



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Desarrollo de un software para el estudio del efecto
cardioprotector de fármacos combinados

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Bascuñana Gea, Carla

Tutor/a: Ferrero de Loma-Osorio, José María

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

AGRADECIMIENTOS

A Chema, por confiar en mí y permitirme realizar este proyecto que tanto me ilusionaba.

A mi familia, por apoyarme de manera incondicional, por estar siempre tanto en los momentos bueno como los malos y por acompañarme en cada una de mis decisiones.

A Neus Pons y Raquel Monllor, que empezaron como compañeras de la carrera, pero terminaron siendo unas grandes amigas, por haber estado juntas durante estos cuatro años y llevarnos recuerdos inolvidables de la etapa universitaria.

A Héctor, por todo.

RESUMEN

Los fármacos administrados en un paciente con el objetivo de tratar alguna patología pueden generar efectos secundarios totalmente nocivos sobre el corazón, concretamente sobre la electrofisiología cardiaca. Estos efectos secundarios se deben estudiar para cada fármaco de manera individual con la finalidad de concretizarlos, aunque también debería ser fundamental el estudio del efecto combinado de fármacos sobre el funcionamiento del corazón, ya que esto nos permitiría obtener una idea de qué combinaciones de fármacos actúan en detrimento de dicho órgano y qué otras combinaciones permiten solucionar eventos cardiacos peligrosos.

Por ello, en el presente Trabajo Fin de Grado se tiene como objetivo analizar los fármacos considerados como seguros en la base de datos efectuada por Clancy y Grandi (Fogli et al. 2021) que, combinados con los fármacos considerados como peligrosos por su alto riesgo de provocar alteraciones en el PA, consiguen solucionar eventos proarrítmicos, concretamente este estudio se centra en las EADs, ya que son las alteraciones del PA más dañinas para el funcionamiento del corazón. Todo ello se estudiará teniendo en cuenta las diferentes situaciones de sexo del sujeto (femenino o masculino), tipo de célula en la que ocurren dichos eventos (del endocardio, epicardio o midmiocardio) y simulando diferentes concentraciones para cada uno de los fármacos (EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC).

Tras el análisis de los datos obtenidos, los resultados muestran que existen fármacos que actúan como protectores del corazón, es decir, que solucionan los EADs producidos por los fármacos considerados de alto riesgo para el corazón, hecho muy positivo para el futuro de las terapias comunes debido a que podrían reducirse los casos de arritmia cardiaca en pacientes por efectos secundarios de dichos fármacos.

Además, cabe destacar el caso del Nitrendipine 2, que se trata de un fármaco que actúa como protector del corazón en prácticamente todos los casos en los que se combina con un fármaco peligroso, independientemente del sexo del sujeto, el tipo de célula y la concentración administrada de dicho fármaco peligroso.

En conclusión, esta herramienta podría contribuir en la disminución de eventos proarrítmicos en sujetos a los que se les administra algún fármaco de los considerados peligrosos, ya que permite predecir cómo respondería el corazón ante los efectos de los fármacos y, además, determinar el fármaco que podría compensar dichos daños.

Palabras Clave: bioelectricidad, modelo computacional, potencial de acción, cardiomiocito, fármaco, EADs.

RESUM

Els fàrmacs administrats en un pacient amb l'objectiu de tractar alguna patologia poden generar efectes secundaris totalment nocius sobre el cor, concretament sobre l'electrofisiologia cardíaca. Aquests efectes secundaris s'han d'estudiar per a cada fàrmac de manera individual amb la finalitat de concretar-los, tot i que també hauria de ser fonamental l'estudi de l'efecte combinat de fàrmacs sobre el funcionament del cor, ja que això ens permetria obtenir una idea de quines combinacions de fàrmacs actuen en detriment d'aquest òrgan i quines altres combinacions permeten solucionar esdeveniments cardíacs perillosos.

Per això, en el present Treball Fi de Grau es té com a objectiu analitzar els fàrmacs considerats com a assegurances en la base de dades efectuada per Clancy i Grandi (Fogli et al. 2021) que, combinats amb els fàrmacs considerats com a perillosos pel seu alt risc de provocar alteracions en el PA, aconsegueixen solucionar esdeveniments proarrítmics, concretament aquest estudi se centra en les EADs, ja que són les alteracions del PA més danyoses per al funcionament del cor. Tot això s'estudiarà tenint en compte les diferents situacions de sexe del subjecte (femení o masculí), tipus de cèl·lula en la qual ocorren aquests esdeveniments (de l'endocardi, epicardi o midmiocardi) i simulant diferents concentracions per a cadascun dels fàrmacs (EFTPC, 2· EFTPC i 10· EFTPC).

Després de l'anàlisi de les dades obtingudes, els resultats mostren que existeixen fàrmacs que actuen com a protectors del cor, és a dir, que solucionen els EADs produïts pels fàrmacs considerats d'alt risc per al cor, fet molt positiu per al futur de les teràpies comunes perquè podrien reduir-se els casos d'arrítmia cardíaca en pacients per efectes secundaris d'aquests fàrmacs.

A més, cal destacar el cas del Nitrendipine 2, que es tracta d'un fàrmac que actua com a protector del cor en pràcticament tots els casos en què es combina amb un fàrmac perillós, independentment del sexe del subjecte, el tipus de cèl·lula i la concentració administrada d'aquest fàrmac perillós.

En conclusió, aquesta eina podria contribuir en la disminució d'esdeveniments proarrítmics en subjectes als quals se'ls administra algun fàrmac dels considerats perillosos, ja que permet predir com respondria el cor davant els efectes dels fàrmacs i, a més, determinar el fàrmac que podria compensar aquests danys.

Paraules Clau: bioelectricitat, model computacional, potencial d'acció, cardiomiocit, fàrmac, EADs.

ABSTRACT

The drugs administered in a patient with the aim of treating some pathology can generate totally harmful side effects on the heart, specifically on cardiac electrophysiology. These side effects should be studied for each drug individually in order to concretize them, although the study of the combined effect of drugs on the functioning of the heart should also be fundamental, since this would allow us to obtain an idea of which combinations of drugs act to the detriment of that organ and what other combinations allow to solve dangerous cardiac events.

Therefore, in this Final Degree Project the objective is to analyze the drugs considered safe in the database carried out by Clancy and Grandi (Fogli et al. 2021) that, combined with the drugs considered dangerous due to their high risk of causing alterations in the BP, manage to solve proarrhythmic events, specifically this study focuses on EADs, since they are the alterations of the PA most harmful to the functioning of the heart. All this will be studied taking into account the different situations of sex of the subject (female or male), type of cell in which these events occur (endocardium, epicardium or midmyocardium) and simulating different concentrations for each of the drugs (EFTPC, 2·EFTPC and 10·EFTPC).

After the analysis of the data obtained, the results show that there are drugs that act as heart protectors, that is, they solve the EADs produced by drugs considered high risk to the heart, a very positive fact for the future of common therapies because cases of cardiac arrhythmia in patients could be reduced due to side effects of these drugs.

In addition, it is worth noting the case of Nitrendipine 2, which is a drug that acts as a heart protector in practically all cases in which it is combined with a dangerous drug, regardless of the sex of the subject, the type of cell and the concentration administered of said dangerous drug.

In conclusion, this tool could contribute to the reduction of proarrhythmic events in subjects who are administered a drug considered dangerous, since it allows predicting how the heart would respond to the effects of the drugs and, in addition, determining the drug that could compensate for such damage.

Keywords: bioelectricity, computational model, action potential, cardiomyocyte, drug, *EADs*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Representación anatómica del corazón. Fuente: A.D.A.M, 2021	16
Figura 2.2. Válvulas cardíacas. Fuente: modificación del porfolio de Viktoriia Kasyanyuk.....	17
Figura 2.3. Anatomía cardíaca. Fuente: modificado de RWJBarnabas Health	17
Figura 2.4. Movimientos de diástole y sístole del ciclo cardiaco. Fuente: ITE. José Alberto Bermúdez.....	18
Figura 2.5. Relación del potencial de acción de las diversas regiones cardiacas al ECG superficial. Fuente: Elsevier, 2005. [dejarla]	20
Figura 2.6. Probabilidad de apertura de las compuertas de activación e inactivación. Fuente: Ferrero, 2022.	21
Figura 2.7. Estados conformacionales de un canal iónico con puertas de activación e inactivación voltaje-dependientes. Fuente: elaboración propia.....	22
Figura 2.8. Gradientes de difusión y campo eléctrico en canales iónicos abiertos en la membrana celular cardiaca de calcio, sodio, potasio y cloro para: A) potencial de membrana menor en el medio intracelular que en el extracelular y B) potencial de membrana en el medio intracelular mayor que en el extracelular. Fuente: elaboración propia.	22
Figura 2.9. Esquema de las fases que conforman el potencial de acción de una célula cardiaca y las corrientes asociadas. Fuente: Assunção, J., 2022.....	24
Figura 2.10. Latido prematuro generado por heterogeneidad electrofisiológica presente en el tejido. Fuente: elaboración propia	25
Figura 2.11. Esquema del aumento de la duración del PA hasta la formación de los EADs. Fuente: elaboración propia.....	27
Figura 2.12. Modelo eléctrico de una célula. Fuente: modificado de Ferrero, 2022.	28
Figura 2.13. Representación gráfica de la fracción de compuertas activadas (verde) e inactivadas (naranja) por ligando. Fuente: elaboración propia.	31
Figura 4.1. Diagrama esquemático del modelo de cardiomiocitos ventriculares humanos del modelo de O'Hara_Rudy. Fuente: O'Hara et al. 2011.....	35
Figura 4.2. Modificación de los parámetros del vector settings para incluir el tipo de célula cardiaca y el sexo del sujeto. Fuente: elaboración propia.	40
Figura 4.3. Inclusión de los factores diferenciales respecto al sexo para las corrientes I_{Kr} , I_{Ks} e I_{CaL}	41

Figura 4.4. Inclusión de los factores IC50 y H en el software para adaptarlo al objetivo del presente trabajo.	42
Figura 4.5. Extracto reducido del software en la que se observa la estructura de los bucles anidados for.	43
Figura 4.6. Representación esquemática de la estructura de los bucles anidados for del software. Fuente: elaboración propia.....	44
Figura 4.7. Ejemplo y explicación de los parámetros que pueden ser elegidos en el módulo SimulacionMultiple para realizar las simulaciones. Fuente: elaboración propia.	45
Figura 4.8. Vectores que se completan al final de cada simulación y matrices que se completan al final de la ejecución del bucle anidado.	46
Figura 4.9. Matrices de ocho dimensiones que se obtienen al final del bucle anidado.	46
Figura 4.10. Parte del código que nos permite seleccionar las variables para las cuales queremos obtener una simulación.	46
Figura 4.11. (a) Código correspondiente a la generación de gráficos control. (b) Gráfico correspondiente a la simulación control.	47
Figura 4.12. (a) Código correspondiente a la generación de gráficos de combinación de fármacos. (b) Gráfico correspondiente a la simulación completa.	48
Figura 5.1. (a) Efectos sobre el PA que produce el fármaco “Amiodarone 1” para un sujeto de sexo femenino, una célula perteneciente al midmiocardio y con una concentración igual a la EFTPC. (b) Efectos sobre el PA que produce el fármaco “Quinidine 1” para un sujeto de sexo mujer, una célula perteneciente al midmiocardio y con una concentración igual a la EFTPC.	51
Figura 5.2. (a) Efectos sobre el PA que produce el fármaco “Bepridil 1 1” para un sujeto de sexo masculino, una célula perteneciente al epicardio y con una concentración igual a 2·EFTPC. (b) Efectos sobre el PA que produce el fármaco “Ibutilide” para un sujeto de sexo masculino, una célula perteneciente al endocardio y con una concentración igual a la EFTPC.	51
Figura 5.3. Gráfico del PA donde se ve la simulación control (en color azul), la combinación de fármacos “Ibutilide” y “Duloxetine” donde se generan EADs (en color rojo) y la combinación de fármacos “Ibutilide” y “Nitrendipine 2” donde se soluciona la generación de EADs.	54
Figura 5.4. Gráfico del PA donde se ve la simulación control (en color azul), la combinación de fármacos “Thioridazine 2” y “Telvibudine” donde se generan EADs (en color rojo) y la combinación de fármacos “Thioridazine 2” y “Nifedipine 1” donde se soluciona la generación de EADs (en color verde).	55
Figura 5.5. Combinación de fármacos para sujetos de sexo femenino en célula de endocardio del fármaco peligroso “Quinidine CiPA” con una concentración igual a la EFTPC y el fármaco seguro “Ceftriaxone” con una concentración igual a la EFTPC (en color rojo), a 2·EFTPC (en color magenta) y a 10·EFTPC (en color verde).	58
Figura 5.6. Combinación de fármacos para sujetos de sexo masculino en célula de endocardio del fármaco peligroso “Ibutilide” con una concentración igual a la EFTPC y el fármaco seguro “Linezolid” con una concentración igual a la EFTPC (en color rojo), a 2·EFTPC (en color magenta) y a 10·EFTPC (en color verde).	59

Figura 5.7. Molécula del fármaco Nitrendipine. Fuente: Wikipedia 61

Figura 5.8. Solución del problema de EADs en sujetos de sexo femenino y en células del endocardio producido por el fármaco peligroso “Ibutilide” con concentración igual a la EFTPC (en color rojo) al combinarlo con el fármaco seguro “Nitrendipine 2” (en color verde). El color azul corresponde a la simulación control..... 62

Figura 5.9. Solución del problema de EADs en sujetos de sexo masculino y en células del endocardio producido por el fármaco peligroso “Ibutilide” con concentración igual a la EFTPC (en color rojo) al combinarlo con el fármaco seguro “Nitrendipine 2” (en color verde). El color azul corresponde a la simulación control..... 62

LISTA DE TABLAS

Tabla 4.1. Corrientes presentes en el modelo de O'Hara. Fuente: elaboración propia	36
Tabla 4.2. Lista de fármacos clasificados según riesgo de TdP (TdP+ en rojo, TdP- en verde, riesgo intermedio en amarillo). Fuente: elaboración propia.....	37
Tabla 4.3. Extracto de la tabla que consta de los datos de los agentes farmacológicos utilizados. Fuente: elaboración propia.....	38
Tabla 4.4. Módulos que forman parte del modelo de cardiomiocito humano. Fuente: elaboración propia.....	38
Tabla 4.5. Recopilación de las corrientes afectadas por los fármacos. Fuente: elaboración propia.	41
Tabla 4.6. Leyenda de variables para una mejor comprensión del código. Fuente: elaboración propia.....	45
Tabla 5.1. Tabla que recoge todos los fármacos de la base de datos considerados como peligrosos y cardiotoxicos. Fuente: elaboración propia.....	50
Tabla 5.2. Tabla resumen de los fármacos que producen EADs en mujeres, teniendo en cuenta la variabilidad en el tipo de célula y la concentración del fármaco.	52
Tabla 5.3. Tabla resumen de los fármacos que producen EADs en hombres, teniendo en cuenta la variabilidad en el tipo de célula y la concentración del fármaco.	53
Tabla 5.4. Tabla que recoge todos los fármacos de la base de datos considerados como seguros. Fuente: elaboración propia.....	53
Tabla 5.5. Recopilación de las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs para sujetos de sexo femenino, en células del endocardio (a), epicardio y midmiocardio (b), para una concentración de fármaco seguro igual al EFTPC y para una concentración de fármaco peligroso igual a la EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC. Las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs se marcan con el símbolo √.	56
Tabla 5.6. Recopilación de las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs para sujetos de sexo masculino, en células del endocardio, para una concentración de fármaco seguro igual al EFTPC y para una concentración de fármaco peligroso igual a la EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC. Las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs se marcan con el símbolo √.	57
Tabla 5.7. Recopilación de los fármacos peligrosos que producen EADs con una concentración igual a la EFTPC, para sujetos de sexo femenino y masculino y para el tipo de célula presente en el endocardio.	57

Tabla 5.8. Recopilación de las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs para sujetos de sexo femenino y masculino, en células del endocardio, para una concentración de fármaco seguro igual a la EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC y para una concentración de fármaco peligroso igual a la EFTPC. Las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs se marcan con el símbolo ✓.
..... 60

Tabla 1. Costes de personal para cada individuo implicado en el proyecto..... 71

Tabla 2. Coste imputable sin IVA desglosado del software empleado en el proyecto teniendo en cuenta la duración de la licencia y el periodo de amortización. 71

Tabla 3. Coste imputable sin IVA desglosado del hardware empleado en el proyecto teniendo en cuenta la vida útil de los dispositivos y el periodo de amortización. 72

Tabla 4. Coste total del proyecto. 72

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ATP	Adenosín Trifosfato o Trifosfato de Adenosina
AV	Auriculo-Ventricular / Atrioventricular
Ca ²⁺	Ion Calcio
C _m	Capacidad eléctrica de la membrana
CiPA	<i>Comprehensive in-vitro Proarrhythmia Assay</i>
CL	Duración del ciclo cardiaco (<i>Cycle Length</i>)
Cl ⁻	Ion Cloro
E _s	Potencial de equilibrio de un ion S
EAD	Despolarización temprana (<i>Early After Depolarization</i>)
EC50	Concentración excitatoria del 50% del canal
EFTPC	Concentración plasmática terapéutica libre efectiva (<i>Effective Free Therapeutic Concentration</i>)
[F]	Concentración del fármaco
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (<i>Food and Drug Adminsitration</i>)
g _s	Conductancia de la población de canales del ion S
H	Coeficiente de Hill
I _{to}	Corriente transitoria de salida de K ⁺
I _{Ks}	Corriente lenta de K ⁺
I _{Kr}	Corriente rápida de K ⁺
I _{K1}	Corriente rectificadora de K ⁺
I _{Kb}	Corriente de fondo de K ⁺ para ajustar el modelo
I _{KATP}	Corriente de K ⁺ sensible a ATP
I _{Na}	Componente rápida de la corriente de Na ⁺
I _{NaL}	Componente lenta de la corriente de Na ⁺
I _{Nab}	Componente de fondo de Na ⁺ para ajustar el modelo

I_{CaL}	Corriente de Ca^{2+} de los canales tipo-L
I_{CaNa}	Componente de Na^+ de la corriente de Ca^{2+} tipo-L
I_{CaK}	Componente de K^+ de la corriente de Ca^{2+} tipo-L
I_{Cab}	Corriente de fondo de Ca^{2+} para ajustar el modelo
I_{NaK}	Corriente de la bomba sodio/potasio
I_{pCa}	Corriente de la bomba de Ca^{2+}
I_{NaCa_i}	Corriente del intercambiador sodio/calcio en el MYO
I_s	Corriente del ion S
IC50	Concentración inhibitoria del 50% del canal
J_{rel}	Corriente de Ca^{2+} en el receptor de rianodina
J_{up}	Corriente de la bomba SERCA
$J_{diff,Ca}$	Corriente de difusión del Cl^-
$J_{diff,K}$	Corriente de difusión del K^+
$J_{diff,Na}$	Corriente de difusión del Na^+
K^+	Ion potasio
Na^+	Ion sodio
ORd	Modelo O'Hara-Rudy de potencial de acción de cardiomiocito humano
PA	Potencial de Acción
SA	Sinusal / Sinoauricular
TdP	<i>Torsade de Pointes</i>
TFG	Trabajo Final de Grado
V	Potencial eléctrico
V_e	Potencial extracelular
V_i	Potencial intracelular
V_m	Potencial de membrana
V_r	Potencial de membrana en reposo
γ_s	Conductancia unitaria de un canal iónico específico de un ion S

ÍNDICE

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1 MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	14
CAPÍTULO 2 INTRODUCCIÓN	16
2.1. EL CORAZÓN	16
2.1.1. Anatomía y fisiología cardíaca	16
2.1.2. El ciclo cardíaco: el corazón como bomba	18
2.1.3. Sistema eléctrico de conducción: el origen del latido cardíaco	18
2.2. ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA	20
2.2.1. Conducción a través de la membrana celular cardíaca. Mecanismos de transporte	20
2.2.2. Potencial de acción cardíaco.....	23
2.3. BIOELECTRICIDAD DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS	24
2.3.1. Impulso anómalo	25
2.3.2. Conducción anómala del impulso	25
2.4. FARMACOTERAPIA	26
2.4.1. Efectos farmacológicos adversos en el sistema cardiovascular. EADs.....	26
2.4.2. Iniciativa CiPA.....	27
2.5. MODELADO COMPUTACIONAL CARDIACO	27
2.5.1. Formalismo de Hodgkin-Huxley. Modelo eléctrico de una célula.....	28
2.5.2. Modelado de fármacos	31
CAPÍTULO 3 OBJETIVOS	33
CAPÍTULO 4 DESARROLLO DEL SOFTWARE	34
4.1. ENTORNO DE PROGRAMACIÓN Y HARDWARE EMPLEADO	34
4.2. MODELO DEL CARDIOMIOCITO VENTRICULAR.....	34

4.3.	BASE DE DATOS DE FÁRMACOS.....	36
4.4.	IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO.....	38
4.4.1.	Software de simulación del potencial de acción.....	38
4.4.2.	Protocolo de simulación y ejecución de simulaciones.....	39
4.4.3.	Generalidades del software	39
4.4.4.	Módulo SimulacionMultiple	43
4.4.5.	Visualización de resultados. Módulo AnalisisResultados.....	46
4.5.	DISPONIBILIDAD DEL SOFTWARE.....	48
CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....		49
5.1.	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS.....	49
5.2.	SIMULACIÓN DEL EFECTO DE FÁRMACOS NO COMBINADOS.....	49
5.3.	SIMULACIÓN DEL EFECTO DE FÁRMACOS COMBINADOS.....	53
5.3.1.	Parte 1: Combinación de los fármacos peligrosos con concentración igual a la EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC con los fármacos seguros con concentración igual a la EFTPC....	53
5.3.2.	Parte 2: Combinación de los fármacos peligrosos con concentración igual a la EFTPC con los fármacos seguros con concentración igual a la EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC....	57
5.4.	EL CASO DEL NITRENDIPINE 2.....	60
5.4.1.	Generalidades del fármaco	60
5.4.2.	Nomenclatura del fármaco	61
5.4.3.	Efecto protector cardiaco del Nitrendipine 2.....	61
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES.....		63
6.1.	Primera y segunda conclusión	63
6.2.	Tercera conclusión	63
6.3.	Cuarta, quinta, sexta y séptima conclusión.....	64
CAPÍTULO 7 LIMITACIONES Y LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS		66

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1.	INTRODUCCIÓN	70
2.	PRESUPUESTO DETALLADO	70
2.1.	Coste de mano de obra.....	70
2.2.	Costes de Software	71
2.3.	Costes de Hardware	72
2.4.	Coste total.....	72

MEMORIA DEL TFG

CAPÍTULO 1 MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El corazón es el órgano encargado de bombear la sangre a través de todo el cuerpo, asegurando así un flujo sanguíneo continuo y adecuado para todos los tejidos, por lo que se trata de un órgano vital y central del organismo. Es por ello por lo que las patologías que afectan a este órgano tienen un gran efecto en la calidad de vida de aquellos que las padecen, tratándose así de un campo en continuo estudio.

La actividad eléctrica del corazón está íntimamente relacionada con los potenciales de acción cardíacos (PA), que son una medida de la forma de onda del potencial de membrana de los miocitos cardíacos, y se traduce en la actividad eléctrica de dicha célula tanto durante la sístole como durante la diástole del órgano. La morfología de los potenciales de acción cardíacos viene dada por las corrientes iónicas entrantes y salientes de las células a través de los canales iónicos, que son moléculas de glucoproteínas que localizadas en la membrana celular que presentan un poro con la capacidad de abrirse y cerrarse para permitir el paso de iones entre el espacio intracelular y el extracelular, destacando que las corrientes positivas son las entrantes/despolarizantes (I_{Na} , y $I_{Ca,L}$ y el intercambiador de calcio sódico [$I_{Na/Ca}$]) y las negativas corresponden a las corrientes iónicas hacia afuera (predominantemente I_K repolarizantes e I_{Cl}) responsables de la repolarización del potencial de acción.

Dichos potenciales de acción pueden ser afectados por diferentes factores y, en consecuencia, tener efectos sobre la actividad eléctrica cardíaca, entre los cuales se encuentran las alteraciones de los canales iónicos, el desequilibrio de los electrolitos (como el potasio, el calcio o el sodio), la isquemia, los fármacos, las enfermedades cardíacas o la estimulación eléctrica externa; pudiendo tener consecuencias en el ritmo y la función cardíaca general, generando insuficiencia cardíaca, arritmias u otros trastornos cardiovasculares. Por ello, el estudio de estos factores es fundamental tanto para el creciente estudio de dichas patologías como para el desarrollo de tratamientos efectivos para ello.

En el presente Trabajo de Fin de Grado se tiene como objetivo el estudio del efecto de los fármacos en la actividad eléctrica, pero partiendo de la base de que frecuentemente los pacientes no toman un solo tipo de fármaco, sino que se combinan varios para poder tratar las diferentes patologías que padecen. Así, se cree de vital importancia el estudio de diferentes fármacos de uso común combinados entre sí, de modo que se puedan estudiar los efectos que presentan conjuntamente en los potenciales de acción cardíacos.

El mecanismo de acción de los fármacos es el que dictamina el efecto que tendrán los mismos sobre los canales iónicos, pudiendo ser bloqueadores de canales de sodio, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores de canales de potasio o activadores de canales de potasio, entre otros ejemplos. Esto es lo que provoca una variación en la morfología y longitud de los

potenciales de acción y, en consecuencia, lo que tendrá un mayor o menor efecto sobre la actividad cardíaca. Por ello, es necesario estudiar cómo afectan dichos fármacos a los potenciales de acción cardíacos, tanto de manera individual como combinados entre sí (Barker et. al, 2017).

El estudio se realizará mediante modelos computacionales, ya que desde hace décadas es posible modelar computacionalmente la actividad eléctrica del miocardio, siendo posible estudiar y analizar los efectos eléctricos de los fármacos en el mismo. Dichos modelos posibilitan la simulación del potencial de acción con un gran realismo y en condiciones difícilmente reproducibles de manera experimental permitiendo su estudio sin las limitaciones propias de la experimentación, aunque inevitablemente padecen de la problemática inherente al modelado matemático.

El antecedente más inmediato del presente TFG es el Trabajo de Fin de Máster (TFM) realizado por el estudiante del Máster Universitario en Ingeniería Biomédica Ander Loidi Yarza durante el curso 2021-22 en el mismo grupo de investigación en el que se ha llevado a cabo este proyecto. En dicho TFM se abordó el estudio mediante modelos computacionales de los efectos protectores o efectos secundarios para el corazón de fármacos en isquemia aguda. La diferencia entre ambos trabajos es que en el presente TFG se estudia el efecto de los fármacos en corazones sanos que no presentan problemas de isquemia y, además, se ha estudiado el efecto de la combinación de fármacos.

Por otra parte, además de lo anterior, en este trabajo se han estudiado las diferencias existentes entre hombres y mujeres en cuanto a los efectos secundarios de los fármacos, por lo que se trata de un abordaje novedoso en cuanto al modelaje computacional de la electrofisiología cardíaca. De este modo, se incluye en este trabajo el cumplimiento del Objetivo de Desarrollo Sostenible número 5 (ODS 5).

En definitiva, con el objetivo de mejorar la seguridad respecto a las terapias existentes y la salud de los pacientes, se ha considerado conveniente el estudio de la combinación de 95 fármacos usados actualmente en la práctica clínica, incluyendo antiarrítmicos, antiplaquetarios, antipsicóticos, opioides, antibióticos, entre otros; mediante el modelo matemático de O'Hara y Rudy para cardiomiocito ventricular aislado; ya que creo que se trata de un trabajo perfecto para concluir mi formación en ingeniería biomédica y seguir aumentando mis conocimientos en el área de la bioelectricidad y el modelado eléctrico, además de aplicar las competencias de programación en Matlab aprendidas durante todo el grado, de modo que este trabajo permita aportar conocimientos que contribuyan de manera favorable a este ámbito de la investigación.

Todo ello forma parte de una tarea característica de la Ingeniería Biomédica, que es el modelado computacional y que es objetivo de este Trabajo Fin de Grado. De manera más concreta, entre las competencias específicas descritas en el título de Grado en Ingeniería Biomédica impartido por la Universidad Politécnica de Valencia se encuentra, en el número 14, la competencia siguiente:

“Capacidad de desarrollar, programar y aplicar métodos matemáticos en el análisis, la modelización y la simulación del funcionamiento de los seres vivos y de los sistemas y procesos utilizados en biología y medicina”

Entre otras capacidades relacionadas con dicha titulación, es precisamente la competencia 14 la que se justifica y desarrolla en el presente Trabajo Fin de Grado.

CAPÍTULO 2 INTRODUCCIÓN

2.1. EL CORAZÓN

2.1.1. Anatomía y fisiología cardíaca

El corazón es el órgano principal del sistema circulatorio, encargado de la realización del transporte e intercambio de nutrientes, desechos celulares, hormonas y otras materias fundamentales del cuerpo humano, presenta una forma de cono invertido con la punta, denominada ápex, orientada hacia el lado izquierdo (ver Figura 2.1). Los componentes principales de este sistema son la sangre, que es el líquido que funciona como medio de transporte; los vasos sanguíneos, que son los conductos que distribuyen la sangre a los diferentes tejidos del organismo, y se diferencian entre venas y arterias; y el corazón, que es el órgano contráctil situado en el tórax encargado de impulsar la sangre (P. A. (University of M. laizzo 2006)).

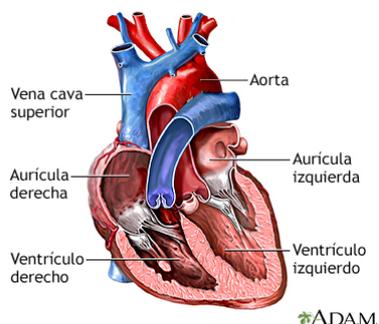


Figura 2.1. Representación anatómica del corazón. Fuente: A.D.A.M, 2021

Cavidades cardíacas

El corazón se constituye de cuatro cavidades, siendo estas dos aurículas, que se sitúan en la parte superior; y dos ventrículos, en la inferior (ver Figura 2.2). Dichas cavidades están separadas mediante los tabiques auriculares y ventriculares, aunque están conectadas entre sí a través de las válvulas cardíacas, que son unas estructuras móviles que permiten el paso unidireccional de la sangre, de modo que impiden el flujo de sangre retrógrado. Comunicando las aurículas y los ventrículos se tienen las válvulas auriculoventriculares (AV), que impiden el paso sanguíneo cuando se produce un aumento de la presión debido a la sístole o contracción auricular. Concretamente, la aurícula y el ventrículo derechos se comunican mediante la válvula tricúspide, y la aurícula izquierda con el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. Por otra parte, las válvulas cardíacas que se sitúan entre los ventrículos y las arterias se denominan válvulas semilunares, cuya función es impedir que la sangre de las arterias regrese al corazón, siendo estas la válvula pulmonar y la arterial.

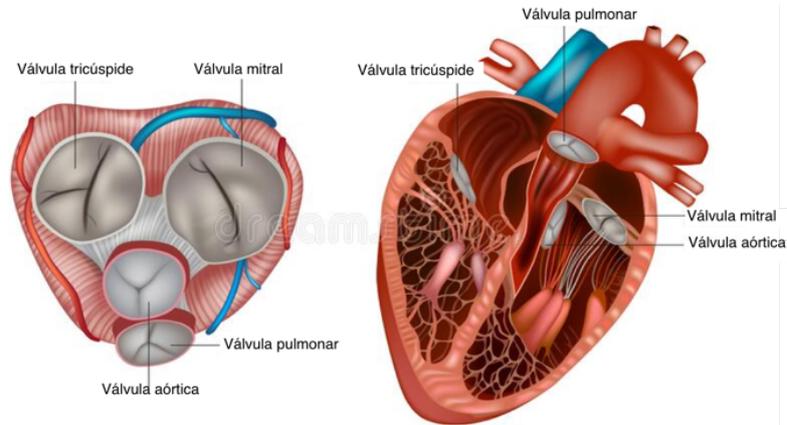


Figura 2.2. Válvulas cardíacas. Fuente: modificación del porfolio de Viktoriia Kasyanyuk

Pared cardíaca

Las distintas cavidades del corazón enunciadas se forman por tres capas tisulares de diferentes características como se puede observar en la Figura 2.3: el pericardio, el miocardio y el endocardio.

El pericardio es la capa más externa, tratándose de un saco delgado lleno de líquido que rodea el corazón para protegerlo y evitar la fricción durante las contracciones cardíacas. Se puede diferenciar entre el pericardio fibroso y el seroso.

El miocardio es la capa intermedia y más gruesa, correspondiente al músculo cardíaco, por lo que está formado por fibras musculares estriadas especializadas, los cardiomiocitos. Sus principales funciones son la realización de la contracción del corazón, la conducción de los estímulos eléctricos y la protección de las cámaras cardíacas.

Finalmente, el endocardio es la capa más interna y se trata de una membrana que recubre el interior de las cavidades del corazón, incluyendo las valvas cardíacas (Serrano, 2023).

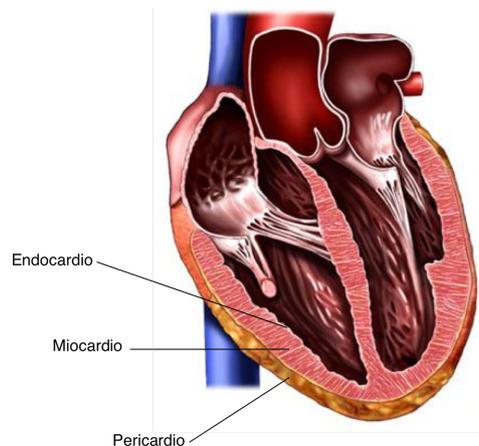


Figura 2.3. Anatomía cardíaca. Fuente: modificado de RWJBarnabas Health

2.1.2. El ciclo cardiaco: el corazón como bomba

El ciclo cardiaco se define como la sucesión ordenada de movimientos del corazón que se repite con cada latido. Este proceso se puede dividir en dos fases: la diástole, que es la fase del ciclo en la que los ventrículos están relajados, por lo que las válvulas auriculoventriculares permanecen abiertas y permiten el llenado de los ventrículos de sangre oxigenada; y la sístole, durante la cual los ventrículos se contraen y eyectan la sangre que contienen hacia los vasos sanguíneos, concretamente las arterias que emergen de ellos, para ello, durante esta fase las válvulas semilunares se abren y las auriculoventriculares se cierran (ver [Figura 2.4](#)).

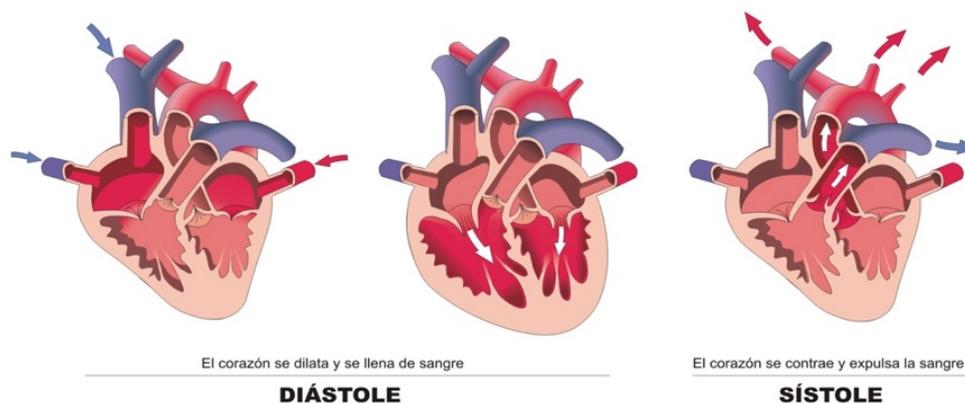


Figura 2.4. Movimientos de diástole y sístole del ciclo cardiaco. Fuente: ITE. José Alberto Bermúdez

Concretamente, en cada latido del corazón, este expulsa por la arteria aorta una cantidad concreta de sangre que ha sido previamente oxigenada y que es distribuida al resto del organismo por los vasos sanguíneos irrigando así todas las células. Tras haber cedido el oxígeno y los nutrientes a los diferentes tejidos del organismo, la sangre se recoge en las venas, que son los conductos encargados de retornarla nuevamente al corazón para que vuelva a ser oxigenada, cerrando de este modo el sistema de circulación general, mayor o sistémica. Y finalmente, al llegar al corazón, la sangre recorre el sistema de circulación pulmonar o menor, que es el encargado de oxigenarla nuevamente tras haber irrigado de manera previa todos los tejidos del organismo, de modo que se trata de un circuito completo y cerrado.

Todo este proceso es consecuencia de los movimientos de diástole y sístole, que son el resultado de la sucesión de distintos fenómenos eléctricos y mecánicos, además del cambio de presión, flujo y volumen de sangre que se producen en cada latido (Tamargo & Delpón, 2010).

2.1.3. Sistema eléctrico de conducción: el origen del latido cardiaco

El ciclo cardiaco es consecuencia del sistema de conducción eléctrico del corazón, que presenta un sistema que genera impulsos eléctricos y provoca la contracción de las células miocárdicas capaces de transmitir el impulso eléctrico, hecho que da lugar a los latidos y al ritmo cardiaco.

El sistema de conducción cardiaco tiene como finalidad garantizar la contracción coordinada de las cavidades cardiacas, de modo que es el que permite que el corazón actúe como bomba, siendo cada latido consecuencia de la contracción del músculo.

Los cuatro elementos que componen este sistema son:

1) *El nodo sinusal o sinoauricular (SA)*

Se trata de una región situada en la aurícula derecha, formada por células marcapasos, que son las encargadas de producir de manera continua un impulso eléctrico, el potencial de acción, que es el que se transmite a través del sistema de conducción eléctrica del corazón, haciendo que se contraiga y estableciendo el ritmo cardiaco, denominado ritmo sinusal (Monfredi, O. y otros, 2010).

2) *El nodo auriculoventricular o atrioventricular (AV)*

Es la parte del sistema de conducción eléctrica del corazón que conecta eléctricamente las aurículas y los ventrículos para coordinar los latidos en la parte superior del corazón. Está formado por células cardiacas especializadas, que tienen como función retrasar la transmisión del impulso para que la sangre llegue a los ventrículos previamente a la contracción (Campbell, N., y Reece, J., 2002).

3) *El Haz de His*

Se trata de un conjunto de células miocárdicas especializadas para la conducción eléctrica que transmiten los impulsos desde el nodo auriculoventricular hasta los ventrículos, bifurcándose en dos ramas, izquierda y derecha.

4) *Las fibras de Purkinje*

Son fibras conductoras especializadas localizadas dentro de las paredes de los ventrículos, encargadas de transmitir los impulsos eléctricos a las células de los ventrículos, que harán que los ventrículos se contraigan (Ehrlich, A. y otros, 2021).

Conforme el impulso eléctrico se propaga por el corazón, la membrana de los cardiomiocitos se despolariza (aumenta el valor del potencial de membrana) y repolariza (vuelve al reposo), hecho que genera dipolos eléctricos. Los dipolos individuales se suman y generan vectores eléctricos generales que tienen magnitud, dirección y sentido (Hall, J. E y Hall, M. E., 2021).

En la Figura 2.5, se puede observar el ECG de un corazón sano, que consiste en distintas ondas indicadoras de la despolarización y repolarización de las diferentes estructuras del corazón, que dan lugar a las siguientes ondas características de un electrocardiograma (Azcona L., n.d):

- 1) Onda P: representa el instante en que las aurículas se contraen y envían sangre hacia los ventrículos.
- 2) Segmento PR: periodo en el que las aurículas terminan de vaciarse y se produce una relativa desaceleración en la transmisión de la corriente eléctrica a través del corazón, previamente al inicio de la contracción de los ventrículos.
- 3) Complejo QRS: engloba la despolarización correspondiente al momento en que los ventrículos se contraen y expulsan su contenido sanguíneo y la posterior repolarización auricular.
- 4) Segmento ST: meseta ventricular mientras las aurículas se han repolarizado.
- 5) Onda T: representa el momento en que el corazón se encuentra en un periodo de relajación, una vez que se ha eyectado la sangre de los ventrículos.

- 6) Onda U: no siempre aparece y está relacionada con una lenta repolarización de las fibras de Purkinje o una repolarización de los músculos papilares del interior de los ventrículos. Puede ser basal y fisiológica o puede asociarse a una patología.

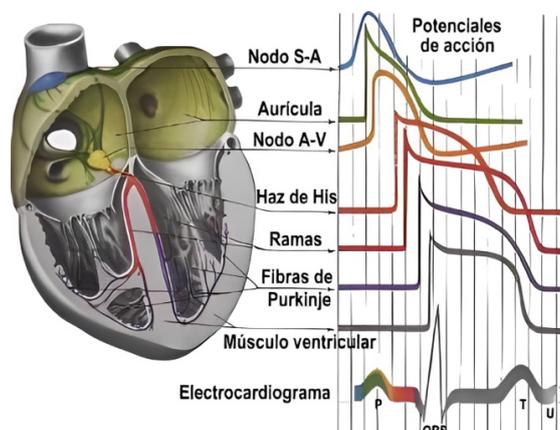


Figura 2.5. Relación del potencial de acción de las diversas regiones cardíacas al ECG superficial. Fuente: Elsevier, 2005. [dejarla]

Cabe destacar que el intervalo QT en un electrocardiograma es una medida indicadora de la duración total de la despolarización y repolarización ventricular, por lo que su alargamiento o acortamiento está influenciado directamente por la duración del potencial de acción cardíaco.

Este hecho es particularmente importante para este estudio dentro del área de la bioelectricidad debido a que, como se explicará posteriormente con un mayor grado de detalle, algunos fármacos pueden afectar de manera considerable a los canales iónicos, y por consecuencia, pueden variar la duración de potencial de acción cardíaco causando un acortamiento o alargamiento de este y, por lo tanto, pueden variar el intervalo QT que visualizaremos mediante el ECG. De esta manera, se trata de un intervalo mediante el cual se puede determinar la cardiotoxicidad de los fármacos, incluyendo medicamentos indicados para tratar diferentes patologías, entre las cuales se encuentran las arritmias, infecciones, trastornos psiquiátricos o cáncer, entre otros.

2.2. ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA

2.2.1. Conducción a través de la membrana celular cardíaca. Mecanismos de transporte

La membrana celular está formada por dos capas de lípidos, y tiene la función de separar el medio intracelular (interior de la célula) del medio extracelular); además, es plana, curvada, flexible y de unos 80 Å. Los dos medios separados son conductores mientras que la membrana es eléctricamente aislante, por lo que entre estos tres elementos se forma un condensador con una capacidad de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ (Guyton y Hall, 2011).

Los iones presentes en la célula son el calcio (Ca^{2+}), el sodio (Na^+), el potasio (K^+) y el cloro (Cl^-); y el movimiento de dichos iones entre los medios intracelular y extracelular depende tanto de la difusión como del campo eléctrico, que son los que determinan las concentraciones iónicas en

ambos lados de la membrana celular. Por una parte, la difusión es el fenómeno que permite que los iones se muevan desde las zonas con mayor concentración hasta las de menor; estableciendo un sentido del movimiento que siempre será igual para cada ion, debido a que las concentraciones de estos entre el medio intracelular y extracelular no cambian lo suficiente como para modificarlo. Por otra parte, el campo eléctrico establece el movimiento iónico dependiendo de su carga, por lo que los iones negativos tienden a desplazarse hacia zonas positivas, mientras que los positivos, hacia zonas negativas; con esto, se puede observar que el campo eléctrico depende del potencial de membrana (V_m), por lo que el movimiento de los iones variará dependiendo de si este es positivo o negativo.

No obstante, como se ha comentado anteriormente, la membrana se trata de un elemento aislante y semipermeable, por lo que, para permitir el flujo de iones, que son hidrofílicos e inmiscibles en los lípidos de la membrana, se requieren mecanismos de transporte específicos, que se pueden clasificar en mecanismos pasivos (canales iónicos, intercambiadores y cotransportadores) o mecanismos activos (bombas).

⇒ Canales iónicos

Los canales iónicos presentes en la membrana celular son proteínas que atraviesan la membrana mediante poros hidrofílicos que presentan selectividad iónica, es decir, solo permiten el paso de los iones “blanco” mediante difusión. Los canales iónicos fundamentales para los potenciales de acción cardiacos son los canales de Na^+ , de K^+ , de Ca^{2+} y de Cl^- , que permite que los iones eviten el núcleo hidrofóbico de la membrana plasmática que, de lo contrario, frenaría o bloquearía su entrada a la célula. Mediante una corriente eléctrica se mide el flujo de iones que atraviesa la membrana celular, que es el que puede hacer cambiar el potencial de membrana.

Son estructuras que pueden adoptar diferentes estados conformacionales dependiendo de su respuesta a un estímulo, que suele ser el potencial de membrana, por lo que en este caso estos canales se denominarían canales voltaje-dependientes; aunque también pueden ser ligando-dependientes en el caso en que su estado conformacional dependa de la unión o separación de algún ligando, a partir de fuerzas mecánicas.

El estado conformacional se define a partir de las compuertas de activación e inactivación, que pueden estar presentes una o varias compuertas de cada tipo en cada canal. Para los canales voltaje-dependientes, la probabilidad de apertura de las compuertas de activación aumenta al aumentar el potencial de membrana, mientras que la probabilidad de apertura de las compuertas de inactivación disminuye al disminuir este, como se puede observar en la Figura 2.6.

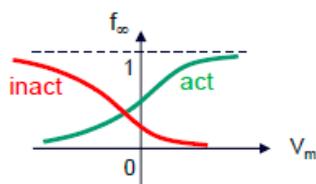


Figura 2.6. Probabilidad de apertura de las compuertas de activación e inactivación. Fuente: Ferrero, 2022.

En cuanto a los estados conformacionales, en el caso de los canales voltaje-dependientes, pueden presentarse tres tipos (ver Figura 2.7): abierto (permite el paso de los iones, por lo que es conductor), en reposo o cerrado e inactivo (no conductores).



Figura 2.7. Estados conformacionales de un canal iónico con puertas de activación e inactivación voltaje-dependientes. Fuente: elaboración propia.

Solo en el caso en el que el canal iónico esté abierto se tendrá corriente iónica, que será tanto por difusión como por campo eléctrico. En el caso de la corriente por difusión, el flujo de iones irá desde el medio con mayor concentración hasta el de menor concentración; mientras que, en el caso de la corriente por campo iónico, los iones se desplazarán en función de la carga, por lo que las cargas positivas irán hacia las zonas negativas, y viceversa.

Los gradientes de difusión y de campo eléctrico son diferentes para cada ion, siendo los más característicos el calcio (Ca^{2+}), el sodio (Na^+), el potasio (K^+) y el cloro (Cl^-). Como se puede ver en la Figura 2.8, tenemos dos situaciones diferentes: cuando el medio intracelular presenta un potencial menor al potencial extracelular (A), y al contrario (B).

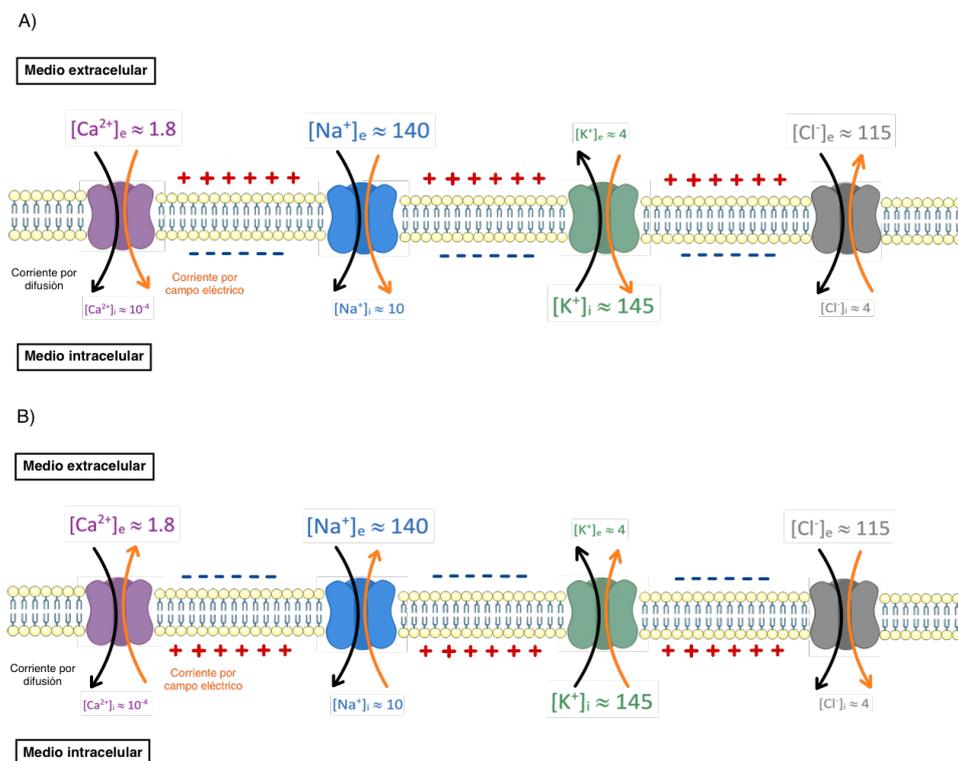


Figura 2.8. Gradientes de difusión y campo eléctrico en canales iónicos abiertos en la membrana celular cardiaca de calcio, sodio, potasio y cloro para: A) potencial de membrana menor en el medio intracelular

que en el extracelular y B) potencial de membrana en el medio intracelular mayor que en el extracelular.
Fuente: elaboración propia.

⇒ Intercambiadores

Los intercambiadores iónicos tienen como finalidad realizar el intercambio de iones entre los medios intracelular y extracelular. Destacamos el intercambiador Sodio-Calcio y el intercambiador Sodio-Protones. En cuanto al intercambiador Sodio-Calcio, es el mecanismo básico de extracción del calcio, por lo que extrae un ion de calcio de la célula por cada tres iones de sodio que introduce; todo ello sin requerir energía, ya que aprovecha el gradiente favorable del sodio para extraer el calcio. Y en cuanto al intercambiador Sodio-Protones, contribuye a la regulación del pH, por lo que introduce un ion de sodio y extrae un protón.

⇒ Cotransportadores

Los cotransportadores son mecanismos de transporte en los que un ion tiende a salir de la célula de manera pasiva, aunque en el camino arrastra con él a otros iones. El cotransportador Cloro-Potasio es el mecanismo de extracción básico del cloro y consiste en que el potasio tiende a salir de la célula por difusión, y arrastra con él a un ion de cloro; no requiere energía debido a que se vale del gradiente favorable del potasio.

⇒ Bombas

Las bombas iónicas son mecanismo de transporte activo, por lo que necesitan energía (ATP) para que el transporte se dé, ya que en este caso se trata de un movimiento de iones contrario al gradiente de difusión o de campo eléctrico. Destacamos dos tipos: las bombas intercambiadoras, como la bomba Sodio-Potasio que por cada dos iones de potasio que se introducen en la célula salen tres de sodio; o las bombas de un solo ion, como la bomba de calcio, encargada de extraer calcio del interior al exterior de la célula.

2.2.2. Potencial de acción cardiaco

Los cardiomiocitos son células excitables, por lo que presentan la capacidad de generar un potencial de acción al recibir un estímulo externo suficientemente grande. Partimos del reposo, el interior de la membrana celular presenta una carga negativa, mientras que el exterior, una positiva; entonces, la diferencia de potencial entre ambos medios es de -85 mV, conocido como potencial de membrana de reposo.

Durante el potencial de acción cardiaco, que tiene una duración entre 150 y 300 ms, los diferentes canales iónicos presentes en la membrana celular contribuyen de una manera determinada, diferenciándose cinco fases, como vemos en la Figura 2.9.

- 1) FASE 0: DESPOLARIZACIÓN. El cardiomiocito en reposo recibe un estímulo, por lo que si aumenta su potencial de membrana hasta alcanzar el umbral entorno a los -60 mV empiezan a abrirse las compuertas de activación de algunos canales de sodio voltaje-dependientes, que presentan un total de tres compuertas de activación y dos de inactivación, de modo que empieza la entrada masiva de iones de sodio. Las compuertas presentan unas constantes de tiempo muy pequeñas, de modo que la corriente es muy rápida y se produce una gran pendiente, llegando hasta los 30 mV.

- 2) FASE 1: ESPIGA. Se produce una repolarización corta y rápida debido a que se activa la corriente transitoria I_{to} , que cuenta con una compuerta de activación y otra de inactivación, produciendo la salida por difusión de potasio.
- 3) FASE 2: MESETA. Las compuertas de inactivación de los canales de calcio son muy lentas, por lo que hay un periodo breve en el que compite la entrada de calcio con la salida de potasio, por lo que el potencial de membrana se mantiene estable.
- 4) FASE 3: REPOLARIZACIÓN. El potencial de membrana disminuye por la salida de potasio en el momento en el que las compuertas de inactivación de los canales de calcio se cierran. El potasio, en primer lugar, sale de la célula por los canales de I_{Kr} y posteriormente por los de I_{Ks} .
- 5) FASE 4: REPOSO. Debido a la salida de potasio, el potencial de membrana es lo suficientemente bajo como para que las compuertas de activación de estos canales se cierren, por lo que los iones de potasio restantes salen por el canal I_{K1} , que no tiene compuertas, hasta que se alcanza de nuevo el reposo en -85 mV.

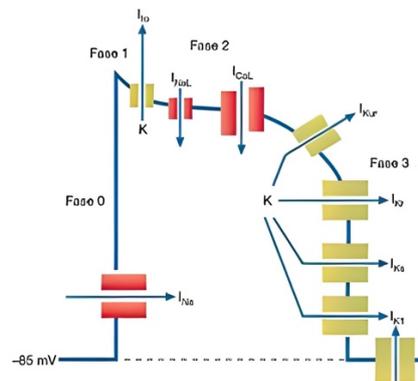


Figura 2.9. Esquema de las fases que conforman el potencial de acción de una célula cardíaca y las corrientes asociadas. Fuente: Assunção, J., 2022

2.3. BIOELECTRICIDAD DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS

Una arritmia, o latidos cardíacos irregulares, es una alteración de la frecuencia o ritmo cardíaco que se detecta a nivel macroscópico del órgano. No obstante, esto tiene origen a nivel microscópico, del metabolismo, ya que la bioelectricidad tiene una naturaleza multiescala, por lo que lo que ocurre a una escala tiene consecuencia en el resto de ellas.

Cuando el ritmo cardíaco es regular y se origina en el nodo sinusal, se trata del ritmo que conocemos como normal o fisiológico, comprendido entre 60 y 100 latidos por minuto; sin embargo, si el ritmo aumenta por encima de este valor se denomina taquicardia mientras que, si es inferior, bradicardia. Estas situaciones pueden ser fisiológicas, por consecuencia de las funciones normales de nuestro organismo, o patológicas, en las que el ritmo deja de ser sinusal y se convierte en un ritmo anómalo, siendo esto una arritmia o disritmia. Las arritmias se denominan de manera diferente según la parte del corazón en la que se produzca y las

características que se presenten, siendo la fibrilación auricular, la taquicardia y la fibrilación ventriculares los tres casos más comunes.

Es importante remarcar que las arritmias producidas en los ventrículos presentan mayor riesgo de mortalidad y, además, se dan de manera súbita debido a un conjunto de factores. Entre los diferentes factores que promueven la aparición de arritmias, un impulso originado de forma anómala y una conducción anormal del impulso han de coexistir para que ocurra dicho fenómeno.

2.3.1. Impulso anómalo

Hay diferentes factores que promueven la aparición de un impulso anómalo, pero entre ellos, el mayor contribuyente es la ectopicidad ventricular debida a una heterogeneidad en la repolarización, como podemos ver ejemplificado en la Figura 2.10, donde se puede observar que si dos células cardiacas cercanas han experimentado modificaciones electrofisiológicas respectivamente de tal manera que alteren la morfología de su potencial de acción (PA), pueden originar un latido prematuro la una en la otra; concretamente debido a que en un instante t_0 una de las células presenta un potencial de reposo negativo debido a que ya se ha repolarizado (color azul), a la vez que la célula cercana tiene un potencial de acción más largo (color rojo) y tiene en ese mismo instante un potencial negativo. En este contexto, se genera una corriente debido a la diferencia de potenciales que es capaz de generar un impulso anómalo o latido prematuro (color verde) sobre la célula ya repolarizada.

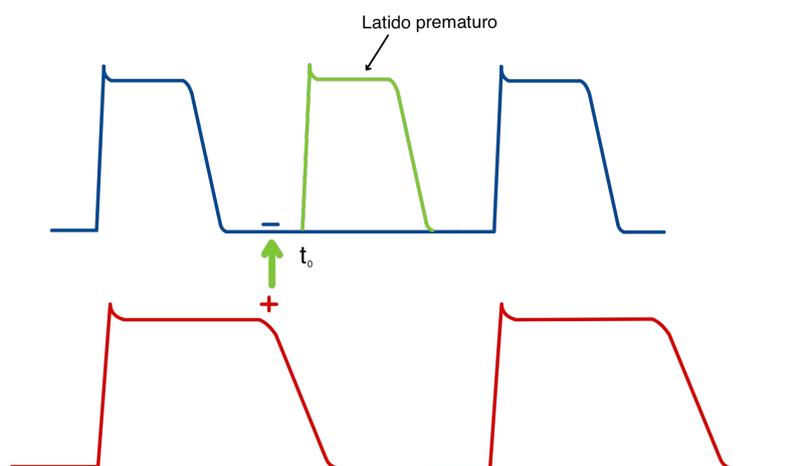


Figura 2.10. Latido prematuro generado por heterogeneidad electrofisiológica presente en el tejido.

Fuente: elaboración propia

2.3.2. Conducción anómala del impulso

Para entender la conducción o propagación de un impulso se debe definir el frente de onda, que se trata de los cardiomiocitos que han recibido el estímulo del PA y se propaga a todos los cardiomiocitos cercanos que no están excitados; y la zona refractaria, que es el periodo de tiempo durante el cual los cardiomiocitos no pueden ser excitados de nuevo ni responder a un estímulo eléctrico, por lo que no es posible generar otro PA y se impide la propagación de señales eléctricas adicionales.

La conducción anómala del impulso se produce cuando existen obstáculos en la propagación, como podrían ser cicatrices o alteraciones en el periodo refractario de los cardiomiocitos, que producen que cambie el comportamiento de la propagación del PA, produciendo bloqueos transitorios en la propagación. Estas alteraciones en la conducción pueden causar latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares.

2.4. FARMACOTERAPIA

La farmacoterapia es el medio no invasivo que se utiliza comúnmente para la curación o alivio de las enfermedades cardiovasculares, y se define como la ciencia y aplicación de los medicamentos con el objetivo de prevenir y tratar estas enfermedades. Concretamente, los fármacos cardiovasculares actúan sobre el funcionamiento del corazón y la circulación sanguínea, por lo que su continuo desarrollo permite la obtención de numerosos logros elaborando fármacos capaces de prevenir e incluso tratar por completo dichas patologías.

Dentro de la farmacoterapia se precisa de la seguridad farmacológica, que es un campo científico con la finalidad de predecir los efectos adversos causados por un fármaco de modo que se pueda determinar su nivel de peligrosidad. Para ello, se estudian los efectos farmacológicos en los órganos primarios, que son el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio; y en los secundarios, incluyendo el sistema renal y el sistema gastrointestinal. Esto presenta una elevada importancia debido a que existen fármacos que aun teniendo como objetivo la mejora de la salud de los pacientes, pueden provocar un empeoramiento de esta, ya que pueden alterar la actividad normal del organismo y, por ende, afectar a la actividad cardíaca y ser precursores de arritmias. Estos fármacos son catalogados como “peligrosos” y es necesario estudiarlos en profundidad para evitar efectos nocivos en la salud de los individuos que los necesitan para el tratamiento de una determinada patología.

El uso de diferentes fármacos y el estudio de los efectos que producen en conjunto adquiere una gran importancia en esta área de estudio, debido a que existe un cuantioso número de pacientes de edades avanzadas que precisan diferentes tipos de fármacos para poder preservar una buena salud y, por consiguiente, una buena calidad de vida. Sin embargo, estos diferentes fármacos combinados pueden afectar a distintos canales iónicos de las células, pudiendo llegar a alterar su actividad normal y, contrariamente a su objetivo inicial, perjudicar la salud de los pacientes.

2.4.1. Efectos farmacológicos adversos en el sistema cardiovascular. EADs

Los *early afterdepolarizations* (EADs, por sus siglas en inglés) son eventos eléctricos anómalos que se producen por despolarizaciones atípicas de los cardiomiocitos que interrumpen la fase I, II o III del potencial de acción cardíaco en el sistema de conducción eléctrico del corazón. Es decir, se generan impulsos eléctricos adicionales y anómalos que interrumpen el ritmo normal del corazón que son causados por un aumento del potencial de membrana durante la fase de repolarización, por lo que esta no llega a completarse (ver Figura 2.11).

Estos eventos pueden ser desencadenados por diferentes factores, entre los cuales se incluyen desequilibrios electrolíticos, fármacos que afectan a la repolarización cardíaca, isquemia (falta de flujo sanguíneo) o enfermedades genéticas.

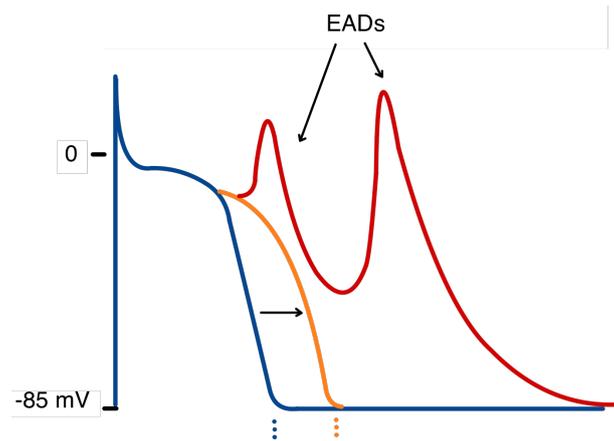


Figura 2.11. Esquema del aumento de la duración del PA hasta la formación de los EADs. Fuente: elaboración propia

Los EADs son precursores de arritmias, ya que pueden originar *Torsade de Pointes* (TdP), taquicardia y otros tipos de arritmias, por lo que pueden conducir a un alargamiento del intervalo QT en el ECG; y serán los eventos que se analizarán principalmente en este TFG.

2.4.2. Iniciativa CiPA

La iniciativa CiPA (*Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay*) es una propuesta de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) que analiza el efecto de los fármacos sobre cuantiosos canales iónicos para conseguir un modelo informático capaz de predecir los riesgos que puede sufrir una célula miocárdica humana, de modo que se realice una búsqueda estandarizada y mecanicista que permita determinar las probabilidades de aparecer TdP, mejorando el modelo empleado actualmente.

Las cuatro líneas de estudio en las que se divide esta complicada tarea según Vicente et al. 2018 son:

- 1) Ensayos *in vitro* para observar los efectos farmacológicos en los canales iónicos de los cardiomiocitos.
- 2) Adición de los efectos de distintos canales iónicos en un modelo informático *in silico* del cardiomiocito ventricular humano.
- 3) Utilización de cardiomiocitos procedentes de células madre pluripotentes inducidas por humanos.
- 4) Evaluación de la respuesta de exposición farmacológica en estudios clínicos en fase I.

2.5. MODELADO COMPUTACIONAL CARDIACO

Para el estudio y análisis de los efectos que provocan los fármacos en la salud cardiaca de los pacientes se utilizan procesos *in silico*, es decir, se emplean modelos computacionales cardiacos cuyas generalidades se explicarán a continuación. Se trata de herramientas con una gran potencia que proporcionan información de gran utilidad, que permiten estudiar y predecir el sistema que reproducen.

Los modelos computacionales cardiacos se basan en descripciones matemáticas con mucho detalle biofísico y electrofisiológico, por lo que son una herramienta cuantitativa que se utiliza de manera creciente para estudiar la eficacia y seguridad de los fármacos y, en particular, de su efecto en el funcionamiento del corazón. Para ello, estos modelos tienen que representar la naturaleza multiescala descrita anteriormente de manera muy exacta ya que todo lo que ocurre a nivel microscópico o celular debe poder dar explicación a lo que ocurre a nivel macroscópico, es decir, a nivel del órgano.

Al modelar la actividad del fármaco es posible determinar sus efectos a la vez que se puede predecir su eficacia ante diferentes situaciones considerando el valor de biomarcadores definidos sobre las variables de interés del sistema; de modo que mediante la modelización computacional obtenemos una significativa disminución tanto del tiempo como, por consecuencia, del coste en el proceso de elaboración de un nuevo fármaco, obteniéndose así un mayor beneficio económico y social.

Los modelos computacionales cardiacos se basan en la modelación correcta de los canales iónicos, debido a que su comportamiento dinámico coordinado es el que permite generar una respuesta precisa del modelo, que en este caso es la generación del PA.

2.5.1. Formalismo de Hodgkin-Huxley. Modelo eléctrico de una célula

El formalismo de Hodgkin-Huxley es el utilizado en el modelo que se emplea en este trabajo. Se trata de un formalismo antiguo basado en el concepto de “compuertas” (Hodgkin y Huxley, 1952) que se sigue utilizando hoy en día para la descripción de los mecanismos iónicos encargados de la propagación del PA en las células excitables. Para ello simplifica en un único circuito eléctrico la membrana celular y todos los canales iónicos presentes en ella, que presentan una probabilidad de apertura que establecerá el estado del canal y, en consecuencia, de la célula completa (ver Figura 2.12).

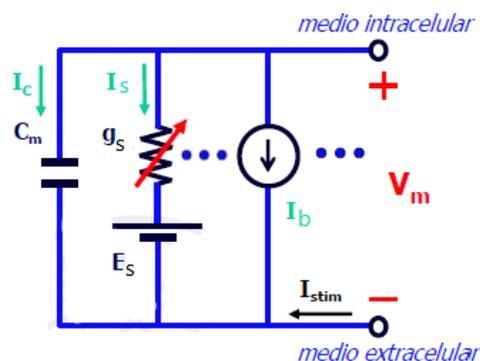


Figura 2.12. Modelo eléctrico de una célula. Fuente: modificado de Ferrero, 2022.

Como ya se ha comentado en el apartado 2.2.1, los canales iónicos son proteínas presentes en la membrana celular que presentan poros selectivos a cierto tipo de iones y ofrecen resistencia al paso de estos, por lo que se utiliza el término de conductancia para expresar este fenómeno, relativo a la facilidad que presenta un canal iónico para el paso de iones a través de su poro. Las compuertas de los canales iónicos se definen como unas estructuras presentes en los canales iónicos que tienen el objetivo de asemejarse a las diferentes estructuras proteicas que forman

los canales; dichas estructuras experimentan reacciones que cambian su conformación dependiendo del voltaje o de la concentración de un ligando, hecho que modifica el comportamiento del canal. Para poder explicar de manera muy exacta este fenómeno, en el formalismo de Hodgkin-Huxley coexisten los canales voltaje y ligando dependientes. Es importante destacar que un mismo canal iónico puede estar constituido por una o varias compuertas de distinto tipo y que estas pueden ser a su vez compuertas de activación o de inactivación.

El potencial de membrana (V_m) representa el campo eléctrico al cual están sometidos los iones, y el potencial de equilibrio del ion (E_s) representa el gradiente de difusión; por lo que podemos representar todos los elementos que atraviesan la membrana celular y permiten el movimiento iónico mediante un circuito eléctrico que modela lo que ocurre tanto en la parte interna como en la externa de la membrana celular.

La membrana celular se representa como un condensador de capacidad C_m ; los canales iónicos se representan por una impedancia g_s ; el conjunto de bombas, intercambiadores y cotransportadores se representan mediante una fuente de corriente de valor I_b ; el potencial de reposo o de equilibrio del ion se define mediante una fuente de alimentación E_s ; y finalmente, en cuanto a I_{stim} , se trata de la corriente de estimulación externa.

Para obtener la ecuación del circuito eléctrico empezamos utilizando la primera ley de Kirchhoff, según la cual la suma de la corriente que atraviesa el condensador I_c , de las corrientes que pasan a través de los canales iónicos (I_s), de la corriente de estimulación externa (I_{stim}), y de la corriente de las bombas, intercambiadores y cotransportadores (I_b) debe ser igual a cero.

$$I_c + I_s + I_{stim} + I_b = 0 \quad (1)$$

Y considerando que I_c e I_s se definen como:

$$I_c = C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} \quad (2) \quad y \quad I_s = g_s \cdot (V_m - E_s) \quad (3)$$

Siendo la impedancia g_s :

$$g_s(V_m, [ligando]) = N_s \cdot \gamma_s(V_m) \cdot f_s(V_m, [ligando]) \quad (4)$$

Donde N_s es el número de canales de la familia s , γ_s la conductancia unitaria (pS) y f_s la fracción de canales abiertos en tanto por uno o probabilidad de apertura del canal. El estado de apertura o de cierre de las compuertas se modela de manera probabilística, basado en el cumplimiento del principio de independencia, de modo que, si no hay competencia entre los ligandos por la afinidad hacia el canal, la $f_s(v_m, [ligando])$ puede calcularse como el producto de la probabilidad de encontrar abierta cada una de las compuertas del canal:

$$f_s(V_m, [ligando]) = f_{v1}(V_m) \cdot f_{v2}(V_m) \cdot \dots \cdot f_{vn}(V_m) \cdot f_{L1}([L]) \cdot f_{L2}([L]) \cdot \dots \cdot f_{Lm}([L]) \quad (5)$$

Y finalmente, de la combinación de las ecuaciones (1), (2), (3) y (4) se obtiene la ecuación (6), que se corresponde con la ecuación del circuito eléctrico de la Figura 2.12:

$$C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} + \sum g_s \cdot (V_m - E_s) + \sum I_{stim} + I_b = 0 \quad (6)$$

Considerando la ecuación (5), se deduce que una compuerta está abierta a partir del mecanismo conjunto de todas las compuertas voltaje-dependientes y ligando-dependientes, que se modelan de forma diferente, como se expone a continuación.

⇒ Compuertas voltaje-dependientes

Para modelar este tipo de compuertas, se necesita definir un tiempo medio que es función del V_m en el que un canal cerrado pasa a estar abierto y viceversa, denominado como tasa de apertura, $\alpha(V_m)$, y tasa de cierre, $\beta(V_m)$, respectivamente. Este proceso no es lineal, por lo que es necesario utilizar un periodo de un lapso infinitesimal para calcular el número de canales que se abren. La fracción de compuertas voltaje-dependientes abiertas se determina a partir de las siguientes ecuaciones diferenciales, que permiten determinar las curvas de activación e inactivación de una compuerta voltaje-dependiente:

$$\frac{df_s}{dt} = \frac{f_\infty(V_m) - f_s(t)}{\tau_f(V_m)} \text{ donde } f_\infty = \frac{\alpha_s(V_m)}{\alpha_s(V_m) + \beta_s(V_m)} \text{ y } \tau_f = \frac{1}{\alpha_s(V_m) + \beta_s(V_m)} \quad (7)$$

Específicamente, f_∞ representa la fracción estacionaria de canales abiertos y τ_f la constante de tiempo asociada a ellos.

⇒ Compuertas ligando-dependientes

Los canales iónicos que presentan este tipo de compuertas poseen un determinado número de receptores, H , a un cierto ligando, L . Al igual que con los canales voltaje-dependientes, un canal ligando-dependiente cerrado puede pasar a abierto determinado por una tasa de apertura, k_a , y por la concentración de ligando, $[L]$. En este tipo de compuertas, la fracción de compuertas abiertas por ligando alcanza un estado de régimen permanente debido a que el número de ligandos que se unen y se desunen se compensa; y viene dada por la siguiente ecuación logarítmica, denominada ecuación de Hill:

$$f_{s,activación} = \frac{1}{1 + \left(\frac{k_m}{[L]}\right)^H} \quad (8)$$

$$f_{s,activación} = \frac{1}{1 + \left(\frac{k_m}{[L]}\right)^H} \quad (9)$$

Donde k_m se denomina constante de semi-activación y corresponde con la concentración de ligando, $[L]$, que debe existir para que la mitad de las compuertas se hallen abiertas (ver Figura 2.13).

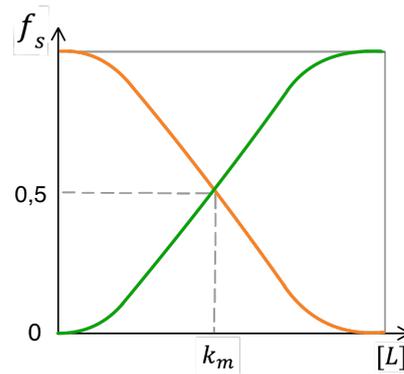


Figura 2.13. Representación gráfica de la fracción de compuertas activadas (verde) e inactivadas (naranja) por ligando. Fuente: elaboración propia.

2.5.2. Modelado de fármacos

Para el modelado de fármacos se aplica la misma metodología descrita para el modelado de las compuertas de los canales ya que los fármacos son diseñados para que puedan unirse a una gran variedad de moléculas receptoras, entre las que se incluyen las estructuras proteicas de los canales iónicos; por tanto, el efecto que producen los fármacos se puede modelar según la teoría de las compuertas ligando-dependentes, cambiando únicamente la nomenclatura. Las ecuaciones que obtenemos para los canales activados e inactivados por fármacos respectivamente son:

$$f_{s,activación\ por\ fármaco} = \frac{1}{1 + \left(\frac{EC50}{[F]}\right)^H} \quad (10)$$

$$f_{s,inactivación\ por\ fármaco} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[F]}{IC50}\right)^H} \quad (11)$$

Donde $[F]$ corresponde con la concentración del fármaco y $EC50$ y $IC50$ son la concentración necesaria de fármaco para que la mitad de las compuertas del canal se exciten o inhiban, respectivamente, lo cual sustituye a la constante de activación k_m .

Diferenciamos los fármacos excitatorios y los inhibitorios, siendo los primeros aquellos que aumentan de manera directa el nivel de respuesta de su receptor mientras que los segundos reducen la actividad del canal de manera indirecta, también denominados antagonistas, que se unen al receptor y ocupan el mismo lugar que un ligando o fármaco que produce la activación del canal, sin embargo, no producen ningún efecto de modo que disminuyen la actividad del canal iónico.

De este modo, siendo conocedores de los efectos de un fármaco sobre la proporción de canales abiertos y obteniendo las funciones de corrientes correspondientes, es posible añadir al modelo el efecto del fármaco para determinar las modificaciones que sufre el PA en la célula (Amanfu et al. 2011).

Para ello, modificando la ecuación (5) añadimos el efecto del fármaco en la fracción de canales abiertos

$$\begin{aligned} f_s(V_m, [ligando]) \\ = f_{V1}(V_m) \cdot f_{V2}(V_m) \cdot \dots \cdot f_{Vn}(V_m) \cdot f_{L1}([L]) \cdot f_{L2}([L]) \cdot \dots \cdot f_{Lm}([L]) \cdot f_{F1}([F]) \\ \cdot f_{F2}([F]) \cdot \dots \cdot f_{FK}([F]) \end{aligned} \quad (12)$$

Actualmente se han publicado versiones distintas de modelos de PA que emplean la formulación de Hodgkin-Huxley, todas ellas incluyendo todas las ecuaciones con una alta complejidad que contienen una serie de bombas, intercambiadores y canales iónicos presentes en los cardiomiocitos, cuya resolución conjunta da como resultado un PA. Estos modelos conllevan tanta dificultad que los hace imposible para ser resueltos de manera analítica, por ello se resuelven mediante aproximaciones con ecuaciones diferenciales. De este modo, para que sea posible resolver este tipo de problemas matemáticos se requieren mecanismos de solución de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) que son implementados en una gran multitud de softwares computacionales, como el empleado en el presente TFG.

CAPÍTULO 3 OBJETIVOS

El presente Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo principal utilizar la simulación computacional para estudiar los efectos sobre la electrofisiología cardiaca de combinaciones de fármacos. En concreto, se trata de estudiar qué combinaciones de fármacos minimizarían los efectos secundarios cardiotóxicos, es decir, aquellos efectos secundarios que ponen en peligro el funcionamiento del corazón.

Y con ello, los subobjetivos del trabajo serían:

- Desarrollar un modelo matemático del efecto combinado de fármacos sobre el potencial de acción cardiaco.
- Implementar este modelo en un software realizado en Matlab.
- Seleccionar aquellos fármacos que generan EADs en las células cardiacas.
- Para cada uno de los fármacos anteriores, seleccionar fármacos combinados que reduzcan el riesgo de EADs.
- Llevar a cabo las simulaciones anteriores tanto para hombre como para mujer.
- Llevar a cabo las simulaciones anteriores para células de epicardio, endocardio y midmiocardio.
- Llevar a cabo las simulaciones anteriores para diferentes concentraciones de los fármacos estudiados.
- Sobre la base de las simulaciones realizadas, seleccionar las combinaciones de fármacos más protectoras para el corazón.

CAPÍTULO 4 DESARROLLO DEL SOFTWARE

En el presente Trabajo Fin de Grado se efectúa el análisis del efecto cardioprotector de la combinación de diferentes fármacos por medio de la simulación computacional de cardiomiocitos individuales aislados (simulación OD).

Los modelos computacionales son las herramientas que posibilitan el modelado y la simulación de la actividad eléctrica cardíaca a nivel microscópico, es decir, a nivel celular. De este modo, se permite tanto el estudio como la prevención de los posibles efectos proarrítmicos que pueda provocar la combinación de diferentes fármacos, ya que se permite una comprensión exhaustiva del comportamiento de las corrientes iónicas.

4.1. ENTORNO DE PROGRAMACIÓN Y *HARDWARE* EMPLEADO

Se ha utilizado el entorno de programación de MATLAB (Matlab 2022) en su versión r2022b para implementar y desarrollar el conjunto de modelos y programas empleados para alcanzar los objetivos del trabajo y realizar el estudio. MATLAB es un sistema software que emerge de la abreviatura del vocabulario inglés “MATrix LABoratory” y está basado en el cómputo numérico integrando un ambiente de programación con un lenguaje propio, conocido como lenguaje M. Este software es distinguido por la facilidad que brinda en cuanto a la manipulación de matrices se refiere, la representación de datos y funciones y la creación de interfaces de usuario, permitiendo su aplicación en diferentes ámbitos, incluso en una gran variedad de sectores técnicos.

Para este TFG se han desarrollado varios programas que serán descritos posteriormente, tanto destinados a la obtención de variables necesarias para el análisis de las diferentes combinaciones de fármacos como orientados a la representación gráfica de resultados.

Respecto al *Hardware*, es necesario mencionar que ha sido esencial contar con un ordenador dotado de 64GB de RAM, ya que Matlab almacena las matrices en esta, y un procesador de última generación con 8 núcleos y 16 hilos a 5,4 GHz con el fin de que las operaciones computacionales se realicen en el menor tiempo posible.

4.2. MODELO DEL CARDIOMIOCITO VENTRICULAR

Como ya se ha comentado en varios puntos anteriores, se han desarrollado una gran cantidad de modelos de PA desde el origen del modelado computacional y, concretamente en este Trabajo Fin de Grado, se empleará una versión del modelo O’Hara-Rudy (O’Hara et al. 2011) para simular tanto los PA como las corrientes iónicas implícitas de los cardiomiocitos ventriculares humanos. Este modelo se ha calibrado como consecuencia del estudio del comportamiento electrofisiológico de más de un centenar de muestras de corazones humanos y ha sido validado

por la Administración de Alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA), ampliamente aceptada por el gremio científico.

En la Figura 4.1 podemos observar el diagrama del modelo original, basado en el formalismo de Hodgkin-Huxley, donde se incluyen las descripciones matemáticas de quince corrientes que atraviesan la membrana celular vía los canales iónicos, intercambiadores y bombas iónicas, así como la amortiguación del calcio en el medio intracelular y el transitorio de calcio que interviene en el proceso de liberación inducido por calcio (CICR, por sus siglas en inglés).

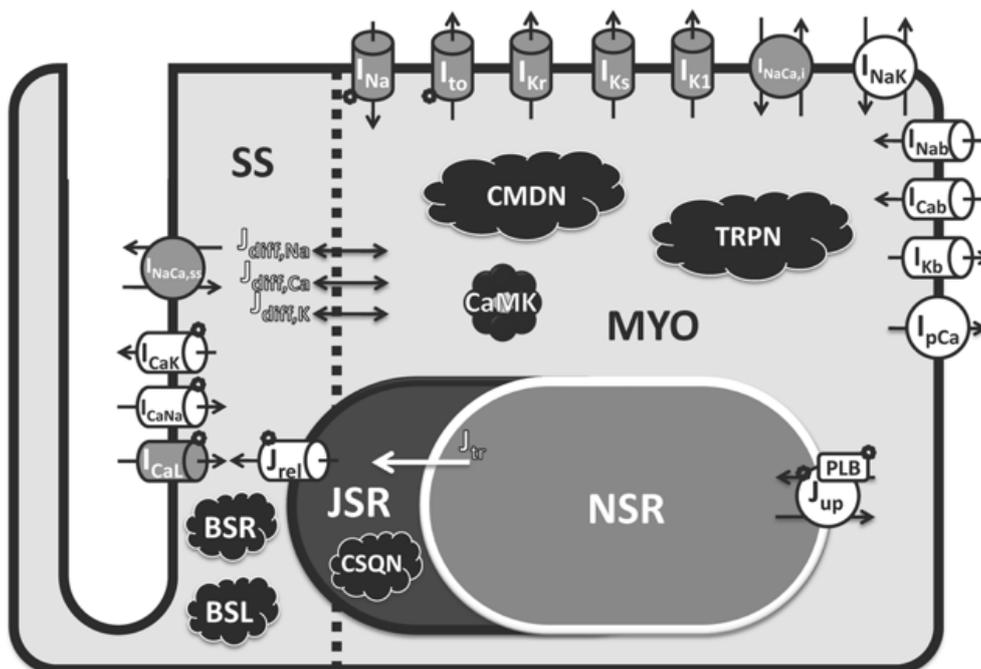


Figura 4.1. Diagrama esquemático del modelo de cardiomiocitos ventriculares humanos del modelo de O'Hara_Rudy. Fuente: O'Hara et al. 2011.

En la Tabla 4.1 se pueden observar todas las corrientes presentes en el modelo.

Corrientes de los canales iónicos de potasio	I_{to}	Corriente transitoria de salida de K^+
	I_{Ks}	Corriente lenta de K^+
	I_{Kr}	Corriente rápida de K^+
	I_{K1}	Corriente rectificadora de K^+
	I_{Kb}	Corriente de fondo de K^+ para ajustar el modelo
	I_{KATP}	Corriente de K^+ sensible a ATP
Corrientes de los canales iónicos de sodio	I_{Na}	Componente rápida de la corriente de Na^+
	I_{NaL}	Componente lenta de la corriente de Na^+
	I_{Nab}	Componente de fondo de Na^+ para ajustar el modelo
Corrientes de los canales iónicos de calcio	I_{CaL}	Corriente de Ca^{2+} de los canales tipo-L
	I_{CaNa}	Componente de Na^+ de la corriente de Ca^{2+} tipo-L
	I_{CaK}	Componente de K^+ de la corriente de Ca^{2+} tipo-L
	I_{Cab}	Corriente de fondo de Ca^{2+} para ajustar el modelo
Corrientes correspondientes a	I_{NaK}	Corriente de la bomba sodio/potasio
	I_{pCa}	Corriente de la bomba de Ca^{2+}

bombas e intercambiadores	I_{NaCa_i}	Corriente del intercambiador sodio/calcio en el MYO
	$I_{NaCa_{ss}}$	Corriente del intercambiador sodio/calcio en el SS
	J_{rel}	Corriente de Ca^{2+} en el receptor de rianodina
	J_{up}	Corriente de la bomba SERCA
Flujos de difusión	$J_{diff,Ca}$	Corriente de difusión del Cl^-
	$J_{diff,K}$	Corriente de difusión del K^+
	$J_{diff,Na}$	Corriente de difusión del Na^+

Tabla 4.1. Corrientes presentes en el modelo de O'Hara. Fuente: elaboración propia

Con la finalidad de obtener valores realistas de la velocidad de despolarización del PA y de su velocidad de propagación, la formulación tanto de la corriente de sodio (I_{Na}) como la de calcio tipo-L (I_{CaL}) está reconfigurado como en (Carpio et al. 2019).

Desde este punto, se han implementado un conjunto de modificaciones en el modelo que son esenciales para que el modelo sea capaz de reproducir la realidad ante la combinación de fármacos, añadiendo su efecto. Los fármacos se han modelado según el desarrollo expuesto previamente en el apartado 2.5.2, sin embargo, en este caso el modelo se ha adaptado para la combinación de tres fármacos, hecho que se explicará posteriormente.

4.3. BASE DE DATOS DE FÁRMACOS

Con el objetivo de realizar el estudio objetivamente, se requiere poder obtener para cada uno de los fármacos estudiados su concentración plasmática terapéutica libre efectiva, conocida más ampliamente como *EFTPC*, por sus siglas en inglés, que corresponde a la concentración de compuesto que no está unido en el plasma sanguíneo a la dosis terapéutica, siendo esta la media del rango. Este valor de concentración resulta útil debido a que permite realizar simulaciones con valores cercanos a él, de modo que se obtengan resultados aproximados a posibles situaciones reales.

Con esto se puede asumir que se requieren tres datos importantes cuando se modela un fármaco, que son: el valor de la *EFTPC*, el valor del coeficiente de Hill, H , y finalmente, el valor de IC_{50} o EC_{50} , según se trate de un fármaco inhibidor o activador, respectivamente.

De manera más concreta, en este trabajo se han tomado en consideración un total de 95 fármacos, provocando todos ellos efectos inhibitorios sobre los distintos canales iónicos. A consecuencia de que los fármacos actúan sobre canales iónicos concretos de las células cardiacas, se han modificado únicamente aquellos que son afectados por los fármacos seleccionados, siendo un total de ocho canales iónicos. Los canales iónicos afectados son los siguientes: la corriente de K^+ de rectificación rápida retardada (I_{Kr}), la corriente saliente transitoria de K^+ (I_{to}), la corriente de K^+ de rectificación lenta retardada (I_{Ks}), la corriente rectificadora de potasio (I_{K1}), la corriente de K^+ ATP-dependiente (I_{KATP}), la corriente de Ca^{2+} tipo L (I_{CaL}), la corriente rápida voltaje dependiente de despolarización de Na^+ (I_{Na}) y la corriente tardía de Na^+ (I_{NaL}).

Todos los agentes farmacológicos han sido recopilados a partir de la compilación de datos efectuada por Clancy y Grandi (Fogli et al. 2021), que resultó de la combinación de la información

realizada por Lancaster y Sobie y también de los compuestos CiPA (Lancaster et al. 2016; Colatsky et al. 2016). Los fármacos incluidos en dicha recopilación, todos con efectos inhibitorios sobre los canales iónicos, se incluyen en la Tabla 4.2, diferenciados por colores (rojo, verde y amarillo) según la peligrosidad de sus efectos de manera individual sobre el corazón. Con el objetivo de cuantificar la peligrosidad de los fármacos se utiliza la despolarización triangulada (TdP, por sus siglas en inglés), que es un término empleado para describir ciertos patrones de alteración de la actividad eléctrica cardíaca, concretamente en el electrocardiograma.

TdP ⁺		TdP ⁻		Riesgo intermedio	
Amiodarone 1	Amiodarone 2	Ajmaline	Ceftriaxone	Amitriptyline	Astemizole
Bepidil 1	Bepidil 2	Cibenzoline	Diazepam	Chlorpromazine 1	Chlorpromazine CiPA
Bepidil CiPA	Cilostazol	Diltiazem 1	Diltiazem 2	Cisapride 1	Cisapride CiPA
Disopyramide	Dofetilide 1	Diltiazem CiPA	Duloxetine	Clozapine	Dasatinib
Dofetilide 2	Dofetilide CiPA	Lamivudine	Linezolid	Desipramine	Diphenhydramine
Donepezil	Flecainide	Loratadine	Mexiletine	Droperidol	Fluvoxamine
Halofantrine	Haloperidol 1	Mexiletine CiPA	Mibefradil 1	Imipramine	Metronidazole
Haloperidol 2	Ibutilide	Mibefradil 2	Mitoxantrone	Nilotinib	Ondansetron CiPA
Methadone	Moxifloxacin	Nifedipinel 1	Nifedipinel 2	Paliperidone	Paroxetine
Procainamide	Quinidine 1	Nitrendipine 1	Nitrendipine 2	Pimozide 1	Pimozide 2
Quinidine 2	Quinidine CiPA	Pentobarbital	Phenytoin 1	Piperacillin	Propafenone
Sotalol	Sotalol CiPA	Phenytoin 2	Prenylamine	Quetiapine	Raltegravir
Sparfloxacin	Terodiline	Propranolol	Ribavirin	Ranolazine CiPA	Risperidone 1
Thioridazine 1	Thioridazine 2	Sitagliptin	Telbivudine	Risperidone 2	Saquinavir
		Verapamil 1	Verapamil 2	Sertindole 1	Sertindole 2
		Verapamil CiPA		Solifenacin	Sunitinib
				Terfenadine 1	Terfenadine 2
				Terfenadine CiPA	Voriconazole

Tabla 4.2. Lista de fármacos clasificados según riesgo de TdP (TdP⁺ en rojo, TdP⁻ en verde, riesgo intermedio en amarillo). Fuente: elaboración propia

Durante este trabajo, se referirá a los fármacos con TdP⁺, o de alto riesgo de alteración de la actividad cardíaca, como fármacos peligrosos; y a los fármacos con TdP⁻, como fármacos seguros.

Notamos que algunos fármacos están designados con “1”, “2” y “CiPA”; los dos primeros casos se deben a que durante la realización de la recopilación se encontraron publicaciones distintas del mismo fármaco con disintos datos para ello. No obstante, no se conocen realmente los valores reales, por lo que se toman en consideración ambas publicaciones. En cuanto a la denominación “CiPA”, son siglas que hacen referencia a la iniciativa “Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay”, que se trata de una iniciativa internacional con la participación de socios industriales, reguladores y académicos, incluyendo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los estados unidos (FDA), como se ha explicado anteriormente en el Apartado 2.4.2.

Para cada uno de los fármacos poseemos el valor de *EFTPC*, *H* e *IC50*, que son necesarios para la modelización computacional, y determinan el efecto de cada agente farmacológico sobre la apertura de distintos canales iónicos en las células cardíacas. Dichos datos están recogidos e implementados en una base de datos estructurados según la Tabla 4.3.

Drug	IC50_IKr	IC50_INaL	IC50_ICaL	IC50_INa	IC50_Ito	IC50_IK1	IC50_IKs	H_IKr	H_INaL	H_ICaL	H_INa	H_Ito	H_IK1	H_IKs	EFTPC
Droga 0															
Amiodarone 1	860		1900	15900				1		1	1				0,8
Amiodarone 2	30		270	4800				1		1	1				0,5
Bepidil 1	160		1000	2300				1		1	1				35
Bepidil 2	33		211	3700				1		1	1				33
Bepidil CiPA	50	1813.9	2808.1	2929.3	8594		28628.3	0.9	1.4	0.6	1.2	3.5		0.7	33
Cilostazol	13800		91200	93700				1		1	1				128

⋮

Solifenacin	280		4300	1500				1		1	1				3
Sunitinib	1200		33400	16500				1		1	1				13
Terfenadine1	50		930	2000				1		1	1				9
Terfenadine2	8,9		375	971				1		1	1				9
Terfenadine CiPA	23	20056	700,4	4803,2	239960.8		399754	0.6	0.6	1	1	0.3		0.5	4
Voriconazole	490900		414200	1550500				1		1	1				7563

Tabla 4.3. Extracto de la tabla que consta de los datos de los agentes farmacológicos utilizados. Fuente: elaboración propia

4.4. IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO

4.4.1. Software de simulación del potencial de acción

El *Software* de simulación es el medio empleado para completar el objetivo principal del presente TFG, que es el estudio del efecto de las combinaciones de fármacos sobre la electrofisiología cardiaca, concretamente, la determinación de las combinaciones de fármacos que minimizarían los efectos secundarios cardiotoxicos.

Para ello, se han introducido las ecuaciones correspondientes a la modelización de fármacos en modelo de cardiomiocito humano en el software perteneciente al grupo de investigación Ci2b (Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería), que ha servido de base para este estudio.

En la siguiente Tabla 4.4 se pueden observar los módulos que forman parte del modelo de cardiomiocito ventricular humano, incluyendo tanto los módulos anteriores a este proyecto como los elaborados para él.

Modelo	Softwares de simulación	Referencias
Cardiomiocito humano	main_ORd_MMChAC model_Ord_MMChAC	Elaborado por (Hara et. al 2011) y ampliado en el presente trabajo
	<i>SimulacionMultiple</i>	Elaboración propia
	<i>AnalisisResultados</i>	Elaboración propia

Tabla 4.4. Módulos que forman parte del modelo de cardiomiocito humano. Fuente: elaboración propia.

Acto seguido, se llevará a cabo el desarrollo de cada uno de los módulos, enfatizando en el contenido de cada uno, su finalidad y en los cambios que se han producido con el objetivo de simular la combinación de fármacos.

4.4.2. Protocolo de simulación y ejecución de simulaciones

Todas las simulaciones realizadas en este trabajo se han efectuado con una longitud del ciclo de estimulación (Cycle Length, CL) de 1000 ms, lo cual corresponde a una frecuencia de estimulación de 1 Hz. Además, la duración de la simulación ha sido de 60000 ms debido a que es el tiempo requerido para que las células consigan una estabilidad, lo que se traduce a que se obtendrían unos resultados similares a la realidad.

Para este estudio se han tenido en cuenta una serie de parámetros, que son el sexo (mujer y hombre), el tipo de célula según su localización en el corazón (endocardio, epicardio y midmiocardio) y la concentración de fármaco (EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC; correspondiendo este último a una sobredosis del medicamento). Todo esto, teniendo en cuenta que el código está preparado para la combinación de tres fármacos, aunque en los resultados solamente se ha podido comprobar la combinación de dos de ellos debido a problema computacionales por la gran magnitud de datos considerados.

4.4.3. Generalidades del software

Así como se ha mencionado en el apartado anterior, estos son los módulos presentes en el modelo de cardiomiocito humano utilizado en este TFG. El *módulo main* y el *módulo model* no han sido creados para este trabajo, sino que han sido modificados para obtener los resultados deseados, mientras que el *módulo SimulacionMultiple* ha sido desarrollado con el objetivo de organizar los datos salientes de los otros módulos.

Módulo main

El *módulo main*, tal y como su nombre indica, se corresponde con el módulo principal del modelo cuya ejecución devuelve los resultados de la totalidad de los cálculos deseados.

El vector *settings*, que contiene los parámetros base de configuración requeridos para el cálculo computacional, es la variable de entrada del módulo. A priori, dichos parámetros se definen previamente en el módulo *model*, aunque algunos de ellos deben ser modificados de forma manual en la simulación con el objetivo de representar distintas situaciones, como podría ser el cambio del periodo de estimulación o el bloqueo de algún canal iónico.

El papel principal de este módulo consiste en llamar a diferentes funciones y también al resto de módulos del modelo con la finalidad de obtener los datos necesarios para el posterior cálculo del PA ventricular. Para ello, su acción se fundamenta en la función *ode15* de Matlab, que revuelve el sistema de ecuaciones mediante el método matemático de las diferencias finitas.

Así, las variables de salida que se obtienen son:

- Un vector de instantes de tiempo T_i en ms.
- Una matriz *StateVars* con todas las variables de estado en los mismos instantes temporales, siendo un total de 42 para el modelo de cardiomiocito ventricular humano.

- Una estructura *currents* que almacena todas las corrientes iónicas y otras variables adicionales.

Las variables que se emplearán principalmente en el resto del trabajo son las dos primeras, es decir, el vector temporal (T_i) y el potencial de membrana (V_m), que se incluye dentro de la matriz *StateVars*. De este modo, se podrá representar gráficamente el potencial de membrana respecto al tiempo (el PA) para poder analizar los efectos de la combinación de fármacos sobre la electrofisiología cardíaca.

El cambio que ha tenido lugar en este módulo para adaptarlo a la combinación de fármacos es la adición de los parámetros *celltype* y *male_female* al vector *settings*, que se corresponden al tipo de célula del corazón donde se produce el potencial de acción y al sexo del sujeto, respectivamente, como podemos observar en la Figura 4.2, con la finalidad de poder estudiar los efectos de la combinación de fármacos en diferentes situaciones.

```
function settings = setDefaultSettings(settings)

    if ~isfield(settings, 'TSim'), settings.TSim = 5000; end    % Duración e la simulación en milisegundos
    if ~isfield(settings, 'BCL'), settings.BCL = 1000; end    % en milisegundos

    if ~isfield(settings, 'basic_stim_amp'), settings.basic_stim_amp = -80.0; end
    if ~isfield(settings, 'basic_stim_duration'), settings.basic_stim_duration = 0.5; end
    if ~isfield(settings, 'extra_stim_amp'), settings.extra_stim_amp = settings.basic_stim_amp; end
    if ~isfield(settings, 'extra_stim_duration'), settings.extra_stim_duration = settings.basic_stim_duration; end
    if ~isfield(settings, 'CI_extra'), settings.CI_extra = settings.BCL; end

    if ~isfield(settings, 'Ko'), settings.Ko = 5.4; end
    if ~isfield(settings, 'ATPi'), settings.ATPi = 10; end
    if ~isfield(settings, 'ADPi'), settings.ADPi = 15; end
    if ~isfield(settings, 'pHi'), settings.pHi = 7.2; end
    if ~isfield(settings, 'pHo'), settings.pHo = 7.4; end
    if ~isfield(settings, 'fmINaL'), settings.fmINaL = 8; end
    if ~isfield(settings, 'LPC'), settings.LPC = 2; end
    if ~isfield(settings, 'wash_out_norm'), settings.wash_out_norm = 1.0; end
    if ~isfield(settings, 'tau_wash_out'), settings.tau_wash_out = 1000; end

    %Sexo
    if ~isfield(settings, 'male_female'), settings.male_female = 1; end    % 1: female ; 2: male

    %celltype
    if ~isfield(settings, 'celltype'), settings.celltype = 0; end    %endocardio = 0, epicardio = 1, Midmiocardio = 2
end
```

Figura 4.2. Modificación de los parámetros del vector *settings* para incluir el tipo de célula cardíaca y el sexo del sujeto. Fuente: elaboración propia.

Módulo *model*

El módulo *model* del modelo de cardiomiocito ventricular humano original comprende todas las ecuaciones diferenciales necesarias para el cálculo de las diferentes variables de estado que conforman la matriz *StateVars*, como son el potencial de membrana, las concentraciones iónicas y las ecuaciones que modelan las corrientes intracelulares. Es decir, contiene el código que se corresponde tanto con el modelado de los procesos como con la respuesta eléctrica celular cardíaca.

Debido a esto, este módulo debe ser modificado con el objetivo de ampliar la formulación del modelo considerando que se van a incluir los efectos de los fármacos sobre las corrientes iónicas que, consecuentemente, variarán el PA.

A continuación, se explicarán brevemente los cambios realizados en este módulo para adaptarlo al objetivo de este trabajo:

⇒ Factor sexo

Por una parte, en cuanto al factor *sexo* de los sujetos, disponemos de los datos correspondientes a los canales iónicos de las corrientes I_{Kr} , I_{Ks} e I_{CaL} , por lo que, como vemos en la Figura 4.3, el código se modifica incluyendo dichos factores, ya que se ha demostrado en trabajos anteriores que existen cambios fisiológicos en cuanto a hombres y mujeres en dichos canales.

```

%-----FACTOR SEXO
% Factores sexo (male or female)
if settings.male_female == 2 % male
    factor_Kr_sex = 1;
    factor_Ks_sex = 1.4;
    factor_CaL_sex = 0.82;

elseif settings.male_female == 1 %female
    factor_Kr_sex = 0.98;
    factor_Ks_sex = 1.19;
    factor_CaL_sex = 1.0;

else
    factor_Kr_sex = 1.0;
    factor_Ks_sex = 1.0;
    factor_CaL_sex = 1.0;
end
    
```

Figura 4.3. Inclusión de los factores diferenciales respecto al sexo para las corrientes I_{Kr} , I_{Ks} e I_{CaL} .

⇒ Factor IC50 y H

Por otra parte, como ya sabemos, los fármacos producen cambios en los canales iónicos y, a consecuencia de ello, cambiarán las corrientes iónicas que circulan entre los cardiomiocitos. Esto se cuantifica según los parámetros $IC50$ y H , que modifican la fracción de canales abiertos y, en consecuencia, el flujo de corriente a través de los canales iónicos, tal y como se ha explicado anteriormente mediante las ecuaciones (11) y (12).

Las corrientes iónicas que se ven afectadas se extraen a partir de la base de datos de fármacos efectuada por Clancy y Grandi (Fogli et al. 2021), recogidas en la siguiente Tabla 4.5:

I_{Kr}	Corriente rápida de K^+
I_{NaL}	Componente lenta de la corriente de Na^+
I_{CaL}	Corriente de Ca^{2+} de los canales tipo-L
I_{Na}	Componente rápida de la corriente de Na^+
I_{to}	Corriente transitoria de salida de K^+
I_{K1}	Corriente rectificadora de K^+
I_{Ks}	Corriente lenta de K^+

Tabla 4.5. Recopilación de las corrientes afectadas por los fármacos. Fuente: elaboración propia.

Seguidamente, se pondrá como ejemplo la modificación del software con respecto a la corriente I_{Na} , siendo un proceso idéntico para el resto de las corrientes afectadas por los fármacos.

```

===== Calculate INa =====
%ms=1.0/(1.0+exp(-(v+39.57)/9.871)); %ORd
mss=1.0/(1.0+exp(-(v+39.57+9.4)/7.5)); %Passini & Maite
tm=1.0/(6.765*exp((v+11.64)/34.77)+8.552*exp(-(v+77.42)/5.955));
dm=(mss-m)/tm;
%hss=1.0/(1+exp((v+82.90)/6.086)); %ORd
hss=1.0/(1+exp((v+78.5)/6.22)); %Passini
thf=1.0/(1.432e-5*exp(-(v+1.196)/6.285)+6.149*exp((v+0.5096)/20.27));
ths=1.0/(0.009794*exp(-(v+17.95)/28.05)+0.3343*exp((v+5.730)/56.66));
Ahf=0.99;
Ahs=1.0-Ahf;
dhf=(hss-hf)/thf;
dhs=(hss-hs)/ths;
h=Ahf*hf+Ahs*hs;
jss=hss; % As I modified hss, jss changes too
tj=2.038+1.0/(0.02136*exp(-(v+100.6)/8.281)+0.3052*exp((v+0.9941)/38.45));
dj=(jss-j)/tj;
%hspp=1.0/(1+exp((v+89.1)/6.086)); %ORd
hspp=1.0/(1+exp((v+78.5+6.2)/6.22)); %Passini
thsp=3.0*ths;
dhsp=(hspp-hsp)/thsp;
hp=Ahf*hf+Ahs*hspp;
tjp=1.46*tj;
djp=(jss-jp)/tjp;
%GNa=75; %ORd
GNa=31; %Modified by Maite
fINap=(1.0/(1.0+KmCaMK/CaMKa));

if isnan(IC50_drug_1_Na)
    f_drug_1_INa=1;
else
    f_drug_1_INa = 1/(1+(DC_drug_1/IC50_drug_1_Na).^H_drug_1_INa);
end

if isnan(IC50_drug_2_Na)
    f_drug_2_INa=1;
else
    f_drug_2_INa = 1/(1+(DC_drug_2/IC50_drug_2_Na).^H_drug_2_INa);
end

if isnan(IC50_drug_3_Na)
    f_drug_3_INa=1;
else
    f_drug_3_INa = 1/(1+(DC_drug_3/IC50_drug_3_Na).^H_drug_3_INa);
end

INa=f_drug_1_INa*f_drug_2_INa*f_drug_3_INa*f_pHi_INa*f_LPC_INa*GNa*(v-ENa)*m^3.0*((1.0-fINap)*h*j+fINap*hp*jp);
    
```

Inclusión de los parámetros IC50 y H según la ecuación de Hill para los tres fármacos combinados: *drug_1*, *drug_2*, *drug_3*.

Inclusión de los factores correspondientes a los tres fármacos que pueden ser combinados en la ecuación de la corriente de I_{Na} .

Figura 4.4. Inclusión de los factores IC50 y H en el software para adaptarlo al objetivo del presente trabajo.

Módulo currents

En este módulo se definen las ecuaciones de la totalidad de las corrientes iónicas que atraviesan la membrana celular y también de los distintos compartimentos celulares. Esta función requiere de la introducción como parámetros de entrada de la matriz de variables de estado *StateVars* y del vector de tiempo *Ti* que han sido previamente obtenidos en el módulo *main*. De este modo, este módulo devuelve una estructura *Currents* que incluye la evolución temporal de las corrientes iónicas con una distribución por columnas.

Además, es importante destacar que, aunque las corrientes iónicas se obtienen a partir de la combinación de distintas variables de estado, ellas no serán variables de estado debido a que no siguen una ecuación diferencial.

4.4.4. Módulo *SimulacionMultiple*

Como ya se ha comentado en numerosas ocasiones, el objetivo final de este trabajo es el análisis del efecto de fármacos combinados sobre el funcionamiento del corazón y para ello, se requiere de una organización eficiente de toda la información obtenida. Es por ello por lo que el módulo *SimulacionMultiple* tiene como finalidad la estructuración y organización de los datos numéricos obtenidos de los módulos anteriores para una posterior visualización de las gráficas del PA, conociendo en todo momento las variables que se están estudiando y que pueden variar.

Es importante destacar que, debido a la gran posibilidad de situaciones que se pretenden estudiar, teniendo en cuenta el sexo del sujeto, el tipo de célula cardiaca y la concentración de fármaco; se requiere de una gran capacidad computacional para la realización de los cálculos, llegando a obtener matrices multidimensionales, hecho que requiere un trabajo de optimización y automatización de las simulaciones, que se ejecutan secuencialmente en modo lote.

Este módulo consiste en la ejecución en cascada de bucles *for* anidados de modo que el resultado final de la simulación comprenda todas las combinaciones posibles de sexo (mujer y hombre), tipo de célula (endocardio, epicardio y midmiocardio), los tres fármacos posibles (los 95 extraídos de la base de datos) y las tres concentraciones de fármaco que se consideran (EFTPC, 2·EFTPC, 10·EFTPC). Se puede observar la estructura que se ha seguido tanto en el código reducido extraído del software en la Figura 4.5 como en el diagrama de la Figura 4.6.

```

for nsex=nsex1:nsex2 %sex male and female
  for ncell=ncell1:ncell2 %células endocardio, epicardio, midmiocardio
    for ndrug1=ndrug1_1:ndrug1_2 %fármaco 1 de la combinación
      for ndrug2=ndrug2_1:ndrug2_2 %fármaco 2 de la combinación
        for ndrug3=ndrug3_1:ndrug3_2 %fármaco 3 de la combinación
          for ncon1=ncon1_1:ncon1_2
            %bucle para realizar las simulaciones con los 3
            %factores de concentración x1, x2, x10 para la droga 1
            if ncon1 == 1
              fcon1 = 1
            elseif ncon1 == 2
              fcon1 = 2
            elseif ncon1 == 3
              fcon1 = 10
            end
          for ncon2=ncon2_1:ncon2_2 %ídem para la droga 2
            if ncon2 == 1
              fcon2 = 1
            elseif ncon2 == 2
              fcon2 = 2
            elseif ncon2 == 3
              fcon2 = 10
            end
          for ncon3=ncon3_1:ncon3_2 %ídem para la droga 3
            if ncon3 == 1
              fcon3 = 1
            elseif ncon3 == 2
              fcon3 = 2
            elseif ncon3 == 3
              fcon3 = 10
            end
          end
        end
      end
    end
  end
end

```

Figura 4.5. Extracto reducido del software en la que se observa la estructura de los bucles anidados *for*.

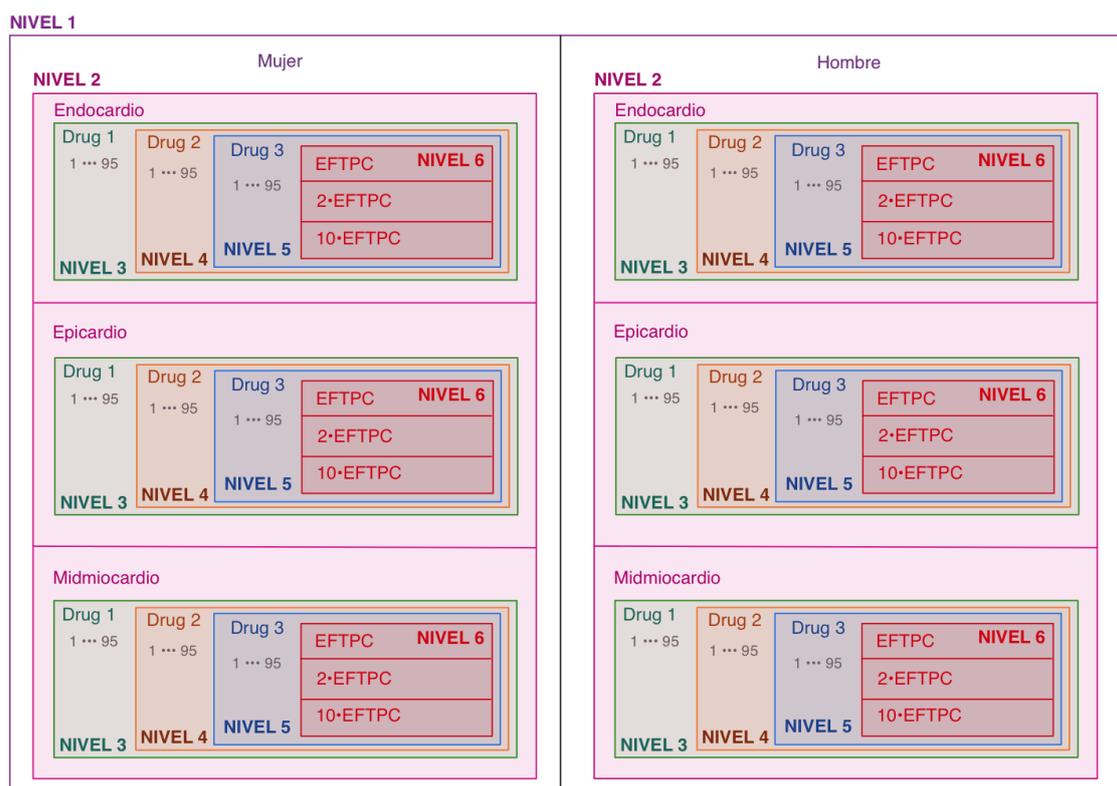


Figura 4.6. Representación esquemática de la estructura de los bucles anidados for del software. Fuente: elaboración propia

Para poder comprender completamente la organización de este módulo se deben tener en cuenta las siguientes denominaciones (Tabla 4.6):

<i>nsex</i>	Sexo del sujeto. Pueden asignarse los valores en <i>nsex1</i> y <i>nsex2</i> , comprendidos entre "1" y "2" que se corresponden con el sexo mujer y hombre, respectivamente.
<i>ncell</i>	Tipo de célula. Se asignan los valores en <i>ncell1</i> y <i>ncell2</i> , comprendidos en el rango de "1", "2" y "3", que se corresponde a endocardio, epicardio y midmiocardio, respectivamente.
<i>ndrug1</i>	Primer fármaco combinado (Fármaco 1). Se asignan los valores en <i>ndrug1_1</i> y <i>ndrug1_2</i> , que pueden estar comprendidos entre 1 y 96 y se corresponden con la tabla de la base de datos.
<i>ndrug2</i>	Segundo fármaco combinado (Fármaco 2). Se asignan los valores en <i>ndrug2_1</i> y <i>ndrug2_2</i> , que pueden estar comprendidos entre 1 y 96 y se corresponden con la tabla de la base de datos.
<i>ndrug3</i>	Tercer fármaco combinado (Fármaco 3). Se asignan los valores en <i>ndrug3_1</i> y <i>ndrug3_2</i> , que pueden estar comprendidos entre 1 y 96 y se corresponden con la tabla de la base de datos.
<i>ncon1</i>	Concentración del fármaco 1. Se asignan los valores en <i>ncon1_1</i> y <i>ncon1_2</i> , que pueden estar comprendidos entre 1 y 3, y se corresponden con los factores multiplicativos de la concentración de fármaco terapéutica (<i>Effective Free Therapeutic Plasma Concentration</i> , EFTPC), que son 1, 2 y 10, respectivamente.

ncon2	Concentración del fármaco 2. Se asignan los valores en <i>ncon2_1</i> y <i>ncon2_2</i> , que pueden estar comprendidos entre 1 y 3, y se corresponden con los factores multiplicativos de la concentración de fármaco terapéutica (<i>Effective Free Therapeutic Plasma Concentration</i> , EFTPC), que son 1, 2 y 10, respectivamente.
ncon3	Concentración del fármaco 3. Se asignan los valores en <i>ncon3_1</i> y <i>ncon3_2</i> , que pueden estar comprendidos entre 1 y 3, y se corresponden con los factores multiplicativos de la concentración de fármaco terapéutica (<i>Effective Free Therapeutic Plasma Concentration</i> , EFTPC), que son 1, 2 y 10, respectivamente.

Tabla 4.6. Leyenda de variables para una mejor comprensión del código. Fuente: elaboración propia.

Asimismo, en este módulo es donde se eligen, al inicio del mismo, las variables para las que vamos a realizar las simulaciones, como se ejemplifica y explica en la siguiente Figura 4.7.

```

===== ELECCIÓN DE PARÁMETROS =====
% Sexo del sujeto
nsex1 = 1;
nsex2 = 2;
} Se están realizando simulaciones tanto para mujer ("1") como para hombre ("2").

% Tipo de célula
ncell1 = 1; %endocardio
ncell2 = 3; %midmiocardio
} Para los tres tipos de célula: endocardio ("1"), epicardio ("2") y midmiocardio ("3").

% Fármaco 1 (se corresponden con los no peligrosos (verde))
ndrug1_1=35;
ndrug1_2=38;
} Considerando como "Fármaco 1" los comprendidos entre las líneas 35 y 38 de la base de
datos, que se corresponden con los fármacos seguros.

%Fármaco 2
ndrug2_1=3;
ndrug2_2=5;
} Considerando como "Fármaco 2" los comprendidos entre las líneas 3 y 5 de la base de
datos, que se corresponden con los fármacos peligrosos.

%Fármaco 3
ndrug3_1=1; %droga 0 --> ningún fármaco
ndrug3_2=1;
} Considerando como "Fármaco 3" la droga 0, es decir, no se aplica ningún fármaco.

% Concentración del fármaco 1
ncon1_1 = 1;
ncon1_2 = 3;
} El "Fármaco 1" se simula con las concentraciones EFTPC ("1"), 2-EFTPC ("2")
y 10-EFTPC ("3").

% Concentración del fármaco 2
ncon2_1 = 3;
ncon2_2 = 3;
} El "Fármaco 2" se simula solo con la concentración 10-EFTPC ("3").

% Concentración del fármaco 3
ncon3_1 = 1;
ncon3_2 = 1;
} El "Fármaco 3" se simula solo con la concentración EFTPC ("1").
    
```

Figura 4.7. Ejemplo y explicación de los parámetros que pueden ser elegidos en el módulo *SimulacionMultiple* para realizar las simulaciones. Fuente: elaboración propia.

Tras cada simulación del bucle anidado se obtiene como resultado un vector de tiempos (Ti_1), una matriz de variables de estado (*StateVars_1*) y un vector con los datos de las corrientes (*currents_1*), que simultáneamente van completando las matrices multidimensionales de tiempo (Ti) y variables de estado (*StateVars*), como podemos observar en la Figura 4.8, que serán las empleadas posteriormente para la visualización de resultados.

```
% Llamada al simulador
[Ti_1,StateVars_1,currents_1]=main_ORd_MMChA(settings,IC50_combinacion,H_combinacion,fcon1*EFTPC_vec_drug_1,fcon2*EFTPC_vec_drug_2,fcon3*EFTPC_vec_drug_3,1);
```

↓

Vectores de "Tiempo" y "Variables de estado" que se completan al final de cada simulación individual.

```
% Creamos las supermatrices
% Tiempo
Ti(1:length(Ti_1),nsex,ncell,ndrug1,ndrug2,ndrug3,ncon1,ncon2,ncon3) = Ti_1(:);
% Variables de estado
StateVars_1 = StateVars_1(:,1); % Cogemos solo la columna de V que es la que nos sirve para la simulación del PA
StateVars(1:length(StateVars_1),nsex,ncell,ndrug1,ndrug2,ndrug3,ncon1,ncon2,ncon3) = StateVars_1(:);
```

→ Matrices de "Tiempo" y "Variables de estado" que se completan tras cada simulación y son el resultado final del bucle anidado.

Figura 4.8. Vectores que se completan al final de cada simulación y matrices que se completan al final de la ejecución del bucle anidado.

Finalmente, obtenemos matrices multidimensionales de tiempo y variables de estado, concretamente nos referimos a matrices de ocho dimensiones (Figura 4.9), hecho que nos permite obtener una percepción de la magnitud de datos que se manejan en el presente trabajo.



Figura 4.9. Matrices de ocho dimensiones que se obtienen al final del bucle anidado.

4.4.5. Visualización de resultados. Módulo AnalisisResultados

Para la visualización de resultados, se ha preparado otro módulo denominado AnalisisResultados que nos permite generar las gráficas de PA respecto al tiempo que posteriormente se analizarán en profundidad para obtener las conclusiones pertinentes para este trabajo.

Para ello, se ha preparado un software sencillo mediante el cual, en primer lugar, elegimos los parámetros para los cuales deseamos obtener una gráfica de PA (Figura 4.10).

```
% ===== ELECCIÓN DE PARÁMETROS ===== %
% Sexo del sujeto
nsex =2; % 1: female ; 2: male

% Tipo de célula
ncell =1; %endocardio = 1, epicardio = 2, Midmiocardio = 3

% Fármacos combinados
ndrug1 = 35; %Verde
ndrug2 = 5; %Peligroso
ndrug3 = 1;

% Concentración de cada fármaco
ncon1 =1;
ncon2 = 3;
ncon3 = 1;

% ===== %
```

Figura 4.10. Parte del código que nos permite seleccionar las variables para las cuales queremos obtener una simulación.

En este ejemplo, obtendremos una simulación para sexo masculino, en el tipo de célula correspondiente al endocardio, combinando los fármacos “35” (Diltiazem 2) con concentración igual a la EFTPC, “5” (Bepridil 2) con concentración igual a 10·EFTPC y “1” (Droga 0) con concentración igual a EFTPC.

En segundo lugar, se realizará una “Simulación control”, que se corresponde con una simulación del PA para un sujeto sano de las características anteriores (sexo y tipo de célula) al cual no se le ha administrado ningún fármaco. Observamos el código de la simulación y el gráfico correspondiente en la Figura 4.11.

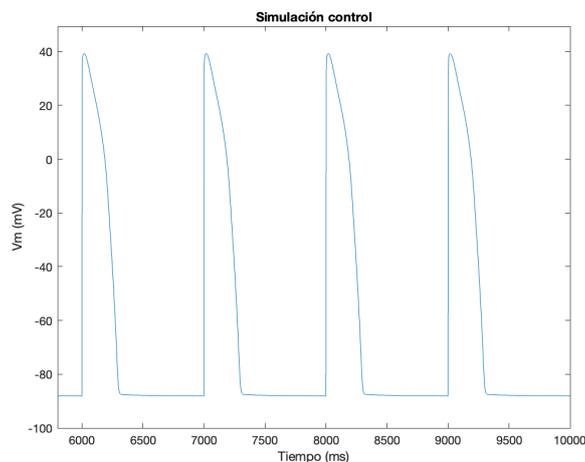
```
%% SIMULACIÓN CONTROL
V_control = StateVars_control(:,nsex,ncell);
T_control(:) = Ti_control(:,nsex,ncell);

for i=1:length(T_control)
    if T_control(i) == 0
        T_control(i) = NaN;
    end
end

T_control=T_control';

figure; plot(T_control,V_control)
xlabel('Tiempo (ms)')
ylabel('Vm (mV)')
title('Simulación control')
```

(a)



(b)

Figura 4.11. (a) Código correspondiente a la generación de gráficos control. (b) Gráfico correspondiente a la simulación control.

En tercer lugar, se hace un gráfico incluyendo tanto la simulación control como el PA del sujeto alterado por el efecto combinado de los fármacos, todo ello con los mismos parámetros que la Figura 4.10. Observamos el código de la simulación (a) y el gráfico correspondiente (b) en la siguiente Figura 4.12.

```

%% SIMULACIÓN CONTROL
V_control = StateVars_control(:,nsex,ncell);
T_control(:) = Ti_control(:,nsex,ncell);

for i=1:length(T_control)
    if T_control(i) == 0
        T_control(i) = NaN;
    end
end

T_control=T_control';

figure; plot(T_control,V_control)

%% SIMULACIÓN CON EL EFECTO COMBINADO DE FÁRMACOS
V(:) = StateVars(:,nsex,ncell,ndrug1,ndrug2,ndrug3,ncon1,ncon2,ncon3);
T(:) = Ti(:,nsex,ncell,ndrug1,ndrug2,ndrug3,ncon1,ncon2,ncon3);

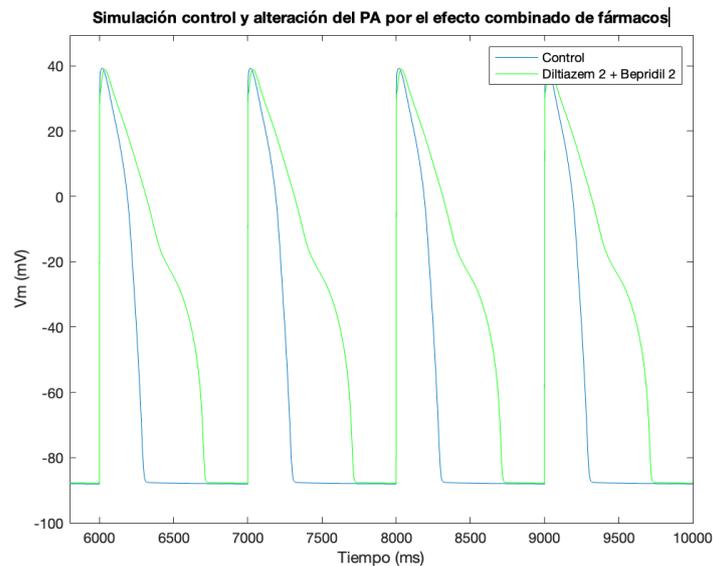
for i=1:length(T)
    if T(i) == 0
        T(i) = NaN;
    end
end

T=T';

hold on; plot(T,V, 'g')

legend('Control','Diltiazem 2 + Bepridil 2')
xlabel('Tiempo (ms)')
ylabel('Vm (mV)')
title('Simulación control y alteración del PA por el efecto combinado de fármacos')
    
```

(a)



(b)

Figura 4.12. (a) Código correspondiente a la generación de gráficos de combinación de fármacos. (b) Gráfico correspondiente a la simulación completa.

4.5. DISPONIBILIDAD DEL SOFTWARE

El *Software* empleado en el presente trabajo se encuentra disponible en https://drive.google.com/drive/folders/1TI_xAQUb6ZbOC_nK9B0GpXqk65e2b3eC?usp=sharing

CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS

Tras la realización del *Software*, este TFG ha consistido, en primer lugar, en simular los 28 fármacos aislados elegidos de la base de datos como los potencialmente más peligrosos tanto para hombre como para mujer; para los tres tipos de célula del endocardio, epicardio y midmiocardio; y para las concentraciones de fármaco EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC. Esto hace un total de 504 simulaciones iniciales con una duración media y aproximada de 7 minutos cada una.

Tras analizar estas simulaciones, se seleccionaron solamente aquellos fármacos que generaban EADs ya que, aunque se sabe que un alargamiento excesivo del PA también tiene un efecto cardiotóxico, este trabajo se ha limitado al estudio de los casos más peligrosos para el corazón: los EADs.

Posteriormente, se combinaron los fármacos generadores de EADs con aquellos considerados como potencialmente seguros en la base de datos, siendo estos un total de 31 fármacos, para determinar si eliminaban o minimizaban las EADs produciendo un efecto protector sobre el corazón.

Con esto, se han realizado un total de 2015 simulaciones adicionales, con lo cual se han realizado un total de 2519 simulaciones (ver ecuación 13), tardando un total de 17633 minutos, que equivale a unos 12 días de ejecución del programa.

$$9 \cdot 28 \cdot 2 + 27 \cdot 31 + 17 \cdot 31 + 5 \cdot 3 \cdot 31 + 2 \cdot 3 \cdot 31 = 2519 \text{ simulaciones} \quad (13)$$

Simulaciones de los fármacos peligrosos aislados tanto para hombre como para mujer.

Simulaciones de los fármacos seguros (31) combinados con los que producen EADs tanto para mujer (27) como para hombre (17).

Simulaciones de los fármacos seguros (31) combinados con los que producen EADs tanto para mujer (5·3) como para hombre (2·3) con la concentración EFTPC.

5.2. SIMULACIÓN DEL EFECTO DE FÁRMACOS NO COMBINADOS

Como ya se ha comentado en el punto anterior, el primer paso de la obtención de resultados ha sido la simulación de los fármacos de la base de datos considerados peligrosos, recogidos en la Tabla 5.1, sin combinarlos con otros fármacos, de modo que se puedan determinar las situaciones de sexo, tipo de célula y concentración del fármaco en las que se generan EADs, que

son los casos más cardiotoxicos en los que el corazón pueda resultar más dañado y, como resultado, ser predispuesto a sufrir eventos catastróficos, como podrían ser las arritmias.

TdP ⁺			
Amiodarone 1	Amiodarone 2	Haloperidol 2	Ibutilide
Bepiril 1	Bepiril 2	Methadone	Moxifloxacin
Bepiril CiPA	Cilostazol	Procainamide	Quinidine 1
Disopyramide	Dofetilide 1	Quinidine 2	Quinidine CiPA
Dofetilide 2	Dofetilide CiPA	Sotalol	Sotalol CiPA
Donepezil	Flecainide	Sparfloxacin	Terodiline
Halofantrine	Haloperidol 1	Thioridazine 1	Thioridazine 2

Tabla 5.1. Tabla que recoge todos los fármacos de la base de datos considerados como peligrosos y cardiotoxicos. Fuente: elaboración propia.

El procedimiento seguido para determinar si dichos fármacos generan EADs ha sido el siguiente:

- 1) En el módulo *SimulacionMultiple* se indica en la parte de “Elección de parámetros” que se quiere simular el potencial de acción tanto para mujer como para hombre, para los tres tipos de células (endocardio, epicardio y midmiocardio) y considerando el “Fármaco 1” entre 2 y 29, que se corresponden con los fármacos de la Tabla 5.1 en la base de datos, simulando dicho fármaco con las tres concentraciones (EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC).
- 2) En el módulo *AnalisisResultados* se realiza la visualización de los gráficos de manera manual, por lo que se trata de analizar todos los gráficos que se generan de manera individual, determinando si se producen EADs según los conocimientos adquiridos durante el grado.

A continuación, se tienen unos ejemplos de fármacos que no producen EADs y fármacos que sí los producen en las diferentes situaciones, además de contar con la simulación control que nos permitirá entender el grado de afección del fármaco sobre las células cardiacas.

Ejemplo 1. Para el sexo femenino.

Por una parte, como vemos en la Figura 5.1 tenemos el caso del fármaco “Amiodarone 1” (a) para un sujeto de sexo femenino, en una célula perteneciente al midmiocardio y con una concentración igual a la EFTPC. Observamos que el fármaco no afecta de manera significativa al PA cardiaco, por lo que este fármaco no se ha tomado en consideración para los posteriores análisis.

Por otra parte, tenemos el caso del fármaco “Quinidine 1” (b) para un sujeto de sexo femenino, en célula perteneciente al endocardio y con una concentración igual a la EFTPC. Observamos que el fármaco produce EADs, por lo que se trata de un fármaco que produce grandes efectos sobre la electrofisiología cardiaca, y por ende se sigue considerando en posteriores simulaciones durante el presente trabajo.

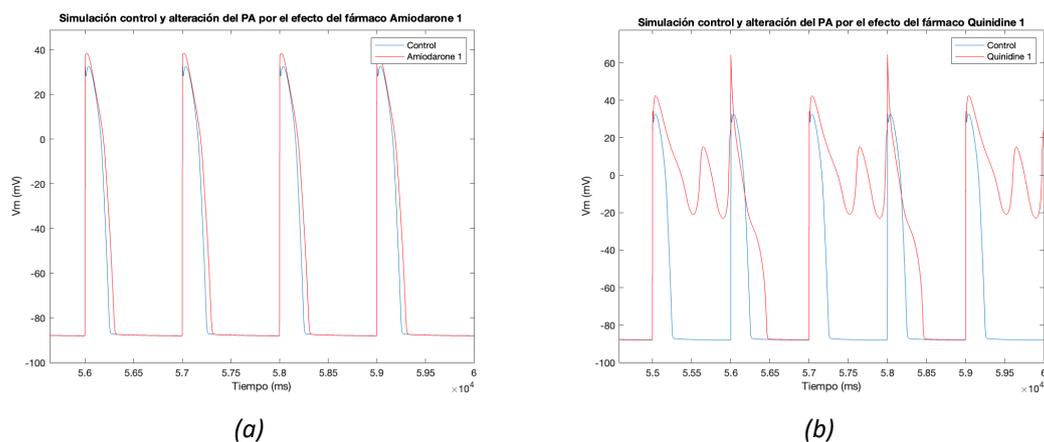


Figura 5.1. (a) Efectos sobre el PA que produce el fármaco “Amiodarone 1” para un sujeto de sexo femenino, una célula perteneciente al midmiocardio y con una concentración igual a la EFTPC. (b) Efectos sobre el PA que produce el fármaco “Quinidine 1” para un sujeto de sexo mujer, una célula perteneciente al midmiocardio y con una concentración igual a la EFTPC.

Ejemplo 2. Para el sexo masculino

Realizando el mismo proceso para sujetos de sexo masculino tenemos, por una parte, el caso del fármaco “Bepridil 1” para un sujeto de sexo masculino, en una célula perteneciente al epicardio y con una concentración igual al doble de la EFTPC. Observamos que el fármaco reduce la duración del PA cardiaco, no obstante, este fármaco no se ha tomado en consideración para los posteriores análisis debido a que solo se consideran aquellos fármacos que producen EADs (Figura 5.2 (a)).

Por otra parte, tenemos el caso del fármaco “Ibutilide” para un sujeto de sexo masculino, en célula perteneciente al endocardio y con una concentración igual a la EFTPC. Observamos que el fármaco produce EADs, por lo que se sigue considerando en posteriores análisis (Figura 5.2 (b)).

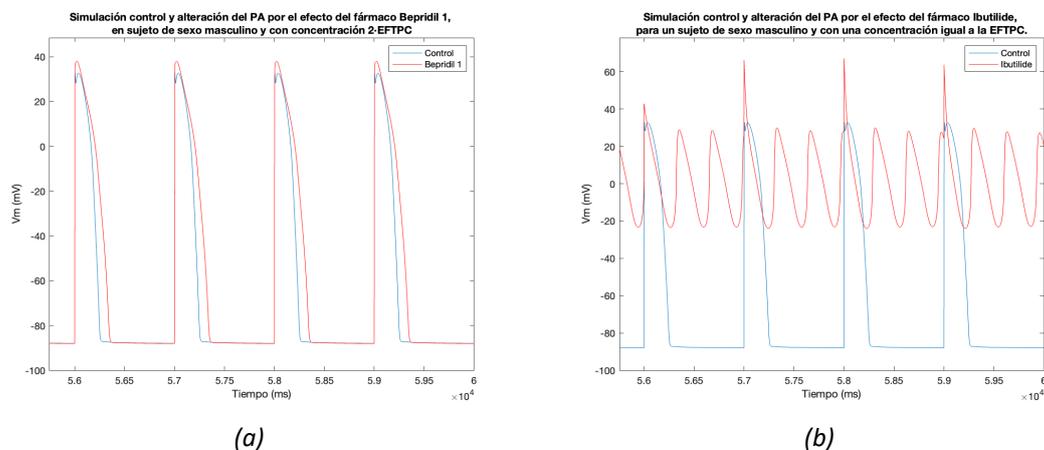


Figura 5.2. (a) Efectos sobre el PA que produce el fármaco “Bepridil 1” para un sujeto de sexo masculino, una célula perteneciente al epicardio y con una concentración igual a 2-EFTPC. (b) Efectos

sobre el PA que produce el fármaco "Ibutilide" para un sujeto de sexo masculino, una célula perteneciente al endocardio y con una concentración igual a la EFTPC.

Como conclusión de este apartado, obtenemos los fármacos que producen EADs en las distintas situaciones estudiadas que quedan recogidos en las siguientes Tablas 5.2 y 5.3:

En la Tabla 5.2, podemos identificar las configuraciones de sexo mujer, tipo de célula (endocardio, epicardio y midmiocardio) y concentración del fármaco (EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC) en las que se producen EADs, que serán las empleadas posteriormente para seguir con el estudio.

Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES	Tipo de célula			Concentración del fármaco		
	Endocardio (1)	Epicardio (2)	Midmiocardio (3)	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC
Bepidil 2	✓					✓
Bepidil CiPA	✓					✓
Dofetilide 2	✓					✓
Dofetilide CiPA	✓					✓
Flecainide	✓					✓
Halofantrine	✓					✓
Ibutilide	✓			✓		
	✓				✓	
	✓					✓
		✓				✓
			✓			✓
Quinidine 1	✓			✓		
	✓				✓	
	✓					✓
Quinidine 2	✓			✓		
	✓				✓	
	✓					✓
Quinidine CiPA	✓			✓		
	✓				✓	
	✓					✓
		✓				✓
			✓			✓
Thioridazine 1	✓				✓	
	✓					✓
Thioridazine 2	✓			✓		
	✓				✓	
	✓					✓

Tabla 5.2. Tabla resumen de los fármacos que producen EADs en mujeres, teniendo en cuenta la variabilidad en el tipo de célula y la concentración del fármaco.

De igual manera, en la Tabla 5.3, podemos identificar las configuraciones de sexo hombre, tipo de célula (endocardio, epicardio y midmiocardio) y concentración del fármaco (EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC) en las que se producen EADs, que serán las empleadas posteriormente para seguir con el estudio.

Fármacos peligrosos que producen EADs en HOMBRES	Tipo de célula			Concentración del fármaco		
	Endocardio (1)	Epicardio (2)	Midmiocardio (2)	EFTPC = 1	EFTPC = 2	EFTPC = 10
Bepiridil 2	✓					✓
Bepiridil CiPA	✓					✓
Dofetilide 2	✓					✓
Dofetilide CiPA	✓					✓
Flecainide	✓					✓
Ibutilide	✓			✓		
					✓	
						✓
Quinidine 1	✓				✓	
Quinidine 2	✓				✓	
						✓
Quinidine CiPA	✓				✓	
Thioridazine 1						✓
Thioridazine 2	✓			✓		
					✓	
						✓

Tabla 5.3. Tabla resumen de los fármacos que producen EADs en hombres, teniendo en cuenta la variabilidad en el tipo de célula y la concentración del fármaco.

Es importante destacar que existen más casos de fármacos que producen EADs para sujetos de sexo femenino que para el sexo masculino, por lo que podría ser interesante estudiar las causas de estas diferencias.

5.3. SIMULACIÓN DEL EFECTO DE FÁRMACOS COMBINADOS

5.3.1. Parte 1: Combinación de los fármacos peligrosos con concentración igual a la EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC con los fármacos seguros con concentración igual a la EFTPC

Una vez identificados los fármacos que generan EADs en el punto anterior, la siguiente parte de las simulaciones consistió en combinar cada uno de estos fármacos, diferenciando entre sexo masculino y femenino, con los 31 fármacos considerados como seguros en la base de datos, recopilados en la siguiente Tabla 5.4.

TdP				
Ajmaline	Diltiazem CiPA	Duloxetine	Nitrendipine 1	Nitrendipine 2
Cibenzoline	Lamivudine	Linezolid	Pentobarbital	Phenytoin 1
Diltiazem 1	Loratadine	Mexiletine	Phenytoin 2	Prenylamine
Ceftriaxone	Mexiletine CiPA	Mibefradil 1	Propranolol	Ribavirin
Diazepam	Mibefradil 2	Mitoxantrone	Sitagliptin	Telbivudine
Diltiazem 2	Nifedipine 1	Nifedipine 2	Verapamil 1	Verapamil 2
Verapamil CiPA				

Tabla 5.4. Tabla que recoge todos los fármacos de la base de datos considerados como seguros. Fuente: elaboración propia.

Las combinaciones de fármacos consistieron en juntar dos fármacos, es decir, combinar el fármaco que produce EADs con el fármaco potencialmente seguro para determinar si existen casos en los que el fármaco seguro actúa como protector del corazón y elimina o minimiza las

EADs. No obstante, en este caso se estimó más coherente que la simulación de los fármacos seguros se hiciera solamente con la dosis terapéutica, es decir, con la concentración igual a la EFTPC, debido a que se cree que es una situación más consecuente con la realidad.

Así, en algunos casos, el fármaco seguro que acompaña al peligroso no consiguió eliminar las EADs, como se puede ver en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1. Para el sexo femenino.

Por una parte, tenemos el caso de la combinación de fármacos “Ibutilide” (fármaco peligroso) y “Duloxetine” (fármaco seguro), ambos con una concentración igual a la EFTPC, para un sujeto de sexo femenino y en una célula perteneciente al endocardio. Observamos en la Figura 5.3 en color rojo que el fármaco seguro no consigue eliminar las EADs, por lo que el “Duloxetine” no tiene efecto como fármaco protector cardiaco.

Por otra parte, tenemos el caso de la combinación de fármacos “Ibutilide” (fármaco peligroso) y “Nitrendipine 2” (fármaco seguro), ambos con una concentración igual a la EFTPC, para un sujeto de sexo femenino y en una célula perteneciente al endocardio. Observamos en la Figura 5.3 en color verde que el fármaco seguro sí que consigue eliminar las EADs, aunque el resultado es un PA muy largo que, aunque no es tan peligroso como los EADs, sigue causando efectos negativos sobre la electrofisiología cardiaca. En este caso, podemos considerar que el “Nitrendipine 2” presenta efectos positivos y protectores para el corazón ante eventos catastróficos, como son las EADs.

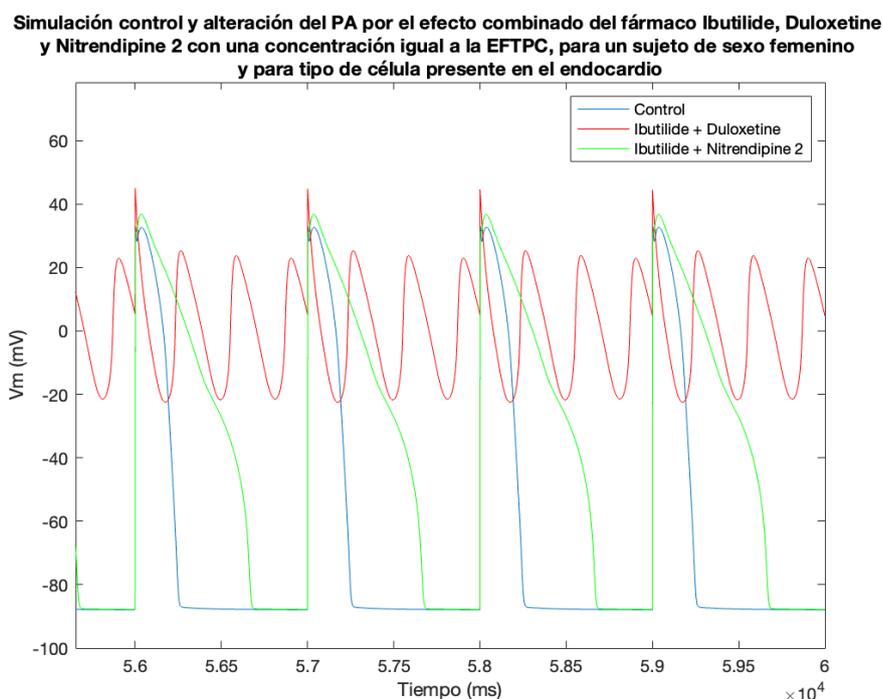


Figura 5.3. Gráfico del PA donde se ve la simulación control (en color azul), la combinación de fármacos “Ibutilide” y “Duloxetine” donde se generan EADs (en color rojo) y la combinación de fármacos “Ibutilide” y “Nitrendipine 2” donde se soluciona la generación de EADs.

Ejemplo 2. Para el sexo masculino.

Al igual que en el caso de los sujetos de sexo femenino, para los varones realizamos el mismo procedimiento.

En este caso, por una parte, tenemos el caso de la combinación de fármacos “Thioridazine 2” (fármaco peligroso) y “Telvibudine” (fármaco seguro), ambos con una concentración igual a la EFTPC, para un sujeto de sexo masculino y en una célula perteneciente al endocardio. Observamos en la Figura 5.4 en color rojo que el fármaco seguro no consigue eliminar las EADs, por lo que el “Telvibudine” no tiene efecto como fármaco protector cardiaco.

Por otra parte, tenemos el caso de la combinación de fármacos “Thioridazine 2” (fármaco peligroso) y “Nifedipine 1” (fármaco seguro), ambos con una concentración igual a la EFTPC, para un sujeto de sexo masculino y en una célula perteneciente al endocardio. Observamos en la Figura 5.4 en color verde que el fármaco seguro sí que consigue eliminar las EADs, aunque el resultado es un PA largo con una morfología dispar que, aunque no es tan peligroso como los EADs, sigue causando efectos negativos sobre la electrofisiología cardiaca. En este caso, podemos considerar que el “Nifedipine 1” presenta efectos positivos y protectores para el corazón ante eventos catastróficos, como son las EADs, en el caso de los hombres.

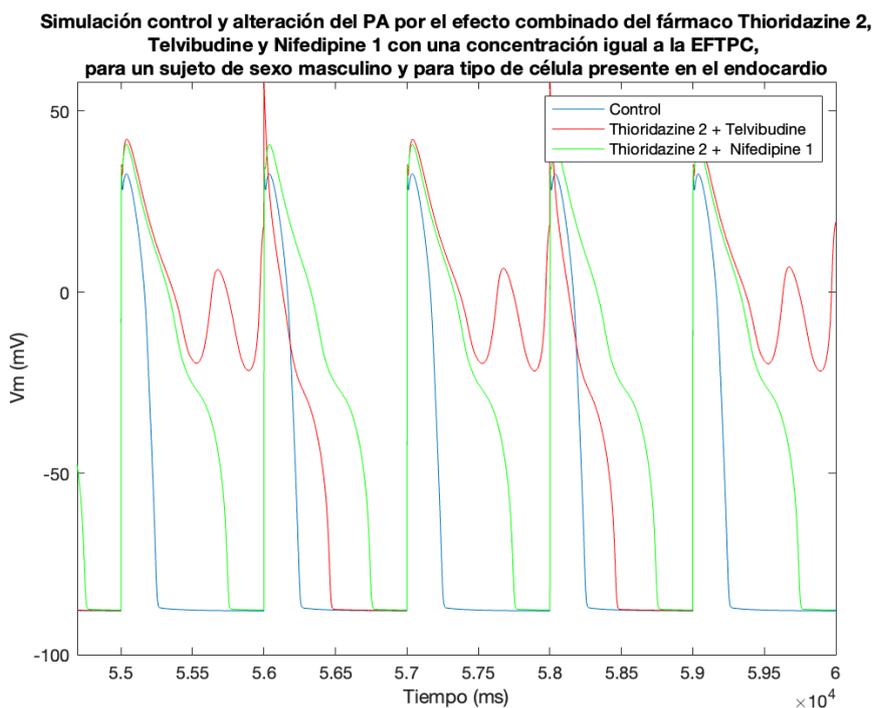


Figura 5.4. Gráfico del PA donde se ve la simulación control (en color azul), la combinación de fármacos “Thioridazine 2” y “Telvibudine” donde se generan EADs (en color rojo) y la combinación de fármacos “Thioridazine 2” y “Nifedipine 1” donde se soluciona la generación de EADs (en color verde).

Al igual que en el apartado anterior, extraemos una tabla reducida de las combinaciones de fármacos seguros y peligrosos que consiguen un efecto protector sobre el corazón: Tabla 5.5 en el caso de los sujetos de sexo femenino y Tabla 5.6 en el caso de los sujetos de sexo masculino.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS QUE ELIMINAN LAS EADs (✓)												
Fármacos seguros con concentración igual a la EFTPC	Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO											
	Bepridil 2		Bepridil CIPA		Dofetilide 2		Dofetilide CIPA		Flecainide		Halofantime	
	EFTPC	2-EFTPC	EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	EFTPC	10-EFTPC
Ajmaline												
Ceftriaxone												
Cibenzoline												
Diazepam												
Diltiazem 1												
Diltiazem 2												
Diltiazem CIPA		✓			✓			✓				
Duloxetine												
Lamivudine												
Linezolid												
Loratadine												
Mexiletine												
Mexiletine CIPA												
Mibefradil 1												
Mibefradil 2												
Mitoxantrone												
Nifedipine 1												
Nifedipine 2												
Nitrendipine 1												
Nitrendipine 2		✓			✓			✓				
Pentobarbital												
Phenytoin 1												
Phenytoin 2												
Prenylamine												
Propranolol												
Ribavirin												
Sitagliptin												
Telbivudine												
Verapamil 1												
Verapamil 2												
Verapamil CIPA												

(a)

COMBINACIONES DE FÁRMACOS QUE ELIMINAN LAS EADs (✓)												
Fármacos seguros con concentración igual a la EFTPC	Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES para tipo de célula presente en el EPICARDIO						Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES para tipo de célula presente en el MIDMIOCARDIO					
	Ibutilide			Quinidine CIPA			Ibutilide			Quinidine CIPA		
	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC
Ajmaline												
Ceftriaxone												
Cibenzoline												
Diazepam												
Diltiazem 1												
Diltiazem 2												
Diltiazem CIPA			✓			✓			✓			✓
Duloxetine												
Lamivudine												
Linezolid												
Loratadine												
Mexiletine												
Mexiletine CIPA												
Mibefradil 1												
Mibefradil 2												
Mitoxantrone												
Nifedipine 1												
Nifedipine 2												
Nitrendipine 1												
Nitrendipine 2												
Pentobarbital												
Phenytoin 1												
Phenytoin 2												
Prenylamine												
Propranolol												
Ribavirin												
Sitagliptin												
Telbivudine												
Verapamil 1												
Verapamil 2												
Verapamil CIPA												

(b)

Tabla 5.5. Recopilación de las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs para sujetos de sexo femenino, en células del endocardio (a), epicardio y midmiocardio (b), para una concentración de fármaco seguro igual al EFTPC y para una concentración de fármaco peligroso igual a la EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC. Las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs se marcan con el símbolo ✓.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS QUE ELIMINAN LAS EADs (✓)																								
Fármacos seguros con concentración igual a la EFTPC	Fármacos peligrosos que producen EADs en HOMBRES para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO																							
	Bepiridil 2			Bepiridil CIPA			Dofetilide 2		Dofetilide CIPA		Flecainide		Ibutilide		Quinidine 1		Quinidine 2		Quinidine CIPA		Thioridazine 1		Thioridazine 2	
	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC
Ajmaline																								
Ceftriaxone																								
Cibenzoline																								
Diazepam																								
Diltiazem 1			✓																					
Diltiazem 2			✓																					
Diltiazem CIPA			✓																					
Duloxetine																								
Lamivudine			✓																					
Linezolid			✓																					
Loratadine																								
Mexiletine																								
Mexiletine CIPA																								
Mibefradil 1																								
Mibefradil 2																								
Mitoxantrone																								
Nifedipine 1			✓																					
Nifedipine 2			✓																					
Nitrendipine 1			✓																					
Nitrendipine 2			✓																					
Pentobarbital																								
Phenytoin 1			✓																					
Phenytoin 2																								
Prenylamine																								
Propranolol																								
Ribavirin																								
Sitagliptin																								
Telbivudine																								
Verapamil 1			✓																					
Verapamil 2			✓																					
Verapamil CIPA			✓																					

Tabla 5.6. Recopilación de las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs para sujetos de sexo masculino, en células del endocardio, para una concentración de fármaco seguro igual al EFTPC y para una concentración de fármaco peligroso igual a la EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC. Las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs se marcan con el símbolo ✓.

5.3.2. Parte 2: Combinación de los fármacos peligrosos con concentración igual a la EFTPC con los fármacos seguros con concentración igual a la EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC

Tras el análisis de las combinaciones de fármacos anterior, se creyó conveniente profundizar en los casos donde el fármaco peligroso que produce EADs se administra en una dosis igual a la EFTPC, es decir, en una dosis terapéutica, ya que son los casos que se pueden dar con una mayor probabilidad en la realidad. Estos casos son recopilados en la siguiente Tabla 5.7 tanto para sujetos de sexo femenino como masculino.

Tipo de sujeto	
MUJER	HOMBRE
Fármacos peligrosos que producen EADs con una concentración igual a la EFTPC y para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO	Fármacos peligrosos que producen EADs con una concentración igual a la EFTPC y para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO
Ibutilide	Ibutilide
Quinidine 1	Thioridazine 2
Quinidine 2	
Quinidine CIPA	
Thioridazine 2	

Tabla 5.7. Recopilación de los fármacos peligrosos que producen EADs con una concentración igual a la EFTPC, para sujetos de sexo femenino y masculino y para el tipo de célula presente en el endocardio.

Para ellos, se estudiaron las combinaciones pertinentes con los 31 fármacos considerados seguros, aunque en este caso teniendo en cuenta las tres concentraciones (EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC) de dicho fármaco seguro con el objetivo de determinar aquellas en las que se eliminen las EADs.

Así, en algunos casos, el fármaco seguro que acompaña al peligroso no consiguió eliminar las EADs en concentraciones menores, pero sí en concentraciones mayores que en estudios anteriores no se habían tenido en cuenta, como se puede ver en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1. Para el sexo femenino.

En el caso de las mujeres, se tiene el ejemplo de la combinación del fármaco peligroso “Quinidine CiPA”, con concentración igual a la EFTPC y célula presente en el endocardio, con el fármaco seguro “Ceftriaxone”. En este caso observamos que con una concentración de “Ceftriaxone” igual a la EFTPC, el problema de las EADs no se resuelve, mientras que si la concentración aumenta hasta 2·EFTPC y 10·EFTPC no aparecen EADs aunque el PA presenta una larga duración, hecho que también es dañino para el corazón, aunque en menor medida (Figura 5.5).

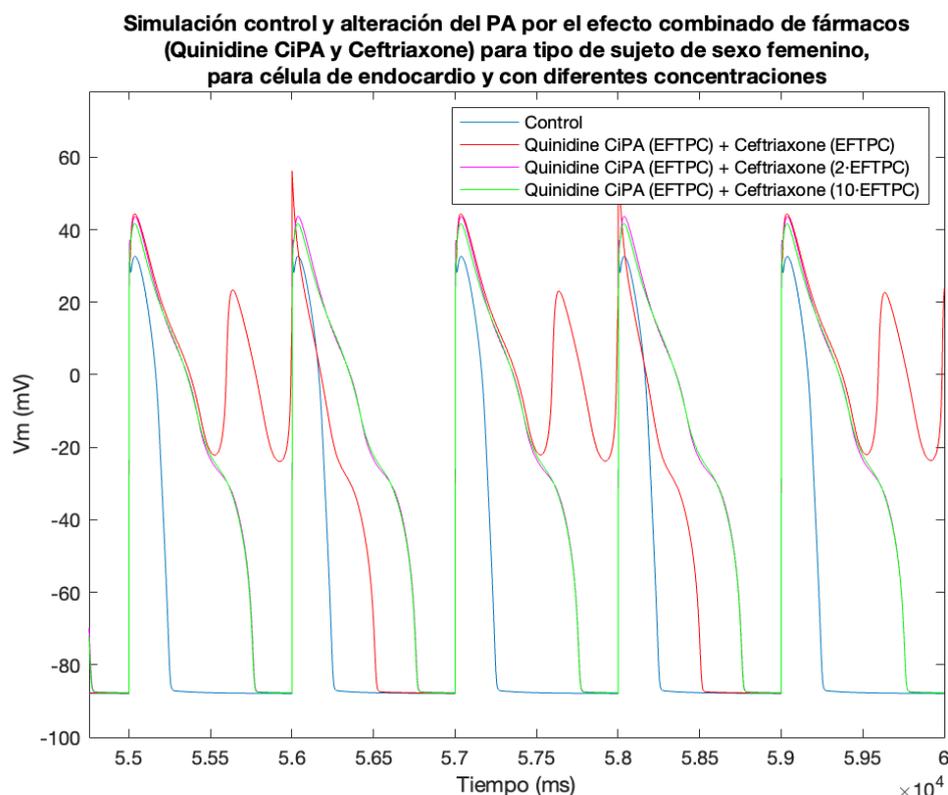


Figura 5.5. Combinación de fármacos para sujetos de sexo femenino en célula de endocardio del fármaco peligroso “Quinidine CiPA” con una concentración igual a la EFTPC y el fármaco seguro “Ceftriaxone” con una concentración igual a la EFTPC (en color rojo), a 2·EFTPC (en color magenta) y a 10·EFTPC (en color verde).

Ejemplo 2. Para el sexo masculino.

De igual modo, para el caso de los hombres se tiene como ejemplo la combinación en células del endocardio del fármaco peligroso “Ibutilide” con una concentración igual a la EFTPC y el fármaco seguro “Linezolid” con las concentraciones EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC. Como se puede apreciar en la Figura 5.6, solamente se resuelve la aparición de las EADs en el caso de la combinación con el fármaco seguro “Linezolid” con una concentración igual a 10·EFTPC, quedando un PA con una duración mayor a la estándar.

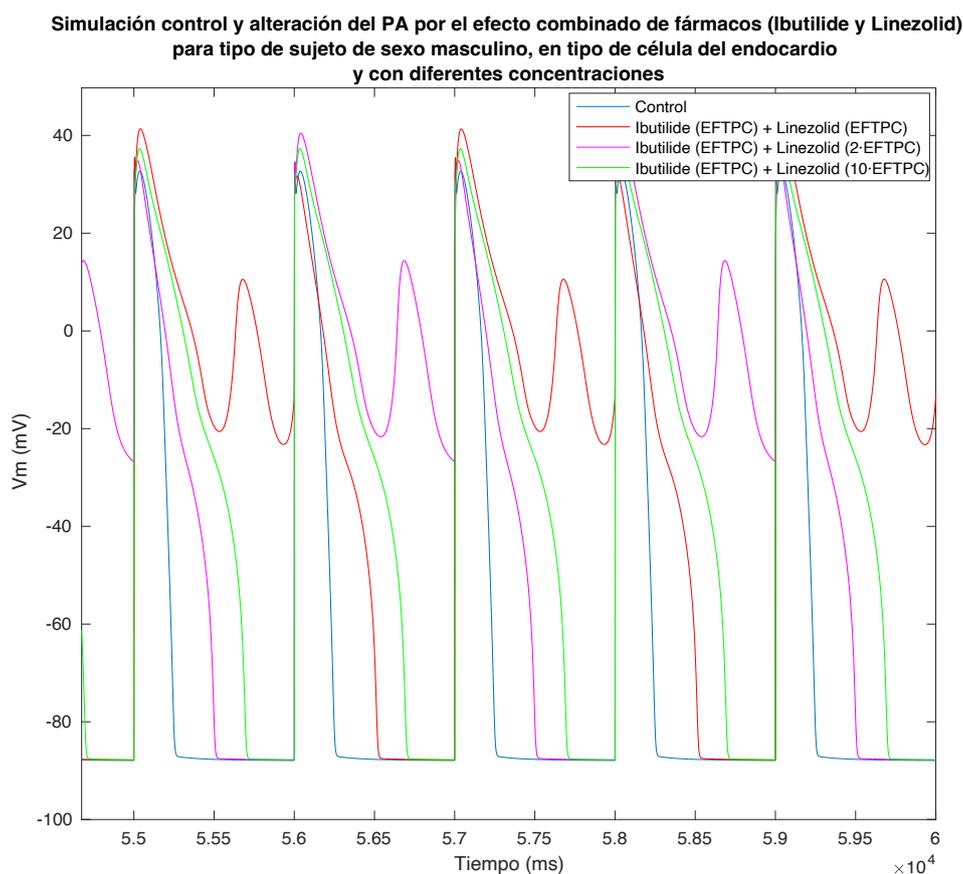


Figura 5.6. Combinación de fármacos para sujetos de sexo masculino en célula de endocardio del fármaco peligroso “Ibutilide” con una concentración igual a la EFTPC y el fármaco seguro “Linezolid” con una concentración igual a la EFTPC (en color rojo), a 2·EFTPC (en color magenta) y a 10·EFTPC (en color verde).

Finalmente, en la Tabla 5.8 se recopilan todas las combinaciones de fármacos peligrosos con concentración igual a la EFTPC y fármacos seguros con concentraciones igual a la EFTPC, 2·EFTPC y 10·EFTPC; todas ellas para células de endocardio, haciendo una distinción entre sujetos de sexo femenino y sujetos de sexo masculino.

Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES con una concentración igual a la EFTPC y para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO		COMBINACIONES DE FÁRMACOS QUE ELIMINAN LAS EADs (✓)																			
		Fármacos seguros																			
		Amlaine	Ceftriaxone	Cibenzoline	Dacopam	Diltiazem 1	Diltiazem 2	Diltiazem CPA	Duloxetine	Lamivudine	Linezolid	Lorazadine	Mexiletine	Mexiletine CPA	Mibefradil 1	Mibefradil 2	Minoxantone	...			
		EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	...	
Ibutilide																					
Quinidine 1																					
Quinidine 2																					
Quinidine CPA																					
Thioridazine 2																					
Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES con una concentración igual a la EFTPC y para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO																					
Ibutilide																					
Thioridazine 2																					

Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES con una concentración igual a la EFTPC y para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO		COMBINACIONES DE FÁRMACOS QUE ELIMINAN LAS EADs (✓)																			
		Fármacos seguros																			
		Nifedipine 1	Nifedipine 2	Nitrendipine 1	Nitrendipine 2	Pentobarbital	Phenytoin 1	Phenytoin 2	Phenytoin 3	Propylamine	Propranolol	Ribavirin	Stagilipin	Telbivudine	Verapamil 1	Verapamil 2	Verapamil CPA	...			
		EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	EFTPC	2-EFTPC	10-EFTPC	...	
Ibutilide																					
Quinidine 1		✓	✓	✓																	
Quinidine 2		✓	✓	✓																	
Quinidine CPA		✓	✓	✓																	
Thioridazine 2																					
Fármacos peligrosos que producen EADs en MUJERES con una concentración igual a la EFTPC y para tipo de célula presente en el ENDOCARDIO																					
Ibutilide																					
Thioridazine 2		✓	✓	✓																	

Tabla 5.8. Recopilación de las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs para sujetos de sexo femenino y masculino, en células del endocardio, para una concentración de fármaco seguro igual a la EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC y para una concentración de fármaco peligroso igual a la EFTPC. Las combinaciones de fármacos que eliminan las EADs se marcan con el símbolo ✓.

Todas las simulaciones han sido recogidas en una tabla en el fichero Excel que se encuentra en https://upvedues-my.sharepoint.com/:x/g/person/cbasgea_upv_edu_es/EafeXytJhlpDgIBFLE4tMhMB7my6clfi1r1p1LBEZ8qg19g?e=rDS74s, que no ha podido ser incluida en la memoria del presente trabajo por motivos de extensión.

5.4. EL CASO DEL NITRENDIPINE 2

5.4.1. Generalidades del fármaco

Tras analizar todas las combinaciones de fármacos anteriores, se considera imprescindible destacar el caso del fármaco “Nitrendipine 2” que actúa como fármaco protector de eventos proarrítmicos (las EADs) prácticamente en todas las combinaciones.

El fármaco Nitrendipine (ver en la Figura 5.7) es un fármaco bloqueador de los canales de calcio usado para el tratamiento de la hipertensión primaria, con el objetivo de disminuir la presión arterial. Otro uso que se le da es la reducción de la cardiotoxicidad de la cocaína. Este fármaco es capaz de reducir la presión arterial entre un 15% y un 20% con la administración de la dosis terapéutica.

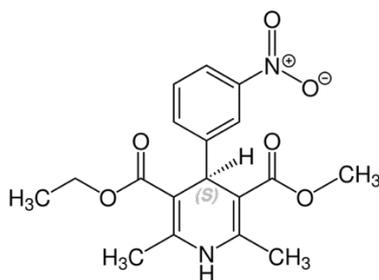


Figura 5.7. Molécula del fármaco Nitrendipine. Fuente: Wikipedia

En cuanto al mecanismo de acción de este fármaco, se sabe que tras ser ingerido se absorbe por el intestino y se metaboliza en el hígado previamente a la entrada en la circulación sistémica y llegar a las células de los músculos lisos y las células del músculo cardíaco.

En una situación de hipertensión, la unión del fármaco Nitrendipine a su sitio de unión de alta afinidad en el canal de calcio tipo-L inactivado causa una disminución en la probabilidad de apertura de canales de calcio tipo-L por lo que, generalmente, reduce la afluencia de calcio. De este modo, los niveles reducidos de calcio previenen la contracción del músculo liso dentro de estas células musculares, hecho que permite su dilatación. Finalmente, la dilatación vascular reduce la resistencia periférica total, lo que disminuye la carga de trabajo en el corazón y evita la cicatrización del corazón o la insuficiencia cardíaca.

5.4.2. Nomenclatura del fármaco

En la base de datos de la que extraemos la información sobre todos los fármacos, observamos que existe una diferenciación en el caso del “Nitrendipine”, habiendo un fármaco “Nitrendipine 1” y otro “Nitrendipine 2”. Esto ocurre debido a que tras la búsqueda bibliográfica que se llevó a cabo para extraer dicha base de datos, los autores encontraron dos publicaciones diferentes con datos para el “Nitrendipine” completamente diferentes, por lo que se consideraron como dos fármacos diferentes.

Es conveniente destacar que ambos fármacos producen efectos muy diferentes en este estudio, ya que el “Nitrendipine 1” no logra solucionar el problema de las EADs producidas por los fármacos peligrosos, aquellos que producen efectos nocivos sobre la electrofisiología cardíaca, mientras que el “Nitrendipine 2” actúa como fármaco protector del corazón en prácticamente todos los casos, como se puede observar en las Tablas 5.5, 5.6 y 5.8, por lo que para el objetivo del presente trabajo se podría considerar un “fármaco ideal”.

5.4.3. Efecto protector cardíaco del Nitrendipine 2

Tras realizar los análisis pertinentes, se llega a concluir que el fármaco Nitrendipine 2, además de haber demostrado ser antiarrítmico en situaciones de isquemia (Loidi Yarza, A. (2022)), se ha evidenciado en el presente trabajo su cualidad como fármaco protector cardíaco ante eventos proarrítmicos al ser combinado con fármacos considerados cardiotóxicos, pero de los cuales se requiere su administración al paciente para tratar otros problemas de salud, como podrían ser las arritmias, la hipertensión o la demencia.

En la siguientes Figura 5.8 y 5.9, podemos ver como ejemplo que el “Nitrendipine 2” funciona como fármaco protector al ser combinado con el fármaco “Ibutilide” tanto para sujetos de sexo femenino y masculino y en células pertenecientes al endocardio.

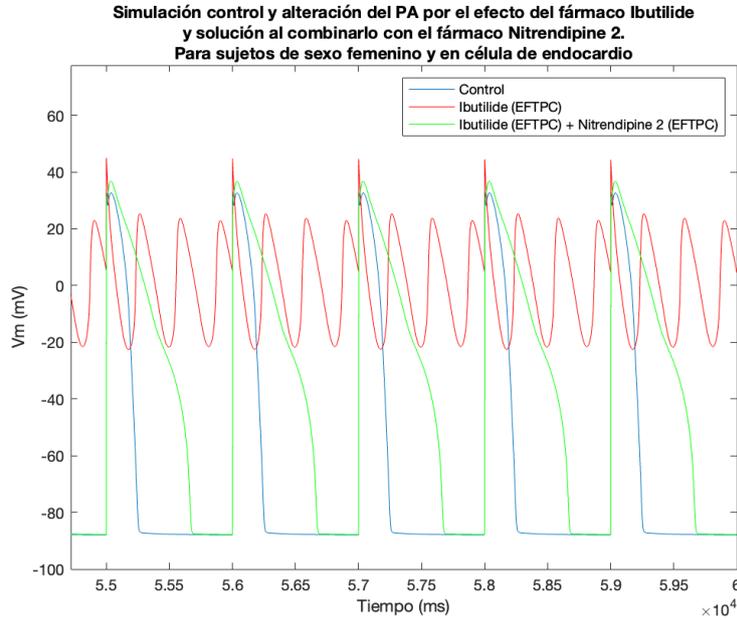


Figura 5.8. Solución del problema de EADs en sujetos de sexo femenino y en células del endocardio producido por el fármaco peligroso “Ibutilide” con concentración igual a la EFTPC (en color rojo) al combinarlo con el fármaco seguro “Nitrendipine 2” (en color verde). El color azul corresponde a la simulación control.

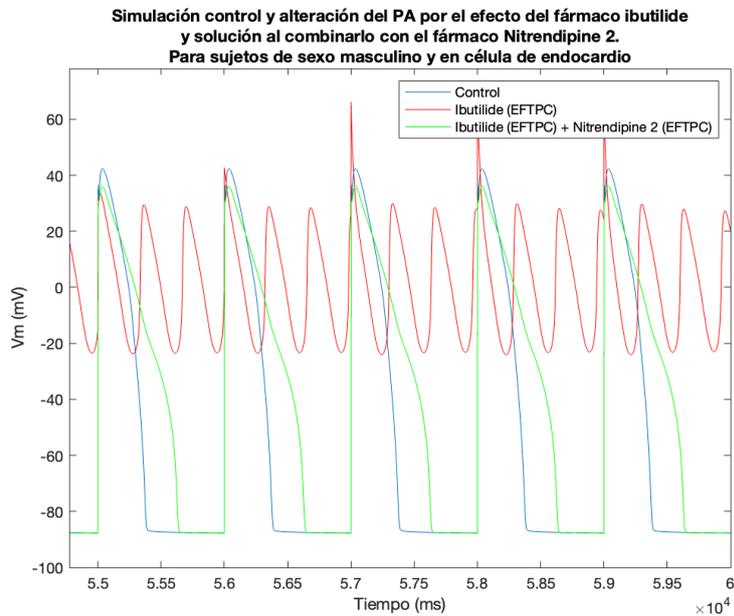


Figura 5.9. Solución del problema de EADs en sujetos de sexo masculino y en células del endocardio producido por el fármaco peligroso “Ibutilide” con concentración igual a la EFTPC (en color rojo) al combinarlo con el fármaco seguro “Nitrendipine 2” (en color verde). El color azul corresponde a la simulación control.

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES

Con este trabajo se buscaba encontrar combinaciones de fármacos que eliminaran los efectos cardioprotectores sobre la electrofisiología cardíaca, es decir, encontrar qué fármacos pueden actuar como protectores del corazón cuando es esencial la administración de algún otro fármaco que produce eventos catastróficos en este para el tratamiento de otras patologías.

Para alcanzar dicho objetivo se requirió el planteamiento de varios subobjetivos, que al ser desarrollados durante la elaboración del proyecto han proporcionado información que tras ser analizada, elaborada y madurada ha permitido llegar a conclusiones importantes, como las que se exponen a continuación.

6.1. Primera y segunda conclusión

Para conseguir el primer y segundo subobjetivo, que son “Desarrollo del modelo matemático del efecto combinado de fármacos sobre el potencial de acción cardíaco” e “Implementar este modelo en un software realizado en Matlab”, se adaptaron las ecuaciones que describen la actividad bioeléctrica del corazón en el modelo de humano, formuladas por O’Hara y otros (Hara et al., 2011) siguiendo las ecuaciones que modelan el efecto de los fármacos sobre las corrientes iónicas, obteniendo los valores necesarios para las simulaciones (*EFTPC*, *H* e *IC50*) de 96 fármacos recopilados en la base de datos efectuada por Clancy y Grandi (Fogli et al. 2021).

Cuando estos modelos computacionales estables se programaron en Matlab, se requirió el diseño posterior de un software que permitiera la organización y optimización de los miles de simulaciones que se iban a ejecutar con el objetivo de obtener resultados concluyentes para este trabajo, de modo que se pudieran ejecutar de manera sistemática todas las simulaciones computacionales requeridas para el estudio del efecto de fármacos combinados sobre la electrofisiología cardíaca en el modelo de cardiomiocito ventricular humano.

6.2. Tercera conclusión

En cuanto al tercer subobjetivo “Seleccionar aquellos fármacos que generan EADs en las células cardíacas”, tras obtener el software de simulación, se simularon los fármacos considerados peligrosos, es decir, con alto riesgo de producir eventos nocivos sobre el funcionamiento del corazón, de manera individual para determinar cuáles de ellos, en qué situaciones de sexo y tipo de célula, producían EADs, que han sido los eventos eléctricos estudiados en el presente trabajo, debido a que se consideran los más peligrosos por ser precursores de arritmias.

De este modo, se concluyó que los fármacos que generan EADs en las células cardíacas son:

- Para mujeres: Bepridil 2, Bepridil CiPA, Dofetilide 2, Dofetilide CiPA, Flecainide, Halofantrine, Ibutilide, Quinidine 1, Quinidine 2, Quinidine CiPA, Thioridazine 1 y Thioridazine 2.
- Para hombres: Bepridil 2, Bepridil CiPA, Dofetilide 2, Dofetilide CiPA, Flecainide, Ibutilide, Quinidine 1, Quinidine 2, Quinidine CiPA, Thioridazine 1 y Thioridazine 2.

6.3. Cuarta, quinta, sexta y séptima conclusión

Por lo que respecta a los subjetivos cuarto, quinto, sexto y séptimo “Para cada uno de los fármacos anteriores, seleccionar fármacos combinados que reduzcan el riesgo de EADs”, “Llevar a cabo las simulaciones anteriores tanto para hombre como para mujer”, “Llevar a cabo las simulaciones anteriores para células de epicardio, endocardio y midmiocardio”, “Llevar a cabo las simulaciones anteriores para diferentes concentraciones de los fármacos estudiados”, respectivamente; se puede destacar que a partir de las combinaciones de fármacos consideradas exitosas, se decidió cambiar el planteamiento del estudio ya que en el análisis anterior se estaba considerando, para sujetos de sexo femenino y masculino y en los tres tipos de células estudiados, una concentración del fármaco peligroso igual a la EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC, mientras que el fármaco seguro se administraba con una concentración igual a la EFTPC. Por ende, en el siguiente análisis se producen variaciones respecto a las concentraciones, siendo a partir de ahora la concentración del fármaco peligroso igual a la EFTPC, ya que se trata de la dosis de fármaco administrada de manera terapéutica, por lo que se considera la situación más cercana a la realidad; combinado con el fármaco seguro en las tres concentraciones (EFTPC, 2-EFTPC y 10-EFTPC). De este modo, obtendríamos los resultados que se cree que pueden ser más útiles en cuanto a la mejora de las terapias actuales protegiendo, además, al corazón.

Así, los fármacos combinados que más han reducido el riesgo de EADs son:

- Para mujeres: Bepridil 2 y Diltiazem CiPA., Bepridil 2 y Nitrendipine 2, Bepridil CiPA y Diltiazem CiPA, Bepridil CiPA y Nitrendipine 2, Dofetilide 2 y Diltiazem CiPA, Dofetilide 2 y Nitrendipine 2, Halofantrine y Ceftriaxone, Halofantrine y Diltiazem 1, Halofantrine y Diltiazem 2, Halofantrine y Lamivudine, Halofantrine y Linezolid, Halofantrine y Mibefradil 2, Halofantrine y Nifedipine 1, Halofantrine y Nifedipine 2, Halofantrine y Nitrendipine 1. Halofantrine y Nitrendupine 2, Halofantrine y Phenytoin 1, Ibutilide y Nitrendipine, Quinidine 1 y Diltiazem CiPA, Quinidine 1 y Lamivudine, Quinidine 1 y Linezolid, Quinidine 1 y Nifedipine 1, Quinidine 1 y Nitrendipine 2, Quinidine 2 y Lamivudine, Quinidine 2 y Linezolid, Quinidine 2 y Nifedipine 1, Quinidine 2 y Nitrendipine 2, ...
- Para hombres: Bepridil 2 y Diltiazem 1, Bepridil 2 y Diltiazem 2, Bepridil 2 y Diltiazem CiPA, Bepridil 2 y Lamivudine, Bepridil 2 y Linezolid, Bepridil 2 y Nifedipine 1, Bepridil 2 y Nifedipine 2, Bepridil 2 y Nitrendipine 1, Bepridil 2 y Nitrendipine 2, Bepridil 2 y Phenytoin 1, Bepridil 2 y Verapamil 1, Bepridil 2 y Verapamil 2, Bepridil 2 y Verapamil CiPA, Bepridil CiPA y Diltiazem 2, Bepridil CiPA y Diltiazem CiPA, Dofetilide 2 y Diltiazem 2, Dofetilide 2 y Diltiazem CiPA, Ibutilide y Nitrendipine 2, Thioridazine 2 y Nitrendipine 2, ...

En todos estos casos observamos que el PA resultante de la combinación cuando el fármaco resulta protector no es igual al PA fisiológico en condiciones sanas, sino que es más alargado. Sabemos que un alargamiento del PA también es nocivo para la electrofisiología cardíaca, aunque en mucho menor grado de lo nocivo que resulta la presencia de EADs. De este modo, aunque el problema no se ha podido solucionar en su totalidad, consideramos los resultados del presente trabajo como exitosos, ya que reducen la probabilidad de aparición de futuros eventos catastróficos para el corazón, como serían las arritmias cardíacas o el infarto de miocardio.

CAPÍTULO 7 LIMITACIONES Y LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS

Una vez finalizado el presente Trabajo Fin de Grado y tras analizar las conclusiones obtenidas, cabe destacar que este trabajo ha sido la primera versión del estudio del efecto de la combinación de fármacos sobre la electrofisiología cardiaca, de modo que se han detectado posibles mejoras que se podrían incluir en versiones posteriores si se continuara la investigación.

En primer lugar, en cuanto a la interfaz de usuario sería interesante programar una automatización de la generación de gráficos en una versión más avanzada de este software de modo que la visualización de resultados fuera un proceso más rápido y eficiente. Por ende, sería interesante el desarrollo de un software que permitiera la elección de parámetros y la generación de gráficas en una misma ventana, facilitando el proceso de la creación de gráficos.

En segundo lugar, este estudio solamente se ha focalizado en la aparición de EADs, que son el evento cardiaco más peligroso, pero no el único. Por ello, para siguientes versiones de este trabajo sería interesante solucionar también el problema del alargamiento excesivo del PA de modo que se la solución del problema sea más efectiva.

En tercer lugar, en este trabajo se planteó, en primer lugar, la combinación de tres fármacos, aunque no ha sido posible debido a que computacionalmente no era viable utilizar más de dos fármacos. No obstante, el *Software* está preparado para ello por lo que si se cuenta con un equipo informático de gran potencia sería interesante conocer qué sucede al combinar un fármaco peligroso con dos seguros, de modo que podría reducirse la duración del PA siendo más similar a un PA fisiológico y sano.

En cuarto lugar, en este trabajo no se han tenido en cuenta los fármacos considerados como de riesgo intermedio por los creadores de la base de datos. Otro enfoque interesante sería estudiar qué efectos tienen estos fármacos al ser combinados con los fármacos peligrosos y los seguros.

En quinto lugar, uno de los problemas que se han observado durante la realización del proyecto es la necesidad de contar con un equipo informático de gran potencia (más de 64GB de RAM y una tarjeta gráfica de 1TB SSD NVME) debido a que el programa maneja una cantidad desmesurada de datos que debían ser tratadas a la vez, es por ello por lo que los ordenadores comerciales con 8GB o 16GB de RAM no podían llevar a cabo la tarea. Por ello, es importante destacar que un equipo informático de tales dimensiones no es sencillo de encontrar, de modo que la obtención de los datos para poder realizar el análisis ha sido complicada.

En definitiva, se cree que este estudio podría tener un gran potencial de cara al futuro si se sigue desarrollando el *Software* y realizando combinaciones de fármacos que se consideren coherentes.

REFERENCIAS

- Amanfu, R. K. y Saucerman, J. J. (2011). Cardiac models in drug discovery and development: a
- Assunção, J., 2022 <https://www.sanarmed.com/antiarritricos-entenda-de-uma-vez-colunistas>
- Azcona L., 2009. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. El electrocardiograma. Capítulo 4.
- Barker, B. S., Young, G. T., Soubrane, C. H., Stephens, G. J., Stevens, E. B., & Patel, M. K. (2017). Ion channels. In Conn's translational neuroscience (pp. 11-43). Academic Press.
- Campbell, N., & Reece, J. (2002). Biology. 6th ed. San Francisco: Benjamin Cummings
- Carpio, E. F., Gomez, J. F., Sebastian, R., Lopez-Perez, A., Castellanos, E., Almendral, J., Ferrero, J. M. y Trénor, B. (2019). Optimization of Lead Placement in the Right Ventricle During Cardiac Resynchronization Therapy. A Simulation Study. *Frontiers in physiology*, 10, 74. doi:/10.3389/fphys.2019.00074
- Colatsky, T., Fermini, B., Gintant, G., Pierson, J. B., Sager, P., Sekino y., Strauss, D. G. y Stockbridge, N. (2016). The Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative - Update on progress. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 81, 15-20. doi: 10.1016/j.vascn.2016.06.002
- Constanzo, Linda S. (Virginia Commonwealth University School of Medicine). 2011. FISIOLÓGÍA. 4th ed. ed. Nancy Lombardi. Richmond, Virginia.
- Ehrlich, A., Schroeder, C. L., Ehrlich, L., & Schroeder, K. A. (2021). Medical Terminology for Health Professions, Spiral bound Version. Cengage Learning.
- Elsevier, "Physiology of the Specialized Conduction System Relation of Action Potential From the Various Cardiac Regions to the Body Surface ECG," 2005.
- Ferrero, J. M. (2022). Conducción a través de la membrana celular. Bioelectricidad - Grado En Ingeniería Biomédica, Tema 2.
- García, J. C. (2009). Fisiología cardíaca. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. Capítulo 3. https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap3.pdf
- Guyton, C. A., & Hall, J. E. (2011). Tratado de fisiología médica (12th ed.). Elsevier.
- Hall, J. E y Hall, M. E. (2021). Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 14a edición. Barcelona: Elsevier.
- Hara, T. O., Laszlo, V., Andras, V., & Yoram, R. (2011). Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. *PLoS Computational Biology*, 7(5), 1-29. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002061>

Hodgkin, A. L. y Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4), 500-544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764

Jesús A. Fernández-Tresguerres: Fisiología humana, 4e: www.accessmedicina.com

Lancaster, M. C. y Sobie, E. A. (2016). Improved Prediction of Drug-Induced Torsades de Pointes Through Simulations of Dynamics and Machine Learning Algorithms. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 100(4), 371-379. doi: 10.1002/cpt.367

Loidi Yarza, A. (2022). Estudio de la eficacia antiarrítmica de fármacos en isquemia aguda de miocardio mediante simulación computacional. Universitat Politècnica de València. <http://hdl.handle.net/10251/185236>

Monfredi, O.; Dobrzynski, H.; Mondal, T.; Boyett, M.R.; Morris, G.M. (2010). "The anatomy and physiology of the Sinoatrial Node-A contemporary review". *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 33 (11): 1392–1406. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02838.x. PMID 20946278. S2CID 22207608.

Montero, G. U., & Campos, A. U. (2006). El calcio en los miocitos cardíacos y su papel en las miocardiopatías. *Revista Costarricense de Cardiología*, 8.

O'Hara, T., Virag, L., Varró, A. y Rudy y. (2011). Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. *PLoS Computational Biology*, 7(5), e1002061. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002061

OpenStax College. 2013. *Anatomy & Physiology*. Houston, Texas. <http://cnx.org/content/col11496/latest/>.

review. *Critical reviews in biomedical engineering*, 39(5), 379–395. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v39.i5.30

Serrano, C (2023). Kenhub. <https://www.kenhub.com>

Tamargo J, & Delpón E (2016). La función de bomba del corazón. Fernández-Tresguerres J.A., & Ruiz C, & Cachofeiro V, & Cardinali D.P., & Escriche E, & Gil-Loyzaga P.E., & Juliá V, & Teruel F, & Pardo M, & Menéndez J(Eds.), *Fisiología humana*, 4e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134366501>

Tortosa, A. (2015). Sistema cardiovascular: anatomía. COL·LEGI OFICIAL INFERMERES I INFERMERS BARCELONA, 1–21.

Vicente, Jose et al. 2018. "Mechanistic Model-Informed Proarrhythmic Risk Assessment of Drugs: Review of the 'CIPA' Initiative and Design of a Prospective Clinical Validation Study." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 103(1): 54-66

PRESUPUESTO DEL TFG

PRESUPUESTO

1. INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de valorar de manera económica el trabajo realizado, se describirá con detalle a continuación el presupuesto obtenido mediante un estudio económico considerando:

- El coste de mano de obra.
- El coste de hardware.
- El coste de software.

Concretamente, los costes de hardware y software se calcularán considerando la amortización de cada constituyente siguiendo la fórmula de la ecuación (14).

$$\text{Coste imputable en ausencia de IVA} = \frac{\text{Tiempo de uso}}{\text{Tiempo de vida útil}} \cdot \text{Coste sin IVA} \quad (14)$$

2. PRESUPUESTO DETALLADO

2.1. Coste de mano de obra

Los costes de personal son aquellos que hacen alusión al salario que convendría recibir la mano de obra que ha formado parte del proyecto y se calculan según el coste por hora medio y las horas trabajadas de cada uno de los implicados.

Los costes por hora de cada uno son calculados a partir de un salario base variable según el perfil del individuo, al cual se le añaden dos compensaciones económicas extras a lo largo del periodo de tiempo que se le ha dedicado al presente proyecto, además del coste correspondiente a la cotización de la seguridad social para cada uno de ellos.

En cuanto al coste de la Seguridad Social, se corresponde a un 28,3% a las contingencias comunes, como puede ser la enfermedad común, un accidente no laboral, el permiso de maternidad o paternidad o la jubilación, entre otros; un 7,05% al seguro de desempleo; un 0,2% al fondo de garantía salarial o FOGASA; y un 0,7% a la formación profesional. Estos datos han sido obtenidos del portal del Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social para agosto de 2023.

Concretamente, para el presente trabajo ha participado una estudiante de ingeniería biomédica que ha sido la responsable de la ejecución del trabajo y un doctor ingeniero industrial a cargo de la supervisión y la tutorización de este; y se considera una jornada laboral completa de ocho horas diarias, por lo que en el transcurso de un año laboral un ingeniero trabaja 1793 horas habiendo descontado los días de festivos y vacaciones.

De este modo, partiendo de un salario base de 1300 €/mes para el estudiante y de 2600 €/mes para el tutor, el coste por hora del trabajo realizado por cada uno de ellos es de 14,23 €/hora para el primero y de 27,15 €/hora para el segundo.

De este modo, se obtienen los costes de personal para este proyecto, detallados en la Tabla 1.

Nº	Descripción del recurso	Unidad	Precio unitario	Cantidad	Coste imputable sin cuota patronal	Cuota patronal (36,25%)	Coste imputable total
1	Ingeniero biomédico junior (estudiante)	€/hora	14,23 €	300 h	4.269 €	1.547,51 €	5.816,51 €
2	Doctor ingeniero industrial (tutor)	€/hora	27,15 €	50 h	1.357,50 €	492,09 €	1.849,60 €
TOTAL							7.666,11 €

Tabla 1. Costes de personal para cada individuo implicado en el proyecto.

2.2. Costes de Software

El coste de software incluye los costes de programas informáticos que han sido utilizados para llevar a cabo el proyecto, incluidos en la Tabla 2, que han sido:

- Clave OEM Windows 10 (Microsoft Corporation, Redmond (WA), EE. UU.): Sistema operativo de uno de los ordenadores empleados. *Coste englobado en el precio de compra del ordenador.
- Microsoft Office 365 (Microsoft Corporation, Redmond (WA), EE. UU.): Paquete de programas informáticos que incluye aplicaciones para realizar tareas ofimáticas, con la que se ha realizado la redacción del presente trabajo.
- Matlab 2022Ra (TheMathWorks Inc., Natick (MA), EE. UU.): Programa utilizado para desarrollar y modificar el código de los modelos computacionales, además de ejecutar las simulaciones y graficarlas.

Nº	Programa/Software	Coste sin IVA	Cantidad	Uso/Duración licencia	Coste imputable sin IVA
1	Windows 10	139,99 €	1 u	7/60 meses	*0,00 €
2	Microsoft Office 365	69 €	1 u	7/12 meses	40,25 €
3	Matlab 2022 Ra	800 €	1 u	7/12 meses	466,67 €
TOTAL					506,92 €

Tabla 2. Coste imputable sin IVA desglosado del software empleado en el proyecto teniendo en cuenta la duración de la licencia y el periodo de amortización.

2.3. Costes de Hardware

El coste de Software incluye el precio de los diferentes equipos electrónicos físicos utilizados en la realización de este proyecto definidos para agosto de 2019, que han sido los siguientes (Tabla 3):

- Ordenador portátil Macbook Air M2 2022 (8GB – 512GB): Ordenador portátil empleado para la programación del código y la redacción del trabajo.
- Ordenador de sobremesa (i9 13900KF - 64GB RAM - 1TB SSD NVME): Ordenador empleado para la ejecución del programa y la realización de simulaciones.

Nº	Equipo/Hardware	Coste sin IVA	Cantidad	Uso/Vida útil	Coste imputable sin IVA
1	Ordenador portátil Macbook Air M2 2022 (8GB RAM – 512GB SSD)	1.184,21 €	1 u	7/60 meses	138,16 €
2	PC Sobremesa (i9 13900KF - 64GB RAM - 1TB SSD NVME)	4.000 €	1 u	3/60 meses	200 €
TOTAL					338,16 €

Tabla 3. Coste imputable sin IVA desglosado del hardware empleado en el proyecto teniendo en cuenta la vida útil de los dispositivos y el periodo de amortización.

2.4. Coste total

Finalmente, el coste total del proyecto es la suma del coste de mano de obra, junto con el coste de software y de hardware, a los que se les debe sumar el Impuesto sobre el Valor Añadido (IVA) de un 21% (Tabla 4).

Nº	Tipos de costes	Coste imputable sin IVA	Coste imputable con IVA
1	Mano de obra	7.666,11 €	9.276,90 €
2	Software	506,92 €	613,57 €
3	Hardware	338,16 €	409,07 €
Presupuesto total			10.299,54 €

Tabla 4. Coste total del proyecto.

Finalmente, se concluye que el presupuesto total del presente proyecto tendrá un coste de 10.299,54 €.