corazón, en su mayoría, está localizado en la parte izquierda del cuerpo humano, en el saco pericárdico, pudiéndose percibir como un cono inclinado. Está rodeado de manera lateral por los pulmones; por el timo; por la aorta y por el diafragma. Por añadidura, la parte que descansa sobre el diafragma y comprende el ventrículo izquierdo se denomina ápex o vértice, el cual se dirige de forma anteroinferior izquierda. Por otro lado, formado principalmente por la aurícula izquierda está la base del corazón que abarca la superficie posterior de dicho órgano. De hecho, aparte de la base y el vértice, el corazón posee diferentes caras y márgenes, siendo estas: la cara anterior, la cara inferior, el margen derecho y el margen izquierdo. Nombrado también borde pulmonar, el margen izquierdo apunta al pulmón izquierdo y se despliega desde el ápex hasta la base. El margen derecho apunta hacia el pulmón derecho y se extiende desde la cara inferior hasta la base. A su vez, la cara inferior se encuentra entre el vértice y el margen derecho del corazón y reposa sobre el diafragma. En cuanto a la cara anterior, esta se ubica posterior al esternón y las costillas. (Athanasίου et al., 2017; Madani & Golts, 2014; Tortora & Derrickson, 2006)

Por otro lado, la capa más externa es el pericardio, que constituye una capa fina de tejido que envuelve y protege al corazón. Posee dos partes: el pericardio fibroso y el pericardio seroso. El pericardio fibroso es superficial, compuesto por tejido conectivo denso y resistente que se fija sobre el diafragma. Su función es evitar el estiramiento excesivo del corazón. Mientras que el pericardio seroso es profundo y, posee una capa parietal y una capa visceral. La parte parietal se une con el pericardio fibroso, mientras que la parte visceral en su parte interna se le conoce como epicardio. Además, al ser el corazón es un órgano musculoso las paredes de las cavidades cardíacas están constituidas principalmente por tejido muscular. Las paredes cardíacas poseen tres capas: epicardio, miocardio y endocardio. El epicardio, como se mencionó anteriormente, es una capa fina de tejido pericárdico que reviste al corazón y le da una textura suave a su exterior. El miocardio es la capa de tejido muscular del corazón y su grosor varía de acuerdo a la cavidad en la que se encuentre, confiriéndole volumen al mismo. Además, está irrigado por los vasos que se encuentran en el epicardio y sus fibras musculares están dirigidas en sentido diagonal y son las responsables de la capacidad del bombeo sanguíneo. El endocardio es la capa suave que cubre la superficie interna del corazón,

minimizando la superficie de fricción cuando la sangre atraviesa el órgano. (Al-Sakini, 2022; Bazira, 2021; Madani & Golts, 2014; Tortora & Derrickson, 2006)

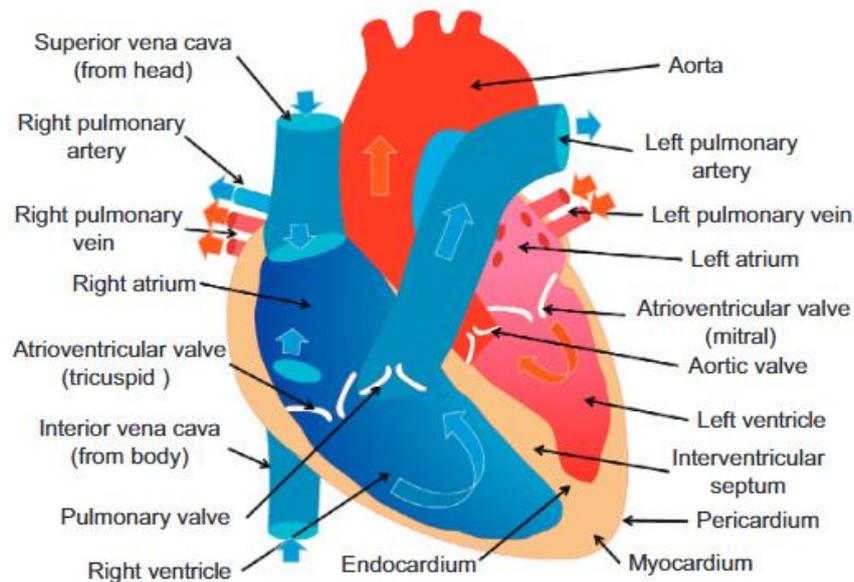


Figura 1. Anatomía del corazón y circulación de la sangre. (Athanasίου et al., 2017)

Como se observa en la *Figura 1*, el corazón posee cuatro cámaras, dos cámaras superiores denominadas aurículas y dos cámaras inferiores, ventrículos. Las aurículas reciben la sangre que retorna al corazón por medio de las venas, con la finalidad de enviarla a los ventrículos durante la diástole ventricular, mientras que los ventrículos bombean la sangre del corazón a los demás órganos por medio de las arterias, concretamente, el ventrículo derecho bombea sangre a través de la circulación pulmonar y, el ventrículo izquierdo la bombea mediante la circulación sistémica. Los dos circuitos mencionados anteriormente están organizados en serie, es decir, la salida de uno es la entrada del otro. Ahora, para que estos sistemas funcionen dependen de una serie de compuertas llamadas válvulas que se encargan del paso de la sangre a través del corazón y hacia fuera de él. Hechas de tejido fibrótico, están tanto adheridas a los orificios auriculoventriculares como a las salidas de los vasos sanguíneos mayores. Las válvulas auriculoventriculares son las válvulas mitral y tricúspide, encargadas del flujo de las aurículas a los ventrículos. La válvula mitral se origina del anillo auriculoventricular izquierdo separando el ventrículo izquierdo de la aurícula izquierda, mientras que la válvula tricúspide se origina del anillo auriculoventricular derecho separando el ventrículo derecho de la aurícula derecha. Adicionalmente, las válvulas semilunares son las encargadas de controlar el flujo de sangre de los ventrículos hacia los vasos que salen del corazón; compuestas por la válvula aórtica y la válvula pulmonar. Ambas están formadas por tres cúspides semilunares y se diferencian de las otras válvulas al no poseer músculos papilares o cuerdas tendinosas. En el caso de la válvula aórtica, las cúspides coronarias derecha e izquierda dan lugar a sus correspondientes arterias coronarias, mientras que la cúspide restante lleva a la aorta ascendente. La válvula pulmonar se halla a la salida del ventrículo derecho y se conecta con la arteria pulmonar principal. (Al-Sakini, 2022; Athanasίου et al., 2017; Bazira, 2021; Madani & Golts, 2014)

Por un lado, la parte izquierda del corazón se encarga de recibir la sangre de los pulmones previamente oxigenada, siendo esta roja brillante. La circulación sistémica básicamente comprende la salida de sangre del corazón, específicamente del ventrículo izquierdo, a través de la válvula aórtica hacia el sistema vascular, compuesto por una red de arterias sistémicas cada vez de menor diámetro que la reparten por todos los órganos del cuerpo, excluyendo a los alveolos, quienes reciben sangre de la circulación pulmonar. A cierto nivel, las arterias pasan a ser arteriolas que se ramifican en una red incluso más pequeña, llamada capilares sistémicos. En esta parte, ocurre el proceso de intercambio de gases y nutrientes. La sangre brinda O_2 (oxígeno) a los tejidos y recibe CO_2 (dióxido de carbono). Posteriormente, la sangre continúa por esa red de vasos hasta entrar en una vénula. La función de la vénulas es transportar sangre desoxigenada, es decir, que no posee oxígeno, que luego se van uniendo hasta generar venas de un tamaño más grande. Finalmente, la sangre regresa al corazón entrando por la aurícula derecha. (Athanasίου et al., 2017; Madani & Golts, 2014; Tortora & Derrickson, 2006)

Por otra parte, la parte derecha del corazón recibe la sangre desoxigenada que retorna de la circulación sistémica y es la bomba de la circulación pulmonar. Este circuito ocurre cuando del ventrículo derecho, la sangre desoxigenada, sale hacia el tronco pulmonar, el cual se divide en las arterias pulmonares derecha e izquierda. Dichas arterias ingresan en su respectivo parénquima pulmonar para posteriormente ramificarse a nivel lobular, segmental y subsegmental. Las arterias subsegmentales se dividen en arteriolas, que están estrechamente relacionadas con los alveolos. En esta parte de la circulación pulmonar ocurre el intercambio de gases, donde la sangre desoxigenada descarga el CO_2 y se carga del O_2 ingresado mediante la respiración, para que luego esa sangre nuevamente oxigenada continúe hacia las venas pulmonares donde, a continuación, llega a la aurícula izquierda finalizando el ciclo. (Athanasίου et al., 2017; Hoit, 2014; Madani & Golts, 2014; Tortora & Derrickson, 2006)

Este proceso está marcado por, el ciclo cardíaco, el cual abarca los fenómenos asociados a la obtención de un latido cardíaco. Por ende, un ciclo consiste de dos fases que realizan tanto los ventrículos como las aurículas, denominadas sístole y diástole. Para comprender el ciclo cardíaco y el flujo sanguíneo bájese en la *Figura 2* como referencia ilustrativa. El flujo de sangre en el ciclo cardíaco se realiza desde áreas de menor presión hacia áreas de mayor presión, mediante la contracción y relajación alternada de aurículas y ventrículos. Por esto, el ciclo cardíaco describe los fenómenos de volumen, presión y flujo en las cámaras del corazón en función del tiempo, siendo similar para ambos lados, derecho e izquierdo, únicamente habiendo diferencias como los niveles de presión o la secuencia de despolarización. (Athanasίου et al., 2017; Hoit, 2014; Ostadfar, 2016; Rubenstein et al., 2022; Tortora & Derrickson, 2006)

- **Sístole auricular:** En esta fase las aurículas se contraen debido a la despolarización del nodo sinoauricular que causa una despolarización auricular. La contracción de la aurícula ejerce presión sobre la sangre contenida impulsándola hacia los ventrículos a través de las válvulas auriculoventriculares que se abren. El final de esta fase comprende, a su vez, el final de la diástole ventricular.
- **Sístole ventricular:** En esta fase los ventrículos se contraen. Está determinada por la despolarización ventricular. Al inicio, la presión interna de los ventrículos aumenta impulsando la sangre contra las válvulas auriculoventriculares, lo que fuerza el cierre

de estas. Durante un muy breve periodo, conocido como contracción isovolumétrica, las válvulas semilunares y las auriculoventriculares están cerradas. Debido a que es isovolumétrica la contracción no cambia la longitud de la fibras musculares ni el volumen de las cavidades cardíacas, provocando un aumento en la presión y permitiendo la apertura de las válvulas semilunares.

- **Diástole auricular:** Durante este periodo las aurículas están relajadas, lo que permite su llenado con la sangre que retorna de la circulación sistémica y la circulación pulmonar, permitido por el cierre de la válvulas auriculoventriculares.
- **Diástole ventricular:** Esta determinada por la repolarización ventricular, donde la relajación de estas cavidades disminuye la presión y la sangre retorna a las regiones ventriculares de menor presión desde la aorta y el tronco pulmonar de manera rápida. Se produce el cierre de las válvulas semilunares, y durante un tiempo se produce la relajación isovolumétrica. La presión ventricular continúa disminuyendo lo que produce la apertura de las válvulas auriculoventriculares comenzando así el llenado ventricular nuevamente.

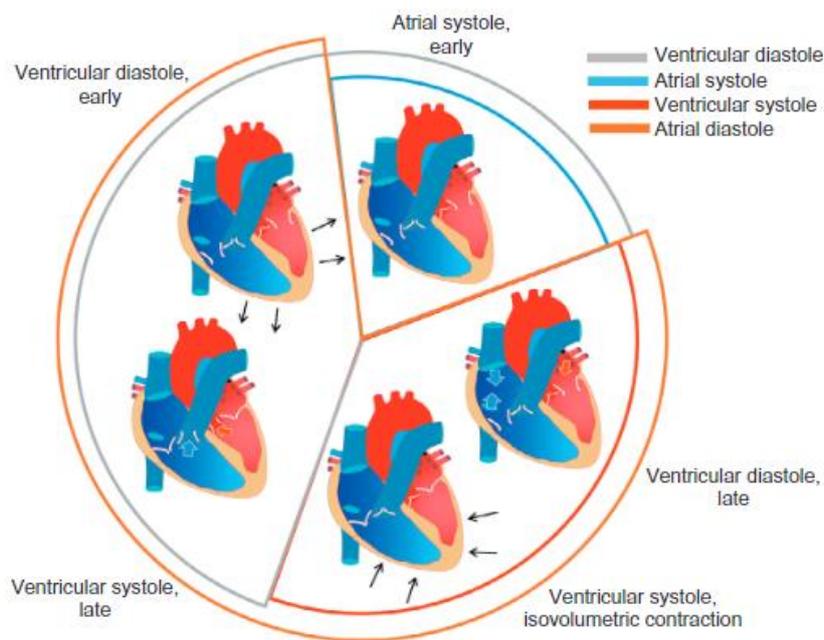


Figura 2. Ciclo cardíaco. (Athnasiou et al., 2017)

2.1.1. Anatomía auricular

Anatómicamente, la apariencia de la aurícula derecha es característica debido a un apéndice auricular amplio y triangular. Externamente, la vena cava superior y la vena cava inferior son visibles, pero la vena cava inferior es un marcador claro de la posición de la aurícula derecha debido a que en su conexión con el corazón esta se conecta con la aurícula derecha morfológica. Además, el surco terminal indica el comienzo de una porción lateral más muscular y contráctil de la aurícula derecha. Su importancia está en que en este se encuentra

el nodo sinoauricular, también conocido como el marcapasos del corazón. (Katritsis & Morady, 2022; van Praagh, 2022)

Internamente, la cresta terminal está de manera lateral a la entrada de la vena cava superior y marca la separación de la pared intercaval posterior con el apéndice. La cresta terminal, internamente, corresponde con el surco terminal, externamente, donde se localiza el nodo sinoauricular. De esta porción del corazón surgen los músculos pectíneos ramificados entre la cresta y el vestíbulo que rodea la válvula tricúspide y, debido a su presencia esa pared anterior es trabeculada. Entre las dos aurículas se encuentra el septum, que posee una formación muy importante llamada la fosa oval, una comunicación interauricular que se cierra luego del nacimiento. Además, como marcador para saber la posición del nodo auriculoventricular y localizado entre la parte anterosuperior del orificio del seno coronario, el ligamento de Todaro, y la base de la valva septal de la válvula tricúspide, está el triángulo de Koch. (Katritsis & Morady, 2022; Madani & Golts, 2014; Tortora & Derrickson, 2006; van Praagh, 2022)

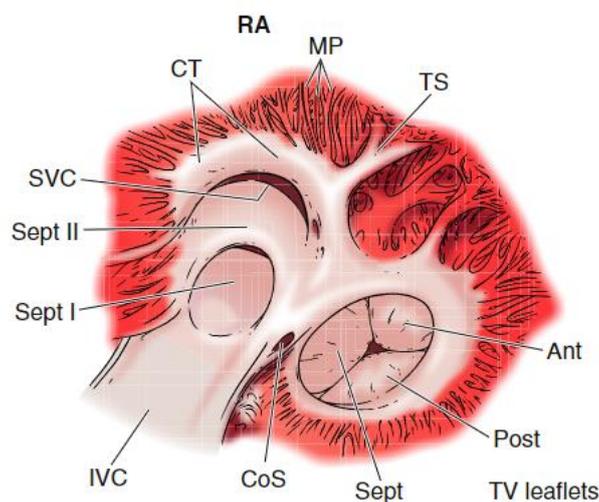


Figura 3. Representación anatómica de la aurícula derecha. Indica la localización de: la cresta terminal (CT), los músculos pectíneos (MP), el haz sagital o taenia saggitalis (TS), la vena cava superior (SCV), la vena cava inferior (ICV), el orificio del seno coronario (CoS) y las tres valvas (Ant, Post y Sept) de la válvula tricúspide (TV). (van Praagh, 2022)

En cuanto a la aurícula izquierda, su forma es en forma de caja y posee de igual forma, que la aurícula derecha, un apéndice, aunque este es largo y delgado, y está incorporado de manera pobre en la cavidad principal por lo que los músculos pectíneos se observan con vaguedad. Anatómicamente, la aurícula izquierda interna es distinta de la derecha. El septum interauricular se halla de forma posteromedial, siendo una porción fina y fibrosa, el foramen oval (septum primum), que está rodeado por una capa muscular gruesa (septum secundum). Con respecto a su superficie, la aurícula izquierda es en su mayoría lisa interiormente, el resto, siendo una pequeña porción del apéndice, trabeculada. (Bazira, 2021; Katritsis & Morady, 2022; van Praagh, 2022)

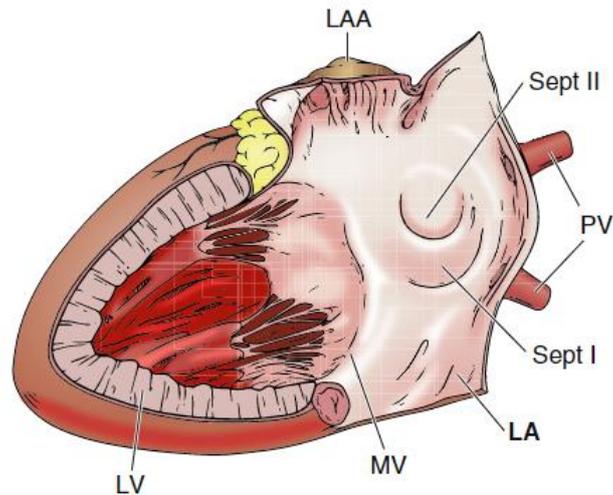


Figura 4. Representación anatómica de la aurícula izquierda. Indica la localización de: el apéndice de la aurícula izquierda (LAA), el septum primum (Sept I), el septum secundum (Sept II), la válvula mitral (MV) y, las venas pulmonares (PV) encargadas de la entrada de sangre oxigenada a la aurícula. (van Praagh, 2022)

2.2. ELECTROFISIOLOGÍA DEL CORAZÓN

La función cardíaca es compleja y está influenciada por diferentes factores, que incluyen: el sistema nervioso autónomo, hormonas sistémicas y locales y, la correcta circulación de sangre. El funcionamiento de bombeo depende de una actividad eléctrica reflejada en la activación secuencial de fibras especiales que generen una propagación de la señal eléctrica a través del corazón. (Hor & Trask, 2018; Nerbonne & Kass, 2005)

2.2.1. Potencial de Acción (PA)

Las células encargadas de la propagación de la señal eléctrica por el corazón son los cardiomiocitos. Su actividad eléctrica está atribuida a la generación de potenciales de acción y a la coordinación de la propagación de dichos potenciales; lo anterior también depende del acoplamiento, mediado por las uniones en hueco (o *gap junctions*, en inglés), entre las células. La generación del potencial de acción es producto del intercambio de iones (principalmente Na^+ , Ca^{2+} , K^+) entre ambos lados de la membrana celular de los cardiomiocito. Este proceso está dado por la activación e inactivación de canales iónicos que conducen a la despolarización, los canales de Na^+ y Ca^{2+} , y, a la repolarización, los canales de K^+ . La despolarización ocurre por las corrientes de entrada, mientras que la repolarización por las corrientes de salida. (Davis et al., 1995; Hor & Trask, 2018; Nerbonne & Kass, 2005; Shih, 1994; Vornanen, 2011)

De acuerdo con la *Figura 5*, el potencial de acción cardíaco se divide en 5 fases:

- **Fase 0:** También conocida como fase subida o de despolarización rápida. Un cardiomiocito que no se esté contrayendo tiene un potencial de membrana en reposo estable entre -70 y -90 mV en comparación con el exterior. Cuando la célula se despolariza, el potencial de membrana sube bruscamente desde el reposo hasta

valores de voltaje positivos, generando así la despolarización del potencial de acción. Esto se debe a activación de los canales rápidos de Na^+ (I_{Na}) que ingresan dicho ion a la célula.

- **Fase 1:** Conocida también como fase de repolarización rápida temprana. A esta fase la sigue una pequeña repolarización causada por la apertura de los canales de salida de K^+ (I_{to}).
- **Fase 2:** En la fase 2, o fase de *plateau* o meseta, el ingreso de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tipo L (I_{Ca}) causa su forma característica. La meseta se genera con el objetivo de prevenir disparos dentro del periodo refractario absoluto, es decir, durante el periodo en el que no puede haber despolarizaciones de la membrana.
- **Fase 3:** También llamada fase de repolarización final rápida. Los canales rectificadores de entrada de K^+ (I_{Kr} , I_{Ks}) se abren a medida que se cierran los de Ca^{2+} .
- **Fase 4:** Esta fase comprende el potencial de membrana de reposo y la despolarización diastólica. La apertura de los canales de K^+ en la fase de repolarización final rápida causa la repolarización de la célula y la devuelve al estado de reposo del potencial de membrana.

En promedio, el potencial de acción que se registra en una fibra cardiaca es de 105 mV de amplitud. Obsérvese en la *Figura 5*, y siendo esta la razón por la que el potencial de acción dura hasta 15 veces más en las fibras musculares cardíacas que en las fibras musculares esqueléticas, es la presencia de la meseta después de la despolarización de la célula. (Guyton & Hall, 2016)

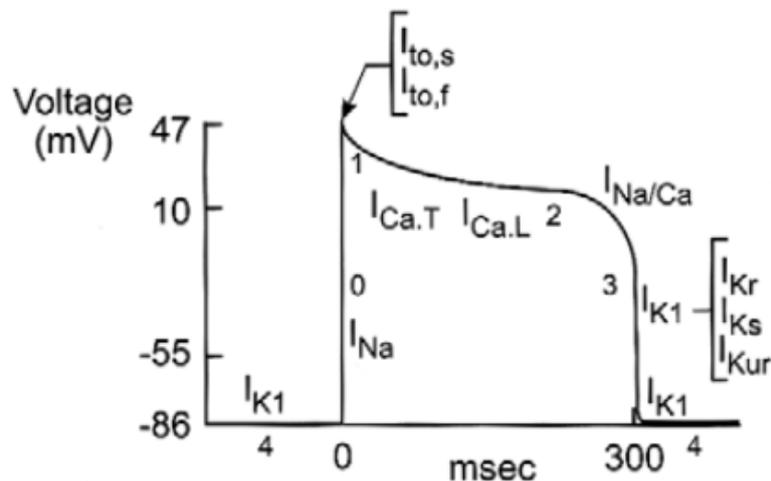


Figura 5. Representación de las fases del potencial de acción en una fibra muscular cardíaca y las corrientes iónicas involucradas en cada una de ellas. (Clapham & Keating, 2006)

2.2.2. Sistema de conducción del corazón

La actividad eléctrica, propia y acompasada del corazón, es una red de fibras musculares especializadas llamadas fibras automáticas. La secuencia por la cual los potenciales de acción

se propagan por el sistema de conducción cardíaco es la siguiente (Al-Sakini, 2022; Arshad & Atkinson, 2022; Guyton & Hall, 2016; Katritsis & Morady, 2022; Tortora & Derrickson, 2006):

1. En el nodo sinoauricular, que está posicionado subepicárdicamente y no está aislado por un revestimiento de tejido fibroso, sus fibras automáticas actúan como marcapasos iniciando los potenciales de acción que posteriormente producen la contracción muscular de las cavidades cardíacas. Dicho potencial se propaga a través de las dos aurículas mediante las uniones de sus fibras musculares. Posteriormente, se da la contracción de las aurículas.
2. El sistema de conducción hace llegar el potencial de acción al nodo auriculoventricular justo delante del orificio del seno coronario.
3. Desde ahí, el potencial de acción se encausa hacia el haz de His, siendo esta porción la única por la cual la actividad eléctrica puede propagarse desde las aurículas hacia los ventrículos.
4. Luego, el potencial de acción llega a las ramas derecha e izquierda, dirigiéndose hacia el ápex.
5. Finalmente, en las fibras de Purkinje el potencial de acción es conducido de manera rápida desde el ápex hacia el resto de las fibras musculares ventriculares, generando así la contracción ventricular.

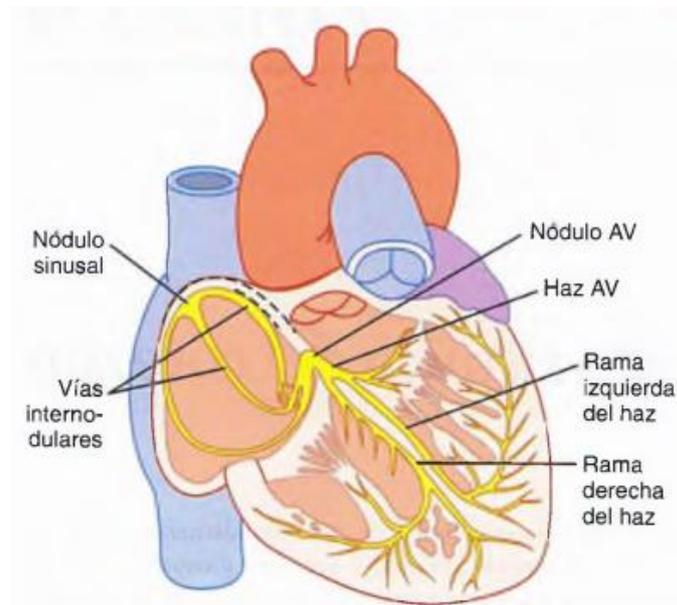


Figura 6. Representación de las estructuras que conforman el sistema de conducción cardíaco. (Guyton & Hall, 2016)

Adicionalmente, para cada una de las estructuras que conforman el sistema de conducción cardíaco, representado en la *Figura 6*, se representan sus registros eléctricos en la *Figura 7*.

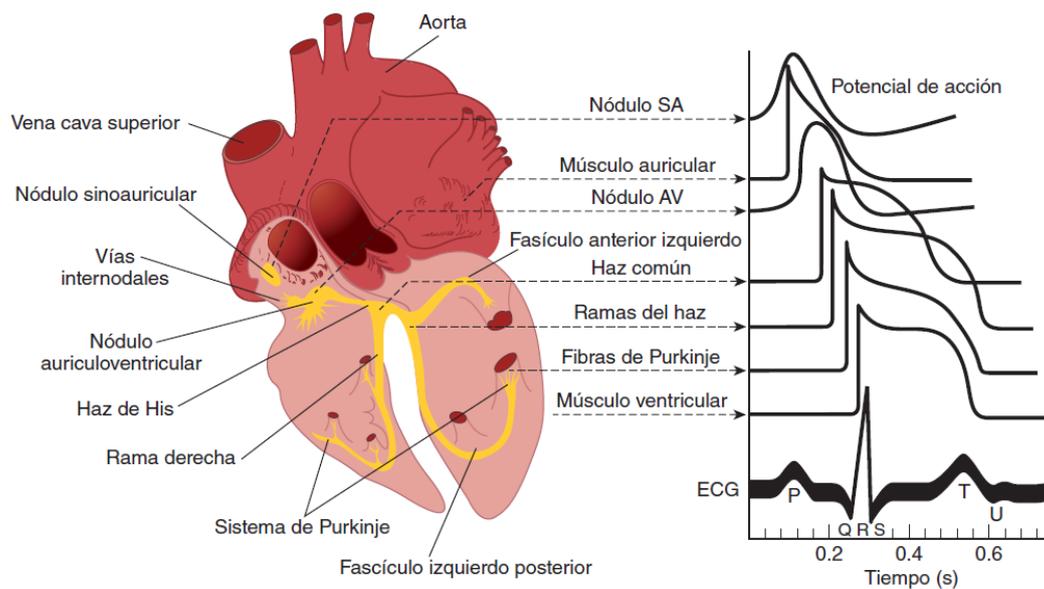


Figura 7. Representación de la actividad eléctrica típica de las estructuras que conforman el sistema de conducción del corazón. (Barrett et al., 2013)

A manera de resumen, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se puede observar la secuencia de activación de las estructuras cardíacas con sus velocidades de conducción y frecuencias.

Tabla 1. Secuencia de activación, velocidad de conducción y ritmo para el sistema de conducción del corazón. Basada en (Iaizzo, 2015).

Secuencia normal de activación	Estructura	Velocidad de conducción (m/s)	Ritmo del marcapasos (lpm)
1	Nodo SA	< 0.01	60 – 100
2	Miocardio auricular	1.0 – 1.2	Ninguno
3	Nodo AV	0.02 – 0.05	40 – 55
4	Haz de His	1.2 – 2.0	25 – 40
5	Ramas del haz	2.0 – 4.0	25 – 40
6	Fibras de Purkinje	2.0 – 4.0	25 – 40
7	Miocardio ventricular	0.3 – 1.0	Ninguno

2.3. PATOLOGÍAS

El cambio en las propiedades de los canales iónicos a causa de mutaciones en los genes que los modifican pueden desencadenar cambios en las ondas, la sincronización y la propagación de la señal eléctrica. En consecuencia, se generan arritmias que ponen en riesgo la vida, es por esto por lo que el análisis del potencial de acción cardíaco es tan importante para los electrofisiólogos. (Nerbonne & Kass, 2005; Shih, 1994)

Las arritmias pueden generarse debido a anomalías en los canales iónicos, por ende afectando el potencial de membrana y el sistema de conducción eléctrica del corazón, derivando en problemas en la activación de las células especializadas automáticas. Estas van desde las bradicardias o taquicardias hasta bloqueos cardíacos o taquicardias anormales, que generan contracciones sin coordinación. Durante las últimas décadas, los patólogos han estudiado las arritmias cardíacas, principalmente, enfocándose en analizar las regiones del corazón para el mapeo de las propiedades electrofisiológicas, para posteriormente, situar el origen de la arritmia. Así, las arritmias, principalmente, se clasifican por la velocidad del ritmo cardíaco (Buescher & Asirvatham, 2011; Hor & Trask, 2018; Iaizzo, 2015; Saffitz & Corradi, 2016; Tortora & Derrickson, 2006):

- **Bradicardia:** Se denomina a la frecuencia cardíaca que está por debajo de los 50 latidos por minuto (lpm).
- **Taquicardia:** Ocurre cuando la frecuencia cardíaca es mayor a 100 lpm.

No obstante, las arritmias también se pueden clasificar por la región en la que ocurren, de la siguiente manera:

- **Auriculoventriculares:** Un ejemplo es la bradiarritmia cuando ocurre el bloqueo de conducción en el nodo AV, denominado *bloqueo auriculoventricular (BAV)*. Este bloqueo tiene tres grados:
 - *Primer grado:* El intervalo P-Q se alarga por la conducción más lenta del nodo AV.
 - *Segundo grado:* En este hay falta de latidos cardíacos debido a que los potenciales no llegan al nodo AV desde el nodo SA por carencia de conducción y los ventrículos no se contraen.
 - *Tercer grado o completo:* Ningún potencial pasa a través del nodo AV.
- **Auriculares o supraventriculares:** Son las arritmias que se originan en las aurículas, por ejemplo:
 - *Taquicardia supraventricular (TSV):* cualquier arritmia que involucre parte o todo el músculo auricular o la región de unión auriculoventricular. Por ejemplo:
 - *Fibrilación auricular*
 - *Flutter o aleteo auricular*
 - *Taquicardia auricular*
 - *Taquicardia sinusal*
 - *Taquicardia de la unión*

Sin embargo, la arritmia cardiaca más común es la fibrilación auricular (AF, del inglés *Atrial Fibrillation*), la cual implica una alta tasa de morbilidad y mortalidad. La fibrilación auricular se clasifica en:

- **Paroxística:** dura menos de siete días sin ninguna intervención en convertir a ritmo sinusal.
- **Persistente:** dura más de siete días y no revierte espontáneamente a ritmo sinusal, requiriendo de cardioversión farmacológica o eléctrica con el objetivo de convertir a ritmo sinusal.
- **Permanente:** la cardioversión ha fracasado cuando la FA es refractaria o no se ha intentado la reversión a ritmo a sinusal.
- **Idiopática:** aparece en sujetos jóvenes sin enfermedad cardiopulmonar o hipertensión arterial.

Según estudios clínicos, pacientes con AF poseen en su corazón remodelación con estructuras fibróticas. Dicho remodelado auricular conlleva que ciertas características del tejido cambien, por ejemplo: hipertrofia de miocitos, complejidad de las paredes del corazón, anisotropía del tejido, pero sobre todo un aumento en la generación de tejido fibrótico. (Ali et al., 2019; Hansen et al., 2017)

La remodelación auricular que presentan los pacientes con AF tiene dos componentes: eléctrico y anatómico. La remodelación eléctrica en la fibrilación atrial paroxística se caracteriza por la presencia de electrogramas atriales anormales, y una onda P de mayor duración (> 100ms). El periodo refractario auricular se acorta luego de un episodio prolongado de fibrilación, favoreciendo que nuevos episodios se hagan más persistentes o que duren más tiempo. Por otro lado, la remodelación anatómica se relaciona con la estructura auricular. Ambas aurículas están compuestas por miocitos y una matriz extracelular proteica con varios tipos de colágeno. (Mitchell, 2021; Tamargo & Delpón, n.d.; Vanerio Balbela et al., 2005)

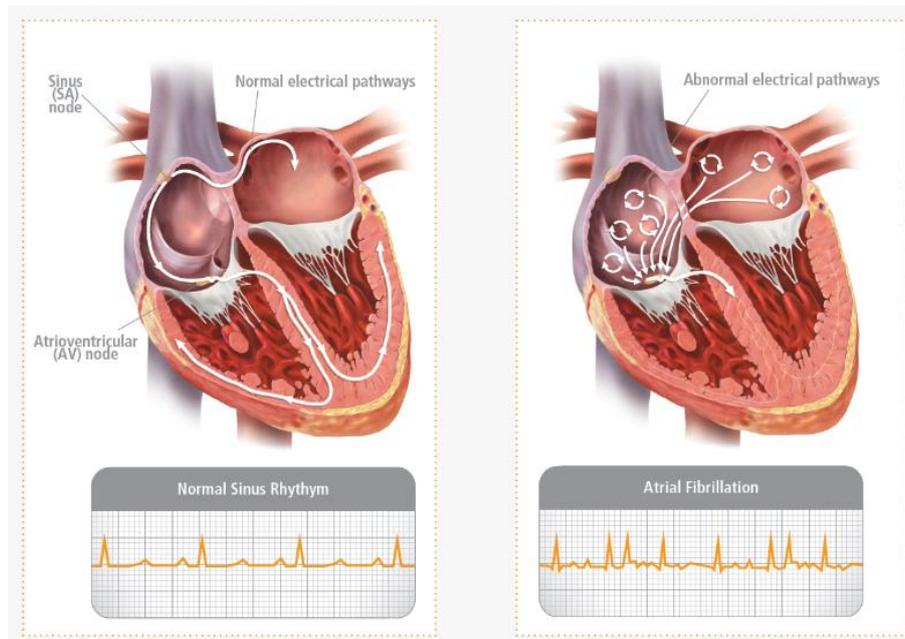


Figura 8. Comparación entre el ECG de un corazón normal y un corazón con fibrilación auricular, y representación de las vías de conducción eléctrica en ambos casos. (Get smart about AFib, n.d.)

2.4. FIBROSIS

La fibrosis es una conocida causa de mortalidad y morbilidad. La fibrosis es un cambio cuantitativo y cualitativo en la matriz de colágeno miocárdico que ocurre cuando el corazón sufre alguna patología. Constituye el punto final donde convergen los cambios fisiológicos y morfológicos en respuesta a las variaciones en la geometría y en la masa miocárdica, generando cambios en la función cardíaca y siendo arritmogénica, es decir, facilitando la generación de arritmias e isquemia. En suma, ocurre como consecuencia de la producción neta de colágeno y restringe el suministro de oxígeno y nutrición al miocardio. (Espeland et al., 2018; Gallego Muñoz et al., 2019)

En el corazón, comúnmente, ocurre después de infarto de miocardio; aunque, puede deberse también a diferentes enfermedades cardíacas y cardiomiopatías. La fibrosis cardíaca es el remodelado patológico de la matriz extracelular (ECM), lo que conlleva anomalías en la composición y calidad de dicha matriz, a su vez que perjudica la función muscular y tisular. Adicionalmente, es un evento de cicatrización en el miocardio que se identifica por el aumento en la deposición de colágeno tipo I y, la activación de fibroblastos cardíacos y diferenciación de miofibroblastos. Por el momento, se han identificado tres tipos de fibrosis miocárdica (Espeland et al., 2018; Giordano et al., 2022; Hinderer & Schenke-Layland, 2019; Liu et al., 2021):

- **Fibrosis intersticial reactiva:** debido a un aumento en la deposición de ECM acarrea la aparición de cardiomiopatías, sin una pérdida considerable de cardiomiocitos.
- **Fibrosis intersticial infiltrativa:** implica por la concentración de glicolípidos en diferentes células del corazón, que se puede observar en pacientes con enfermedad de

Fabry, una rara enfermedad genética que provoca una disfunción del metabolismo de los esfingolípidos.

- **Fibrosis de reemplazo:** se presenta después de una lesión cardíaca como el infarto de miocardio, cuando las células cardíacas están dañadas, en otras palabras, en respuesta a la necrosis de miocitos. En este punto, las células muertas son reemplazadas y se origina una cicatriz que contiene fundamentalmente colágeno de tipo I. Además, es considerada como irreversible, y previene que las fibras musculares se rompan después del infarto.

Con frecuencia las fibrosis de reemplazo e intersticial coexisten y han probado ser un importante predictor independiente de resultados cardíacos adversos.

Al producir hebras de miocitos poco conectadas entre sí las cuales están eléctricamente aisladas unas de otras por haces de colágeno, la fibrosis puede inducir a que la propagación eléctrica adopte un movimiento en *zigzag* a través del tejido, conduciendo a modo de circuito de una hebra a la otra, debido a esto, dicha vía de conducción ralentiza la velocidad propagación. No obstante, los efectos de la fibrosis se ven agravados por la remodelación de las uniones de separación y la remodelación eléctrica de los canales iónicos que afectan a las propiedades del potencial de acción de los miocitos de la zona fronteriza. Sin embargo, y sumándole al caso, existe la posibilidad de que el remodelado eléctrico en la zona fronteriza promueva directamente la lenta conducción del potencial y facilite un bloqueo de conducción unidireccional, abriendo la puerta así, al desarrollo de circuitos reentrantes. (Nguyen et al., 2014; Reese-Petersen et al., 2020; Roy et al., 2020; Saha et al., 2018)

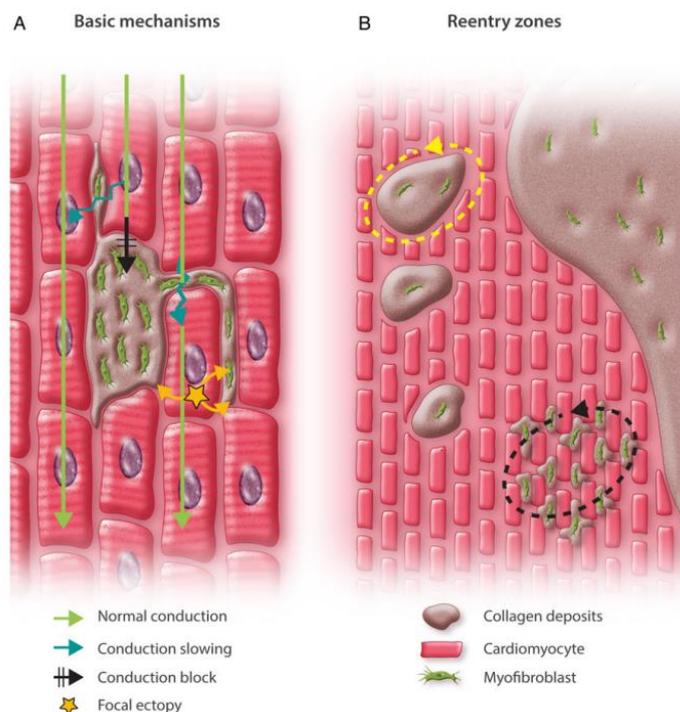


Figura 9. Representación de la conducción eléctrica en presencia de fibrosis. (A) Mecanismo básico por medio del cual la fibrosis afecta la electrofisiología auricular. (B) Localización teórica de los controladores de reentradas (flecha punteada) en zonas compuestas por cardiomiocitos y tejido fibrótico. (Nattel, 2016)

Histológicamente, expertos utilizan una clasificación que incluye las siguientes cuatro clases: (1) cambios cardiomiocíticos principales, (2) cambios principalmente fibróticos, (3) combinación de cardiomiocitos-patología/fibrosis, (4) principalmente infiltración no colágena (con/sin cambios cardiomiocíticos). Con esta clasificación de cardiomiopatías auriculares se puede describir los cambios que sufre la aurícula, correlacionar estos cambios con los resultados de los métodos de imagen y, en el futuro, ayudar a definir una estrategia a medida para los pacientes con AF. Adicionalmente, se considera que la detección de cardiomiopatías auriculares puede tener potenciales e importantes implicaciones clínicas prácticas, en específico, para guiar las terapias antiarrítmicas. (Takeuchi et al., 2022; Tufano & Lancellotti, 2022)

En general, la fibrosis se puede dividir en 4 tipos según su extensión, patrón, y distribución, así: compacta, intersticial, difusa y por parches o *patchy* como se observa en la *Figura 10*. La fibrosis compacta no conduce el potencial eléctrico al carecer de celular cardíacas para ello. Por otro lado, las fibrosis intersticial, difusa y *patchy* pueden separar el tejido en lotes que afectan la conducción del potencial eléctrico y generan bloqueos unidireccionales, permitiendo re-entradas múltiples. Adicionalmente, las fibrosis intersticial y difusa se caracterizan por la propagación difusa del colágeno extracelular sin necrosis de los cardiomiocitos, y se piensa que es reversible si se proporciona un tratamiento temprano y focalizado. (Espeland et al., 2018; Hansen et al., 2017; Nguyen et al., 2014)

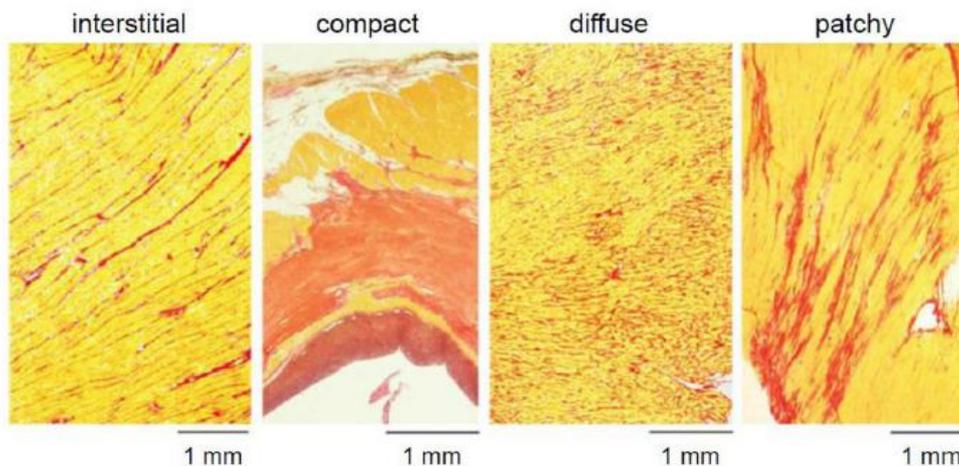


Figura 10. Patrones fibróticos en el corazón. Rojo: colágeno; amarillo: miocardio. (Nguyen et al., 2014)

2.5. MODELADO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA

La creación y uso de modelos computacionales electrofisiológicos ayuda en la comprensión de dichos fenómenos y la predicción de su comportamiento, tanto en casos normales como patológicos. La creación de estos modelos se sustenta en varios hechos: primero, la obtención de datos experimentales y clínicos, siendo estos imprescindibles para construir, comprobar y verificar el funcionamiento de los modelos; segundo, los avances en la capacidad de procesar y extraer la información debido al desarrollo tecnológico que permite hacer más cálculos, más complejos y más rápido; y tercero, la utilidad de modelos y simulaciones para expandir el

entendimiento de los mecanismos que ocurren en estos fenómenos electrofisiológicos, con el fin de encontrar respuestas. (Chorro Gascó, 2005)

Los modelos matemáticos poseen el objetivo de informar a las políticas clínicas y de salud pública, y se han convertido en herramientas de ayuda para la toma de decisiones en cuanto a la salud pública global. Dichos estudios engloban una serie de metodologías que al usar un marco de trabajo matemático predicen impactos, en este caso, en la salud, cuando por otros medios es inviable. Adicionalmente, los avances en la computación combinados con los modelos matemáticos han abierto un camino hacia el entendimiento de la fisiología cardiaca. Dicho avance permite que los modelos biofísicos de sistemas unicelulares de electrofisiología sean empezados a ser integrados en dos y tres dimensiones, 2D y 3D, respectivamente, para finalmente dirigir los avances a la aplicación de un modelo que constituya un órgano completo, por ejemplo, el corazón, véase la *Figura 11*. Debido a lo anteriormente mencionado, las simulaciones fisiológicas y patológicas se han convertido en una área muy grande de la investigación clínica, donde los modelos matemáticos del corazón desempeñan papeles críticos para la búsqueda de respuestas sobre los cambios que ocurren en el sistema cardiovascular. (Lo et al., 2022; Smith et al., 2002; Wang et al., 2018)

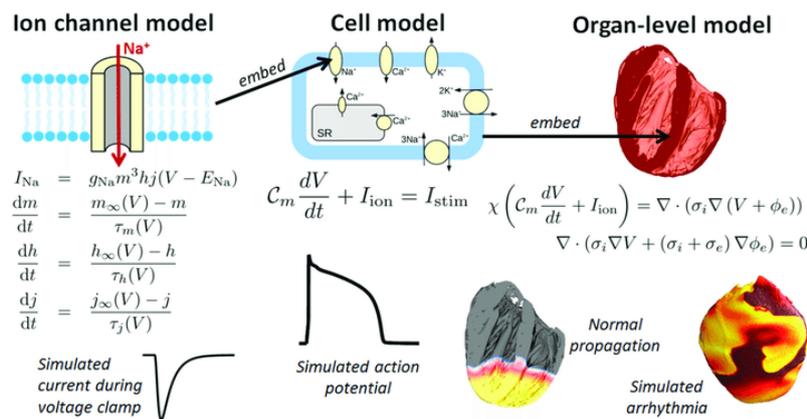


Figura 11. Componentes de un modelo electrofisiológico, empezando desde modelos de canales iónicos hasta modelos de órganos completos. (Pathmanathan & Gray, 2018)

Ahora, la necesidad que existe de contar con modelos específicos para cada paciente en cardiología es clara y está impulsando el rápido desarrollo de herramientas y técnicas para crear métodos personalizados que sirvan de ayuda a los pacientes que han sufrido cambios en el sistema cardiovascular. Lo anterior, mediante la información obtenida de los modelos sobre los impulsos cardiacos, en condiciones normales y patológicas, que ha ampliado el conocimiento en el campo de la electrofisiología cardiaca. Para la adquisición de dicha información se analizaron, por ejemplo, la estructura y la fisiología de los canales iónicos, debido a que la generación y propagación del potencial de acción depende de ello, así como de las conexiones intercelulares. (Chorro Gascó, 2005; Niederer et al., 2019)

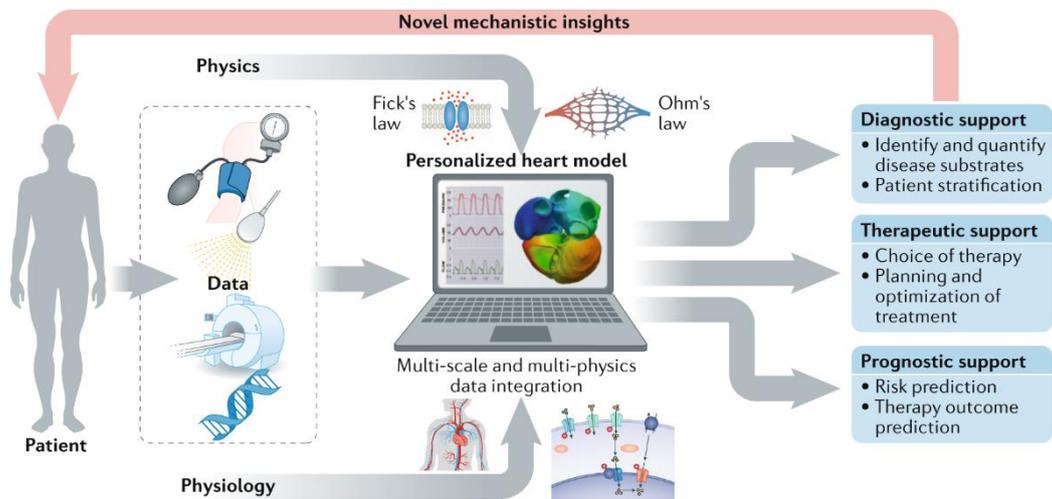


Figura 12. Uso de modelos para la creación de métodos personalizados para el diagnóstico, terapia y pronóstico de pacientes. (Niederer et al., 2019)

Por otro lado, el nacimiento de los modelos computacionales se atribuye a las investigaciones de Hodgkin y Huxley en 1952, donde describieron la formulación y cálculo de soluciones de las ecuaciones que representaban el potencial de acción del axón gigante de un calamar; esto sentó las bases de los modelos computacionales en tejidos excitables. Posteriormente, en 1960, Noble enfocó una versión modificada de las ecuaciones de Hodgkin y Huxley en un modelo para el corazón, simulando el potencial de acción de una fibra de Purkinje. Inicialmente, la propuesta de estudiar al modelado de tejido cardíaco como una red de unidades discretas interconectadas fue hecha por Moe, Rheinboldt, y Abildskov en 1964. Estos investigadores desarrollaron un modelo en el cual la principal función era la propagación del impulso de célula a célula, demostrando la viabilidad para estudiar las arritmias con este tipo de modelos. (Henriquez, 2014; Mule et al., 2010)

Tabla 2. Propiedades de los modelos empleados para estudiar la electrofisiología auricular del corazón. Basada en (Dössel et al., 2012).

Modelo	Corrientes transmembrana	Compartimentos Ca^{2+}
Courtemanche <i>et al.</i>	Común	Intracelular, extracelular
Nygren <i>et al.</i>	Común	Intracelular, hendidura diádica, espacio de hendidura, extracelular
Maleckar <i>et al.</i>	Común + corriente de K^+ activada por acetilcolina (I_{KACh})	Intracelular, hendidura diádica, espacio de hendidura, extracelular
Koivumäki <i>et al.</i>	Común + corriente de entrada de K^+ activada por hiperpolarización (I_f)	Cuatro espacios intracelulares que varían espacialmente, subsarcolémico, extracelular
Grandi <i>et al.</i>	Común + I_{KACh} + corrientes de Cl^- (de fondo I_{bCl} , activada por Ca^{2+} $I_{Cl(Ca)}$)	Intracelular, hendidura diádica, subsarcolémico, extracelular

Con el objetivo de explicar la información expuesta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, sobre las similitudes y diferencias de los modelos empleados para estudiar la electrofisiología celular, véase la *Figura 13*.

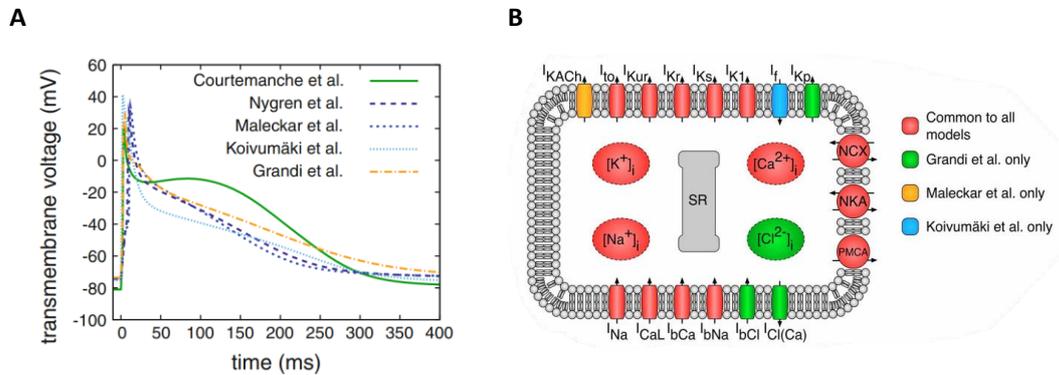


Figura 13. Representación visual de los diferentes modelos empleados para el estudio de la electrofisiología auricular humana. A) Potenciales de acción para cada modelo electrofisiológico. B) Esquema de la membrana celular con las corrientes iónicas modeladas y las concentraciones intracelulares de iones incorporadas por cada modelo. (Dössel et al., 2012; Wilhelms et al., 2013)

De los anteriores cinco modelos, podemos especificar el origen de los datos experimentales empleados para la creación y validación de ellos. Inicialmente, el modelo de Courtemanche et al. (1998), está basado en el modelo ventricular de conejillo de indias de Luo & Rudy (1994). Posteriormente, el modelo de Nygren et al. (1998), utiliza en gran parte los mismos datos de la aurícula humana del modelo de Courtemanche. Sin embargo, muchas de sus formulaciones están basadas en el modelo auricular de conejo de Lindblad et al. (1996). Luego, el modelo de Maleckar et al. (2008), se basa en el modelo de Nygren, aunque reformula las corrientes de repolarización utilizando datos experimentales más actualizados. Más adelante, el modelo de Koivumäki et al. (2011), amplía los modelos de Nygren y Maleckar. Adicionalmente, incluye una corriente de entrada de K^+ activada por hiperpolarización (I_f). Por último, el modelo de Grandi et al. (2011), es el más reciente en cuanto a modelos de aurículas humanas, basándose en el modelo ventricular humano de Grandi et al. (2010), que a su vez toma en cuenta el modelo ventricular de conejo de Shannon et al. (2004). (Wilhelms et al., 2013)

2.5.1 Modelo de Courtemanche

El modelo de Courtemanche se basa mayoritariamente en el trabajo realizado por Luo y Rudy, con el objetivo de desarrollar un modelo que funcione para representar el AP de una aurícula humana. Este modelo fue usado para la investigación del mecanismo de la dependencia de la tasa de AP, los cambios en la morfología del AP en presencia de bloqueadores farmacéuticos de corrientes de calcio e intercambiadores de calcio y sodio, y la variabilidad en la morfología del PA observada experimentalmente. (Courtemanche et al., 1998)

Enfocándose en sus características, el modelo incluye las corrientes comunes que se pueden detallar en la *Figura 13B*. En él se mantiene registro de las concentraciones intracelulares de calcio, así como de las concentraciones intracelulares de sodio y potasio. Además, en el

modelo de Courtemanche se destaca la introducción de dos compartimientos de calcio, uno extracelular y otro intracelular. (Courtemanche et al., 1998)

2.6. ELECTROGRAMA (EMG)

Un electrograma (EGM) registra los potenciales musculares ya sea, desde electrodos de superficie, o desde electrodos aguja introducidos directamente en el músculo. El voltaje capaz de ser detectado por esta prueba va del rango de los 100 μ V a los mV. Específicamente, los EGMs intracardiacos son registrados dentro del corazón y registran la actividad eléctrica local alrededor del electrodo, y a diferencia de los electrocardiogramas (ECG) el registro es más rápido y posee indicadores del tiempo transcurrido en dicho registro. (Davis et al., 1995; Zishiri & Chung, 2012)

En primer lugar, cuando se trata de la interpretación de EGMs, se debe enfocar en los trazados, utilizando las etiquetas, que suelen aparecer a lo largo del margen izquierdo. Los EGMs reflejan la despolarización local, es decir, los catéteres auriculares muestran la despolarización local auricular. Dichos registros ayudan en la detección de anomalías en el tejido cardiaco, sin embargo, pueden contener una gran cantidad de incertidumbre y variaciones irregulares, lo que significa un reto para su análisis. Con respecto a lo anterior, cuando los registros se obtienen con un solo electrodo este se denomina EGM unipolar, debido a que estos son susceptibles a ser afectados por, por ejemplo, la respiración del paciente o la contracción del corazón, los registros que se obtengan con varios electrodos son realmente los empleados para estudiar las arritmias. Sin embargo, en este trabajo se utilizan electrodos unipolares para la obtención de los EGMs de los tejidos. (Koneshloo et al., 2020; Sánchez & Loewe, 2022; Zishiri & Chung, 2012)

La morfología de un EGM unipolar se caracteriza por la aparición de una onda bifásica simétrica (*Figura 14*), en la cual la fase positiva indica el acercamiento del potencial al electrodo, mientras que la bajada repentina de la onda corresponde al instante en el que el frente de onda está debajo del electrodo. Por otra parte, la fase negativa indica el alejamiento del frente de onda del electrodo. Como se mencionó anteriormente, los registros captan el voltaje mediante los electrodos, dicho voltaje corresponde a la amplitud pico a pico de la señal, y es utilizado para distinguir entre tejidos sanos y patológicos. (Issa et al., 2019d; Sánchez & Loewe, 2022)

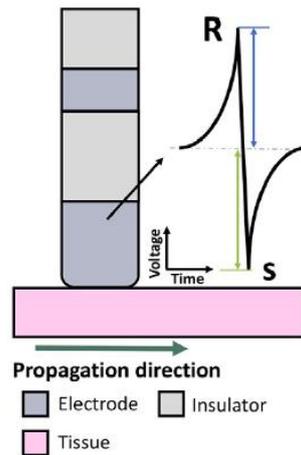


Figura 14. Representación de la colocación del electrodo en el tejido y el registro de EGM Obtenido. La onda inicial positiva se denomina pico R, mientras que la siguiente onda negativa, pico S. (Sánchez & Loewe, 2022)

Por otro lado, la morfología de la onda bifásica registrada en un EGM con un electrodo unipolar puede ser afectada por los mapas de conducción y los mapas de activación según Abdi et al. (2021), cuando se comparan los registros medidos en un tejido homogéneo con tejidos que poseen diferentes densidades de bloqueos de conducción, indicando que a mayor densidad de bloqueo, es decir, mayor presencia de fibrosis o tejido anormal, como se mencionan los autores, mayor es la atenuación en la amplitud de la señal registrada. Además, en cuanto a la detección de patologías, van Brakel et al. (2013) menciona que los electrogramas auriculares fraccionados complejos (CFAEs) y las zonas con señales de bajo voltaje se han señalado como un posible objetivo de ablación, ya que pueden representar zonas de alteraciones de la conducción inducidas por la fibrosis.

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de registros de EGMs en tejido fibróticos resultantes de investigaciones científicas, estos generan controversia dependiendo del tejido y propagación, requiriendo así, de un estudio profundo, no solo de la zona fibrótica, sino del tejido en general para la verdadera comprensión de la fisiología propia del mismo.

3. OBJETIVOS

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de Máster se basa en el estudio de los cambios estructurales, específicamente, la fibrosis, mediante imágenes de fibrosis reales en tejido cardíaco y el posterior estudio mediante modelos computacionales de la influencia de la fibrosis en la morfología de los registros de EGM. Para cumplir con este objetivo se desarrollan los siguientes objetivos específicos:

- Crear una herramienta para escanear las imágenes reales de fibrosis donde aparezcan diferentes grados de fibrosis.
- Simular la propagación del potencial de acción en tejido bidimensional y tridimensional que posea tejido fibrótico y tejido sano.
- Estudiar los EGMs que se registran en el tejido a diferentes alturas de la superficie auricular basándose en la propagación eléctrica celular.
- Comparar los resultados obtenidos con otras investigaciones para explicar la morfología de los registros.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. MATERIALES

En esta sección se especifican los materiales utilizados en el trabajo, desde las imágenes hasta el software empleados.

4.1.1. Imágenes reales de fibrosis

Para el desarrollo del trabajo se han tomado tres imágenes de biopsias en tejido cardíaco por cada tipo de fibrosis estudiada. En concreto, se tienen tres imágenes para fibrosis de tipo intersticial, de: Díez et al. (2020) y Espeland et al. (2018); tres de tipo difusa, de: Katbeh et al. (2019), Hinderer & Schenke-Layland (2019), y Nguyen et al. (2014) y tres de tipo *patchy*, de: Geuzebroek et al. (2012), Nguyen et al. (2014), y Espeland et al. (2018). A continuación, en las *Figura 15-Figura 17* se muestran las imágenes de fibrosis utilizadas para este trabajo.

4.1.1.2. Imágenes de fibrosis difusa

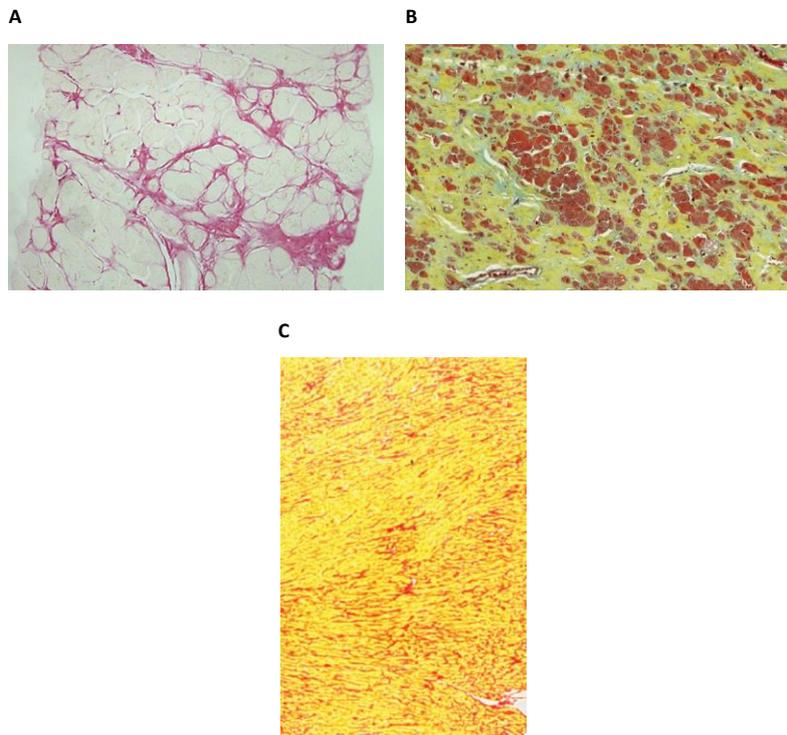


Figura 15. Imágenes (biopsias) de fibrosis cardíacas difusas reales. A) Paciente con tensión longitudinal global (GLS) disminuida y fibrosis difusa miocárdica (DMF) amplia. B) Tejido muscular cardiomiopático dilatado, correspondiente a fibrosis difusa, donde el colágeno se muestra en amarillo y el tejido muscular en rojo. C) Patrón de fibrosis difusa, donde el colágeno se muestra en rojo y el tejido muscular en amarillo. Tomadas de (Hinderer & Schenke-Layland, 2019; Katbeh et al., 2019; Nguyen et al., 2014).

4.1.1.1. Imágenes de fibrosis intersticial

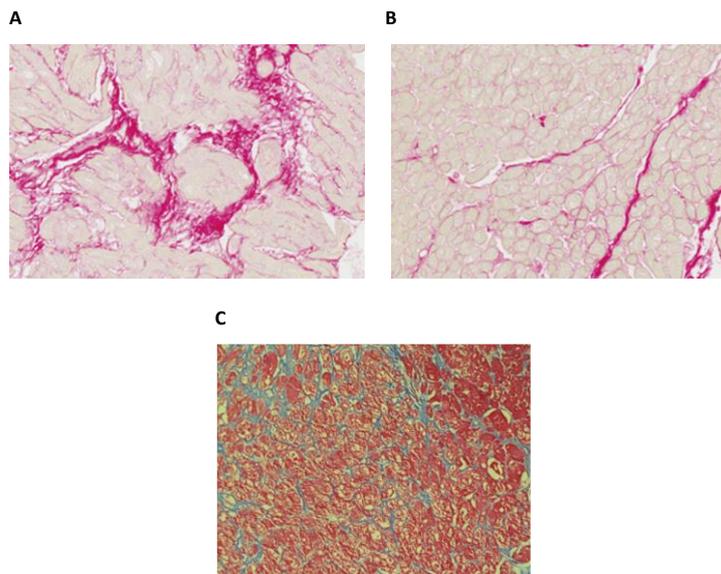


Figura 16. Imágenes (biopsias) de fibrosis cardíacas intersticiales reales. A-B) Biopsias endomiocárdicas de un paciente con enfermedad hipertensiva de corazón y fallo de corazón, y C) biopsia miocárdica de fibrosis intersticial, con finas bandas de tejido conectivo que rodean a cardiomiocitos hipertróficos. Tomadas de (Díez et al., 2020; Espeland et al., 2018).

4.1.1.3. Imágenes de fibrosis patchy

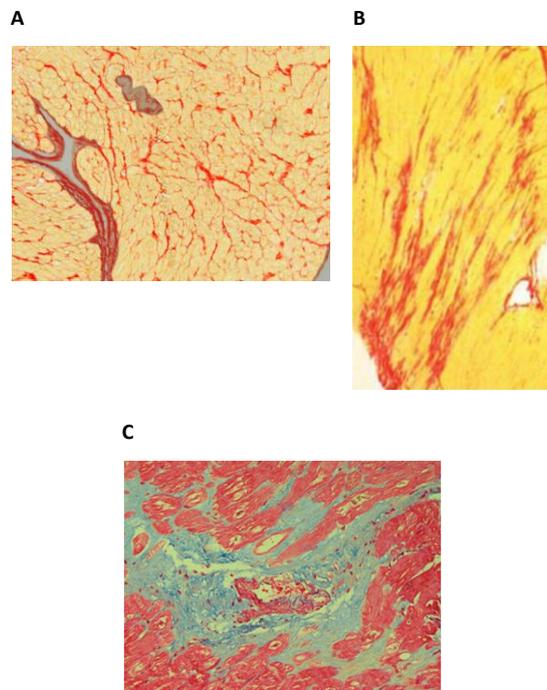


Figura 17. Imágenes (biopsias) de fibrosis cardíacas patchy reales. A) Tejido fibrótico teñido de rojo y miocardio auricular en amarillo-naranja. B) Patrón de fibrosis patchy, donde el colágeno se muestra en rojo y el tejido muscular en amarillo. C) Fibrosis de reemplazo, en la cual los cardiomiocitos fueron reemplazados por tejido fibrótico. Tomadas de (Espeland et al., 2018; Geuzebroek et al., 2012; Nguyen et al., 2014).

4.1.2. Software

En lo que respecta al software empleado se ha utilizado el entorno de programación de MATLAB R2021b con licencia de estudiante para la creación de los patrones reales de fibrosis, el programa de visualización *open-source* ParaView para la visualización de las simulaciones, y el símbolo de sistema (cmd) y WinSCP para establecer conexión remota con los servidores del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) de la Universitat Politècnica de València y poder utilizar el software Elvira donde se han realizado las simulaciones que reproducen el comportamiento de la actividad eléctrica.

4.2. METODOLOGÍA

La metodología seguida en el presente trabajo se subdivide en tres partes principales. Una primera parte donde se explica cómo se ha generado la herramienta de creación de fibrosis que sirve tanto para tejido 2D (plano) como 3D (plano con grosor) que permitió obtener las mallas virtuales basadas en los patrones fibróticos reales. Seguido de una segunda parte, donde se explica cómo ha sido el proceso para llevar a cabo las simulaciones con los diferentes patrones y tejidos. Y, por último, el proceso de cómo se han calculado los electrogramas para cada simulación. Todo este proceso puede ser observado esquemáticamente en la *Figura 18*.

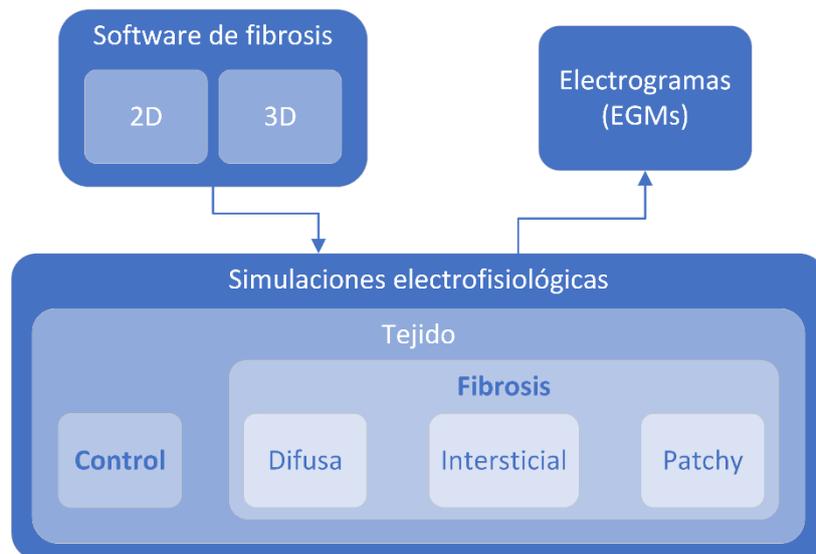


Figura 18. Esquema simple de la metodología empleada.

4.2.1. Creación de los tejidos fibróticos realistas

Para la creación de mallas de tejido realistas basadas en imágenes reales de fibrosis, se ha desarrollado un código en el entorno de programación MATLAB partiendo de una malla sin espesor de 5x5 cm en formato .vtk, por lo que ha sido preciso el uso de la función *readVTK* para la lectura de las propiedades de archivos en este formato. De manera preliminar, la información que contiene este archivo de malla es solo a nivel estructural, es decir, muestra la cantidad de puntos que contiene, cómo se ubican en el espacio y qué relación existe entre

ellos. Esta última característica es definida como *cells*, donde cada 'célula' está constituida por una serie de puntos de la malla.

Inicialmente, se define el número de elementos, el número de nodos, y el grosor del tejido resultante. Luego, se carga la imagen de la biopsia de tejido fibrótico. Una vez la imagen está cargada se convierte de RGB, o color, a escala de grises y, con el objetivo de facilitar la distinción de fibrosis y tejido sano se ajustan los valores de intensidad de la imagen, los cuales van de 0 (negro) a 255 (blanco). Posteriormente, se aplica un umbral, primero para determinar los valores de intensidad de la imagen que no van a ser utilizados, y segundo, para convertir la imagen a tipo lógico, es decir, ceros y unos. A continuación, se redimensionan los datos obtenidos en una matriz de 167x167 datos binarios, luego estos datos se convierten a datos de tipo doble (tipo de dato numérico por defecto). Debido a que MATLAB genera las matrices desde la esquina superior izquierda y, avanza hacia la derecha y hacia abajo, se debe voltear dicha matriz para que cumpla con los requisitos del programa de simulación, el cual lee los datos desde la esquina inferior izquierda y, avanza hacia la derecha y hacia arriba.

Por otro lado, ELVIRA funciona de tal forma que al ser ingresados archivos en formato .dat conteniendo la información de los nodos y elementos; de los puntos y células, reconoce el tejido, sus propiedades y relación, y realiza la simulación deseada. Por este motivo, se hace un cambio en el tamaño de los datos obtenidos hasta ahora, a un vector de una columna. En resumen, se pasa de una matriz de 167x167 datos a un vector de 27889 datos. Al resultado de este proceso, se le suma uno en todas sus posiciones, debido a que los materiales introducidos en ELVIRA están denominados como 1 para tejido sano y 2 para tejido fibrótico, y no como 0 y 1. Sin embargo, para poder generar el vector que contenga los datos de tejido sano y fibrótico de la imagen real ingresada se debe hacer un último cambio. Este cambio consiste en cambiar todos los datos iguales a 1 por 2, y viceversa, porque si no los valores iguales a 1 serían de tejido fibrótico e iguales a 2 tejido sano, y esto no se asocia con los materiales ingresados en la simulación.

Para finalizar con el proceso de creación de los archivos que componen el tejido realista, se generan dos archivos; el primero se llama *files_nodes_3D.dat*, el cual contiene un total de 55778 nodos del tejido en su primera columna, la asignación de material a cada nodo en su segunda columna, y en sus tres siguientes columnas se encuentran las coordenadas X, Y, Z, respectivamente, de cada nodo. El segundo archivo se llama *files_prop_ele_3D.dat* el cual contiene un total de 27556 elementos, la asignación de materiales en su segunda y quinta columna, el tipo de simulación en su tercera columna, si es 2D o 3D, y por último, la dirección de las fibras en coordenadas XYZ.

En resumen, la herramienta de creación o "escaneo" de fibrosis genera una imagen binaria de la fibrosis real con un tamaño de 167x167 pixeles convertida en un archivo de 27889 líneas de datos para tejido 2D o, un archivo de 55778 líneas de datos para tejido 3D, debido a que la malla deseada para realizar la simulación de 5x5 cm con una resolución de 300 μm . Además, de generar los archivos que contienen las propiedades de los nodos (sanos o fibróticos) y la posición espacial de estos en el tejido, así como la dirección de las fibras en este. En el *Anexo 1* se encuentra el código desarrollado para lo anteriormente descrito.

4.2.2. Simulaciones electrofisiológicas

4.2.2.1. Modelo iónico

El modelo matemático que se ha utilizado para la simulación de potenciales de acción en tejidos auriculares humanos fue desarrollado por Courtemanche et al. (1998) y su esquema se muestra en la *Figura 19*. Se trata de un modelo del miocito auricular humano que se basa en que la membrana celular es un capacitor conectado en paralelo con resistencias variables en serie con potenciales que representan los canales iónicos. Además, de mantener el control de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} , Na^{+} y K^{+} , *Figura 19. Modelo del miocito auricular humano de Courtemanche et al.* (Courtemanche et al., 1998) este utiliza los mismos volúmenes en los compartimientos celulares que Luo & Rudy (1994), y modela una célula con las siguientes características: la capacitancia de membrana es 100 pF, la longitud de la célula es de 100 μm y el diámetro de 16 μm . En cuanto a las unidades físicas, el tiempo (t) es en milisegundos (ms), el voltaje (V) es en milivoltios (mV), la capacitancia es en picofaradios (pF), la densidad de corriente es en picoamperes por picofaradio (pA/pF), la conductancia es en nanosiemens por picofaradio (nS/pF) y, por último, las concentraciones son en milimoles por litro (mM/L). (Courtemanche et al., 1998)

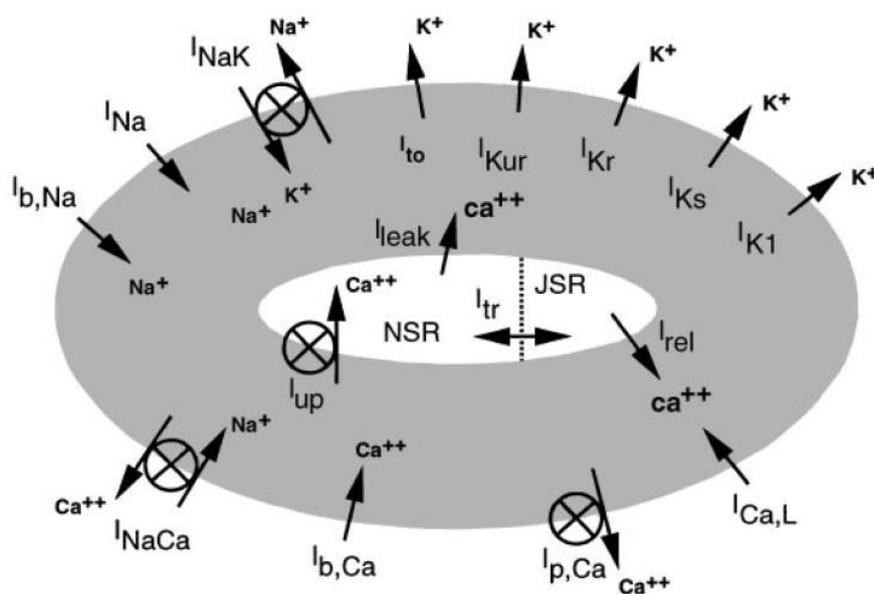


Figura 19. Modelo del miocito auricular humano de Courtemanche et al. (Courtemanche et al., 1998)

Según Courtemanche et al. (1998) mediante este modelo se comprendió como las dinámicas del Ca^{2+} intracelular afectan la morfología, la dependencia de la tasa, y la duración, del potencial de acción. Se observan cambios en la señal del potencial de acción al variar o bloquear corrientes iónicas, por ejemplo, la corriente iónica de calcio de tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$) o la corriente del intercambiador de sodio y calcio (I_{NaCa}).

4.2.2.2. Proceso de simulación

Para llevar a cabo las simulaciones tisulares, se han preparado los archivos .dat en los que se contiene los datos del modelo y del tejido, siendo éste un formato genérico para archivos de texto de datos. De esta manera, se crearon 9 archivos diferentes: *file_elements.dat*, en el cual

se especifica la conectividad elemental y la propiedad de cada elemento; *file_material.dat*, donde se especifican las propiedades eléctricas de conductividad del tejido, tasa de anisotropía y capacitancia de membrana; *file_nodes_3D.dat* y *file_prop_ele_3D.dat*, con información sobre las coordenadas nodales y la dirección de las fibras; *file_prop_nod.dat*, donde se especifica el tipo de modelo celular a utilizar en la simulación; *file_stimS1_3D.dat* y *file_stimulus_crossfield_3D.dat*, donde queda definido el tiempo de inicio de cada estímulo para las simulaciones S1 y S2 (el protocolo de simulación se explica más adelante), respectivamente; *post_config.dat*, mediante el cual queda definido el postprocesado de la simulación; y finalmente, *main_file.dat*, el cual relaciona esta información anterior y contiene toda la información para ejecutar la simulación.

En el caso de los materiales del tejido, exclusivamente se han considerado para tejido sano, miocito de aurícula izquierda, y para los fibroblastos, tejido fibrótico. A continuación, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se observan los valores de las conductividades longitudinales (σ_L), conductividades transversales (σ_T) y tasa de anisotropía (σ_T/σ_L) del tejido con grosor.

Tabla 3. Conductividades longitudinales (σ_L), conductividades transversales (σ_T) y tasa de anisotropía (σ_T/σ_L) del tejido con grosor.

Material	σ_L (S/cm*pF)	σ_T (S/cm*pF)	σ_T/σ_L
Aurícula Izquierda	0.00220	0.00077	0.35
Fibroblasto	0.00000	0.00000	0.35

Inicialmente, se realizaron las simulaciones de 10 segundos sobre los tejidos con grosor de todas las fibrosis generadas con el objetivo de estabilizarlos, llamadas S1. Esta estabilización consiste en una simulación de 10000 ms donde el primer estímulo ocurre en $t = 0$ ms, el segundo en $t = 1000$ ms, y así sucesivamente cada segundo hasta completarse, ocurriendo un total de 10 estímulos en el tejido. Cabe resaltar que cada estímulo se aplica en la región inferior del tejido, en el eje X y el eje Z, teniendo una duración de 2 ms y una amplitud de 100 pA/pF. Una vez la estabilización de la malla está completa, se guardan los datos de la simulación en $t = 9900$ ms, con el fin de usarlos para la simulación del estímulo S2. Esta simulación consiste en una señal igual a la del estímulo S1 en 0 ms y, posteriormente un estímulo en forma de rectángulo en la porción inferior izquierda de la malla, específicamente en todos los ejes con una duración de 2 ms y una amplitud de 100 pA/pF, en los intervalos de tiempo (275 ms, 295 ms, y 370 ms), con el objetivo de ver el comportamiento de la propagación de la señal y encontrar reentradas en el tejido para la simulación. La simulación de estímulo S2 dura un máximo de 3000 ms para darle al tejido la posibilidad de generar varias reentradas. Nótese en la *Figura 20* los estímulos S1 y S2 posicionados en la malla de tejido.

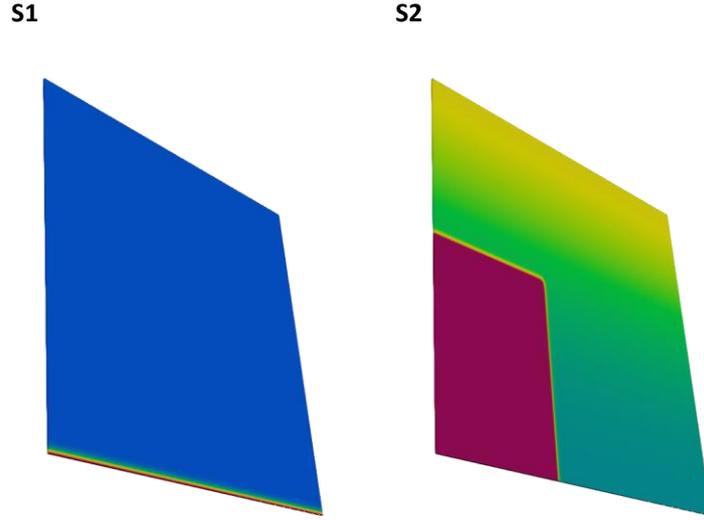


Figura 20. Representación de los estímulos S1 y S2 en el tejido con grosor.

4.2.3. Cálculo de los electrogramas

Con lo que respecta al cálculo de los EGMs, se utilizó el código creado por Martinez-Mateu et al. (2019) para la adquisición de registros auriculares con múltiples electrodos para la observación de reentradas. Martinez-Mateu et al. (2019) explica que en el cálculo de los registros se asume que las tasas de anisotropía son iguales para los tensores de conductancia intracelulares y extracelulares (D_i y D_e , respectivamente), donde $D_e = \lambda D_i$. De las ecuaciones resultantes del dominio cardiaco, una describe los cambios en el potencial transmembrana (V_m), y la otra describe los cambios del potencial extracelular (V_e):

$$\nabla \cdot (D \nabla V_m) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \quad \text{en } \Omega_H \quad (1)$$

$$\nabla \cdot (D \nabla V_e) = -\frac{1}{1 + \lambda} \nabla \cdot (D \nabla V_m) \quad \text{en } \Omega_H \quad (2)$$

D es el tensor de conductividad equivalente, I_{ion} y C_m son la corriente iónica transmembrana y la capacitancia de la membrana obtenida del modelo celular, respectivamente, y Ω_H es el dominio del corazón. Las ecuaciones (1) y (2) están sometidas a las siguientes límites:

$$\mathbf{n} \cdot (D \nabla V_m) = 0 \quad \text{en } \partial \Omega_H \quad (3)$$

$$\mathbf{n} \cdot (D \nabla V_e) = 0 \quad \text{en } \partial \Omega_H \quad (4)$$

\mathbf{n} siendo al normal hacia afuera para $\partial \Omega_H$. La solución para el potencial consistió en computar primero V_m a través de las ecuaciones (1) y (3), y luego computando V_e en el tejido cardiaco mediante las ecuaciones (2) y (4). Debido a que los límites anteriores consideran que el corazón está sumergido en un baño no conductor, el cálculo de los EGMs en la aurícula requiere la colocación del corazón dentro del torso y resolver V_e en todo el dominio, es decir, en la región cardiaca (Ω_H) y en la región torácica (Ω_T). Bajo la suposición de una relación de

anisotropía igual para D_i y D_e , y siguiendo el cálculo de V_m , se calcula V_e dentro del dominio $\Omega_H \cup \Omega_T$ como la solución de la siguiente ecuación de Laplace:

$$\nabla \cdot (D_T \nabla V_T) = 0 \quad \text{en } \Omega_T \quad (5)$$

Donde V_T es el potencial extracelular y D_T es la tensor de conductancia heterogénea fuera del dominio del corazón. La ecuación (5) está sujeta a las condiciones de contorno y continuidad que se muestran a continuación:

$$V_e = V_T \quad \text{en } \partial\Omega_H \quad (6)$$

$$\mathbf{n} \cdot (D \nabla V_T) = 0 \quad \text{en } \partial\Omega_T \quad (7)$$

$\partial\Omega_T$ siendo el límite correspondiente a la aproximación sangre-aire o torso-aire para los modelos 2D o 3D, respectivamente. Por último, Martínez-Mateu et al. (2019) menciona que el potencial de membrana computado es el registro EGM en cualquier posición de electrodo dentro de los límites de la región torácica determinada.

En otras palabras, el código prepara los elementos y nodos del torso que consisten en una capa de tejido que se pone por encima del tejido simulado. Este tejido añadido es, en esencia, sangre de tamaño 5x5x5 cm, que nos permite, posteriormente, ubicar los electrodos que están alejados del tejido cardiaco. En la *Figura 21* se puede observar la capa de sangre que se emplea.

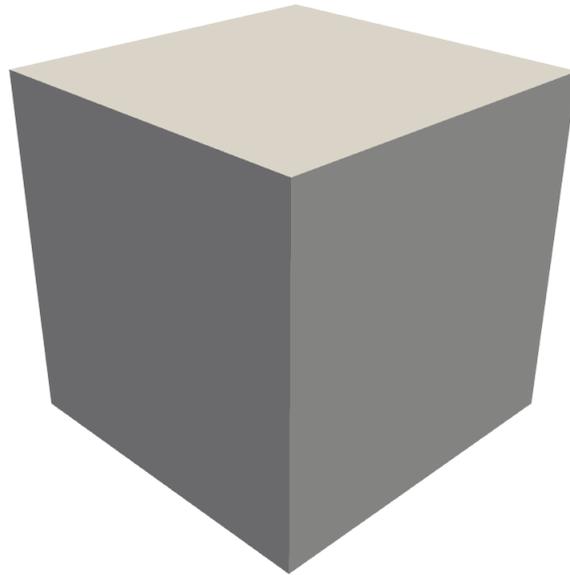


Figura 21. Capa de sangre, o torso, que se emplea para el registro de EGMs en tejidos.

Luego, se interpolan los datos de la malla de alta definición a la malla gruesa (torso), dónde se genera una lista de los nodos del torso que pertenecen al miocardio. Y se interpola la dirección de las fibras desde la malla de alta resolución a la malla gruesa. Las interpolaciones anteriores

se realizan utilizando los siguientes archivos: *file_nodes_3D.dat*, *file_prop_ele_3D.dat*, *file_elements_3D.dat* y *file_material.dat*.

Llegado a este punto, se genera un archivo nombrado *ecg_nodes.dat* mediante la correcta organización de los nodos en relación a sus coordenadas, los cuales son un total 1936 electrodos, distanciados 9 mm uno del otro y, aproximadamente, 0.5 cm a cada lado del tejido, de la forma en que se observa en la *Figura 22*. Adicionalmente, en este paso es en donde se determinan las alturas permitiendo el cálculo de los EGMs con la aproximación del bidominio en Matlab, para el caso del bloque.

A continuación, se crea en un archivo denominado *ECG_pcg_ecg.dat* la información eléctrica a través del tiempo de simulación de todos los electrodos generados. Dicho archivo se calcula con los datos producidos en el postprocesado de la simulación mediante la solución. Posteriormente, del anterior archivo se separan las matrices de electrodos generadas, en este caso, son 3 matrices debido a que solo se emplean tres alturas para el registro de los EGMs.

Finalmente, se grafican los EGMs de las coordenadas en el tejido en las que se quiere observar el registro.

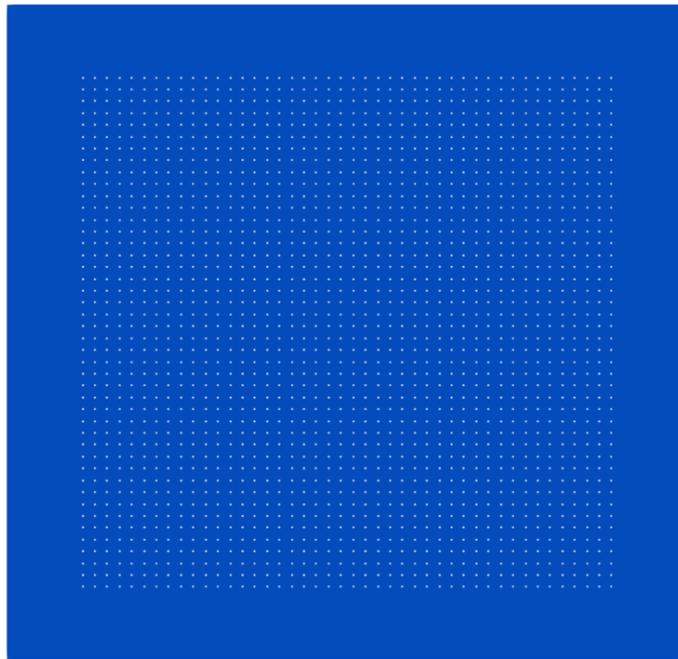


Figura 22. Posición de la malla de electrodos en el tejido.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. HERRAMIENTA DE FIBROSIS Y MALLAS PARA TEJIDO CON GROSOR

Los primeros resultados obtenidos han sido los archivos necesarios de cada imagen y tipo de fibrosis para poder ser ingresados en el programa ELVIRA y realizar sus respectivas simulaciones. De esta manera, se comprueba que la herramienta de “escaneo” de fibrosis funciona y permite la lectura de imágenes con el objetivo de simular el tejido representado.

A continuación, se muestran las imágenes generadas contrastadas con las imágenes originales de los diferentes tipos de fibrosis. Adicionalmente, mediante los archivos que genera la herramienta se puede conocer el porcentaje aproximado de fibrosis en el tejido.

5.1.1. Tejido control

Se genera un tejido control con grosor con el objetivo de tener datos en tejido completamente sano que sirvan para comparar los resultados obtenidos con cada una de las simulaciones de tejido fibrótico. El tejido control puede observarse en la *Figura 23*.

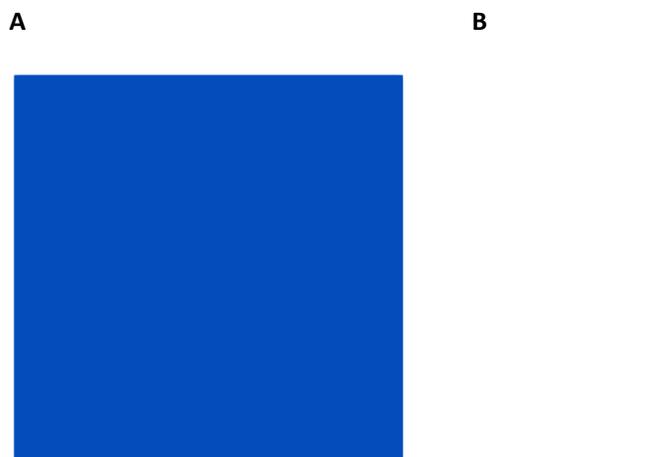


Figura 23. Malla para el tejido control. A) Vista frontal de la malla. B) Vista lateral de la malla mostrando un grosor de 300 micras.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de los diferentes tipos de fibrosis empleados en este trabajo con el cálculo del porcentaje de fibrosis que hay en cada uno de ellos.

5.1.2. Fibrosis difusa

Para el primer ejemplo de fibrosis difusa se obtiene lo siguiente:

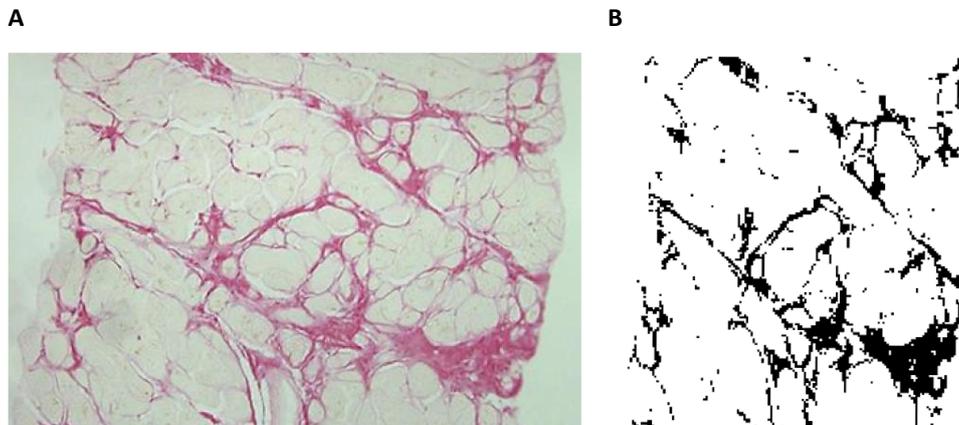


Figura 24. Primer tejido con fibrosis difusa. A) Imagen original. B) Imagen generada.

Mediante los archivos generados se calcula que el tejido tiene un 12.42% de fibrosis difusa.

Para el segundo ejemplo de este tipo de fibrosis, se obtiene:

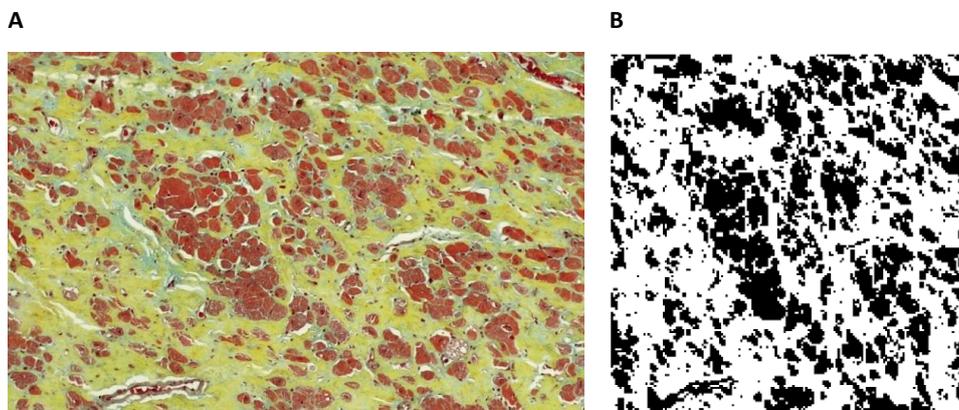


Figura 25. Segundo tejido con fibrosis difusa. A) Imagen original. B) Imagen generada.

Para el anterior tejido existe 39.62% de fibrosis difusa.

Por último, para el tercer ejemplo se obtiene:

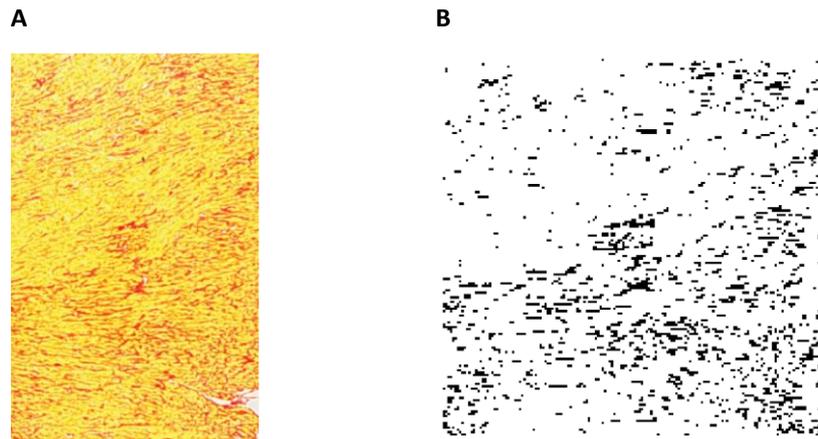


Figura 26. Tercer tejido con fibrosis difusa. A) Imagen original. B) Imagen generada.

Del último tejido se calcula un 9.25% de fibrosis difusa para esta biopsia de tejido.

Posteriormente, los datos obtenidos de la herramienta sobre las imágenes de fibrosis difusa se utilizan para simular, generando las mallas para tejido que se muestran en la Figura 27.

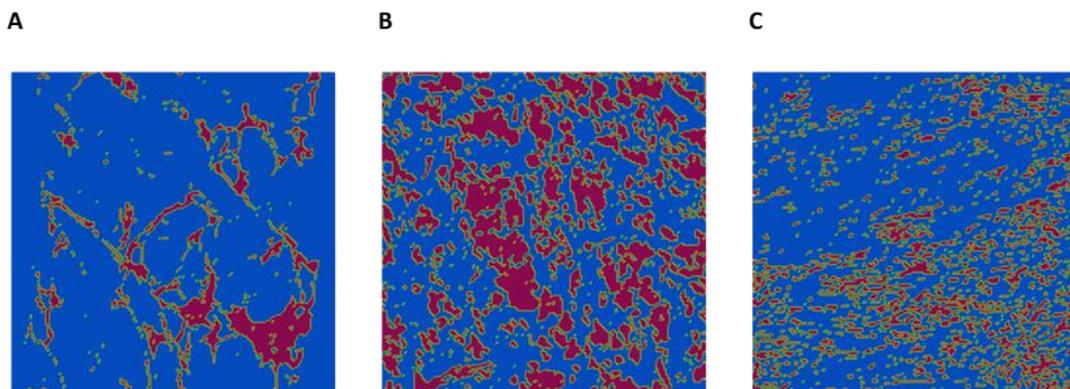


Figura 27. Mallas para los ejemplos de fibrosis difusa.

5.1.3. Fibrosis intersticial

En cuanto a la fibrosis intersticial, se obtiene lo siguiente del primer ejemplo:

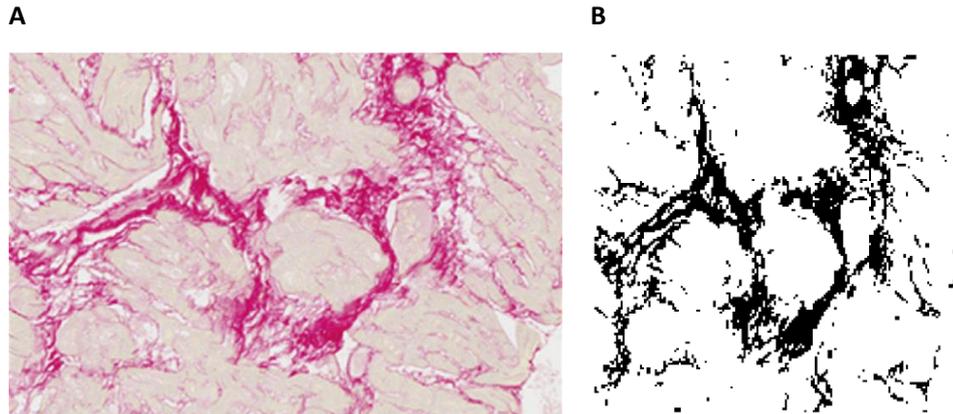


Figura 28. Primer tejido con fibrosis intersticial. A) Imagen original. B) Imagen generada.

Con respecto a la *Figura 28B*, hay un 18.43% de fibrosis intersticial para esta biopsia de tejido miocárdico.

Luego, para la segunda imagen empleada como fibrosis intersticial, se tiene el siguiente resultado:

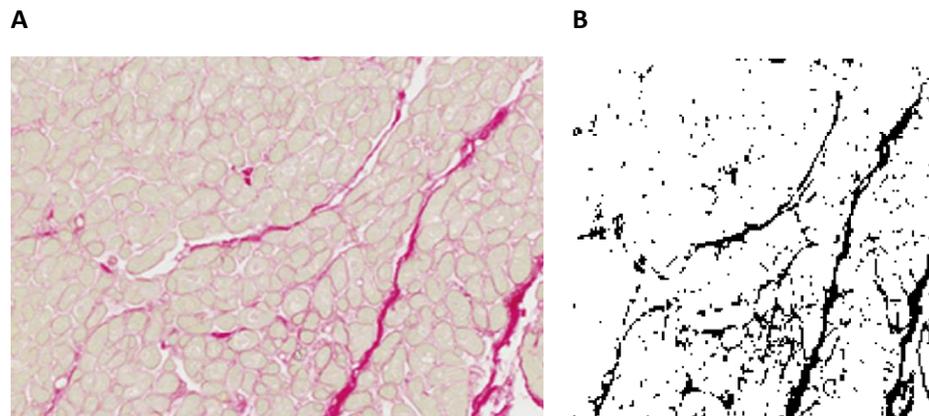


Figura 29. Segundo tejido con fibrosis intersticial. A) Imagen original. B) Imagen generada.

Para esta imagen generada se tiene un 10.62% de fibrosis intersticial en la totalidad del tejido.

Por último, para la tercera imagen real de fibrosis intersticial, resulta:

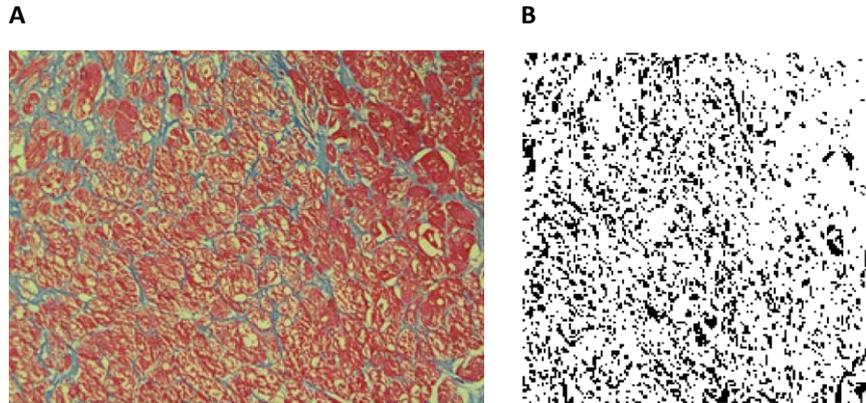


Figura 30. Tercer tejido con fibrosis intersticial. A) Imagen original. B) Imagen generada.

En cuanto a este patrón generado se cuenta con un 22.49% de fibrosis intersticial.

Finalmente, en cuanto a la fibrosis intersticial, los datos obtenidos de la herramienta sobre las imágenes de fibrosis se utilizan para simular, generando las mallas para tejido que se muestran en la *Figura 31*.

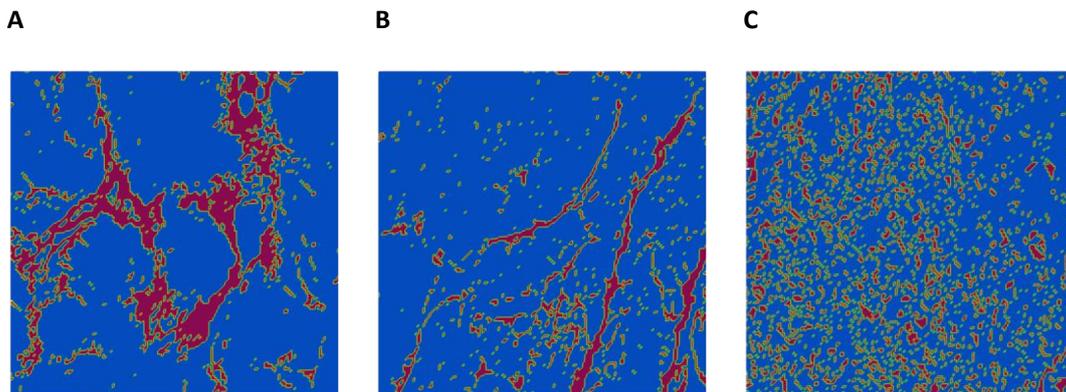


Figura 31. Mallas para los ejemplos de fibrosis intersticial.

5.1.4. Fibrosis *patchy*

Para el primer caso de fibrosis *patchy* estudiado, se obtiene la imagen generada que se muestra en la *Figura 32B*.

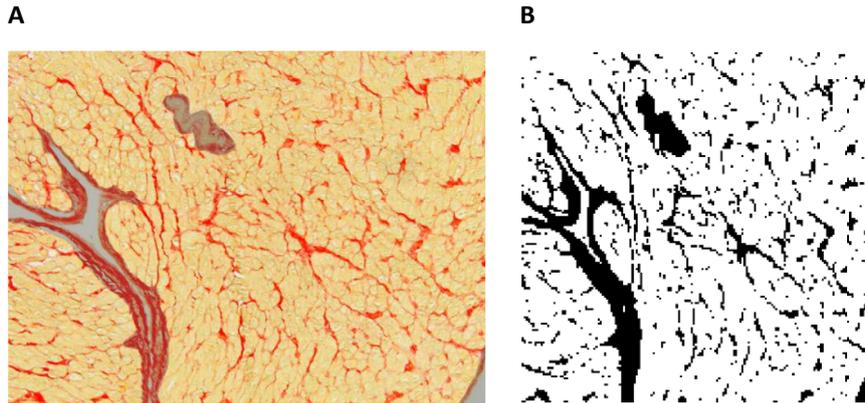


Figura 32. Primer tejido con fibrosis patchy. A) Imagen original. B) Imagen generada.

Respecto al tejido se obtiene una fibrosis generada que abarca el 16.73% del total del tejido.

En la *Figura 33* se muestra la imagen generada a partir de la biopsia del segundo caso de tejido con fibrosis tipo *patchy* empleada.

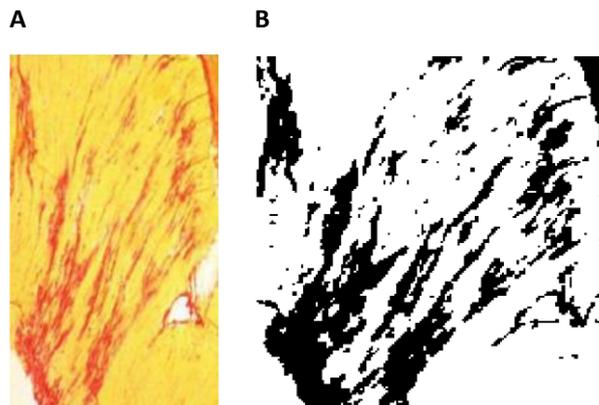


Figura 33. Segundo tejido con fibrosis patchy. A) Imagen original. B) Imagen generada.

Dada la imagen generada para este segundo tejido, se calcula que tiene un 28.87% de fibrosis.

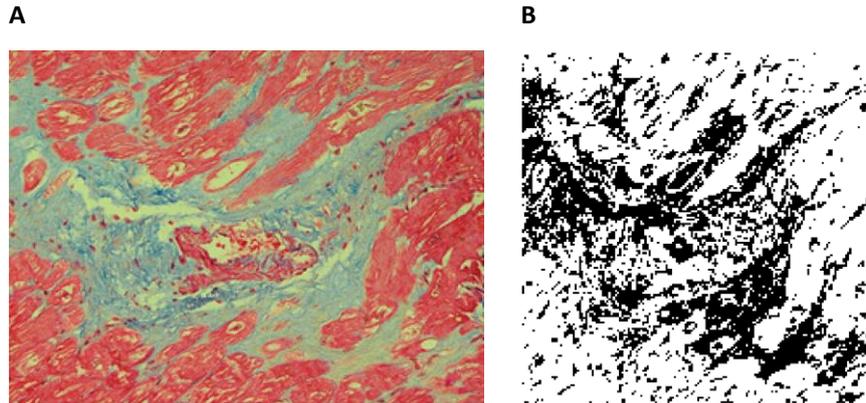


Figura 34. Tercer tejido con fibrosis patchy. A) Imagen original. B) Imagen generada.

En el último caso de fibrosis *patchy* se obtiene un tejido con 32.62% de fibrosis.

Después de obtenidas las imágenes mediante la herramienta, para el último tipo de fibrosis estudiada, se utilizan para simular, generando las mallas para tejido que se muestran en la Figura 35.

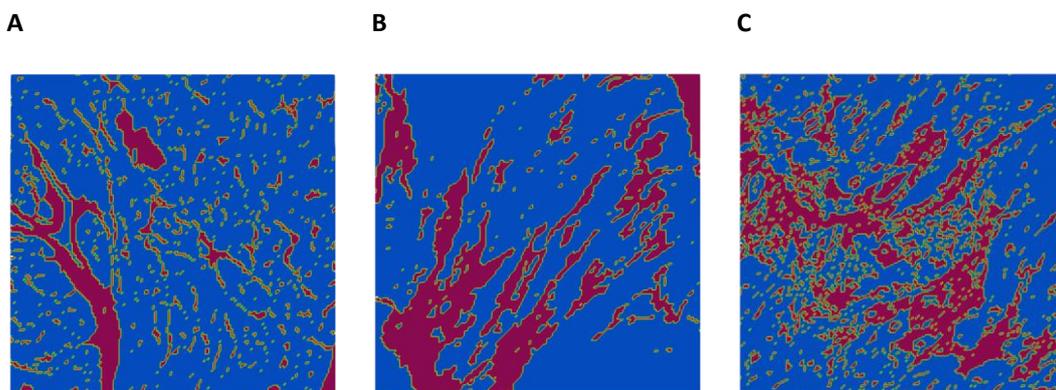


Figura 35. Mallas para los ejemplos de fibrosis patchy.

Haciendo un análisis general de los tejidos fibróticos generados a partir de imágenes reales, se puede observar la similitud de los patrones generados con los patrones reales. Por último, cabe destacar que la herramienta ofrece la versatilidad de ajustar la fibrosis que aparece en el tejido, mediante la variación del umbral, con el objetivo de que sea similar al real. Lo anterior, resulta en que, en las simulaciones, la señal eléctrica tome diferentes recorridos por los que propagarse. Además, es posible que, si no se ajusta la cantidad de fibrosis en la malla de tejido generada, la propagación de la señal eléctrica no llegue a todas las partes sanas del tejido debido a un bloqueo por parte del tejido fibrótico.

5.2. SIMULACIONES DE ESTÍMULOS S1 Y S2 CON ELECTROGRAMAS

Para estudiar y analizar los tejidos con fibrosis generados, se han realizado dos simulaciones para cada uno de los tejidos con grosor y , dos simulaciones para el tejido control, resultando en un total de 20 simulaciones: 2 para tejido control y 18 para tejido fibrótico.

De este punto en adelante, las mallas se denominan de la siguiente forma:

- Control (ver *Figura 23A*)
- Difusa 1 (ver *Figura 27A*)
- Difusa 2 (ver *Figura 27B*)
- Difusa 3 (ver *Figura 27C*)
- Intersticial 1 (ver *Figura 31A*)
- Intersticial 2 (ver *Figura 31B*)
- Intersticial 3 (ver *Figura 31C*)
- Patchy 1 (ver *Figura 35A*)
- Patchy 2 (ver *Figura 35B*)
- Patchy 3 (ver *Figura 35C*)

Aunque los estímulos de estabilización o S1 constan de 10 pulsos a lo largo de 10 segundos de simulación, para fines prácticos, las imágenes que encuadran dichas simulaciones comprenden desde los 9000 ms, es decir, el último estímulo. Sin embargo, cabe resaltar que, en cada simulación, cada uno de los estímulos se propaga igual. En cuanto a las simulaciones de estímulo S2, las imágenes reflejan sólo el segundo estímulo de dicha simulación para todos los tejidos.

En el caso de los electrogramas, estos se toman en diferentes puntos del tejido a diferentes alturas; a 0.9 mm y, a 2.7 mm del tejido. También, a partir de ahora, en cada imagen de EGM se indica el número del pulso correspondiente a los estímulos.

5.2.1. Simulación en tejido control

En el caso de tejido control se utiliza un único electrodo en el centro del tejido como se representa en la *Figura 36*.

Seguido a esto, en la *Figura 37* se muestra el último estímulo de la simulación de estabilización para el tejido de control generado. Se observa una propagación uniforme en el tejido, donde se destaca que desde la aplicación del estímulo hasta la vuelta al potencial de reposo el tiempo transcurrido es de aproximadamente 300 ms.

Posteriormente, para el estímulo S1 se calcula el electrograma únicamente en el centro del tejido, debido a que al tratarse de un tejido sano, cualquier punto que se tome será igual a otro y, por ende, solo se calcula este electrodo a las dos diferentes alturas antes mencionadas.

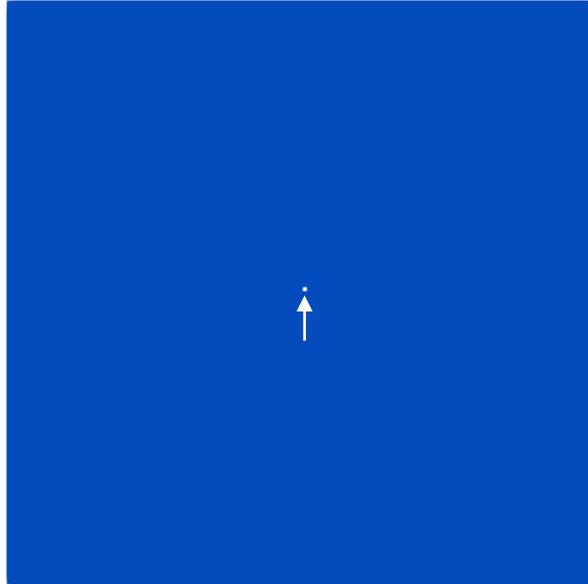


Figura 36. Marcación en blanco con la posición del electrodo que registra los EGMs para el tejido control.

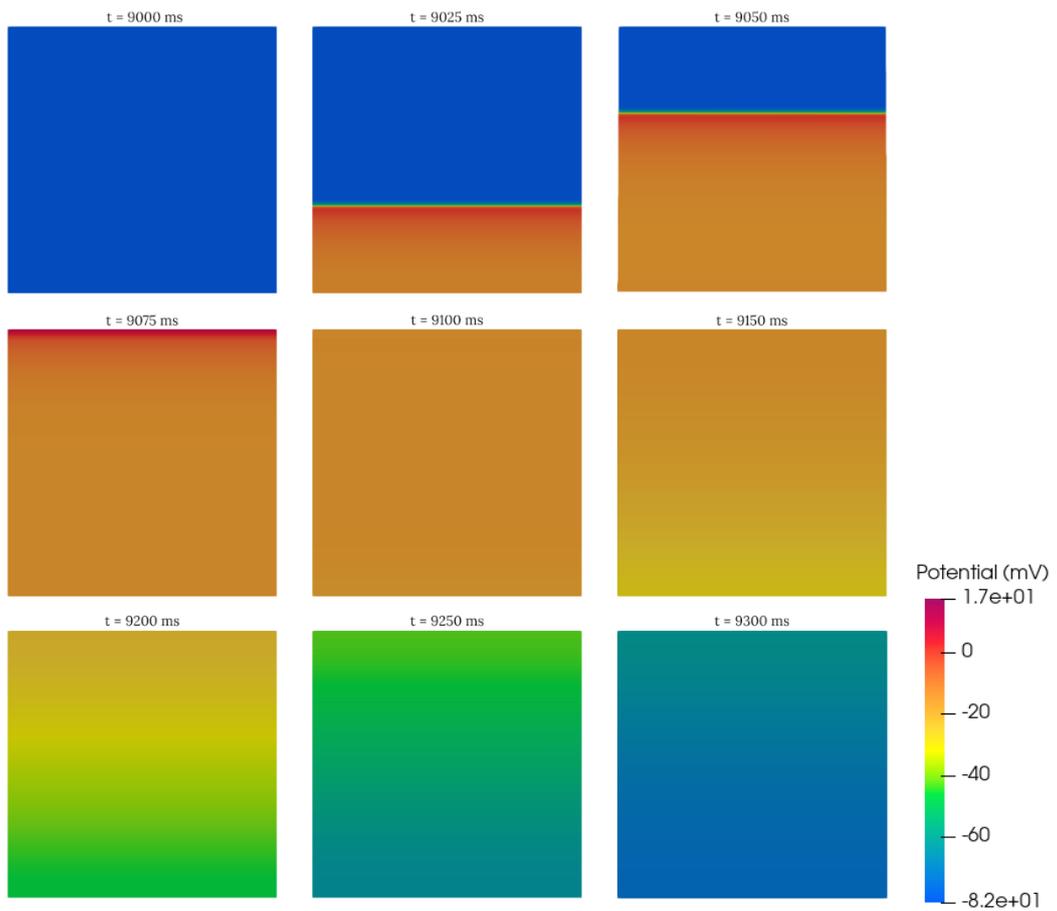


Figura 37. Simulación de estímulo S1 en tejido control con grosor.

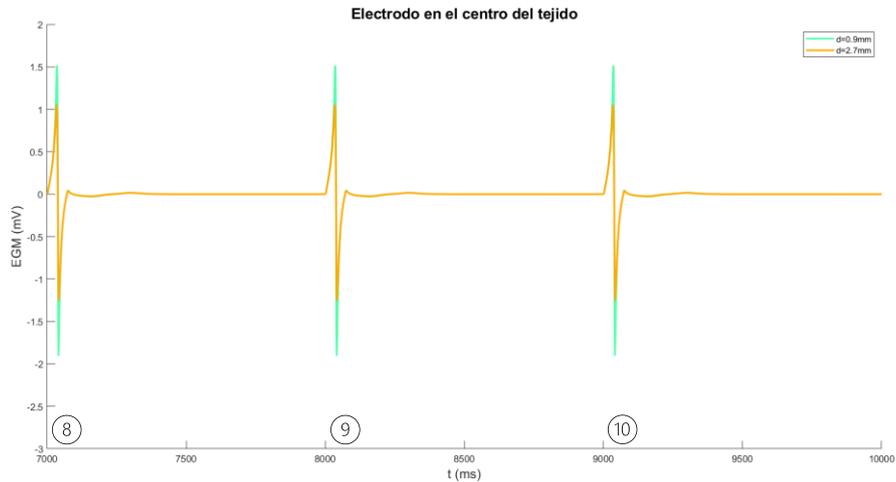


Figura 38. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en tejido control para los últimos tres pulsos.

Se observa en la *Figura 38* los últimos tres pulsos correspondientes al estímulo S1 al largo de los 10000 ms de simulación, además cabe destacar la disminución del potencial a medida que el electrodo se aleja del tejido. Cuando el electrodo está a 0.9 mm el valor es aproximadamente de 1.5 mV, finalmente cuando se aleja 2.7 mm del tejido ese valor máximo es poco más de 1 mV.

A modo de que se distingan mejor las diferencias entre los registros en las tres alturas, se superponen sus EGMs, donde predomina la diferencia en la amplitud pico a pico, resaltando que un electrodo posicionado en contacto con el tejido ofrece contribuciones representativas de zonas distantes. Adicionalmente, esto implica que, a ciertas distancias del tejido, un electrodo puede estar registrando principalmente actividad eléctrica remota.

A continuación, obsérvese en la *Figura 39* la simulación del estímulo S2 donde a los 296 ms se aplica el estímulo en forma de rectángulo, y este se propaga de tal forma que genera un rotor buscando una reentrada, que finalmente no se consigue. A su vez, se puede notar que transcurren alrededor de 300 ms desde que se aplica el estímulo hasta que el tejido control vuelve a su potencial de reposo.

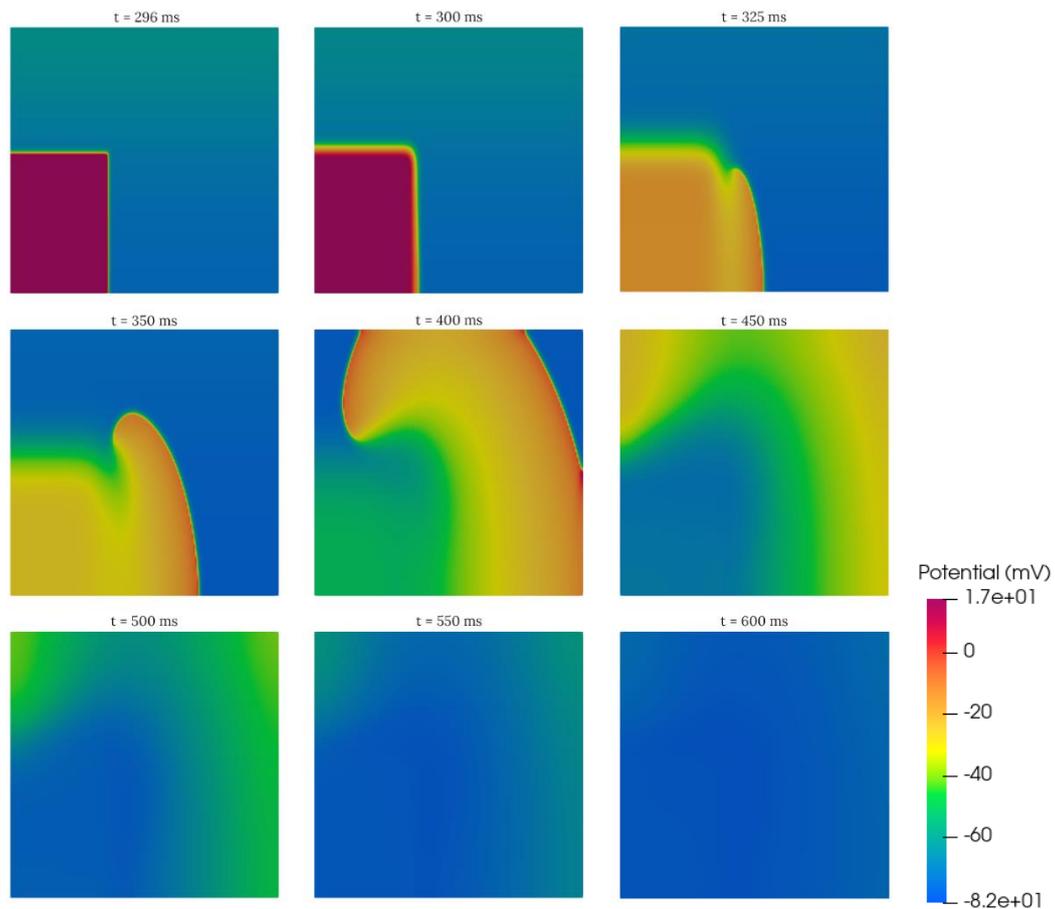


Figura 39. Simulación de estímulo S2 en tejido control con grosor.

Para el estímulo S2 se obtienen los EGMs que se muestran en la *Figura 40*, dónde se puede ver el primer pulso generado en la base a los 0 ms correspondiente al pulso número 11 de estímulo S1 para el tejido. Posteriormente, a los 296 ms se produce el estímulo para la simulación, correspondiente al primero del estímulo S2. Finalmente, obteniendo un total de 12 estímulos para el tejido.

Para contrastar las diferencias entre los tres registros, nótese en la diferencia en amplitudes pico a pico de los dos estímulos aplicados en la simulación, destacándose el predominio de amplitud del pico negativo, en el segundo estímulo, sobre el pico positivo en los EGMs que están distanciados del epicardio. También, se resalta la onda que aparece a partir de los 350 ms correspondiente con lo analizado en la *Figura 39*.

Otro resultado que cabe resaltar es el de la diferencia en la amplitud del segundo estímulo con respecto al primero.

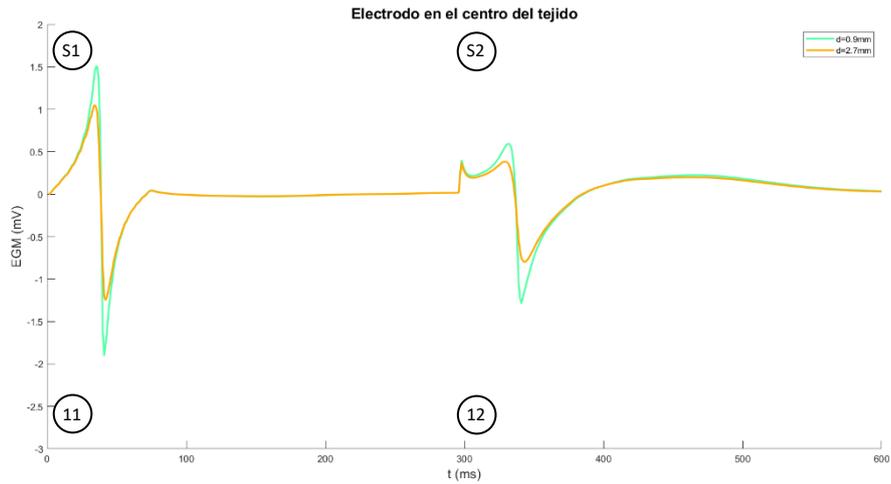


Figura 40. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en tejido control.

5.2.2. Simulación en tejidos con fibrosis difusa

5.2.2.1. Primer caso

Con respecto al primer caso de fibrosis difusa se utilizarán las posiciones marcadas en blanco de la Figura 41 como posición para los electrodos que registran los EGMs en el tejido. Con esta disposición, se consigue cubrir una zona definida por tejido fibrótico y dos más libres de fibrosis.

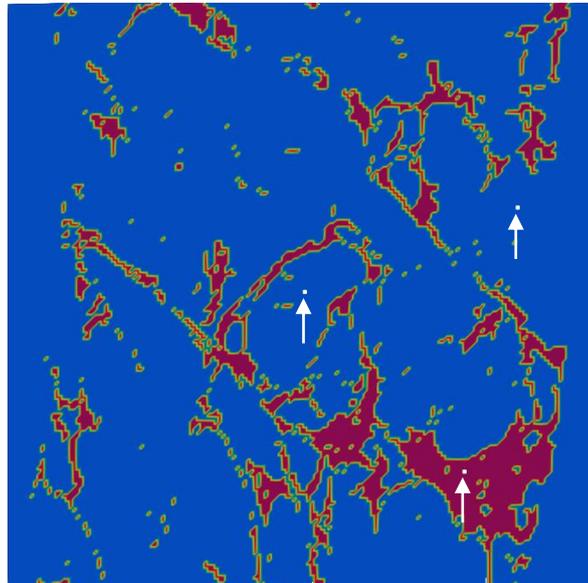


Figura 41. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el primer caso de fibrosis difusa.

En la *Figura 42* se aprecia el décimo pulso de la simulación de estímulo S1 para el primer caso de fibrosis difusa y cómo este se propaga a través del tejido sano rodeando las partes de tejido que poseen fibrosis. Además, se nota a los 9050 ms cómo la fibrosis genera un bloqueo en la conducción del estímulo eléctrico en la porción inferior central, ocasionando que la propagación del potencial se haga por los lados del tejido donde encuentra menor resistencia, es decir, por el tejido sano.

En la representación de los EGMs se muestran los últimos tres estímulos en cada una de las posiciones de los electrodos.

En cuanto a los EGMs en el centro del tejido y en tejido sano (*Figura 43* y *Figura 44*, respectivamente), se puede analizar que no difieren mucho uno del otro. Sin embargo, cabe destacar la presencia de una onda al final de cada estímulo en el electrodo posicionado en el centro del tejido que no aparece en los registros en tejido sano, esto representa la diferencia en la propagación de la onda cuando el pulso eléctrico está en el centro del tejido, y cuando este está en la posición del electrodo con tejido sano. Adicionalmente, el voltaje pico a pico de estos dos registros es aproximadamente 10 mV.

Ahora, en cuánto al EGM que corresponde a la parte de tejido donde aparece fibrosis, se tiene la *Figura 45*. Allí se observa la diferencia en la forma de la señal con respecto a tejido sano cada vez que ocurre un estímulo. También se puede entender que el EGM corresponde a una taquicardia auricular, aunque solo en forma de onda y no en frecuencia, debido a que se asemeja a los resultados obtenidos por los electrodos unipolares de la investigación de Rodrigo et al. (2022).

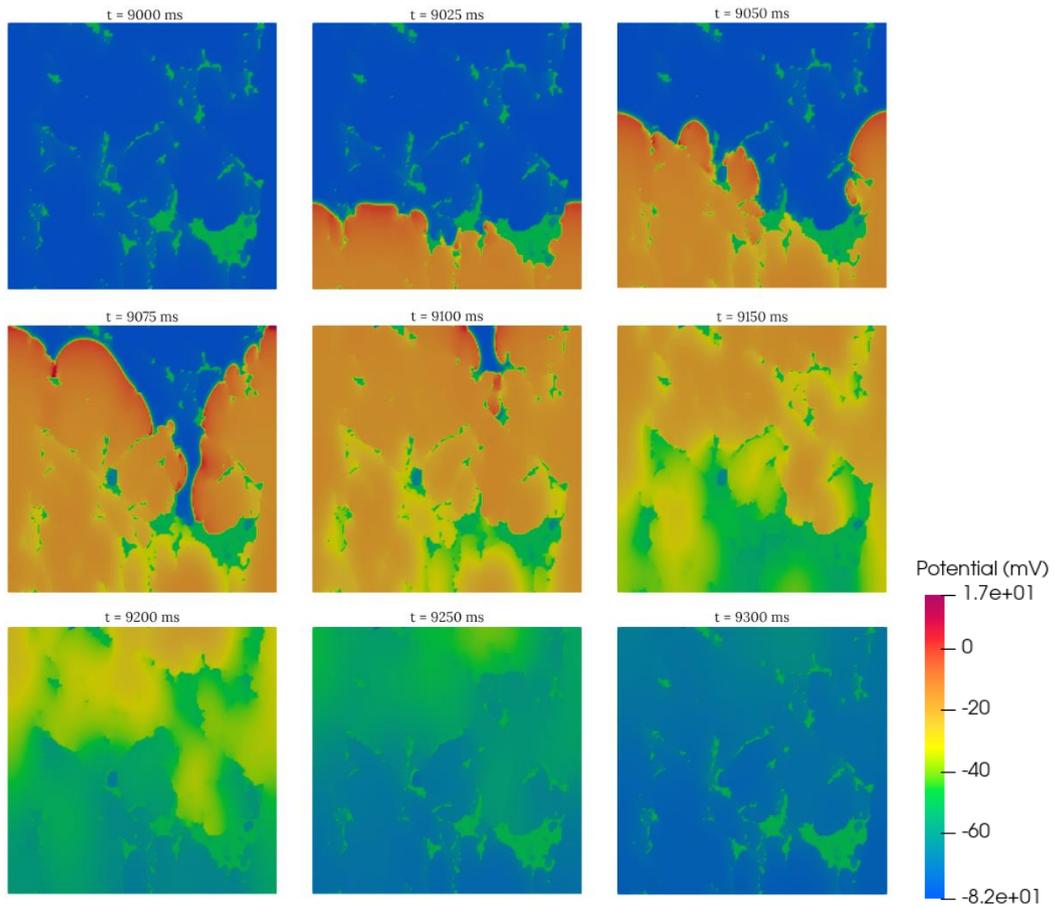


Figura 42. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis difusa 1 con grosor.

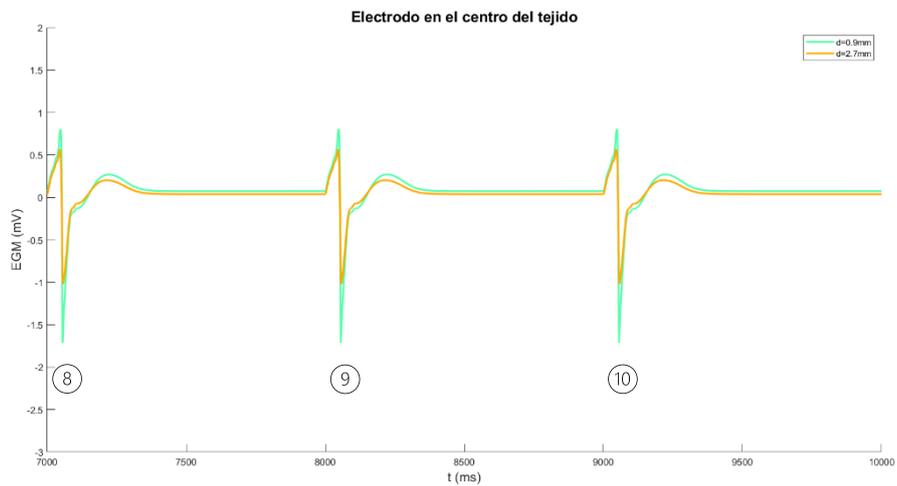


Figura 43. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

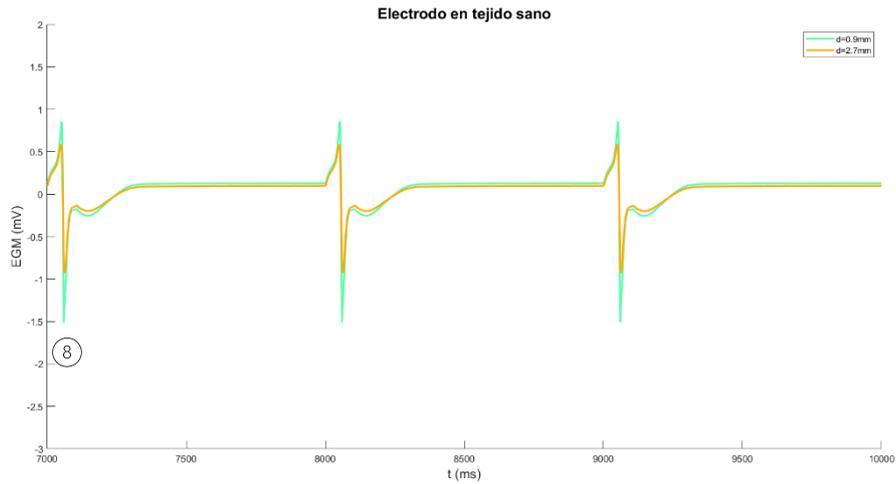


Figura 44. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.

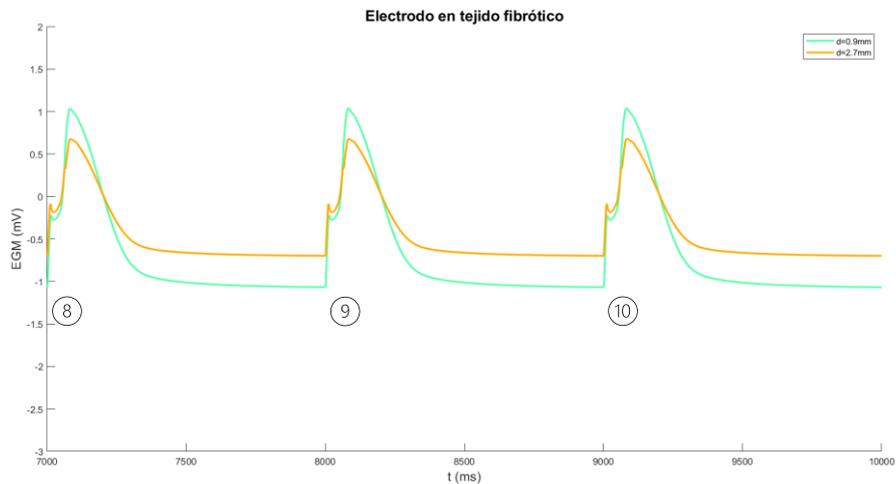


Figura 45. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

Por otro lado, en la simulación de estímulo S2 (véase Figura 46) se observa el segundo estímulo aplicado a los 296 ms, y cómo en los primeros instantes (300 ms) este intenta propagarse encontrando barreras de tejido fibrótico. En toda la simulación se observa que queda una parte de tejido en la cual la propagación del potencial de acción no llega, esto debido al bloqueo de conducción que generan los fibroblastos en el tejido.

Tal y cómo se muestra en las Figura 47-Figura 48, ambos electrodos poseen una forma de onda similar con respecto al primer estímulo, además de poseer una reacción al segundo estímulo a los 296 ms, correspondiente con la información de la anterior figura. Sin embargo, se observa que la señal eléctrica tarda más en llegar a la posición de electrodo de tejido sano debido a que este se encuentra más alejado, con respecto al electrodo del centro del tejido, del lugar donde se aplica el estímulo, siendo esta una diferencia de aproximadamente 50 ms entre ellos.

Adicionalmente, se detalla que la forma de onda, tanto en el centro del tejido como en tejido sano, es similar a los resultados obtenidos por Martínez-Mateu et al. (2019) para una malla de tejido normal, sin embargo, se destaca la lenta repolarización del miocito durante el estímulo S2.

Paralelamente, se obtienen los resultados para el electrodo en tejido fibrótico difuso en la *Figura 49*, dónde se observa la similitud con respecto al resultado obtenido en la misma posición para el estímulo S1, además de observarse una pequeña reacción, aunque no tan pronunciada, al segundo estímulo a los 296 ms, como ocurre en el tejido sano. Por su morfología, se observa un registro de fibrilación auricular como se muestra en Rodrigo et al. (2022).

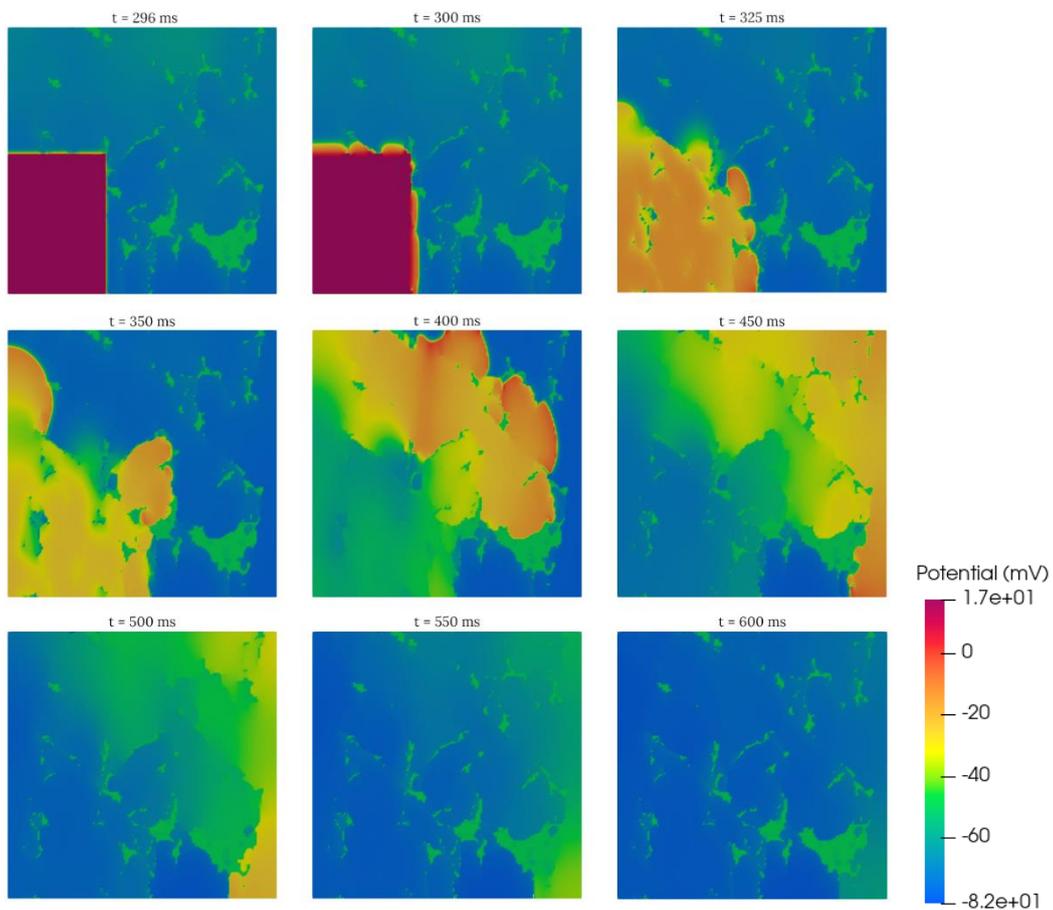


Figura 46. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis difusa 1 con grosor.

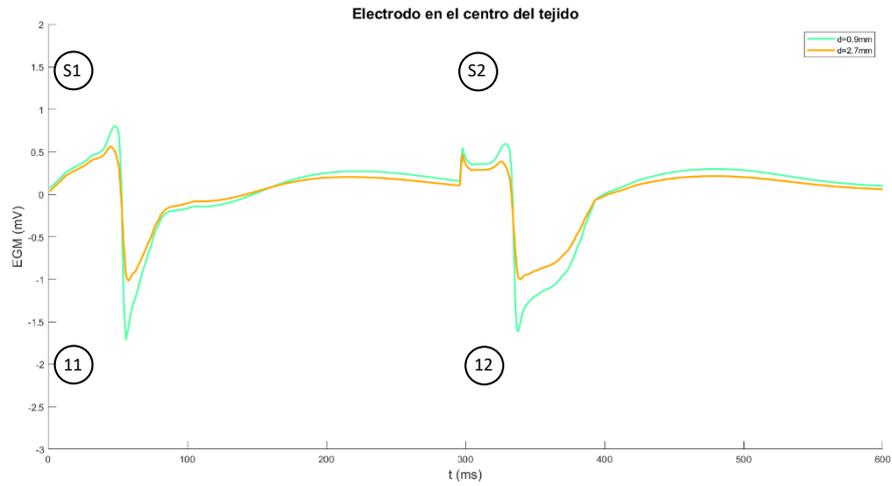


Figura 47. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

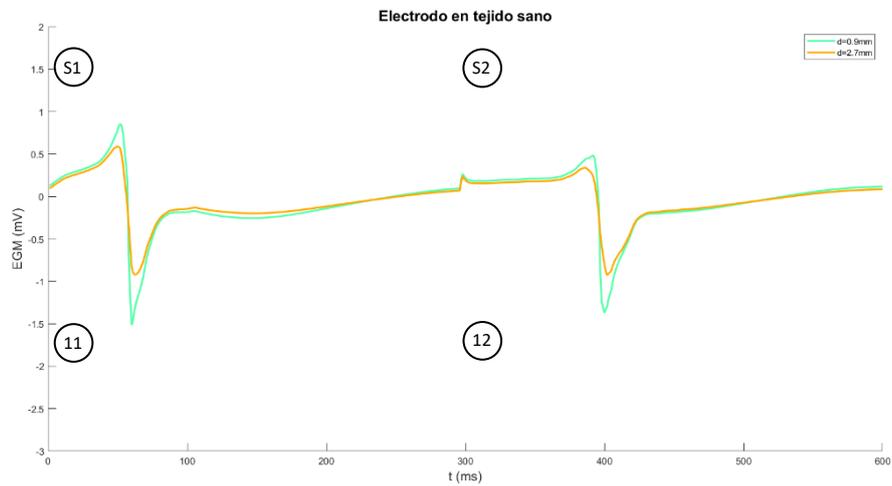


Figura 48. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.

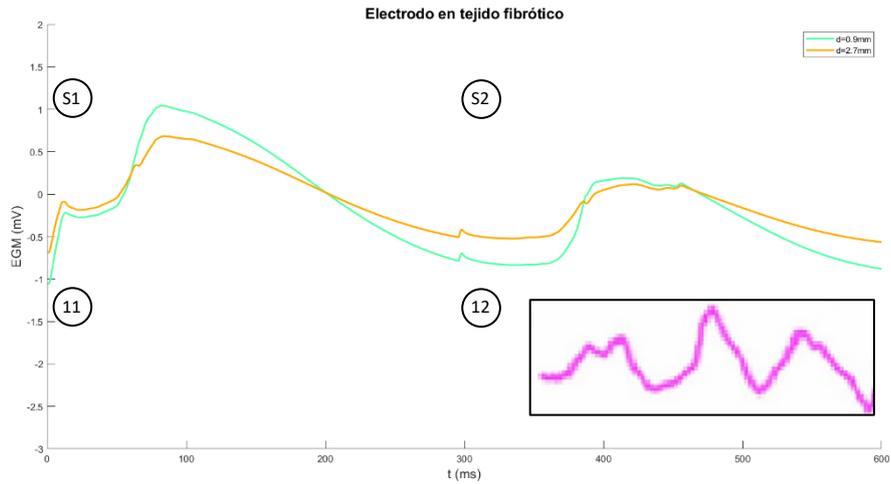


Figura 49. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de Rodrigo et al. (2022)

5.2.2.2. Segundo caso

Para el segundo caso de fibrosis difusa se utilizarán las posiciones marcadas en blanco de la Figura 50 como posición para los electrodos que registran los EGMs en dicho tejido de nuevo con el fin de cubrir tanto zonas fibróticas como libres de fibrosis.

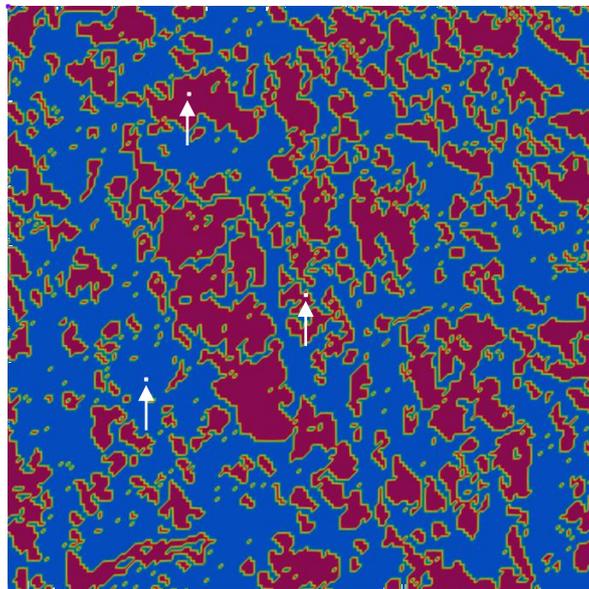


Figura 50. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el segundo caso de fibrosis difusa.

La simulación del estímulo S1 para el segundo caso de fibrosis difusa se muestra en la *Figura 51* en donde la malla de tejido simulada posee mayor cantidad de fibrosis con respecto al anterior caso.

Del electrodo en el centro del tejido (*Figura 52*) se dice que registra un EGM fragmentado, de aproximadamente 0.5 mV de amplitud. De poseer picos negativos, se puede discutir que este EGM concuerda con un bloqueo auriculoventricular (BAV) en el nodo auriculoventricular (AV) durante la estimulación auricular en el electrodo posicionado en la aurícula derecha, como se observa en la *Figura 26.12* de Zishiri & Chung (2012). De igual forma, parece ser similar a un latido de eco del nodo AV con conducción retrógrada a las aurículas, como se explica en la *Figura 26.15* de los mismos autores. Por otro lado, el registro más similar en morfología es del encontrado por (Issa et al., 2019c) en el seno coronario distal para una taquicardia reentrante del nodo AV con bloqueo de la rama derecha del Haz.

Por otro lado, se observa en el tejido sano (*Figura 53*) un EGM normal, es decir, una onda bifásica, como cabe esperarse al no haber fibrosis en esa parte del tejido, y que posee una amplitud aproximada de 7 mV.

En cuanto al electrodo posicionado en la parte del tejido con fibrosis de la *Figura 54*, se asemeja a registros de EGM de una taquicardia auricular (TA) macrorreentrante no dependiente del istmo, en un paciente con un defecto septal auricular reparado, medidos en el seno coronario proximal representados en la eFigura 14.1 de (Issa et al., 2019b). No obstante, a su vez guarda similitud con la activación auricular retrógrada durante la taquicardia reentrante nodal AV típica registrada en ritmo sinusal para la parte superior de la aurícula derecha, como se muestra en la dicha figura el registro tomada de (Issa et al., 2019c).

Además, se observa la gran diferencia de potenciales para los registros, del centro del tejido y tejido fibrótico, en los registros a 0.9 mm y 2.7 mm.

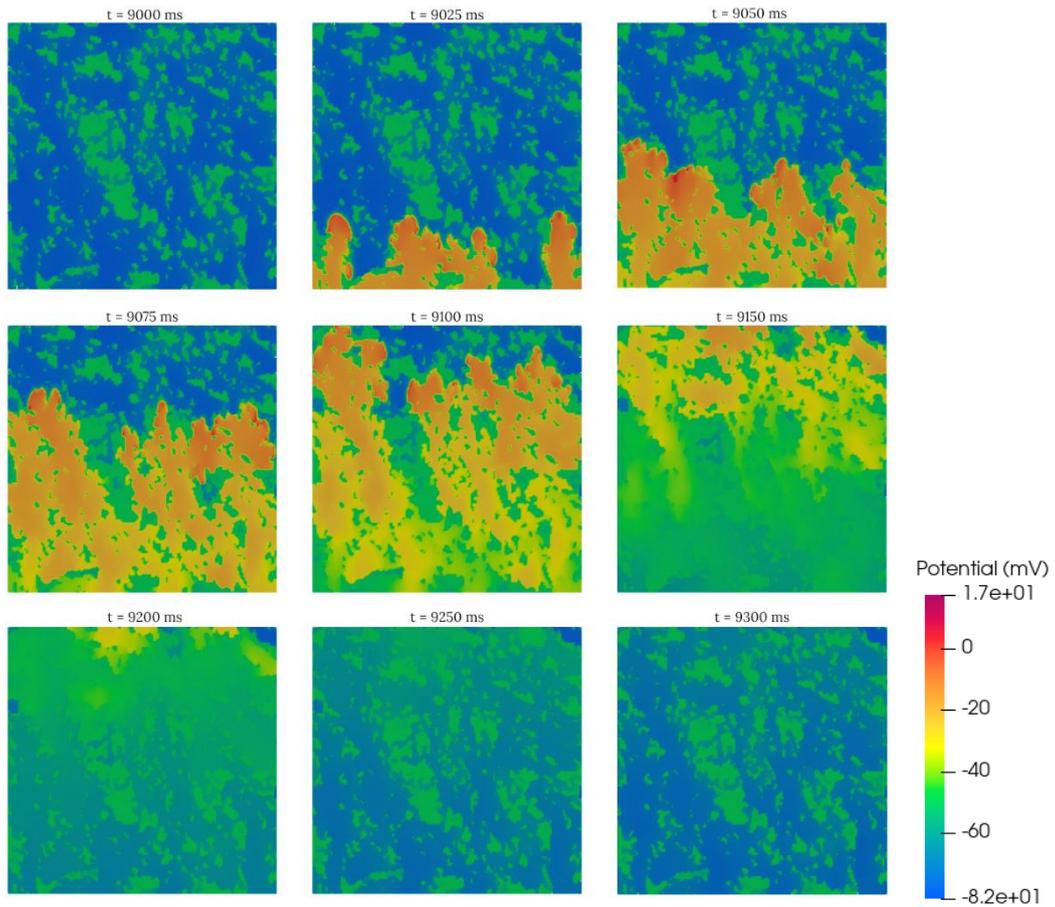


Figura 51. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis difusa 2 con grosor.

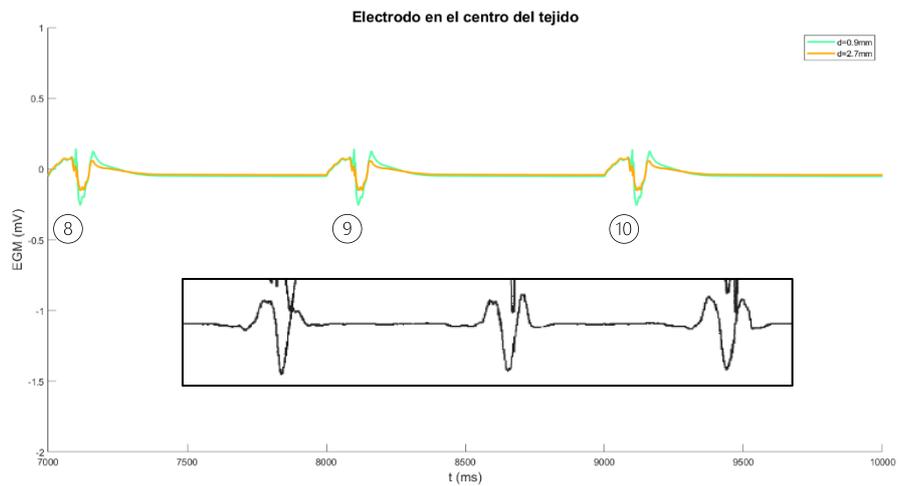


Figura 52. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido. Registro inferior tomado de (Issa et al., 2019c)

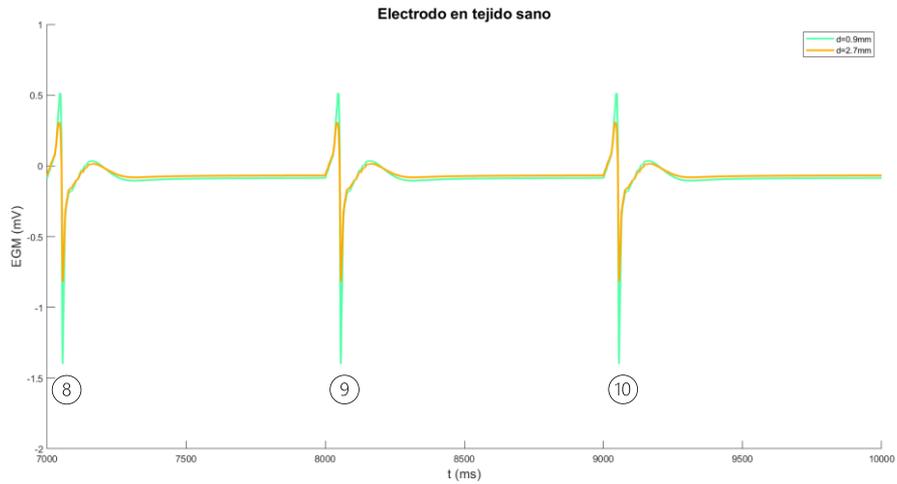


Figura 53. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.

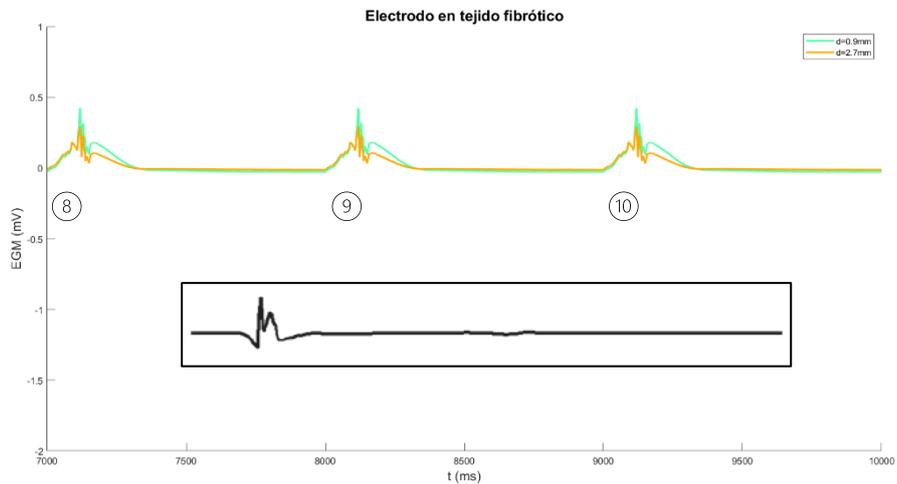


Figura 54. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de (Issa et al., 2019b)

Por otra parte, para el estímulo S2 se observa cómo tras aplicar el estímulo a las 296 ms este intenta propagarse a través del tejido pero encuentra bloqueos y no puede llegar a todas las partes sanas del tejido. (Obsérvese la Figura 55)

Sumando, en la Figura 56 se encuentra el registro del EGM para el electrodo en el centro del tejido en el cual se puede ver el último estímulo S1 realizado empezando la simulación y, posteriormente, una pequeña reacción al estímulo S2 aplicado a los 296 ms. Sin embargo, luego de este estímulo no se obtiene ningún registro debido a que la propagación de la actividad eléctrica no pasa por la posición en la que está situado el electrodo.

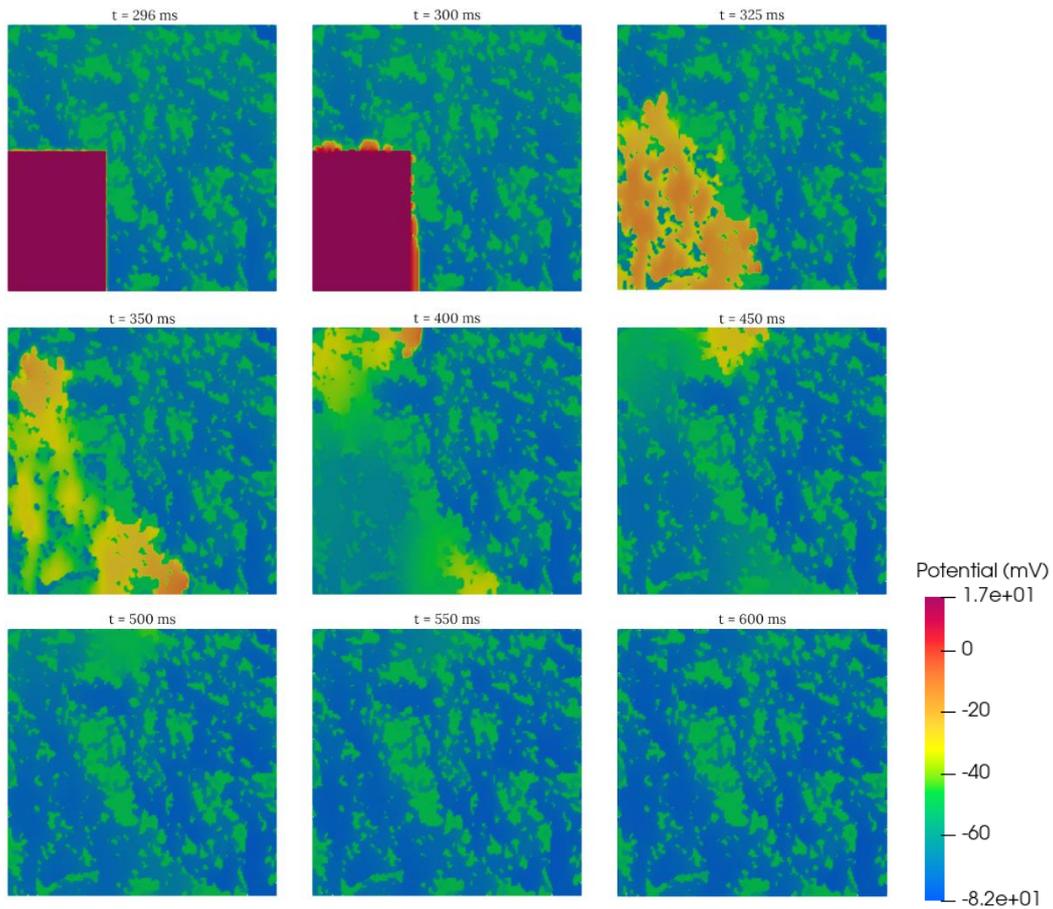


Figura 55. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis difusa 2 con grosor.

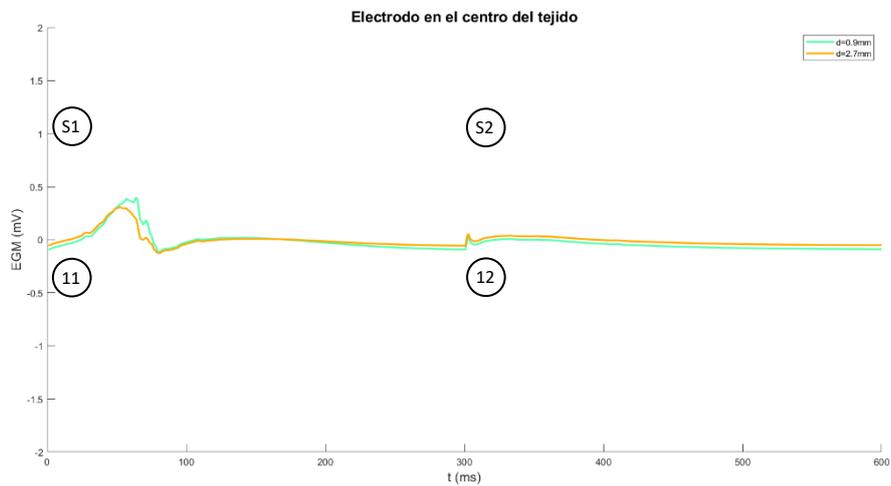


Figura 56. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

Asimismo, se obtienen los registros para tejido sano y tejido fibrótico representados en las Figura 57-Figura 58, respectivamente. El registro del tejido sano posee un EGM normal para el estímulo S1, pero no para el estímulo S2, el cual carece de picos positivos. Concuera con los

resultados, de la Figura 2.17, obtenidos por Kusumoto (2010) que expresa una contracción ventricular prematura caracterizada por una despolarización inicial observada en el ventrículo derecho con una activación retrógrada de las aurículas a través del nodo AV en el registro del electrodo posicionado en la parte distal superior de la aurícula derecha.

Con respecto al tejido fibrótico se observa la similitud con los registros encontrados por Rodrigo et al. (2022) para fibrilación auricular con electrodos unipolares, no obstante, sin poseer la frecuencia característica de este tipo de afección al corazón.

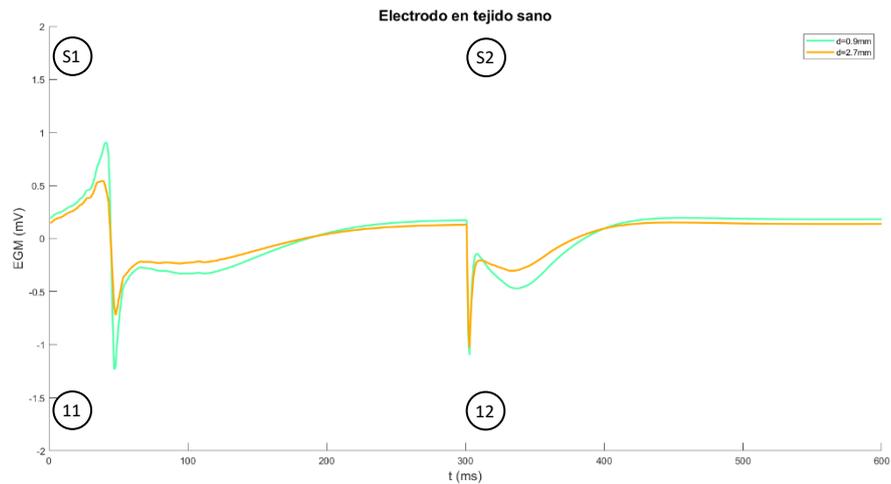


Figura 57. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.

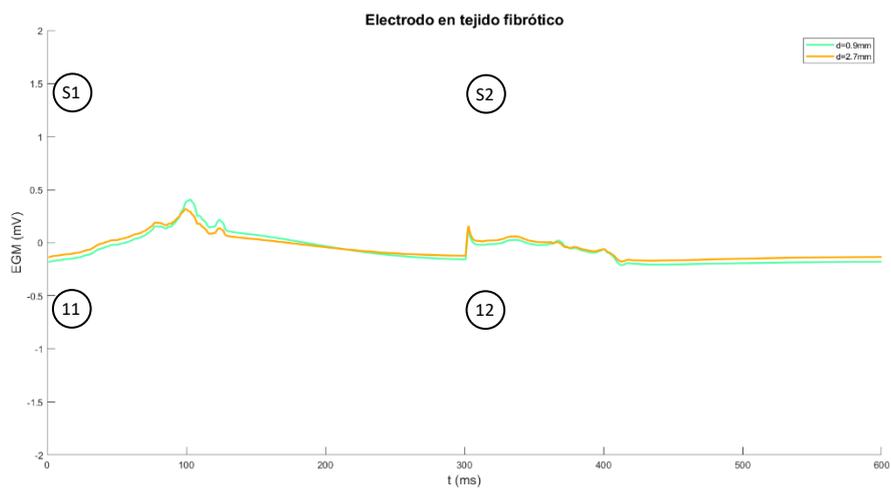


Figura 58. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

5.2.2.3. Tercer caso

Para finalizar con los casos de fibrosis difusa se utilizarán las posiciones marcadas en blanco de la *Figura 59* como posición para los electrodos que registran los EGMs en el tercer caso.

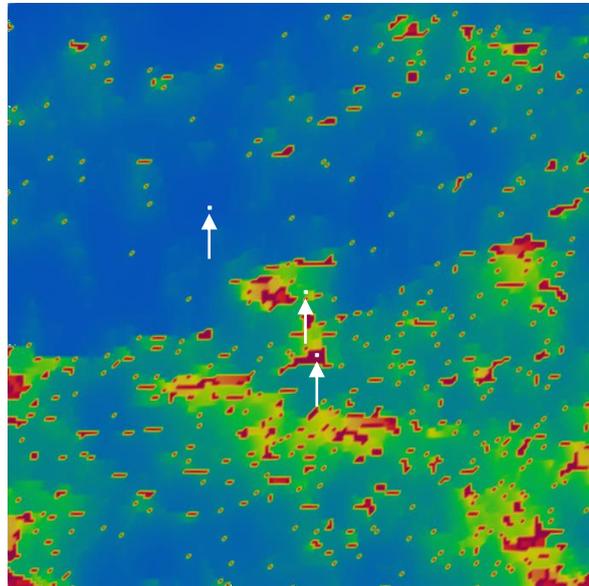


Figura 59. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el tercer caso de fibrosis difusa.

En los estímulos S1 de estabilización se observa la partición en la propagación de la actividad eléctrica a partir de los 9075 ms, por izquierda y por derecha. Sin embargo, los estímulos logran alcanzar la mayoría del tejido sano, como se representa en la *Figura 60*.

Para el electrodo en el centro del tejido se obtiene el registro que se muestra en la *Figura 61*, el cual está fragmentado y representa la forma de onda característica de la fibrilación auricular careciendo de la alta frecuencia característica. Un ejemplo de este tipo de onda se puede observar en la *Figura 12.3* de (Issa et al., 2019e). Adicionalmente, se observa que la onda tiene una duración aproximada de 400 ms.

Como lo explica Kusumoto (2010) la onda negativa al final de las ondas en el EGM en tejido sano (*Figura 62*) puede representar que la lenta propagación eléctrica que ocurre en esa porción del tejido o, una repolarización lenta por parte del miocito registrado.

En la *Figura 63* se muestra un registro de EGM similar al observado en la *Figura 54*. Sin embargo, esto puede indicar que el registro obtenido en ambos tejidos fibróticos puede representar las características electrofisiológicas del modelo de fibrosis empleado, y no deberse a la similitud con una taquicardia ventricular, como ya se había mencionado.

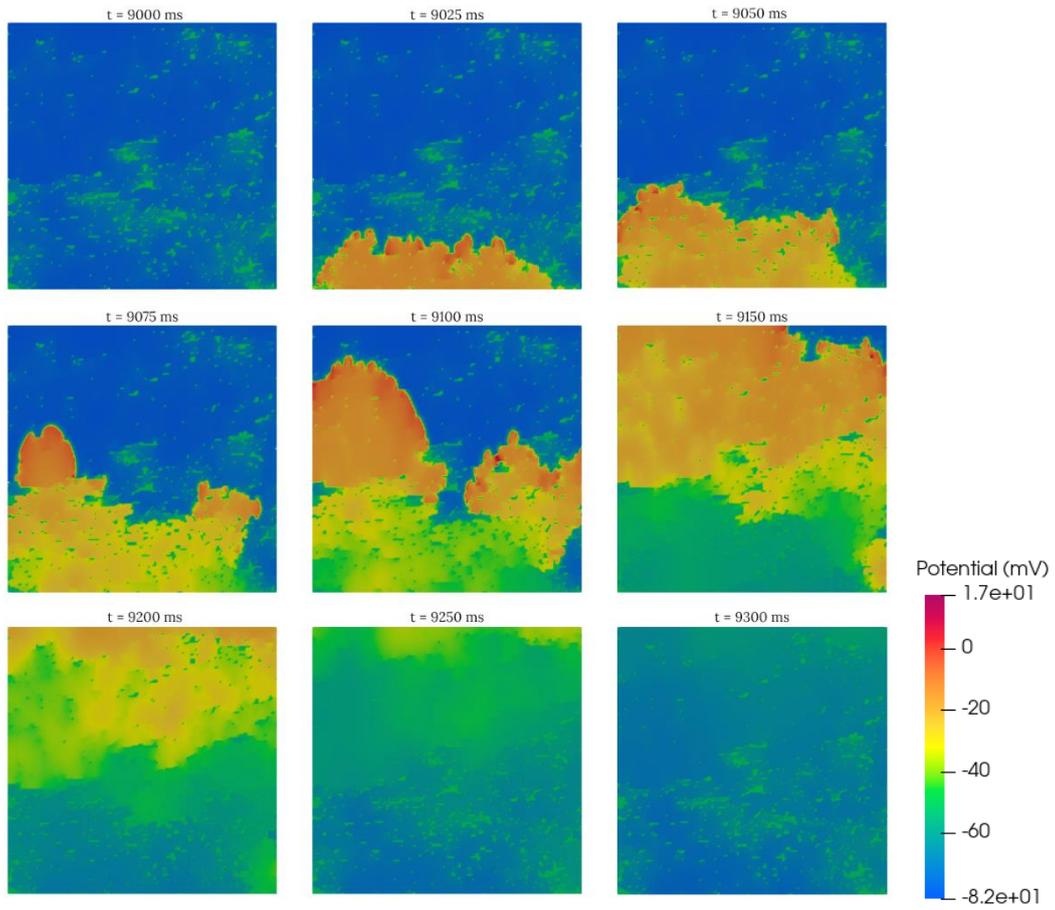


Figura 60. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis difusa 3 con grosor.

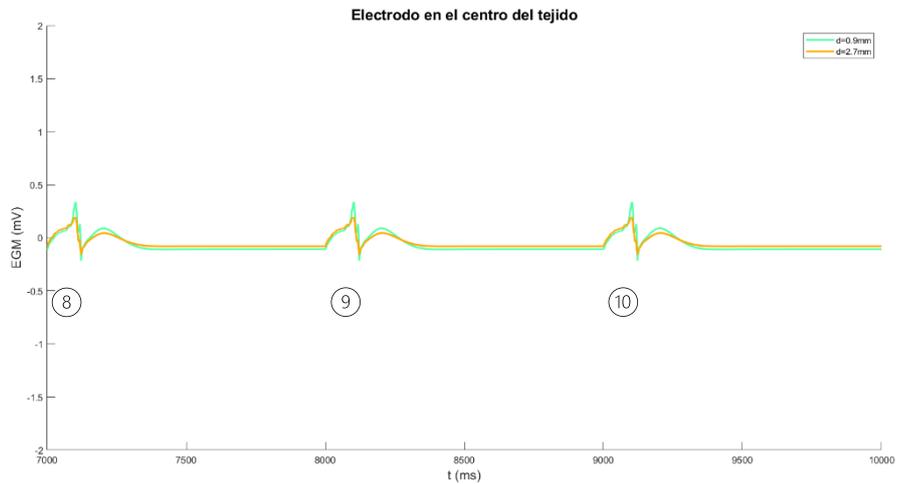


Figura 61. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

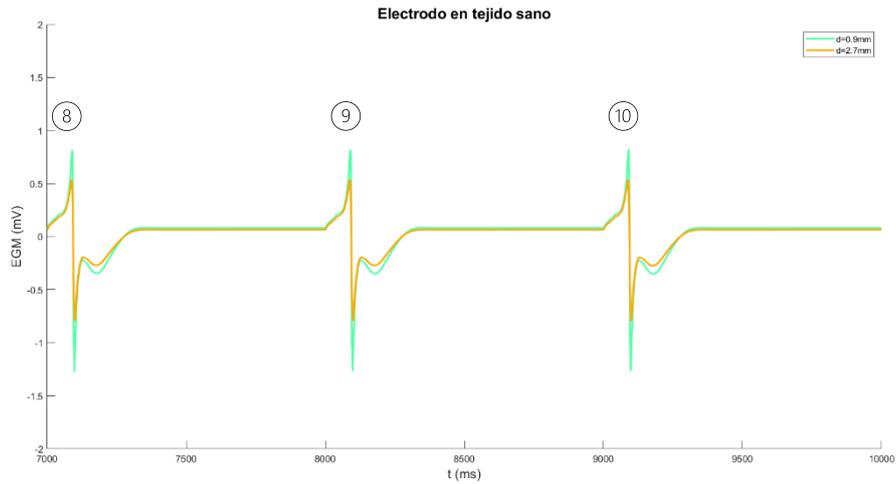


Figura 62. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.

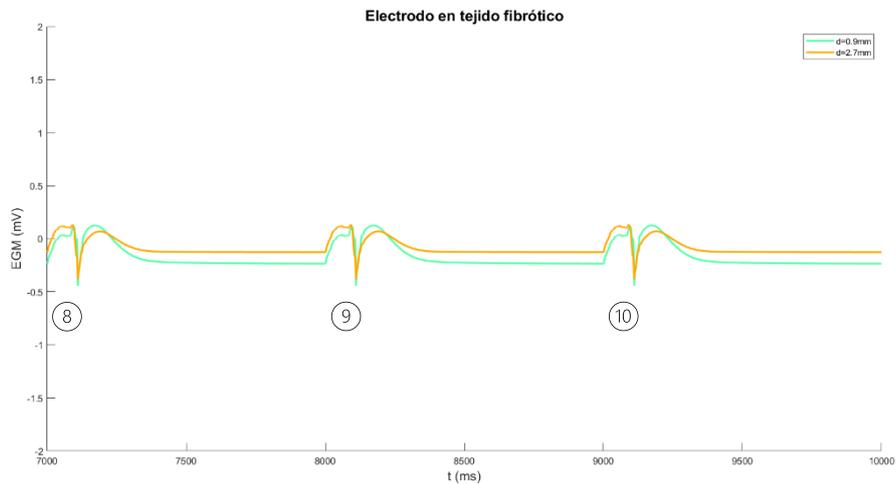


Figura 63. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

Llegados a este punto, para el último tejido con fibrosis difusa, en la Figura 64 se muestra la propagación de la señal S2, iniciada a los 296 ms que posibilita la generación de reentradas a lo largo de los 3 segundos de simulación; las cuales quedan que se representadas en los EGMs registrados en las Figura 65-Figura 66Figura 67.

El electrodo en el centro del tejido muestra fragmentación de la onda, lo que puede indicar la presencia de fibrilación auricular en esa parte del tejido, seguido a esto, se aplica el estímulo S2 que genera una pequeña elevación en el potencial de la señal. Posteriormente, se observa la presencia de 9 pulsos a causa de la reentrada presente en la simulación, cuya morfología está fragmentada, y cuya conducción ocurre mediante la vía “rápida” luego de la ablación de la vía “lenta”, como lo expresa Kusumoto (2010).

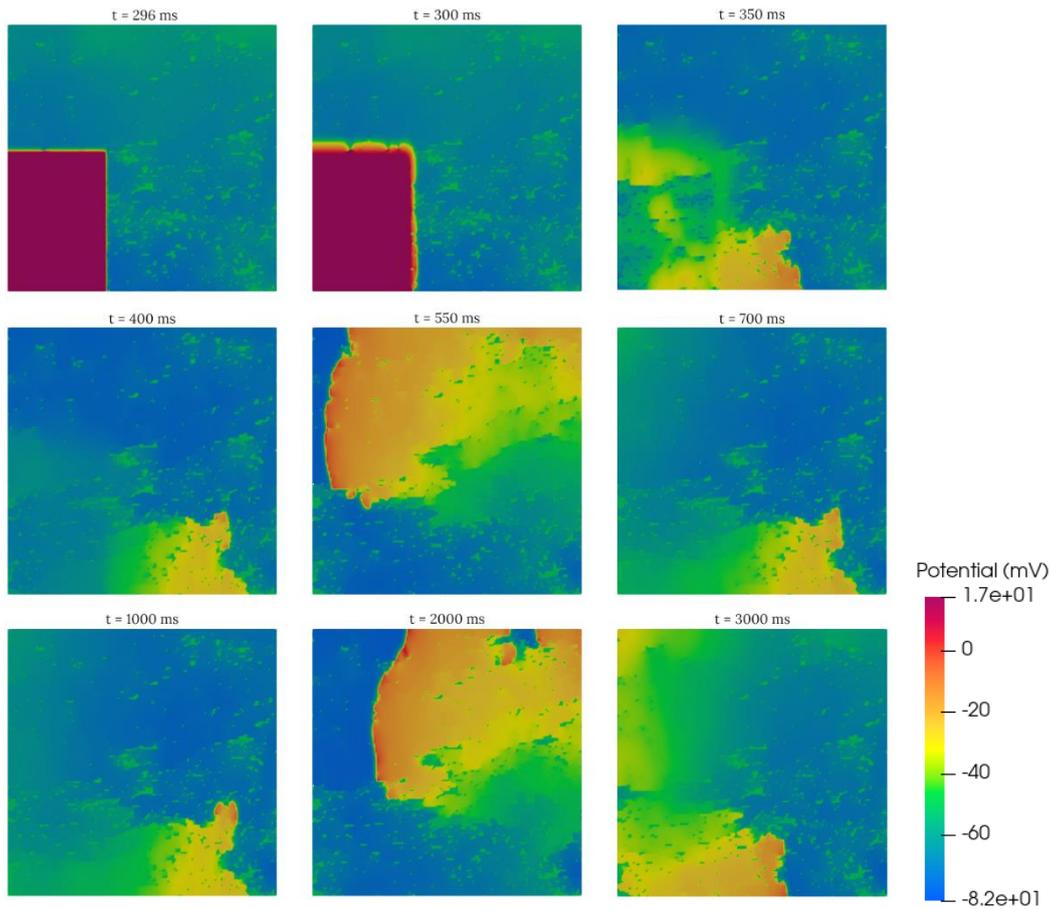


Figura 64. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis difusa 3 con grosor.

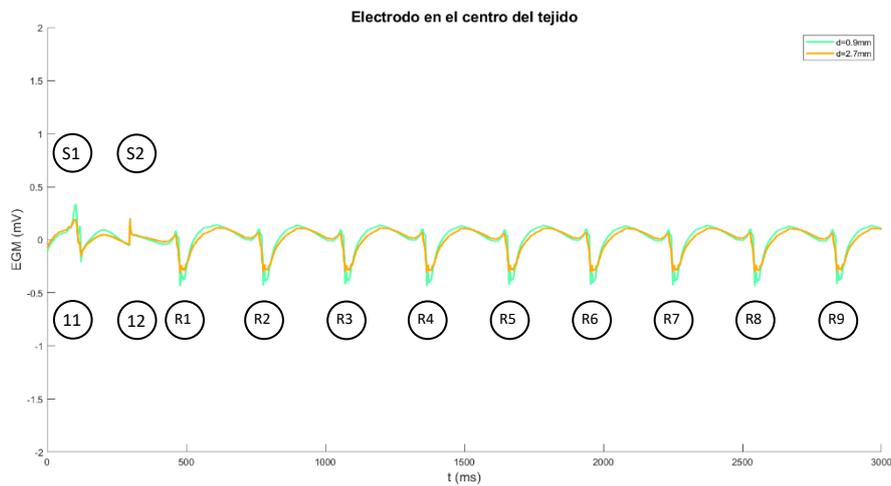


Figura 65. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

Las reentradas en tejido sano se asemejan a la morfología de onda registrada por Sánchez & Loewe (2022) cuando se remueve una parte de los elementos de la región fibrótica del dominio computacional, manteniendo la morfología normal. Sin embargo, puede ser el

registro de una fibrilación auricular que se degenera en un flutter auricular típico como se observa en la Figura 12.3 de (Issa et al., 2019e). Mientras tanto, el electrodo posicionado en la zona con tejido fibrótico registra las reentradas fragmentadas, con una amplitud menor como cabe esperarse, pero con una onda luego de los picos R y S. Según Kusumoto (2010), este registro representa, debido a una mayor despolarización ventricular debido a la fibra fasciculoventricular que posee el paciente, la estimulación auricular que provoca un cambio en el complejo QRS.

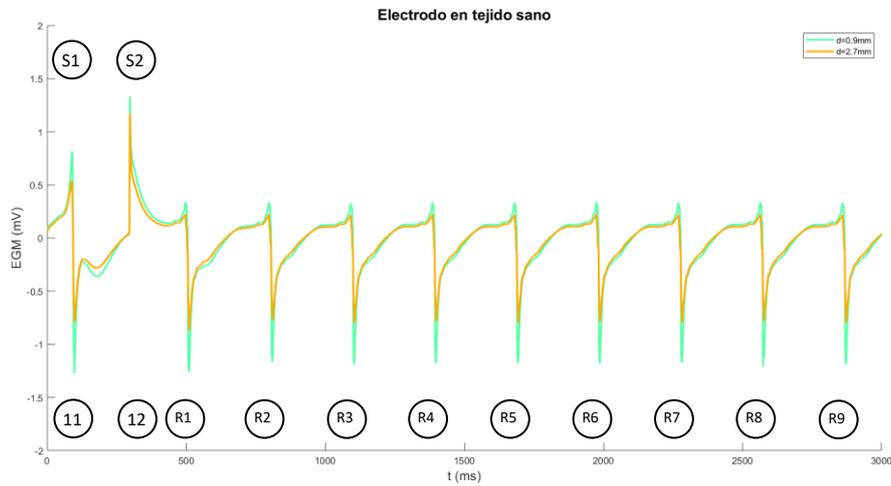


Figura 66. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido sano.

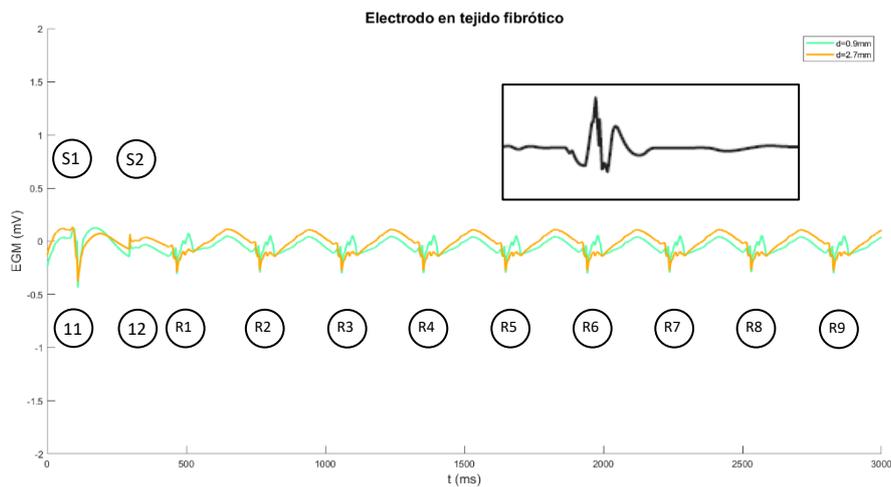


Figura 67. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis difusa con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro superior tomado de (Kusumoto, 2010)

5.2.3. Simulación en tejidos con fibrosis intersticial

5.2.3.1. Primer caso

Respecto a la fibrosis intersticial, para el primer caso de fibrosis difusa se utilizarán las posiciones marcadas en blanco de la *Figura 68* como posición para los electrodos que registran los EGMs en dicho tejido.

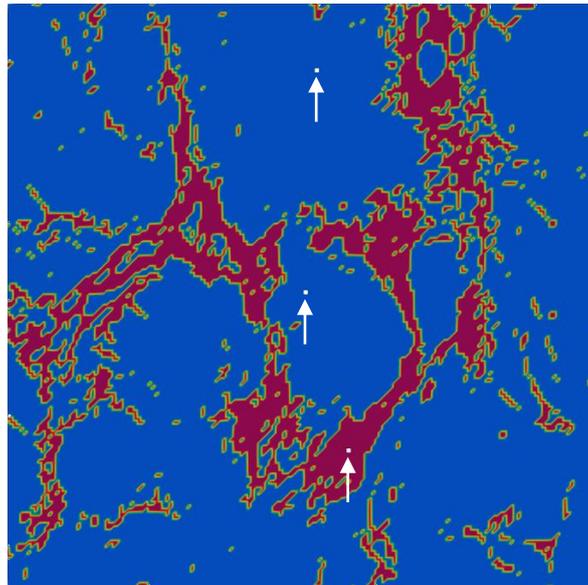


Figura 68. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el primer caso de fibrosis intersticial.

En la simulación del estímulo S1 para este primer caso de fibrosis intersticial, se muestra el último pulso de estabilización aplicado al tejido en la *Figura 69* la cual representa la propagación del potencial a través de los bloqueos que realizan las partes con presencia de fibrosis. Además, se observa el encapsulamiento de una porción de tejido sano, la cual es la última porción de la malla de tejido que recibe la propagación de la actividad eléctrica.

En acto seguido, los EGMs para el centro de tejido y para tejido sano, correspondientes a esta etapa de la simulación, presentan una similitud en sus morfologías, lo que indica que el centro del tejido es una zona de tejido sano que está posicionado en la porción encapsulada antes mencionada, aunque se observa fragmentación para ambos registros. No obstante, guarda similitud con el registro visto en la *Figura 62* que indica una lenta propagación de la señal eléctrica, por lo tanto, la repolarización es retardada debido a la forma en que la fibrosis hace que el frente de onda se propague. (Véanse *Figura 70* y *Figura 71*)

Por otro lado, en cuanto al electrodo posicionado en la región de tejido fibrótico, se puede discutir que el registro perteneciente a la *Figura 72* corresponde a un episodio de fibrilación en la aurícula izquierda encontrado en Issa et al. (2019e).

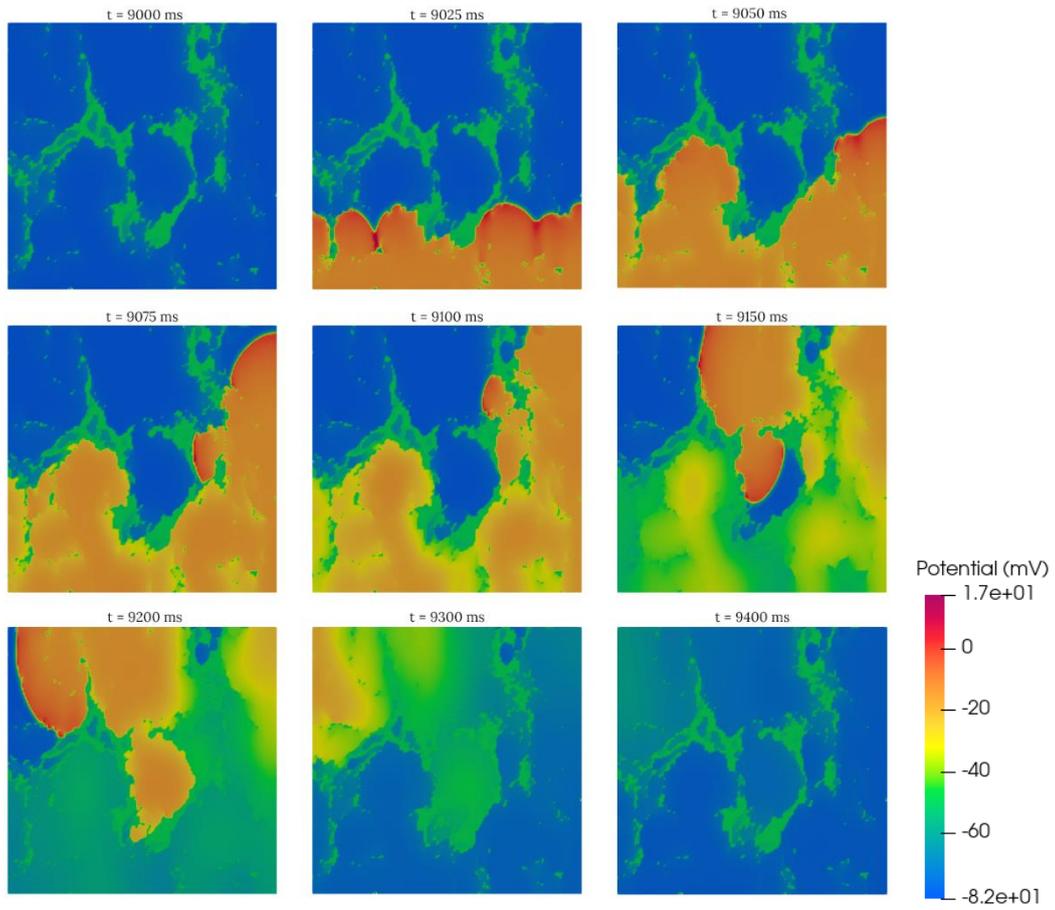


Figura 69. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis intersticial 1 con grosor.

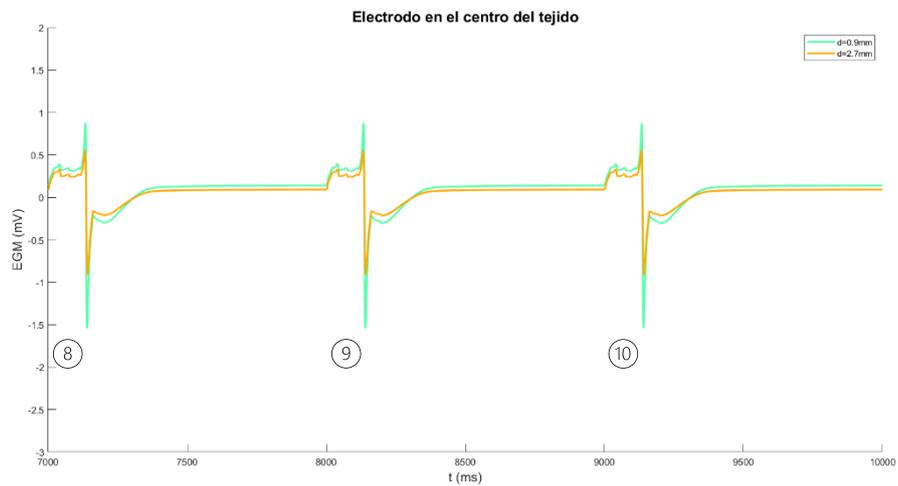


Figura 70. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

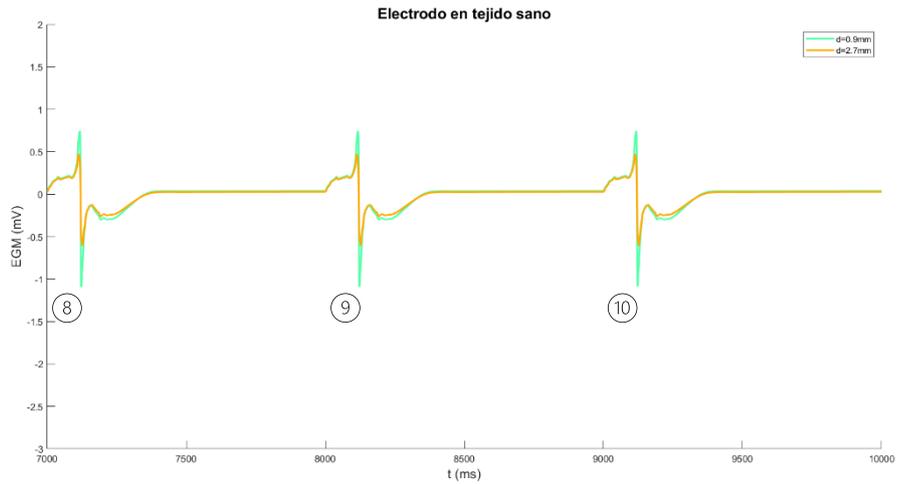


Figura 71. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.

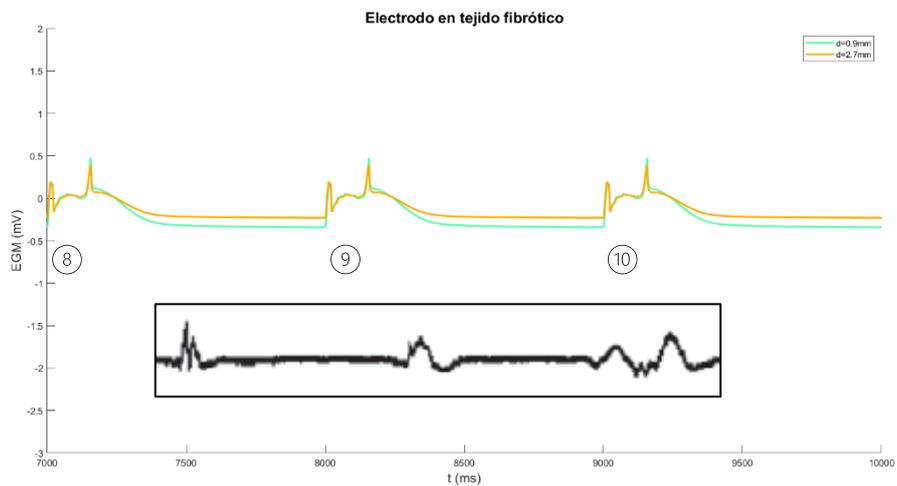


Figura 72. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de Issa et al. (2019e).

Del último pulso de la simulación S2 se obtiene la *Figura 73*, donde se observa la propagación del potencial a través de las zonas sanas de la malla de tejido y, se nota que a los 600 ms de simulación existe un bloqueo de conducción que no permite que en este tejido se generen reentradas.

Por un lado, los EGMs para el centro de tejido y para tejido sano (*Figura 74* y *Figura 75*, respectivamente), correspondientes a esta etapa de la simulación, presentan una similitud en sus morfologías, lo que indica que el centro del tejido es una zona de tejido sano, es decir, el registro es de ondas bifásicas normales, aunque su señal es fragmentada.

Finalmente, para tejido fibrótico (ver *Figura 76*) se obtiene una señal EGM que es de morfología similar al aislamiento eléctrico de la vena pulmonar superior izquierda que resulta en fibrilación auricular como lo expresa (Issa et al., 2019a).

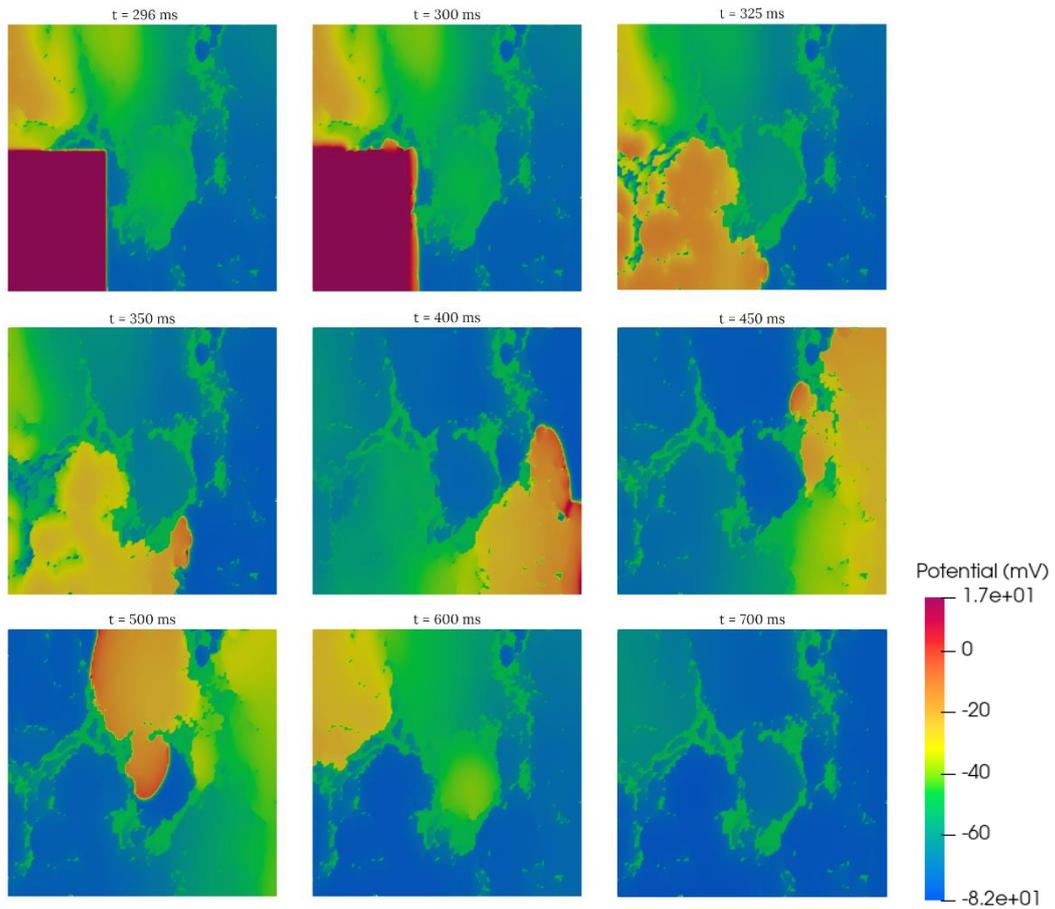


Figura 73. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis intersticial 1 con grosor.

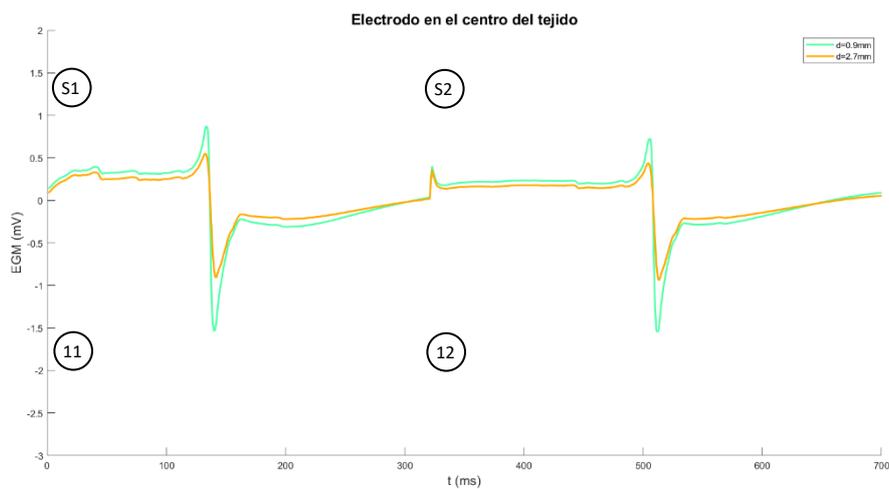


Figura 74. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

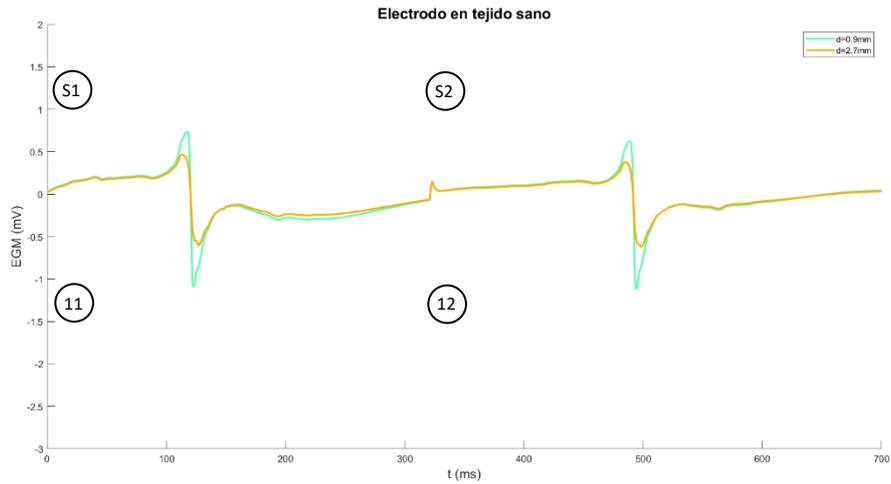


Figura 75. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.

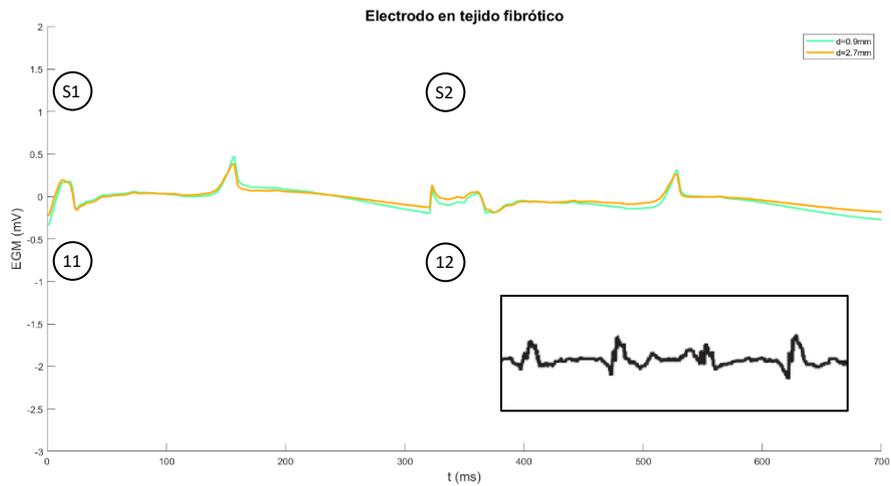


Figura 76. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de (Issa et al., 2019a)

5.2.3.2. Segundo caso

Para el segundo caso fibrosis intersticial se utilizarán las posiciones marcadas en blanco de la Figura 77 como posición para los electrodos que registran los EGMs en dicho tejido.

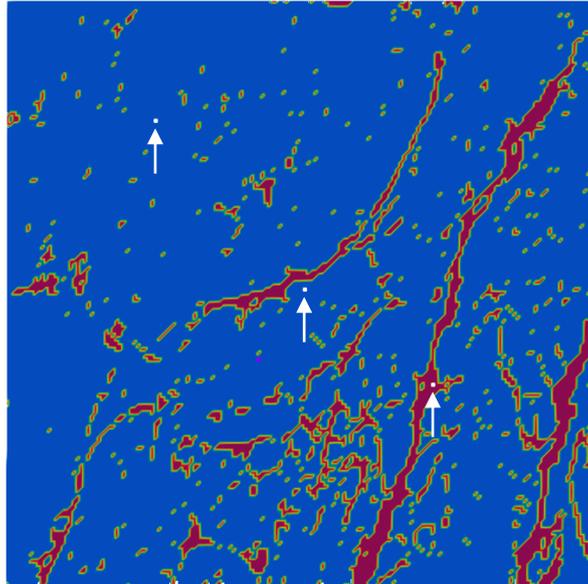


Figura 77. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el segundo caso de fibrosis intersticial.

Del segundo caso de fibrosis intersticial se nota que es un tejido que posee grandes bloqueos de conducción por parte del tejido fibrótico, y se observa cómo ocurre la propagación del potencial rodeando dichos bloqueos en la *Figura 78*.

Por la parte de los EGMs (obsérvense las *Figura 79* *Figura 81*) se concluye que para el registro en el centro del tejido, el potencial en los registros a 0.9 mm y 2.7 mm aparece una onda posterior al pico negativo, que . En cambio, en el tejido fibrótico se visualiza un registro fragmentado, donde los electrodos distanciados no ofrecen mayor información, que indica que existe la posibilidad de una fibrilación, o de un posible *zigzag* en la conducción de la señal. No obstante, guarda similitud con la morfología de onda de una taquicardia.

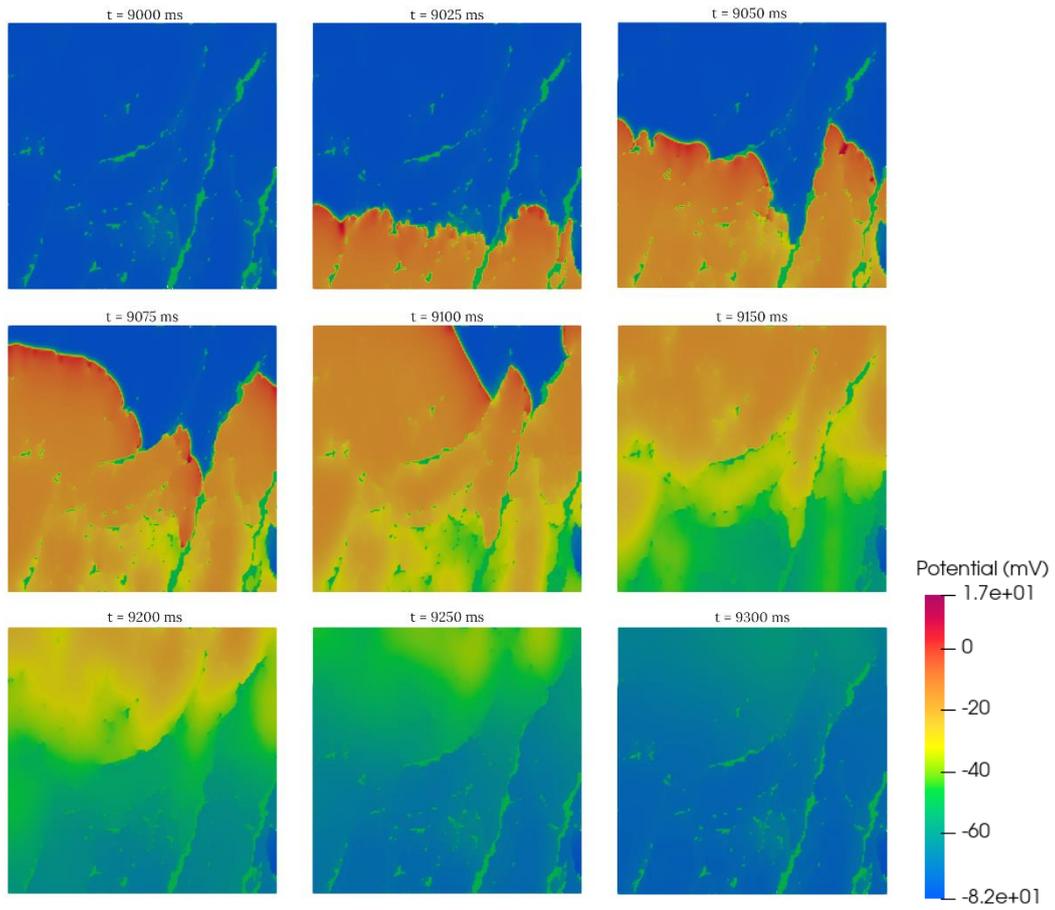


Figura 78. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis intersticial 2 con grosor.

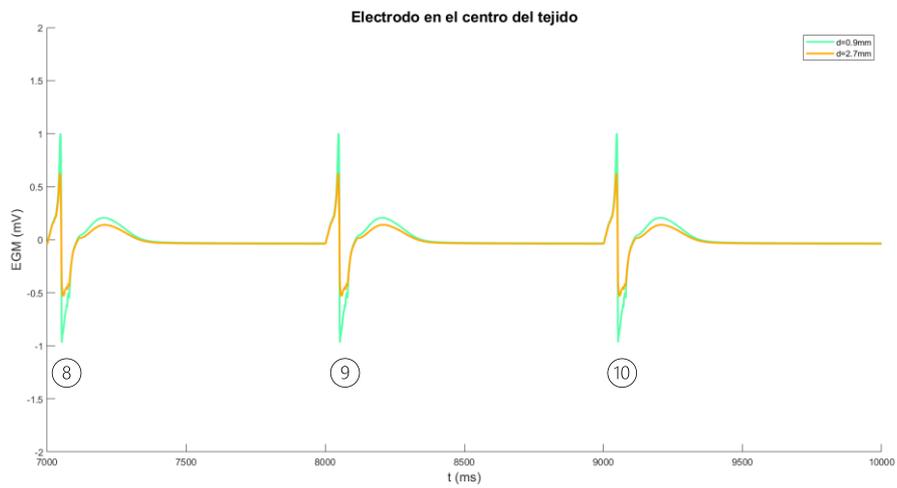


Figura 79. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

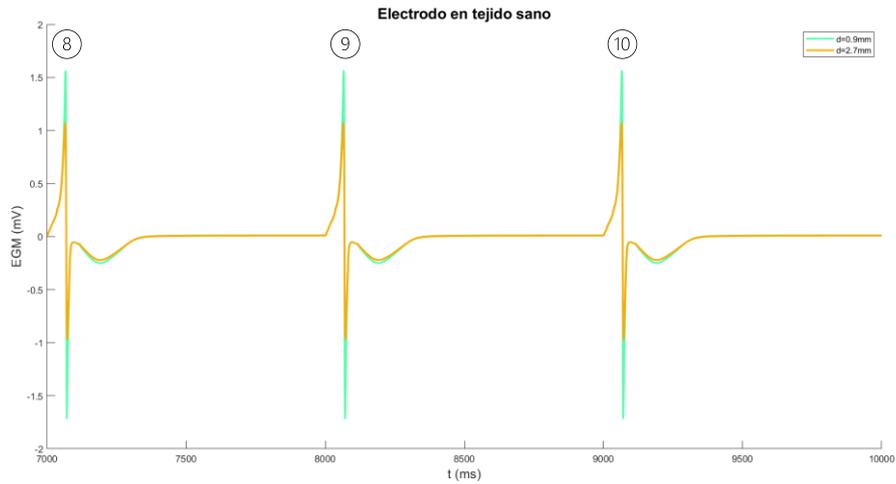


Figura 80. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.

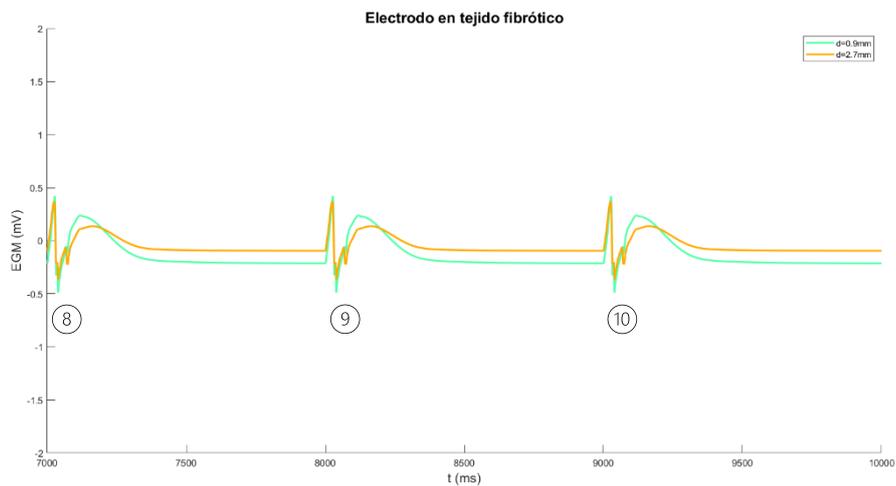


Figura 81. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

Ahora, para el estímulo S2 se observa en la visualización de la simulación, mostrada en la Figura 82, la aparición de un pequeño rotor a los 350 ms, el cual no genera reentrada debido a que choca contra el límite del tejido y contra su cola, que aún está estimulada.

Inicialmente, se observa en el centro del tejido un registro que posee la morfología bifásica de un EGM, sin embargo, también ocurre una repolarización lenta representada por la onda posterior al pico negativo, o pico S, que se representa en la Figura 83. Posteriormente, a los 400 ms se observa un pico positivo que ocurre debido al estímulo del potencial en el tejido cercano al electrodo; siendo este ligero debido a al pequeño bloqueo que ofrece la parte fibrótica del centro del tejido y el periodo de refracción de la célula en la que se mide el registro.

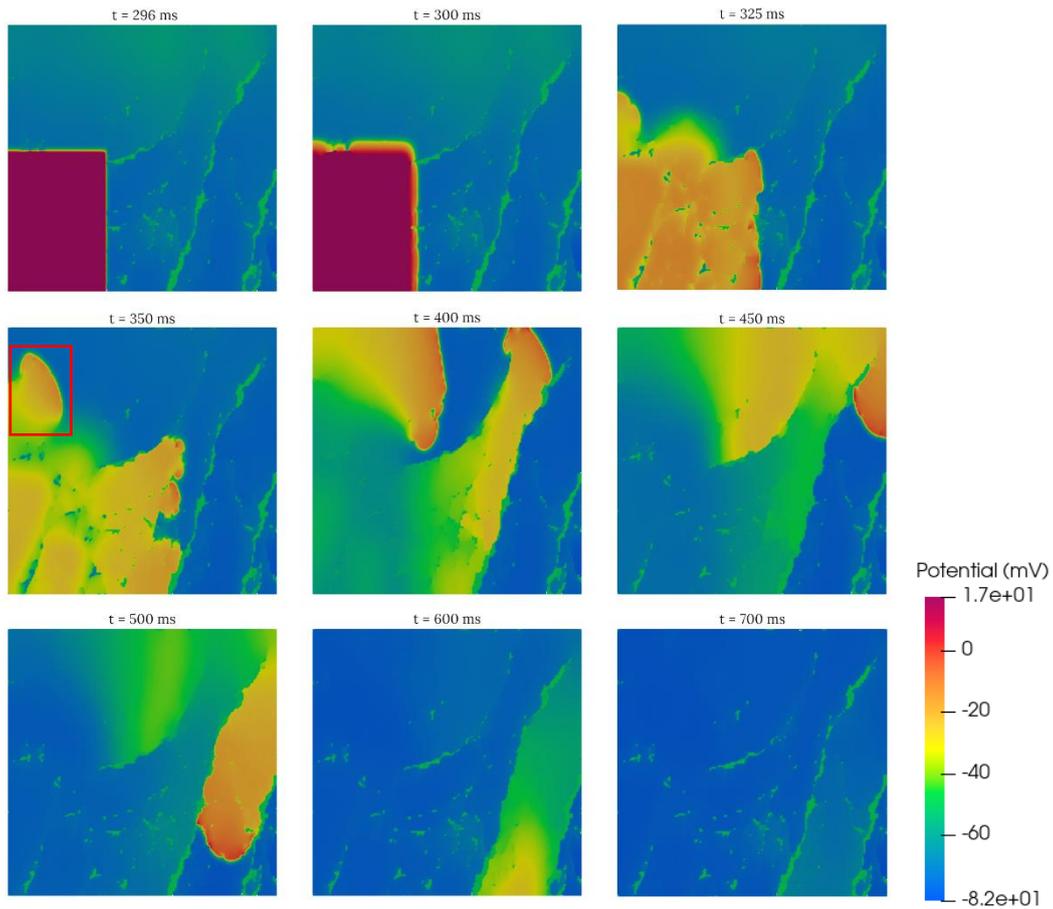


Figura 82. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis intersticial 2 con grosor.

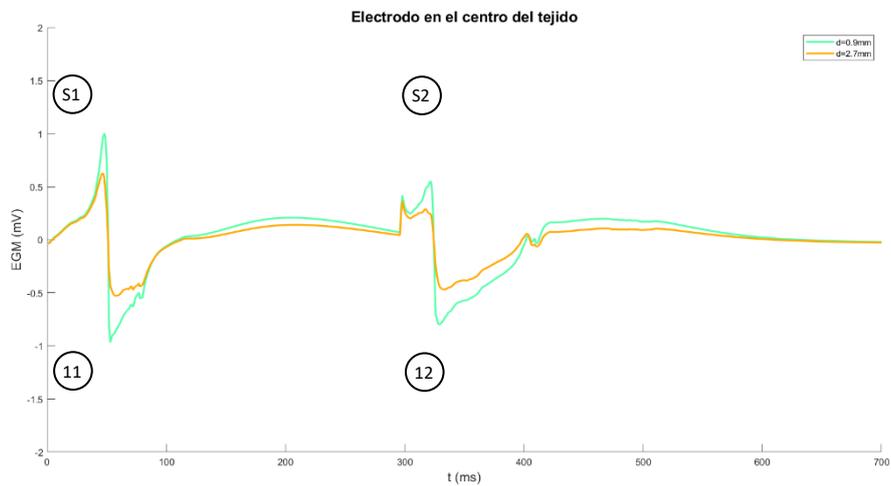


Figura 83. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

Para el registro de la Figura 84 se obtiene un estímulo S1 sano de morfología bifásica, luego, para el estímulo S2 también existe una onda bifásica (350 ms) aunque de menor amplitud (6 mV, aproximadamente), y con mayor tiempo de repolarización, indicando un tiempo mayor en

el que esa parte del tejido está estimulada. Por otro lado, el tejido fibrótico registra un EGM (véase la *Figura 85*) similar al obtenido para el segundo caso de fibrosis difusa. Sin embargo, el estímulo S2 puede corresponder a la morfología de onda de una taquicardia auricular como lo encontrado por Rodrigo et al. (2022).

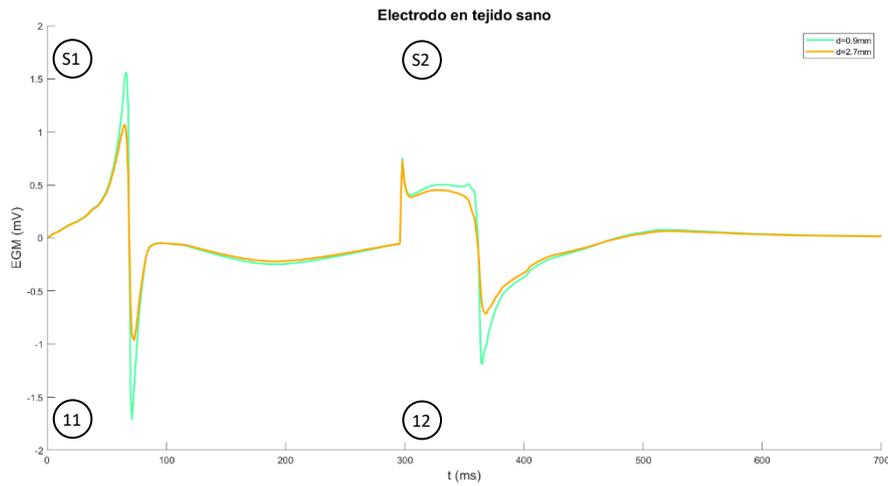


Figura 84. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.

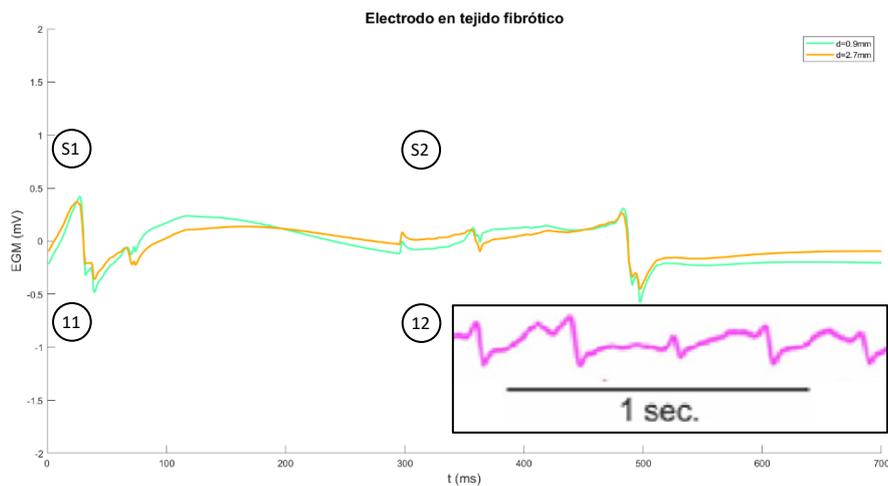


Figura 85. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro inferior tomado de (Rodrigo et al., 2022)

5.2.3.3. Tercer caso

Por último, para el tercer caso de fibrosis intersticial se emplearon las posiciones marcadas en blanco de la *Figura 86* como posición para los electrodos que registran los EGMs en dicho tejido.

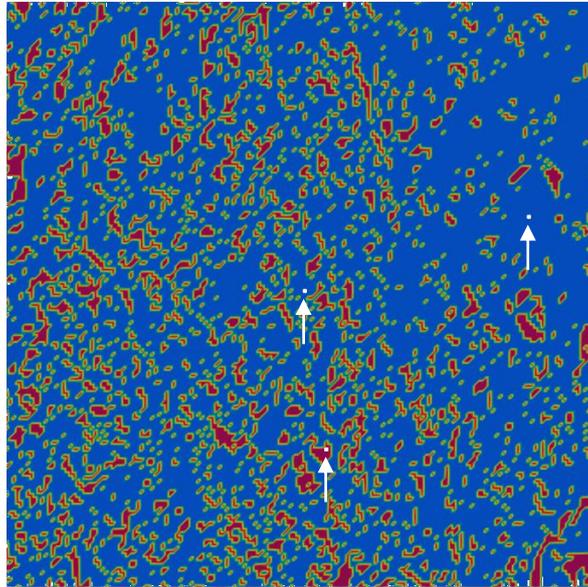


Figura 86. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el tercer caso de fibrosis intersticial.

El tercer caso de fibrosis difusa es un tejido que posee pequeñas partes de tejidos fibrótico, haciendo formas similares a islas. En la *Figura 87* se observa el último estímulo S1 donde las células tardan alrededor de 300 ms en regresar a su potencial de reposo. Seguido a esto, los registros de EGMs en el centro del tejido y en tejido sano, muestran una lenta repolarización del miocito, aunque mantienen la morfología bifásica simétrica.

Por otra parte, representado en *Figura 90* está el registro en el tejido fibrótico. Este registro muestra morfologías de ondas bifásicas seguidas inmediatamente de una onda positiva.

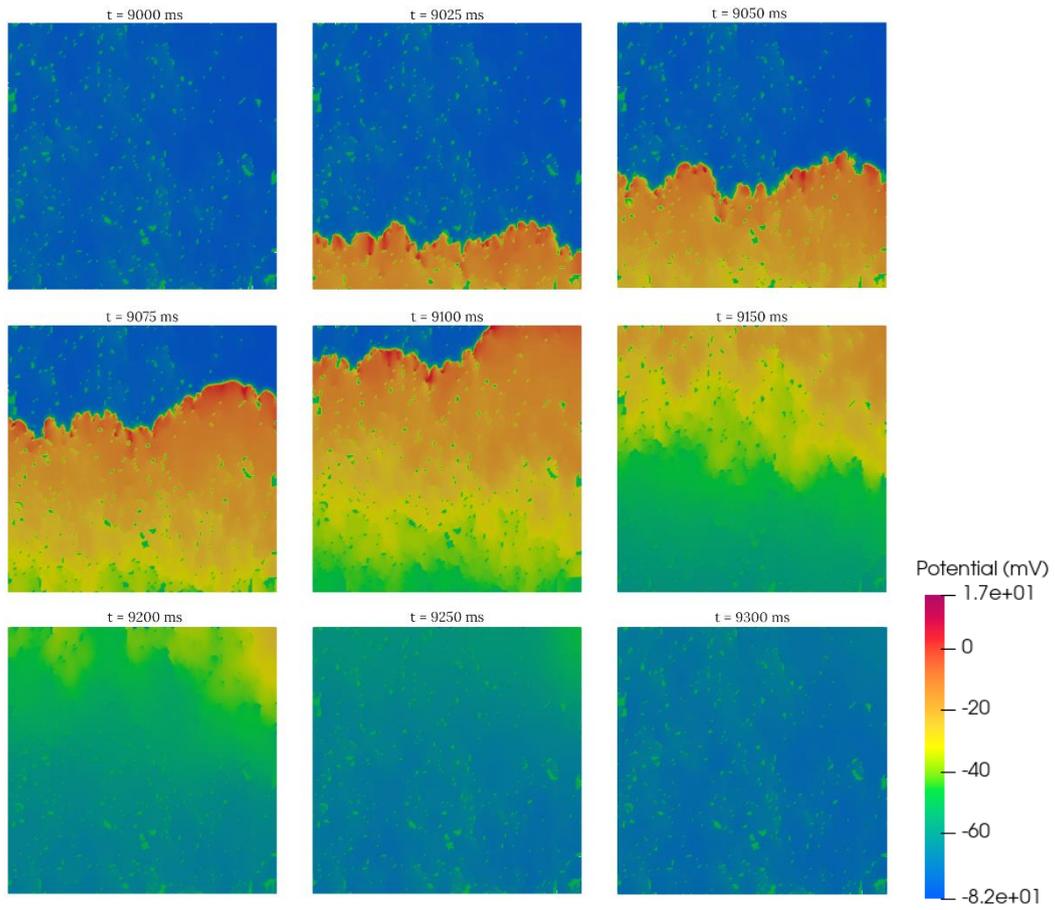


Figura 87. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis intersticial 3 con grosor.

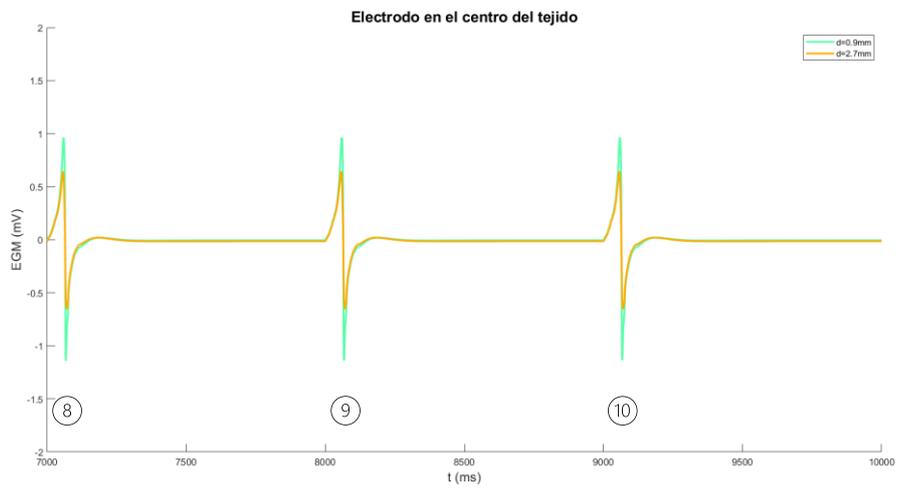


Figura 88. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

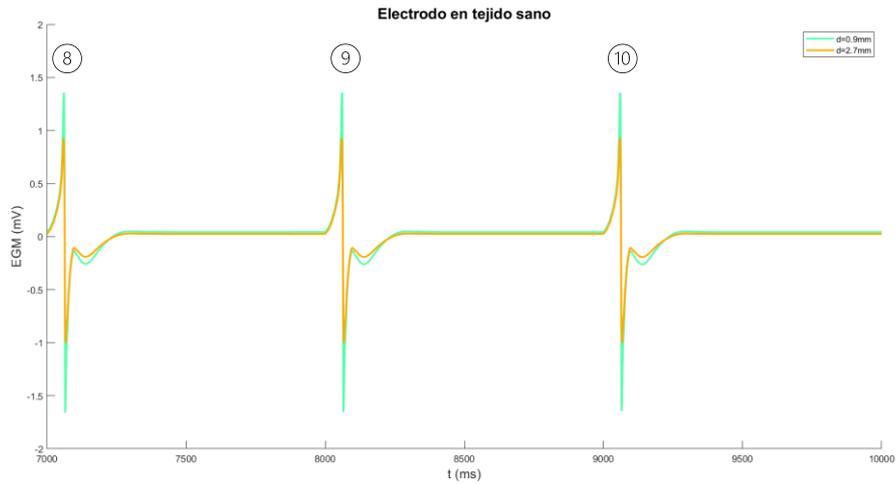


Figura 89. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.

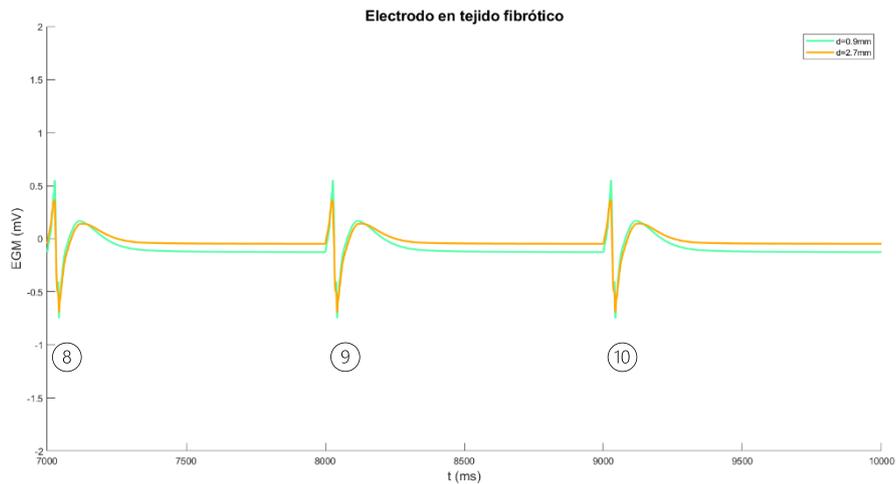


Figura 90. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

Para el último caso de fibrosis intersticial, la simulación de estímulo S2 entrega los resultados que se observan en las *Figura 91-Figura 94*. La propagación del estímulo S2 desencadena la aparición de reentradas, sin embargo, estas no se desarrollan a lo largo de toda la simulación (3000 ms) sino que desaparecen a los 1400 ms aproximadamente, produciendo así, como se muestra en los EGMs, la generación de un total de 3 reentradas. Por un lado, para el centro del tejido y tejido sano, los registros muestran ondas bifásicas con repolarización lenta. Además, se observa la disminución en amplitud de las reentradas con respecto al estímulo S1 aplicado al inicio.

Por otra parte, el tejido fibrótico muestra reentradas fragmentadas que guardan similitud con ondas bifásicas, indicando que ese punto del tejido fibrótico está muy cercano a un punto de tejido sano. Además, concuerda con registros de taquicardia auricular antes mencionados.

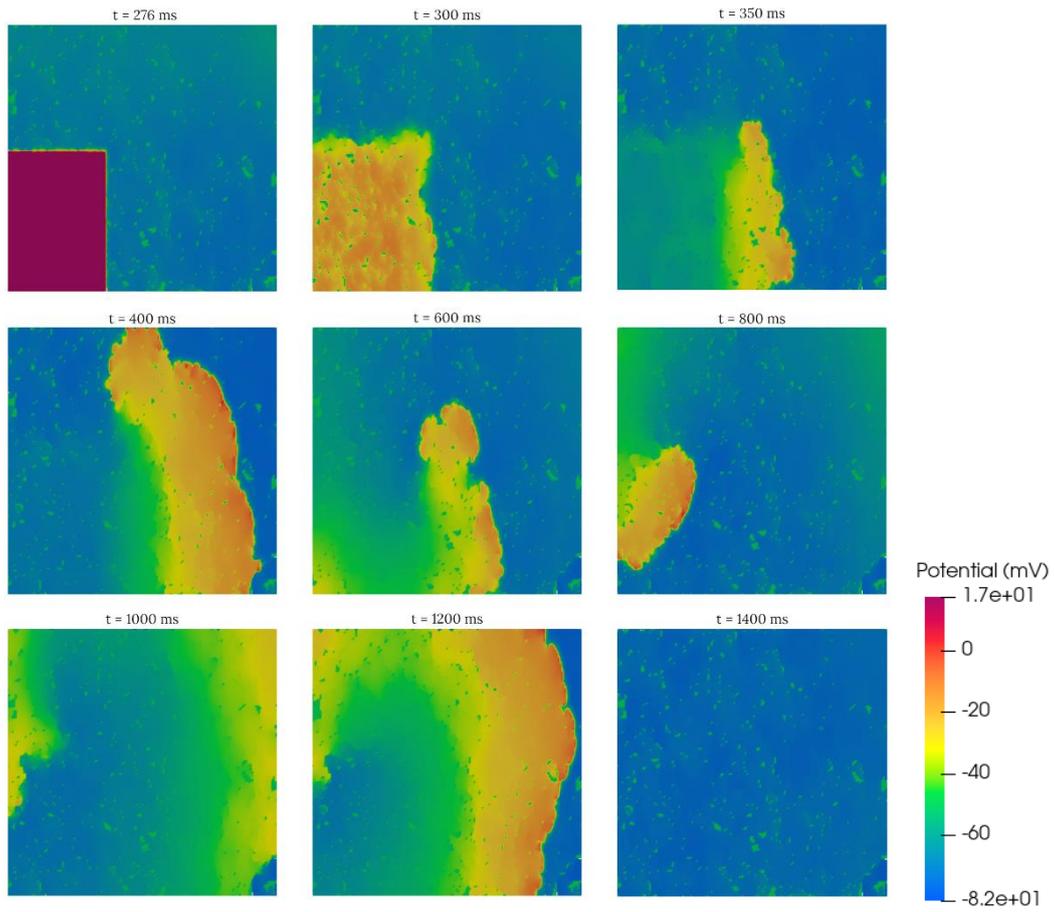


Figura 91. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis intersticial 3 con grosor.

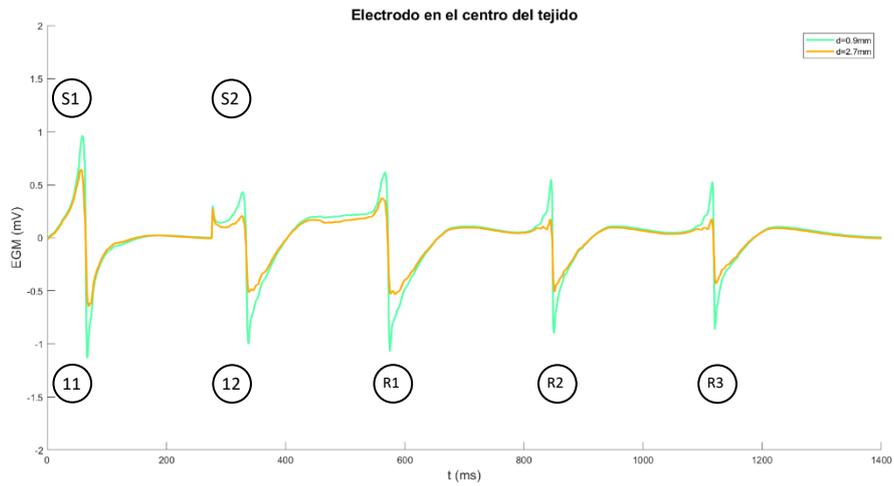


Figura 92. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

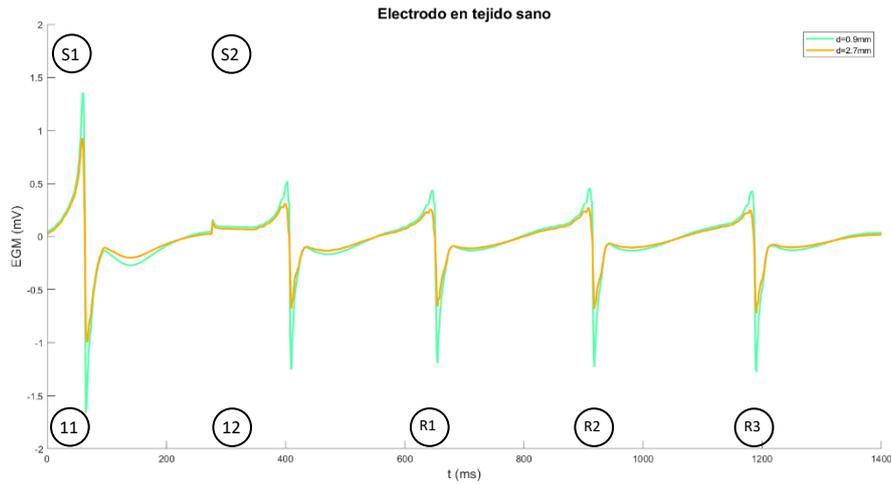


Figura 93. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido sano.

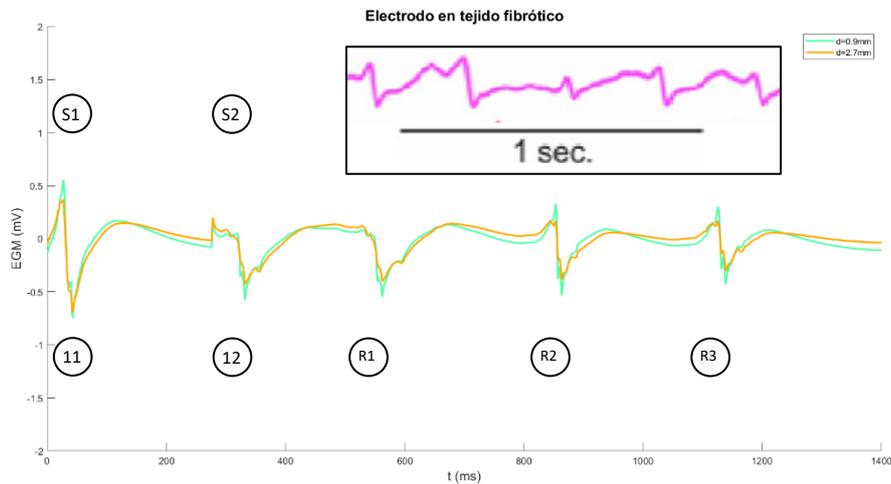


Figura 94. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis intersticial con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro superior tomado de (Rodrigo et al., 2022)

5.2.4 Simulación en tejidos con fibrosis *patchy*

5.2.4.1. Primer caso

Respecto a la fibrosis *patchy*, para el primer caso de fibrosis se emplearán las posiciones marcadas en blanco de la Figura 95 como posición para los electrodos que registran los EGMs en dicho tejido.

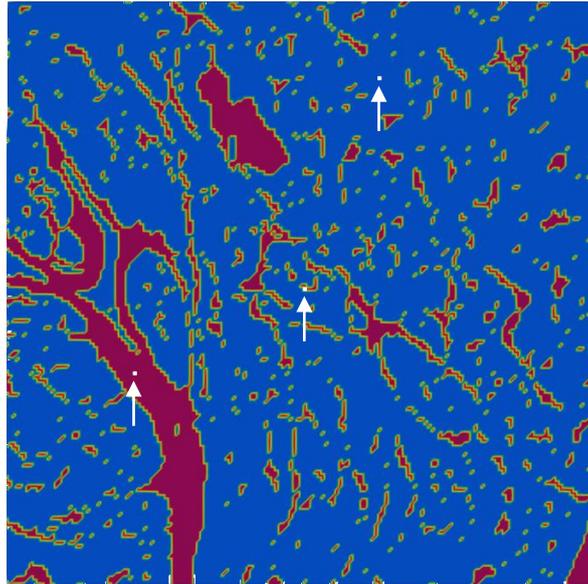


Figura 95. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el primer caso de fibrosis patchy.

El primer caso de fibrosis *patchy* se observa la propagación del último estímulo S1 en la *Figura 96*, donde se muestra el bloqueo de conducción que ejerce la fibrosis en la parte inferior izquierda del tejido, no obstante, en el resto del tejido no ocurren más bloqueos en la conducción del potencial de acción de miocito en miocito.

Inicialmente, se observa el registro en el centro del tejido en el cual aparecen los últimos 3 pulsos de estabilización (véase la *Figura 97*) que generan ondas bifásicas con una onda positiva consecutiva, que puede ser explicada debido a la proximidad de este punto con tejido fibrótico que afecte la conducción eléctrica.

Luego, se representan las señales registradas en tejido (*Figura 98*) sano donde se observan las ondas bifásicas simétricas normales con una onda negativa consecutiva, que puede ser explicada por una repolarización lenta del miocito debido a la forma en la propagación por esa zona del tejido.

Por último, para el tejido fibrótico en el estímulo S1 (*Figura 99*), se observa una morfología de onda positiva y fragmentada similar a lo obtenido la *Figura 54*. Aun así, concuerda con los resultados obtenidos por Hsieh et al. (2013) que muestran la actividad local de EGM durante fibrilación auricular en un perro con fallo de corazón.

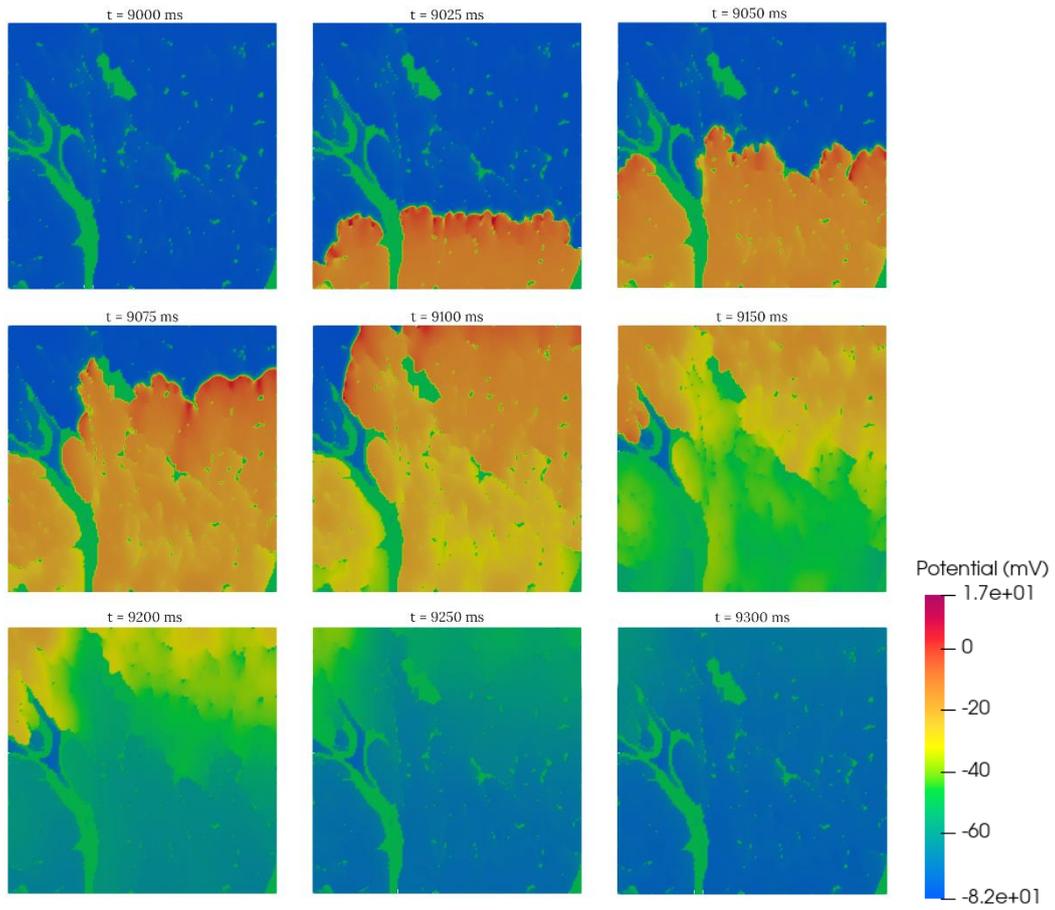


Figura 96. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis patchy 1 con grosor.

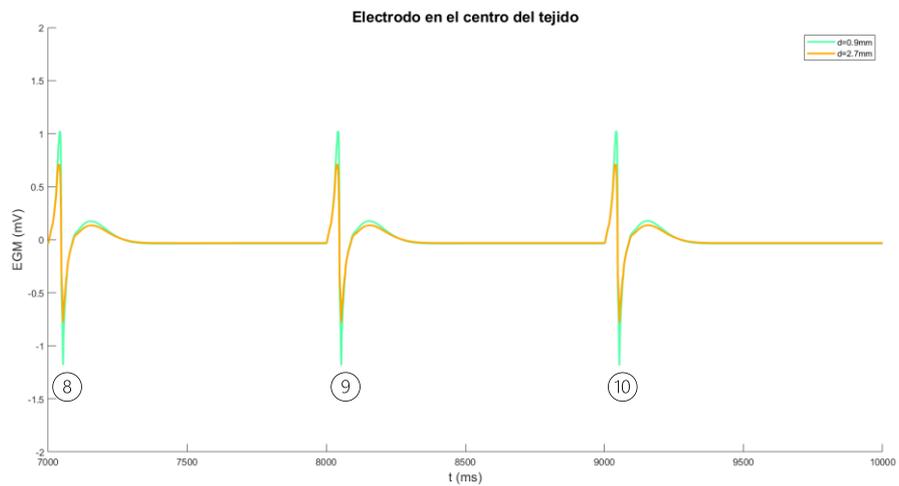


Figura 97. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

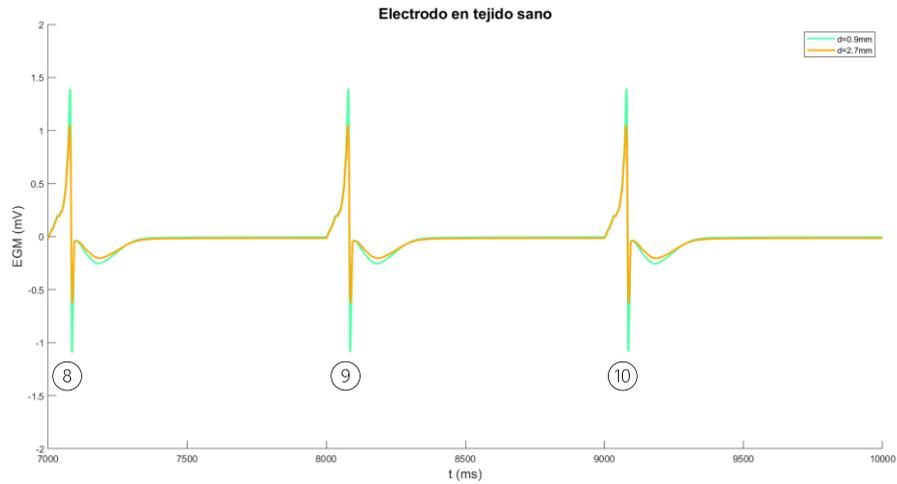


Figura 98. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.

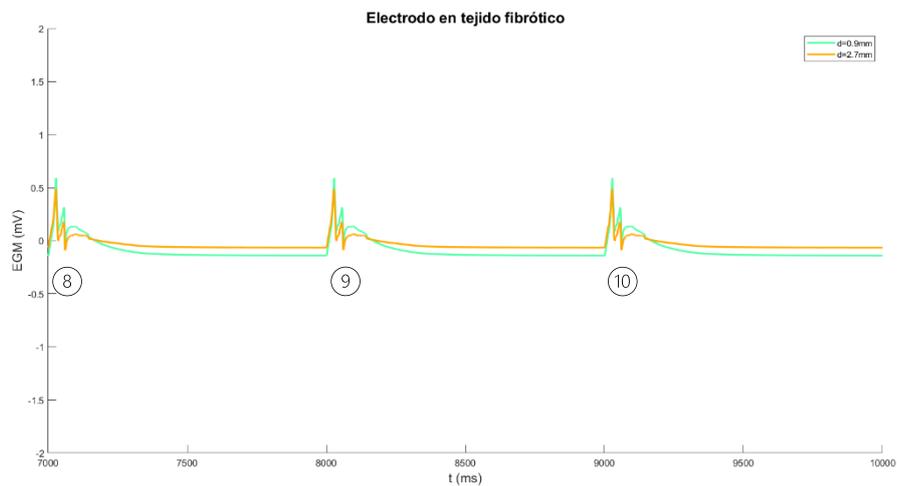


Figura 99. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

Ahora bien, en cuanto a la simulación S2 se observa una propagación del potencial en todo el tejido, aunque sin la aparición de reentradas. También, se observa que la aplicación del estímulo S2 ocurre en la zona en la cual existe la mayor cantidad de fibrosis, sin embargo, esto no es impedimento para la propagación de la actividad eléctrica a través de los miocitos del tejido, como se muestra en la *Figura 100*.

En primer lugar, para los registros de EGM en el centro del tejido y en tejido sano, se observan dos ondas bifásicas correspondientes a los estímulos S1 y S2, y un pico positivo que muestra la respuesta eléctrica en el punto del electrodo justo durante la aplicación del estímulo S2, representados en la *Figura 101* y *Figura 102*, respectivamente.

Por otro lado, durante el registro EGM en tejido fibrótico se observa para el estímulo S1 morfologías de onda de una fibrilación auricular, sin embargo, llegados a este punto, no se

había obtenido nada parecido al registro del estímulo S2 que se observa en la misma imagen (Figura 103). Por un lado, es una onda que carece de pico positiva, indicando que el estímulo hizo que el potencial de esa zona de registro cayera al potencial de reposo como se visualiza a los 325 ms. Posteriormente, a los 400 ms se observa que la zona de registro donde está el tejido fibrótico recupera el valor de potencial que le confiere el modelo de fibroblastos utilizado.

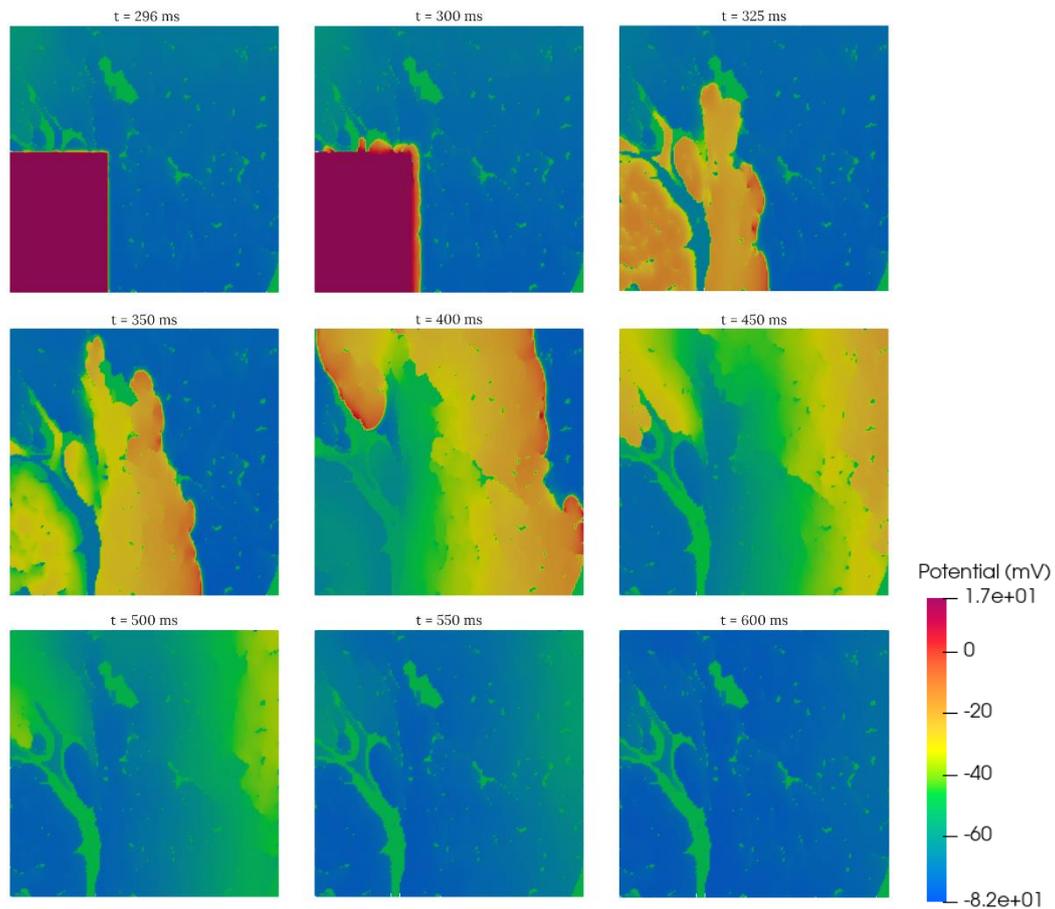


Figura 100. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis patchy 1 con grosor.

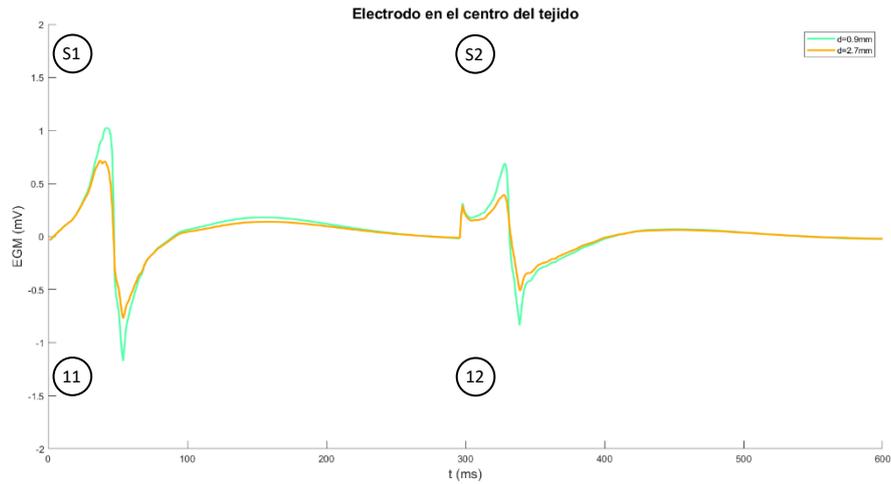


Figura 101. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

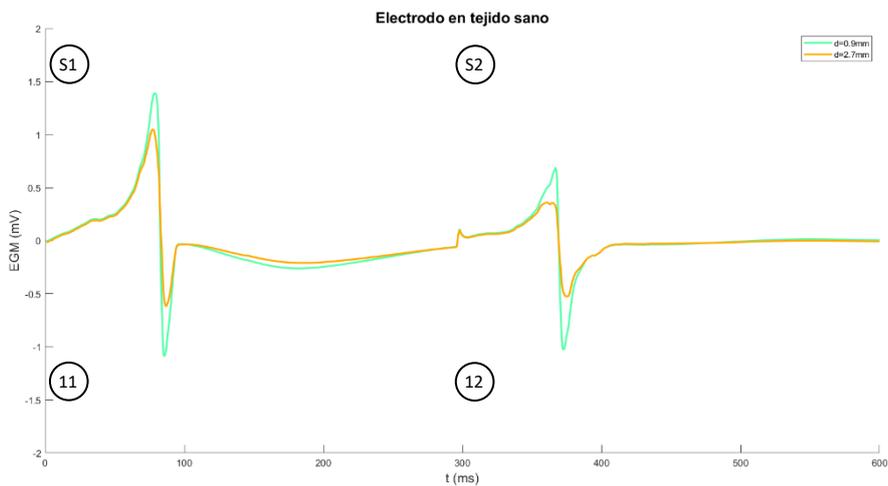


Figura 102. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.

Adicionalmente, para registros anormales, como es expresado por Muser et al. (2018), los componentes fragmentados siempre son de menor amplitud pico a pico, e incluso, estos EGMs anormales pueden medirse en áreas de voltaje normal basados en los criterios de voltaje.

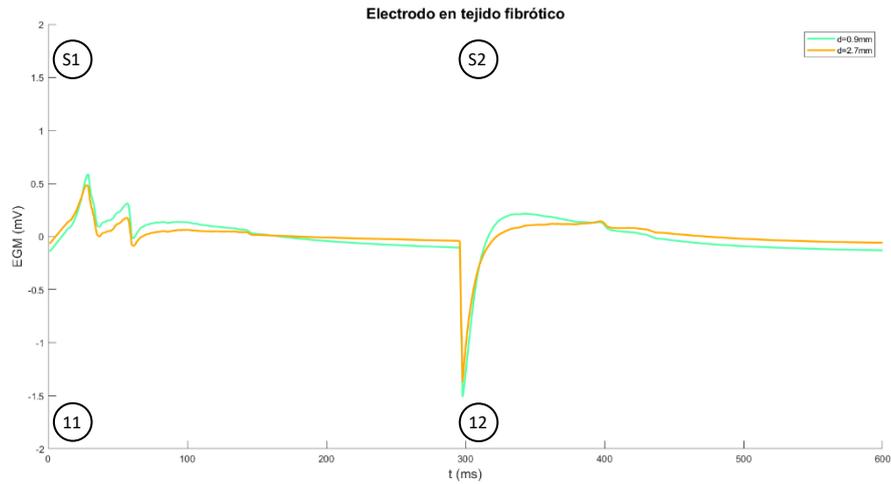


Figura 103. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el primer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

5.2.4.2. Segundo caso

A continuación, para el segundo caso de fibrosis *patchy* se emplean las posiciones marcadas en blanco como electrodo de registro para los EGMs, como se puede observar en la Figura 104.

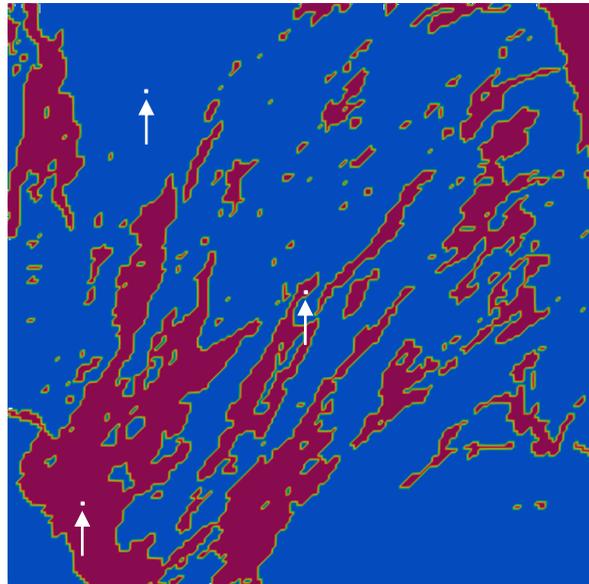


Figura 104. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el segundo caso de fibrosis *patchy*.

Representada en la Figura 105 está la simulación del estímulo S1 en un tejido con una fibrosis *patchy* destacable que genera ciertas barreras de conducción, aun así, permite la propagación de la actividad eléctrica a través del tejido sano.

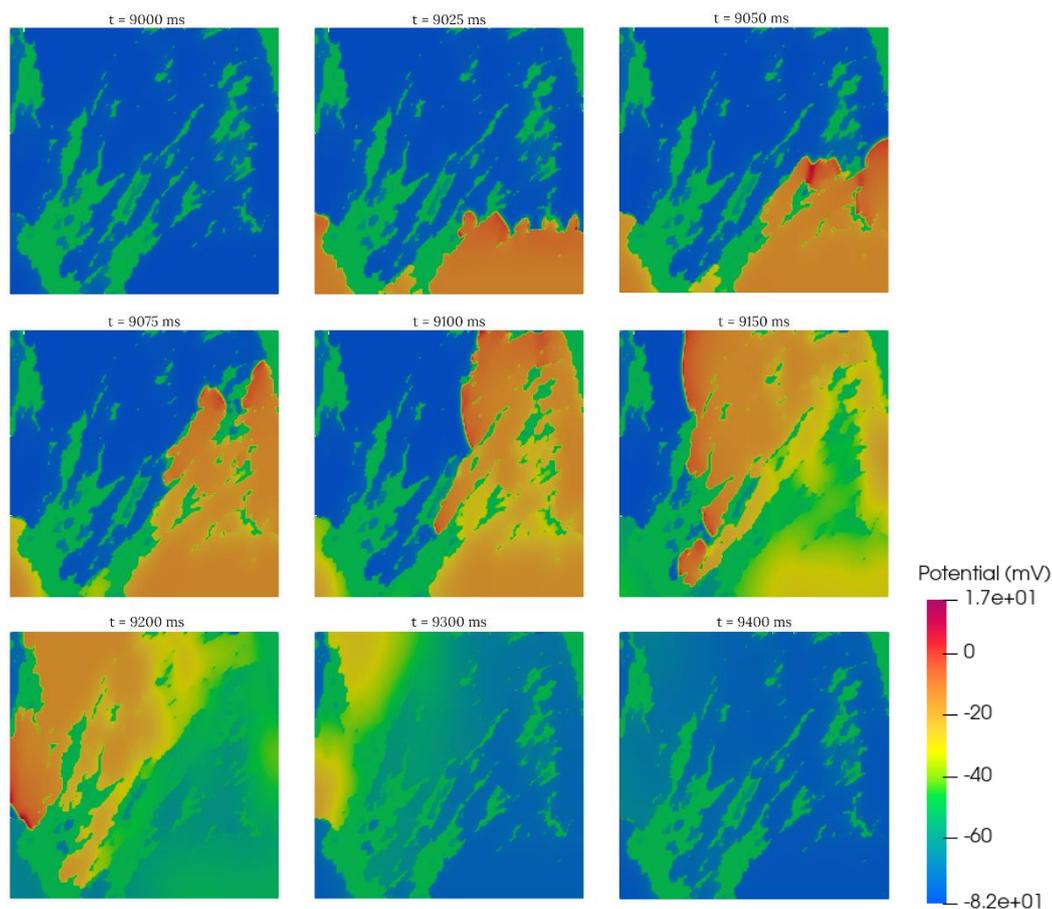


Figura 105. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis patchy 2 con grosor.

El estímulo S1 en el centro del tejido, para el segundo caso, registra el potencial que se observa en la *Figura 106*. Estos tres últimos pulsos de la simulación muestran ondas fragmentadas, donde a 0.9 mm se da la aparición de ondas bifásicas, mientras que a 2.7 mm no ocurre esto.

Por otro lado, los registros de tejido sano (*Figura 107*) muestran ondas bifásicas con diferente morfología al tejido de control, aunque esto ocurre debido a las diferencias en la propagación de la señal eléctrica como se explica en la investigación de Abdi et al. (2021), que dependiendo de los mapas de conducción y activación, a una misma distancia de tejido se obtienen diferentes morfologías de onda.

No obstante, el tejido fibrótico (*Figura 108*) muestra una marcada disminución en el voltaje de la señal propia de medir en una región con presencia de fibrosis, con picos de aproximadamente 0.1 mV de amplitud. Se observan los pico positivos de la respuesta inmediata a cada estímulo, posterior a estos se da una estimulación auricular como lo registra Kusumoto (2010), pudiendo deberse a un estímulo ventricular prematuro, o a un bloqueo de la rama izquierda del Haz, midiendo en la porción superior de la aurícula derecha.

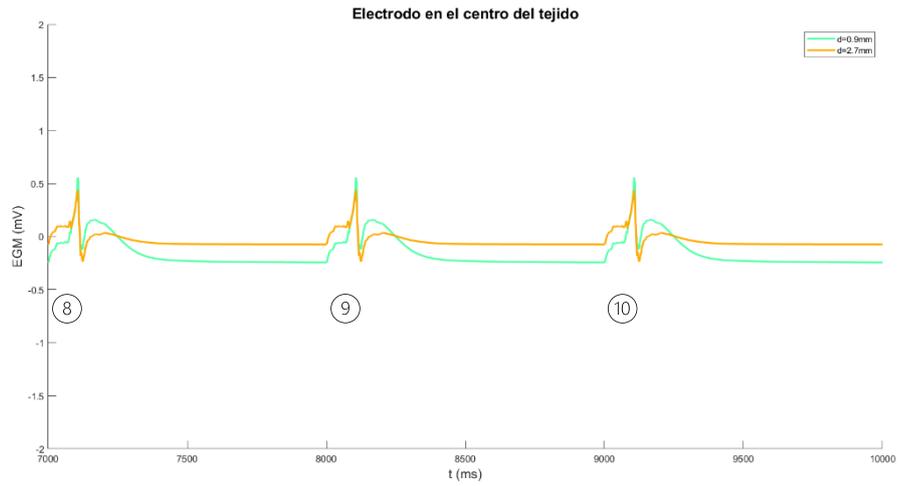


Figura 106. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

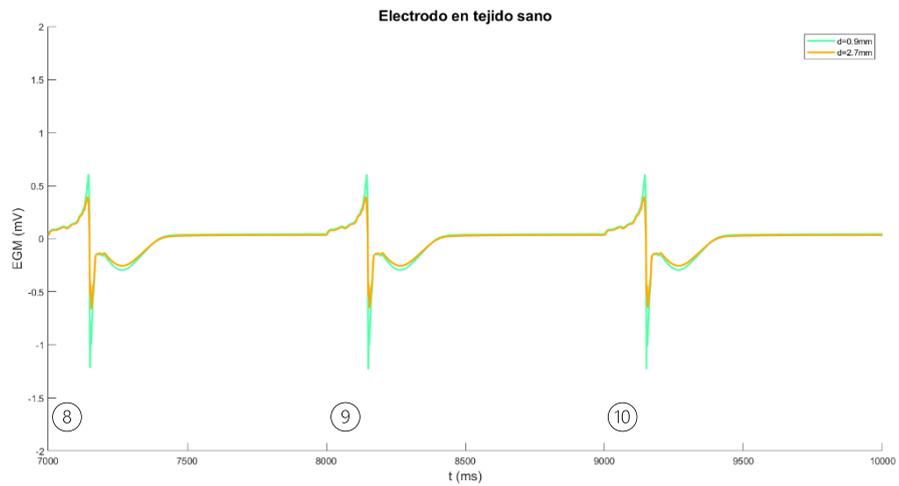


Figura 107. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.

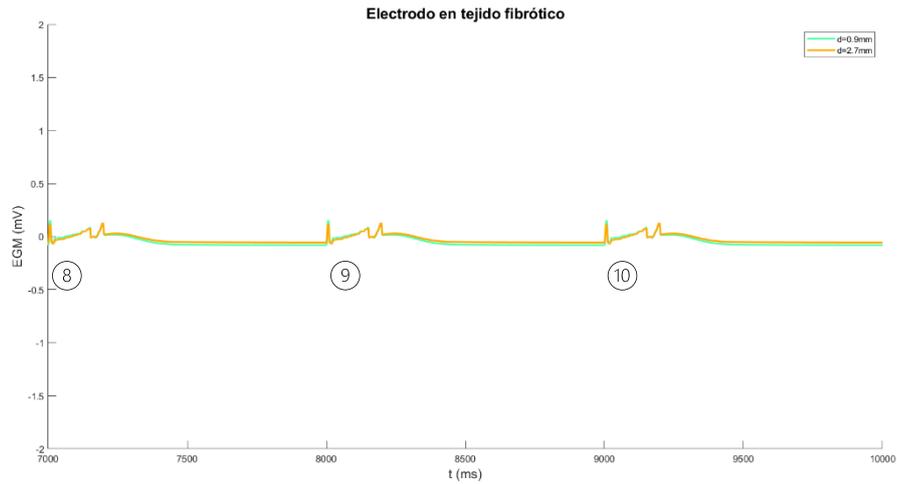


Figura 108. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

Seguidamente, para el estímulo S2 se destaca el cambio en el tiempo de aplicación del estímulo, que ahora es a los 371 ms, debido a que hasta este punto el periodo de refracción no se había completado y no permitía la excitación de las células circundantes a él, por lo tanto, la propagación al resto del tejido no ocurría.

Los registros EGM para el tejido muestran fragmentaciones. En primer lugar, para el centro del tejido (*Figura 110*) se obtiene un registro que confirma que ese punto de medición es en tejido fibrótico. En segundo lugar, el tejido sano (*Figura 111*) muestra ondas bifásicas fragmentadas que pueden darse así debido a la forma de propagación. Por último, el tejido fibrótico (*Figura 112*) muestra resultados similares a los del tejido fibrótico del primer caso de fibrosis *patchy*.

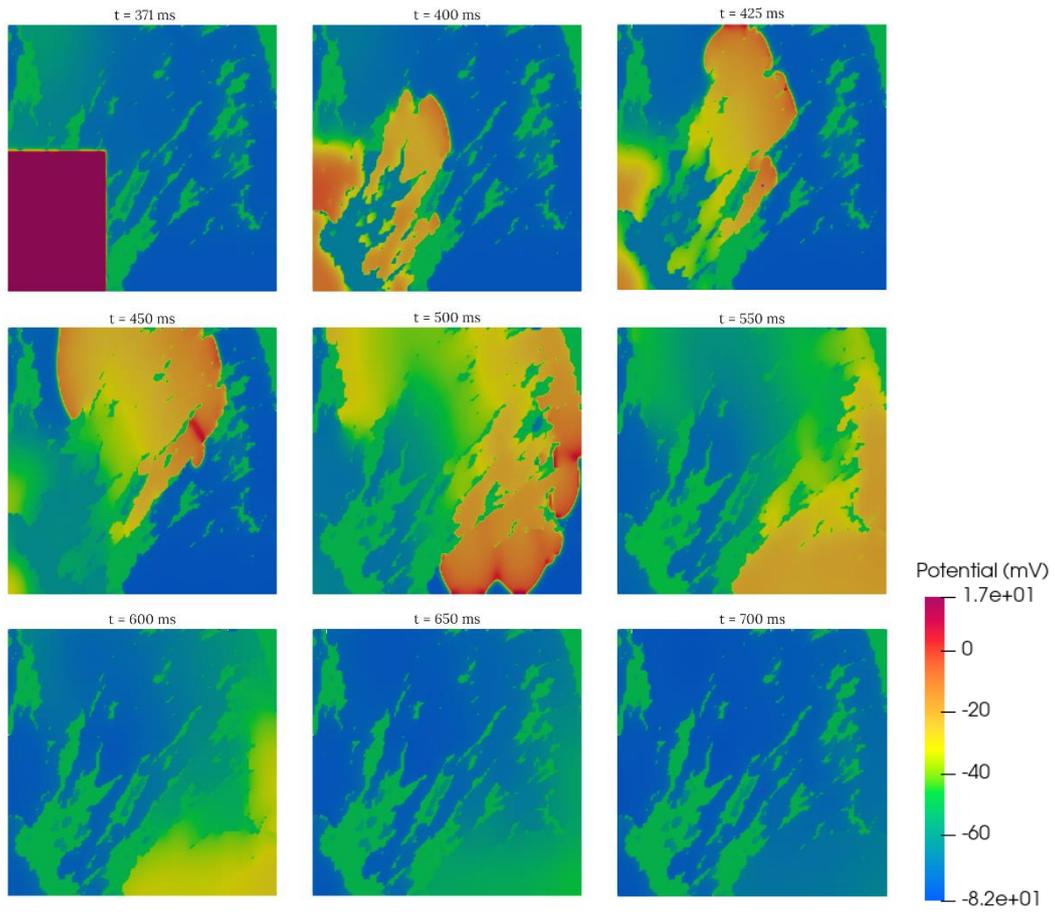


Figura 109. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis patchy 2 con grosor.

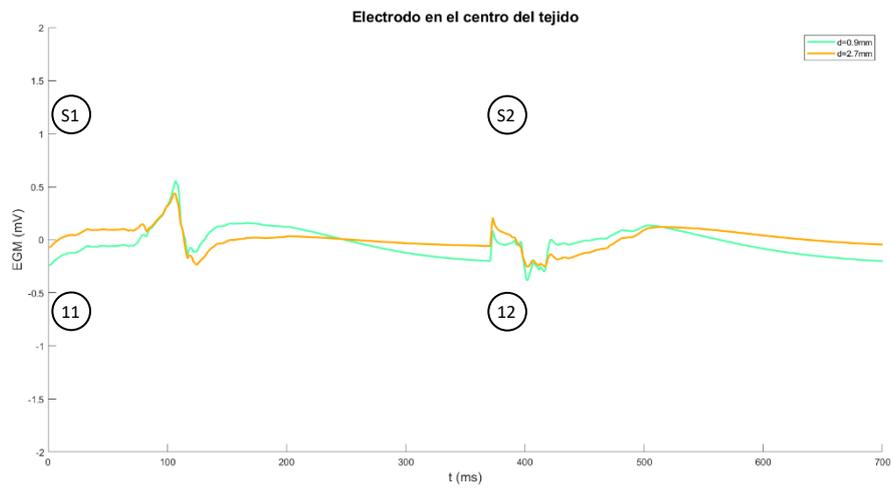


Figura 110. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido.

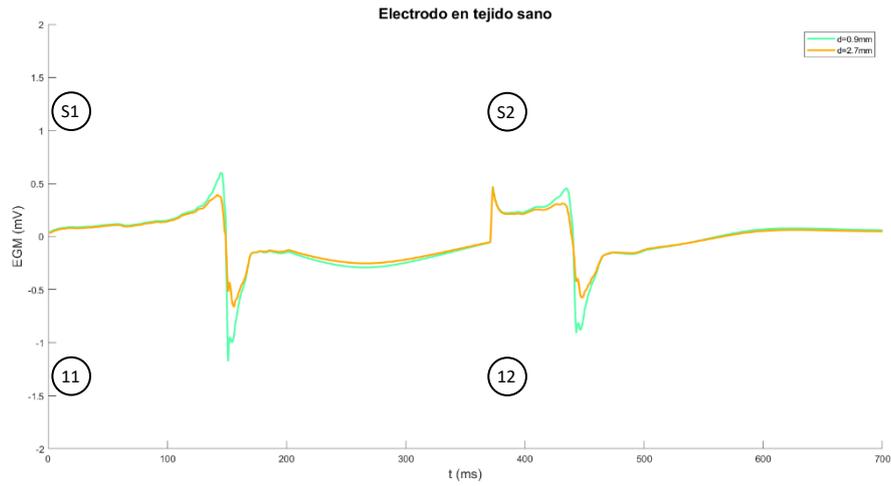


Figura 111. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.

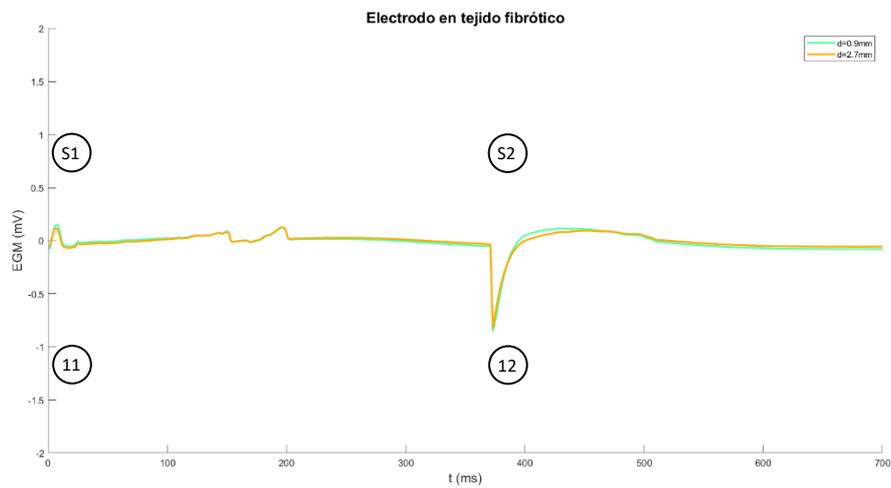


Figura 112. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el segundo caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico.

5.2.4.3. Tercer caso

En cuanto al último caso de fibrosis *patchy* se toman las posiciones que se marcan en el tejido de la Figura 113.

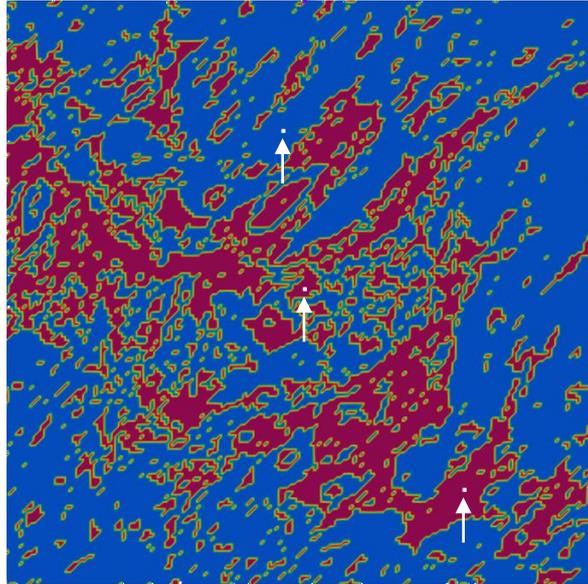


Figura 113. Marcación en blanco con la posición de los electrodos que registran los EGMs para el tercer caso de fibrosis patchy.

El último pulso estímulo S1 del último caso de fibrosis de este trabajo se muestra en la *Figura 114* donde se visualizan los bloqueos que ejerce la presencia de un buen porcentaje de fibrosis en ese tejido.

Los electrodos en el centro del tejido y en tejido fibrótico (*Figura 115* y *Figura 117*, respectivamente) llevan relación debido a que ambos se encuentran en tejido con fibrosis, de ahí la similitud en los registros medidos, además, sus ondas están fragmentadas. Adicionalmente, se destacan las amplitudes menores de 0.5 mV de los registros en tejido con fibrosis, mientras que el potencial en el tejido sano tiene amplitudes de pico a pico mayores a 1.5 mV, explicando la atenuación que ejerce la fibrosis sobre la actividad eléctrica. Para el centro del tejido se contrasta el resultado con el obtenido por Zishiri & Chung (2012), el cual se trata de una taquicardia dependiente del nódulo AV medida en el seno coronario proximal. Mientras que, el registro en fibrosis arroja resultados similares a los de fibrilación auricular encontrados por Rodrigo et al. (2022).

Paralelamente, el registro en tejido sano (ver *Figura 120*) muestra ondas bifásicas alteradas por la conducción del potencial de acción de miocito en miocito como lo explica Abdi et al. (2021).

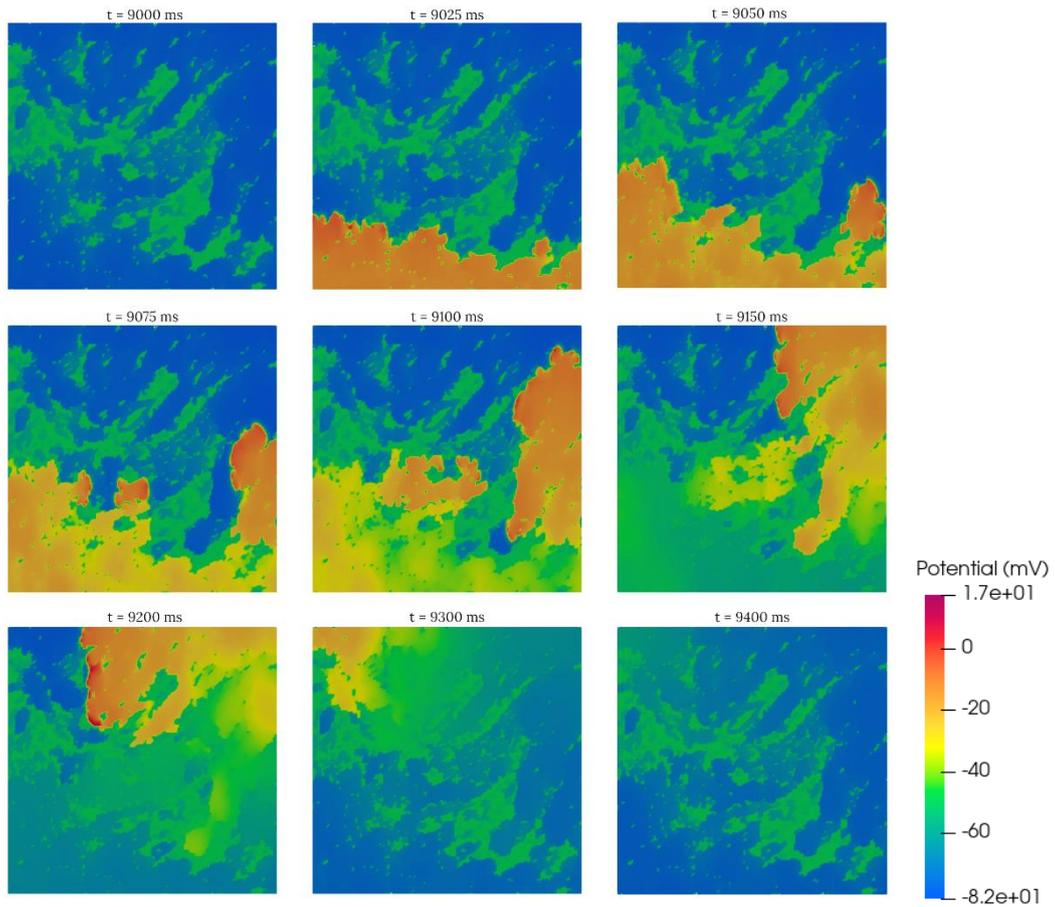


Figura 114. Simulación de estímulo S1 en tejido de fibrosis patchy 3 con grosor.

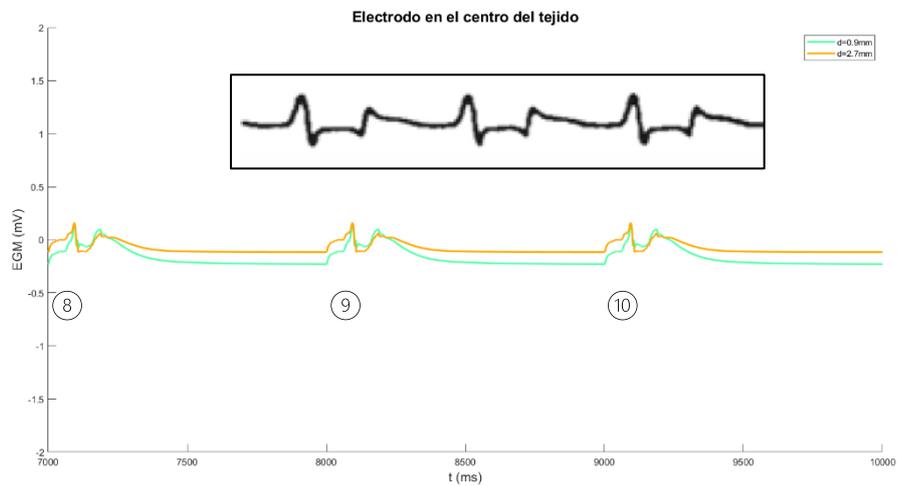


Figura 115. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido. Registro superior tomado de Zishiri & Chung (2012).

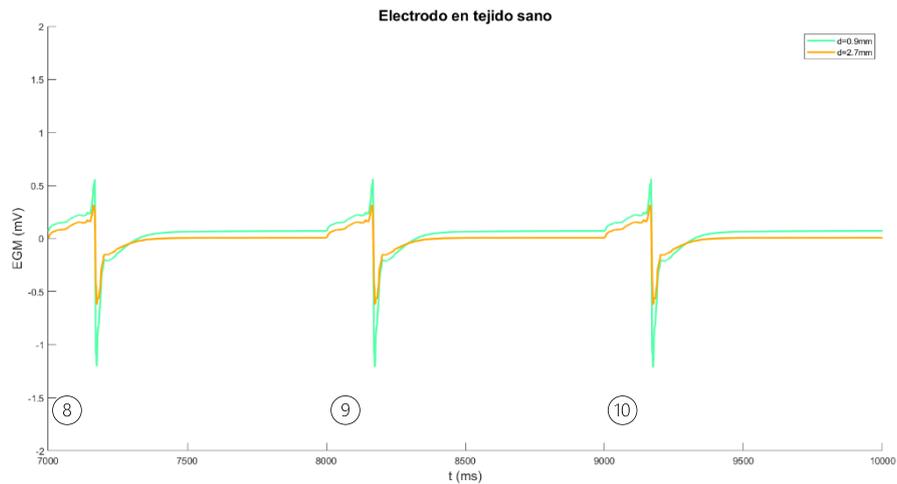


Figura 116. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.

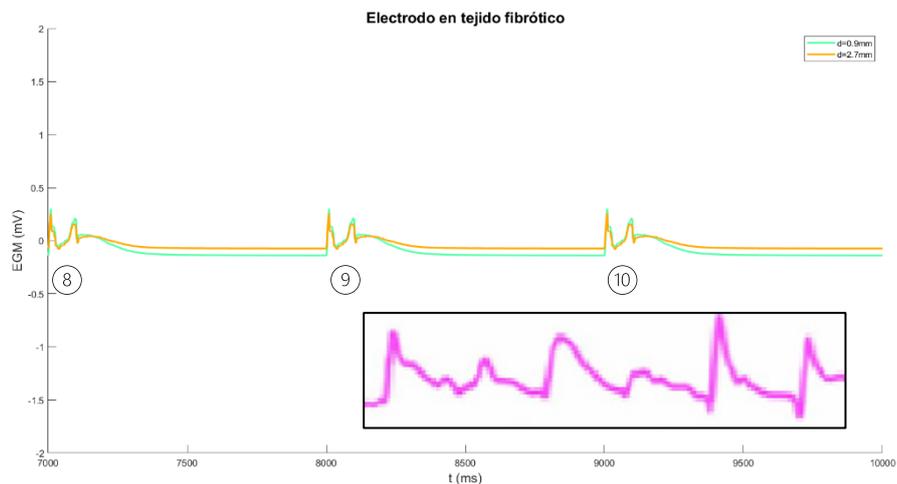


Figura 117. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S1 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro tomado de Rodrigo et al. (2022).

De modo que, para la simulación S2 la malla tuviera la posibilidad de generar reentradas, se hace el reemplazo de la porción de tejido fibrótico por tejido sano como se observa en el recuadro de la Figura 118. En ciertas palabras, se abre un camino para la propagación del potencial.

A lo largo de tres segundos de simulación, en los registros EGM (Figura 119-Figura 115-Figura 121), se obtiene: una onda para el estímulo S1, una respuesta al estímulo S2 con una posterior onda a los 550 ms y, finalmente, seis reentradas con un periodo de aproximadamente 400 ms. De los electrodos en el centro del tejido y en tejido fibrótico se dice que coinciden con registros de taquicardia, o de estímulos que desencadenan una fibrilación auricular como lo

explica Issa et al. (2019a). Por último, el tejido sano muestra ondas bifásicas alteradas de la misma forma que en la simulación del estímulo S1.

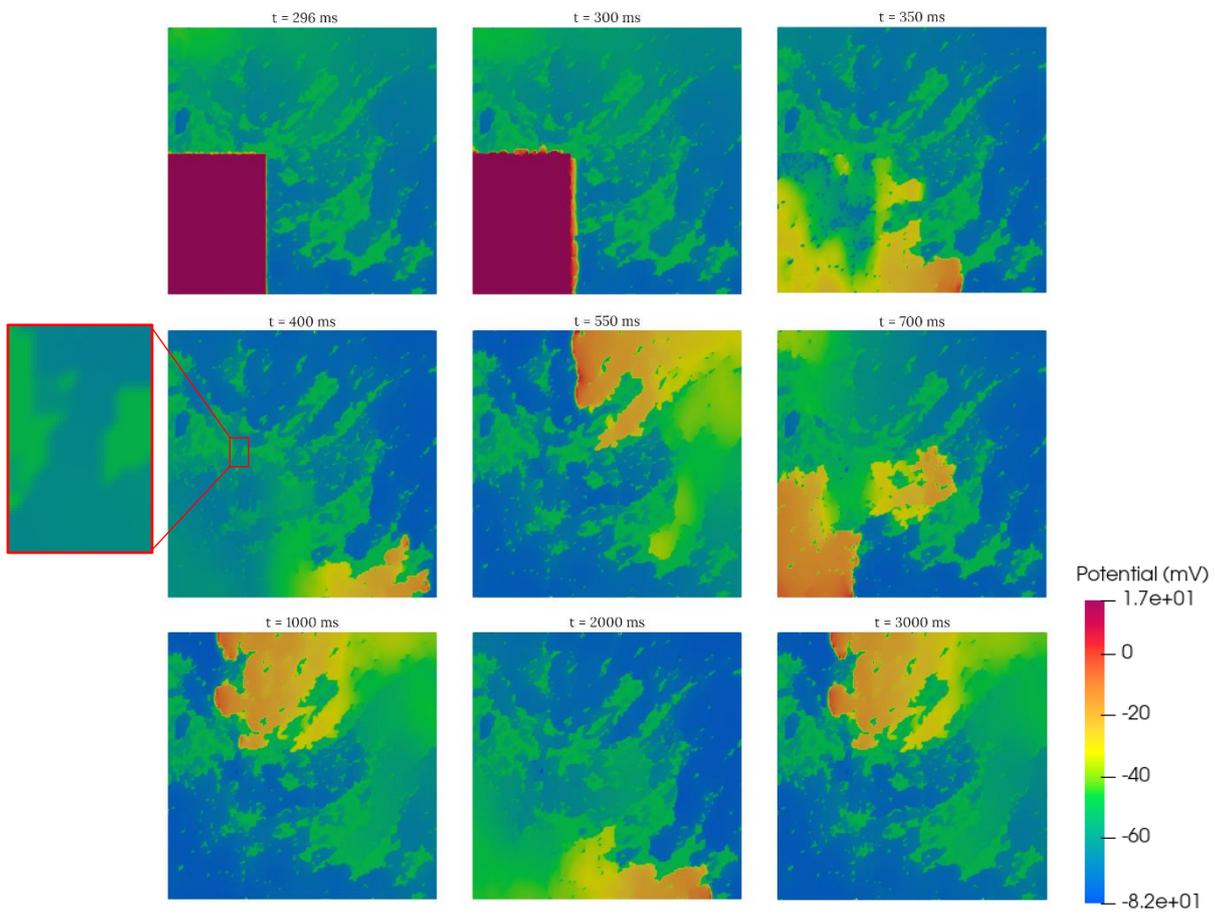


Figura 118. Simulación de estímulo S2 en tejido de fibrosis patchy 3 con grosor. Recuadro rojo: reemplazo de tejido fibrótico por tejido sano con el objetivo de habilitar un camino para la conducción del potencial de acción.

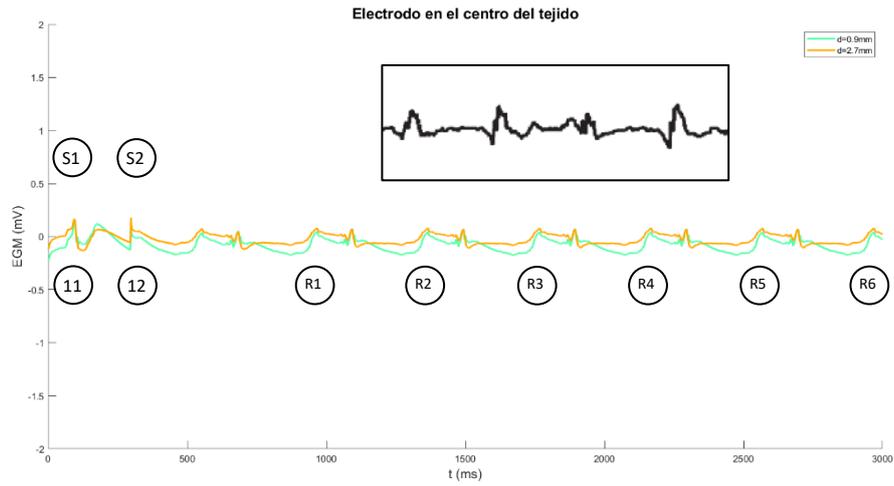


Figura 119. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en el centro del tejido. Registro superior tomado de Issa et al. (2019a).

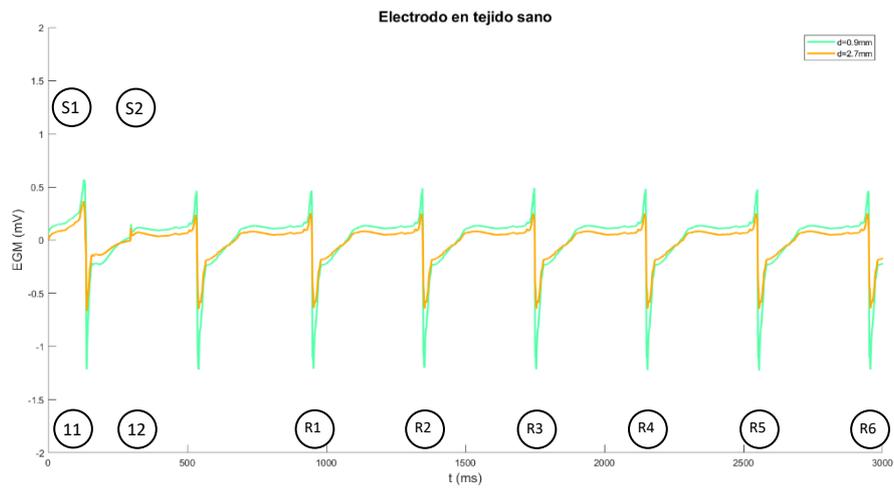


Figura 120. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido sano.

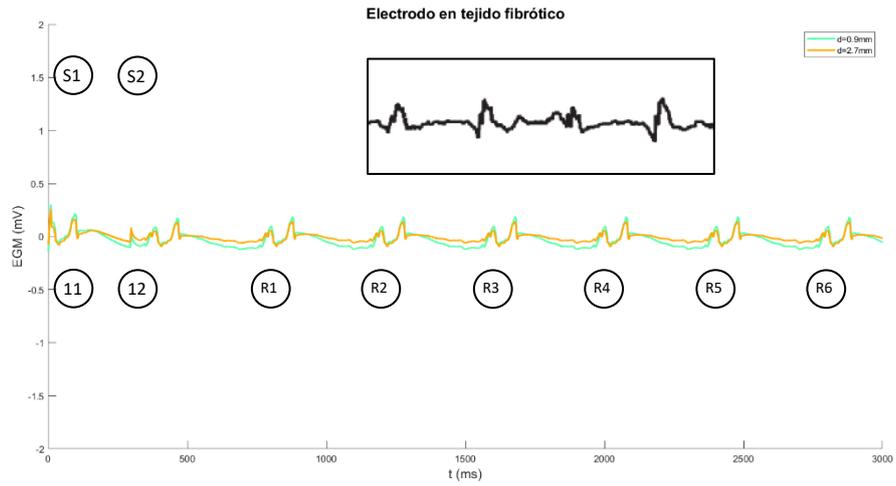


Figura 121. Representación de los EGMs de la simulación de estímulo S2 en el tercer caso de fibrosis patchy con el electrodo posicionado en tejido fibrótico. Registro superior tomado de Issa et al. (2019a).

6. CONCLUSIONES

Conociendo los problemas de salud que genera la aparición de fibrosis en un órgano como el corazón, el presente Trabajo Final de Máster emplea el modelado computacional para estudiar los registros de electrogramas en diferentes puntos del tejido, y cómo el tejido fibrótico influencia en ellos permitiendo el reconocimiento de ondas en los registros que ofrezcan un mejor entendimiento del comportamiento del potencial de acción en cada tejido.

Ante todo, se ha desarrollado un código que permita la lectura de una imagen de tejido con fibrosis, y cree los archivos que contengan las propiedades de ese tejido para realizar las simulaciones. Los archivos generados han permitido el cálculo del porcentaje de fibrosis que existe para cada tejido empleado. A continuación, se han simulado 9 biopsias de tejidos fibróticos diferentes con grosor, en las cuales se detallan las características propias de cada tipo de fibrosis, usando la percolación. Esta teoría permite, de manera más clara, que en el tejido exista la probabilidad de que haya una ruta abierta, en este caso de abajo arriba.

Por otro lado, se han obtenido los registros de EGMs en tres puntos (centro del tejido, tejido sano y tejido fibrótico) a partir de los archivos que contienen las propiedades de cada tejido, y los archivos que se generan de la simulación y que contienen los valores de potencial para el cada 'célula' del tejido. Sin embargo, se observó, en algunos registros, el poco potencial que registran los electrodos que se encuentran distanciados de la malla.

En cuanto a los EGMs, al explicar que los registros que poseían ondas positivas o negativas después de las ondas bifásicas simétricas pueden deberse a repolarizaciones lentas u otro tipo de condición, también, se ha comparado con otros registros y se ha visto en muchos de ellos la presencia de estas ondas en condiciones normales, lo que implica que se requiere un estudio más a fondo de dichos registros para comprender si generan alguna condición en el miocito. No obstante, lo que está claro es que la presencia de fibrosis en el tejido afecta de alguna manera los registros medidos.

También, se concluye que los registros obtenidos para los tejidos fibróticos son similares y esto es debido al modelo de fibrosis utilizado. Además, puede deberse también a que los electrodos están posicionados en un punto del tejido fibrótico en el que la conducción es básicamente nula (percolación), por ende, muestra la información eléctrica del modelo.

Por último, los resultados obtenidos ofrecen información de la influencia que ejerce la fibrosis en la propagación de un estímulo a través de un tejido, lo cual se puede evidenciar de manera visual, mediante la visualización de las simulaciones, o a modo de registro, mediante el estudio de los registros de EGMs. Lo anterior fue posible de conseguir por medio de la metodología empleada.

7. LÍNEAS FUTURAS

Conociendo la importancia que tiene entender la fibrosis y cómo afecta el funcionamiento del órgano, en este caso el corazón, es correcto proponer una continuación a este proyecto de investigación para el futuro.

Para comenzar, sería ideal modificar el software de “escaneo” para que asigne el material del elemento (sano o fibrosis) conociendo cual es la mayoría de nodos del mismo que comparten material, es decir, si la mayoría de nodos son tejido sano, el elemento tendrá el material para tejido sano, de igual forma para el tejido fibrótico.

Por otra parte, debería ampliarse el catálogo de imágenes de biopsias reales para poder realizar más simulaciones, analizarlas, y de este modo poder contrastar con los resultados ya obtenidos, para conocer similitudes y diferencias. Adicionalmente, podrían existir más reentradas que permitan observar mejor el comportamiento (propagación) del potencial de acción en los tejidos.

Adicionalmente, sería prudente cambiar los valores de conductividad utilizados para la simulación del material de fibrosis, debido a que se usó la teoría de la percolación haciendo estos valores iguales a cero, cuando realmente estas propiedades del tejido no poseen esos valores para la fibrosis.

Con respecto al modelo de fibrosis, convendría cambiarlo por otro, por ejemplo, el de Koivumäki, para conocer en que se diferencian las simulaciones de ambos modelos, y cómo esto puede afectar la propagación del potencial de acción y la generación de reentradas.

Finalmente, otra línea interesante, estaría en observar otras regiones del corazón para discutir las diferencias que puedan llegar a tener los resultados con respecto a los de la aurícula.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abdi, B., van Schie, M. S., Groot, N. M. S. de, & Hendriks, R. C. (2021). Analyzing the effect of electrode size on electrogram and activation map properties. *Computers in Biology and Medicine*, *134*, 104467. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104467>
- Ali, R. L., Hakim, J. B., Boyle, P. M., Zahid, S., Sivasambu, B., Marine, J. E., Calkins, H., Trayanova, N. A., & Spragg, D. D. (2019). Arrhythmogenic propensity of the fibrotic substrate after atrial fibrillation ablation: A longitudinal study using magnetic resonance imaging-based atrial models. *Cardiovascular Research*, *115*(12), 1757–1765. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz083>
- Al-Sakini, N. (2022). Anatomy of the Heart. *Medicine*, *50*(6), 317–321.
- Arshad, A., & Atkinson, A. J. (2022). A 21st century view of the anatomy of the cardiac conduction system. *Translational Research in Anatomy*, *28*, 100204. <https://doi.org/10.1016/J.TRIA.2022.100204>
- Athanasίου, L. S., Fotiadis, D. I., & Michalis, L. K. (2017). Introduction. *Atherosclerotic Plaque Characterization Methods Based on Coronary Imaging*, 1–21. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804734-7.00001-4>
- Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2013). *Ganong Fisiología Médica*. McGraw-Hill Interamericana.
- Bazira, P. J. (2021). Clinically applied anatomy of the heart. *Surgery (Oxford)*, *39*(3), 117–125. <https://doi.org/10.1016/J.MPSUR.2021.01.004>
- Buescher, T., & Asirvatham, S. J. (2011). 2.1. AVNRT, AVRT, and Atrial Tachycardia: Diagnosis and Treatment. In A. Tsiperfal, L. K. Ottoboni, S. Beheiry, A. Al-Ahmad, A. Natale, & P. J. Wang (Eds.), *Cardiac Arrhythmia Management A Practical Guide for Nurses and Allied Professionals* (pp. 41–84). Blackwell Publishing, Ltd.
- Chorro Gascó, F. J. (2005). Modelos matemáticos y simulaciones en el estudio de las arritmias cardíacas. In *Revista Espanola de Cardiología* (Vol. 58, Issue 1, pp. 6–9). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1157/13070501>
- Clapham, D. E., & Keating, M. T. (2006). Cardiac Excitability and Heritable Arrhythmias. In *Nadas' Pediatric Cardiology* (pp. 891–906). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2390-6.50066-0>
- Courtemanche, M., Ramirez, R. J., & Nattel, S. (1998). Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *275*(1), H301–H321. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.275.1.H301>

- Davis, P. D., Parbrook, G. D., & Kenny, G. N. C. (1995). Biological Electrical Potentials: Their Display and Recording. In *Basic Physics and Measurement in Anaesthesia* (pp. 189–207). Butterworth-Heinemann. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-1713-0.50020-2>
- Díez, J., González, A., & Kovacic, J. C. (2020). Myocardial Interstitial Fibrosis in Nonischemic Heart Disease, Part 3/4: JACC Focus Seminar. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 75, Issue 17, pp. 2204–2218). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.019>
- Dössel, O., Krueger, M. W., Weber, F. M., Wilhelms, M., & Seemann, G. (2012). Computational modeling of the human atrial anatomy and electrophysiology. In *Medical and Biological Engineering and Computing* (Vol. 50, Issue 8, pp. 773–799). <https://doi.org/10.1007/s11517-012-0924-6>
- Espeland, T., Lunde, I. G., H. Amundsen, B., Gullestad, L., & Aakhus, S. (2018). Myocardial fibrosis. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 138(16). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.1027>
- Gallego Muñoz, C., Saldarriaga, C. I., & Díez Martínez, J. (2019). Myocardial fibrosis: towards a new approach. In *Revista Colombiana de Cardiología* (Vol. 26, Issue 3, pp. 142–151). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.09.006>
- Get smart about AFib. (n.d.). *What is Atrial Fibrillation?* Retrieved July 15, 2022, from <https://getsmartaboutafib.net/en-EMEA/hcp/atrial-fibrillation/what-is-atrial-fibrillation>
- Geuzebroek, G. S. C., van Amersfoort, S. C. M., Hoogendijk, M. G., Kelder, J. C., van Hemel, N. M., de Bakker, J. M. T., & Coronel, R. (2012). Increased amount of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation secondary to mitral valve disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144(2), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.022>
- Giordano, C., Francone, M., Cundari, G., Pisano, A., & d'Amati, G. (2022). Myocardial fibrosis: morphologic patterns and role of imaging in diagnosis and prognostication. In *Cardiovascular Pathology* (Vol. 56). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107391>
- Grandi, E., Pandit, S. v., Voigt, N., Workman, A. J., Dobrev, D., Jalife, J., & Bers, D. M. (2011). Human Atrial Action Potential and Ca²⁺ Model. *Circulation Research*, 109(9), 1055–1066. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.253955>
- Grandi, E., Pasqualini, F. S., & Bers, D. M. (2010). A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48(1), 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.09.019>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). *Tratado de fisiología médica* (Elsevier, Ed.).
- Hansen, B. J., Zhao, J., & Fedorov, V. v. (2017). Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping: A View Into the Human Atria at Submillimeter Resolution. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 3(6), 531–546. <https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2017.05.002>
- Henriquez, C. S. (2014). A brief history of tissue models for cardiac electrophysiology. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(5), 1457–1465. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2310515>

- Hinderer, S., & Schenke-Layland, K. (2019). Cardiac fibrosis – A short review of causes and therapeutic strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 146, 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.05.011>
- Hoit, B. D. (2014). Normal Cardiac Physiology and Ventricular Function. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.00197-5>
- Hor, K. N., & Trask, A. J. (2018). Cardiac Anatomy, Physiology, and Pathophysiology. In *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine* (pp. 373–383). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809657-4.99827-2>
- Hsieh, M.-H., Lin, Y.-J., Wang, H.-H., Lo, L.-W., Chang, S.-L., Yan, Y.-L., Chou, T.-Y., Chen, S.-A., & Yeh, H.-I. (2013). Functional Characterization of Atrial Electrograms in a Pacing-Induced Heart Failure Model of Atrial Fibrillation: Importance of Regional Atrial Connexin40 Remodeling. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 24(5), 573–582. <https://doi.org/10.1111/jce.12089>
- Iaizzo, P. A. (2015). *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices* (P. A. Iaizzo, Ed.). Humana Press, Inc.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). (2021). *Defunciones según la Causa de Muerte Año 2020*.
- Issa, Z. F., Zipes, D. P., & Miller, J. M. (2019a). Atrial Fibrillation. In *Clinical Arrhythmology And Electrophysiology: A Companion To Braunwald's Heart Disease* (3rd ed., pp. 421–548).
- Issa, Z. F., Zipes, D. P., & Miller, J. M. (2019b). Atrial Tachyarrhythmias in Adults With Congenital Heart Disease. In *Clinical Arrhythmology And Electrophysiology: A Companion To Braunwald's Heart Disease* (3rd ed., pp. 407–420).
- Issa, Z. F., Zipes, D. P., & Miller, J. M. (2019c). Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. In *Clinical Arrhythmology And Electrophysiology: A Companion To Braunwald's Heart Disease* (3rd ed., pp. 560–598).
- Issa, Z. F., Zipes, D. P., & Miller, J. M. (2019d). *Clinical Arrhythmology And Electrophysiology: A Companion To Braunwald's Heart Disease* (3rd ed.).
- Issa, Z. F., Zipes, D. P., & Miller, J. M. (2019e). Typical Atrial Flutter. In *Clinical Arrhythmology And Electrophysiology: A Companion To Braunwald's Heart Disease, Third Edition* (3rd ed., pp. 339–374).
- Katbeh, A., Ondrus, T., Barbato, E., Galderisi, M., Trimarco, B., van Camp, G., Vanderheyden, M., & Penicka, M. (2019). Imaging of Myocardial Fibrosis and Its Functional Correlates in Aortic Stenosis: A Review and Clinical Potential. In *Cardiology (Switzerland)* (Vol. 141, Issue 3, pp. 141–149). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000493164>
- Katrtsis, D. G., & Morady, F. (2022). Cardiac Anatomy for the Electrophysiologist. In *Clinical Cardiac Electrophysiology: A Practical Guide* (pp. 14–28.el).
- Koivumäki, J. T., Korhonen, T., & Tavi, P. (2011). Impact of Sarcoplasmic Reticulum Calcium Release on Calcium Dynamics and Action Potential Morphology in Human Atrial Myocytes: A Computational Study. *PLoS Computational Biology*, 7(1), e1001067. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001067>

- Koneshloo, A., Du, D., & Du, Y. (2020). An uncertainty modeling framework for intracardiac electrogram analysis. *Bioengineering*, 7(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7020062>
- Kusumoto, F. (2010). *Understanding Intracardiac EGMs and ECGs*. Wiley-Blackwell.
- Lindblad, D. S., Murphey, C. R., Clark, J. W., & Giles, W. R. (1996). A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 271(4), H1666–H1696. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1666>
- Liu, M., López de Juan Abad, B., & Cheng, K. (2021). Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 173, 504–519. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.021>
- Lo, N. C., Andrejko, K., Shukla, P., Baker, T., Sawin, V. I., Norris, S. L., & Lewnard, J. A. (2022). Contribution and quality of mathematical modeling evidence in World Health Organization guidelines: A systematic review. *Epidemics*, 39. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2022.100570>
- Luo, C. H., & Rudy, Y. (1994). A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, 74(6), 1071–1096. <https://doi.org/10.1161/01.RES.74.6.1071>
- Madani, M. M., & Golts, E. (2014). Cardiovascular Anatomy. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.00196-3>
- Maleckar, M. M., Greenstein, J. L., Trayanova, N. A., & Giles, W. R. (2008). Mathematical simulations of ligand-gated and cell-type specific effects on the action potential of human atrium. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 98(2–3), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2009.01.010>
- Martinez-Mateu, L., Romero, L., Saiz, J., & Berenfeld, O. (2019). Far-field contributions in multi-electrodes atrial recordings blur distinction between anatomical and functional reentries and may cause imaginary phase singularities – A computational study. *Computers in Biology and Medicine*, 108, 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2019.02.022>
- Mitchell, L. B. (2021). *Fibrilación auricular*. <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-cardiovasculares/arritmias-y-trastornos-de-la-conduccion-cardiaca/fibrilacion-auricular-fa>
- Mostaza, J. M., Pintó, X., Armario, P., Masana, L., Real, J. T., Valdivielso, P., Arrobas-Velilla, T., Baeza-Trinidad, R., Calmarza, P., Cebollada, J., Civera-Andrés, M., Cuende Melero, J. I., Díaz-Díaz, J. L., Fernández Pardo, J., Guijarro, C., Jericó, C., Laclaustra, M., Lahoz, C., López-Miranda, J., ... Vila, L. (2022). Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 34(3), 130–179. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003>
- Mule, N., Muley, N., Jain, G., Singh, J. N., & Sharma, S. S. (2010). Historical Events in Electrophysiology. *Review Article CRIPS*, 10(1). <https://www.researchgate.net/publication/230736411>

- Muser, D., Santangeli, P., Liang, J. J., Castro, S. A., Magnani, S., Hayashi, T., Garcia, F. C., Frankel, D. S., Dixit, S., Zado, E. S., Lin, D., Desjardins, B., Callans, D. J., Alavi, A., & Marchlinski, F. E. (2018). Characterization of the Electroanatomic Substrate in Cardiac Sarcoidosis. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(3), 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.09.175>
- Nattel, S. (2016). How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: In silico findings, clinical observations, and experimental data. In *Cardiovascular Research* (Vol. 110, Issue 3, pp. 295–297). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw092>
- Nattel, S. (2017). Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 3(5), 425–435. <https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2017.03.002>
- Nerbonne, J. M., & Kass, R. S. (2005). Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. *Physiol Rev*, 85, 1205–1253. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2005>.
- Nguyen, T. P., Qu, Z., & Weiss, J. N. (2014). Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils. In *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* (Vol. 70, pp. 83–91). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.10.018>
- Niederer, S. A., Lumens, J., & Trayanova, N. A. (2019). Computational models in cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2), 100–111. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0104-y>
- Nygren, A., Fiset, C., Firek, L., Clark, J. W., Lindblad, D. S., Clark, R. B., & Giles, W. R. (1998). Mathematical Model of an Adult Human Atrial Cell. *Circulation Research*, 82(1), 63–81. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.1.63>
- Ostadfar, A. (2016). Biofluid Dynamics in Human Organs. In *Biofluid Mechanics* (pp. 111–204). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802408-9.00004-1>
- Pathmanathan, P., & Gray, R. A. (2018). Validation and trustworthiness of multiscale models of cardiac electrophysiology. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 9, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00106>
- Reese-Petersen, A. L., Olesen, M. S., Karsdal, M. A., Svendsen, J. H., & Genovese, F. (2020). Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers. *Matrix Biology*, 91–92, 188–203. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.03.005>
- Rodrigo, M., Alhousseini, M. I., Rogers, A. J., Krittanawong, C., Thakur, S., Feng, R., Ganesan, P., & Narayan, S. M. (2022). Atrial fibrillation signatures on intracardiac electrograms identified by deep learning. *Computers in Biology and Medicine*, 145, 105451. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105451>
- Roy, A., Varela, M., Chubb, H., MacLeod, R., Hancox, J. C., Schaeffter, T., & Aslanidi, O. (2020). Identifying locations of re-entrant drivers from patient-specific distribution of fibrosis in the left atrium. *PLoS Computational Biology*, 16(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008086>
- Rubenstein, D. A., Yin, W., & Frame, M. D. (2022). The heart. In *Biofluid Mechanics* (pp. 157–205). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818034-1.00005-0>

- Saffitz, J. E., & Corradi, D. (2016). The electrical heart: 25 years of discovery in cardiac electrophysiology, arrhythmias and sudden death. In *Cardiovascular Pathology* (Vol. 25, Issue 2, pp. 149–157). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.11.005>
- Saha, M., Roney, C. H., Bayer, J. D., Meo, M., Cochet, H., Dubois, R., & Vigmond, E. J. (2018). Wavelength and fibrosis affect phase singularity locations during atrial fibrillation. *Frontiers in Physiology, 9*(SEP). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01207>
- Sánchez, J., Gomez, J. F., Martinez-Mateu, L., Romero, L., Saiz, J., & Trenor, B. (2019). Heterogeneous Effects of Fibroblast-Myocyte Coupling in Different Regions of the Human Atria Under Conditions of Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology, 10*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00847>
- Sánchez, J., & Loewe, A. (2022). A Review of Healthy and Fibrotic Myocardium Microstructure Modeling and Corresponding Intracardiac Electrograms. *Frontiers in Physiology, 13*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.908069>
- Shannon, T. R., Wang, F., Puglisi, J., Weber, C., & Bers, D. M. (2004). A Mathematical Treatment of Integrated Ca Dynamics within the Ventricular Myocyte. *Biophysical Journal, 87*(5), 3351–3371. <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.047449>
- Shih, H.-T. (1994). Anatomy of the Action Potential in the Heart. *Molecular and Cellular Cardiology, 21*(1), 30–41.
- Smith, N. P., Mulquiney, P. J., Nash, M. P., Bradley, C. P., Nickerson, D. P., & Hunter, P. J. (2002). Mathematical modelling of the heart: cell to organ. *Chaos, Solitons & Fractals, 13*(8), 1613–1621. www.elsevier.com/locate/chaos
- Takeuchi, D., Uto, K., Inai, K., Nagashima, Y., & Shinkawa, T. (2022). Prominent atrial fibrosis and its correlation with atrial tachyarrhythmia and dilated atrium long after classic Fontan surgery. *Journal of Cardiology, 79*(5), 671–677. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.12.005>
- Tamargo, J., & Delpón, E. (n.d.). La fibrilación auricular. In *Libro de la Salud Cardiovascular* (pp. 405–417).
- Torrades, S., & Pérez-Sust, P. (2006). Enfermedades cardiovasculares. *Offarm, 25*(2), 92–95.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2006). *Principios de Anatomía y Fisiología*.
- Tufano, A., & Lancellotti, P. (2022). Atrial cardiomyopathy: Pathophysiology and clinical implications. *European Journal of Internal Medicine, 101*, 29–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.03.007>
- van Brakel, T. J., van der Krieken, T., Westra, S. W., van der Laak, J. A., Smeets, J. L., & van Swieten, H. A. (2013). Fibrosis and electrophysiological characteristics of the atrial appendage in patients with atrial fibrillation and structural heart disease. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 38*(2), 85–93. <https://doi.org/10.1007/s10840-013-9820-8>
- van Praagh, R. (2022). Morphologic Anatomy. In *Congenital Heart Disease: A Clinical, Pathological, Embryological, and Segmental Analysis* (pp. 60–88). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-368-9.00003-2>

- Vanerio Balbela, G., Banina Aguerre, D., Luis Vidal Amaral, J., Fernández Banizi, P., Vanerio de León, A., & López Achigar, G. (2005). Fibrilación auricular: más vale prevenir que tratar. In *Rev Med Uruguay* (Vol. 21).
- Vornanen, M. (2011). DESIGN AND PHYSIOLOGY OF THE HEART | Action Potential of the Fish Heart. *Encyclopedia of Fish Physiology*, 2, 1038–1044. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374553-8.00174-X>
- Wang, Y., Sun, H., Wei, J., Liu, X., Liu, T., & Fan, Y. (2018). A mathematical model of human heart including the effects of heart contractility varying with heart rate changes. *Journal of Biomechanics*, 75, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.05.004>
- Wilhelms, M., Hettmann, H., Maleckar, M. M., Koivumäki, J. T., Dössel, O., & Seemann, G. (2013). Benchmarking electrophysiological models of human atrial myocytes. In *Frontiers in Physiology: Vol. 3 JAN*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00487>
- Zishiri, E. T., & Chung, M. K. (2012). Electrophysiologic Testing, including His Bundle and Other Intracardiac Electrograms. In B. P. Griffin, S. R. Kapadia, & C. M. Rimmerman (Eds.), *The Cleveland Clinic Cardiology Board Review* (2nd ed., pp. 352–374). Lippincott Williams & Wilkins.

PRESUPUESTO

PRESUPUESTO

1. PRESUPUESTO

1.1. Costes de mano de obra

En este documento se desarrolla brevemente el presupuesto que se ha estimado para la realización de este proyecto. Para ello se ha diferenciado entre costes de mano de obra y costes de materiales.

La mano de obra para este trabajo corresponde a un ingeniero biomédico. De esta manera, se ha establecido el precio por hora del ingeniero teniendo en cuenta las consideraciones que se exponen a continuación.

Para contabilizar los días laborables, se ha considerado que hay 365 días al año de los cuales 14 días son festivos, 104 días de fin de semana y 22 días de vacaciones; siendo esto un total de 225 días laborables al año. Considerando una jornada de 8 horas diarias, supondría un total de 1.800 horas de trabajo anuales. Basándose en el salario medio de un ingeniero biomédico junior, este percibirá 25.000€ anuales. De esta manera, se establece el precio por hora de un ingeniero biomédico junior a 13,89 euros/hora.

El proyecto ha tenido una duración de 6 meses, desde marzo hasta septiembre. Teniendo en cuenta que se dedicaron 4 horas diarias en días laborables, el total de horas invertidas asciende a 525 horas.

A partir de esto, se obtiene la siguiente tabla:

Tabla 4. Cuadro de costes de mano de obra para la elaboración del trabajo.

N. Ref.	Código	Concepto	Precio (€/h)	Cantidad (h)	Importe bruto (€)	IVA (21%) (€)	Total (€)
1.1.1.	AL.INGBIO	Ingeniero Biomédico Júnior	13,89	525	7.292,25	1.531,37	8.823,62
1.1.2.	TT.INGBIO	Ingeniero Biomédico Doctor	22,22	100	2.222,00	466,62	2.688,62
1.1.3.	CT.INGBIO	Ingeniero Biomédico Maestro	16,67	100	1.667,00	350,07	2.017,07
		Subtotal			11.181,25	2.348,06	13.529,31

1.2. Costes de materiales

Para los costes de los materiales utilizados, se ha tenido que establecer el factor de amortización de cada uno.

En primer lugar, el ordenador portátil ASUS ROG Strix G15 G512LI-HN061T, Intel Core i5, 16Gb de RAM con Windows 10; se ha establecido como vida útil 6 años. Teniendo en cuenta que la duración del proyecto ha sido de aproximadamente 6 meses, el factor de amortización es de 6/72.

En lo correspondiente a *software*, para las licencias de Microsoft Office 365 y Matlab R2021b, se ha establecido como tiempo de vida útil 5 años, siendo el factor de amortización de 6/60. Sin embargo, en el equipo no se ha incluido la licencia del sistema operativo correspondiente ya que en este caso iba incluida con el precio del producto.

En cuanto al *hardware*, se ha utilizado para las simulaciones un supercomputador, donde el nodo usado tenía 64 núcleos con procesador Intel(R) Xeon(R) Gold 6226R. Se ha establecido que como tiempo de vida útil 5 años, siendo el factor de amortización de 6/60.

Tabla 5. Cuadro de costes de materiales para la elaboración del trabajo.

N. Ref.	Código	Concepto	Precio (€)	Cantidad (ud)	Factor de amortización	Importe bruto (€)	IVA (21%) (€)	Total (€)
1.2.1.	M.PC	ASUS ROG Strix G15 G512LI-HN061T	1.100,00	1	6/72	72,42	19,25	91,67
1.2.2.	M.MO365	Licencia Microsoft Office 365	114,99	1	6/60	9,09	2,41	11,50
1.2.3.	M.MATL	Licencia Matlab R2021b	2.000,00	1	6/60	158,00	42,00	200,00
1.2.4.	M.CLU	Clúster	20.000,00	1	6/60	1.580,00	420,00	2.000,00
		Subtotal				1.819,51	483,66	2.303,17

1.3. Resumen del presupuesto

El presupuesto de ejecución por contratar total para el trabajo es de dieciocho mil setecientos veinte euros y ochenta y nueve céntimos.

Tabla 6. Presupuesto total para el trabajo.

Resumen del presupuesto	
Subtotal costes mano de obra bruto	11.181,25 €
Subtotal costes de materiales	1.819,51 €
TOTAL BRUTO	13.000,76 €
Gastos generales (13%)	1.691,00 €
Beneficio industrial (6%)	780,05 €
Suma	15.471,81 €
IVA (21%)	3.249,08 €
TOTAL	18.720,89 €

ANEXOS

ANEXOS

1. ANEXOS

1.1. Creación de fibrosis para mallas 2D y 3D

```
clc
clear
close all

%% Reading
data = readVTK('tejido2D.vtk');

%% Constants
n_elements = 27556; % N° of elements
n_nodes = 55778; % N° of nodes (change to 27889 for 2D)
elements = double(data.cells); % Nodes that compose each element
thickness = 0.03; % Thickness of the tissue

%% Image
img = imread('image_name.png'); % Image upload
figure; imshow(img);

img = rgb2gray(img); % Image conversion from RGB (color) to grayscale
figure; imshow(img);

% Image adjusting
aimg = imadjust(img,[0.25,0.99],[0.0,1.0]);
eimg = histeq(img); % Histogram that helps to determine the threshold
figure; subplot(121); imshow(aimg);
      subplot(122); imhist(eimg);

aimg(aimg < 150) = NaN; % Threshold application

% Image binarization
fimg = img>150;
figure; imshow(fimg); % Binarized original image

faimg = aimg>150;
figure; imshow(faimg); % Binarized adjusted image

faimgr = imresize(faimg,[167 167]);
figure; imshow(faimgr); % Image after threshold application

%% Distributing
% Conversion of the image from logical to double, and flip of the array up
% to down; because of how MATLAB creates arrays and how the simulation
% program reads the mesh
faimgr = double(faimgr);
faimgr = flipud(faimgr);

% Reshaping the image array into a vector of one column and adding one to
% each value in the array
tissue = reshape(faimgr', [], 1);
tissue = tissue + 1;
```

```

% Swap of the values, because so far the values that are equal to 1 are
% fibrosis and the program needs them to be equal to 2
fibrosis = find(tissue == 1);
sano = find(tissue == 2);
tissue(fibrosis) = 2;
tissue(sano) = 1;

save 'tissue.mat' tissue % Saves the image information as a vector

%% Nodes
% Generation of the file files_nodes_3D.dat that contains the information of the
% material and nodes coordinates
nodes(:,1) = (1:n_nodes);
nodes(1:27889,2) = tissue;
nodes(27890:end,2) = tissue; % Comment for 2D
nodes(1:27889,3:5) = data.points;
nodes(27890:end,3:4) = data.points(:,1:2); % Comment for 2D
nodes(27890:end,5) = thickness; % Comment for 2D

writematrix(nodes, 'file_nodes_3D.dat', 'Delimiter', 'space')

%% Elements properties
% Generation of the file file_prop_ele_3D.dat that contains the information
% of the elements that have nodes with tissue, as well as the direction
% of the fibers
prop_elements(:,1) = (1:n_elements);
prop_elements(:,[2 3 5]) = 1;
prop_elements(:,4) = 3; % Change to 2 for 2D
prop_elements(:,6) = 0;
prop_elements(:,7) = 1;
prop_elements(:,8) = 0;

% Find which nodes have tissue
material = find(nodes(:,2) == 2);

% Search the nodes in the matrix 'elements' and identify the element in
% which they belong
[sharedvals,idx] = intersect(elements,material);
idx(idx > 27556) = [];

% Change the material of the elements with tissue
for k = 1:size(idx)
    prop_elements(idx(k),[2 5]) = 2;
end

writematrix(prop_elements, 'file_prop_ele_3D.dat', 'Delimiter', 'space')

```