



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Desarrollo de modelos personalizados in silico para su
utilización en población pediátrica

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Pérez Herrero, Sandra

Tutor/a: Saiz Rodríguez, Francisco Javier

Cotutor/a: Trénor Gomis, Beatriz Ana

Cotutor/a externo: Roses Noguera, Ferran

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

Agradecimientos

A Javier y Bea,
por vuestra dedicación conmigo y con el proyecto, por darme la oportunidad de crecer personal y profesionalmente junto a ellos.

A Ferran,
por su ayuda, entusiasmo y confianza.

A mis padres, hermana, Alba y Patri,
por apoyarme siempre de forma incondicional en cada uno de mis pasos.

A mis compañeros del Ci2B,
por estar día a día haciendo que esta etapa sea un poco más bonita.

Resumen

A pesar de los recientes avances en los campos de la medicina y la tecnología, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Por norma general las enfermedades cardíacas son más frecuentes en edades avanzadas, siendo algunas de las patologías más comunes la fibrilación auricular, la isquémica o la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es importante destacar que existen múltiples trastornos congénitos o adquiridos que afectan a la población pediátrica. Estas patologías pueden variar desde anomalías estructurales hasta alteraciones en el sistema de conducción, siendo comunes los desórdenes específicos e individuales, algo que supone un gran reto para la electrofisiología pediátrica. Si bien es cierto que esta disciplina comparte sus principios fisiológicos y patológicos con la electrofisiología cardíaca en adultos, es un campo que requiere de un enfoque mucho más especializado y adaptado. Además, es importante destacar que la vulnerabilidad que presenta la población pediátrica hace que las especialidades centradas en dichos grupos se enfrenten a un entendimiento limitado de los mecanismos subyacentes, tanto del comportamiento fisiológico como patológico, debido a la falta de experiencia clínica, preclínica y a las cuestiones éticas ligadas a la experimentación con individuos menores de edad.

En los últimos años, gracias al desarrollo de la tecnología, el modelado *in silico* se ha convertido en una herramienta cada vez más usada en el ámbito de la medicina, empleándose no solo como un medio para llevar a cabo investigación, sino como ayuda al diagnóstico y seguimiento de determinados procedimientos clínicos.

En el presente Trabajo de Fin de Máster se ha desarrollado una cohorte de 8 modelos pediátricos tridimensionales anatómicamente realistas, tanto de ventrículo como de torso, correspondientes a pacientes de sexo masculino y femenino divididos en cuatro rangos de edad. Además, se ha desarrollado una metodología de generación e inclusión de un sistema de conducción eléctrica anatómicamente realista, capaz de simular la propagación fisiológica y las correspondientes señales de ECG.

Por otra parte, ha sido posible personalizar estos modelos para cada paciente dependiendo de su sexo y edad, obteniendo señales simuladas de ECG dentro de los rangos fisiológicos normales para cada uno de estos grupos de estudio. Además, en algunos casos se ha podido validar la señal simulada con la señal real registrada para ese paciente en concreto. Todo esto ha permitido obtener modelos lo suficientemente realistas como para poder estudiar la forma en la que el fármaco antiarrítmico dofetilide afecta a la señal de ECG en cada uno de los pacientes. Lo mismo se ha podido estudiar en relación a la aparición de vías accesorias, obteniendo resultados prometedores para ambos casos de estudio.

De esta forma, los modelos 3D desarrollados en el presente Trabajo de fin de máster, se han convertido en el punto de partida para poder continuar con infinidad de investigaciones *in silico* relacionadas con la cardiología pediátrica.

Resum

Malgrat els recents avanços en els camps de la medicina i la tecnologia, les malalties cardiovasculars continuen sent la principal causa de mortalitat i morbiditat a nivell mundial. Per norma general les malalties cardíques són més freqüents en edats avançades, sent algunes de les patologies més comunes la fibril·lació auricular, la isquèmica o la insuficiència cardíaca. No obstant això, és important destacar que existixen múltiples trastorns congènits o adquirits que afecten la població pediàtrica. Estes patologies poden variar des d'anomalies estructurals fins a alteracions en el sistema de conducció, sent comunes els desordres específics i individuals, alguna cosa que suposa un gran repte per a l'electrofisiologia pediàtrica. Si bé és cert que esta disciplina compartix els seus principis fisiològics i patològics amb l'electrofisiologia cardíaca en adults, és un camp que requerix d'un enfocament molt més especialitzat i adaptat. A més, és important destacar que la vulnerabilitat que presenta la població pediàtrica fa que les especialitats centrades en estos grups s'enfronten a un enteniment limitat dels mecanismes subjacents, tant del comportament fisiològic com patològic, a causa de la falta d'experiència clínica, preclínica i a les qüestions ètiques lligades a l'experimentació amb individus menors d'edat.

En els últims anys, gràcies al desenrotllament de la tecnologia, el modelatge *in silico* s'ha convertit en una ferramenta cada vegada més usada en l'àmbit de la medicina, emprant-se no sols com un mitjà per a dur a terme investigació, sinó com a ajuda al diagnòstic i seguiment de determinats procediments clínics.

En el present Treball de Fi de Màster s'ha desenrotllat una cohort de 8 models pediàtrics tridimensionals anatòmicament realistes, tant de ventricle com de tors, corresponents a pacients de sexe masculí i femení dividits en quatre rangs d'edat. A més, s'ha desenrotllat una metodologia de generació i inclusió d'un sistema de conducció elèctrica anatòmicament realista, capaç simular la propagació fisiològica i els corresponents senyals de ECG.

D'altra banda, ha sigut possible personalitzar estos models per a cada pacient depenent del seu sexe i edat, obtenint senyals simulats de ECG dins dels rangs fisiològics normals per a cadascun d'estos grups d'estudi. A més, en alguns casos s'ha pogut validar el senyal simulat amb el senyal real registrat per a eixe pacient en concret. Tot això ha permés obtindre models prou realistes com per a poder estudiar la forma en la qual el fàrmac antiarrítmic dofetilide afecta al senyal de ECG en cadascun dels pacients. El mateix s'ha pogut estudiar en relació a l'aparició de vies accessòries, obtenint resultats prometedors per a tots dos casos d'estudi.

D'esta manera, els models 3D desenrotllats en el present Treball de fi de màster, s'han convertit en el punt de partida per a poder continuar amb infinitat d'investigacions *in silico* relacionades amb la cardiologia pediàtrica.

Abstract

Despite recent advances in the fields of medicine and technology, cardiovascular diseases continue to be the leading cause of mortality and morbidity worldwide. In general, heart disease is more common in older age groups, with atrial fibrillation, ischemic heart disease and heart failure being some of the most common pathologies. However, it is important to note that multiple congenital or acquired disorders affect the pediatric population. These pathologies can range from structural abnormalities to conduction system disturbances, with specific and individual disorders, a huge challenge for pediatric electrophysiology. While it is true that this discipline shares its physiological and pathological principles with adult cardiac electrophysiology, it is a field that requires a much more specialized and tailored approach. Furthermore, it is important to note that the vulnerability of the pediatric population means that specialties focusing on these groups face a limited understanding of the underlying mechanisms of both physiological and pathological behavior due to the lack of clinical and pre-clinical experience and the ethical issues associated with experimentation on children.

In recent years, thanks to the development of technology, *in silico* modelling has become an increasingly used tool in medicine, being used not only as a means to carry out research but also as an aid to diagnosis and monitoring certain clinical procedures.

In this project, a cohort of 8 anatomically realistic three-dimensional pediatric models of both ventricle and torso, corresponding to male and female patients divided into four age ranges, has been developed. In addition, a methodology for the generation and inclusion of an anatomically realistic electrical conduction system capable of simulating physiological propagation and corresponding ECG signals has been developed.

On the other hand, it has been possible to customize these models for each patient depending on their sex and age, obtaining simulated ECG signals within the normal physiological ranges for each of these study groups. Furthermore, in some cases, it has been possible to validate the simulated signal with the real signal recorded for that patient. All this has allowed us to obtain realistic models that can reproduce how the dofetilide (antiarrhythmic drug) affects the ECG signal in each patient or the effects of the appearance of accessory pathways, with promising results for both case studies.

In this way, the 3D models developed in this master's degree thesis have become the starting point to continue with countless *in silico* investigations related to pediatric cardiology.

Listado de acrónimos

PMJ	Purkinje Myocardium Junction
ATP	Adenosín Trifosfato
ADP	Adenosín Difosfato
SERCA	Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase
ECG	Electrocardiograma
RMP	Resting Membrane Potential
APD	Action Potential Duration
APA	Action Potential Amplitude
ERP	Efective Refractory Period
ARP	Absolute Refractory Period
RRP	Relative Refractory Period
SNP	Supernormal Refractory Period
TdP	Torsade-de-pointes
hERG	Ether-a-go-go-Related Gene
EAD	Early Afterdepolarization
TSV	Taquicardia Supraventricular
WPW	Síndrome Wolff – Parkinson – White
ORd	Modelo de O'Hara-Rudy
CiPA	Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay
IC50	Concentración Inhibitoria Media
PDE	Ecuaciones Diferenciales Parciales
TAC	Tomografía Axial Computarizada
BCL	Basic Cycle Length
EFTPF	Effective free therapeutic plasma concentration
BSC	Barcelona Supercomputing Centre
CI2B	Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería

Índice general

Agradecimientos	2
Resumen	3
Resum	5
Abstract	7
Listado de acrónimos	9
Índice general	11
Índice de figuras	15
Índice de tablas	18
Memoria	20
Introducción	1
1.1. Anatomía del Corazón	1
1.1.1. Estructura general y función del corazón	1
1.1.2. Sistema de Conducción Eléctrica	4
1.1.3. Estructura y función del cardiomiocito	5
1.1.4. Particularidades de la anatomía del corazón en niños	9
1.1.5. Ciclo Cardíaco	10
1.2. Electrofisiología cardíaca	11
1.2.1. Potencial de acción	11
1.2.2. Electrocardiograma (ECG).....	16
1.2.3. Cambios en el electrocardiograma y en la electrofisiología y cardíaca debido a efectos de la edad y el sexo	18
1.3. Arritmias cardíacas	19
1.3.1. Proarritmicidad asociada a fármacos: TdPs.....	19
1.3.2. Arritmias asociadas a preexcitación ventricular por vías accesorias.	20
1.4. Modelado computacional de la actividad cardíaca	22
1.4.1. Modelado matemático de los canales iónicos basado en compuertas: formalismo de Hodgkin-Huxley	22
1.4.2. Modelado computacional del potencial de acción en células ventriculares y del sistema de conducción cardíaco	26
1.4.2.1. Modelado de las fibras de Purkinje: Modelo de Stewart	27
1.4.2.2. Modelado del cardiomiocito ventricular: Modelo de O'Hara.....	27
1.4.3. Modelado electrofisiológico del efecto de fármacos	29

1.4.4.	Modelo monodominio para la resolución de la ecuación de reacción-difusión.....	30
Motivación y objetivos		33
2.1.	Motivación	33
2.2.	Objetivos.....	34
Materiales y métodos		36
3.1.	Datos clínicos	36
3.2.	Creación del modelo ventricular 3D personalizado.....	37
3.2.1.	Segmentación del ventrículo	37
3.2.2.	Generación del modelo bi-ventricular 3D.....	39
3.2.2.1.	Acondicionamiento de la malla.....	39
3.2.2.2.	Mallado volumétrico de los ventrículos	40
3.2.2.3.	Preparación para uso en simulación electrofisiológica. Asignación de propiedades. 41	
3.3.	Creación del modelo de torso 3D personalizado.....	42
3.3.1.	Segmentación automática de los órganos del torso.....	42
3.3.2.	Obtención de la malla de elementos finitos del torso.....	44
3.3.2.1.	Generación de la superficie externa del torso y cerrado de las cavidades ventriculares previas al mallado volumétrico	45
3.3.2.2.	Mallado volumétrico del torso en elementos finitos	47
3.3.2.3.	Etiquetado automático de los órganos y asignación de propiedades.	47
3.4.	Generación del sistema de conducción.....	48
3.4.1.	Simulaciones fasciculares con capa rápida isotrópica en el endocardio	50
3.4.2.	Simulaciones con sistema de conducción cardíaco anatómicamente realista.....	52
3.5.	Simulaciones monodominio de la propagación ventricular.....	58
3.5.1.	Solver ELVIRA	58
3.5.2.	Parámetros para las simulaciones monodominio de la propagación ventricular	58
3.5.2.1.	Modificaciones aplicadas sobre los modelos iónicos originales	58
3.5.2.2.	Ajustes de velocidades de conducción	62
3.6.	Aproximación bidominio para el cálculo de la propagación a torso y cálculo del ECG 64	
3.7.	Simulaciones para los casos de estudio	67
3.7.1.	Modelado de la propagación fisiológica	67
3.7.2.	Modelado efecto del dofetilide	67
3.7.3.	Modelado de vías accesorias	68
Resultados y discusión		69
4.1.1.	Modelos 3D ventriculares	69
4.1.2.	Modelos 3D de torso.....	72
4.2.1.	Simulación con sistema de conducción His-Purkinje anatómicamente realista.	76
4.2.2.	Simulaciones fasciculares con capa rápida isotrópica en el endocardio	79
4.2.3.	Comparación de los resultados del sistema de conducción basado en modelo anatómicamente realista respecto a una capa rápida	80

Conclusiones.....	99
Líneas futuras	101
Objetivos de desarrollo sostenible	103
Presupuesto	1
7.1.1. Coste de personal.....	105
7.1.2. Coste de materiales	106
7.1.3. Presupuesto total.....	108
Bibliografía	109

Índice de figuras

Figura 1. (a) Estructura anatómica del corazón. (b) Principales vías de circulación sanguínea (Heart Anatomy The Texas Heart Institute®, s. f.; Marieb, 2009)	2
Figura 2. Trabéculas carnosas y músculos papilares en ventrículo izquierdo de humano. (University of Minnesota, s. f.).....	3
Figura 3. (a) Sistema de conducción cardíaca (Heart Conduction, s. f.). (b) Visualización del Sistema His-Purkinje mediante técnicas de tinción tisular (Sebastian et al., 2013).....	4
Figura 4. (a) Principales elementos de la estructura del cardiomiocito (Theakston et al., 2010).(b) Corte histológico del tejido cardíaco (Histology at SIU, s. f.)	6
Figura 5. Estudio de la orientación de fibras en ventrículo izquierdo de perro. (a) Representación de una secuencia de fotografías de cortes sucesivos del tejido ventricular tomados desde el endocardio hasta el epicardio, mostrando una rotación en función de la profundidad. (b) Representación del ángulo α que presentan las fibras cardíacas de forma relativa a los ejes ortogonales al epicardio u,v,w. (Streeter et al., 1969).....	6
Figura 6. (a) Sarcómero, filamento grueso de miosina y filamento fino de actina. (b) Modelo de deslizamiento de filamentos en la contracción muscular (Betts et al., 2013).	8
Figura 7. (a) Potencial de acción y las principales corrientes que intervienen en su desarrollo (Cano García, 2021; Proyecto ITACA, s. f.) (c) Principales biomarcadores del potencial de acción (Cano García, 2021).	14
Figura 8. Potencial de acción de las distintas células cardíacas(Wahler, 2001) Principales biomarcadores del potencial de acción (Cano García, 2021).	15
Figura 9. (a) Diagrama de la corriente de rebase. Curva amplitud-duración para el estímulo (Kono & Rekimoto, 2019). (b) Periodo refractario del cardiomiocito (Jaye et al., 2010; Yartsev A, 2020).....	16
Figura 10. Señal ECG y sus principales intervalos.....	17
Figura 11. Colocación de los electrodos para la obtención de las 12 derivaciones electrocardiográficas (Gaxiola-Sosa et al., 2014).	17
Figura 12. (a) Bloqueo en el canal hERG causante de la aparición de EADs capaces que desencadenan en Tosades de Pointes..(Vicente et al., 2018)	20
Figura 13. Esquema de generación de una vía accesoria, así como la aparición de una onda delta en el ECG.	21
Figura 14. Modelo de un canal iónico individual (Ferrero, 2019).	22
Figura 15. Modelo para una familia de canales. (Ferrero, 2019).....	22
Figura 16. Circuito eléctrico que representa la membrana celular de un cardiomiocito según el formalismo de Hodgkin y Huxley (1952). Modificado de (Ferrero, 2017).	23
Figura 17. Curvas de probabilidad de apertura en estado estacionario para compuertas de activación e inactivación, junto a las respectivas curvas asociadas a la constante de tiempo de estabilización. Adaptado de (Ferrero, 2017).	24

Figura 18. Curvas de probabilidad de apertura para compuertas de activación e inactivación. (Ferrero, 2022).....	25
Figura 19. Compuertas voltaje-dependientes de los principales canales del cardiomiocito ventricular (Ferrero, 2019).....	25
Figura 20. Esquema del modelo de cardiomiocito para fibra de Purkinje propuesto por Stewart et al. (2009).....	27
Figura 21. Comparación del potencial de acción medido experimentalmente y simulado, para los tres tipos de células presentes en la pared ventricular (CL=1000 ms)(O’Hara et al., 2011).....	28
Figura 22. Esquema del modelo de cardiomiocito ventricular humano propuesto por O’Hara et al. (2011).....	29
Figura 23. Interfaz de usuario del software de segmentación 3D Slicer.....	37
Figura 24. (a) Segmentación maciza del corazón. (b) Segmentación de la sangre interna del corazón. (c) Aplicación de un operador booleano de resta para obtener la segmentación de la pared cardíaca de las cuatro cavidades e identificación de las cuatro regiones cardíacas.	38
Figura 25. Superficie del ventrículo antes (izquierda) y después (derecha) de la aplicación del filtro de suavizado general smooth en Paraview (Ayachit, 2015).....	39
Figura 26. Mallado en elementos hexaédricos irregulares de la anatomía ventricular reconstruida.....	40
Figura 27. Etiquetado de la heterogeneidad transmural del ventrículo (endo-azul, mid-blanco, epi-rojo).....	41
Figura 28. Etiquetado de la orientación de fibras en la malla ventricular.	42
Figura 29. Segmentación automática de los órganos del torso mediante la herramienta totalSegmentator.	43
Figura 30. Proceso de mallado en elementos finitos del torso y etiquetado automático de los IDs de los órganos (.Elaboración propia).....	45
Figura 31. Proceso de tapado de los ventrículos en Blender para la obtención del volumen intracavitario. (a) Creación de un camino cerrado de selección de nodos alrededor de las válvulas. (b) Extrusión para la formación de un pequeño ribete. (c) Tapado de la cavidad.....	46
Figura 32. (a) Selección de los elementos con aristas de tamaño mayor o igual a 0.49 mm. (b) Selección de ellos elementos con aristas de tamaño mayor o igual a 0.6 mm. (c) Resultado final tras el remallado de las tapas.	46
Figura 33. Representación del patrón de activación mediante las isócronas medidas en el ventrículo humano aislado por Durrer et al. (1970).	49
Figura 34. Principales características de las simulaciones fasciculares con capa rápida endocárdica isotrópica. (Elaboración propia).....	51
Figura 35. Pasos del algoritmo de creación del haz de His. (Elaboración propia).....	55
Figura 36. Principales características de las simulaciones con sistema de conducción anatómicamente realista. (Elaboración propia).....	57
Figura 37. (a) Dirección de fibras. (b) Columna central de nodos de estimulación y filas de nodos longitudinal y transversal donde se miden las velocidades. (c) Ejemplo de propagación para el cálculo de la velocidad.....	64
Figura 38. Valores de conductividad empleados para cada uno de los órganos presentes en el modelo de torso 3D. (Elaboración propia).....	65
Figura 39. Colocación de los electrodos virtuales y ecuaciones para el cálculo de las derivaciones electrocardiográficas.	66
Figura 40. (a) Protocolo de estimulación para la simulación de la vía accesoria. (b) Localizaciones de aplicación del extraestímulo.	68

Figura 41. Mallas 3D bi-ventriculares personalizadas al paciente.....	69
Figura 42. Longitud de las aristas en las mallas hexaédricas.	71
Figura 43. Etiquetado de las capas endo-mid-epi (izquierdo), así como el etiquetado de las fibras (derecho).	72
Figura 44. Modelos 3D de torso personalizados al paciente, se indican como puntos negros la localización de los electrodos virtuales para el cálculo del ECG.	72
Figura 45. Resultado para el mallado en elementos finitos de las superficies sementadas de torso empleando una resolución homogénea de 4 mm y un refinamiento alrededor del ventrículo.....	73
Figura 46. Ejemplo de etiquetado de las regiones correspondientes a los distintos órganos del torso mediante la aplicación del algoritmo de Ray Casting.	74
Figura 47. (a) Imágenes reales de las fibras de Purkinje (Ijiri et al., 2008; Ono et al., 2009). (b) Modelo de fibras de Purkinje obtenido. (c) Segmentación real de las Fibras de Purkinje en corazón de conejo (Stephenson et al., 2012). (d) Modelo de fibras de Purkinje obtenido.....	75
Figura 48. Resultado del modelado del sistema de conducción cardíaco y su secuencia de activación.	76
Figura 49. Ejemplo de cómo es generado el sistema de Purkinje y usado para la simulación en ELVIRA (panel superior) (Heidenreich, 2009); simulación para cada paciente (panel inferior).....	78
Figura 50. Ejemplo de cómo es generada la capa rápida y usada para la simulación en ELVIRA (panel superior) (Heidenreich, 2009); simulación para cada paciente (panel inferior).	79
Figura 51. Comparación de la capa rápida y el sistema de conducción anatómicamente realista.	81
Figura 52. Threshold que muestra la proporción de tejido que presenta diferencias de ± 10 ms entre los tiempos de activación calculados empleando la capa rápida y empleando el sistema de conducción realista. (Ejemplo ilustrativo para el Paciente 3, generalizable al resto de casos).....	82
Figura 53. Señales de pseudo-ECG calculadas para el caso de estimulación por capa rápida (negro) y por uso del modelo His-Purkinje (rojo).....	83
Figura 54. Propagación simulada en la Paciente 4.	85
Figura 55. Efectos de las distancias en la amplitud de la señal simulada de ECG.	87
Figura 56. Tabla con los factores de escala para ajustar la amplitud de la señal de ECG.	88
Figura 57. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para el Paciente 1. ...	89
Figura 58. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para la Paciente 4. ...	89
Figura 59. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para el Paciente 3. ...	90
Figura 60. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para la Paciente 6. ...	90
Figura 61. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para el Paciente 7. ...	91
Figura 62. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para la Paciente 14. ...	91
Figura 63. ECG para el Paciente 8 y la Paciente 15.	92
Figura 64. Resultados de la aplicación de dofetilide en niño y niña del mismo rango de edad	94
Figura 65. Simulación de la preexcitación ventricular causada por una vía accesoria lateral izquierda.	96
Figura 66. Vía accesoria lateral derecha (rojo: simulación vía accesoria, negro: simulación control) en comparación a un patrón real observado extraído de bibliografía(Almendral et al., 2012).	97
Figura 67. Vía accesoria lateral derecha (rojo: simulación vía accesoria, negro: simulación control) en comparación a un patrón real observado extraído de bibliografía(Almendral et al., 2012).	98
Figura 68. Simulación de vía accesoria en septo derecho donde la modificación del ECG es escasa. (rojo: simulación vía accesoria, negro: simulación control).....	98

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de los pacientes reconstruidos en base al sexo-edad y datos de las imágenes TAC empleadas.	36
Tabla 2. Ecuaciones de las compuertas de activación (mss) e inactivación (hss y jss) del Na ⁺ en el modelo original (ORd) y en el modificado (ORdmod) (Dutta et al., 2017); Dutta et al., 2016; Mora et al., 2017).	59
Tabla 3. Modificación en las conductancias de diversos canales introducida en el modelo de O'hara modificado.	60
Tabla 4. Factores de escalado aplicado a las conductancias de los canales iónicos dependiendo de la expresión de los canales iónicos en función del sexo del paciente.	61
Tabla 5. Factores de escalado aplicado a las conductancias de los canales iónicos dependiendo de la edad del paciente como consecuencia del efecto hormonal.	61
Tabla 6. BCL empleados durante la estabilización para cada uno de los pacientes en base a su edad.	62
Tabla 7. Datos sobre las mallas bi-ventriculares generadas (nº nodos, nº elementos y volumen muscular cardíaco).	70
Tabla 8. Datos sobre las mallas de torso generadas (nº nodos, nº elementos y volumen del torso).	73
Tabla 9. Datos del paso 1 en el ajuste de la velocidad de propagación del sistema His-Purkinje (aplicando el algoritmo de Dijkstra (1959)).	77
Tabla 10. Ajuste de valor de conductividad empleado en ELVIRA para obtener una velocidad de propagación en el sistema de conducción realista.	77
Tabla 11. Datos relacionados a las simulaciones de sistema de conducción basado en capa rápida.	80
Tabla 12. Medidas sobre los ECG simulados en comparación con los valores reportados en el estudio experimental de Rijnbeek et al. (2001).	86
Tabla 13. Prolongaciones del QTc medidas tras la aplicación del dofetilide en los modelos 3D generados.	94
Tabla 14. Objetivos de Desarrollo Sostenible asociados a este trabajo.	104
Tabla 15. Coste total de personal.	105
Tabla 16. Coste de mano de obra desglosado por actividades asociado a la realización del proyecto.	106
Tabla 17. Coste de recursos materiales de hardware.	106
Tabla 18. Coste de recursos materiales de Software.	107
Tabla 19. Resumen total del proyecto.	108

Parte I
Memoria

Capítulo I

Introducción

1.1. Anatomía del Corazón

1.1.1. Estructura general y función del corazón

El corazón es el órgano principal del sistema cardiovascular y tiene como objetivo bombear la sangre a través del organismo para garantizar el transporte de elementos esenciales, como nutrientes, oxígeno, hormonas y sustancias de desecho. Anatómicamente, se encuentra situado en el centro del pecho, detrás del esternón, ocupando una posición ligeramente desplazada hacia la izquierda; está rodeado por los pulmones y envuelto por un tejido protector conocido como pericardio.

En cuanto a su estructura, se pueden distinguir cuatro cavidades: aurícula izquierda, aurícula derecha, ventrículo izquierdo y ventrículo derecho. Las aurículas y los ventrículos se encuentran conectados mediante las válvulas auriculo-ventriculares: la válvula mitral, que conecta la aurícula izquierda con el ventrículo izquierdo, y la válvula tricúspide, que conecta la aurícula derecha con el ventrículo derecho. Existen, además, otras dos válvulas que garantizan la correcta expulsión de la sangre, evitando su retroceso: la válvula pulmonar, que se encuentra a la salida del ventrículo derecho, y la válvula aórtica, que se halla a la salida del ventrículo izquierdo.

Las aurículas forman las cámaras superiores y son las encargadas de recibir la sangre desde el exterior del corazón, mientras que los ventrículos conforman las cámaras inferiores y se encargan de bombear la sangre desde el interior del órgano. De este modo, el corazón queda estructurado como dos bombas bicamerales: la derecha, que recibe sangre desoxigenada y la impulsa hacia los pulmones (bomba del circuito pulmonar); y la izquierda, que recibe la sangre oxigenada de los pulmones y la impulsa hacia el resto del organismo (bomba del circuito sistémico). Cabe destacar que estas dos bombas se encuentran separadas entre sí por el septo interauricular, a la altura de las cámaras superiores, y por el septo interventricular, a la altura de las inferiores.

En cuanto al recorrido que sigue la sangre en el organismo y a través de las estructuras descritas anteriormente, tal como se muestra indicado por las flechas en la **Figura 1**, el ciclo cardíaco comienza con la entrada de la sangre desoxigenada proveniente del organismo (excepto de los pulmones) en la aurícula derecha, a través de las venas cava superior e inferior, así como la sangre desoxigenada

proveniente del propio músculo cardíaco, que entra en la cámara a través del seno coronario. Una vez aquí, la sangre atraviesa la válvula tricúspide para alojarse en el interior del ventrículo derecho, el cual la bombea y la expulsa a través de la válvula pulmonar y de la arteria pulmonar. Esta sangre se dirige a los pulmones, órganos que se encargarán de restablecer los niveles de oxígeno y depurar las sustancias de desecho acumuladas.

Una vez que la sangre se encuentra oxigenada, sale de los pulmones a través de las venas pulmonares y se dirige hacia la aurícula izquierda; desde este punto, cruza la válvula mitral hacia el interior del ventrículo izquierdo, encargado de impulsarla a través de la válvula aórtica y la arteria aorta hacia el resto del organismo. Como podemos observar, este bucle cerrado de circulación se puede estudiar como dos subcircuitos que garantizan la correcta y completa irrigación del cuerpo humano: el circuito sistémico y el circuito pulmonar.

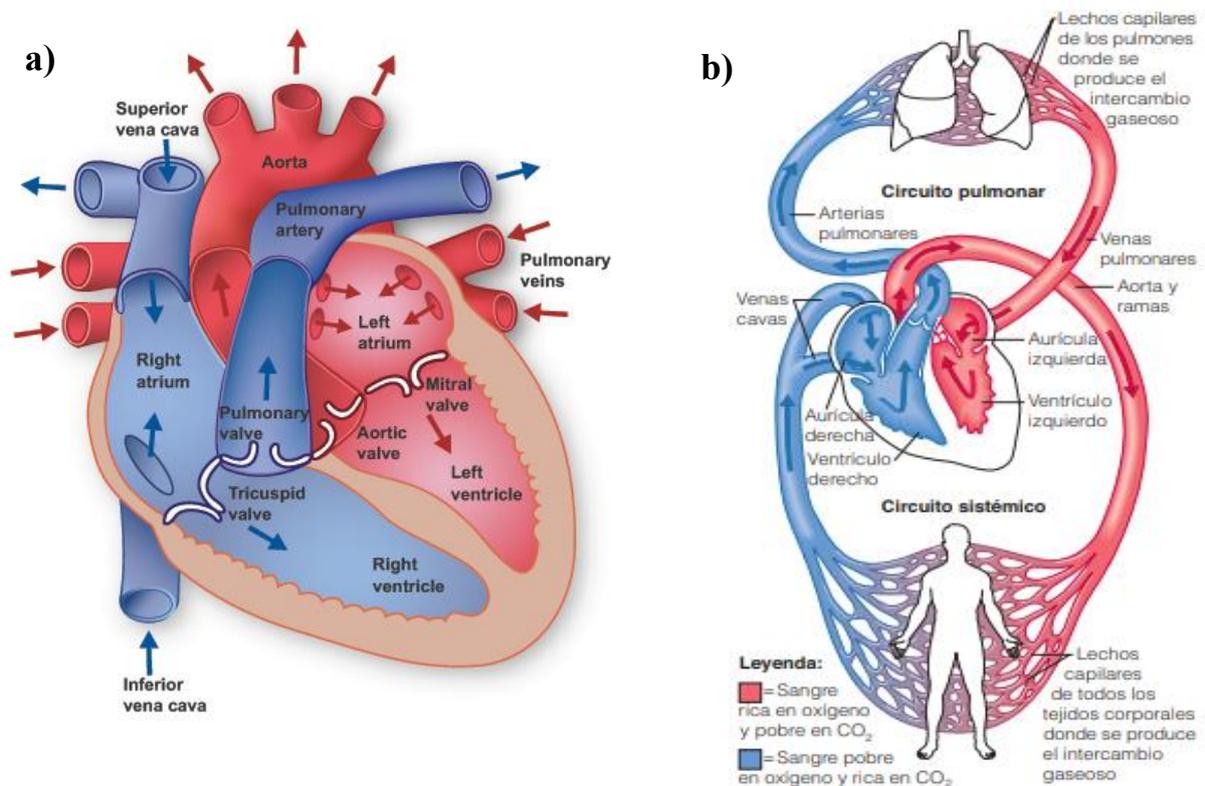


Figura 1. (a) Estructura anatómica del corazón. (b) Principales vías de circulación sanguínea (Heart Anatomy | The Texas Heart Institute®, s. f.; Marieb, 2009)

Por otra parte, a nivel tisular cabe destacar que la pared cardíaca presenta heterogeneidad transmural, pudiéndose distinguir tres capas con características distintas: endocardio, miocardio y pericardio. El endocardio es la capa que se encuentra en contacto directo con la sangre y constituye el revestimiento interno de las cavidades cardíacas. Esta capa está compuesta por un endotelio que se sitúa sobre una densa capa de tejido conjuntivo, formada por fibras elásticas y de colágeno (Iaizzo, 2015).

En el caso del endocardio auricular, algunas de las estructuras características que podemos encontrar son la cresta terminal y los músculos pectíneos que parten de ella, así como el foramen oval. En cuanto al endocardio ventricular, que se muestra en la Figura 2, cabe destacar su complejidad debido a la presencia de estructuras como las trabéculas carnosas o los músculos papilares. Actualmente, se sabe

que estos dos elementos son esenciales para el correcto funcionamiento de las válvulas auriculo-ventriculares y para la eficiencia del bombeo cardíaco.

Las trabéculas carnosas son formaciones musculares que nacen en múltiples puntos del endocardio y vuelven a reinsertarse en otras zonas de este, dando lugar a haces que se proyectan desde la pared ventricular hacia la cavidad ventricular. La principal función de las trabéculas es aumentar la superficie interna del ventrículo para mejorar la eficiencia del bombeo, así como evitar que las paredes de este puedan llegar a adherirse entre sí durante la contracción. Asimismo, cabe destacar que algunas de ellas, como la banda moderadora, también contribuyen a la correcta distribución del estímulo nervioso, siendo atajos para la estimulación de ciertas regiones que garantizan una correcta contracción ventricular (Samsa et al., 2013; Sedmera et al., 2000).

Por otra parte, los músculos papilares son estructuras que se unen, mediante las cuerdas tendinosas, a las valvas de las válvulas mitral y tricúspide. Su principal función es asegurar que estas se cierren correctamente durante la contracción ventricular sin experimentar prolapso, lo cual evita el reflujo sanguíneo (Marieb, 2009).

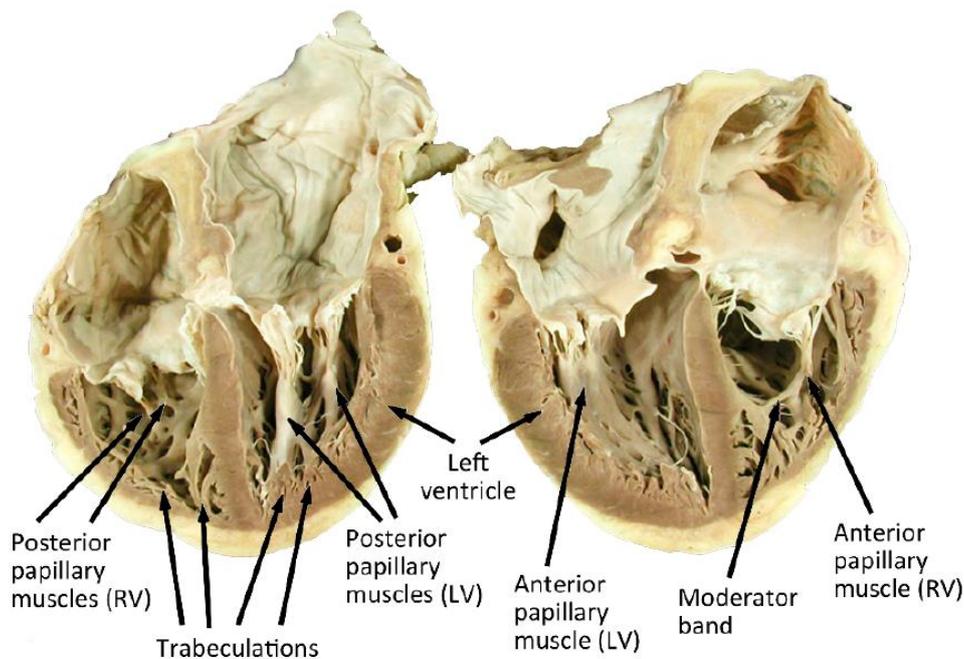


Figura 2. Trabéculas carnosas y músculos papilares en ventrículo izquierdo de humano. (University of Minnesota, s. f.)

En segundo lugar, la capa más externa del corazón es conocida como epicardio. Esta capa proporciona protección y produce el líquido pericárdico, que ayuda a reducir la fricción entre el corazón y las estructuras circundantes durante los movimientos de contracción. Además, es en el epicardio donde se pueden encontrar otras estructuras esenciales para el metabolismo cardíaco, como vasos sanguíneos, tejido adiposo y nervios.

Finalmente, la tercera capa que constituye el corazón es el miocardio. Esta es la capa más gruesa y es responsable de la capacidad contráctil del órgano. El miocardio está formado por fibras de músculo estriado, conocidas como cardiomiocitos, células capaces de contraerse de forma rítmica y generar la

fuerza necesaria para impulsar la sangre. El grosor del miocardio es mayor en los ventrículos que en las aurículas, y mayor en el ventrículo izquierdo en comparación con el derecho, tal como se muestran en la Figura 2, donde se puede apreciar con detalle la diferencia entre la pared del ventrículo izquierdo (imagen izquierda) y la pared del ventrículo derecho (región englobada dentro de la línea de puntos azul en la imagen derecha). Todo ello es debido a que el ventrículo izquierdo tiene que superar mayores fuerzas para vencer la resistencia del circuito sistémico y poder bombear la sangre hacia los tejidos periféricos.

1.1.2. Sistema de Conducción Eléctrica

El sistema de conducción cardíaco, ilustrado en la **Figura 3**, constituye otra de las partes fundamentales del corazón. Este sistema está compuesto por un tejido miocárdico específico carente de capacidad contráctil, cuya función principal es generar, mantener y conducir el impulso nervioso que coordina la despolarización y consecuente contracción del tejido cardíaco.

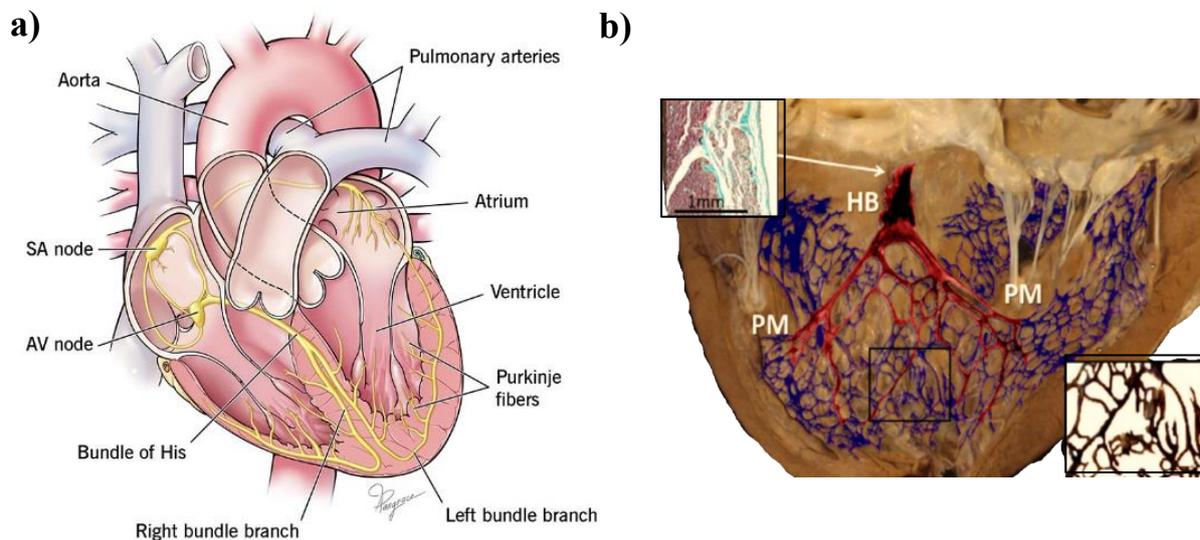


Figura 3. (a) Sistema de conducción cardíaca (Heart Conduction, s. f.). (b) Visualización del Sistema His-Purkinje mediante técnicas de tinción tisular (Sebastian et al., 2013).

El sistema de conducción eléctrica está conformado por dos tipos de células, las células marcapasos, capaces de producir autoexcitación, y las células de conducción, encargadas de la transmisión del impulso eléctrico. En función del potencial de acción que generan se pueden identificar diversas estructuras: el nodo sinoauricular, el nodo auriculo-ventricular, el haz de His y el sistema de Purkinje. El impulso eléctrico se origina en el marcapasos natural del corazón, denominado nodo sinoauricular. Este nodo está constituido por un conjunto de células ubicadas en la aurícula derecha, aproximadamente a 1 mm por debajo del epicardio, con dimensiones que oscilan entre 10-20 mm de longitud y 5mm de grosor (Waller et al., 1993). Esta estructura es la encargada de generar estímulos eléctricos de manera automática, determinando así la frecuencia cardíaca. Una vez producido el impulso nervioso, este se propaga a través de las células auriculares adyacentes gracias a la presencia de las *gap junctions*, lo que desencadena su despolarización.

Cabe destacar que las aurículas y los ventrículos se encuentran eléctricamente aislados entre sí mediante tejido fibroso, lo cual resulta fundamental para evitar que la onda eléctrica que provoca la contracción auricular se transmita directamente a los ventrículos. La conducción del impulso eléctrico desde el nodo sinoauricular hasta los ventrículos se realiza a través de tres vías anatómicamente preferentes que lo dirigen hacia el nodo auriculo-ventricular: el haz de Bachmann, el haz de Wenckebach y el haz de Thorel.

El nodo auriculo-ventricular introduce un breve retraso en la conducción para asegurar el vaciado sincronizado de las aurículas y el llenado de los ventrículos. Concluido este proceso, el impulso eléctrico penetra en la región ventricular a través del haz de His, una estructura que se bifurca en las ramas derecha e izquierda, conduciendo la corriente eléctrica a cada uno de los ventrículos respectivamente. La rama izquierda del haz de His se ramifica en varios fascículos que discurren por debajo de la capa endocárdica, extendiéndose hacia las regiones anterior y posterior hasta alcanzar la base de los músculos papilares. En contraste, la rama derecha prosigue por la región septal hasta la base de los músculos papilares asociados con la válvula tricúspide (Iaizzo, 2015).

Para concluir, es importante señalar que las ramas de haz de His se ramifican nuevamente, dando origen a una intrincada red de fibras conocidas como fibras de Purkinje. Estas fibras constituyen vías preferenciales de conducción que facilitan la adecuada distribución del patrón de activación. En este punto, conviene subrayar que el sistema His-Purkinje se halla eléctricamente aislado; es decir, no existe comunicación directa entre él y las células del miocardio. El acoplamiento eléctrico se produce exclusivamente en áreas específicas localizadas en las terminaciones de las fibras de Purkinje, denominadas uniones Purkinje-miocardio (*Purkinje Myocardium Junction*, PMJ). Las células que conforman el sistema His-Purkinje se consideran un tipo particular de cardiomiocito, y se caracterizan principalmente por presentar una velocidad de conducción superior a la del tejido miocárdico, oscilando entre 2 y 4 m/s (Desplantez et al., 2007).

1.1.3. Estructura y función del cardiomiocito

El corazón está constituido por un conjunto de diferentes células, entre las que destacan los cardiomiocitos, las células endoteliales, los fibroblastos y las células de músculo liso. De todas ellas, cabe destacar el papel fundamental de los cardiomiocitos, células musculares estriadas responsables de la capacidad contráctil del miocardio (**Figura 4 (b)**). Estas células se caracterizan por su forma alargada y cilíndrica, con una longitud aproximada de 100 μm y un diámetro que oscila entre 10 y 25 μm (Kantha, 2021).

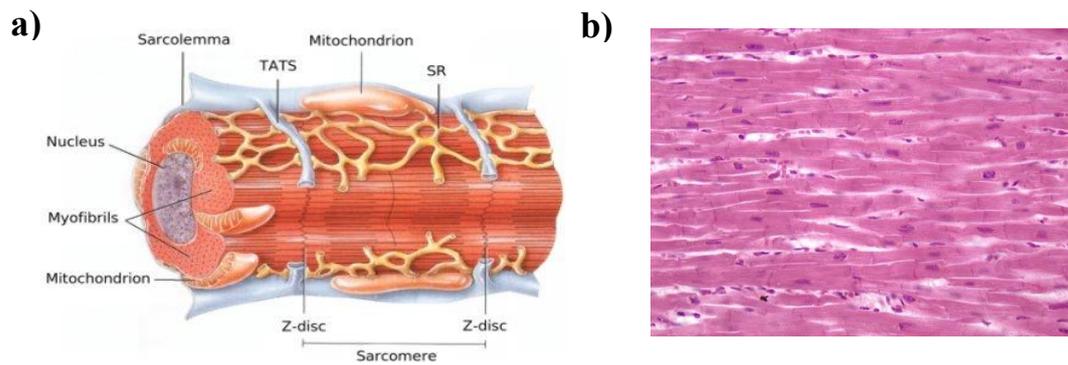


Figura 4. (a) Principales elementos de la estructura del cardiomiocito (Theakston et al., 2010). (b) Corte histológico del tejido cardíaco (Histology at SIU, s. f.).

A nivel celular, las fibras cardíacas se organizan de tal manera que los cardiomiocitos adyacentes presentan una alineación paralela de sus ejes longitudinales, lo que determina la denominada dirección de fibras.

En lo que respecta a los ventrículos, uno de los estudios más importantes realizados sobre la organización de las fibras en el ventrículo izquierdo de perros (Streeter et al., 1969), reveló que estas no solo varían de forma rotacional alrededor del eje longitudinal ápex-base, sino que también experimentan rotaciones según la profundidad transmural (endocardio-miocardio) en la que se ubique la célula, tal como se ilustra en la **Figura 5**.

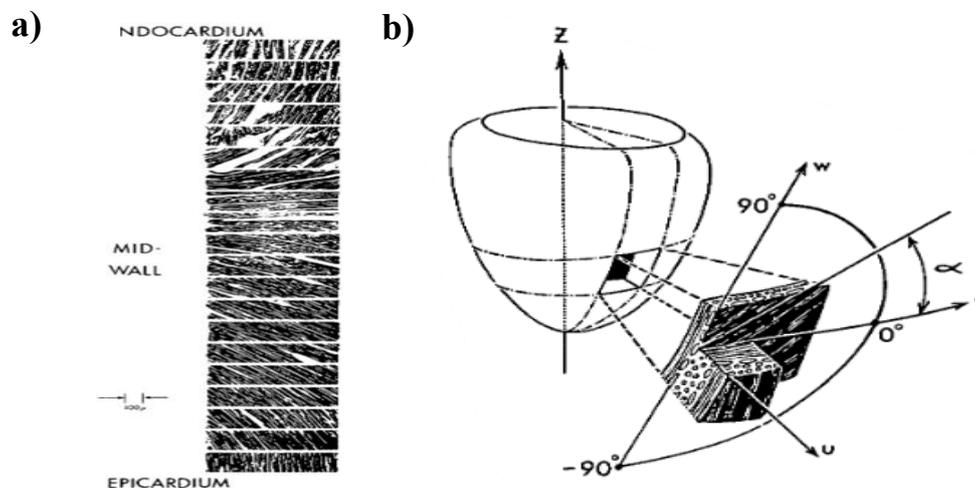


Figura 5. Estudio de la orientación de fibras en ventrículo izquierdo de perro. (a) Representación de una secuencia de fotografías de cortes sucesivos del tejido ventricular tomados desde el endocardio hasta el epicardio, mostrando una rotación en función de la profundidad. (b) Representación del ángulo α que presentan las fibras cardíacas de forma relativa a los ejes ortogonales al epicardio u, v, w . (Streeter et al., 1969).

Estas variaciones en la orientación influyen tanto en el mecanismo de contracción del tejido, que sigue la dirección longitudinal de la célula, como en la trayectoria de propagación del frente de onda. Este fenómeno es consecuencia de la distribución heterogénea de ciertos canales iónicos en las regiones transversal y longitudinal de los cardiomiocitos, así como de las diferencias morfológicas y dimensionales que estas células presentan a lo largo de sus ejes longitudinal y transversal (Kotadia et al., 2020)

La **Figura 4** ilustra las diversas estructuras que componen un cardiomiocito. Al examinar esta célula desde su exterior hacia el interior, el primer elemento que se distingue es la membrana basal. Esta estructura actúa como barrera primaria en el intercambio de macromoléculas entre los espacios intracelular y extracelular. Asimismo, dicha membrana desempeña un papel crucial en la cohesión entre los cardiomiocitos que integran el tejido, favoreciendo la continuidad del espacio extracelular global.

Profundizando en la estructura celular, nos encontramos con el sarcolema, una bicapa lipídica que media la comunicación entre el interior y el exterior del cardiomiocito. Esta membrana alberga, además, proteínas transmembrana denominadas integrinas, cuya función es anclar el cardiomiocito tanto al tejido extracelular como a la membrana basal.

En el sarcolema se distinguen dos estructuras fundamentales: los discos intercalados y el sistema tubular transversal. Los discos intercalados, constituidos por proteínas asociadas a la membrana, desempeñan una doble función: proporcionan un acoplamiento mecánico entre cardiomiocitos y facilitan la rápida transmisión del impulso eléctrico entre células adyacentes. Estos discos albergan las denominadas *gap junctions*, canales de membrana que conectan directamente los citoplasmas de los cardiomiocitos contiguos. Aunque estas uniones se distribuyen por toda la membrana del cardiomiocito, su concentración es mayor en los extremos longitudinales que en los transversales. Esta distribución asimétrica ocasiona una propagación anisotrópica del estímulo nervioso, con preferencia por la dirección longitudinal. En consecuencia, en el ventrículo, la velocidad de conducción longitudinal oscila entre 0.5 y 0.6 m/s, mientras que la transversal alcanza valores entre 0.15 y 0.2 m/s. Por tanto, el ratio de anisotropía (longitudinal/transversal) se sitúa en un rango de 2.5 a 4 (Clerc, 1976; Schalij et al., 1992).

Por otra parte, los túbulos transversales, o túbulos T, son invaginaciones del sarcolema que penetran hacia el interior del cardiomiocito. Estas estructuras minimizan la distancia entre los canales de Ca^{2+} tipo L y el sistema de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, aspecto crucial para el adecuado acoplamiento de la actividad eléctrica y mecánica del corazón. El retículo sarcoplásmico, a su vez, cumple una doble función: actúa como fuente y como reservorio de Ca^{2+} citosólico indispensable para la contracción muscular.

Como estructura directamente responsable de la contracción, se encuentra el sarcómero, constituido por dos tipos de filamentos contráctiles: gruesos y finos. Tal como se aprecia en la **Figura 6**, los filamentos finos están compuestos principalmente por la proteína globular actina, la cual se polimeriza formando largas cadenas dobles ancladas en las líneas Z. Asociadas a estos filamentos de actina se hallan dos proteínas reguladoras esenciales: la tropomiosina y la troponina. La tropomiosina, una proteína filamentosa, se enrolla alrededor de la actina, obstruyendo los puntos de unión para la miosina en estado de reposo. La troponina, por su parte, es un complejo formado por tres subunidades (TnI, TnT, TnC) que modula la posición de la tropomiosina sobre la actina en función de la concentración de Ca^{2+} . En lo que respecta a los filamentos gruesos, estos están constituidos por la proteína miosina, cuya estructura de cadena presenta dos cabezas globulares con sitios de unión para el ATP y la actina.

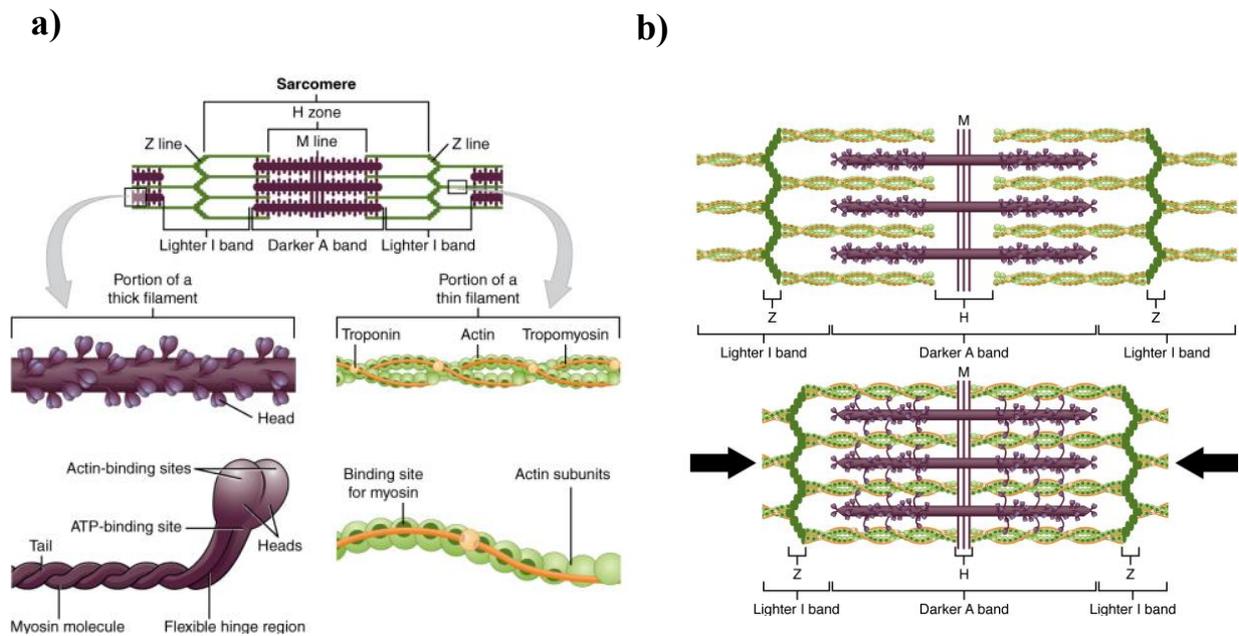


Figura 6. (a) Sarcómero, filamento grueso de miosina y filamento fino de actina. (b) Modelo de deslizamiento de filamentos en la contracción muscular (Betts et al., 2013).

El proceso de contracción del sarcómero, ilustrado en la **Figura 6**, se inicia con la llegada de un potencial de acción que se propaga a lo largo de la célula. Este potencial activa los canales de Ca^{2+} tipo L dependientes de voltaje en los túbulos T, provocando la entrada de Ca^{2+} al citoplasma. Esta afluencia inicial de Ca^{2+} desencadena una liberación masiva de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico. Al incrementarse la concentración de Ca^{2+} , estos iones se unen a la troponina C, lo que induce un cambio conformacional que desplaza la tropomiosina y expone los sitios de unión para la miosina. Una vez expuestos estos sitios, las cabezas de la miosina se adhieren a la actina, formando los denominados puentes cruzados. La hidrólisis de ATP a ADP y fosfato inorgánico proporciona la energía necesaria para desplazar el filamento de miosina sobre el de actina, lo que resulta en un acortamiento del sarcómero y, consecuentemente, en la contracción muscular (Walker & Spinale, 1999). Tras este proceso, la llegada de una nueva molécula de ATP provoca el desacoplamiento de ambos tipos de filamentos y, si la concentración de Ca^{2+} permanece elevada, el ciclo de contracción se reinicia.

Por otra parte, para conseguir la relajación del sarcómero se emplean las bombas de Ca^{2+} dependiente de ATP (SERCA), que devuelven parte del Ca^{2+} al interior del retículo sarcoplásmico mediante el consumo de ATP, así como el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) y la bomba Ca^{2+} -ATPasa de la membrana plasmática, que también contribuyen a la eliminación de Ca^{2+} del citoplasma celular (Sutanto et al., 2020). A medida que disminuye la concentración de este ion, la troponina C regresa a su posición, bloqueando de nuevo los puntos de unión entre la actina y la miosina provocando la relajación muscular.

Este proceso de contracción-relajación tiene lugar durante el ciclo cardíaco, en coordinación con la transmisión del impulso nervioso. Este acoplamiento electromecánico es el que permite el correcto funcionamiento del corazón como bomba del sistema cardiovascular.

1.1.4. Particularidades de la anatomía del corazón en niños

El corazón de los niños presenta algunas características que los diferencian del corazón adulto. Estas diferencias son cruciales para comprender el desarrollo cardíaco, las patologías pediátricas, así como la forma de abordar las terapias. Algunas de las diferencias más importantes son las siguientes:

Tamaño y posición: el corazón de los niños es proporcionalmente más grande en relación con el tamaño del tórax que en los adultos. La relación cardiorácica puede llegar hasta el 60% en recién nacidos, disminuyendo al 50% en los primeros años de vida (S. Ominde et al., 2023). Esta mayor relación se debe, en parte, a una configuración más circular de la caja torácica en comparación con los adultos.

En los recién nacidos, el corazón se encuentra en una posición más horizontal debido al menor tamaño relativo de la caja torácica y a la posición más alta del diafragma. El eje cardíaco tiende a estar desplazado hacia la derecha. A medida que el niño crece, y la caja torácica se expande, el corazón adopta una orientación más vertical, influenciada por el aumento del volumen pulmonar y el descenso del diafragma, lo que contribuye a que el eje cardíaco se desplace hacia la izquierda.

Cambios en estructuras anatómicas: aunque el funcionamiento del corazón en edad pediátrica es similar al de los adultos, existen cambios derivados del desarrollo desde el periodo fetal. Una de las particularidades más significativas que tiene como consecuencia diferencias anatómicas en la edad pediátrica, es la que se observa en la circulación fetal. A nivel de la anatomía cardíaca, esto se traduce en la presencia en el corazón fetal del foramen oval, una válvula situada en el septo interauricular que permite la comunicación entre ambas cavidades. Tras el nacimiento se adopta el circuito de flujo propio del corazón adulto, y este conducto queda sellado formando la *fosa ovalis* (Iaizzo, 2015). Otra de las modificaciones que se produce una vez se instaura la circulación propia de un corazón adulto es la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

A diferencia del adulto, en el corazón fetal es el ventrículo derecho el que se encarga de impulsar la conducción sistémica. Este es el responsable del 60% del gasto cardíaco y su predominio es otro de los factores que influye en el desplazamiento del eje cardíaco hacia la derecha (Lempersz et al., 2021; Mielke & Benda, 2001). Durante los primeros meses de vida, el ventrículo derecho se remodela, mientras que el izquierdo se hipertrofia, desplazando el eje cardíaco hacia la izquierda. En el corazón neonatal, ambos ventrículos tienen un grosor aproximado de 5 mm. Con el tiempo, el ventrículo izquierdo se hipertrofia, llegando a ser hasta 3 veces más grueso que el derecho en adultos (Standing, 2020).

Sistema de conducción: durante el desarrollo del tejido cardíaco, se produce una remodelación de este en la que la expresión y distribución de las proteínas conexas se ve modificada hacia una mayor organización. Esto modula el acoplamiento eléctrico dentro de las diferentes regiones de corazón, como por ejemplo el sistema de conducción, facilitando la propagación a lo largo de la fibra y aumentando su velocidad de forma progresiva con la edad (Nowak et al., 2021; Spach et al., 2000). Por otra parte, a medida que el individuo va creciendo se producen cambios en la automaticidad del nodo sinoauricular, así como el aumento del tono vagal que generalmente resulta en una disminución de la frecuencia cardíaca en reposo (Salameh et al., 2023).

Contractilidad y velocidad de conducción del tejido miocárdico: el tejido cardíaco neonatal presenta una menor cantidad de miofibrillas y en una disposición más desordenada que en el caso de niños más mayores o adultos, lo que resulta en una mayor rigidez. Según la relación de Frank-Starling, esto produce un aumento limitado en el volumen sistólico para un volumen de llenado ventricular dado (Friedman & Fahey, 1993; Sharma et al., 2014). Para compensar, el mecanismo que aplica el corazón neonatal es el aumento de la frecuencia cardíaca, optimizando así el gasto cardíaco. Con el crecimiento, la frecuencia cardíaca disminuye debido a diversos factores, incluyendo el aumento del volumen sistólico, la maduración del sistema autónomo que disminuye el predominio relativo de la actividad simpática característico en los primeros años de vida y la disminución gradual de la tasa de despolarización intrínseca del nodo sinoauricular.

Además, también se producen otras adaptaciones a nivel celular, como la disminución de la hiperplasia y aumento de la hipertrofia, o la maduración de los procesos fisiológicos que rigen la contracción muscular.

A nivel tisular, se observa un aumento en la expresión y alineación de las proteínas que forman *gap junctions* (conexinas) durante el desarrollo fetal y la maduración postnatal (Chen et al., 1994; Peters et al., 1994). Esto mejora la comunicación entre cardiomiocitos contiguos y aumenta la velocidad de conducción del tejido cardíaco. Además, este remodelado también se ha podido observar en los diferentes estados de maduración de otras especies como la canina, coincidiendo con un aumento de la densidad de corriente de sodio en comparación con el periodo neonatal (Cordeiro et al., 2013; Spach et al., 2000). Estas variaciones en la expresión de las conexinas, la maduración de los canales iónicos que participan en la transmisión del potencial de acción y el aumento de la densidad de corriente de sodio, da lugar a ciertas alteraciones, tanto en el patrón de propagación del estímulo eléctrico, como en la velocidad de conducción del tejido. De este modo, es posible afirmar que de forma general que el tejido cardíaco experimenta un aumento en su velocidad de propagación, así como una variación en el patrón de propagación desde formas más circulares hasta otras más elípticas. Esto queda justificado debido a la mayor dispersión espacial que presentan las conexinas en el corazón neonatal en comparación con el adulto (Angst et al., 1997).

1.1.5. Ciclo Cardíaco

El ciclo cardíaco comienza con la contracción de las aurículas y finaliza con la relajación de los ventrículos. En él se pueden distinguir dos fases principales: la diástole y la sístole.

El ciclo cardíaco tiene su inicio en la diástole, un estado de relajación tanto en los ventrículos como en las aurículas. Esto origina que, debido a la diferencia de presiones, la sangre fluya desde las venas cava superior e inferior y el seno coronario hacia el interior de la aurícula derecha, así como desde las venas pulmonares al interior de la aurícula izquierda. Debido a que tanto la válvula mitral como la tricúspide se encuentran abiertas en este instante, la sangre fluye hacia el interior de los ventrículos hasta llenarlos en un 70-80%, al mismo tiempo que las dos válvulas semilunares, la pulmonar y la aórtica, se encuentran cerradas evitando el retroceso sanguíneo (Betts et al., 2013).

En este momento, el disparo de un potencial de acción por parte del nodo sinoauricular, y la posterior despolarización del tejido auricular, inician la sístole auricular. En esta parte del ciclo, las aurículas se

contraen, generando un llenado adicional de los ventrículos del 20%. Por tanto, la contracción de las aurículas supone un aumento de la eficacia del bombeo ventricular, aunque el organismo podría seguir funcionando incluso sin esto. Normalmente, la sístole auricular dura en torno a 100 ms, es la causante de la onda P en el ECG y finaliza con el inicio de la sístole ventricular (Hall, 2011).

La sístole ventricular se inicia cuando el impulso nervioso es conducido desde el nodo sinoauricular al nodo auriculo-ventricular, recorre el sistema His-Purkinje y atraviesa los PMJ, provocando la propagación por el tejido cardíaco, responsable de su despolarización. En este momento del ciclo, el miocardio ventricular se contrae aumentando la presión en el interior de estas cavidades. Como consecuencia, el flujo sanguíneo es impulsado hacia las aurículas de forma que las válvulas mitral y tricúspide se cierran, mientras que las dos válvulas semilunares, pulmonar y aórtica, se abren. De esta forma, la sangre es bombeada hacia los sistemas de circulación periférico y pulmonar. Esta fase se corresponde con las ondas QRS en el ECG y dura aproximadamente un total de 270 ms (Betts et al., 2013).

Finalmente, tiene lugar la fase de diástole ventricular. A medida que se produce la repolarización del ventrículo, el músculo se va relajando y reduciendo la presión en el interior de las cavidades ventriculares, lo que conlleva el retroceso de la sangre desde las válvulas aórtica y pulmonar, generando el cierre de dichas válvulas. La presión en el interior de los ventrículos continúa disminuyendo hasta el momento en que es inferior a la presión en el interior de las aurículas, y la sangre comienza a fluir desde ellas, volviendo al punto inicial del ciclo. Esta fase de relajación ventricular se corresponde con la onda T del ECG y dura un total de 430 ms (Betts et al., 2013).

1.2. Electrofisiología cardíaca

1.2.1. Potencial de acción

El latido del corazón depende de la excitación coordinada de sus células, llevada a cabo por la llegada de un estímulo externo, capaz de desencadenar una respuesta eléctrica conocida como potencial de acción. Debido a la existencia de la membrana celular que separa el medio intracelular y extracelular, en los cardiomiocitos es posible observar una diferencia en las concentraciones de ciertos iones como el sodio (Na^+), el calcio (Ca^{2+}), el cloro (Cl^-) y el potasio (K^+) a cada lado de la membrana plasmática. Mientras que en el medio extracelular encontramos una mayor concentración de Na^+ , Ca^{2+} y Cl^- , con el K^+ ocurre lo contrario, dando lugar esta distribución desigual de cargas a una diferencia de potencia conocida como potencial de membrana (V_m). En el caso de que la célula no sea estimulada, el potencial de membrana que presenta se denomina “potencial de reposo” (*resting membrane potential*, RMP) y se sitúa entre los -80 y -90 mV para el caso de los cardiomiocitos ventriculares (Shih et al., 1994).

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

Tal y como se ha explicado anteriormente, la contracción del corazón se produce gracias a una serie de eventos y cambios electrofisiológicos que tienen lugar en los cardiomiocitos, los cuales se inician con el primer estímulo producido por el nodo sinoauricular. Cuando el estímulo eléctrico alcanza una célula,

se produce una variación en las concentraciones iónicas, gracias a la presencia en la membrana de ciertas proteínas que permiten el paso de iones de un medio a otro y la consecuente redistribución de las cargas. Esto produce un incremento progresivo del potencial de membrana, que al superar un cierto umbral desencadena un incremento radical del mismo (“despolarización”). A continuación, el potencial de membrana comienza una fase de meseta en la que de forma progresiva la célula va recuperando el estado inicial de reposo. Esta variación en el potencial de membrana se conoce como “potencial de acción”.

Fases del potencial de acción

Gracias a la presencia en la membrana celular de proteínas especializadas (canales iónicos, bombas e intercambiadores), es posible el transporte pasivo y activo de iones entre el medio intracelular y el extracelular. El movimiento de estos iones se produce por dos motivos: por una parte, el gradiente de difusión generado por la diferencia de concentraciones iónicas existentes en el interior y exterior celular; por otra parte, la presencia del campo eléctrico generado a causa de la diferencia de cargas entre ambos medios. Como consecuencia de la llegada de un estímulo eléctrico, se desencadena una serie de complejas interacciones iónicas entre ambos medios celulares, lo cual da lugar a 5 fases características de la morfología del potencial de acción (Wahler, 2001):

Fase 4: Reposo

Tal y como se ha comentado previamente, antes de la llegada de un estímulo eléctrico, la célula se encuentra en un estado de reposo, con un potencial de membrana en torno a los -85 mV. Este potencial se mantiene principalmente gracias a la salida de iones K^+ a favor de su gradiente electroquímico, a través de los canales de potasio rectificadores de entrada (I_{K1}) que se encuentran abiertos. La acción de estos canales, junto a la de la bomba Na^+-K^+ (bombea al exterior tres iones de Na^+ por cada dos iones de K^+ que introduce a la célula), es lo que permite que se mantenga un potencial de membrana en reposo negativo.

Fase 0: Despolarización

En la **Figura 7** se puede observar que la célula comienza en un estado de reposo hasta que es activada por un estímulo eléctrico lo suficientemente potente, el cual proviene normalmente de una célula cercana. Al alcanzar un potencial de membrana umbral en torno a -70 mV, se produce la apertura de los canales rápidos de Na^+ dando lugar a la corriente rápida de entrada I_{NaF} , que alcanza su pico en menos de 1 ms. A medida que este ion va entrando en la célula, se va provocando un aumento en la probabilidad de apertura de más canales de Na^+ que continúan incrementando el potencial, hasta alcanzar rápidamente el máximo en torno a +35 mV. La pendiente de esta fase se conoce como la tasa máxima de despolarización o dV/dt_{max} , y refleja la velocidad de conducción del impulso eléctrico a través del corazón. A continuación, debido a la presencia de compuertas de inactivación, los canales de Na^+ comienzan a cerrarse de forma progresiva, llevando al potencial de acción a su siguiente fase.

Fase 1: Repolarización temprana

En esta fase se puede observar una breve caída del potencial de membrana debido a la inactivación de los canales rápidos de Na^+ voltaje-dependientes y la activación transitoria de una corriente de salida de K^+ (I_{to}) cuando el potencial de membrana alcanza un umbral en torno a -30 mV. Esta corriente se inactivará durante la siguiente fase.

Fase 2: Meseta

Durante esta fase, el potencial de membrana se mantiene relativamente constante y positivo durante un periodo prolongado de tiempo, siendo esta zona la que marca la mayor diferencia entre las células cardíacas y las del sistema nervioso o músculo esquelético. Esta meseta es debida al equilibrio alcanzado entre diversas corrientes de entrada y de salida.

En lo relativo a las corrientes de entrada podemos encontrar dos: la corriente lenta de sodio (I_{NaL}), la cual es producto de los canales de Na^+ que todavía no se han inactivado totalmente; y la corriente de entrada de Ca^+ a través de los canales tipo-L (I_{CaL}), que se activan al alcanzar el potencial de membrana un umbral en torno a los -40 mV. La entrada de calcio durante este periodo es la principal responsable de desencadenar la contracción muscular.

En cuanto a las corrientes de salida, podemos encontrar las tres componentes en las que se divide la corriente de rectificación tardía de K^+ : corriente de salida ultrarápida (I_{Kur}), rápida (I_{Kr}) y lenta (I_{Ks}).

Fase 3: Repolarización

En esta fase, la célula vuelve de forma progresiva al potencial de membrana de reposo, gracias a la inactivación de los canales de entrada I_{NaL} e I_{CaL} , y la activación completa de los canales de salida de K^+ al no presentar compuertas de inactivación. En la parte final de esta fase, cuando el potencial comienza a encontrarse en valores cercanos al potencial de membrana de reposo, los canales que generan la corriente de rectificación tardía de K^+ comienzan su cierre, mientras que se produce la activación de la corriente la salida I_{K1} . La combinación de estos eventos conduce a un potencial de membrana cada vez más negativo que devuelve a la célula a la fase 4.

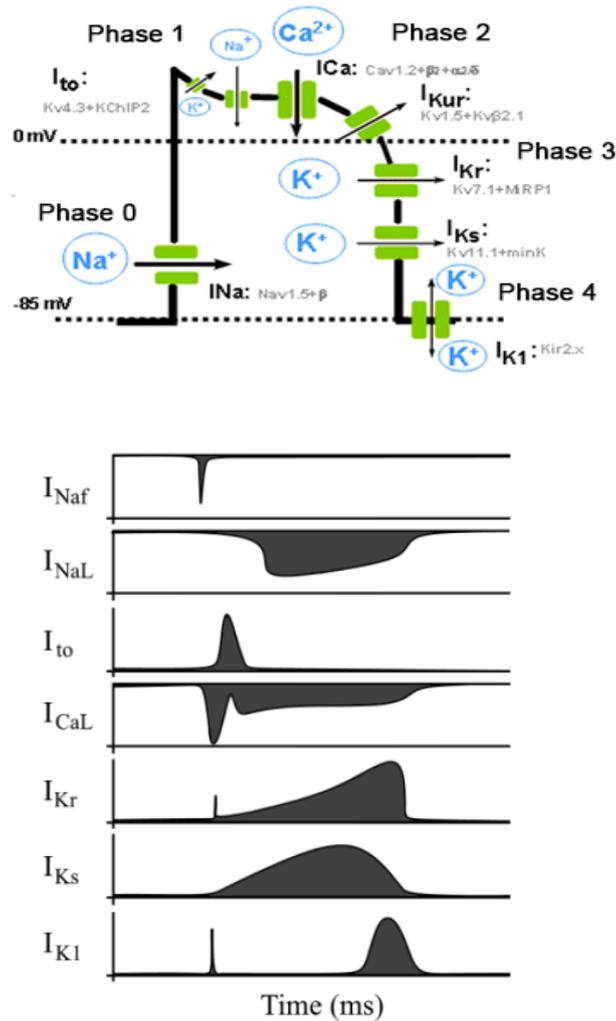


Figura 7. (a) Potencial de acción y las principales corrientes que intervienen en su desarrollo (Cano García, 2021; Proyecto ITACA, s. f.) (c) Principales biomarcadores del potencial de acción (Cano García, 2021).

Biomarcadores en el estudio del potencial de acción

Tal y como se puede observar en la **Figura 8 (a)**, cabe destacar que no todas las células cardíacas presentan la misma morfología. Las principales diferencias que podemos encontrar entre los potenciales de acción dependiendo del tipo de cardiomiocito, están causadas por los distintos niveles de expresión de los canales iónicos. Esto se ve reflejado en cambios en la duración y morfología. Las células marcapasos (nodo sinoauricular y nodo auriculo-ventricular) carecen de fase de meseta, además de presentar un potencial de reposo que se incrementa progresivamente permitiéndoles la autoexcitabilidad. Esto es algo que también sucede a las fibras de Purkinje, aunque es necesario un mayor tiempo sin estimulación externa, en comparación con las células marcapasos, para que este mecanismo actúe. Otra de las diferencias que se puede apreciar es la gran duración de la fase 1 en las células del tejido auricular y de las fibras de Purkinje, en contraste a la ausencia de esta en las células marcapasos. Además, cabe destacar que no solo existen diferencias entre las distintas células cardíacas, sino que también se pueden observar algunas variaciones dentro del mismo tipo. Un ejemplo el caso de las células de miocardio ventricular correspondiente a la capa endocárdica, las cuales presentan una Fase 1 de repolarización

temprana menos prominente que la observada para las células epicárdicas (Wahler, 2001), debido a diferencias en la corriente transitoria I_{to} . Además, las células del mid-miocardio se diferencian de las de las otras dos capas al presentar una corriente de rectificación tardía de K^+ lenta (IK_s) más corta y lenta, así como una corriente I_{to} fuerte y una corriente del intercambiador $Na^+ - Ca^{2+}$ relativamente grande (Sebastian et al., 2010). Esto conlleva una diferencia en la duración de potencial de acción entre las células de las tres capas ($APD_{endo} = 282$ ms , $APD_{mid} = 336$ ms , $APD_{epi} = 276$ ms con un $BCL=1000$ ms)(Ten Tusscher et al., 2004).

En la **Figura 8 (b)** pueden observarse algunos de los biomarcadores más empleados en electrofisiología para caracterizar el potencial de acción. Entre ellos encontramos la duración (*action potential duration*, APD), el cual suele calcularse como el tiempo que tarda la célula en repolarizarse al 50% (APD50) o al 90% (APD90). Otro de los biomarcadores que se suelen emplear para describir al potencial de acción es la triangulación (APD90-APD50). Por último, también es común hablar del potencial de membrana de reposo (*resting membrane potential*, RMP), la tasa máxima de despolarización (dV/dt_{max}), la amplitud (*action potential amplitude*, APA) o el pico máximo del potencial (maxV)

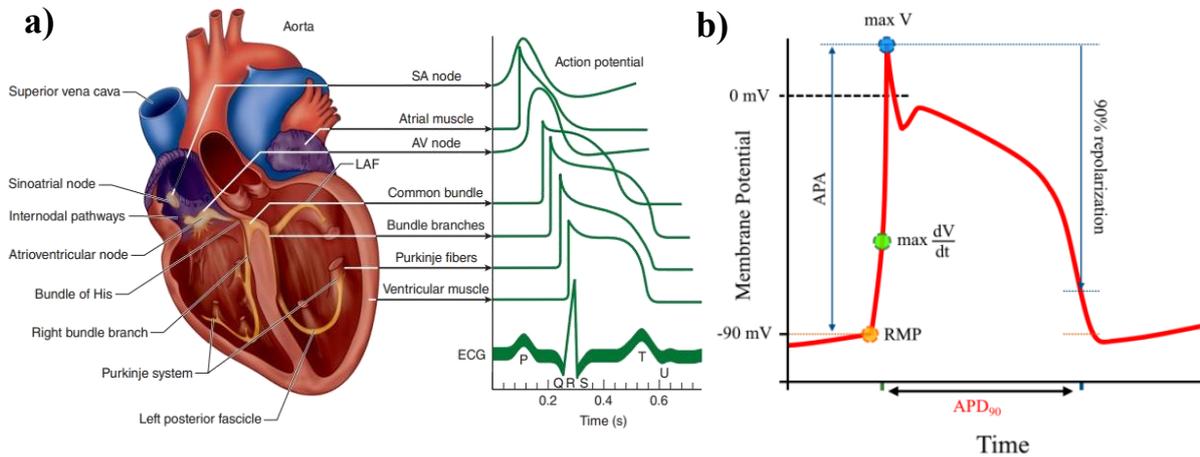


Figura 8. Potencial de acción de las distintas células cardíacas(Wahler, 2001) Principales biomarcadores del potencial de acción (Cano García, 2021).

Propiedades del potencial de acción:

Excitabilidad y refractariedad

Una de las propiedades más importantes que presentan los cardiomiocitos en relación a su excitabilidad es la refractariedad, fenómeno que se encuentra íntimamente ligado al comportamiento de los canales de Na^+ . Durante las Fases 0, 1, 2 y 3 del potencial de acción, la célula es incapaz de despolarizarse como consecuencia de la llegada de un nuevo estímulo, a esto se le conoce como periodo refractario absoluto (*absolute refractory period*, ARP) o periodo refractario efectivo (*effective refractory period*, ERF). Gracias a este mecanismo, se consigue respetar los tiempos necesarios para que se produzca la contracción-dilatación del músculo cardíaco y el bombeo de sangre. Una vez finalizado el periodo refractario absoluto, aparece el denominado periodo refractario relativo (*relative refractory period*, RRP), en el cual será necesario que el impulso eléctrico supere el umbral normal de despolarización

para provocar un nuevo potencial de acción. Esto se debe a que hay menor cantidad de canales de Na^+ disponibles, por lo que es necesario un mayor estímulo que sea capaz de activarlos. A continuación, del RRP podemos encontrar el periodo refractario supernormal (*supernormal refractory period*, SNP), donde un estímulo menor al umbral normal de despolarización es capaz de desencadenar un nuevo potencial de acción. El potencial de acción desencadenado no presentará en ninguno de los dos casos una morfología normal, sino que se observará una menor pendiente, amplitud, y duración.

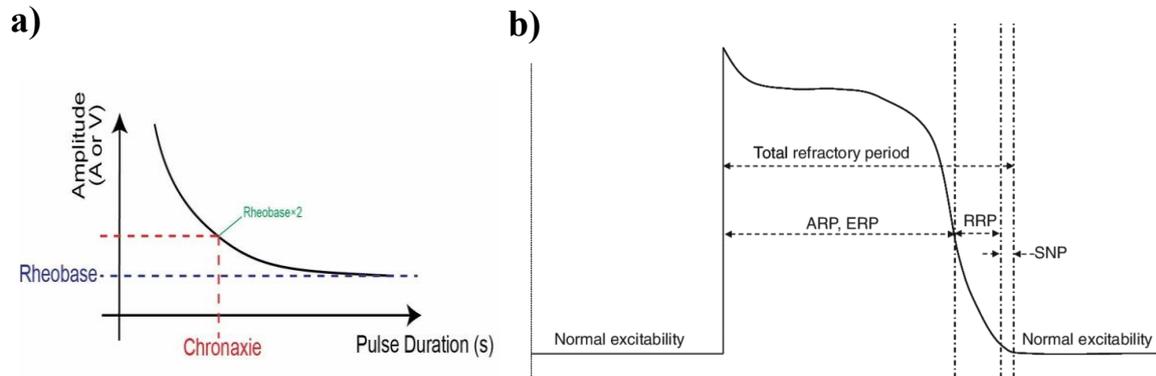


Figura 9. (a) Diagrama de la corriente de reobase. Curva amplitud-duración para el estímulo (Kono & Rekimoto, 2019). (b) Periodo refractario del cardiomiocito (Jaye et al., 2010; Yartsev A, 2020).

1.2.2. Electrocardiograma (ECG)

Los potenciales de acción generados en las células cardíacas se propagan al resto de tejidos, transmitiendo la actividad eléctrica del corazón hacia la superficie corporal, donde estos potenciales se pueden registrar mediante electrodos. Esta señal se conoce como electrocardiograma (ECG), y es una fuente de información sobre el funcionamiento eléctrico del corazón, al formarse por la superposición de los potenciales de acción que tienen lugar en él.

En el ECG podemos distinguir varias fases, que se corresponden con las fases de los potenciales de acción. De esta forma, la despolarización de la aurícula es la causante de la onda P, la despolarización de los ventrículos se ve reflejada en el QRS, el cual enmascara la repolarización de las aurículas. Por último, la onda T es causada por la fase de repolarización de los ventrículos.

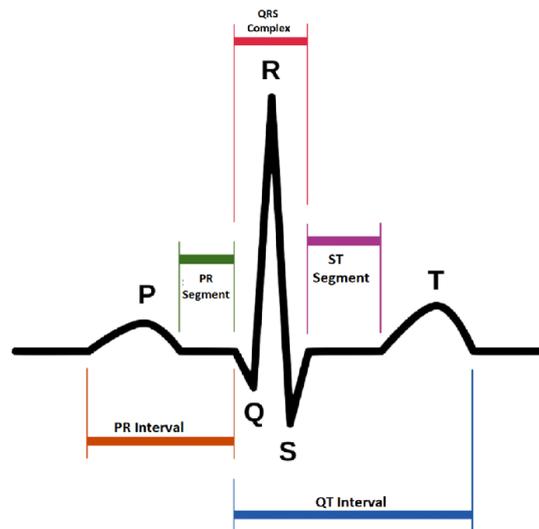


Figura 10. Señal ECG y sus principales intervalos.

La señal de ECG se divide en 12 derivaciones, las cuales son calculadas a partir de los potenciales registrados en 9 electrodos de superficie, colocados tal y como se muestra en la **Figura 39**. Cada una de estas derivaciones nos proporciona información sobre la actividad eléctrica en distintas regiones del corazón del corazón. Se clasifican en unipolares (usan un electrodo activo y uno de referencia, en este caso la *terminal de Wilson*) o bipolares (usa dos electrodos activos), de forma que un potencial que se dirige hacia el electrodo activo será registrado como positivo, mientras que uno que se aleje será tomado como negativo. Las derivaciones estándar (I, II, III) son bipolares y proporcionan información en el plano frontal, siendo calculadas como se muestra en la Figura x, haciendo uso de tres electrodos situados en los brazos y uno en la pierna izquierda. Por otra parte, podemos encontrar las derivaciones aumentadas, que se tratan de derivaciones bipolares en las que el electrodo activo es uno de los nombrados anteriormente y el potencial en ella se calcula con respecto a los otros dos, dando información en el plano frontal al igual que en el caso anterior. Finalmente, encontramos las derivaciones precordiales (V1-V6), las cuales se tratan de derivaciones unipolares en las que el electrodo activo se sitúa en las diferentes posiciones que se muestran en la **Figura 1**, y la señal se registra respecto a la terminal de Wilson. Estas últimas proporcionan información en el plano transversal.

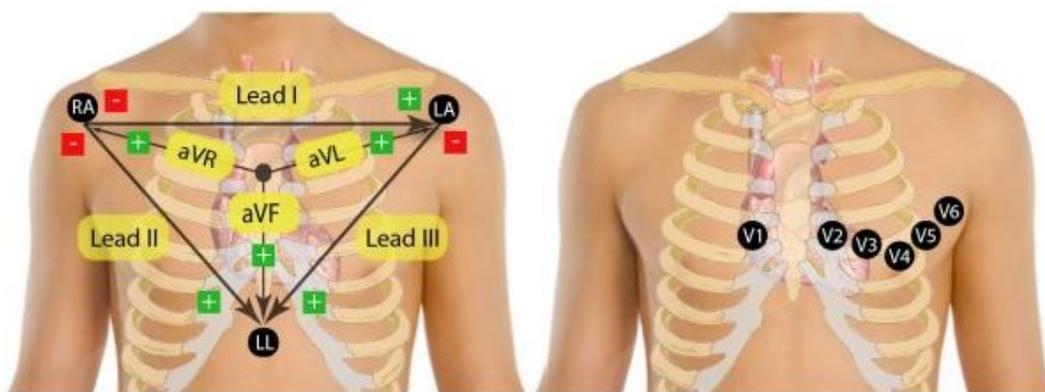


Figura 11. Colocación de los electrodos para la obtención de las 12 derivaciones electrocardiográficas (Gaxiola-Sosa et al., 2014).

1.2.3. Cambios en el electrocardiograma y en la electrofisiología y cardíaca debido a efectos de la edad y el sexo

Una de las principales diferencias que se encuentran a nivel de cardiología pediátrica respecto a adultos, son los cambios que van sucediendo en las señales de ECG a medida que un niño transita la infancia. A pesar de ser una de las bases de la cardiología pediátrica, todavía hoy en día no existe una gran cantidad de estudios al respecto, y en muchas ocasiones la interpretación de las señales electrocardiográficas queda sujeta a la experiencia de los clínicos, lo que se ve potenciado por la gran variabilidad entre pacientes que presenta esta señal.

Uno de los estudios más recientes en relación con el ECG pediátrico y sus características en los diferentes rangos de edad, es el presentado por Rijnbeek et al. (2001), el cual ha sido tomado como referencia en este proyecto. En base a este estudio, se puede observar que los cambios que tienen lugar en la señal electrocardiográfica no guardan una relación con el tamaño del corazón. Otros trabajos, como el de Palhares et al. (2017), muestra que hay algunos parámetros que cambian con el paso de la adolescencia a la adultez (duración del QRS, intervalo QT) y otros que van cambiando a lo largo de toda la vida (duración de la onda P, intervalo QTc y eje frontal del QRS) o se mantienen siempre estables (eje frontal de la onda P).

Por otra parte, es común que haya cambios en la morfología de las señales correspondientes a las distintas derivaciones dependiendo de la edad. Una de las más importantes es la aparición de un patrón que en el caso de adultos sería considerado señal de hipertrofia del ventrículo derecho. En la edad pediátrica es muy común que aparezca durante los primeros años de vida, y como se ha explicado en la sección de introducción, es consecuencia de la tensión a la que se encuentra sometido el ventrículo derecho durante la conducción sanguínea fetal. Este patrón, que es considerado normal en niños, implica algunas características como la inversión de las ondas T en V1-V3, la desviación del eje cardíaco a la derecha, onda R dominante en V1 y patrón RSR' en V1. A medida que el niño crece, esta predominancia del ventrículo derecho va desapareciendo (sobre los 3-4 años), y con ello estos signos. Por otra parte, la frecuencia cardíaca es el cambio más obvio que presenta el ECG pediátrico respecto al adulto, siendo esta más elevada conforme disminuye la edad. También se ha observado una disminución de la duración del QRS en comparación con los adultos.

En cuando a las diferencias ligadas al sexo, una de las diferencias más importantes en adultos es que las mujeres presentan una frecuencia cardíaca mayor que los hombres, una menor duración del QRS, un menor voltaje en este, así como una duración del intervalo QT y QTc superior, es decir, que las mujeres presentan un periodo refractario mayor (González Garza, 2011). Existen pocas evidencias que den una explicación a este hecho, siendo las principales hipótesis las diferencias en el desarrollo, cambios en el funcionamiento iónico, e incluso la posible influencia hormonal. Esta última teoría se fundamenta en que es a partir de la pubertad cuando se manifiestan estas diferencias en el ECG (James et al., 2007). De esta forma, es coincidiendo con el aumento de los andrógenos en el hombre durante la adolescencia que se produce la reducción de su intervalo QT, etapa vital en la cual en la mujer se observa un aumento en la frecuencia cardíaca (Rautaharju, 1992).

1.3. Arritmias cardíacas

Las arritmias son una de las patologías más frecuentes en cardiología, caracterizándose por una alteración la frecuencia cardíaca normal, bien sea por el aumento (taquicardia) o disminución de la misma (bradicardia). Dependiendo de dónde se generen y sus características, es posible distinguir entre tres tipos: fibrilación auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En el caso de los ventrículos, la principal diferencia que existe entre los dos casos comentados es la regularidad que presenta la alteración del ritmo cardíaco, siendo la fibrilación ventricular mucho más irregular y desordenada.

Cabe destacar que las arritmias ventriculares son consideradas más peligrosas que las generadas en las aurículas, ya que presentan un mayor riesgo mortal. Las arritmias pueden surgir por diversos mecanismos:

1. **Actividad ectópica:** aparición espontanea de impulsos eléctricos en zonas del miocardio diferentes al nodo sinusal.
2. **Reentrada:** generación de circuitos cerrados en los que el impulso eléctrico se mantiene rotando alrededor de un punto o estructuras de la anatomía cardíaca.
3. **Alteraciones en la conducción:** modificaciones en la conducción normal debido a la presenta de bloqueos a nivel macroscópico (infarto de miocardio) o a nivel microscópico (bloqueo de canales iónicos). Otro tipo de alteraciones en la conducción normal serían las vías accesorias, canales de conducción anómalos que permiten el paso de corriente aurícula-ventrículo por regiones distintas al nodo auriculoventricular.

1.3.1. Proarritmicidad asociada a fármacos: TdPs

Una de las arritmias más peligrosas dentro de las taquicardias ventriculares son las conocidas como *Torsade-de-pointes* (TdP). Aunque todavía se encuentran en estudio los mecanismos subyacentes que gobiernan la aparición de este fenómeno, se ha asociado con la prolongación del segmento QT en el ECG. Esta prolongación de la fase de repolarización puede desencadenar fenómenos eléctricos anormales conocidos como EADs (early afterdepolarizations).

Los fármacos antiarrítmicos son aquellos empleados en el tratamiento clínico de algunos trastornos cardíacos, gracias a que son capaces de prolongar el QT al prolongar la fase de repolarización. Sin embargo, existen ocasiones en las que este mismo efecto puede ser el causante de un aumento en el riesgo de inducción de arritmias, como es el caso de las mencionadas TdPs. Este tipo de patología provoca un cambio en la amplitud y morfología del complejo QRS en el ECG, pudiendo llegar a ser mortales. La generación de TdPs es un efecto comúnmente reportado tras la aprobación y comercialización de los fármacos (Laverty et al., 2011), no solo en el caso de antiarrítmicos, sino también en muchos otros de diferente objetivo terapéutico como: psicotrópicos, antimicrobianos, analgésicos, antidepresivos, etc.(Tisdale et al., 2020). Por todo esto, la predicción del aumento de riesgo de inducción de arritmias se convierte en uno de los principales objetivos y desafíos, no solo en la clínica, sino también a nivel de las farmacéuticas desarrolladoras.

Tal y como se ha explicado en la sección de introducción, la fase de repolarización del potencial de acción viene definida principalmente por las corrientes de K^+ y Ca^{2+} , siendo de especial importancia la acción de la corriente rápida de K^+ de rectificación tardía (I_{Kr}), la cual se genera a través de los canales hERG (codificados por el gen *Ether-a-go-go-Related Gene*). Estos canales son diana de aquellos fármacos capaces de prolongar la repolarización del potencial de acción ventricular, lo que hace que queden relacionados con la capacidad de inducción de arritmias de estos compuestos. En la **Figura 12** podemos ver las dos posibilidades cuando se bloquea la I_{Kr} , siendo estas la generación de un latido prematuro como consecuencia de una EAD o únicamente la prolongación del potencial de acción. Como puede observarse la generación de un estímulo prematuro puede derivar en una taquicardia ventricular e incluso en fibrilación ventricular provocando la muerte del paciente. En efecto, el origen de estas arritmias puede ser la formación de circuitos de reentrada iniciados por estímulos prematuros en un sustrato propenso a albergar este tipo de arritmias.

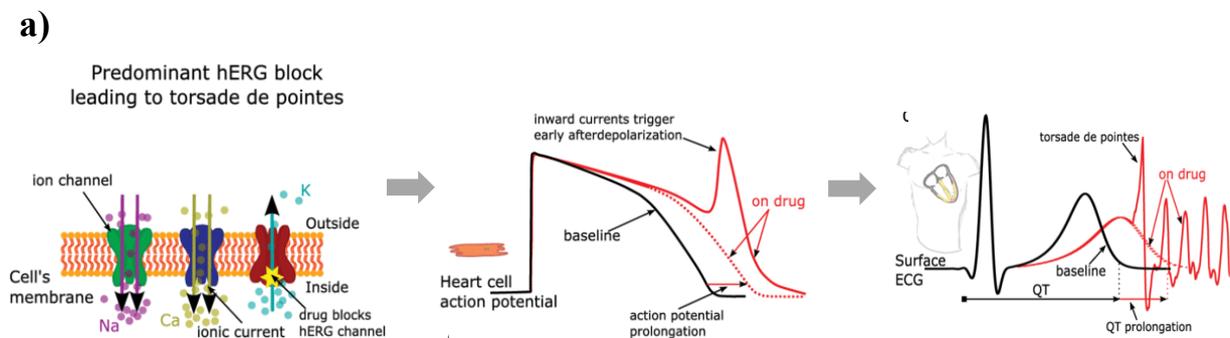


Figura 12. (a) Bloqueo en el canal hERG causante de la aparición de EADs capaces que desencadenan en Tosades de Pointes..(Vicente et al., 2018)

1.3.2. Arritmias asociadas a preexcitación ventricular por vías accesorias.

Una vía accesoria constituye una anomalía estructural a nivel de las válvulas tricúspide o mitral, en la que el tejido auricular y ventricular no se encuentran eléctricamente aislados, por lo que el estímulo es capaz de traspasar desde las cavidades superiores a las inferiores. De este modo, si el paso de la corriente se produce con un tiempo de antelación determinado respecto al latido sinusal, se puede llegar a desencadenar la preexcitación ventricular. Este fenómeno se puede ver reflejado en el ECG como un acortamiento del intervalo PR, así como por la aparición de la conocida como onda Delta. Una de las patologías más conocidas en relación a la presencia de vías accesorias es el síndrome Wolff – Parkinson – White (WPW). Esta enfermedad puede desencadenar en una taquicardia supraventricular (TSV), un evento en muchas ocasiones letal.

En la **Figura 13** se muestra un diagrama de cómo se produce una vía accesoria lateral izquierda. Lo que podemos ver en este diagrama es cómo el estímulo se genera en el nodo sinusal y comienza a propagarse por la aurícula hacia el nodo sinoauricular. Debido a que el nodo auriculoventricular introduce un tiempo de retardo, en caso de la presencia de una malformación estructural, pueden darse las condiciones para que, como se ve en el diagrama, el estímulo penetre en el ventrículo causando su preexcitación.

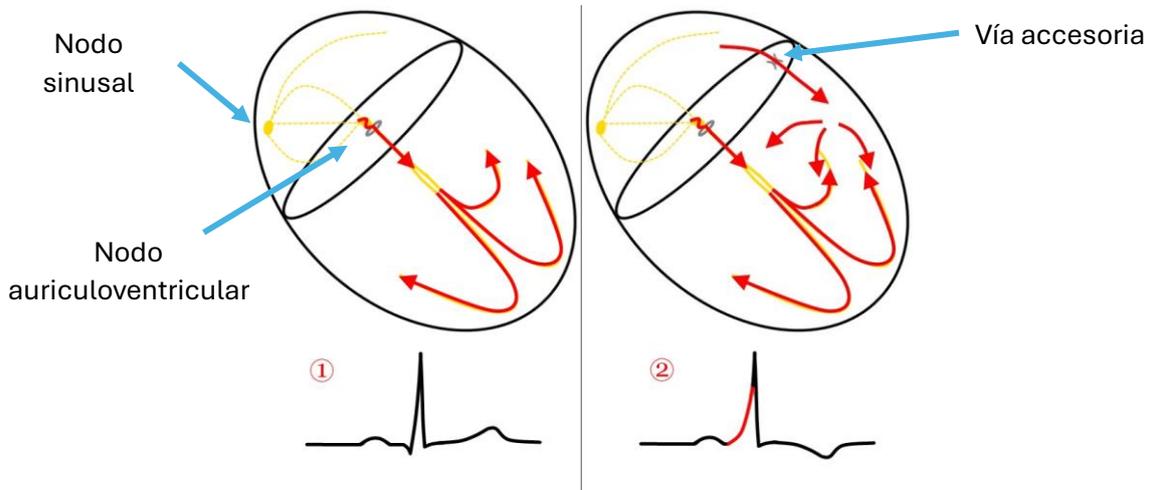


Figura 13. Esquema de generación de una vía accesoria, así como la aparición de una onda delta en el ECG.

Esta patología es comúnmente diagnosticada en base al ECG, el cual se ve alterado cuando se produce una vía accesoria debido a cambios en la propagación del impulso. El principal signo que pone de manifiesto este tipo de patología es la presencia de ondas Delta, las cuales consisten en un cambio de pendiente en la subida del potencial cuando comienza el QRS. Además, esta variación en la morfología de la onda se percibe también como un alargamiento de la duración de este segmento (>120 ms), así como un acortamiento del intervalo PR (<120 ms).

1.4. Modelado computacional de la actividad cardíaca

1.4.1. Modelado matemático de los canales iónicos basado en compuertas: formalismo de Hodgkin-Huxley

Las corrientes iónicas que atraviesan la membrana pueden modelarse matemáticamente, de forma que es posible simular computacionalmente la acción de potencial cardíaco. A estas ecuaciones se las conoce como el formalismo de Hodgkin y Huxley (Hodgkin & Huxley, 1952). En este formalismo, un canal iónico se representa como una resistencia sometida a una diferencia de potencial (potencial de membrana) consecuencia de las diferencias entre el medio intracelular y extracelular. Por otra parte, los experimentos muestran que cuando el potencial de membrana es 0, sigue habiendo un flujo de corriente a través del canal, debido a la diferencia de concentraciones iónicas a cada lado de la membrana (movimiento por difusión). En base a esto, el canal se modela matemáticamente como una resistencia de conductancia γ_s , que se encuentra unida a una fuente de voltaje cuyo potencial se corresponde con el conocido como potencial de equilibrio para un determinado ion (E_s).

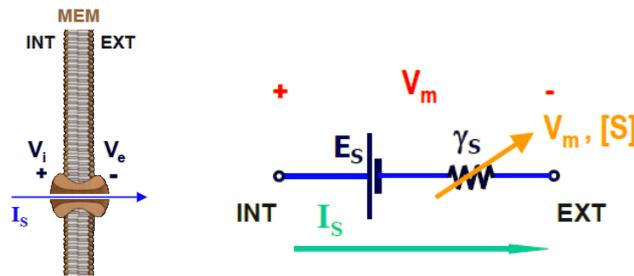


Figura 14. Modelo de un canal iónico individual (Ferrero, 2019).

La corriente que atraviesa el canal se puede calcular como:

$$I_s = \gamma_s \cdot (V_m - E_s) \quad (2)$$

Es importante tener en cuenta que en la membrana es posible encontrar grupos de canales idénticos entre sí, lo que en su conjunto forman distintas poblaciones de canales. La corriente que atraviesa una población de canales se calcula como:

$$I_s = G_s (V_m - E_s) \quad (3)$$

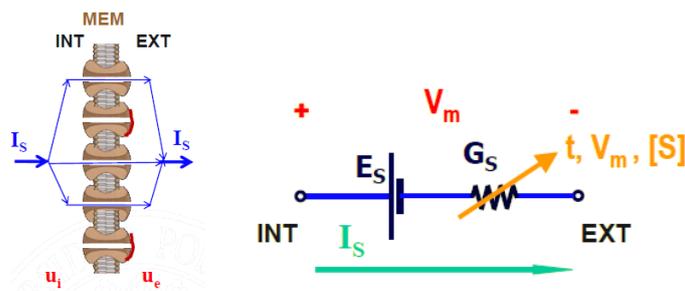


Figura 15. Modelo para una familia de canales. (Ferrero, 2019).

Teniendo en cuenta lo anterior, la membrana celular queda modelada como se muestra en el siguiente diagrama, donde aparecen representadas las familias de canales y sus corrientes I_s . Se puede observar que se han añadido otras dos estructuras para modelar la corriente que atraviesa las bombas/intercambiadores ($I_{B,I}$), así como la presencia de un condensador (C_m) que representa que la membrana es una región aislante entre los medios intracelular y extracelular.

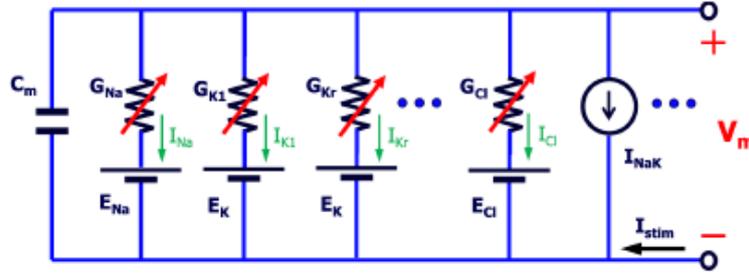


Figura 16. Circuito eléctrico que representa la membrana celular de un cardiomiocito según el formalismo de Hodgkin y Huxley (1952). Modificado de (Ferrero, 2017).

Matemáticamente, el comportamiento de la célula podría explicarse mediante la siguiente fórmula:

$$C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} + \sum_s I_s + \sum_{B,I} I_{B,I} + I_{stim} = 0 \quad (4)$$

donde $C_m \cdot \frac{dV_m}{dt}$ se corresponde con la corriente a través del condensador, I_s representa las corrientes de las diferentes familias de canales, $I_{B,I}$ las corrientes de las bombas e intercambiadores e I_{stim} el estímulo procedente del exterior.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que no todos los canales de una familia se encuentran abiertos, sino que se considera el concepto de compuerta, mediante el cual se modela el comportamiento del canal debido a cambios conformacionales en ciertas proteínas. Un cierto canal puede presentar una o más compuertas de distinto tipo (voltaje-dependientes o ligando-dependientes), además de poder ser de activación (abren el canal) o de inactivación (cierran el canal), siendo normalmente estas últimas más lentas. El estado de estas compuertas se calcula en base a ciertas probabilidades de apertura. De esta forma, la conductancia de una familia de canales vendría modelada por la siguiente ecuación:

$$G_s = N_s \cdot f_s(V_m, [ligando]) \cdot \gamma_s \quad (5)$$

donde G_s se corresponde con la conductancia de la familia de canales, γ_s es la conductancia unitaria de cada uno de los canales que constituyen la familia, N_s el número total de canales y f_s es la fracción de canales abiertos (lo que ha efectos prácticos es equivalente a la probabilidad de apertura del canal individual). De esta forma $N_s \cdot f_s$ se corresponde con el número de canales abiertos en la población. Es importante tener en cuenta que, en esta aproximación basada en compuertas para el modelado de los canales iónicos, en caso de no existir competencia entre los ligandos por el canal, f_s se puede calcular como la multiplicación entre las probabilidades de apertura de cada una de las compuertas que lo forman.

$$f_s(V_m, [ligando]) = f_{V1}(V_m) \cdot f_{V2}(V_m) \cdot f_{V3}(V_m) \cdot \dots \cdot f_{L1}([ligando]) \cdot f_{L2}([ligando]) \quad (6)$$

En relación a los dos tipos de compuerta que existen:

- **Compuertas voltaje dependientes:** estas compuertas presentan una tasa de apertura $\alpha_s(V_m)$ y una tasa de cierre $\beta_s(V_m)$ que indican el tiempo medio que tarda una canal en abrirse o cerrarse, respectivamente. Estas tasas no son constantes en el tiempo, sino que dependen del potencial de membrana. De esta forma, la probabilidad de que un canal se encuentre abierto también dependerá de V_m , y puede calcularse para un momento dado como:

$$\frac{df_s}{dt} = \alpha_s \cdot (1 - f_s) - \beta_s \cdot f_s \quad (7)$$

Llegados a este punto, se introducen dos nuevos parámetros para poder reformular las ecuaciones. Estos son: la probabilidad de que el canal se encuentre abierto en el estado estacionario ($f_\infty(V_m)$), en el que la probabilidad de apertura del canal ha dejado de variar con el tiempo, y el tiempo que tarda el canal en estabilizarse ($\tau_f(V_m)$). De esta forma se obtiene la siguiente ecuación:

$$f_\infty(V_m) = \frac{\alpha_s(V_m)}{\alpha_s(V_m) + \beta_s(V_m)} \quad \tau_f(V_m) = \frac{1}{\alpha_s(V_m) + \beta_s(V_m)} \quad (8)$$

Estas curvas se pueden emplear para calcular la probabilidad de apertura del canal en un instante en concreto, dependiendo del potencial de membrana:

$$\frac{df_s}{dt}(V_m, t) = \frac{f_\infty(V_m) - f_s(t)}{\tau_f(V_m)} \quad (9)$$

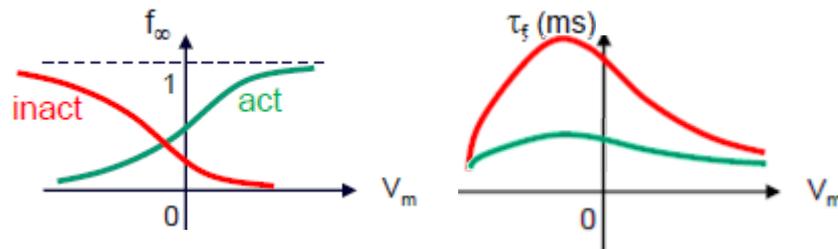


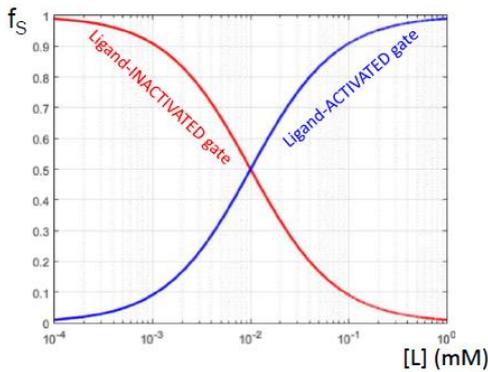
Figura 17. Curvas de probabilidad de apertura en estado estacionario para compuertas de activación e inactivación, junto a las respectivas curvas asociadas a la constante de tiempo de estabilización. Adaptado de (Ferrero, 2017).

Lo expuesto hasta el momento sería aplicable en el caso de que el canal solo tuviera una compuerta. En caso de tener más compuertas, la probabilidad de encontrarse abierto se calcula como la multiplicación de las probabilidades de cada una de las compuertas se encuentren abiertas (probabilidad de que el canal se encuentre abierto calculada si solo tuviera una de estas compuertas al mismo tiempo).

- **Compuertas ligando dependientes:**

Por otra parte, existen compuertas que cuentan con un número determinado de receptores (H) que permiten la unión específica de un ligando (L), de forma que un canal puede cambiar su estado, en base a una tasa de apertura o cierre (K_a y K_c) y a la concentración del ligando.

De esta forma, en el caso de que el ligando tenga un efecto de activación de la apertura de la compuerta, la probabilidad de que esta se encuentre abierta viene determinada por la *Ecuación de Hill*, que toma diferentes formas dependiendo de si el efecto del ligando es de activación (*ecuación (10)*) o de inhibición (*ecuación (11)*):



$$f_s = \frac{1}{1 + \left(\frac{K_m}{[L]}\right)^H} \quad (10)$$

$$f_s = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{K_m}\right)^H} \quad (11)$$

Figura 18. Curvas de probabilidad de apertura para compuertas de activación e inactivación. (Ferrero, 2022)

donde K_m se denomina *half-activation constant* en el caso de que el efecto sea de activación y *half-inhibition constant* en el caso de que sea de inhibición. Esta constante se corresponde con la concentración de ligando necesaria para que la mitad de las compuertas se encuentren abiertas.

En la siguiente figura se muestran las compuertas de los principales canales presentes en el cardiomiocito ventricular:

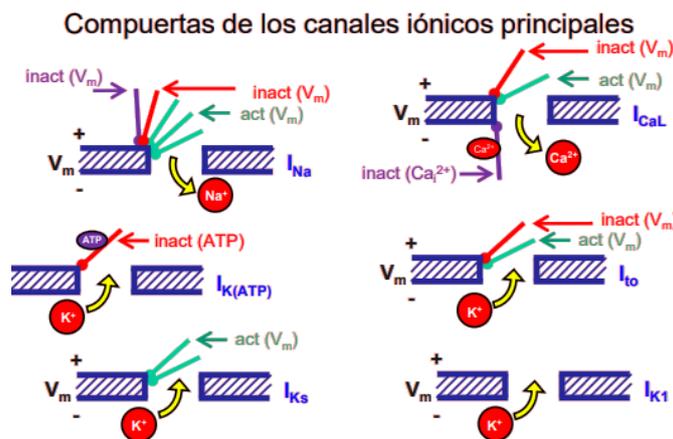


Figura 19. Compuertas voltaje-dependientes de los principales canales del cardiomiocito ventricular (Ferrero, 2019)

1.4.2. Modelado computacional del potencial de acción en células ventriculares y del sistema de conducción cardíaco

El formalismo de Hodgkin y Huxley fue propuesto en 1952, y gracias él se creó el primer modelo de simulación de potencial de acción basado en datos experimentales para axones neuronales de calamar. A partir de este modelo, se propuso la idea de adaptación a otro tipo de células como las cardíacas mediante la modificación de los coeficientes de las ecuaciones diferenciales, si bien es cierto que con el avance en las técnicas de medición se pudo observar una mayor complejidad en la electrofisiología que rige el comportamiento de las células del corazón. No obstante, el formalismo definido por estos autores ha sido empleado en el desarrollo de modelos computacionales para la simulación del potencial de acción en células cardíacas, tanto en animales como en humanos.

Uno de los primeros modelos capaces de simular un potencial de acción similar al de las células de Purkinje fue propuesto en el año 1962 por Noble. Con el paso del tiempo, han ido surgiendo nuevas y más completas aproximaciones para simular el potencial de acción de estas células, siendo el considerado más completo entre los pioneros el propuesto por (DiFrancesco & Noble, 1985). Estos modelos fueron mejorados con el paso del tiempo, aunque la comunidad científica centró más la atención en el desarrollo de modelos para otro tipo de células cardíacas como las que modelan la actividad auricular, la del miocardio ventricular o la del nodo sinoauricular. Actualmente, modelo considerado como más completo para el modelado del potencial de acción de las células de Purkinje cardíacas es el propuesto por Stewart et al. (2009).

En cuanto a células ventriculares, uno de los primeros modelos que surgió para simular el potencial de acción ventricular en cobaya fue el propuesto por Luo & Rudy (1994), el cual tomó como base el modelo propuesto por Beeler & Reuter (1977) para fibras ventriculares cardíacas en perros. El modelo de Luo & Rudy (1994) fue modificado y completado posteriormente por otros autores, destacando entre ellos el modelo para cardiomiocito ventricular de cobaya propuesto por Faber & Rudy (2000).

El primer modelo para simular el potencial de acción en ventrículo humano fue propuesto en 1998 por Priebe & Beuckelmann (1998). A partir de este momento, gracias a la mejora de las técnicas de medición y a la obtención de más datos (aunque siempre limitados al tratarse de experimentación con células de humanos), se fueron desarrollando nuevos modelos como el de ten Tusscher et al. (2004), Grandi et al. (2010), Carro et al. (2011) y O'Hara et al. (2011).

A continuación, se exponen con más detalle los modelos empleados en el presente trabajo, los cuales son ampliamente utilizados por la comunidad científica en la actualidad, al ser considerados dos de los más completos y realistas en la simulación del potencial de acción en humanos.

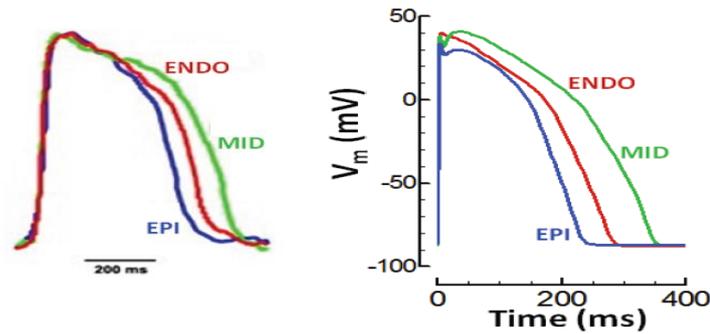


Figura 21. Comparación del potencial de acción medido experimentalmente y simulado, para los tres tipos de células presentes en la pared ventricular ($CL=1000$ ms) (O'Hara et al., 2011).

Las ecuaciones de este modelo se basan en gran parte en el modelo para ventrículo canino propuesto por (Decker et al., 2009), las cuales fueron reformuladas y mejoradas para que los resultados de simulación se adaptaran a los resultados experimentales obtenidos en 140 ventrículos humanos sanos. Además, este modelo presenta mejoras respecto a los formulados hasta el momento, gracias a la disponibilidad de datos experimentales para ventrículos humanos sanos, con los que no se contaba anteriormente y que permitieron una adaptación más precisa al comportamiento electrofisiológico del cardiomiocito humano.

Además, este modelo es capaz de reproducir EADs, algo que otros como el propuesto por Ten Tusscher & Panfilov (2006) o por Grandi et al. (2010), no son capaces de hacer. Este último tampoco es capaz de reproducir alternantes transitorios de Ca^{2+} . La capacidad de poder simular estos dos fenómenos arritmogénicos hace que el modelo ORd pueda ser empleado para la simulación de terapias farmacológicas.

En la **Figura 22** se muestra un esquema de los distintos componentes del modelo. En este diagrama, podemos ver representadas en gris aquellas corrientes que fueron formuladas basadas directamente en mediciones experimentales para cardiomiocito ventricular humano sano. Por otra parte, en color blanco se representan las corrientes y flujos que se formularon empleando un enfoque indirecto. En lugar de basarse en mediciones directas de la corriente o el flujo específico, los autores emplearon mediciones de las modificaciones en las concentraciones intracelulares ($[Na^+]_i$ y $[Ca^{2+}]_i$ en función de la frecuencia, para obtener información relativa a las corrientes de Na^+ y Ca^{2+} . En el esquema, podemos ver que el cardiomiocito se divide en cuatro compartimentos: mioplasma (MYO), retículo sarcoplásmico de unión (JSR), el retículo sarcoplásmico de red (NSR) y el subespacio (SS), que representa el espacio cercano a los túbulos T. En cuanto a las corrientes, podemos encontrar las siguientes:

- Corrientes en el mioplasma: I_{Na^+} (representa los componentes rápidos y tardíos), corriente transitoria de salida de K^+ (I_{to}), corriente rectificadora rápida de K^+ retardada (I_{Kr}), corriente rectificadora lenta de K^+ retardada (I_{Ks}), corriente rectificadora entrante de K^+ (I_{K1}), 80 % de la corriente del intercambiador Na^+/Ca^{2+} ($I_{NaCa,i}$), corriente de la bomba de Na^+/K^+ (I_{NaK}), corrientes de fondo (I_{Nab} , I_{Cab} e I_{Kb}) y corriente de la bomba de Ca^{2+} sarcoplásmica (I_{pCa}).
- Corrientes en el subespacio: corriente de Ca^{2+} de tipo L (I_{CaL} , con componentes de Na^+ y K^+ I_{CaNa} , I_{CaK}) y 20 % de la corriente del intercambiador de Na^+/Ca^{2+} ($I_{NaCa,ss}$).

- Flujos iónicos: Ca^{2+} a través del receptor de rianodina (J_{rel}), translocación de Ca^{2+} de NSR a JSR (J_{tr}), captación de Ca^{2+} en NSR a través de SERCA2a/PLB (J_{up} ; PLB - fosfolambano), flujos de difusión desde el subespacio al mioplasma ($J_{\text{diff,Na}}$, $J_{\text{diff,Ca}}$ y $J_{\text{diff,K}}$).
- Buffers de Ca^{2+} : calmodulina (CMDN), troponina (TRPN), calsequestrina (CSQN), sitios de unión aniónicos del RS para Ca^{2+} (BSR), sitios de unión aniónicos sarcoplásmicos para Ca^{2+} (BSL). La quinasa II dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMK) y sus objetivos están etiquetados.

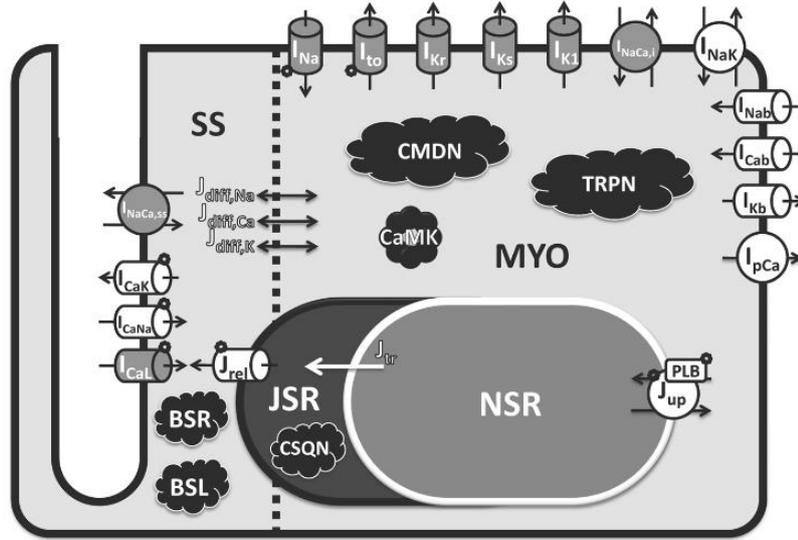


Figura 22. Esquema del modelo de cardiomiocito ventricular humano propuesto por O'Hara et al. (2011).

El modelo ORd es uno de los más recientes y empleados por la comunidad científica para la simulación del potencial de acción cardíaco. Este modelo fue propuesto por la iniciativa CiPA como el punto de partida para el desarrollo de una herramienta *in silico* para la ayuda en la toma de decisiones regulatorias (Colatsky et al., 2016).

1.4.3. Modelado electrofisiológico del efecto de fármacos

Una forma de medir el riesgo que supone un determinado fármaco es el cálculo del conocido como IC_{50} , siendo este la concentración de fármaco necesaria para bloquear un canal al 50%. No obstante, este parámetro junto a muchos otros obtenidos experimentalmente resultan insuficientes para predecir el efecto proarrítmico de un fármaco. Esto es debido fundamentalmente a las complejas interacciones iónicas que se establecen durante la transmisión del potencial de acción, la diferencia en la expresión genética que codifica los canales en distintas especies, individuos, sexos, etc., así como la variabilidad introducida en los resultados experimentales como consecuencia de diferentes protocolos de ensayo, instrumentos de medición empleados o tipo de preparación aplicada (Sebastian, et al., 2010). Por este motivo, cada vez está siendo más importante la consideración de modelos computacionales que permitan

llevar a cabo infinidad de experimentos. En los últimos años, el creciente desarrollo de las tecnologías ha permitido explorar estas nuevas técnicas como herramientas para la evaluación de la capacidad de inducción arrítmica de los fármacos. De este modo surge la iniciativa CiPA (*Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay*) (Colatsky et al., 2016), la cual tiene como objetivo estudiar los riesgos derivados del uso de fármacos mediante la combinación de estudio *in vitro* e *in silico*.

En cuanto al modelado computacional de la acción de los fármacos, es frecuente el uso del modelo de bloqueo de poro simple. Este se basa en simular el bloqueo de las diferentes corrientes mediante la aplicación de factores de escala sobre ellas. Para el cálculo del factor de bloqueo se emplea la ecuación estándar de Hill (*ecuación (13)*):

$$I_{i,drug} = I_i k \quad (12)$$

$$\frac{I_{i,drug}}{I_i} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[drug]}{IC_{50,i}}\right)^h} \cdot I_i = k \quad (13)$$

En caso de querer simular fármacos cuyo efecto sea de activación del canal, se emplearía la siguiente fórmula:

$$\frac{I_{i,drug}}{I_i} = \frac{1}{1 + \left(\frac{EC_{50,i}}{[drug]}\right)^h} \cdot I_i = k \quad (14)$$

Siendo k el factor empleado para simular el bloqueo o activación causados por el fármaco, I_i la corriente del canal, $[drug]$ la concentración de fármaco, $IC_{50,i}$ la concentración de fármaco necesaria bloquear el 50% de las compuertas, $EC_{50,i}$ concentración de fármaco necesaria para activar al 50% de las compuertas del canal y h el *coeficiente de Hill*. Este último parámetro describe la cooperatividad de la unión de un ligando y una macromolécula, de forma que si es > 1 significa que la unión de un ligando facilita la unión de más ligandos, si es igual a 1 significa que no hay cooperatividad y que las uniones son independientes, mientras que si es < 1 significa que la cooperatividad es negativa dificultando un ligando la unión de más.

1.4.4. Modelo monodominio para la resolución de la ecuación de reacción-difusión

Desde un punto de vista biofísico, el músculo cardíaco puede modelarse como un sistema de reacción-difusión, que consiste en un conjunto de células conectadas eléctricamente a través de las *gap junctions*.

El proceso de propagación se puede dividir en dos partes:

1. Reacción: consiste en la generación del potencial de acción por parte de un miocito cuando recibe un estímulo de excitación suficiente potente. Esta fase se simula computacionalmente mediante modelos iónicos.

2. Difusión: las diferencias de potencial entre células excitadas y no excitadas vecinas hace que se generen corrientes iónicas capaces de excitar células adyacentes, transmitiendo de esta forma el impulso nervioso. Esta fase se simula computacionalmente mediante modelos de propagación.

De forma combinada, el uso de modelos iónicos y modelos de propagación permiten simular la actividad cardíaca.

La aproximación considerada como más realista en la actualidad para la simulación del proceso de reacción-difusión es el conocido como *modelo bidominio*, el cual considera la existencia en el tejido cardíaco de dos dominios separados por la membrana celular (medio intracelular y extracelular). Su fórmula matemática consiste en dos ecuaciones diferenciales parciales (PDE), que relacionan el potencial intracelular (V_i) y el extracelular (V_e):

$$\nabla \cdot (D_i \cdot \nabla V_m) + \nabla \cdot (D_e \cdot \nabla V_e) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, s) \quad (15)$$

$$\nabla \cdot (D_i \cdot \nabla V_m) + \nabla \cdot ((D_i + D_e) \cdot \nabla V_e) = 0 \quad (16)$$

siendo V_m el potencial de membrana ($V_m = V_i - V_e$); C_m la capacitancia específica de membrana; $I_{ion}(V_m, s)$ la corriente transmembrana; siendo s el vector de variables de estado del modelo iónico; D_i y D_e los tensores de conductividad promediados por volumen de los espacios intra y extracelulares.

A pesar de la idoneidad de este modelo, presenta problemas relacionados con el consumo computacional que implica resolver sus ecuaciones. Por este motivo surge la necesidad de simplificarlo, obteniendo de esta forma el conocido como *modelo monodominio*. Este considera que las variaciones en el potencial de membrana extracelular (V_e) son despreciables, de forma que el potencial de membrana ($V_m = V_i - V_e$) vendría determinado únicamente por el potencial intracelular (V_i). Esto se traduce en considerar que los tensores de conductividades intracelular y extracelular (D_i , D_e) definidos en las ecuaciones del modelo bidominio son paralelos, y con el mismo ratio de anisotropía, quedando relacionados como se muestra en la ecuación (17).

$$D_e = \lambda \cdot D_i \quad (17)$$

De esta forma, combinando las asunciones del modelo monodominio representada en la ecuación (17), con la ecuación del *modelo bidominio* (ecuación (15)), se obtendrían las ecuaciones (18) y (19):

$$\nabla \cdot (D \nabla V_m) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}(V_m, s) \text{ en } H \quad (18)$$

donde D es el tensor de conductividad equivalente, definido como:

$$D = \frac{\lambda}{1 + \lambda} \cdot D_i \quad (19)$$

Capítulo II

Motivación y objetivos

2.1. Motivación

El presente Trabajo de Fin de Máster forma parte de la actividad investigadora desarrollada en el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B), englobada en el proyecto denominado SimCardioTest (*Simulation of Cardiac Devices & Drugs for in silico Testing and Certification*), el cual se encuentra financiado por la Unión Europea bajo el programa de investigación e innovación Horizonte 2020. En este proyecto colaboran 10 socios internacionales pertenecientes tanto a instituciones científicas como al sector privado, siendo el objetivo común el desarrollo de una plataforma integrada y segura que estandarice el modelado *in silico*, con el propósito de poder llevar a cabo ensayos computacionales para la aprobación de terapias farmacológicas o nuevos dispositivos cardíacos. El desarrollo de esta nueva herramienta acelerará los procesos de desarrollo, certificación y comercialización, generando un gran impacto a nivel social al suponer un paso más hacia la mejora de la sanidad mediante el traslado hacia la medicina personalizada.

Adicionalmente, una parte de la aportación del centro de investigación en el que se ha desarrollado este trabajo en el proyecto SimCardioTest es el interés por la investigación relacionada con cómo el sexo y la edad influyen de manera significativa en la cardiología humana, siendo imprescindible su consideración durante la creación de los conocidos como *digital twins*. Es en esta novedosa línea de investigación donde se ha desarrollado el presente proyecto, suponiendo este el punto de partida en el desarrollo de modelos pediátricos 3D personalizados.

Por otra parte, cabe destacar la colaboración con el Dr. Ferran Rosés i Noguer, jefe clínico de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona y profesional de referencia a nivel internacional. En lo relacionado a esta otra vía motivadora del desarrollo de este Trabajo de Fin de Máster, encontramos el interés por parte de los clínicos de contar con nuevas herramientas que, de forma *in silico*, les permitan comprender con mayor detalle los fenómenos que observan en la clínica, así como formular hipótesis en busca de la solución más óptima y de menor riesgo para el paciente. De esta forma, la simulación de la señal electrocardiográfica y el estudio de las modificaciones que sufre la misma ante determinadas condiciones suponen una herramienta de gran valor. Esto pone de manifiesto no solo la importancia de contar con modelos electrofisiológicos capaces de reproducir la electrofisiología cardíaca a nivel celular, sino también la necesidad de ser capaces de desarrollar modelos

computacionales 3D totalmente personalizados al paciente que reproduzcan tanto la propagación a nivel órgano como la morfología de la señal electrocardiográfica en pacientes pediátricos.

La modelización *in silico* se está convirtiendo en una herramienta cada vez más importante, tal y como podemos ver en lo expuesto anteriormente, siendo ésta de elevado interés tanto a nivel social como económico y, por supuesto, sanitario. Esto se debe a que la simulación computacional explota al máximo la capacidad tecnológica actual, permitiendo tener en cuenta las características individuales de cada persona. Esto tiene especial importancia en el caso de la población pediátrica, debido a que es durante esta etapa vital donde aparecen condiciones muy específicas, dentro de un contexto cambiante dadas las alteraciones de los procesos fisiológicos durante las etapas del crecimiento.

Finalmente, cabe destacar que la implementación de la investigación *in silico* en este grupo de edad resulta una herramienta ideal para reducir las barreras éticas y legales a las que se ve sometida la investigación *in vivo* sobre esta población de alta vulnerabilidad. Los rigurosos protocolos de protección en la investigación pediátrica, aunque necesarios, limitan significativamente la capacidad de realizar estudios sobre esta población, lo que ha llevado a un retraso en el nivel de conocimiento relativo a los procesos subyacentes que gobiernan la electrofisiología cardíaca en niños. Desafortunadamente, lo comentado anteriormente no solo afecta al entendimiento de los procesos fisiológicos, sino que también genera el mismo impacto en el contexto de la farmacología, donde la extrapolación de datos de eficacia y seguridad de medicamentos desde poblaciones adultas a pediátricas es una práctica común. Asimismo, es importante tener en consideración que la baja prevalencia de algunas patologías, algo muy común en cardiología pediátrica, dificulta la realización de estudios con un poder de generalización suficiente. Los modelos computacionales pueden superar esta limitación al permitir no solo la simulación de un elevado número de pacientes, sino también la capacidad infinita de desarrollo de casos de estudio con los que probar hipótesis sin ningún tipo de riesgo añadido.

2.2. Objetivos

El Trabajo de Fin de Máster aquí desarrollado responde a 2 objetivos generales y diversos objetivos específicos que se detallan a continuación:

1. Desarrollar modelos computacionales 3D capaces de reproducir la actividad eléctrica fisiológica de corazón humano, tanto en lo referente a la obtención de patrones de propagación compatibles con las observaciones reales a nivel ventricular, como a la señal electrocardiográfica (ECG) resultante de ésta.
 - 1.1. Desarrollar una metodología de creación de un modelo computacional 3D del sistema de conducción eléctrica del corazón que reproduzca tanto su anatomía como funcionamiento en individuos sanos.
 - 1.2. Evaluación de dos metodologías a partir de las cuales simular la acción del sistema de conducción cardíaco: simulación fascicular o con inclusión de un modelo anatómicamente realista.

- 1.2.1. Generación de un algoritmo para el desarrollo de un modelo 3D del sistema de conducción cardíaco que imite la anatomía real, así como la consecuente morfología de propagación del impulso eléctrico observada en registros experimentales.
 - 1.3. Inclusión de la metodología anterior en el pipeline completo de modelado computacional 3D seguido por el Centro de Investigación e Innovación en Ingeniería Biomédica (Ci2B), así como el análisis y mejora de las limitaciones existentes de la misma a nivel de consumo de recursos computacionales y de personal.
2. Personalización de los modelos computacionales 3D para pacientes pediátricos, con el fin de crear una población 3D *in silico* que recoja pacientes de diferentes rangos de edad para ambos sexos.
 - 2.1. Ajuste de los modelos electrofisiológicos cardíacos empleados para adultos, teniendo en cuenta las modificaciones producidas por el sexo y la edad, con el fin de conseguir reproducir el mecanismo subyacente a nivel celular, así como el comportamiento a nivel de órgano propio de la población pediátrica.
 - 2.2. Personalización de los distintos parámetros de computación que intervienen en el proceso de simulación, con el fin de adaptar al máximo las propiedades de los modelos a las características reales propias de los pacientes pediátricos.
 - 2.2.1. Obtención de la señal de ECG dentro de los rangos normales según sexo y rango de edad, en base a estudios experimentales.
 - 2.2.2. Validación con los ECGs reales de los pacientes de la metodología empleada para el desarrollo de los modelos.
 - 2.3. Ensayar diferentes casos de estudio sobre los modelos 3D desarrollados, con el objetivo de ver qué modificaciones se generan en la señal de ECG resultado de la aplicación de dofetilide, así como de la aparición de vías accesorias.

Capítulo III

Materiales y métodos

3.1. Datos clínicos

Las imágenes de TAC utilizadas para la reconstrucción de los modelos 3D provienen del Departamento de Radiología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Como criterio de inclusión, se seleccionaron, de un total de 20 pacientes (tanto masculinos como femeninos) en un rango de edad comprendido entre los 0 y los 16 años, aquellas imágenes de TAC con agente yodado que presentaban una resolución adecuada para la reconstrucción. Además, se consideró que el estudio de TAC fuera lo suficientemente amplio como para permitir la reconstrucción tanto de los ventrículos como del torso.

De esta forma, se obtuvo un total de 8 pacientes, uno de cada sexo, distribuidos en 4 rangos de edad pediátrica: 0-2 años, 2-5 años, 5-10 años y 10-16 años. Es importante destacar que, con el objetivo de respetar el anonimato de los pacientes, estos fueron renombrados. En la Tabla 1 se muestra la nomenclatura que se empleará a partir de este momento para referirse a cada uno de los pacientes, así como alguna de las características de las imágenes TAC utilizadas.

Tabla 1. Distribución de los pacientes reconstruidos en base al sexo-edad y datos de las imágenes TAC empleadas.

Rango de edad	ID Paciente	Sexo	Edad	Fecha de adquisición	Nº cortes plano axial	Nº cortes plano coronal y sagital
10-15 años	1	Hombre	15 años	24/03/2023	660	512
	4	Mujer	15 años	08/03/2024	445	512
5-10 años	3	Hombre	9 años	13/03/2023	612	512
	6	Mujer	9 años	20/02/2023	519	512
2-5 años	8	Hombre	4 años	13/02/2023	351	512
	15	Mujer	2 años	23/01/2023	312	512
0-2 años	7	Hombre	14 meses	02/13/2023	304	512
	14	Mujer	5 meses	23/02/2023	258	512

3.2. Creación del modelo ventricular 3D personalizado

3.2.1. Segmentación del ventrículo

El proceso de reconstrucción de las mallas ventriculares comienza con la segmentación de la estructura cardíaca en las imágenes médicas disponibles. Para ello se ha empleado el software de segmentación para imagen médica 3D Slicer (*3D Slicer image computing platform*, s. f.; Fedorov et al., 2012) . Se trata de un software libre y gratuito disponible para Linux, Windows y Mac, comúnmente utilizado por la comunidad investigadora. Este programa cuenta con diferentes funciones de gran utilidad para la segmentación automática o semiautomática de imágenes médicas, tal y como se explicará en los siguientes apartados. En la **Figura 23** se pueden observar los distintos paneles disponibles, así como un ejemplo de los tres planos de la imagen médica en los que se puede realizar la segmentación: axial, sagital y coronal.

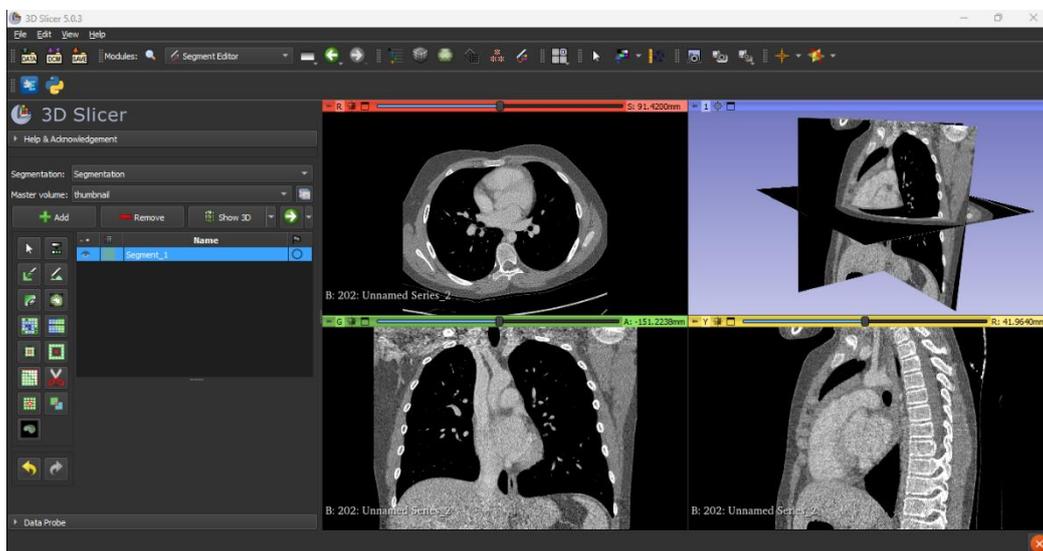


Figura 23. Interfaz de usuario del software de segmentación 3D Slicer

La reconstrucción de los ventrículos comienza con la aplicación de distintos modificadores para optimizar la visualización de la imagen. Aunque el proceso de segmentación varió entre pacientes debido a la necesidad de adaptación que requieren las distintas geometrías y condiciones de la imagen, una estrategia óptima para proceder puede resumirse en los siguientes pasos.

En primer lugar, se aplica un *threshold* sobre el nivel de gris de los píxeles para realizar una segmentación inicial de todas las estructuras que se encuentran delimitadas por los pulmones. Luego, se procede a limpiar manualmente todas las estructuras segmentadas que no pertenecen al corazón. Como se muestra en la **Figura 24 (a)**, este paso da como resultado una estructura maciza que envuelve al corazón completo. A continuación, se aplica de nuevo de un *threshold* para segmentar las estructuras que se visualizan en la imagen con tonos más blancos, es decir, la sangre y los huesos. Tras la limpieza manual de esta segmentación, se aísla únicamente la sangre, tal como se muestra en la **Figura 24(b)**. En este punto, el siguiente paso se ilustra en la **Figura 24 (c)**, y consiste en vaciar el interior de la estructura

maciza inicial, lo cual se logra aplicando un operador booleano de resta entre la primera y segunda segmentación obtenidas. Esto resulta en la segmentación de la pared cardíaca correspondiente a las cuatro cámaras del corazón. Por último, utilizando la sangre como punto de referencia, es posible delimitar las paredes de cada una de las cámaras, lo que permite aislar y obtener la región que forma únicamente los ventrículos.

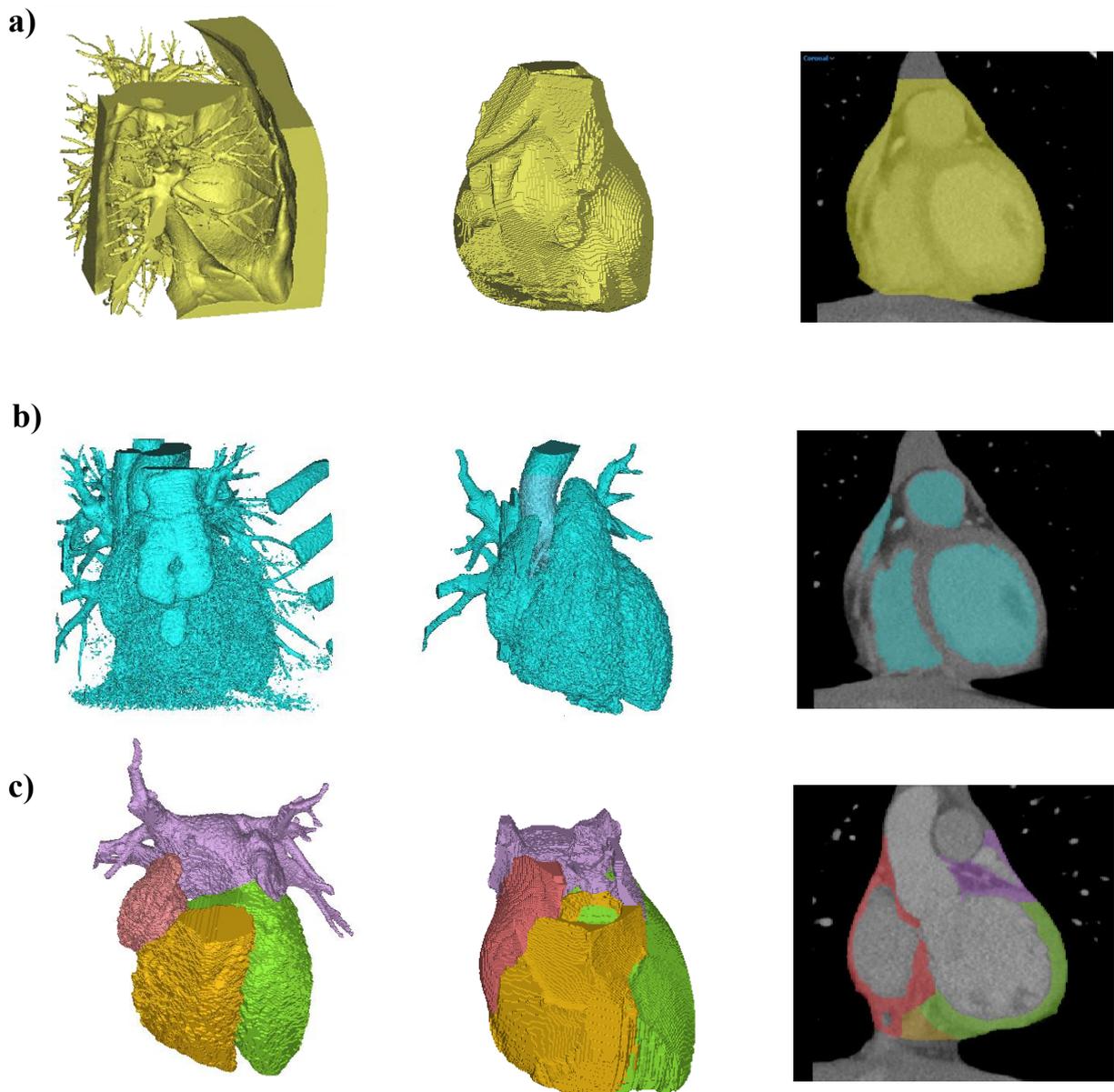


Figura 24. (a) Segmentación maciza del corazón. (b) Segmentación de la sangre interna del corazón. (c) Aplicación de un operador booleano de resta para obtener la segmentación de la pared cardíaca de las cuatro cavidades e identificación de las cuatro regiones cardíacas.

Finalizado el proceso de segmentación, es importante revisar que no quedan agujeros en la malla o regiones que morfológicamente se identifiquen como posibles fuentes de error. Tras esto, la máscara correspondiente a los ventrículos se exporta como una superficie volumétrica.

3.2.2. Generación del modelo bi-ventricular 3D

Tras la segmentación de las imágenes, es necesario obtener un modelo volumétrico de superficie apto para las simulaciones electrofisiológicas. Para ello, se aplica un acondicionamiento de la superficie, la cual se empleará posteriormente para generar el mallado volumétrico.

3.2.2.1. Acondicionamiento de la malla

Debido a la irregularidad que presentan las superficies segmentadas, así como a la posible presencia de pequeños fragmentos aislados residuales de la segmentación, es necesario aplicar un acondicionamiento de la malla. Para este refinamiento se emplean tres softwares: Paraview, Blender y Meshlab.

Paraview (Ayachit, 2015) es una aplicación multiplataforma de código abierto, utilizada fundamentalmente con objetivos de visualización y análisis de datos científicos. Además, este programa cuenta con una gran cantidad de filtros que permiten manipular de forma interactiva las mallas tridimensionales, siendo su filtro *smooth* el empleado durante un primer acondicionamiento de la malla.

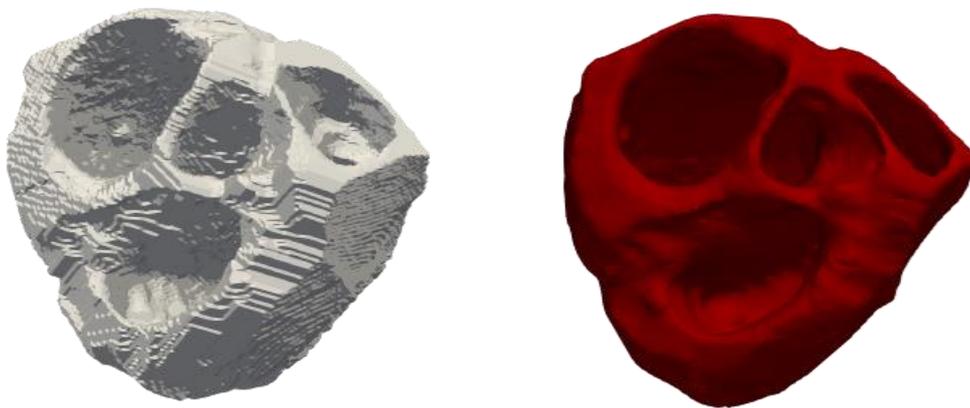


Figura 25. Superficie del ventrículo antes (izquierda) y después (derecha) de la aplicación del filtro de suavizado general *smooth* en Paraview (Ayachit, 2015)

Tras este suavizado general de la superficie, la malla se vuelve a exportar como superficie volumétrica para continuar con un refinamiento local que corrija las imperfecciones residuales. Este se lleva a cabo en Blender (Blender, 2024), un software libre destinado fundamentalmente al modelado, renderizado y a la animación gráfica. En este programa es posible emplear distintas herramientas del *sculpt mode* que permiten modificar la malla a nivel local de forma precisa. Principalmente, se emplea la herramienta *smooth* para continuar con el suavizado superficial. Después de esto, mediante el uso de las herramientas disponibles en el *edit mode* se eliminan todos aquellos vértices que se encuentran aislados, o aquellos que tras el suavizado continúan generando imperfecciones en la malla. Por último, para reducir las irregularidades que hayan podido quedar se aplica el filtro *merge by distance* con el objetivo de deshacer las posibles aglomeraciones de vértices y que la distancia entre ellos sea lo más uniforme posible.

Finalmente, para concluir el proceso de obtención de la malla de superficie acondicionada se emplea Meshlab (Cignoni et al., 2008), un software de código abierto que proporciona herramientas para el modelado tridimensional, comúnmente empleado en la preparación de modelos para impresión 3D. En

este programa se aplica el filtro *Cleaning and repairing* para la eliminación de vértices y caras duplicadas.

3.2.2.2. *Mallado volumétrico de los ventrículos*

El modelo de superficie generado en los pasos anteriores es empleado como molde para la obtención de un modelo de elementos finitos hexaédricos irregulares, formados por 8 vértices y 6 caras, el cual se muestra en la **Figura 26**. Esta forma irregular de los elementos se debe al diferente grado de deformación necesario para recrear la anatomía real del ventrículo, aunque durante el mallado se imponen ciertas condiciones que buscan mantener una distancia nodo-nodo constante, ya que esto es determinante para la resolución del modelo electrofisiológico. La distancia media entre nodos vecinos empleada en la malla ventricular es de 0.4 mm. La selección de este tipo de elementos se debe a que es la configuración empleada para las propagaciones tridimensionales por el software ELVIRA (Heidenreich, 2009), el solver de simulación electrofisiológica empleado en el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B).

La obtención de la malla en elementos hexaédricos se lleva a cabo mediante el uso de MeshGem, un software de licencia privada capaz de generar mallas de alta precisión destinadas a su uso en modelado computacional. El archivo de entrada para la generación de la malla debe de ser en formato .mesh, por lo que de forma previa se emplea el software Gmsh para transformar la malla de superficie de formato .vtk a .mesh. Previamente a esta transformación, la malla de superficie se encuentra en formato .stl, por lo que es necesario convertirla de forma antes a .vtk en Paraview. Los comandos empleados en MeshGems para el mallado son los siguientes:

```
run_mg-hexa.bat -in path/to/input.mesh --out path/to/output.mesh --min_size 0.4 --max_size 0.4 --components outside_skin_only --compute_ridges no --recover_sharp_angles no
```

El archivo de salida de este programa se encuentra en formato .mesh, siendo necesario el uso de un programa generado en Matlab por miembros del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) para su conversión a .vtk.

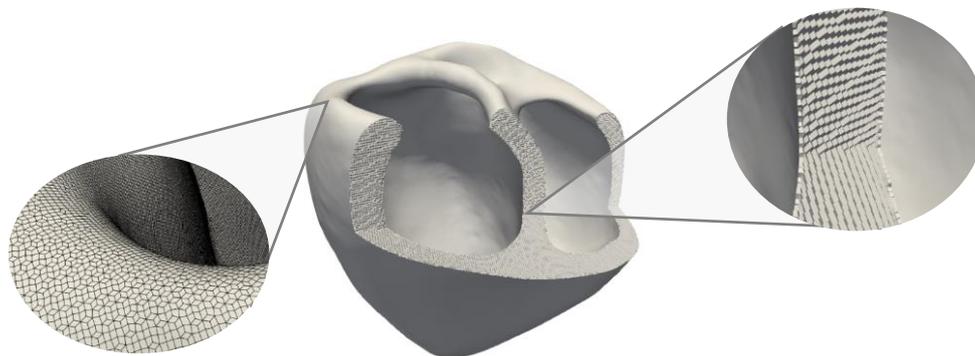


Figura 26. Mallado en elementos hexaédricos irregulares de la anatomía ventricular reconstruida.

3.2.2.3. Preparación para uso en simulación electrofisiológica. Asignación de propiedades.

Etiquetado de la heterogeneidad transmural

Con el objetivo de poder asignar las propiedades electrofisiológicas durante las simulaciones computacionales, es necesario etiquetar los nodos de la malla. Para ello se emplea un código programado en Matlab, desarrollado previamente por miembros del Centro de Investigación e Innovación en Ingeniería Biomédica (Ci2B).

El etiquetado transmural aplicado en el presente trabajo se corresponde con la delimitación de las tres capas propias del tejido cardíaco, suponiendo el endocardio un 17 %, el mid-miocardio un 41 % y el epicardio un 42 % del volumen total. De esta forma, se genera en base a la distancia de los nodos a las superficies interior y exterior del ventrículo, las tres etiquetas que indicarán al solver qué modelo iónico debe resolver en cada uno de los nodos que forman la malla. En la **Figura 27 (a)** podemos ver el resultado de las distancias calculadas respecto a la superficie interna del ventrículo para cada uno de los nodos, mientras que en la **Figura 27 (b)** se puede observar el etiquetado transmural resultante.

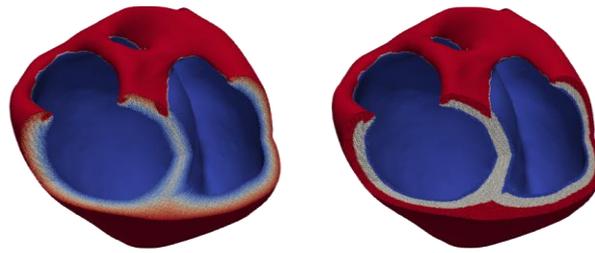


Figura 27. Etiquetado de la heterogeneidad transmural del ventrículo (endo-azul, mid-blanco, epi-rojo)

Orientación de fibras

Tal y como se ha comentado en capítulos anteriores, actualmente existe un extenso conocimiento sobre la disposición de las fibras del miocardio en la pared muscular. Sin embargo, las técnicas de imagen empleadas para la visualización específica de la orientación de fibras de un paciente, como por ejemplo las basadas en tensor de difusión por resonancia magnética (DTW), no pueden aplicarse in-vivo. Por este motivo, para la inclusión de las fibras en los modelos computacionales es necesario recurrir a modelos matemáticos que traten de replicar la realidad.

En el presente trabajo se ha empleado el método propuesto por Sebastián et al. (2010), un modelo matemático basado en las observaciones de Streeter et al. (1969). Este modelo consiste en el cálculo de los ángulos hélice (α_h) y transmural (α_t), definidos por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}\alpha_h &= 1.9 w + 0.86 \\ \alpha_t &= 0.215 \varnothing^2 + 0.0089 \varnothing + 0.0093\end{aligned}\tag{20}$$

siendo w la profundidad a la que se encuentra el elemento a etiquetar en la pared miocárdica, normalizada entre 0 y 1, considerando 0 la superficie del endocardio y 1 la del epicardio. Por otra parte, θ es el ángulo que representa la posición vertical del elemento con relación al eje longitudinal ápex-base.

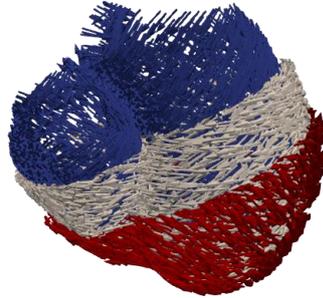


Figura 28. Etiquetado de la orientación de fibras en la malla ventricular.

3.3. Creación del modelo de torso 3D personalizado

3.3.1. Segmentación automática de los órganos del torso

La segmentación de los distintos órganos del torso se ha llevado a cabo mediante el uso de la extensión de 3D Slicer TotalSegmentator (*TotalSegmentator*, 2023; Wasserthal et al., 2023), creada por el departamento de Investigación y Análisis del Hospital universitario de Basilea. Esta es una herramienta de segmentación automática que se basa en técnicas de *Deep Learning* utilizando la arquitectura de red nnU-net (Isensee et al., 2021). Es capaz de segmentar la mayoría de las estructuras anatómicas principales del cuerpo humano. Gracias al uso de esta herramienta se han conseguido segmentaciones de alta calidad, reduciendo un proceso de obtención que solía durar varias semanas a un promedio de 7 minutos por paciente.

Cabe destacar que, a pesar de que el segmentador automático también proporciona una segmentación del tejido cardíaco, se ha preferido mantener la forma tradicional (segmentación manual) de obtención de la malla ventricular, ya que se consiguen resultados mucho más precisos. Esto resulta de menor importancia en el caso de la segmentación de los órganos circundantes al corazón a la hora de calcular la propagación a torso, pero el hecho de recrear la anatomía con la máxima precisión posible juega un papel clave en el cálculo de la propagación en la malla cardíaca.

Para el presente trabajo, se ha decidido reconstruir aquellos órganos que más influyen en la propagación a torso debido a su proximidad al corazón, tamaño y disposición anatómica, siendo estos los más empleados tradicionalmente en las simulaciones computacionales que incluyen la heterogeneidad del torso (Bradley et al., 2000; Ferrer Albero, 2017; Keller et al., 2010). Entre ellos se encuentran los siguientes: ventrículo, sangre, huesos, pulmones e hígado. Tal y como se hizo en el estudio desarrollado por Ferrer et al. (2017), tejidos como la grasa o el músculo esquelético no han sido directamente

incluidos y se han considerado como un único volumen de tejido envolvente del resto de órganos, al cual se le ha denominado torso general.

Una vez se tienen las máscaras de segmentación en 3D Slicer, se procede a exportarlas como superficies volumétricas, siendo necesario asegurarse de que estas no presentan solapamientos con la malla ventricular segmentada de forma manual. De lo contrario, durante el proceso de etiquetado se podrían generar errores. Para ello, se importa la malla cardíaca segmentada manualmente a 3D Slicer, y se aplican operaciones booleanas de resta entre ella y los órganos circundantes (sangre vascular, pulmones, hueso e hígado) manteniendo siempre intacta la morfología del ventrículo y modificando las otras. Además, es importante que se elimine la sangre segmentada en el interior de los ventrículos, la cual se obtendrá más adelante de otra forma que ofrece mejores resultados.

A la salida de la herramienta de segmentación automática se cuenta con las siguientes estructuras: sangre vascular (localizada fuera de las cavidades ventriculares), hueso, pulmón e hígado. Es importante tener en cuenta que la sangre vascular incluye, tanto la que se encuentra en el interior de los vasos sanguíneos, como la que se encuentra en el interior de las aurículas. Además, dado el reducido espesor de la pared auricular, se ha decidido no incluir su reconstrucción debido a su baja influencia en la computación de la propagación hacia el torso desde los ventrículos, en comparación con el elevado coste temporal que implica realizar una segmentación precisa de esta estructura.

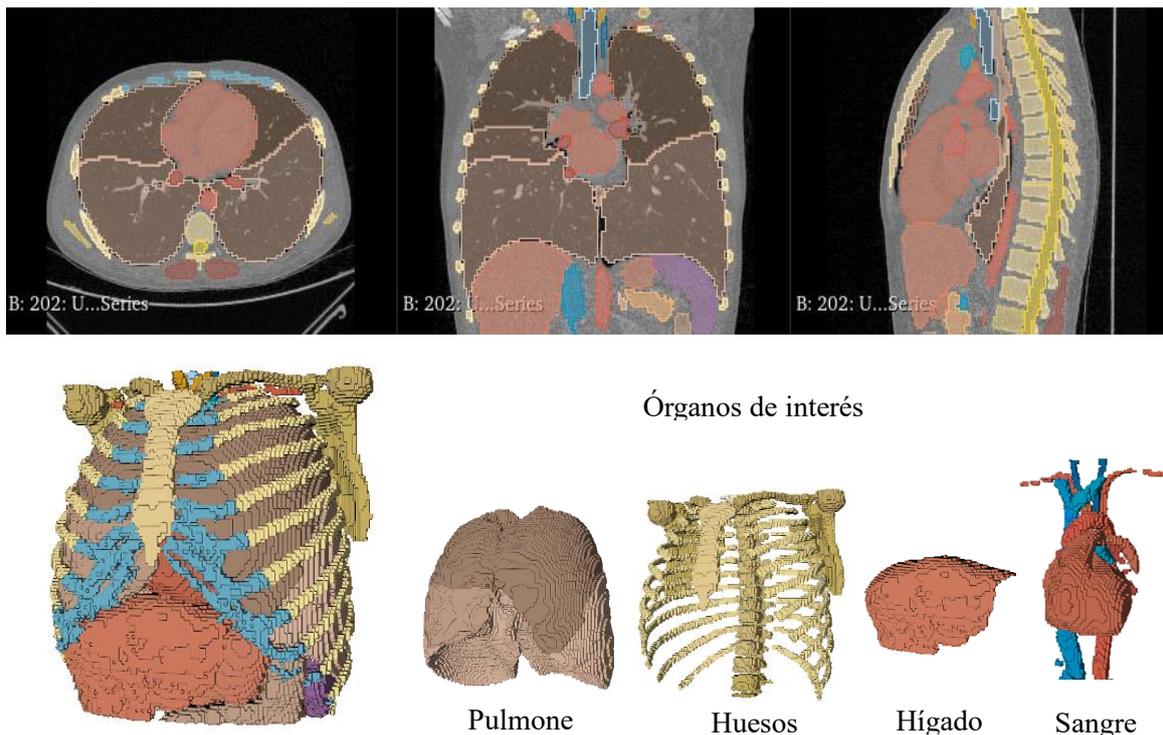


Figura 29. Segmentación automática de los órganos del torso mediante la herramienta totalSegmentator.

3.3.2. *Obtención de la malla de elementos finitos del torso*

Una vez se dispone de las mallas volumétricas de los distintos órganos de interés, al igual que en el caso de la reconstrucción de la malla ventricular, se procede al uso de un software para su mallado en elementos finitos. El software elegido para esto es Tetgen (Si, 2015), un programa empleado para generar mallas tetraédricas a partir de superficies volumétricas tridimensionales trianguladas. Tetgen recibe como entrada el conjunto de superficies tridimensionales que representan los órganos embebidos en el torso general, e identifica cada cavidad cerrada como una partición a la cual se le asigna un ID único.

Aunque Tetgen es una herramienta comúnmente utilizada para la reconstrucción de mallas con fines similares a los de este trabajo, presenta dos inconvenientes principales que complican significativamente el proceso de mallado. Estos dos inconvenientes son: que las superficies de entrada no se pueden chocar entre sí, y que no pueden existir aristas intersecadas, también conocidas como *manifold edges*. En el caso de que estos dos problemas no sean solucionados, Tetgen no será capaz de proporcionar un mallado del interior de las superficies. Esto es un grave problema debido a la complejidad de las formas anatómicas que se están reconstruyendo, su gran tamaño en relación al volumen medio de los elementos que conforman la malla, así como al elevado número de reconstrucciones que se tienen que llevar a cabo en este trabajo, suponiendo un punto de gran consumo de tiempo y recursos en el *pipeline* del proyecto.

Tras el análisis de la problemática, se llega a la conclusión de que no es necesario contar con superficies lisas para los diferentes órganos una vez el torso se encuentra mallado, ya que esto no afecta al cálculo de la propagación. El único requisito que el *solver* demanda a la malla de torso es que esta cuente con diferentes etiquetas que asignen un identificador único a cada uno de los tejidos presentes, ya que esto permitirá la correcta aplicación de los diferentes valores de conductividad durante el cálculo de la propagación. Con el objetivo de conseguir esto, se propone el método explicado en las siguientes secciones, como solución que evita llevar a cabo un procesamiento y acondicionamiento de las mallas de los órganos exhaustivo, al mismo tiempo que garantiza el correcto modelado de la heterogeneidad del torso.

Para ello será necesario mallar en elementos finitos tetraédricos el interior de la superficie externa del torso, conteniendo este en su interior los ventrículos con las cavidades internas tapadas. La idea fundamental de la solución propuesta se muestra en la **Figura 30**. Consiste crear una primera estructura maciza, mallada en Tetgen partiendo de una superficie volumétrica compuesta únicamente por la superficie del ventrículo con las cavidades cerradas y la superficie exterior del torso, el cual engloba a la anterior. Seguidamente, se evalúa a qué órgano pertenece cada uno de los elementos tetraédricos obtenidos, generando de esta manera el etiquetado del volumen.

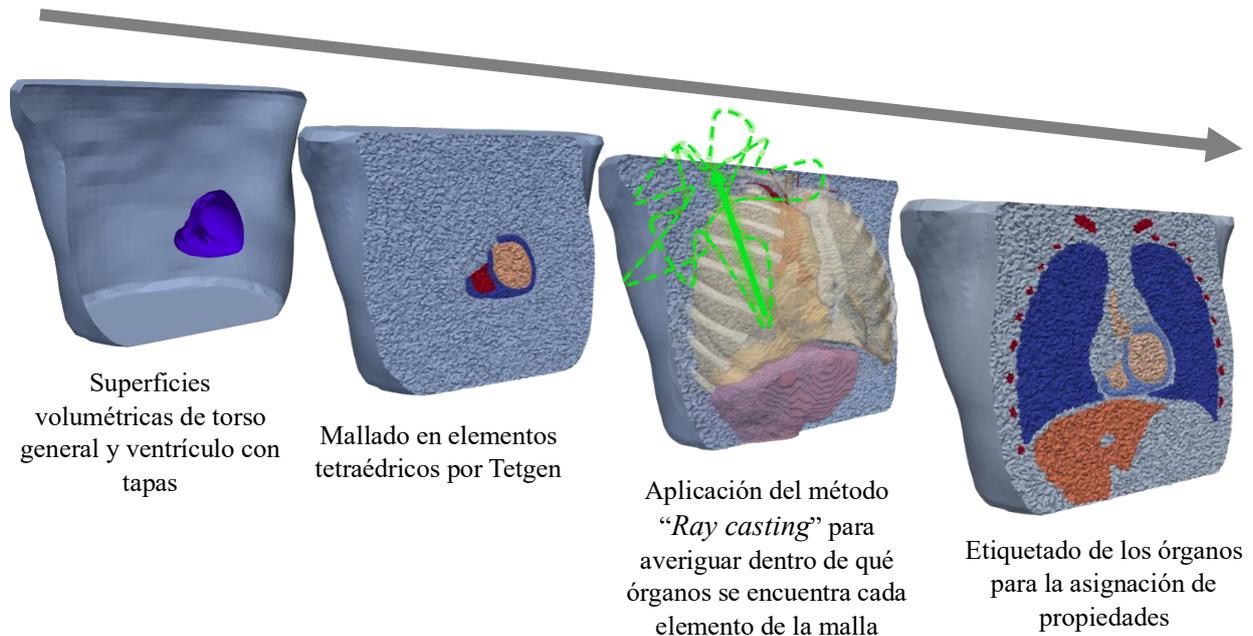


Figura 30. Proceso de mado en elementos finitos del torso y etiquetado automático de los IDs de los órganos (.Elaboración propia)

3.3.2.1. Generación de la superficie externa del torso y cerrado de las cavidades ventriculares previas al mado volumétrico

De forma manual mediante la simple aplicación de un *threshold*, se obtiene en 3D Slicer la segmentación de la superficie exterior del torso que envuelve al resto de órganos. Una vez se tiene esta máscara, se aplica la herramienta *grow* para engrosarla 1-2 mm, consiguiendo así separar esta superficie exterior del resto de órganos y evitar el solapamiento. Después de esto, la malla se exporta como superficie volumétrica y se procede a su remallado en Meshlab mediante la aplicación del filtro *remeshing: isotropic explicit remeshing*, estableciendo una medida *world unit* de 4 mm. Con esto lo que se consigue es definir el tamaño de las aristas de los elementos triangulares que serán empleados como inicio de la construcción de la malla de elementos finitos, ya que el software mallador mantiene intactas las superficies de entrada. Gracias a esto, y algunas restricciones a la hora de ejecutar Tetgen, se consiguen elementos de tamaño homogéneo.

La sangre del interior de las cavidades ventriculares también es reconstruida, pero es necesario aplicar un método diferente a la segmentación. Con esto lo que se pretende es que la sangre interna del ventrículo se adapte perfectamente a la pared del endocardio, sin presentar solapamientos o espacios vacíos. De no ser corregidos, estos huecos serán interpretados por Tetgen como tejido perteneciente al torso general.

El proceso de reconstrucción de la sangre intracavitaria comienza eliminando esta región de la segmentación de la sangre obtenida en el segmentador automático, de forma que esta estructura vascular no se solape ni con la pared cardíaca, ni se introduzca en sus cavidades. De esta forma se habrá aislado la sangre del interior de los principales vasos sanguíneos y aurícula.

A continuación, se carga la malla volumétrica de elementos hexaédricos del ventrículo en Paraview, y se obtiene su superficie triangulada mediante la aplicación de los filtros *extract surface*, seguido de *triangulate*. Esta malla, de nuevo se exporta como superficie volumétrica y se importa en Blender para proceder a la creación de unas “tapas” en las válvulas, de forma que se generen dos volúmenes intracavitarios cerrados. Para ello se seleccionan caminos continuos alrededor de las válvulas, se construye un ribete mediante la aplicación de la herramienta *extrude* en el *edit mode*, se aplica la herramienta *fill* para cerrar la cavidad y, finalmente, se triangula la malla mediante la herramienta *triangulate*. En la **Figura 31** podemos ver este proceso ilustrado.

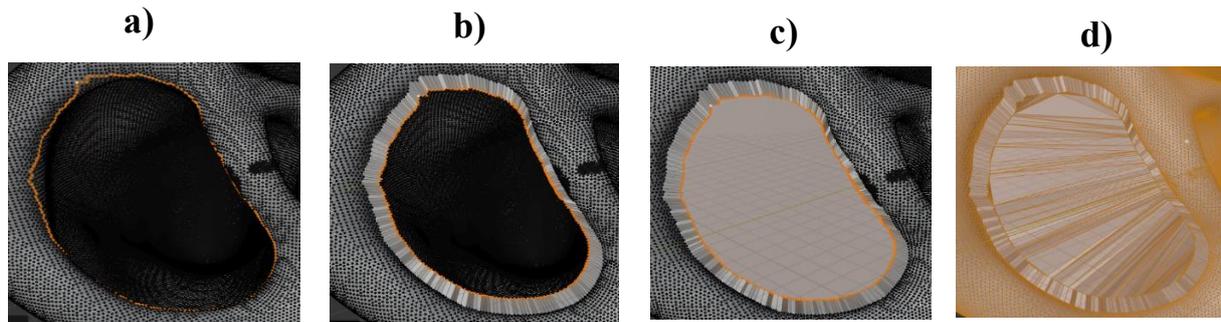


Figura 31. Proceso de tapado de los ventrículos en Blender para la obtención del volumen intracavitario. (a) Creación de un camino cerrado de selección de nodos alrededor de las válvulas. (b) Extrusión para la formación de un pequeño ribete. (c) Tapado de la cavidad

La malla ventricular con las cavidades cerradas se exporta de Blender como superficie volumétrica y se carga en Meshlab, donde se procede a la selección de las nuevas caras añadidas empleando la herramienta de selección *selection faces with edges longer than...* Será necesario ajustar la medida para seleccionar únicamente las caras nuevas, tal y como se muestra en la **Figura 30(a)(b)**. Finalmente, se procede al remallado de estas mediante la aplicación de la herramienta *remeshing: isotropic explicit remeshing*, activando la opción *remesh only selected faces* y estableciendo una medida *world unit* de 4mm, obteniendo el resultado que se observa en la **Figura 30(c)**. Con este proceso, lo que se pretende es hacer que las superficies de las tapas sean más homogéneas y cuadren con la medida de mallado que se impondrán al software mallador, ya que como se ha comentado anteriormente, este mantiene las superficies de entrada intactas y las emplea como molde en la construcción de la malla de elementos finitos.

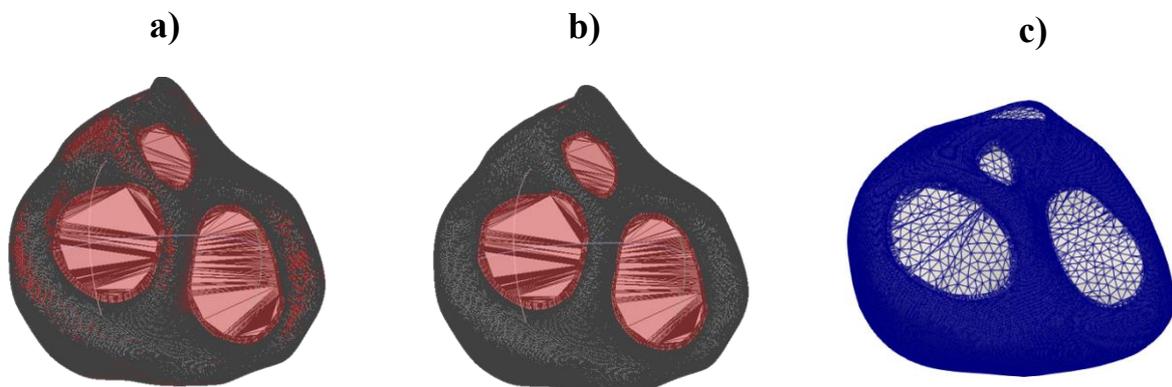


Figura 32. (a) Selección de los elementos con aristas de tamaño mayor o igual a 0.49 mm. (b) Selección de los elementos con aristas de tamaño mayor o igual a 0.6 mm. (c) Resultado final tras el remallado de las tapas.

Por último, se cargan las dos mallas volumétricas (torso general + ventrículos tapados) en Paraview y se unen mediante el filtro *Append Dataset*, antes de ser exportadas como una única estructura final.

3.3.2.2. *Mallado volumétrico del torso en elementos finitos*

El fichero obtenido en el paso anterior se utiliza como entrada de Tetgen para el mallado en elementos tetraédricos, empleando el siguiente comando:

```
./tetgen -pYaq1.1kVCa7.5
```

-p: Indica a TetGen que debe realizar una triangulación de Delaunay restringida en una superficie 3D especificada.

-Y: Conserva la malla de la superficie de entrada (no la modifica).

-A: Asigna atributos a tetraedros en diferentes regiones, es decir, permite tener el etiquetado de los órganos.

-q1.1: Refina la malla (para mejorar su calidad). El número 1.1 establece una ratio radio/lado no mayor de 1.

-k: permite a TetGen incluir tetraedros con ángulos agudos si es necesario, en lugar de forzar la malla a evitar todos los ángulos agudos.

-V: habilita el modo "verbose", lo que significa que TetGen proporcionará información detallada durante el proceso de generación de la malla.

-C: genera una lista de estadísticas de la calidad de la malla.

-a7.5: Aplica una restricción de volumen máximo del tetraedro. En este caso 7.5 mm^3 es el volumen de un tetraedro regular de arista 4mm. Con esto se pretende conseguir una malla lo más homogénea posible.

3.3.2.3. *Etiquetado automático de los órganos y asignación de propiedades.*

El etiquetado de la malla de torso es uno de los procesos necesarios para que la propagación se produzca de forma correcta, siendo empleado para indicarle al *solver* mediante un ID único la conductividad que presenta cada uno de los tejidos.

Una vez obtenida la malla de torso en elementos finitos tetraédricos sin etiquetar, se propone el uso de un algoritmo que se encargue de evaluar automáticamente cada uno de los centroides de los tetraedros generados para identificar dentro de qué órgano se encuentran, asignándole al elemento el correspondiente ID.

El algoritmo empleado para esto fue programado por Tuszynski (2024), se encuentra disponible online para Matlab y está basado en el método de "Ray casting" o lanzamiento de rayos propuesto por (Moller & Trumbore, 1997). Este método permite determinar si un punto (en este caso el centroide de cada tetraedro) está dentro o fuera de un poliedro cerrado (representado por la superficie volumétrica de cada órgano). El proceso se puede describir de la siguiente manera:

1. Para cada centroide de los elementos que conforman la malla obtenida con Tetgen, la cual se corresponde con la **Figura 30 (b)**, se realiza lo siguiente:

- 1.1. Se lanza un rayo desde el punto hacia una dirección aleatoria.
 - 1.2. Se calcula la intersección del rayo con cada cara triangular de la superficie del órgano empleando las coordenadas baricéntricas.
 - 1.3. Se cuenta el número de intersecciones del rayo con la superficie del órgano.
2. La clasificación se realiza de la siguiente manera:
 - Si el número de intersecciones es impar, el punto se considera dentro del órgano.
 - Si el número de intersecciones es par, el punto se considera fuera del órgano.
 3. En caso de que el rayo casualmente intersecase con el borde de un triángulo, el proceso se repite modificando su dirección hacia una nueva aleatoria. Además, si se identifica que el punto se encuentra sobre la superficie, se considera parte de este órgano.

Este algoritmo ha sido adaptado para su uso en el presente trabajo, de forma que para cada órgano se evalúa la pertenencia al mismo de cada uno de los centroides de los elementos tetraédricos que componen la malla del torso. Cabe destacar que los argumentos de entrada son:

- La malla tetraédrica en formato .vtk generada por Tetgen.
- Un fichero .csv con las coordenadas de los centroides de los elementos (puntos a evaluar), previamente calculados en Paraview mediante la aplicación del filtro *cell centers* sobre la malla completa de torso en tetraedros.
- Las mallas volumétricas de superficie de los órganos en formato .stl. Es conveniente que antes de emplearlas sean remalladas mediante la aplicación del filtro *remeshing: isotropic explicit remeshing* en MeshLab, con el objetivo de disminuir el número de caras triangulares y reducir los tiempos de computación. El remallado empleado en el presente trabajo ha sido definido mediante el parámetro *world unit* del filtro a 5 mm.

3.4. Generación del sistema de conducción

Para la creación del sistema de conducción cardíaco se propone un nuevo método de modelado, que no solo es capaz de replicar de forma anatómicamente realista la morfología del sistema His-Purkinje del corazón humano, sino que también es capaz de reproducir el patrón de activación de este, lo cual se refleja en la morfología y duraciones de onda en la señal de ECG simulada.

El desarrollo del nuevo método de generación del sistema de conducción eléctrica anatómicamente realista se ha llevado a cabo de forma progresiva, validando cada una de las fases mediante simulaciones. De esta forma el proceso de mejora se puede dividir en dos aproximaciones:

- 1) Método de estimulación fascicular basado en el uso de capa rápida descrito por Cardone-Noott et al. (2016).

- 2) Propuesta de transformación de la metodología anterior para la obtención de un resultado equivalente, pero modelando una red de Purkinje anatómicamente realista basada en el algoritmo descrito por Costabal et al. (2016).

Para comenzar con el desarrollo del sistema de conducción cardíaco, es importante tener en cuenta el patrón de activación que resulta de la propagación del impulso nervioso. En la **Figura 33** podemos ver el resultado de uno de los estudios de mayor relevancia en el ámbito de la actividad cardíaca humana en adultos, desarrollado por Durrer et al. (1970).

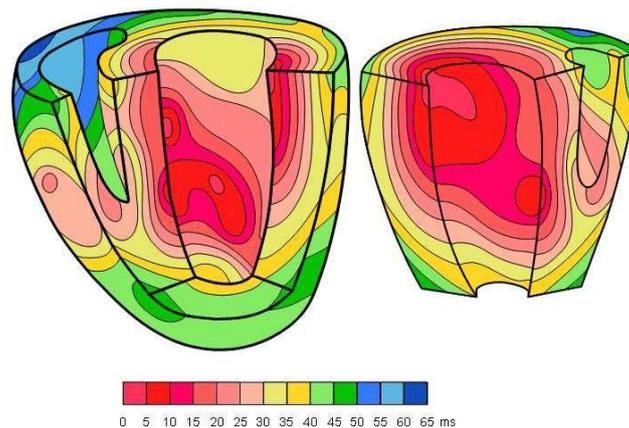


Figura 33. Representación del patrón de activación mediante las isócronas medidas en el ventrículo humano aislado por Durrer et al. (1970).

Este estudio revela, en relación al ventrículo izquierdo, la existencia de tres áreas de activación temprana (área superior en la pared periseptal anterior, área central en la superficie del septo interventricular izquierdo y área posterior periseptal a un tercio de la distancia ápex-base). Analizando la **Figura 33**, se puede observar que estas regiones se activan entre los 0-5 ms de forma sincrónica en la cavidad ventricular izquierda y aumentan de tamaño hasta volverse confluyentes entre los 15-20 ms, siendo el área posterobasal la última en activarse. Asimismo, se observó una mayor velocidad de propagación en el endocardio respecto al resto del músculo cardíaco, algo lógico dada la presencia de las fibras de Purkinje, cuya velocidad de conducción es superior a la del resto del tejido muscular (Desplantez et al., 2007). Además, el frente de onda alcanza la superficie del epicardio izquierdo después de 30 ms desde el inicio de la despolarización ventricular.

En lo que respecta al ventrículo derecho, la despolarización endocárdica comienza entre los 5 y 10 ms posteriores al inicio de la despolarización del ventrículo izquierdo, cerca de la inserción del músculo papilar anterior (localización en la que se ha observado una gran variabilidad (Cardone-Noott et al., 2016)). A continuación, alrededor de los 20 ms, se produce la despolarización del septo y la pared libre, siendo el área posterobasal la última región en despolarizarse, lo cual ocurre entre los 60-70 ms.

Finalmente, cabe puntualizar que en el estudio llevado a cabo de Durrer et al. (1970) también se estudian las diferencias entre corazones de perros en cuanto a la velocidad de conducción, observándose un aumento de la velocidad de conducción ex vivo (50-62 cm/s) en comparación con su estado in vivo (35-40 cm/s). Esto sugiere que el proceso de aislamiento del corazón podría implicar una desviación en la

medida de la velocidad de conducción, de forma que los tiempos de activación recopilados podrían estar sobreestimados, aunque en principio esto no debería afectar a la morfología de las isócronas.

3.4.1. Simulaciones fasciculares con capa rápida isotrópica en el endocardio

Con el objetivo de reproducir los resultados experimentales obtenidos por (Durrer et al., 1970), se ha replicado la propuesta expuesta en Cardone-Noott et al. (2016), que consiste en emular el efecto de la red de Purkinje mediante la creación de una capa endocárdica de conducción rápida isotrópica. Un resumen de las principales características de las pruebas que se proponen a continuación se muestra en la **Figura 34**. La creación de la capa de conducción rápida isotrópica se realiza mediante la aplicación del algoritmo de Dijkstra (1959), un algoritmo empleado para la determinación del camino más corto en un grafo. Dado un vértice de origen, se calcula el camino más corto desde este punto al resto de nodos del grafo. En el contexto en el que nos encontramos, la superficie del endocardio es entendida como el grafo, cada nodo de la malla constituye un vértice de este grafo, y las aristas entre nodos adyacentes se emplean para calcular los pesos de propagación. Estos pesos asignados a cada una de las aristas consisten en el tiempo de propagación entre nodos, calculado como la longitud de la arista dividida por la velocidad de la capa rápida, y se emplean para encontrar el camino más corto que se debe seguir desplazándonos por las aristas para llegar desde un nodo ya alcanzado por el estímulo al resto de nodos aún desactivados del grafo. Una vez calculados los tiempos de llegada del estímulo, estos serán empleados como tiempos a introducir como estímulos en el *solver* ELVIRA, de forma que se fuerza a que la propagación sobre la superficie del endocardio tenga una velocidad aumentada en comparación con el resto del tejido.

Para cada uno de los pacientes, se ha empleado como origen de la propagación los puntos de estimulación temprana propuestos por Cardone-Noott et al. (2016). A partir de ellos, se ha utilizado el algoritmo de Dijkstra para el cálculo de los tiempos de estimulación de los nodos de superficie del endocardio, empleando una velocidad de conducción personalizada a la edad y malla del paciente. En el caso de los pacientes 1, 3, 6 la velocidad empleada es de 3.5 m/s, para los pacientes 4, 8 es de 2.5 m/s y para los pacientes 7, 14, 15 es 2.3 m/s. Más información sobre este parámetro y su ajuste se puede encontrar en la sección de resultados. Con estos tiempos de estimulación se ha realizado para cada paciente una simulación electrofisiológica monodominio, empleando el *solver* ELVIRA (Heidenreich, 2009), de una duración total 500 ms. En ellas se ha introducido un estímulo de 2 ms de duración y 900 pA/pF en cada uno de los nodos de la superficie del endocardio, en el momento de llegada del estímulo calculado según el algoritmo de Dijkstra.

En cuanto a la velocidad de conducción del resto de tejido cardíaco, se ha mantenido la misma velocidad longitudinal (0.61 m/s) y transversal (0.29 m/s) para las tres capas, siendo empleado el mismo valor para todos los pacientes. Más información sobre estos parámetros y su ajuste se puede encontrar más adelante en la sección de metodología. En cuanto al modelo electrofisiológico empleado en este set de pruebas, se trata del modelo de (O'Hara et al., 2011), modificado tal y como se explica posteriormente. Además, para cada uno de los pacientes también se han aplicado modificaciones dependiendo de la edad y el sexo.

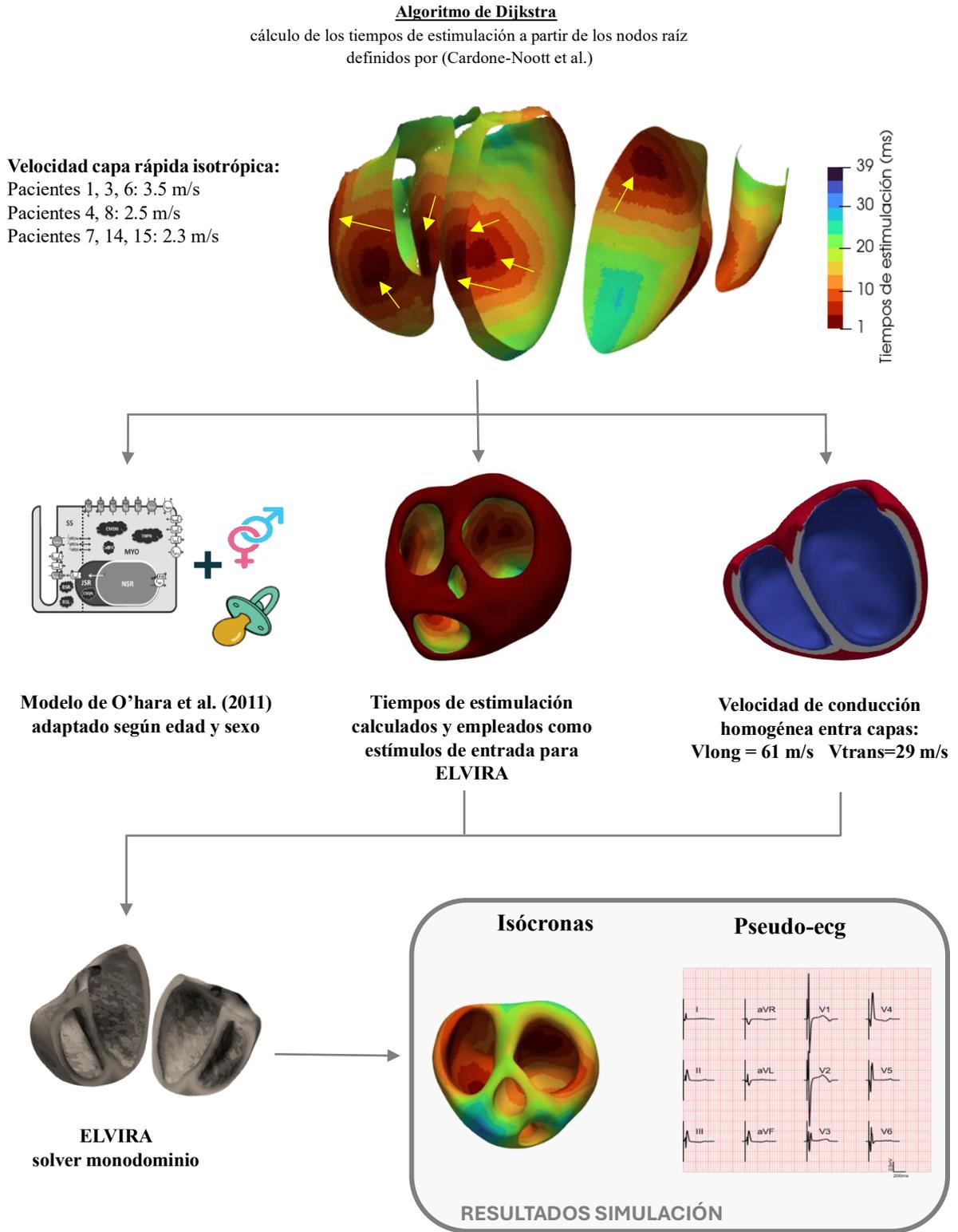


Figura 34. Principales características de las simulaciones fasciculares con capa rápida endocárdica isotrópica. (Elaboración propia)

3.4.2. Simulaciones con sistema de conducción cardíaco anatómicamente realista

Llegados a este punto, se plantea la transición de la metodología anterior (capa rápida isotrópica) hacia la construcción de un sistema de Purkinje anatómicamente realista, capaz de reproducir el patrón de activación ventricular fisiológico.

En primer lugar, es importante tener en cuenta la morfología anatómica que presenta el sistema de conducción cardíaco, la cual se detalla con mayor profundidad en la sección de introducción.

Como ya se ha comentado, a nivel anatómico, el complejo His-Purkinje presenta dos ramas principales que se dirigen cada una hacia un ventrículo. Una vez han penetrado en las cavidades ventriculares, se dividen en subramas (tres en el izquierdo y dos en el derecho). Estas subramas se subdividen en muchas otras que forman una intrincada red, conocidas como fibras de Purkinje, al final de las cuales se encuentran los PMJ. Estos puntos son las únicas regiones en las que se produce un acoplamiento eléctrico entre el sistema de conducción cardíaco y el miocardio.

El modelado del sistema de conducción se ha dividido en dos fases: construcción de las fibras de Purkinje y construcción del haz de His.

Modelado de las fibras de Purkinje

La generación de las fibras de Purkinje se ha basado en el algoritmo desarrollado por Costabal et al. (2016) para la generación de un modelo tridimensional del sistema de conducción cardíaca en corazones humanos, capaz de simular las principales características de la excitación y transmisión del impulso nervioso en él. Este código se encuentra disponible online, programado en Python, y cuenta con diferentes archivos: Branch3D.py, create_fractal_tree.py, FractalTree.py, Mesh.py, ParaviewWriter.py y parameters.py.

El algoritmo funciona en dos pasos: la generación de una red fractal bidimensional y su proyección sobre una superficie tridimensional no lisa. La capacidad de generar redes fractales sobre una superficie no lisa es una de las principales ventajas que ofrece este algoritmo en comparación con los desarrollados hasta el momento de su publicación. La relevancia de este hecho radica en que los músculos papilares suelen encontrarse totalmente cubiertos por las fibras de Purkinje (Veenstra et al., 1984), siendo el origen de severas arritmias y fibrilaciones ventriculares una interacción disfuncional en estas localizaciones (Li et al., 1992; Pak et al., 2006). La complejidad anatómica e irregularidad de estas regiones suponen un punto crítico para el modelado del sistema de conducción, algo que se ve solventado con el uso de este algoritmo.

En primer lugar, se genera una red fractal a partir de un nodo y una rama inicial de determinada longitud personalizable, que crece en una dirección establecida mediante la selección de un nodo secundario. A continuación, esta rama inicial se divide en otras dos, repitiéndose este proceso de forma recursiva hasta ocupar la totalidad de la superficie endocárdica.

La forma de la red viene determinada por tres parámetros personalizables: la longitud de rama, el ángulo de la rama y el parámetro de repulsión. Este último se encarga de controlar la curvatura de la rama,

siendo mayor la repulsión al aumentar este factor. Otro aspecto a tener en cuenta es la existencia de un parámetro de tolerancia que determina el cese de crecimiento de las ramas. Este parámetro consiste en una distancia mínima entre dos nodos de las ramas no principales, de forma que cuando dos ramas van a colapsar, el algoritmo detiene el crecimiento. En el presente proyecto, el algoritmo se ha modificado para desactivar la acción de este parámetro y que las redes generadas sean cerradas, ya que lo que se busca es que la red Purkinje recree una propagación isotrópica sobre el endocardio ventricular.

Finalmente, cabe destacar que el algoritmo introduce una cierta aleatoriedad en el tamaño y orden de crecimiento de las ramas, así como en la curvatura de estas, todo ello con el objetivo de proporcionar un aspecto natural a la red.

Como ficheros de entrada, únicamente se necesita la superficie de los endocardios triangulada. Para ello, se carga la malla ventricular .vtk mallada en elementos hexaédricos en Paraview, y se aplica el filtro *Extract Surface*, seguido de un *threshold* sobre la etiqueta *endoToEpi* seleccionando la etiqueta 0 (endo). A continuación, se aplica de nuevo el filtro *extract surface*, y se triangula la superficie mediante el filtro *triangulate*. Por último, se aplica un *clip* para eliminar aquellas regiones en las que no queremos que exista red, y se exporta el resultado como un fichero .obj.

El código deberá ser ejecutado dos veces, una para cada ventrículo. Para ello, se han personalizado alguno de los parámetros de entrada con el objetivo de obtener el resultado deseado en cada malla. De esta forma se obtiene para cada uno de los ventrículos una malla en formato .vtu con la red de fibras de Purkinje, además de una lista en la que se identifican aquellos nodos que se consideran PMJ. Por último, esta red es convertida a formato .vtk mediante el uso de Paraview, obteniendo como resultado final dos mallas 3D compuestas por segmentos lineales 1D que se extienden adaptándose perfectamente a la superficie del endocardio ventricular.

Modelado del haz de His

Llegados a este punto, se procede a la creación del haz de His, de forma que este garantice que la propagación del impulso eléctrico se genera tal y como se ha observado en estudios experimentales. El objetivo del presente apartado es crear una red de Purkinje que garantice una propagación isotrópica del estímulo nervioso sobre el endocardio, de forma equivalente a la obtenida anteriormente con el uso de una capa rápida. Con este fin, se ha diseñado un haz de His que discurre desde la posición del nodo auriculo-ventricular hasta los puntos de estimulación temprana empleados en el trabajo de Cardone-Noott et al. (2016), lugar donde se inserta en la red de Purkinje y comienza la distribución del impulso nervioso a través de ella.

Es importante tener en cuenta que no todos los puntos de estimulación temprana se encuentran a la misma distancia del nodo auriculo-ventricular en las mallas cardíacas, siendo un reto conseguir que estas regiones se estimulen al mismo tiempo, tal como se lleva a cabo en las simulaciones fasciculares del apartado anterior. Para conseguir esto, se ha diseñado el algoritmo explicado en la **Figura 35**:

1. Localización de los nodos de estimulación temprana (naranja) sobre la superficie del endocardio triangulada, así como la del nodo final de la rama de His principal (azul), tanto para el ventrículo derecho como izquierdo.

2. Aplicación del algoritmo de Dijkstra para la identificación del nodo de estimulación temprana más lejano al nodo auriculo-ventricular mediante el cálculo del camino más corto que une los pares de puntos (nodo auriculo-ventricular y nodo de estimulación temprana). Seguidamente, se genera la primera rama de conexión y se guarda la distancia de la rama más larga, la cual se ha denominado L_{max} . Esta identificación se hace de forma global para el endocardio del ventrículo izquierdo y el del derecho.
3. Aplicación del algoritmo de Dijkstra para calcular la distancia desde el nodo final de la rama principal del haz de His a todos los nodos de la superficie del endocardio. Este cálculo se lleva a cabo de forma independiente para cada uno de los endocardios.
4. Aplicación del algoritmo de Dijkstra para calcular las distancias desde cada nodo de estimulación temprana a todos los nodos de la superficie del endocardio. Este cálculo se lleva a cabo de forma independiente para cada uno de los endocardios.
5. Poniendo en común las distancias calculadas cuando el inicio del estímulo se localiza en el nodo final de la rama principal del haz de His, y las distancias calculadas desde cada uno de los puntos de estimulación temprana, se aplica una condición de selección del punto medio de unión para cada par de nodos (nodo auriculo-ventricular y nodo de estimulación temprana).
6. La condición de selección es que la suma de las distancias entre el nodo final del haz de His y el punto medio (L_1), y entre el punto medio y el nodo de estimulación temprana (L_2), sea igual a la longitud de la rama más larga encontrada previamente ($L_1 + L_2 = L_{max}$). Además, también se ha definido una restricción que sitúe el punto medio en una región central, con el objetivo de que la nueva rama sea lo más lineal posible.

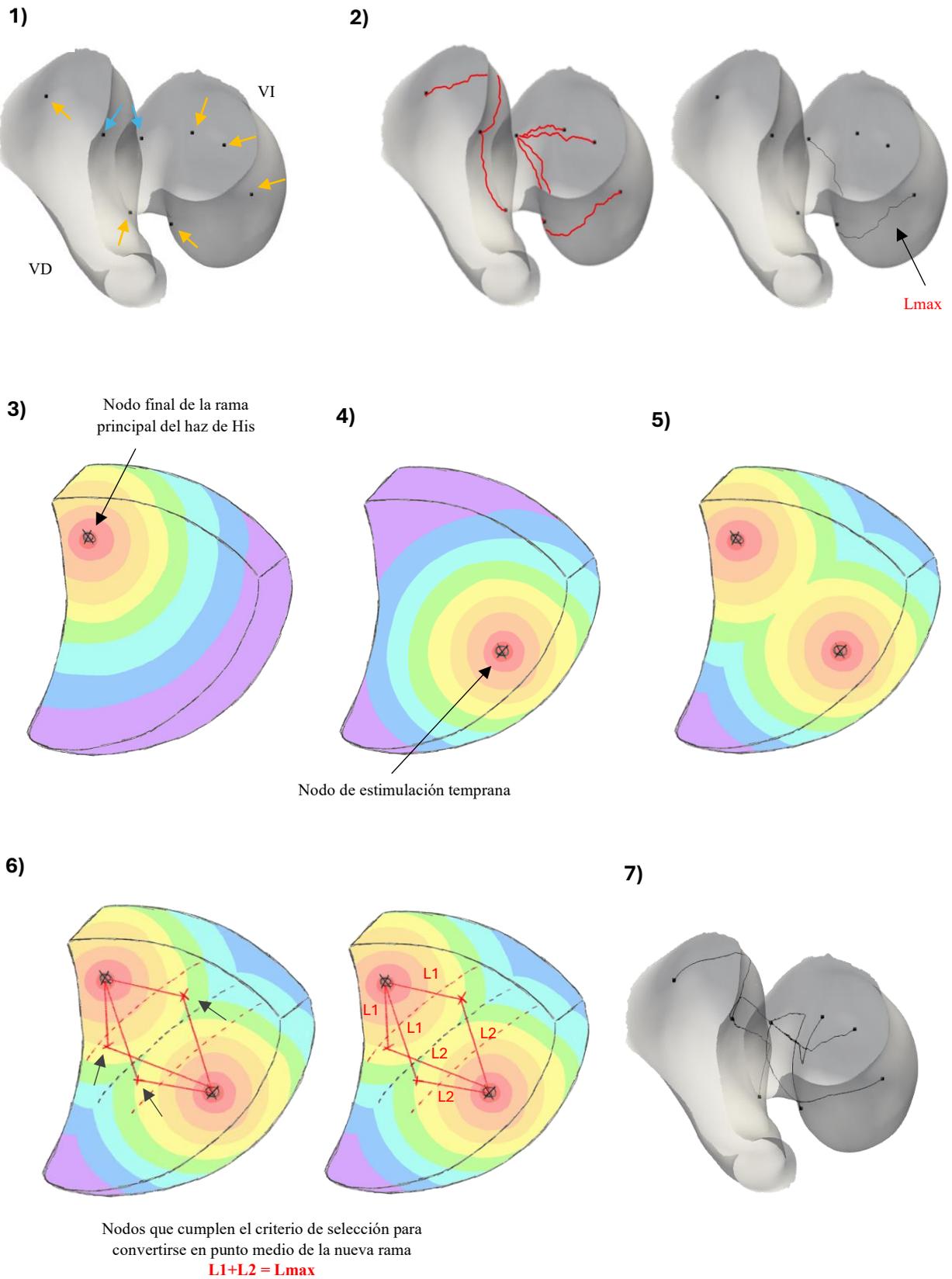


Figura 35. Pasos del algoritmo de creación del haz de His. (Elaboración propia)

Acoplamiento del sistema de conducción y la malla ventricular

Una vez finalizado el proceso de modelado del sistema de conducción cardíaco, se procede al acoplamiento de este a la malla ventricular. Para ello, se ha empleado un código generado previamente por miembros del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B). Este recibe como archivos de entrada la malla ventricular de elementos hexaédricos, así como la malla del sistema de conducción. A partir de ellas, genera cuatro uniones entre cada uno de los PMJ de la red de Purkinje y los cuatro nodos más cercanos pertenecientes a la malla ventricular. Estas uniones consisten en cuatro nuevos elementos que se modelan como resistencias en paralelo. De esta forma, se crea un acoplamiento entre ambas mallas únicamente a nivel de las regiones terminales de la red de Purkinje. Esto permite aplicar una transición suavizada entre ambos medios, algo necesario debido a las diferentes propiedades de difusividad que presentan.

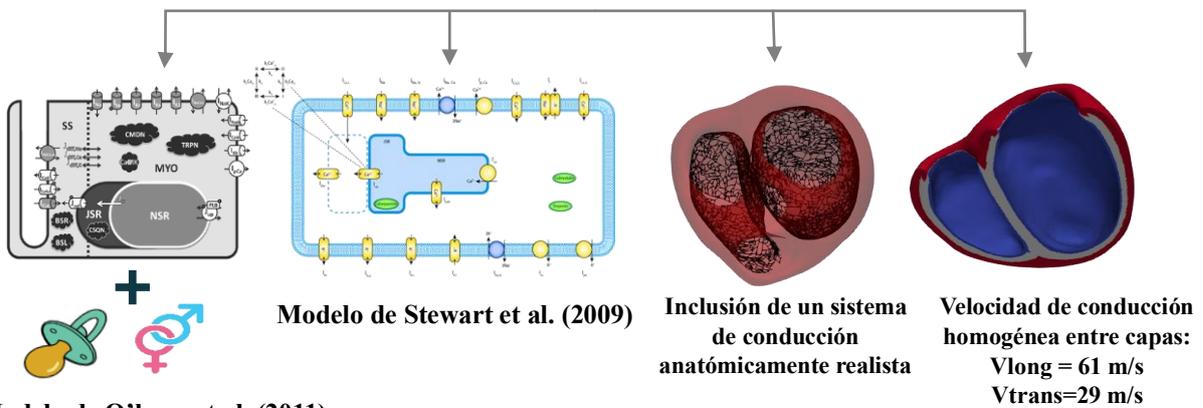
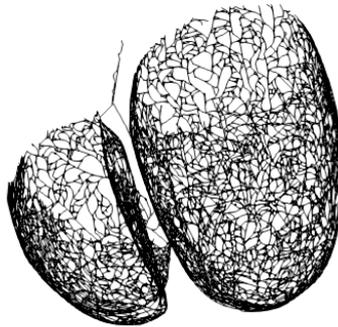
En cuanto a las simulaciones monodominio planteadas en este apartado, se ha realizado para cada paciente una simulación electrofisiológica monodominio, empleando el *solver* ELVIRA (Heidenreich, 2009), de una duración total 500 ms. En ellas se ha introducido un estímulo de 2 ms de duración y 900 pA/pF en el nodo inicial del haz de His. Para cada uno de los pacientes, se ha personalizado la velocidad de propagación del sistema de conducción, tal y como se detalla más adelante. Para los pacientes 1, 3, 6 la velocidad empleada es de 3.5 m/s, para los pacientes 4, 8 es de 2.5 m/s y para los pacientes 7, 14, 15 es 2.3 m/s. La velocidad de conducción del resto de tejido cardíaco se ha mantenido la misma velocidad longitudinal (0.61 m/s) y transversal (0.29 m/s) para las tres capas, siendo empleado el mismo valor para todos los pacientes.

El modelo electrofisiológico empleado en este set de pruebas para el tejido de la pared ventricular ha sido el modelo de O'Hara et al. (2011), modificado tal y como se explicará a continuación. Además, para cada uno de los pacientes se han aplicado modificaciones dependiendo de la edad y el sexo. Por otra parte, para el sistema de conducción se ha empleado el modelo propuesto por Stewart et al. (2009).

Modelado del sistema de conducción His-Purkinje

Velocidad sistema de conducción cardíaca:

Pacientes 1, 3, 6: 3.5 m/s
 Pacientes 4, 8: 2.5 m/s
 Pacientes 7, 14, 15: 2.3 m/s



Modelo de O'hara et al. (2011) adaptado según edad y sexo



ELVIRA
 solver monodominio

Isócronas

Pseudo-ecg

RESULTADOS SIMULACIÓN

Figura 36. Principales características de las simulaciones con sistema de conducción anatómicamente realista. (Elaboración propia)

3.5. Simulaciones monodominio de la propagación ventricular

3.5.1. *Solver ELVIRA*

Tal y como se ha comentado anteriormente, las simulaciones relativas a la electrofisiología cardíaca se han realizado mediante el *solver* de elementos finitos ELVIRA (Heidenreich, 2009), que fue especialmente desarrollado para resolver la ecuación de reacción-difusión del modelo monodominio para el cálculo del potencial de acción y su propagación a diferentes escalas (0D-célula, 1D-fibra, 2D-tejido, 3D-órgano). El software ELVIRA se encuentra programado en FORTRAN y es capaz de resolver las ecuaciones diferenciales mediante la paralelización del dominio.

Cabe destacar que las mallas discretizadas que emplea ELVIRA pueden contener varios tipos de elementos al mismo tiempo, como ocurre en el caso de tener el modelo de la pared ventricular (hexaedros) junto a un modelo del sistema de conducción (elementos lineales). Por otra parte, es importante destacar que el modelo iónico se resuelve en cada uno de los nodos, mientras que la propagación se resuelve a nivel de elemento. Como parámetros de entrada, ELVIRA requiere una serie de ficheros con una estructuración determinada de la información en su interior. Estos ficheros se pueden dividir en dos grupos: los que hacen referencia a la estructura de la malla (NODES.dat (coordenadas de los nodos), ELEMENTS.dat (tipo de elemento y conectividad de los nodos en cada elemento)), los que contienen la información relativa a las propiedades (PROP_NODES.dat (fichero para la selección del modelo iónico a resolver en los distintos nodos dependiendo de un etiquetado personalizable) y PROP_ELEMENTS.dat (etiqueta la dirección de fibras situándolas en el centroide del elemento), MATERIALS.dat (permite introducir la conductividad que tendrá cada elemento dependiendo de un etiquetado establecido)), el fichero STIMULUS.dat (un fichero para la aplicación del estímulo y su configuración) y dos ficheros de configuración de los parámetros del *solver* y los outputs a obtener tras el post-procesado de la simulación (post_config.dat y MAIN.dat).

Las simulaciones llevadas a cabo en el presente proyecto se han realizado aplicando el método de gradiente conjugado, con un paso de tiempo de 0.02 ms. En cuanto a la discretización espacial de la malla, se ha empleado una distancia nodo-nodo de 0.4 mm para la malla del tejido ventricular (y el *slab* para el cálculo de las velocidades) y de 0.1 mm en el caso del sistema de conducción

3.5.2. *Parámetros para las simulaciones monodominio de la propagación ventricular*

3.5.2.1. *Modificaciones aplicadas sobre los modelos iónicos originales*

Con el objetivo reproducir la propagación a través del miocardio se ha seleccionado el modelo propuesto por O'Hara et al. (2011), mientras que para simular la propagación a través del sistema de conducción cardíaco se ha utilizado el modelo propuesto por Stewart et al. (2009). En el caso de este último no se han aplicado modificaciones sobre el modelo original. Por el contrario, para el caso del modelo de O'hara se ha empleado como base una versión modificada del mismo, desarrollada previamente por

miembros del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Carpio et al., 2019) (Llopis-Lorente et al., 2023). A continuación, se exponen estas modificaciones con mayor detalle, así como las novedades introducidas en el presente trabajo para simular la actividad cardíaca en pacientes pediátricos agrupados según edad y sexo.

Modelo de O'Hara modificado

Se ha empleado como base el modelo original propuesto por O'Hara et al. (2011) al que se le aplican ciertas modificaciones encadenadas. En primer lugar, se introducen una serie de variaciones definidas en el trabajo de (Carpio et al., 2019). En segundo lugar, a este modelo se le incorporaron modificaciones relativas al modelado de los diferentes sexos (Llopis-Lorente et al., 2023).

La primera de las modificaciones que se introdujo en el modelo original es la que afecta a las constantes de tiempo de las compuertas de inactivación ($t_{h,fast}$ y t_j) de Na^+ , tal y como se propone en el trabajo de Dutta et al. (2017), lo cual mejora la propagación en el tejido bajo condiciones de hiperkalemia. Esto permite subsanar las limitaciones que presentaba el modelo original para reproducir el incremento observado experimentalmente en la refractariedad post-repolarización bajo condiciones de isquemia en célula aislada, así como permitir la propagación de la activación en tejido con una elevada $[K^+]_o$ (Dutta et al., 2017). Además, con el objetivo de conseguir una mejor velocidad de propagación en el tejido ventricular 3D, se modificó la formulación de la corriente rápida de sodio (I_{Na}). En primer lugar, se incluyeron modificaciones en las compuertas de inactivación (h_{ssp} , h_{ss} y j_{ss}) y activación (m_{ss}) en estado estacionario, tal y como se define en el estudio de Passini et al. (2016) y Mora et al. (2017) respectivamente (Tabla 2). Por otra parte, para mantener los valores de la derivada máxima $(dV/dt)_{max}$ en el rango de 260 V/ms se aplicó un factor de escala de 0.23 en la G_{Na} (Carpio Garay, 2021). A continuación, se muestra con más detalle las modificaciones aplicadas a las compuertas de activación e inactivación de Na^+ .

Tabla 2. Ecuaciones de las compuertas de activación (m_{ss}) e inactivación (h_{ss} y j_{ss}) del Na^+ en el modelo original (ORd) y en el modificado (ORdmod) (Dutta et al., 2017); Dutta et al., 2016; Mora et al., 2017).

ORd	ORd modificado
$m_{ss} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{v+39.57}{9.871}}}$	$m_{ss} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{v+39.57-9.4}{9.871}}}$
$h_{ss} = \frac{1}{1 + e^{\frac{v+82.90}{6.086}}}$	$h_{ss} = \frac{1}{1 + e^{\frac{v+78.5}{6.22}}}$
$j_{ss} = h_{ss}$	$h_{ss} = h_{ss}$
$h_{ssp} = \frac{1}{1 + e^{\frac{v+89.1}{6.086}}}$	$h_{ssp} = \frac{1}{1 + e^{\frac{v+78.5+6.2}{6.22}}}$

Otra de las modificaciones implementadas en el modelo ORd original consiste en la incorporación de la modulación en las conductancias de cinco canales iónicos propuesta por Dutta et al. (2016), con el

objetivo de obtener un mejor resultado al reproducir los experimentos relacionados con la aplicación de fármacos. Los factores de escala introducidos en el modelo original son los siguientes:

Tabla 3. Modificación en las conductancias de diversos canales introducida en el modelo de O'hara modificado

	G_{NaL}	G_{CaL}	G_{Kr}	G_{Ks}	G_{Kl}
Factores de escala	2.274	1.018	1.119	1.648	1.414

Modificaciones en el modelo de O'hara modificado según el sexo y la edad

Para el modelado del sexo en los pacientes del presente estudio, se partió del modelo desarrollado por Llopis-Lorente et al. (2023), el cual parte del modelo de O'hara (sin diferencias en cuanto al sexo) con las modificaciones que se han explicado en el apartado anterior (Carpio et al., 2019)(Dutta et al., 2017).

En el estudio desarrollado por Llopis-Lorente et al. (2023), se creó una población de modelos que tenía en cuenta la variabilidad introducida por las diferencias de sexo. Esta población se generó a partir de distribuciones normales específicas para cada sexo de la expresión de ARNm de los canales iónicos (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Kl} , I_{NCX} , I_{Na} , I_{CaL} , I_{to} , I_{pCa} , I_{NaKa} , I_{Kb} y I_{up}), basadas en medidas experimentales (Gaborit et al., 2010). Además, se modificó la concentración máxima de calmodulina. A partir de estas distribuciones, se generaron 50000 modelos correspondientes a hombres y 50000 a mujeres, los cuales recogían diferentes combinaciones en los niveles de expresión de los canales iónicos mencionados. Posteriormente, estos valores de expresión de canales se tradujeron a factores de escala de las corrientes iónicas, que pudieron introducirse en el modelo computacional. Asimismo, se incorporaron distintos factores de escala como consecuencia del efecto de los niveles hormonales, que afectan a las corrientes I_{Kr} , I_{Ks} , y I_{CaL} , de acuerdo a lo publicado en trabajos previos (Yang et al., 2017; Yang & Clancy, 2012).

Los niveles hormonales fueron simulados en hombres, aplicando los factores de escala en los correspondientes canales para simular el efecto de una concentración de dihidrotestosterona (DHT) de 35 nM, lo cual se corresponde con los niveles más altos en varones en etapa post-pubescente y pre-senescente (Yang et al., 2017; Yang & Clancy, 2012). En cuanto a las mujeres, se llevaron a cabo simulaciones con los factores de escala correspondientes a los niveles hormonales presentes en la fase folicular temprana, debido a que este es el momento de mayor susceptibilidad a la generación de arritmias. Todas estas simulaciones se realizaron en 0D, a 37 °C y con unas concentraciones de $[Na^+]_o = 140$ nM, $[Ca^{2+}]_o = 1.8$ nM y $[K^+]_o = 5.4$ nM, capaces de reproducir experimentalmente las condiciones de los experimentos *in vitro*. Una vez obtenidas las simulaciones, se descartaron aquellas que no cumplieran con unos criterios de selección impuestos sobre 15 biomarcadores distintos extraídos del potencial de acción, con el objetivo de filtrar y mantener únicamente aquellos perfiles capaces de generar un potencial de acción fisiológico. Un total de 300 modelos de hombre y 300 modelos de mujer fueron aceptados. Finalmente, en este estudio se llevó a cabo una prueba de concepto en 3D, en la cual se seleccionaron dos perfiles iónicos relativos a la expresión de canales debido a las diferencias de sexo, en combinación con el efecto correspondiente de los niveles hormonales. Esto tenía como objetivo estudiar las diferencias en el ECG generadas por el modelo correspondiente a hombre y el correspondiente a mujer.

En este proyecto, se han tomado los dos perfiles iónicos seleccionados para las pruebas 3D en el estudio de Llopis-Lorente et al. (2023) debido a la falta de estudios relativos a la expresión de canales iónicos

en edad pediátrica. En la **Tabla 4** se muestran los factores de escala aplicados a las conductancias de los diferentes canales iónicos correspondientes a los perfiles iónicos utilizados.

Tabla 4. Factores de escalado aplicado a las conductancias de los canales iónicos dependiendo de la expresión de los canales iónicos en función del sexo del paciente

	G_{Na}	G_{tos}	G_{CaL}	G_{Kr}	G_{Ks}	G_{K1}	G_{NCX}	P_{NaK}	G_{Kb}	G_{pCa}	G_{Jup}	$calm$
Hombre	1.4378	1.3478	0.8462	0.8638	1.0578	1.0628	1.0253	0.3018	0.7998	0.9706	0.9594	1.0496
Mujer	1.1395	0.8499	1.5798	0.9298	0.7910	0.5367	0.8128	0.2958	1.7695	1.0027	0.9383	1.4384

En cuanto a los efectos hormonales, cabe destacar que las modificaciones relativas a los niveles hormonales no se han aplicado en todos los rangos de edad. De esta forma, los pacientes pertenecientes al rango de edad más alto (niño: 15 años, niña: 16 años) se han simulado hormonalmente como hombre y mujer adultos. En el siguiente rango de edad (niño: 9 años, niña: 9 años) se ha eliminado el efecto de la testosterona empleada para simular a un individuo hombre, debido a que estos niveles se corresponden con las concentraciones más altas presentes en varones adultos. En edad pediátrica, se ha observado que los niveles de testosterona aumentan durante la pubertad, siendo significativamente más elevados en niños que en niñas durante los estados finales de la misma (Korth-Schutz et al., 1976), así como ocurre en la edad adulta. En cuanto a las niñas de este rango de edad, se han simulado como mujeres adultas, debido a que la maduración sexual en las mujeres tiene lugar de forma más temprana que en los hombres. Finalmente, para los pacientes situados en los dos rangos de edad inferiores (niño: 4 años, niña: 2 años y niño: 17 meses, niña: 8 meses) se han eliminado los efectos hormonales propios de la etapa posterior a la pubertad y adultez. Esta decisión se ha tomado en base a que diferencias entre hombre y mujer, como por ejemplo la mayor frecuencia cardíaca y la mayor duración del intervalo QT y QTc en mujeres, se observa a partir de la pubertad (Rautaharju, 1992; Tisdale et al., 2020). El acortamiento del intervalo QT en los varones se produce durante la adolescencia, etapa en la que hay un aumento radical de las hormonas masculinas (andrógenos), lo que señala hacia un posible efecto directo en la electrofisiología de los canales que gobiernan la fase de repolarización (Krahn et al., 1995). Del mismo modo, también es en la adolescencia donde se detecta un incremento de la frecuencia cardíaca en mujeres respecto a hombres, esto unido a que ha sido comprobado que ocurre con o sin bloqueo autonómico, pone de manifiesto un efecto directo de las hormonas femeninas (González Garza, 2011). En la **Tabla 5** se muestran los factores de escala aplicados sobre las conductancias de los diferentes canales como consecuencia de la acción hormonal en los distintos rangos de edad.

Tabla 5. Factores de escalado aplicado a las conductancias de los canales iónicos dependiendo de la edad del paciente como consecuencia del efecto hormonal

Edad	Pacientes	Hombre	Mujer
		DHT 35 nm	Fase folicular temprana
0-2 Años	7 – hombre (14 meses) 14 – mujer (5 meses)	-	-
2-5 Años	8 – hombre (4 años) 15 – mujer (2 años)	-	-
5-10 Años	3 – hombre (9 años) 6 – mujer (9 años)	-	$G_{Kr} = 0.98$; $G_{Ks} = 1.19$; $G_{CaL} = 1$
10-15 Años	1 – hombre (15 años) 4 – mujer (15 años)	$G_{Kr} = 1$; $G_{Ks} = 1.4$; $G_{CaL} = 0.82$	$G_{Kr} = 0.98$; $G_{Ks} = 1.19$; $G_{CaL} = 1$

En secciones anteriores se ha comentado que una de las principales diferencias que existe en relación con la edad, es la frecuencia cardíaca. Con el objetivo de introducir esta variable como un parámetro de simulación, se ha establecido para cada rango de edad una frecuencia de estimulación consensuada con los especialistas clínicos que han participado en este proyecto. Esto significa que durante el proceso de estabilización 3D, se han aplicado 4 pulsos estabilizadores y 1 pulso final sobre el primer nodo del Haz de His, con un tiempo entre estímulos o *basic cycle length* (BCL) correspondiente a la frecuencia cardíaca apropiada según el rango de edad. Mediante la estabilización 3D lo que se busca es garantizar que los modelos se encuentran en un estado de equilibrio dinámico en el que se eliminan los posibles efectos transitorios iniciales, al mismo tiempo que se garantiza la convergencia a valores consistentes y reproducibles, antes de realizar el experimento a analizar. En la **Tabla 6** se puede observar el BCL aplicado dependiendo de la frecuencia cardíaca a simular en cada paciente.

Tabla 6. BCL empleados durante la estabilización para cada uno de los pacientes en base a su edad.

Edad	Pacientes	Frecuencia cardíaca (ppm)	BCL (ms)
0-2 Años	7 – hombre (14 meses) 14 – mujer (5 meses)	130	462
2-5 Años	8 – hombre (4 años) 15 – mujer (2 años)	110	546
5-10 Años	3 – Hombre (9 años) 6 – Mujer (9 años)	90	667
10-15 Años	1 – Hombre (15 años) 4 – Mujer (16 años)	60	1000

3.5.2.2. Ajustes de velocidades de conducción

Como ya se ha comentado anteriormente, existe una diferencia en la velocidad de propagación del impulso eléctrico a través del tejido cardíaco consecuencia de varios factores como la forma alargada de los cardiomiocitos, la presencia de mayor cantidad de *gap junctions* en los extremos terminales o la presencia de una dirección preferente de conducción a causa de la dirección de fibras. Esto hace que se puedan distinguir dos velocidades de conducción, la que sigue la dirección longitudinal de las fibras y la que se establece en las direcciones perpendiculares a ellas. Esta anisotropía se simula computacionalmente en el *solver* monodominio ELVIRA mediante la introducción de la dirección de fibras, la conductividad longitudinal y la conductividad transversal, estando estas relacionadas de forma no lineal con las velocidades de conducción longitudinal y transversal respectivamente. Por otra parte, cabe destacar que la distancia entre nodos debido a la discretización de la malla influye en las velocidades de conducción calculadas a nivel local. Esto es debido a que afecta a la exactitud de los métodos numéricos empleados para resolver el problema de propagación, lo que puede derivar en heterogeneidades en la velocidad de conducción, siendo necesario mantener una resolución lo más homogénea posible en toda la malla (López Pérez, 2019).

Las velocidades de propagación empleadas en simulación computacional se pueden ajustar a partir de registros electroanatómicos del propio paciente, aunque no es común disponer de este tipo de datos para

individuos sanos debido a la invasividad del proceso de obtención. Por este motivo, normalmente las simulaciones cardíacas en adultos se ajusten para responder a una velocidad de conducción media, obtenida experimentalmente en células de humano o de otros grandes mamíferos.

En el caso del sistema de conducción, se ha decidido ajustar su velocidad. Esta decisión ha sido motivada por la disponibilidad de datos experimentales que han servido de guía para realizar este ajuste. En estos estudios experimentales se toman medidas directas *in-vivo* de los tiempos que tarda el impulso eléctrico desde que se activa el inicio del His hasta que comienza la despolarización del miocardio. Además, los experimentos se han realizado en pacientes pediátricos sanos de distintos rangos de edad, proporcionando como resultado los intervalos de tiempo observados en cada caso, lo que resulta ideal para el objetivo de este trabajo. Debido a lo expuesto anteriormente, junto al hecho de que no es común en simulación computacional establecer una diferencia entre la velocidad de propagación de las ramas del Haz de His y las fibras de Purkinje, se ha decidido asumir una misma velocidad para todo el sistema de conducción, la cual viene determinada por las conclusiones de los estudios experimentales desarrollados por Kupersmith et al. (1973) y Roberts & Olley (1972). En ellos se le denomina a este tiempo entre el inicio del His y la llegada al endocardio ventricular, intervalo pH-Q (tiempo entre His proximal y el inicio onda Q del ECG) e intervalo H-V (tiempo entre inicio del His y ventrículo), respectivamente.

Las velocidades de conducción longitudinal y transversal dependerán de las conductividades longitudinal y transversal, respectivamente. Estos últimos parámetros son los que se utilizan para llevar a cabo las simulaciones con el *solver* ELVIRA. Al resolver el modelo monodominio no existe una relación lineal entre la conductividad empleada y la velocidad de conducción obtenida, de forma que es necesario hacer un ajuste manual basado en distintas iteraciones.

Ajuste de la velocidad de conducción del sistema His-Purkinje (1D-fibra)

Como se ha mencionado en apartados anteriores, el sistema de conducción se caracteriza por presentar velocidades de propagación más elevadas que en el caso del tejido muscular, situándose estas en torno a valores entre 2 y 4 m/s (Desplantez et al., 2007).

El ajuste de la velocidad de conducción del sistema His-Purkinje se ha llevado a cabo en dos pasos, con el objetivo de minimizar el tiempo empleado, así como el gasto computacional. El primero de ellos ha consistido en el uso del algoritmo propuesto por Dijkstra (1959), aplicado sobre la malla 1D anatómicamente realista obtenida para cada uno de los pacientes. Este algoritmo presenta la gran ventaja de proporcionar resultados en cuestión de segundos, lo que permite que mediante su aplicación de forma iterativa sea fácil encontrar la velocidad de propagación a la que debe de viajar el impulso nervioso para que el intervalo de tiempo que transcurre desde el inicio del His hasta el final de sus ramas principales entre dentro del rango observado experimentalmente. Una vez conocidos los valores de la velocidad de conducción, se procede a la realización de pruebas 1D con el *solver* ELVIRA y el modelo electrofisiológico de Stewart, todo ello con el objetivo de determinar los factores de conductividad longitudinal y transversal (parámetros internos del *solver*) que hacen que la velocidad de conducción del sistema de Purkinje en las simulaciones monodominio sea la personalizada para cada uno de los pacientes en base a su sexo y edad.

Los resultados correspondientes a este ajuste se mostrarán con mayor detalle para cada uno de los modelos generados en la sección de resultados.

Ajuste de la velocidad de conducción del miocardio en 3D

Con el objetivo de conseguir unas velocidades de propagación realistas en el modelo de miocardio 3D, se ha procedido al ajuste de las conductividades longitudinal y transversal empleadas para llevar a cabo las simulaciones en ELVIRA. El modelo ajustado fue el que contiene las modificaciones explicadas anteriormente, a excepción de las relativas al efecto de los perfiles iónicos y los efectos hormonales. El ajuste se ha realizado en un prisma rectangular de dimensiones 20 mm x 20 mm x 6 mm, compuesto por elementos hexaédricos de la misma dimensión que en la malla ventricular, es decir, con una distancia media entre nodos de 0.4 mm. En este prisma se ha introducido un etiquetado de fibras en una única dirección (longitudinal), se ha aplicado un estímulo transmural central de 2 ms de duración y 900 pA/pF, y se han calculado las velocidades longitudinal y transversal tomando mediciones en seis nodos alineados en cada una de las direcciones.

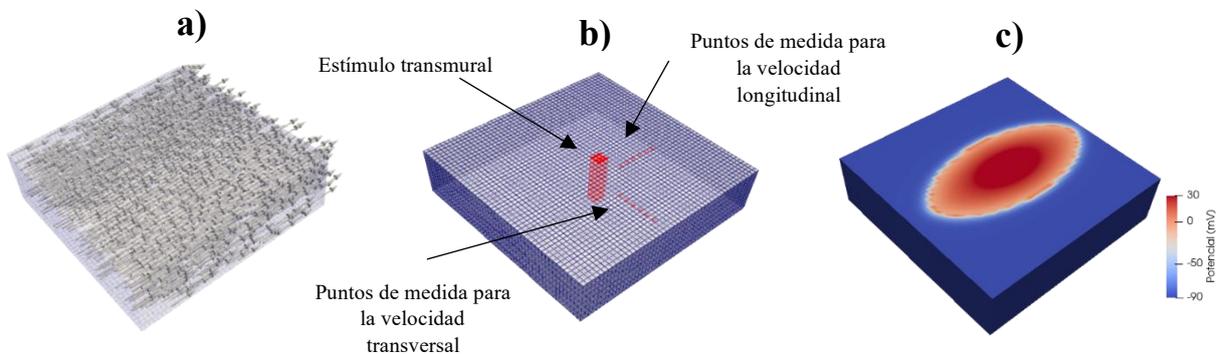


Figura 37. (a) Dirección de fibras. (b) Columna central de nodos de estimulación y filas de nodos longitudinal y transversal donde se miden las velocidades. (c) Ejemplo de propagación para el cálculo de la velocidad

3.6. Aproximación bidominio para el cálculo de la propagación a torso y cálculo del ECG

3.6.1. Solver de elementos finitos para el cálculo de la aproximación bidominio: simulación de propagación a torso y obtención del ECG

Hasta este momento, las señales de ECG se han calculado sin considerar la presencia de distintas conductividades en los órganos que forman el torso. La conductividad de estos tejidos es una nueva variable para considerar en las simulaciones computacionales con el objetivo de obtener un mayor realismo, ya que ejercen, un cierto efecto de distorsión sobre la señal a tener en cuenta. A cada uno de los órganos obtenido mediante la segmentación de imagen médica se les ha aplicado una conductividad, empleando los valores utilizados por Ferrer Albero (2017) en su estudio. Estos modelos incluyen los principales órganos de la caja torácica: pulmones, sangre intracavitaria, ventrículos, hígado, huesos y el tejido circundante, denominado "torso general".

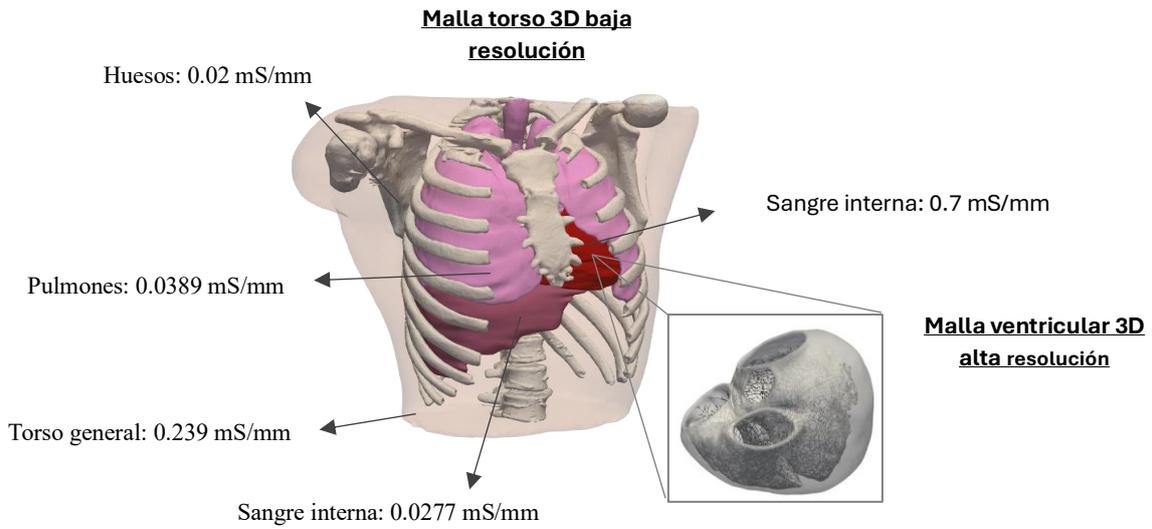


Figura 38. Valores de conductividad empleados para cada uno de los órganos presentes en el modelo de torso 3D. (Elaboración propia)

Para calcular los potenciales en la superficie del torso se ha empleado un código desarrollado por miembros del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B), que ha sido utilizado previamente en múltiples trabajos previos (Carpio et al., 2019; Ferrer Albero, 2017; Lopez-Perez et al., 2019). Como resultado de esto se obtienen los potenciales en diversos puntos seleccionados sobre el modelo de torso (electrodos de medida), señales a partir de las que se calcula la señal de ECG en cada una de las derivaciones.

El algoritmo utilizado se basa en la aproximación del modelo bidominio descrita por Keller et al. (2010). En primer lugar, la potencial transmembrana (V_m) se calcula en la malla ventricular hexaédrica empleando el *solver* ELVIRA (Heidenreich, 2009), que se emplea para resolver las ecuaciones de reacción-difusión del *modelo monodominio*. Retomando las ecuaciones relativas al modelo bidominio presentado anteriormente, mediante la combinación de las asunciones que hace el modelo monodominio (ecuaciones (3) y (5)) y la ecuación (2) del *modelo bidominio*, es posible calcular el potencial extracelular (V_e) considerando también las condiciones de contorno de Neumann en la superficie externa de los ventrículos (ecuación (7)):

$$\nabla \cdot (D \cdot \nabla V_e) = \frac{-1}{1+\lambda} + \nabla \cdot ((D_i + D_e) \cdot \nabla V_e) \text{ en } \Omega_H \quad (6)$$

$$n_H \cdot (D \cdot \nabla V_e) = 0 \text{ en } \partial\Omega_H \quad (7)$$

donde D es el tensor de conductividad equivalente y λ es la constante de proporcionalidad que relaciona D_i and D_e ; H el volumen cardíaco y ∂H la superficie delimitadora siendo n el vector unitario normal a esta superficie externa apuntando hacia el exterior.

Una vez obtenido el potencial de membrana extracelular (V_e), se calcula los potenciales extracelulares en dominio del torso (Ω_T) mediante la ecuación de Laplace definida por la ecuación (8), aplicando

condiciones de contorno de Dirichlet en la interfaz ventrículo-torso (ecuación (9)) y condiciones de contorno de Neumann en la superficie externa del torso (ecuación (10)):

$$\nabla \cdot (D_T \cdot \nabla V_T) = 0 \text{ en } \Omega_T \quad (8)$$

$$V_e = V_T \text{ en } \partial\Omega_{HT} \quad (9)$$

$$n_T \cdot (D \cdot \nabla V_T) = 0 \text{ en } \partial\Omega_T \quad (10)$$

siendo V_T los potenciales extracelulares en el torso (sin considerar la región ventricular) y D_T el tensor de conductividad heterogénea definido en base a las distintas conductividades de los órganos considerando una conducción isotrópica en todos los tejidos del torso excepto para el caso de los ventrículos. Por otra parte, n_T se corresponde con el vector unitario normal a la superficie del torso que apunta hacia el exterior.

Las ecuaciones expuestas anteriormente se resuelven mediante el método de elementos finitos (FEM), con una resolución temporal de 1 ms y una resolución espacial que viene dada por la distancia entre nodos contiguos que forman la malla tetraédrica del torso. A partir de los potenciales ya calculados sobre la superficie del torso (*body urface potential map*, BSPM), se calcula el ECG tomando el potencial en determinados puntos correspondientes a la posición de los 9 electrodos de medida empleados en la clínica.

3.6.2. Cálculo del ECG

Una vez se dispone de los potenciales en la superficie del torso, se registra la señal en 9 electrodos virtuales colocados en las posiciones adecuadas indicadas en la clínica real, tal y como se muestra en la **Figura 39**.

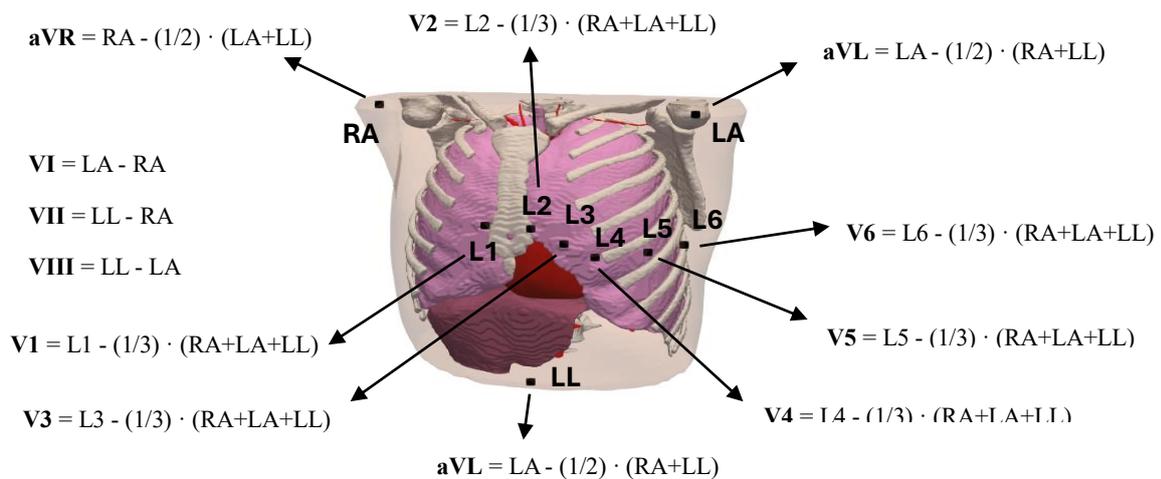


Figura 39. Colocación de los electrodos virtuales y ecuaciones para el cálculo de las derivaciones electrocardiográficas.

3.7. Simulaciones para los casos de estudio

3.7.1. Modelado de la propagación fisiológica

Para las propagaciones fisiológicas se han empleado las 8 mallas ventriculares con el sistema de conducción anatómicamente realista que se han generado en el presente proyecto. Los modelos iónicos aplicados para cada uno de los pacientes quedan definidos en secciones previas, teniendo estos como base el modelo de O'Hara (O'Hara et al., 2011) y el de Stewart (Stewart et al., 2009).

Las simulaciones fueron llevadas a cabo aplicando 5 pulsos (4 de estabilización + 1 de estudio) con el BCL definido en la **Tabla 6** para cada uno de los pacientes y un estímulo de 900 pA/pF durante 2 ms.

Posterior a la obtención de los potenciales de membrana en el tejido cardíaco, se ha procedido al cálculo de los potenciales de membrana extracelular sobre la superficie del torso, tal y como se detalla en secciones anteriores. Una vez obtenido el ECG simulado para las 12 derivaciones electrocardiográficas, con el objetivo de estudiar si las señales resultan representativas para los pacientes modelados en base a su sexo y edad, se han evaluado algunos biomarcadores sobre el ultimo latido simulado. Entre ellos, se ha evaluado la duración del intervalo QT, QRS y QTc para las distintas derivaciones, medidos sobre la derivación estándar I. El inicio del intervalo QT se considera en el inicio del QRS, mientras que el final se considera en el punto de intersección entre la recta que representa la máxima pendiente de la curva T y la línea base isoeletrica T-P (Pokorney et al., 2018a). Los resultados se han validado en base a al estudio experimental llevado a cabo por (Rijnbeek et al., 2001). Por otra parte, cabe destacar que para algunos de los pacientes se dispone de los registros reales de ECG, lo que hace posible una comparación directa con la señal simulada.

3.7.2. Modelado efecto del dofetilide

En el presente trabajo se han llevado a cabo una serie de simulaciones relacionadas con el efecto del fármaco dofetilide sobre la propagación fisiológica resultado de la aplicación de los modelos iónicos modificados tal y como se ha expuesto anteriormente, sobre las mallas personalizadas 3D generadas a partir de imagen médica.

De esta forma, la acción del dofetilide se ha simulado en base al modelo de bloqueo de poro simple, el cual se basa en obtener mediante la aplicación de la ecuación de Hill un cierto factor de escala que afecta a determinadas corrientes, ya sea potenciándolas o disminuyéndolas. En el caso concreto del dofetilide, se trata de un fármaco antiarrítmico que afecta como bloqueante de los canales de K^+ (I_{Kr}), por lo que para el cálculo del factor de bloqueo se empleará la *ecuación (10)*. El resto de los parámetros que intervienen en la ecuación han sido establecidos tal y como se hace en el estudio desarrollado por Llopis-Lorente et al. (2023), estudio del cual provienen los ajustes que hemos utilizado para simular las modificaciones relativas al sexo en nuestros pacientes. De esta forma, el valor de IC50 empleado es de 8nM y el coeficiente de Hill es igual a 1. En cuanto a la dosis de fármaco, al igual que en el estudio mencionado, se ha empleado la EFTPF (*effective free therapeutic plasma concentration*), siendo esta dosis se correspondiente a la máxima concentración de fármaco en plasma predicha en base a modelos que simulan la farmacocinética del dofetilide en individuos adultos. El uso de esta dosis se debe a que

es la que resulta más crítica y representa el riesgo más alto de obtener TdPs. El valor resultante es 2,6168 nM para hombres y 2,9712 nM para mujeres. Con todo ello el factor de escala por el que se multiplica la corriente G_{Kr} para simular la acción de este fármaco es de 0.75 en el caso de hombre y 0.73 en el caso de mujer.

Estas simulaciones fueron llevadas de la misma forma que las del caso control explicadas en la sección anterior en cuanto al protocolo de estimulación y estabilización. También se registró el valor del intervalo QTc en la derivación estándar I, con el objetivo de analizar la prolongación causada, ya que se considera que es un biomarcador del desarrollo de TdPs.

3.7.3. Modelado de vías accesorias

Estas simulaciones fueron llevadas de la misma forma que las del caso control explicadas en la sección anterior para el Paciente 1. De esta forma se realiza la estabilización de 4 pulsos con un BCL de 1000 ms y estímulos de 900 pA/pF durante 2 ms. Una vez sucedidos los 4 pulsos de estabilización se introduce un extraestímulo (de las misma amplitud e intensidad que los sinusales) 50 ms antes de que se produzca el nuevo latido sinusal iniciado en el primer nodo del Haz de His (). Este protocolo de estimulación fue el recomendado por los clínicos en base a sus observaciones. En cuando a las localizaciones, se emplearon 8 posiciones situadas alrededor de las válvulas, tal y como se muestra en la **Figura 40**.

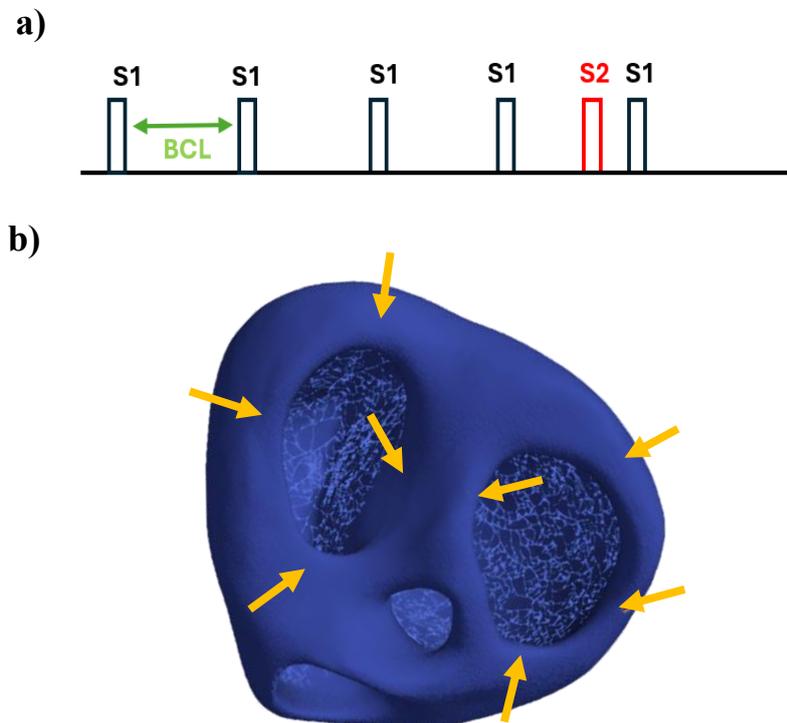


Figura 40. (a) Protocolo de estimulación para la simulación de la vía accesorias. (b) Localizaciones de aplicación del extraestímulo.

Resultados y discusión

4.1. Modelos 3D específicos para el paciente

4.1.1. Modelos 3D ventriculares

En el presente proyecto se ha generado un set de 8 modelos 3D bi-ventriculares personalizados al paciente a partir de la segmentación de imágenes de TAC. En la **Figura 41** podemos observar este conjunto de modelos, así como su tamaño relativo, el cual pone de manifiesto la diferencia de edad entre los distintos pacientes.

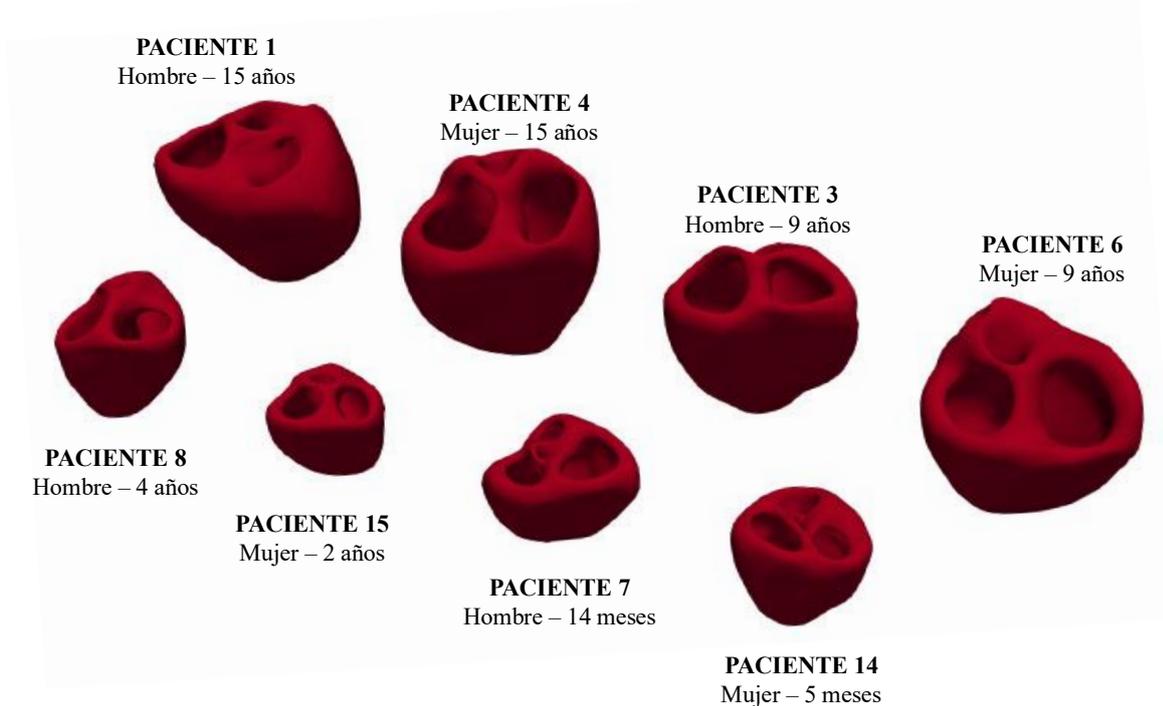


Figura 41. Mallas 3D bi-ventriculares personalizadas al paciente.

Las mallas creadas están basadas en elementos hexaédricos. En la **Tabla 7** se muestra algunas de las principales características, como por ejemplo el número de nodos, el de elementos (hexaedros) o el volumen comprendido en el interior de la pared ventricular. Como podemos observar, se establece un orden lógico que relaciona el mayor número de elementos, nodos y volumen, con una mayor edad del

paciente. Mientras que en los individuos pertenecientes a los dos grupos de edad más bajo el varón presenta una malla de mayor tamaño (lógico debido a una diferencia de edad considerable), en los grupos de pacientes más mayores podemos ver que es la niña la que presenta un volumen ventricular mayor. Esto puede deberse a que estos pacientes tienen la misma edad y se encuentran en un periodo en el que comienza el desarrollo, el cual se inicia antes en el caso de la mujer y podría explicar dicha diferencia de tamaño corporal.

Tabla 7. Datos sobre las mallas bi-ventriculares generadas (nº nodos, nº elementos y volumen muscular cardíaco).

Edad	Pacientes	Nº nodos	Nº elementos	Volumen tejido cardíaco (cm ³)
0-2 Años	7 – Hombre (14 meses)	1043949	969645	52.727
	14 – Mujer (5 meses)	862503	790526	41.456
2-5 Años	8 – Hombre (4 años)	1340784	1248445	73.888
	15 – Mujer (2 años)	908242	844560	45.297
5-10 Años	3 – Hombre (9 años)	2314299	2153749	117.672
	6 – Mujer (9 años)	3468100	3295059	188.750
10-15 Años	1 – Hombre (15 años)	3726229	3495098	193.838
	4 – Mujer (15 años)	4109718	3906248	226.842

Con el objetivo de poder emplear la malla para realizar simulaciones, es necesario evaluar algunos requerimientos previos relativos a su calidad. El primero de ellos es la resolución (distancia nodo-nodo), la cual fue teóricamente definida en 0.4 mm cuando se empleó el mallador *Meshgems*. Este parámetro es uno de los más importantes a la hora de desarrollar modelos que serán utilizados para el cálculo de la propagación eléctrica en el corazón, ya que una baja homogeneidad en la distancia nodo-nodo puede tener como consecuencia mayores errores en la resolución de las ecuaciones. A continuación, en la **Figura 42** se muestran los histogramas correspondientes a la longitud de las aristas de cada una de las mallas. Como podemos ver, la mayoría de los elementos se encuentran en torno al tamaño definido (0.4 mm), siendo además mayor la cantidad de aristas de tamaño inferior a 0.4 mm que superior. Esto se debe a que, en los modelos que estamos desarrollando, se ha buscado respetar la anatomía real del paciente, para lo que ha sido necesario emplear elementos hexaédricos irregulares en lugar de vóxeles. Estos elementos se deformarán en aquellas localizaciones donde sea necesario, normalmente en las zonas más superficiales, y para ello estos hexaedros originales necesitan dividirse en otros más pequeños que se adapten a la forma deseada.

Por otra parte, se ha evaluado el valor del Jacobiano escalado, una métrica que indica el grado de la deformación que ha sufrido un elemento respecto a la forma ideal (en este caso un vóxel). Este parámetro puede tomar valores entre -1 y 1, siendo 1 cuando el elemento apenas ha sufrido deformación. En las mallas generadas se ha podido comprobar que todas ellas presentan valores positivos para esta variable, algo que resulta de elevada importancia en el desarrollo de modelos basados en elementos finitos. Además, se ha podido observar que los elementos con Jacobiano inferior a 1 se encuentran situados en las superficies, algo que era de esperar en base a la explicación dada anteriormente relativa a la deformación de los hexaedros para conseguir una mejor adaptación a la geometría anatómicamente realista.

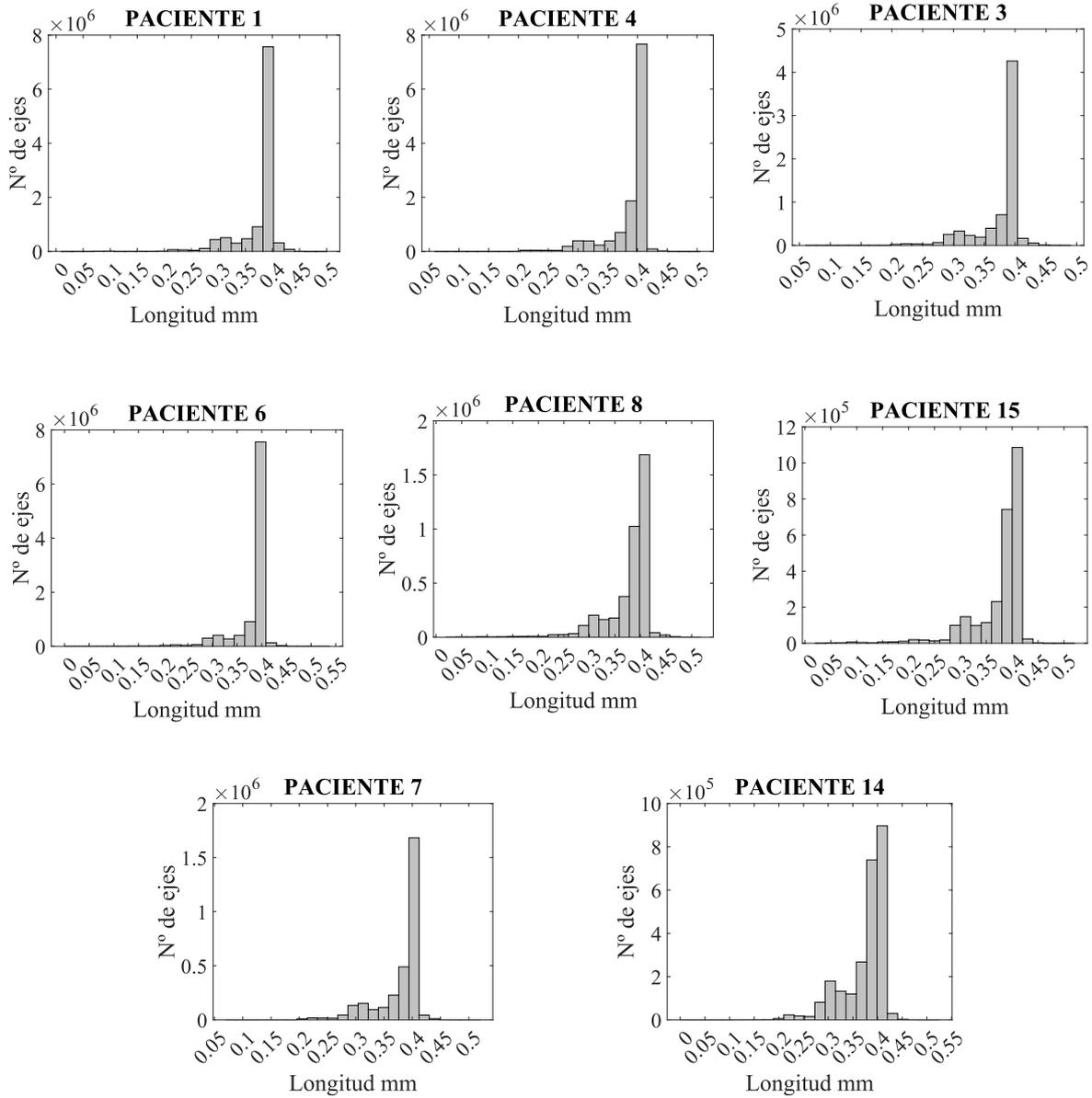


Figura 42. Longitud de las aristas en las mallas hexaédricas.

Continuando con el proceso de modelado, una vez se dispone de la malla de elementos finitos, es necesario aplicar una serie de etiquetas que serán usadas por el *solver* para resolver los modelos iónicos en cada uno de los elementos dependiendo de su localización, así como modular la velocidad de propagación dependiendo de la dirección de propagación respecto a las fibras musculares. De este modo, las mallas mostradas anteriormente han sido etiquetadas con la heterogeneidad transmural (0 – endo (17%), 1- mid (41%), 2 – epi (42%)). Esta etiqueta se establece a nivel nodal y es la que sirve para determinar el modelo electrofisiológico que se debe resolver en cada uno de los nodos de la malla (Figura 43). Por otra parte, en la Figura 43 podemos ver un ejemplo de cómo quedan etiquetadas estas fibras en el centroide de los elementos dependiendo de la profundidad transmural a la que se encuentre dicho centroide.

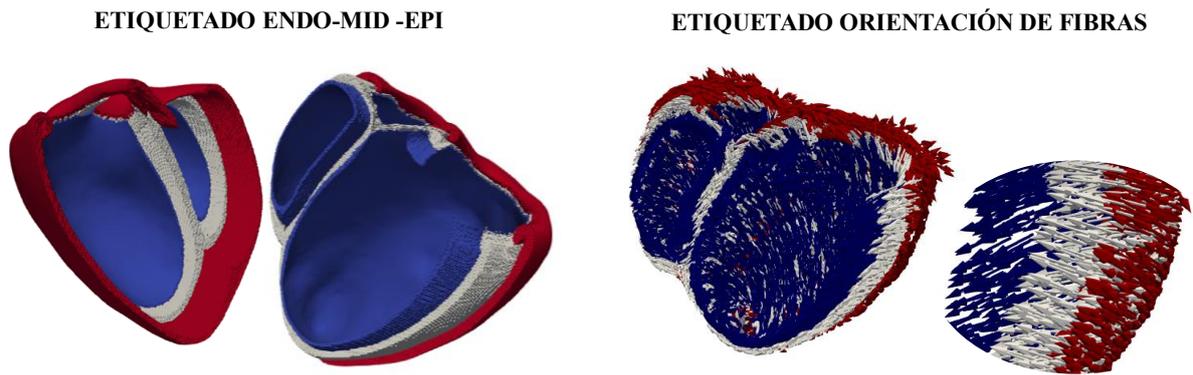


Figura 43. Etiquetado de las capas endo-mid-epi (izquierdo), así como el etiquetado de las fibras (derecho).

4.1.2. Modelos 3D de torso

En este estudio, para cada uno de los pacientes se ha obtenido un modelo 3D de torso personalizado basado en las imágenes reales de estos y construido por elementos tetraédricos. Los órganos que se han incluido han sido: huesos, pulmón, hígado, sangre (intracavitaria y vascular) y torso general (tejidos envolventes del resto). En la **Figura 44** se puede ver el resultado de la segmentación, así como la posición de los electrodos virtuales que se emplearán más tarde en el cálculo del ECG.

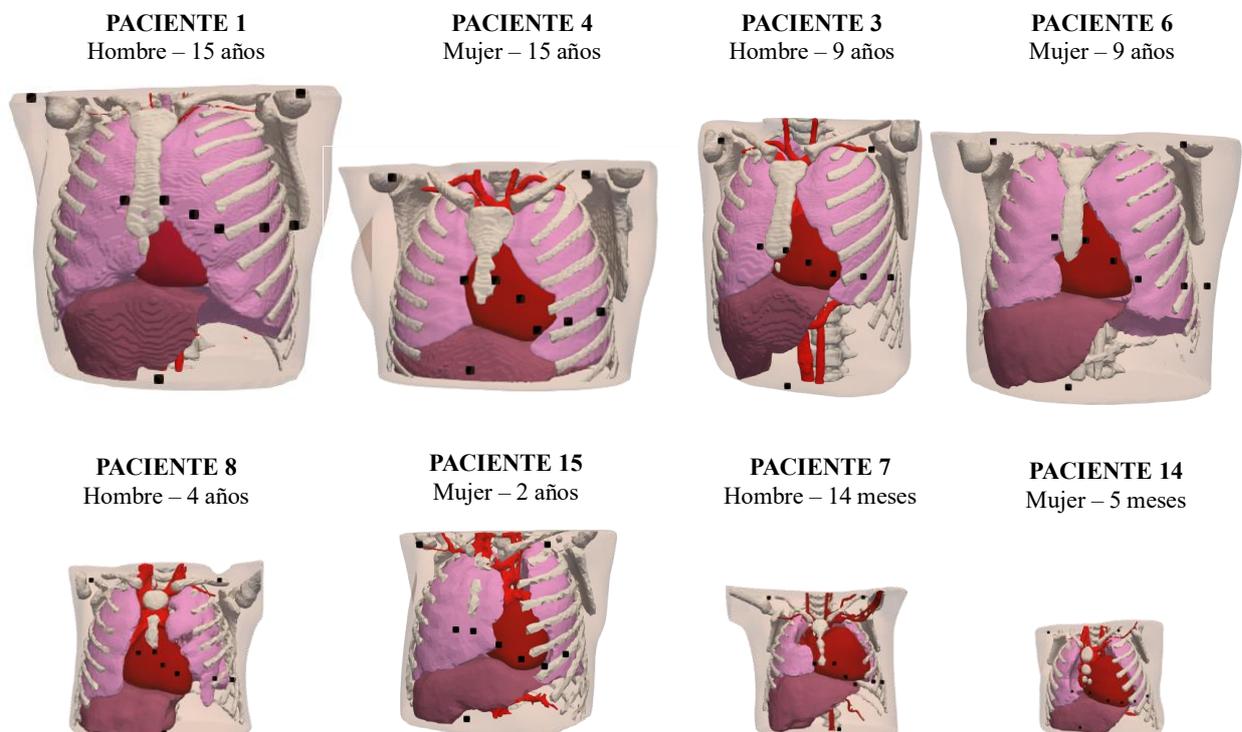


Figura 44. Modelos 3D de torso personalizados al paciente, se indican como puntos negros la localización de los electrodos virtuales para el cálculo del ECG.

Del mismo modo que se han presentado las mallas ventriculares, en la **Tabla 8** se puede ver el número total de nodos y elementos tetraédricos que forman las mallas de torso, así como el volumen que ocupan. Cabe destacar que aquí el volumen es menos representativo y puede que no se establezca una relación directa con la edad del paciente. Esto es debido a que, para cada uno de los pacientes, se disponía de un número de imágenes distinto, de forma que hay algunos en los que la segmentación se ve limitada a una región menos extensa.

Tabla 8. Datos sobre las mallas de torso generadas (nº nodos, nº elementos y volumen del torso)

Edad	Pacientes	Nº nodos	Nº elementos	Volumen interior pared del torso (cm3)
0-2 Años	7 – Hombre (14 meses)	580537	3519350	2249.844
	14 – Mujer (5 meses)	546939	3316761	1801.392
2-5 Años	8 – Hombre (4 años)	747813	4534884	3560.835
	15 – Mujer (2 años)	525903	3188289	2707.994
5-10 Años	3 – Hombre (9 años)	1477728	8969236	10259.059
	6 – Mujer (9 años)	1601063	9725117	11608.260
10-15 Años	1 – Hombre (15 años)	2369292	14415267	20952.206
	4 – Mujer (16 años)	1758633	10682698	10095.860

En cuanto al análisis de la calidad de la malla relativa a los torsos, durante el proceso de mallado empleando Tetgen se ha definido una serie de restricciones con el objetivo de conseguir una resolución lo más homogénea posible, establecida en 4mm. Como podemos ver en la **Figura 45 (a)**, los elementos de la malla mantienen un tamaño homogéneo, observándose una reducción de los tamaños de las aristas en las proximidades del ventrículo. Con esto lo que se pretende es minimizar los posibles errores durante el cálculo de la propagación ventrículo-torso, debido al contacto entre dos modelos de distinta resolución (0.4 mm vs 4 mm). Por otra parte, también se comprobó el Jacobiano escalado antes de proseguir, con el objetivo de detectar malformaciones incompatibles con la simulación. En ninguno de los casos se encontraron valores negativos, lo que permitió continuar con el desarrollo del proyecto sin necesidad de retroceder y remallar el volumen.

MALLADO HOMOGÉNEO CON REFINADO ALREDEDOR DEL VENTRÍCULO



Figura 45. Resultado para el mallado en elementos finitos de las superficies sementadas de torso empleando una resolución homogénea de 4 mm y un refinamiento alrededor del ventrículo.

Por último, en el caso de estos modelos de torso, el parámetro más influyente durante el cálculo de la propagación es la conductividad de cada uno de los órganos para introducir heterogeneidades que modulen la señal. De esta forma, el *solver* requiere de un etiquetado que identifique a cada uno de los órganos y los relacione con su respectiva conductividad. En la **Figura 46** se puede ver un ejemplo representativo del resultado del etiquetado automático de las distintas regiones mediante el uso de algoritmo de *Ray casting*.

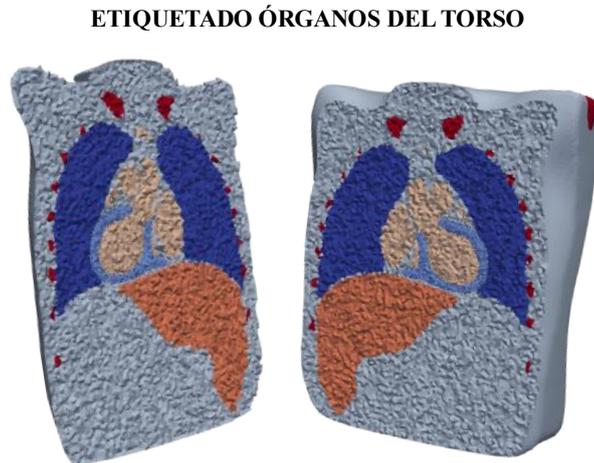


Figura 46. Ejemplo de etiquetado de las regiones correspondientes a los distintos órganos del torso mediante la aplicación del algoritmo de Ray Casting.

En esta sección de generación de modelos de torso, un resultado indirecto ha sido la propia optimización de la metodología empleada en la creación del proceso de desarrollo de la malla de elementos finitos a partir de imágenes de TAC de los pacientes. Una de las mejoras introducidas en el *pipeline* de reconstrucción es el uso de un segmentador automático, capaz de reducir el tiempo del proceso de segmentación de varias semanas a una media de 7 minutos. Por otra parte, debido a las limitaciones que presenta el programa mallador empleado, se ha buscado la forma de evitar tener que llevar a cabo un refinamiento exhaustivo de la malla, sin perder calidad en la reconstrucción, garantizando resultados equivalentes. Para ello, se implementa el uso del algoritmo de *Ray Casting*, con el cual se puede llevar a cabo un etiquetado automático del volumen inicial mallado (sin las diferentes regiones de los órganos). Únicamente se requieren las superficies sacadas directamente del segmentador. Estas optimizaciones resultan de un extremado valor, ya que sin ellos la reconstrucción de una cantidad tan alta de modelos no habría sido en ningún caso asumible, debido a los tiempos y recursos de personal necesarios para su elaboración.

4.2. Modelado del sistema de conducción cardíaco

Modelo de la red de Purkinje

En lo relativo al modelado de la red de Purkinje como resultado del procedimiento detallado en la metodología, se han obtenido los correspondientes modelos que representan el entramado característico de las fibras de Purkinje para cada uno de los pacientes.

En la **Figura 47** puede observarse una comparación entre el aspecto real de la red de fibras de Purkinje y el aspecto de la red modelada que se ha generado para el presente trabajo como base en la construcción del sistema His-Purkinje. Como podemos ver, existe una gran correspondencia tanto a nivel de la morfología del entramado de las fibras como de la disposición tridimensional. Esta morfología se caracteriza por formar una geometría cerrada capaz de distribuir el impulso nervioso según una propagación muy cercana a la isotrópica. De esta forma, la aplicación de un estímulo inicial en cualquiera de los nodos que la constituyen desencadenará una distribución del impulso eléctrico recorriendo el patrón de este entramado. Esto, unido a que la red presenta una mayor velocidad de conducción, hace que el impulso se distribuya primero por el total del endocardio y a partir de este lugar se extienda hacia el resto del órgano. Este fenómeno es lo que se observa en la realidad, y se ha conseguido gracias a la combinación de esta red junto al modelado del Haz de His en base a lo explicado en la sección de metodología.

OBSERVACIONES REALIDAD

MODELO COMPUTACIONAL EMPLEADO

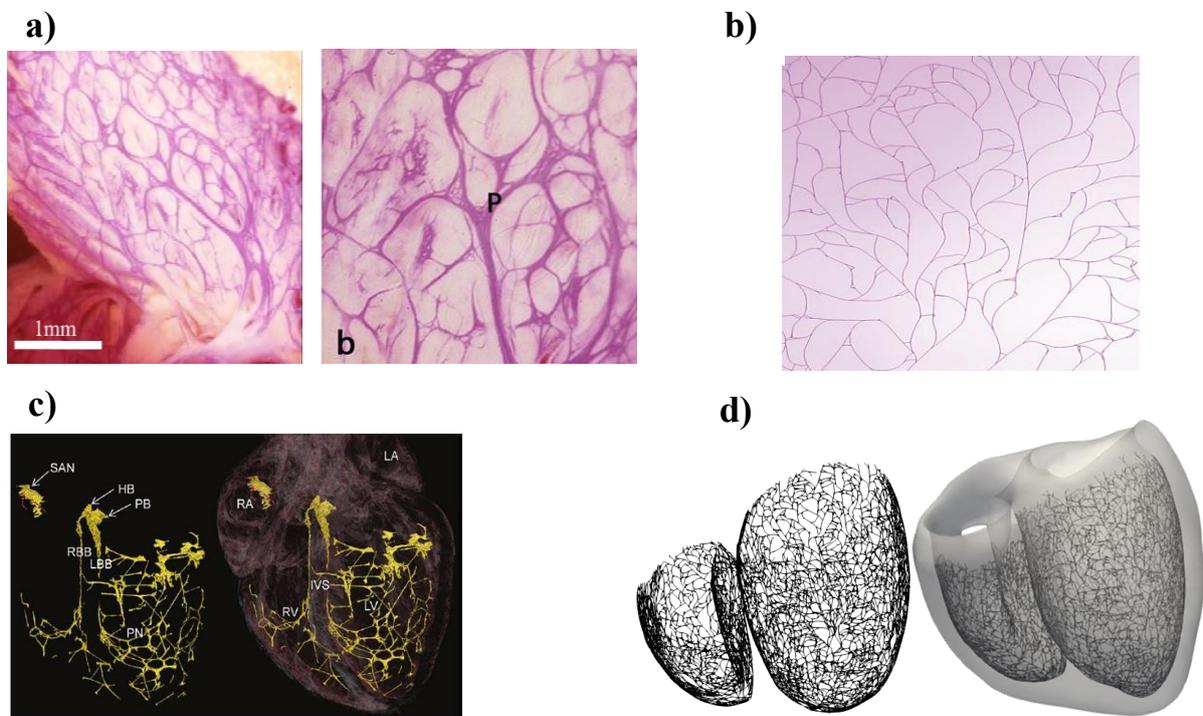


Figura 47. (a) Imágenes reales de las fibras de Purkinje (Ijiri et al., 2008; Ono et al., 2009). (b) Modelo de fibras de Purkinje obtenido. (c) Segmentación real de las Fibras de Purkinje en corazón de conejo (Stephenson et al., 2012). (d) Modelo de fibras de Purkinje obtenido.

Modelo del Haz de His

En la **Figura 48**, a la izquierda se puede observar a modo de ejemplo ilustrativo el resultado final obtenido para uno de los pacientes a partir del algoritmo desarrollado para el modelado del Haz de His. La principal característica que se pretendía representar con este modelo es la estimulación sincrona de determinados puntos en el endocardio, los cuales han sido observados en estudios experimentales como regiones de estimulación temprana. A la derecha de la imagen podemos visualizar los tiempos de activación resultado de introducir un estímulo eléctrico en el primero nodo de Haz de His. Como se

puede observar, la llegada a los puntos de estimulación temprana seleccionados se produce en el mismo instante, iniciándose una distribución isotrópica del mismo a lo largo de todo el endocardio. En secciones posteriores se analizará la forma en la que esta distribución del estímulo desencadena la despolarización del miocardio, así como las señales de ECG simuladas en base a este patrón de estimulación.

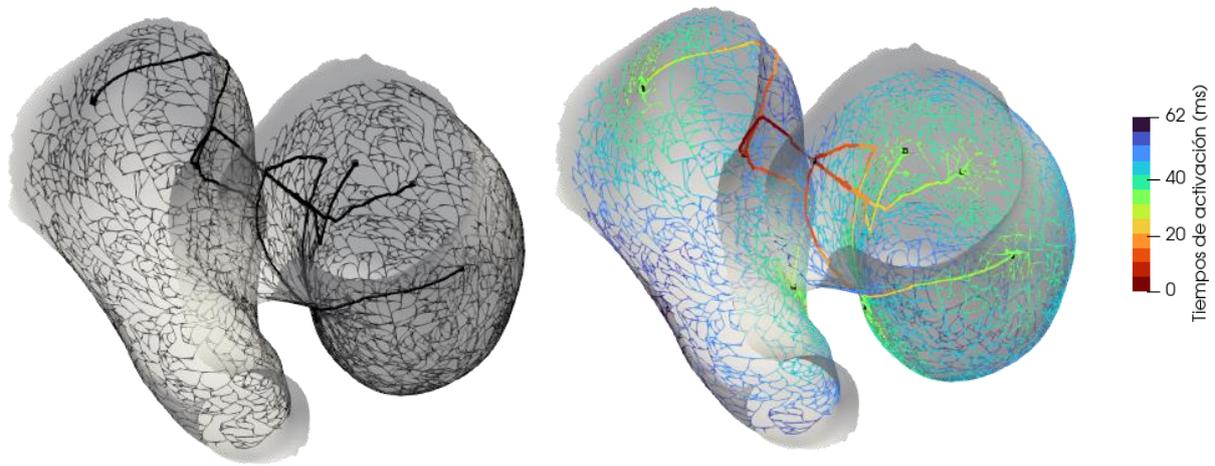


Figura 48. Resultado del modelado del sistema de conducción cardíaco y su secuencia de activación.

Cabe destacar que, debido a la lejanía que presenta el punto de estimulación temprana situado en la pared libre del ventrículo derecho que se encuentra en la región de inserción de la banda moderadora, se ha decidido introducir este estímulo de forma independiente. Para ello se sincroniza la estimulación de uno de los nodos de la red de Purkinje en esta zona con la llegada del impulso nervioso al resto de sitios de despolarización temprana del miocardio.

4.2.1. Simulación con sistema de conducción His-Purkinje anatómicamente realista.

Con el objetivo de evaluar dos formas comúnmente empleadas para la simulación del sistema de conducción, se han propuesto dos metodologías, las cuales se encuentran detalladas en secciones previas. Destacar que, en este punto, las simulaciones se han llevado a cabo empleando los modelos establecidos para cada uno de los pacientes, teniendo en cuenta las diferencias de sexo y los niveles hormonales (**Tabla 5**), junto a los protocolos detallados en la metodología. Como resultado, se han obtenido distintos mapas de activación, los cuales permiten llevar a cabo una comparación respecto al patrón de despolarización. Además, también se obtiene el *pseudo-ecg*, que sirve para evaluar la morfología de las señales de forma previa a introducir la heterogeneidad del torso, la cual aplicará un efecto modulador en la señal como consecuencia de las distintas conductividades de los tejidos.

Ajuste de la velocidad de conducción del sistema His-Purkinje (1D-fibra)

Tal y como se ha mencionado en la metodología, el primer paso antes de proceder a utilizar los modelos 3D para simular la conducción del impulso eléctrico en los modelos generados, es necesario realizar un ajuste previo de la velocidad de conducción. Este método permite ajustar de forma personalizada al rango de edad y sexo la velocidad de propagación a través del sistema His-Purkinje, con el objetivo de que la estimulación endocárdica se lleve a cabo con un mayor realismo.

En la **Tabla 9** se muestran los rangos de tiempos experimentales, así como las velocidades a las que se debe de propagar el estímulo en las mallas de cada uno de los pacientes para entrar en ellos.

Tabla 9. Datos del paso 1 en el ajuste de la velocidad de propagación del sistema His-Purkinje (aplicando el algoritmo de Dijkstra (1959)).

Edad	Pacientes	Roberts & Olley (1972) (ms)	Kupersmith et al. (1973) (ms)	Velocidad Dijkstra (m/s)	Llegada del estímulo al miocardio (ms)
0-2 Años	7 – Hombre (14 meses)	20 – 30	22 – 40	2.3	23 ms
	14 – Mujer (5 meses)	20 - 30	19 – 35	2.3	22 ms
2-5 Años	8 – Hombre (4 años)	20 - 30	16 – 34	2.5	22 ms
	15 – Mujer (2 años)	20 - 30	15 – 32	2.3	20 ms
5-10 Años	3 – Hombre (9 años)	20 - 40	28 – 48	3.5	22 ms
	6 – Mujer (9 años)	20 - 40	28 – 48	3.5	23 ms
10-15 Años	1 – Hombre (15 años)	30 - 40	35 – 54	3.5	32 ms
	4 – Mujer (16 años)	30 - 40	35 – 54	2.5	33 ms

Una vez conocida la velocidad a la que debe de propagar cada una de las mallas del sistema de conducción ,se procede al ajuste de las conductividades empleadas por el *solver* ELVIRA (Heidenreich, 2009) para reproducirlas. El resultado obtenido para cada uno de los pacientes se muestra en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Ajuste de valor de conductividad empleado en ELVIRA para obtener una velocidad de propagación en el sistema de conducción realista.

Edad	Pacientes	Velocidad de propagación longitudinal (m/s)	σ long (s/m)	σ trans (s/m)	σ trans / σ long (s/m)
0-2 Años	7 – Hombre (14 meses)	2.3	0.9	0.275	0.2
	14 – Mujer (5 meses)	2.3	0.9	0.275	0.2
2-5 Años	8 – Hombre (4 años)	2.5	1.2	0.275	0.2
	15 – Mujer (2 años)	2.3	0.9	0.275	0.2
5-10 Años	3 – Hombre (9 años)	3.5	2	0.275	0.2
	6 – Mujer (9 años)	3.5	2	0.275	0.2
10-15 Años	1 – Hombre (15 años)	3.5	2	0.275	0.2
	4 – Mujer (16 años)	2.5	1.2	0.275	0.2

Es importante tener en cuenta que, aunque estas velocidades se han ajustado para el sistema de conducción anatómicamente realista, se han empleado los mismos valores en la generación la capa rápida, debido a que se pretende realizar una comparación entre ambas metodologías.

Resultados de la propagación con sistema de conducción anatómicamente realista

En la **Figura 50** se muestran los principales resultados para las simulaciones empleando el sistema de conducción realista. En la parte inferior del panel podemos ver las isócronas de la despolarización, es decir, los tiempos a los que queda estimulada cada región del miocardio.

Como se puede ver en estas imágenes, la metodología empleada en la generación del sistema de conducción es capaz de reproducir una activación sincrona en los puntos de despolarización temprana del endocardio. A partir de ellos, el frente de onda se propaga de forma natural a través del miocardio, siendo los tiempos de despolarización total los indicados en rojo.

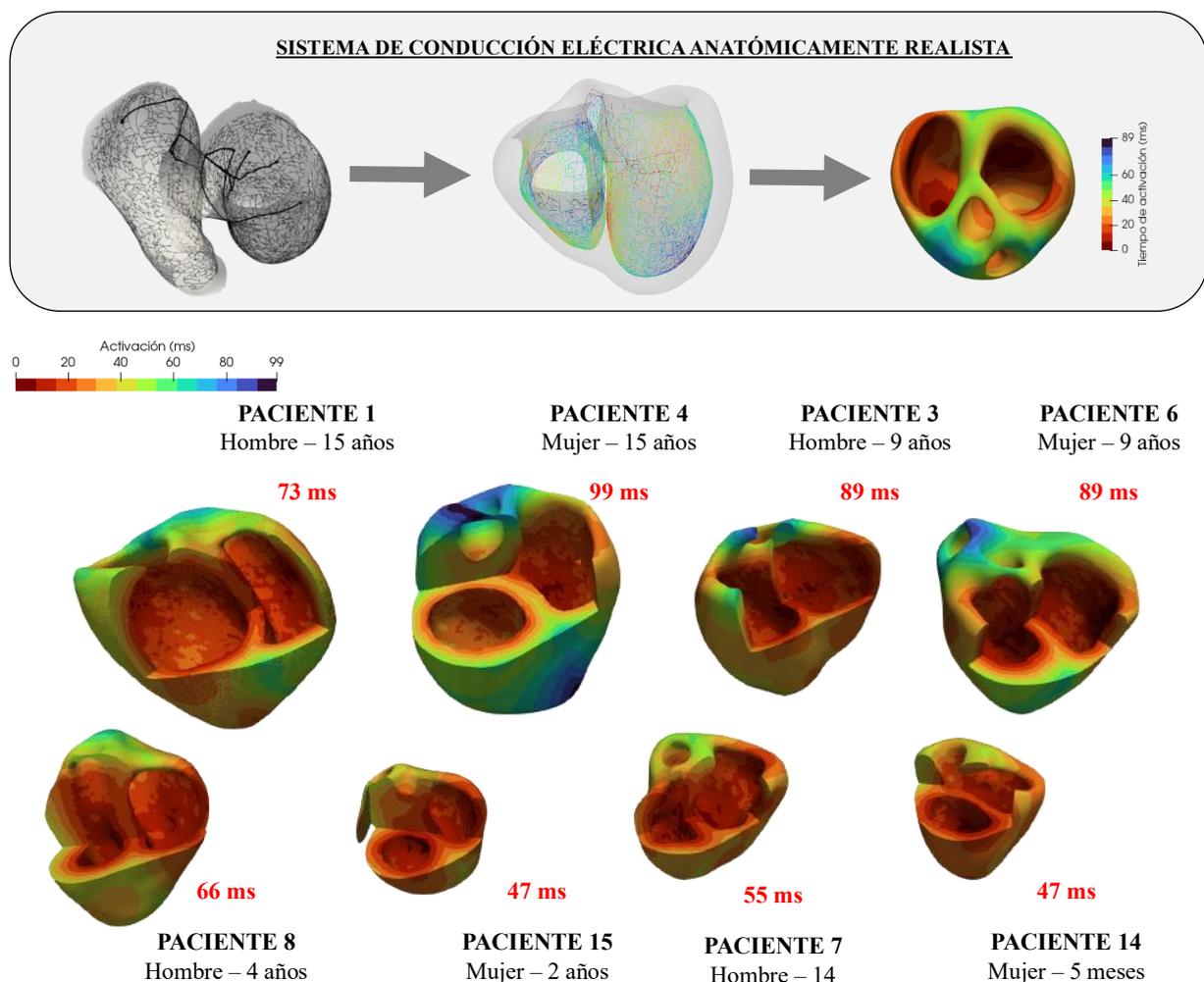


Figura 49. Ejemplo de cómo es generado el sistema de Purkinje y usado para la simulación en ELVIRA (panel superior) (Heidenreich, 2009); simulación para cada paciente (panel inferior).

4.2.2. Simulaciones fasciculares con capa rápida isotrópica en el endocardio

Resultados de la propagación con sistema de conducción basado en capa rápida

En la **Figura 50** se muestran los principales resultados para las simulaciones de la capa rápida. En la parte inferior del panel podemos ver las isócronas de la despolarización.

Una de las cuestiones fundamentales, cuando el objetivo es conseguir una propagación del impulso nervioso que represente la realidad de un paciente sano es la presencia de un sistema de conducción. Esto es debido a que la morfología de la señal viene fundamentalmente dada por la distribución de los impulsos eléctricos en su inicio, siendo muy importante determinar con exactitud aquellos lugares en los que comienza la despolarización. Debido a la complejidad que implica el modelar una red de Purkinje anatómicamente realista, una de las soluciones más populares en su lugar es la creación de una capa rápida, que distribuye el estímulo de forma isotrópica por la superficie endocárdica simulando la conducción de las fibras de Purkinje (Cardone-Noott et al., 2016). Además, es importante que esta capa cuente con una velocidad superior a la del miocardio, tal y como ocurre en la realidad con el sistema de conducción.

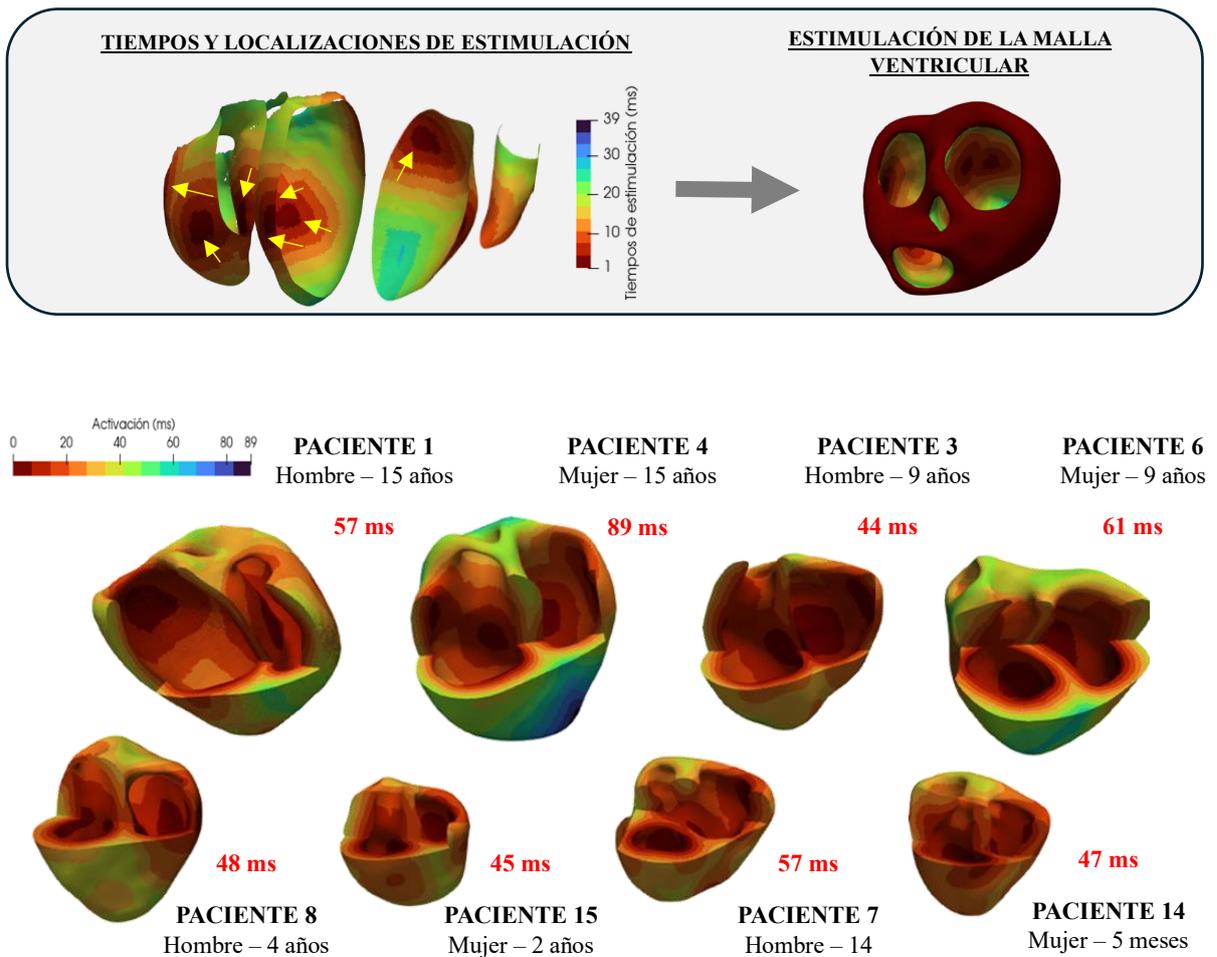


Figura 50. Ejemplo de cómo es generada la capa rápida y usada para la simulación en ELVIRA (panel superior) (Heidenreich, 2009); simulación para cada paciente (panel inferior).

4.2.3. Comparación de los resultados del sistema de conducción basado en modelo anatómicamente realista respecto a una capa rápida

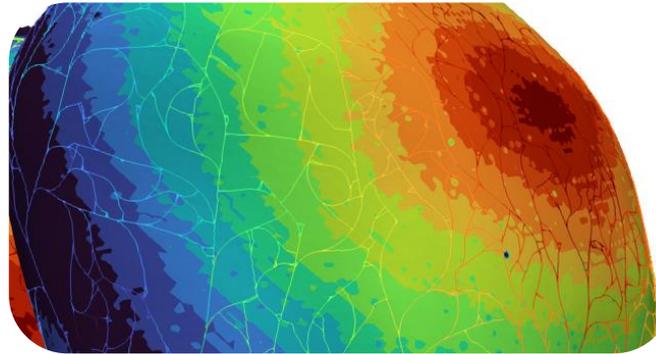
En vista de los resultados obtenidos de la propagación con capa rápida en cada uno de los pacientes, cabe destacar ciertos aspectos importantes. Para comenzar, en comparación con los experimentos descritos por Durrer et al. (1970), una de las cosas que más llama la atención a simple vista es que la velocidad de conducción del miocardio no ha sido ajustada dependiendo de la edad del paciente, lo que provoca que los tiempos de despolarización máximos sean menores en aquellos niños de más temprana edad. Sin embargo, llama la atención, en vista a la información presentada en la **Tabla 11** donde los datos han sido ordenados en base al tiempo máximo de despolarización, el caso del Paciente 3, donde podemos observar que un gran volumen ventricular queda asociado al mínimo tiempo de despolarización. Gracias a este caso se puede ilustrar lo que ocurre durante las propagaciones ventriculares, y es que existe una gran cantidad de factores que afectan a la misma. Si tenemos en cuenta al Paciente 3, podemos ver que sus paredes son más que las de otros. De este modo, el estímulo que nace en la superficie del endocardio y que se propaga de forma concéntrica hacia el exterior no tardará en alcanzar el epicardio y poner fin a la despolarización. Además, a este efecto se le añade que para este paciente en concreto, la velocidad ajustada para el sistema de conducción es de las más altas, lo que potenciará este efecto. Finalmente, hay que tener en cuenta que la propagación también se verá influida por la forma anatómica y la dirección de fibras. Todo ello hace que conseguir una propagación fisiológica sea un gran reto, no solo de alcanzar, sino también a la hora de evaluar el grado de adecuación a la realidad que presenta una propagación simulada.

Tabla 11. Datos relacionados a las simulaciones de sistema de conducción basado en capa rápida.

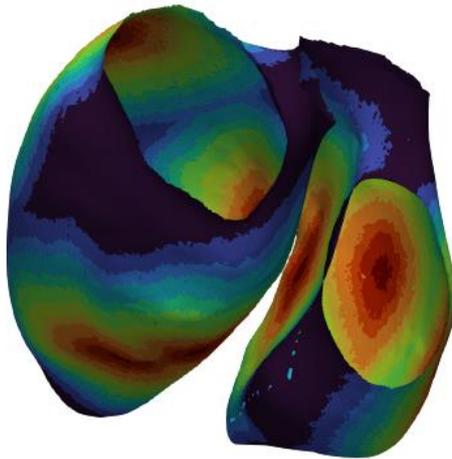
Pacientes	Volumen tejido cardíaco (mm ³)	Velocidad de la capa rápida (m/s)	Tiempo máximo de despolarización (ms)
3 – Hombre (9 años)	117.672	3.5	44
15 – Mujer (2 años)	45.297	2.3	45
14 – Mujer (5 meses)	41.456	2.3	47
8 – Hombre (4 años)	73.888	2.5	48
7 – Hombre (14 meses)	52.727	2.3	57
1 – Hombre (15 años)	193.838	3.5	57
6 – Mujer (9 años)	188.750	3.5	61
4 – Mujer (15 años)	226.842	2.5	89

Como hemos podido ver en los apartados anteriores en los que se muestran las isócronas para los distintos casos de simulación, la estimulación cardíaca tomando como sistema de conducción el método de capa rápida o el método de Purkinje anatómicamente realista, muestra patrones de activación muy cercanos. Esto se debe fundamentalmente al diseño del sistema de conducción His-Purkinje, el cual es capaz de reproducir la conducción isotrópica teniendo como origen los puntos de estimulación temprana. En la **Figura 51**, puede verse un ejemplo de la estimulación establecida por la capa rápida y la establecida por el sistema de Purkinje en un mismo paciente. Como se observa, este sistema de conducción anatómicamente realista está siendo capaz de reproducir tanto la morfología de la distribución del impulso como los tiempos a los que se produce la llegada del mismo.

SUPERPOSICIÓN CAPA RÁPIDA – SISTEMA HIS-PURKINJE



PATRÓN DE ACTIVACIÓN POR CAPA RÁPIDA



PATRÓN DE ACTIVACIÓN POR SISTEMA ANATÓMICO REALISTA

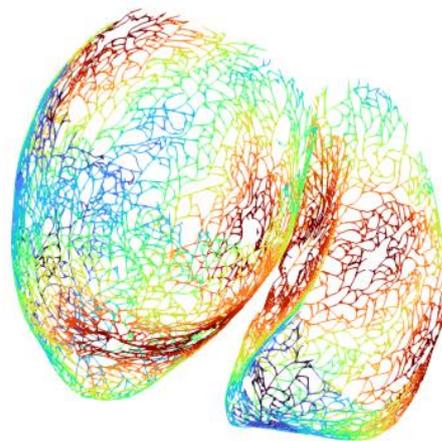


Figura 51. Comparación de la capa rápida y el sistema de conducción anatómicamente realista.

Por otra parte, cabe destacar que en este punto también se han evaluado los *pseudo-ecg*, señales que se pueden utilizar para prever las tendencias de la propagación antes de introducir los factores relacionados con el cálculo de la propagación a torso. De esta forma, comparando los resultados de las dos metodologías de simulación, se puede concluir en que ambas presentan tendencias muy similares en cuanto a la polaridad de las ondas. Además, se ha podido observar que con el uso del modelo de His-Purkinje, algunas de las señales que con la capa rápida presentan irregularidades y alteraciones locales resultan con un efecto de “suavizado”.

Si bien es cierto que los tiempos de propagación total en ciertos casos parecen presentar grandes discrepancias, al evaluar cada uno de los casos de forma individual se ha considerado que estos no son resultados representativos de la diferencia entre ambas metodologías, como puede parecer en un primer momento. Lo que ocurre realmente es que existen regiones en los que la diferencia de tiempos es significativa, mientras que en resto se mantienen dentro de un rango asequible. Estas pequeñas zonas de máxima diferencia no tienen una gran influencia a nivel global debido a su pequeño volumen relativo, sin embargo, pueden llevar a confusión cuando únicamente se evalúa el tiempo total de despolarización. En la siguiente figura se puede observar lo comentado, donde podemos ver un *threshold* de aquellos

nodos que presentan una diferencia de ± 10 ms entre los tiempos de activación proporcionados por la capa rápida y los calculados a partir del uso del sistema de conducción anatómicamente realista. En el caso mostrado lo que ocurre es que la capa de conducción rápida se extiende hasta una región más alta que el sistema de Purkinje modelado, de esta forma podemos ver que al no existir estimulación por parte de PMJs en esta región, toda la zona superior de la malla recibe el estímulo en un tiempo de activación más tardío en el caso del modelo realista.

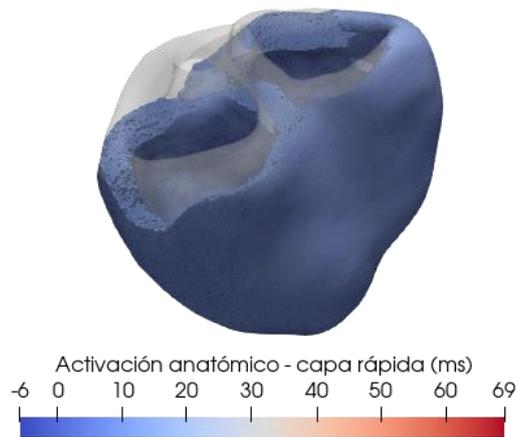


Figura 52. *Threshold que muestra la proporción de tejido que presenta diferencias de ± 10 ms entre los tiempos de activación calculados empleando la capa rápida y empleando el sistema de conducción realista. (Ejemplo ilustrativo para el Paciente 3, generalizable al resto de casos)*

Finalmente, en la **Figura 53** se ilustran las mejoras a las que hace referencia el párrafo anterior. Es importante tener en cuenta que una de las principales tendencias que se presentan clínicamente en las señales de ECG es la transición de la polaridad del QRS, desde totalmente negativo en V1 a totalmente positivo en V6, siendo isoelectrónico en V3. Como podemos ver en las señales V1 seleccionadas se aprecia que el uso del sistema anatómicamente realista consigue aumentar la negatividad del QRS, al mismo tiempo que se mantiene la duración. En las señales mostradas para V6 podemos observar el mismo efecto, pero a la inversa. Esto en conjunto hace que en muchos de los pacientes esta tendencia de transición se vea mejor representada cuando la estimulación proviene del modelo His-Purkinje desarrollado con la metodología propuesta en este proyecto. Finalmente, cabe destacar que en muchas de las derivaciones (ejemplos mostrados en la imagen para I y V3), lo que se ha podido observar es que ciertas irregularidades presentes en el *pseudo-ECG* cuando la propagación se calculaba empleando la capa rápida, desaparecían o se veían suavizadas por el uso del sistema de conducción anatómicamente realista.

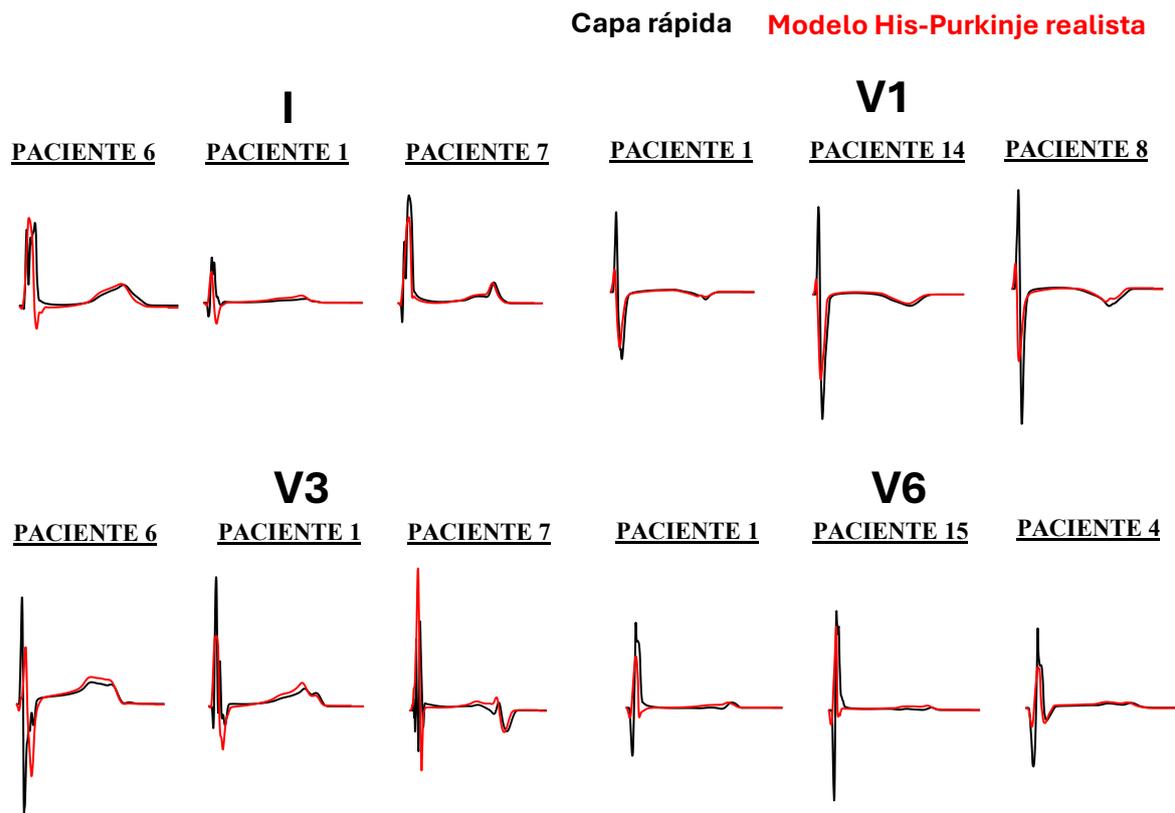


Figura 53. Señales de pseudo-ECG calculadas para el caso de estimulación por capa rápida (negro) y por uso del modelo His-Purkinje (rojo).

Por todo lo expuesto anteriormente, como conclusión a este apartado se puede decir que en el presente proyecto se ha conseguido diseñar una metodología, no solo capaz de igualar los resultados de la estimulación por capa rápida, sino que también ofrece mejoras significativas respecto a esta. Además, cabe destacar que la posibilidad de incluir un sistema de conducción realista 3D, que en combinación con modelos electrofisiológicos sea capaz de proporcionar propagaciones realistas, abre paso a una gran cantidad de estudios que sería posible desarrollar con la metodología de estimulación por capa rápida. Algunas de estas opciones sería la investigación relativa a la generación de estímulos ectópicos producidos de forma espontánea en las fibras de Purkinje (factor de riesgo para la inducción de arritmias). Por otra parte, también serían posibles los estudios con el objetivo de comprender mejor ciertas patologías, o evaluar tratamientos donde la retropropagación a través del sistema de conducción tome un papel importante, siendo un ejemplo la terapia de resincronización cardíaca.

A partir de este punto se ha decidido emplear el modelo de His-Purkinje obtenido para cada uno de los pacientes. De esta forma se continuará evaluando su capacidad para reproducir la realidad a través de las señales de ECG generadas con la inclusión del torso.

4.3. Simulación del caso control: evaluación de la simulación de un patrón de ECG fisiológico

Una vez los sistemas de conducción anatómicamente realistas fueron incluidos en el modelo, se llevaron a cabo las simulaciones control, con el posterior cálculo de las propagaciones a torso. Esto hizo que las señales sufrieran determinados cambios de escalado heterogéneo, como resultado de la presencia de distintos valores de conductividad en el torso a causa de la existencia de diferentes tejidos.

Resultados de la propagación a nivel órgano: propagación ventricular

A continuación, en la **Figura 54** se muestra a modo ilustrativo el resultado obtenido para la Paciente 4. En esta secuencia de imágenes se puede visualizarla que la forma en la que se desarrolla el frente de onda presenta una elevada similitud con las observaciones *in vivo* registradas por Durrer et al. (1970). Si bien es cierto que a nivel morfológico se obtiene un patrón de activación en concordancia al estudio de referencia, cabe tener en cuenta que los tiempos observados difieren en cierta medida. Este es un hecho lógico que cabe esperar si se tiene en consideración que dichos tiempos quedan directamente relacionados con la velocidad de conducción del miocardio, parámetro que no ha sido ajustado para cada una de las mallas de forma personalizada, sino que se ha empleado un valor de referencia para adultos previamente utilizado en estudios de simulación del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B) (Carpio Garay, 2021; Llopis-Lorente et al., 2023).

Por otra parte, es importante tener en cuenta que los pacientes que estamos estudiando son pediátricos, lo que hace que exista una gran variabilidad en los tamaños ventriculares, tal y como se puede observar en la **Figura 50**. De esta forma, debido a la falta de datos experimentales obtenidos a partir de investigaciones en niños, se ha decidido conservar la velocidad de propagación en adultos como primera aproximación. En secciones posteriores se procederá a estudiar en qué medida las señales de ECG simuladas para cada uno de los pacientes se ajustan a los rangos fisiológicos propios de cada rango de edad y sexo. De esta forma, la validación mediante la señal electrocardiográfica se convierte en una fuente de datos experimentales pediátricos, que reflejan si el modelo requiere de alguna mejora o si por el contrario es capaz de reproducir un comportamiento fisiológico.

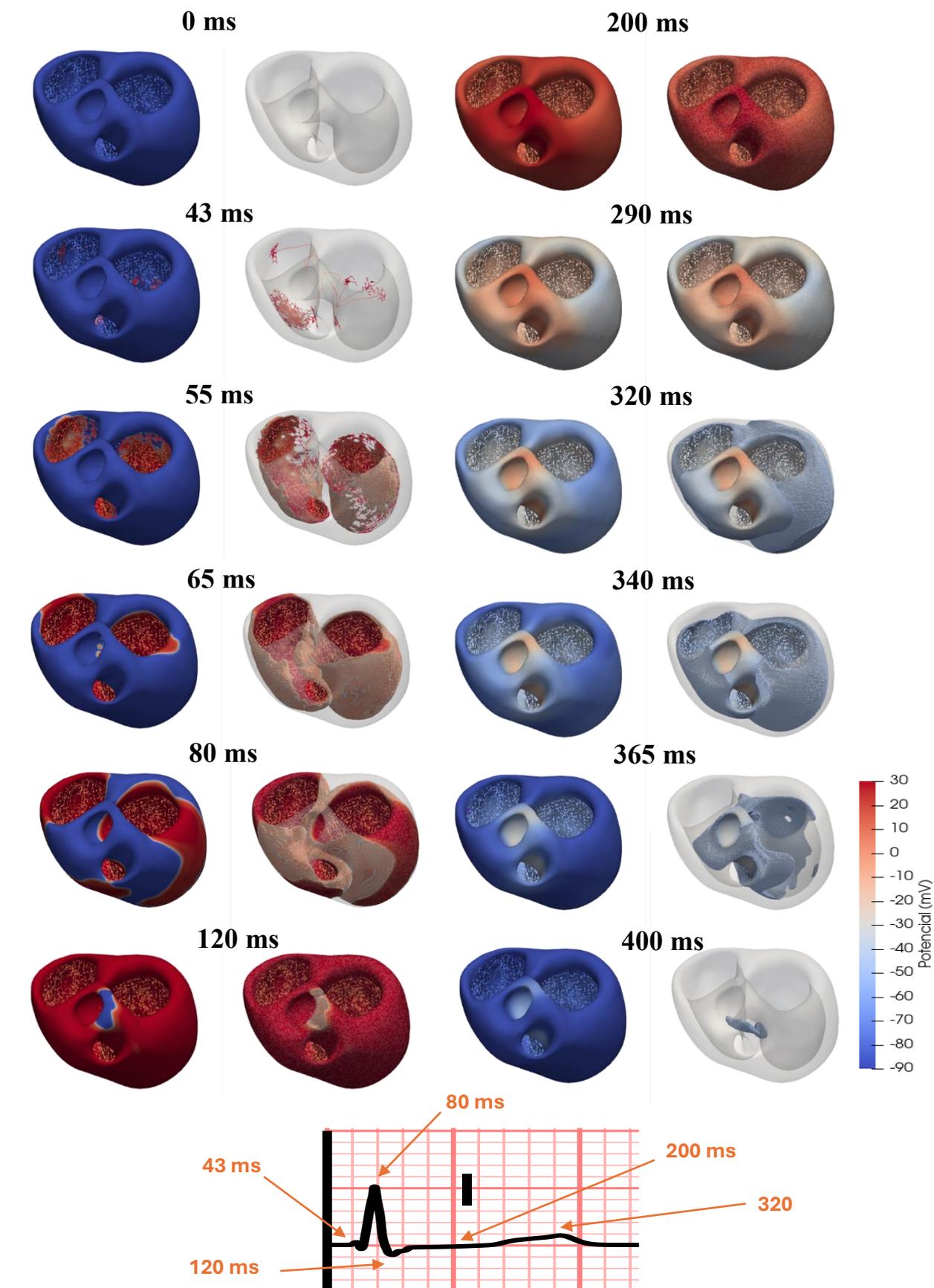


Figura 54. Propagación simulada en la Paciente 4.

Finalmente, con el objetivo de validar los modelos se han evaluado las principales métricas de interés extraídas del ECG en comparación a los estudios experimentales con grupos de población pediátrica diferenciando por sexo.

Tabla 12. Medidas sobre los ECG simulados en comparación con los valores reportados en el estudio experimental de Rijnbeek et al. (2001).

Paciente	Inicio Q (ms)	Fin S (ms)	Fin T (ms)	QRS (ms)	QRS referencia (ms) *entre paréntesis el percentil 98	QTc (ms)	QTc referencia (ms)	Freq. cardíaca (ppm)
1 – Hombre 15 años	40	115	410	75	91 (78,111)	370	407 (362,449)	60
4 - Mujer 15 años	36	130	442	94	87 (72,106)	406	414 (370,457)	60
3 – Hombre 9 años	33	119	385	86	85 (67,103)	431	411 (373,440)	90
6 – Mujer 9 años	32	123	407	91	82 (66,99)	459	410 (365,447)	90
8 – Hombre 4 años	33	94	372	61	75 (58,92)	459	412 (377,448)	110
15 – Mujer 2 años	28	92	403	64	68 (54,85)	508	417 (381,447)	110
7 – Hombre 14 meses	35	91	373	56	71 (54,88)	498	412 (383,455)	130
14 – 5 meses	34	83	387	49	64 (50,78)	520	418 (386,448)	130

Como podemos observar, la mayor parte de los pacientes presentan un QRS dentro de los valores reportados para el rango y sexo de edad al que pertenecen, de forma que los únicos que quedan fuera de estos rangos lo hacen por una diferencia mínima. Por otra parte, podemos ver que en cuanto al QTc, la mayoría de los pacientes presentan valores demasiado elevados. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo más estudios con el objetivo de comprender los mecanismos subyacentes responsables de la fase de repolarización. No obstante, debido a que únicamente los pacientes más mayores son los que presentan un valor de QTc dentro de los rangos fisiológicos, se plantea como hipótesis para estos futuros estudios la posibilidad de que el propio tamaño o geometría de la malla esté afectando a los resultados obtenidos. Además, es importante tener en cuenta que a nivel electrofisiológico en el presente proyecto se ha considerado una primera aproximación a partir de los ajustes empleados en adultos para modelar las diferencias debidas al sexo. El haber obtenido resultados fuera de rango para este segmento del ECG, indica que muy posiblemente existan mecanismos que actúan en la fase de repolarización que no están siendo representados de forma adecuada por los modelos aquí usados. De esta forma, sería conveniente que futuras investigaciones que pretendan el ajuste del modelo a nivel electrofisiológico en base al sexo y la edad, centren sus esfuerzos en el estudio de la fase de repolarización y las corrientes que en ella intervienen.

Resultados de la propagación a torso: cálculo del ECG

Ajuste post-simulación de la amplitud de la señal de ECG calculada

Llegados a este punto, es necesario destacar que se ha detectado durante la realización de este proyecto que el algoritmo de propagación a torso depende, no solamente de los valores de conducción empleados. También depende de los tamaños de la caja torácica y los volúmenes relativos de los órganos, es decir, de la distancia (cantidad de tejido) que recorre la señal antes de ser medida por el electrodo superficial. Este hecho no se había puesto de manifiesto antes, debido a que no se han realizado estudios en el centro en los que se empleara un extenso grupo de modelos 3D, y menos aún de pacientes pediátricos en los aparece una gran variabilidad en los tamaños debido a la diferencia edad. De esta forma, al aplicar la propagación a torso se obtienen amplitudes excesivas y poco realistas. En la **Figura 55** podemos observar el efecto de la distancia cuando un mismo torso lo escalamos con un aumento del 10% respecto a su tamaño original, lo remallamos y repetimos la simulación. Como es posible observar lo que ocurre en la señal al aplicar la propagación a torso es que se escala homogéneamente.

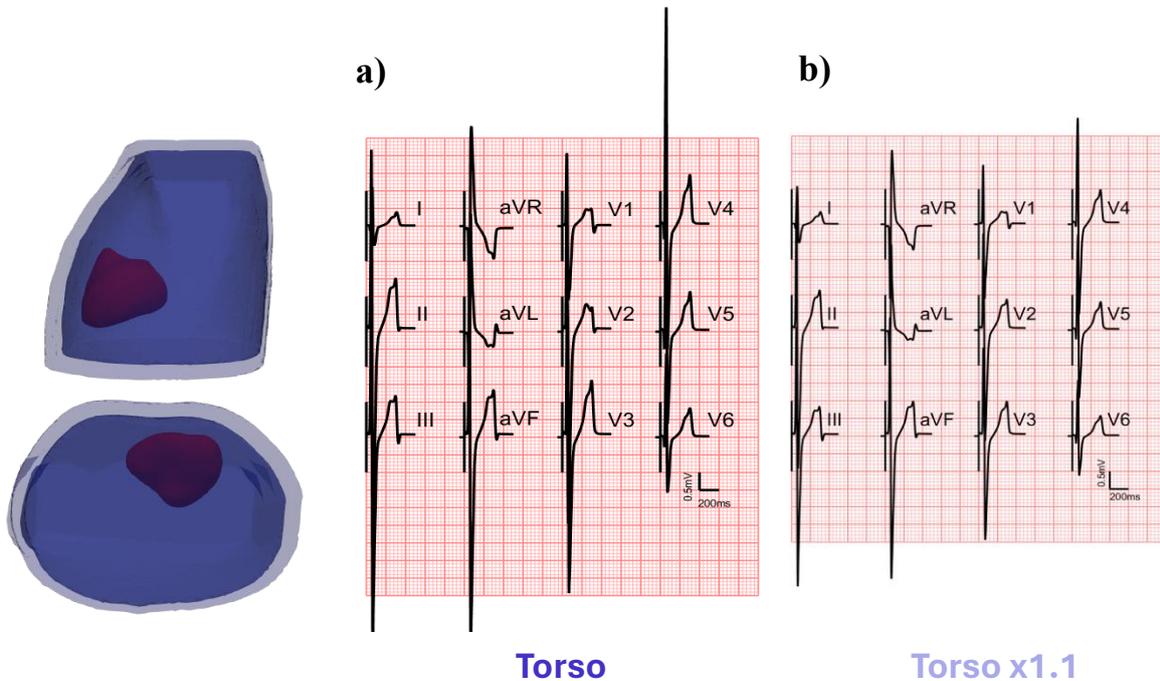


Figura 55. Efectos de las distancias en la amplitud de la señal simulada de ECG.

En base a un estudio de sensibilidad, se pudo concluir en que las señales simuladas dependen de los valores de conductividad seleccionados, ejerciendo estos un efecto diferente según el órgano. Dado que el torso general conforma un volumen envolvente, se ha podido comprobar que ejerce la mayor parte de la acción de escalado, además de ser esta acción homogénea. La complejidad para modelar este volumen llevó a establecer en estudios previos (Ferrer Albero, 2017) su conductividad como una media de las conductividades de algunos de los otros órganos, cuando una aproximación más correcta habría sido la segmentación e inclusión de músculo y grasa como dos nuevos tejidos. Además, hay que tener en cuenta la gran variabilidad que existe a nivel experimental relativa a los valores de conductividad de los tejidos,

así como la falta de estudios en población pediátrica. Estos datos serían imprescindibles para llevar a cabo simulaciones realistas, ya que la conductividad está relacionada con la edad al depender de la composición de los tejidos, la cual es diferente en niños respecto adultos. Estos efectos combinados de la influencia de la distancia y de asumir valores de conductividad basados en estudios de tejidos en adultos, pueden estar produciendo una sobreestimación de los efectos reales de los órganos en pacientes pediátricos, lo que hace que sea necesario aplicar una corrección post-simulación de la amplitud. Con ello se pretende mantener las modificaciones relativas que cada órgano incluye de forma heterogénea en el escalado de la señal, al mismo tiempo que se sitúa la misma dentro de unos valores fisiológicos. Esta técnica de escalado de la amplitud post-simulación es una práctica habitual de ajuste de los resultados de simulación, que se ha empleado en estudios previos (Gillette et al., 2021) con el mismo fin de ajustar las amplitudes a un rango realista del que partir al estudiar distintos fenómenos.

Los factores de escala empleados para cada una de las señales se ajustan de forma manual en base a los datos experimentales obtenidos para la amplitud en cada una de las derivaciones. Como valores de referencia se ha utilizado los reportados para cada uno de los sexos y rangos de edad en el estudio llevado a cabo por Rijnbeek et al. (2001). Los factores de escala que permiten un mejor ajuste de las señales de ECG han sido los siguientes:

Figura 56. Tabla con los factores de escala para ajustar la amplitud de la señal de ECG.

Edad	Pacientes	Factores de escalado de la señal de ECG
0-2 Años	7 – Hombre (14 meses)	0.3
	14 – Mujer (5 meses)	0.2
2-5 Años	8 – Hombre (4 años)	0.2
	15 – Mujer (2 años)	0.4
5-10 Años	3 – Hombre (9 años)	0.3
	6 – Mujer (9 años)	0.3
10-15 Años	1 – Hombre (15 años)	0.8
	4 – Mujer (16 años)	0.3

Llegados a este punto, las señales obtenidas mediante la metodología anterior han sido validadas, gracias a la disponibilidad de los registros reales de ECG para cada uno de los pacientes, los cuales se muestran en las siguientes figuras.

Señales de ECG obtenidas para cada paciente

PACIENTE 1 – Hombre de 15 años

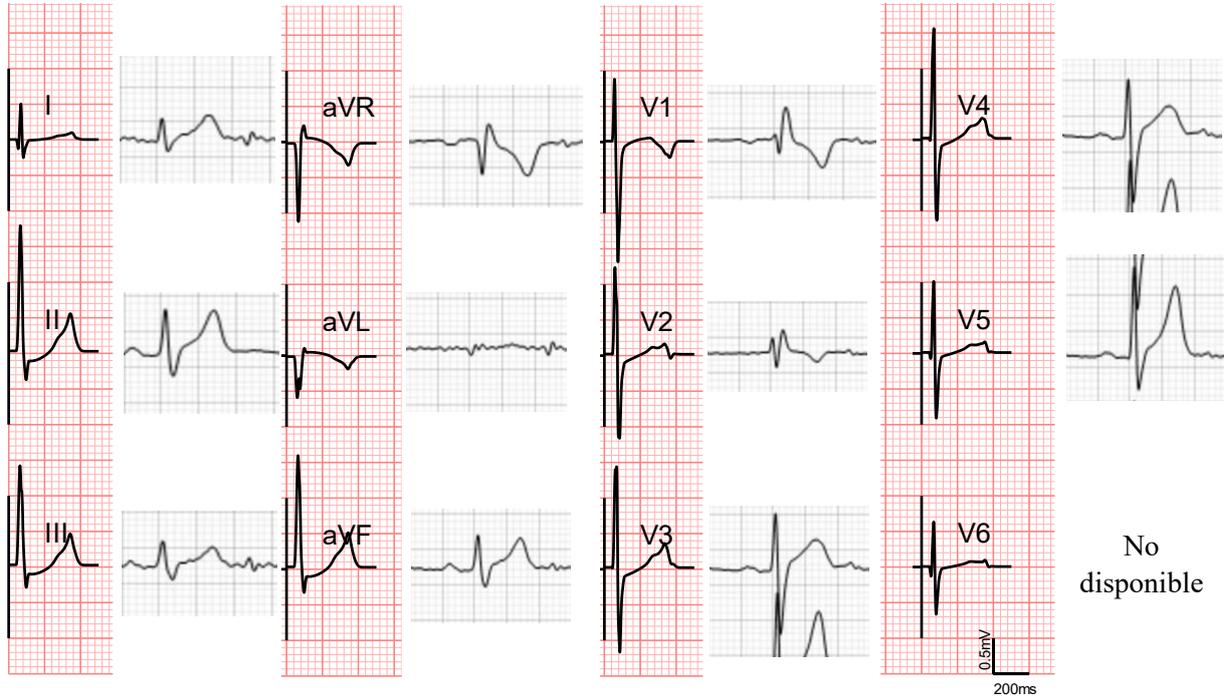


Figura 57. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para el Paciente 1.

PACIENTE 4 – Mujer 15 años



Figura 58. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para la Paciente 4.

PACIENTE 3 – Hombre 9 años



Figura 59. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para el Paciente 3.

PACIENTE 6- Mujer 9 años

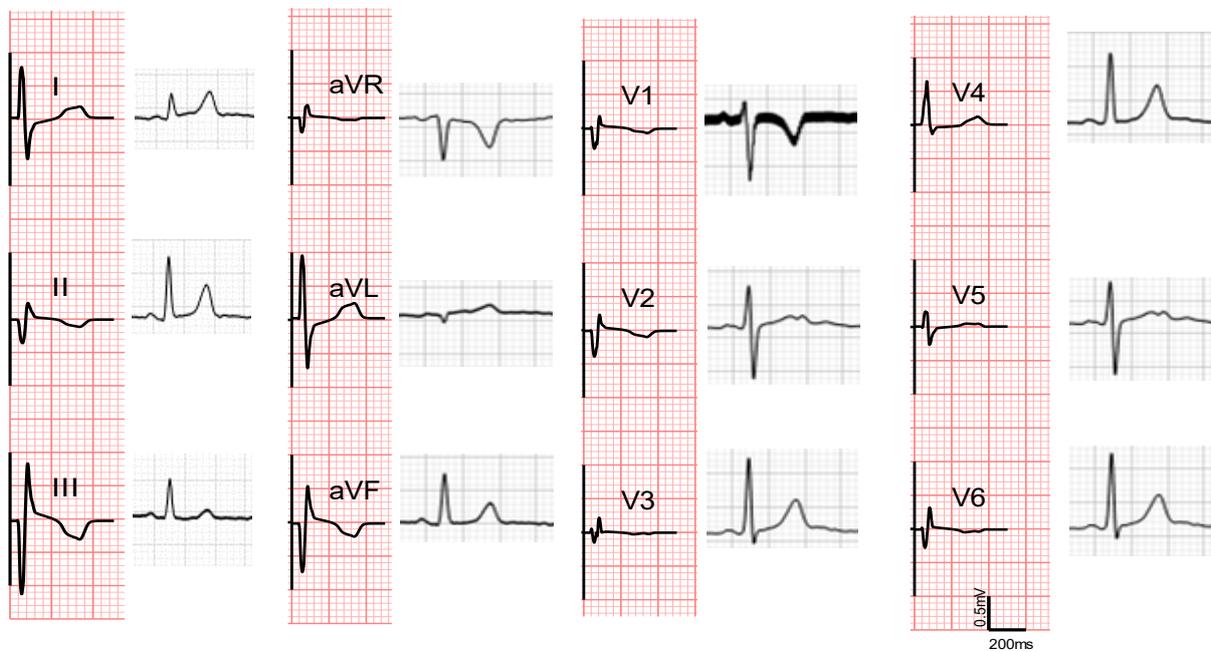


Figura 60. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para la Paciente 6.

PACIENTE 7 – Hombre 14 meses

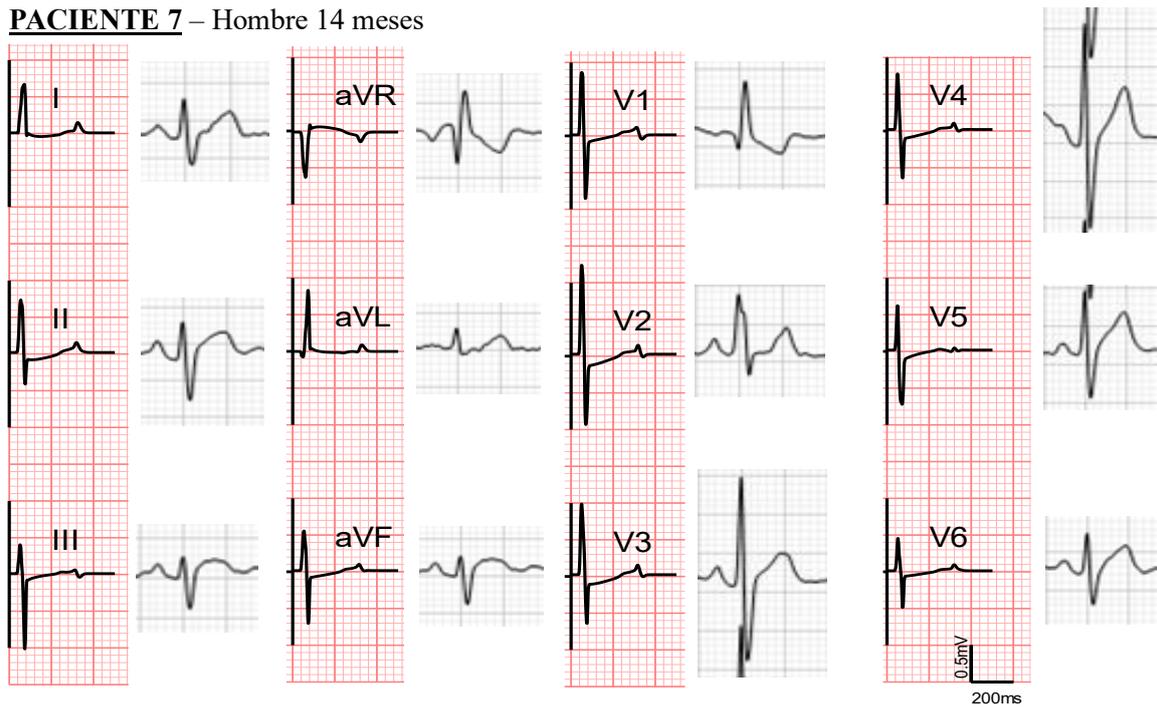


Figura 61. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para el Paciente 7.

PACIENTE 14 – Mujer 5 meses

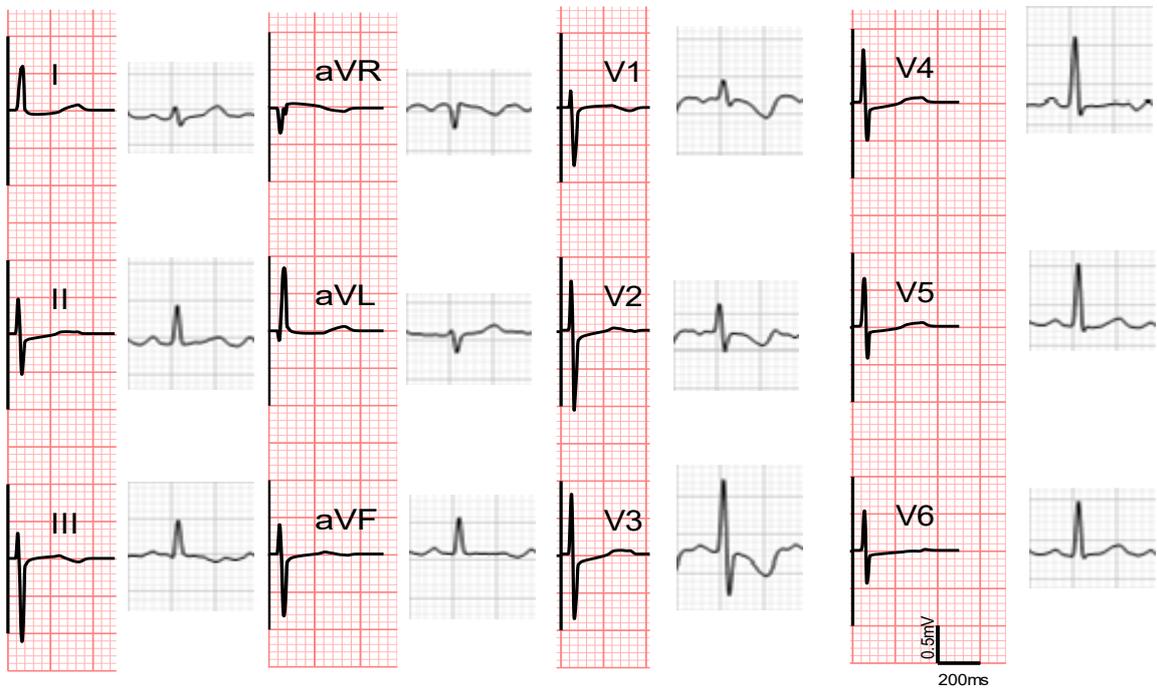


Figura 62. ECG simulado (fondo rojo) en comparación con el ECG clínico real para la Paciente 14.

PACIENTE 8 – Hombre 4 años

PACIENTE 15 – Mujer 2 años

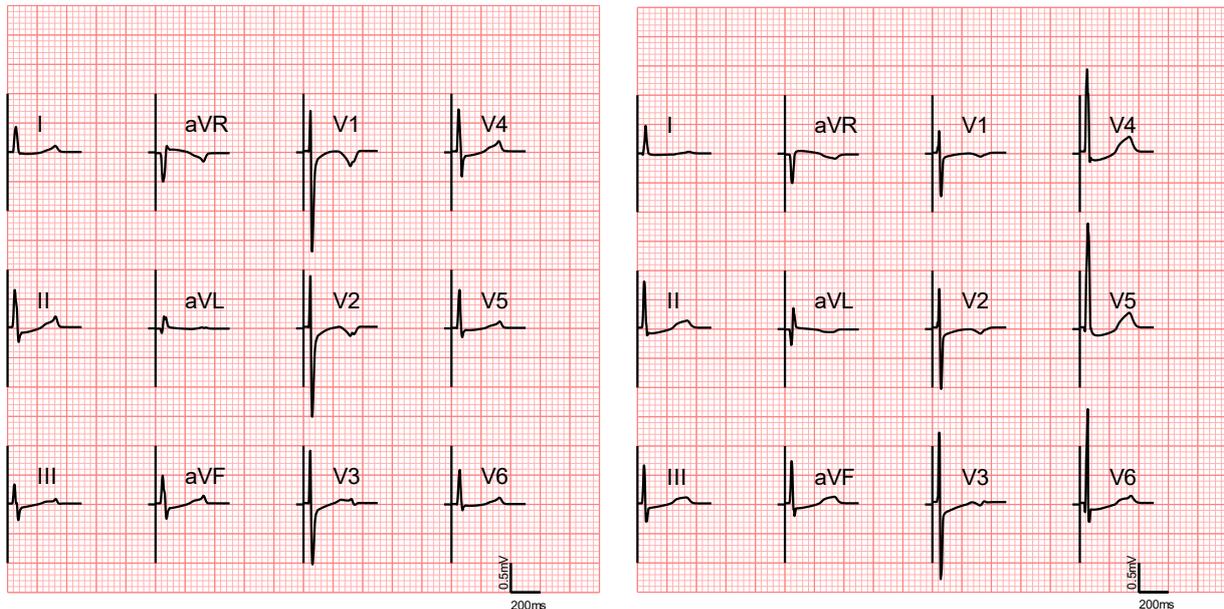


Figura 63. ECG para el Paciente 8 y la Paciente 15.

En las figuras mostradas anteriormente podemos ver que existe un diferente grado de similitud entre las señales simuladas y las reales. No se observa ningún patrón que determine la existencia de derivaciones en las que la simulación se asemeje más a la realidad de forma sistemática. Los pacientes más mayores son los que parecen dar mejores resultados, esto puede deberse a que la morfología de los ventrículos, así como los sitios de estimulación temprana empleados, se asemejan más a los estudios a partir de los que se definen estos puntos en el presente proyecto. No obstante, es cierto que se puede ver un alto parecido entre la señal simulada y la real en la Paciente 14, la cual presenta la edad más baja. Esto pone de manifiesto que existen factores externos a este estudio que quizás estén asociados al propio paciente en concreto, y estén afectando a un mejor o peor funcionamiento de la misma metodología. Una hipótesis sería que en algunos pacientes la forma ventricular haya resultado ser más compatible con el patrón de estimulación endocárdica que intentamos reproducir, reflejándose esto en una mayor aproximación en la señal simulada respecto a la real.

Llegados a este punto, cabe destacar que la mayoría de los patrones simulados son considerados como fisiológicos (o muy próximos a ello) por parte de los clínicos. Esto hace que sea necesario distinguir entre dos objetivos cuando se crean modelos computacionales cardíacos: la generación de modelos adaptados a un paciente en concreto, o la generación de modelos que simulen un comportamiento genérico fisiológico. Esta última aproximación es la que se suele adoptar en los estudios de simulación, ya que en la mayoría de los casos no se tiene acceso a los datos necesarios para la personalización a tan alto nivel. Estos datos serían, por ejemplo, estudios de registros electroanatómicos que permitieran adaptar las velocidades de conducción, así como datos sobre la orientación de fibras, la conductividad de los tejidos del torso del paciente, etc.

Además, es importante tener en cuenta que la morfología del ECG viene determinada por una gran variedad de factores que hacen que cada individuo presente un patrón peculiar, aunque fisiológico, tal y

como se puede observar en los registros reales anteriores. Por una parte, la morfología del corazón tendrá mucha influencia en la forma en la que las señales se propagan y llegan a la superficie. Esto es relativamente sencillo de reproducir *in silico*, ya que las mallas son obtenidas a partir de las imágenes reales del paciente. Sin embargo, incluso más importante que la forma de los ventrículos, es la distribución con la que el sistema de conducción inyecta la corriente en el músculo cardíaco. Debido a la imposibilidad de disponer de datos relativos a las morfologías del sistema de Purkinje o la distribución de la propagación real, nos enfrentamos a un problema en el que múltiples modelos para el sistema de conducción podrían llegar a corresponderse con patrones de propagación fisiológicos, aunque no reales para el paciente en concreto.

Por todo lo expuesto anteriormente, se considera que la metodología propuesta, aunque se encuentra muy cerca de conseguir reproducir el comportamiento real de la excitación ventricular en muchos de los casos evaluados, requiere de ciertas mejoras si el fin es la generación de *digital twins*. Estas mejoras estarían sujetas al uso imprescindible de nuevas técnicas de *Machine Learning*, ya que estas herramientas son las únicas capaces de enfrentarse a problemas de esta complejidad. El uso de este tipo de algoritmos en el área que nos ocupa iría relacionado con la búsqueda de los puntos de activación temprana en base a la señal real de ECG registrada. Esta idea ya está siendo desarrollada en la actualidad, poniendo de manifiesto que es posible generar el patrón de excitación capaz de proporcionar la propagación concreta de un paciente, siendo necesario recurrir a técnicas avanzadas si se quiere lograr una alta precisión (Camps et al., 2022).

Finalmente, concluir en que los modelos generados en este proyecto son, bajo opinión de los expertos clínicos, suficientes para estudiar cómo determinadas terapias farmacológicas o patologías pueden llegar a impactar en la morfología de la señal electrocardiográfica.

4.4. Simulación efecto del dofetilide

Se han llevado a cabo una serie de simulaciones, cuyo objetivo era replicar el experimento desarrollado por Llopis-Lorente et al. (2023) empleando la población pediátrica creada. Tal y como se ha explicado en secciones anteriores, el efecto del dofetilide se ha simulado mediante el modelo de poro simple, es decir, mediante la aplicación de un factor de escala que afecta bloqueando la corriente I_{Kr} . El resultado producido por esta acción es la prolongación del APD, la cual se ve reflejada en un alargamiento del QT. En la *Figura 64* podemos ver un ejemplo del efecto del dofetilide sobre el ECG

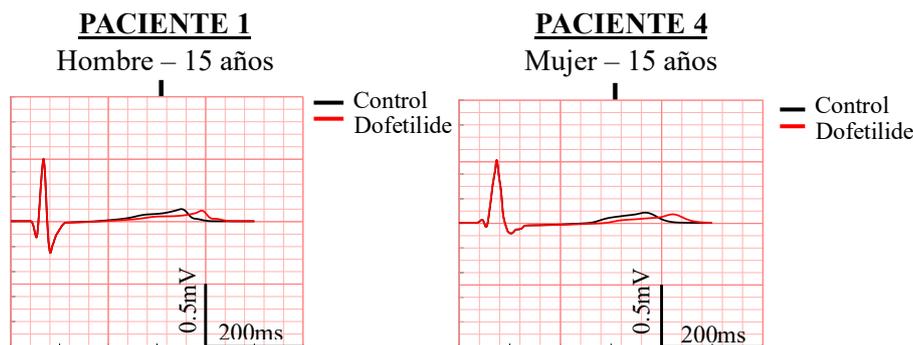


Figura 64. Resultados de la aplicación de dofetilide en niño y niña del mismo rango de edad

En la **Tabla 13** se muestran las prolongaciones del intervalo QTc medidas para cada uno de los pacientes. Como podemos observar, en todos los casos se han situado dentro de un rango de variación localizado, siendo la menor prolongación experimentada de 9,14% y la mayor de 14,13%. Por otra parte, podemos ver que, en todos los rangos de edad, de forma independiente a los años o meses que separen la edad del paciente hombre y de la mujer, la paciente mujer es la que presenta una mayor prolongación del QTc.

Tabla 13. Prolongaciones del QTc medidas tras la aplicación del dofetilide en los modelos 3D generados.

Paciente	Fármaco	Inicio Q (ms)	QTc (ms)	Diferencia	% prolongación QTc
1 – Hombre 15 años	control	40	370	45	12,16
	dofetilide	40	415		
4 – Mujer 15 años	control	36	406	53	13,05
	dofetilide	36	459		
3 – Hombre 9 años	control	33	431	53	12,22
	dofetilide	33	484		
6 – Mujer 9 años	control	32	459	65	14,13
	dofetilide	32	524		
8 – Hombre 4 años	control	33	459	42	9,14
	dofetilide	33	501		
15 – Mujer 2 años	control	28	508	58	11,47
	dofetilide	28	566		
7 – Hombre 14 meses	control	35	498	53	10,65
	dofetilide	35	551		
14 – Mujer 5 meses	control	34	520	65	12,46
	dofetilide	34	584		

Debido a la falta de experimentación relativa al uso del dofetilide en grupos pediátricos, la eficacia y seguridad de este fármaco no se ha probado para este segmento de la población, siendo inexistentes los estudios con los que validar de forma directa los resultados aquí presentados. No obstante, esta es una de las principales limitaciones previstas a las que se va a enfrentar esta línea de investigación, ya que uno de sus objetivos es servir de herramienta previa al propio desarrollo de estos experimentos, como forma de prever los riesgos asociados a la investigación. Por este motivo, los resultados obtenidos serán

comparados con los resultados clínicos reales asociados al uso de dofetilide en población adulta, así como con los resultados obtenidos por Llopis-Lorente et al. (2023) en sus estudios *in silico*. Esta comparación es significativa sobre todo para el caso de los Paciente 1 y 4, ya que los modelos electrofisiológicos empleados en ellos son idénticos a los empleados por el autor, diferenciándose únicamente en la malla 3D que queda asociada a la anatomía real del paciente.

En el estudio realizado por Llopis-Lorente et al. (2023), se puede observar que la paciente mujer en condiciones de control presenta un QTc de 422 ms, mientras que en el hombre este intervalo se situaba en 406 ms. Por otra parte, tras la aplicación del dofetilide a los modelos, se obtuvieron un QTc de 510 ms para la mujer y de 466 ms para el hombre. Las prolongaciones a nivel porcentual son 14.78% en el caso del hombre y 20.85% para la mujer.

Cabe destacar que en nuestros experimentos se puede ver la misma tendencia que en el estudio de simulación en adultos que estamos empleando como punto de referencia, lo que concuerda también con lo observado experimentalmente. De este modo, las mujeres dentro de un rango de edad concreto presentan una mayor prolongación del segmento QTc en relación al paciente hombre incluido en el mismo grupo, si bien es cierto que en nuestro caso la diferencia de prolongación es menor que en los adultos del estudio previo.

Las menores prolongaciones del intervalo QTc respecto a los adultos del estudio previo, es algo que también se puede observar para los pacientes de mayor edad simulados en este proyecto, los cuales son considerados a nivel del modelo computacional como adultos. El no haber obtenido las mismas variaciones que Llopis-Lorente et al. (2023) cuando se emplea el mismo modelo electrofisiológico, pone de manifiesto que la propia anatomía (malla 3D) del paciente influye en los resultados. De esta forma, es importante destacar la necesidad de continuar realizando estudios que incluyan un elevado número de pacientes, de lo contrario, la generalización de resultados podría llevar a conclusiones erróneas o no representativas de la realidad. Del mismo modo, sería interesante continuar estudiando si existe alguna característica diferenciadora en la anatomía sección que se relacione con una mayor capacidad de prolongación del QTc.

Por otra parte, en comparación a los estudios clínicos reales, se puede ver que los resultados obtenidos en la población pediátrica van en la línea de lo observado en ellos. En los últimos años múltiples investigaciones han reconocido que el sexo femenino supone un factor de riesgo en la predisposición al desarrollo de arritmias TdPs, siendo las mujeres dos veces más susceptibles a la inducción de este fenómeno a causa del uso de fármacos (James et al., 2007b; Makkar et al., 1993; Pokorney et al., 2018b; Wolbrette, 2003). Sin embargo, a pesar de que los estudios de simulación en los cuales se ha probado la influencia del sexo en la arritmogénesis son escasos, en todas las ocasiones concluyen en la necesidad de valorar este factor de riesgo de forma independiente a la hora de diseñar las terapias farmacológicas (Iseppa et al., 2021; P. C. Yang et al., 2017; P.-C. Yang & Clancy, 2012).

4.5. Simulación de vías accesorias

Con el objetivo de simular los cambios morfológicos que se producen en el ECG como consecuencia de las vías accesorias, se llevaron a cabo varias pruebas modificando la localización de la vía en base al protocolo especificado en la sección de metodología. A continuación, se muestra un ejemplo de vía accesoria lateral izquierda (**Figura 65**), en la que podemos observar cómo el extraestímulo comienza la preexcitación ventricular, desencadenando una despolarización anómala. Podemos ver que esta despolarización es potenciada por la presencia del sistema de conducción anatómicamente realista, ya que este permite la retropropagación y conduce el estímulo en un sentido patológico distribuyéndolo rápidamente por el endocardio ventricular. Este fenómeno es una de las ventajas que presenta el contar con un modelo de sistema de conducción, lo que permite simular de una forma más fiel lo que sucede en la realidad, algo que resulta clave en el estudio de ciertas patologías o tratamientos.

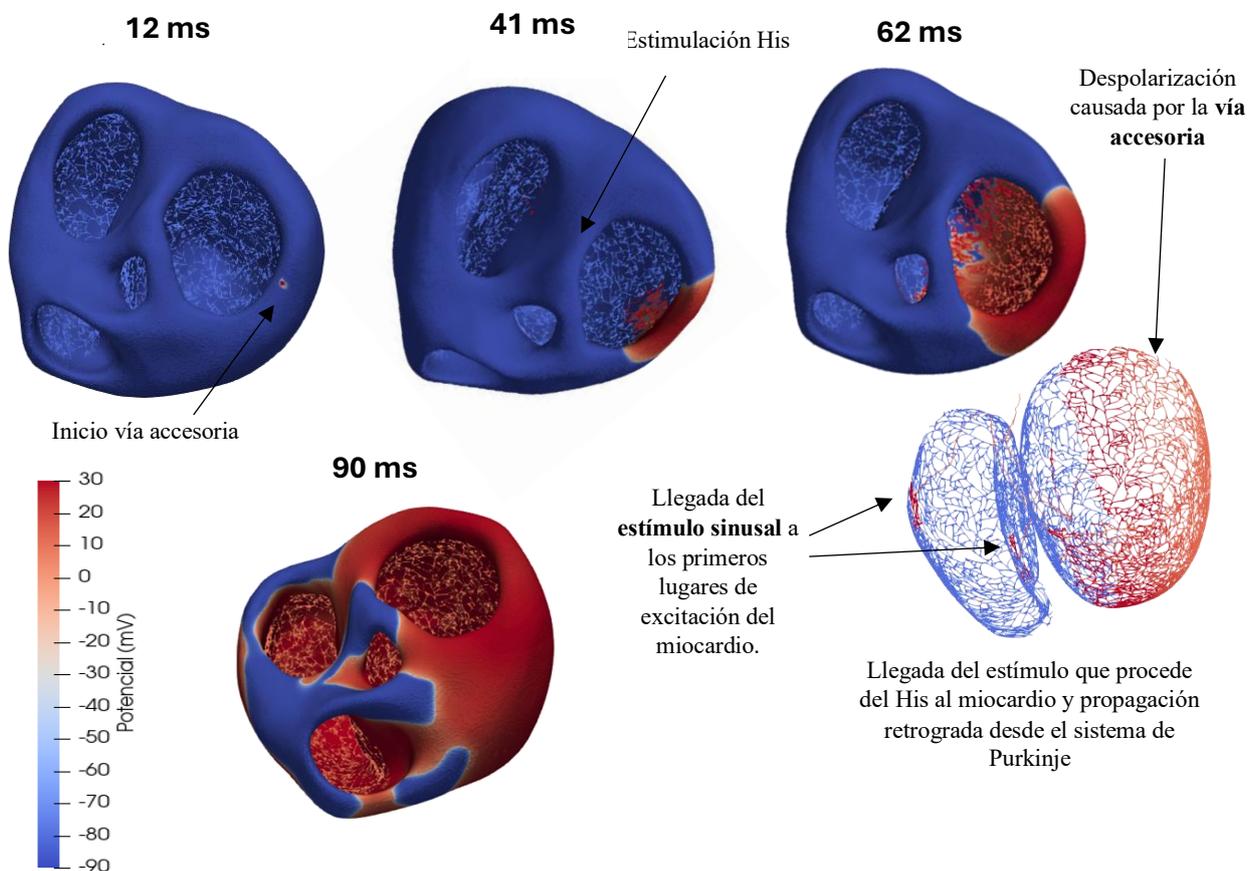


Figura 65. Simulación de la preexcitación ventricular causada por una vía accesoria lateral izquierda.

Evaluando las diferentes vías accesorias simuladas, se han podido observar en prácticamente todas ellas las modificaciones características en el ECG que se ponen de manifiesto en presencia de vías accesorias en la práctica. Entre ellos se encontraría la prolongación de la duración del QRS, la aparición de ondas Delta de distinta morfología, la deformación del complejo QRS y las alteraciones en la repolarización (Almendral et al., 2012). A modo de ejemplo, en la **Figura 66** se muestra el ECG resultado de la propagación anterior. Como podemos observar, son obvias las alteraciones en la señal control como

resultado de la estimulación patológica. De este modo, podemos ver que en algunas de las derivaciones aparecen las conocidas como ondas Delta (flechas naranjas), al mismo tiempo que se prolonga la duración del QRS, tal y como se observa de forma clara en la derivación I.

Por otra parte, se ha podido comprobar que, en el caso de las vías accesorias derechas, las alteraciones del ECG son más notorias morfológicamente, tal y como ocurre en la realidad. Además, para el caso de la simulación de la vía lateral derecha, se ha encontrado en la bibliografía un patrón de vía accesoria derecha similar, junto a la aparición de ondas Delta (**Figura 68**). Esto puede ser una prueba representativa de la capacidad de estas simulaciones computacionales de recrear patrones a partir de ECG sanos que, de ser evaluados en la clínica, serían clasificados como vía accesoria, lo que parece un resultado prometedor para estas primeras pruebas.

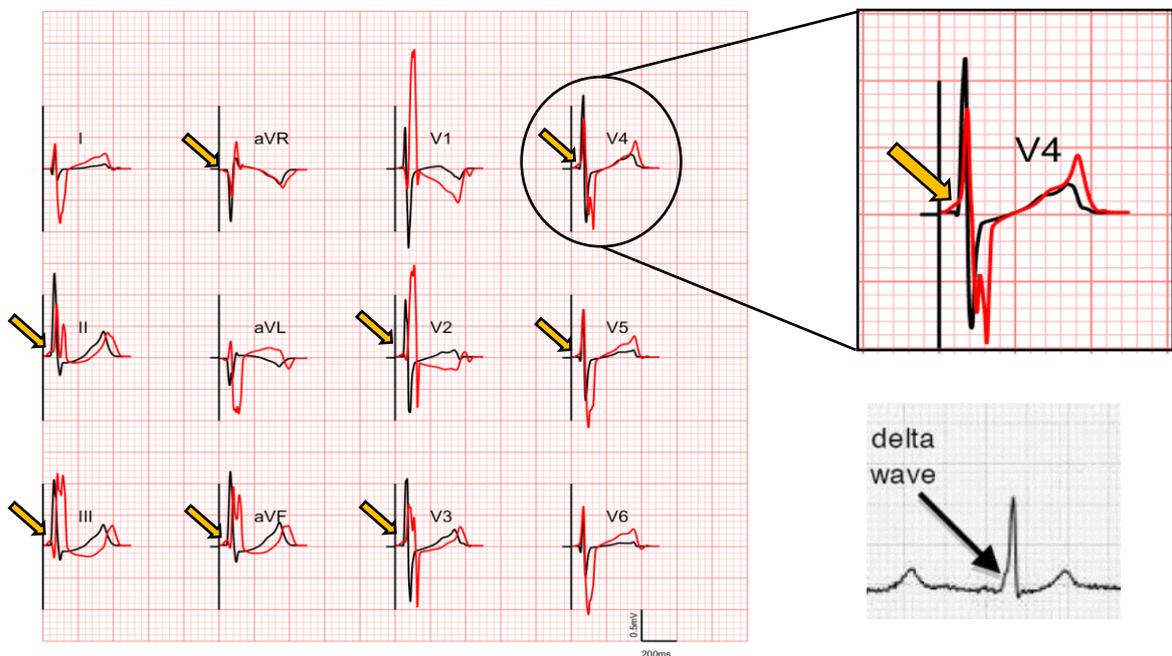


Figura 66. Vía accesoria lateral derecha (rojo: simulación vía accesoria, negro: simulación control) en comparación a un patrón real observado extraído de bibliografía(Almendral et al., 2012).

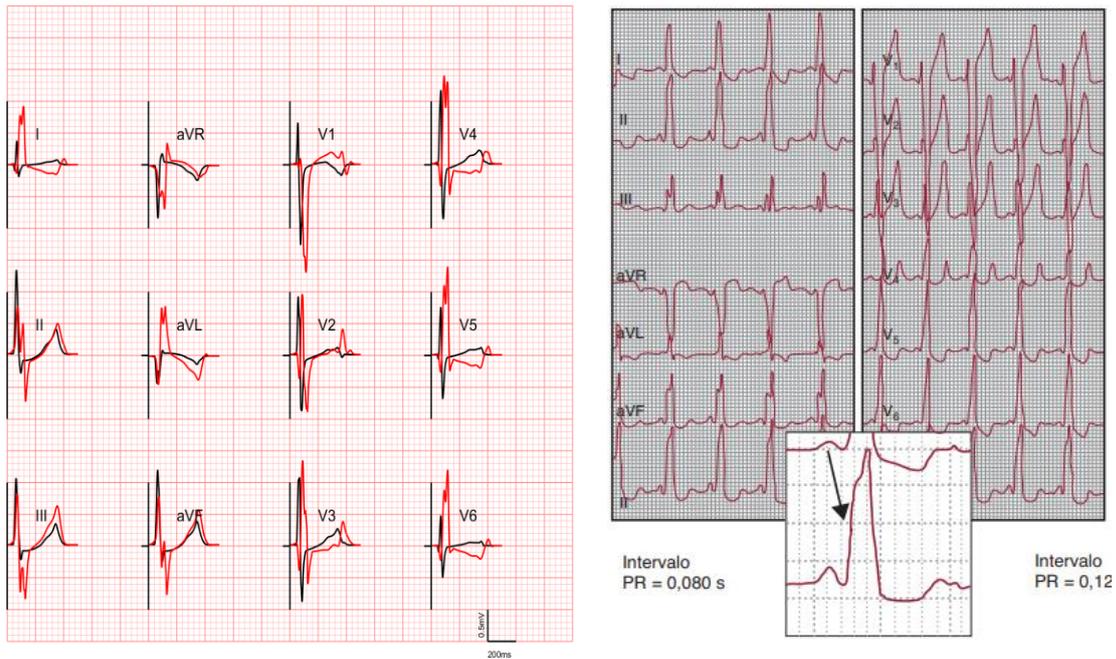


Figura 67. Vía accesoria lateral derecha (rojo: simulación vía accesoria, negro: simulación control) en comparación a un patrón real observado extraído de bibliografía (Almendral et al., 2012).

Aunque en todas las simulaciones se han visto modificaciones en el ECG, en algunas de ellas, como es el caso de la posterior derecha o la simulada en la pared del septo derecho (**Figura 68**), no se aprecia en el ECG un efecto tan drástico como en los casos anteriores. Esto pone de manifiesto la necesidad de realizar ajustes en los tiempos de aparición de las vías accesorias, siempre y cuando lo que se quiera simular sea una preexcitación y no una vía asintomática.

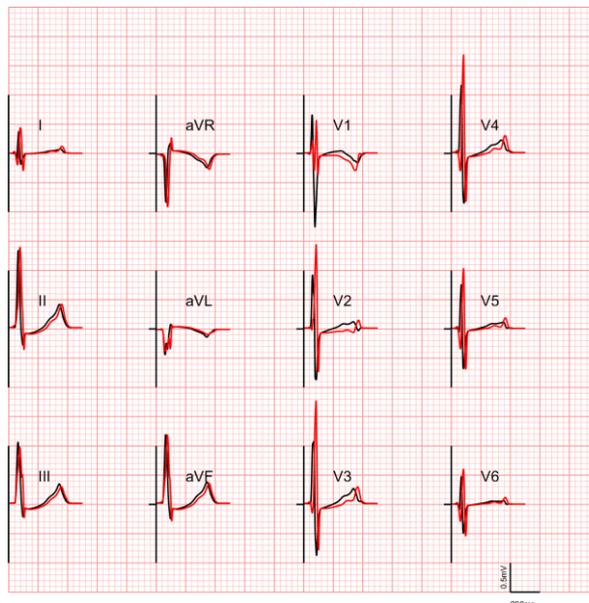


Figura 68. Simulación de vía accesoria en septo derecho donde la modificación del ECG es escasa. (rojo: simulación vía accesoria, negro: simulación control).

Capítulo V

Conclusiones

Los modelos *in silico* constituyen en la actualidad una de las herramientas que lideran la transformación de la medicina tradicional hacia un nuevo modelo de medicina personalizada. El desarrollo de estos modelos se ha visto incrementado en los últimos años, gracias a la mejora de las técnicas de simulación, las cuales actualmente son capaces de permitir la investigación tanto a nivel celular como a escala macroscópica. La alta interpretabilidad que ofrecen este tipo de simulaciones para la clínica real hace que esté aumentando la demanda de estas por parte del sector sanitario, no solo porque a nivel investigación resultan clave en el entendimiento de la electrofisiología cardíaca, sino porque permiten a los médicos evaluar hipótesis de forma virtual con el objetivo de seleccionar aquellas terapias más apropiadas en base al beneficio-riesgo.

Otro de los motivos que han impulsado el aumento de proyectos relacionados con la simulación computacional en salud, ha sido la creciente concienciación sobre los beneficios que ofrece el emplear estas nuevas técnicas capaces de reducir las barreras limitantes propias de la investigación *in vivo* en poblaciones vulnerables, como puede ser la pediátrica.

De acuerdo a los objetivos planteados en el presente Trabajo de Fin de Máster, en relación al primero, cabe destacar que se han logrado construir 8 mallas de elementos finitos 3D en base a imágenes reales de TAC, obteniendo una población virtual de individuos pediátricos de alta fidelidad anatómica tanto para el ventrículo como para el torso. Estas mallas han sido adaptadas para poder ser empleadas con el objetivo de simular la propagación eléctrica en el corazón. Por otra parte, con el objetivo de conseguir la simulación de propagaciones fisiológicas, se ha desarrollado una metodología de generación del sistema de conducción eléctrica del corazón. Mediante la comparación con la metodología popularmente empleada de propagación basada en la aplicación de una capa endocárdica rápida, se ha podido comprobar que los resultados guardan una gran similitud a los obtenidos con este método. Además, la inclusión de un sistema de His-Purkinje anatómicamente realista parece aportar un afecto de suavizado a la señal de ECG simulada, así como la mejora de ciertas tendencias presentes de manera genérica en el ECG de personas sanas. Finalmente, cabe destacar que el cumplimiento de este objetivo ha proporcionado un beneficio secundario relacionado con el establecimiento de una metodología sistemática y optimizada, la cual puede llegar a servir de guía para la reconstrucción de modelos 3D con sistema de conducción incluido que permiten la obtención de señales de ECG fisiológicas y compatibles con las observaciones clínicas reales.

En cuanto al segundo objetivo principal, el cual gira en torno a la personalización de los modelos para pacientes pediátricos, se puede concluir en que ha sido alcanzado satisfactoriamente de forma paralela

a lo expuesto anteriormente. De este modo, cada uno de los pacientes ha sido simulado atendiendo al perfil iónico que marca la diferenciación genética entre hombre y mujer, al mismo tiempo que cuentan con distintas configuraciones en cuanto a los niveles hormonales dependiendo de la edad. Del mismo modo, también se ha personalizado en base al rango de edad la frecuencia cardíaca y la velocidad de propagación del sistema de conducción. Con todo ello se han obtenido las correspondientes señales de ECG, las cuales presentan valores dentro de los límites para pacientes sanos en cuanto a los tiempos de duración de los distintos segmentos, en base al sexo y edad. El único segmento en el que se han encontrado discrepancias con la realidad es el QT, lo que pone de manifiesto la necesidad de continuar estudiando los mecanismos que regulan la electrofisiología cardíaca en niños, siendo precisamente los modelos *in silico* la herramienta perfecta para llevarlas a cabo. Finalmente, en cuanto a la validación de los resultados, cabe destacar que en este estudio se ha podido evaluar los resultados finales en cuanto a las señales simuladas de ECG con los datos reales de los pacientes. Si bien es cierto que existe un rango de mejora en la obtención de modelos que sean capaces de reproducir el comportamiento cardíaco real del paciente, los resultados resultan prometedores como punto de partida para futuras investigación relativas a la construcción de *digital twins*. No obstante, se considera que los modelos generados presentan un comportamiento fisiológico, que si bien no es exactamente idéntico al del paciente, sería tomado en la clínica como un ECG muy cercano a lo real.

Por último, cabe mencionar que se han establecido dos casos de estudio en los cuales se evalúan los cambios inducidos en el ECG: por acción del dofetilide o de la presencia de vías accesorias. En el primer caso se ha podido observar una mayor tendencia en las niñas a la prolongación del QT respecto a los niños del mismo rango de edad. También se ha podido observar que las prolongaciones generadas en estos modelos quedan muy próximas entre el niño y la niña del mismo grupo, al mismo tiempo que se observa que el mismo modelo de mujer empleado en estudios anteriores presenta una prolongación mucho mayor en la mujer que la niña. Esto pone de manifiesto la necesidad de continuar realizando estudios debido a que en vista a los obtenido se plantea el tamaño y anatomía de las mallas como un factor de elevada influencia en el porcentaje de prolongación obtenido. En cuanto a las vías accesorias, se ha podido observar la manifestación en el ECG de estas dependiendo de la posición en la que se encuentren. Esto resulta de gran interés para futuros estudios que vayan en la línea de establecer relaciones entre la localización de la vía y la señal de ECG, con el fin de mejorar los algoritmos existentes de localización de la vía.

Capítulo VI

Líneas futuras

El desarrollo de modelos personalizados *in silico* cardíacos para población pediátrica es una prometedora herramienta que abre un campo de nuevas posibilidades en investigación. La aplicación de modelos *in silico* en este grupo de edad permitiría, no solo el estudio de fenómenos patológicos, sino también un mejor entendimiento de los procesos fisiológicos normales. Esto supone valioso avance debido a que se reduciría la cantidad de experimentos *in vivo*, al mismo tiempo que se validaría la seguridad de los mismo antes de llevarlos a cabo, algo especialmente interesante si tenemos en cuenta que la experimentación en grupo de edad es especialmente sensible a los problemas éticos y legales.

De este modo, el presente proyecto sienta la base con la generación de una población de modelos 3D, tanto de corazón como de torso, que constituye una herramienta fundamental para continuar profundizando en el modelado computacional de la actividad cardíaca en niños.

Atendiendo a las condiciones en las que se ha realizado este Trabajo de Fin de Grado, una de las principales limitaciones a tener en cuenta es la falta de datos relativos al funcionamiento electrofisiológico de las células cardíacas en niños, siendo extremadamente complicado proceder a la adaptación de los modelos computacionales existentes, así como a la validación de las pruebas *in silico* realizadas. Si bien es cierto que el hecho de incluir las reconstrucciones procedentes de imágenes reales de TAC de un total de 8 pacientes de distinta edad y sexo ya es un gran avance a nivel de simulación computacional, sería necesario centrar los esfuerzos en obtener datos sobre la electrofisiología pediátrica. Esto, en la mayoría de los casos queda fuera del alcance de los grupos de simulación, motivo por el cual el esfuerzo tiene que proceder de la comunidad científica, mediante la concienciación relativa a la necesidad del uso de experimentación *in silico* para los grupos pediátricos.

Otro aspecto a considerar en cuanto a las limitaciones a las que ha habido que hacer frente durante el desarrollo de este estudio, son los recursos necesarios a nivel temporal y computacional para el desarrollo y simulación en 3D. Estas limitaciones afectan tanto durante el proceso de reconstrucción de las mallas de torso y ventrículo 3D, como durante la simulación de la actividad cardíaca en ellas. De este modo, la generación de una población de modelos como la presentada en este proyecto, no habría sido de ninguna manera posible de no haber optimizado el proceso de reconstrucción. Tampoco se hubiese podido desarrollar sin contar con los recursos computacionales cedidos por el BSC (*Barcelona Supercomputing Center*), centro colaborador del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci2B). Previo a esto, la generación de las mallas de torso llevaba semanas de trabajo de segmentación y acondicionamiento, una única simulación de estabilización en la malla ventricular llegaba a ascender

para algunos de los modelos a 5 días de computación en un servidor local de 64 *cores*, y el cómputo posterior de la propagación a torso tardaba entre 4 y 6 horas en realizarse.

A pesar de las limitaciones, es importante continuar con el desarrollo de modelos pediátricos *in silico*, así como abordar el nuevo campo de posibilidades que estos brindan. Algunas de las líneas futuras que se pueden llegar a plantear son las siguientes:

Desarrollo de algoritmos de *Machine Learning* que sean capaces de reconstruir el sistema de conducción cardíaco con la metodología propuesta en este trabajo, pero localizando los puntos de activación temprana en base a la señal de ECG del paciente. Esta propuesta iría en la línea de generación de los conocidos como *digital twins*, modelos que reproducen el comportamiento real de la actividad eléctrica del corazón de un paciente de forma totalmente personalizada, siendo estos un paso más allá en la medicina personalizada.

Otro posible campo de estudio que se podría llevar a cabo en paralelo a todos los demás mencionados en esta lista, es el relacionado con aumentar la comprensión del funcionamiento fisiológico del corazón derivado de las diferencias de sexo o edad. Gracias a este tipo de estudios se consigue reducir la necesidad de desarrollar experimentos *in vivo*, algo que como ya se ha mencionado antes es especialmente relevante en el caso de la experimentación pediátrica. Por otra parte, gracias al estudio de los efectos del sexo en los modelos cardíacos podrían abordarse una infinidad de estudios relacionados con la salud de la mujer, campo de investigación que históricamente se ha encontrado en desventaja respecto al estudio en individuos de hombre. Este retraso en la investigación no solo responde a limitaciones sociales, sino que también son el resultado de la mayor dificultad de estudio que suponen los procesos biológicos de la mujer.

Otra línea de investigación crucial es la continuación de los estudios sobre el efecto de fármacos y la presencia de vías accesorias en el electrocardiograma (ECG). Esto ayudaría a comprender mejor cómo estas intervenciones y anomalías modifican la señal eléctrica del corazón. Estudios en relación a los fármacos, tendrían por objetivo el desarrollo de biomarcadores predictores de un mayor riesgo de provocar arritmias, permitiendo guiar y personalizar los tratamientos al paciente. Por otra parte, los estudios de vías accesorias podrían continuarse hacia el desarrollo de algoritmos computacionales predictivos de la localización de las vías accesorias en base a las alteraciones observadas en el ECG. Este tipo de aplicaciones supondría un avance significativo en el diagnóstico y tratamiento por ablación de arritmias pediátricas, constituyendo una herramienta de ayuda que mejoraría la precisión de los algoritmos empleados en la actualidad como guía en quirófano, los cuales son diseñados para la interpretación de señales de ECG de adultos.

Estas líneas de investigación permitirían, no solo comprender mejor la electrofisiología cardíaca pediátrica, sino también podrían desencadenar en mejoras significativas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en niños. La combinación del modelado computacional junto a técnicas de inteligencia artificial y datos clínicos reales tiene el potencial de revolucionar la medicina pediátrica actual, ofreciendo herramientas personalizadas para el cuidado de los pacientes más jóvenes.

Capítulo VII

Objetivos de desarrollo sostenible

Seguidamente, se va a dar una breve justificación del grado de relación de los distintos Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030 con este trabajo.

El principal ODS relacionado con el presente trabajo es el nº 3 ('Salud y bienestar'). Este proyecto responde de forma principal a dicho objetivo, dado que se pretende el desarrollo de modelos computacionales cardíacos para su uso en población pediátrica. Estas herramientas se pueden emplear para comprender mejor la electrofisiología cardíaca característica de los niños, así como estudiar los efectos de distintas patologías y sus posibles tratamientos.

En base al objetivo de cubrir la necesidad de investigación aplicada en una población minoritaria como son los niños, se puede considerar la concordancia que existe con el ODS nº 10 ('Reducción de las desigualdades'). Además, en este proyecto, uno de los objetivos secundarios es modelar el comportamiento cardíaco tanto para hombres como para mujeres, evaluando las diferencias entre ambos ligadas al factor sexo. Lo que se busca es aumentar la comprensión de los mecanismos responsables de que este sea un factor de riesgo en múltiples patologías cardíacas. Esto contribuye a la investigación de la salud de la mujer, la cual históricamente se ha relegado a un segundo plano debido tanto a cuestiones sociales como a la mayor complejidad de los mecanismos subyacentes en los procesos fisiológicos femeninos. De este modo se responde en cierta medida al ODS nº 5 (igualdad de género).

En cuanto al ODS nº 9 ('Industria, innovación e infraestructuras'), se considera que es parte implícita de este trabajo, el cual va en línea con el fomento de nuevos campos de investigación y la inclusión de ideas innovadoras en la ciencia.

Finalmente, podría considerarse que de forma indirecta el desarrollo de modelos computacionales *in silico* tienen relación con el ODS 4 ('Educación de calidad'), Si bien es cierto que no es uno de los objetivos concretos de este trabajo, los modelos computacionales pueden ser empleados con fines educativos, al permitir probar una gran cantidad de situaciones hipotéticas. Además, en el caso de los modelos 3D se cuenta con el factor visual, lo que facilita el entendimiento de complicados conceptos relacionados con la electrofisiología cardíaca. De este modo, sería posible emplear los modelos computacionales aquí desarrollados para la formación de alumnos en asignaturas relacionadas con la bioelectricidad, así como del personal clínico.

Objetivos de Desarrollo Sostenible

En relación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), se puede observar que este trabajo cumple con diversos de estos, siendo otros no aplicables, puesto que no presentan relación con el mismo. De esta forma, este Trabajo de Fin de Máster cumple con los ODS mostrados en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Objetivos de Desarrollo Sostenible asociados a este trabajo.

Objetivo de desarrollo sostenible	Alto	Medio	Bajo	No procede
ODS 1. FIN DE LA POBREZA				✓
ODS 2. HAMBRE CERO				✓
ODS 3. SALUD Y BIENESTAR	✓			
ODS 4. EDUCACIÓN DE CALIDAD			✓	
ODS 5. IGUALDAD DE GÉNERO		✓		
ODS 6. AGUA LIMPIA Y SANEAMIENTO				✓
ODS 7. ENERGÍA ASEQUIBLE Y NO CONTAMINANTE				✓
ODS 8. TRABAJO DECENTE Y CRECIMIENTO ECONÓMICO				✓
ODS 9. INDUSTRIA, INNOVACIÓN E INFRAESTRUCTURAS			✓	
ODS 10. REDUCCIÓN DE LAS DESIGUALDADES		✓		
ODS 11. CIUDADES Y COMUNIDADES SOSTENIBLES				✓
ODS 12. PRODUCCIÓN Y CONSUMO RESPONSABLES				✓
ODS 13. ACCIÓN POR EL CLIMA				✓
ODS 14. VIDA SUBMARINA				✓
ODS 15. VIDA DE ECOSISTEMAS TERRESTRES				✓
ODS 16. PAZ, JUSTICIA E INSTITUCIONES SÓLIDAS				✓
ODS 17. ALIANZAS PARA LOGRAR OBJETIVOS				✓

Parte II
Presupuesto

En esta parte del proyecto se procede a detallar los diferentes costes que quedan asociados al desarrollo de este Trabajo de Fin de Máster. El presupuesto queda dividido en coste de personal y coste de materiales.

7.1. Presupuesto desglosado

En lo relativo a la mano de obra, se han considerado las horas requeridas para el desarrollo del trabajo por parte del autor, un total de 400h, es decir, 20 créditos del Máster en Ingeniería Biomédica. De forma paralela, se ha considerado la participación del tutor y cotutora, ocupando ambos puestos de catedráticos de universidad; el cotutor, con ocupación de personal investigador distinguido; y la alumna autora del trabajo.

7.1.1. Coste de personal

El sueldo del personal se ha calculado en base a las siguientes estimaciones:

- **Alumno:** $20000 \text{ €/año} + \text{SS (30 \%)} = 26000 \text{ €/año}$. Siendo el total de horas trabajadas 1800 al año al no contar periodos vacaciones y festivos, se obtiene un sueldo de 14.4 €/h.

- **Tutor y cotutora (catedráticos de universidad):** $40000 \text{ €/año} + \text{SS (30 \%)} = 52000 \text{ €/año}$. Siendo el total de horas trabajadas 1800 al año al no contar periodos vacaciones y festivos, se obtiene un sueldo de 28.88 €/h.

- **Cotutor (investigador distinguido):** $30000 \text{ €/año} + \text{SS (30 \%)} = 39.000 \text{ €/año}$. Siendo el total de horas 1800 trabajadas al año al no contar periodos vacaciones y festivos, se obtiene un sueldo de 21.66 €/h.

En las siguientes tablas se muestran los importes totales correspondientes a cada participante en el proyecto, así como un desglose del coste de mano de obra por actividades:

Tabla 15. Coste total de personal

Personal	Coste (€)	Tiempo (h)	Importe (€)
Alumno	14,4	765	11016
Tutor	28,88	115	3321,2
Cotutora	28,88	60	1732,8
Cotutor	21,66	30	649,8
		TOTAL (€)	16719,8

Tabla 16. Coste de mano de obra desglosado por actividades asociado a la realización del proyecto.

Actividad	Personal	Coste (€/h)	Tiempo (h)	Importe (€)
Reuniones de planificación	Alumno	14,4	20	288
	Tutor	28,88	15	433,2
Reuniones de seguimiento	Alumno	14,4	30	432
	Tutor	28,88	20	577,6
Revisión de literatura	Alumno	14,4	60	864
Desarrollo de modelos in silico	Alumno	14,4	350	5040
	Tutor	28,88	50	1444
	Cotutora	28,88	30	866,4
Validación de modelos	Alumno	14,4	35	504
	Cotutor	21,66	15	324,9
Análisis de resultados	Alumno	14,4	70	1008
	Tutor	28,88	30	866,4
	Cotutora	28,88	30	866,4
	Cotutor	21,66	15	324,9
Redacción de la memoria	Alumno	14,4	200	2880
			TOTAL (€)	16719,8

7.1.2. Coste de materiales

Por otra parte, en lo relativo a la ejecución material, se han contabilizado las licencias de los programas necesarios para el desarrollo del proyecto, así como los equipos hardware empleado para llevarlo a cabo. Se ha aplicado un periodo de amortización del ordenador y disco duro empleados de 4 años, y para el software, de 1 año.

Coste de recursos materiales de hardware

En lo referente a los recursos hardware empleados en el desarrollo del presente proyecto, en la siguiente tabla se muestra con detalle el coste asociado a cada uno de ellos. Podemos encontrar en la tabla el coste relativo a un ordenador MSI con procesador 12th Gen Intel Core i7-12700F (2.10 GHz). Para el almacenamiento de los datos de simulación se ha empleado un Disco duro externo 6 TB - WD Elements Desktop, Sobremesa. En cuanto al cluster de computación, cabe señalar que fue cedido de forma gratuita gracias a la colaboración entre los centros.

Tabla 17. Coste de recursos materiales de hardware

Programa	Coste de licencia (€)	Tiempo de vida (meses)	Tiempo de uso (meses)	Factor de amortización	Importe bruto (€)	IVA (€)	Coste imputable (€)
Ordenador	1300	60	7	0,117	151,67	31,85	183,52
Cluster de computación	0	60	7	0,117	0,00	0,00	0,00
Disco duro	159	60	7	0,117	18,55	3,90	22,45
TOTAL (€)					170,22	35,75	205,96

Coste de recursos materiales de software

En referencia a los recursos materiales pertenecientes a la parte software empleados para la realización de este trabajo, se pueden encontrar los programas mostrados en la **Tabla 18**.

A la hora de calcular el coste de estos se tiene en cuenta el coste y la duración de la licencia de cada programa, así como el tiempo que se ha utilizado este. De esta forma, se ha obtenido el factor de amortización como la fracción entre el tiempo de uso y el producto entre el coste y la duración de la licencia. De este modo, este factor será el que se multiplicará al coste de la licencia para poder estimar el coste final del programa

Tabla 18. Coste de recursos materiales de Software

<i>Programa</i>	<i>Coste de licencia (€)</i>	<i>Tiempo de vida (meses)</i>	<i>Tiempo de uso (meses)</i>	<i>Factor de amortización</i>	<i>Importe bruto (€)</i>	<i>IVA (€)</i>	<i>Coste imputable (€)</i>
<i>Paraview</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>Gmesh</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>TotalSegmentator3D</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>Tetgen</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>3D Slicer</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>Meshlab</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>MS Office</i>	125	12	7	0,583	72,92	15,31	88,23
<i>Blender</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>WinSCP</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>ELVIRA</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>Putty</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>Filezilla</i>	0	12	7	0,583	0,00	0,00	0,00
<i>Matlab</i>	2000	12	7	0,583	1166,67	245,00	1411,67
				TOTAL (€)	1239,58	260,31	1499,90

7.1.3. Presupuesto total

Finalmente, en este apartado se muestra la información relativa al coste total en bruto derivado de la realización del presente Trabajo de Fin de Máster. Sobre este presupuesto de ejecución material, se aplicarán el beneficio industrial del 6 % y los gastos generales del 13%, con lo que se obtendrá el presupuesto de ejecución por contrata. Aplicando el IVA sobre este, se obtendrá el presupuesto final de inversión, el cual indica el total económico estimado para la realización del presente Trabajo de Fin de Grado.

Tabla 19. Resumen total del proyecto.

Presupuesto desglosado	Precio
Subtotal importe bruto de mano de obra	16.719,80 €
Subtotal importe bruto de material hardware	170,22 €
Subtotal importe bruto de material software	1.239,58 €
Presupuesto de ejecución material	18.129,60 €
Gastos generales (13%)	2.356,85 €
Beneficio industrial (6%)	1.087,78 €
Presupuesto de ejecución por contrata	21.574,22 €
IVA (21%)	4.530,59 €
TOTAL del presupuesto de inversión (€)	26.104,81 €

El presupuesto total de inversión asciende a la cantidad total de **veintiséis mil ciento cuatro con ochenta y un céntimos. (26.531,10 €)**.

Bibliografía

- 3D Slicer image computing platform*. (s. f.). Recuperado 8 de septiembre de 2024, de <https://slicer.org/>
- Almendral, J., Castellanos, E., & Ortiz, M. (2012). Taquicardias paroxísticas supraventriculares y síndromes de preexcitación. *Revista Española de Cardiología*, *65*(5), 456-469. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.11.026>
- Angst, B. D., Khan, L. U., Severs, N. J., Whitely, K., Rothery, S., Thompson, R. P., Magee, A. I., & Gourdie, R. G. (1997). Dissociated spatial patterning of gap junctions and cell adhesion junctions during postnatal differentiation of ventricular myocardium. *Circulation Research*, *80*(1), 88-94. <https://doi.org/10.1161/01.res.80.1.88>
- Ayachit, U. (2015). *The ParaView Guide: A Parallel Visualization Application*. Kitware, Inc.
- Beeler, G. W., & Reuter, H. (1977). Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *The Journal of physiology*, *268*(1), 177-210. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1977.SP011853>
- Betts, J. G., Young, K. A., Kruse, D. H., DeSaix, P., Poe, B., Korol, O., Wise, J. A., Johnson, E., Johnson, J. E., & Womble, M. (2013). *Anatomy and Physiology*. OpenStax. <https://www.perlego.com/book/695138/anatomy-and-physiology-pdf>
- Blender* (4.2.0). (2024). Blender Development Team. <https://www.blender.org>
- Bradley, C. P., Pullan, A. J., & Hunter, P. J. (2000). Effects of material properties and geometry on electrocardiographic forward simulations. *Annals of Biomedical Engineering*, *28*(7), 721-741. <https://doi.org/10.1114/1.1289467>
- Camps, J., Wang, Z. J., Sebastian, R., Zhou, X., Lawson, B., Berg, L. A., Burrage, K., Grau, V., Weber, R., & Rodriguez, B. (2022). Inference of Number and Location of Purkinje Root Nodes and Ventricular Conduction Properties from Clinical 12-Lead ECGs for Cardiac Digital Twinning. *Computing in Cardiology, 2022-September*. <https://doi.org/10.22489/CINC.2022.235>
- Cano García, J. (2021). *Prediction of the effects of drugs on cardiac activity using computer simulations*. <https://riunet.upv.es/handle/10251/164094>
- Cardone-Noott, L., Bueno-Orovio, A., Mincholé, A., Zemzemi, N., & Rodriguez, B. (2016). Human ventricular activation sequence and the simulation of the electrocardiographic QRS complex and its variability in healthy and intraventricular block conditions. *EP Europace*, *18*(suppl_4), iv4-iv15. <https://doi.org/10.1093/europace/euw346>
- Carpio, E. F., Gomez, J. F., Sebastian, R., Lopez-Perez, A., Castellanos, E., Almendral, J., Ferrero, J. M., & Trenor, B. (2019). Optimization of Lead Placement in the Right Ventricle During Cardiac

- Resynchronization Therapy. A Simulation Study. *Frontiers in Physiology*, 10, 74. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00074>
- Carpio Garay, E. F. (2021). *Contribution to the improvement of electrical therapies and to the comprehension of electrophysiological mechanisms in heart failure and acute ischemia using computational simulation*. <https://riunet.upv.es/handle/10251/163041>
- Carro, J., Rodríguez, J. F., Laguna, P., & Pueyo, E. (2011). A human ventricular cell model for investigation of cardiac arrhythmias under hyperkalaemic conditions. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1954), 4205-4232. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0127>
- Chen, S. C., Davis, L. M., Westphale, E. M., Beyer, E. C., & Saffitz, J. E. (1994). Expression of multiple gap junction proteins in human fetal and infant hearts. *Pediatric Research*, 36(5), 561-566. <https://doi.org/10.1203/00006450-199411000-00002>
- Cignoni, P., Callieri, M., Corsini, M., Dellepiane, M., Ganovelli, F., & Ranzuglia, G. (2008). *MeshLab: an Open-Source Mesh Processing Tool* (Vols. 129-136). Sixth Eurographics Italian Chapter Conference. [files/152/Cignoni et al. - 2008 - MeshLab an Open-Source Mesh Processing Tool.pdf](files/152/Cignoni%20et%20al.%20-%202008%20-%20MeshLab%20an%20Open-Source%20Mesh%20Processing%20Tool.pdf)
- Clerc, L. (1976). Directional differences of impulse spread in trabecular muscle from mammalian heart. *The Journal of Physiology*, 255(2), 335-346. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1976.sp011283>
- Colatsky, T., Fermini, B., Gintant, G., Pierson, J. B., Sager, P., Sekino, Y., Strauss, D. G., & Stockbridge, N. (2016). The Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative - Update on progress. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 81, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.06.002>
- Cordeiro, J. M., Panama, B. K., Goodrow, R., Zygmunt, A. C., White, C., Treat, J. A., Zeina, T., Nesterenko, V. V, Di Diego, J. M., Burashnikov, A., & Antzelevitch, C. (2013). Developmental changes in expression and biophysics of ion channels in the canine ventricle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 64, 79-89. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.09.001>
- Costabal, F. S., Hurtado, D. E., & Kuhl, E. (2016). Generating Purkinje networks in the human heart. *Journal of biomechanics*, 49(12), 2455-2465. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.12.025>
- Decker, K. F., Heijman, J., Silva, J. R., Hund, T. J., & Rudy, Y. (2009). Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 296(4), H1017-H1026. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01216.2008>
- Desplantez, T., Dupont, E., Severs, N. J., & Weingart, R. (2007). Gap Junction Channels and Cardiac Impulse Propagation. *Journal of Membrane Biology*, 218(1), 13-28. <https://doi.org/10.1007/s00232-007-9046-8>
- DiFrancesco, D., & Noble, D. (1985). A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 307(1133), 353-398. <https://doi.org/10.1098/RSTB.1985.0001>
- Dijkstra, E. W. (1959). A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische Mathematik*, 1(1), 269-271. <https://doi.org/10.1007/BF01386390>

- Durrer, D., van Dam, R. T., Freud, G. E., Janse, M. J., Meijler, F. L., & Arzbaecher, R. C. (1970). Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*, *41*(6), 899-912. <https://doi.org/10.1161/01.cir.41.6.899>
- Dutta, S., Mincholé, A., Quinn, T. A., & Rodriguez, B. (2017). Electrophysiological properties of computational human ventricular cell action potential models under acute ischemic conditions. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *129*, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.02.007>
- Dutta, S., Strauss, D., Colatsky, T., & Li, Z. (2016). Optimization of an in silico cardiac cell model for proarrhythmia risk assessment. *2016 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, 869-872. <https://ieeexplore.ieee.org/document/7868881/?arnumber=7868881>
- Faber, G. M., & Rudy, Y. (2000). Action Potential and Contractility Changes in [Na⁺]_i Overloaded Cardiac Myocytes: A Simulation Study. *Biophysical Journal*, *78*(5), 2392-2404. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(00\)76783-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76783-X)
- Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J.-C., Pujol, S., Bauer, C., Jennings, D., Fennessy, F., Sonka, M., Buatti, J., Aylward, S., Miller, J. V., Pieper, S., & Kikinis, R. (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*, *30*(9), 1323-1341. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
- Ferrer Albero, A. (2017). *Three-dimensional Multiscale Modelling and Simulation of Atria and Torso Electrophysiology*. <https://riunet.upv.es/handle/10251/88402>
- Ferrero, J. M. (2019). *Bioelectricidad. Carrera en Ingeniería Biomédica. Universidad Politécnica de Valencia (UPV)*.
- Ferrero, J. M. (2022). *Bioelectricidad. Máster en Ingeniería Biomédica. Universidad Politécnica de Valencia (UPV)*.
- Friedman, A. H., & Fahey, J. T. (1993). The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease. *Seminars in Perinatology*, *17*(2), 106-121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327901>
- Gaborit, N., Varro, A., Le Bouter, S., Szuts, V., Escande, D., Nattel, S., & Demolombe, S. (2010). Gender-related differences in ion-channel and transporter subunit expression in non-diseased human hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *49*(4), 639-646. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.06.005>
- Gaxiola-Sosa, J. E., Mohsin, N., Palliyali, A. J., Tafreshi, R., & Entesari, K. (2014). A portable 12-lead ECG wireless medical system for continuous cardiac-activity monitoring. *2nd Middle East Conference on Biomedical Engineering*, 123-126. <https://doi.org/10.1109/MECBME.2014.6783221>
- Gillette, K., Gsell, M. A. F., Prassl, A. J., Karabelas, E., Reiter, U., Reiter, G., Grandits, T., Payer, C., Štern, D., Urschler, M., Bayer, J. D., Augustin, C. M., Neic, A., Pock, T., Vigmond, E. J., & Plank, G. (2021). A Framework for the generation of digital twins of cardiac electrophysiology from clinical 12-leads ECGs. *Medical Image Analysis*, *71*, 102080. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102080>

- González Garza, R. S. (2011). *Diferencias relacionadas al sexo y la edad bajo los efectos de mutaciones y el fármaco Dofetilide* [Universitat Politècnica de València]. <https://doi.org/10.4995/Thesis/10251/11404>
- Grandi, E., Pasqualini, F. S., & Bers, D. M. (2010). A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48(1), 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.09.019>
- Hall, J. E. (2011). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences. <https://books.google.com.mx/books?id=UMYoE90LPmcC>
- Heart Anatomy | The Texas Heart Institute®. (s. f.). Recuperado 8 de septiembre de 2024, de <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/heart-anatomy/>
- Heidenreich, E. A. (2009). *Algoritmos para ecuaciones de reacción difusión aplicados a electrofisiología*. files/137/CICBA_86d7eb6a7a5ecff0d584c28e1a6c28cf.html
- Histology at SIU. (s. f.). Recuperado 8 de septiembre de 2024, de <https://histology.siu.edu/ssb/NM018b.htm>
- Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4), 500-544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- Iaizzo, P. A. (2015). *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Springer International Publishing. <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19464-6>
- Ijiri, T., Ashihara, T., Yamaguchi, T., Takayama, K., Igarashi, T., Shimada, T., Namba, T., Haraguchi, R., & Nakazawa, K. (2008). A Procedural Method for Modeling the Purkinje Fibers of the Heart. *The journal of physiological sciences : JPS*, 58, 481-486. <https://doi.org/10.2170/physiolsci.RP003208>
- Isensee, F., Jaeger, P. F., Kohl, S. A. A., Petersen, J., & Maier-Hein, K. H. (2021). nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nature Methods*, 18(2), 203-211. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-01008-z>
- Isepe, A. F., Ni, H., Zhu, S., Zhang, X., Coppini, R., Yang, P.-C., Srivatsa, U., Clancy, C. E., Edwards, A. G., Morotti, S., & Grandi, E. (2021). Sex-specific classification of drug-induced torsade de pointes susceptibility using cardiac simulations and machine learning. *Wiley Online Library A Fogli Isepe, H Ni, S Zhu, X Zhang, R Coppini, PC Yang, U Srivatsa, CE Clancy Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2021•Wiley Online Library, 110(2), 380*. <https://doi.org/10.1002/cpt.2240>
- James, A. F., Choisy, S. C. M., & Hancox, J. C. (2007a). Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 94(3), 265-319. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2005.05.010>
- James, A. F., Choisy, S. C. M., & Hancox, J. C. (2007b). Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 94(3), 265-319. <https://doi.org/10.1016/J.PBIOMOLBIO.2005.05.010>
- Jaye, D., Xiao, Y.-F., & Sigg, D. (2010). *Basic Cardiac Electrophysiology: Excitable Membranes* (pp. 41-51). files/330/Jaye et al. - 2010 - Basic Cardiac Electrophysiology Excitable Membranes.pdf

- Kartha, C. C. (2021). *Cardiomyocytes in Health and Disease*. Springer International Publishing. <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-85536-9>
- Keller, D. U. J., Weber, F. M., Seemann, G., & Dössel, O. (2010). Ranking the Influence of Tissue Conductivities on Forward-Calculated ECGs. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(7), 1568-1576. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2046485>
- Kono, M., & Rekimoto, J. (2019). *wavEMS: Improving Signal Variation Freedom of Electrical Muscle Stimulation*. <http://arxiv.org/abs/1902.03184>
- Korth-Schutz, S., Levine, L. S., & New, M. I. (1976). Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 42(1), 117-124. <https://doi.org/10.1210/jcem-42-1-117>
- Kotadia, I., Whitaker, J., Roney, C., Niederer, S., O'Neill, M., Bishop, M., & Wright, M. (2020). Anisotropic Cardiac Conduction. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 9(4), 202-210. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.04>
- Krahn, A. D., Yee, R., Klein, G. J., & Morillo, C. (1995). Inappropriate Sinus Tachycardia: Evaluation and Therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 6(12), 1124-1128. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1995.tb00391.x>
- Kupersmith, J., Krongrad, E., & Waldo, A. L. (1973). Conduction Intervals and Conduction Velocity in the Human Cardiac Conduction System. *Circulation*, 47(4), 776-785. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.47.4.776>
- Laverty, H. G., Benson, C., Cartwright, E. J., Cross, M. J., Garland, C., Hammond, T., Holloway, C., McMahon, N., Milligan, J., Park, B. K., Pirmohamed, M., Pollard, C., Radford, J., Roome, N., Sager, P., Singh, S., Suter, T., Suter, W., Trafford, A., ... Valentin, J. P. (2011). How can we improve our understanding of cardiovascular safety liabilities to develop safer medicines? *British journal of pharmacology*, 163(4), 675-693. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2011.01255.X>
- Lempersz, C., Noben, L., Clur, S. A. B., den Heuvel, E. van, Zhan, Z., Haak, M., Guid Oei, S., Vullings, R., & van Laar, J. O. E. H. (2021). The electrical heart axis of the fetus between 18 and 24 weeks of gestation: A cohort study. *PLoS ONE*, 16(12 December). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256115>
- Li, Z. Y., Maldonado, C., Zee-Cheng, C., Hiromasa, S., & Kupersmith, J. (1992). Purkinje fibre-papillary muscle interaction in the genesis of triggered activity in a guinea pig model. *Cardiovascular Research*, 26(5), 543-548. <https://doi.org/10.1093/cvr/26.5.543>
- Llopis-Lorente, J., Baroudi, S., Koloskoff, K., Mora, M. T., Basset, M., Romero, L., Benito, S., Dayan, F., Saiz, J., & Trenor, B. (2023). Combining pharmacokinetic and electrophysiological models for early prediction of drug-induced arrhythmogenicity. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 242, 107860. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107860>
- López Pérez, A. D. (2019). *Computational modelling of the human heart and multiscale simulation of its electrophysiological activity aimed at the treatment of cardiac arrhythmias related to ischaemia and Infarction* [Universitat Politècnica de València]. <https://doi.org/10.4995/Thesis/10251/124973>

- Lopez-Perez, A., Sebastian, R., Izquierdo, M., Ruiz, R., Bishop, M., & Ferrero, J. M. (2019). Personalized cardiac computational models: From clinical data to simulation of infarct-related ventricular tachycardia. *Frontiers in Physiology*, 10(MAY), 580. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2019.00580/FULL>
- Luo, C. H., & Rudy, Y. (1994). A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, 74(6), 1071-1096. <https://doi.org/10.1161/01.RES.74.6.1071>
- Makkar, R. R., Fromm, B. S., Steinman, R. T., Meissner, M. D., & Lehmann, M. H. (1993). Female Gender as a Risk Factor for Torsades de Pointes Associated With Cardiovascular Drugs. *JAMA*, 270(21), 2590-2597. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1993.03510210076031>
- Marieb, E. N. (2009). *Essentials of Human Anatomy Anatomía y Fisiología Humana*. files/13/Marieb - Anatomia y Fisiologia Humana.pdf
- Mielke, G., & Benda, N. (2001). Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. *Circulation*, 103(12), 1662-1668. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.12.1662>
- Moller, T., & Trumbore, B. (1997). *Fast Minimum Storage Ray Triangle Intersection*. files/159/Moller y Trumbore - Fast Minimum Storage RayTriangle Intersection.pdf
- Mora, M. T., Ferrero, J. M., Romero, L., & Trenor, B. (2017). Sensitivity analysis revealing the effect of modulating ionic mechanisms on calcium dynamics in simulated human heart failure. *PLOS ONE*, 12(11), e0187739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187739>
- Noble, D. (1962). A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 160(2), 317-352. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006849>
- Nowak, M. B., Veeraraghavan, R., Poelzing, S., & Weinberg, S. H. (2021). Cellular Size, Gap Junctions, and Sodium Channel Properties Govern Developmental Changes in Cardiac Conduction. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.731025>
- O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. (2011). Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. *PLOS Computational Biology*, 7(5), e1002061. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1002061>
- Ono, N., Yamaguchi, T., Ishikawa, H., Arakawa, M., Takahashi, N., Saikawa, T., & Shimada, T. (2009). Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy. *Archives of histology and cytology*, 72, 139-149. <https://doi.org/10.1679/aohc.72.139>
- Pak, H. N., Kim, Y. H., Lim, H. E., Chou, C. C., Miyauchi, Y., Fang, Y. H., Sun, K., Hwang, C., & Chen, P. S. (2006). Role of the Posterior Papillary Muscle and Purkinje Potentials in the Mechanism of Ventricular Fibrillation in Open Chest Dogs and Swine: Effects of Catheter Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17(7), 777-783. <https://doi.org/10.1111/J.1540-8167.2006.00511.X>
- Palhares, D. M. F., Marcolino, M. S., Santos, T. M. M., da Silva, J. L. P., Gomes, P. R., Ribeiro, L. B., Macfarlane, P. W., & Ribeiro, A. L. P. (2017). Normal limits of the electrocardiogram derived from

- a large database of Brazilian primary care patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0572-8>
- Passini, E., Mincholé, A., Coppini, R., Cerbai, E., Rodriguez, B., Severi, S., & Bueno-Orovio, A. (2016). Mechanisms of pro-arrhythmic abnormalities in ventricular repolarisation and anti-arrhythmic therapies in human hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 96, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.09.003>
- Peters, N. S., Severs, N. J., Rothery, S. M., Lincoln, C., Yacoub, M. H., & Green, C. R. (1994). Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium. *Circulation*, 90(2), 713-725. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.2.713>
- Pokorney, S. D., Yen, D. C., Campbell, K. B., Allen LaPointe, N. M., Sheng, S., Thomas, L., Bahnson, T. D., Daubert, J. P., Picini, J. P., Jackson, K. P., Thomas, K. L., & Al-Khatib, S. M. (2018a). Dofetilide dose reductions and discontinuations in women compared with men. *Heart Rhythm*, 15(4), 478-484. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.01.027>
- Pokorney, S. D., Yen, D. C., Campbell, K. B., Allen LaPointe, N. M., Sheng, S., Thomas, L., Bahnson, T. D., Daubert, J. P., Picini, J. P., Jackson, K. P., Thomas, K. L., & Al-Khatib, S. M. (2018b). Dofetilide dose reductions and discontinuations in women compared with men. *Heart Rhythm*, 15(4), 478-484. <https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2018.01.027>
- Priebe, L., & Beuckelmann, D. J. (1998). Simulation Study of Cellular Electric Properties in Heart Failure. *Circulation Research*, 82(11), 1206-1223. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.11.1206>
- Proyecto ITACA*. (s. f.). Recuperado 8 de septiembre de 2024, de <https://www.itaca.edu.es/cardiac-action-potential.htm>
- Rautaharju, P. M., Z. S. H., W. S., C. H. P., B. G. S., P. R., & D. A. (1992). Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *The Canadian journal of cardiology*, 8(7), 690-695.
- Rijnbeek, P. R., Witsenburg, M., Schrama, E., Hess, J., & Kors, J. A. (2001). New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *academic.oup.comPR Rijnbeek, M Witsenburg, E Schrama, J Hess, JA KorsEuropean heart journal, 2001•academic.oup.com, 22, 702-711.* <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2399>
- Roberts, N. K., & Olley, P. M. (1972). His Bundle Recordings in Children with Normal Hearts and Congenital Heart Disease. *Circulation*, 45(2), 295-299. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.45.2.295>
- S. Ominde, B., Enakpoya, P., & Ikubor, J. (2023). Assessment of the Cardiothoracic Ratio and Its Association with Gender and Age: A Nigerian Study. *Galore International Journal of Health Sciences and Research*, 8(2), 16-22. <https://doi.org/10.52403/GIJHSR.20230204>
- Salameh, S., Ogueri, V., & Posnack, N. G. (2023). Adapting to a new environment: postnatal maturation of the human cardiomyocyte. *The Journal of Physiology*, 601(13), 2593-2619. <https://doi.org/10.1113/JP283792>

- Samsa, L. A., Yang, B., & Liu, J. (2013). Embryonic cardiac chamber maturation: Trabeculation, conduction, and cardiomyocyte proliferation. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 163(3), 157-168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31366>
- Schalij, M. J., Lammers, W. J. E. P., Rensma, P. L., & Allessie, M. A. (1992). Anisotropic conduction and reentry in perfused epicardium of rabbit left ventricle. *https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.263.5.H1466*, 263(5) 32-5). <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.1992.263.5.H1466>
- Sebastian, R., Heidenreich, E., Dux-Santoy, L., Rodriguez, J. F., Ferrero, J. M., & Saiz, J. (2010). Modeling drug effects on personalized 3D models of the heart: A simulation study. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 6364 LNCS, 222-231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-15835-3_23
- Sebastian, R., Zimmerman, V., Romero, D., Sanchez-Quintana, D., & Frangi, A. F. (2013). Characterization and Modeling of the Peripheral Cardiac Conduction System. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(1), 45-55. <https://doi.org/10.1109/TMI.2012.2221474>
- Sebastian, R., Zimmerman, V., Sukno, F., Bijmens, B. B., & Frangi, A. F. (2010). *Cardiac Modelling for Pathophysiology Research and Clinical Applications. The Need for an Automated Pipeline* (O. Dössel & W. C. Schlegel, Eds.; pp. 2207-2210). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03882-2_586
- Sedmera, D., Pexieder, T., Vuillemin, M., Thompson, R. P., & Anderson, R. H. (2000). Developmental patterning of the myocardium. *The Anatomical Record*, 258(4), 319-337. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(20000401\)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(20000401)258:4<319::AID-AR1>3.0.CO;2-O)
- Sharma, A., Ford, S., & Calvert, J. (2014). Adaptation for life: a review of neonatal physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 15(3), 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2014.01.002>
- Shih, H.-T., Casscells, W., Roberts, R., & Towbin, J. A. (1994). Anatomy of the action potential in the heart. *Texas Heart Institute Journal*, 21(1), 30. [/pmc/articles/PMC325129/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12345678/)
- Si, H. (2015). TetGen, a Delaunay-Based Quality Tetrahedral Mesh Generator. *ACM Trans. Math. Softw.*, 41(2), 11:1-11:36. <https://doi.org/10.1145/2629697>
- Spach, M. S., Heidlage, J. F., Dolber, P. C., & Barr, R. C. (2000). Electrophysiological Effects of Remodeling Cardiac Gap Junctions and Cell Size. *Circulation Research*, 86(3), 302-311. <https://doi.org/10.1161/01.RES.86.3.302>
- Standring, S. (Ed.). (2020). *Gray's anatomy international edition: The anatomical basis of clinical practice*.
- Stephenson, R., Boyett, M., Hart, G., Nikolaidou, T., Cai, X., Corno, A., Alphonso, N., Jeffery, N., & Jarvis, J. (2012). Correction: Contrast Enhanced Micro-Computed Tomography Resolves the 3-Dimensional Morphology of the Cardiac Conduction System in Mammalian Hearts. *PloS one*, 7. <https://doi.org/10.1371/annotation/1baecd19-92b6-4683-b7d7-39c13a3f2e15>
- Stewart, P., Aslanidi, O. V, Noble, D., Noble, P. J., Boyett, M. R., & Zhang, H. (2009). Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells. *Philosophical Transactions. Series*

- A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 367(1896), 2225-2255. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0283>
- Streeter, D. D., Spotnitz, H. M., Patel, D. P., Ross, J., & Sonnenblick, E. H. (1969). Fiber Orientation in the Canine Left Ventricle during Diastole and Systole. *Circulation Research*, 24(3), 339-347. <https://doi.org/10.1161/01.RES.24.3.339>
- Sutanto, H., Lyon, A., Lumens, J., Schotten, U., Dobrev, D., & Heijman, J. (2020). Cardiomyocyte calcium handling in health and disease: Insights from in vitro and in silico studies. *Progress in biophysics and molecular biology*, 157, 54-75. <https://doi.org/10.1016/J.PBIOMOLBIO.2020.02.008>
- Ten Tusscher, K. H. W. J., Noble, D., Noble, P. J., & Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 286(4 55-4), 1573-1589. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00794.2003/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH40040429850013.JPG>
- ten Tusscher, K. H. W. J., Noble, D., Noble, P. J., & Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(4), H1573-H1589. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00794.2003>
- Ten Tusscher, K. H. W. J., & Panfilov, A. V. (2006). Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 291(3), H1088-1100. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00109.2006>
- Theakston, E., Walker, C., O'Sullivan, M., & Rajagopal, V. (2010). Stochastic Modelling of Cardiac Cell Structure. *Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference, 2010*, 3257-3260. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627229>
- Tisdale, J. E., Chung, M. K., Chair, V., Campbell, K. B., Hammadah, M., Joglar, J. A., Leclerc, J., & Rajagopalan, B. (2020). On behalf of the American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing Drug-Induced Arrhythmias Circulation. *Circulation*, 142, 214-233. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000905>
- TotalSegmentator* (5.5.0). (2023). Departamento de Investigación y Análisis del Hospital universitario de Basilea. <https://github.com/lassoan/SlicerTotalSegmentator?tab=readme-ov-file#totalsegmentator>
- Tuszynski, J. (2024). *in_polyhedron*. https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/48041-in_polyhedron,
- University of Minnesota, M. (s. f.). *Anatomía del corazón humano*. <https://www.vhlab.umn.edu/atlas/sectioned/Heart0005-4chamber-vent.jpg>.
- Veenstra, R. D., Joyner, R. W., & Rawling, D. A. (1984). Purkinje and ventricular activation sequences of canine papillary muscle. Effects of quinidine and calcium on the Purkinje-ventricular conduction delay. *Circulation Research*, 54(5), 500-515. <https://doi.org/10.1161/01.res.54.5.500>

- Vicente, J., Zusterzeel, R., Johannesen, L., Mason, J., Sager, P., Patel, V., Matta, M. K., Li, Z., Liu, J., Garnett, C., Stockbridge, N., Zineh, I., & Strauss, D. G. (2018). Mechanistic Model-Informed Proarrhythmic Risk Assessment of Drugs: Review of the “CiPA” Initiative and Design of a Prospective Clinical Validation Study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103(1), 54-66. <https://doi.org/10.1002/CPT.896>
- Wahler, G. M. (2001). Cardiac Action Potentials. En N. Sperelakis (Ed.), *Cell Physiology Source Book (Third Edition)* (pp. 887-898). Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012656976650144X>
- Walker, C. A., & Spinale, F. G. (1999). The structure and function of the cardiac myocyte: A review of fundamental concepts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 118(2), 375-382. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70233-3)
- Waller, B. F., Gering, L. E., Branyas, N. A., & Slack, J. D. (1993). Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part II. *Clinical cardiology*, 16(4), 347-352. <https://doi.org/10.1002/CLC.4960160410>
- Wasserthal, J., Breit, H.-C., Meyer, M. T., Pradella, M., Hinck, D., Sauter, A. W., Heye, T., Boll, D. T., Cyriac, J., Yang, S., Bach, M., & Segeroth, M. (2023). TotalSegmentator: Robust Segmentation of 104 Anatomic Structures in CT Images. *Radiology: Artificial Intelligence*, 5(5), e230024. <https://doi.org/10.1148/ryai.230024>
- Wolbrette, D. L. (2003). Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *The American Journal of Cardiology*, 91(6), 39-44. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03378-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03378-7)
- Yang, P. C., Perissinotti, L. L., López-Redondo, F., Wang, Y., DeMarco, K. R., Jeng, M. T., Vorobyov, I., Harvey, R. D., Kurokawa, J., Noskov, S. Y., & Clancy, C. E. (2017). A multiscale computational modelling approach predicts mechanisms of female sex risk in the setting of arousal-induced arrhythmias. *The Journal of Physiology*, 595(14), 4695-4723. <https://doi.org/10.1113/JP273142>
- Yang, P.-C., & Clancy, C. E. (2012). In silico Prediction of Sex-Based Differences in Human Susceptibility to Cardiac Ventricular Tachyarrhythmias. *Frontiers in Physiology*, 3, 360. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.0036>
- Yang, P.-C., Perissinotti, L. L., López-Redondo, F., Wang, Y., DeMarco, K. R., Jeng, M.-T., Vorobyov, I., Harvey, R. D., Kurokawa, J., Noskov, S. Y., & Clancy, C. E. (2017). A multiscale computational modelling approach predicts mechanisms of female sex risk in the setting of arousal-induced arrhythmias. *The Journal of Physiology*, 595(14), 4695-4723. <https://doi.org/10.1113/JP273142>
- Yartsev A. (2020, abril 28). *Ionic basis of spontaneous electrical activity of cardiac muscle | Deranged Physiology*. <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/cardiovascular-system/Chapter%20011/ionic-basis-spontaneous-electrical-activity-cardiac-muscle>