



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Modelado y simulación computacional de la actividad
electromecánica de un cardiomiocito ventricular en
isquemia miocárdica aguda

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Albert Vidal, Cristina

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

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCOLA TÈCNICA
SUPERIOR ENGINYERIA
INDUSTRIAL VALÈNCIA

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

**MODELADO Y SIMULACIÓN
COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD
ELECTROMECAÁNICA DE UN
CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN
ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA**

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

AUTORA: CRISTINA ALBERT VIDAL

TUTOR: JOSÉ MARÍA FERRERO DE LOMA-OSORIO

CURSO ACADÉMICO 2023-2024

AGRADECIMIENTOS

Después de cuatro intensos y maravillosos años, toca poner fin a esta etapa de mi vida. Este trabajo de fin de grado es una forma de concluir el grado en Ingeniería Biomédica, poniendo de manifiesto algunos de los conocimientos y aptitudes que he ido adquiriendo durante los últimos cuatro cursos.

Me gustaría agradecer a mis padres todo el apoyo y la confianza que han depositado en mí durante toda la vida y, en especial, durante estos últimos años. Gracias por creer siempre en mí y por hacer posible que hoy esté realizando este trabajo.

Gracias a mi familia, por el interés e ilusión que mostráis en todo lo que he ido haciendo y consiguiendo siempre. Por ser un pilar imprescindible en mi vida.

También quiero dar las gracias a todos mis amigos, los de Albaida y los de la universidad, por acompañarme en los momentos buenos, y en los no tan buenos. Por haberme apoyado siempre y por haber vivido conmigo parte de esta gran experiencia de la universidad.

Finalmente, agradezco a Chema la plena confianza, interés, dedicación y esfuerzo que ha volcado en mí. Por haberme descubierto el apasionante mundo del corazón humano y de la bioelectricidad. Sin ti esto no habría sido posible. Gracias por haber hecho de la universidad una etapa mejor.

RESUMEN

La isquemia miocárdica aguda (IMA) es una patología que predispone al corazón a sufrir arritmias y que tiene efectos tanto sobre la actividad eléctrica como la mecánica en los cardiomiocitos del corazón. Además, se trata de una de las principales causas de mortalidad en el mundo, ya que la probabilidad de desencadenar una arritmia posterior es elevada. Por todo ello, es interesante detectar como una lesión eléctrica en el corazón tiene también repercusión sobre la contracción de este músculo y poder cuantificarla.

Con la finalidad de estudiar estos efectos, se han desarrollado dos modelos computacionales novedosos que permiten simular la actividad mecánica de un cardiomiocito en condiciones de isquemia, acoplados con un modelo eléctrico que simula la electrofisiología de dicha célula. Los modelos se han programado en un entorno Matlab®. Para ello, se ha partido de un modelo electrofisiológico ya existente (O'Hara et al., 2011), que fue modificado para simular isquemia miocárdica aguda (Ferrero et al., 2023), acoplado con un modelo electromecánico ya publicado (Land et al., 2017) que no está adaptado para simular isquemia. Sobre la base de dichos modelos, se han programado nuevas ecuaciones basadas en datos experimentales (Tran et al., 2010). En el primero de los modelos desarrollados (modelo dinámico), se ha completado el modelo de Land con ecuaciones que simulan el efecto de la isquemia sobre la contracción mecánica del cardiomiocito. En el segundo modelo desarrollado (modelo heurístico), se ha desarrollado un módulo independiente que, partiendo de los resultados del modelo combinado O'Hara-Ferrero-Land, es capaz de calcular en modo post-proceso la contracción mecánica, reduciendo así el coste computacional.

Con el software desarrollado se han realizado distintas simulaciones para poder analizar la respuesta mecánica del cardiomiocito bajo diversas condiciones como la perfusión normal, la isquemia o la hiperkalemia. Los resultados obtenidos se han comparado con experimentos extraídos de la bibliografía que fueron realizados, principalmente, en corazones de conejo. Nuestros resultados muestran que el modelo dinámico desarrollado en este trabajo es capaz de reproducir de forma correcta la actividad mecánica de una célula cardiaca en las condiciones descritas, mientras que el modelo heurístico presenta buenos resultados en normoxia e isquemia, pero no en hiperkalemia.

En conclusión, se puede afirmar que, a pesar de las limitaciones existentes, el nuevo modelo electromecánico dinámico desarrollado es capaz de ofrecer una respuesta precisa acerca de la actividad eléctrica y mecánica de un cardiomiocito bajo distintas situaciones, entre las que destacamos la que es el objetivo principal de este trabajo: la isquemia miocárdica aguda.

Palabras clave: Modelo computacional, isquemia miocárdica aguda, hiperkalemia, cardiomiocito, tensión mecánica, corazón.

RESUM

La isquèmia miocàrdica aguda (IMA) és una patologia que predisposa el cor a patir arítmies i que té efectes tant sobre l'activitat elèctrica com la mecànica en els cardiomiòcits del cor. A més, es tracta d'una de les principals causes de mortalitat al món, ja que la probabilitat de desencadenar una arítmia posterior és elevada. Per tot això, és interessant detectar com una lesió elèctrica en el cor té també repercussió sobre la contracció d'aquest múscul i poder quantificar-la.

Amb la finalitat d'estudiar aquests efectes, s'han desenvolupat dos models computacionals novedosos que permeten simular l'activitat mecànica d'un cardiomiòcit en condicions d'isquèmia, acoblat amb un model elèctric que simula l'electrofisiologia d'aquesta cèl·lula. Els models s'han programat en un entorn Matlab®. Per a això, s'ha partit d'un model electrofisiològic ja existent (O'Hara et al., 2011), que va ser modificat per simular isquèmia miocàrdica aguda (Ferrero et al., 2023), acoblat amb un model electromecànic ja publicat (Land et al., 2017) que no està adaptat per simular isquèmia. Sobre la base d'aquests models, s'han programat noves equacions basades en dades experimentals (Tran et al., 2010). En el primer dels models desenvolupats (model dinàmic), s'ha completat el model de Land amb equacions que simulen l'efecte de la isquèmia sobre la contracció mecànica del cardiomiòcit. En el segon model desenvolupat (model heurístic), s'ha desenvolupat un mòdul independent que, partint dels resultats del model combinat O'Hara-Ferrero-Land, és capaç de calcular en mode post-procés la contracció mecànica, reduint així el cost computacional.

Amb el software desenvolupat s'han realitzat diferents simulacions per a poder analitzar la resposta mecànica del cardiomiòcit sota diverses condicions com la perfusió normal, la isquèmia o la hiperkalèmia. Els resultats obtinguts s'han comparat amb experiments extrets de la bibliografia que van ser realitzats, principalment, en cors de conill. Els nostres resultats mostren que el model dinàmic desenvolupat en aquest treball és capaç de reproduir de forma correcta l'activitat mecànica d'una cèl·lula cardíaca en les condicions descrites, mentre que el model heurístic presenta bons resultats en normòxia i isquèmia, però no en hiperkalèmia.

En conclusió, es pot afirmar que, malgrat les limitacions existents, el nou model electromecànic dinàmic desenvolupat és capaç d'oferir una resposta precisa sobre l'activitat elèctrica i mecànica d'un cardiomiòcit sota diferents situacions, entre les quals destaquem la que és l'objectiu principal d'aquest treball: la isquèmia miocàrdica aguda.

Paraules clau: Model computacional, isquèmia miocàrdica aguda, hiperkalèmia, cardiomiòcit, tensió mecànica, cor.

ABSTRACT

Acute myocardial ischemia (AMI) is a condition that predisposes the heart to arrhythmias and affects both the electrical and mechanical activity in the cardiomyocytes of the heart. Moreover, it is one of the leading causes of mortality worldwide, as the likelihood of triggering a subsequent arrhythmia is high. Therefore, it is important to detect how an electrical injury in the heart also impacts the contraction of this muscle and to quantify it.

To study these effects, two novel computational models have been developed to simulate the mechanical activity of a cardiomyocyte under ischemic conditions, coupled with an electrical model that simulates the electrophysiology of this cell. The models were programmed in a Matlab® environment. For this purpose, an existing electrophysiological model (O'Hara et al., 2011) was used as a base and modified to simulate acute myocardial ischemia (Ferrero et al., 2023), coupled with a previously published electromechanical model (Land et al., 2017) that is not adapted to simulate ischemia. Based on these models, new equations were programmed based on experimental data (Tran et al., 2010). In the first of the developed models (dynamic model), the Land model was completed with equations that simulate the effect of ischemia on the mechanical contraction of the cardiomyocyte. In the second developed model (heuristic model), an independent module was developed that, based on the results of the combined O'Hara-Ferrero-Land model, is capable of calculating the mechanical contraction in post-processing mode, thus reducing computational cost.

With the developed software, various simulations were performed to analyze the mechanical response of the cardiomyocyte under different conditions such as normal perfusion, ischemia, or hyperkalemia. The obtained results were compared with experiments from the literature, mainly conducted on rabbit hearts. Our results show that the dynamic model developed in this work is able to correctly reproduce the mechanical activity of a cardiac cell under the described conditions, while the heuristic model shows good results in normoxia and ischemia, but not in hyperkalemia.

In conclusion, it can be stated that, despite existing limitations, the new dynamic electromechanical model developed is capable of providing an accurate response regarding the electrical and mechanical activity of a cardiomyocyte under different situations, with a focus on the main objective of this work: acute myocardial ischemia.

Keywords: Computational model, acute myocardial ischemia, hyperkalemia, cardiomyocyte, mechanical stress, heart.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía interna del corazón. Fuente: Guyton & Hall, 2011.....	17
Figura 2. Histología del músculo cardíaco. Fuente: Guyton & Hall, 2011.....	18
Figura 3. Conducción del estímulo eléctrico en el corazón. Fuente: Guyton & Hall, 2011.....	19
Figura 4. Principales transportadores, bombas, intercambiadores y canales iónicos. Fuente: Ferrero, 2022.....	20
Figura 5. Gradientes de difusión y de campo eléctrico a través de canales abiertos de Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} y Cl^{-} en: a) Medio extracelular más positivo y b) Medio extracelular más negativo. Fuente: Ferrero, 2017.....	21
Figura 6. Probabilidad de apertura de compuertas en un canal voltaje-dependiente. Fuente: Ferrero, 2017.....	22
Figura 7. Representación de las distintas fases de un PA ventricular y las diversas corrientes iónicas de entrada y salida, así como las subunidades que forman los diversos canales. Fuente: https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm	23
Figura 8. Modelo eléctrico de la membrana celular. Fuente: Cardona et al., 2008.....	25
Figura 9. Acoplamiento excitación-contracción en músculo esquelético durante un PA. Fuente: Guyton & Hall, 2011.....	26
Figura 10. Ciclo de contracción del músculo esquelético. Fuente: https://www.blogdebiologia.com/funcion-del-calcio.html	27
Figura 11. Evolución de la concentración de potasio extracelular en isquemia dividida en tres fases Fuente: Weiss & Shine, 1982 b.....	30
Figura 12. A) Evolución de la tensión en función de la $[P_i]$, B) Valor del Ca^{50} en función del pH, C) Evolución de la fuerza normalizada en función del pH, D) Evolución de la fuerza en función de la $[Ca^{2+}]_i$. Fuente: Tran et al., 2010.....	31
Figura 13. Evolución de la fuerza normalizada en función de la $[ATP]$ para distintas $[ADP]$. Fuente: Tran et al., 2010.....	31
Figura 14. Evolución de la recuperación de la fuerza en condiciones normales (A) y en isquemia (B). Fuente: Ebus et al., 2001.....	32
Figura 15. Relación de la evolución de la tensión con la evolución de la concentración de potasio extracelular. Fuente: Weiss & Shine, 1982 a.....	32
Figura 16. Diagrama del modelo electromecánico heurístico desarrollado en el presente TFG y su relación con los modelos en los que se basa.....	35
Figura 17. Diagrama del modelo electromecánico dinámico desarrollado en el presente TFG y su relación con los modelos en los que se basa.....	35
Figura 18. Modelo de cardiomiocito ventricular humano. Fuente: (O'Hara et al., 2011).....	36
Figura 19. Esquema sobre el cálculo de la tensión activa en el modelo de Land et al. (2017).....	38
Figura 20. Evolución de la tensión en función de la $[Ca^{2+}]_i$ para distintos valores de pH.....	45
Figura 21. Evolución de la tensión en función de la $[ATP]_i$ para distintas $[ADP]_i$	46

Figura 22. Evolución de la tensión en función de la $[P]_i$	46
Figura 23. Representación gráfica de las características a estudiar en el análisis de sensibilidad. Fuente: elaboración propia.....	49
Figura 24. Representación de dos potenciales de acción de un cardiomiocito humano en isquemia con sus correspondientes transitorios de calcio y tensiones modeladas para distintos momentos de isquemia.	50
Figura 25. A. Evolución de la tensión y del calcio intracelular en función de la inyección de ATP encapsulado. B. Evolución de la tensión y de la concentración de calcio intracelular en activación flash en fatiga. Fuente: Allen et al., 1997.....	51
Figura 26. Comparación de dos potenciales de acción de un cardiomiocito ventricular humano para distintos instantes de isquemia, simulados bajo condiciones de isquemia progresiva mediante el modelo desarrollado.....	52
Figura 27. Evolución de las tensiones de ambos modelos y de distintos parámetros de interés en isquemia progresiva.....	53
Figura 28. Datos experimentales sobre la evolución de la tensión en isquemia. Fuente: modificado de Weiss & Shine, 1981.	53
Figura 29. Evolución de la tensión del modelo heurístico SC y de los factores empleados en el cálculo de dicha tensión.....	54
Figura 30. Evolución de las tensiones de ambos modelos y de distintos parámetros de interés en isquemia progresiva.....	55
Figura 31. Datos experimentales sobre la evolución de la tensión durante la perfusión con potasio. Fuente: modificado de Weiss & Shine, 1981.....	55
Figura 32. Leyenda de las figuras del análisis de sensibilidad.	56
Figura 33. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para normoxia (0 min). Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	57
Figura 34. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 1 minuto de isquemia. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	58
Figura 35. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 5 minutos de isquemia. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.....	59
Figura 36. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para normoxia (0 min).....	60
Figura 37. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 1 minuto de isquemia.....	60

Figura 38. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 5 minutos de isquemia.	61
Figura 39. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para normoxia (0 min). Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	62
Figura 40. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 1 minuto de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	63
Figura 41. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 5 minutos de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	64
Figura 42. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para normoxia (0 min).	65
Figura 43. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 1 minuto de perfusión.	65
Figura 44. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 5 minutos de perfusión.	66
Figura 45. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 3 minutos de isquemia. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	67
Figura 46. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 3 minutos de isquemia.	68
Figura 47. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para normoxia (0 min). Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	69
Figura 48. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 1 minuto de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	70
Figura 49. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 5 minutos de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.	71

Figura 50. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para normoxia (0 min)..... 72

Figura 51. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 1 minuto de perfusión. 72

Figura 52. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 5 minutos de perfusión..... 73

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Módulos que forman el paquete software de los modelos electromecánicos.....	39
Tabla 2. Valores de settings establecidos en lanzadera.m para los dos tipos de prueba a estudiar.	41
Tabla 3. Factores estudiados en el análisis de sensibilidad.....	48
Tabla 4. Características estudiadas en el análisis de sensibilidad con sus correspondientes definiciones y unidades de medida	49
Tabla 5. Coste mano de obra desglosado y total.....	81
Tabla 6. Coste ejecución desglosado y total.....	82
Tabla 7. Coste total del proyecto	82

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

IMA	Isquemia Miocárdica Aguda
SA	Sinoauricular
AV	Auriculoventricular
V_m	Potencial de membrana
V_i	Potencial intracelular
V_e	Potencial extracelular
BCL	Periodo de estimulación (Basic Cycle Length)
RFD	Duración del golpe de fuerza (Relative Force Duration)
PA	Potencial de acción
RS	Retículo Sarcoplásmico
JRS	Retículo Sarcoplásmico de unión
NSR	Retículo Sarcoplásmico de red
LRS	Retículo Sarcoplásmico longitudinal
SS	Subespacio
Túbulo T	Túbulo transverso
RyR	Receptor de rianodina
CO ₂	Dióxido de carbono
O ₂	Oxígeno
ATP	Adenosín trifosfato
ADP	Adenosín difosfato
P _i	Fosfato inorgánico
LPC	Liso Fosfatidil Colina
H ⁺	Protón
[Ca ²⁺] _i	Concentración intracelular de Ca ²⁺
Na ⁺	Sodio
K ⁺	Potasio
Cl ⁻	Cloro
SERCA	ATPasa (bomba) de recaptación de Ca ²⁺ en el RS
I _{K1}	Corriente de potasio dependiente del tiempo
I _{Kr}	Componente rápida de la corriente de K ⁺
I _{Ks}	Componente lenta de la corriente de K ⁺
I _{K(ATP)}	Corriente de K ⁺ dependiente de ATP
I _{to}	Corriente transitoria de salida de K ⁺
I _{NaCa,i}	Corriente del intercambiador Na ⁺ – Ca ²⁺
I _{CaL}	Corriente de Ca ²⁺ tipo L
I _{NaK}	Corriente de la bomba Na ⁺ – K ⁺
I _{pCa}	Corriente de la bomba de Ca ²⁺ presente en el sarcolema
I _{NaCa,ss}	Corriente del intercambiador Na ⁺ – Ca ²⁺ situado en el SS
J _{rel}	Corriente de liberación de Ca ²⁺ del JSR
J _{up}	Corriente de la bomba SERCA

ÍNDICE

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG:

- Memoria
- Anexos: I, II y III

MEMORIA

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	14
1.1. <i>MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN</i>	14
1.2. <i>ANTECEDENTES</i>	15
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN.....	16
2.1. <i>ANATOMÍA DEL CORAZÓN</i>	16
2.1.1. Morfología externa	16
2.1.2. Morfología interna	16
2.2. <i>FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN</i>	18
2.2.1. Histología del músculo cardiaco	18
2.2.2. Sistema de estimulación y conducción	19
2.3. <i>FUNDAMENTOS BIOELÉCTRICOS: LA MEMBRANA CELULAR</i>	19
2.3.1. Transporte iónico	19
2.3.2. Potencial de acción	22
2.3.3. Modelo eléctrico de un cardiomiocito	24
2.4. <i>EL PAPEL DEL CALCIO EN LA ACTIVIDAD ELECTROMECAÁNICA DE UN CARDIOMIOCITO</i>	26
2.4.1. Acoplamiento excitación-contracción	26
2.4.2. Mecanismos de regulación del calcio	27
2.5. <i>ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA</i>	28
2.5.1. Fundamentos de la isquemia miocárdica	28
2.5.3. Evolución de la tensión mecánica durante la isquemia aguda	30
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS.....	33

CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL MODELO COMPUTACIONAL	34
4.1. <i>MODELO DE O'HARA-RUDY</i>	36
4.2. <i>MODELO DE LAND</i>	37
4.3. <i>MODELOS ELECTROMECAÁNICOS</i>	39
4.3.1. Descripción e implementación computacional del paquete software	39
4.3.2. Obtención del modelo heurístico simplificado: <i>mecanico_CCh</i>	44
4.3.3. Obtención del modelo dinámico isquémico de Land	47
4.4. <i>ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD</i>	48
CAPÍTULO 5. RESULTADOS.....	50
5.1. <i>RESULTADOS GENERALES DEL MODELO</i>	50
5.2. <i>RESULTADOS DEL MODELO EN ISQUEMIA PROGRESIVA</i>	53
5.3. <i>RESULTADOS DEL MODELO EN HIPERKALEMIA</i>	55
5.4. <i>ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD</i>	56
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	74
6.1. <i>CONCLUSIONES GENERALES</i>	74
6.2. <i>GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS</i>	74
CAPÍTULO 7. LIMITACIONES Y POSIBLES LÍNEAS FUTURAS	76
CAPÍTULO 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

ANEXO I: MÓDULOS DEL PAQUETE SOFTWARE

ANEXO II: PRESUPUESTO

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

CAPÍTULO 1. PRESUPUESTO	81
1.1. <i>COSTE DE MANO DE OBRA</i>	81
1.2. <i>COSTE DE EJECUCIÓN</i>	82
1.3. <i>COSTE TOTAL DEL PROYECTO</i>	82

ANEXO III: RELACIÓN DEL TRABAJO CON LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE (AGENDA 2030)

MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

1.1. MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La isquemia miocárdica aguda (IMA) es una patología del corazón caracterizada por una disminución del flujo sanguíneo debido a una obstrucción parcial o total en alguna de las arterias, provocando una falta de oxígeno y de glucosa en las células. Esta obstrucción suele ser causada por la acumulación de placas de ateroma en las paredes arteriales o por vasoespasmos en una arteria coronaria. Como resultado, se altera el ritmo cardíaco, lo que puede comprometer gravemente la eficacia de la función de bombeo del corazón e incluso llegar a causar la muerte.

A pesar de su gravedad, los efectos de esta enfermedad sobre la actividad electrofisiológica del corazón no están completamente comprendidos. Esto resalta la importancia de investigar el corazón para entender mejor su funcionamiento y así desarrollar nuevas estrategias para prevenir, diagnosticar y tratar diversas enfermedades cardíacas. Este trabajo se centra específicamente en los efectos que tiene la isquemia miocárdica aguda sobre la actividad mecánica de los cardiomiocitos.

En la asignatura de bioelectricidad impartida durante el tercer curso del grado en ingeniería biomédica se estudiaron los fundamentos de la isquemia y del modelado eléctrico de las células, especialmente de los cardiomiocitos. Existen modelos matemáticos que reproducen la actividad eléctrica de las células cardíacas. Estos permiten estudiar y predecir el comportamiento de estas células en diferentes especies y para diferentes situaciones patológicas, como la isquemia. Además, hay modelos que predicen la actividad mecánica e incluso que combinan tanto la respuesta eléctrica como la tensión generada por la célula estudiada.

En el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) de la Universitat Politècnica de València se han desarrollado una amplia variedad de estudios y de artículos relacionados con la modelización cardíaca. Entre ellos se encuentran modelos eléctricos con simulación de potenciales de acción en isquemia y modelos electromecánicos en los que se han acoplado un modelo eléctrico y uno mecánico para obtener ambas respuestas, pero sin isquemia. Es por ello por lo que se planteó realizar este estudio que permitiera predecir la actividad mecánica de un cardiomiocito en isquemia mediante el desarrollo de un modelo simple, pero eficaz, que pudiera ser ajustado para asemejarse lo máximo posible a los datos experimentales y en el que poder simular distintas condiciones patológicas de interés.

1.2. ANTECEDENTES

Entre los estudios desarrollados por el Ci2B existe uno que se puede considerar el antecedente principal de este trabajo de fin de grado. Se trata del modelo explicado en el reciente artículo de Mora et al. (2023) donde se detallan los fundamentos de un modelo electromecánico donde se simulan los efectos eléctricos y mecánicos en un cardiomiocito en una situación de fallo cardíaco o *heart failure* y en situación normal. A su vez, este modelo se basa en los modelos de Tomek – O’Hara (ToR-ORd): de Tomek et al. (2019) y O’Hara et al. (2011).

En este estudio se ha buscado simular la actividad electromecánica de los cardiomiocitos en una situación de isquemia. Con este objetivo se ha tomado como base el modelo desarrollado por Ferrero et al. (2023), además del de Mora et al. (2023) y se desarrollará un modelo mecánico de un cardiomiocito que se podrá combinar con el modelo de Ferrero et al. (2023) para simular la actividad electromecánica en isquemia. Simultáneamente, se desarrollará un modelo electromecánico en paralelo a partir de la introducción de ecuaciones isquémicas en el modelo de Mora et al. (2023) con la finalidad de comparar ambos modelos, siendo uno de ellos de mayor complejidad y otro más sencillo. Finalmente, mediante un análisis de sensibilidad se podrán caracterizar los modelos, estableciendo límites para ciertos parámetros y así garantizar un rango de buen funcionamiento del software.

De esta forma, será posible cuantificar los efectos de una patología tan relevante como la isquemia en la sociedad y será posible realizar estudios posteriores acerca del efecto de fármacos y de condiciones distintas a la isquemia sobre el modelo.

Como ya se ha nombrado anteriormente, este TFG está estrechamente relacionado con la asignatura de Bioelectricidad de este grado y satisface un amplio rango de competencias desarrolladas a lo largo de los últimos cuatro cursos. Concretamente, existen dos competencias transversales fundamentales en el título que se desarrollan y cumplen en este trabajo. Se trata de las siguientes:

- *“Capacidad para adquirir, analizar, interpretar y gestionar información.”*
- *“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.”*

Todo esto comprende una justificación para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado asociado a la titulación de Ingeniería Biomédica.

CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN

2.1. ANATOMÍA DEL CORAZÓN

El corazón es un músculo que se sitúa en el mediastino medio en el tórax y que separa las cavidades torácica y abdominal. Se encuentra entre los dos pulmones, por detrás y levemente a la izquierda del esternón y por delante del esófago. Está envuelto por un saco delgado lleno de líquido que consta de dos membranas. Este saco o membrana se encarga de mantener la fijación del corazón y aislarlo y es conocido como pericardio.

Se debe diferenciar entre la morfología externa y la interna de este órgano para una mejor descripción anatómica del mismo.

2.1.1. Morfología externa

El corazón tiene forma de cono invertido. En la parte superior, correspondiente a la base del cono, hay vasos sanguíneos que traen sangre venosa al corazón y que son las venas pulmonares, que recogen la sangre sin oxígeno de todo el organismo y desembocan en la aurícula derecha; y las venas cavas superior e inferior, que aportan la sangre oxigenada proveniente de los pulmones y desembocan en la aurícula izquierda. También hay otros vasos que retiran la sangre del corazón, se trata de la aorta y la arteria pulmonar. La arteria pulmonar traslada la sangre sin oxígeno del ventrículo derecho a los pulmones, mientras que la aorta se encarga de transportar la sangre ya oxigenada a todo el cuerpo desde el ventrículo izquierdo. Al lado de estas dos arterias, en las aurículas, hay unas estructuras denominadas orejuelas (Ballesteros, 2009).

2.1.2. Morfología interna

En cuanto al interior del corazón, cabe destacar que se divide en cuatro cavidades que ya han sido nombradas anteriormente, y que se distinguen según el lado del corazón en el que están y su disposición en la parte inferior o superior, como se puede observar en la Figura 1. Entre el lado izquierdo y el derecho hay un tabique muscular que impide la comunicación entre las cavidades de distintos lados.

El lado derecho está compuesto por una aurícula en la parte superior y un ventrículo en la parte inferior. Las venas cavas desembocan en la pared posterior de la aurícula, la vena cava superior en la parte alta y la vena cava inferior en la parte baja. También llega a la aurícula derecha la sangre venosa del corazón a través del seno venoso.

La aurícula derecha se comunica con el ventrículo derecho mediante la válvula tricúspide, que permite el flujo de sangre hacia el ventrículo, pero impide el retroceso. Durante la contracción del corazón o sístole, la sangre es expulsada del ventrículo derecho a través de la válvula pulmonar hacia la arteria pulmonar, que la lleva a los pulmones para su oxigenación. Las válvulas tricúspide y pulmonar están separadas por una cresta muscular. El ventrículo derecho tiene una forma triangular y su superficie presenta músculos papilares que anclan la válvula tricúspide (Ballesteros, 2009).

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMECAÁNICA DE UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

De forma análoga, en la parte superior del corazón izquierdo se encuentra la aurícula izquierda. Cuatro venas pulmonares desembocan en la aurícula izquierda, transportando sangre oxigenada desde los pulmones.

La aurícula izquierda se conecta con el ventrículo izquierdo mediante la válvula mitral, que permite que la sangre fluya hacia el ventrículo sin retroceder. Durante la sístole, la sangre es impulsada desde el ventrículo izquierdo hacia la arteria aorta a través de la válvula aórtica, distribuyéndose por todo el cuerpo. El ventrículo izquierdo es más largo y estrecho que el derecho, y forma la punta del corazón. Presenta dos grupos de músculos papilares, el anterior y el posterior, que sirven también de anclaje, en este caso para la válvula mitral (Ballesteros, 2009).

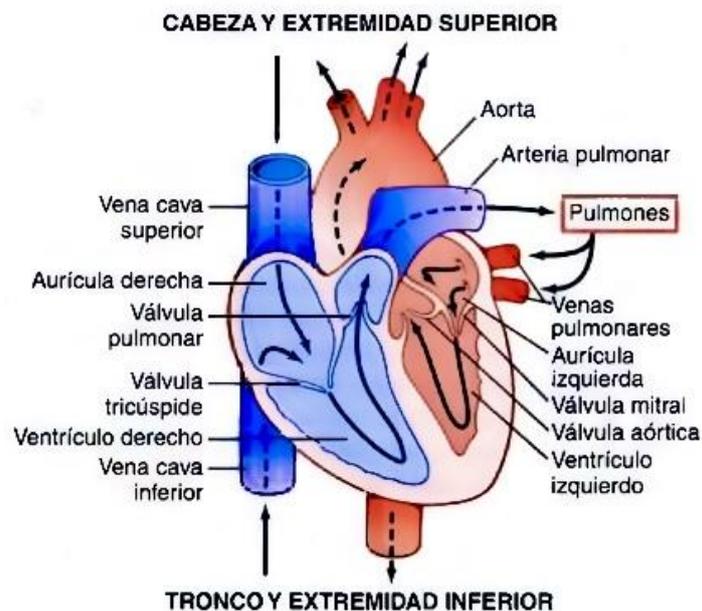


Figura 1. Anatomía interna del corazón. Fuente: Guyton & Hall, 2011.

El corazón tiene vascularización propia gracias a las venas y arterias coronarias, y cuenta con un sistema de conducción de impulsos eléctricos que permiten la contracción de las células cardíacas y, en consecuencia, de latidos a una cierta frecuencia.

2.2. FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN

Como se ha mencionado anteriormente, el corazón se puede separar en un corazón izquierdo, que funciona como bomba para impulsar sangre hacia los órganos periféricos; y en un corazón derecho, que funciona como otra bomba, en este caso dirigiendo sangre hacia los pulmones. Además, cada una de estas dos bombas se puede entender que es bicameral, ya que ambas están formadas por una aurícula que actúa como una bomba débil para pasar sangre a los ventrículos, y un ventrículo, que realiza la función principal de bombeo (Guyton & Hall, 2011).

2.2.1. Histología del músculo cardíaco

Todas las paredes en las cavidades constan de tres capas musculares que de interior a exterior son: endocardio, midmiocardio y epicardio. Cabe destacar que las paredes de los ventrículos son mucho más gruesas que las de las aurículas debido a un mayor grosor de la capa muscular. Esto sucede especialmente en el ventrículo izquierdo ya que este ha de ser capaz de impulsar la sangre para que llegue a todo el cuerpo y debe vencer la presión arterial. Este tejido muscular está compuesto por dos tipos de células. Por una parte, existen los cardiomiocitos: estas células se disponen formando una red tridimensional y están conectados entre ellos para poder transmitir el impulso eléctrico y que se produzca la contracción, de forma muy similar al músculo esquelético. Dentro de estas células existen dos proteínas: la actina y la miosina, encargadas de la contracción mecánica. Por otra parte, existen unas fibras musculares especializadas que tienen una función más relacionada con la excitación y la transmisión del impulso eléctrico y que solamente se contraen de forma débil (Guyton & Hall, 2011).

En la Figura 2 se observa que el músculo cardíaco es estriado y que las fibras musculares están separadas por discos intercalados, correspondientes a las líneas oscuras en la imagen. Las células son una especie de prolongaciones que se comunican con las células vecinas mediante los conductos intercalares. Es decir, en cada uno de estos discos hay una fusión de membranas que permite la comunicación entre las células. Estas uniones son permeables y favorecen una rápida conducción del estímulo (Guyton & Hall, 2011).

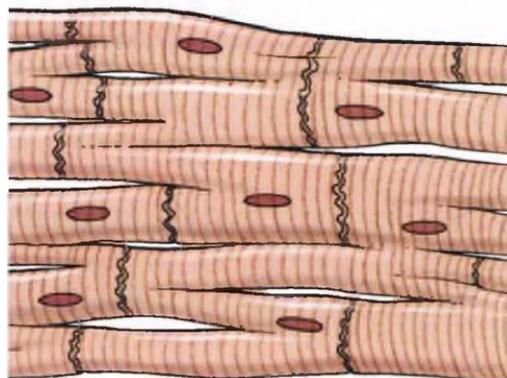


Figura 2. Histología del músculo cardíaco. Fuente: Guyton & Hall, 2011.

2.2.2. Sistema de estimulación y conducción

El impulso eléctrico que permite el bombeo de sangre sigue un circuito que se muestra en la Figura 3. Se observa que la señal se origina en el nodo sinoauricular (SA), que se considera el marcapasos principal natural del corazón y que se encarga de estimular las aurículas. A continuación, el estímulo eléctrico pasa al nodo auriculoventricular (AV) y continúa hacia abajo a través del haz de His (que tiene dos ramificaciones, una para estimular el lado izquierdo del corazón y otra para el lado derecho) y de las fibras de Purkinje, provocando así la contracción de las paredes ventriculares, de los músculos del tabique y de los músculos papilares.

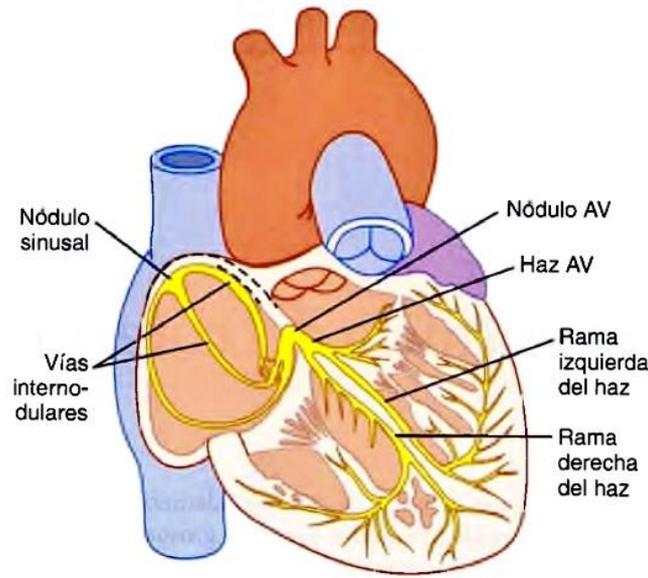


Figura 3. Conducción del estímulo eléctrico en el corazón. Fuente: Guyton & Hall, 2011.

Las uniones entre las membranas de los cardiomiocitos permiten que el corazón actúe como un sincitio, aunque realmente se podría diferenciar entre un sincitio auricular y otro ventricular, separados por un tejido fibroso. Esto hace que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos, para que el bombeo del corazón sea efectivo (Guyton & Hall, 2011).

2.3. FUNDAMENTOS BIOELÉCTRICOS: LA MEMBRANA CELULAR

2.3.1. Transporte iónico

La membrana celular consiste en una bicapa lipídica, semipermeable, plana, curvada y flexible, cuyo grosor es de unos 80 Å. Esta membrana actúa como un condensador ya que separa dos medios eléctricos y tiene asociada una cierta capacidad que es bastante elevada.

Por ser semipermeable, permite el paso de partículas químicas cargadas: iones. Se trata de moléculas hidrofílicas inmiscibles en la capa lipídica de la membrana, por lo que para poder atravesarla requerirán ciertos mecanismos de transporte. Se pueden dividir en dos grupos: los mecanismos activos, que necesitan un aporte de energía externo y se conocen como bombas; y los pasivos, que no requieren energía externa y son los canales iónicos, los intercambiadores y los cotransportadores. En la Figura 4 se observan algunos ejemplos de estos mecanismos de transporte.

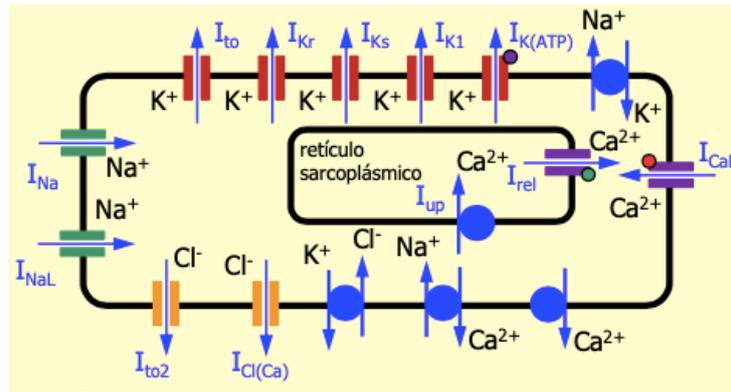


Figura 4. Principales transportadores, bombas, intercambiadores y canales iónicos. Fuente: Ferrero, 2022

Bombas

Se encargan de realizar intercambios iónicos en contra del gradiente o del campo eléctrico. Requieren ATP para poder realizar este intercambio. Se puede diferenciar entre las bombas que solo transportan un ion, como puede ser la bomba de Ca^{2+} , que se encarga de extraer este ion de la célula; y las bombas intercambiadoras, como la bomba Na^+/K^+ , que introduce dos iones de potasio y extrae tres de sodio en cada movimiento.

Cotransportadores

Dentro de los mecanismos de transporte pasivo, existen los cotransportadores. En ellos, un ion sale de forma pasiva y arrastra con él a otros iones. Por ejemplo, existe el cotransportador Cl^-/K^+ . Este aprovecha la salida del potasio por difusión para arrastrar un ion de cloro.

Intercambiadores

Se encargan de permutar iones entre los dos medios que separa la membrana aprovechando los gradientes favorables, por lo que son también un método de flujo de iones pasivo. Un ejemplo podría ser el intercambiador Na^+/H^+ , que sirve para regular el pH introduciendo un ion de sodio al extraer uno de hidrógeno. Otro intercambiador es el de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, el cual introduce tres iones de sodio de forma pasiva y, aprovechando el gradiente, extrae uno de calcio.

Canales iónicos

Los canales iónicos están formados por proteínas que cuentan con un poro por donde los iones podrán pasar de un lado a otro de la membrana. Estos poros son hidrófilos y los canales son selectivos a ciertos iones, de forma que solo permitirán el paso de algunos de ellos (selectividad iónica) (Alberts et al., (1983)).

Cada canal está formado por cuatro subunidades alfa idénticas, con los mismos aminoácidos y las mismas estructuras primaria, secundaria y terciaria. Cada una de esas unidades está formada por 6 alfa-hélices. Además, cada canal podrá tener 2 o 4 subunidades beta.

Estos canales pueden abrirse o cerrarse en respuesta a ciertas condiciones cambiando su estado conformacional, y su función principal es regular los gradientes iónicos a través de la membrana,

alterando así su potencial electroquímico, lo cual transmite información a la célula. Este transporte es siempre pasivo, ya que los iones se mueven siguiendo su gradiente de concentración o siguiendo el campo eléctrico. Por lo que habrá corrientes de difusión y corrientes generadas por campo eléctrico.

Aunque los iones se transporten entre el medio extracelular e intracelular, las concentraciones tienden a mantenerse estables. Por ejemplo, las concentraciones de calcio, sodio y cloro son siempre mayores en el exterior de la célula, mientras que la concentración de potasio es más alta dentro de la célula que fuera de ella. Por consiguiente, el gradiente de difusión se mantiene constante. No obstante, el gradiente del campo eléctrico puede cambiar dependiendo de la polaridad de los medios. Así, cuando el medio extracelular es más positivo, el calcio, el sodio y el potasio tienden a entrar en la célula porque son iones cargados positivamente, mientras que el cloro tiende a salir debido a su carga negativa. Cuando el medio extracelular sea más negativo, ocurrirá lo contrario. Ambos gradientes se observan en la Figura 5, donde se representan para un potencial intracelular menor que el extracelular (a) y para uno mayor (b).

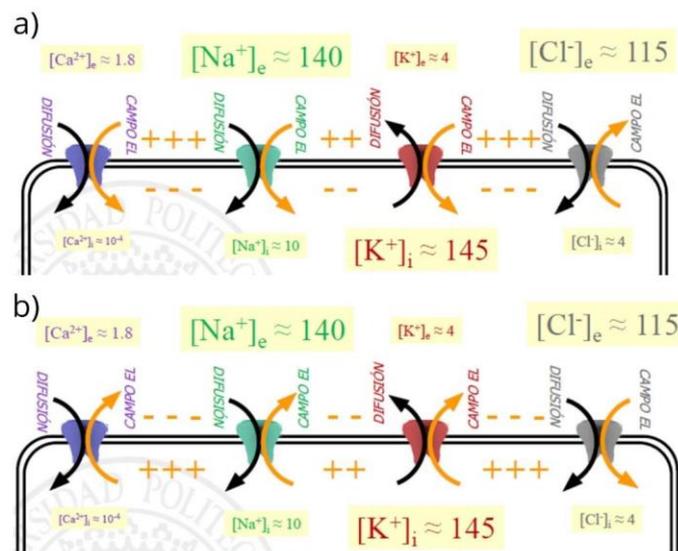


Figura 5. Gradientes de difusión y de campo eléctrico a través de canales abiertos de Ca^{2+} , Na^+ , K^+ y Cl^- en: a) Medio extracelular más positivo y b) Medio extracelular más negativo. Fuente: Ferrero, 2017

Existe una amplia variedad de canales, nombrados según la sustancia que permiten pasar. Dependiendo de cómo se regula su apertura, los canales se denominan dependientes de voltaje, mecanosensores, dependientes de ligando, termorreceptores, etc. De esta forma, la apertura o cierre del canal puede ser modulada por cambios en el potencial electroquímico de la membrana, por la unión de ligandos o por modificaciones covalentes, como la fosforilación.

El estado conformacional de los canales viene dado por las compuertas de activación e inactivación. El número de compuertas de cada tipo depende del tipo de canal y su estado se regula mediante mecanismos nombrados anteriormente. Por ejemplo, en el caso de canales voltaje-dependientes existen tres estados posibles del canal: abierto, cerrado o inactivo. La probabilidad de apertura de las compuertas de activación aumenta con el voltaje, mientras la probabilidad de apertura de las de inactivación disminuye, como se puede observar en la Figura 6.

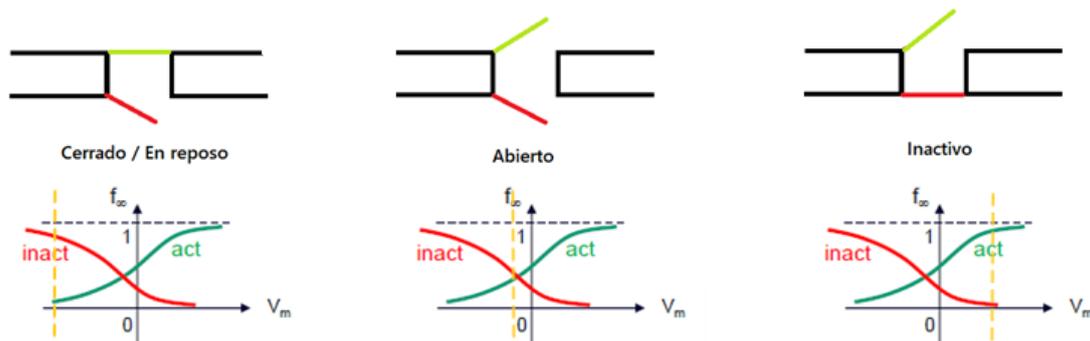


Figura 6. Probabilidad de apertura de compuertas en un canal voltaje-dependiente. Fuente: Ferrero, 2017

En el primer estado conformacional, conocido como estado cerrado o en reposo, el potencial de membrana es tan bajo que mantiene abiertas las compuertas de inactivación, pero no consigue abrir las compuertas de activación y los iones no podrán pasar. El único estado que permite el paso de iones es el estado abierto, donde el potencial de membrana es lo suficientemente alto para mantener abiertas las compuertas de activación, pero las de inactivación aún no se han cerrado. Finalmente, un canal iónico está en estado inactivo cuando el potencial de membrana es tan alto que las compuertas de inactivación ya se han cerrado, bloqueando el paso de iones a pesar de que las compuertas de activación estén abiertas. Para permitir la apertura del canal será necesario, primero, reducir el potencial de membrana para abrir las compuertas de inactivación y cerrar las de activación y, luego, aumentar el voltaje nuevamente para abrir las compuertas de activación, es decir, pasar al estado abierto.

Este modelo de compuertas fue el empleado por Hodgkin y Huxley (Hodgkin & Huxley, 1952) para explicar el estado conformacional del canal en cada caso. A partir de este modelo basado en el axón de un calamar, se han desarrollado numerosos softwares que son modelos computacionales de potencial de acción. La probabilidad de apertura de las compuertas definirá el estado del canal según un estímulo, como es el voltaje en la Figura 6.

2.3.2. Potencial de acción

Los cardiomiocitos son células excitables que disparan un potencial de acción al recibir un estímulo eléctrico de una célula vecina. Este estímulo consiste en una despolarización que provoca un aumento del potencial en el interior de la célula respecto de su potencial de reposo. Se puede definir el potencial de acción como la variación del potencial de membrana resultante de la apertura y cierre de distintos canales iónicos.

Este potencial de acción tiene una forma concreta y se puede separar en cinco fases observables en la Figura 7.

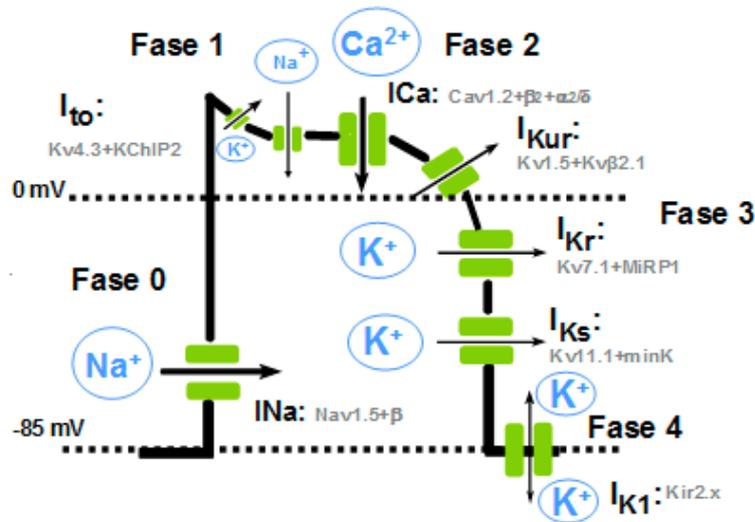


Figura 7. Representación de las distintas fases de un PA ventricular y las diversas corrientes iónicas de entrada y salida, así como las subunidades que forman los diversos canales. Fuente: <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>

La fase 0 corresponde a la despolarización de la célula. El potencial de membrana (V_m) de la célula es la diferencia entre el potencial intracelular (V_i) y el extracelular (V_e):

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

Inicialmente V_m tiene un valor de unos -90 mV. Al recibir un estímulo, aumenta el potencial de membrana del cardiomiocito. Si este aumento consigue que V_m supere el umbral de -60 mV, se disparará el potencial de acción. Esto ocurre porque se abren los canales de sodio voltaje-dependientes, haciendo que aumente aun más el potencial intracelular por la entrada de iones de sodio por difusión. Al alcanzar los -40 mV se abren también los canales de calcio tipo L. El potencial de membrana aumenta hasta llegar a alcanzar valores de unos 20 mV.

A continuación, en la fase 1 se observa un pico que confiere al potencial de acción una forma de espiga. Es causado por una despolarización debida al cierre de compuertas en canales de sodio y a la salida de potasio por canales I_{K1} .

En la fase 2 aparece un periodo de meseta. Se caracteriza porque el potencial de membrana en esa fase varía muy lentamente en relación con la velocidad a la que se produce la despolarización. En esta fase hay canales de calcio y de potasio abiertos. Es decir, los canales de calcio se mantendrán abiertos después de la despolarización cuando los de sodio ya se han cerrado, y los de potasio se abren. En ese momento, la corriente neta será aproximadamente nula y el V_m apenas variará. Los iones de calcio que entran durante la fase de meseta son los responsables de activar el proceso de contracción del músculo, este suceso resulta ser de gran relevancia en el presente trabajo.

Finalmente, se produce la repolarización de la célula representada en la fase 3 de la Figura 7. Las compuertas lentas de los canales de calcio se cierran y dejan de entrar iones positivos a la célula, solamente quedan iones de potasio salientes que hacen que el potencial vaya disminuyendo hasta alcanzar el potencial de reposo en la fase 4, que se corresponde con el potencial de equilibrio del potasio y que es el mismo que existe antes de la despolarización, de -90 mV aproximadamente.

El potencial de equilibrio es aquel potencial de membrana que provocaría una corriente neta nula, es decir, el ion no pasaría de un lado al otro de la membrana a pesar de haber canales abiertos. La Ley de Nernst define este potencial como:

$$E_s = \frac{R \cdot T}{Z_s \cdot F} \cdot \ln \left(\frac{[S]_e}{[S]_i} \right) \quad (2)$$

Donde R es la constante de los gases ideales, T la temperatura en Kelvin, Z_s la carga del ion, F la constante de Faraday y $[S]_e$ y $[S]_i$ las concentraciones extracelulares e intracelulares del ion, respectivamente. Por tanto, cada ion tendrá su propio potencial de reposo y, como ya se ha mencionado anteriormente, el potencial de reposo de la célula es aproximadamente igual al de equilibrio del potasio, que es de -90 mV aproximadamente, ya que en reposo solamente están abiertos los canales I_{to} de potasio y por ello se alcanza el equilibrio para ese ion.

Como se ha visto en apartados anteriores de esta memoria los citoplasmas de los cardiomiocitos están conectados por los discos intercalares. Cuando una célula se despolariza y dispara su potencial de acción, los iones positivos se desplazan hacia la célula vecina por fuerza de campo eléctrico (viajan hacia la zona de menor potencial). Así, el potencial de la célula vecina aumentará lo suficiente como para superar el umbral y disparar también un potencial de acción. Este suceso ocurrirá de forma análoga hasta que se despolarice todo el tejido, provocando el latido del corazón y la eyección de sangre desde los ventrículos.

Durante la fase de repolarización las compuertas de muchos canales se encuentran inactivas, es decir, estos cardiomiocitos no podrán disparar ningún potencial de acción ya que, aunque se puedan abrir las compuertas de activación, las de inactivación permanecen cerradas y no es posible el paso de iones a su través. Esta fase es conocida como periodo refractario. La célula solamente podría ser excitada por un estímulo si este fuera lo suficientemente intenso y si el periodo refractario no fuera absoluto sino relativo.

2.3.3. Modelo eléctrico de un cardiomiocito

Como ya se ha nombrado anteriormente, la membrana celular actúa como un condensador y cuenta con distintos elementos que permiten el paso de iones a su través. Por ello, es posible modelar esta membrana en forma de circuito eléctrico como se representa en la Figura 8. Este modelo se compone de un conjunto de ecuaciones diferenciales de primer orden acopladas que describen el comportamiento de los canales iónicos de sodio, potasio y calcio, además de una ecuación diferencial adicional que representa el comportamiento eléctrico de la membrana. Estas ecuaciones diferenciales no lineales proporcionan, como resultado, la evolución temporal tanto del potencial de acción como de las corrientes que lo conforman.

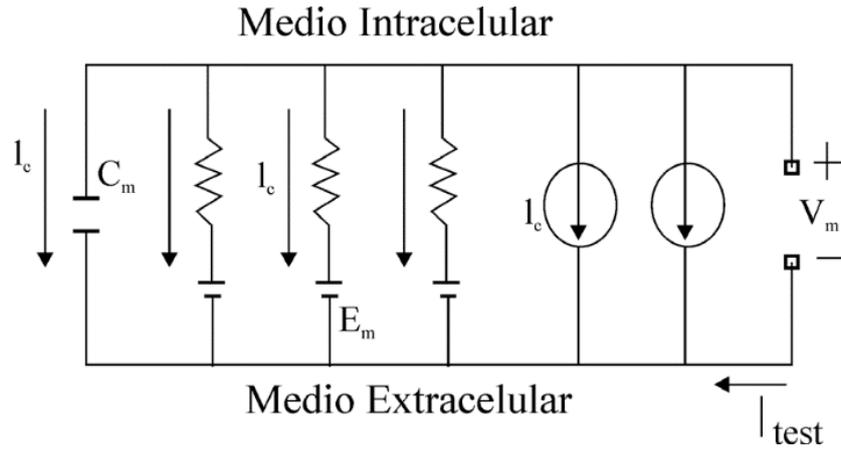


Figura 8. Modelo eléctrico de la membrana celular. Fuente: Cardona et al., 2008.

Se denomina I_c a la intensidad que atraviesa la capacidad de membrana, C_m a la capacidad de la membrana, V_m al potencial de membrana, I_s a la suma de las corrientes iónicas que pasan por cada canal, I_b a una corriente asociada a una bomba electrogénica, I_i a la corriente asociada a uno de los intercambiadores iónicos, I_{test} a la corriente de estimulación externa, E_s al potencial de reposo del ion definido en la ecuación y g_s a la conductancia del canal.

Aplicando la 1ª ley de Kirchoff al circuito eléctrico equivalente para la membrana celular del cardiomiocito se obtiene:

$$I_c + I_s + I_b + I_{stim} = 0 \quad (3)$$

Considerando que:

$$I_c = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (4)$$

$$I_s = g_s \cdot (V_m - E_s) \quad (5)$$

Siendo la conductancia:

$$g_s(V_m, t) = N_s \cdot \gamma_s(V_m) \cdot f_s(V_m, t) \quad (6)$$

De sustituir las ecuaciones (4) y (5) en (3) se obtiene, finalmente, que:

$$C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + \Sigma g_s \cdot (V_m - E_s) + \Sigma I_b + I_{stim} = 0 \quad (7)$$

2.4. EL PAPEL DEL CALCIO EN LA ACTIVIDAD ELECTROMEQUÍNICA DE UN CARDIOMIOCITO

El Ca^{2+} es un ion de especial relevancia en la contracción celular, ya que es un cofactor para la enzima ATPasa de las miofibrillas en los cardiomiocitos y, por tanto, su entrada en el citoplasma determina la fuerza de contracción que podrá ser ejercida. No obstante, las concentraciones de calcio intracelular deben ser controladas por mecanismos de regulación para evitar que haya un exceso de este ion, que podría ser perjudicial debido a la formación de cristales.

2.4.1. Acoplamiento excitación-contracción

La contracción se produce en presencia de calcio en el citoplasma. Este calcio puede entrar desde el medio extracelular mediante mecanismos que se han visto en el apartado 2.3.1. o bien desde el retículo sarcoplásmico (RS). Solamente con el calcio extracelular no sería suficiente para que se produjera la contracción muscular. Por ello, el calcio que entra por los canales iónicos sirve como ligando para que se abran los canales de calcio del RS. Este retículo consiste en un sistema de conductos delimitados por membranas intracelulares que rodean cada miofibrilla, formando una especie de cisternas llenas de calcio. Cada segmento del RS comienza y termina en una cisterna terminal que, junto con las invaginaciones membranosas llamadas túbulos transversos (túbulos T), forman estructuras conocidas como tríadas o RS de unión (JRS). Las regiones del retículo que no están cerca de los túbulos T se llaman RS longitudinal (LRS) y tienen la función de transportar Ca^{2+} al interior del RS durante la relajación muscular.

Las principales proteínas involucradas en la captación, almacenamiento y liberación de iones de calcio en el RS son la ATPasa de Ca^{2+} (bomba SERCA) y el canal de liberación de Ca^{2+} . Los canales de liberación de calcio se sitúan cerca de los canales I_{CaL} para poder captarlo y usarlo como ligando para liberar el Ca^{2+} del RS, como se observa en la Figura 9. Esta concentración de calcio intracelular ya es suficiente para iniciar el proceso de contracción.

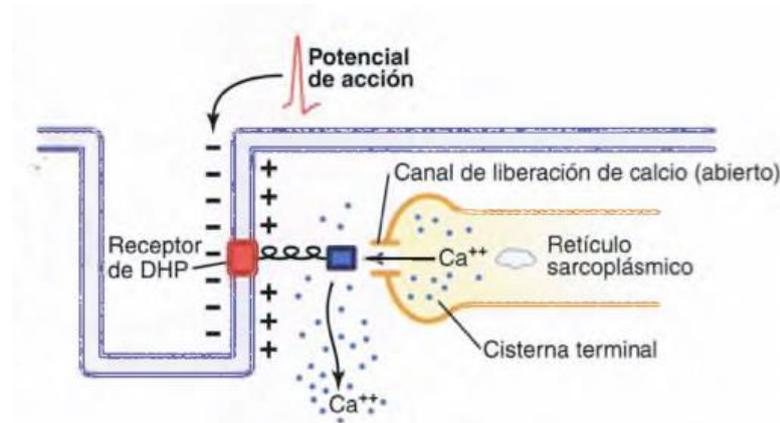


Figura 9. Acoplamiento excitación-contracción en músculo esquelético durante un PA. Fuente: Guyton & Hall, 2011.

El proceso de contracción muscular desde un punto de vista bioquímico está ilustrado en la Figura 10 y consta de una serie de pasos. Se inicia con la llegada de un estímulo eléctrico o potencial de acción que provoca la entrada de Ca^{2+} del medio extracelular y, en consecuencia, la liberación de Ca^{2+} del RS.

Este se une a la troponina C, haciendo que cambie de forma y deje libre el sitio activo de la actina para que la miosina se pueda unir. A continuación, se libera una molécula de ADP y se produce el transitorio de fuerza: la miosina cambia su forma y se deslizan los filamentos. Seguidamente, se une una molécula de ATP a la miosina, lo cual provoca que la actina y la miosina se separen. Se hidroliza el ATP y quedan una molécula de ADP y una de P_i unidas a la miosina. Si el Ca^{2+} vuelve al RS, el músculo se relaja y vuelve a la situación inicial. En cambio, si la concentración de Ca^{2+} se mantiene, el músculo seguirá contraído y se repite este ciclo.

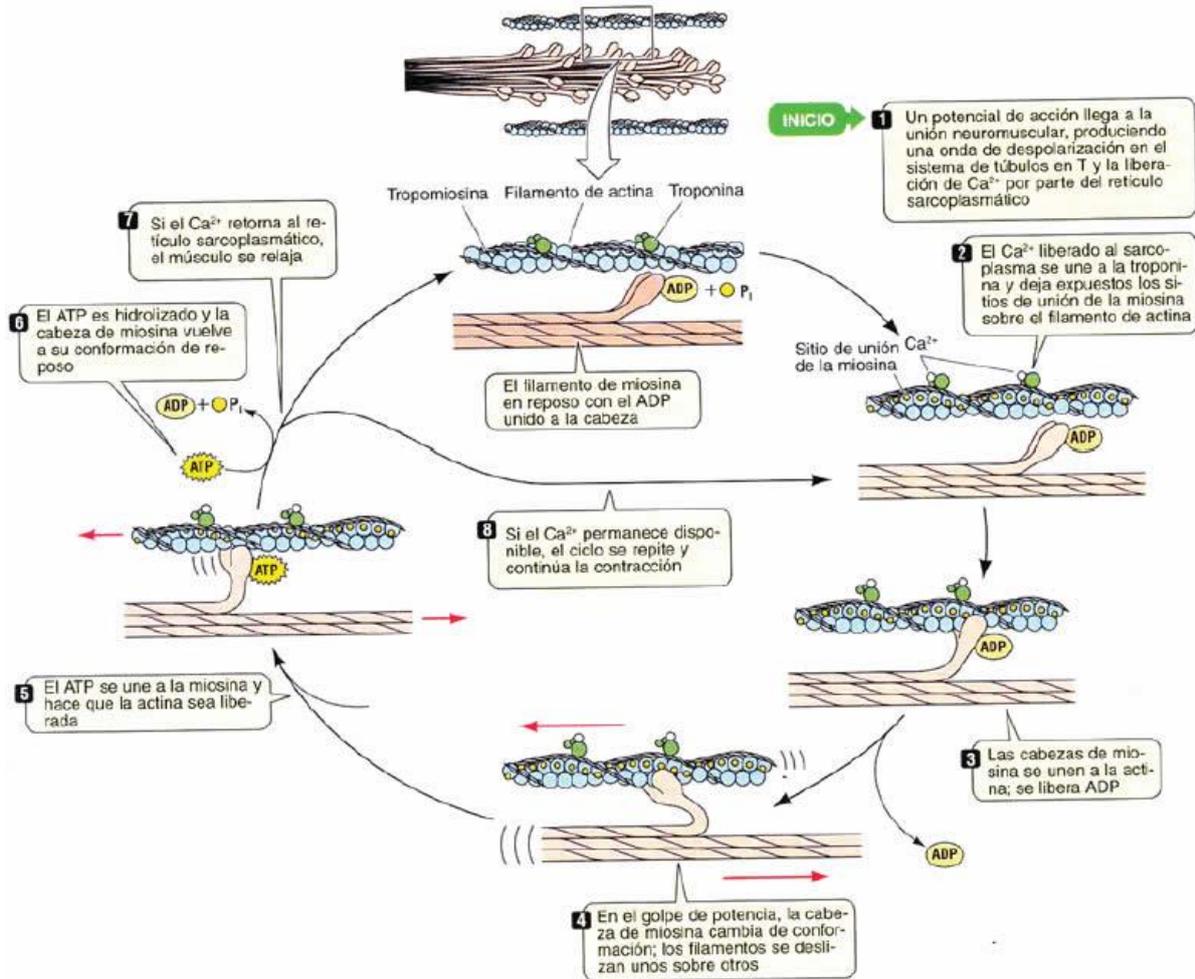


Figura 10. Ciclo de contracción del músculo esquelético. Fuente: <https://www.blogdebiologia.com/funcion-del-calcio.html>

2.4.2. Mecanismos de regulación del calcio

Como se ha explicado previamente, es importante que la concentración del Ca^{2+} dentro del citoplasma del cardiomiocito esté regulada. Es por ello por lo que la célula cuenta con distintos mecanismos para poder liberarlo al llegar el estímulo y extraerlo posteriormente del citoplasma. Algunos de ellos realizan el transporte entre el medio intracelular y el extracelular y otros entre el medio intracelular y el RS.

Transporte a través de la membrana

En primer lugar, existen los canales de liberación de calcio, llamados RyR, que generan una corriente I_{CaL} . Estos tienen compuertas voltaje-dependientes de activación y una ligando-dependiente de inactivación, donde el ligando es el propio calcio. Se abren al recibir el estímulo eléctrico. En segundo lugar, la bomba Ca^{2+} ATPasa que funciona gracias a la energía obtenida de la hidrólisis del ATP y se encarga de extraer calcio de la célula. Finalmente, el intercambiador expulsa un ion de calcio por cada tres de sodio que introduce a favor de gradiente.

Transporte en el retículo sarcoplásmico (RS)

Los canales de calcio generan una corriente I_{rel} mediante la que liberan calcio al citoplasma. Son ligando-dependientes y se abren en presencia de Ca^{2+} . Para devolver el calcio al interior del retículo sarcoplásmico actúa la bomba SERCA. Funciona de forma similar a la bomba de la membrana celular, y requiere energía para poder realizar su función.

En el interior del RS abunda, además, una proteína conocida como calcequestrina que une Ca^{2+} y es capaz de almacenarlo en altas concentraciones. Junto con otras proteínas menos abundantes (la triadina y la juntina) se asocia a los canales RyR, formando un complejo central para la liberación de Ca^{2+} . Se ha demostrado que estas proteínas juegan un papel muy importante en el desarrollo y progresión de ciertas enfermedades cardíacas (Reyes-Juárez & Zarain-Herzberg, 2006).

2.5. ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

2.5.1. Fundamentos de la isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica aguda es una enfermedad cardíaca que ocurre debido a la obstrucción total o parcial de una arteria coronaria. Esta obstrucción reduce el flujo sanguíneo al músculo cardíaco, impidiéndole recibir oxígeno, nutrientes necesarios y eliminar los productos metabólicos no deseados. La falta de oxígeno hace que el músculo cardíaco no pueda mantener la polarización normal de las membranas, lo que provoca una alteración del ritmo cardíaco. Esto puede afectar gravemente la eficiencia de la función de bombeo del corazón e incluso puede ser fatal para el individuo, provocando arritmias ventriculares potencialmente mortales como la fibrilación ventricular.

La causa más común de obstrucción coronaria es la aterosclerosis, que implica la formación de placas de ateroma que protruyen en la luz de la arteria coronaria, bloqueando parcial o totalmente el flujo sanguíneo. Otra causa relativamente común de obstrucción coronaria es un espasmo muscular local en una de las arterias coronarias, conocido como vasoespasmo. Esto puede ser provocado por un reflejo nervioso local que hace que el músculo de la pared vascular coronaria se contraiga excesivamente (Hall & Guyton, 2011).

Se sabe que tras un episodio de isquemia se producen dos períodos de arritmias. El primero comienza casi inmediatamente después de la oclusión y dura unos 30 minutos. Se le denomina fase I. El segundo aparece varias horas después y dura entre 24 y 48 horas. Se conoce como fase II. Además, el primer período se subdivide en dos fases. En primer lugar, la fase IA, que ocurre entre 2 y 10 minutos después

de la ligadura. Durante esta fase habrá cambios importantes en los metabolitos, como la disminución de O_2 , ATP o el aumento de pH, además de cambios en la apertura y cierre de canales iónicos que provoca un aumento del potencial de reposo y una disminución de la duración del potencial de acción (la célula se repolariza de forma más rápida). En segundo lugar, la fase IB, que se presenta entre 12 y 30 minutos después de la oclusión. En este caso, se produce un desacoplamiento celular y el tejido deja de ser excitable (Janse MJ, van Capelle, 1982).

Según diversas observaciones experimentales y clínicas, la probabilidad de eventos arrítmicos alcanza su máximo antes del décimo minuto, disminuye nuevamente dando lugar a un período con pocas arritmias al final de la Fase IA, y luego aumenta nuevamente en la Fase IB (Ferrero et. al., 2014).

La isquemia miocárdica aguda abarca los primeros 30 minutos durante los que no hay aporte de sangre al corazón y sus efectos pueden ser reversibles si hay una perfusión, es decir, si vuelve a haber irrigación sanguínea en las células. No obstante, si la duración del bloqueo del flujo sanguíneo sobrepasa estos 30 minutos, las células empiezan a morir y es lo que se conoce como infarto de miocardio.

2.5.2. Modelado de la isquemia miocárdica

Durante el periodo de isquemia se producen cambios en las propiedades de las células cardiacas. Estos cambios causan heterogeneidad en el tejido ya que habrá una zona central donde las células se verán afectadas notablemente y una zona de borde donde los cambios serán más leves. En ambas zonas hay un efecto directo de los cambios en los metabolitos sobre el potencial de acción. Esta heterogeneidad en la conducción del estímulo eléctrico puede favorecer la aparición de arritmias.

La isquemia aguda tiene varios componentes básicos: la ausencia de flujo arterial, es decir, el cese del suministro de oxígeno y nutrientes, lo que lleva a un metabolismo anaeróbico; la falta de drenaje venoso, lo que provoca la acumulación extracelular de diversos metabolitos como lactato, fosfato, potasio, CO_2 , adenosina y lisofosfoglicéridos; la activación de reflejos; y la liberación local de catecolaminas, que se acumulan en la zona isquémica. Todo esto induce alteraciones metabólicas que provocan un aumento del potencial de reposo y del periodo refractario; y una reducción de la duración del potencial de acción, la velocidad de despolarización y el valor de amplitud máxima del potencial de pico.

Concretamente, este cese de flujo sanguíneo tiene tres efectos principales: hipoxia, hiperkalemia y acidosis (Ferrero et. al., 2014).

Hipoxia

La hipoxia causa una disminución en los niveles de ATP y un aumento inicial de ADP dentro de la célula, ya que, debido a la falta de oxígeno, el ATP solo podrá producirse mediante reacciones anaeróbicas, las cuales son mucho menos eficientes que la glucólisis aeróbica. De esta forma, habrá un aumento de la corriente de potasio a través de los canales ligando-dependientes que funcionan con moléculas de ATP y se reducirá la actividad de la bomba Na^+/K^+ , resultando en una reducción de la duración del potencial de acción.

Hiperkalemia

Durante la evolución de la isquemia, la concentración de potasio extracelular aumenta siguiendo un patrón trifásico representado en la Figura 11 y que consta de: un primer aumento, una fase de meseta y un segundo aumento. Durante la primera fase de isquemia la $[K^+]_o$ puede alcanzar los 16 mmol/L. Este efecto es reversible durante los primeros 30 minutos aproximadamente, después de los cuales los niveles de K^+ vuelven a aumentar, causando daños irreparables en la célula. Este fenómeno coincide con la activación de los canales de K^+ dependientes de ATP y la inactivación de la bomba Na^+/K^+ , similar a lo que ocurre en la hipoxia, y también intensifica la corriente I_{NaL} . Como resultado, el potencial de reposo se vuelve menos negativo, lo que disminuye la excitabilidad de la célula y aumenta el período refractario.

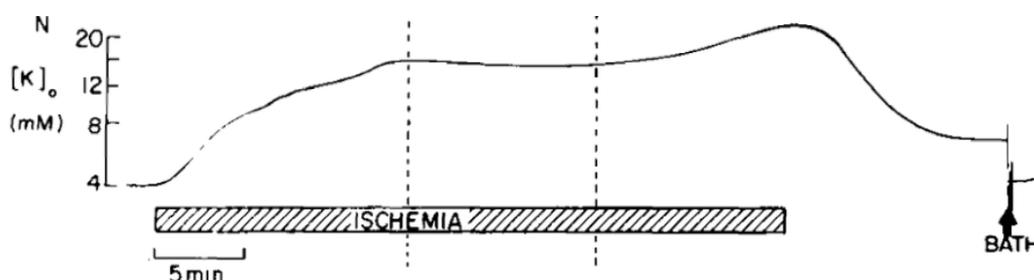


Figura 11. Evolución de la concentración de potasio extracelular en isquemia dividida en tres fases
Fuente: Weiss & Shine, 1982 b.

Acidosis

Es una disminución del pH tanto intracelular como extracelular, que puede llegar a reducirse en aproximadamente una unidad durante los primeros 10-20 minutos de isquemia debido principalmente a tres factores: la glucólisis anaeróbica, que ya se ha nombrado anteriormente y la cual produce más protones que el proceso normal de producción de ATP; la hidrólisis neta de ATP, que también genera protones; y el aumento de CO_2 debido a la hipoxia, el cual también resulta en la acumulación de protones. Esto lleva a una reducción en la conductancia máxima de los canales rápidos de Na^+ y de los canales de Ca^{2+} tipo L, responsables de la despolarización del potencial de acción. Por tanto, este efecto reduce la excitabilidad de la célula y disminuye la pendiente máxima de despolarización.

2.5.3. Evolución de la tensión mecánica durante la isquemia aguda

Para que el corazón funcione como una bomba, su musculatura necesita desarrollar fuerza, las células deberán contraerse y relajarse de manera cíclica. Este proceso se lleva a cabo mediante el uso de energía metabólica, por lo que los productos finales de estas vías metabólicas pueden inhibir el ciclo. Este suceso es especialmente importante durante la hipoxia o isquemia, cuando la producción de ATP disminuye, y se acumulan fosfato inorgánico (P_i), ADP y protones (H^+). Estas condiciones pueden interferir en las interacciones cíclicas entre los monómeros de actina y las cabezas de miosina que sobresalen de los filamentos gruesos, afectando, en consecuencia, a la tensión generada (Tran et al., 2010).

La evolución de la tensión en relación con los metabolitos nombrados se observa en las Figuras 12 y 13.

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMEQUÍNICA DE UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

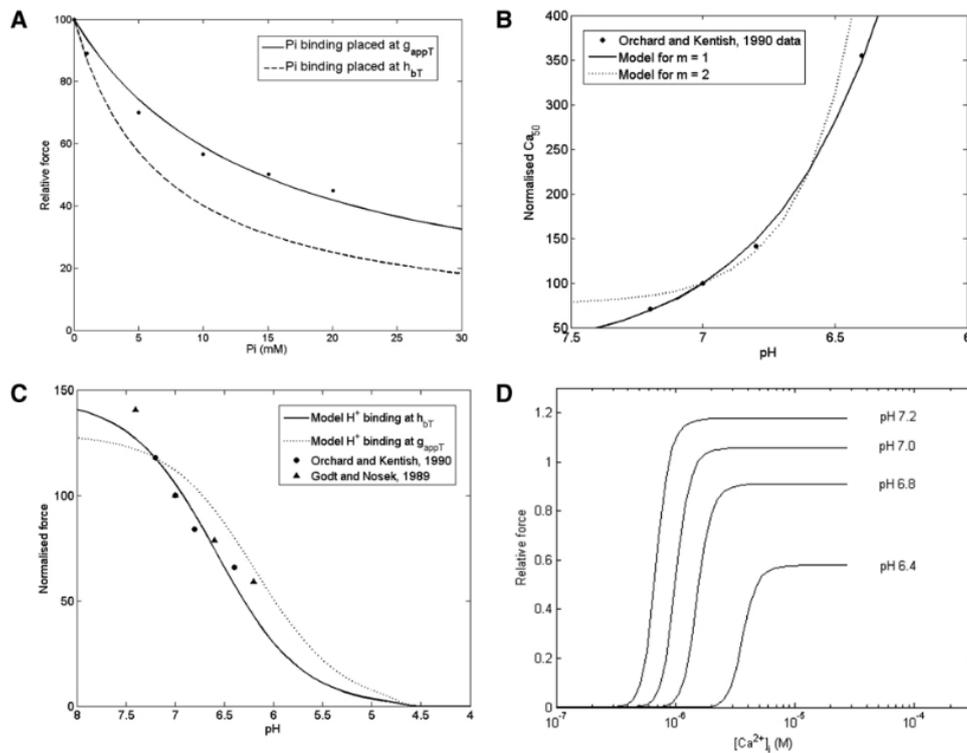


Figura 12. A) Evolución de la tensión en función de la $[P_i]$, B) Valor del Ca_{50} en función del pH, C) Evolución de la fuerza normalizada en función del pH, D) Evolución de la fuerza en función de la $[Ca^{2+}]_i$. Fuente: Tran et al., 2010.

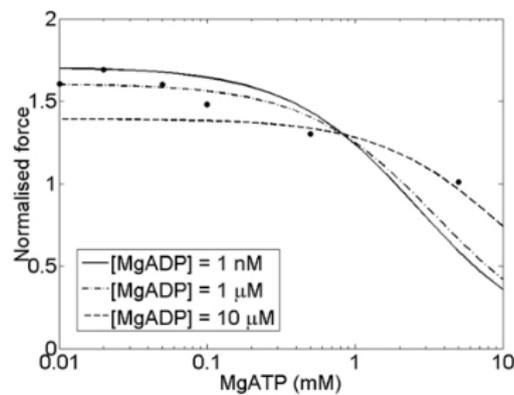


Figura 13. Evolución de la fuerza normalizada en función de la $[ATP]$ para distintas $[ADP]$. Fuente: Tran et al., 2010

No solamente hay diferencia entre el estado normal y el isquémico en la generación de la fuerza, sino también en la recuperación después de una elongación del 1% respecto de la tensión de reposo. Esto se observa en la Figura 14, donde se han considerado distintos valores de ATP para simular la situación normal y la isquémica.

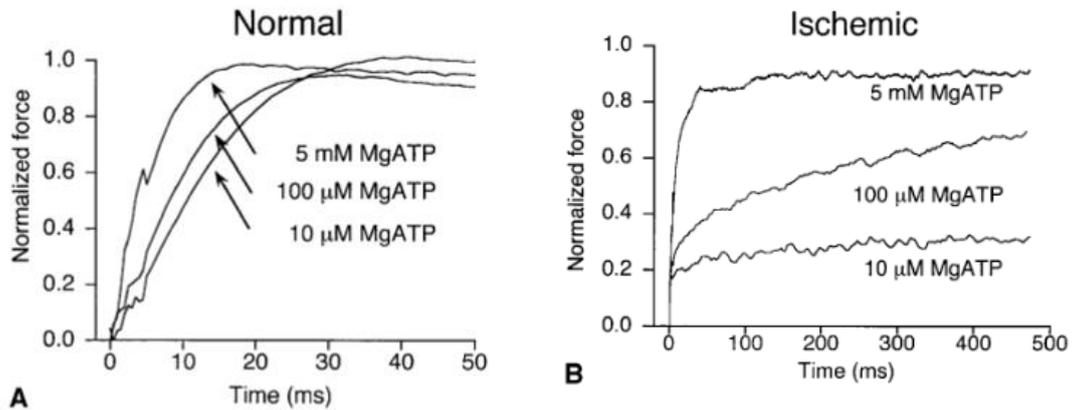


Figura 14. Evolución de la recuperación de la fuerza en condiciones normales (A) y en isquemia (B). Fuente: Ebus et al., 2001.

Además, la evolución de la $[K^+]_o$ también se puede relacionar con la tensión de la forma en que se muestra en la Figura 15. Concretamente, se observa una disminución de la tensión en el primer aumento de potasio hasta alcanzar un valor constante que se denomina tensión de reposo. Este valor se mantiene durante la fase de meseta de potasio y aumenta en la segunda subida (Weiss & Shine 1982 a).

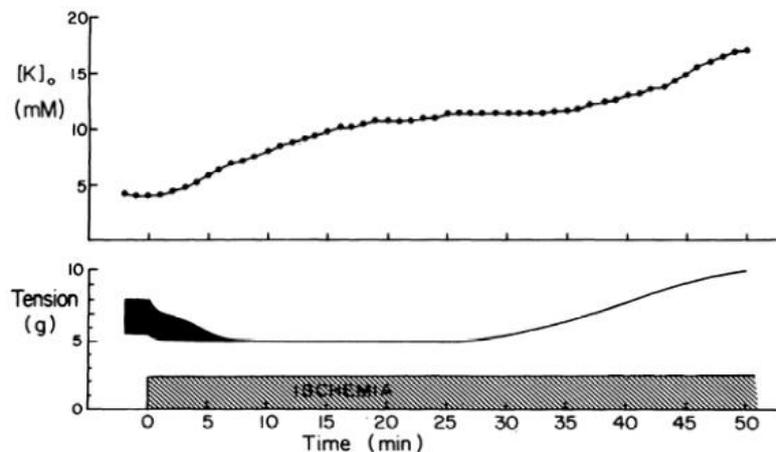


Figura 15. Relación de la evolución de la tensión con la evolución de la concentración de potasio extracelular. Fuente: Weiss & Shine, 1982 a.

Asimismo, resulta de gran interés cuantificar la dependencia que tiene la tensión respecto de cada uno de los parámetros mencionados anteriormente, ya que en isquemia estos tomarán valores que variarán en función del tiempo. De esta forma, a partir de estas variaciones se podrá determinar la tensión. Este es el fundamento del presente Trabajo de Fin de Grado y del paquete software que se ha desarrollado.

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

Actualmente existen diversos modelos matemáticos que estudian la isquemia miocárdica desde un punto de vista eléctrico. No obstante, ninguno de ellos incorpora un estudio acerca de la variación en la actividad mecánica del cardiomiocito cuando esta situación de isquemia tiene lugar.

Es por ello por lo que este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo principal **desarrollar dos modelos computacionales novedosos (uno dinámico y otro heurístico) que se puedan utilizar para simular la actividad electromecánica de un cardiomiocito aislado en normoxia, isquemia miocárdica aguda e hiperkalemia.**

Los objetivos concretos que se han planteado para el desarrollo de este TFG son los siguientes:

- Efectuar una búsqueda bibliográfica exhaustiva acerca de los efectos que las variaciones de distintos parámetros relacionados con la isquemia (ATP, ADP, pH, P) ejercen sobre la actividad electromecánica de un cardiomiocito en isquemia miocárdica aguda.
- Desarrollar, como modelo de partida, un modelo electromecánico que combine (a) la actividad electrofisiológica de un miocito sano (modelo de O'Hara), con (b) la actividad mecánica de un miocito sano (modelo de Land), con (c) el efecto de la isquemia miocárdica aguda en el comportamiento eléctrico del miocito (modelo de Ferrero).
- A partir de este modelo combinado, crear un nuevo modelo computacional mecánico **dinámico** donde se incluya la formulación de los efectos de la isquemia en la actividad mecánica, implementándolo en un paquete software en Matlab® que permita simular de forma **simultánea** la actividad eléctrica del miocito y la actividad mecánica del mismo.
- A partir del modelo combinado del segundo subobjetivo, crear un nuevo modelo computacional mecánico **heurístico**, que funcione en modo de post-proceso, donde se incluya la formulación de los efectos de la isquemia en la actividad mecánica, implementándolo en un paquete software en Matlab® que permita simular de forma **secuencial** la actividad eléctrica del miocito y la actividad mecánica del mismo.
- Realizar un análisis de sensibilidad *one-by-one* para un subconjunto de parámetros del modelo isquémico que son relevantes en el cálculo de la tensión. A estos se les asignan distintos valores y se observa cómo de sensible es la salida del modelo a la variación de cada uno de los parámetros para ambos modelos desarrollados.
- Validar los modelos comparando los resultados obtenidos en las simulaciones con los resultados de la bibliografía procedentes de datos experimentales y determinar el grado de aproximación de los mismos, así como las limitaciones encontradas y posibles mejoras futuras.

CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL MODELO COMPUTACIONAL

A continuación, se va a explicar el procedimiento seguido, así como los materiales y recursos empleados en el desarrollo del software de simulación de la evolución de la tensión mecánica en un cardiomiocito isquémico. Este software se ha desarrollado en lenguaje Matlab®.

Se ha empleado el modelo de O'Hara-Rudy (O'Hara et al. (2011)) modificado para la simulación de la isquemia por Ferrero (Ferrero et al. (2023)). Es decir, se han modelado las corrientes iónicas, así como para las variables de estado (entre las que están el potencial de membrana y la concentración intracelular de calcio) del cardiomiocito. A partir del modelo electromecánico de Land et al. (2017) y Mora et al. (2023), se ha desarrollado un nuevo software que combina los tres modelos y calcula la evolución de la tensión mecánica. Mediante métodos numéricos, el modelo calcula los valores temporales de las variables de estado y corrientes el modelo, así como la evolución temporal de la tensión mecánica, por lo que éste es capaz de predecir la curva de tensión mecánica bajo distintas condiciones impuestas que simulen normoxia, isquemia e hiperkalemia. Para ello, se ha adaptado el modelo de Land et al. (2017) para que simule la tensión en condiciones de isquemia a partir de los datos experimentales de Tran (Tran et al. (2010)).

Se han planteado dos modelos diferentes. El primero, un modelo que hemos denominado “dinámico”, en el que la solución del sistema de ecuaciones proporciona simultáneamente los parámetros electrofisiológicos (potencial de membrana, corrientes iónicas y concentración de calcio) y los mecánicos (tensión mecánica en el miocito). El segundo, que hemos denominado “heurístico”, calcula primero los parámetros electrofisiológicos y después, en modo post-proceso, los parámetros mecánicos.

En las Figuras 16 y 17 se representa en forma de diagrama el modelo dinámico de Land y el modelo heurístico desarrollados, así como su relación con los modelos de partida, para un mejor entendimiento del trabajo desarrollado en este TFG.

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMEQUÍMICA DE UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

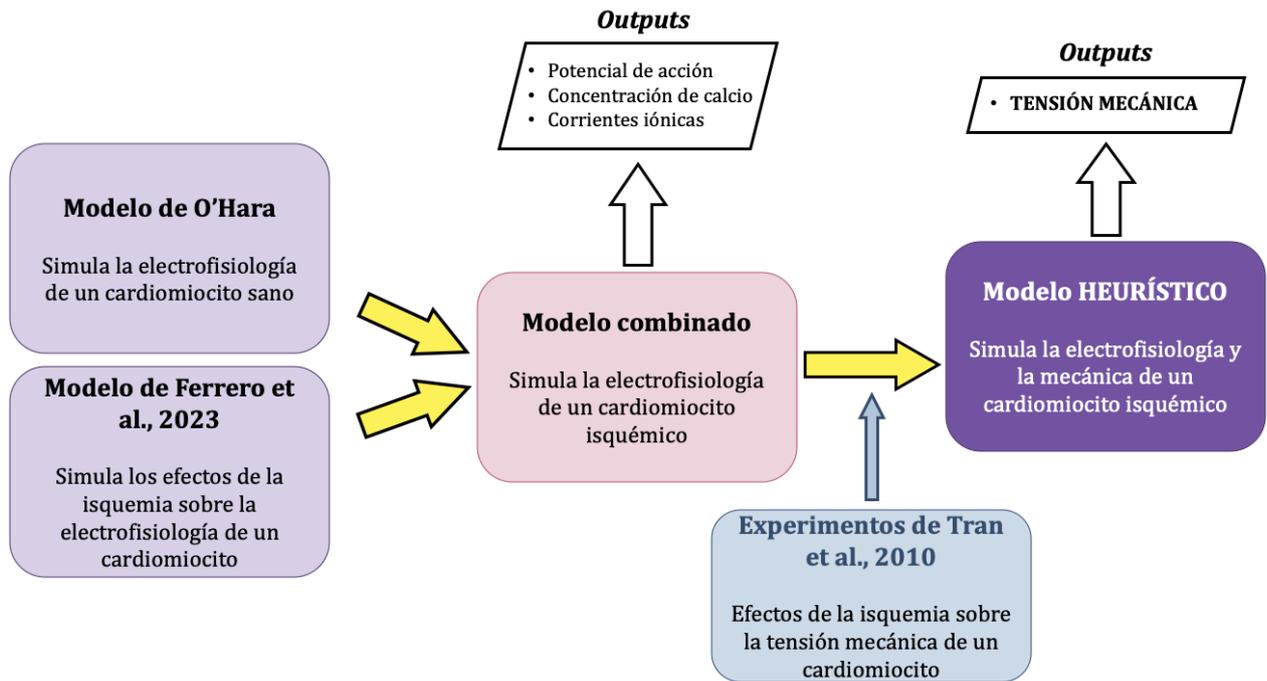


Figura 16. Diagrama del modelo electromecánico heurístico desarrollado en el presente TFG y su relación con los modelos en los que se basa. Fuente: elaboración propia.

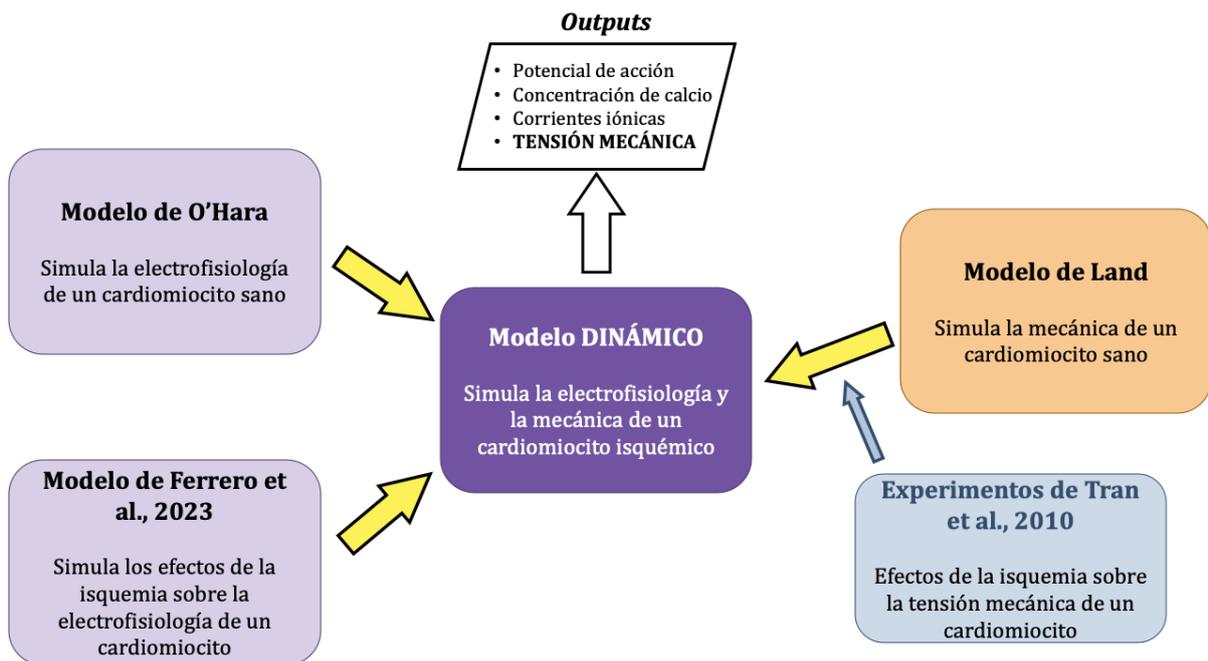


Figura 17. Diagrama del modelo electromecánico dinámico desarrollado en el presente TFG y su relación con los modelos en los que se basa. Fuente: elaboración propia.

Finalmente, se ha realizado un análisis de sensibilidad para poder estudiar la relevancia de ciertos parámetros sobre la salida de los modelos. Así, se ha podido ajustar la respuesta para que sea capaz de reproducir, de la forma más similar posible, la respuesta mecánica de un cardiomiocito real.

En este capítulo se explica con detalle el procedimiento seguido para el desarrollo del software.

4.1. MODELO DE O'HARA-RUDY

A partir del modelo de O'Hara (O'Hara et al. (2011)) fueron introducidas una serie de modificaciones hasta obtener un modelo que simulara los cambios en el potencial de acción que ocurren cuando una célula sufre un evento de isquemia. Esta modificación fue introducida por Ferrero et al. (2023). Las modificaciones se introdujeron en el modelo modificando y añadiendo corrientes iónicas, modificando conductancias, sensibilidades, incorporando acidosis, etc. Los principales parámetros relacionados con la isquemia ($[ATP]_i$, $[ADP]_i$, pH_i , pH_o , $[LPC]_i$) fueron forzados a variar de forma dinámica a lo largo del transcurso del tiempo durante el que no hay aporte sanguíneo a la célula.

La respuesta del modelo consiste en la evolución de todas estas corrientes iónicas, así como del potencial de acción y del valor de las variables de estado.

En la Figura 18, se muestra el diagrama esquemático del modelo de cardiomiocito humano en el que se basa el modelo de O'Hara (O'Hara et al., 2011). En él se incluyen 15 corrientes transmembrana y las corrientes relacionadas con el mecanismo de la liberación de calcio del RS inducida por el propio calcio.

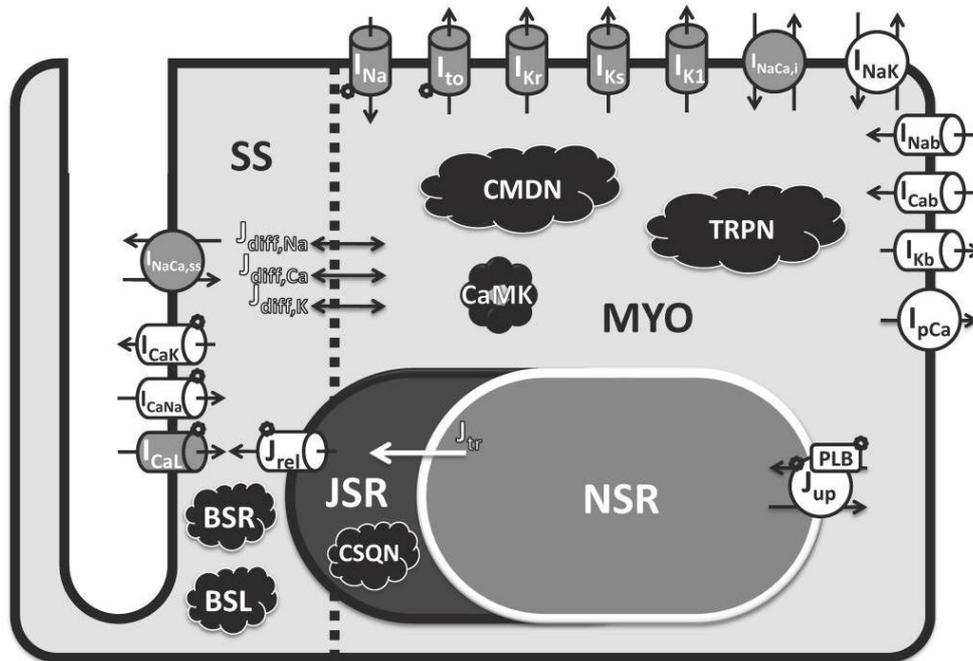


Figura 18. Modelo de cardiomiocito ventricular humano. Fuente: O'Hara et al., 2011.

Este modelo divide el cardiomiocito en cuatro compartimentos: el mioplasma (MYO), el retículo sarcoplásmico yuxtaponado (JSR), el retículo sarcoplásmico en red (NSR) y el subespacio entre el túbulo T y el JSR (SS). Las corrientes representadas en la Figura 18 se corresponden con:

- I_{Na} , corriente de Na^+ que engloba tanto la componente rápida como la lenta.
- I_{to} , corriente transitoria de salida de K^+ .
- I_{Kr} , componente rectificadora retardada rápida de la corriente de K^+ .
- I_{Ks} , componente rectificadora retardada lenta de la corriente de K^+ .
- I_{K1} , corriente rectificadora de entrada de K^+ .
- $I_{NaCa,i}$, intercambiador Na^+/Ca^{2+} .

- I_{NaK} , bomba Na^+/K^+ .
- I_{Na} , corriente de fondo de Na^+ , para el ajuste del modelo.
- I_{Ca} , corriente de fondo de Ca^{2+} , para el ajuste del modelo.
- I_{K} , corriente de fondo de K^+ , para el ajuste del modelo.
- I_{pCa} , bomba de Ca^{2+} presente en el sarcolema.
- $I_{NaCa,ss}$, intercambiador Na^+/Ca^{2+} localizado en el subespacio de los túbulos T (SS).
- I_{CaK} , componente de K^+ de la corriente de Ca^{2+} tipo L.
- I_{CaNa} , componente de Na^+ de la corriente de Ca^{2+} tipo L.
- I_{CaL} , corriente de Ca^{2+} tipo L.
- J_{rel} , corriente de liberación del Ca^{2+} del JSR.
- J_{up} , bomba de recaptación de Ca^{2+} conocida como SERCA.
- J_{diffNa} , J_{diffK} , J_{diff} , flujos de difusión.

A partir del modelo de Ferrero et al. (1996) se introdujo la corriente $I_{K(ATP)}$ que simula la corriente de potasio dependiente de ATP.

También se modificaron los efectos del $[ATP]_i$ y del $[ADP]_i$ sobre las bombas mediante factores de escala en las bombas I_{NaK} , I_{pCa} y SERCA. Se simuló el efecto de la acidosis intracelular y extracelular con factores multiplicativos en las corrientes dependientes del pH. En último lugar, se modelaron los efectos de LPC sobre las corrientes de sodio rápidas y lentas representadas por I_{Na} . Concretamente, este modelo cuenta con 42 variables de estado.

4.2. MODELO DE LAND

El modelo descrito en el artículo de Land et al. (2017) simula la actividad contráctil de un cardiomiocito sano (es decir, no isquémico) a partir de medidas de la evolución de la tensión. Este software se basa en datos experimentales de la elasticidad pasiva, las relaciones de fuerza-calcio en estado estable a diferentes longitudes de sarcómero, y cambios dinámicos en la generación de tensión durante perturbaciones de longitud en cardiomiocitos aislados. El software consta, en realidad, de cuatro modelos separados, entre los que destacamos la relevancia de dos de ellos:

- Modelo viscoelástico pasivo

Los miocitos presentan una respuesta viscosa específica, atribuida a la molécula titina. La respuesta pasiva se considera independiente de la tensión activa debido a una solución relajante utilizada en los experimentos. Los datos, que incluyen mediciones de longitud del sarcómero, fuerza y área celular para varias células, muestran alta variabilidad en la tensión máxima debido a la medición previa del área celular y la cantidad variable de colágeno. El componente viscoso de la fuerza representa el $44 \pm 5\%$ de la fuerza pasiva, decayendo el 75% en 92 ± 24 ms. En el acortamiento, la respuesta viscosa es menor por una tasa de decaimiento más rápida. La respuesta pasiva se modeló con un sistema de tres parámetros: un amortiguador y un resorte en serie, en paralelo con otro resorte, logrando capturar la respuesta viscoelástica observada (Land et al., 2017).

- Modelo de tensión activo

Se trata de un modelo de contracción activa en el corazón humano con un nivel de complejidad que refleja los datos experimentales y que puede ser utilizado en modelos de mecánica cardíaca a múltiples escalas. Por lo tanto, la estrategia se basa en un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias de baja dimensión. La definición del modelo se basa en las diferentes proteínas contráctiles. Primero, se describió el modelo para la cinética del filamento delgado, que involucra a la troponina y la tropomiosina. Luego, se desarrolló un modelo del ciclo de los puentes cruzados, incluyendo la cinética de distorsión-decaimiento relacionada con los cambios en la longitud de la célula. Finalmente, se introdujo un modelo de la dependencia de la tensión con la longitud en células cardíacas (Land et al., 2017).

El modelo de tensión activa sigue la estructura mostrada en la Figura 19. De la dicha figura cabe destacar la relevancia del calcio ligado a troponina, el cual ha sido considerado en la modificación de este modelo para su adaptación a la isquemia y para la obtención del modelo dinámico, resultado de este TFG.

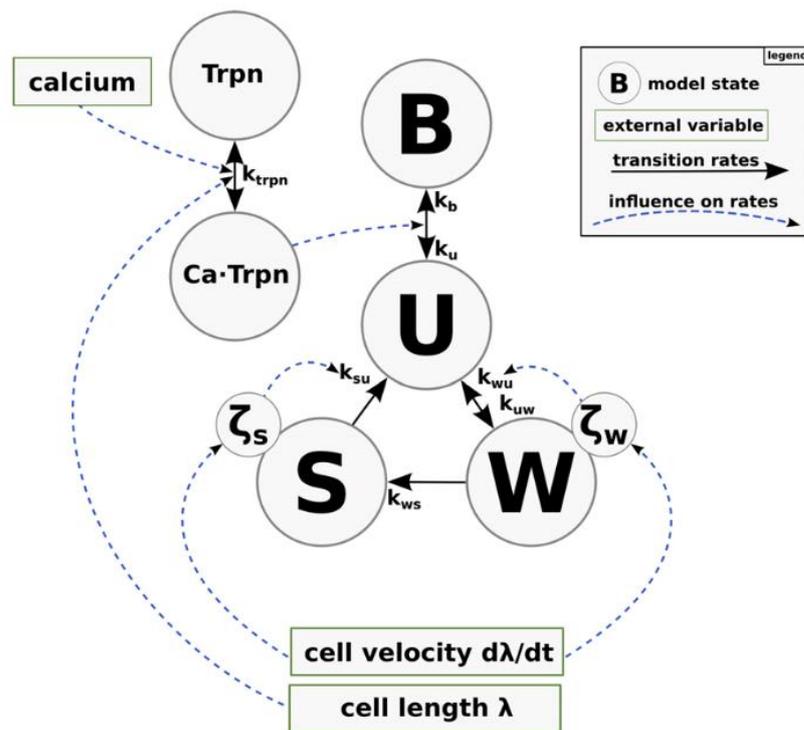


Figura 19. Esquema sobre el cálculo de la tensión activa en el modelo de Land et al. (2017). Fuente: Land et al., 2017.

- Respuesta dependiente de la longitud y de la concentración de calcio
- Respuesta dependiente de la velocidad

Posteriormente se empleó el modelo de célula única de contracción activa humana para impulsar una simulación 3D de elementos finitos del corazón.

No obstante, este modelo de ecuaciones diferenciales no reproduce la actividad eléctrica en sus simulaciones. Posteriormente, este modelo se modificó por Mora et al. (2023). Se acoplaron los modelos de Land (Land et al., 2017), el cual reproduce la actividad mecánica; y de ToR-ORd (Tomek et al. (2019) y O’Hara et al. (2009)), creando un modelo que introduce las ecuaciones de corrientes iónicas para simular la electrofisiología y las dinámicas del calcio. El calcio actúa como agente intermediario entre la actividad eléctrica y la mecánica, por tanto, como se ha visto en la introducción, se ha debido incluir el subespacio entre los túbulos T y el retículo sarcoplásmico en el modelado del software.

Este modelo no simula la isquemia miocárdica aguda, objeto de este TFG, por lo que se ha decidido combinar las ecuaciones isquémicas del modelo de O’Hara modificado por Ferrero et al., (2023) con el software mecánico modificado por Mora et al., (2023). Así pues, este modelo ha sido comparado con el otro modelo desarrollado con la finalidad de estudiar las respuestas de un software más complejo y uno más sencillo.

4.3. MODELOS ELECTROMECAÁNICOS

Con la finalidad de reproducir la actividad mecánica de un cardiomiocito en isquemia miocárdica se ha desarrollado un paquete software que consta de dos modelos distintos. Tal como se explicó más arriba, uno de ellos es simplificado y sencillo, al que se le hace referencia con el nombre de modelo heurístico o modelo SC, basado en ecuaciones extraídas de datos bibliográficos para el cálculo de la tensión. El otro modelo será fruto de la introducción de ecuaciones isquémicas en el modelo ya existente de Land et al. (2017) y será llamado modelo dinámico. Éste será más costoso computacionalmente.

4.3.1. Descripción e implementación computacional del paquete software

El paquete software cuenta de varios módulos conectados entre sí que van a ser explicados con más detenimiento a continuación y que son generalmente scripts de Matlab, es decir, ficheros .m.

El paquete software electromecánico que ha desarrollado y explicado en el presente capítulo con sus respectivos módulos queda resumido en la Tabla 1. A continuación, cada uno de los módulos será explicado con mayor detenimiento.

Tabla 1. Módulos que forman el paquete software de los modelos electromecánicos.

Modelo	Módulo	Referencia
Tensión cardiomiocito isquémico	<i>Main_CCh</i>	Desarrollado por O’Hara et al., (2009), modificado y expandido por la autora de este trabajo con módulos desarrollados por Land et al., (2017).
	<i>Model_CCh</i>	
	<i>Mecanico_CCh</i>	
	<i>RF_measures</i>	Desarrollado por la autora de este trabajo
	<i>Sensibilidad_tension</i>	
	<i>Lanzadera_CCh</i>	

Main_CCh

Es el módulo principal de la parte eléctrica de la simulación y se encarga de controlar el proceso de cómputo y el flujo de información. En este código es posible introducir y modificar ciertos parámetros de configuración para la simulación que son definidos como *settings* y que controlan, entre otros, el tiempo de isquemia, la duración de cada ciclo cardiaco (BCL) y las concentraciones de distintos metabolitos. Se establecen unos valores para cada uno de ellos por defecto, pero estos se podrán modificar al lanzar la simulación. Variando algunos de estos *settings* se pueden simular las condiciones deseadas, como por ejemplo la acidosis, perfusión, etc. para validar el modelo comparándolo con datos de experimentos reales. También permite introducir factores que multipliquen los distintos parámetros cuya sensibilidad se pretende estudiar y se detalla posteriormente en esta memoria.

Model_CCh

Este módulo es el encargado de definir los cambios dinámicos en los metabolitos y las ecuaciones isquémicas que afectarán a las concentraciones iónicas, las corrientes y al potencial de membrana. Una vez que el módulo *main* ha recibido los parámetros de entrada necesarios, realiza llamadas secuenciales al módulo *model* y este va resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales por métodos de diferencias finitas. Para ello hace uso de la función de Matlab® *ode15s*. Esta función resuelve sistemas de ecuaciones rígidos y, en este caso, almacena sus resultados, que son los valores de las variables de estado (*StateVars*) en sus instantes de tiempo correspondientes del vector de tiempos T_i . A través de la función *ode15s* le devuelve al módulo *main* todos los resultados de las ecuaciones.

En el módulo *Model_CCh* están programadas en lenguaje Matlab todas las ecuaciones correspondientes al modelo del potencial de acción de O'Hara-Rudy adaptadas por Ferrero et al. (2023) para considerar la isquemia miocárdica aguda.

Después de la simulación, se generan como datos clave el vector temporal T_i y la matriz *StateVars* que registra las 42 variables de estado electrofisiológicas a lo largo del tiempo. El software permite la visualización de variables individuales, como el potencial de membrana o la concentración de calcio intracelular. Sin embargo, para representar gráficamente las corrientes iónicas, que son el resultado de combinaciones matemáticas de ciertas variables de estado, se utiliza un módulo de post-procesamiento denominado *Currents*. Este módulo incorpora ecuaciones específicas que definen las corrientes iónicas y las calcula utilizando la matriz *StateVars* como referencia.

Este *script* sigue una estructura basada en bloques donde se pueden diferenciar cuatro partes. Primero, tiene lugar el cálculo del tiempo y la definición de parámetros constantes del modelo, concentraciones iónicas, físicas y la geometría de la célula. En este bloque se han introducido ecuaciones basadas en datos experimentales de Weiss y Shine (1981) para la variación del potasio extracelular con la finalidad de poder simular perfusión con cierta $[K^+]_o$. En segundo lugar, hay un bloque para los cambios dinámicos de los metabolitos. A continuación, en otra sección se definen las ecuaciones isquémicas. Existe un módulo en el que se calcula la tensión mecánica basado en el modelo de Land et al (2017), mediante el cual se han realizado parte de las simulaciones que se estudiarán posteriormente en el apartado de resultados de este trabajo. Finalmente, se calculan las corrientes iónicas transmembrana y del mecanismo del calcio, con los correspondientes flujos de difusión.

Mecanico_CCh

El modelo mecánico heurístico es una función de Matlab® que tiene como input el vector de tiempos, la concentración de calcio intracelular (variable de estado nº 6), las concentraciones de ATP y ADP intracelulares, el pH, el fosfato intracelular (P_i) y los *settings* definidos. Todo ello se importa de la salida del módulo *main*. Se trata de un código sencillo y simplificado. La estructura y el proceso de desarrollo de este módulo será explicado con detalle en el siguiente apartado. En este *script* se calcula la tensión de forma más simplificada y será comparada con la calculada en el *model_CCh*.

Lanzadera_CCh

Este módulo es un *script* de Matlab® empleado para el lanzamiento de la simulación. Consta de distintas secciones separadas. En primer lugar, se hace una limpieza previa a la simulación y se inicializa el programa para establecer algunos de los *settings* o variables que se van a imponer. Y que serán distintos para cada simulación según si se desea representar una situación de isquemia o de perfusión de potasio. Los valores empleados para cada simulación se definen en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de *settings* establecidos en *lanzadera.m* para los dos tipos de prueba a estudiar.

Settings simulación isquemia espontánea				
Siglas	Definición	Unidades	Valor impuesto en isquemia espontánea	Valor impuesto en perfusión de potasio
minIsqTotal	Tiempo total de isquemia	minutos	30.0	30.0
minIsqIni	Tiempo previo al inicio de la isquemia (normoxia)	minutos	5.0	5.0
BCL	Periodo de estimulación	milisegundos	1000	1000
pH_Var	Tipo de variación del pH: normal o forzada	-	0	1
pHi_ini	Valor inicial de pH intracelular	-	7.2	7.2
pHi_fin	Valor final de pH intracelular	-	5.9	7.2
pHo_ini	Valor inicial de pH extracelular	-	7.4	7.4
pHo_fin	Valor final de pH extracelular	-	6.1	7.4
Pi_ini	Valor inicial de fosfato intracelular	mM	1.39	1.39

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMEQUÍMICA DE UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

Pi_fin	Valor final de fosfato intracelular	mM	30.0	2.8
LPC_ini	Valor inicial de LPC	μM	2	2
LPC_fin	Valor final de LPC	μM	20	4
ko_Var	Tipo de variación del potasio: normal (0) o forzada (1)	-	0	1
Ko_ini	Valor de potasio extracelular inicial	mM	5.4	5.4
Ko_fin	Valor de potasio extracelular final	mM	12	12
Tiempo_de_variación_ko	Tiempo que tarda el potasio extracelular en variar del valor inicial al final	ms	-	90000
Isq_act.O2	Tipo de variación del metabolismo del oxígeno: normal (1) o forzada (0)	-	1	0

Seguidamente, se ha creado un bloque para realizar el análisis de sensibilidad. En él, se varían todos los parámetros deseados de cada uno de los dos modelos (modelo *mecanico_CCh* heurístico y modelo dinámico adaptado de Land) para que tomen valores de +/- 15% y +/- 30%, además de una simulación de control. Esto se hace mediante un bucle *for* y la creación de una matriz de tres dimensiones donde se almacenan los resultados. Todas las simulaciones se ejecutan realizando una llamada al modelo de Land desde el módulo *main_CCh* o al modelo *mecanico_CCh*, según cual se desee estudiar.

Finalmente, se computan las gráficas de la tensión y de los parámetros cuya evolución se quiera observar durante el tiempo establecido para la simulación. Se han programado, además, otras posibles simulaciones relacionadas con situaciones de acidosis metabólica y respiratoria, aunque sus resultados no se van a estudiar en el presente trabajo.

RFmeasures

Además del bloque mencionado en el módulo de *lanzadera_CCh*, se ha programado un script de Matlab para extraer los biomarcadores empleados en el análisis de sensibilidad. En el caso de este trabajo, se ha elegido como marcador el valor de la tensión en cada minuto simulado, empezando en el 0 y llegando hasta el minuto 10 de isquemia. Este programa extrae, a partir del vector de tiempos T_i , de la tensión obtenida a partir del modelo y de los *settings* establecidos tres parámetros de interés que se estudian posteriormente en el análisis de sensibilidad. En primer lugar, el valor de tensión máximo o de pico que se alcanza en el transitorio de tensión. Estos valores serán comparados con los resultados de la

bibliografía. Además, se han obtenido los valores de la tensión mínimos que se alcanzan en los transitorios de fuerza para seguir su evolución a medida que avanza el tiempo de isquemia. Sin embargo, estos no podrán ser comparados con datos experimentales. De la misma forma, se ha considerado relevante el análisis de la duración del transitorio de fuerza hasta el 80% de recuperación de la tensión de reposo. Para ello se ha establecido un umbral de tensión para cada transitorio de fuerza y se ha obtenido la diferencia de tiempo entre los valores coincidentes con el umbral, dando como respuesta la duración de dicho transitorio de tensión. Dichos valores se almacenan en tres vectores distintos: *vector_max*, *vector_min* y *vector_RFD80*, respectivamente.

Sensibilidad_tension

Este script consta de cuatro módulos diferentes y su función es la de calcular y representar las sensibilidades de la tensión frente a las variaciones de cada uno de los parámetros establecidos para su estudio a partir de los vectores *máximos_tension*, *mínimos_tension* y *duración_RFD80* definidos en *lanzadera_CCh*. En el primer módulo se representan en varias figuras las sensibilidades conjuntas de todos los parámetros para cada minuto de isquemia a estudiar, mostrando como afecta cada uno de ellos a los valores máximos, mínimos y a la duración de la tensión. Seguidamente, se calcula la sensibilidad para cada parámetro y cada instante de isquemia. Estos valores son empleados en el cálculo de la sensibilidad normalizada que tiene lugar en el tercero de los módulos. En el último módulo se representan las sensibilidades normalizadas en un mapa de calor para su estudio y análisis posterior.

Para llevar esto a cabo, se han calculado para cada uno de los marcadores preclínicos, referenciados por 'c', y para cada uno de los factores multiplicativos del modelo, referenciados por 'p', el porcentaje de cambio, la sensibilidad y la sensibilidad normalizada, mediante las siguientes ecuaciones, donde $c_{p,a}$ es la magnitud del marcador preclínico 'c' cuando el parámetro 'p' es aumentado un porcentaje 'a' y $c_{control}$ es el valor del marcador preclínico 'c' bajo condiciones de control. $|S_{c,p}|_{max,c}$ se corresponde con el máximo valor absoluto entre todas las sensibilidades obtenidas para el marcador 'c' (Romero et al., 2011).

Se ha calculado para cada característica a estudiar, en primer lugar, los índices de cambio porcentual $D_{c,p,a}$ como en la ecuación 8. A continuación, en la ecuación 9 se calcula la sensibilidad ($S_{c,p}$) de cada característica respecto de los cambios en cada uno de los parámetros. En último lugar, para obtener un valor normalizado (entre -1 y 1), se obtiene la sensibilidad relativa ($R_{c,p}$) aplicando la ecuación 10.

$$D_{c,p,a} = \frac{c_{p,a} - c_{control}}{c_{control}} \cdot 100 \quad (8)$$

$$S_{c,p} = \frac{\Delta D_{c,p,a}}{\Delta a} = \frac{D_{c,p+100\%} - D_{c,p-30\%}}{1.3} \quad (9)$$

$$R_{c,p} = \frac{S_{c,p}}{|S_{c,p}|_{max,c}} \quad (10)$$

En la siguiente sección del script se han elaborado 6 figuras, una para cada minuto de isquemia desde el 0 hasta el 5, donde se ha representado la evolución de cada característica en función de la variación de los factores modificados.

La sensibilidad relativa de la tensión de salida de cada modelo respecto de cada uno de los parámetros variados se ha estudiado mediante mapas de calor. Concretamente, se ha representado en color azul las sensibilidades cercanas a 1, siendo la tonalidad más intensa a medida que el valor se acerca más. Esto indica una influencia positiva del factor hacia el valor de la característica estudiada. En cambio, valores cercanos a -1 se han representado con distintas tonalidades de rojo, siendo de nuevo más intensas a medida que el valor se acerca más. En este caso, la influencia del factor sobre la característica será negativa.

4.3.2. Obtención del modelo heurístico simplificado: *mecanico_CCh*

Para el desarrollo de este software se ha empleado como base el estudio de Tran et al. (2010) acerca de un modelo sensible a metabolitos y termodinámicamente restringido del ciclo cardiaco de puentes cruzados y sus implicaciones para el desarrollo de fuerza durante la isquemia. Concretamente, se ha hecho uso de las Figuras 12 y 13 de la introducción, en las que se representa la evolución de distintos parámetros relacionados con la contracción muscular y que son:

- La evolución de la fuerza normalizada en función del pH.
- La evolución de la fuerza normalizada en función de la $[Ca^{2+}]_i$ para distintos valores de pH: 7.2, 7, 6.8 y 6.4.
- La evolución de la fuerza normalizada en función de la $[ATP]_i$ para $[ADP]_i$ de 1 nM, 1 μ M y 10 μ M.
- La evolución de la fuerza normalizada en función de la $[P]_i$.

Para extraer las ecuaciones asociadas a las curvas que siguen cada una de estas respuestas se ha empleado el programa GetData Graph Digitizer, el cual permite obtener los puntos de una gráfica, y la herramienta *Curve Fitting* de Matlab®. Es una aplicación que permite ajustar modelos matemáticos a conjuntos de datos experimentales. Con esta herramienta, los usuarios pueden cargar datos desde el espacio de trabajo de Matlab o desde archivos externos, elegir entre una variedad de modelos predefinidos (lineales, polinómicas, exponenciales, etc.) o definir modelos personalizados utilizando expresiones matemáticas. Además, permite ajustar los parámetros del modelo para obtener la mejor coincidencia con los datos, utilizando métodos de minimización de errores como el método de mínimos cuadrados. Los usuarios pueden visualizar el ajuste y los datos en gráficos interactivos, y analizar la bondad del ajuste mediante métricas estadísticas. Adicionalmente, es posible exportar el modelo ajustado, los coeficientes y las gráficas para su uso externo.

De esta forma, se han extraído las ecuaciones correspondientes a la evolución de la fuerza en función de cada uno de estos parámetros y se han implementado en el código siguiendo una estructura determinada que se detalla a continuación y cuyo fin es el cálculo de la tensión total.

En primer lugar, se define la tensión mecánica como:

$$Tensión = T_o * f_{Ca_iPH} * f_{ATPADP} * f_{P_i} \quad (11)$$

Donde T_o es una constante calculada a partir de las pruebas realizadas, su función es adaptar los resultados de conejo a humano y tiene un valor de 25.4. El primer término refleja la relación de la fuerza con la $[Ca^{2+}]_i$ y el pH intracelular. Se ha realizado un ajuste mediante una ecuación de Hill para f_{Ca_iPH} :

$$f_{Ca_iPH} = \frac{F1}{1 + \left(\frac{Km}{[Ca^{2+}]_i}\right)^H} \quad (12)$$

Donde:

$$F1 = -361.96 * pH_i^{-2.7603} + 2.7309 \quad (13)$$

$$Km = 1.9573 * 10^9 * pH_i^{-14.5430 * 1.06} \quad (14)$$

F1 es función del pH intracelular, Km es la constante de semiactivación y H es la constante de Hill, de valor constante 7.2. El ajuste de fCaiPH se observa en la Figura 20.

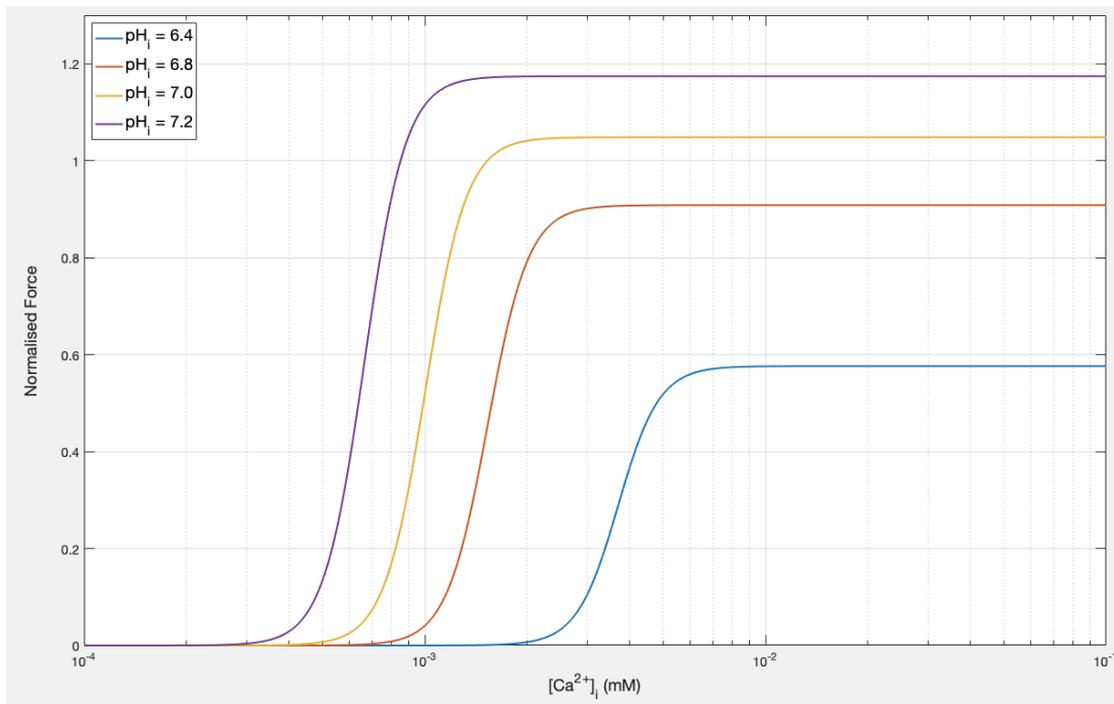


Figura 20. Evolución de la tensión en función de la $[Ca^{2+}]_i$ para distintos valores de pH

Se ha realizado un ajuste de tipo racional para fATPADP representado en la Figura 21. Este término establece la relación de la fuerza con el ATP y el ADP intracelulares. El ajuste para las funciones P y Q es exponencial y se han obtenido los siguientes parámetros para las ecuaciones:

$$f_{ATPADP} = \frac{P}{ATP_i + Q} \quad (15)$$

$$P = 1.1162 * ADP_i + 4.5502 \quad (16)$$

$$Q = 3 * 0.8566 * ADP_i + 3 * 2.6553 \quad (17)$$

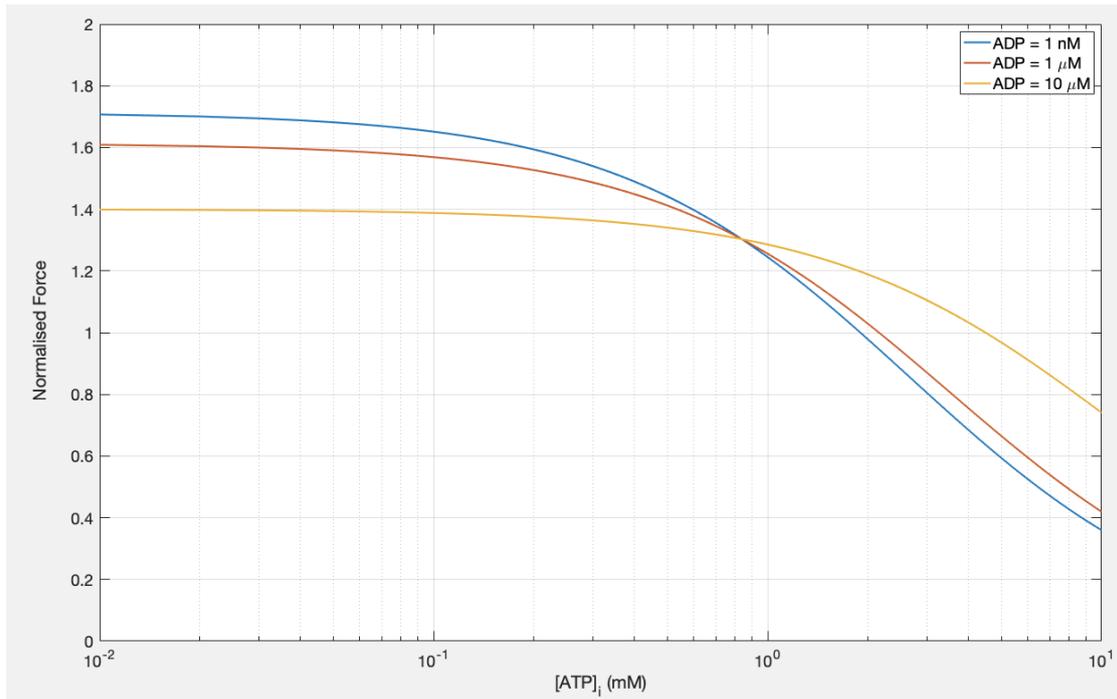


Figura 21. Evolución de la tensión en función de la $[ATP]_i$ para distintas $[ADP]_i$

En cuanto a f_{Pi} , se ha obtenido a partir de un ajuste basado en la suma de dos exponenciales, siguiendo la curva representada en la Figura 22. Representa la influencia del fosfato intracelular y se define como:

$$f_{Pi} = \frac{49.57 * e^{-0.2145 * P_i} + 50.61 * e^{-0.03972 * P_i}}{100} \quad (18)$$

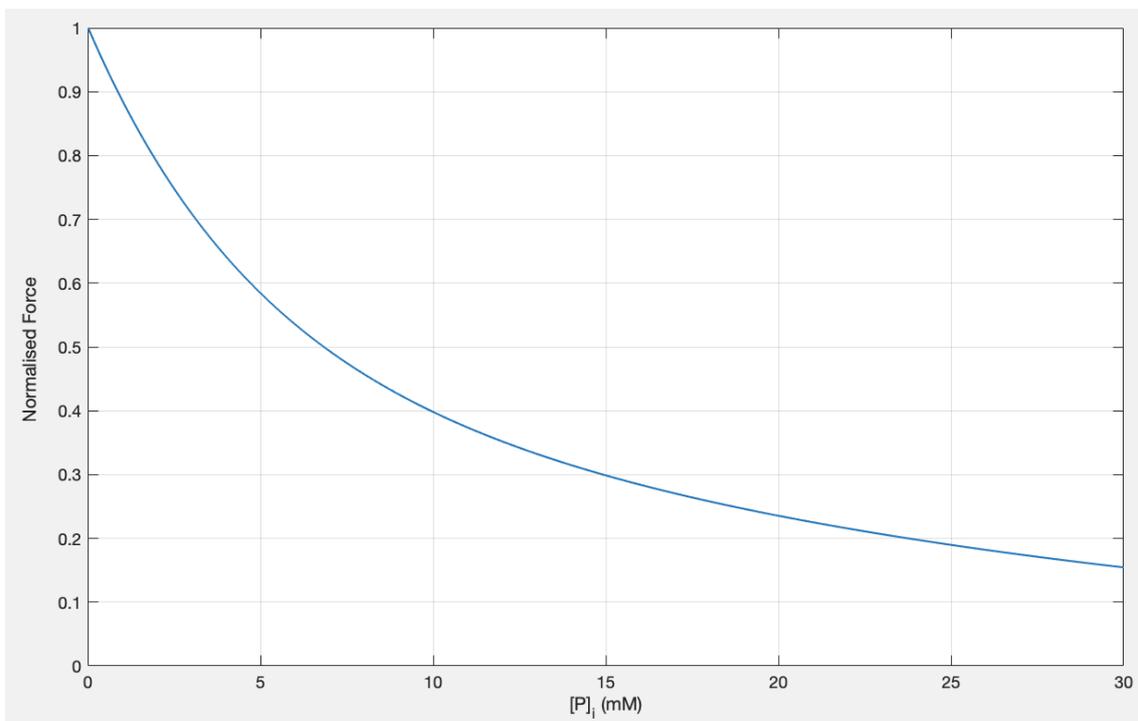


Figura 22. Evolución de la tensión en función de la $[P]_i$

Estas son las ecuaciones empleadas en el cálculo de la tensión del modelo. Por lo que el modelo calculará por una parte la actividad eléctrica del cardiomiocito en isquemia, obteniendo como respuesta un potencial de acción y unos valores dinámicos para las variables de estado y las corrientes iónicas. Estos valores de salida serán posteriormente empleados en el cálculo de la tensión mecánica del cardiomiocito mediante dichas ecuaciones.

4.3.3. Obtención del modelo dinámico isquémico de Land

Como se ha nombrado anteriormente, la obtención del segundo modelo a estudiar en este trabajo se basa en la integración de dos modelos ya existentes: el modelo mecánico de Land et al. (2017) modificado por Mora et al. (2023) y el de O'Hara et al. (2009) modificado por Ferrero et al. (2023).

Para ello, se ha extraído el módulo *Mechanics* del modelo de Land y se ha introducido en el modelo de cardiomiocito isquémico. Se calcula, por una parte, la tensión activa, que es la que sufre la célula al contraerse al máximo. Por otro lado, se calcula la tensión pasiva, siendo esta la que sufre el cardiomiocito al estirarse sin contracción.

El modelo inicial calculaba la tensión total ejercida por la célula como la suma de la tensión activa y la pasiva. Con las nuevas modificaciones, la tensión total será la suma de ambas tensiones, multiplicadas por un factor metabólico que se ha introducido, como se indica en la ecuación 19.

$$T_{TOT} = f_{METAB} * (T_a + T_p) \quad (19)$$

Este factor, a su vez, consta de tres factores que se corresponden al metabolismo del ATP y ADP, al del fosfato y al del calcio y el pH, como muestra la ecuación 20.

$$f_{METAB} = f_{Ca_iPH} * f_{ATPADP} * f_{Pi} \quad (20)$$

Estos tres factores se han extraído directamente de las ecuaciones 9, 12 y 15. No obstante, para la relación del pH y del calcio se ha buscado en la bibliografía la relación del calcio con el pH, que se describe en el artículo de Tran et al. (2010). Posteriormente, se ha encontrado la relación del calcio intracelular con la tensión. Este fenómeno se produce mediante la troponina y se muestra en la ecuación 21. En ella es donde se ha introducido el factor que relaciona el desplazamiento de la curva del transitorio de calcio en función del valor del pH. Este factor se ha introducido en el modelo multiplicando a la concentración de calcio intracelular (se destaca en color gris en la ecuación 21).

$$\frac{dCa_{TRPN}}{dt} = k_{TRPN} * \left(\left(\frac{f_{pHiTran} * [Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_{T50}} \right)^{n_{TRPN}} * (1 - Ca_{TRPN}) - Ca_{TRPN} \right) \quad (21)$$

A su vez, la troponina se relaciona con la tensión activa, que se define en la ecuación 22, mediante las variables de estado 44, 45 y 46, correspondientes a la parte mecánica.

$$T_a = \frac{T_{ref}}{r_s} * (S * (\zeta_s + 1) + W * \zeta_w) \quad (22)$$

En el factor metabólico general se han tenido en cuenta los factores de sensibilidad, que permiten aplicar variaciones para realizar el análisis de sensibilidad del modelo.

4.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Una vez programados los dos modelos a estudiar, se ha procedido al estudio de la sensibilidad de ambas respuestas a ciertos parámetros elegidos previamente. Para ello, se han empleado las ecuaciones 8, 9 y 10 especificadas anteriormente, aplicadas a diferentes parámetros del modelo tal como se explica a continuación. Observando los resultados obtenidos para la evolución de la tensión mecánica, se ha concluido que los factores de interés en el presente modelo son los que se resumen en la Tabla 3, siendo los eliminados aquellos cuya celda se encuentra en color rojo debido a una salida incorrecta del modelo al variar estos parámetros por ser demasiado sensible a ellos. Todos ellos se han ido variando de forma individual y han tomado valores desde 0.7 hasta 1.3, con saltos de 0.15 entre ellos, para simular disminuciones desde un -30% hasta un +30%, con saltos del 15% y simulando condiciones de control.

Como se detalla en la Tabla 3, cada uno de estos factores de sensibilidad se ha introducido en uno de los componentes de la ecuación de la tensión total simulada, tanto en el modelo simplificado como en el modelo modificado de Mora et al. (2023).

Tabla 3. Factores estudiados en el análisis de sensibilidad.

Factor	Parámetro al que afectan	Ecuación	Factor en la ecuación de la tensión
fKm1	Km	$Km = fKm1 * 1.9573 * 10^9$ $* pH_i^{-14.5430 * 1.06 * fKm2}$	$fCaiPH$ $= \frac{F1}{1 + \left(\frac{Km}{[Ca^{2+}]_i}\right)^{HpHi}}$
fKm2			
fF11	F1	$fATPADP = \frac{P}{ATP_i + Q}$	
fF12			
fF13			
fHpHi	HpHi		
fATP1	ATP/ADP		$P = fATP1 * 1.1162 * ADP_i + fATP2$ $* 4.5502$ $Q = fATP3 * 3 * 0.8566 * ADP_i + fATP4$ $* 3 * 2.6553$
fATP2			
fATP3			
fATP4			
fPi1	Pi	fPi $= \frac{fPi1 * 49.57 * e^{-0.2145 * fPi2 * Pi} + fPi3 * 50.61 * e^{-0.03972 * fPi4 * Pi}}{100}$	
fPi2			
fPi3			
fPi4			

Después de variar los factores elegidos que determinan la tensión mecánica del cardiomiocito se ha procedido al procesamiento de los datos y a la determinación cuantitativa de la sensibilidad de la salida respecto a cada uno de estos parámetros para las características a estudiar.

Concretamente, para observar como cada uno de los factores afecta a la tensión del cardiomiocito, se han seleccionado tres características medibles que se han considerado relevantes para el estudio de la evolución de la tensión detalladas en la Tabla 4.

Tabla 4. Características estudiadas en el análisis de sensibilidad con sus correspondientes definiciones y unidades de medida

Característica	Definición	Unidad de medida
Tensión máxima (T máx)	Es el pico de tensión máximo que se alcanza durante un transitorio de fuerza.	Gramos (g)
Tensión mínima (T mín)	Es el valor de tensión mínimo que se alcanza durante un transitorio de fuerza, correspondiente al valor de la tensión de reposo.	Gramos (g)
Duración del transitorio de fuerza (RFD80)	Es la duración del transitorio de fuerza desde que alcanza un 20% de la tensión máxima hasta que disminuye en un 80% de este mismo valor. Es decir, hasta el 80% de recuperación de la tensión de reposo.	Milisegundos (ms)

Para su mejor entendimiento, estas características se pueden observar representadas sobre un transitorio de fuerza en la Figura 23.

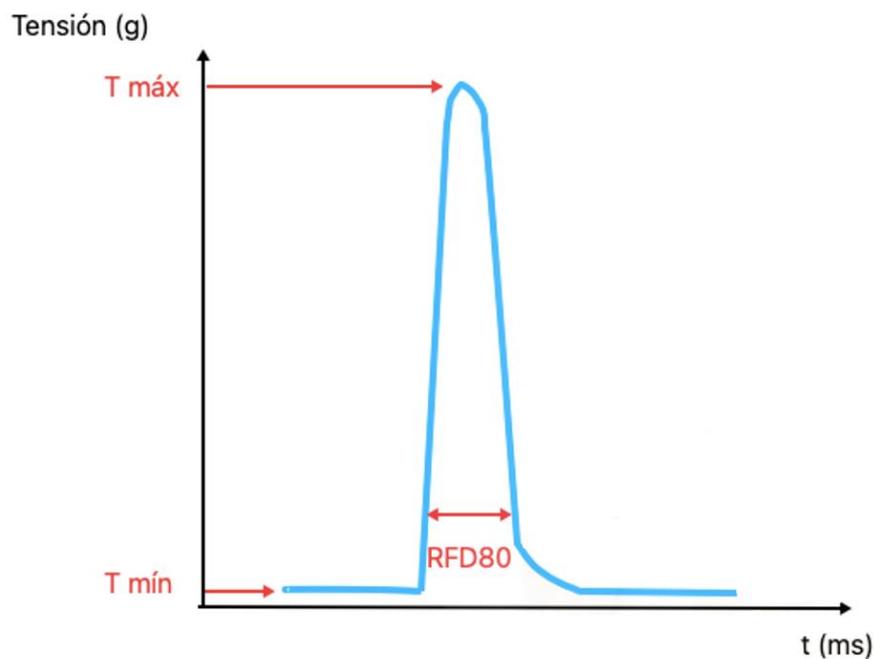


Figura 23. Representación gráfica de las características a estudiar en el análisis de sensibilidad. Fuente: elaboración propia.

A partir de los cambios en los factores definidos se estudiará la sensibilidad de la tensión respecto a las diferentes características de interés.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

Mediante el software que se ha explicado en el capítulo 4 de esta memoria, se han realizado una serie de pruebas en las que se ha variado el valor de ciertos parámetros mediante *settings* para simular distintas condiciones en el corazón. Además, se han ido alterando los parámetros que afectan al cálculo de la tensión dándoles valores que abarcan desde el 70% hasta el 130% de su valor de control. Seguidamente, se ha realizado un análisis de sensibilidad para estudiar el efecto de estos cambios en los parámetros sobre la evolución de la tensión en una situación de isquemia.

5.1. RESULTADOS GENERALES DEL MODELO

En la Figura 24 se observan algunos de los resultados globales del modelo. Concretamente, se representan en primer lugar dos potenciales de acción del cardiomiocito, dos transitorios de calcio intracelular que dan lugar a la despolarización de la célula y, en las últimas dos filas, las salidas de los dos modelos de tensión desarrollados en este trabajo. Todo ello para distintos momentos de isquemia.

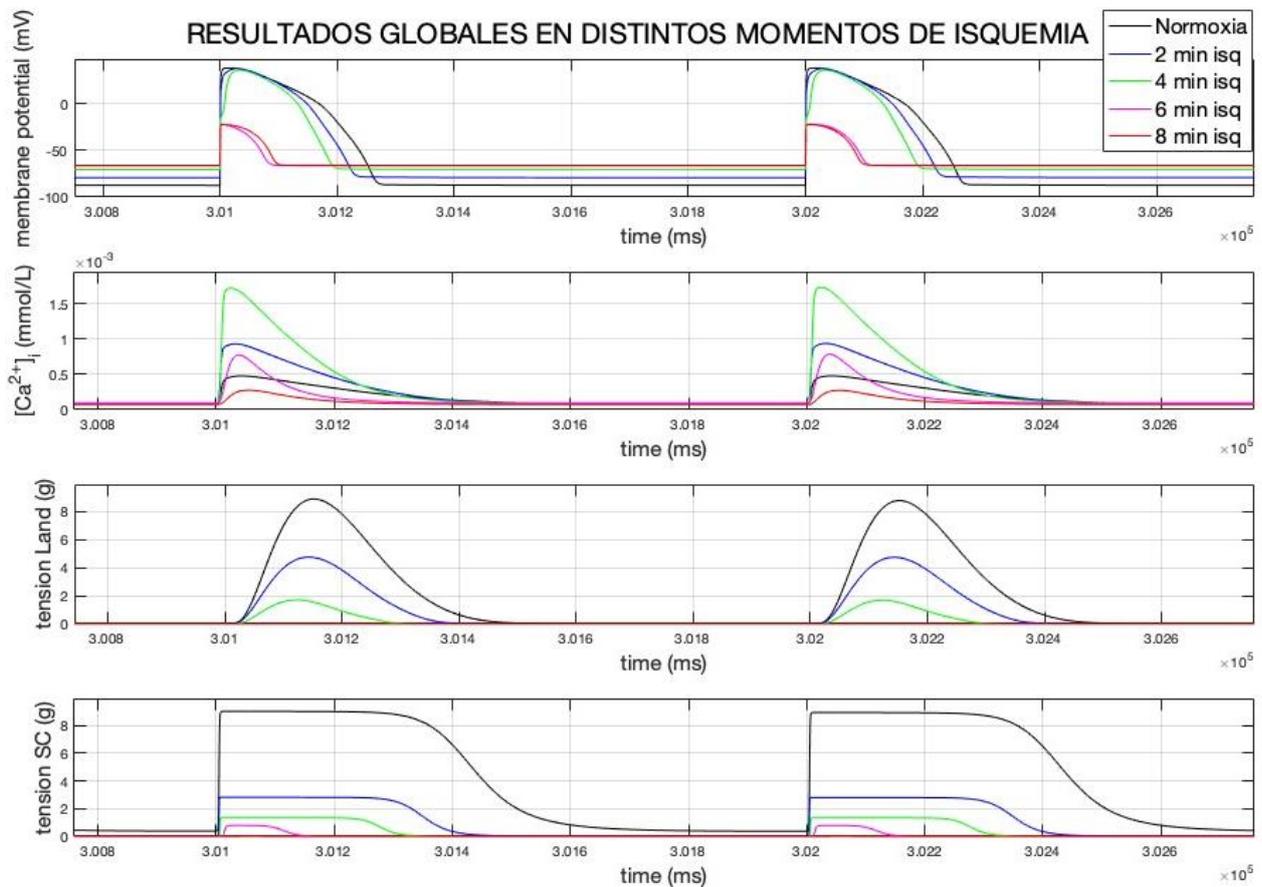


Figura 24. Representación de dos potenciales de acción de un cardiomiocito humano en isquemia con sus correspondientes transitorios de calcio y tensiones modeladas para distintos momentos de isquemia.

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMEQUÍMICA DE UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

En general, se puede detectar como la tensión máxima alcanzada va disminuyendo a medida que avanza el tiempo de isquemia representado. En presencia de isquemia, disminuye notablemente la excitabilidad de la célula. El calcio es el mecanismo de unión entre la actividad eléctrica y la mecánica, aunque su evolución sigue un patrón distinto durante los primeros minutos de isquemia, aumentando su concentración para posteriormente sufrir una disminución a medida que sigue avanzando la isquemia. Este aumento inicial se debe a que, al iniciarse la isquemia, la bomba Na^+/K^+ disminuye su actividad por la falta de ATP y la disminución del pH. Esto provoca un aumento de la $[\text{K}^+]_o$ y una acumulación de $[\text{Na}^+]_i$. Por ese motivo, el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ tendrá una menor actividad ya que la fuerza de difusión será menor y, en consecuencia, no extraerá Ca^{2+} de la célula, provocando un aumento en la $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Los transitorios de fuerza, en cambio, se van debilitando desde el inicio con el tiempo hasta llegar a ser nulos. Entonces, la célula no será capaz de contraerse y el corazón dejaría de ejercer latidos eficientes para el bombeo de la sangre.

Además, se perciben diferencias en la morfología de las dos tensiones calculadas, siendo la obtenida a partir del modelo de Land o modelo dinámico con una forma mucho más redondeada que la calculada a partir del modelo de tensión más simplificado o heurístico. En la Figura 25 se pueden comparar los distintos tipos de transitorios de tensión obtenidos con datos experimentales.

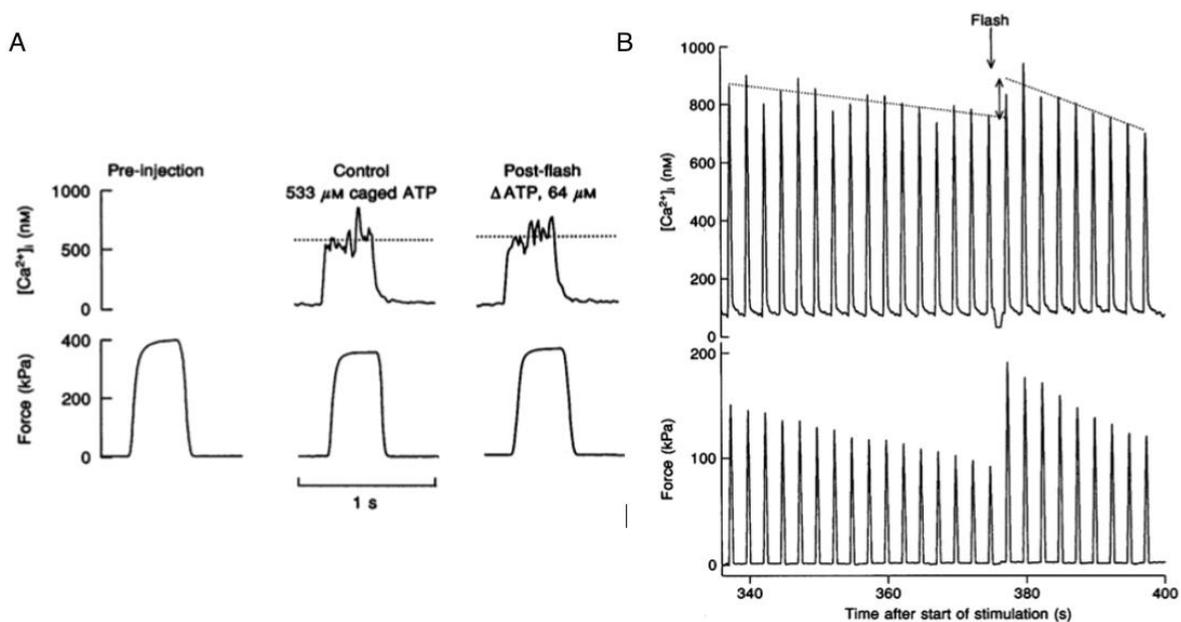


Figura 25. A. Evolución de la tensión y del calcio intracelular en función de la inyección de ATP encapsulado. B. Evolución de la tensión y de la concentración de calcio intracelular en activación flash en fatiga. Fuente: Allen et al., 1997

De la Figura 25 resulta interesante centrarse en la dependencia de la morfología del transitorio de tensión en función del transitorio de calcio intracelular. Picos de calcio más abruptos darán lugar a una evolución de la fuerza ejercida por la célula similar, mientras que, si la evolución del calcio adopta una forma más cuadrada debida, por ejemplo, a la inyección de ATP encapsulado, ocurrirá lo mismo con la forma que adopta un transitorio de tensión. Con esto se podría afirmar que el modelo dinámico de Land se adapta mejor a las condiciones simuladas, ofreciendo una respuesta más realista en cuanto a la tensión. No obstante, estos son los únicos datos que se han encontrado en la bibliografía y se requerirían más datos experimentales que permitieran un mejor estudio acerca de la morfología de un transitorio de fuerza en cardiomiocito humano.

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMEQUÍNICA DE UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

Para comprender el efecto de la isquemia sobre un potencial de acción de la célula se ha diseñado la Figura 26, donde se han elegido 5 instantes de isquemia correspondientes a los minutos 0 (normoxia), 2, 4, 6 y 8.

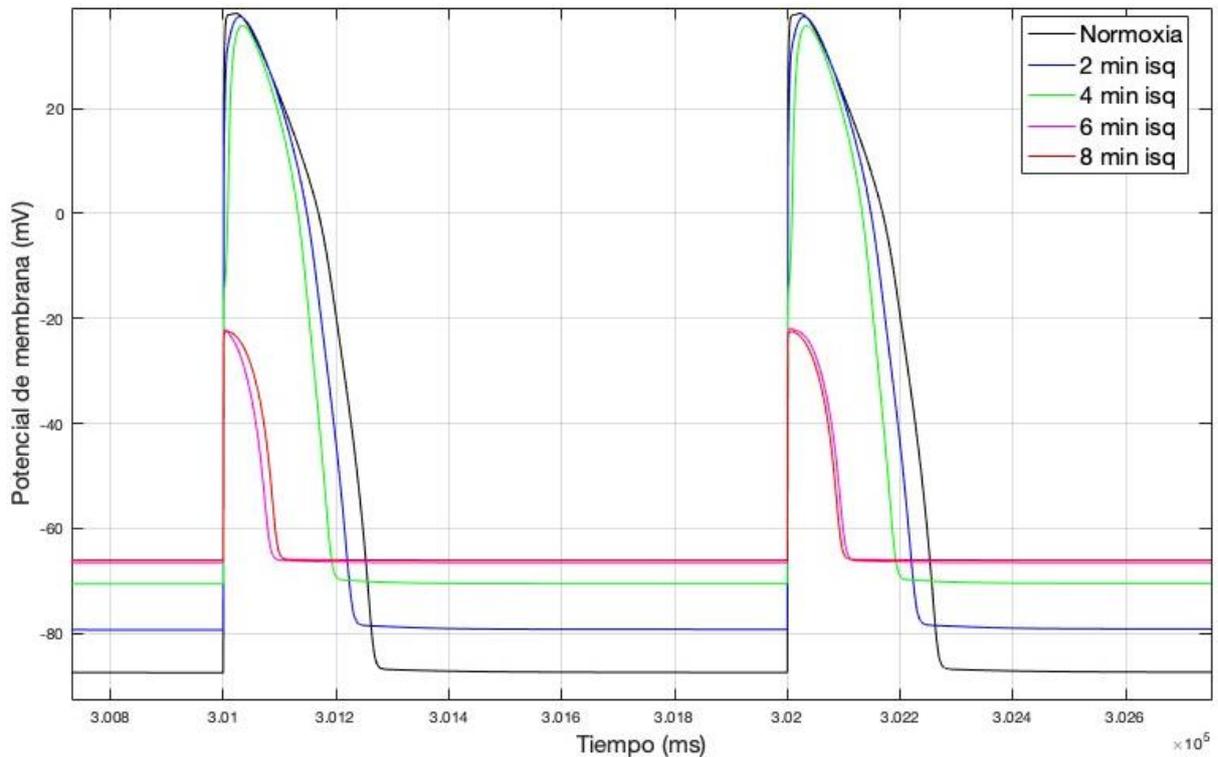


Figura 26. Comparación de dos potenciales de acción de un cardiomiocito ventricular humano para distintos instantes de isquemia, simulados bajo condiciones de isquemia progresiva mediante el modelo desarrollado.

Se observa como afecta la isquemia a la capacidad de los cardiomiocitos para disparar potenciales de acción efectivos. Se producen cambios significativos entre los minutos 4 y 6 de isquemia aproximadamente que están relacionados con la amplitud alcanzada en la despolarización y con la velocidad a la que se repolariza la célula. En esta figura se intuye la pérdida de excitabilidad que sufre un cardiomiocito en condiciones de isquemia y cómo esto va a afectar significativamente a la capacidad de contracción y, por tanto, a la tensión ejercida.

5.2. RESULTADOS DEL MODELO EN ISQUEMIA PROGRESIVA

Se ha realizado una simulación de isquemia progresiva donde se han aplicado las modificaciones definidas en la Tabla 1. De esta forma, se ha estudiado la evolución de distintos parámetros de interés durante los primeros 15 minutos de isquemia y se han representado los mismos en la Figura 27.

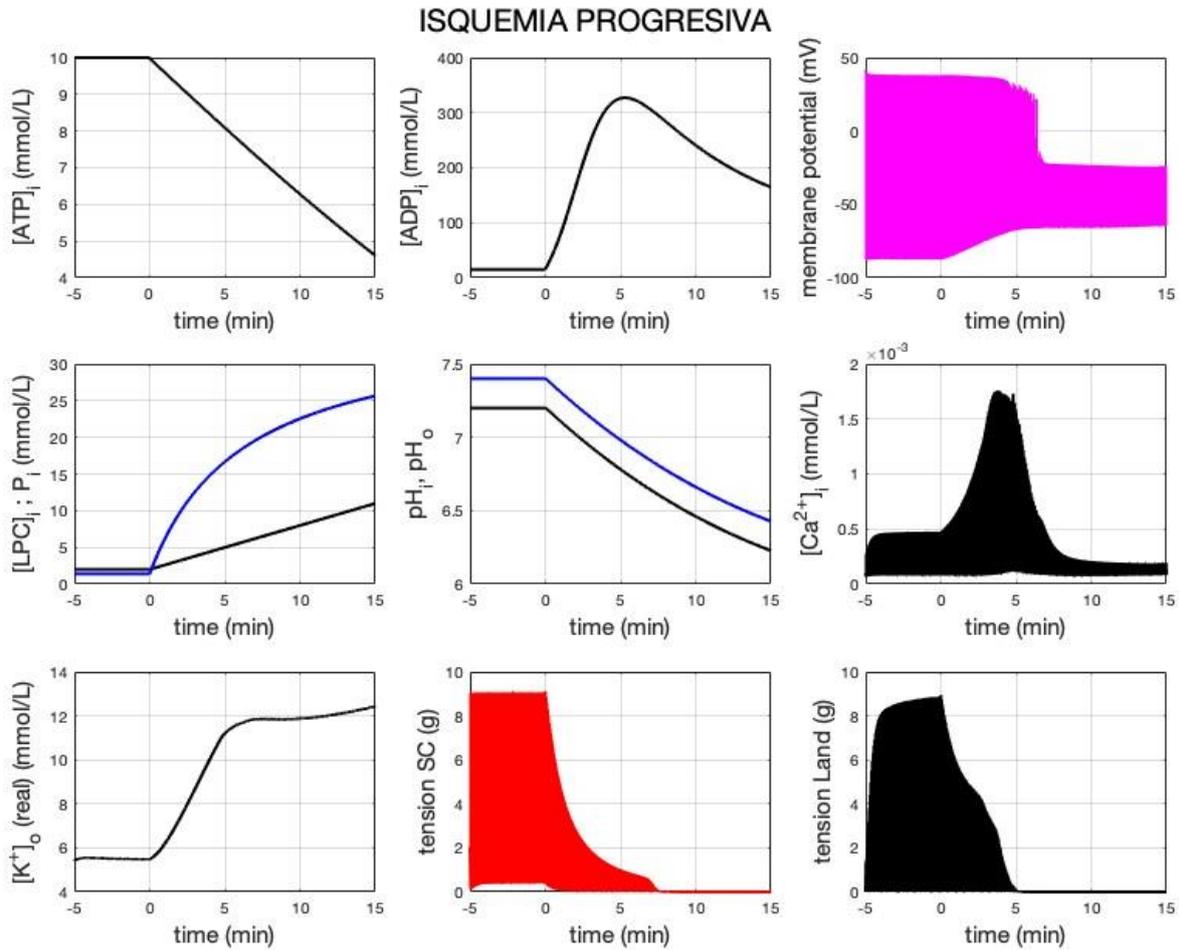


Figura 27. Evolución de las tensiones de ambos modelos y de distintos parámetros de interés en isquemia progresiva.

Para poder comparar los resultados de tensión con datos reales se muestra en la Figura 28 un ejemplo de un experimento donde se midió la tensión de un cardiomiocito en isquemia en un corazón de conejo.

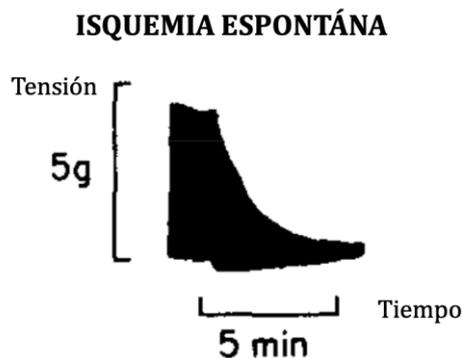


Figura 28. Datos experimentales sobre la evolución de la tensión en isquemia. Fuente: modificado de Weiss & Shine, 1981.

Para este caso, se observa que tanto el modelo dinámico de Land como el heurístico SC presentan buenos resultados. La disminución de la tensión sigue patrones ligeramente distintos para ambos modelos. No obstante, no se podría afirmar que ninguno de ellos fuera erróneo. Además, la tensión en los dos modelos parte de una especie meseta hasta el minuto de inicio de isquemia (minuto 0) y decrece hasta un valor de 0 gramos que se alcanza para ambos modelos entre los minutos 5 y 7.

Para ver de forma detallada la respuesta del modelo heurístico SC se ha representado en la Figura 29 la tensión de salida de este modelo junto con la evolución de los factores extraídos de la bibliografía y empleados en las ecuaciones para el cálculo de dicha tensión. Así pues, se observan los cambios que experimentan los factores f_{Ca_iPH} , f_{ATPADP} y f_{Pi} . Cada uno de ellos sufre una evolución distinta relacionada con los valores dinámicos de las especies iónicas o moléculas con las que se identifican.

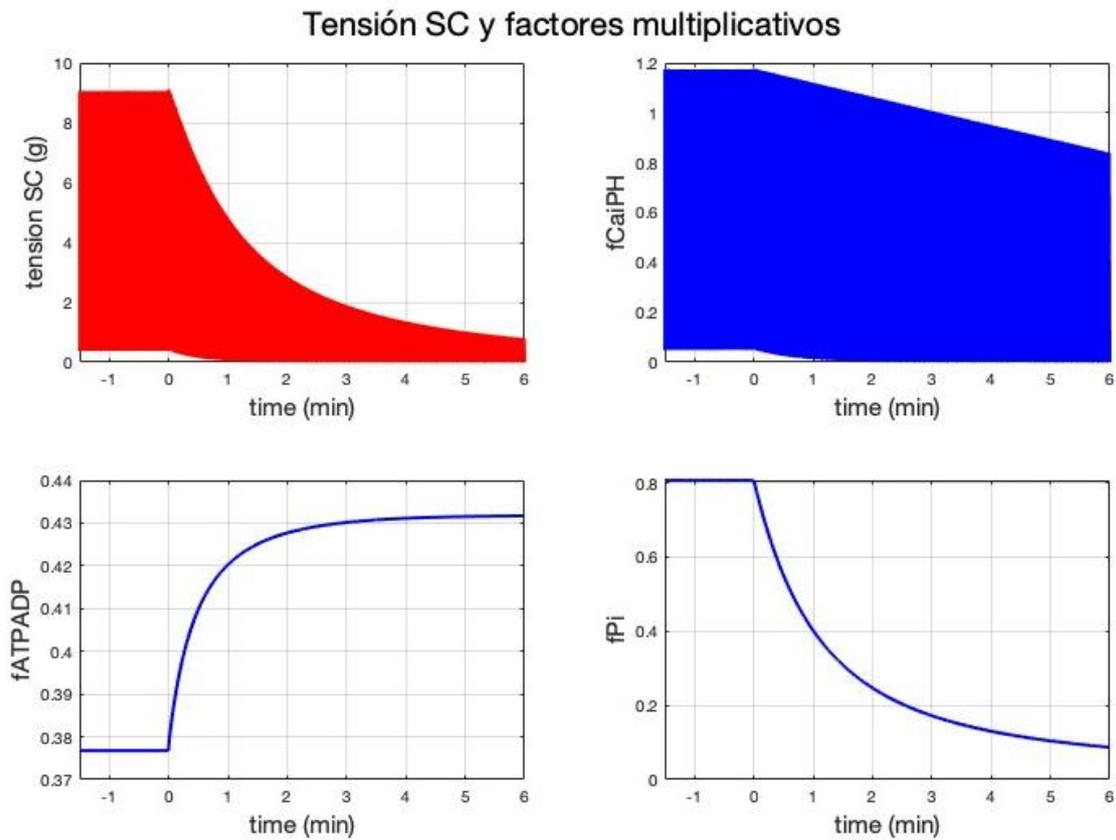


Figura 29. Evolución de la tensión del modelo heurístico SC y de los factores empleados en el cálculo de dicha tensión.

5.3. RESULTADOS DEL MODELO EN HIPERKALEMIA

Además, se ha buscado ir un paso más allá y simular, a parte de la isquemia que es objetivo principal de este TFG, una situación de hiperkalemia alcanzada después de la perfusión de la célula con potasio hasta llegar a una concentración de 12 mM. Los resultados de esta simulación se muestran en la Figura 30.

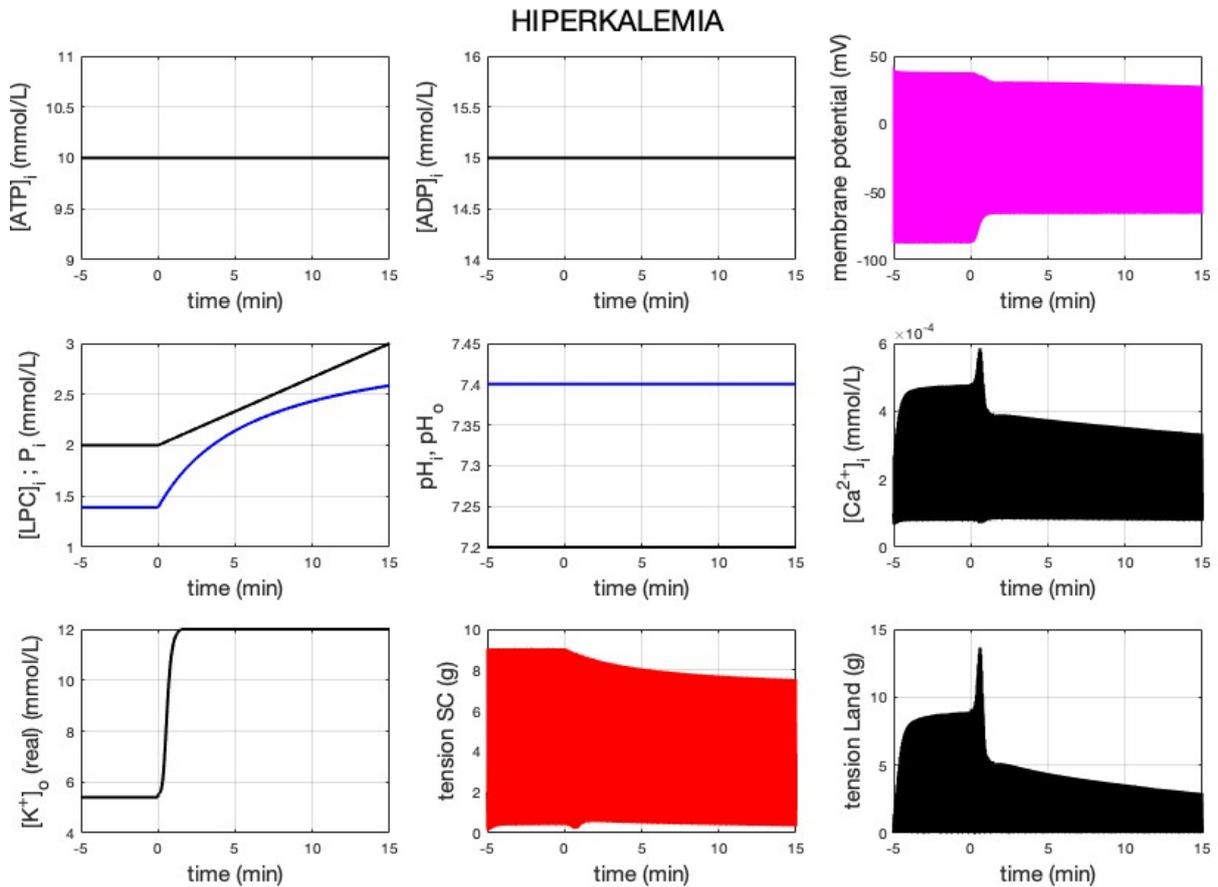


Figura 30. Evolución de las tensiones de ambos modelos y de distintos parámetros de interés en isquemia progresiva.

De nuevo, se comparan los resultados de la Figura 30 con datos reales mostrados en la Figura 31, donde se representa un experimento en el cual se midió la tensión sobre un cardiomiocito, en este caso durante la perfusión de la muestra estudiada con una solución de potasio.

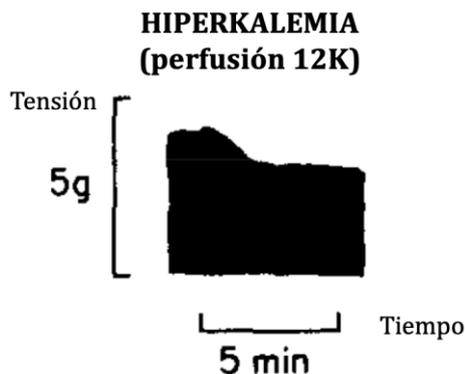


Figura 31. Datos experimentales sobre la evolución de la tensión durante la perfusión con potasio. Fuente: modificado de Weiss & Shine, 1981.

En este caso, el modelo heurístico no proporciona una respuesta correcta ya que no hay una disminución suficiente en la tensión después de la perfusión. En cambio, el modelo dinámico de Land sí obtiene una tensión acertada fiel a la realidad. Sin embargo, aparece un pico de tensión en el minuto 1 aproximadamente que, como se observa, está estrechamente relacionada con un aumento en la concentración de calcio intracelular. Este pico de calcio proviene del modelo de O'Hara-Rudy (O'Hara et al., 2009). Se ha realizado una búsqueda bibliográfica y en el artículo de Stefano et al., 2020: “*Simulation of the Effects of Extracellular Calcium Changes Leads to a Novel Computational Model of Human Ventricular Action Potential With a Revised Calcium Handling*” se explica como el modelo de O'Hara comete ciertos errores al calcular el transitorio de calcio y es por ello por lo que se explicaría dicho pico en la presente simulación. Por tanto, es posible considerar que el modelo dinámico de tensión de Land realiza un buen cálculo de la fuerza ejercida, pero que es el modelo con el que se han calculado las variables de estado y las corrientes el que comete cierto error en el cálculo de la evolución de la concentración de calcio intracelular.

5.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

En último lugar, se ha realizado un análisis de sensibilidad *one-by-one* con la finalidad de determinar respecto de qué parámetros es más sensible la salida de los modelos desarrollados. Partiendo de las ecuaciones 11-18, se han introducido una serie de factores multiplicativos que han variado los valores de los parámetros desde un 70% hasta un 130% de su valor original.

En las siguientes secciones se va a estudiar la sensibilidad del modelo respecto de cada uno de los factores variados mediante gráficas de variación de parámetros y mapas de calor. Esto se lleva a cabo para ambos modelos, tanto en el caso de isquemia espontánea como en el de hiperkalemia. La leyenda de todas las gráficas de variación de parámetros es la misma y se refleja en la Figura 32.

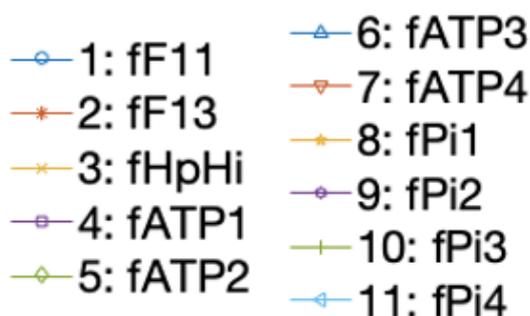


Figura 32. Leyenda de las figuras del análisis de sensibilidad.

Para cada una de las pruebas realizadas y cada uno de los dos modelos se va a realizar un estudio de la sensibilidad. Se ha decidido elegir instantes de normoxia e instantes de isquemia iniciales para compararlos con minutos más avanzados de isquemia (minuto 5). Se ha elegido este instante porque a partir de él la tensión se mantiene en 0 hasta alcanzar los 30 minutos simulados, por lo cual no resulta de gran interés estudiar dicho periodo de tiempo. Estas figuras permiten interpretar de forma más visual, mediante dos gradientes de colores distintos, la sensibilidad positiva (representada en tonos azules) o la negativa (representada en tonos rojos) de cada factor sobre las características. Las celdas en tonos blancos indican una sensibilidad nula o muy baja. En cada celda aparece, además, el valor concreto de la sensibilidad de la correspondiente característica a cada factor.

5.4.1. Sensibilidad del modelo heurístico

En primer lugar, se ha estudiado la sensibilidad de la tensión calculada por el modelo heurístico SC a los distintos factores mostrados en la Figura 32. Es relevante diferenciar entre el caso de la isquemia progresiva y el de hiperkalemia causado por perfusión.

Isquemia progresiva

En las Figuras 33, 34 y 35 se representa la variación de cada una de las características frente a los cambios en los factores. Seguidamente, se muestran las Figuras 36, 37 y 38 donde aparecen los mapas de calor asociados a las figuras 33, 34 y 35, respectivamente.

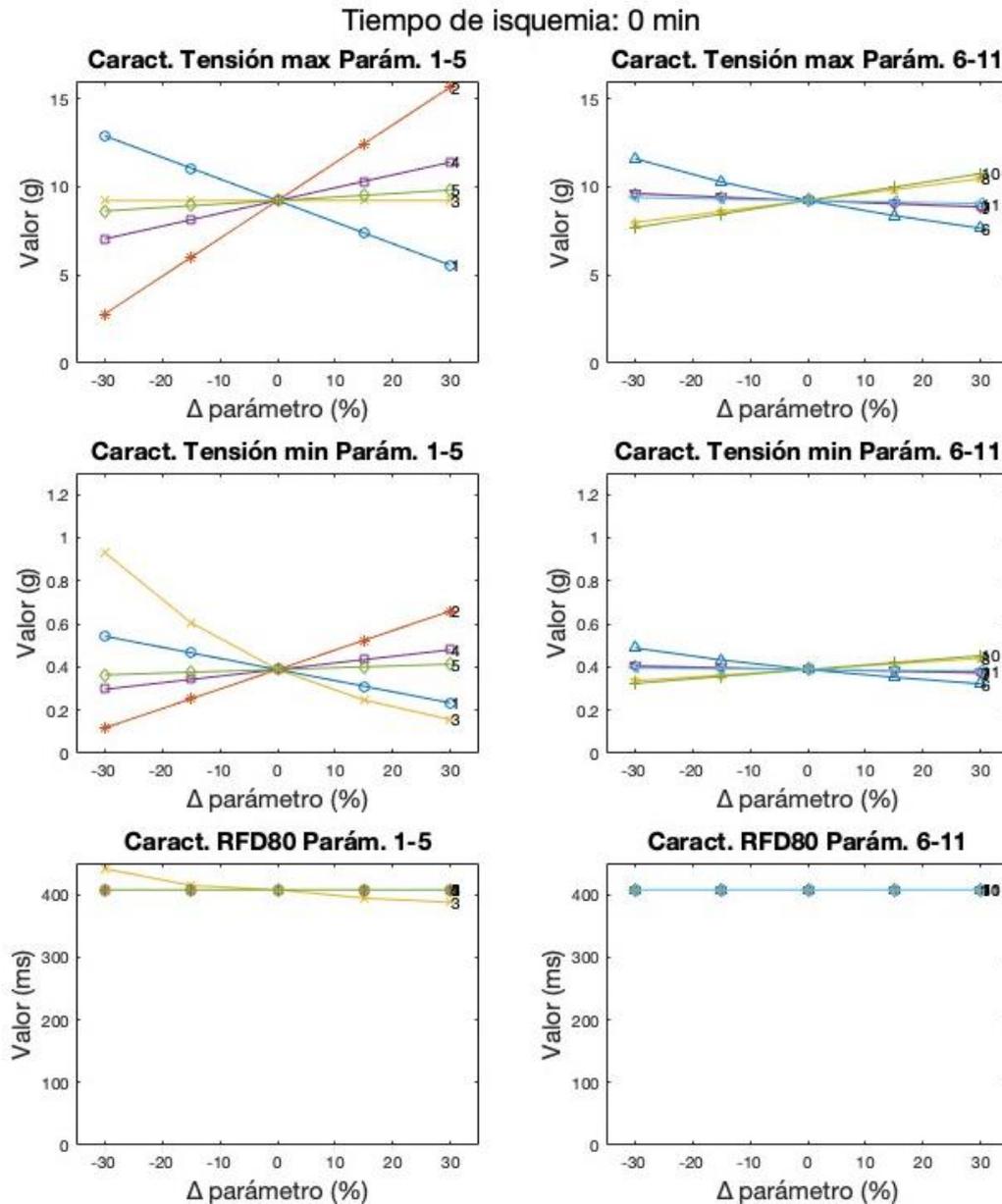


Figura 33. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para normoxia (0 min). Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

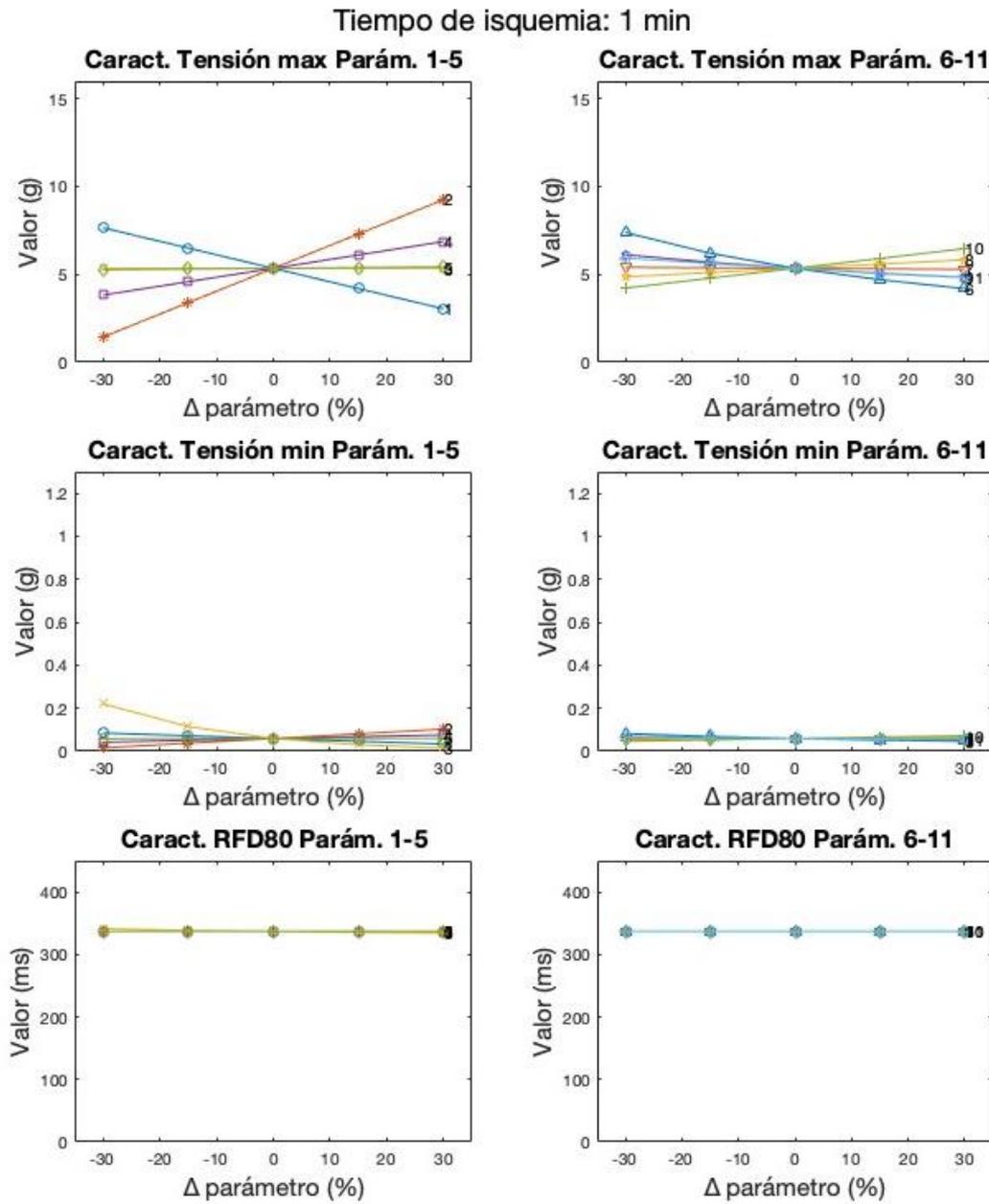


Figura 34. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad de $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 1 minuto de isquemia. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

Tiempo de isquemia: 5 min

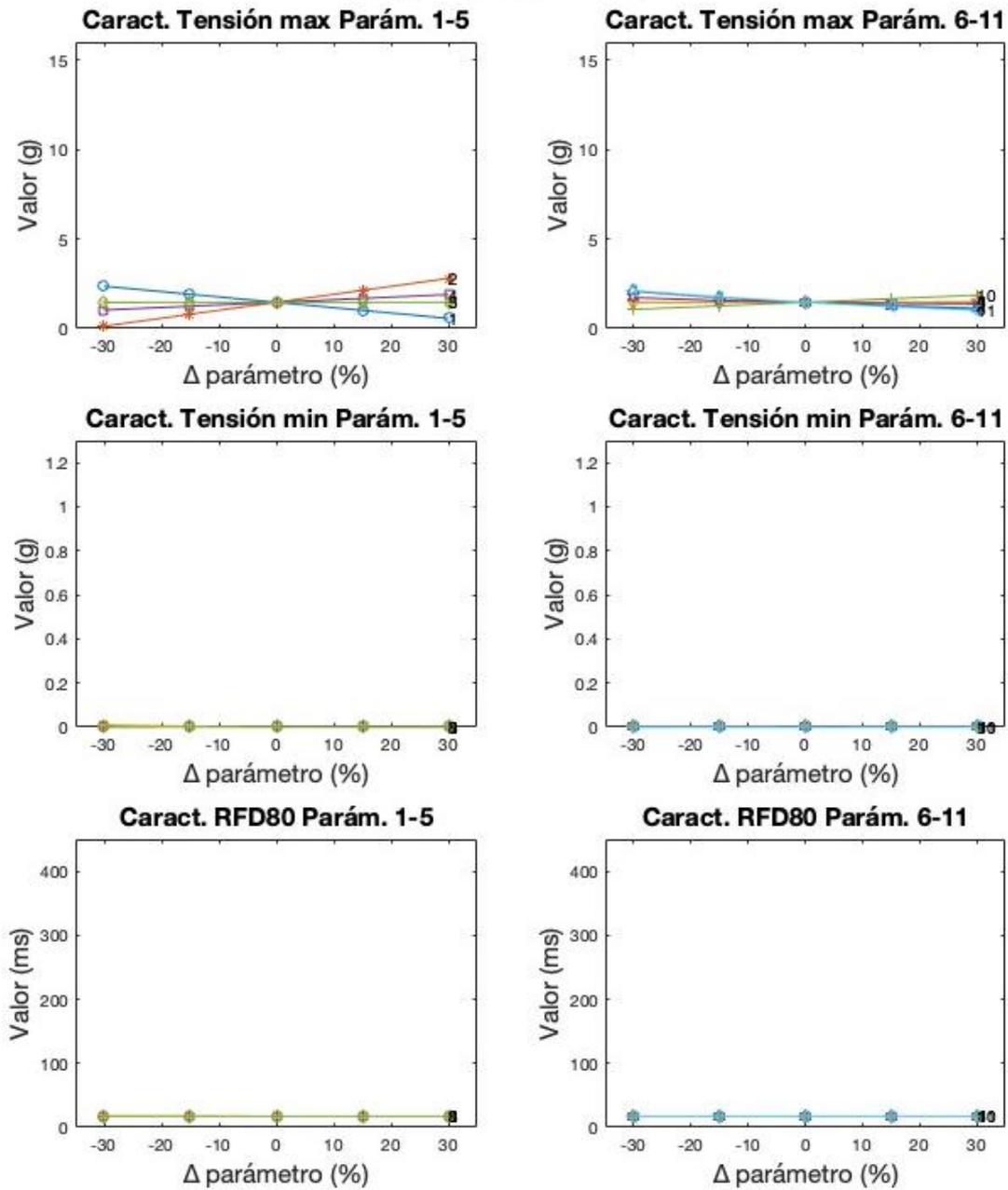


Figura 35. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 5 minutos de isquemia. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

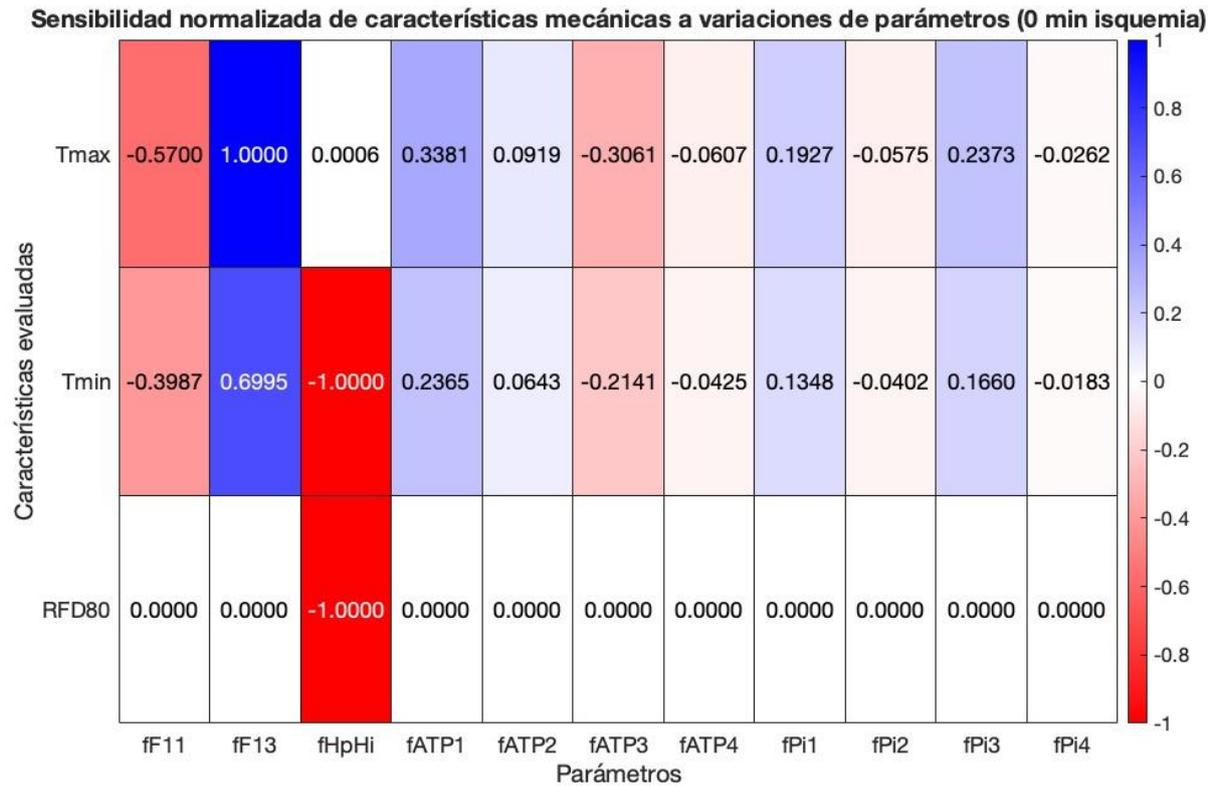


Figura 36. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para normoxia (0 min).

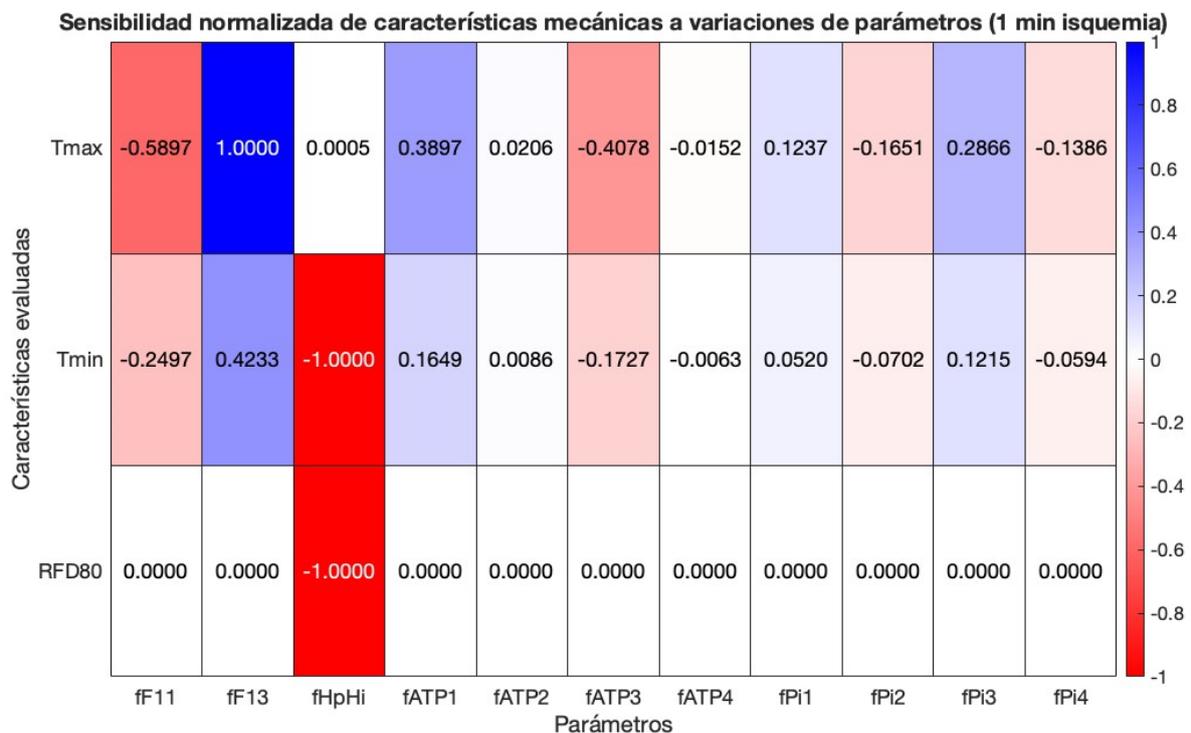


Figura 37. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 1 minuto de isquemia.

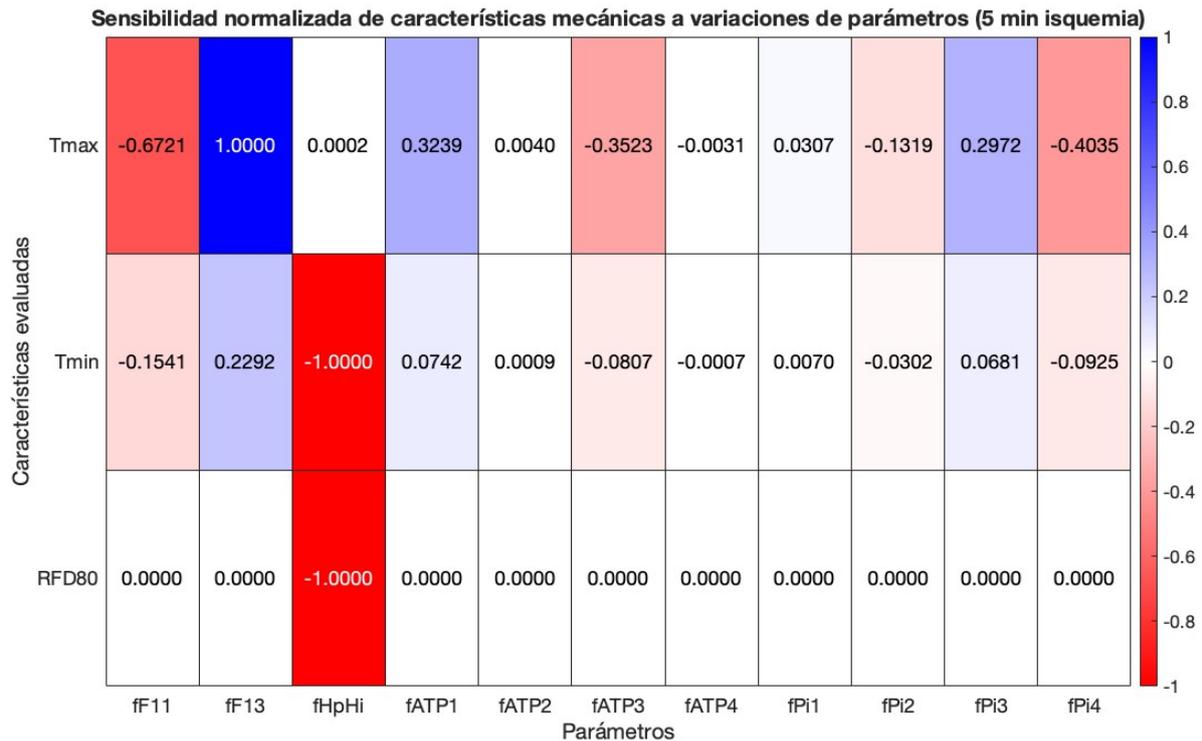


Figura 38. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 5 minutos de isquemia.

A la vista de las figuras se deduce que los parámetros que más afectan al valor máximo de tensión alcanzado son fF11, fF13, fATP1 y fATP3. El factor fF11 afecta de forma indirecta, es decir, cuanto menor es su valor, mayor es la tensión máxima alcanzada. En cambio, el factor fF13 tiene un efecto directo sobre la tensión máxima. Ambos están relacionados directamente con el factor F1 de la ecuación fCaiPH. Los factores fATP1 y fATP3, aunque en menor medida, también afectan de forma indirecta al valor máximo de tensión. El primero se encuentra en la componente P y el segundo en la componente Q, ambas del factor fATPADP del cálculo de la tensión.

En cuanto a la tensión mínima, el factor que más afecta a medida que evoluciona la isquemia es fHpHi. Al aumentar el valor de este factor, se reduce la tensión mínima de salida. Dicho factor se encuentra multiplicando el valor del coeficiente de Hill en la ecuación del factor fCaiPH. Este parámetro indica, de las zonas de unión enzima-sustrato, cuántas afectan a la afinidad de unión de dicho sustrato en el resto de las zonas de unión posibles.

La duración del transitorio de fuerza es bastante insensible a los cambios en los parámetros durante la isquemia, ya que solamente fHpHi provoca ciertas variaciones en normoxia y estas se pueden considerar despreciables.

En general, se observa que a medida que avanza la isquemia menor es la sensibilidad que presenta el modelo a los factores variados.

La tensión máxima es el parámetro más sensible, lo cual es coherente ya que la tensión mínima, generalmente, tiene un valor muy cercano o igual a cero, mientras que la tensión máxima sí experimenta una disminución mucho más notable a medida que avanza el tiempo de isquemia. En cuanto a la duración

del transitorio de fuerza, se observa que disminuye con el paso del tiempo, pero lo hace sin presentar variaciones con respecto a los cambios en los factores de sensibilidad, siendo una característica mucho más robusta.

Hiperkalemia

De la misma forma, se representan los resultados para el análisis de sensibilidad del modelo heurístico en hiperkalemia, mostrando en las Figuras 39, 40 y 41 las variaciones de cada parámetro frente a las variaciones y, seguidamente, en las Figuras 42, 43 y 44 los mapas de calor asociados.

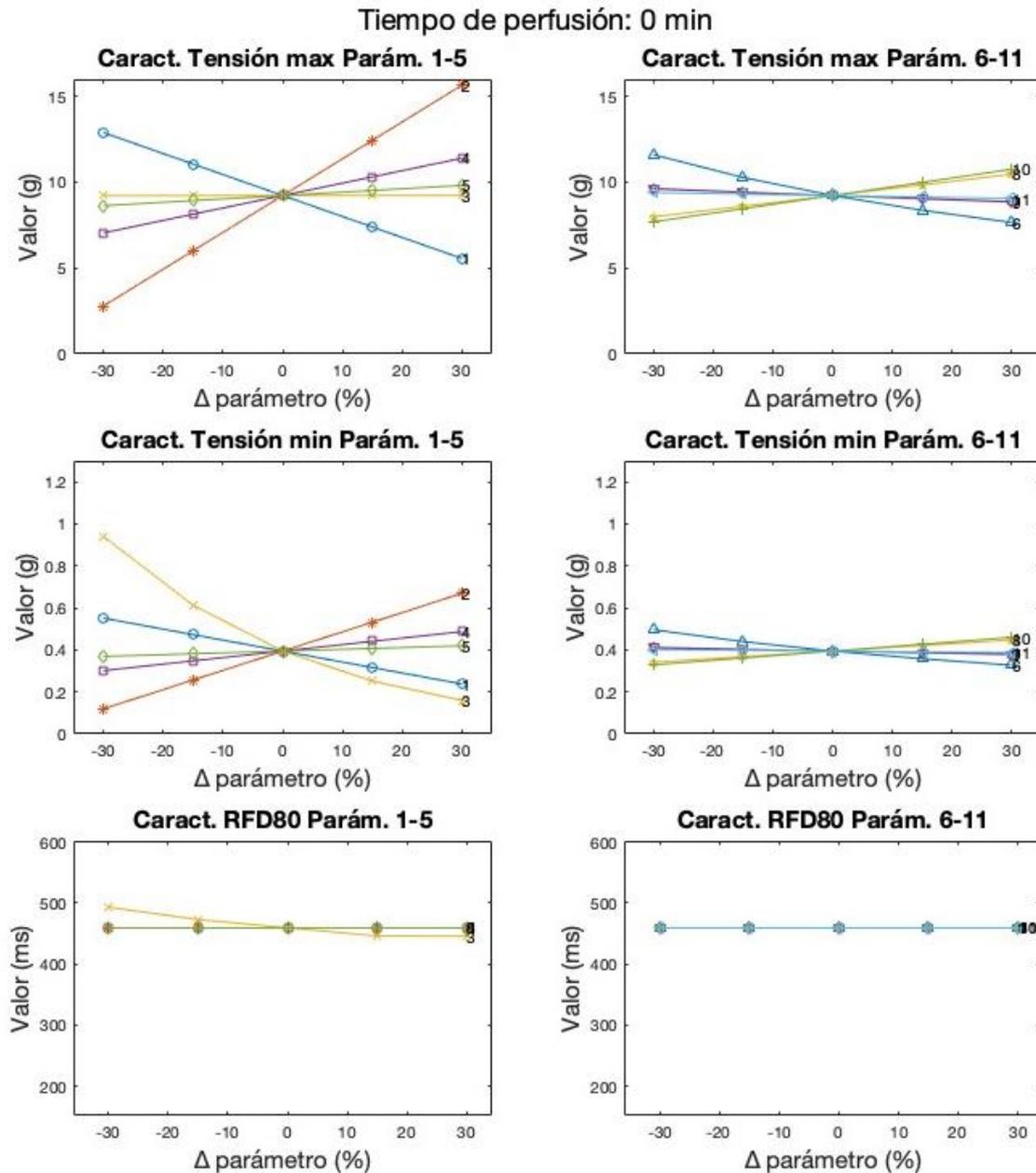


Figura 39. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para normoxia (0 min). Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

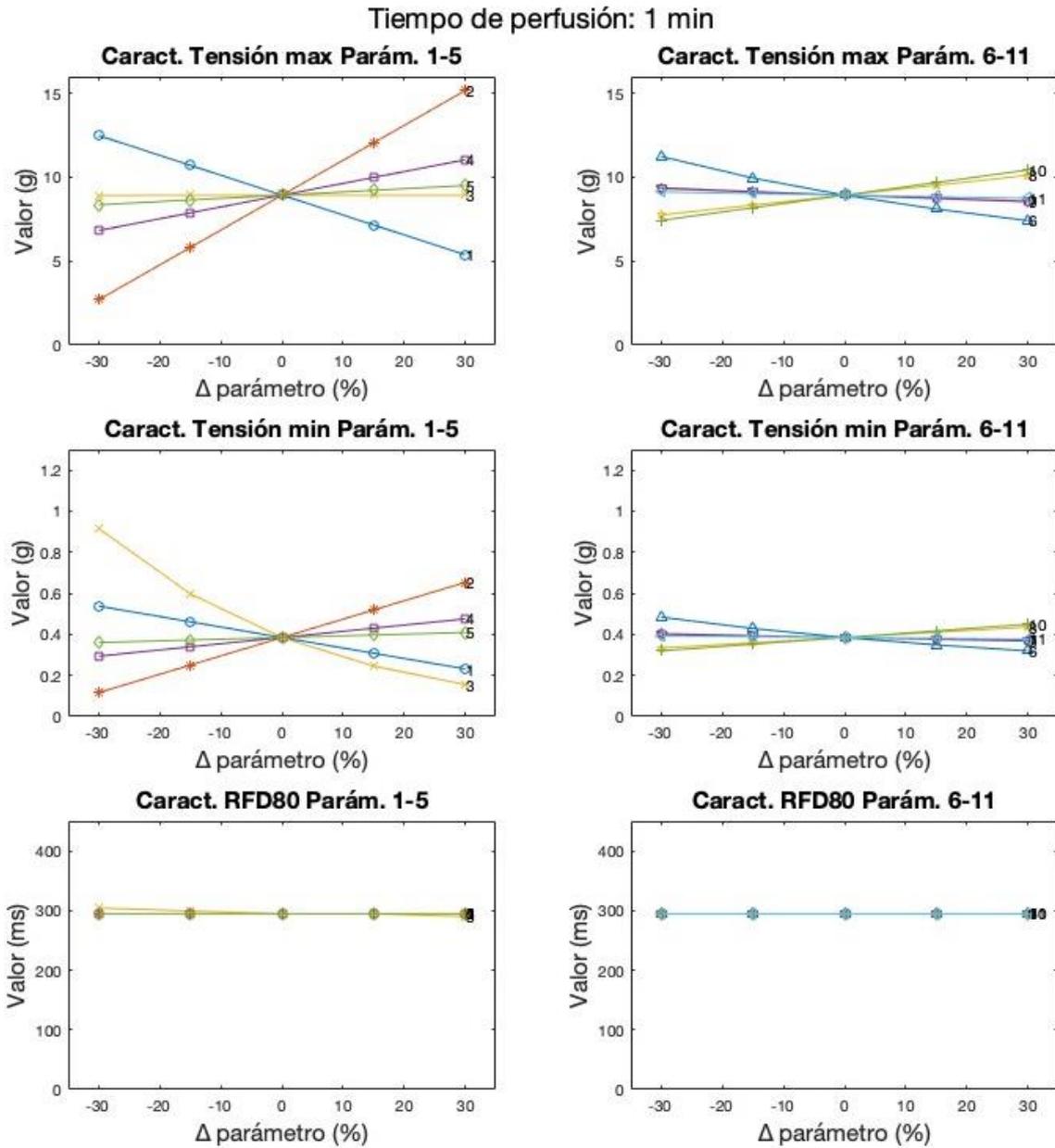


Figura 40. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 1 minuto de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

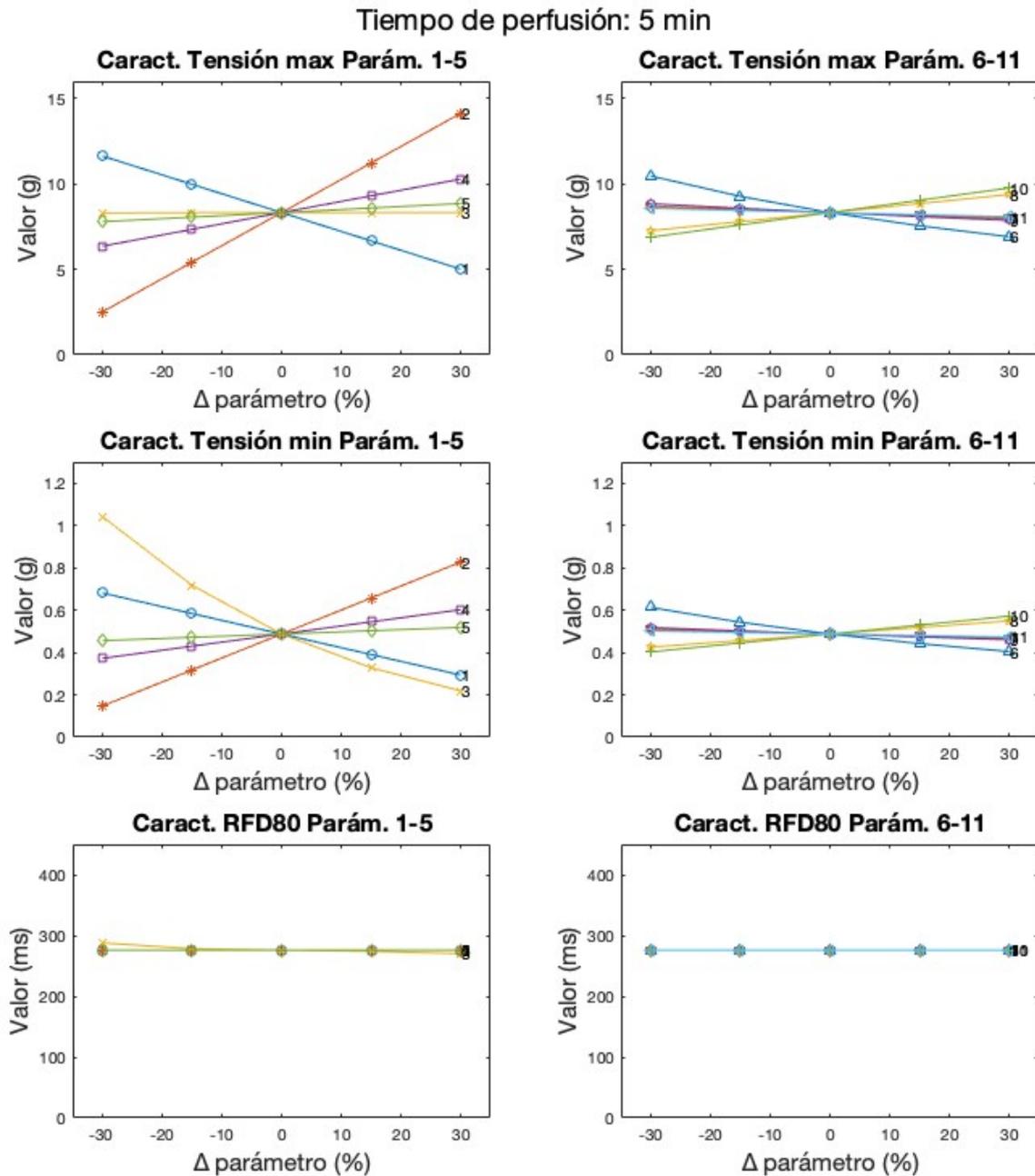


Figura 41. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo heurístico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 5 minutos de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMEQUÍMICA DE UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

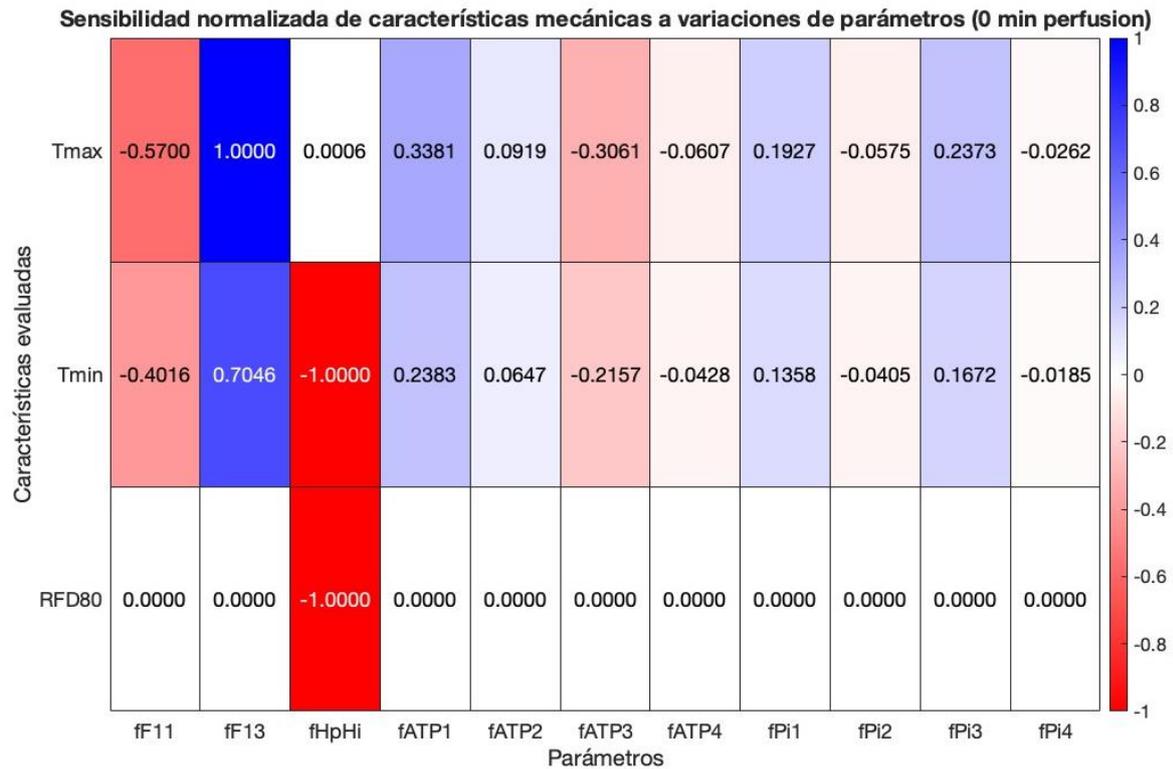


Figura 42. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para normoxia (0 min).

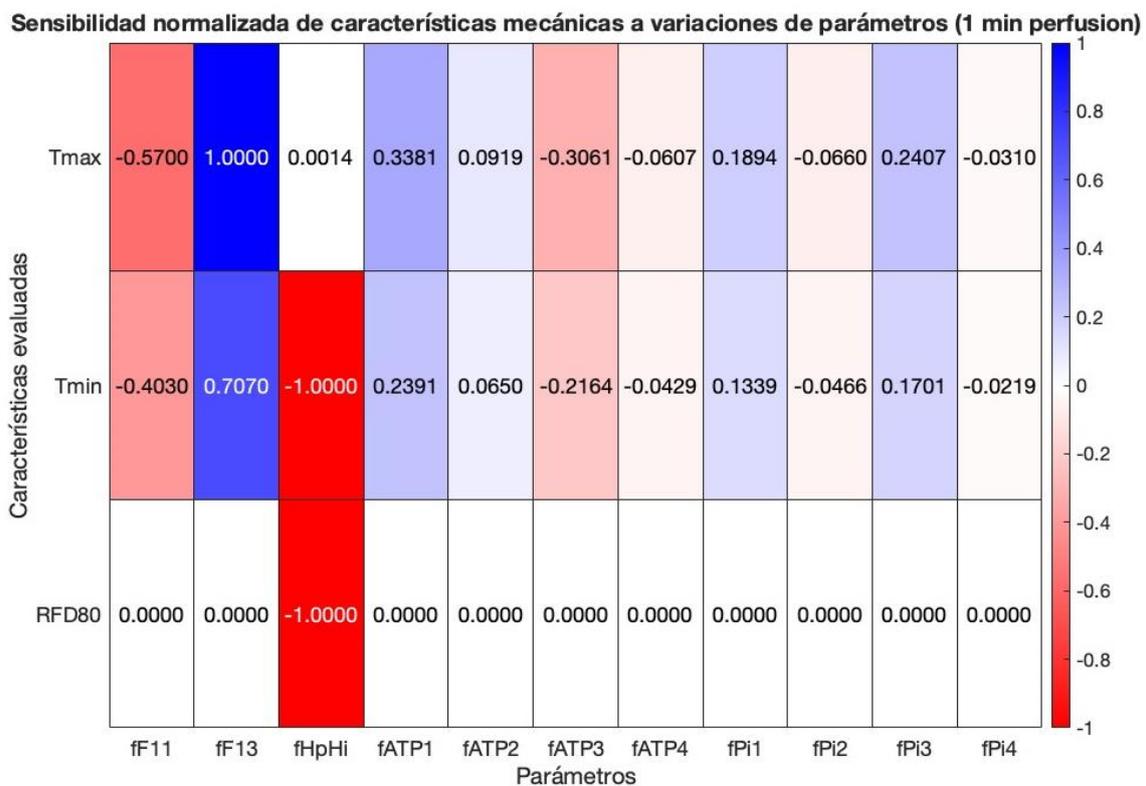


Figura 43. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 1 minuto de perfusión.

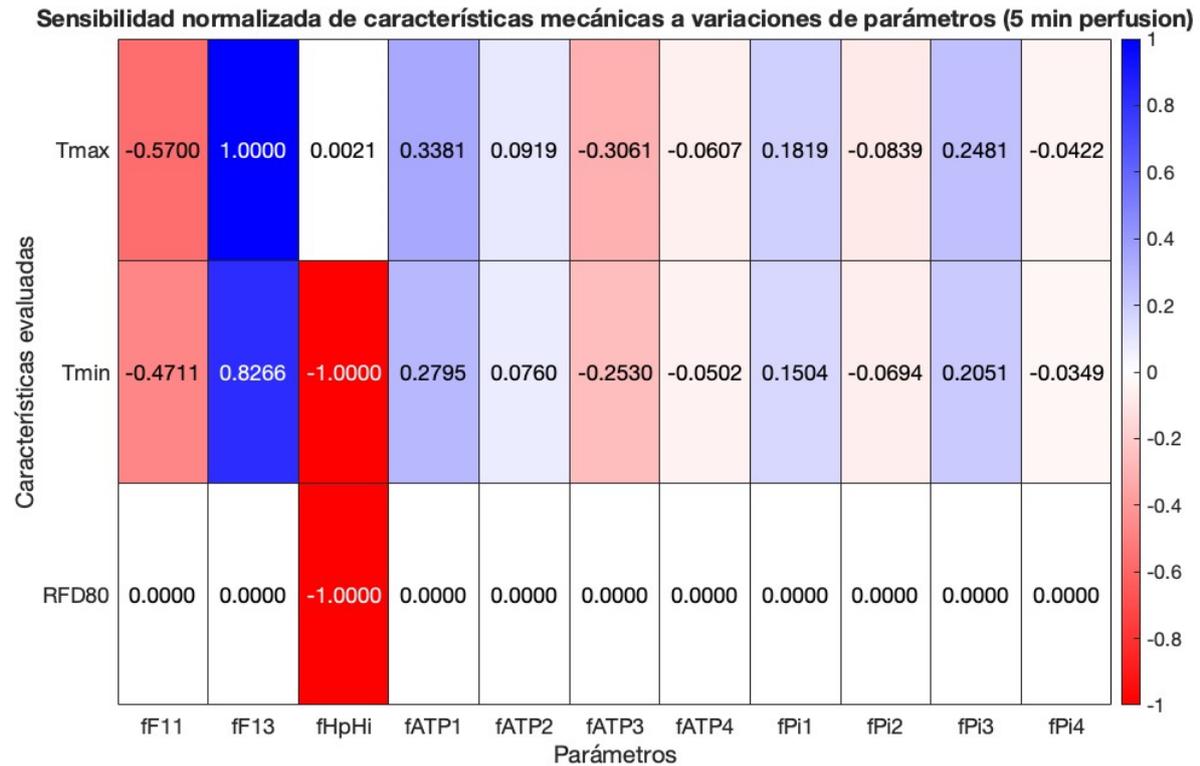


Figura 44. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión heurístico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 5 minutos de perfusión.

En este caso cabe destacar que la característica de tensión mínima es notablemente más sensible que en el caso de la isquemia progresiva a algunos de los factores.

La sensibilidad de la tensión máxima y de la RFD80 sigue un patrón similar a la estudiada anteriormente. En cambio, la tensión mínima es más dependiente del valor de algunos parámetros como son fF11, fF13 y, de nuevo, fHpHi. Es importante recordar que en este caso la tensión mínima ya no decrece a cero, y su estudio es más interesante. De la misma forma que se ha explicado para el caso de isquemia espontánea, los dos primeros factores tienen un efecto similar en la simulación de perfusión de potasio. El factor fHpHi tiene un efecto fuerte sobre la tensión mínima ejercida por el cardiomiocito para cualquier instante de tiempo simulado.

5.4.2. Sensibilidad del modelo dinámico

Isquemia progresiva

Para el modelo de tensión dinámica de Land en condiciones de isquemia progresiva se obtienen unas gráficas muy parecidas a las anteriores figuras. Este modelo presenta una sensibilidad muy similar a la del modelo heurístico, por lo que las gráficas de sensibilidad serán equivalentes a las ya presentadas en las Figuras 33-38.

En las Figuras 45 y 46 se presentan los resultados de sensibilidad en el minuto 3 de isquemia para realizar una comparación con las del modelo heurístico y observar que, en efecto, existe un elevado grado de similitud entre la sensibilidad de ambos modelos en isquemia.

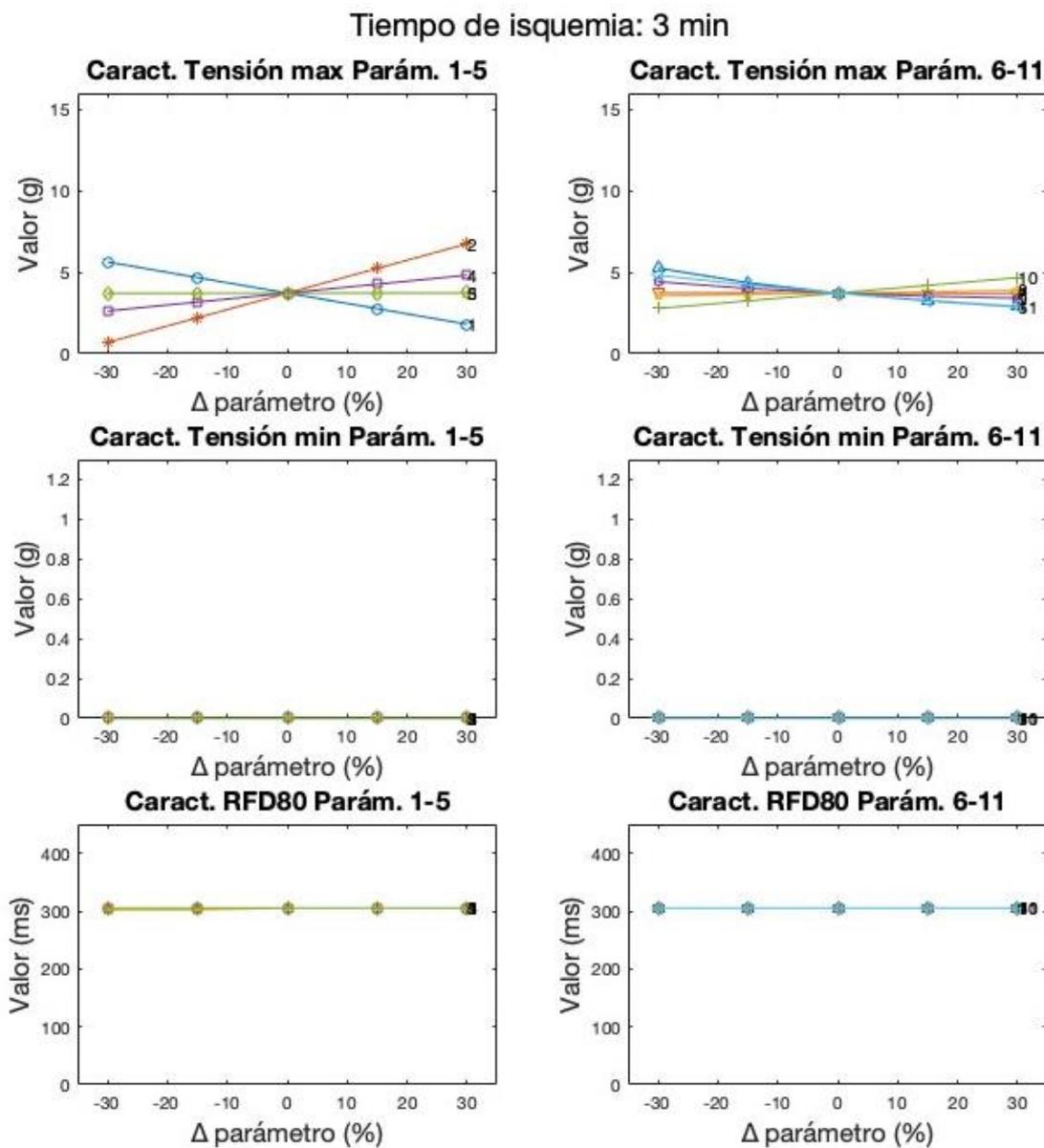


Figura 45. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 3 minutos de isquemia. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha

Sensibilidad normalizada de características mecánicas a variaciones de parámetros (3 min isquemia)

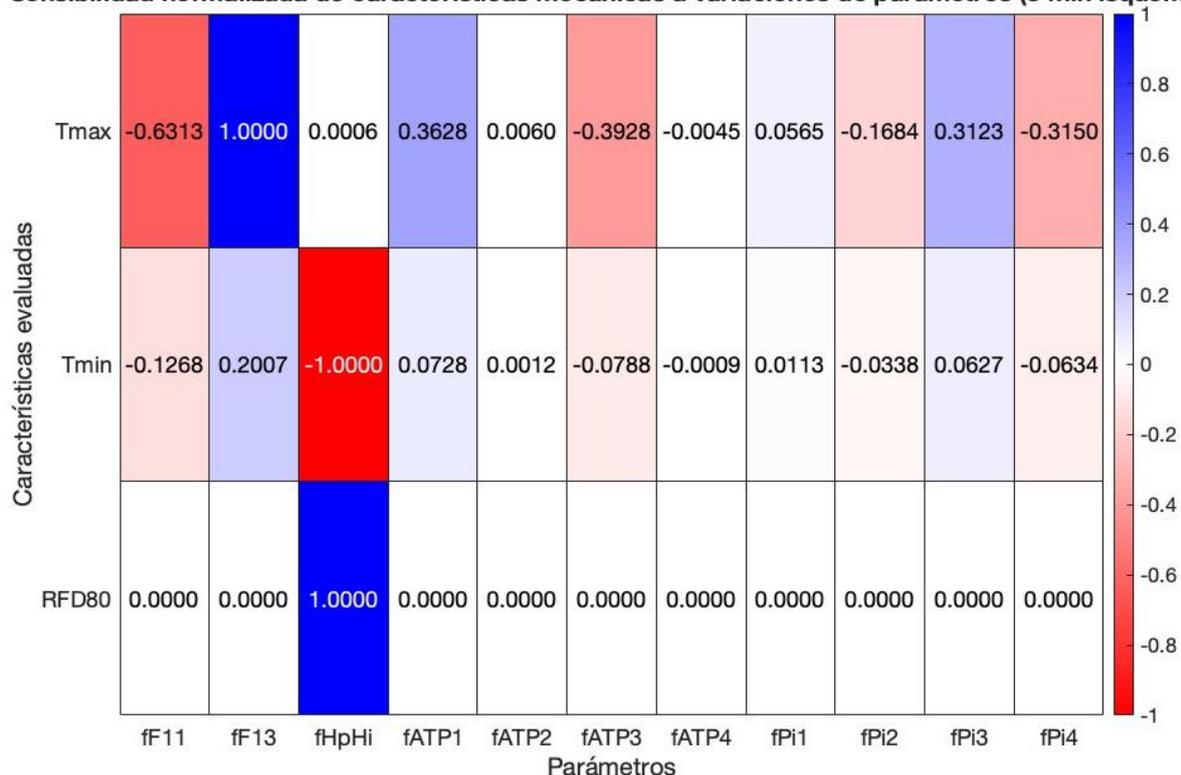


Figura 46. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 3 minutos de isquemia.

De forma similar, los factores frente a los que el modelo presenta una mayor sensibilidad son los relacionados con el término F1 en la ecuación de la tensión: fF11 y fF13. En segundo lugar, los factores más relevantes son, de nuevo, fATP1 y fATP3, presentes en el factor fATPADP. Esto se da para el parámetro de tensión máxima. En este caso, para la tensión mínima y la duración del golpe de fuerza al 80% de recuperación de la tensión del reposo solamente el factor fHpHi será influyente, y lo será de forma más sutil que en el caso de la tensión máxima. Además, el efecto sobre la duración será contrario al que ejerce sobre el modelo heurístico. Sin embargo, la característica RFD80 no presenta cambios visibles en las gráficas por lo que el efecto será mínimo.

Hiperkalemia

Para el caso de la hiperkalemia sí resulta más interesante diferenciar entre los dos modelos, ya que las respuestas que ofrece cada uno de ellos para la tensión difieren en gran medida una de la otra. Es por ello por lo que se van a mostrar de nuevo sensibilidades para tres momentos distintos de la simulación. En las Figuras 47, 48 y 49 se representan las gráficas de variación de cada característica y en las Figuras 50, 51 y 52 los mapas de calor de las respectivas sensibilidades normalizadas.

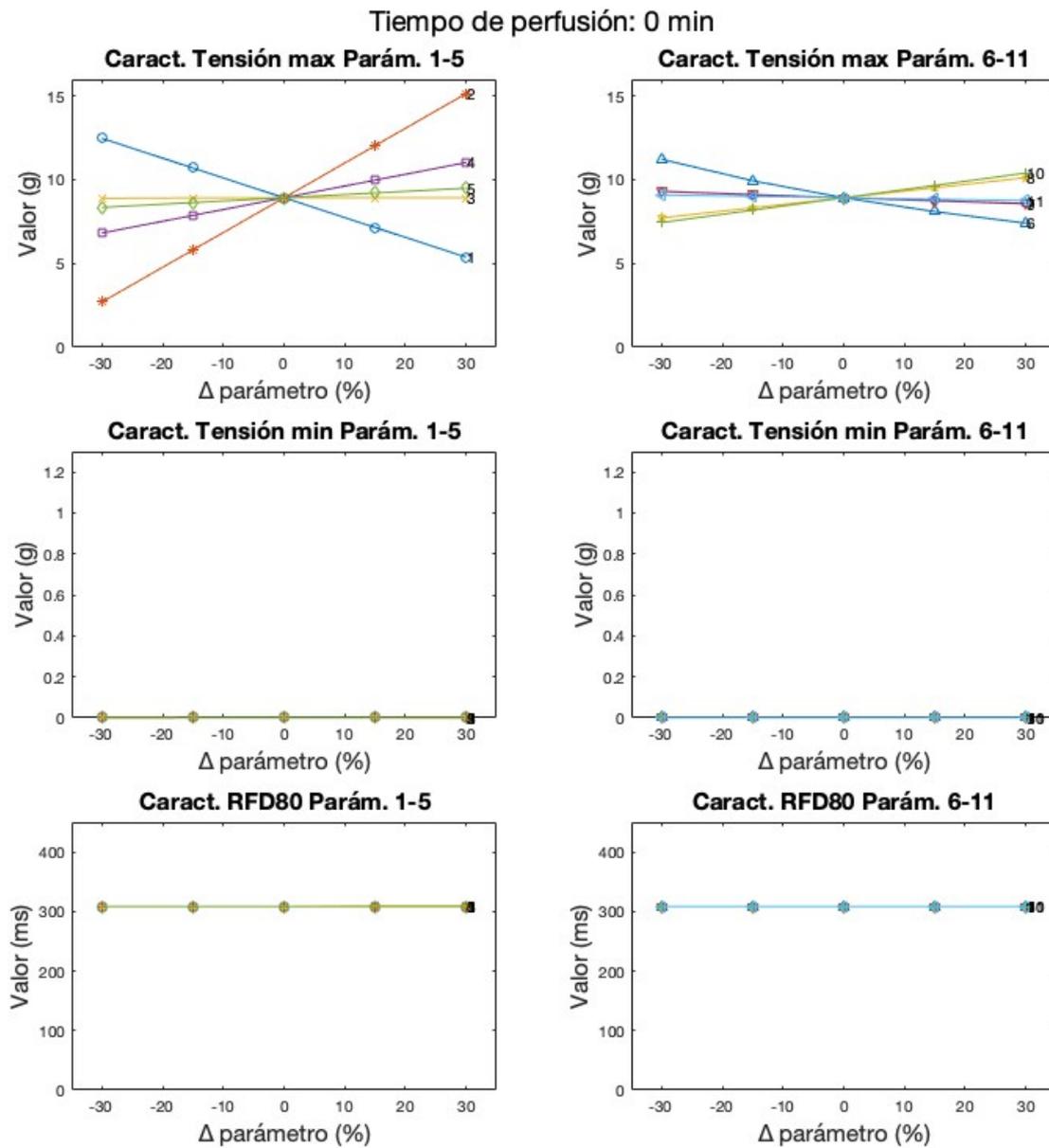


Figura 47. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para normoxia (0 min). Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

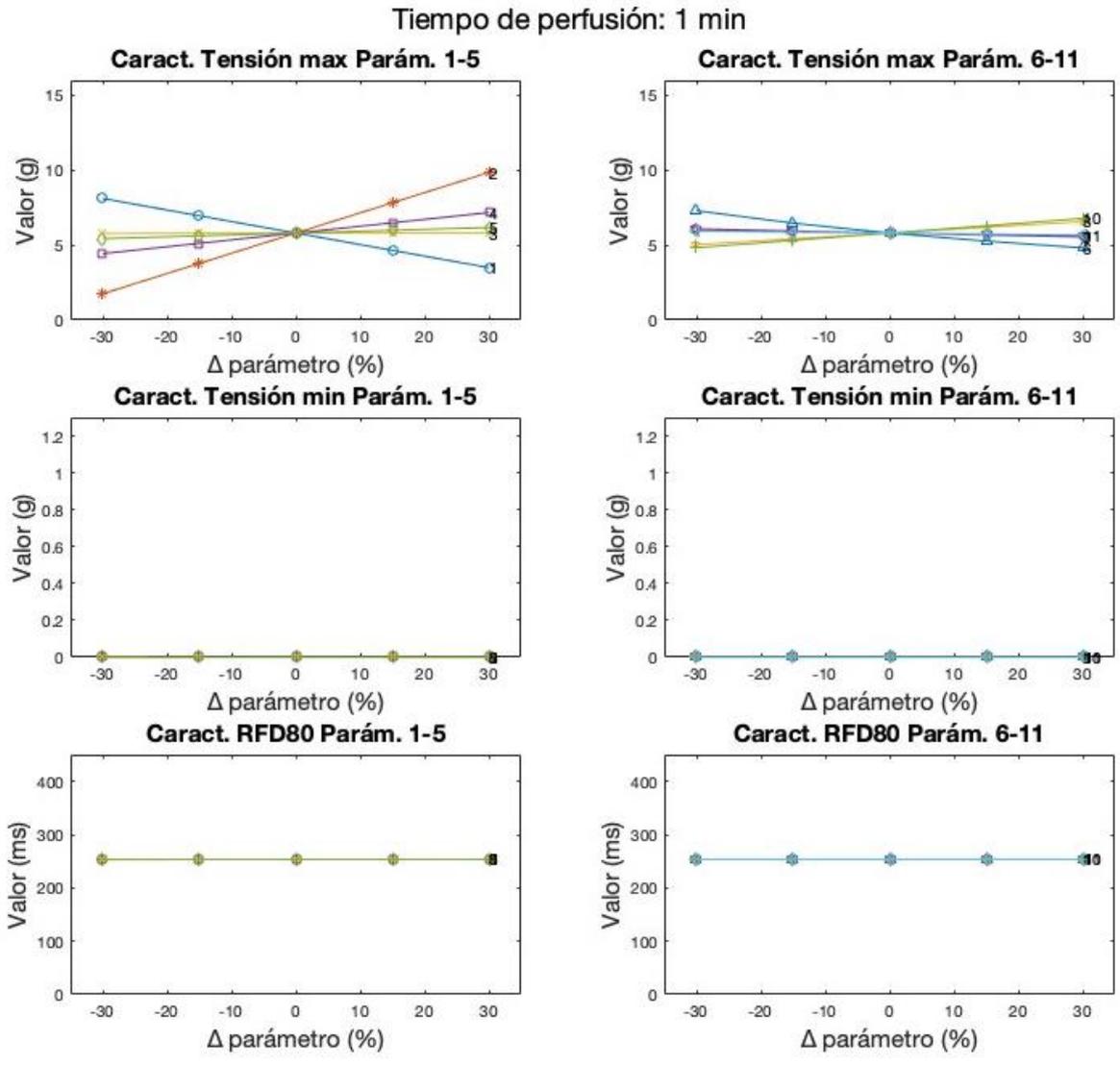


Figura 48. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 1 minuto de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

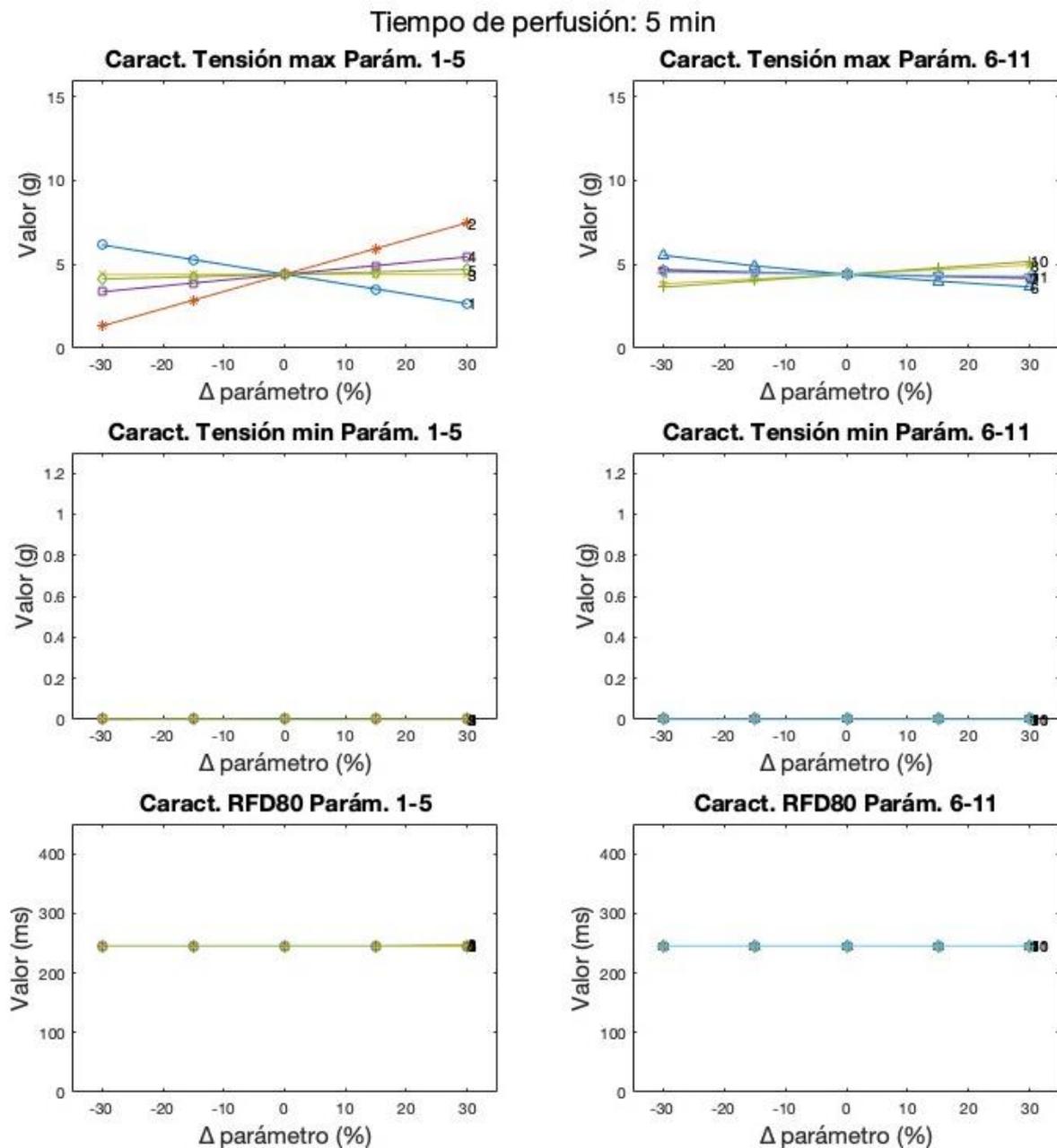


Figura 49. Cambios en la tensión máxima, tensión mínima y duración del transitorio de fuerza al 80% del reposo en el modelo dinámico al realizar variaciones en los factores de sensibilidad del $\pm 15\%$ y $\pm 30\%$ para 5 minutos de perfusión. Cada fila representa una característica a estudiar y cada columna abarca unos factores: del 1 al 5 se representan en la columna izquierda y del 6 al 11 en la derecha.

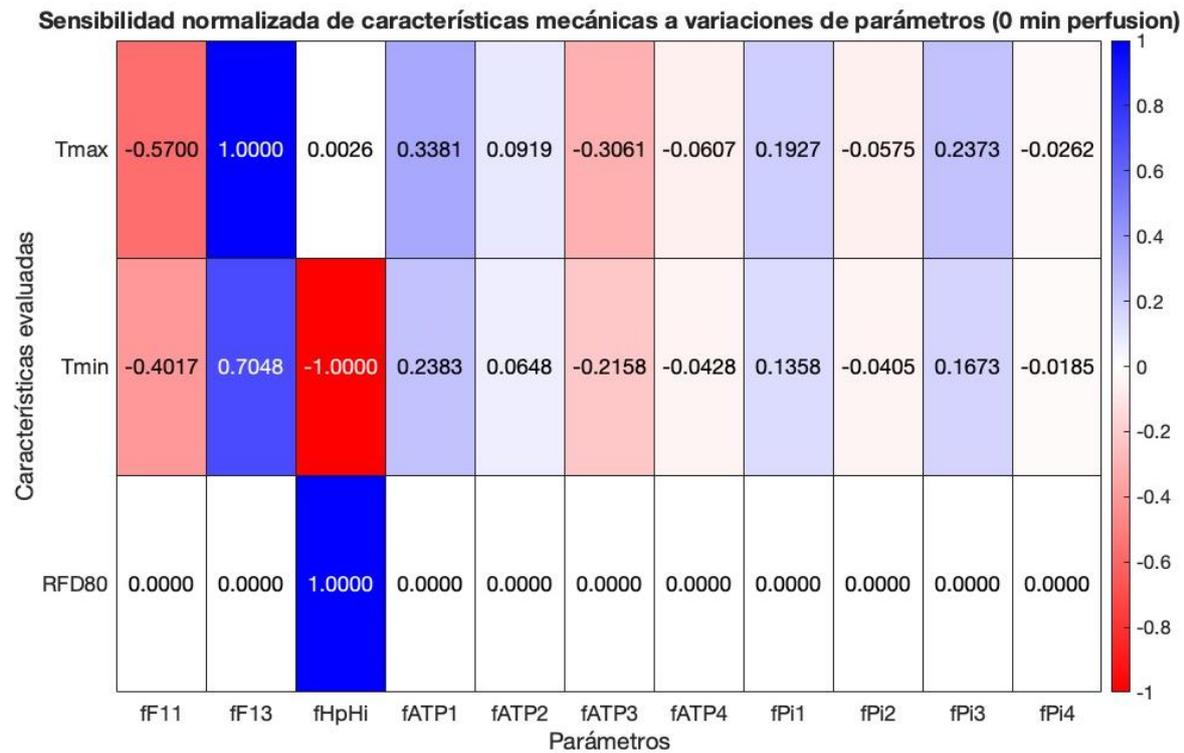


Figura 50. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para normoxia (0 min).

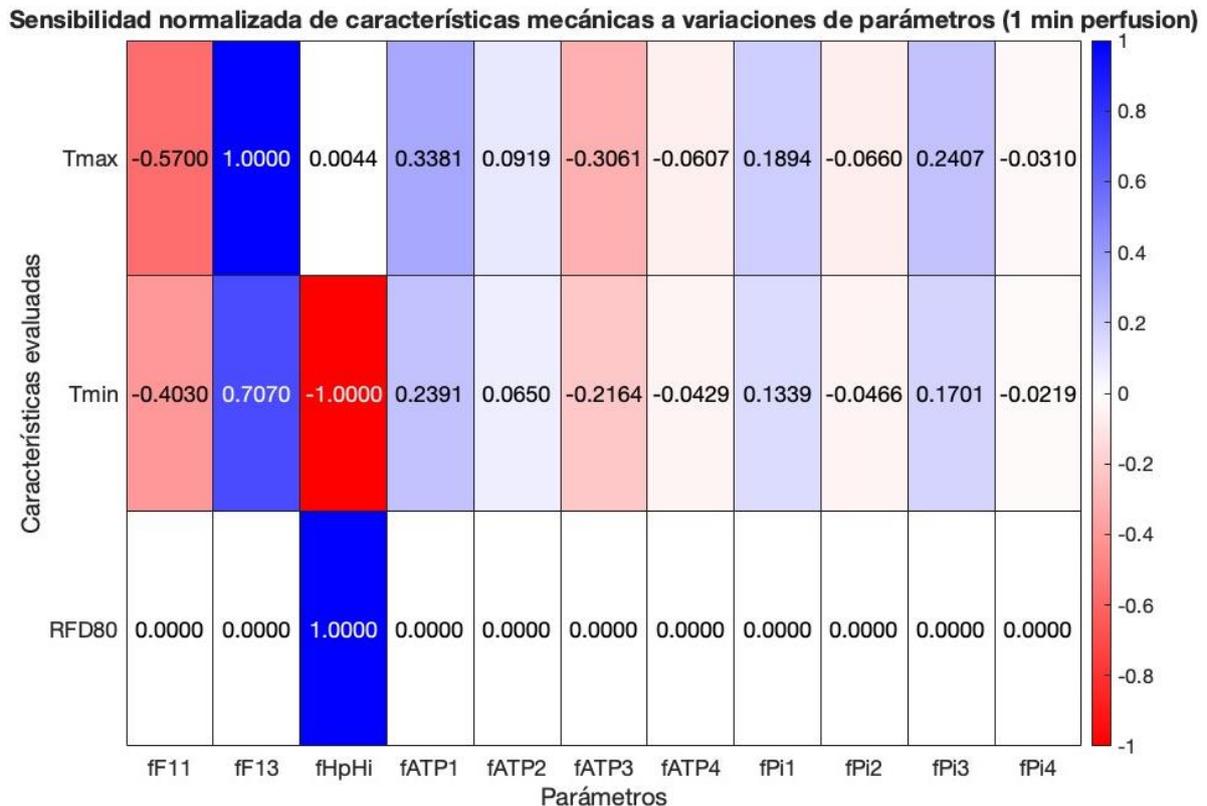


Figura 51. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámico frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 1 minuto de perfusión.

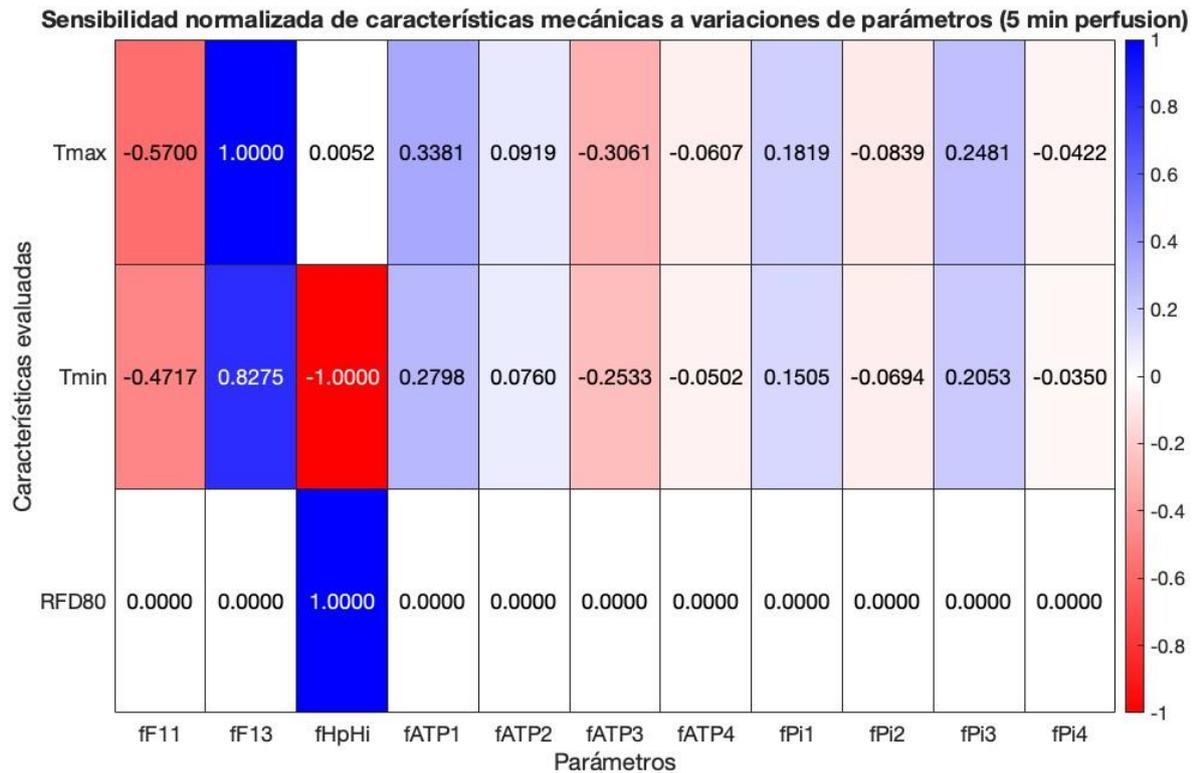


Figura 52. Sensibilidad normalizada de las características estudiadas sobre el modelo de tensión dinámica frente a variaciones del $\pm 30\%$ en los factores de sensibilidad mostrados en la parte inferior para 5 minutos de perfusión.

Finalmente, en el caso de la perfusión con potasio para el modelo dinámico de Land se observan tendencias muy similares a las explicadas para este mismo caso en el modelo heurístico y para todos los instantes de tiempo representados, con la diferencia de que, al igual que en el caso de la isquemia espontánea, en el modelo dinámico el factor fHpHi tiene un efecto contrario sobre la duración del transitorio de fuerza al 80% de recuperación de la tensión de reposo. No obstante, como se observa en las Figuras 47, 48 y 49 no hay un cambio perceptible en la RFD80 ni en la tensión mínima.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES GENERALES

Después de desarrollar y estudiar los dos modelos propuestos en el presente trabajo de fin de grado, se ha llegado a las siguientes conclusiones.

En cuanto al modelo dinámico de Land adaptado a isquemia, se puede afirmar que presenta un buen funcionamiento en las dos condiciones fisiológicas estudiadas: la isquemia espontánea y la hiperkalemia. A pesar de que en el caso de la hiperkalemia aparece un pico de tensión que, como ya se ha explicado, se justifica con el pico en la concentración de calcio intracelular calculado por el modelo de O'Hara que, como se ha estudiado en otros artículos, se trata de una limitación de dicho modelo.

No obstante, las simulaciones con el modelo dinámico conllevan un elevado coste computacional que se ha intentado reducir mediante la programación de un segundo modelo, el modelo heurístico basado en ecuaciones extraídas de la bibliografía.

El desarrollo de un modelo simplificado que computacionalmente resulta mucho menos costoso ha resultado en un modelo capaz de simular la isquemia de forma correcta, aunque la morfología de los transitorios de fuerza no se corresponde tan bien con los datos experimentales como el modelo dinámico. Sin embargo, el modelo no tiene una buena respuesta cuando se somete a una situación de perfusión de potasio o hiperkalemia.

Por tanto, se puede concluir que, con los datos del presente trabajo, el modelo más apropiado sigue siendo aquel que es computacionalmente más costoso, pero que mediante un futuro desarrollo y mejora del modelo heurístico, sobre la base del análisis de sensibilidad, sería posible desarrollar un modelo electromecánico capaz de reproducir la tensión de un cardiomiocito en isquemia y en distintas condiciones deseadas que implicara un coste computacional mucho menor y, por tanto, que podría resultar interesante en muchos estudios.

6.2. GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS

Con respecto a los objetivos específicos del presente trabajo de fin de grado que se han recopilado y expresado en el capítulo 3 de esta memoria, resulta interesante hacer hincapié en cada uno de ellos y en su grado de cumplimiento.

Se puede considerar que el grado de cumplimiento en cuanto al objetivo de realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva ha sido elevado ya que no solamente al inicio del trabajo sino durante todo su desarrollo ha sido necesaria para seguir avanzando.

También se ha cumplido el objetivo de desarrollar un modelo electromecánico a partir del cual se han desarrollado a su vez dos modelos distintos para el cálculo y la representación de la tensión. Por un lado, se ha programado un modelo dinámico que actúa de forma simultánea al cálculo de la actividad eléctrica. Por otro lado, se ha desarrollado otro modelo heurístico basado en ecuaciones extraídas de la bibliografía

que simula de forma secuencial la tensión del cardiomiocito con un coste computacional mucho menor que el del modelo dinámico.

Además, para cada uno de los dos modelos desarrollados se ha realizado un análisis de sensibilidad para una serie de factores establecidos que se han ido variando uno por uno para observar su impacto sobre las tres características principales a estudiar: la tensión máxima, la tensión mínima y la duración del transitorio de tensión, todo ello en distintos momentos de la simulación. Por lo que queda cubierto el quinto subobjetivo del trabajo.

En último lugar, se han verificado los resultados de los modelos dinámico y heurístico comparándolos con datos experimentales extraídos de artículos de la bibliografía. De esta forma se ha observado como la respuesta del modelo dinámico se aproxima más a la realidad, mientras que todavía existen ciertas limitaciones, especialmente en el modelo heurístico, en las que se podría trabajar en un futuro para poder obtener, así, otro modelo válido de cálculo de tensión con un coste computacional mucho menor.

Para concluir, se puede afirmar que todos los objetivos establecidos en el capítulo 3 han quedado cubiertos de forma satisfactoria y que, a pesar de haber encontrado dificultades, se ha desarrollado este trabajo con éxito al haber encontrado un modelo electromecánico funcional capaz de reproducir de forma acertada la tensión bajo distintas condiciones de contorno y, además, haber encaminado un futuro proyecto para el desarrollo de otro modelo menos costoso que, con ciertas mejoras futuras, podría proporcionar resultados muy prometedores en el campo de la investigación y de la ingeniería biomédica.

CAPÍTULO 7. LIMITACIONES Y POSIBLES LÍNEAS FUTURAS

Los modelos matemáticos computacionales facilitan la simulación de numerosas condiciones que serían difíciles de recrear en experimentos *in vivo*. Además, evitan la experimentación animal, reduciendo costes y evitando los inconvenientes éticos que esto conlleva. Sin embargo, estos modelos no pueden capturar con precisión y totalidad la complejidad eléctrica y química de los sistemas vivos.

Durante la realización de este trabajo se ha detectado una falta de bibliografía donde se estudie la evolución de la tensión mecánica en cardiomiocitos en humanos, por lo que los modelos se han desarrollado a partir de estudios realizados sobre otras especies, generalmente conejos blancos de Nueva Zelanda. Aunque la morfología de la respuesta de las células debería ser similar, hay discrepancias en la amplitud máxima que estas pueden alcanzar por la diferencia entre especies y esto se ha intentado reproducir mediante la adición de ciertos factores multiplicativos al modelo.

El objetivo principal del presente trabajo fue introducir ecuaciones isquémicas en el modelo de O'Hara-Rudy (O'Hara et al., 2011) acoplado al modelo de Land et al. (2017), una vez introducidas las modificaciones isquémicas de Ferrero (Ferrero et al., 2023). Se ha obtenido un modelo dinámico que reproduce de forma correcta las situaciones simuladas: normoxia, isquemia y perfusión con potasio. No obstante, su coste computacional es elevado. Es por eso por lo que se decidió computar la tensión con otro modelo heurístico creado desde cero a partir de datos de la bibliografía, el cual puede ser más limitado, pero permite trabajar con él de forma mucho más sencilla ya que conlleva un coste mucho menor. Como línea de trabajo futuro principal, se deberían utilizar los resultados del análisis de sensibilidad para optimizar el modelo heurístico, encontrando a partir de dicho análisis un conjunto de valores para los parámetros isquémicos que acerque el resultado del modelo a los resultados experimentales.

Como líneas futuras adicionales, resultaría de gran interés seguir investigando para poder mejorar la respuesta de este nuevo modelo e introducir nuevas funciones que permitan calcular parámetros de interés, así como la introducción del efecto de fármacos. Además, se podría realizar un modelo que simulara la actividad mecánica no solamente de un cardiomiocito sino de toda una fibra muscular del corazón, ampliando a un modelo 3D, o incluso simulando la actividad todo el órgano para obtener respuestas más globales.

CAPÍTULO 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2002. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York: Garland Science. SBN-10: 0-8153-3218-1

Allen DG, Lännergren J, Westerblad H. The role of ATP in the regulation of intracellular Ca²⁺ release in single fibres of mouse skeletal muscle. *J Physiol*. 1997 Feb 1;498 (Pt 3)(Pt 3):587-600. doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021885. PMID: 9051572; PMCID: PMC1159177.

Bartolucci C, Passini E, Hyttinen J, Paci M, Severi S. Simulation of the Effects of Extracellular Calcium Changes Leads to a Novel Computational Model of Human Ventricular Action Potential With a Revised Calcium Handling. *Front Physiol*. 2020 Apr 15;11:314. doi: 10.3389/fphys.2020.00314. PMID: 32351400; PMCID: PMC7174690.

Ballesteros, D. P. A. (n.d.). Anatomía del corazón. Fbbva.Es. Retrieved June 27, 2024, from https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap2.pdf

Cardona K, Saiz J, Ferrero JM, Puerto G, Suárez C. Modelado y Simulación de la Actividad Eléctrica de Células Ventriculares. Revisión Facultad Ingeniería Universidad Antioquia. N.º.46. Diciembre, 2008.

de Biología, B. (2014, November 22). Función del calcio. Blog de Biología. <https://www.blogdebiologia.com/funcion-del-calcio.html>

Ebus JP, Papp Z, Zaremba R, Stienen GJ. Effects of MgATP on ATP utilization and force under normal and simulated ischaemic conditions in rat cardiac trabeculae. *Pflugers Arch*. 2001 Oct;443(1):102-11. doi: 10.1007/s004240100667. PMID: 11692273.

Ferrero JM, Apuntes de Bioelectricidad, 2017.

Ferrero JM, Apuntes de Bioelectricidad, 2022.

Ferrero JM, Gonzalez-Ascaso A, Matas JFR. The mechanisms of potassium loss in acute myocardial ischemia: New insights from computational simulations. *Front Physiol*. 2023 Feb 27;14:1074160. doi: 10.3389/fphys.2023.1074160. PMID: 36923288; PMCID: PMC10009276.

Ferrero JM, Trenor B, Romero L. Multiscale computational analysis of the bioelectric consequences of myocardial ischaemia and infarction. *Europace*. 2014 Mar;16(3):405-15. doi: 10.1093/europace/eut405. PMID: 24569895.

Guyton, A., & Hall, J. (2011). *Guyton & Hall, tratado de fisiología médica* (12a ed.). Barcelona: Elsevier España.

Janse MJ, van Capelle FJ. Electrotonic interactions across an inexcitable region as a cause of ectopic activity in acute regional myocardial ischemia. A study in intact porcine and canine hearts and computer models. *Circ Res.* 1982 Apr;50(4):527-37. doi: 10.1161/01.res.50.4.527. PMID: 7067060.

Land S, Park-Holohan SJ, Smith NP, Dos Remedios CG, Kentish JC, Niederer SA. A model of cardiac contraction based on novel measurements of tension development in human cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2017 May;106:68-83. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.03.008. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28392437.

Mora MT, Zaza A, Trenor B. Insights from an electro-mechanical heart failure cell model: Role of SERCA enhancement on arrhythmogenesis and myocyte contraction. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023 Mar;230:107350. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107350. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36689807.

O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol.* 2011 May;7(5):e1002061. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002061. Epub 2011 May 26. PMID: 21637795; PMCID: PMC3102752.

Proyecto ITACA. (n.d.). Edu.es. Retrieved June 27, 2024, from <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>

Reyes-Juárez, J. L., & Zarain-Herzberg, Á. (2006). Función del retículo sarcoplásmico y su papel en las enfermedades cardíacas. *Archivos de cardiología de Mexico*, 76, 18–32. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000800003

Romero L, Carbonell B, Trenor B, Rodríguez B, Saiz J, Ferrero JM. Systematic characterization of the ionic basis of rabbit cellular electrophysiology using two ventricular models. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011 Oct;107(1):60-73. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.06.012. Epub 2011 Jul 3. PMID: 21749896.

Tomek J, Bueno-Orovio A, Passini E, Zhou X, Mincholé A, Britton O, Bartolucci C, Severi S, Shrier A, Virag L, Varro A, Rodriguez B. Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block. *Elife.* 2019 Dec 24;8:e48890. doi: 10.7554/eLife.48890. PMID: 31868580; PMCID: PMC6970534.

Tran K, Smith NP, Loiselle DS, Crampin EJ. A metabolite-sensitive, thermodynamically constrained model of cardiac cross-bridge cycling: implications for force development during ischemia. *Biophys J.* 2010 Jan 20;98(2):267-76. doi: 10.1016/j.bpj.2009.10.011. PMID: 20338848; PMCID: PMC2808479.

Weiss J, Shine KI. [K⁺]_o accumulation and electrophysiological alterations during early myocardial ischemia. *Am J Physiol.* 1982 Aug;243(2):H318-27. doi: 10.1152/ajpheart.1982.243.2.H318. PMID: 7114241.

Weiss J, Shine KI. Extracellular K⁺ accumulation during myocardial ischemia in isolated rabbit heart. *Am J Physiol.* 1982 Apr;242(4):H619-28. doi: 10.1152/ajpheart.1982.242.4.H619. PMID: 7065275.

MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DE LA ACTIVIDAD ELECTROMECAÁNICA DE
UN CARDIOMIOCITO VENTRICULAR EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

Weiss J, Shine KI. Extracellular potassium accumulation during myocardial ischemia: implications for arrhythmogenesis. *J Mol Cell Cardiol.* 1981 Jul;13(7):699-704. doi: 10.1016/0022-2828(81)90277-7. PMID: 7277508.

ANEXO I: MÓDULOS DEL PAQUETE SOFTWARE

Todos los módulos presentados y explicados en el presente trabajo de fin de grado están disponibles en el siguiente enlace:

https://drive.google.com/drive/folders/1CM_4W4KFn-Y-aWItQvvCcHhaAIYnCwJE

ANEXO II: PRESUPUESTO

En esta sección, el propósito es calcular la inversión económica aproximada requerida para llevar a cabo este proyecto de fin de grado. Diferenciamos entre los costos de personal, correspondientes a los salarios de las personas implicadas, y los costos de ejecución, relacionados con la tecnología empleada.

En la elaboración de este presupuesto, se han excluido los gastos asociados con electricidad o desplazamientos. Los precios están expresados en euros.

CAPÍTULO 1. PRESUPUESTO

1.1. COSTE DE MANO DE OBRA

En este apartado consideramos todas las personas implicadas en la realización de este trabajo de fin de grado. En este caso, separamos la mano de obra en un ingeniero biomédico estudiante, que es quien ha realizado el trabajo, y un doctor ingeniero biomédico, que se ha encargado de supervisar y proporcionar toda la ayuda necesaria al estudiante. Para los salarios mensuales se tendrá en cuenta un salario base de 1.300,00€ al mes, con dos pagas extra, para el ingeniero estudiante. Para el ingeniero doctor su sueldo será del doble, siendo este de 2.600,00 € al mes, también con dos pagas extra. Considerando una jornada laboral de ocho horas al día y descontando los fines de semana, los treinta días de vacaciones y los quince días festivos se obtienen las horas trabajadas al año, que serán unas 1800 h.

Cabe considerar, además, las cotizaciones a la seguridad social, siendo estas del 33.4% en su totalidad en España a fecha de enero de 2024. Este valor es la suma del 33.4% (23,6% por contingencias comunes, 3,5% por accidentes de trabajo y enfermedades profesionales, 5,5% por desempleo, 0,6% por formación profesional y 0,2% por el fondo de garantía salarial FOGASA).

Los costes por hora serán, en bruto, de 10,11 €/h y 20,22 €/h, respectivamente. Si a esta cantidad se le añade el 33,4% correspondiente a los costes de la empresa sobre la base de cotización, nos queda un total de 13,49 €/h para la ingeniera estudiante y 26,97 €/h para el ingeniero doctor. Se calcula el coste total para la mano de obra en la Tabla 5.

Tabla 5. Coste mano de obra desglosado y total

Denominación mano de obra	Precio por hora	Nº de horas	Total
Ingeniero estudiante	13,49 €	330	4.451,70 €
Ingeniero doctor	26,97 €	80	2.157,60 €
COSTE TOTAL DE MANO DE OBRA			6.609,30 €

1.2. COSTE DE EJECUCIÓN

Este apartado recoge todos aquellos costes relacionados con el material empleado, englobando los costes de software por los programas informáticos empleados y los costes de hardware asociados a los equipos empleados. Se ha tenido en cuenta la amortización de cada uno de los elementos correspondiente a una duración de 10 meses, que es el tiempo dedicado a la realización del proyecto. Se calcula el coste de ejecución total en la Tabla 6.

Tabla 6. Coste ejecución desglosado y total

Recurso	Precio unitario	Cantidad	Duración Vida útil	Periodo de uso	Factor de amortización	Total
Portátil MacBook Air 13''	1.250,00 €	1	7 años	12 meses	12/84	178,57 €
Matlab Student R2023_a	69,00 €	1	1 año	10 meses	10/12	57,50 €
Microsoft Office 365	149,00 €	1	1 año	10 meses	10/12	124,17 €
COSTE TOTAL DE EJECUCIÓN						360,24 €

1.3. COSTE TOTAL DEL PROYECTO

A continuación, en la Tabla 7, se muestra el coste total del proyecto, fruto de la suma de los costes de mano de obra y los de ejecución.

Tabla 7. Coste total del proyecto

Concepto			Total
Costes de mano de obra	Concepto	Coste	
	Ingeniero estudiante	4.451,70 €	
	Ingeniero doctor	2.157,60 €	
	Total costes mano de obra		
Costes de ejecución	Concepto	Coste	
	Ordenador portátil	178,57 €	
	Licencia Matlab	57,50 €	
	Licencia Office 365	124,17 €	
Total costes de ejecución			360,24 €
COSTE TOTAL DEL PROYECTO			6.969,54 €

ANEXO III: RELACIÓN DEL TRABAJO CON LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE (AGENDA 2030)

Objetivos de Desarrollo Sostenible	Alto	Medio	Bajo	No procede
1. Fin de la pobreza				
2. Hambre cero				
3. Salud y bienestar				
4. Educación de calidad				
5. Igualdad de género				
6. Agua limpia y saneamiento				
7. Energía asequible y no contaminante				
8. Trabajo decente y crecimiento económico				
9. Industria, innovación e infraestructuras				
10. Reducción de desigualdades				
11. Ciudades y comunidades sostenibles				
12. Producción y consumo responsables				
13. Acción por el clima				
14. Vida submarina				
15. Vida de ecosistemas terrestres				
16. Paz, justicia e instituciones sólidas				
17. Alianzas para lograr objetivos				

Con respecto a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) abordados en el presente trabajo, es relevante destacar los relacionados con **la salud y el bienestar**, así como con la **educación de calidad**, ya que son los más estrechamente vinculados con el enfoque del estudio. Esto se debe a que los modelos desarrollados pueden ser empleados tanto con fines médicos como académicos, proporcionando apoyo en la práctica clínica, la investigación médica y el desarrollo académico de los estudiantes. Estos modelos no solo tienen el potencial de mejorar la atención médica y los resultados de salud, sino que también pueden enriquecer la calidad de la educación y formación en el ámbito médico. Además, el uso de modelos fisiológicos ayuda a la reducción de la experimentación animal, permitiendo un consumo responsable de este tipo de recursos. Finalmente, este trabajo es fruto de la alianza de otros modelos desarrollados anteriormente por distintos investigadores y se espera que, en un futuro, pueda ser empleado con la misma finalidad, fomentando las alianzas para el cumplimiento de objetivos.

Una de las principales ventajas de los modelos fisiológicos es la reducción significativa en la necesidad de experimentación en animales o especies vivas. Estos modelos representan una forma innovadora y ética de avanzar en la investigación científica y médica, ayudando a la industria a minimizar su dependencia de la experimentación animal. Al emplear modelos fisiológicos, se promueve un **consumo más responsable y sostenible de los recursos**, alineándose con las crecientes demandas sociales y normativas de prácticas más humanitarias y ambientalmente conscientes. Además, estos modelos pueden ofrecer datos precisos y replicables, acelerando el desarrollo de nuevas terapias y tratamientos sin el impacto negativo asociado con el uso de animales en experimentos.

Además, para el desarrollo de este trabajo se han recopilado investigaciones y modelos previos desarrollados por diversos investigadores, demostrando cómo estas **alianzas contribuyen al logro de los objetivos** establecidos. La colaboración y el intercambio de conocimientos han sido fundamentales para avanzar en este estudio. En el futuro, se espera que este trabajo sirva como referencia para otros investigadores que necesiten utilizar alguno de los modelos desarrollados, facilitando así el alcance de nuevos objetivos y promoviendo una continuidad en la innovación y el progreso científico. Estas alianzas estratégicas no solo potencian los resultados presentes, sino que también sientan las bases para futuros desarrollos y éxitos colaborativos.

Finalmente, cabe destacar que estos modelos no solo optimizan los procesos de investigación, sino que también reducen los costos y tiempos asociados, **mejorando la infraestructura de investigación** al hacerla más accesible y eficiente. También promueven la creación de infraestructuras de investigación más sostenibles y éticas, alineadas con las prácticas responsables y los estándares internacionales. La implementación de tecnologías avanzadas y la reducción de la experimentación en animales contribuyen a la construcción de una **industria más innovadora** y responsable, que no solo busca la eficiencia y efectividad en sus operaciones, sino también la sostenibilidad y la ética en sus prácticas.