



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**MODELADO Y SIMULACIÓN
COMPUTACIONAL DEL EFECTO DE LOS
CANALES DE POTASIO SENSIBLES A ATP EN
LA CARDIOPROTECCIÓN MIOCÁRDICA
EN ISQUEMIA AGUDA**

AUTOR: Cristian Passera Herrero

TUTOR: Dr. José María Ferrero De Loma-Osorio

Curso Académico: 2016-17

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis padres, Libero y Lydia, por apoyarme durante tantos años, por la paciencia que han tenido y por interesarse siempre por mis problemas y ayudarme a afrontarlos.

También me gustaría agradecer a mi hermana, Natalia, por soportarme cada día y ser una persona en la que puedo apoyarme si necesito ayuda.

A mis abuelos, que siempre estarán orgullosos y presumiendo de mis logros y ayudando en lo que puedan.

A mis amigos, por acompañarme durante tantos años y hacer que este viaje sea inolvidable.

Y, por último, pero no por ello menos importante, a mi tutor, José María Ferrero de Loma-Osorio, al cual le agradezco la dedicación y esfuerzo que ha tenido que realizar para conseguir que pueda entregar este trabajo.

Muchas gracias.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares, en general, y las arritmias producidas por la isquemia miocárdica aguda, en particular, son la primera causa de muerte natural en el mundo en los países desarrollados. En el contexto de este fenómeno, la simulación computacional basada en modelos matemáticos supone una herramienta fundamental para poder investigar enfermedades al constituir un complemento a las observaciones clínicas y experimentales. En este trabajo se ha desarrollado un software informático capaz de simular los potenciales de acción y las corrientes y concentraciones iónicas de las células musculares cardíacas sanas y con efectos de isquemia que se ha utilizado para arrojar luz sobre los efectos provocados por la apertura de los canales de potasio sensibles a ATP en isquemia aguda.

En particular, se ha utilizado el modelo de O' Hara de célula ventricular cardíaca humana al que se ha añadido el modelo de corrientes de potasio sensibles a ATP de Ferrero et al. para cobaya adaptado a humano.

Utilizando el software desarrollado, se han estudiado diversos biomarcadores proarrítmicos como la triangulación, la pendiente de despolarización, la pendiente de la curva de restitución o la variación del potencial de membrana y del calcio intracelular. En particular, se ha estudiado su evolución temporal al avanzar el grado de activación de los canales de potasio sensibles a ATP durante la isquemia aguda. Los resultados obtenidos con nuestro programa de simulación han permitido establecer los cambios tanto antiarrítmicos como proarrítmicos generados por la apertura de dichos canales.

Resum

Les malalties cardiovasculars, en general, i les arítmies produïdes per la isquèmia miocárdica aguda, en particular, són la primera causa de mort natural en el món en els països desenvolupats. En el context d'aquest fenomen, la simulació computacional basada en models matemàtics suposa una ferramenta fonamental per a poder investigar malalties al constituir un complement a les observacions clíniques i experimentals. En aquest treball s'ha desenvolupat un programa informàtic capaç de simular els potencials d'acció i els corrents iònics de les cèl·lules musculars cardíques sanes i amb efectes d'isquèmia que s'ha utilitzat per a investigar sobre els efectes provocats per l'obertura dels canals de potassi sensibles a ATP en isquèmia aguda. En particular, s'ha utilitzat el model d'O' Hara de cèl·lula ventricular cardíaca humana a què s'ha afegit el model de corrents de potassi sensibles a ATP de Ferrero et al. per a cobai adaptat a humà.

Utilitzant el programa desenvolupat, s'han estudiat diversos biomarcadores proarítmics com la triangulació, el pendent de despolarització, el pendent de la corba de restitució o la variació del potencial de membrana i del calci intracel·lular. En particular, s'ha estudiat la seua evolució temporal a l'avançar el grau d'activació dels canals de potassi sensibles a ATP durant la isquèmia aguda. Els resultats obtinguts amb el nostre programa de simulació han permés establir els canvis tant antiarítmics com proarítmics generats per l'obertura dels dits canals.

Abstract

Cardiovascular diseases in general, and arrhythmias caused by acute myocardial ischemia, in particular, are the leading cause of natural death in the world in developed countries. In the context of this phenomenon, computational simulation based on mathematical models is a key to investigate diseases to be a complement to the clinical and experimental observations tool. This document has developed a computer software capable of simulating the action potentials and ionic currents of healthy heart muscle cells and effects of ischemia that has been used to investigate the effects caused by the opening of potassium channels ATP sensitive acute ischemia.

In particular, we used the model O'Hara human ventricular cardiac cell that has been added to the model currents ATP-sensitive potassium Ferrero et al. for guinea pig adapted to human.

Using software developed proarrhythmic have studied various biomarkers such as triangulation, the slope of depolarization, the slope of the restitution curve or variation of membrane potential and intracellular calcium. In particular, it has been studied temporary increasing the degree of activation of channels ATP-sensitive potassium evolution during acute ischemia. The results obtained with our simulation program have established both antiarrhythmic and proarrhythmic changes generated by the opening of these channels.

Lista de abreviaturas

ADP	Adenosín DiFosfato
APD	<i>Action Potential Duration</i> , Duración del potencial de acción
APD90	Duración del potencial de acción cuando se ha repolarizado un 90% la célula
APD30	Duración del potencial de acción cuando se ha repolarizado un 30% la célula
ATP	Adenosín TriFosfato
Ca²⁺	Ion de calcio
Cl⁻	Ion de cloro
EAD	<i>Early AfterDepolarization</i> , Post-Despolarización Temprana
K⁺	Ion de potasio
Na⁺	Ion de sodio
I_{Na}	Corriente tardía de sodio
I_{to}	Corriente transitoria saliente de potasio
I_{CaL}	Corriente de calcio que atraviesa los canales de calcio de tipo L
I_{CaK}	Corriente de potasio que atraviesa los canales de calcio de tipo L
I_{CaNa}	Corriente de sodio que atraviesa los canales de calcio de tipo L
I_{Kr}	Corriente rápida de potasio
I_{Ks}	Corriente lenta de potasio
I_{NaCa_ss}	Componente subsespacial de la corriente del intercambiador sodio/calcio
I_{NaCa_i}	Componente mioplásmica de la corriente del intercambiador sodio/calcio
I_{NaK}	Corriente generada por la bomba sodio/potasio
I_{Kb}	Corriente de fondo de potasio
I_{Na_b}	Corriente de fondo de sodio
I_{Ca_b}	Corriente de fondo de calcio
I_{pCa}	Corriente de la bomba de calcio
I_{stim}	Corriente de estimulación
Na_o	Concentración extracelular de sodio
Ca_o	Concentración extracelular de calcio

K_o	Concentración extracelular de potasio
R	Constante universal de los gases ideales
T	Temperatura
F	Constante de Faraday
L	Longitud de la célula
Rad	Radio de la célula
V_{cell}	Volumen celular
A_{geo}	Área geométrica de la célula
A_{cap}	Área capacitiva de la célula
V_{myo}	Volumen del citoplasma
V_{nsr}	Volumen de la parte reticular del RS
V_{jsr}	Volumen de la parte de unión del RS
V_{ss}	Volumen de la parte subespacial del RS

Índice

1. MOTIVACIÓN Y ANTECEDENTES.....	14
2. OBJETIVOS.....	15
3. INTRODUCCIÓN.....	16
3.1. ANATOMÍA DEL SISTEMA CIRCULATORIO	16
3.1.1. <i>El ciclo cardíaco</i>	16
3.1.2. <i>La célula cardíaca</i>	19
3.1.3. <i>La membrana celular cardíaca</i>	20
3.2. BIOELECTRICIDAD.....	23
3.2.1. <i>La propagación de la señal en el corazón</i>	23
3.2.2. <i>Potencial de acción del miocardio</i>	23
3.2.3. <i>La bioelectricidad de la membrana celular</i>	24
3.2.4. <i>Canales de potasio sensibles al ATP</i>	26
3.2.5. <i>Función del calcio en la célula</i>	27
4. DISEÑO DE SOFTWARE.....	29
4.1. MÓDULO “MODEL”	29
4.1.1. <i>Corriente I_{Na}</i>	31
4.1.2. <i>Corriente I_{to}</i>	32
4.1.3. <i>Corrientes I_{CaL}, I_{CaK}, I_{CaNa}</i>	32
4.1.4. <i>Corrientes I_{Kr}, I_{Ks}</i>	32
4.1.5. <i>Corrientes $I_{NaCa_{ss}}$, I_{NaCa_i}</i>	33
4.1.6. <i>Corriente I_{NaK}</i>	33
4.1.7. <i>Corrientes I_{Kb}, I_{Nab}, I_{Cab}</i>	34
4.1.8. <i>Corriente I_{pCa}</i>	34
4.1.9. <i>Corriente I_{stim}</i>	35
4.2. MÓDULO “MAIN”	37
4.3. EFECTO DE LOS CANALES DE POTASIO SENSIBLES AL ATP EN LOS BIOMARCADORES PROARRÍTMICOS.....	38
4.3.1. <i>Triangulación relativa</i>	38
4.3.2. <i>Curvas de restitución</i>	38
4.3.3. <i>Cambios en el potencial de membrana y en la concentración de calcio intracelular</i>	39
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
5.1. ESTABILIZACIÓN DE LA CÉLULA	40
5.2. BIOMARCADORES.....	41
5.2.1. <i>Potencial de membrana y calcio intracelular</i>	41
5.2.2. <i>Triangulación relativa</i>	62
5.2.3. <i>Pendiente de la curva de restitución</i>	62
5.2.4. <i>Máxima pendiente de despolarización</i>	63
6. CONCLUSIONES	65
7. ANEXOS	66
7.1. MANUAL DE USUARIO	66
7.2. REQUISITOS DEL SISTEMA.....	69
7.3. CÓDIGOS DEL SOFTWARE	69
8. LISTA DE REFERENCIAS.....	70

Lista de figuras

FIGURA 3.1. ESTRUCTURA BÁSICA DEL CORAZÓN HUMANO Y VASOS SANGUÍNEOS CONECTADOS	16
FIGURA 3.2. CIRCULACIÓN MAYOR Y MENOR DE LA SANGRE.....	17
FIGURA 3.3. FASES DEL CICLO CARDÍACO.....	18
FIGURA 3.4. FUNCIONAMIENTO DE VÁLVULA MITRAL PARA EVITAR REFLUJO SANGUÍNEO	19
FIGURA 3.5. ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL MÚSCULO ESTRIADO CARDÍACO.....	19
FIGURA 3.6. FUNCIONAMIENTO DEL SARCÓMERO EN RELAJACIÓN Y CONTRACCIÓN MUSCULAR	20
FIGURA 3.7. ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA CELULAR.....	21
FIGURA 3.8. FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA CELULAR	22
FIGURA 3.9. ESTRUCTURA CANAL DE POTASIO SENSIBLE AL ATP	22
FIGURA 3.10. PROPAGACIÓN DEL PULSO CARDÍACO	23
FIGURA 3.11. POTENCIAL DE ACCIÓN CARDIACO Y LA ENTRADA Y SALIDA DE IONES DURANTE LA DURACIÓN DEL MISMO	24
FIGURA 3.12 EFECTO DE LA DIFUSIÓN Y DEL CAMPO ELÉCTRICO SI LOS CANALES ESTUVIERAN ABIERTOS EN REPOSO	25
FIGURA 3.13 BOMBAS, INTERCAMBIADORES Y COTRANSPORTADORES DE LA MEMBRANA CELULAR CARDIACA	26
FIGURA 3.15. LIBERACIÓN DE CALCIO INDUCIDA POR CALCIO.....	28
FIGURA 4.1. MODELO ELÉCTRICO DE LA CÉLULA	30
FIGURA 4.4. VALORES INICIALES DE LAS VARIABLES DE ESTADO DEL MODELO DE O'HARA.....	36
FIGURA 4.5. VARIACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE MGATP Y MGADP INTRACELULARES.....	38
FIGURA 5.1. CONCENTRACIÓN INTRACELULAR DE CALCIO A LO LARGO DE 1000 SIMULACIONES.....	40
FIGURA 5.2. CONCENTRACIÓN INTRACELULAR DE SODIO A LO LARGO DE 1000 SIMULACIONES.....	40
TABLA 5.13. SIMULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 1000 MS.....	52
FIGURA 5.22. REPRESENTACIÓN DEL APD90 DEL POTENCIAL DE ACCIÓN RESPECTO AL MINUTO DE ISQUEMIA DIFERENCIANDO DISTINTAS FRECUENCIAS CARDÍACAS	60
FIGURA 5.23. REPRESENTACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO SISTÓLICO INTRACELULAR RESPECTO AL MINUTO DE ISQUEMIA	61
FIGURA 5.24. REPRESENTACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO DIASTÓLICO INTRACELULAR RESPECTO AL MINUTO DE ISQUEMIA	61
FIGURA 5.25. TRIANGULACIÓN RELATIVA RESPECTO AL MINUTO DE ISQUEMIA DIFERENCIANDO ENTRE VARIAS FRECUENCIAS CARDÍACAS.....	62
FIGURA 5.26. REPRESENTACIÓN DE LAS MÁXIMAS PENDIENTES DE LA CURVA DE RESTITUCIÓN RESPECTO AL MINUTO DE ISQUEMIA	63

FIGURA 5.27. REPRESENTACIÓN DE LA MÁXIMA PENDIENTE DE DESPOLARIZACIÓN FRENTE AL MINUTO DE ISQUEMIA.....	63
FIGURA 7.1. VISTA GENERAL DE LA INTERFAZ DE USUARIO	66
FIGURA 7.2. INDICADOR DEL NÚMERO DE PULSOS A SIMULAR	67
FIGURA 7.3. INDICADOR DEL BCL DE LA SIMULACION	67
FIGURA 7.4. INDICADOR DEL MINUTO DE ISQUEMIA QUE SE QUIERE SIMULAR.....	67
FIGURA 7.5. MÓDULO DE SELECCIÓN DE LA SEÑAL A REPRESENTAR EN LA GRÁFICA.....	68
FIGURA 7.6. INDICADOR DEL NÚMERO DE PULSOS QUE SE QUIERE GRAFICAR	68
FIGURA 7.7. VENTANA DE SALIDA DE LA SEÑAL SIMULADA.....	68
FIGURA 7.8. VENTANA DE SALIDA DE INFORMACIÓN DE LA SEÑAL.....	69

Lista de tablas

TABLA 4.2. PRINCIPALES CORRIENTES DEL MODELO DE O'HARA	31
TABLA 4.3. CONDICIONES INICIALES DEL MODELO DE O'HARA	35
TABLA 5.3. SIMULACIÓN DE POTENCIAL DE MEMBRANA AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 400 MS	42
TABLA 5.4. SIMULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN CALCIO INTRACELULAR AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 400 MS.....	43
TABLA 5.5. SIMULACIÓN DE LA CORRIENTE IKATP AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 400 MS44	
TABLA 5.6. SIMULACIÓN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 500 MS	45
TABLA 5.7. SIMULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 500 MS.....	46
TABLA 5.8. SIMULACIÓN DE LA CORRIENTE IKATP AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 500 MS 47	
TABLA 5.9. SIMULACIÓN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 800 MS	48
TABLA 5.10. SIMULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN CALCIO INTRACELULAR AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 800 MS.....	49
TABLA 5.11. SIMULACIÓN DE LA CORRIENTE IKATP AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 800 MS	50
TABLA 5.12. SIMULACIÓN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 1000 MS	51
TABLA 5.14. SIMULACIÓN DE LA CORRIENTE IKATP AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 1000 MS	53
TABLA 5.15. SIMULACIÓN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 1500 MS	54
TABLA 5.16. SIMULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 1500 MS.....	55
TABLA 5.17. SIMULACIÓN DE LA CORRIENTE IKATP AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 1500 MS	56
TABLA 5.18. SIMULACIÓN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 2500 MS	57
TABLA 5.20. SIMULACIÓN LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO INTRACELULAR AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 2500 MS.....	58
TABLA 5.21. SIMULACIÓN DE LA CORRIENTE IKATP AL AUMENTAR EL MINUTO DE ISQUEMIA CON BCL 2500 MS	59

1. Motivación y antecedentes

El infarto de miocardio es la principal causa de muerte en los países desarrollados. En España, cada año mueren 125.000 personas debido a esta cardiopatía y se diagnostican unos 5 millones de casos al año de enfermedades cardiovasculares. Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo (OMS, 2016). Previamente al desarrollo del infarto de miocardio como tal, la isquemia miocárdica (el fenómeno desencadenante del infarto) provoca cambios electrofisiológicos en el miocardio que dan lugar a arritmias mortales y a muerte súbita.

Por lo tanto, resulta obvio que existe la necesidad de investigar las causas de las arritmias inducidas por la isquemia para poder reducir el número de personas que padecen muerte súbita.

Los modelos matemáticos suponen una herramienta fundamental para poder investigar las enfermedades relacionadas con la isquemia aguda ya que la inestabilidad inherente a este tipo de patología hace muy difícil un estudio basado solo en observaciones experimentales. Una de las competencias de la ingeniería biomédica es la capacidad de desarrollar, programar y aplicar métodos matemáticos en el análisis, la modelización y la simulación del funcionamiento de los seres vivos y de los sistemas y procesos utilizados en biología y medicina. En base a ello, en este trabajo se ha desarrollado un programa informático capaz de simular las señales de las células musculares cardíacas sanas y con efectos de isquemia con el fin de sugerir hipótesis sobre los efectos tanto arritmogénicos como antiarrítmicos de la apertura de los canales potasio sensibles a ATP, que parecen estar implicados en la génesis de dichas arritmias.

En particular, este trabajo se centra en los efectos de la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP en célula humana. Anteriormente, Ferrero ya había realizado simulaciones sobre los efectos de la apertura de estos canales en células cardíacas en cobaya (Ferrero JM et al., 1996).

Sin embargo, en aquel momento escaseaban los modelos matemáticos que intentaban explicar la electrofisiología de los cardiomiocitos humanos, así como los conocimientos sobre los canales celulares en célula cardíaca.

En 2011 O'Hara desarrollaba y publicaba un modelo matemático que permite simular el funcionamiento de una célula humana sana (O'Hara et al, 2011).

Mediante los conocimientos de la actualidad sobre los canales de los cardiomiocitos y utilizando estos dos modelos, se ha desarrollado un software capaz de simular la apertura de estos canales de potasio sensibles al ATP en célula cardíaca humana y sus posibles efectos.

2. Objetivos

Tras todo lo dicho, el objetivo principal de este trabajo es **desarrollar un software asociado a una interfaz de usuario que permita simular los potenciales de acción y las corrientes y concentraciones iónicas generadas en la membrana celular en el proceso de isquemia miocárdica aguda**. Para ello se partirá de un modelo de célula ventricular humana sana y se adaptará para que pueda simular la isquemia aguda.

Los objetivos específicos del trabajo serán los siguientes:

- 1- Adaptar el modelo de corrientes de potasio sensibles a ATP de cobaya de Ferrero et al. a un modelo de isquemia en corazón humano.
- 2- Incorporar las ecuaciones de los canales de potasio sensibles al ATP al modelo de O'Hara et al. de potencial de acción de célula ventricular humana para que éste sea capaz de simular el potencial de acción humano en isquemia aguda.
- 3- Estudiar el efecto de la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP en los principales biomarcadores proarrítmicos para conocer el papel que desarrollan estos canales durante la isquemia.

3. Introducción

3.1. Anatomía del sistema circulatorio

3.1.1. El ciclo cardíaco

Todas las células del cuerpo humano necesitan nutrirse y eliminar las sustancias de deshecho que se crean en el proceso metabólico celular. Para ello, en el cuerpo humano ha desarrollado un mecanismo de circulación sanguínea para que la sangre recorra todas las células del organismo.

Para facilitar este proceso de transporte sanguíneo está el corazón. El corazón es un órgano musculoso que se encuentra en una zona denominada mediastino, justamente encima del diafragma. Éste es el causante del bombeo de la sangre a través de las arterias. Mediante sus movimientos de sístole y diástole permite la propulsión de la sangre a través de estos conductos. Está dividido en cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos como se aprecia en la figura 3.1. Las aurículas y los ventrículos de cada lado del corazón están interconectados entre sí mediante válvulas, mientras que las cavidades de cada lado del corazón están separados por el septo interventricular.

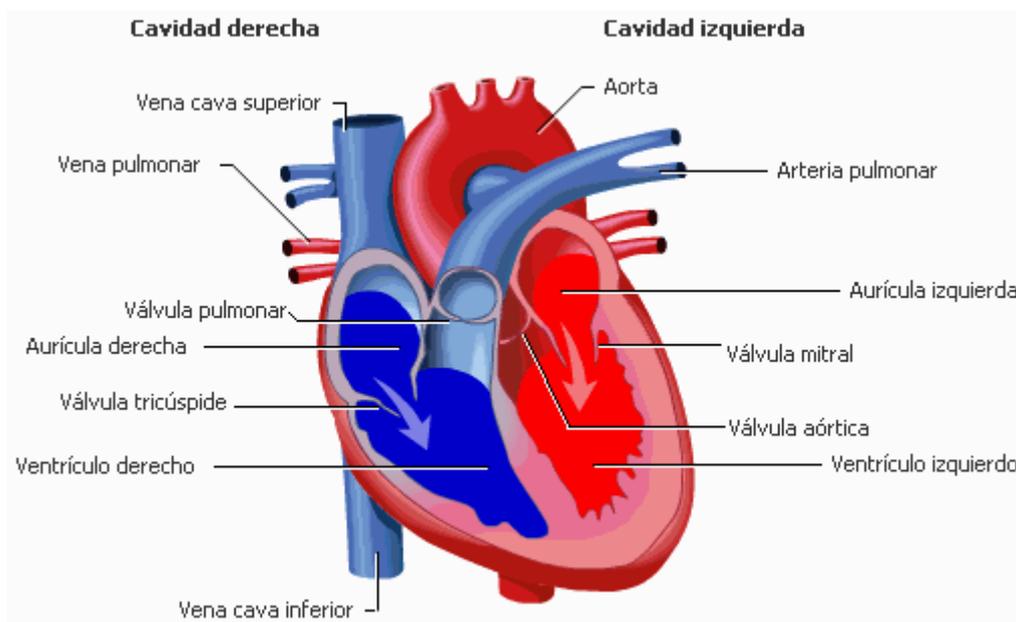


Figura 3.1. Estructura básica del corazón humano y vasos sanguíneos conectados.
(<http://www.monografias.com/trabajos54/electro-cardiograma/electro-cardiograma2.shtml>)

La circulación de la sangre se divide en dos recorridos, la circulación pulmonar y la circulación sistemática.

La circulación sistemática o mayor es un recorrido que realiza la sangre desde el corazón a la mayoría de órganos del cuerpo. Este recorrido es más largo que el pulmonar, por esta razón requiere de una

mayor propulsión, por ello se parte desde el lado izquierdo del corazón, que es un poco más grande que el derecho y que posee las paredes musculares más gruesas. La sangre oxigenada, llega la aurícula izquierda, ésta se llena y pasa al ventrículo izquierdo mediante la válvula mitral. Posteriormente, una vez se llenan los ventrículos, se contraen y expulsan la sangre por la válvula sigmoidea aórtica hacia la arteria aorta que, se ramificará y pasara por los diferentes órganos del individuo.

En este proceso se produce un intercambio de sustancias entre las células y la sangre por el cual el oxígeno y los nutrientes recogidos por la sangre pasan a las células y el dióxido de carbono y demás desechos del metabolismo pasan a la sangre. Es muy importante que se produzca este intercambio de sustancias, en siguientes capítulos se hablará de los problemas que podría causar la falta de nutrientes y la acumulación de sustancias nocivas en las células.

A continuación de este intercambio de gases, la sangre vuelve al corazón mediante la vena cava. Comienza pues el segundo recorrido de la sangre, la circulación pulmonar o menor. La sangre llega a la aurícula derecha, esta sangre transporta altas cantidades de dióxido de carbono que debe ser eliminado. Cuando la aurícula derecha se llena, la sangre pasa al ventrículo derecho mediante la válvula tricúspide. El ventrículo se contrae y la sangre sale por la arteria pulmonar a través de la válvula sigmoidea pulmonar. Esta sangre pasará por los alveolos pulmonares donde se filtrará y se intercambiará el dióxido de carbono por oxígeno, que llegará de nuevo al corazón y se volverá a repetir el ciclo. El circuito completo se puede apreciar en la figura 3.2.

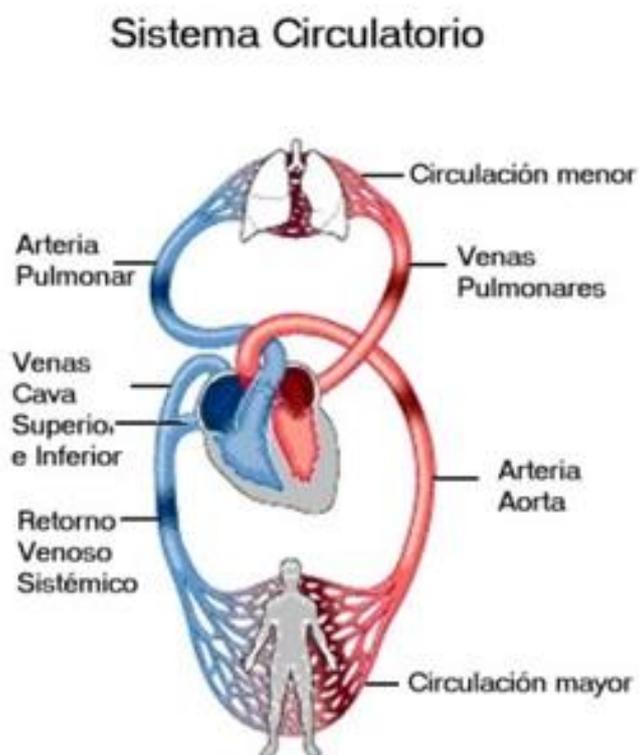


Figura 3.2. Circulación mayor y menor de la sangre

<https://sites.google.com/site/msistemacirculatorio/d--circulacion-mayor-y-menor>

Esta circulación de la sangre se puede dar gracias a una correcta coordinación del músculo cardíaco, este proceso se llama ciclo cardíaco y tiene diferentes fases como se aprecia en la figura 3.3. :

En primer lugar se produce la sístole auricular, las aurículas se contraen y pasan la sangre a los ventrículos por las válvulas mitral y tricúspide.

A continuación se da lugar la contracción ventricular isovolumétrica, el ventrículo comienza a contraerse con las válvulas cerradas por lo que aumenta la presión en el interior del ventrículo, lo que lleva a la fase de eyección de la sangre mediante las válvulas sigmoideas (tanto pulmonar como aórtica) las cuales permiten el paso de la sangre hasta que las presiones de los ventrículos y de las arterias se igualen.

Por último se produce la fase de diástole o relajación ventricular, el miocardio se relaja y disminuye la presión en su interior, a su vez las aurículas se vuelven a llenar pasivamente y se vuelve a repetir el ciclo.

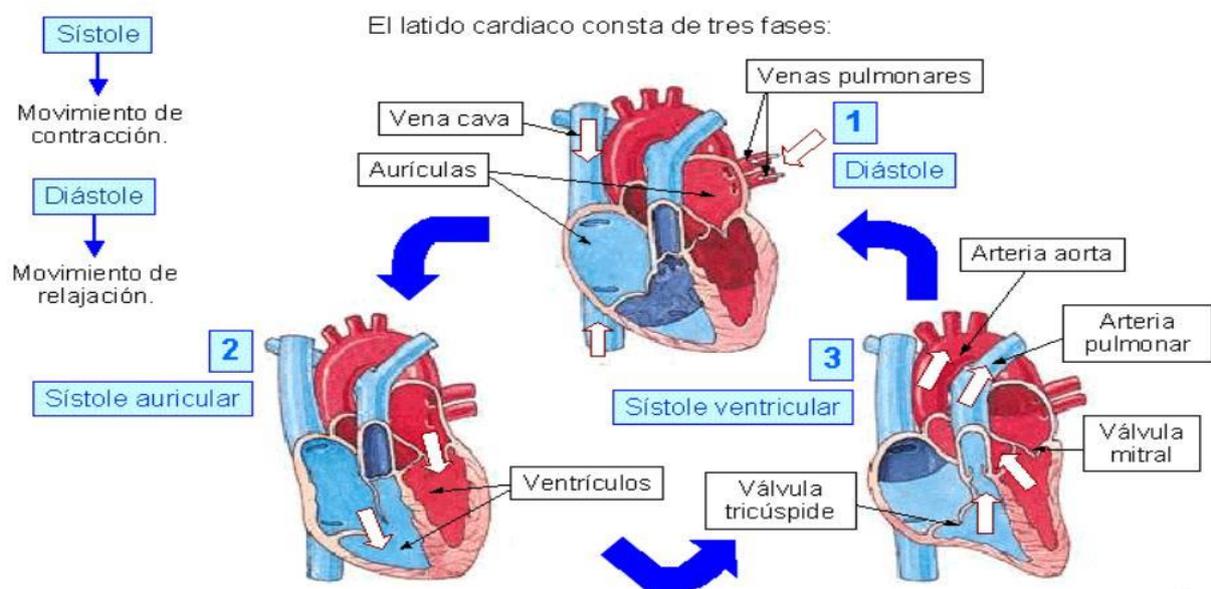


Figura 3.3. Fases del ciclo cardíaco. (<http://bombacardiaca.blogspot.com.es/p/ciclo-cardiaco.html>)

Además de esto, es importante nombrar la función de las válvulas cardíacas que permiten el aumento de la presión en las cavidades cuando están cerradas y el transporte cuando están abiertas. Cabe destacar también que se tratan de válvulas unidireccionales, por lo tanto evitan el retroceso de la sangre, tal y como se muestra en la figura 3.4.



Figura 3.4. Funcionamiento de válvula mitral para evitar reflujo sanguíneo.
<http://www.anatolandia.com/2014/08/valvulas-cardiacas-y-la-circulacion.html>

3.2.2. La célula cardíaca

El tejido que forma el músculo cardíaco se llama miocardio y está formado por células llamadas cardiomiocitos. Estas células son células musculares mononucleadas, característica que las diferencia de las células del tejido muscular esquelético. Asimismo, las células cardíacas no son células de contracción voluntaria, sino todo lo contrario, están controladas por el sistema parasimpático del organismo que se encargan de los mecanismos involuntarios de los órganos del cuerpo.

Además existen un tipo de células cardíacas que se hacen llamar células marcapasos, que se encuentran en el nodo sinoauricular y que tienen la capacidad de generar impulsos eléctricos que dan lugar al potencial de acción cardíaco, por lo tanto controlan el ritmo de contracción del corazón, de ello que reciben ese nombre.

El funcionamiento y disposición de las células cardíacas es muy parecido al de las células musculares estriadas, se disponen de manera tubular tal y como se refleja en la figura 3.5. formando fibras y a su vez unidas por la zona longitudinal con otras formando fascículos de fibras. Por otro lado las fibras se pueden descomponer en miofibrillas y éstas a su vez en miofilamentos de actina y miosina que permiten la contracción y la relajación de la fibra. Estos filamentos de actina y miosina dan el aspecto estriado a la célula.

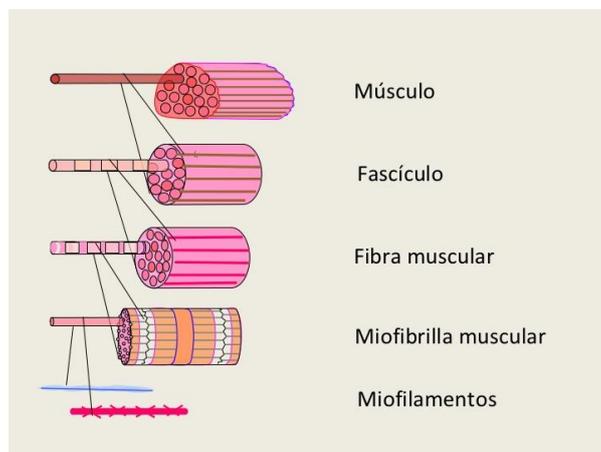


Figura 3.5. Organización estructural del músculo estriado cardíaco
<http://es.slideshare.net/japuvi/trabajo-potencia-y-energa-10114089>

La actina y la miosina se disponen formando sarcómeros que es la unidad estructural y funcional de la fibra muscular cardíaca y esquelética. Los sarcómeros tienen un aspecto estriado transversal. Cada sarcómero está limitado por dos líneas Z, y entre ellas se visualizan dos bandas I a los extremos (donde se aprecia la actina) y una banda A en el centro (donde se encuentra la miosina visible en el exterior).

Durante el proceso de contracción la actina se desliza sobre la miosina, reduciendo así la banda A como se puede apreciar en la figura 3.6.

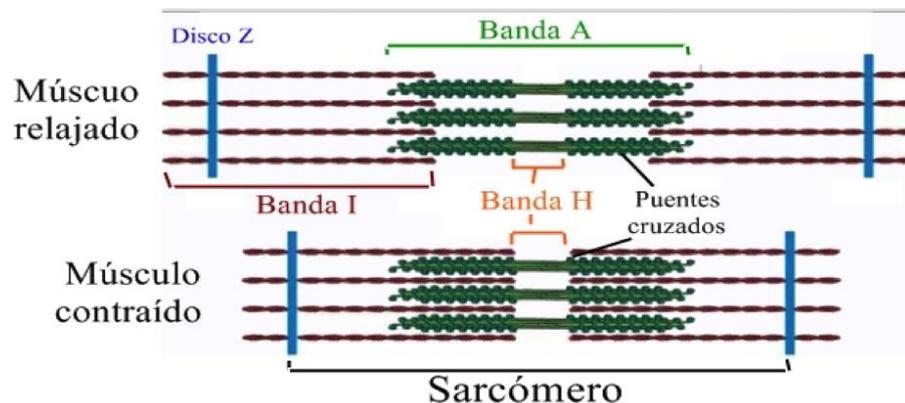


Figura 3.6. Funcionamiento del sarcómero en relajación y contracción muscular

<http://www.needgoo.com/el-musculo-esqueletico/>

Todas estas fibras deben contraerse coordinadamente con sus vecinas para realizar correctamente la contracción miocárdica y poder propulsar la sangre a todas las regiones del cuerpo humano, por lo tanto es muy importante la buena y eficiente conducción del potencial de acción de las células del cual hablaremos más adelante.

Por último, se debe recalcar que las células cardíacas a pesar de tener características especiales siguen necesitando nutrientes y eliminar las sustancias de deshecho. Esta faena la realizan las arterias coronarias, que irrigan a las células cardíacas y les permite realizar su función debidamente.

3.1.3. La membrana celular cardíaca

La membrana celular cardíaca es la zona del cardiomiocito en la cual se producen los fenómenos eléctricos de la célula, a lo largo de toda la superficie de la membrana se encuentran multitud de canales iónicos que conectan el interior de la célula con el espacio extracelular.

La membrana celular está formada, en su mayoría por fosfolípidos y proteínas. Estos fosfolípidos polares poseen la característica de poseer una zona hidrófoba y otra zona hidrófila. Para formar la capa celular estos se disponen en forma de bicapa de fosfolípidos de manera que las partes hidrófobas de las capas de fosfolípidos quedan en el interior y las hidrófilas quedan en el exterior en contacto con el líquido intracelular y extracelular (ambos en su mayoría formado por agua). En la figura 3.7. se puede observar la disposición de la bicapa lipídica.

Por otro lado encontramos las proteínas de la membrana celular que son macromoléculas de aminoácidos que se pueden clasificar por su disposición en la membrana:

Proteínas periféricas: se encuentran en el exterior o en el interior de la célula pero no atraviesan la membrana celular, tan solo están unidas a ella

Proteínas integrales: atraviesan la membrana celular parcial o totalmente (proteínas transmembrana), además no necesariamente una única vez.

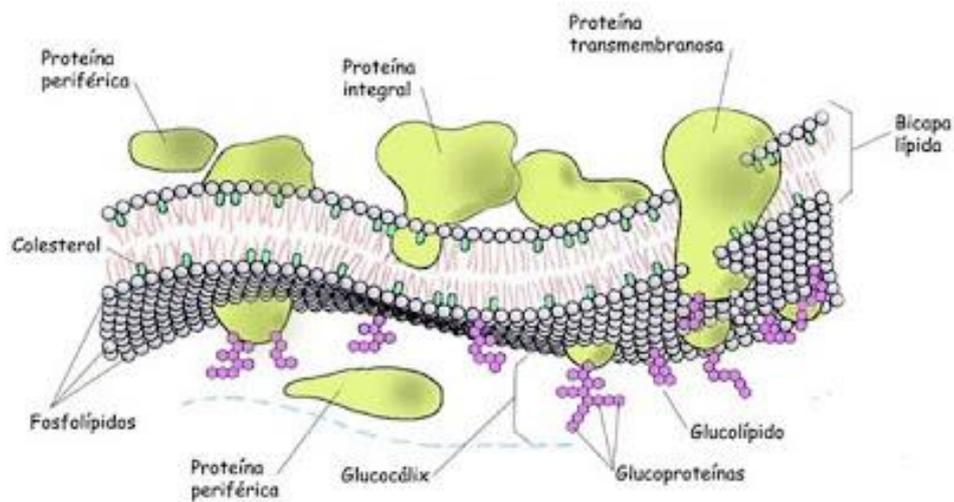


Figura 3.7. Estructura de la membrana celular
(<http://membranascelulares.blogspot.com.es/2011/04/proteinas.html>)

También se les puede clasificar por su función en la célula como se separan en la figura 3.8. :

Proteínas estructurales: dan consistencia a la membrana y se anclan al citoesqueleto, responsables de la forma celular

Proteínas receptoras: dan información a la célula sobre el medio extracelular

Proteínas transportadoras: son proteínas transmembrana que conectan el interior de la célula con el exterior, permiten la entrada y la salida de algunas sustancias específicas.

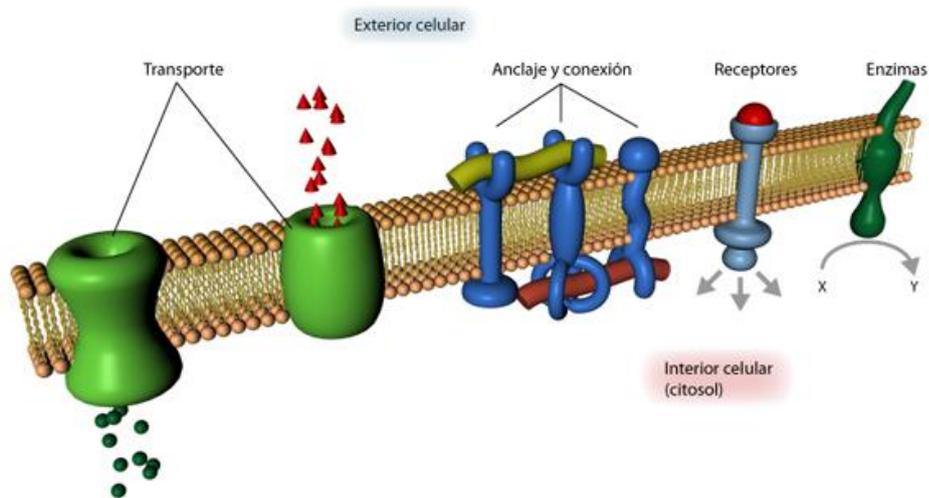


Figura 3.8. Funciones de las proteínas de la membrana celular
[http://www.wikillerato.org/La membrana plasmática.html](http://www.wikillerato.org/La_membrana_plasm%C3%A1tica.html)

Dentro de este último tipo de proteínas encontramos los canales celulares que son proteínas transmembrana que dejan pasar por sus conductos iones específicos de cada canal.

En este grupo encontramos los canales a los cuales se ha dedicado este trabajo los canales de potasio sensibles al adenosintrifosfato (ATP)

Estos canales están formados por 8 subunidades tal y como se observa en la figura 3.9., de las cuales se pueden diferenciar:

4 subunidades de Kir6.2 cada una con un receptor de adenosintrifosfato (ATP)

4 subunidades regulatorias de SUR2A cada una con dos receptores de MgADP

Formarán un canal pequeño el cual liberará al exterior potasio reduciendo el potencial celular.

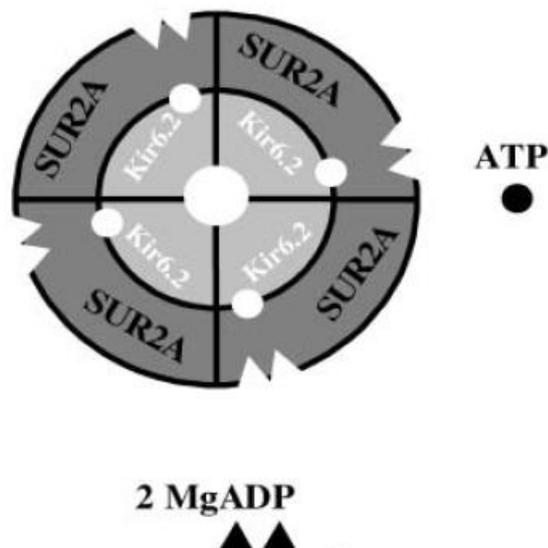


Figura 3.9. Estructura canal de potasio sensible al ATP
 (Michailova A, Saucerman J, Belik ME, McCulloch AD, 2005)

3.2. Bioelectricidad

3.2.1. La propagación de la señal en el corazón

Como ya hemos dicho anteriormente, una de los fenómenos más relevantes que ocurren en el músculo cardíaco es el control del ritmo cardíaco por parte de las células marcapasos. Dichas células, que se encuentran en el nodo sinusal o sinoauricular, emiten una corriente que hace que la célula se contraiga. Pero esta corriente no puede acabar ahí, se debe propagar a todas las células del corazón y no solo eso, sino que debe seguir un orden y debe estar coordinado para el correcto bombeo de la sangre a los vasos sanguíneos.

Por ello, la propagación de la corriente activadora siempre sigue un mismo recorrido que se repite en cada contracción cardíaca. Como se aprecia en la figura 3.10., la corriente comienza en el nodo sinusal que se encuentra en una pared interior de la aurícula derecha. Pasa rápidamente al nodo auriculoventricular que se encuentra próximo al septo interventricular que separa los dos ventrículos. Una característica curiosa del nodo sinoauricular es que si surgiera algún problema en el nodo sinoauricular que provocara que éste fallara, existen células en el nodo auriculoventricular que podrían sustituir la función de las células marcapasos del nodo sinoauricular y generar un pulso que permitiría al individuo sobrevivir.

Más adelante la corriente llega a una bifurcación llamada el haz de His, que reparte la corriente hacia los dos ventrículos y posteriormente estas corrientes llegan hasta las fibras de Purkinje que recorren la pared externa de los ventrículos y son las responsables de la contracción de los mismos.

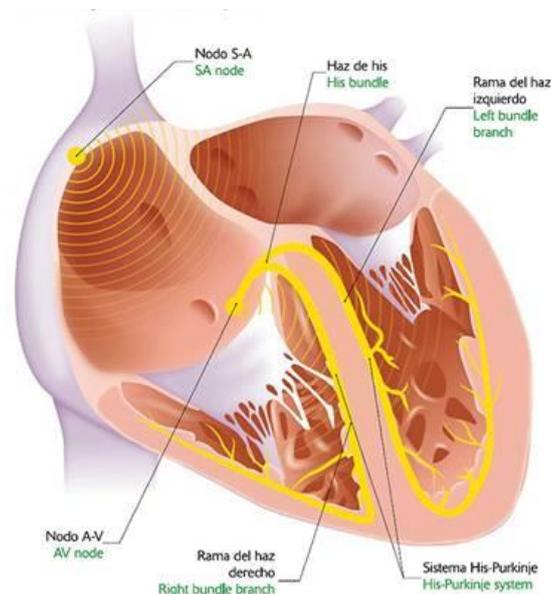


Figura 3.10. Propagación del pulso cardíaco

(<http://docentes.educacion.navarra.es/metayosa/1bach/1nutriani8.html>)

3.2.2. Potencial de acción del miocardio

Las corrientes generadas por las células marcapasos actúan sobre la membrana celular haciendo que ésta varíe su potencial a lo largo del tiempo. Una corriente lo suficientemente grande hace que el

potencial de membrana de la célula llegue hasta un umbral la cual provoca que se activen unos canales que introducen cargas positivas a la célula. En reposo, el interior de la célula se encuentra en un potencial más negativo que el exterior de la célula, esto provoca la creación de campos eléctricos que provocan que las sustancias cargadas positivamente entren en la célula.

Al despolarizar la célula estos campos eléctricos se invierten, el interior de la célula pasa a tener mayor potencial eléctrico que el exterior y esto provoca la apertura de multitud de canales, que se abren por este aumento del potencial de membrana y comienzan a intercambiar sustancias con el exterior de la célula.

A medida que va aumentando el potencial de membrana se va creando un campo eléctrico que favorece la entrada de cargas negativas a la célula (o lo que es lo mismo, la salida de cargas positivas) que hacen que la célula vuelva a su estado de reposo pero esta vez de una manera menos brusca como se puede apreciar en la figura 3.11.

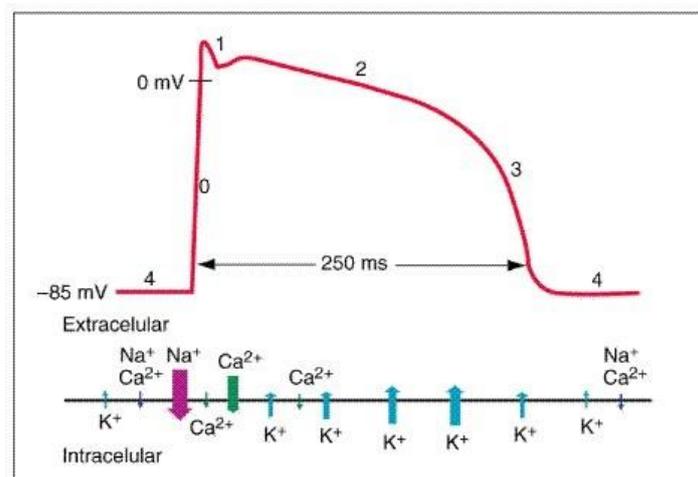


Figura 3.11. Potencial de acción cardíaco y la entrada y salida de iones durante la duración del mismo (http://www.ffis.es/volviendoalobasico/12fisiologia_del_musculo_cardiaco.html)

3.3.3. La bioelectricidad de la membrana celular

La membrana celular cardíaca es objeto de multitud de intercambios de partículas cargadas entre el medio extracelular y el medio intracelular. Estos intercambios de iones son los causantes de la corriente que se propaga al resto de las células. Los principales canales que intervienen en el potencial de acción cardíaco son los canales de sodio, canales de potasio, canales de calcio y canales de cloro. Estos canales estarán abiertos o cerrados por diversos factores, por lo general dependerán del potencial de membrana, aunque hay otros que dependerán de otro tipo de factores como ligandos o fuerzas mecánicas.

Si estos canales están abiertos, el intercambio de iones del interior y el exterior de la molécula dependerá de dos factores: el campo eléctrico debido a la diferencia de potencial entre el exterior y el interior de la molécula y el gradiente de concentraciones del ion entre el medio extracelular y el

medio intracelular. La figura 3.12. muestra los gradientes de concentración y de campo eléctrico en reposo celular.

Los principales iones que afectan al potencial de acción cardíaco son:

Sodio (Na^+): Es una partícula cargada positivamente por lo tanto el campo eléctrico tiende a introducir el ion al interior de la célula, además, las concentraciones de son de 140mmol/L en el exterior y de 10 mmol/L en el interior lo que hace que el gradiente de concentraciones también ayude a introducir iones de sodio al interior de la célula. En potenciales de reposo las compuertas de sodio están cerradas, a medida que aumenta el potencial de membrana las compuertas de activación se van abriendo. Es el principal causante de la enorme pendiente del potencial de acción celular. A medida que se aumenta el potencial de membrana se van activando las compuertas de inactivación que cierran el canal.

Potasio (K^+): Como la anterior, es una partícula cargada positivamente, tenderá pues, a introducirse en el medio intracelular. Sin embargo, la concentración en el interior de la célula es de 145 mmol/L y en el exterior es de 4 mmol/L por lo tanto el gradiente de concentraciones se opondrá al campo eléctrico. Durante el potencial de acción el campo eléctrico cambia cuando la célula se despolariza y por consiguiente, tanto el gradiente como el campo eléctrico tenderán a extraer iones de potasio de la célula. El potasio es el principal causante de la bajada del potencial de acción, aunque es menos brusco que la subida.

Calcio (Ca^{2+}): la situación del calcio es muy similar a la del sodio tanto en el campo eléctrico como en el gradiente de potencial aunque las concentraciones son menores y por lo tanto el efecto en el potencial de acción es menor. En el exterior hay una concentración de 1.8 mmol/L y en el interior de unos 10^{-4} mmol/L.

Cloro (Cl^-): el cloro tiene una función similar al potasio pero siendo de carga contraria. El campo eléctrico, al ser una partícula cargada negativamente tenderá a sacar iones al exterior. Las concentraciones de cloro son de 115 mmol/L en el exterior y 4 mmol/L en el interior por lo tanto la tendencia será la de la entrada de cloro a la célula que se opondrá al campo eléctrico. Durante la despolarización de la célula el campo eléctrico cambiará y esto provocará la entrada masiva de cloro a la célula, que implicara una reducción del potencial de membrana.

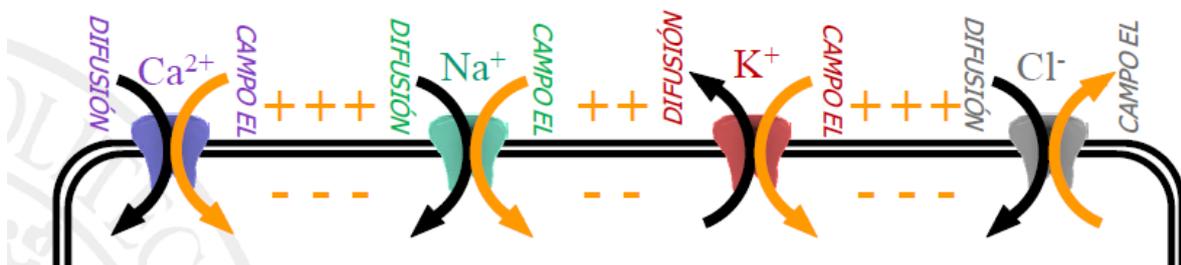


Figura 3.12. Efecto de la difusión y del campo eléctrico si los canales estuvieran abiertos en reposo

(Ferrero JM, 2014)

Este intercambio de iones no solo se dan por canales, también hay otras estructuras, indicadas en la figura 3.13., por las cuales los iones atraviesan la membrana.

Intercambiador sodio/calcio: introduce en la célula 3 iones de sodio y extrae 1 ion de calcio. Esta estructura no requiere de ATP para realizar el intercambio ya que utiliza la energía de empuje que provoca el gradiente de sodio.

Intercambiador sodio/hidrógeno: la célula lo utiliza para regular el pH interno y externo.

Bomba sodio/potasio: utiliza moléculas de ATP para llevar 3 iones de sodio al medio extracelular y 2 iones de potasio al medio intracelular en contra de gradiente para arreglar el desequilibrio que se ha provocado durante el potencial de acción celular.

Cotransportador de potasio/cloro: no necesita ATP para llevar 1 ion de potasio y 1 ion de cloro al medio extracelular ya que utiliza la energía de empuje que ofrece el gradiente de potasio.

Bomba de calcio: mediante el ATP la bomba de calcio extrae iones de calcio en contra de gradiente.

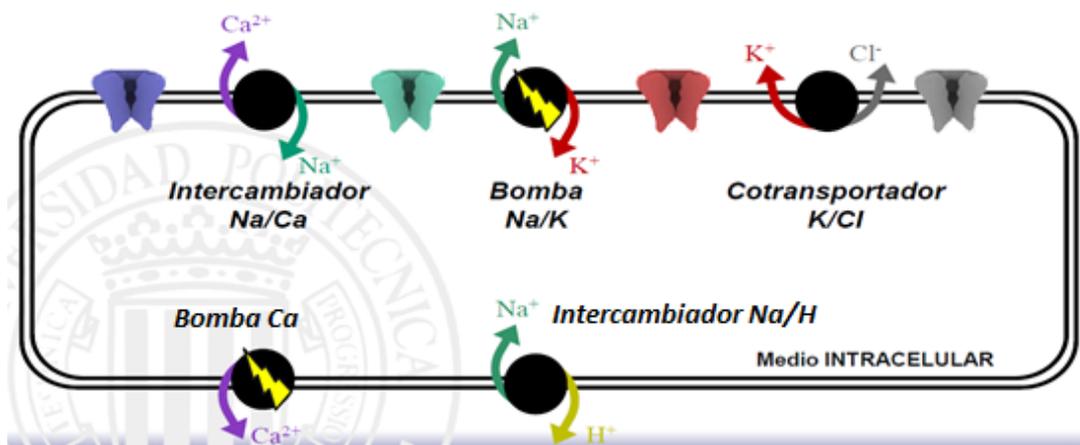


Figura 3.13 Bombas, intercambiadores y cotransportadores de la membrana celular cardíaca

(Ferrero JM, 2014)

3.3.4. Canales de potasio sensibles al ATP

Ya se ha hablado sobre los canales de potasio y su efecto en el potencial de acción. La mayoría de las familias de los canales de potasio son voltaje-dependientes. Sin embargo, existe una familia de canales que se conocen como sensibles a ATP. Estos canales no solo dependen del potencial de membrana para abrirse o cerrarse, sino que también dependen de que un ligando este unido a ellos.

Estos canales detectaran la concentración de ATP en el medio intracelular mediante los receptores de ATP ocupados. Se abrirán o se cerraran en gran medida por el ATP.

Como se explica en la figura 3.14., sólo una molécula de ATP unida a los receptores del canal hará que este canal se mantenga cerrado, mientras que la unión de 2 moléculas de MgADP unida a los receptores aumentara la probabilidad de apertura de está. Por lo tanto se puede calificar este canal como un canal ligando-dependiente inhibido por ATP.

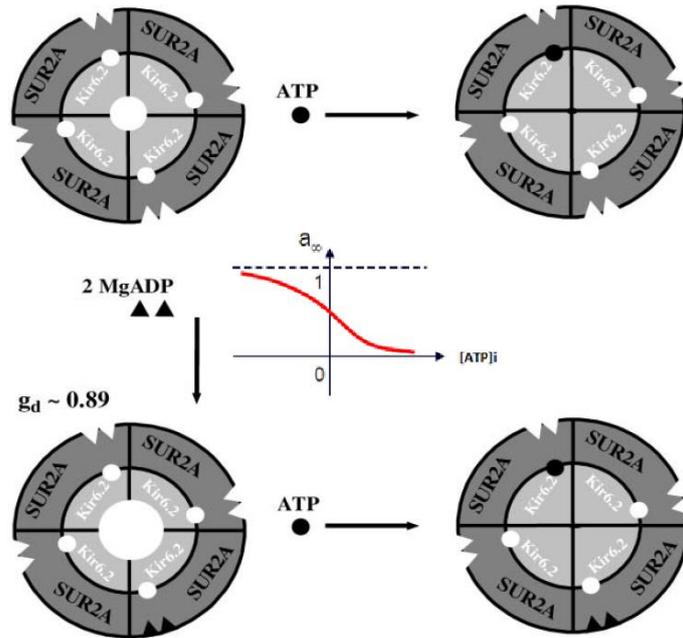


Figura 3.14. Funcionamiento de los canales de potasio sensibles al ATP

(Michailova A, Saucerman J, Belik ME, McCulloch AD, 2005)

Estos canales son de tamaño muy pequeño y producen una intensidad muy baja, sin embargo la densidad de canales sensibles al ATP en la membrana celular es muy alta por lo tanto el sumatorio de todas las pequeñas intensidades es alta. Posteriormente se podrán apreciar los efectos que tiene la apertura de estos canales en la célula.

3.3.5. Función del calcio en la célula

El calcio juega un papel fundamental en las células musculares ya que es la responsable principal de la contracción de las fibras. Pero para esta contracción se necesitan grandes concentraciones intracelulares de calcio que no se podrían alcanzar solamente con la entrada del calcio extracelular por los canales de calcio, se necesita una concentración diez veces superior a la concentración intracelular de calcio normal.

Para suplir esta falta de calcio intracelular la célula ha desarrollado un mecanismo que se conoce como 'Calcium Induced Calcium Released' también conocido como liberación de calcio inducida por calcio.

El retículo endoplasmático (RS) es un orgánulo de la célula que tiene funciones de síntesis de proteínas y metabolismo de lípidos. En su interior tiene una enorme reserva de calcio ionizado. Estas estructuras se suelen localizar próximos a los túbulos T celulares que son unas invaginaciones que se realizan en la membrana plasmática celular.

Estos túbulos T tienen una alta densidad de canales de calcio. A su vez, en la superficie del retículo endoplasmático, también existen canales de calcio que conectan el interior del retículo con el

citoplasma. Dichos canales tienen una característica especial, no dependen del voltaje sino que son ligando-dependientes, se les debe unir calcio.

Por lo tanto, cuando durante el potencial de acción, el potencial de membrana sube los canales de calcio de los túbulos T se abren y dejan entrar al calcio extracelular, como se muestra en la figura 3.15., este calcio enseguida se encuentra con los canales de calcio del retículo endoplasmático, que se ligan con ellos y se produce una enorme liberación de calcio al citoplasma que permitirá la contracción de las miofibrillas.

Por otro lado, este calcio liberado si se mantiene durante un largo periodo de tiempo puede provocar efectos nocivos a la célula como que deje de contraerse o si la situación continúa con el tiempo la apoptosis celular. Para que no se produzcan estas situaciones existen bombas de calcio en la membrana del retículo endoplasmático que vuelven a introducir el calcio en su interior pero éstas necesitan la energía obtenida mediante el ATP, que es un bien escaso en isquemia celular.

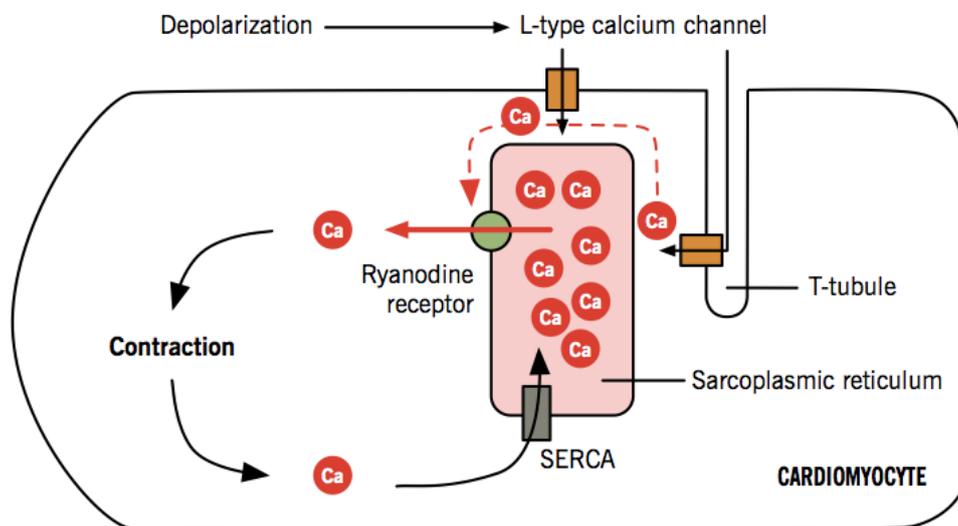


Figura 3.15. Liberación de calcio inducida por calcio

(<http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/cicr/>)

4. Diseño de software

Este trabajo ha consistido en el desarrollo de un programa informático (software) basado en una interfaz de usuario y en un *solver* que resuelve el modelo matemático de potencial de acción y corrientes iónicas e una célula ventricular cardiaca humana sometida a condiciones de isquemia aguda. El programa controla unas entradas y ofrece unas salidas que se explicará más adelante en detalle. El modelo matemático utilizado es el modelo de O'Hara (O'Hara, 2011) y se ha añadido el modelo de corriente de potasio sensible al ATP de Ferrero (Ferrero JM et al., 1996).

El modelo de O'Hara permite simular el potencial de acción ventricular de corazón humano sano. A partir del modelo de O'Hara se han desarrollado unos módulos para poder realizar las simulaciones en Matlab. El programa está formado por dos módulos programados en sendos archivos: "main" y "model".

4.1. Módulo "model"

El "model" es un módulo programado en un fichero *.m en el cual se resuelve el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales en derivadas totales del modelo de O'Hara. En primer lugar se establecen las concentraciones iónicas extracelulares de sodio, calcio y potasio. Seguidamente se guardan las constantes físicas y la geometría de la célula para utilizarlos en cálculos posteriores.

A continuación se incluyen las ecuaciones del modelo de corrientes iónicas de O'Hara en corazón sano. Por lo tanto, no se encuentran las ecuaciones de los canales de potasio sensibles al ATP, que se añadirán posteriormente.

Por último, el módulo "model" actualiza los valores de las variables de estado después de aplicar las ecuaciones y las devuelve actualizadas.

En las ecuaciones del modelo, los parámetros que aparecen corresponden a un circuito eléctrico representado en la figura 4.1. en el cual:

- C_m es la capacidad de membrana (ésta equivale a un condensador).
- Corrientes de canales iónicos, que se pueden representar como una impedancia en serie con una fuente de voltaje.
- Corrientes de bombas e intercambiadores, que se pueden representar como fuentes de intensidad.

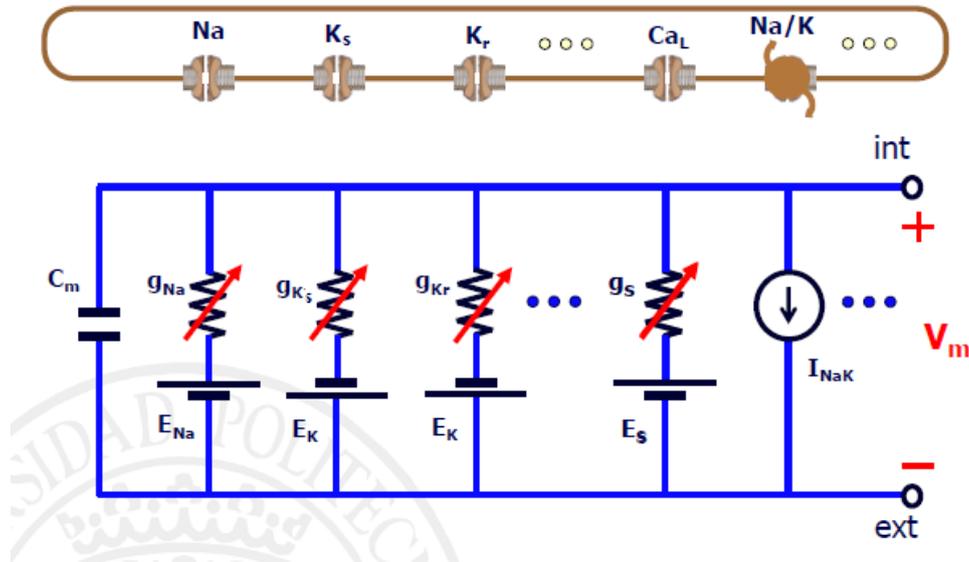


Figura 4.1. Modelo eléctrico de la célula

La ecuación matemática que relaciona las corrientes de membrana con el potencial de membrana es la siguiente:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_S g_S (V_m - E_S) + \sum_{B,I} I_{B,I} + I_{STIM} = 0 \quad [1]$$

Donde:

C_m es la capacidad de membrana y su valor es de $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$

V_m es el potencial de membrana

g_s es la conductancia específica de la población de canales S

E_s es el potencial de equilibrio del ion S

En la siguiente tabla aparecen las principales corrientes del modelo de O'Hara. Se encontrarán tanto corrientes que circulan a través de canales iónicos como corrientes que circulan atravesando bombas e intercambiadores. Estas corrientes irán variando a lo largo del tiempo según como varíe el potencial de membrana.

Por convenio las corrientes salientes se tomarán como positivas mientras que las corrientes entrantes se tomarán como negativas.

	Corrientes del modelo de O'Hara
I_{Na}	Corriente de sodio
I_{NaL}	Corriente tardía de sodio
I_{to}	Corriente transitoria saliente de potasio
I_{CaL}	Corriente de calcio que atraviesa los canales de calcio de tipo L
I_{CaNa}	Corriente de sodio que atraviesa los canales de calcio de tipo L
I_{CaK}	Corriente de potasio que atraviesa los canales de calcio de tipo L
I_{Kr}	Corriente rápida de potasio
I_{Ks}	Corriente lenta de potasio
I_{NaCa_i}	Componente mioplásmica de la corriente del intercambiador sodio/calcio
I_{NaCa_ss}	Componente subsespacial de la corriente del intercambiador sodio/calcio
I_{NaK}	Corriente generada por la bomba sodio/potasio
I_{kb}	Corriente de fondo de potasio
I_{nab}	Corriente de fondo de sodio
I_{cab}	Corriente de fondo de calcio
I_{pCa}	Corriente de la bomba de calcio
I_{stim}	Corriente de estimulación

Tabla 4.2. Principales corrientes del modelo de O'Hara

A continuación se comentarán brevemente las principales corrientes utilizadas en el modelo:

4.1.1. Corriente I_{Na}

Esta corriente es la principal responsable de la despolarización celular. Cuando se aplica la corriente de estimulación y el potencial de membrana llega a un determinado umbral, los canales de sodio se abren.

Se calcula como la suma de las corrientes de sodio rápidas y lentas:

$$I_{NaFast} = g_{Na}(Vm, t)[Vm - E_{Na}] \quad [2]$$

$$g_{Na} = \sigma_{Na}\gamma_{Na}m^3(Vm, t)h(Vm, t) \quad [3]$$

$$I_{NaLate} = g_{NaL}(Vm, t)[Vm - E_{Na}] \quad [4]$$

$$g_{NaL} = \sigma_{NaL}\gamma_{NaL}m_L(Vm, t)h(Vm, t) \quad [5]$$

$$I_{Na} = I_{Na,fast} + I_{Na,late} \quad [6]$$

Donde:

g_{Na} es la conductancia específica del canal

σ_{Na} es la densidad de canal

γ_{Na} es la conductancia unitaria

$m^3(Vm, t)h(Vm, t)$ es la fracción de canales abiertos con potencial de membrana Vm e instante t

4.1.2. Corriente I_{to}

Estos canales de potasio se abren en la repolarización celular, la corriente ayuda a la repolarización y regula el APD.

Se calcula como:

$$I_{to} = g_{to}(Vm, t)[Vm - E_K] \quad [7]$$

$$g_{to} = \sigma_{to}\gamma_{to}f(Vm, t) \quad [8]$$

Donde:

g_{to} es la conductancia específica del canal

σ_{to} es la densidad de canal

γ_{to} es la conductancia unitaria

$f(Vm, t)$ es la fracción de canales abiertos con potencial de membrana Vm e instante t

4.1.3. Corrientes I_{CaL} , I_{CaK} , I_{CaNa}

Estas tres intensidades son corrientes que recorren los canales de calcio de tipo L. Tienen una función en la despolarización celular aunque no tienen un papel principal como la corriente de sodio.

También tienen un papel fundamental en la contracción celular ya que introducen calcio que activa los receptores de calcio del retículo endoplásmico.

Se calculan como:

$$I_{CaL} = g_{CaL}(Vm, t)[Vm - E_{Ca}] \quad [9]$$

$$I_{CaK} = g_{CaL}(Vm, t)[Vm - E_K] \quad [10]$$

$$I_{CaNa} = g_{CaL}(Vm, t)[Vm - E_{Na}] \quad [11]$$

$$g_{CaL} = \sigma_{CaL}\gamma_{CaL}f(Vm, t) \quad [12]$$

Donde:

g_{CaL} es la conductancia específica del canal

σ_{CaL} es la densidad de canal

γ_{CaL} es la conductancia unitaria

$f(Vm, t)$ es la fracción de canales abiertos con potencial de membrana Vm e instante t

4.1.4. Corrientes I_{Kr} , I_{Ks}

Ambas corrientes desempeñan un papel fundamental en la repolarización celular tanto en meseta como en la bajada final. La diferencia entre las dos corrientes es el momento en el que se activan sus canales. Los canales de la corriente I_{Kr} se activarán antes que los de la corriente I_{Ks} ya que el umbral de activación es más bajo.

Se calcularán como:

$$IK_r = g_{Kr}(Vm, t)[Vm - E_K] \quad [13]$$

$$g_{Kr} = \sigma_{Kr}\gamma_{Kr}f_{Kr}(Vm, t) \quad [14]$$

$$IK_s = g_{Ks}(Vm, t)[Vm - E_K] \quad [15]$$

$$g_{Ks} = \sigma_{Ks}\gamma_{Ks}f_{Ks}(Vm, t) \quad [16]$$

Donde:

g es la conductancia específica del canal

σ es la densidad de canal

γ es la conductancia unitaria del canal

$f(Vm, t)$ es la fracción de canales abiertos con potencial de membrana Vm e instante t

4.1.5. Corrientes $I_{NaCa_{ss}}$, I_{NaCa_i}

Son las corrientes generadas por el intercambiador sodio/calcio. Aumenta el potencial de acción debido a que genera una corriente entrante.

La corriente que genera el intercambiador se calcula como la suma de las dos corrientes:

$$INaCa_{ss} = g_{NaCa}0.8pApert(z_{Na}J_{Na} + z_{Ca}J_{Ca}) \quad [17]$$

$$INaCa_i = g_{NaCa}0.2pApert(z_{Na}J_{Na} + z_{Ca}J_{Ca}) \quad [18]$$

Donde:

g_{NaCa} es la conductancia del intercambiador

$pApert$ es la probabilidad de que el intercambiador esté abierto

z es la carga del ion que transporta

J es la densidad de corriente del ion que transporta

4.1.6. Corriente I_{NaK}

Corriente generada por la bomba sodio potasio. Genera una corriente saliente que reduce el potencial de acción.

Se calcula como:

$$INaK = pApert(z_{Na}J_{Na} + z_KJ_K) \quad [19]$$

Donde:

$pApert$ es la probabilidad de que la bomba esté abierta

z es la carga del ion que transporta

J es la densidad de corriente del ion que transporta

4.1.7. Corrientes I_{Kb} , I_{Nab} , I_{Cab}

Son corrientes presentes durante todo el potencial de acción.

Se calculan como:

$$IK_b = g_{Kb}(Vm, t)[Vm - E_K] \quad [20]$$

$$g_{Kr} = \sigma_{Kb}\gamma_{Kb}f_{Kb}(Vm, t) \quad [21]$$

$$INa_b = pApert z_{Nab} D_{Nab} \quad [22]$$

$$ICa_b = pApert z_{Cab} D_{Cab} \quad [23]$$

Donde:

$pApert$ es la probabilidad de que la bomba esté abierta

z es la carga del ion que transporta

σ es la densidad de canales del ion

γ es la conductancia unitaria del canal

E_K es el potencial de equilibrio del potasio

D es un factor que depende de la diferencia de concentraciones entre el exterior y el interior de la célula

4.1.8. Corriente I_{pca}

Es la corriente generada por la bomba de calcio, lo cual genera una corriente que reduce el potencial de acción.

Se calcula como:

$$IpCa = g_{pCa}(Vm, t)D' \quad [24]$$

Donde:

g_{pCa} es la conductancia de la bomba

D' es un factor que depende de la diferencia de concentraciones del ion entre el exterior y el interior de la célula

4.1.9. Corriente I_{stim}

Es la corriente que se aplica para estimular a la célula hasta llegar a un determinado umbral.

Tiene una intensidad de 80 μA y una duración de 0.5 mseg

A continuación se indicarán las condiciones iniciales del modelo de O'Hara. Estos valores no variarán durante la simulación.

	Condiciones iniciales	
nao	Concentración extracelular de sodio	140 mMol/L
cao	Concentración extracelular de calcio	1.8 mMol/L
ko	Concentración extracelular de potasio	5.4 mMol/L
R	Constante universal de los gases ideales	8314 J/kmol/K
T	Temperatura	210 K
F	Constante de Faraday	96485 C/mol
L	Longitud de la célula	0.01 cm
rad	Radio de la célula	0.0011 cm
vcell	Volumen celular	$38 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$
Ageo	Área geométrica de la célula	$0.767 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$
Acap	Área capacitiva de la célula	$1.534 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$
vmyo	Volumen del citoplasma	$25.84 \cdot 10^{-6} \mu\text{L} = 0.68 \cdot \text{vcell}$
vnsr	Volumen de la parte reticular del RS	$2.098 \cdot 10^{-6} \mu\text{L} = 0.0552 \cdot \text{vcell}$
vjsr	Volumen de la parte de unión del RS	$0.182 \cdot 10^{-6} \mu\text{L} = 0.0048 \cdot \text{vcell}$
vss	Volumen de la parte subespacial del RS	$0.76 \cdot 10^{-6} \mu\text{L} = 0.02 \cdot \text{vcell}$

Tabla 4.3. Condiciones iniciales del modelo de O'Hara

En una simulación real, las concentraciones extracelulares de los iones varían, pero la variación de la concentración es muy pequeña debido a que el espacio extracelular tiene un volumen muy superior al espacio intracelular. Por lo tanto, se despreciará cualquier cambio de concentraciones en el medio extracelular.

A continuación en la figura 4.4. se indicarán los valores iniciales de las variables de estado. Los valores de estas variables de estado se actualizan por cada potencial de acción simulado.

$V = -87.84$ mV	$a_{CaMK} = 0.000515567$
$[Na^+]_i = 7.23$ mM	$i_{CaMK,fast} = 0.999542$
$[Na^+]_{ss} = 7.23$ mM	$i_{CaMK,slow} = 0.641861$
$[K^+]_i = 143.79$ mM	$d = 2.43015 \cdot 10^{-9}$
$[K^+]_{ss} = 143.79$ mM	$f_{fast} = 1.0$
$[Ca^{2+}]_i = 8.54 \cdot 10^{-5}$ mM	$f_{slow} = 0.910671$
$[Ca^{2+}]_{ss} = 8.43 \cdot 10^{-5}$ mM	$f_{Ca,fast} = 1.0$
$[Ca^{2+}]_{nsr} = 1.61$ mM	$f_{Ca,slow} = 0.99982$
$[Ca^{2+}]_{jsr} = 1.56$ mM	$j_{Ca} = 0.999977$
$m = 0.0074621$	$n = 0.00267171$
$h_{fast} = 0.692591$	$f_{CaMK,fast} = 1.0$
$h_{slow} = 0.692574$	$f_{Ca,CaMK,fast} = 1.0$
$j = 0.692477$	$X_{r,fast} = 8.26608 \cdot 10^{-6}$
$h_{CaMK,slow} = 0.448501$	$X_{r,slow} = 0.453268$
$j_{CaMK} = 0.692413$	$X_{s1} = 0.270492$
$m_L = 0.000194015$	$X_{s2} = 0.0001963$
$h_L = 0.496116$	$X_{K1} = 0.996801$
$h_{L,CaMK} = 0.265885$	$J_{rel,NP} = 2.53943 \cdot 10^{-5}$ mM/ms
$a = 0.00101185$	$J_{rel,CaMK} = 3.17262 \cdot 10^{-7}$ mM/ms
$i_{fast} = 0.999542$	$CaMK_{trap} = 0.0124065$
$i_{slow} = 0.589579$	

Figura 4.4. Valores iniciales de las variables de estado del modelo de o'Hara

Como se comentó anteriormente, el modelo original de O'Hara no incluye una formulación de los canales de potasio sensibles a ATP, por lo que se incorporó al programa la versión de Ferrero et al. adaptada para células humanas. La formulación de la corriente es la siguiente:

$$I_{K_{ATP}} = g_{K_{ATP}}(Vm, t)[Vm - E_{K_{ATP}}] \quad [25]$$

$$g_{K_{ATP}} = \sigma_{K_{ATP}} \gamma_{K_{ATP}} f_{K_{ATP}}(Vm, t) \quad [26]$$

Donde:

g es la conductancia específica del canal

σ es la densidad de canal

γ es la conductancia unitaria del canal

$f(Vm, t)$ es la fracción de canales abiertos con potencial de membrana Vm e instante t

No existen datos experimentales sobre la densidad de canales de potasio sensibles al ATP existentes en célula miocárdica humana. Pero sí se conoce que a los 10 minutos de isquemia el APD90 se reduce un 50%. Por lo tanto mediante variaciones de la densidad de canales se obtiene que el valor estimado es de 1 canal/ μm^2 . Además:

$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + ([ATP]_i / K_m)^H} \quad [27]$$

En el ser humano la variable de máxima inhibición (K_m) y el coeficiente de Hill (H) varían siguiendo la tesis publicada por Heidenreich (Heindereich, EA, 2009).

Este último cambio, permite la simulación no solo de un corazón sano, sino también permite la simulación del potencial de acción cardíaco en isquemia, ya que, estos canales se abrirán cuando la célula baje su concentración de ATP, es decir, cuando la célula tiene un déficit de oxígeno.

4.2. Módulo "main"

El módulo main está codificado en un fichero *.m que permite controlar la resolución de las ecuaciones diferenciales del modelo. La salida de este fichero es el vector tiempo y por otro lado, una matriz donde se guardan todas las variables de estado de la simulación después de actualizarlas en el fichero model.

En primer lugar se introducen las condiciones iniciales de las variables de estado, también la frecuencia del pulso y el número de pulsos de la simulación. A continuación, la función llama al fichero model que simula todos los potenciales de acción que se le ha indicado menos el último. Este último lo simulará aparte para guardar los resultados en una variable para después graficarla, es decir, se grafica únicamente el último pulso de la simulación.

Finalmente, el programa desarrollado queda como una interfaz gráfica relacionada a unos ficheros que operan en Matlab y generan unas simulaciones que se representan en gráficas de una señal respecto del tiempo.

Se podrán realizar diferentes protocolos de simulación variando los campos seleccionados en la interfaz:

- BCL (Basic Cycle Length) será el tiempo que transcurre entre dos simulaciones de potenciales de acción celulares, es decir, controlaremos la frecuencia cardíaca.
- Número de potenciales de acción de la simulación.
- Señal que se quiere representar (V_m , i_{KATP} , i_{NA} , etc.).
- Número de potenciales de acción que se quieren representar en la gráfica.
- Minuto de isquemia.

Se debe tener en cuenta que la isquemia no es un fenómeno que ocurra simultáneamente, cuando la célula deja de recibir sangre, las concentraciones intracelulares de MgATP van disminuyendo mientras que las concentraciones de MgADP van aumentando hasta un límite. Este límite se suele alcanzar sobre los 9-10 minutos de isquemia. En la figura 4.5. se indica la variación de éstas concentraciones durante los primeros 9 minutos de isquemia.

Además esta progresión se puede simplificar a una progresión lineal (Rodríguez-Sinovas, Cinca, 1999), por lo tanto se ha dividido esta progresión en diez partes donde el minuto 0 son las concentraciones de la célula en normoxia, y el minuto 9 son las concentraciones celulares en isquemia aguda.

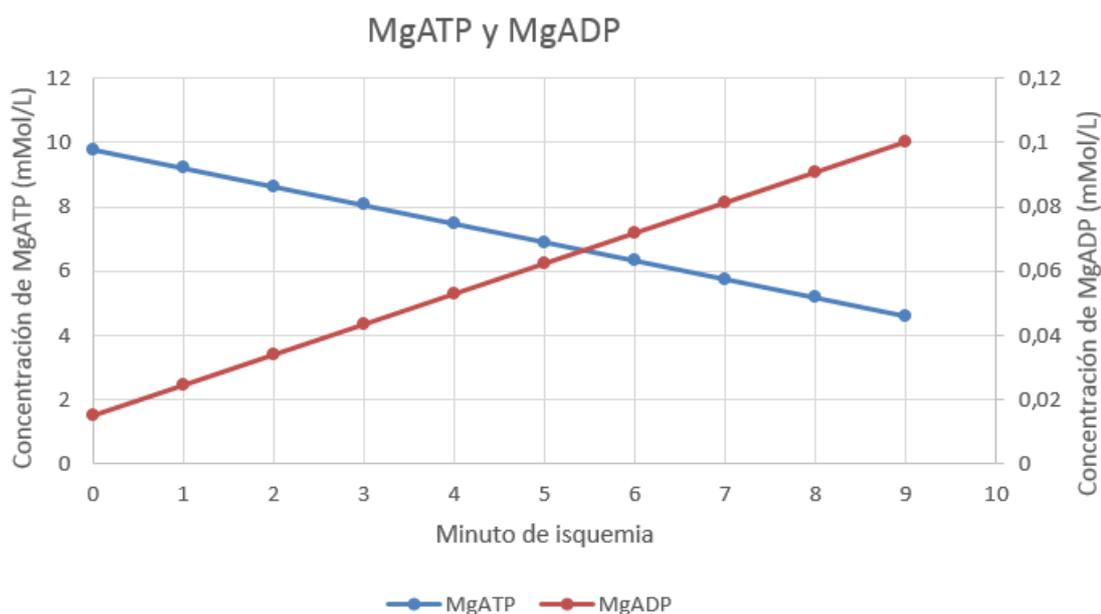


Figura 4.5. Variación de las concentraciones de MgATP y MgADP intracelulares

4.3. Efecto de los canales de potasio sensibles al ATP en los biomarcadores proarrítmicos.

4.3.1. Triangulación relativa

La triangulación es un valor que permite conocer la forma que tiene el potencial de acción. El cálculo se obtiene de calcular la diferencia entre el APD90 y el APD30 del potencial de acción celular. Esta diferencia de tiempos nos permite conocer información sobre la bajada de potencial en la repolarización celular. Para obtener información de este valor se debe normalizar dividiendo el valor por el APD90.

Un pulso que contenga un menor valor de triangulación respecto su APD90 tendrá una forma más rectangular, es decir, tendrá una bajada más brusca, mientras si contiene una mayor triangulación respecto su APD90 será un potencial de acción con forma más triangular lo que provoca EAD's (early afterdepolarization) que consiste en una repolarización previa a la repolarización de las células vecinas (Saiz J, 1999), esto puede provocar diferencias de potencial que creen corrientes que, a su vez, provoquen la creación de potenciales de acción prematuros que es un factor de riesgo proarrítmico.

4.3.2. Curvas de restitución

Es la representación del APD90 del potencial de acción frente al DI o intervalo diastólico el cual se calcula restando el BCL menos el APD90.

Un indicador proarrítmico es que la pendiente de estas curvas de restitución sea mayor que 1 aunque esta afirmación no está apoyada por muchos investigadores y existe un poco de controversia

entre la comunidad científica. Franz (Franz, 2003) afirma que una pendiente reducida (menor que 1) no necesariamente elimina los riesgos de contraer una arritmia.

4.3.3. Cambios en el potencial de membrana y en la concentración de calcio intracelular

La apertura de los canales de potasio sensibles al ATP también modifica diferentes señales como el potencial de membrana y la concentración intracelular de calcio.

Estas modificaciones pueden provocar diferencias de potencial entre esta zona afectada y las zonas vecinas, por lo tanto se provocará una corriente que, si es suficientemente intensa puede generar un potencial prematuro que se puede propagar y provocar una arritmia que haga que el miocardio se contraiga irregularmente y esto puede dar lugar a una taquicardia ventricular.

Por lo tanto, es un factor que se debe tener en cuenta. Se investigará el efecto de apertura de dichos canales en las señales del potencial de membrana y de la concentración de calcio intracelular a diferentes frecuencias cardíacas.

5. Resultados y discusión

5.1. Estabilización de la célula

Para comenzar a interpretar resultados primero se necesita conocer cuál es el número mínimo de potenciales de acción necesarios para que la célula se estabilice. Para ello tomaremos como valores de referencia el sodio intracelular y el calcio intracelular ya que son los dos valores que más tardan en estabilizarse.

Se simularán 1000 potenciales de acción a un BCL de 1000 ms.

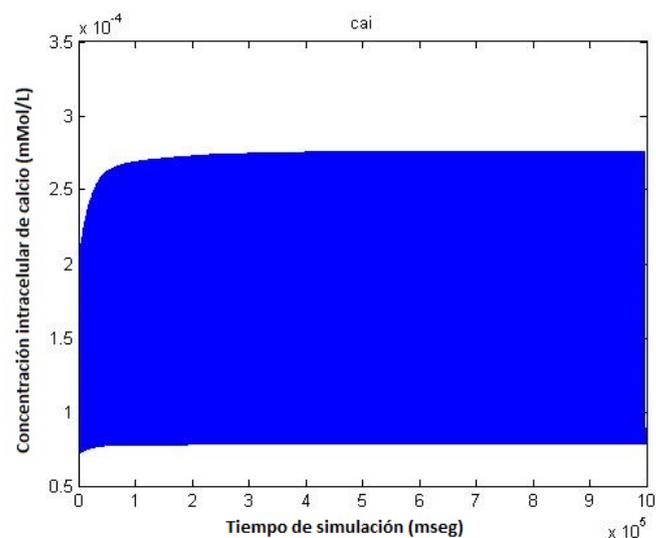


Figura 5.1. Concentración intracelular de calcio a lo largo de 1000 simulaciones

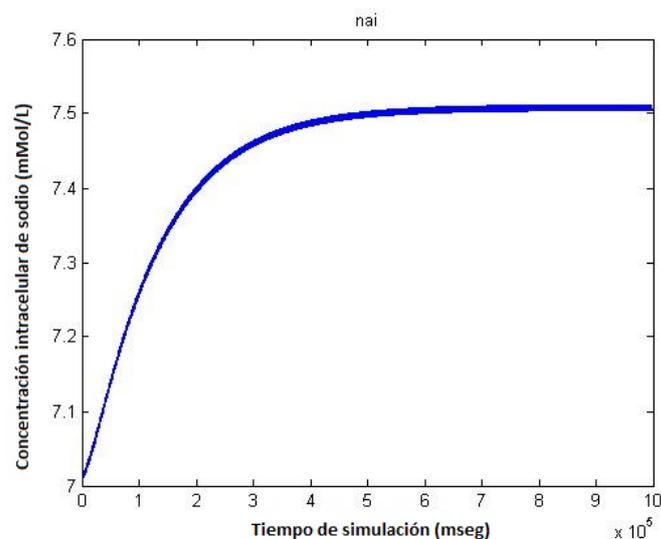


Figura 5.2. Concentración intracelular de sodio a lo largo de 1000 simulaciones

Se observa en las figuras 5.1. y 5.2. que el calcio se estabiliza más temprano por lo tanto el número mínimo de potenciales de acción para estabilizar a la célula dependerá de la concentración de sodio intracelular respecto al tiempo.

Las concentraciones de sodio intracelular van variando con el tiempo desde 7.015 mMol/L hasta 7.51 mMol/L, si se toma como valor cuando se llega al 95% de esta variación (7.485 mMol/L), éste se alcanzará a los $3.73 \cdot 10^5$ ms. Por lo tanto el número mínimo de potenciales de acción para estabilizar a la célula será de 373.

5.2. Biomarcadores

5.2.1. Potencial de membrana y calcio intracelular

En primer lugar se obtendrán los resultados obtenidos al simular el potencial de membrana y la concentración de calcio al aumentar el minuto de isquemia, lo que es lo mismo que decir que se aumenta la fracción de canales de potasio sensibles al ATP abiertos.

Esta simulación se realizará a diferentes frecuencias cardíacas para comprobar si un mayor tiempo para que el miocardio se repolarice afecta en algo al potencial de membrana y a la concentración intracelular de calcio.

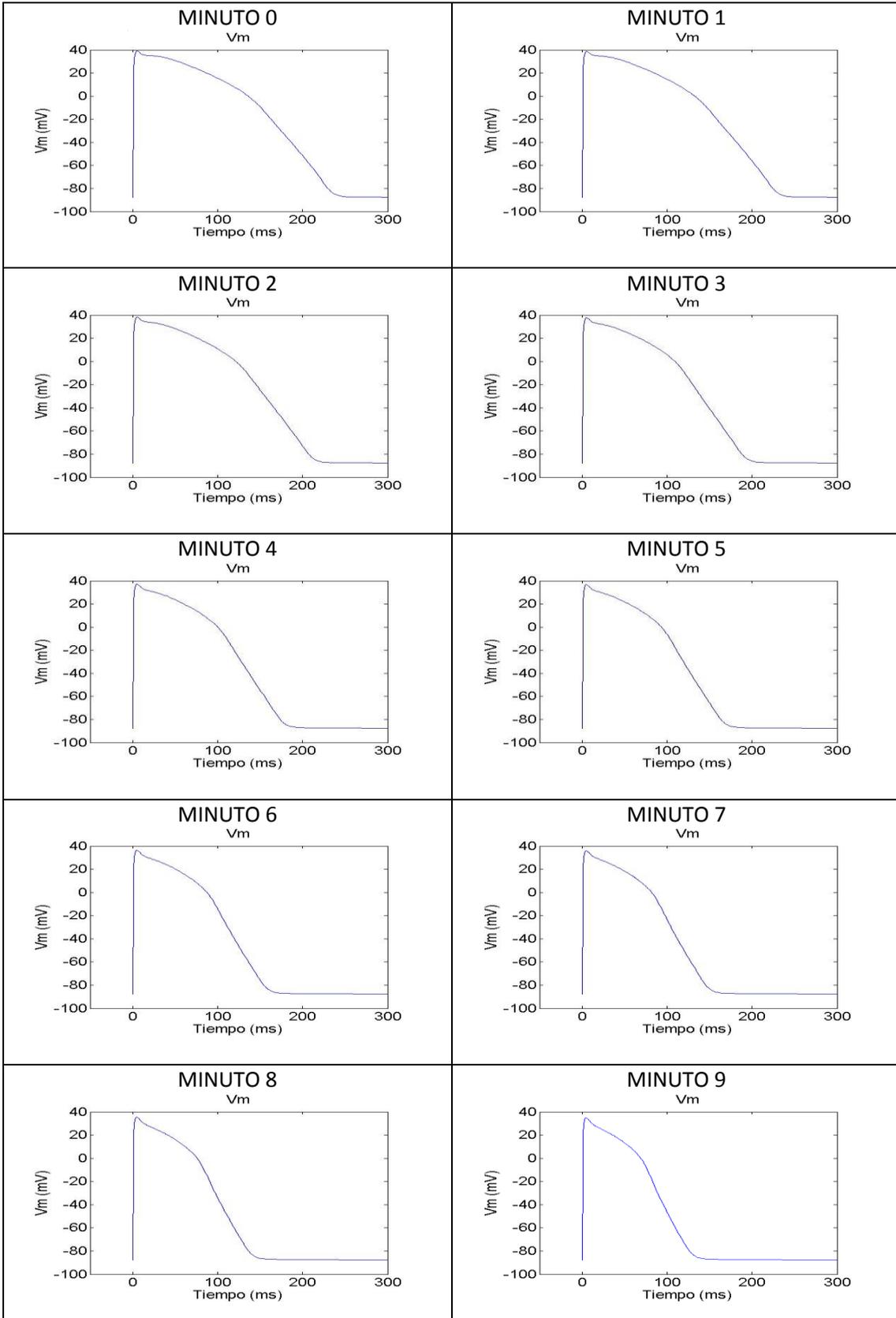


Tabla 5.3. Simulación de potencial de membrana al aumentar el minuto de isquemia con BCL 400 ms

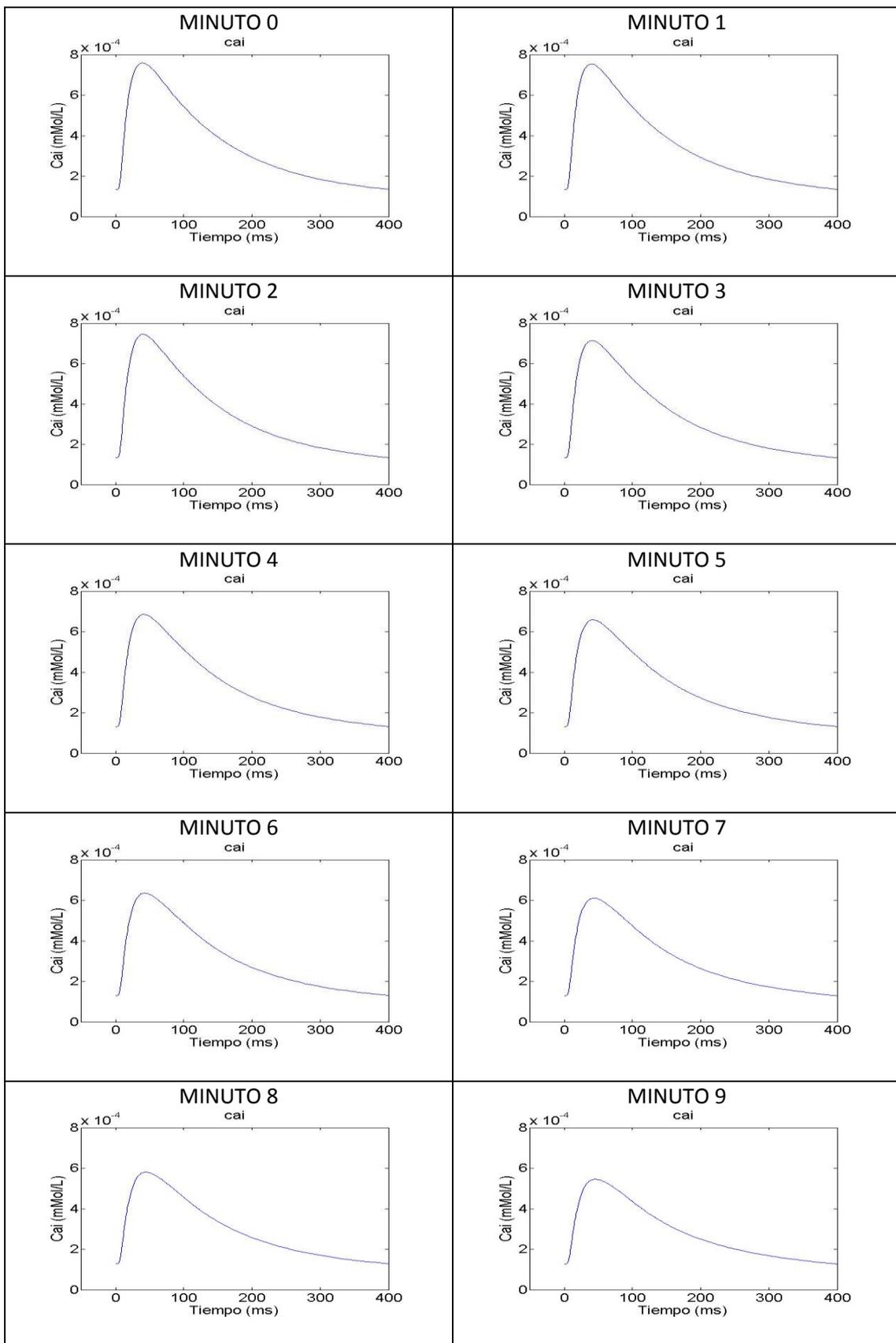


Tabla 5.4. Simulación de la concentración calcio intracelular al aumentar el minuto de isquemia con BCL 400 ms

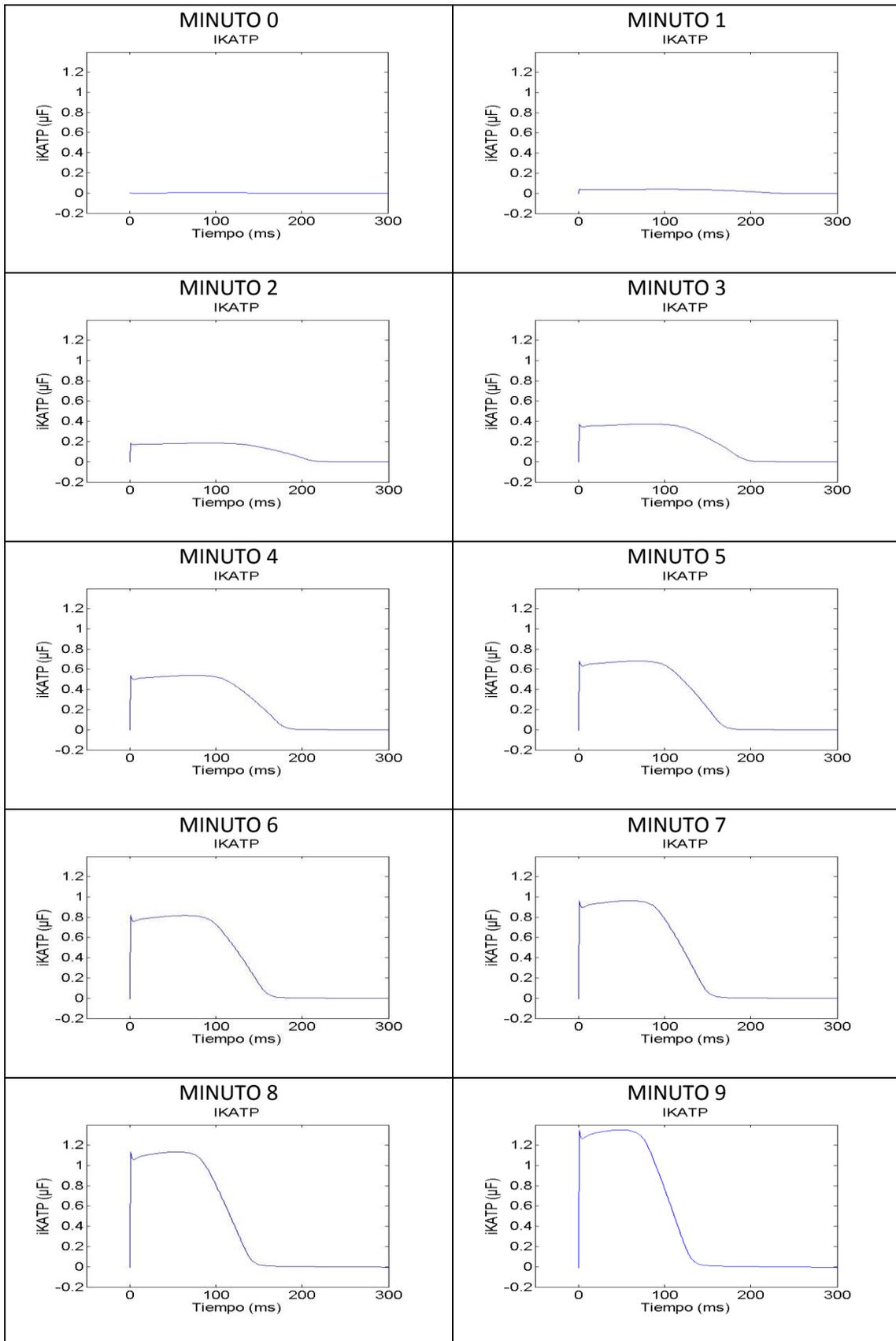


Tabla 5.5. Simulación de la corriente IKATP al aumentar el minuto de isquemia con BCL 400 ms

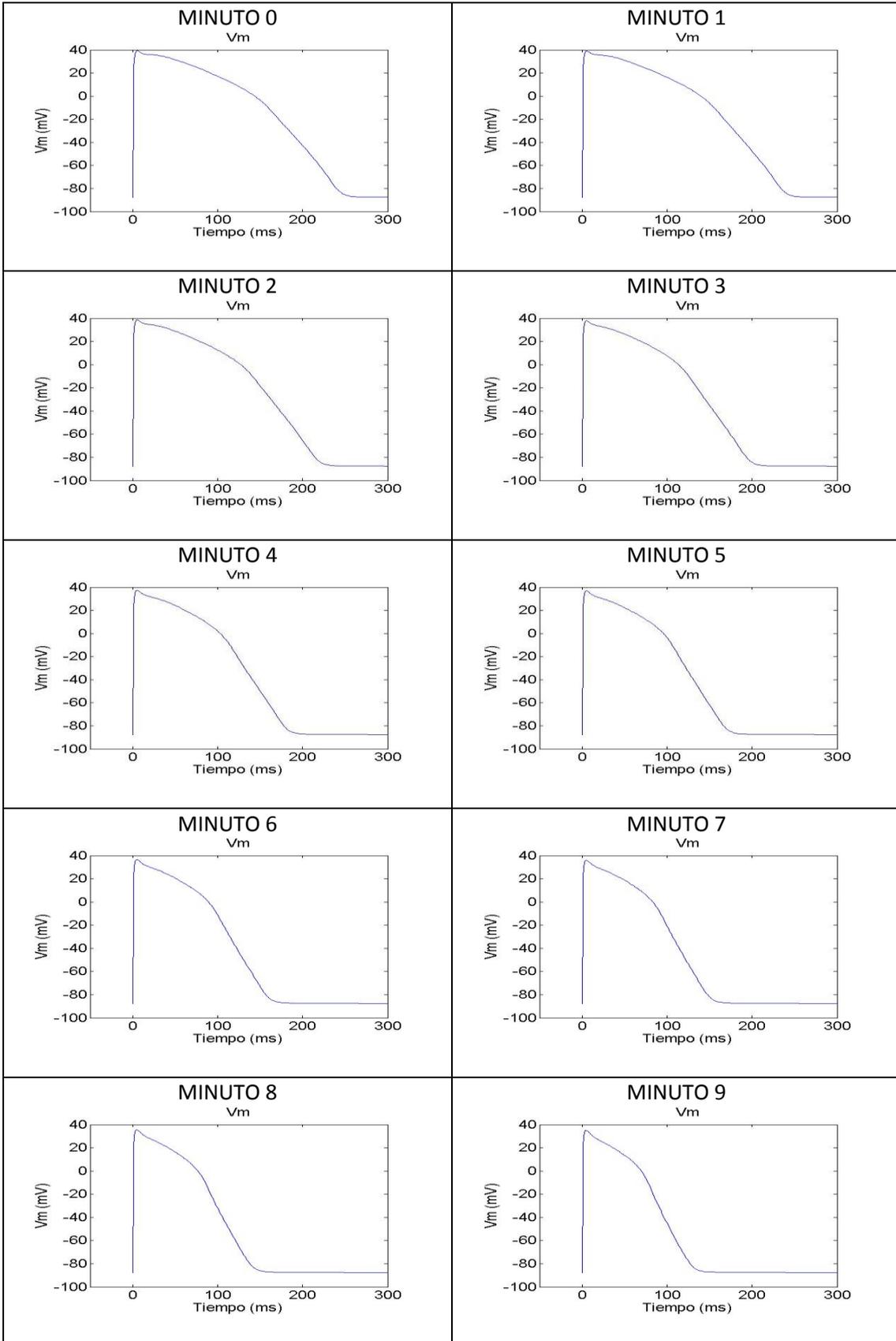


Tabla 5.6. Simulación del potencial de membrana al aumentar el minuto de isquemia con BCL 500 ms

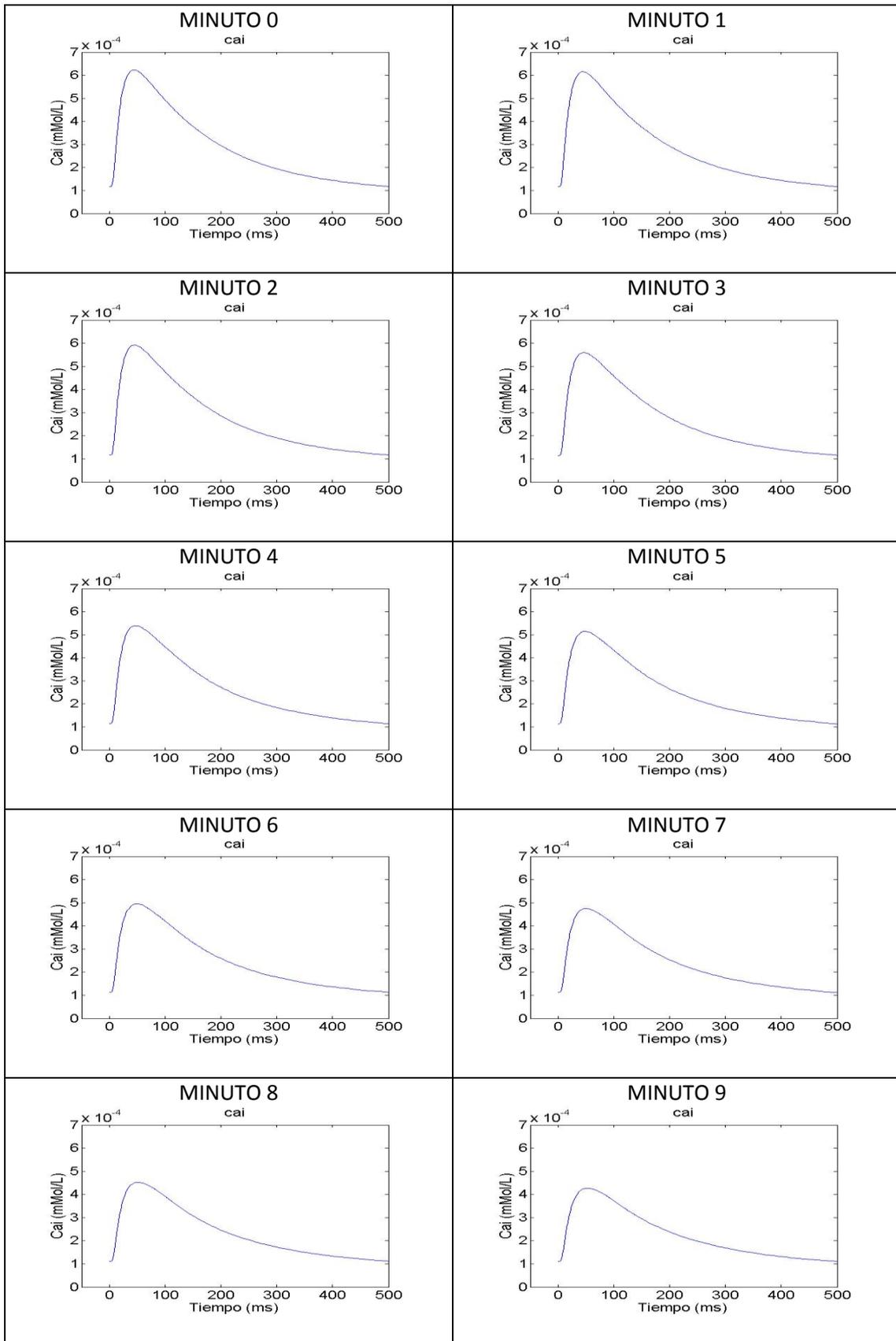


Tabla 5.7. Simulación de la concentración de calcio intracelular al aumentar el minuto de isquemia con BCL 500 ms

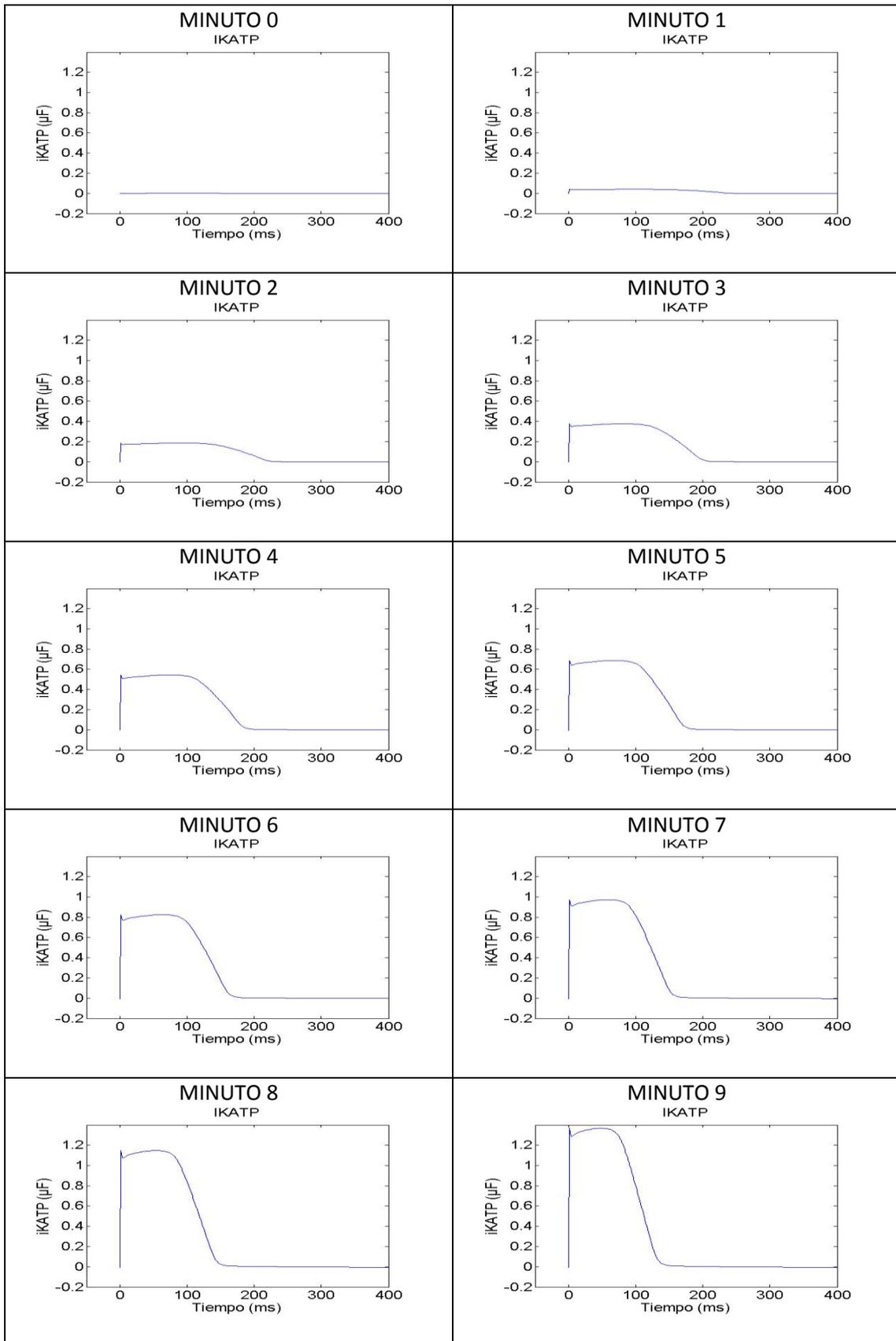


Tabla 5.8. Simulación de la corriente i_{KATP} al aumentar el minuto de isquemia con BCL 500 ms

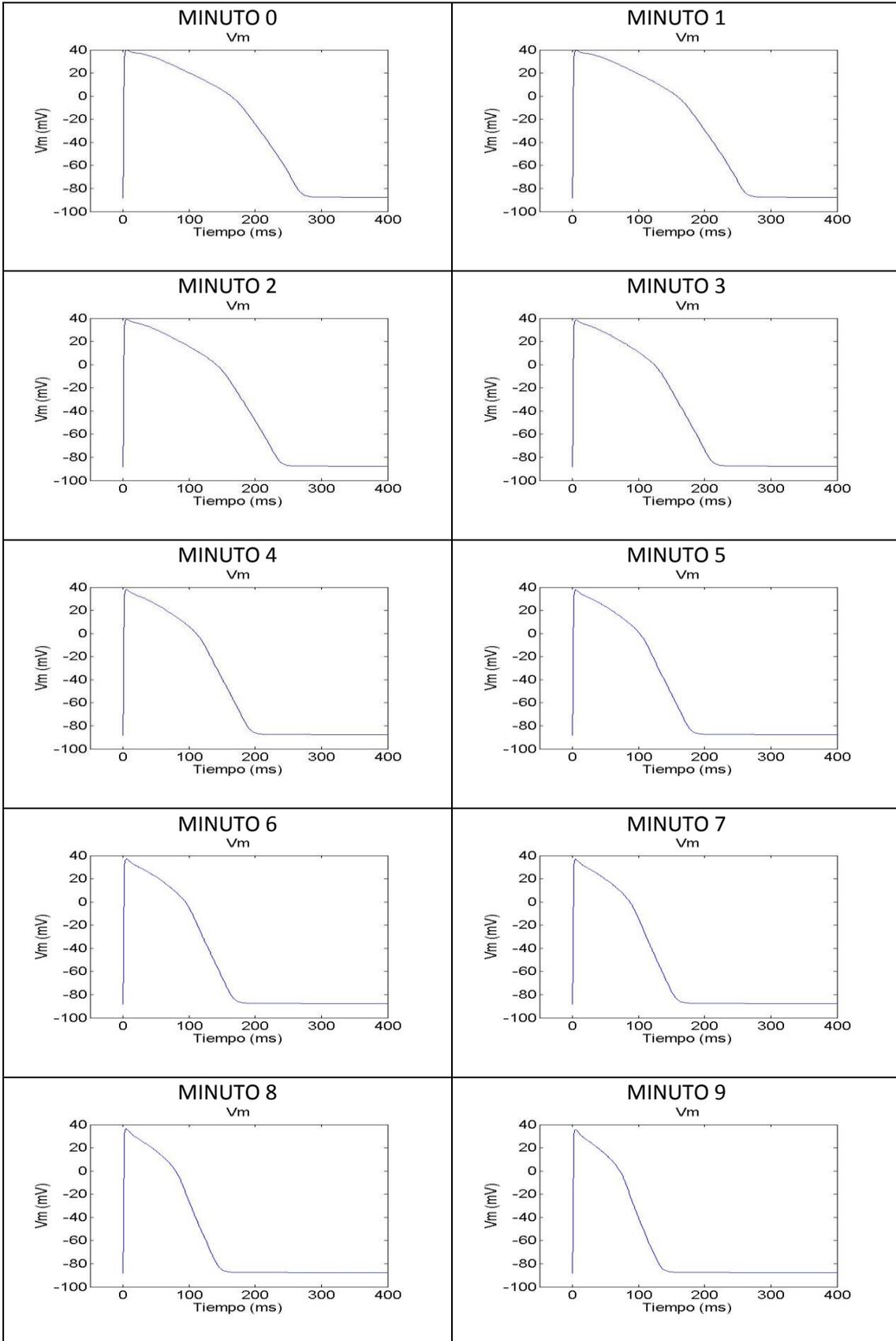


Tabla 5.9. Simulación del potencial de membrana al aumentar el minuto de isquemia con BCL 800 ms

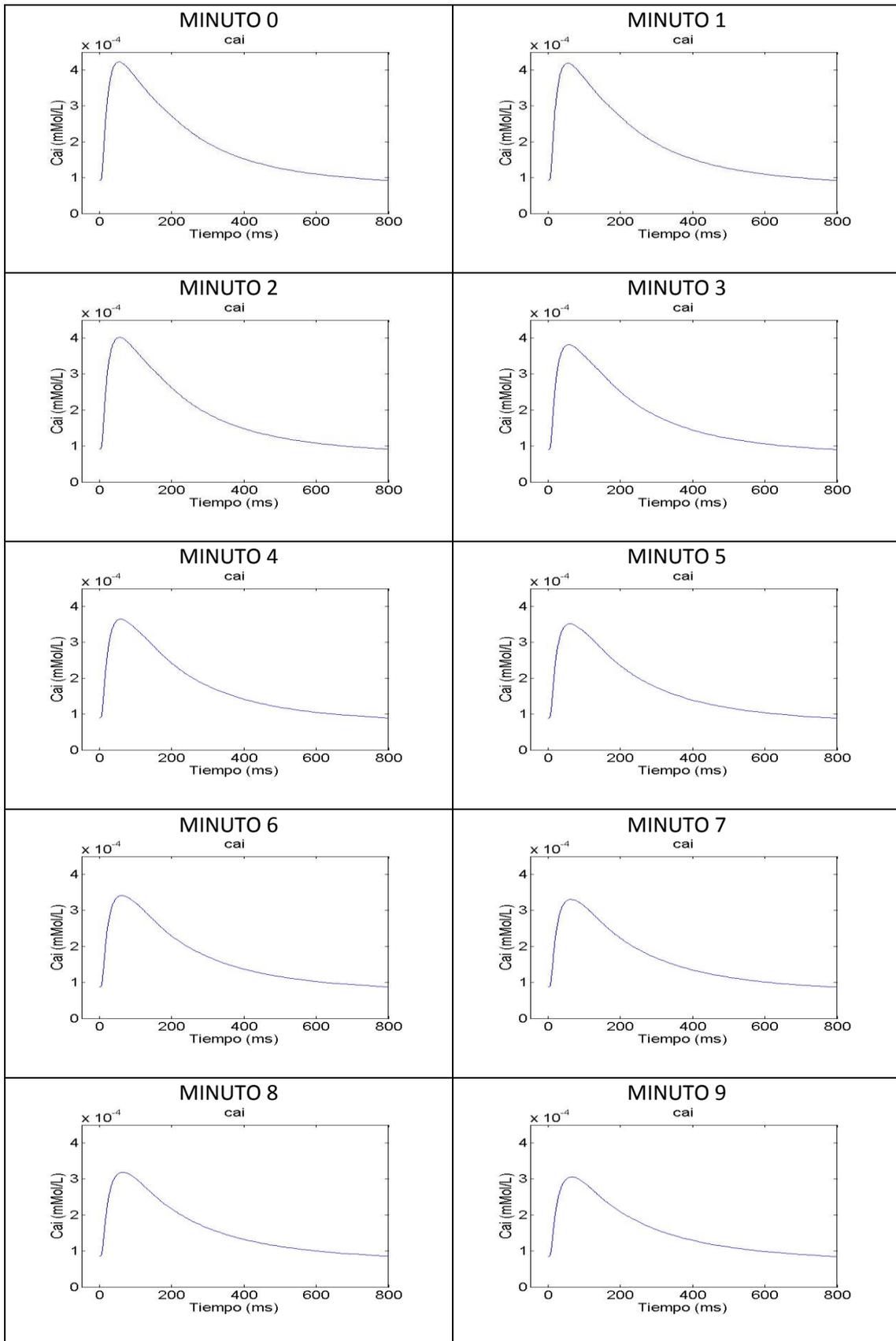


Tabla 5.10. Simulación de la concentración calcio intracelular al aumentar el minuto de isquemia con BCL 800 ms

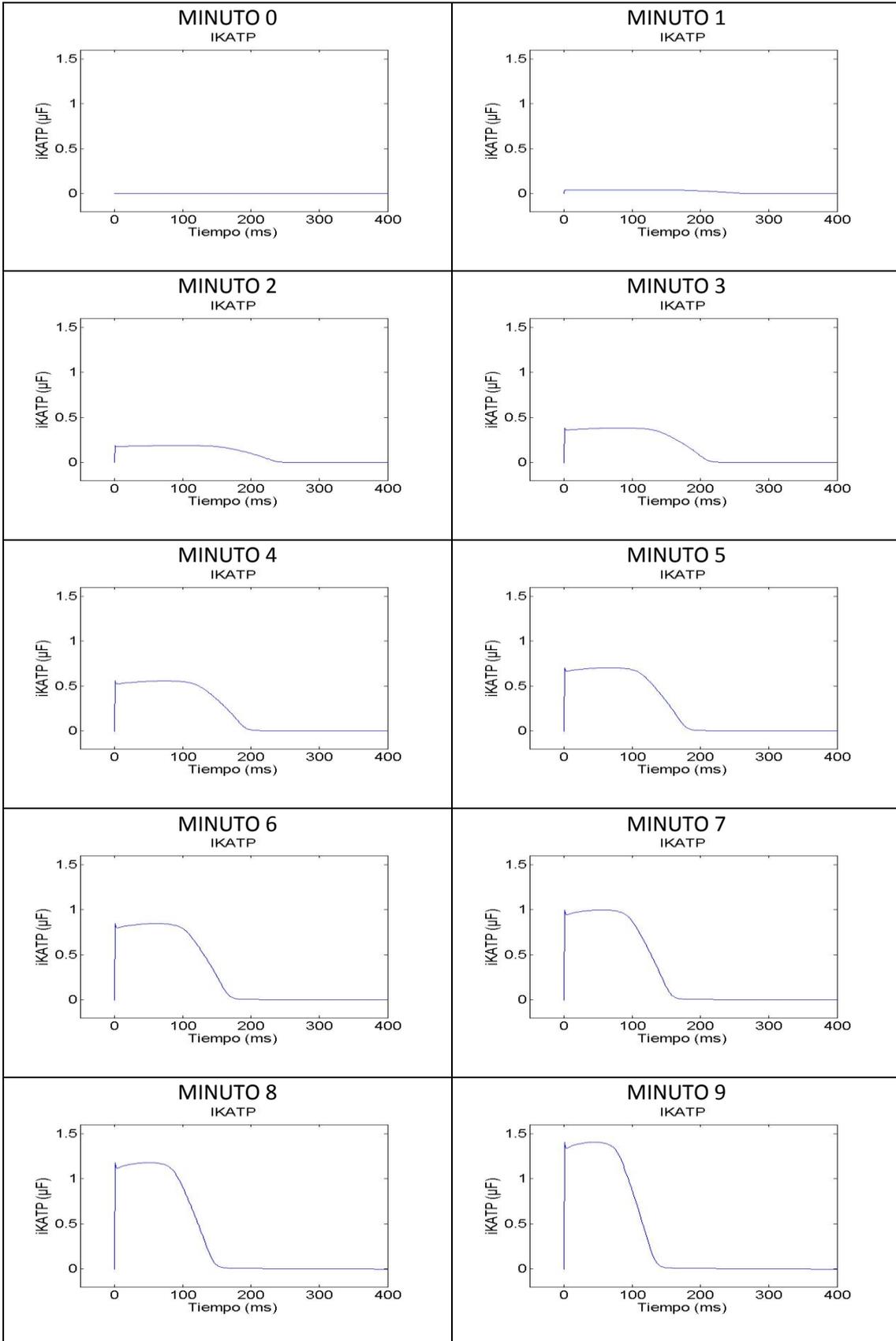


Tabla 5.11. Simulación de la corriente IKATP al aumentar el minuto de isquemia con BCL 800 ms

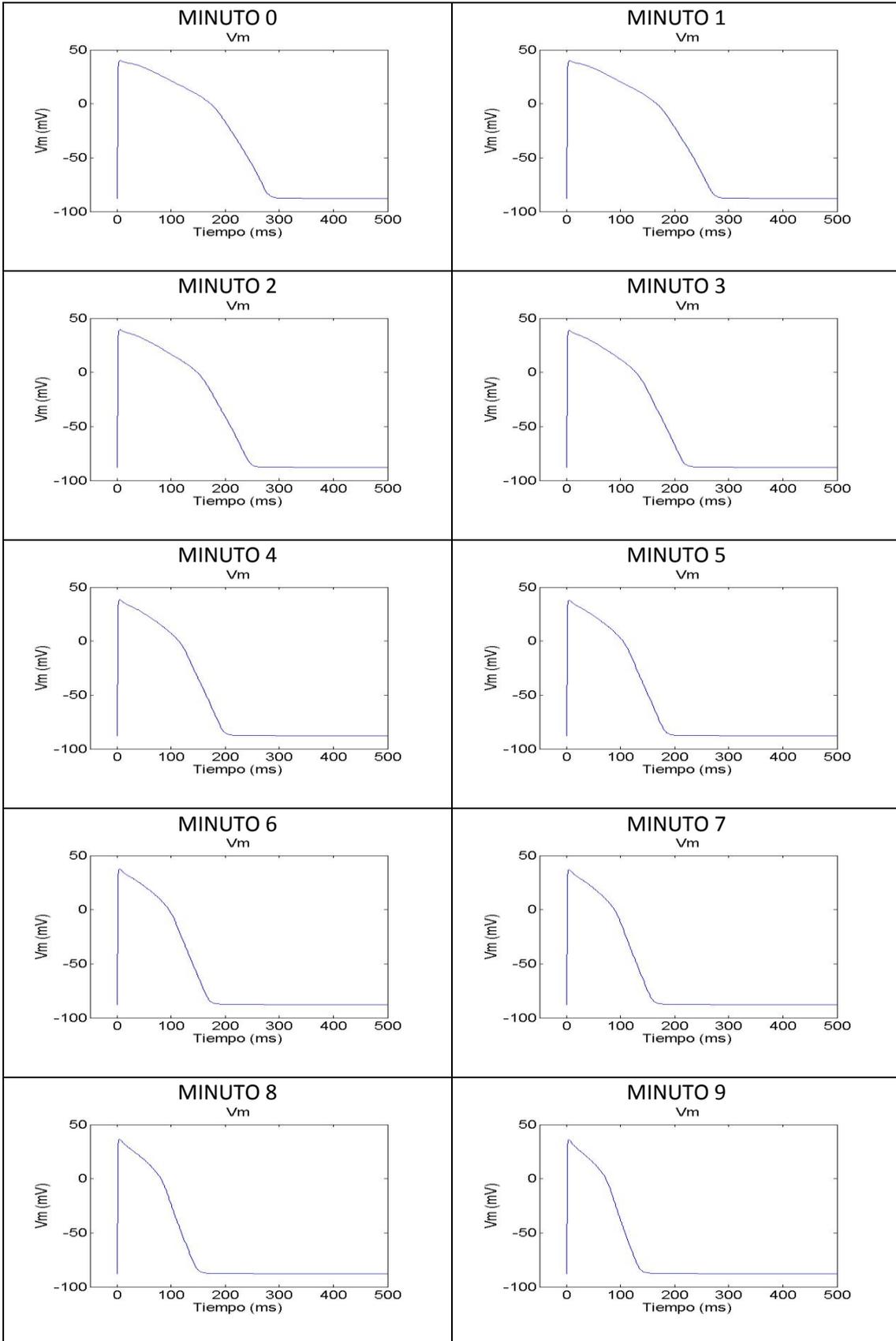


Tabla 5.12. Simulación del potencial de membrana al aumentar el minuto de isquemia con BCL 1000 ms

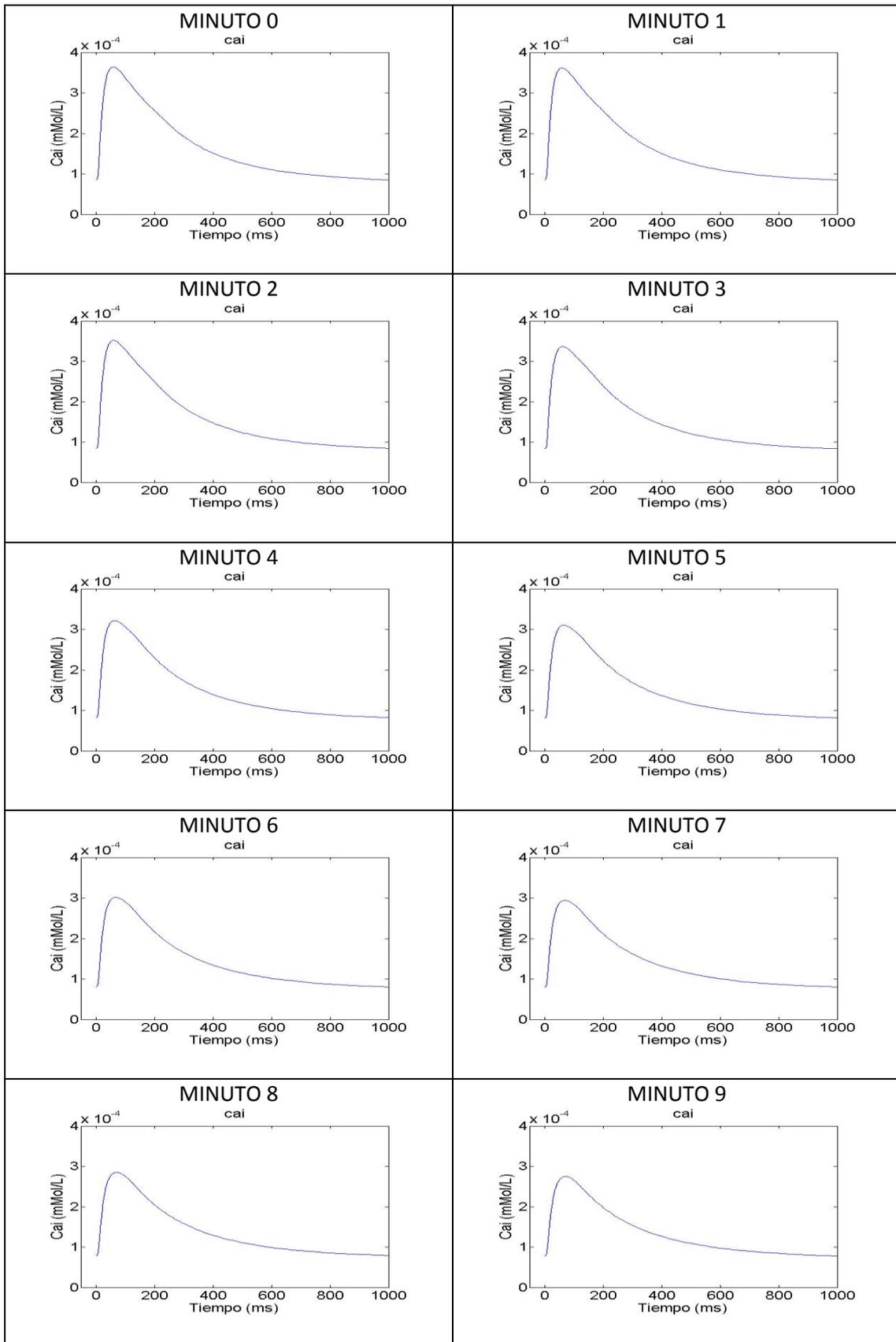


Tabla 5.13. Simulación de la concentración de calcio intracelular al aumentar el minuto de isquemia con BCL 1000 ms

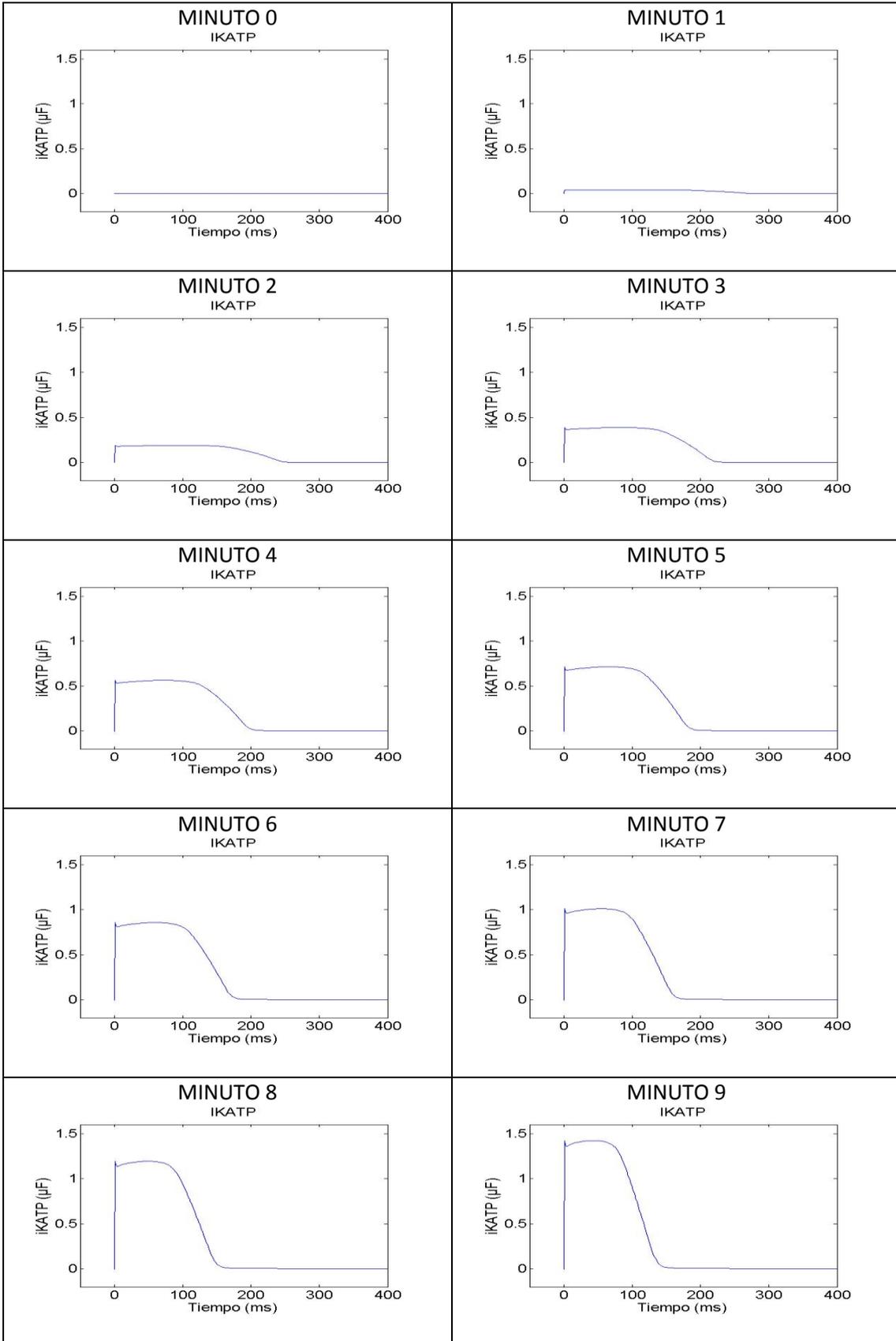


Tabla 5.14. Simulación de la corriente IKATP al aumentar el minuto de isquemia con BCL 1000 ms

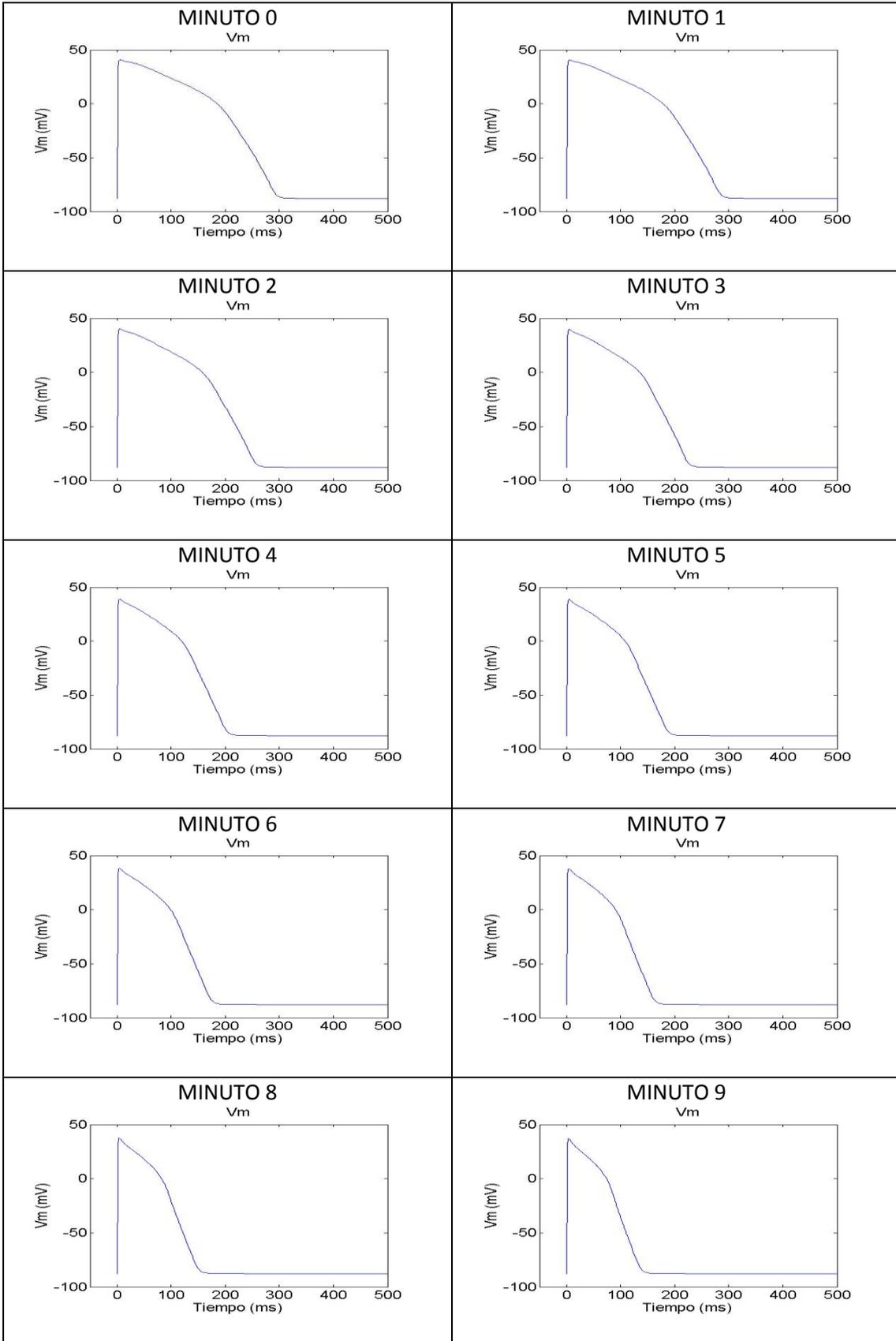


Tabla 5.15. Simulación del potencial de membrana al aumentar el minuto de isquemia con BCL 1500 ms

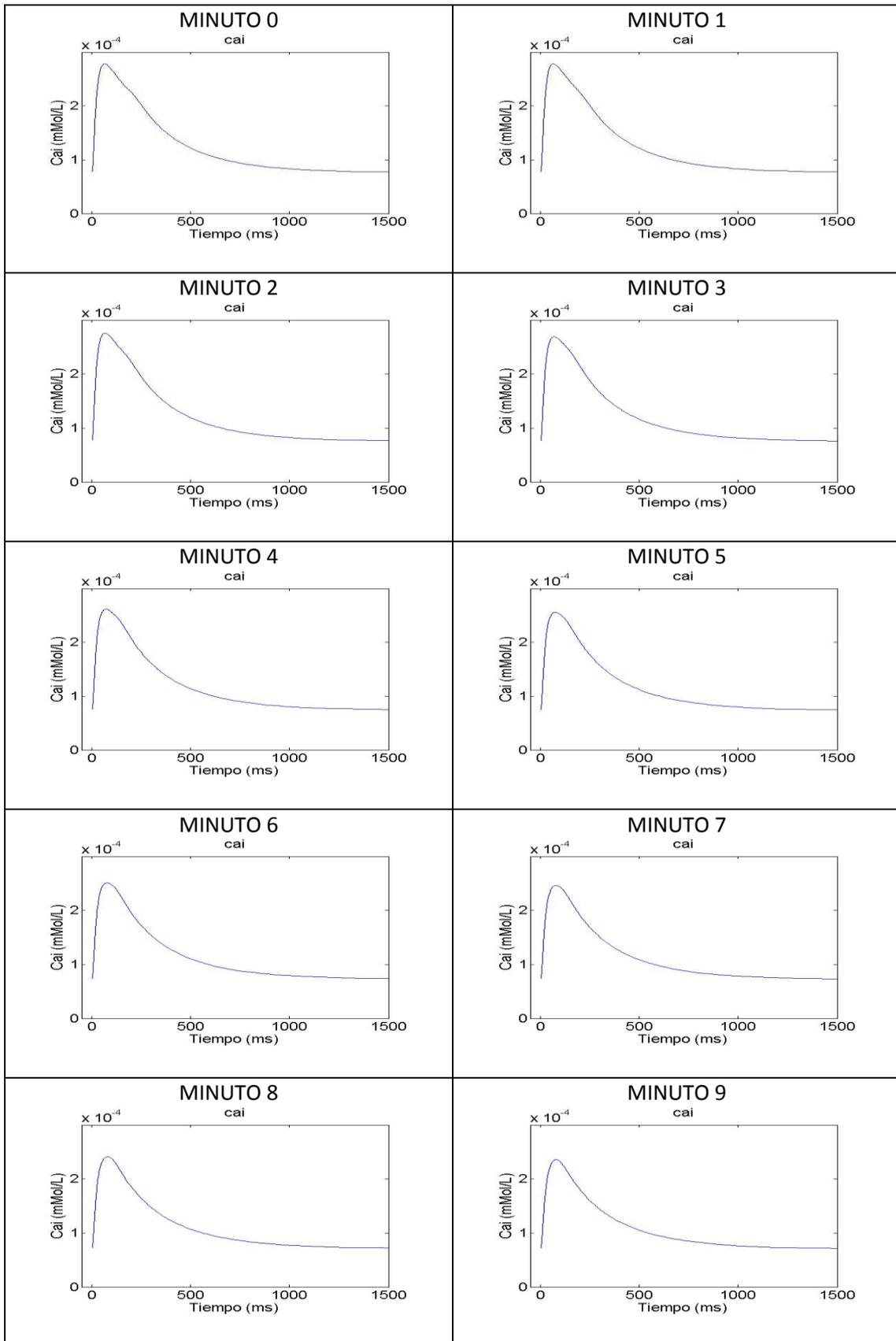


Tabla 5.16. Simulación de la concentración de calcio intracelular al aumentar el minuto de isquemia con BCL 1500 ms

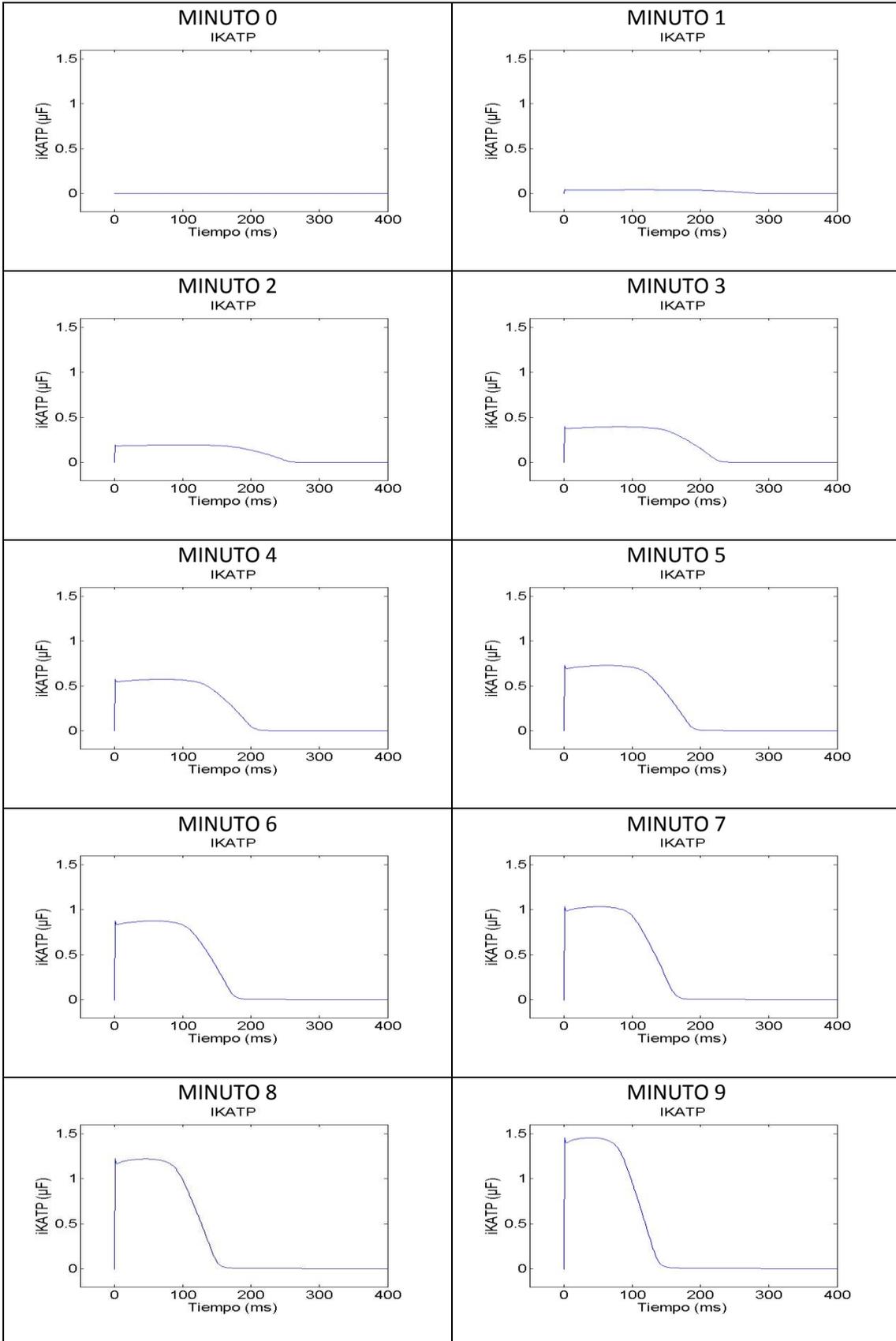


Tabla 5.17. Simulación de la corriente i_{KATP} al aumentar el minuto de isquemia con BCL 1500 ms

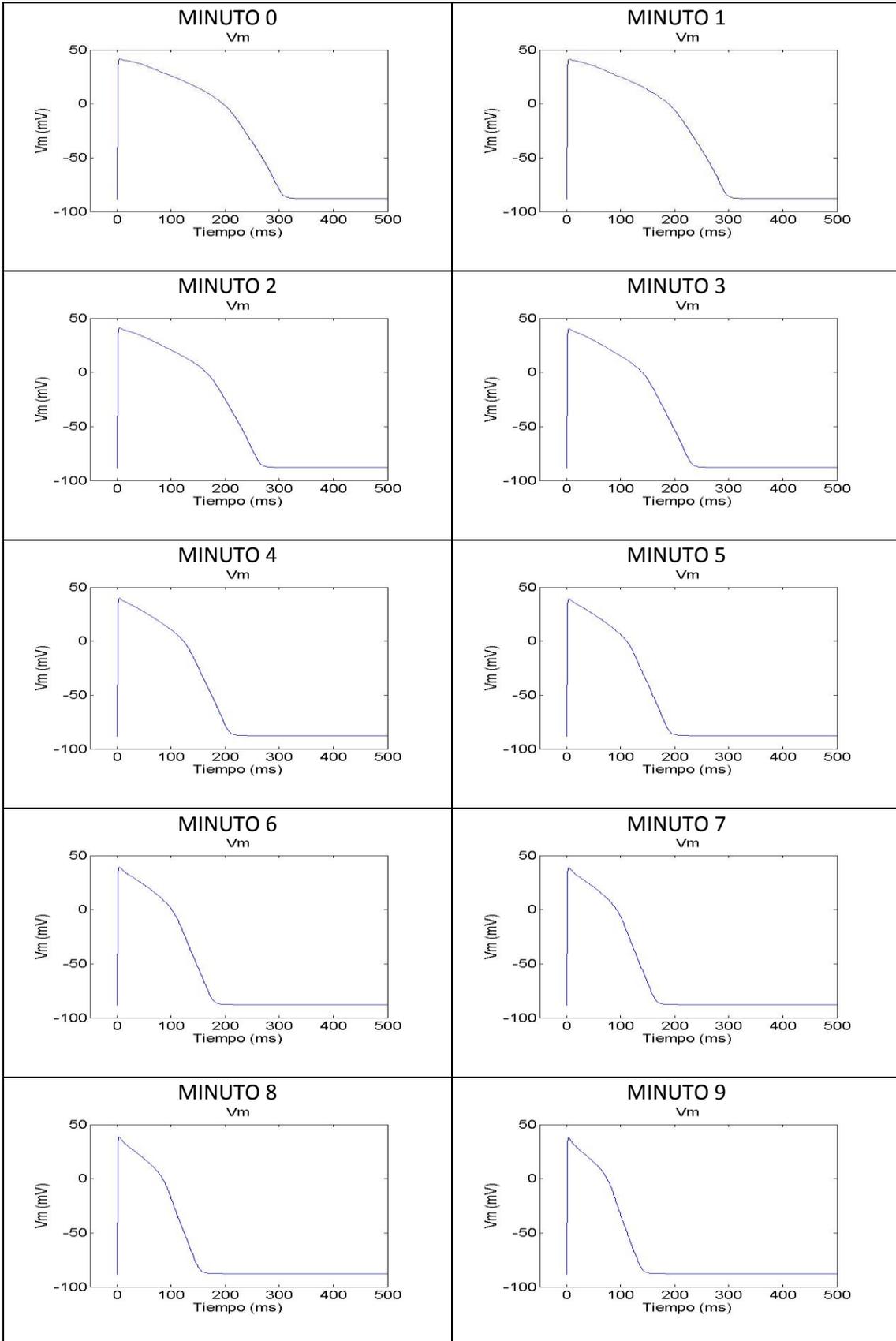


Tabla 5.18. Simulación del potencial de membrana al aumentar el minuto de isquemia con BCL 2500 ms

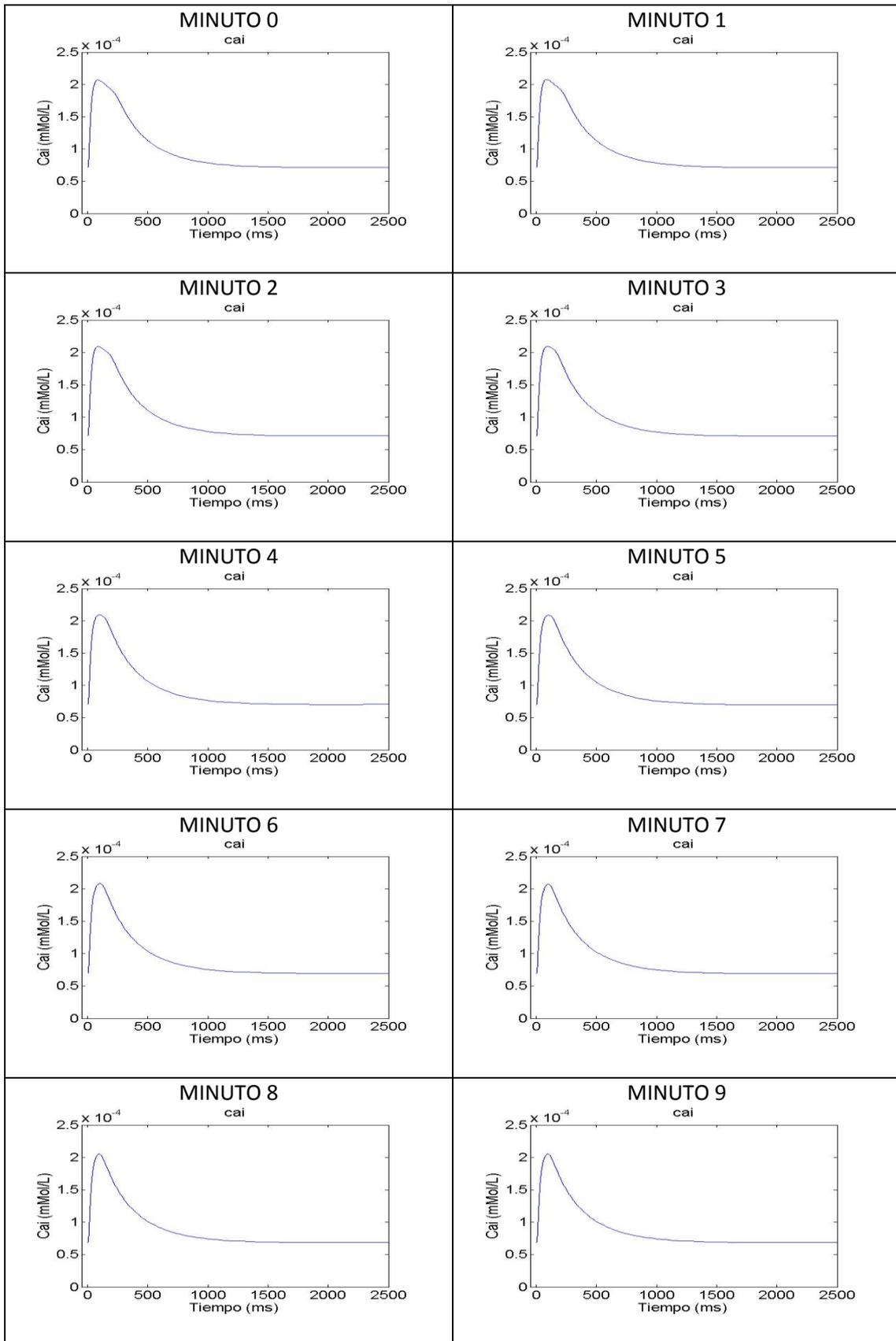


Tabla 5.20. Simulación la concentración de calcio intracelular al aumentar el minuto de isquemia con BCL 2500 ms

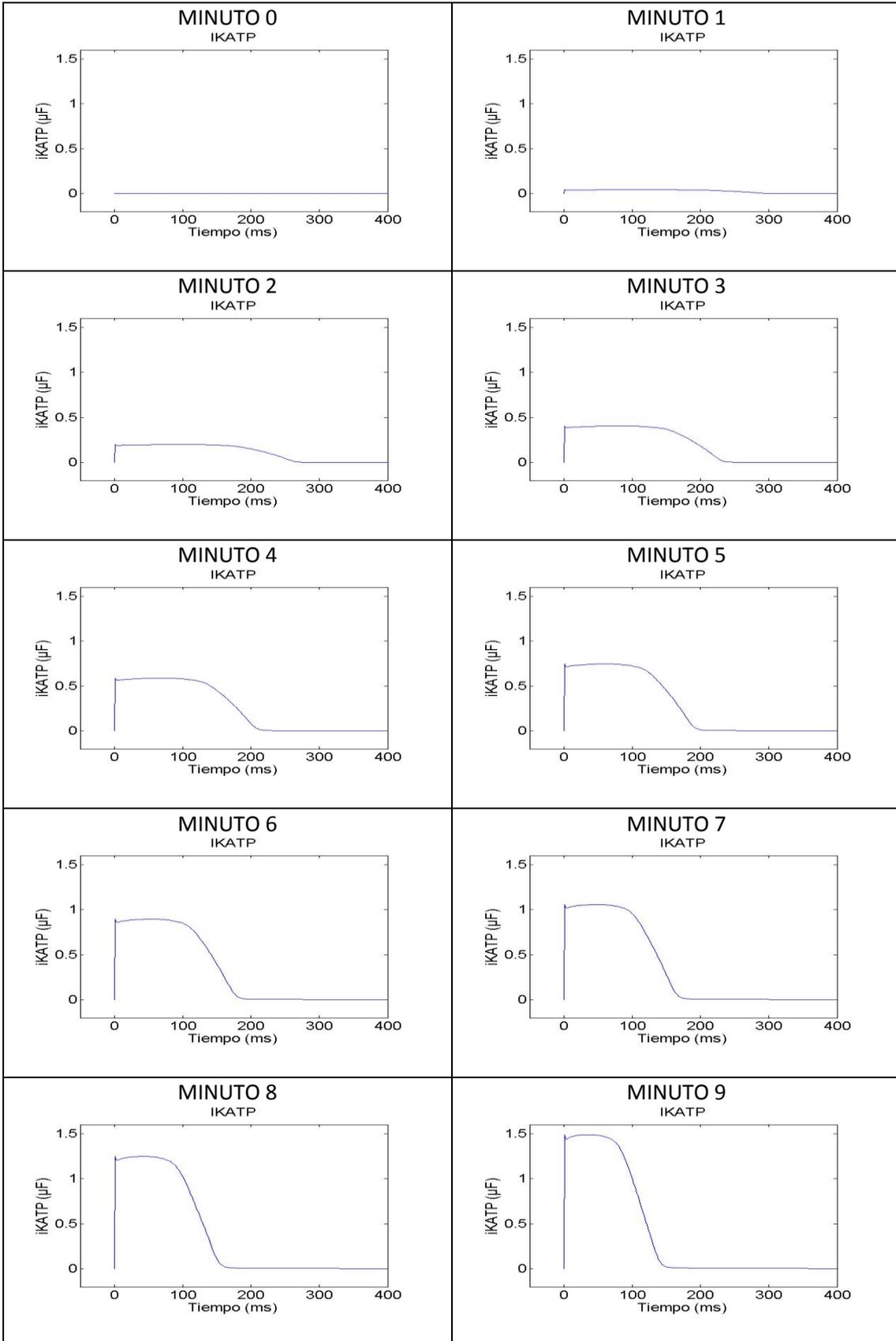


Tabla 5.21. Simulación de la corriente i_{KATP} al aumentar el minuto de isquemia con BCL 2500 ms

Después de visualizar estas gráficas se pueden obtener varios resultados referidos a los biomarcadores:

En primer lugar se aprecia en la figura 5.22. cómo a medida que aumenta la fracción de canales abiertos de potasio sensible al ATP el potencial de membrana disminuye tanto su amplitud como su duración.

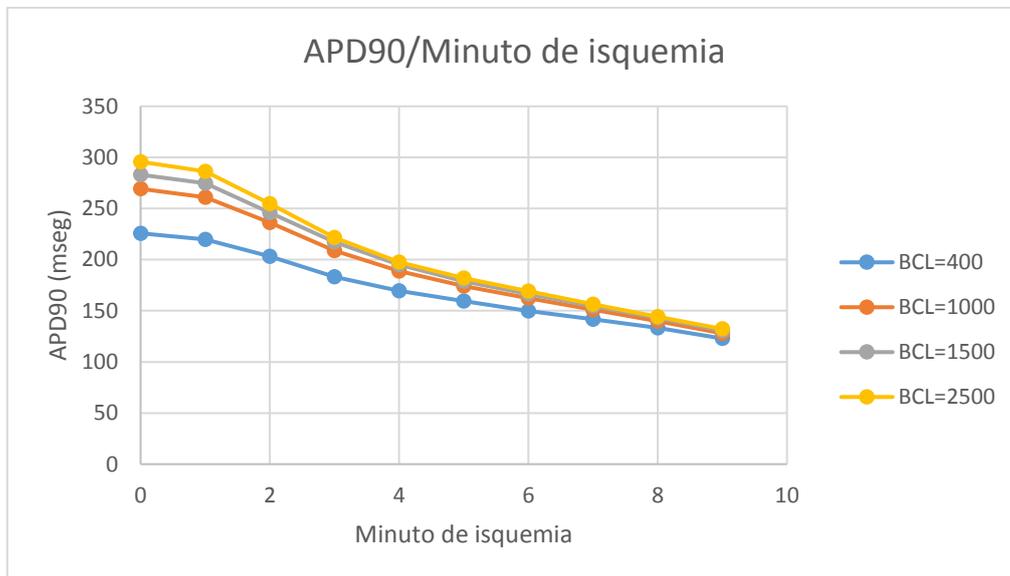


Figura 5.22. Representación del APD90 del potencial de acción respecto al minuto de isquemia diferenciando distintas frecuencias cardíacas

Este resultado se entiende debido a que la apertura de estos canales de potasio transportan el potasio intracelular al medio extracelular lo que provoca que se reduzca el potencial de membrana ya que se sacan al exterior iones cargados positivamente.

Esta bajada durante la repolarización es muy contundente, ya que se observa que pueden haber diferencias en la duración del potencial entre el minuto 0 de isquemia y el minuto 9 de isquemia de hasta un 50% de la duración total aproximadamente.

Esta reducción de la duración del potencial puede ser muy peligrosa ya que puede provocar que las células se repolaricen antes de debido y que se creen diferencias de potencial entre la célula isquémica y una célula sana (que tendrá un potencial más largo). Las diferencias de potencial podrían provocar la creación de corrientes. Si éstas son lo suficientemente grandes se podrían despolarizar nuevas células que emitirían un pulso prematuro y dar lugar a reentradas, pudiendo así provocar una arritmia que desemboque en una taquicardia ventricular.

Por otro lado se muestra en las figuras 5.23. y 5.24. también una disminución de la concentración de calcio intracelular a medida que aumenta el minuto de isquemia.

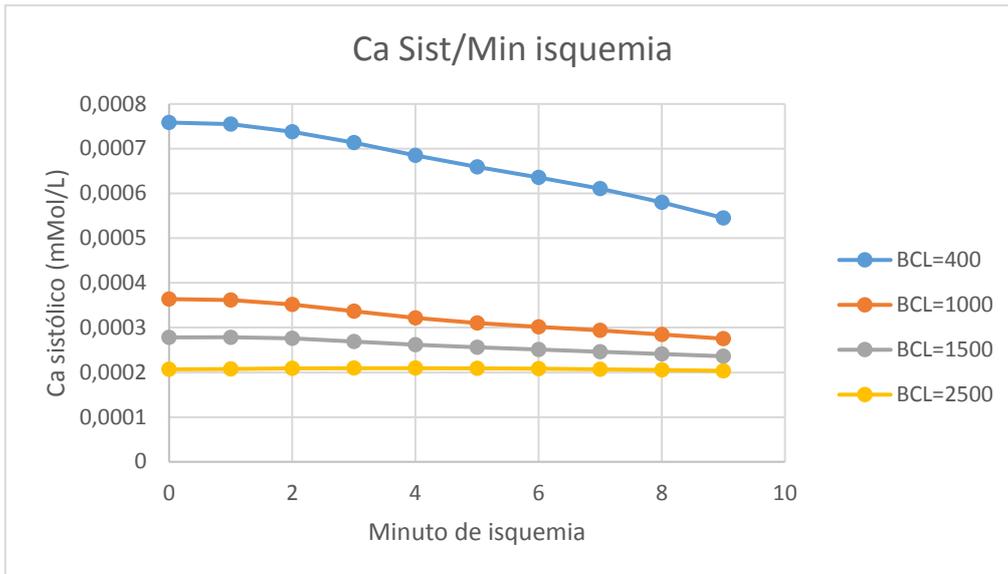


Figura 5.23. Representación de la concentración de calcio sistólico intracelular respecto al minuto de isquemia

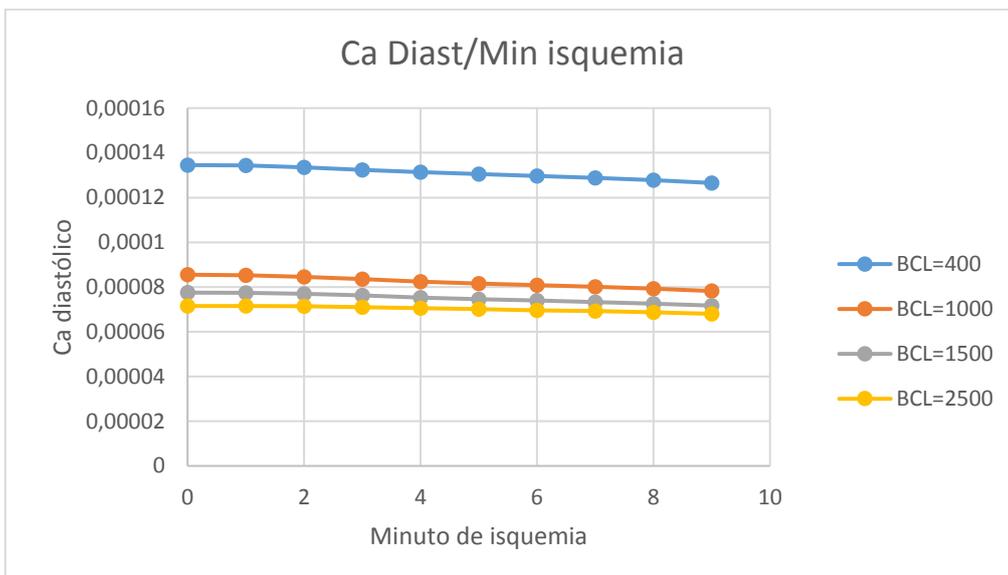


Figura 5.24. Representación de la concentración de calcio diastólico intracelular respecto al minuto de isquemia

El calcio intracelular desempeña un papel importantísimo en la contracción muscular, por lo tanto la reducción de la concentración intracelular de calcio podría provocar que la célula no pudiera realizar la contracción y por lo tanto la sangre no podría bombearse.

Esta disminución de la concentración del calcio intracelular se aprecia más bruscamente a altas frecuencias cardíacas, o lo que es lo mismo a bajos BCL, esto es debido a que al disminuir la frecuencia cardíaca la célula tiene más tiempo para volverse a estabilizar.

Por lo tanto el riesgo de fallo cardíaco será más probable en personas con una frecuencia cardíaca alta, como por ejemplo durante actividades deportivas intensas o situaciones de estrés.

5.2.2. Triangulación relativa

La triangulación relativa determinará la forma del APD90 a medida que se aumenta el minuto de isquemia y a diferentes frecuencias cardíacas.

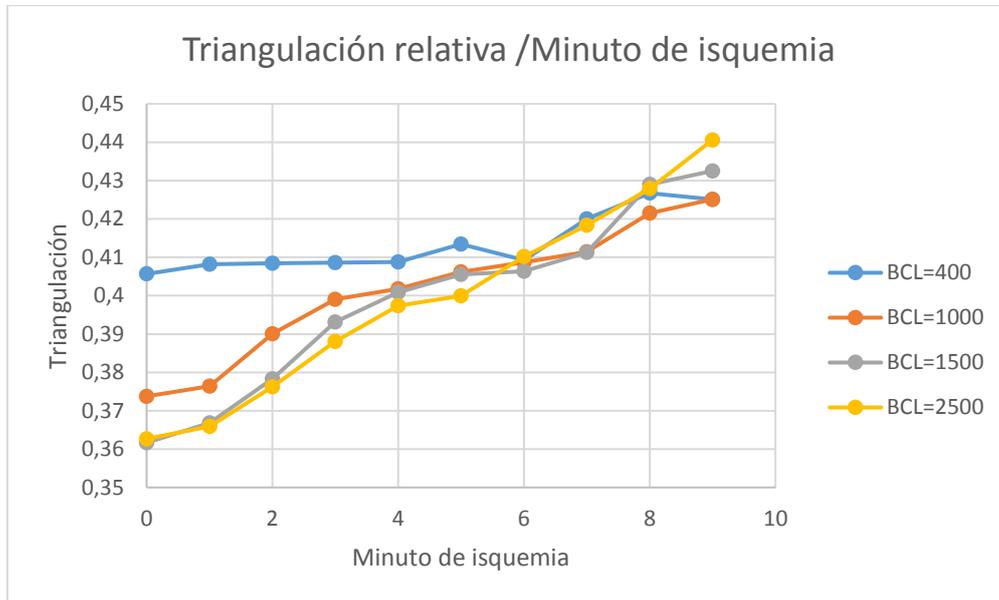


Figura 5.25. Triangulación relativa respecto al minuto de isquemia diferenciando entre varias frecuencias cardíacas.

Como se aprecia en la figura 5.25., la triangulación relativa irá aumentando a medida que se aumente el minuto de isquemia, esto quiere decir que la repolarización celular será más brusca.

Como ya se ha comentado anteriormente esto puede provocar EAD's (early afterdepolarization) que creen diferencias de potencial con células vecinas y corrientes de estímulo que creen potenciales de acción prematuros.

5.2.3. Pendiente de la curva de restitución

Se ha simulado la curva de restitución a BCL bajos ya que en estas condiciones es donde se encuentran las máximas pendientes de la curva de restitución. Se han representado estas máximas pendientes de la curva de restitución respecto al minuto de isquemia.

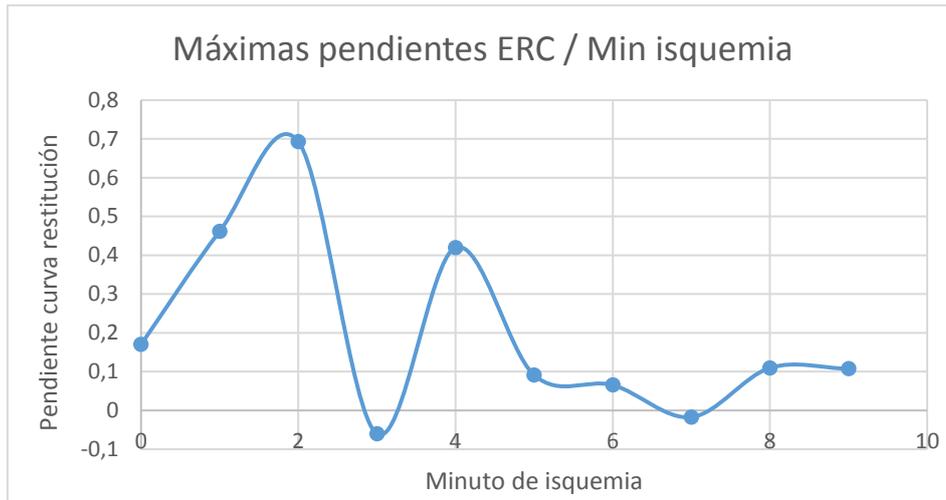


Figura 5.26. Representación de las máximas pendientes de la curva de restitución respecto al minuto de isquemia

Se puede apreciar en la figura 5.26. que la variación de las máximas pendientes no sigue ningún tipo de patrón que lleve a resultados congruentes.

Además se debe tener en cuenta que existe una controversia en la comunidad científica sobre si superar una pendiente de 1 significa que existe un riesgo proarrítmico.

5.2.4. Máxima pendiente de despolarización

La máxima pendiente de despolarización se liga a la velocidad de propagación del pulso en el tejido. Tienen una relación directamente proporcional.

Una menor velocidad de propagación del potencial de acción tiene efectos proarrítmicos. Esto es debido a que si se reduce la velocidad de propagación se aumenta la probabilidad de que al encontrar un tejido en periodo refractario que provoque un bloqueo, se forme una reentrada que provoque una arritmia con el tiempo.

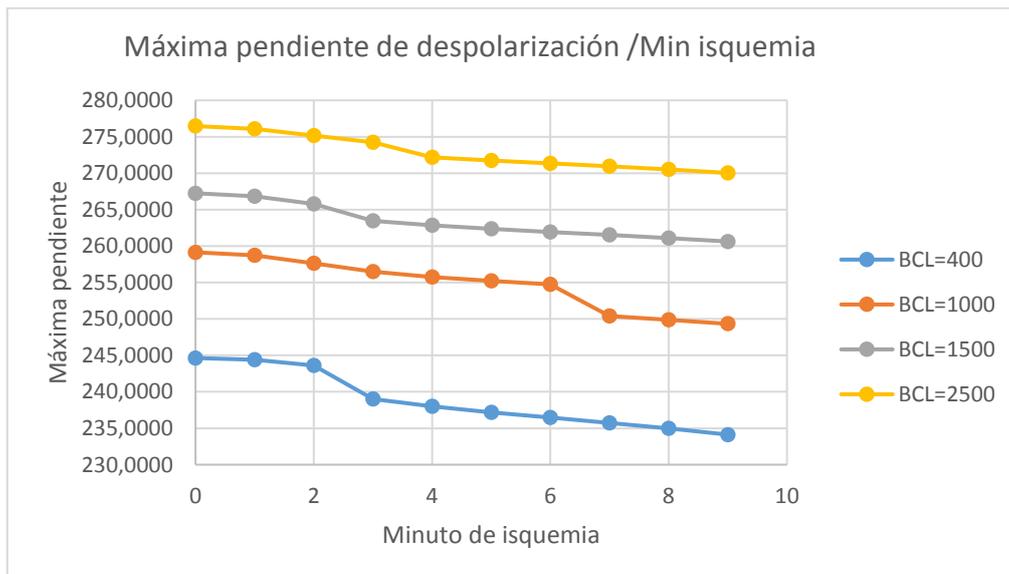


Figura 5.27. Representación de la máxima pendiente de despolarización frente al minuto de isquemia

Como se puede observar en la figura 5.27., el aumento del minuto de isquemia reduce la máxima pendiente de despolarización de la célula. Esto se traduce a una menor velocidad de propagación del potencial de acción lo que aumenta las posibilidades de crear una arritmia.

6. Conclusiones

La isquemia miocárdica aguda es una enfermedad que se produce cuando una arteria coronarias no es capaz de suministrar oxígeno y nutrientes a las células de una zona del músculo cardíaco. Actualmente es la principal causa de muerte natural en países desarrollados. Para estudiar las causas de este fenómeno, se ha desarrollado en este trabajo un programa que puede contribuir al mejor entendimiento de las causas íntimas de este fenómeno mediante la simulación del funcionamiento isquémico de las células del corazón humano en isquemia y la posterior investigación de los efectos de apertura de los canales de potasio sensibles al ATP.

Se ha estudiado la relación que tiene esta apertura de canales de potasio con la generación de arritmias.

En primer lugar, la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP provoca una variación de diferentes señales cardiacas como el potencial de acción o concentraciones intracelulares de iones.

Se ha demostrado que tras 9 minutos de isquemia la duración del potencial de acción celular se ha reducido hasta un 50%, lo cual provoca la generación de EAD's que aumentan la probabilidad de producir arritmias.

El aumento de la triangulación relativa también provoca EAD's y por lo tanto se debe considerar como un factor proarrítmico.

Por otro lado, la concentración de calcio intracelular también se ve mermada. El calcio es vital para la contracción muscular por lo tanto puede provocar que la fibra muscular no se pueda contraer.

También ha quedado demostrado que la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP reduce la pendiente de despolarización celular, esto se traduce a una disminución de la velocidad de propagación del potencial de acción a las células vecinas y aumenta la probabilidad de crear reentradas.

En cuanto a la curva de restitución, no se aprecia relación entre la variación de la máxima pendiente de la curva de restitución y el grado de apertura de los canales de potasio sensibles al ATP con este modelo.

En conclusión, se puede afirmar que el programa informático desarrollado ha servido para sugerir que la apertura de dichos canales, unido al aumento de la frecuencia cardíaca, como puede ser la realización de alguna actividad deportiva intensa o la situación de una circunstancia estresante, es un factor de riesgo notable para la generación de arritmias.

7. Anexos

7.1. Manual de Usuario

En primer lugar se debe seleccionar en la barra de dirección de MATLAB® la dirección donde se encuentre la interfaz y las funciones que ejecutará.

A continuación, se escribirá el nombre de la interfaz en la barra de comandos de MATLAB® y la interfaz se abrirá.

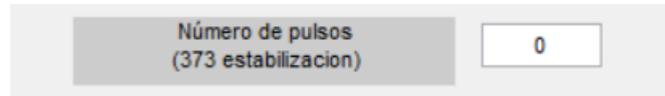
La interfaz de usuario consta de dos zonas de introducción y visualización de datos muy similares, el Protocolo 1 y el Protocolo 2. Estas dos zonas servirán para poder visualizar dos simulaciones diferentes y poder observar las principales diferencias que se encontrarán entre ellas. Es decir se podrá revisar el efecto que provoca el cambio de las condiciones del protocolo 1 al protocolo 2 y viceversa.



Figura 7.1. Vista general de la interfaz de usuario

En primer lugar, se encuentra una ventana para indicar el número de pulsos de la simulación, se establecerá cuántos potenciales de acción que se desea en la simulación a realizar. En este punto se debe tener en cuenta que al introducir un número de potenciales de acción bajo, las concentraciones intracelulares de algunos elementos de la célula no se habrán estabilizado del todo y por lo tanto se pueden obtener datos ligeramente distintos a los esperados. Junto a la ventana se indica el número

mínimo de potenciales de acción que se requieren para estabilizar las concentraciones intracelulares de la célula (373 pulsos)



Un recuadro gris con un botón de texto que dice "Número de pulsos (373 estabilización)" y un campo de entrada de texto que contiene el número "0".

Figura 7.2. Indicador del número de pulsos a simular

Más abajo se encuentra otra ventana, en este caso para indicar BCL (Basic Cycle Length) que es el tiempo que transcurre entre dos estimulaciones de la célula, es decir, el tiempo entre el comienzo de un potencial de acción y el comienzo del potencial de acción siguiente. Está expresado en milisegundos. Se debe tener en cuenta que se pretende simular una célula cardíaca humana por lo tanto debe encontrarse en un rango de entre unos 300 ms (taquicardia aguda) a unos 2500 ms (bradicardia aguda).

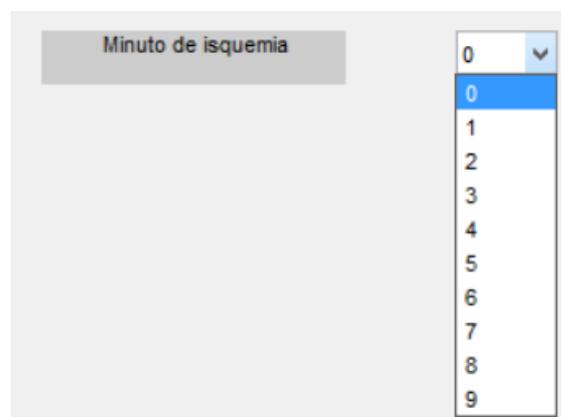


Un recuadro gris con un botón de texto que dice "BCL (ms)" y un campo de entrada de texto que contiene el número "0".

Figura 7.3. Indicador del BCL de la simulación

Por otro lado, también se deberá controlar, si el BCL es muy bajo, la generación de alternantes en el pulso cardíaco de manera que dos potenciales de acción contiguos pueden tener duraciones significativamente diferentes.

Justo debajo se haya un desplegable para indicar el minuto de isquemia que se desee simular. Es un desplegable que permite elegir entre 10 posibilidades desde el minuto 0 de isquemia hasta el minuto 9 de isquemia. El minuto cero será una simulación en normoxia, es decir, en concentraciones de MgATP y MgADP fisiológicas (9.8 y 0.015 mMol/L respectivamente) y las concentraciones irán variando linealmente hasta el minuto 9 de isquemia que simula una isquemia aguda, es decir, unas concentraciones de MgATP y MgADP patológicas (4.6 y 0.1 mMol/L).



Un recuadro gris con un botón de texto que dice "Minuto de isquemia" y un menú desplegable que muestra una lista de números del 0 al 9. El número 0 está seleccionado y resaltado en azul.

Figura 7.4. Indicador del minuto de isquemia que se quiere simular

A continuación se sitúa un menú seleccionable con todas las señales posibles que se pueden graficar en este programa. Se podrá estudiar corrientes de diferentes familias de canales o bombas y transportadores (iKATP, iK1, iNa, iKr, iCaL, iKs, ito, iNaK, iNaCa, iNaL) potenciales de membrana y también concentraciones de algunos iones ([Ca]i y [Na]i). Se podrá seleccionar únicamente una señal a la vez.

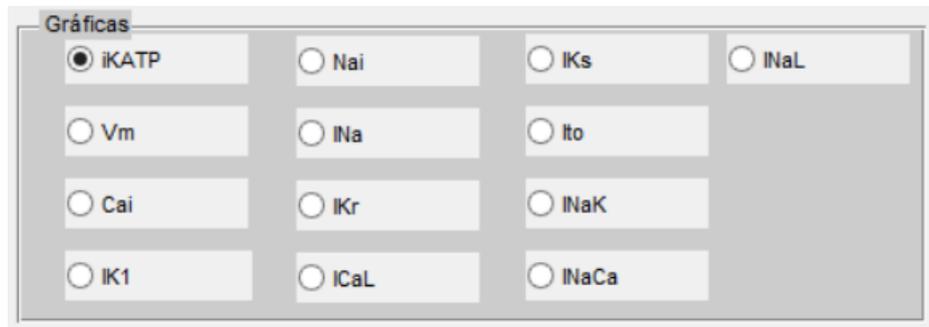


Figura 7.5. Módulo de selección de la señal a representar en la gráfica

Por último, lo único que queda por rellenar será una ventana donde se indicará el número de pulsos que se desea visualizar en pantalla. En ningún caso este número de pulsos podrá ser mayor que el número de pulsos de la simulación. Este número de pulsos visibles en la gráfica será importante de cara a la comparación de dos protocolos diferentes.

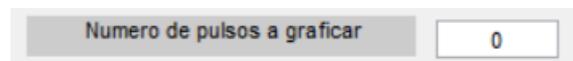


Figura 7.6. Indicador del número de pulsos que se quiere graficar

Después de rellenar todos los campos se podrá apretar al botón "Simular" y la simulación se iniciará. El tiempo de espera dependerá de los pulsos que se hayan introducido para simular. Cuando se termine la simulación se plasmará en la gráfica la señal que se ha seleccionado con todos los parámetros establecidos anteriormente.

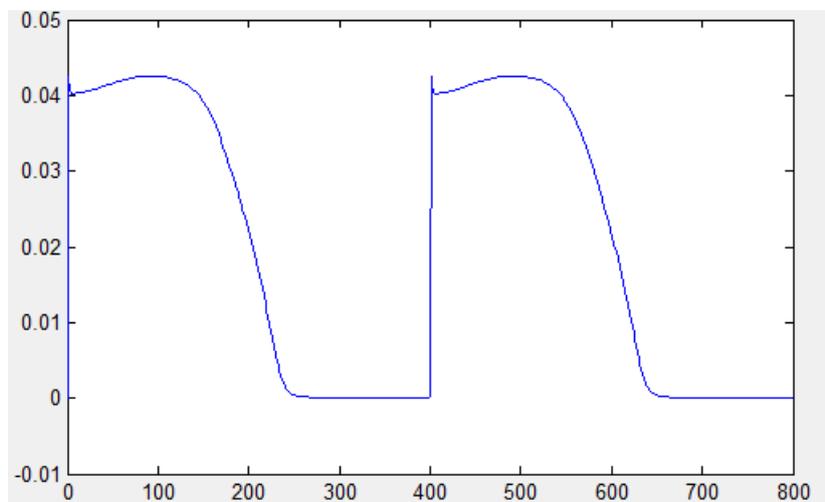


Figura 7.7. Ventana de salida de la señal simulada

Además si se desea conocer algunas características más específicas de la señal que se ha graficado se podrá conocer mediante el botón “Características”, el cual dará información sobre el APD90, el APD30, la triangulación y la derivada máxima del potencial de membrana de la simulación.

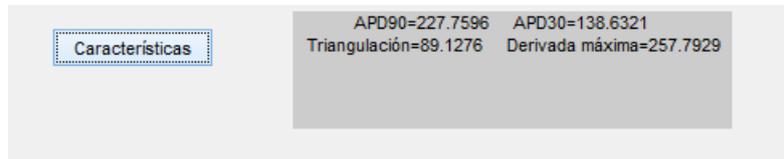


Figura 7.8. Ventana de salida de información de la señal

7.2. Requisitos del sistema

Los requisitos del sistema se basan en los requisitos del sistema de MATLAB 2014^a, que se ha utilizado para desarrollar el software

Sistemas Operativos	Procesador	Espacio en disco	RAM
Windows 8.1 o superior	Cualquier procesador Intel o AMD x86	1GB dedicado para MATLAB 3-4 GB para correcta instalación	1024 MB (mínimo) (Se recomienda 2048 MB al menos)
Windows 8			
Windows 7 Service Pack 1			
Windows Vista Service Pack 2			
Windows XP Service Pack 3			
Windows XP x64 Service Pack 3			
Windows Server 2012			
Windows Server 2008 R2 Service Pack 1			
Windows Server 2008 Service Pack 2			
Windows Server 2003 R2 Service Pack 2			

7.3. Códigos del software

Se adjuntará un CD con todos los códigos del software debido a su extensión.

8. Lista de referencias

Andy C. Z.(2016). *Válvulas cardíacas y la circulación - Temas de estudio para la anatomía humana general*. [online] Disponible en: <http://www.anatolandia.com/2014/08/valvulas-cardiacas-y-la-circulacion.html> [Accedido 19 Jul. 2016].

Catalina Ruiz Gutierrez (2016). *∴ Ciclo Cardíaco*. [online] Disponible en: <http://bombacardiaca.blogspot.com.es/p/ciclo-cardiaco.html> [Accedido 19 Jul. 2016].

Docentes.educacion.navarra.es. (2016). *La función de nutrición en los seres vivos. 1º bachiller. Cosas de Ciencias. Isabel Etayo Salazar. Programación de Biología de 2º Ciclo de la ESO, 1º Bachillerato y 2º, con CTMA. Enlaces, recursos, actividades, imágenes, animaciones y videos. Libros recomendados, películas, recortes de prensa*. [online] Disponible en: <http://docentes.educacion.navarra.es/metayosa/1bach/1nutriani8.html> [Accedido 22 Jul. 2016].

Eric Wong (2016). *Calcium-induced calcium release | McMaster Pathophysiology Review*. [online] Disponible en: <http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/cicr/> [Accedido 27 Jul. 2016].

Ferrero,J.M.(2014): Apuntes Bioelectricidad. Universidad Politécnica de Valencia

Ferrero JM Jr, Sáiz J, Ferrero JM, Thakor NV (1996): Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current. *Circ Res*. 1996 Aug;79(2):208-21.

Ffis.es. (2016). *1.2.-Fisiología del musculo cardiaco | Volviendo a lo básico*. [online] Disponible en: http://www.ffis.es/volviendoalobasico/12fisiologia_del_musculo_cardiaco.html [Accedido 24 Jul. 2016].

Franz MR (2003) : The electrical restitution curve revisited: steep or flat slope--which is better?. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Oct;14(10 Suppl):S140-7.

Heindereich, EA (2009). *Algoritmos para ecuaciones de reacción-difusión aplicados a electrofisiología*. Zaragoza, pp.156-157.

Herrera Rivera Shirley et al. (2016). *Membranas Celulares: PROTEINAS*. [online] Disponible en: <http://membranascelulares.blogspot.com.es/2011/04/proteinas.html> [Accedido 21 Jul. 2016].

Javier Pulido Villanueva (2016). *Trabajo, potencia y energía*. [online] Disponible en: <http://es.slideshare.net/japuvi/trabajo-potencia-y-energa-10114089> [Accedido 21 Jul. 2016].

Luciano Orrego Toro, M. (2016). *Electrocardiograma - Monografias.com*. [online] Monografias.com. Disponible en <http://www.monografias.com/trabajos54/electro-cardiograma/electro-cardiograma2.shtml> [Accedido 19 Jul. 2016].

Michailova A, Saucerman J, Belik ME, McCulloch AD (2005): Modeling regulation of cardiac KATP and L-type Ca²⁺ currents by ATP, ADP, and Mg²⁺. *Biophys J*. 2005 Mar;88(3):2234-49.

Mirta Marzoratti (2016). *d- Circulación mayor y menor - M - Sistema Circulatorio*. [online] Disponible en: <https://sites.google.com/site/msistemacirculatorio/d--circulacion-mayor-y-menor> [Accedido 19 Jul. 2016].

Needgoo.com. (2016). *EL MÚSCULO ESQUELÉTICO | Imagen Diagnóstica y Enfermería*. [online] Disponible en: <http://www.needgoo.com/el-musculo-esqueletico/> [Accedido 21 Jul. 2016].

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 Comput Biol*. 2011 May;7(5):e1002061.

OMS (2016). *GHO | By category | Cardiovascular diseases, deaths per 100 000 - Data by country*. [online] Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en> [Accedido 30 Jul. 2016].

Rodríguez-Sinovas A, Cinca J (1999): [Sudden death (II). Myocardial ischemia and ventricular arrhythmias in experimental models: triggering mechanisms]. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Oct;52(10):851-9.

Saiz J, Ferrero JM Jr, Monserrat M, Ferrero JM, Thakor NV (1999): Influence of electrical coupling on early afterdepolarizations in ventricular myocytes. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999 Feb;46(2):138-47.

Wikillerato.org. (2016). *La membrana plasmática - Wikillerato*. [online] Disponible en: http://www.wikillerato.org/La_membrana_plasm%C3%A1tica.html [Accedido 22 Jul. 2016].

PRESUPUESTO

Coste de personal

Puesto	Horas trabajadas	Coste/ hora	Coste imputable	Cuota patronal	Coste imputable total
Ingeniero biomédico	120 horas	35 €/hora	4200 €	1572,9 €	5772,9 €
Ingeniero programador	180 horas	40 €/ hora	7200 €	2696,4 €	9896,4 €

El ingeniero biomédico plantea el problema, se dedica a realizar las simulaciones y analiza los resultados obtenidos con el programa.

El ingeniero programador se dedica a realizar la programación del fichero de Matlab, realizar las modificaciones en los ficheros ya existentes y la creación de la interfaz gráfica.

Coste de software

Nombre software	Coste licencia (sin IVA)	Duración licencia	Periodo de uso	Coste imputable (Sin IVA)	IVA (21%)	Coste imputable total
Matlab® 2014a	1652,89 €	Indefinida (uso por 2 años)	6 meses	413,22 €	86,78 €	500 €
Windows® 8.1.	230,58 €	Indefinida (uso por 2 años)	6 meses	57,65 €	12,11 €	69,76 €
Microsoft® Office 2013	230,58 €	Indefinida (uso por 2 años)	6 meses	57,645 €	12,11 €	69,76 €

Coste de hardware

Hardware	Coste (sin IVA)	Periodo amortización	Periodo de uso	Coste imputable (sin IVA)	IVA (21%)	Coste imputable total
Ordenador portátil	770 €	3 años	6 meses	128,33 €	26,95 €	155,28 €

Coste total

	Concepto	Coste imputable	Coste total
Coste de personal	Ingeniero biomédico	5772,9 €	15669,3 €
	Ingeniero programador	9896,4 €	
Coste de ejecución	Software	639,52 €	794,8 €
	Hardware	155,28 €	
Coste directos			16464,1 €
Costes indirectos			3457,46 €
Costes totales (costes directos + costes indirectos)			19921,56 €