



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a mi querido tutor D. José María de Loma-Osorio por todo su apoyo durante estos meses, por haberme guiado en esta fase, por su paciencia, por su energía, su ayuda, su dedicación y por animarme y ser un estímulo para la redacción de este TFG. Agradecerle su pasión por su trabajo y su entusiasmo por contagiar a sus alumnos de ganas de seguir aprendiendo y acercarnos al mundo de la ingeniería biomédica.

A mis amigos por animarme y acompañarme en esta aventura. Por estar ahí para ser una fuente de inspiración y por sonreírme cada vez que lo necesita. Agradecerles por hacer que este trayecto haya sido un poco más fácil por sus ánimos y confianza.

Por último, a mi familia y sobre todo a mis padres, por todo el apoyo incondicional que han mostrado, por confiar en mí más que en nadie, por ser una fuente de inspiración. Gracias a ellos soy quien soy, y a ellos les dedico todo el esfuerzo que volcado en la redacción de este Trabajo Fin de Grado y todo el esfuerzo durante toda esta fase universitaria que está a punto de terminar.

RESUMEN

En el presente Trabajo Fin de grado se han desarrollado diversos programas informáticos para el estudio de las manifestaciones electrocardiográficas de la isquemia miocárdica mediante simulación computacional. Para ello, este trabajo se ha llevado a cabo en dos fases.

El potencial de acción de un cardiomiocito difiere dependiendo de la localización en el miocardio ventricular de la célula, y se altera cuando en la pared ventricular aparece una zona isquémica. Estas diferencias en el potencial de acción se ven reflejadas también en el electrocardiograma (ECG). La finalidad de este trabajo ha sido estudiar los efectos de estas diferencias en el ECG dependiendo de la localización y el grado de isquemia miocárdica.

En una primera fase de este trabajo, se han desarrollado unos modelos computacionales y unos programas informáticos en el entorno Matlab® basados en el modelo de simulación del potencial de acción de un cardiomiocito, el modelo de O'Hara. Se han desarrollado 12 modelos correspondientes a 12 posibles de los cardiomiocitos localizaciones en el miocardio ventricular. Se han simulado potenciales de acción de cardiomiocitos en cada localización para cinco grados de isquemia distintos. Finalmente, se han obtenido parámetros significativos (biomarcadores) de dichos potenciales de acción para poder estudiar posteriormente las diferencias.

En una segunda fase del trabajo, se han extrapolado los datos de los potenciales de acción obtenidos en el entorno Matlab® al entorno ECGSIM®. Una vez incluidos los valores obtenidos de los parámetros del potencial de acción a un modelo de simulación en ECGSIM®, se ha procedido a simular procesos de isquemia miocárdica en diferentes ubicaciones, tamaños y severidades con el fin de estudiar las manifestaciones electrocardiográficas que generan. Para ello, se han desarrollado algoritmos informáticos de extracción de datos del ECGSIM al entorno Matlab, y algoritmos de medición de ondas en el ECG, para medir específicamente la elevación del segmento ST en cada derivación electrocardiográfica y hallar las diferencias entre señales, así como para detectar las derivaciones en las que las manifestaciones isquémicas son más aparentes.

Una vez desarrollado el software y realizadas las simulaciones tanto en el entorno Matlab® como en el ECGSIM®, se han interpretado los datos obtenidos con la finalidad de observar las principales diferencias a nivel del segmento ST en el ECG dependiendo de la localización y grado de isquemia. Para ello, se ha desarrollado también una interfaz de usuario para facilitar la tarea.

Palabras clave: simulación computacional, modelo matemático, isquemia miocárdica, potencial de acción, electrocardiograma, corazón humano, corriente iónica, canal iónico, segmento ST.

RESUM

En el present Treball Fi de grau s'han desenvolupat diversos programes informàtics per a l'estudi de les manifestacions electrocardiogràfiques de la isquèmia miocàrdica mitjançant simulació computacional. Per a això, aquest treball s'ha dut a terme en dues fases.

El potencial d'acció d'un cardiomiòcit difereix depenent de la localització en el miocardi ventricular de la cèl·lula, i s'altera quan a la paret ventricular apareix una zona isquèmica. Aquestes diferències en el potencial d'acció es veuen reflectides també en l'electrocardiograma (ECG). La finalitat d'aquest treball ha estat en estudiar els efectes d'aquestes diferències en l'ECG depenent de la localització i el grau d'isquèmia miocàrdica.

En una primera fase d'aquest treball, s'han desenvolupat uns models computacionals i uns programes informàtics en l'entorn Matlab® basats en el model de simulació del potencial d'acció d'un cardiomiòcit, el model de O'Hara. S'han desenvolupat 12 models corresponents a 12 possibles dels cardiomiòcits localitzacions en el miocardi ventricular. S'han simulat potencials d'acció de cardiomiòcits en cada localització per a cinc graus d'isquèmia diferents. Finalment, s'han obtingut paràmetres significatius (biomarcadors) d'aquests potencials d'acció per poder estudiar posteriorment les diferències.

En una segona fase del treball, s'han extrapolat les dades dels potencials d'acció obtinguts en l'entorn Matlab® a l'entorn ECGSIM®. Un cop inclosos els valors obtinguts dels paràmetres del potencial d'acció a un model de simulació en ECGSIM®, s'ha procedit a simular processos d'isquèmia miocàrdica en diferents ubicacions, mides i severitats per tal d'estudiar les manifestacions electrocardiogràfiques que generen. Per a això, s'han desenvolupat algorismes informàtics d'extracció de dades del ECGSIM a l'entorn Matlab, i algorismes de mesura d'ones en l'ECG, per mesurar específicament l'elevació del segment ST a cada derivació electrocardiogràfica i trobar les diferències entre senyals, així com per detectar les derivacions en què les manifestacions isquèmiques són més aparents.

Un cop desenvolupat el programari i realitzades les simulacions tant en l'entorn Matlab® com en el ECGSIM®, s'han interpretat les dades obtingudes amb la finalitat d'observar les principals diferències a nivell del segment ST a l'ECG depenent dóna la localització i grau de isquèmia. Per a això, s'ha desenvolupat també una interfície d'usuari per facilitar la tasca.

Paraules clau: simulació computacional, model matemàtic, isquèmia miocàrdica, potencial d'acció, electrocardiograma, corrent iònica, canal iònic, segment ST.

ABSTRACT

In the present Final Project, various computer programs have been developed for the study of the electrocardiographic manifestations of myocardial ischemia through computational simulation. For this, this work has been carried out in two phases.

The action potential of a cardiomyocyte differs depending on the location in the ventricular myocardium of the cell and is altered when an ischemic area appears in the ventricular wall. These differences in the action potential are also reflected in the electrocardiogram (ECG). The purpose of this work has been to study the effects of these differences in the ECG depending on the location and degree of myocardial ischemia.

In the first phase of this work, computational models and computer programs have been developed in the Matlab® environment based on the simulation model of the action potential of a cardiomyocyte, O'Hara's model. We have developed 12 models corresponding to 12 possible cardiomyocyte localizations in the ventricular myocardium. Cardiomyocyte action potentials have been simulated at each location for five different degrees of ischemia. Finally, significant parameters (biomarkers) of these action potentials have been obtained in order to subsequently study the differences.

In a second phase of the work, the data of the action potentials obtained in the Matlab® environment have been extrapolated to the ECGSIM® environment. Once the values obtained from the parameters of the action potential have been included in a simulation model in ECGSIM®, we have proceeded to simulate myocardial ischemia processes in various locations, sizes and severities in order to study the electrocardiographic manifestations that they generate. For this, computer algorithms have been developed to extract data from the ECGSIM to the Matlab® environment, and waveform algorithms in the ECG, to specifically measure the ST segment elevation in each electrocardiographic derivation and find the differences between signals, as well as for detect the shunts in which the ischemic manifestations are more apparent.

Once the software was developed and the simulations were carried out both in Matlab® and in ECGSIM®, the data obtained was interpreted to observe the main differences at the level of the ST segment in the ECG depending on the location and degree of ischemia. For this, a user interface has also been developed to facilitate the task.

Key words: computational simulation, mathematical model, myocardial ischemia, action potential, electrocardiogram, human heart, ionic current, ion channel, ST segment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1: Estructura interna del corazón humano (Fuente: modificado de Ministerio de Educación y Cultura, 2017).....	5
Figura 2.2: Membrana celular con los canales iónicos representados como hélices Alpha (Fuente: Emily, 2013).....	8
Figura 2.3: La figura A muestra la probabilidad de apertura de las compuertas de activación. La figura B muestra la probabilidad de apertura de las compuertas de inactivación. (Fuente: Ferrero, 2016).....	8
Figura 2.4: Morfología de un Potencial de acción de una célula ventricular y las fases de dicho potencial de acción. (Fuente: Ferrero, 2016).....	9
Figura 2.5: Fases del potencial de acción de un miocito humano ventricular junto con los canales iónicos más presentes en cada fase. (Fuente: Galvez, s.f.).....	10
Figura 2.6: Se muestran las formas de onda del potencial de acción según el tipo de célula así como la secuencia de activación: comienza en el nodo SA, despolariza las aurículas, llegar al nodo AV y luego al haz de His para acabar en las terminaciones de la red de Purkinje llegando así a la despolarizar los ventrículos. (Fuente: MD, 2014).....	12
Figura 2.7: Propagación del potencial de acción por la pared ventricular. (Fuente: Durer, Williams, & Health, 1970).....	13
Figura 2.8: Morfología de una onda P-QRS-T de una ECG, donde se representan las ondas que componen esta onda junto con los segmentos más comunes. (Fuente: Franco salazar, 2007).....	14
Figura 2.9: Relación onda ECG - onda Potencial de acción (Fuente: Galvez, s.f.).....	14
Figura 2.10: Ondas propias de un latido en el ECG, los segmentos más significativos, así como los parámetros o intervalos de interés. (Fuente: Cse & Party, 1987).....	15
Figura 2.11: Patologías comunes con ritmos anormales visibles en un ECG. (Fuente: Cse & Party, 1987).....	15
Figura 2.12: Potencial de acción previo a una isquemia vs. Potencial de acción tras isquemia. (Fuente: Ferrero, 2016).....	16
Figura 2.13: Esquema resumen de los cambios debidos al aumento de la concentración de potasio extracelular. (Fuente: elaboración propia).....	17
Figura 2.14: En la primera imagen a la derecha se representa la configuración de las hélices Alpha en situación de cierre de canal. En la segunda imagen a la izquierda se muestra la configuración de las hélices Alpha en situación de apertura del canal iónico. (Fuente: Ferrero, 2016).....	19
Figura 2.15: Modelo eléctrico equivalente donde se incluyen la capacidad de membrana y las distintas corrientes que fluyen a través de este gracias a los canales iónicos, bombas, intercambiadores y cotransportadores. (Fuente: Ferrero, 2016).....	20
Figura 2.16: Circuito electrónico equivalente para la corriente que fluye por un canal iónico en una membrana celular. (Fuente: Ferrero, 2016).....	20

Figura 2.17: Representación gráfica de la fracción estacionaria de compuertas abiertas y la constante de tiempo respecto al V_m . (Fuente: Ferrero, 2016).....	21
Figura 2.18: Representación gráfica de la f_s respecto al tiempo y la f_∞ respecto a la V_m en el caso de una compuerta de inactivación como se muestra en la figura A, y en el caso de una compuerta de activación como se muestra en la figura B. (Modificado: Ferrero, 2016).....	22
Figura 4.1: Imagen donde se muestran los cuatro compartimentos considerados en el modelo O'Hara así como los canales iónicos considerados en el modelo. (Fuente: O'Hara, Virág, Varró, & Rudy, 2011).....	26
Figura 4.2: Esquema explicativo del modelo O'Hara, donde se especifican los compartimentos, las corrientes iónicas y bombas representadas. (Fuente: Elaboración propia).....	26
Figura 4.3: Diagrama de flujo de la interfaz gráfica diseñada para el software desarrollado, que se corresponde con los dos módulos constituyentes del software, el módulo main y el módulo model (Fuente: elaboración propia).....	31
Figura 4.4: Diagrama donde se muestran las localizaciones de interés del trabajo, de donde se han obtenido las muestras para los datos en los distintos artículos usados en este trabajo fin de grado. (Fuente: Szentadrassy et al., 2005).....	35
Figura 4.5: Parámetros que afectan a la célula en la isquemia, y las variables (canales iónicos y bombas activas, intercambiadores y/o cotransportadores) a las que afectan. (Fuente: Elaboración propia).....	36
Figura 4.6: Los 12 modelos establecidos con las distintas posibles localizaciones de la isquemia en el corazón humano. (Fuente: elaboración propia).....	39
Figura 4.7: Captura de la pantalla de inicio del ECGSIM® con los 4 paneles o sub-pantallas y las herramientas principales. (Fuente: elaboración propia).....	41
Figura 4.8: Definición del corazón como 17 sectores por la American Heart Association®. (Fuente: Sasaki et al., 2011)	42
Figura 4.9: Modelo gráfico para el cálculo del punto J (Fuente: Laguna et al., 1990).....	44
Figura 4.10: Captura de pantalla de la interfaz de usuario desarrollada con la herramienta Matlab®	44
Figura 4.11: Captura de pantalla del bloque "Settings" de la interfaz gráfica de usuario diseñada.....	45
Figura 4.12: Captura de pantalla del bloque "Select Region and Ischemia Instant" de la interfaz gráfica de usuario diseñada.....	45
Figura 5.1: Representación gráfica del APD90 para los 12 modelos. 1- SUBENDOCARDIO; 2- SUBEPICARDIO; 3-MIDMIOCARDIO.....	48
Figura 5.2: Representación gráfica del APD75 para los 12 modelos. 1- SUBENDOCARDIO; 2- SUBEPICARDIO; 3-MIDMIOCARDIO.....	48
Figura 5.2: Representación gráfica del APD75 para los 12 modelos. 1- SUBENDOCARDIO; 2- SUBEPICARDIO; 3-MIDMIOCARDIO.....	49
Figura 5.4: en la primera imagen a la izquierda se representan los datos extraídos del artículo, se corresponden con un experimento realizado con un canino.(Fuente: Szentadrassy et al., 2005). En la	

imagen mostrada a la derecha se representan los datos obtenidos de las simulaciones realizadas para los modelos apicales y basales.....	50
Figura 5.5: Representación gráfica de la duración del potencial, APD90 y la pendiente máxima de despolarización en isquemia subendocárdica.....	52
Figura 5.6: Representación gráfica del potencial máximo y el potencial de reposo en isquemia subendocárdica.....	53
Figura 5.7: Representación gráfica de la duración del potencial, APD90 y la pendiente máxima de despolarización en isquemia subepicárdica.....	53
Figura 5.8: Representación gráfica del potencial máximo y el potencial de reposo en isquemia subepicárdica.....	54
Figura 5.9: Representación gráfica de la duración del potencial, APD90 y la pendiente máxima de despolarización en isquemia transmural.....	54
Figura 5.10: Representación gráfica del potencial máximo y el potencial de reposo en isquemia transmural.....	55
Figura 5.11: En esta figura se representan las localizaciones de las zonas donde se simula isquemia en el ECGSIM, con abreviación tendemos D- derecho, V-izquierdo, T-tabique/septum y el número se corresponde con la zona que se representa, por ejemplo, D2-A significa puntos 2 derecho apical.....	56
Figura 5.12: Ejemplo de un plot de Matlab® donde se muestran las 6 derivaciones precordiales del ECG de una onda P-QRS-T correspondiente a una isquemia apical en una isquemia endocárdica y las marcas de inicio y final del QRS y punto J+40 obtenidos de manera automática mediante el programa desarrollado.....	57
Figura 5.13: Evolución de la cuarta derivación del ECG para un punto apical endocárdico del ápex ventricular.....	59
Figura 5.14: Evolución de la segunda derivación del ECG para un punto basal mid-miocárdico del ventrículo izquierdo.....	59
Figura 5.15: Evolución de la segunda derivación del ECG para un punto apical subepicárdico del tabique o septum ventricular.....	60
Figura 5.16: Se muestra el ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subendocárdica en el instante 4 minutos tras isquemia.....	61
Figura 5.17: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subepicárdica en el instante 4 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	61
Figura 5.18: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia transmural en el instante 4 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	62

Figura 5.19: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subendocárdica en el instante 8 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	62
Figura 5.20: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subepicárdica en el instante 8 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	63
Figura 5.21: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia transmural en el instante 8 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	63
Figura 5.22: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subendocárdica en el instante 10 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	64
Figura 5.23: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subepicárdico el instante 10 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	64
Figura 5.24: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia transmural en el instante 10 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.....	65

LISTA DE TABLAS

Tabla 4.1: En la tabla se muestran los valores extraídos de (Gaborit et al., 2010) y los cálculos realizados para la obtención de los ratios a cambiar en el modelo O'Hara, para la diferenciación de la isquemia por zonas izquierdo vs. Derecho. En el modelo O'Hara los porcentajes de pacientes eran 56% hombres vs 44% mujeres por tanto la media hecha con respecto a estos porcentajes. El valor definitivo se obtiene considerando el modelo original izquierdo, y por tanto, equivale a la media del derecho dividido por la media del izquierdo.....	35
Tabla 4.2: Valores usados de los distintos parámetros en cada instante de isquemia. Cinco simulaciones durante los 10 minutos que siguen el comienzo de una isquemia, el tiempo de mayor riesgo.....	40
Tabla 5.1: Valores en milisegundos obtenidos tras la primera simulación previa a la introducción de isquemia, con los ratios de diferenciación regional introducidos.....	47
Tabla 5.2: Tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo basal izquierdo, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos.....	51
Tabla 5.3: Tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo apical izquierdo, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos.....	52
Tabla 5.4: Tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo basal derecho, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos.....	53
Tabla 5.5: Tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo apical derecho, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos.....	54
Tabla 5.6: Tabla donde se muestra un resumen de los resultados de la variación del segmento ST en isquemia por localización. Se muestra con una flecha hacia arriba una elevación del segmento y con una flecha hacia abajo la depresión de este, junto con la derivación más significativa.....	60

LISTA TABLAS PRESUPUESTO

Tabla 1: Presupuesto inicial para el coste del personal donde se incluye el perfil del trabajador, el coste unitario, las horas de trabajo y el coste por perfil así como la justificación y tareas desarrolladas por el personal.....	75
Tabla 2: Presupuesto inicial para coste de software necesario para el desarrollo del Trabajo Fin de Grado.se incluye los programas utilizados, el coste de la licencia de estos, el periodo de uso así como la justificación y descripción de los mismos.....	76
Tabla 3: Presupuesto inicial para el coste del Hardware necesario para el desarrollo del Trabajo. Se incluyen los programas utilizados, el coste de su licencia y el periodo de uso así como la justificación y descripción de estos.....	76
Tabla 4: Presupuesto inicial total tanto del personal como del software y hardware.....	77
Tabla 5: Presupuesto final para el coste del personal implicado en el proyecto incluyendo las horas de trabajo, el coste unitario y finalmente el coste del perfil.....	77
Tabla 6: Presupuesto relacionado con el coste del software donde se incluye el tipo de programas utilizados, su coste de licencia y el periodo de uso.....	78
Tabla 7: Presupuesto para los costes relacionados con el Hardware utilizado en el proyecto desarrollado. En este caso se tiene en cuenta el equipo o programa utilizado, el coste de su licencia, el periodo de uso y la justificación y descripción.....	78
Tabla 8: Presupuesto final del Trabajo Fin de Grado.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

γ	Parámetro de la corriente I_{NaCa} dependiente del voltaje
ADP	Adenosín Difosfato
ATP	Adenosín Trifosfato
Ca^{2+}	Ion Calcio
Cl^{-}	Ion Cloro
APD	Duración del potencial de acción
E_s	Potencial de equilibrio del ion S
F	Constante de Faraday
f_s	Fracción de compuertas/canales abiertos del ion S
H^{-}	Ion hidrógeno
I_{CaL}	Corriente de Ca^{2+} a través de los canales de calcio tipo L
I_{K1}	Corriente de K^{+} independientes del tiempo
I_{KATP}	Corriente de K^{+} dependientes del ATP
I_{Kr}	Corriente de K^{+} rápida rectificadora
I_{Ks}	Corriente de K^{+} lenta rectificadora retardada
I_{Na}	Corriente rápida de sodio
I_{to}	Corriente de K^{+} saliente transitoria
I_{NaCa}	Corriente a través del intercambiador Na^{+}/Ca^{2+}
I_{NaK}	Corriente a través de la bomba Na^{+}/K^{+}
I_{pCa}	Corriente de meseta del ion Ca^{2+}
I_{pk}	Corriente de meseta del ion K^{+}
K^{+}	Ion potasio
K_i	Concentración de potasio intracelular
K_o	Concentración de potasio extracelular
ms	Milisegundos
mV	Milivoltios
Na_i	Concentración de sodio intracelular
Na_o	Concentración de sodio extracelular
PA	Potencial de acción

V	Potencial en mV
V _e	Potencial extracelular
V _i	Potencial intracelular
V _m	Potencial de membrana
V _{SR}	Potencial del retículo sarcoplásmico

ÍNDICE GENERAL

- MEMORIA
- PRESUPUESTO



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

MEMORIA

CONTENIDO

1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	3
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 ANATOMÍA DEL CORAZÓN	5
2.2 ELECTROFISIOLOGÍA DEL CORAZÓN	7
2.2.1 <i>Canales iónicos</i>	7
2.2.2 <i>Potencial de acción</i>	9
2.2.3 <i>Secuencia de activación del miocardio ventricular</i>	11
2.2.4 <i>Electrocardiograma (ECG)</i>	13
2.3 ISQUEMIA MIOCÁRDICA	16
2.3.1 <i>Patología</i>	16
2.3.2 <i>Consecuencias fisiológicas a nivel de potencial de acción</i>	16
2.3.3 <i>Consecuencias fisiológicas en el ECG</i>	18
2.4 MODELOS MATEMÁTICOS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN Y DEL ECG	19
3. OBJETIVOS	23
4. DESARROLLO DE SOFTWARE	25
4.1 MODELO DE O'HARA	25
4.2 ESTRUCTURA DEL SOFTWARE DE SIMULACIÓN.....	27
4.2.1 Módulo Main	32
4.2.2 Módulo Model	32
4.3 MODIFICACIONES AL MODELO O'HARA	33
4.3.1 <i>Diferenciación miocardio derecho-izquierdo y ápex-base</i>	33
4.3.2 MODIFICACIONES PARA LA SIMULACIÓN DE LA ISQUEMIA.....	36
4.4 SIMULACIONES	40
4.5 ECGSIM®	40
4.6 CÓDIGO MATLAB® PARA LA IMPORTACIÓN DE LAS DERIVACIONES DEL ECGSIM®	42
4.7 MEDIDA DE ONDAS EN LAS DERIVACIONES EL ECG	43
4.8. INTERFAZ DE USUARIO	44
5. RESULTADOS	47
5.1 SIMULACIÓN UNICELULAR.....	47
5.1.1 <i>Modificación a nivel regional Ápex-Base y Derecho-Izquierdo</i>	47
5.1.2 <i>Variación del potencial de acción con la introducción de la isquemia</i>	50
5.2 SIMULACIÓN ECG	57
5.2.1 <i>Definición zonas isquemia</i>	57

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

5.2.2	<i>Variación del segmento ST</i>	59
5.2.3	<i>Resultados globales de los cambios en el ECG</i>	60
6.	CONCLUSIONES	69
7.	LINEAS FUTURAS	71
8.	ANEXOS	72
8.1	ANEXO1: REQUISITOS DE SOFTWARE Y HARDWARE	72
8.2	ANEXO 2: CÓDIGOS DESARROLLADOS.....	72
9.	REFERENCIAS	73

1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La isquemia es una de las enfermedades del sistema cardiovascular que más muertes naturales causa en todo el mundo. En los países desarrollados, se encuentra a la cabeza de las listas de enfermedades mortales, y en Europa específicamente es responsable del 50% de las muertes naturales cada año (Townsend et al., 2015). A la vista de estos datos, la necesidad de realizar estudios que ayuden en la creación de herramientas tanto para el diagnóstico temprano como para terapia se hacen necesarios, así como cuando se revisa el presupuesto anual que se dedica a estas enfermedades, que ronda los 190.000 millones de euros anuales (Townsend et al., 2015). Facilitar el diagnóstico de la situación del paciente a tiempo podría facilitar su terapia.

Dadas las limitaciones inherentes a la investigación clínica, se opta en ocasiones por la investigación con ayuda de herramientas computacionales. Entre los primeros modelos computacionales que representan el potencial de acción de un cardiomiocito ventricular está el modelo de Luo-Rudy (Luo & Rudy, 1994), que fue el primero en utilizarse históricamente para investigar enfermedades cardíacas mediante simulación. Sin embargo, este modelo corresponde a de un cardiomiocito animal (cobaya) y, por tanto, no representa fielmente el potencial de acción de un corazón humano o las corrientes iónicas que fluyen por los canales iónicos presentes en la membrana celular.

La necesidad de crear nuevos modelos matemáticos que representen la actividad eléctrica de un cardiomiocito humano se hacía cada vez más necesario y, por ello en el 2011, O'Hara et al., basándose en este modelo y añadiendo datos obtenidos de cardiomiocitos humanos ventriculares consiguió representar computacionalmente un modelo de potencial de acción de un cardiomiocito ventricular humano, O'Hara et al 2011. Este modelo permitió además estudiar las diferencias regionales en el ventrículo de un corazón humano. No obstante, no se han tratado en profundidad las diferencias de potencial de acción a nivel de ápex-base o ventrículo derecho-izquierdo. Sobre la base del modelo de O'Hara, en este Trabajo Fin de Grado, se ha desarrollado un software basado en un modelo matemático que sí tiene en cuenta estas diferencias regionales en el potencial de acción. Gracias a ello, se han podido simular las variaciones durante un proceso de isquemia miocárdica dependiendo de la localización transmural de la isquemia, tanto si la región isquémica está ubicada en el ventrículo derecho o el izquierdo, o en la zona apical o basal.

Estos modelos matemáticos del potencial de acción de un cardiomiocito humano existentes, que se han ido modificando para la introducción de isquemia y de variaciones regionales, constituyen la primera parte de este trabajo. Teniendo claras las características de los canales iónicos existentes en un modelo humano, la actividad eléctrica del cardiomiocito y la morfología del corazón se ha podido llevar a cabo, en la segunda parte del trabajo, estudios computacionales para conocer las consecuencias de la isquemia y, más en concreto, las manifestaciones electrocardiográficas de la isquemia en función de la ubicación de la zona patológica. En esta parte del trabajo se ha desarrollado una herramienta informática que permite conocer los cambios en las ondas del ECG según las distintas localizaciones de la misma en el corazón. En esta segunda fase del trabajo se ha utilizado, como base para las simulaciones, la herramienta ECGSIM[®] desarrollada en la Universidad de Nijmegen (Holanda).

Trabajos previos a éste han establecido las diferencias en el ECG debidas a las distintas localizaciones transmurales de la isquemia, pero nuestro trabajo se centra específicamente en las distintas posibles localizaciones en toda la pared ventricular. A partir de esta información, se establecen modelos para la determinación de la variación en el segmento ST en el electrocardiograma, lo que constituye uno de los principales objetivos de este trabajo.

Todo ello constituye una tarea propia de la ingeniería biomédica y es objeto de este Trabajo Fin de Grado. Entre las competencias específicas descritas en el título de Grado en Ingeniería Biomédica impartido por la Universidad Politécnica de Valencia, en el número 14, se describe la siguiente competencia:

“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 utilizados en biología y medicina”

Entre otras capacidades asociadas a la Ingeniería Biomédica, es justamente la competencia 14 la que se desarrolla y justifica el presente Trabajo Fin de Grado.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ANATOMÍA DEL CORAZÓN

Los principales constituyentes del sistema cardiovascular son el corazón y los vasos sanguíneos. El corazón funciona como una bomba mientras que los vasos sanguíneos forman un sistema cerrado de conductos donde los vasos denominados arterias transportan la sangre desde el corazón a los tejidos y las denominadas venas, transportan la sangre desde los tejidos al corazón. El ciclo comienza con un impulso de la sangre hacia los pulmones donde se oxigena y regresa al corazón para ser distribuida posteriormente a todo el cuerpo. (Texas Heart Institute, 12015)

El corazón está formado por cuatro cavidades cardíacas: dos aurículas (cavidades superiores) y dos ventrículos (cavidades inferiores):

- Aurículas: la aurícula derecha recibe la sangre de las venas cava y del seno coronario que llevan sangre desoxigenada y la aurícula izquierda recibe sangre de las venas pulmonares que llevan sangre oxigenada.
- Ventrículos: impulsan la sangre a la circulación. El ventrículo derecho bombea sangre desoxigenada solo a los pulmones a través de la arteria pulmonar (circulación pulmonar, circuito menor), mientras que el ventrículo izquierdo bombea sangre oxigenada al resto del cuerpo a través de la arteria aorta (circulación sistémica o general, circuito mayor).

La circulación de la sangre entre las cavidades superiores e inferiores es unidireccional, en un solo sentido. Esto está garantizado por un sistema de válvulas que permiten el paso de la sangre de un sector a otro impidiendo su reflujo. Las aurículas y los ventrículos se comunican a través de las válvulas auriculo-ventriculares. La válvula tricúspide permite el paso de la sangre de la aurícula derecha al ventrículo derecho y la mitral permite el paso de la sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.

En la Fig. 2.1 podemos observar la anatomía del corazón con las cuatro cavidades y las válvulas anteriormente mencionadas:

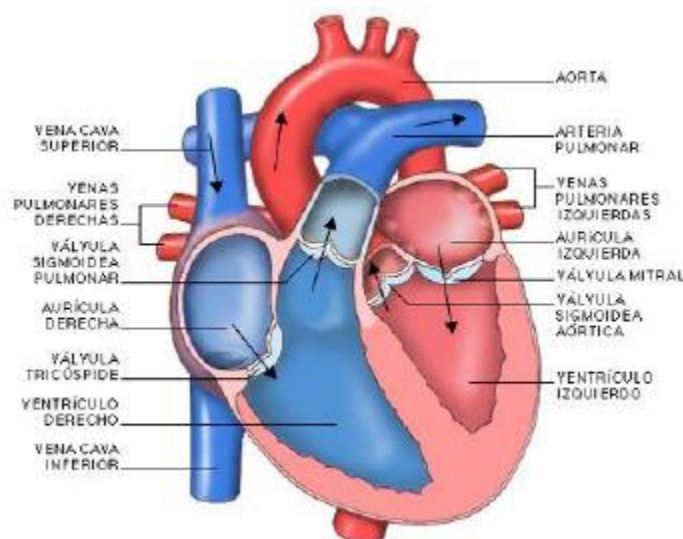


Figura 2.1: Estructura interna del corazón humano (Fuente: modificado de Ministerio de Educación y Cultura, 2017).

La circulación de la sangre entre los ventrículos y los vasos sanguíneos con origen en estos mismos también es a través de válvulas. La válvula pulmonar permite el paso de la sangre desde el ventrículo derecho a la arteria pulmonar que lleva la sangre a los pulmones y la válvula aórtica permite el bombeo de la sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta para así poder ser distribuida a los tejidos de todo el cuerpo.

El sistema funciona de la siguiente manera: el corazón impulsa la sangre a las arterias que son las encargadas de distribuirla a los tejidos. Las arterias se ramifican dando lugar a vasos cada vez más pequeños, hasta llegar a los capilares, que es donde se realiza el intercambio de sustancias (la sangre entrega nutrientes y O₂ a los tejidos y recoge productos de desecho y CO₂). La sangre procedente de los capilares es recogida por las vénulas, que se van uniendo formando venas cada vez mayores encargadas de conducir la sangre de nuevo al corazón. (Codina et al., 2012)

Más detalladamente se puede decir que este mecanismo o circuito comienza en la aurícula derecha, donde llega la sangre desoxigenada a través de las venas cava, la apertura de la válvula tricúspide permite el paso de la sangre al ventrículo derecho cerrándose posteriormente impidiendo el reflujo de la sangre, el corazón se contrae permitiendo la apertura de la válvula pulmonar y así la salida de la sangre hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar izquierda, donde la sangre se oxigena. La sangre oxigenada retorna al corazón, a la aurícula izquierda, mediante las arterias pulmonares, al llenarse la aurícula, se abre la válvula mitral, que se cierra posteriormente, permitiendo así el paso de la sangre oxigenada y rica en nutrientes al ventrículo izquierdo, desde donde se impulsa al resto del organismo a través de la aorta (y sus ramificaciones) tras la apertura de la válvula aórtica. Una vez producido el intercambio de nutrientes y desechos en los capilares, la sangre ya desoxigenada y cargada de residuos retorna a través de las venas cada a la aurícula derecha y comienzo el ciclo de nuevo.(Codina et al., 2012)

En el proceso se habla, por tanto, de un doble circuito compuesto por el circuito general sistémico o mayor y el circuito pulmonar o menor.

- *Circuito mayor:* en este caso el ventrículo izquierdo impulsa sangre oxigenada y rica en nutrientes a la arteria aorta cuyas ramificaciones distribuyen dicha sangre al resto del organismo, mientras que las vénulas recogen los restos de sangre desoxigenada y con desechos y al devuelven a la aurícula derecha a través de las venas cava. En este caso las arterias llevan sangre oxigenada mientras que las venas transportan sangre desoxigenada
- *Circuito menor:* este circuito conecta los pulmones al corazón mediante las venas y arterias pulmonares y se encarga de la oxigenación de la sangre. El ventrículo derecho bombea sangre a través de las arterias pulmonares que a los pulmones para su oxigenación (sangre pobre en oxígeno y nutrientes que ya ha hecho su recorrido por el organismo), una vez oxigenada se devuelve a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares. En este caso las arterias, al contrario que en el circuito mayor, son las que llevar la sangre desoxigenada mientras que las venas llevan la sangre oxigenada.

El ciclo explicado es el denominado ciclo cardíaco, desde el inicio de una sístole cardíaca o comienzo de un latido, hasta el inicio de la siguiente sístole, comienza con la despolarización del nodo sinusal y contempla dos fases, el período sístole, donde se produce una contracción de los músculos cardíacos y el período diástole, donde se produce una relajación de estos músculos.

El corazón es un sincitio que funciona como una gran célula, si se excita un punto, se excita todo, el potencial se propaga por todo el corazón y por ello el corazón es llamado sincitio funcional, es decir, una gran célula con muchos núcleos que funciona como una única célula, que contribuye a mantener el equilibrio interno constante (Guyton, 1996).

2.2 ELECTROFISIOLOGÍA DEL CORAZÓN

2.2.1 Canales iónicos

Los canales iónicos son unas estructuras proteicas que se encuentran en la membrana celular y que permiten el flujo de iones entre el medio extracelular y el medio intracelular.

La membrana celular es una bicapa lipídica eléctricamente aislante que consta de una parte hidrófila en contacto con el medio extracelular y el medio intracelular y una parte hidrófoba o apolar que queda en el medio y hace la función de aislante. Puesto que es apolar, la difusión de iones no es libre, sino que hay varios mecanismos de transporte a través de esta membrana entre los cuales destacan los canales iónicos, bombas, cotransportadores e intercambiadores, a su vez este transporte puede ser pasivo (cotransportadores y canales iónicos), no se requiere energía externa, o activo (bombas), donde si es necesario un aporte energético (ATP) para que sea posible el paso de iones a través de la membrana celular.

La diferencia entre el potencial extracelular y el potencial intracelular define el potencial de membrana:

$$V_m = V_i - V_e \quad [1]$$

Los canales iónicos son macromoléculas con una forma tetramétrica constituida (en el caso de los canales de potasio) por cuatro subunidades α que conforman un poro central y subunidades β , se trata de unas estructuras proteicas específicas con poros acuosos (cada canal es específico para un ion único) formadas por hélices-Alpha, que atraviesan la membrana celular permitiendo el flujo de iones a favor de su gradiente. Cada subunidad está formada por 6 segmentos transmembranales, de los cuales uno tiene carga positiva, como se muestra en la figura 2.2. Este es el responsable de la carga eléctrica que tiene el canal iónico y que permite que sea selectivo a nivel iónico debido a que se pueden mover estos segmentos cargados, cambiando así de posición y su configuración entre dos posiciones abriendo o cerrando el canal según el potencial de membrana, permitiendo así que sea selectivo el paso de iones a través de la membrana celular. Es el principio microscópico de todo el proceso.

Las subunidades α , son las que forman el poro característico de un canal, por donde viajan los iones. Mientras que las subunidades β , modulan la función de las α .

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

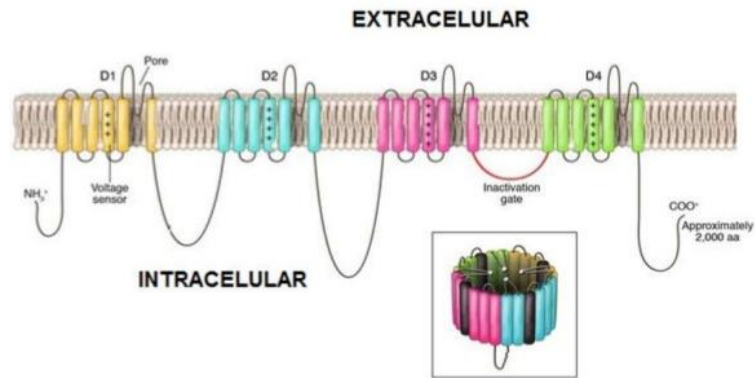


Figura 2.2: Membrana celular con los canales iónicos representados como hélices alfa (Fuente: Emily, 2013)

Cada subunidad está formada por seis segmentos transmembranales, de los cuales uno tiene carga positiva. Este es el responsable de la carga eléctrica que tiene el canal iónico y que permite que sea selectivo.

Los canales iónicos tienen compuertas, que son proteínas de hélices-Alpha, y estas compuertas pueden ser de activación o de inactivaciones. Un canal puede tener de ambos o tipos o solo uno, y puede tener una o varias compuertas, y dependiendo de la cantidad y del tipo tenemos los distintos canales específicos para cada ion. Estas compuertas son las que permiten la apertura o el cierre del canal haciendo que el mecanismo de transporte de los iones a través de la membrana celular sea selectivo.

La apertura del canal es cuestión probabilística, y la probabilidad de que el canal este abierto depende del potencial de membrana. Como se puede observar en la figura 2.3, a medida que aumenta el potencial de membrana la probabilidad de que las compuertas de activación se encuentren abiertas aumento, mientras que la probabilidad de encontrar a las compuertas de inactivación abiertas disminuye, es decir, tienden a cerrarse.

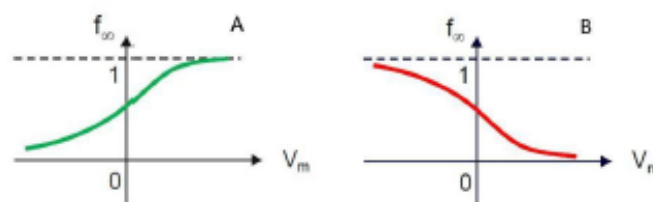


Figura 2.3: La figura A muestra la probabilidad de apertura de las compuertas de activación. La figura B muestra la probabilidad de apertura de las compuertas de inactivación. (Fuente: Ferrero, 2016)

La corriente poblacional es el sumatorio de las corriente unitarias. No hay un único tipo de canal para cada ion, sino que son varios, de modo que hay familias poblacionales específicas. Por ejemplo, la familia de canales de Sodio está compuesta por varios tipos de canales de sodio diferentes, cada uno de los cuales incluye cientos o miles de canales individuales. Se entenderá mejor este concepto cuando hablemos de los modelos matemáticos en el apartado correspondiente. (Ferrero, 2016)

2.2.2 Potencial de acción

Cada tipo de célula tiene su propio potencial de acción, específico. En una célula en reposo el potencial de membrana (V_m) es constante, con valor de aproximadamente -85 mV, puesto que las compuertas de activación de sus canales iónicos están cerradas y por tanto la corriente es nula. ($I=0 \rightarrow dV_m/dt=0 \rightarrow V_m=cte$).

Cuando se inyecta un corriente de estímulo exterior, estimulamos la célula y así aumentamos el V_m (puesto que aumenta el V_i). Con esta variación, las probabilidades de apertura de las compuertas de inactivación también variarán, las compuertas de activación tenderán a abrirse mientras que las de inactivación tenderán a cerrarse, pero más lentamente. Esta corriente entrante va a estimular al miocito y va a permitir que se desarrolle un potencial de acción.

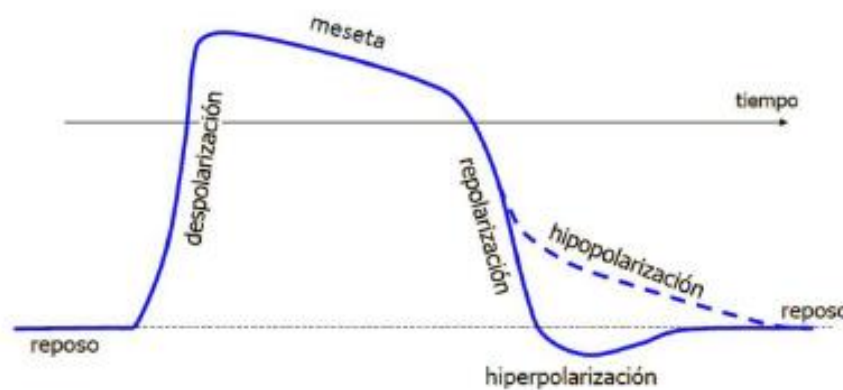


Figura 2.4: Morfología de un Potencial de acción de una célula ventricular y las fases de dicho potencial de acción. (Fuente: Ferrero, 2016)

En la figura 2.4 tenemos representadas las principales fases del potencial de acción, así como la forma típica de la onda de este Potencial. En un comienzo tenemos a la célula en el reposo, dependiendo del tipo de célula este reposo o equilibrio se logra gracias a unos canales, en el caso del cardiomiocito son los canales de cloro (Ferrero, 2016). Cuando se estimula la célula con una corriente entrante, comienza la fase de despolarización donde aumenta el potencial de membrana y por tanto, las probabilidades de apertura de las compuertas varían, se produce una realimentación positiva de modo que cuanto más aumenta el V_m , más canales abiertos tenemos por la acción de las compuertas, y por ello, más ion entra, aumentando así la corriente permitiendo así que cada vez aumente más el V_m , hasta que se llega aun límite o pico donde la probabilidad de apertura de las compuertas de inactivación es muy baja y los canales empiezan a cerrarse disminuyendo así la corriente iónica y con el V_m . En este caso estamos en la meseta. La siguiente fase es la repolarización que termina cuando se retorna al equilibrio o reposo. En algunos casos puede ocurrir que en lugar de la repolarización estemos frente a la hiperpolarización (V_m transitoriamente por debajo del potencial de equilibrio) o hipopolarización (descenso lento hasta el reposo, el V_m se encuentra un poco por encima del potencial de equilibrio), estas últimas fases no se dan en el caso de los miocitos ventriculares

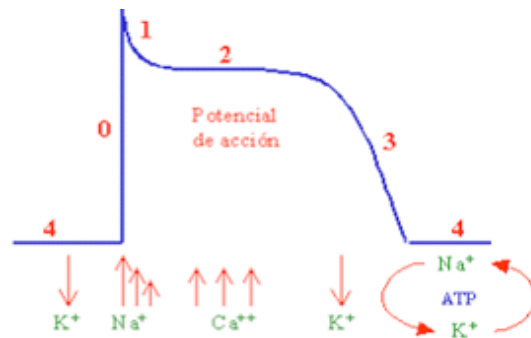


Figura 2.5: fases del potencial de acción de un miocito humano ventricular junto con los canales iónicos más presentes en cada fase. (Fuente: Galvez, s.f.)

En el apartado anterior se explican las fases del potencial de acción; a continuación, especificaremos estas fases, así como las corrientes responsables de cada situación, en la figura 2.5 se pueden observar estas fases junto con los canales iónicos responsables de estas:

- Fase 0 (Despolarización): producida por una entrada rápida de Sodio, debida a la subida del potencial de reposo. La despolarización es rápida y cuando se alcanza un cierto potencial, los canales de sodio empiezan a cerrarse y quedan inactivo hasta la repolarización.
- Fase 1 (Repolarización inicial): debida a la salida de potasio, pero se ve frenado en la siguiente fase.
- Fase 2 (Meseta): la entrada de calcio le hace competencia a la salida de potasio a través de los canales lentos de calcio favorecidos por la despolarización. Entonces hay un bloqueo de la salida de potasio. Los canales de calcio se cierran al final de fase.
- Fase 3 (Repolarización final): se da cuando la salida de potasio consigue vencer la entrada de calcio y estos canales comienzan a cerrarse. Al final de esta etapa comienzan a abrirse de nuevo los canales de sodio para llevar al equilibrio y así conseguir que la célula vuelva a disparar un nuevo potencial de acción una vez se tenga el potencial de reposo necesario para ello.
- Fase 4 (Reposo): las bombas se encargan de reestablecer el reposo estabilizando los valores de cada ion en su valor de reposo, y así se consigue volver al potencial de reposo inicial.

El potencial de acción (PA) se repite periódicamente y su principal misión en el cardiomiocito es introducir Ca^{2+} en la fase positiva, contracción, y extraerlo en la fase negativa, relajación. El PA se propaga por toda la célula y va de fibra muscular en fibra muscular, entonces tenemos un tren de PA, uno detrás de otro, periódicos que se van propagando a lo largo de la célula.

Unos parámetros importantes para tener en cuenta, y que con clave en este trabajo, son, por un lado el potencial máximo se corresponde con el pico de la gráfica, es el punto donde empiezan a cerrarse los canales de sodio, comienzan a abrirse los canales de potasio. Por otro lado, se destaca la duración del potencial de acción, el APD. Las medidas más habituales del APD son el APD90, que representa la duración del potencial en el punto donde se alcanza el 90% del potencial máximo, el APD75 punto donde se alcanza el 75% del potencial máximo y el APD50, punto donde se alcanza el 50% del potencial máximo. Finalmente se tiene en cuenta el potencial de reposo que se corresponde con el potencial de equilibrio del potasio en el caso de una célula ventricular.

2.2.3 *Secuencia de activación del miocardio ventricular*

El potencial de acción no es un fenómeno local que ocurre en una zona específica de la membrana celular y se para, este es periódico, se propaga por toda la célula, por las fibras musculares, tenemos un tren de potenciales de acción, uno detrás de otro, periódicos, que se van propagando a lo largo de las células. Por tanto, el potencial de acción se produce en varios puntos de los tejidos de manera simultánea y se propaga dependiendo del tiempo y del espacio, dependiendo del tipo de célula la velocidad de propagación a su vez difiere.

En el caso del miocardio ventricular la velocidad de propagación no es muy alta, en comparación con las neuronas, por ejemplo. La conductividad eléctrica que en el miocardio determina la velocidad de propagación, no es escalar ni vectorial: en el corazón es un tensor (Jalife & Douglas, 2013).

La secuencia de activación del corazón comienza en el nodo sinusal, que es un tejido capaz de disparar un potencial de acción sin necesidad de una corriente de estímulo externa y lo hace de modo rítmico. Tenemos un potencial de acción inicial que servirá como una corriente de estímulo a las células de las aurículas. El estímulo generado por el nodo sinusal se transmite por las paredes de ambas aurículas, directamente por el miocardio y por algunos tractos de tejido de conducción llegando finalmente al nodo auriculo-ventricular desde donde pasa lentamente hasta llegar al haz de His y acaba en la red de Purkinje, de ahí se propaga al resto del corazón, todo el ventrículo. La activación del nodo sinusal no se da por nada externo, es automática, tiene un potencial de reposo inestable hasta llegar solo al umbral de disparo y entonces se genera un potencial de acción, por tanto, podemos decir que el nodo sinusal es el marcapasos del corazón (Ferrero, 2016).

El nodo sinusal es inestable por la existencia de unas corrientes de calcio de entrada que va haciendo que despolarice solo. La repolarización se da por la salida de potasio hasta llegar al umbral de disparando un nuevo potencial de acción.

Los cardiomiocitos tienen una forma alargada y se encuentran pegados, en contacto entre ellos, y por ello el tejido es anisótropo. Las membranas de dos células consecutivas están en contacto, y forman una doble membrana, los canales iónicos en este caso a traviesan ambas membranas conectan así los medios intracelulares de ambas células. Estas conexiones pueden ser también laterales. Cuando el nodo sinusal dispara potencial de acción, entonces tenemos un cambio en el potencial de membrana, que se percibe en forma de corriente de estímulo por las células de las aurículas, conectadas a este tejido del nodo sinusal. La diferencia de potencia genera una corriente, si esta es suficiente, puede despolarizar el cardiomiocito auricular en contacto y disparar un nuevo PA, y esta a su vez puede ser la responsable del disparo de un nuevo PA en la célula en contacto con ella y así se irá propagando el potencial de acción en las aurículas hasta llegar al nodo auriculo-ventricular. Cuando se despolarizan las células del tejido auricular, se habla de la sístole o contracción auricular (Ferrero, 2016) (Guyton, 1996).

La propagación ocurre tanto transversalmente como longitudinalmente, por tanto, tendremos corrientes de estimulación transversales y también longitudinales. Puesto que la orientación de los cardiomiocitos es principalmente longitudinal, alargada, será más sencillo la propagación del potencial longitudinalmente.

Como se ha dicho, Cuando las aurículas se han despolarizado, el frente de onda llega al anillo que separa las aurículas de los ventrículos y está formado por células que no se despolarizan, y por ello, el siguiente punto de propagación es en nodo auriculoventricular, este nodo es la única vía que permite la propagación del frente de onda que proviene de las aurículas a los ventrículos. Una vez el frente de onda pasa por el nodo AV, llega al haz de His que arranca siendo un Haz único para luego dividirse en dos ramificaciones separadas por tejido miocárdico que se contrae formando la red de Purkinje. Solo el final de cada fibra de la red de Purkinje está conectada al miocardio, las dos redes funcionan de forma aislada, no pueden proporcionar estímulo eléctrico de un lado a otro (Guyton, 1996). También cabe destacar, que la forma de onda del potencial de acción de los distintos tipos de células del corazón cambia, en la Figura 2.6 se puede observar como son las ondas de los PA según el tipo de célula y también como es la secuencia de activación.

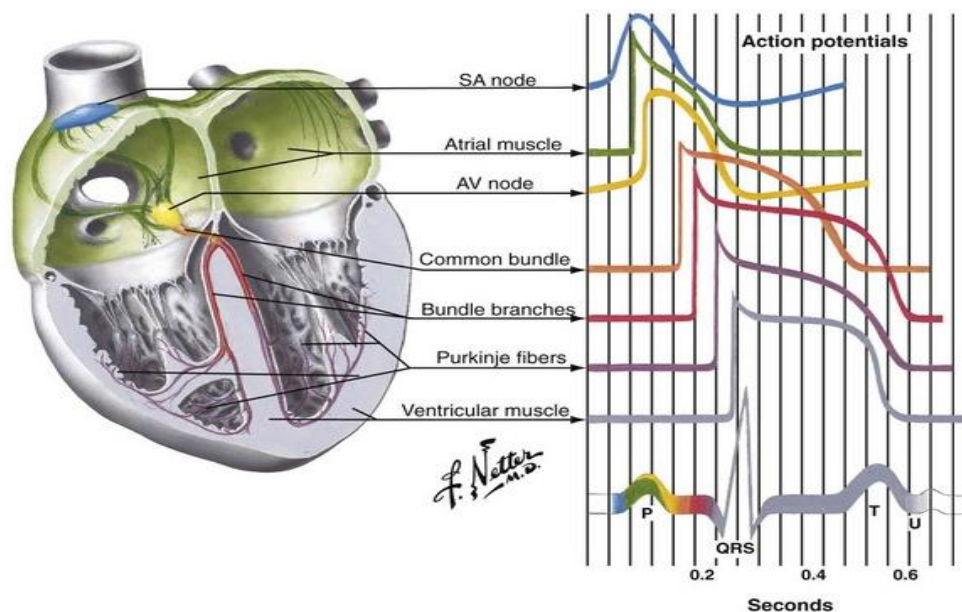


Figura 2.6: Se muestran las formas de onda del potencial de acción según el tipo de célula así como la secuencia de activación: comienza en el nodo SA, despolariza las aurículas, llegar al nodo AV y luego al haz de His para acabar en las terminaciones de la red de Purkinje llegando así a la despolarizar los ventrículos. (Fuente: MD, 2014)

La despolarización de las células del ventrículo comienza de abajo hacia arriba. Las terminaciones de Purkinje están conectadas a las células del corazón y ahí sucede la propagación masiva del PA. Cada terminación es como un foco de excitación, y a partir de ahí la propagación es en todas las direcciones, frente de onda elíptico puesto que como se ha dicho anteriormente el tejido es anisotrópico y conduce mejor longitudinalmente.

Dado que hay varios focos, varias terminaciones, los frentes de onda colisionan y entonces las células recibe más excitación, se despolariza antes, por tanto, podemos decir que el hecho de que el frente de onda no sea perfectamente elíptico, sino que más bien irregular, se debe a la colisión de varios frentes de onda. En la figura 2.7 se puede observar cómo se propaga el potencial de acción en las paredes de los ventrículos.

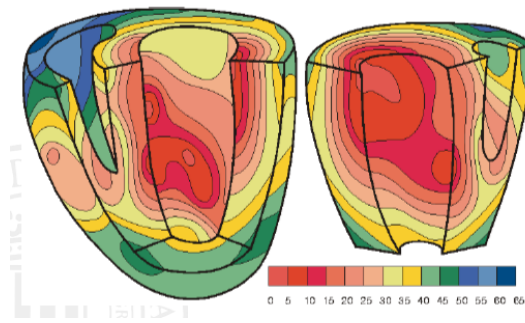


Figura 2.7: Propagación del potencial de acción por la pared ventricular. (Fuente: (Desk, Williams, & Health, 1970))

En cada latido, tenemos un frente de onda que comienza en el nodo sinusal y acaba despolarizando los cardiomiocitos del miocardio propagándose por todo el miocardio circundante. La propagación de este frente de onda va a depender de la presencia o no de patologías, en caso de patología esta propagación será distinta y nos permitirá en algunos casos la detección de estas anomalías.

2.2.4 Electrocardiograma (ECG)

Uno de los avances más importantes en las herramientas de diagnóstico de enfermedades del corazón se da con el descubrimiento del ECG en 1908. Se trata de una herramienta de diagnóstico que aporta información sobre el registro de la actividad eléctrica del corazón, así como de la función de los músculos del corazón. Este registro se obtiene mediante unos electrodos que se colocan en la cutánea en las manos, pie o torso dependiendo del registro y se detectan los impulsos que el corazón va generando a tiempo real y los va mostrando en papel métrico. Las trazas que se pueden visualizar en este papel permiten el desarrollo de varios parámetros que nos permiten interpretar el ECG.

La idea del ECG viene de que un dipolo asociado a un frente de onda tiene una dirección perpendicular a la superficie mientras que un diferencial de dipolo tiene una dirección perpendicular a cada diferencial de superficie. El ECG, es la proyección del dipolo cardíaco sobre el vector electrocardiográfico. Cabe destacar que la medida o registro de la actividad eléctrica puede ser unipolar o bipolar, el ECG incluye ambos registros, e unipolar donde tenemos un electrodo cerca del corazón y el otro lejos como referencia y el bipolar que consisten en colocar dos electrodos a una distancia equivalente al corazón y uno de referencia. Con ellos se registran las 12 derivaciones.

Las 12 derivaciones se dividen en 3 derivaciones Bipolares de extremidades o de Einthoven, 3 derivaciones aumentadas o de Goldberger y seis derivaciones precordiales de Wilson.

Un latido en un ECG da lugar a varias ondas. En la Figura 2.8 se representa un latido con las ondas características que dependen del potencial de acción producido inicialmente en el nodo sinusal, la propagación de éste, la despolarización del miocardio vecino y la repolarización de éste:

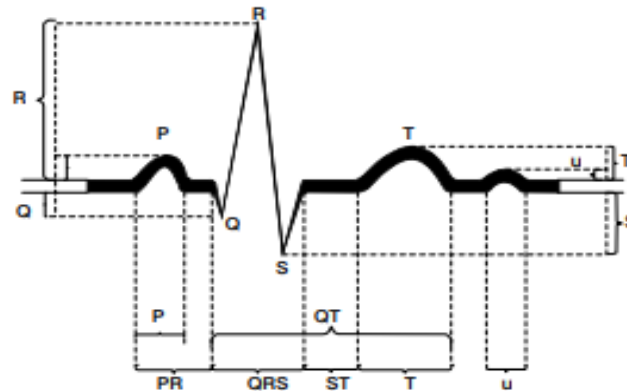


Figura 2.8: Morfología de una onda P-QRS-T de una ECG, donde se representan las ondas que componen esta onda junto con los segmentos más comunes. (Fuente: Franco salazar, 2007)

Un ECG o electrocardiograma normalmente consta de 5 ondas que son las que se detallan a continuación (Franco salazar, 2007). La primera onda es la P, este representa la despolarización auricular y viene seguida por el complejo QRS que representa la despolarización de los ventrículos, la propagación del potencial de acción por la pared ventricular.

El complejo QRS a su vez está formado por 3 picos u ondas, la primera onda positiva que se detecta en el complejo es la R, mientras que la Q es el pico negativo previo a dicha onda R y la S es la negativa que se detecta posteriormente a la R. En este complejo pueden estar presentes las tres ondas o no, también, puede ocurrir a veces que tengamos presentes dos ondas positivas, es decir dos ondas R, la onda R y la onda R'. La existencia de estas ondas o no y su repetición pueden ser claves para la detección de ciertas patologías, no obstante, dependiendo del caso puede ser normal la existencia o inexistencia de alguna de las ondas. Por ejemplo, en la primera derivación precordial, la onda Q en muchos casos puede pasar desapercibida o no existir, y esto no significa que exista alguna anomalía.

Finalmente, tras la despolarización tanto de las aurículas como de los ventrículos hay una pequeña pausa seguida de la onda T que representa la repolarización ventricular. Esta pausa es lo que se conoce como el segmento ST (Franco salazar, 2007).

El ECG, se relaciona gráficamente con el potencial de acción de un miocito de la siguiente manera:

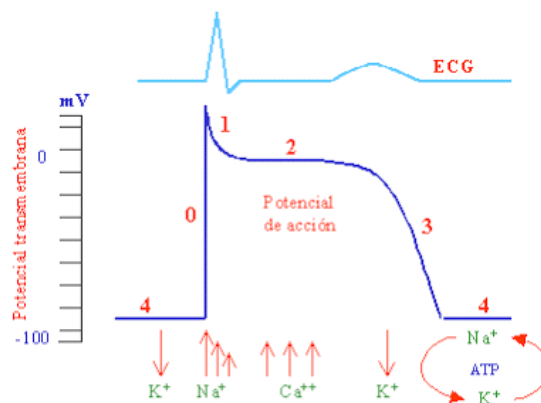


Figura 2.9: Relación onda ECG - onda Potencial de acción (Fuente: Galvez, s.f.)

Entre los parámetros que podemos destacar del ECG, tenemos el ratio que representa la velocidad a la que corazón late, es decir, la velocidad a la que el nodo sinusal dispara potenciales de acción. El ritmo consiste en la tipología de latidos que se representan en el ECG, si es rítmico, es decir sinusal y por tanto normal puesto que los latidos provienen del nodo sinusal, o anormal, no rítmico y por tanto, puede ser patológico, por ejemplo, la taquicardia ventricular es un ECG con ritmo no sinusal y rápido. Para interpretar el ECG, es necesario determinar el ratio y observar el ritmo a la vez que es necesaria una evaluación de los patrones de conducción eléctrica (Werdo, Lee Kulick, & Patrick Davis, 2017). Para ello se realizan medidas como R-R, medida del tiempo que transcurre entre ondas R consecutivas (cuánto dura un latido), P-R, tiempo que transcurre entre la onda P y la onda R que a su vez muestra el tiempo en el que se propaga el potencial de acción en las auricular, es decir desde el nodo sinusal hasta el nodo auriculo ventricular, medida de la amplitud del complejo QRS, entre otras medidas.

En la siguiente figura 2.10 se representan las principales medidas de interés, o intervalos de interés que se observan en un ECG:

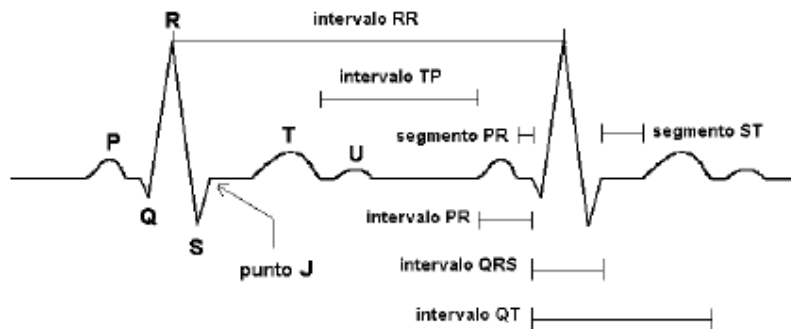


Figura 1.10: ondas propias de un latido en el ECG, los segmentos más significativos, así como los parámetros o intervalos de interés. (Fuente: Cse & Party, 1987)

A continuación, en la figura 2.11, mostramos ejemplos de un ECG donde el registro no es sinusal, y por lo tanto puede ser patológico, se muestran algunas enfermedades propias del sistema cardiovascular:



Figura 2.11: Patologías comunes con ritmos anormales visibles en un ECG. (Fuente: Cse & Party, 1987)

2.3 ISQUEMIA MIOCÁRDICA

2.3.1 Patología

Las enfermedades cardiovasculares son de las principales causas de muerte en occidente y afectan principalmente al corazón, los vasos sanguíneos y la sangre, y entre estas enfermedades, la isquemia es de las más comunes y a su vez es la causa de muerte más frecuente. Se trata de una patología debida a la oclusión de las arterias coronarias (con lo cual es regional, peligrosa), que deriva en una obstrucción del flujo arterial y por tanto disminución del riego sanguíneo a los músculos cardiacos. Como consecuencia de la disminución de la cantidad de sangre que llega al miocardio, se tiene un descenso de nivel de oxigenación y nutrientes que reciben las células. El riego sanguíneo no es suficiente para la demanda metabólica del organismo lo cual deriva en cambios metabólicos que se pueden traducir en cambios fisiológicos a nivel celular (cambios en la excitabilidad celular, en la actividad de los canales iónicos en el APD, niveles de oxígeno y ATP, etc.) y de órganos (cambios en la velocidad de propagación, aumento de la probabilidad de desarrollo de arritmias). La isquemia miocárdica puede dar lugar a una angina de pecho o más grave aún, a un infarto de miocardio. (Ferrero, Trenor, & Romero, 2014)

Cuando la disminución del aporte de oxígeno a las células ocurre de manera inmediata y repentina, se puede hablar de una isquemia aguda. En este caso, en los primeros 10 minutos, los cambios a nivel metabólico y fisiológico ocurren rápidamente, y aumenta la probabilidad de aparición de arritmias ventriculares que pueden desencadenar en una muerte repentina. (Dutta, Mincholé, Quinn, & Rodriguez, 2017). Las heterogeneidades que se presentan a nivel fisiológico en este periodo pueden provocar un aumento de probabilidad en la aparición de arritmias por reentradas. (Dutta et al., 2017)

Cuando termina la fase aguda de la isquemia, el tejido comienza a sanarse, completándose del todo esta recuperación del tejido en la fase crónica donde el tejido cicatriza en unos días, no obstante, en este periodo se pueden dar taquicardias ventriculares. (Ferrero et al., 2014). Tras 20 minutos, si no se trata la isquemia, las células de la zona isquémica mueren debido a la falta de oxígeno y nutrientes, infarto de miocardio, entonces la isquemia es crónica. (Ferrero et al., 2014)

2.3.2 Consecuencias fisiológicas a nivel de potencial de acción

El potencial de acción que se propaga por un tejido sano difiere del potencial de acción que se propaga por un tejido isquémico. En la figura 2.12 se pueden observar los principales cambios que sufre la morfología de la onda del potencial de acción en una isquemia:

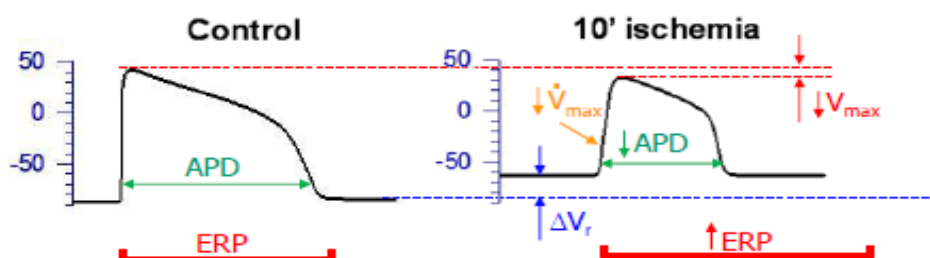


Figura 2.12: Potencial de acción previo a una isquemia vs. Potencial de acción tras isquemia. (Fuente: Ferrero, 2016)

En la fase aguda de la isquemia a los pocos segundos ya aparecen las primeras consecuencias, la hipoxia (falta de oxígeno), acidosis (disminución del pH celular que afecta a los canales iónicos puestos que estos reaccionan al H^+ cambiando su conductividad) e hiperkalemia (aumento de la concentración de potasio extracelular que afecta a la excitabilidad celular y la velocidad de propagación de potencial de acción). (Dutta et al., 2017)

La hiperkalemia va a provocar un aumento en el potencial de equilibrio que lleva al aumento del potencial de reposo (V_{rep}), puesto que en las células cardiacas el V_{rep} = Potencial de Equilibrio. Este aumento del E_k supone una disminución de la corriente de sodio (solo se encuentran activados los canales de potasio) que a su vez desencadena en una bajada de la velocidad de propagación o conducción de potencial de acción. Debido a que se genera menos corriente axial, el pico o la V_{max} va a disminuir, a su vez esta disminución de corriente supone un aumento en el tiempo necesario para que se desencadene un nuevo potencial de acción.

Debido la disminución del potencial de reposo en valor absoluto, las compuertas de inactivación tardan más en cerrarse, y por ello hay menos corriente de estimulación, aumenta el periodo refractario puesto que la corriente de estimulación es insuficiente para despolarizar a la siguiente célula y favorecer la propagación del PA.

En resumen, podemos destacar que en una isquemia:

- Aumenta el potencial de reposo así como el periodo refractario
- Disminuye la duración del potencial de acción (APD)
- Disminuye la amplitud máxima del PA
- Disminuye la pendiente máxima de despolarización



Figura 2.13: Esquema resumen de los cambios debidos al aumento de la concentración de potasio extracelular. (Fuente: elaboración propia)

El oxígeno y la glucosa son los constituyentes del ATP, necesario en las células, en presencia de hipoxia los niveles de estos dos elementos disminuyen y, por tanto, el nivel de ATP (la transformación de ADP en ATP) también disminuirá. Pequeñas variaciones en la concentración de ATP producen variaciones en la concentración de potasio y pueden dar lugar a hiperkalemia que puede desencadenar un aumento del periodo refractario (convierte la zona que sufre isquemia en un obstáculo funcional) y disminución del potencial máximo.

La disminución de la concentración de ATP y ADP deriva en una liberación de catecolaminas y estrés oxidativo que se debe a que el metabolismo de los lípidos se ve afectado de manera directa con la disminución de la concentración parámetros (Carmeliet, 1999).

En cuanto a los canales de sodio, varios son los estudios realizados para poder llegar a conclusiones sobre la alteración metabólica que provoca la isquemia sobre estos canales. Algunos estudios han concluido que la variación de la concentración de sodio intracelular varía dependiendo de la especie animal con al que se realiza el estudio, no obstante estos resultados no son concretos debido a las condiciones de experimentación y las técnicas usadas (Ingwall, 1995).

Se ha hablado de las variaciones de potasio y sodio, finalmente, cabe mencionar la variación a nivel de calcio. La variación de calcio en isquemia reside en un aumento de su concentración intracelular. Esto puede deberse a la inhibición de la actividad del intercambiador de sodio calcio, Na^+/Ca^{2+} , que normalmente actúa como una de las principales fuentes de salida de calcio del medio extracelular hacia el medio extracelular (Carmeliet, 1999)

La hipoxia se muestra mediante una falta de oxígeno y nutrientes como la glucosa que afectan a los canales iónicos, esto genera un acortamiento del potencial de acción, no afecta al potencial de reposo.

Un tejido isquémico presenta tres zonas, la zona central isquémica (zona afecta de manera directa por la falta de riego sanguíneo), la zona normal (zona de tejido sano) y entre estas la zona de transición o borde (zona que se produce por la difusión, se establece un gradiente de difusión), esta zona presenta un espesor distinto para la hipoxia (pequeña), hiperkalemia (grande) y acidosis (muy grande).

2.3.3 Consecuencias fisiológicas en el ECG

El ECG presenta una de las herramientas claves en el reconocimiento de isquemia en pacientes puesto que la forma de la onda de un latido en el ECG de un corazón difiere de la de un corazón isquémico. A pesar de ello, no está claro aún como de diferentes son los patrones de ECG dependiendo del tipo de isquemia, su severidad y su localización. Uno de los objetivos de este trabajo es tratar de hallar estas diferencias, para establecer entonces patrones que permitan la discriminación de las isquemias dependiendo de la región del corazón que se encuentra sufriendo esta isquemia y de su severidad. La razón por la que no es posible obtener estos patrones de manera clínica sencilla es la imposibilidad de registrar el ECG en un paciente vivo y observar de manera simultánea la extensión, localización y severidad de la isquemia. Por ello es esencial recurrir a los métodos computacionales como es el caso de este trabajo.

Como bien se sabe, la isquemia puede ser subendocárdica afectando el interior del miocardio, subepicárdica, afectando únicamente a nivel superficial, o transmural donde se ve afectado la pared ventricular en todo su espesor. Dependiendo del tipo de isquemia los cambios en el ECG difieren, y uno de los objetivos de este trabajo es observar los cambios sobre todo en el segmento ST del ECG dependiendo de la localización de isquemia y zona afectada.

En una isquemia, el ECG, desarrolla cambios principalmente en la duración del complejo QRS, como cambios las duraciones R-R y en la duración del segmento Q-T (refleja la duración de la fase de despolarización en los ventrículos, así como la fase de repolarización en los mismos), y una elevación del segmento S-T (Cse & Party, 1987) (Cinca et al., 1980). Estos cambios son importantes por su valor diagnóstico en caso de procesos electrofisiológicos del corazón entre otros procesos.

Se observan, por tanto, cambios a nivel del complejo QRS, donde la onda Q es patológica y la onda R de mayor amplitud que de normal y también de mayor duración, a su vez existen cambios en la onda T que puede verse invertida y picuda y en el segmento ST. (Cse & Party, 1987).

Estas variaciones difieren a medida que transcurre el tiempo tras isquemia. Otro objetivo de este trabajo es estudiar los cambios por zonas de isquemia a ya la vez en distintos instantes de isquemia en los 10 minutos posteriores a la isquemia.

2.4 MODELOS MATEMÁTICOS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN Y DEL ECG

Los canales iónicos son proteínas compuestas por hélices Alpha, algunas de estas hélices se hallan cargadas eléctricamente de modo que puede cambiar de configuración cerrando o abriendo el canal, por tanto, podemos decir que los canales iónicos constan de unas compuertas que permiten que estos canales estén abiertos o cerrados. En la figura 2.14 se muestra la configuración de las subunidades α de una compuerta abierta y una compuerta cerrada:



Figura 2.14: En la primera imagen a la derecha se representa la configuración de las hélices Alpha en situación de cierre de canal. En la segunda imagen a la izquierda se muestra la configuración de las hélices Alpha en situación de apertura del canal iónico. (Fuente: Ferrero, 2016)

En este apartado se van a mostrar los modelos matemáticos de estas compuertas dependiente del voltaje, así como el tipo de compuertas existentes, las de activación y las de inactivación, ambas muy sensibles a los cambios que se presentan en el valor del potencial. Estas compuertas cambian de configuración para abrirse o cerrarse, permitiendo así que el canal iónico pueda encontrarse en situación de apertura o de cierre permitiendo o inhibiendo el paso de ciertos iones, por ello se dice que los canales iónicos son selectivos. A continuación, se muestra la ecuación general del circuito eléctrico mostrado en la figura 2.15, donde se expresa matemáticamente la corriente que fluye por los canales iónicos, las corrientes que a traviesan la membrana mediante bombas, intercambiadores y cotransportadores así como la corriente de estimulación. También se tiene en cuenta la capacidad de la membrana celular (Thakor NV, Ferrero JM, Saiz J, Gramatikov BI, & Ferrero JM, 1998):

$$C_m \frac{V_m}{dt} + \sum_s I_s + \sum_{B,i} I_{B,I} + I_{stim} = 0 \quad [2]$$

Esta ecuación se corresponde con el circuito eléctrico equivalente que se muestra en la siguiente figura:

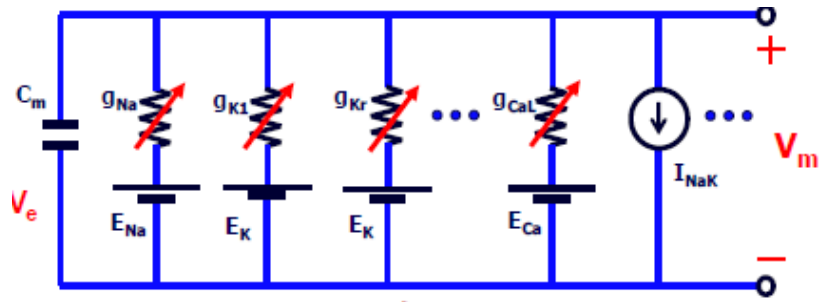


Figura 2.15: modelo eléctrico equivalente donde se incluyen la capacidad de membrana y las distintas corrientes que fluyen a través de este gracias a los canales iónicos, bombas, intercambiadores y cotransportadores. (Fuente: Ferrero, 2016)

Donde C_m representa la capacidad de la membrana cuyo valor es de $10 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, I_s , la corriente de las distintas poblaciones de canales iónicos, $I_{b,i}$ las corrientes de las bombas, intercambiadores y cotransportadores e I_{stim} es la corriente externa de estimulación, todas estas corrientes así como la C_m dependen del tiempo.

La ecuación de la corriente iónica depende de 3 factores principalmente, la conductancia, el potencial de membrana y el potencial de equilibrio y es la resolución del siguiente esquema eléctrico:

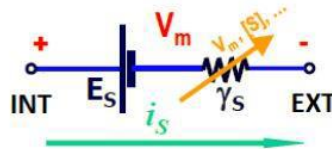


Figura 2.16: Circuito electrónico equivalente para la corriente que fluye por un canal iónico en una membrana celular. (Fuente: Ferrero, 2016)

Por tanto, la corriente electrónica que atraviesa una familia de canales iónicos abierta viene expresada por la siguiente ecuación:

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

donde G_s es la conductancia a través del canal y viene expresada con la siguiente ecuación:

$$G_s(V_m, t) = N_s \cdot \gamma_s(V_m) \cdot f_s(V_m, t) \quad [4]$$

Siendo $f_s(t)$ la fracción de compuertas abiertas en cada instante de tiempo t con valor entre 0 y 1, N_s número de canales abiertos de una familia e γ_s , la conductancia unitaria de cada canal de la familia. El factor, f_s se puede calcular mediante el modelo que se va a explicar a continuación podemos llegar a una conclusión matemática. Este factor sigue unas reglas estadísticas, de modo que va a depender del tipo de canales y el tiempo. El factor f_s va a ser una relación entre la fracción de compuertas s abiertas, es decir, la fracción de cada tipo de compuertas presente en el canal.

Con el Modelo matemático de Hodgkin y Huxley, la siguiente ecuación muestra la probabilidad de que un canal esté abierto, y dado que el estado de una compuerta es independiente del estado de otro, podemos indicar que la f_s es el producto de las probabilidades encontrar cada tipo de compuerta abierta en un canal con N compuertas.

$$\frac{df_s}{dt} = \alpha_s(1 - f_s) - \beta_s f_s \quad [5]$$

Donde α_s representa la tasa de apertura del canal y viene dada con unidades de ms^{-1} , mientras que β_s representa la tasa de cierre del y viene con unidades de ms^{-1} . Ambos factores dependen del potencial de membrana y, al no ser constantes, dan lugar a sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales cuya resolución presenta muchos problemas numéricos.

La probabilidad de hallar las compuertas dependientes del potencial de membrana en estado de apertura o de cierre viene representada por la siguiente ecuación diferencial lineal, derivada de la anterior, y cuyos coeficientes son variables (Luo & Rudy, 1994).

$$\frac{df_s}{dt} = \frac{f_\infty(V_m) - f_s(t)}{\tau_f(V_m)} \quad [6]$$

Donde f_∞ es la fracción estacionaria de compuertas abiertas tras un tiempo infinito, es decir, si dejamos transcurrir un tiempo infinito, τ_f es la constante de tiempo y finalmente f_s es el factor u buscamos y la probabilidad de que el canal este abierto y es adimensional.

La ecuación que se tiene es compleja, y por tanto, no se puede quedar de forma analítica, no tendría resultado. La f_s depende del tiempo, la idea es entender como es esta dependencia y también como es la dependencia con el V_m .

En un principio se tiene que V_m es constante, por tanto, tanto la constante de tiempo como f_∞ también lo serna, y por ello se concluye que: $V_m = V_p(\text{clamp})$

$$\frac{df_s}{dt} = \frac{f_\infty(V_p) - f_s(t)}{\tau_f(V_p)} \quad [7]$$

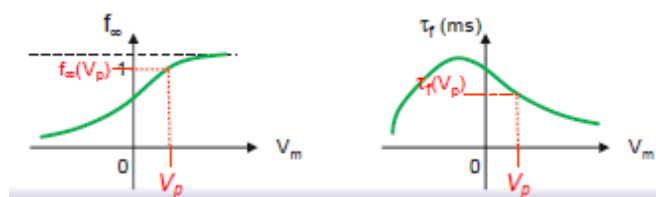


Figura 2.17: Representación gráfica de la fracción estacionaria de compuertas abiertas y la constante de tiempo respecto al V_m . (Fuente: Ferrero, 2016)

Se tiene una ecuación de primer orden con dos constantes que sí tiene una solución analítica, se trata de una ecuación lineal resoluble

$$\frac{df_s}{dt} = \frac{f_{\infty,p} - f_s(t)}{\tau_{f,p}} ; t > 0 \quad [8]$$

$$f_s(t = 0^+) = f_{\infty,h} \quad [9]$$

Donde la última expresión es la condición inicial que se puede ver gráficamente y V_h es un número concreto, estable y viene de un t infinito.

Finalmente, La solución exponencial es la siguiente:

$$f_s(t) = f_{\infty,p} + (f_{\infty,h} - f_{\infty,p})e^{-t/\tau_{f,p}} \quad [10]$$

Dependiendo de la $f_{\infty,h}$ y la $f_{\infty,p}$, la f_s será creciente o decreciente:

$$f_s(t \leq 0) = f_{\infty,h} \quad [11]$$

$$f_s(t \rightarrow \infty) = f_{\infty,p} \quad [12]$$

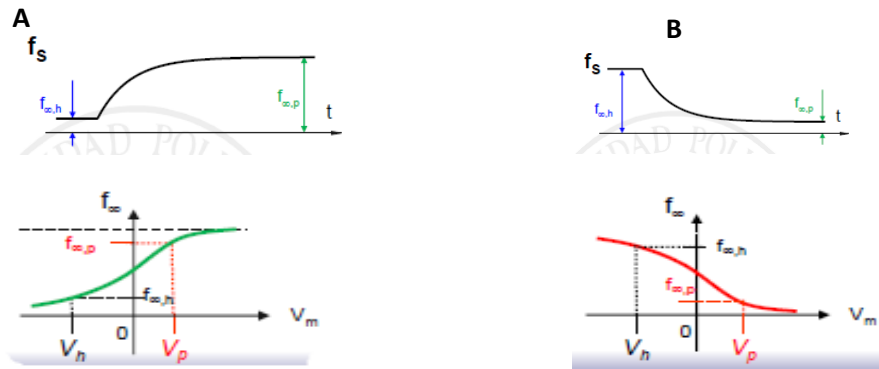


Figura 2.18: Representación gráfica de la f_s respecto al tiempo y la f_{∞} respecto a la V_m en el caso de una compuerta de inactivación como se muestra en la figura A, y en el caso de una compuerta de activación como se muestra en la figura B. (Modificado: Ferrero, 2016)

Averiguado el valor de la f_s , tenemos por tanto el valor de la conductancia, y, por tanto, podemos calcular la corriente iónica que fluye por un canal iónico o una población de canales iónicos. También se puede obtener la conductancia específica, multiplicando por la densidad de canales, la conductancia unitaria y la fracción de canales abiertos:

$$g_s(V_m, t) = \sigma_s \cdot \gamma_s \cdot f_1(tV_m, t) \cdot f_2(V_m, t) \dots f_n(t) = \sigma_s \cdot \gamma_s \cdot f_s(V_m, t) \quad [13]$$

3. OBJETIVOS

Las diferencias transmuralas en la electrofisiología cardíaca están demostradas y constituyen un factor importante que influye en la actividad eléctrica del corazón y en los mecanismos arrítmicos. (Li, Feng, Yue, & Carrier, 1998). Por otro lado, la isquemia miocárdica, un problema de salud de primera magnitud, se diagnostica en parte a través del ECG pero, sin embargo, su relación con esta señal es en parte desconocida. Por todo ello, El principal objetivo de este trabajo fin de grado consiste en estudiar la relación entre las variaciones en el potencial de acción y el ECG, específicamente en el segmento ST y la localización (tanto transmural como a nivel de localización apical-basal o derecho-izquierdo) y la severidad de la isquemia miocárdica aguda. Para ello, se hace uso de modelos matemáticos que simulan la actividad eléctrica de una célula del miocardio ventricular. La simulación se realiza de manera computacional, implementando los modelos anteriormente mencionados y desarrollando algoritmos informáticos para cumplir los dos objetivos generales que se detallan a continuación.

En una situación de isquemia miocárdica, las principales variaciones a nivel fisiológico se deben a la hiperkalemia, la acidosis y la hipoxia. Los cambios en el potencial de acción se deben a alteraciones en la función de ciertos canales iónicos que son diferentes según la ubicación de los miocitos, y estas diferencias se verán reflejadas también en cambios en el ECG, específicamente en el segmento ST. Para llegar a conocer estas variaciones, se divide este trabajo en dos fases de estudio. La primera fase se realiza en el entorno Matlab®, mientras que la segunda fase se lleva a cabo en el entorno Matlab® junto con la herramienta ECGSIM®. Los dos objetivos generales de este Trabajo Fin de Grado consisten en:

- Desarrollar un programa informático capaz de simular un potencial de acción en diferentes puntos del miocardio ventricular para distintos grados de isquemia. Para ello se han de cumplir los siguientes objetivos específicos:
 - Programar el modelo de O'Hara et. al (2011), en sus tres versiones, que dependen de la localización (subendocardio, subepicardio y mid-miocardio).
 - Desarrollar un modelo matemático del potencial de acción de una célula del miocardio ventricular en las siguientes zonas:
 - Endocardio basal del ventrículo izquierdo
 - Endocardio basal del ventrículo derecho
 - Endocardio apical del ventrículo izquierdo
 - Endocardio apical del ventrículo derecho
 - Epicardio basal del ventrículo izquierdo
 - Epicardio basal del ventrículo derecho
 - Epicardio apical del ventrículo izquierdo
 - Epicardio apical del ventrículo derecho
 - Mid-miocardio basal del ventrículo izquierdo
 - Mid-miocardio basal del ventrículo derecho
 - Mid-miocardio apical del ventrículo izquierdo
 - Mid-miocardio apical del ventrículo derecho
 - Desarrollar un modelo de isquemia en sus diferentes grados, adaptado a los modelos de O'Hara desarrollados
 - Desarrollar una herramienta informática capaz de simular el potencial de acción en las diferentes zonas consideradas

- Utilizar la herramienta desarrollada para estudiar las diferencias entre los potenciales de acción simulados.
- Determinar mediante simulación computacional la relación entre la localización de la isquemia y los cambios en el electrocardiograma (ECG). Para ello, se han de cumplir los siguientes objetivos específicos:
 - Introducir en el programa de simulación ECGSIM® los potenciales de acción obtenidos en las simulaciones de la primera parte de este trabajo.
 - Desarrollar un sub-programa informático para importar datos del ECGSIM® al entorno Matlab®.
 - Desarrollar algoritmos para realizar mediciones automáticas de los parámetros de las ondas del ECG.
 - Estudiar, utilizando los algoritmos desarrollados, la relación entre las variaciones en las ondas del ECG y la localización de la isquemia.

4. DESARROLLO DE SOFTWARE

Los potenciales de acción y su morfología difieren dependiendo de la región cardiaca, puesto que cada tipo de célula y región tienen una función específica que depende de la contracción cardiaca en esa región y el ratio o las pulsaciones por minuto, y por tanto, a nivel bioeléctrico también difieren. Esto se manifiesta en las subunidades de los canales iónicos: la expresión genética de las proteínas constituyentes de un canal son distintas y tiene un patrón distinto dependiendo de la región del corazón estudiada. Por ejemplo, en el caso de una región del epicardio frente a una región endocárdica, la densidad de corriente iónica transitoria saliente de potasio (I_{to}) es superior en el epicardio. (Gaborit et al., 2007)

Hasta ahora, se había desarrollado un modelo de potencia de acción donde se distingue entre modelo de localización subendocárdica, subepicárdica y mid-miocárdica. No obstante, en este trabajo se van a abordar modificaciones en los modelos para reproducir los potenciales de acción en las zonas siguientes: endocardio/epicardio/mid-miocardio; ápex/base; derecho/izquierdo.

Para ello, se parte del modelo de O'Hara que corresponde a un potencial de acción del miocardio basal-izquierdo, y con diferencias incluidas a nivel de endocardio, epicardio y mid-miocardio. A ese modelo se añaden unos ratios significativos que introducen diferenciación base-ápex y derecho-izquierdo. Todo ello se explica con más detalles en los siguientes apartados.

4.1 MODELO DE O'HARA

Las investigaciones clínicas y experimentales constituyen métodos que presentan serias limitaciones externas que muchas veces obligan a recurrir a modelos matemáticos o simulaciones computacionales para ciertos estudios. Estas simulaciones computacionales nos otorgan resultados de gran valor difíciles de obtener de otro modo y por ello es necesario que estos resultados sean fiables, por lo que estos métodos de investigación no dejan de perfeccionarse.

El modelo de O'Hara surge como un perfeccionamiento a las limitaciones del modelo de potencial de acción de célula miocárdica ventricular humana publicado en el 2004, conocido como modelo de Ten Tusscher (ten Tusscher, 2003). Se trata de un modelo de simulación computacional de un potencial de acción de los miocitos de los ventrículos humanos (O'Hara, Virág, Varró, & Rudy, 2011). El modelo publicado por O'Hara en el 2011 utiliza nuevos datos experimentales respecto al publicado en el 2004 con la finalidad de mejorar los resultados y poder simular de manera más precisa, fiable y cercana a la realidad y a lo que se obtendría de manera experimental el potencial de acción de una célula o miocito ventricular. De este modo, los resultados de estas simulaciones recrearían de manera más cercana a la realidad la actividad eléctrica de estos miocitos, pudiendo así obtener, comprender e interpretar mejor los mecanismos responsables de las principales patologías cardiacas, como por ejemplo las arritmias o la isquemia.

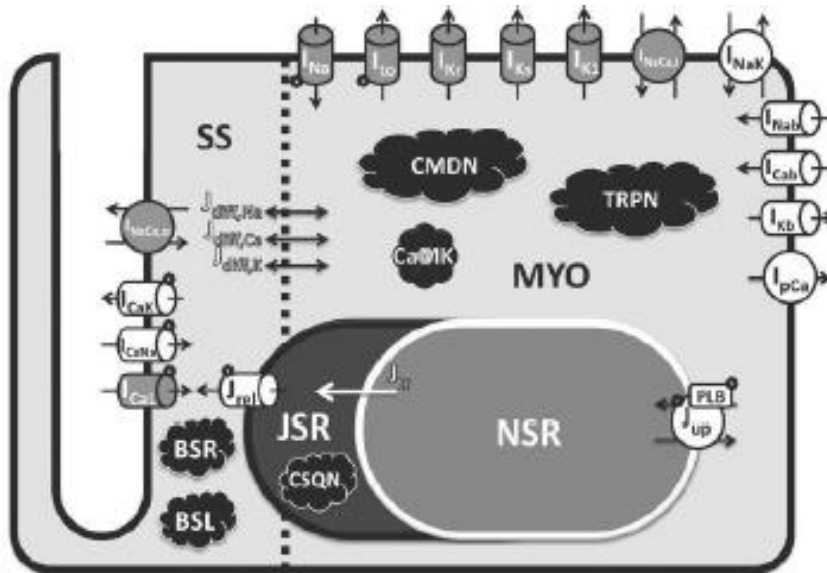


Figura 4.1: Imagen donde se muestran los cuatro compartimentos considerados en el modelo O'Hara así como los canales iónicos considerados en el modelo. (Fuente: O'Hara, Virág, Varró, & Rudy, 2011)

Como se observa en la figura 4.1, el modelo incluye cuatro compartimentos intracelulares bien diferenciados: el retículo sarcoplásmico de unión (JSR) y el de red (NSR), el mioplasma (myo) y el subespacio (SS). También podemos observar representados los canales iónicos más significativos, entre los cuales encontramos los canales iónicos del sodio, potasio y calcio y finalmente las bombas, el modelo se resume en el siguiente esquema:

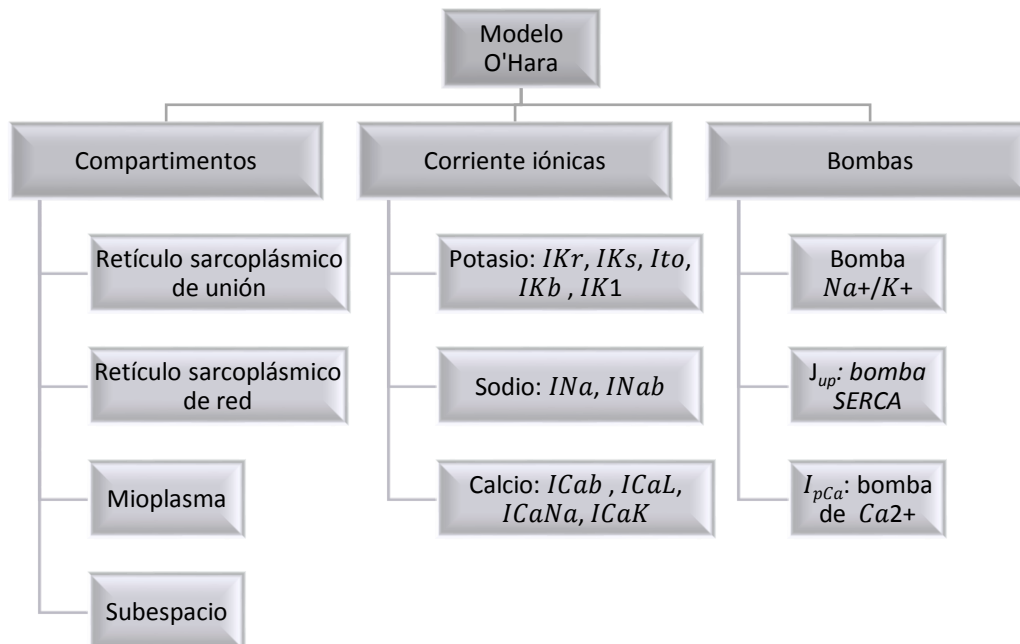


Figura 4.2: Esquema explicativo del modelo O'Hara, donde se especifican los compartimentos, las corrientes iónicas y bombas representadas. (Fuente: Elaboración propia)

4.2 ESTRUCTURA DEL SOFTWARE DE SIMULACIÓN

Uno de los objetivos de este trabajo Fin de Grado es la implementación del modelo explicado anteriormente. Para ello se ha desarrollado un software informático para la simulación computacional de la actividad eléctrica de una célula ventricular basado en el modelo propuesto por O'Hara et al. (2011). Una vez programado el modelo, se le aplican ciertas modificaciones que simulan isquemia, y además diferenciación por zonas (derecho-izquierdo, ápex-base). Todo ello se explica más adelante en los apartados correspondientes. El modelo está dividido en dos módulos, el módulo Main y el módulo Model que se explican en los apartados 4.2.1 y 4.2.2. Para la implementación de dicho software, se requiere una representación matemática de las corrientes anteriormente descritas, y para ello se usan sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales acopladas que también se describen en los siguientes apartados y que se corresponden con el marco general explicado en la sección de Introducción. El software se desarrolló en entorno Matlab®.

Antes de explicar los dos módulos que componen el software, se va a explicar el modelo original de O'Hara a nivel matemático.

El modelo de O'Hara

En la figura 2.15, tenemos representado el circuito del modelo eléctrico equivalente de una célula. En él vienen representadas los canales iónicos como una resistencia variable voltaje-dependiente en serie con una fuente de tensión, y las corrientes de las bombas e intercambiadores iónicos como una fuente de corriente. A su vez se observa un condensador que representan a la membrana celular "desnuda". Tanto las ramas de canales como el condensador y las fuentes de corriente están conectados en paralelo.

En la ecuación [2] que aparece en la sección 2.4, se consideran las corriente iónicas debidas a los canales, representadas como I_s , como aquellas que fluyen en las bombas, intercambiadores y cotransportadores, representadas por el término $I_{b,j}$. A continuación, se explica como viene incluidas en el modelo O'Hara todas las corrientes.

Por un lado, identificamos las corrientes representadas pertenecientes a las distintas familias de canales iónicos presentes en el modelo, tenemos corrientes de sodio, de potasio y de calcio, por otro lado, las corrientes I_{NaCa} , I_{NaK} y I_{pCa} representan las corrientes que circulan a través de las bombas e intercambiadores. Finalmente, se tiene la corriente de estimulación necesaria para la generación del primero potencial de acción. A estas corrientes se les suman tres corrientes útiles para poder ajustar el modelo, estas son I_{Na} , I_{Ca} y I_{K} .

A continuación, se van a especificar las ecuaciones correspondientes a cada una de las corrientes anteriormente descritas, a partir de la expresión original para la obtención de dichas corrientes expresada con la ecuación [3] donde la G_s , como se dijo en el apartado correspondiente representa la conductancia poblacional de los canales iónicos (obtenida a partir de las conductancias unitarias multiplicadas) y E_s , el potencial de equilibrio.

Comenzamos definiendo la corriente de sodio, que es el sumatorio de la corriente rápida y lenta:

$$I_{Na} = I_{Na,fast} + I_{Na,late} = (G_{Na,fast} + G_{Na,late})(V - E_{Na}) \cdot f_m \cdot f_h \cdot f_j \quad [14]$$

Donde f_m , f_h y f_j representan las fracciones de compuertas de activación e inactivación tanto rápida como lenta de los canales iónicos correspondientes.

Las corrientes de potasio son varias, I_{to} (corriente de potasio saliente transitoria), I_{kr} , I_{ks} , I_{k1} :

$$I_{to} = G_{to}(V - E_K) \cdot f_s \cdot f_r \quad [15]$$

Como antes, f_s y f_r son factores que representan las fracciones de compuertas de activación e inactivación que se corresponden con la población estudiada. En su implementación en el entorno Matlab® se ha usado la siguiente ecuación, donde se diferencia la componente rápida de los canales de la componente lenta:

$$I_{to} = I_{ton} + I_{toCaMK} = G_{to} \cdot a \cdot i + G_{to,CaMK} a_{CaMK} \cdot i_{CaMK} \quad [16]$$

$$I_{ton} = G_{to} \cdot a \cdot i \quad [17]$$

$$a = A_f \cdot a \cdot i_f + (1 - A_f) \cdot i_s \cdot a \quad [18]$$

$$I_{to} = G_{to}(V - E_K) \cdot \left((1 - \emptyset_{I_{to,CaMK}}) \cdot a \cdot i + \emptyset_{I_{to,CaMK}} \cdot a_{CaMK} \cdot i_{CaMK} \right) \quad [19]$$

La corriente de potasio rápida rectificadora retardada, I_{kr} , viene representada por la siguiente expresión:

$$I_{kr} = G_{kr} \cdot \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} \cdot x_r \cdot R_{kr}(V - E_K) \quad [20]$$

Donde K_o , define el de potasio extracelular, x_r y R_{kr} , representan las compuertas de inactivación y activación respectivamente y de nuevo, la G , es la conductancia de los canales iónicos I_{kr} .

La ecuación o expresión que representa corriente lenta rectificadora retardada de potasio, I_{ks} , es la siguiente:

$$I_{ks} = G_{ks} \left(1 + \frac{0.6}{1 + \left(\frac{3.8 \cdot 10^{-5}}{[Ca^{2+}]i} \right)^{1.4}} \right) \cdot x_{s1} \cdot x_{s2} \cdot (V - E_K) \quad [21]$$

Donde las x representan los factores de las compuertas de activación correspondiente del canal I_{Ks} .
En cuanto a la corriente rectificadora I_{K1} , la expresión es la siguiente:

$$I_{K1} = G_{K1} \cdot \sqrt{[K^+]_o} \cdot x_{k1} \cdot R_{K1}(V - E_K) \quad [22]$$

Donde hay una dependencia con la concentración extracelular de potasio, y al igual que la corriente I_{Kr} , también hay una dependencia con las compuertas de activación e inactivación.

Las corrientes de calcio, tanto las de la bomba e intercambiador como la del canal iónico tipo L, vienen representadas por el siguiente bloque de ecuaciones:

$$I_{CaL} = I_{CaL} \cdot d \cdot (1 - \emptyset_{ICaL, CaMK}) \cdot (f \cdot (1 - n) + f_{Ca} \cdot n \cdot j_{Ca}) + I_{ICaL, CaMK} \cdot d \cdot \emptyset_{ICaL, CaMK} \cdot (f_{CaMK} \cdot (1 - n) + f_{Ca, CaMK} \cdot n \cdot j_{Ca}) \quad [23]$$

$$I_{CaNa} = I_{CaL} \cdot d \cdot (1 - \emptyset_{ICaL, CaMK}) \cdot (f \cdot (1 - n) + f_{Ca} \cdot n \cdot j_{Ca}) + I_{ICaNa, CaMK} \cdot d \cdot \emptyset_{ICaL, CaMK} \cdot (f_{CaMK} \cdot (1 - n) + f_{Ca, CaMK} \cdot n \cdot j_{Ca}) \quad [24]$$

$$I_{CaK} = I_{CaL} \cdot d \cdot (1 - \emptyset_{ICaL, CaMK}) \cdot (f \cdot (1 - n) + f_{Ca} \cdot n \cdot j_{Ca}) + I_{ICaK, CaMK} \cdot d \cdot \emptyset_{ICaL, CaMK} \cdot (f_{CaMK} \cdot (1 - n) + f_{Ca, CaMK} \cdot n \cdot j_{Ca}) \quad [25]$$

Donde \emptyset , representa la fuerza electromotriz que forma las compuertas de los canales iónicos, y f , representa la fracción de compuertas de activación e inactivación.

La ecuación correspondiente a la bomba Na^+/K^+ se ha simplificado representando con la variable J los parámetros que afectan a dicha bomba, en el modelo original estos parámetros se incluyen mediante numeras ecuaciones, aquí, como se ha dicho, se simplifica la expresión sustituyendo dichas ecuaciones por la variable J :

$$I_{NaK} = P_{NaK} \cdot (z_{Na} \cdot J_{NaK, Na} + z_K \cdot J_{NaK, K}) \quad [26]$$

Donde z tiene valor 1 y P_{NaK} es una constante cuyo valor equivale a 30.

Finalmente, la expresión para la corriente correspondiente al intercambiador sodio-calcio viene representada por la suma de la corriente que se corresponde con aquella que circula en el interior de la célula, y la corriente que circula en el subespacio (estas corrientes a su vez depende de las conductancias correspondientes a cada caso):

$$I_{NaCa} = I_{NaCa,i} + I_{NaCa,ss} \quad [27]$$

La corriente I_{pCa} , es la que se corresponde con el flujo de corriente en la meseta del potencial de acción, cuya expresión viene dada por:

$$I_{pCa} = G_{pCa} \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{pCa} + [Ca^{2+}]_i} \quad [28]$$

En este caso, la corriente depende de la conductancia, el valor de la constante K_{pCa} que equivale a 0.0005 y la concentración de calcio intracelular.

Finalmente, representadas las corrientes anteriores, faltan por definir las expresiones de los canales que sirven para ajustar el modelo, estas se han extraído directamente del modelo H. D. Rudy publicado por H. D. Rudy et al. (2009), estos son los siguientes:

$$I_{Na} = P_{Na} \cdot z_{Na}^2 \cdot \frac{VF^2}{RT} \cdot \frac{[Na^+]_i \cdot \exp\left(\frac{z_{Na}VF}{RT}\right) - [Na^+]_o}{\exp\left(\frac{z_{Na}VF}{RT}\right) - 1.0} \quad [29]$$

$$I_{Ca} = P_{Ca} \cdot z_{Ca}^2 \cdot \frac{VF^2}{RT} \cdot \frac{[Ca^{2+}]_i \cdot \exp\left(\frac{z_{Ca}VF}{RT}\right) - \gamma_{Ca} [Ca^{2+}]_o}{\exp\left(\frac{z_{Ca}VF}{RT}\right) - 1.0} \quad [30]$$

$$I_{K} = G_{K} \cdot x_{K} (V - E_K) \quad [31]$$

En cuanto a I_{stim} , la corriente externa de estimulación cuya duración en este caso es de 0.5 ms, tiene un valor de -80 mV.

Si llamamos I_x al sumatorio de todas las corrientes que atraviesan la membrana celular que son significativas en el modelo más la corriente de externa de estimulación responsable del disparo del primer potencial de acción que se propagará se concluye que las corrientes que componen la I_x a su vez vienen representadas por su correspondiente ecuación.

$$I_x = I_{stim} + \sum_s g_s (V_m - E_s) + \sum_{B,I} I_{B,I} \quad [32]$$

$$I_x = I_{Na} + I_{to} + I_{CaL} + I_{CaNa} + I_{CaK} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{K1} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{Nab} + I_{Cab} + I_{Kb} + I_{pCa} + I_{stim} + I_{Na} \quad [336]$$

Estructura del programa desarrollado

En la figura 4.3 se muestra un diagrama de flujo que representa el software desarrollado para cumplir los objetivos de este trabajo final de grado, el diagrama se corresponde con los módulos que se explican a continuación, *main* y *model*.

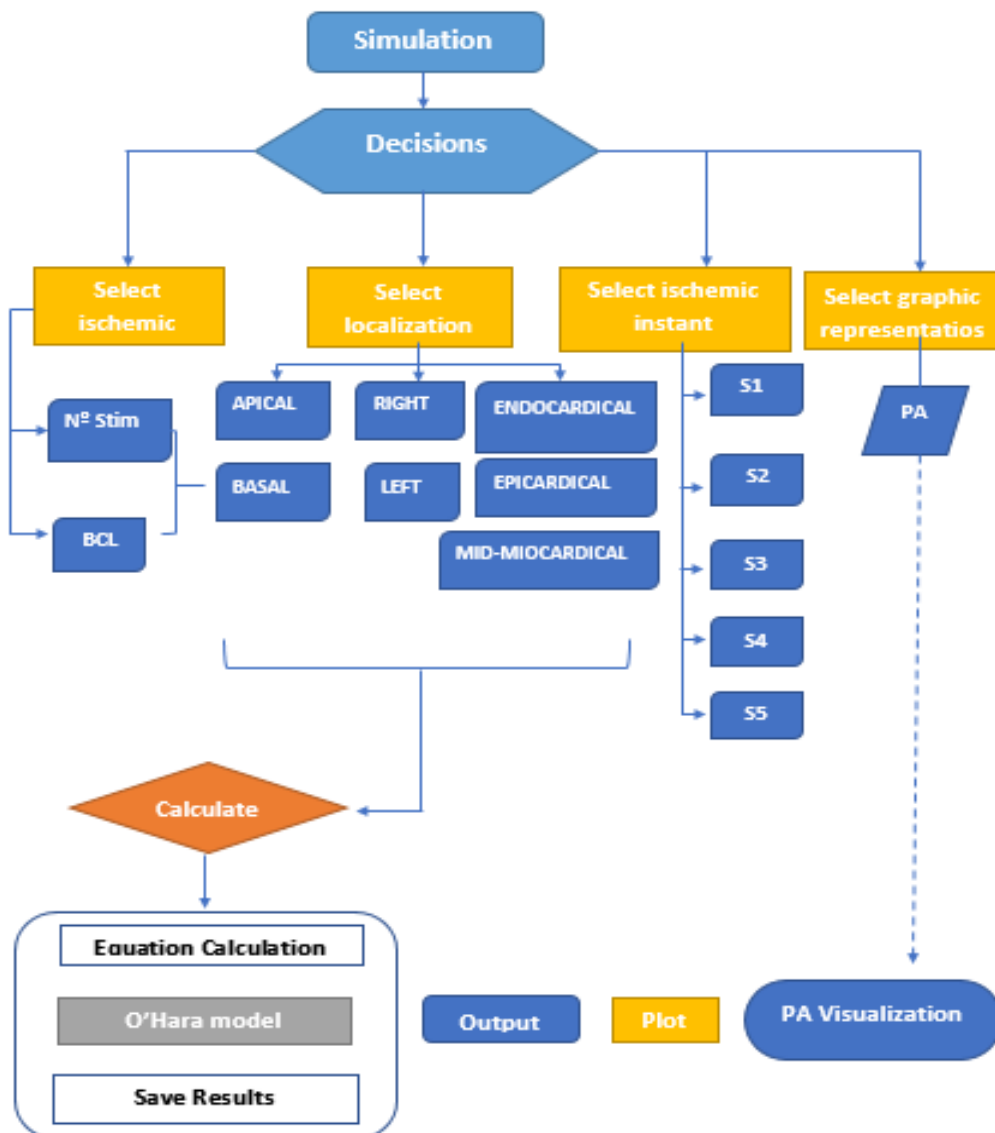


Figura 4.3: Diagrama de flujo de la interfaz gráfica diseñada para el software desarrollado, que se corresponde con los dos módulos constituyentes del software, el módulo *main* y el módulo *model* (Fuente: elaboración propia)

4.2.1 Módulo Main

En este módulo del software, se definen unas líneas de código responsables de controlar las entradas y salidas del programa. Mediante la función `ode15s` propia de Matlab®, se realizan los cálculos necesarios a partir de los datos de entrada para obtener los datos de salida. En esta modulo se hace una mención al módulo Model, que es la función, para poder obtener una variable de tiempo y una variable llamada X, donde se almacenan las 41 variables de estado especificadas en el modelo O'hara original. A esta matriz de variables de estado, a lo largo del desarrollo, se le añadirán más variables de estado que son de interés para el objetivo del trabajo, como por ejemplo los responsables de la simulación de la isquemia en un cardiomiocito ventricular humano.

La matriz X, consta de un numero de columnas equivalente a las variables de estado del sistema de ecuaciones diferenciales, es decir, 41 y un numero de filas equivalente a los valores de las variables en cada instante de tiempo.

En este módulo se especifican ciertas constante o parámetros como el número de latidos y el periodo de estimulación, BCL útiles para la configuración del programa.

Las variables de estado se definen con un valor inicial en el módulo, más adelante se calculará su evolución con el tiempo mediante `ode15s`, y finalmente el módulo Main es responsable de la obtención de las corrientes definidas en el módulo a partir de dichas variables.

Este es el módulo que se ejecuta para comenzar la simulación. Como resultado de la simulación devuelve un vector X con las variables de estado, entre las cuales viene representado el potencial de acción que se puede mostrar gráficamente con las herramientas del entorno Matlab®.

4.2.2 Módulo Model

En este módulo, que es una función de Matlab, se definen las ecuaciones diferenciales algebraicas correspondiente a las corrientes mencionadas anteriormente, así como las constantes, factores y variables necesarias para la resolución del sistema de ecuaciones, ya que en el módulo Main no se definen ecuaciones.

El funcionamiento de esta función es el siguiente: se definen en un inicio las constante necesarias para el cálculo de las ecuaciones diferenciales. A continuación, se definen las expresiones correspondientes a cada una de las corrientes consideradas en el modelo para finalmente mostrar I_x como el sumatorio de todas dichas corrientes incluida la corriente de estimulación. Con ello se puede obtener el potencial de acción y así poder representarlo.

A este modelo original de O'Hara se han aplicado varias modificaciones. En primer lugar para lograr diferencias regionales en los ventrículos, y más adelante para introducir la isquemia. Estas modificaciones se introducen como nuevos modelos matemáticas, es decir, nuevas ecuaciones correspondientes a nuevos factores, ratios o corriente iónicas.

Las modificaciones que se introducen en este módulo derivan en variaciones en los resultados de las variables de estado que constituyen el vector X, por tanto, representando gráficamente el potencial de acción se puede observar la evolución de una isquemia dependiendo del instante de isquemia así como la localización de esta.

4.3 MODIFICACIONES AL MODELO O'HARA

4.3.1 Diferenciación miocardio derecho-izquierdo y ápex-base

Uno de los objetivos de este trabajo se basaba en encontrar diferencias en el potencial de acción de los miocitos dependiendo de la región del corazón, diferencias izquierdo-derecho y ápex-base puesto que diferencias a nivel de endocardio, epicardio o mid-miocardio ya se encuentran tabuladas e incluidas en el modelo O'Hara que se ha usado.

En la siguiente figura se muestra en un corazón, lo que se considera como zona apical y como zona basal, así como el ventrículo derecho e izquierdo:

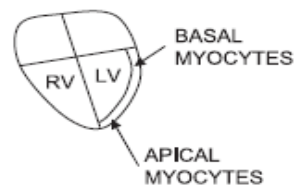


Figura 4.4: Diagrama donde se muestran las localizaciones de interés del trabajo, de donde se han obtenido las muestras para los datos en los distintos artículos usados en este trabajo fin de grado. (Fuente: Szentadrassy et al., 2005)

Para poder representar estas diferencias la idea fue la siguiente: mediante una búsqueda bibliográfica, se hallaron los datos que cuantifican las diferencias a nivel de canales iónicos, especialmente en las conductancias de cada canal. Encontrados estos datos, se han calculado unos ratios para introducir en el modelo O'Hara, y de este modo obtendremos 12 modelos diferentes.

Considerando que el modelo original se corresponde con Base-izquierdo, los ratios a introducir en el modelo para conseguir los modelos correspondientes al base-derecho, base-izquierdo y ápex-izquierdo se calcularon del siguiente modo:

En cuanto a la diferencias base-ápex, se ha considerado que el modelo original es basal. La densidad de las corrientes iónicas correspondientes con cada familia o población de canales es distinta para cada región del corazón, y por tanto, el potencial de acción también. Las diferencias se deben a que la expresión de los genes que expresan ciertas proteínas constituyentes de los canales iónicos es distinta a nivel regional en el miocardio, las diferencias transmurales se han estudiado mucho a lo largo de los años, recientemente, se han incluido diferenciaciones también a nivel de base-ápex. En este apartado se van a estudiar las conductancias a nivel ápex-base y con ello se calculan unos ratios que se introducirán en el modelo como se ha dicho anteriormente.

En el artículo (Szentadrassy et al., 2005), se especifican las principales proteínas de la membrana celular presentes a nivel apical y basal, que diferencian las conductancias en ciertos canales iónicos y por tanto también la corriente iónica, todo ello se traduce en diferencias principalmente en la duración del potencial de acción. La obtención de la cantidad de proteína presente por zonas se obtuvo mediante un Western Blotting, se trata de una técnica de cuantificación molecular biológica que permite obtener la expresión de un gen, que lleva a una conclusión sobre la cantidad de una proteína específica de interés presente en una muestra. No obstante, solo se han tenido en cuenta aquellas proteínas que introducen diferencias importantes en el modelo, estas son: Kv4.1 y KvLQT1. La primera proteína es constituyente de las subunidades α de los canales de potasio lento o tardío, mientras que la segunda constituye las subunidades α de los canales de potasio I_{Ks} .

Los ratios calculados se han obtenido de la siguiente manera:

$$ratio = \frac{Basal}{Apical} \quad [34]$$

El ratio correspondiente a cada canal se obtiene teniendo en cuenta el dato de la cantidad de proteína extraído del artículo:

$$r_{4.1} = \frac{Basal}{Apical} = \frac{1}{0.43} \quad [35]$$

$$r_{ks} = \frac{Basal}{Apical} = \frac{1}{0.44} \quad [36]$$

Estos son los ratios que se han introducido en las ecuaciones correspondiente a las corrientes iónicas I_{to} e I_{Ks} del módulo Model de modo que las ecuaciones correspondientes a cada una de las respectivas corrientes han quedado así

:

$$I_{Ks} = r_{ks} \cdot G_{Ks} \left(1 + \frac{0.6}{1 + \left(\frac{3.8 \cdot 10^{-5}}{[Ca^{2+}]_i} \right)^{1.4}} \right) \cdot x_{s1} \cdot x_{s2} \cdot (V - E_K) \quad [37]$$

$$I_{to} = G_{to}(V - E_K) \cdot (A_f \cdot a \cdot i_f + (1 - A_f) \cdot i_s \cdot a \cdot r_{4.1}) \quad [38]$$

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

En el caso de las diferencias derecho izquierdo, se han extraído datos del artículo (Gaborit et al., 2010) y se han calculado los ratios correspondiente obteniéndose así, la siguiente tabla resumen.

	IZQUIERDO			DERECHO			Valor definitivo
	Hombre	Mujer	Media_izq	Hombre	Mujer	Media_der	
HERG (I_{Kr})	145	100	125.2	170	135	154.6	1.23
Kir6.2 (K_{ATP})	47	23	36.44	35	24	30.16	0.83
Kir2.3 (I_{K1})	45	95	67	25	55	38.2	0.57
Kv1.4 (I_{to})	13	7	10.36	20	14	17.36	1.68

Tabla 4.1: en la tabla se muestran los valores extraídos de (Gaborit et al., 2010) y los cálculos realizados para la obtención de los ratios a cambiar en el modelo O'Hara, para la diferenciación de la isquemia por zonas izquierdo vs. Derecho. En el modelo O'Hara los porcentajes de pacientes eran 56% hombres vs 44% mujeres por tanto la media hecha con respecto a estos porcentajes. El valor definitivo se obtiene considerando el modelo original izquierdo, y por tanto, equivale a la media del derecho dividido por la media del izquierdo.

De la misma manera que en el caso de ápex-base, estos ratios se han introducido en las ecuaciones correspondientes, de modo que las expresiones se han quedado así:

$$I_{K1} = r_{Kir2.3} \cdot G_{K1} \cdot \sqrt{[K^+]_o} \cdot x_{k1} \cdot R_{K1}(V - E_K) \quad [39]$$

$$I_{Kr} = r_{HERG} \cdot G_{Kr} \cdot \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} \cdot x_r \cdot R_{Kr}(V - E_K) \quad [40]$$

Los cambios en las corrientes del I_{to} se han realizado de la misma manera que en el caso ápex-base.

Los cambios correspondientes al canal $I_{K_{ATP}}$, se explicará en el siguiente apartado cuando se trate la simulación de isquemia, puesto que este canal es de interés es dicho caso y se introduce como una nueva variable de estado en el modelo computacional.

Introducidas las modificaciones anteriores, se han podido desarrollar 4 modelos distintos, a su vez se ha introducido una variable en cada uno de los modelos con la finalidad de poder introducir la diferenciación endocardio, epicardio y mid-miocardio, de modo que al final se tienen 12 modelos. En cada uno de los modelos se han introducido las variables correspondientes, de modo que en el modelo

ápex-derecho, por ejemplo, se han introducido los ratios correspondientes a las variaciones ápex más aquello correspondiente al modelo derecho.

4.3.2 MODIFICACIONES PARA LA SIMULACIÓN DE LA ISQUEMIA

La isquemia afecta principalmente mediante cuatro parámetros o variables: el ATP, el ADP, el pH y la concentración extracelular de potasio. En el modelo se han introducido estos 4 parámetros, que afectarán a su vez a 6 factores dependientes del tiempo. Estos factores, dependiendo de si se busca que las corrientes o parámetros de interés evolucionen con o sin isquemia, se pueden activar o desactivar.

En este Trabajo Fin de Grado, la variación de los parámetros mencionados se hace de manera que se simulen 5 instantes de isquemia. En el apartado 5.1 se detallan estos cinco instantes de isquemia así como los valores que se adoptan de cada uno de estos parámetros.

En el siguiente esquema se resumen los principales parámetros que varían cuando se trata de un corazón isquémico:

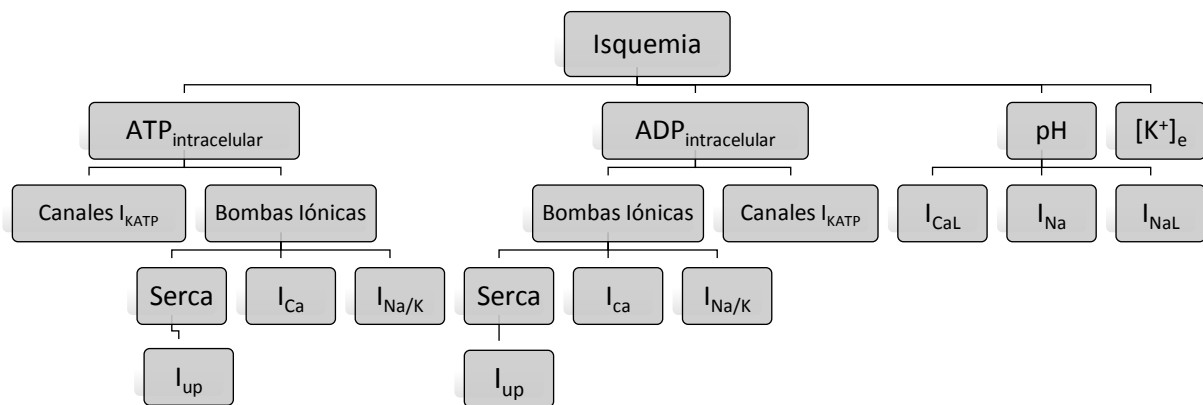


Figura 4.5: Parámetros que afectan a la célula en la isquemia, y las variables (canales iónicos y bombas activas, intercambiadores y/o cotransportadores) a las que afectan. (Fuente: Elaboración propia)

En el esquema se presentan los parámetros necesarios a introducir en el modelo para poder simular la evolución de una isquemia en un miocardio isquémico, así como las corrientes que se ven afectadas por la variación de estos parámetros.

Estas variaciones se introducirán mediante unos parámetros que afectan a unos factores dependientes del tiempo que se pueden modelo de modo que varíen con la isquemia durante la simulación. Los cambios introducidos se describen a continuación para cada parámetro.

Efecto del ATP y el ADP sobre las bombas iónicas

Comenzamos con el ATP intracelular, en este caso se ven afectadas cuatro corrientes, las corrientes de las bombas y la corriente de ATP.

Los cambios a nivel de ATP son inversos a los cambios a nivel de ADP, puesto que isquemia, los niveles de ATP bajan mientras que los de ADP suben. Las corrientes que se ven afectadas son las mismas. Estas corrientes son las que se corresponden con las bombas cuyo funcionamiento depende del ATP, como la bomba SERCA, la bomba sodio-potasio y la bomba de calcio presente en el sarcolema.

En cuanto a la corriente de la bomba sodio-potasio, para estudiar como varia la concentración de potasio extracelular con la evolución de la isquemia se una introducido un factor que depende tanto del ADP como se ATP que multiplica la corriente que fluye a través de esta bomba. Por tanto, la expresión de esta corriente queda de la siguiente forma:

$$I_{NaK} = f_{NaK} \cdot P_{NaK} \cdot (z_{Na} \cdot J_{NaK,Na} + z_K \cdot J_{NaK,K}) \quad [41]$$

Que viene afectada por el siguiente factor:

$$f_{ATP,NaK} = 1.1776 \cdot \left(\left(\frac{K_{ATP,up}}{[ATP_{up}]_i} \right) \cdot \left(\frac{1 + [ATP_{up}]_i}{K_{1ATP,up}} + \frac{1 + [ATP_{up}]_i}{K_{2ATP,up}} \right) \right)^{-1} \quad [42]$$

En cuanto a la corriente que fluye por la bomba cerca y la corriente que fluye por la bomba de calcio, estas quedan afectadas por los siguientes factores:

$$f_{ATP,up} = 4.1 \cdot \left(\left(\frac{K_{ATP,up}}{[ATP_{up}]_i} \right) \cdot \left(\frac{1 + [ATP_{up}]_i}{K_{1ATP,up}} + \frac{1 + [ATP_{up}]_i}{K_{2ATP,up}} \right) \right)^{-1} \quad [43]$$

$$f_{ATP,pCa} = 0.5155 \cdot \left(1 + \left(\frac{K_{ATP,pCa}}{[ATP_{pCa}]_i} \right) + \left(\frac{1 + [ATP_{pCa}]_i}{K_{1ATP,pCa}} \right)^{-1} + \left(\frac{1 + K_{1ATP,pCa}}{[ATP_{pCa}]_i} \right)^{-1} \right) \quad [44]$$

Efecto de la acidosis sobre las corrientes iónicas

Por otro lado, hay una bajada del pH a nivel intracelular. para introducir esta variación y controlarla a medida que evoluciona la isquemia, se introducen de nuevos unos factores multiplicativos a las corrientes que se ven afectadas por esta acidosis. Estas corrientes son al corriente de sodio I_{Na} y la

corriente de calcio tipo L. Los factores, teniendo en cuenta que la variable pH_o tiene como valor inicial 6.2 mientras que la variable pHH tiene como valor inicial 14.7, viene expresados por las siguientes ecuaciones:

$$f_{pH,Na} = \frac{1}{0.9} \cdot \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{pH_o}{pHH}\right)\right)^{pHH}} \quad [45]$$

$$f_{pH,caL} = \frac{1}{0.9} \cdot \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{pH_o}{pHH}\right)\right)^{pHH}} \quad [46]$$

$$f_{pH,NaL} = \frac{1}{0.9} \cdot \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{pH_o}{pHH}\right)\right)^{pHH}} \quad [47]$$

Efecto sobre la corriente tardía de sodio

En la isquemia la corriente de sodio tardía varía de manera significativa, para poder introducir este efecto en el modelo y simular la evolución de esta variación con la isquemia se ha introducido el siguiente factor en la ecuación de la corriente I_{NaL} :

$$f_{INaL} = \left(\frac{1}{\frac{1 + KmCaMK}{CaMKa}} \right) \quad [48]$$

Quedando definida así la corriente de sodio tipo L:

$$I_{NaL} = f_{INaL} \cdot G_{NaL} \cdot (V - E_{NaL}) \cdot mL \cdot \left((1 - f_{INaLp}) \cdot hL + f_{INaLp} \cdot hLp \right) \quad [49]$$

La variación de la corriente tardía de sodio es significativa, ya que puede aumentar su valor 8 veces más del normal en 10 minutos de isquemia (Jihua Ma et al., 2014).

Introducción de la Corriente de potasio sensible al ATP

Finalmente, se introduce la corriente de potasio dependiente del ATP, que viene afectada por los niveles de ATP en una isquemia. Antes de expresar el factor que se ha usado para la simulación de la isquemia, vamos a presentar la ecuación que representa esta corriente:

$$I_{KATP} = G_{KATP} \cdot \left(\frac{[K^+]_o}{5.4} \right)^{0.24} \cdot f_{Mg} \cdot f_{Na} \cdot f_{ATP} \cdot (V - E_K) \quad [50]$$

El factor que interesa detallar en este caso es el f_{ATP} :

$$f_{ATP} = \left(\frac{1}{\left(1 + \left(\frac{1000 \cdot f_{ATP,NaK}}{Km} \right)^{H_{ATP}} \right)} \right) \quad [51]$$

Con H_{ATP} y Km representadas con las siguientes ecuaciones:

$$H_{ATP} = 1.3 \cdot 0.74 \cdot \beta_{ATP} \cdot e^{(-0.09 \cdot f_{ADP,NaK})} \quad [52]$$

$$Km = \alpha_{ATP} (35.8 + 17.9 (f_{ADP,NaK}^{0.256})) \quad [53]$$

Además, para adaptar la corriente de potasio dependiente de ATP a célula humana (el modelo original era para cobaya), se ha incluido dos constantes (α y β) necesarias para ajustar el modelo (Heidenreich et al, 2011).

Con todas las variaciones obtenidas, se desarrollan los siguientes 12 modelos:

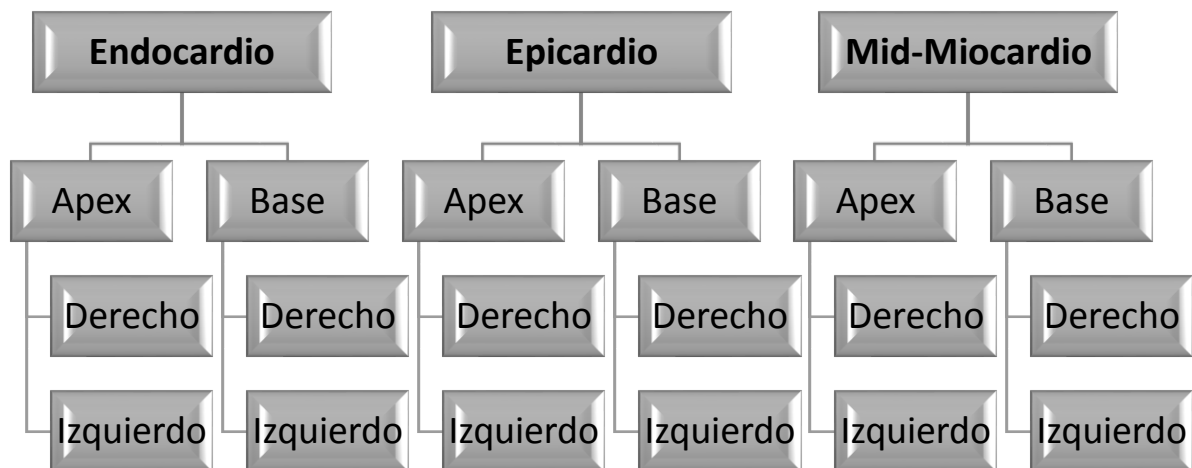


Figura 4.6: Los 12 modelos establecidos con las distintas posibles localizaciones de la isquemia en el corazón humano. (Fuente: elaboración propia)

4.4 SIMULACIONES

Para realizar las simulaciones, como se ha dicho, en la isquemia varios parámetros sufren cambios: la concentración de ATP, la concentración de ADP, la concentración extracelular de potasio y el pH. Para mostrar la variación progresiva de estos parámetros en los 10 minutos posteriores a la isquemia, en la siguiente tabla se recogen los valores obtenidos por interpolación que se han introducido para simular 5 instantes de isquemia. Por tanto, se tienen 5 simulaciones para cada uno de los 12 modelos que se van a utilizar:

	S1 (2 min)	S2 (4 min)	S3 (6 min)	S4 (8 min)	S5 (10 min)
[K⁺]_e	5,4	7,15	8,9	10,65	12,4
ATP	10	8,75	7,5	6,25	5
ADP	5	28,75	52,5	76,25	100
pH	7,4	7,15	6,9	6,65	6,4

Tabla 4.2: Valores usados de los distintos parámetros en cada instante de isquemia. Cinco simulaciones durante los 10 minutos que siguen el comienzo de una isquemia, el tiempo de mayor riesgo.

Se han hecho simulaciones en los 4 modelos para cada una de estas simulaciones S para endocardio, epicardio y mid-miocardio, que se definen en el modelo en Matlab® variando una variable denominada celltype, donde 1 corresponde a endocardio, 1 a epicardio y 3 a mid-miocardio.

Con estas simulaciones se han obtenido datos sobre la variación del APD90, APD50, Triangulación, máxima pendiente de despolarización, potencial máximo (pico) y el RPM (potencial de reposo). Los resultados se mostrarán en el apartado 5.2.

Estas variaciones son las que se van a introducir en el siguiente paso del trabajo, que se desarrollará en el entorno ECGSIM®, una herramienta que permite establecer relaciones entre la actividad eléctrica del miocardio y el ECG.

4.5 ECGSIM®

ECGSIM® es una herramienta (docente y de investigación) de simulación interactiva del ECG desarrollada en una universidad holandesa por varios profesores entre los cuales destacan Dr. Adriaan van Oosterom, Dr. Thom Oostenorp y Dr. Peter van Dam. El programa cuenta con varias opciones donde se pueden observar relaciones entre las ondas PQRST propias del ECG y la forma de onda del potencial de acción, a la vez que visualizar el corazón y el tórax, así como la posición de los electrodos en estos. Por tanto, se puede hacer un seguimiento de la evolución de la actividad eléctrica del corazón observando el potencial de acción y el potencial represento por las ondas PQRST.

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

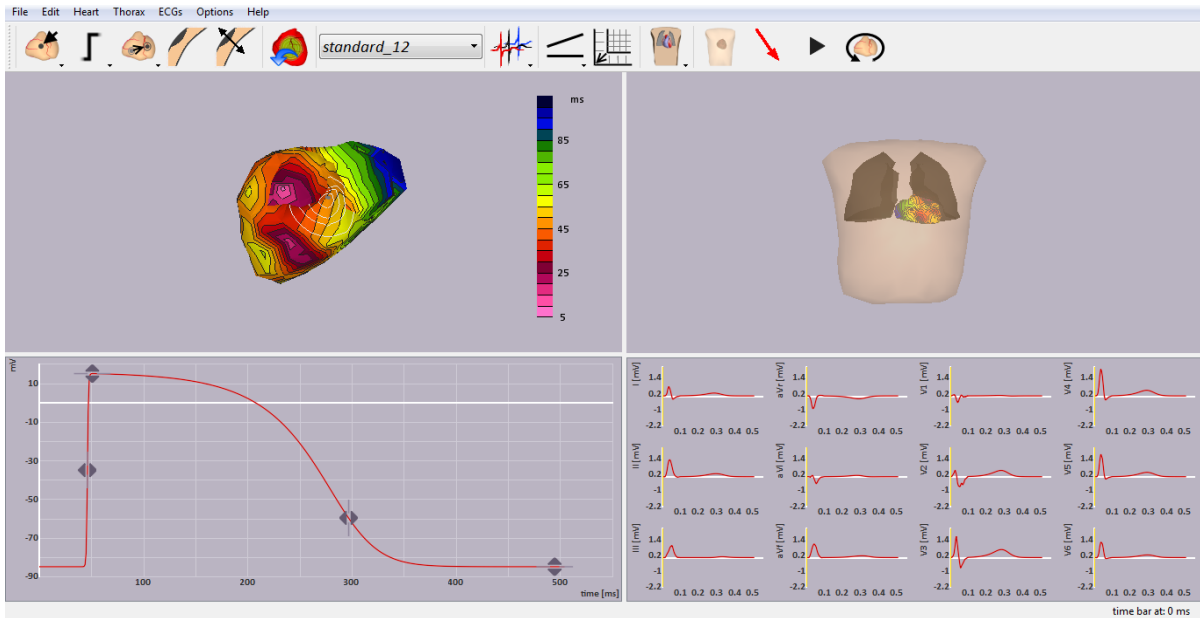


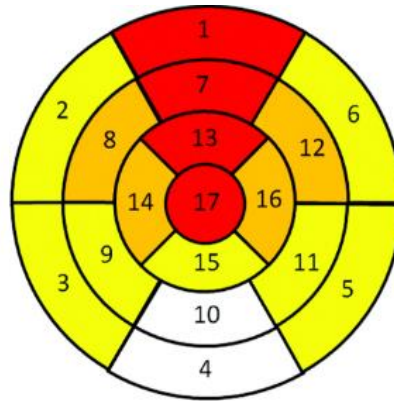
Figura 4.7: Captura de la pantalla de inicio del ECGSIM® con los 4 paneles o sub-pantallas y las herramientas principales. (Fuente: elaboración propia)

Como se observa en la figura 4.7, la pantalla se divide en 4 paneles. En la esquina superior derecha, se muestra el corazón, las cavidades inferiores o ventrículos, así como un mapa que puede representar la variación en el tiempo de la despolarización, la repolarización o el APD, parámetros que el usuario puede variar según intereses provocando así cambios observables en los otros paneles. En la esquina superior izquierda, se observa representado el torso, donde se muestra la localización del corazón, y con la posibilidad de mostrar la localización de los electrodos. En la esquina inferior derecha, se muestra el potencial de acción, que a su vez puede ser variado por el usuario, con la finalidad de simular el entorno que interesa, y así poder observar los cambios que ocurren en el ECG, por ejemplo. Finalmente, en la esquina inferior izquierda se puede observar las 12 derivaciones del ECG. Estas pueden modificarse variando parámetros en el corazón, o en el potencial de acción. El programa permite la opción de mostrar las 12 derivaciones estándares, el vector electrocardiográfico, el mapa de electrodos (BSM-64) o una única derivación.

En este trabajo el programa interesa por su capacidad de simular isquemias en el corazón, y a su vez permite modificaciones en los parámetros del potencial de acción. En este caso se va a usar para establecer relaciones entre el ECG, en sus derivaciones, principalmente las seis derivaciones precordiales, y la actividad eléctrica del miocardio en isquemia, aunque el programa muestra también las derivaciones segmentadas y las aumentadas.

En este trabajo se ha hecho uso de esta herramienta con la finalidad de observar los cambios que sufre el segmento ST en la representación morfológica de las ondas QRST dependiendo de la zona de isquemia en el corazón.

El corazón se ha seccionado para obtener las 13 localizaciones. Para la elección de estos sectores, se parte de la base los sectores definidos por la American Heart Association®, AHA. Estos son 17 sectores, que se han reducido a 13. En el figura 4.8, se muestran los 17 sectores originales definidos por AHA



1	basal anterior	7	mid anterior	13	apical anterior
2	basal anteroseptal	8	mid anteroseptal	14	apical septal
3	basal inferoseptal	9	mid inferoseptal	15	apical inferior
4	basal inferior	10	mid inferior	16	apical lateral
5	basal inferolateral	11	mid inferolateral	17	apex
6	basal anterolateral	12	mid anterolateral		

Figura 4.8: Definición del corazón como 17 sectores por la American Heart Association®. (Fuente: Sasaki et al., 2011)

En primer lugar, se han obtenido los datos a partir de las simulaciones de Matlab®. (primera parte de este Trabajo Fin de Grado), resultados que se detallarán en el apartado 5.1. Estos datos, se han introducido en la programación del miocardio de un paciente virtual en el entorno ECGSIM®, y de este modelo inicial se ha partido para comenzar a realizar simulación de isquemia en 13 localización del miocardio, de 3 tamaños distintos y en 3 fases distintas de isquemia, a los 2 minutos, a los 6 minutos, a los 8 minutos y finalmente 10 minutos tras la isquemia. Esto se ha simulado para una isquemia subendocárdica, subepicárdica y transmural.

Por tanto, se han realizado un total de: $13 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3 = 351$ isquemias con localizaciones distinta y en distinto instante post isquemia.

4.6 CÓDIGO MATLAB® PARA LA IMPORTACIÓN DE LAS DERIVACIONES DEL ECGSIM®

Una vez realizadas las simulaciones con el ECGSIM®, era necesario el paso de los datos del ECG al entorno Matlab®, para así poder medir y valorar las ondas del ECG, en particular en el segmento ST, dependiendo de la zona de la isquemia y el instante d isquemia que se tiene en cuenta. Para ello se ha usado un código Matlab® que permite leer los datos de las derivaciones del ECG, e introducirlas en una matriz variable.

El procedimiento es sencillo y consiste en simplemente exportar el archivo de simulación a una carpeta, de modo que el código pueda leer un archivo “.adapECG”, donde se guardan los valores de las 12 derivaciones. El programa desarrollado importa el archivo (en formato binario) y guarda los datos en una matriz “.mat”. Con estos datos, el programa procede a segmentar la señal utilizando un algoritmo distinto basado en el artículo Laguna, que se explica en el siguiente apartado.

4.7 MEDIDA DE ONDAS EN LAS DERIVACIONES EL ECG

Como se ha dicho en el apartado anterior, para la realización de las medidas se hace uso de un algoritmo basado en un artículo publicado por Laguna en 1990 (Laguna et al., 1990).

Antes de proceder a detallar el algoritmo, se va a explicar el objetivo de este apartado.

El segmento ST en el ECG se inicia en el final del complejo QRS y termina en el comienzo de la onda T. El final del complejo QRS se denomina punto J, y en algunas ocasiones se puede obtener a simple vista en la derivación correspondiente. No obstante, muchas veces no es muy claro su localización. Este código permite la obtención de dicho punto de manera precisa y objetiva.

El punto considerado central del segmento ST, es el J+40 (es decir, 40 milisegundos después del punto J). A lo largo de los años los criterios han ido cambiando. En un inicio se consideraba J+80, posteriormente J+60, sin embargo, en años recientes se ha definido como J+40. Este punto es el que utilizan los cardiólogos para medir la elevación o depresión del segmento ST, una medida clave en el diagnóstico de la isquemia miocárdica aguda.

Con el algoritmo que se va a explicar, podemos obtener con alta precisión el final del complejo QRS, y de este modo podremos conocer la variación del segmento ST dependiendo de la localización de la isquemia en el miocardio.

El código se basa en el algoritmo de Pan-Thomkins (Laguna et al., 1990) y se desarrolla en 5 pasos, en las cuales se obtienen el comienzo y final de complejo QRS, no obstante en este caso solo interés el final del QRS.

Para comenzar se desarrolla un filtro diferencia paso bajo para detectar el complejo QRS, se aplica un algoritmo basado en un Pan Thomkins con umbrales adaptativos, por tanto, primero se realiza una derivación para la detección del QRS. Se establece un umbral, y se detectó el complejo QRS como el mínimo o máximo inferior o superior respectivamente a dicho umbral. se abre una ventana a ambos lados de dicho punto y detectamos los distintos picos que se engolan en esta ventana. Detectamos el pico máximo de dicha ventana, y le aplicado un 20% al valor en mV de dicho pico, a la altura de dicho valor trazamos una horizontal hasta que corte con la siguiente onda, y entonces ese es el punto final de complejo QRS.

En la figura 4.5, se explican de manera gráfica los pasos para la obtención del inicio y final del complejo QRS, a continuación se detallan estos pasos. (Laguna et al., 1990):

- Paso 1: se aplica un filtro diferencial paso bajo
- Paso2: algoritmo basado en un Pan Thomkins de umbral adaptativo. Se define un umbral en el latido, y se detecta el máximo o mínimo cuyo valor absoluto es superior a dicho umbral. Se abre una ventana y se detectan los picos de dicha ventana, tanto máximos como mínimos. Definimos PK_n como el QRS, el valor absoluto de este pico inicial.
- Paso 3: definición de los picos R y Q. obtenido el PK , las ondas R y Q, se obteniendo observando los picos anteriores, PK_b , y posteriores, PK_a , a este PK_n .

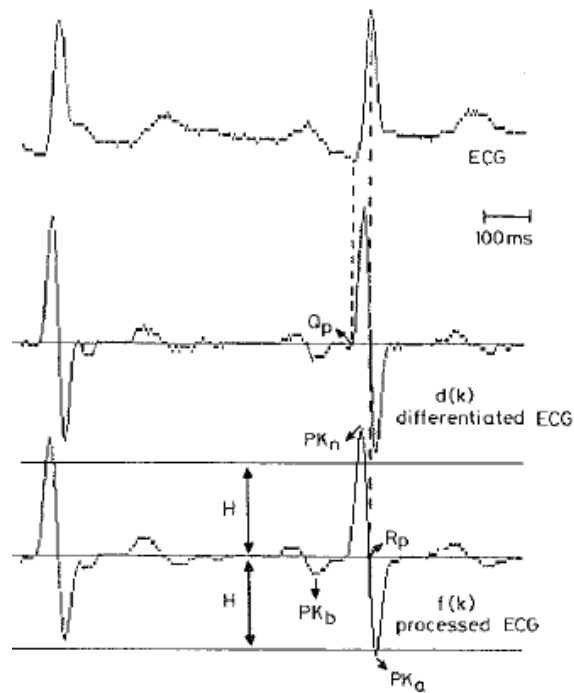


Figura 4.9: Modelo gráfico para el cálculo del punto J (Fuente: Laguna et al., 1990)

El procedimiento explicado, se basa en un algoritmo de cálculo del inicio y final de complejo QRS que viene detallado en el artículo publicado en el 1990 por Laguna (Laguna et al., 1990).

4.8. INTERFAZ DE USUARIO

Con la finalidad de facilitar el uso del programa informático desarrollado en este Trabajo Fin de Grado, se desarrolla una interfaz gráfica mediante la función GUIDE (Graphical user interface design enviroment) de Matlab[®]. La interfaz desarrollada es de uso sencillo y consta de dos bloques: el bloque de settings y el bloque de selección. La interfaz se puede observar en la figura 4.10:



Figura 2.10: Captura de pantalla de la interfaz de usuario desarrollada con la herramienta Matlab[®]

En la figura 4.11 se puede ver el primer bloque de settings, donde se muestran el número de estímulos con los que se excita a la célula, "Num Stim", la duración del periodo de estimulación, el "BCL", la amplitud del estímulo y la duración del estímulo. Estos valores se han mantenido constantes en el desarrollo de este trabajo. Todas estas constantes cuentan con un botón de reset para retomar su

valor por defecto, el cero, a la vez que un botón de “reset all”, que devuelvo las cuatro constantes al cero de manera rápida.

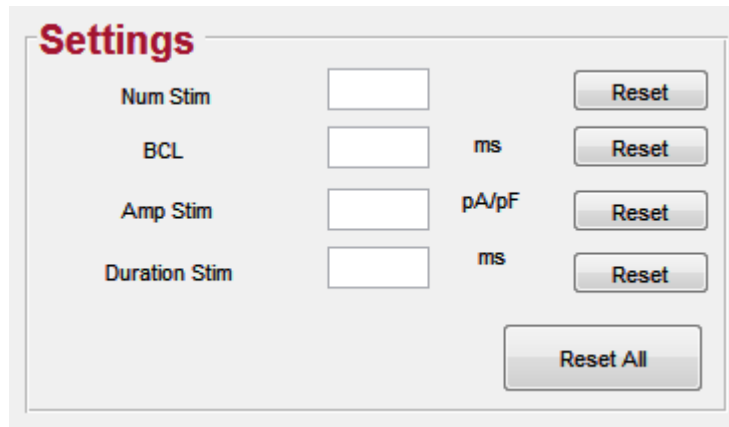


Figura 4.11: Captura de pantalla del bloque “Settings” de la interfaz gráfica de usuario diseñada.

En la figura 4.12 se muestra el bloque más importante de la interfaz gráfica, “Select Region and Ischemia Instant”, en este bloque se selecciona en primer lugar la región de isquemia haciendo referencia a localización apical-basal, derecho-izquierdo, en segundo lugar se selecciona la localización transmural, con referencia a subendocardio, subepicardio o mid-miocardio y finalmente se selecciona el grado de isquemia, S2, S4 o S5.

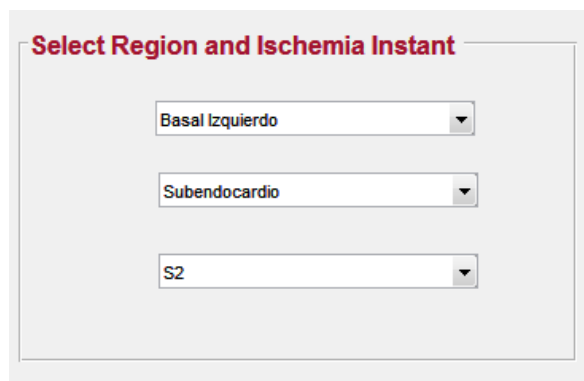


Figura 4.12: Captura de pantalla del bloque “Select Region and Ischemia Instant” de la interfaz gráfica de usuario diseñada.

Finalmente, tras seleccionar la región y el grado de isquemia, se procede a la simulación, para ello la interfaz consta de un botón “SIMULAR”, que permite la representación gráfica del potencial de acción de la simulación seleccionada, así como el ECG en la derivación más significativa correspondiente con la región y grado de isquemia seleccionados.

5. RESULTADOS

5.1 SIMULACIÓN UNICELULAR

5.1.1 *Modificación a nivel regional Ápex-Base y Derecho-Izquierdo*

Como se ha explicado en apartados anteriores, este trabajo se ha desarrollado en dos partes. La primera parte se ha programado en Matlab®, mientras que en la segunda parte se ha usado el ECGSIM® como herramienta de simulación y el entorno Matlab® como herramienta para realizar las medidas necesarias.

En la primera parte de este trabajo, inicialmente se han modificado los modelos con los ratios de diferenciación regional obtenidos tal como se ha explicado en el apartado de desarrollo del software, para adaptar el modelo de O'Hara y obtener los doce modelos que representan las doce posibles localización de la isquemia en la pared ventricular. Seguidamente, se ha comenzado a simular potenciales de acción en los doce modelos sin introducir la isquemia, para poder observar las variación que ocurren a nivel de duración del potencial de acción.

Mediante los datos de duraciones extraídos del artículo (Szentadrassy et al., 2005) se ha hecho una comparativa con los datos obtenidos con las simulaciones y se ha comprobado si hay una coherencia para continuar con el desarrollo del trabajo.

Tras realizar simulaciones con los 12 modelos desarrollado, se resumen en las siguientes tablas los resultados de duraciones que se han obtenido gracias a un código Matlab® que puede realizar medidas sobre un potencial:

		Basal-izquierdo	Basal-derecho	Apical-izquierdo	Apical-derecho
SUB- ENDOCARDIO	APD90	294,7	266,4	274,8	253,5
	APD75	274,0	241,8	255,8	229,6
	APD50	232,6	203,8	215,2	192,8
SUB- EPICARDIO	APD90	242,6	221,6	230,4	220,1
	APD75	226,7	201,4	214,2	198,5
	APD50	196,6	174,8	184,8	171,4
MID- MIOCARDIO	APD90	369,2	342,6	335,4	318,9
	APD75	350,7	317,5	317,0	292,3
	APD50	296,7	268,1	267,3	246,7

Tabla 5.1: Valores en milisegundos obtenidos tras la primera simulación previa a la introducción de isquemia, con los ratios de diferenciación regional introducidos

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

En las siguientes figuras se muestran de manera gráfica los valores de las duraciones del potencial de acción para los 12 modelos donde en el eje de las X, el número 1 representa la localización subendocárdica, el número 2, la subepicárdica y finalmente el número 3, la mid-miocárdica:

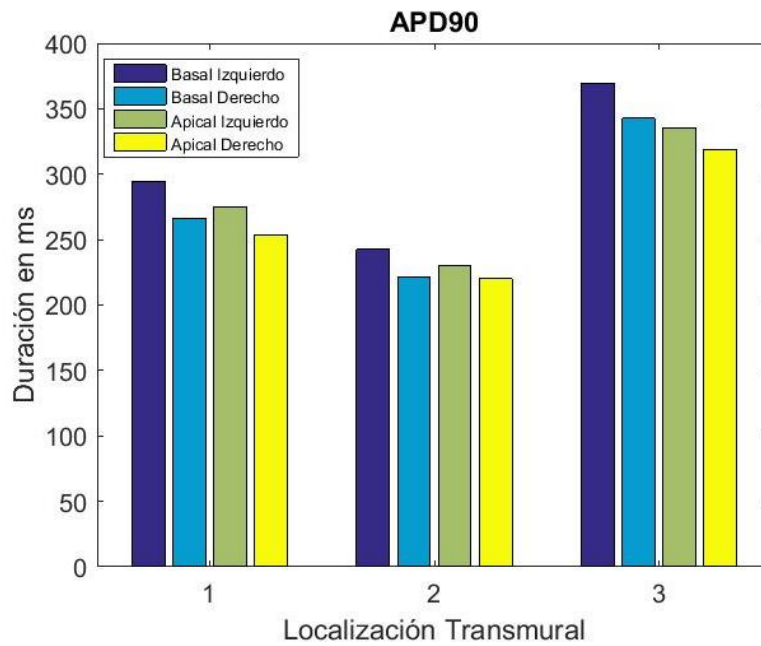


Figura 5.1: Representación gráfica del APD90 para los 12 modelos. 1- SUBENDOCARDIO; 2- SUBEPICARDIO; 3- MIDMIOCARDIO

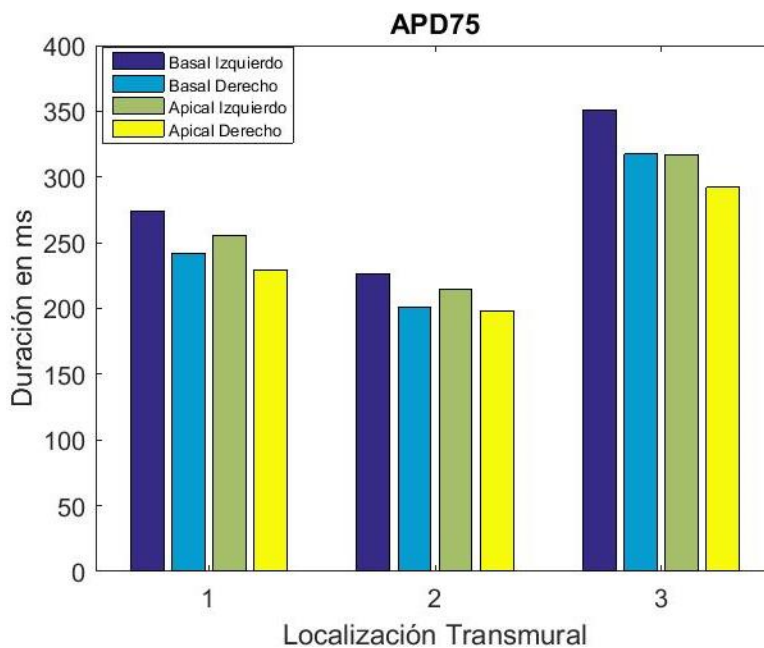


Figura 5.2: Representación gráfica del APD75 para los 12 modelos. 1- SUBENDOCARDIO; 2- SUBEPICARDIO; 3- MIDMIOCARDIO

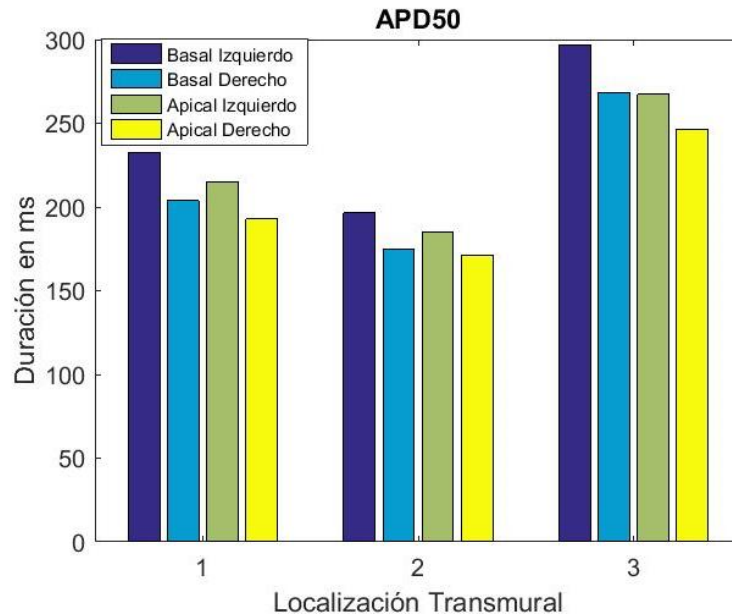


Figura 5.2: Representación gráfica del APD75 para los 12 modelos. 1- SUBENDOCARDIO; 2- SUBEPICARDIO; 3-MIDMIOCARDIO

El código usado para el cálculo del ADP90, APD75 y APD50, es un algoritmo sencillo que a partir del potencial de acción que se le otorga como dato de entrada, realiza unos cálculos donde en primer lugar se busca el potencial máximo y el potencia de reposo, ambos valores se restan y al resultado se le aplica un 10%, 25% o 50% dependiendo del caso (APD90, APD75 o APD50, respectivamente), finalmente se suma el valor del potencia de reposo y se calcula el valor de la duración para alcanzar ese valor del potencial, obteniendo así el ADP correspondiente. Este algoritmo es el que se usa a lo largo del trabajo para el cálculo de los parámetros del potencial de acción, en el apartado 5.2 también se hace uso de dicho algoritmo para el cálculo de la duración del potencia de acción así como otros parámetros propios del PA.

Como se observa en las representaciones gráficas, la variación a nivel de localización transmural es evidente y es la mayor, donde la duración del potencial de acción es mayor en caso del mid-miocardio, seguida del subendocardio y finalmente el subepicardio, no obstante, también se observan claras variaciones a nivel apical-basal, variaciones que se hacen más evidentes en el lado izquierdo, puesto que en el caso de la localización derecha, la variación es mínima. La mayor variación se presenta entre las zonas opuestas basal izquierdo y apical derecho.

Por tanto, se puede concluir que realmente se observan diferencias entre los 12 modelos, y por tanto, el potencial de acción de un cardiomiocito ventricular difiere en las diferentes localizaciones de la pared ventricular, siendo estas diferencias más evidentes para ciertas localizaciones que en otras.

Obtenidos estos datos, se ha hecho una comparativa con los valores extraídos del artículo (Szentadrassy et al., 2005) para comprobar si coinciden los resultados obtenidos con los esperados y de este modo poder confirmar que los ratios introducidos han sido capaces de simular una isquemia en la localización correspondiente de la manera correcta:

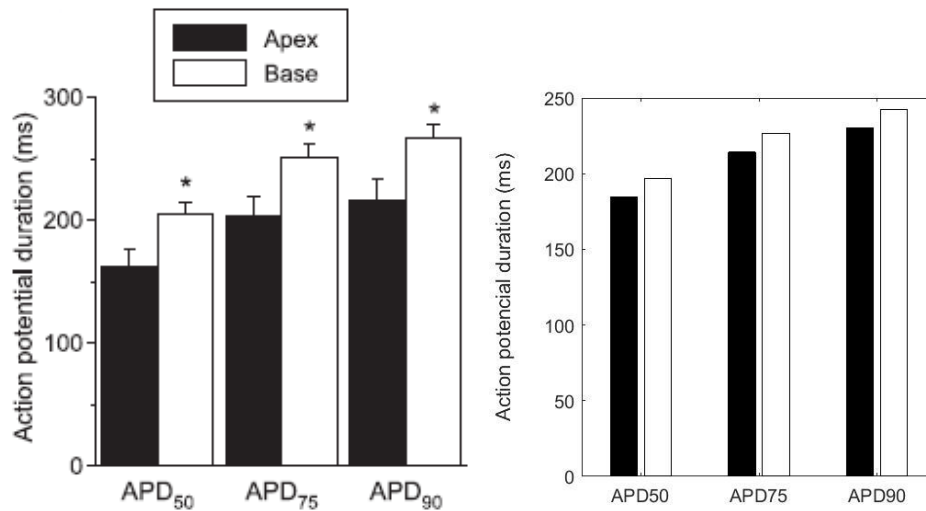


Figura 5.4: en la primera imagen a la izquierda se representan los datos extraídos del artículo, se corresponden con un experimento realizado con un canino.(Fuente:(Szentadrassy et al., 2005). En la imagen mostrada a la derecha se representan los datos obtenidos de las simulaciones realizadas para los modelos apicales y basales.

Podemos observar que la tendencia es la misma. Pese a que los valores no son exactamente iguales, los datos simulados aproximan a los experimentales con suficiente grado de similitud. Hay que tener en cuenta que el modelo experimental con el que tratamos en las simulaciones es humano, mientras que los datos del artículo pertenecen a un modelo experimental de perro y por ello se podría suponer que las diferencias se pueden deber principalmente a ello.

Comprobado este punto, el siguiente objetivo consistía en la introducción de isquemia en los modelos con las variables correspondientes, es decir, los factores que se han detallado en el apartado correspondiente. Como resultado van a variar varios parámetros entre los cuales se representan algunos a continuación en distintos instantes de isquemia.

5.1.2 Variación del potencial de acción con la introducción de la isquemia

En esta fase del trabajo, el objetivo principal es observar la adaptación de los modelos desarrollados a un modelo isquémico, de modo que se introducen los modelos matemáticos necesarios para simular isquemia en cada uno de los doce modelos antes especificados.

Una vez simulada la isquemia en los modelos, se observa la evolución de ciertos parámetros propios del potencial de acción con el grado de isquemia. Dado que se han desarrollado varios modelos, vamos a observar dicha evolución para todos los modelos y más adelante se hace una comparativa.

Como se ha dicho en el apartado 4.3, para la simulación de la isquemia se han introducido unos factores que modifican las corrientes iónicas de los canales iónicos, y de las bombas, intercambiadores y cotransportadores. Estos factores varían dependiendo de cuatro parámetros que se irán variando según el grado de isquemia que se quiera simular.

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

Para determinar la variación del potencial de acción dependiendo del modelo, se han observado 6 parámetros propios de dicho potencial de acción. Las medidas de estos parámetros se han llevado a cabo mediante un algoritmo de Matlab® desarrollado para la medida de las duraciones del potencial de acción, la triangulación, el potencial máximo, la pendiente máxima de despolarización y el potencial de reposo entre otras variables. Es el mismo algoritmo usado en el apartado 5.1.1 para el cálculo de las duraciones del potencial de acción, pero en este caso se modifica para calcular el resto de los parámetros de interés.

Las simulaciones se han hecho en Matlab® introduciendo los datos especificados en la tabla 4.2, para simular los cinco grados o instante de isquemia, S1, 2 minutos tras la isquemia, S2, 4 minutos tras la isquemia, S3, 6 minutos tras la isquemia, S4, 8 minutos tras la isquemia y finalmente S5, 10 minutos tras la isquemia. Se han hecho estas 5 simulaciones para los 12 modelos y se han recogido los resultados en unas tablas. A continuación, se han extraído gráficas para los cuatro parámetros que serán de utilidad para la siguiente fase del trabajo y que se desarrolla con la herramienta ECGSIM®.

	<u>BASE-IZQUIERDO</u>	APD90	APD50	Tri	Vdotmax	Vmax	RMP
S1	SUB-ENDOCARDIO	294,4	232,5	61,9	271,55	38,58	-88,06
	SUBEPICARDIO	242,7	196,6	46,1	268,1	33,4	-88,0
	MID-MIOCARDIO	368,7	297,5	71,3	261,4	36,3	-87,8
S2	SUB-ENDOCARDIO	212,3	167,4	44,8	173,5	34,3	-80,5
	SUBEPICARDIO	191,7	156,4	35,2	170,8	27,3	-80,5
	MID-MIOCARDIO	277,7	226,1	51,5	164,3	34,6	-80,2
S3	SUB-ENDOCARDIO	162,4	127,6	34,8	92,38	29,4	-74,5
	SUB-EPICARDIO	156,1	127,4	28,7	92,1	25,3	-74,5
	MID-MIOCARDIO	221,9	181,7	40,2	91,8	33,8	-74,3
S4	SUB-ENDOCARDIO	158,5	137,8	20,75	86,8	-9,4	-69,6
	SUBEPICARDIO	149,5	131,5	18,0	86,5	-9,9	-69,5
	MID-MIOCARDIO	189,1	158,5	309,6	86,2	2,1	-69,4
S5	SUB-ENDOCARDIO	34,0	19,6	14,4	82,3	-22,1	-65,6
	SUBEPICARDIO	29,9	18,2	11,8	82,1	-22,4	-65,4
	MID-MIOCARDIO	30,8	18,5	12,3	82,0	-22,3	-65,3

Tabla 5.2: tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo basal izquierdo, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

<u>APEX-IZQUIERDO</u>		APD90	APD50	Tri	Vdotmax	Vmax	RMP
S1	ENDOCARDIO	276	215,4	60,7	271	37,6	-88,07
	SUBEPICARDIO	230,3	184,8	45,5	267,1	32,4	-88,0
	MID-MIOCARDIO	335,7	266,8	68,8	260,0	35,1	-87,8
S2	ENDOCARDIO	206,0	160,6	45,4	173,4	33,3	-80,5
	SUBEPICARDIO	189,0	152,8	36,2	170,2	25,7	-80,4
	MID-MIOCARDIO	293,6	212,8	50,8	163,6	33,1	-80,2
S3	ENDOCARDIO	158,7	125,2	33,5	92,38	28,9	-74,5
	SUB-EPICARDIO	157,2	128,0	29,3	92,0	23,2	-67,5
	MID-MIOCARDIO	214,4	176,8	37,6	91,8	32,1	-74,3
S4	ENDOCARDIO	157,5	136,3	21,2	86,8	-9,5	-69,6
	SUBEPICARDIO	150,1	131,6	18,6	86,5	-10,1	-69,5
	MID-MIOCARDIO	185,7	155,8	29,9	86,2	28	-69,3
S5	ENDOCARDIO	34,0	19,6	14,4	82,3	-22,1	-65,6
	SUBEPICARDIO	30,4	18,0	12,3	82,2	-22,2	-65,6
	MID-MIOCARDIO	45,6	26,9	18,7	82,4	-21,5	-65,4

Tabla 5.3: tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo apical izquierdo, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos

<u>BASE-DERECHO</u>		APD90	APD50	Tri	Vdotmax	Vmax	RMP
S1	ENDOCARDIO	266,9	206,7	60	272	38	-88,2
	SUBEPICARDIO	222,0	174,9	47,1	268,3	32,8	-88,2
	MID-MIOCARDIO	343,3	268,5	74,7	261,8	35,8	-87,9
S2	SUB-ENDOCARDIO	202,2	254,9	47,3	175,3	33,7	-80,6
	SUBEPICARDIO	183,9	145,6	38,4	172,4	26,5	-80,6
	MID-MIOCARDIO	273,1	214,8	58,3	164,9	33,6	-80,3

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

S3	ENDOCARDIO	161,5	123,5	38	93,8	29,3	-74,5
	SUB-EPICARDIO	156,0	123,3	32,75	93,5	24,3	-74,5
	MID-MIOCARDIO	224,3	180,2	44,1	93,2	32,8	-74,3
S4	ENDOCARDIO	158,4	132	26,3	86,8	-7,0	-69,5
	SUBEPICARDIO	150,8	127,1	23,7	86,6	-7,9	-69,5
	MID-MIOCARDIO	195,4	159	38,4	86	29,2	-69,3
S5	ENDOCARDIO	47,7	25,4	22,3	82,5	-21,5	-65,5
	SUBEPICARDIO	42,9	24,0	18,9	82,5	-21,6	-65,5
	MID-MIOCARDIO	45,6	26,9	18,7	82,4	-21,5	-65,45

Tabla 5.4: tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo basal derecho, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos.

	<u>APEX-DERECHO</u>	APD90	APD50	Tri	Vdotmax	Vmax	RMP
S1	ENDOCARDIO	267,3	206,4	60,8	271,7	36,7	-88,2
	SUBEPICARDIO	227,0	179,4	47,7	267,0	31,5	-88,1
	MID-MIOCARDIO	342,2	268,6	73,6	260,1	33,8	-87,8
S2	ENDOCARDIO	202,5	157,1	45,4	175,1	32,0	-80,6
	SUBEPICARDIO	192,2	151,3	40,8	171,6	24,5	-80,6
	MID-MIOCARDIO	273,7	216,2	57,4	163,7	31,2	-80,3
S3	ENDOCARDIO	162,6	124,7	37,8	93,8	28,2	-74,6
	SUB-EPICARDIO	162,3	129,2	33,1	93,5	21,0	-74,5
	MID-MIOCARDIO	225,7	180,6	45,0	92,0	31,1	-74,25
S4	ENDOCARDIO	160,6	132,8	27,8	86,8	-7,15	-69,5
	SUBEPICARDIO	155,4	131	24,4	86,6	-8,5	-69,5
	MID-MIOCARDIO	197,19	161,5	35,6	85,9	27,3	-69,3
	ENDOCARDIO	47,7	25,4	22,3	82,5	-21,53	-65,5

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

S5	SUBEPICARDIO	44,5	24,1	20,4	82,5	-21,6	-65,6
	MID-MIOCARDIO	45,6	26,9	18,7	82,4	-21,5	-65,5

Tabla 5.5 tabla de valores (en milisegundos) de las simulaciones con Matlab® para el modelo apical derecho, para endocardio, epicardio e isquemia transmural en los 5 instantes de tiempo escogidos.

A continuación se muestra de manera gráfica el resultado de estas simulación. Se han representado únicamente los parámetros que serán de utilidad en la fase de desarrollo con el ECGSIM®, y se han hecho grafico para las 3 localizaciones a nivel de capas del miocardio, y en cada grafico se representan valores para cada parámetro de los 4 modelos combinación entre ápex-base y derecho-izquierdo.

En primer lugar, se muestras los resultados obtenidos para una isquemia subendocárdica, se representan en distintos colores los cuatro modelos, y se muestra el APD90, la pendiente máxima de despolarización, el potencial máximo y el potencial de reposo:

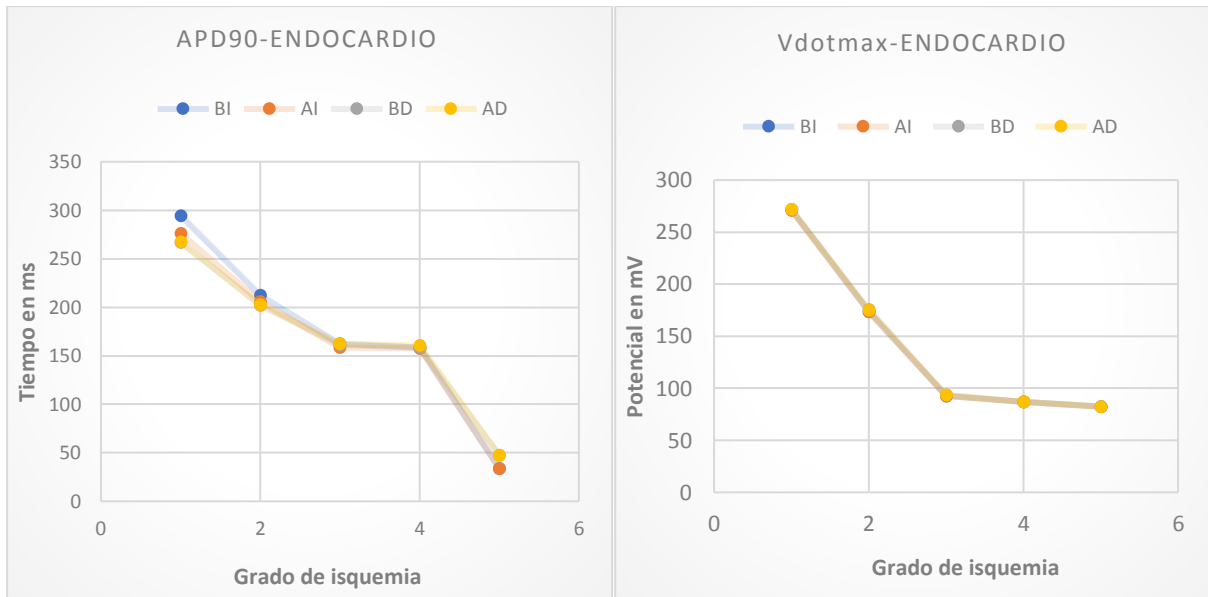


Figura 5.5: Representación gráfica de la duración del potencial, APD90 y la pendiente máxima de despolarización en isquemia subendocárdica

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

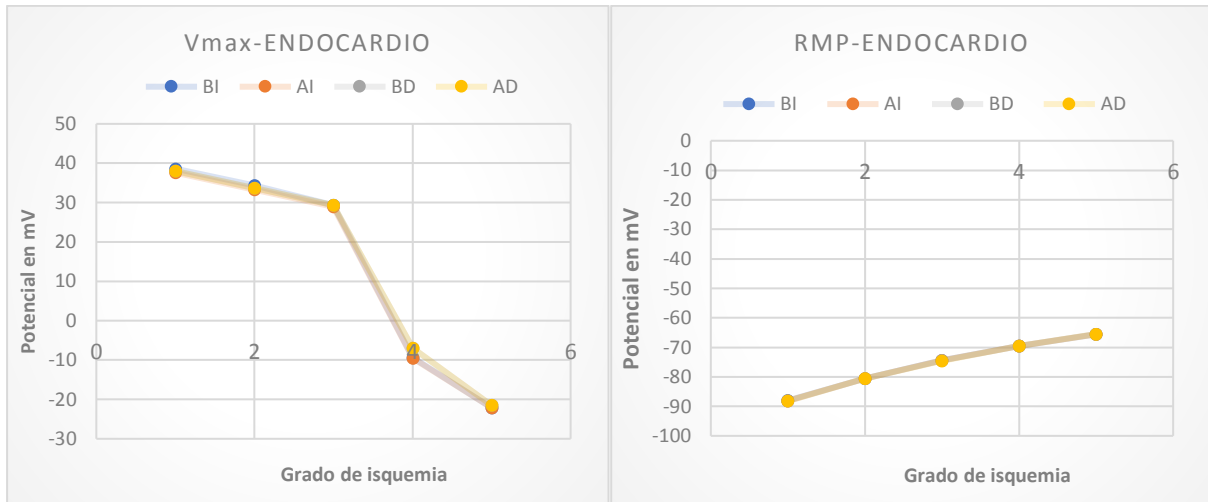


Figura 5.6: Representación gráfica del potencial máximo y el potencial de reposo en isquemia subendocárdica

Como viene definido en la teoría, el potencial de reposo aumenta a medida que transcurre el tiempo durante la isquemia (y por tanto aumenta el grado de la misma), mientras que el potencial máximo, la pendiente de despolarización máxima así como el APD90, disminuyen a medida que aumenta el grado de isquemia (a medida que transcurren los 10 minutos críticos). De este modo, comprobamos que lo dicho en el apartado 2.3 del trabajo se cumple. Sin embargo, las variaciones no son las mismas para los 4 modelos, y como seguiremos representando en distintas localizaciones transmural, se podrá observar que estas variaciones difieren en los 12 modelos para la duración del potencial de acción sobre todo, mientras que para el RMP y el V_{max} , estas variaciones son mínimas.

En segundo lugar, mostramos del mismo modo que antes los cuatro modelos pero en este caso la isquemia es subepicárdica. Se representan los mismos parámetros:

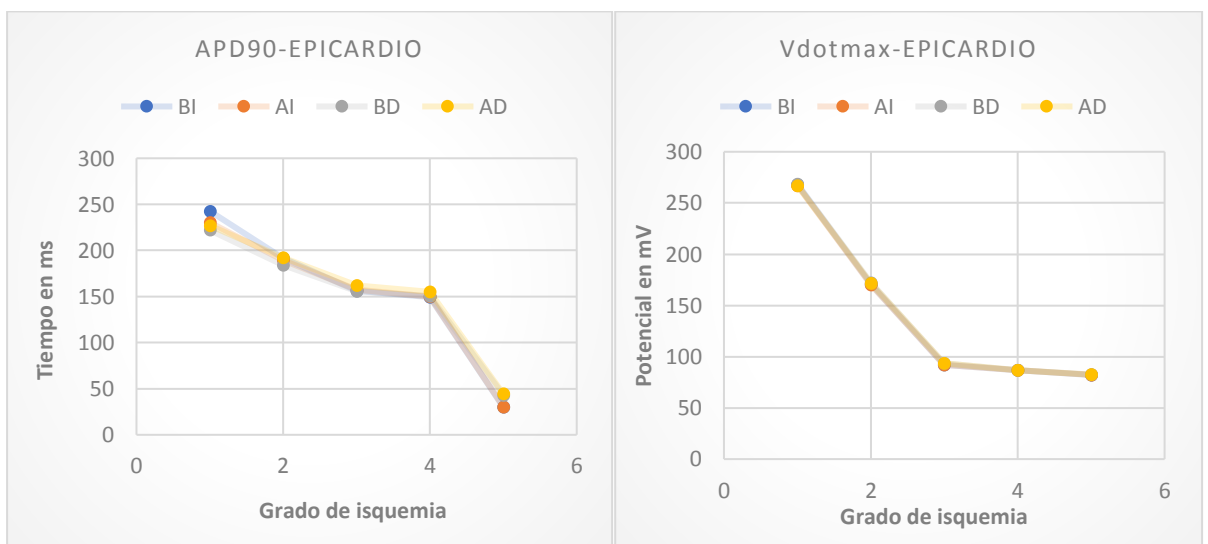


Figura 5.7: Representación gráfica de la duración del potencial, APD90 y la pendiente máxima de despolarización en isquemia subepicárdica

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

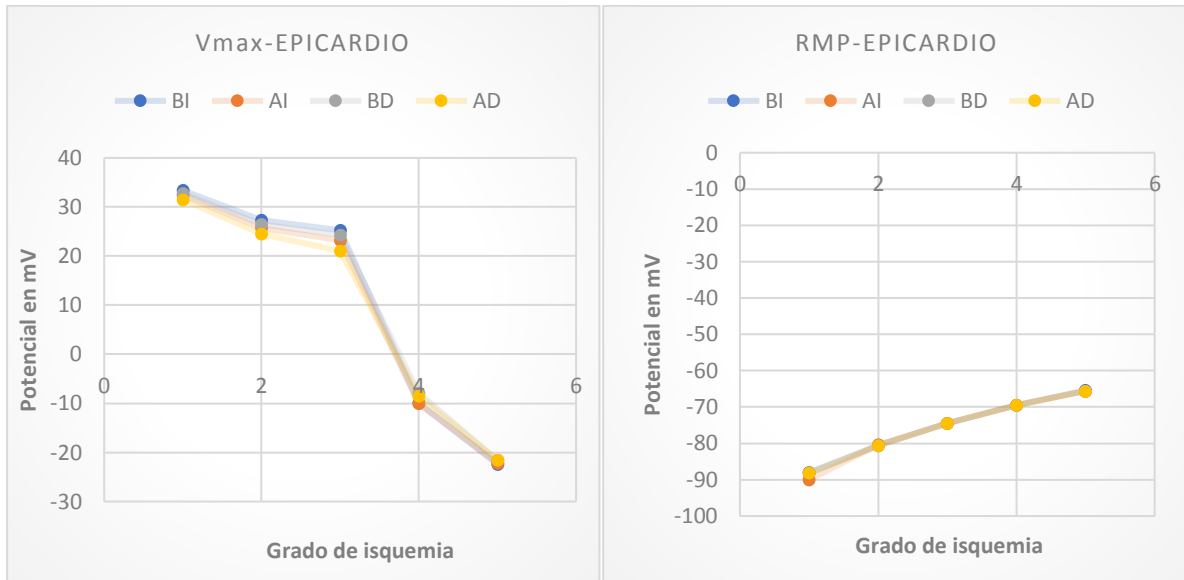


Figura 5.8: Representación gráfica del potencial máximo y el potencial de reposo en isquemia subepicárdica

Finalmente, mostramos los resultados para una isquemia transmural (localización mid-miocárdica). De nuevo, mostramos la evolución de los cuatro parámetros a lo largo de los 10 minutos posterior a una isquemia:

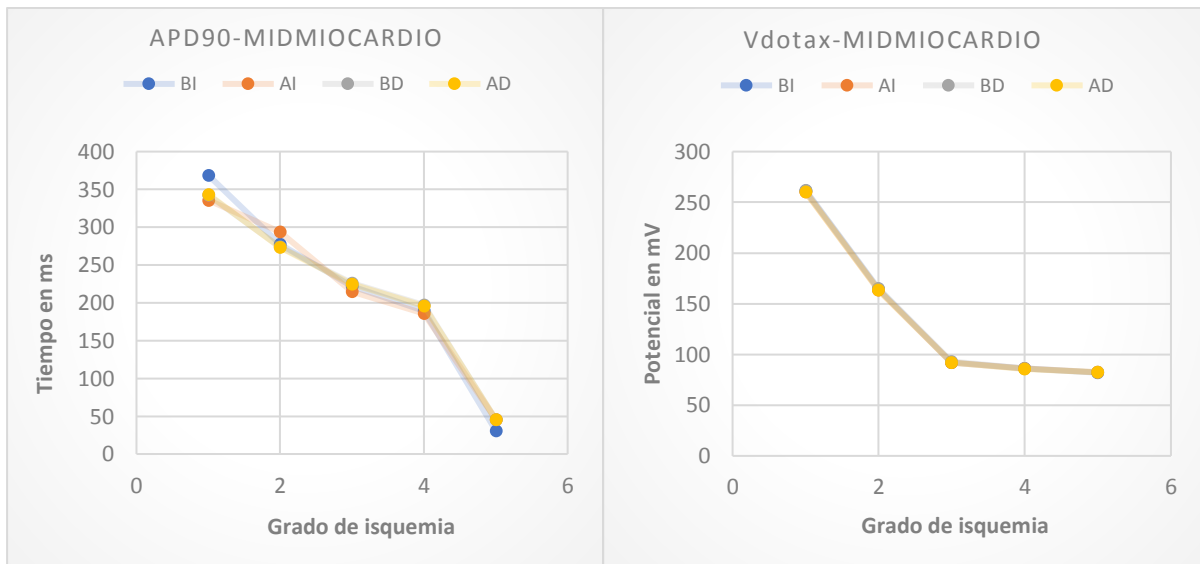


Figura 5.9: Representación gráfica de la duración del potencial, APD90 y la pendiente máxima de despolarización en isquemia transmural

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

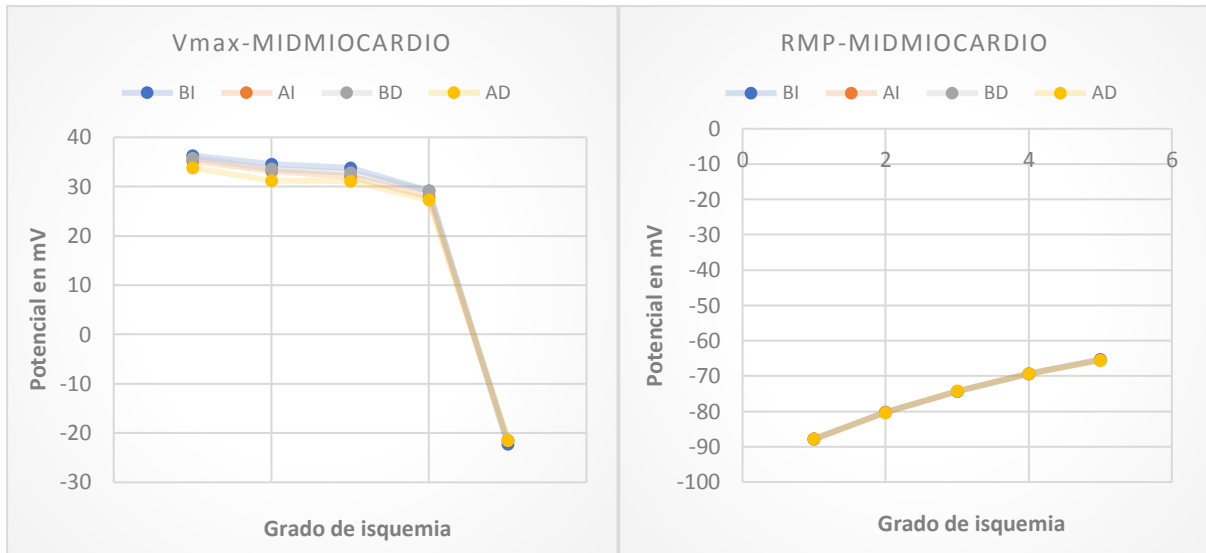


Figura 5.10: Representación gráfica del potencial máximo y el potencial de reposo en isquemia transmural

Representados los resultados, se confirman de nuevo las variaciones de estos parámetros dependiendo de la localización de la isquemia, variaciones que concuerdan con lo esperado, y como se ha visto en los resultados del apartado 5.1.1 antes de la introducción de isquemia, en este caso, las variaciones a nivel de derecho basal y derecho apical siguiente siendo mínima. Mientras que a nivel de localización transmural, las variaciones son bastante más obvias.

Observados estos resultados, el siguiente objetivo del trabajo, consiste en trasladar estos valores al ECGSIM® para poder simular isquemia en este entorno de modo que se puedan representar en estas diferencias como variación del ECG en cada caso.

5.2 SIMULACIÓN ECG

5.2.1 Definición zonas isquemia

Las variaciones observadas en el apartado anterior se han trasladado al entorno ECGSIM®, donde se han definido las zonas de isquemia y se han simulado estas isquemia para distintos instantes como se ha mencionado en el apartado 4.

Como se ha explicado en el apartado de desarrollo del software, en el ECGSIM®, se han escogido 13 zonas o localizaciones, y se han simulado isquemia en estas 13 zonas para subendocardio, subepicardio y mid-miocardio. En la siguiente figura (5.12) se visualizan las 13 zonas que consisten en 3 zonas del ventrículo izquierdo con localización basal y apical, 2 zonas en el ventrículo derecho que del mismo modo tiene localización basal y apical, una zona del tabique o septum y finalmente una zona en el ápex.

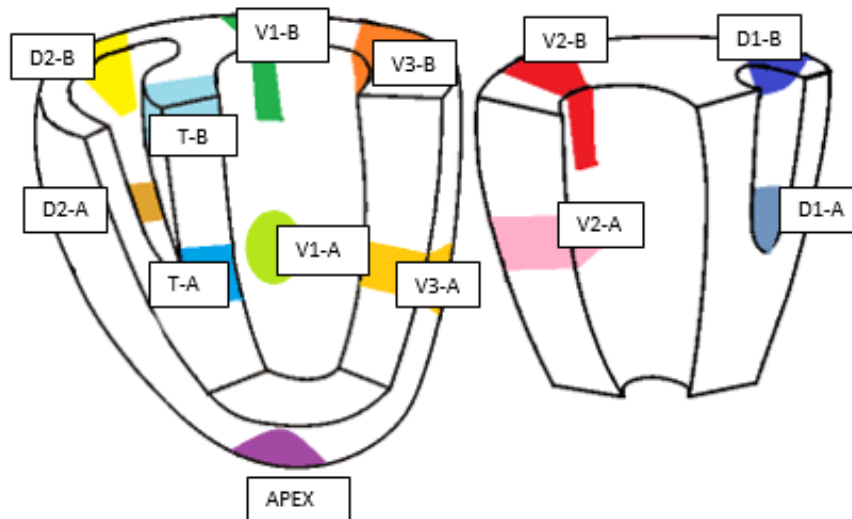


Figura 3.11: En esta figura se representan las localizaciones de las zonas donde se simula isquemia en el ECGSIM, con abreviación tendemos D- derecho, V-izquierdo, T-tabique/septum y el número se corresponde con la zona que se representa, por ejemplo, D2-A significa puntos 2 derecho apical.

El procedimiento consiste en lo siguiente: en el ECGSIM® para la introducción de una isquemia, simplemente se escoge la zona deseada y automáticamente el programa te muestra el potencial de acción de la zona isquémica. Para cambiar el tamaño de la isquemia, se controla con la rueda del ratón, y para controlar la zona de transición en el menú de herramientas existe una pestaña para ello.

En este caso vamos a variar los valores de potencial de acción. Esto se puede hacer a partir del movimiento con el ratón sobre el potencial de acción, elevando las barras del potencial de reposo, ajustando la duración del potencial y el potencial máximo, o a partir de la barra de herramientas también se pueden ajustar el potencial máximo y el potencial de reposo.

Los valores usados para cada caso dependen de la zona escogido y del tipo de isquemia, si transmural, endocárdica o pericárdica. En caso de las zonas basales del ventrículo izquierdo se han usado valores de la tabla del modelo izquierdo-base, para las zonas apicales del ventrículo izquierdo se ha usado al tabla apical-izquierdo, del mismo modo para el derecho, para las zonas apicales, se ha usado la tabla apical-derecho, y para las zonas basales, base-derecho. Para las zonas del tabique apical y el ápex de ha usado la tabla del apical-izquierdo, mientras que para el tabique basal la tabla del basal-izquierdo.

Estas variaciones en el potencial de acción que dependen de la localización de la isquemia se van a ver reflejadas en el ECG que muestra el programa. Para evaluar estas variaciones y teniendo en cuenta que en la isquemia de los principales cambios que ocurren en el ECG se relacionan con el segmento ST, el siguiente objetivo consistía en medida de la elevación o depresión del segmento ST, y destacar así la derivación donde más se aprecia este cambio en cada caso. Esto se explica en el siguiente apartado.

5.2.2 Variación del segmento ST

En este apartado, tras la introducción de los valores isquémicos en el potencial de acción en el ECGSIM®, se han observado las variaciones en el ECG, en el programa mismo. La validación o estudio se podría realizar mediante la métrica que proporciona el programa. Sin embargo, los puntos de medida escogidos serían solo aproximados. Para poder realizar la medida con más precisión se ha usado el código anunciado en el aparatado de desarrollo del software.

Se usa el código basado en el artículo de Laguna con la finalidad de obtener el punto J, el punto J+40 y con ello calcular el valor del potencial en dicho punto, que será el final del segmento ST. A partir de los resultados obtenidos en estos estudios se ha desarrollado la siguiente tabla, donde se muestra con signo +, la elevación del segmento ST, y con signo negativo -, la depresión del segmento ST junto con la derivación más significativa, es decir, donde más se aprecia este cambio en el segmento ST.

Por tanto, se concluye que se han usado dos códigos Matlab®, el primero con el objetivo de trasladar los datos del ECG del ECGSIM® al entorno Matlab® y el siguiente con el objetivo de obtener de manera más precisa el punto J así como el punto J+40, de este modo se puede mostrar las derivaciones del ECG en una figura Matlab® juntos con los puntos de interés marcados, como se muestra en la siguiente imagen:

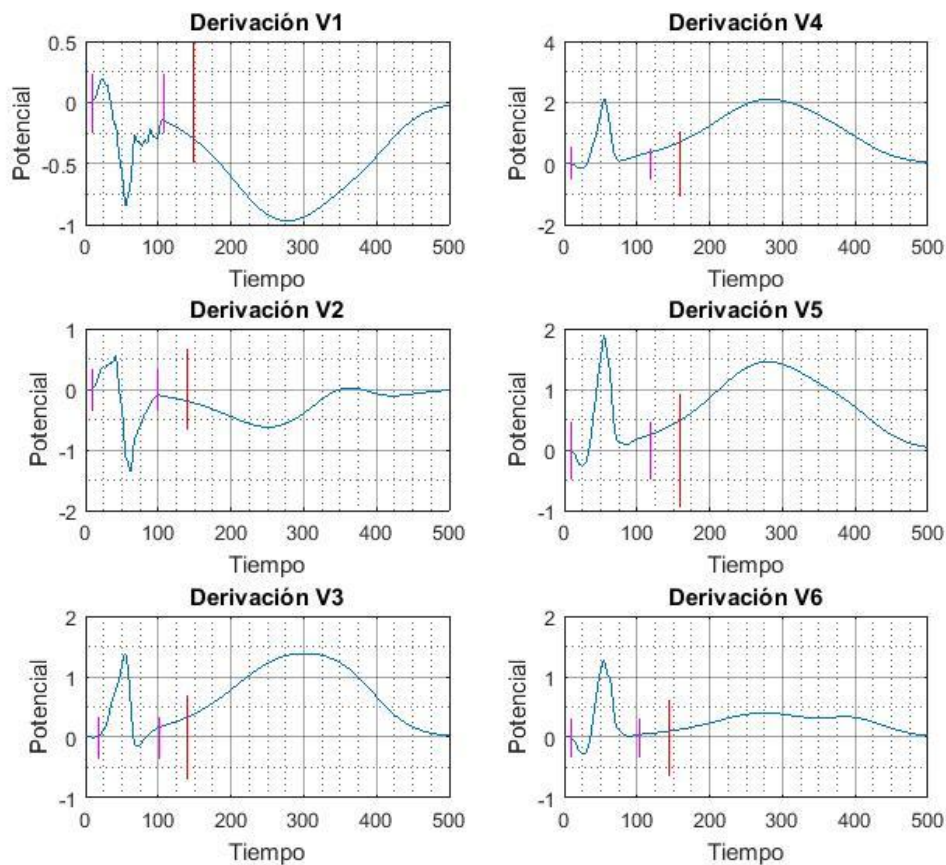


Figura 5.12: Ejemplo de un plot de Matlab® donde se muestran las 6 derivaciones precordiales del ECG de una onda P-QRS-T correspondiente a una isquemia apical en una isquemia endocárdica y las marcas de inicio y final del QRS y punto J+40 obtenidos de manera automática mediante el programa desarrollado.

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

5.2.3 Resultados globales de los cambios en el ECG

En este apartado se muestran los resultados globales obtenidos, con las herramientas ya explicadas, y el software de medida desarrollado se llega a establecer una tabla con la variación del segmento ST en todos los puntos estudiados.

En la figura 5.13 se muestra el ejemplo de unos de los casos estudiados, en la siguiente tabla se recogen todos los casos que se han tenido en cuenta para esta parte de desarrollo del trabajo de fin de grado, en la tabla 5.5 se recogen las representaciones del electrocardiograma en su derivación precordial más significativa de todas las localizaciones de isquemia y todos los instantes de isquemia, y se representa con flecha la elevación y depresión del segmento ST, mientras que con rojo se destacan aquellas derivaciones en común para cualquier localización en los tres instantes de isquemia estudiados:

		IZQUIERDO						DERECHO				TABIQUE/SEPTUM		APEX
		I1		I2		I3		D1		D2		T		A
		APEX	BASE	APEX	BASE	APEX	BASE	APEX	BASE	APEX	BASE	APEX	BASE	APEX
ENDOCA RDIO	S2	↑V4 ↑V5	↓V1 ↓V2	↑V5 ↑V6	↑V2	↑V5 ↑V6	↑V6	↓V1	↑V1	↑V2	↑V1	↑V2	↑V2	↑V4
	S4	↑V4 ↑V5	↑V6 ↓V2	↑V5 ↑V6	↑V6	↑V5 ↑V6	↑V6	↓V1	↑V1	↑V2	↓V1	↑V2	↑V2	↑V4
	S5	↑V4 ↑V5	↓V1 ↓V2	↑V5 ↑V6	↑V2	↑V5 ↑V6	↑V6	+V1	↑V1	↑V2	↑V1	↑V2	↑V2	↑V4
EPICAR DIO	S2	↑V4 ↑V5	↑V6	↓V2	↑V1	↓V6	↑V1 ↑V6	↑V6	↑V6	↓V2	↓V1	↓V2	↑V2	↑V3
	S4	↑V4 ↑V5	↑V6	↑V1	↑V1	↓V5	↑V6	↑V6	↑V6	↓V2	↓V1	↓V2	↑V2	↓V3 ↓V4
	S5	↑V4 ↑V5	↑V6	↑V1	↑V1	↓V5	↓V6	↑V6	↑V6	↓V2	↓V1	↓V2	↑V2	↓V3
MID-MIOCAR DIO	S2	↑V6	↑V1	↑V1	↑V2	↑V6	↑V1	↑V1	↑V1	↑V2	↑V1	↑V1	↑V1	↑V4
	S4	↑V5 ↑V6	↓V2	↓V4	↓V2	↑V6	↓V4	↓V4	↓V2	-V2	↑V2	↑V2	↓V1	↑V4
	S5	↑V5 ↑V6	↓V2	↓V4	↓V2	↑V6	↓V4	↑V4	↓V2	↑V2	↓V2	↑V2	↑V1	↑V4

Tabla 5.6: tabla donde se muestra un resumen de los resultados de la variación del segmento ST en isquemia por localización. Se muestra con una flecha hacia arriba una elevación del segmento y con una flecha hacia abajo la depresión de este, junto con la derivación más significativa.

Para visualizar mejor los resultados, se muestra en las siguientes figuras la evolución del ECG, en la derivación mas significativa, de una zona escogido a lo largo de la isquemia. En la primera figura (5.13) se muestra el caso de un punto endocárdico apical del apex ventricular, donde se puede observar como varía la elevacion del segmento ST con respecto a la referencia (patrón normal del paciente) a medida que avanza la isquemia, de modo que esta elevación es cada vez más fuerte:

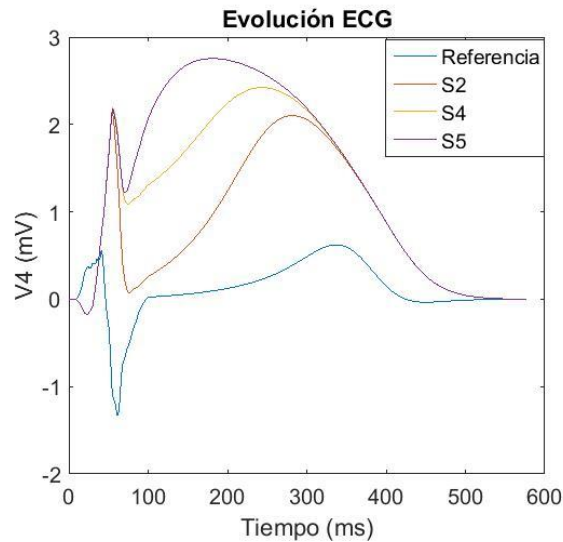


Figura 5.13: Evolución de la cuarta derivación del ECG para un punto apical endocárdico del ápex ventricular.

En la figura 5.14, se muestra la evolución del ECG, en la derivación V2 de un punto basal mid-miocárdico del ventriculo izquierdo, donde se puede observar que a medida que avanza la isquemia hay una depresión del segmento ST más fuerte:

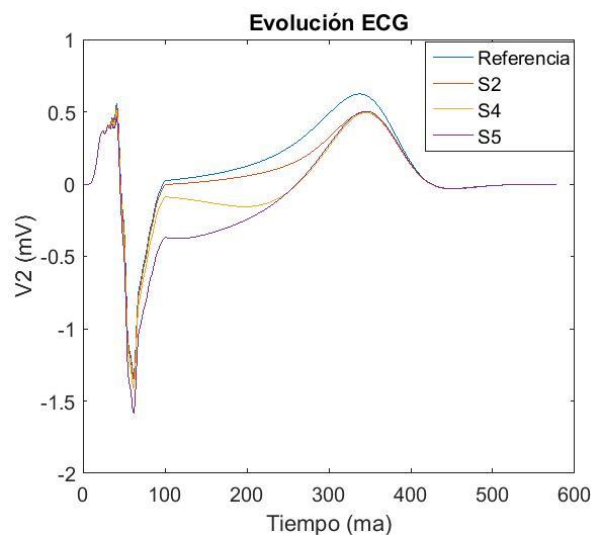


Figura 5.14: Evolución de la segunda derivación del ECG para un punto basal mid-miocárdico del ventriculo izquierdo.

En la figura 5.15, se muestra el caso de un punto en el septum o tabique ventricular a nivel apical en una isquemia subepicárdica. En este caso como se puede observar, además de una evolución a nivel del segmento ST, donde se ve una clara depresión que es más fuerte a medida que avanza la isquemia, también se presenta una inversión en la onda T:

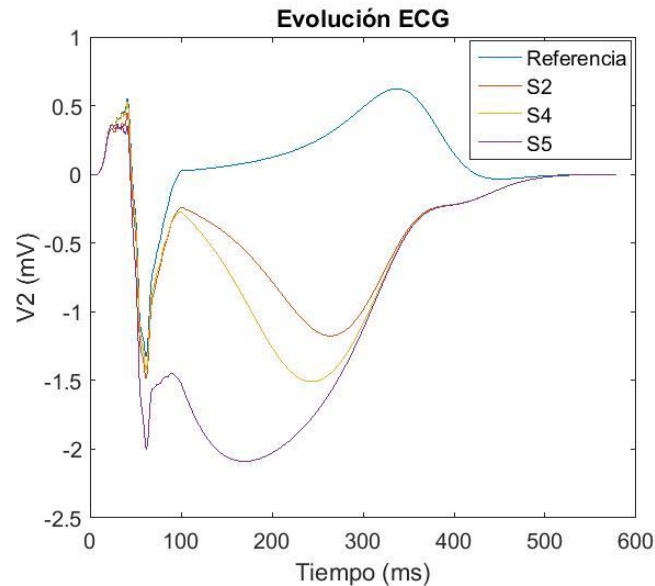


Figura 5.15: Evolución de la segunda derivación del ECG para un punto apical subepicárdico del tabique o septum ventricular

En los tres ejemplos mostrados, vemos diferentes casos de variación en el ECG, dependiendo de la localización de la isquemia, de este modo se podrían establecer patrones de dichas variaciones, de manera que a partir de la forma de la onda P-QRS-T del paciente al realizar un ECG, se podría establecer la localización de la isquemia, conocidos los patrones para cada posible localización. Para llegar a este punto sería necesario introducir varios factores y realizar varios estudios para concretar más los resultados y poder crear una biblioteca de resultados y datos segura y precisa, no obstante, como primer paso, la obtención de la morfología de la onda de un ECG para cada tipo de isquemia en distintos grados podría ser decisivo para poder seguir adelante en un futuro con esta herramienta.

Finalmente, se muestran mapas de resultado de la tabla, donde se han escogido los datos mostrados en la tabla 7 y se ha hecho una representación gráfica con las formas de onda del ECG de las derivaciones significativas para cada localización dependiendo del instante de isquemia, en las siguientes figuras se muestran los resultados obtenidos, donde se puede observar que salvo algunas excepciones, las derivaciones significativas no varían de una localización a otra a nivel transmural, es decir, un mismo punto apical, para una isquemia subendocárdica, subepicárdica o mid-miocárdica, sus derivaciones significativas coinciden para cualquiera de los tres tipos de isquemia, y en algunos casos al menos una de las derivaciones significativas coinciden.

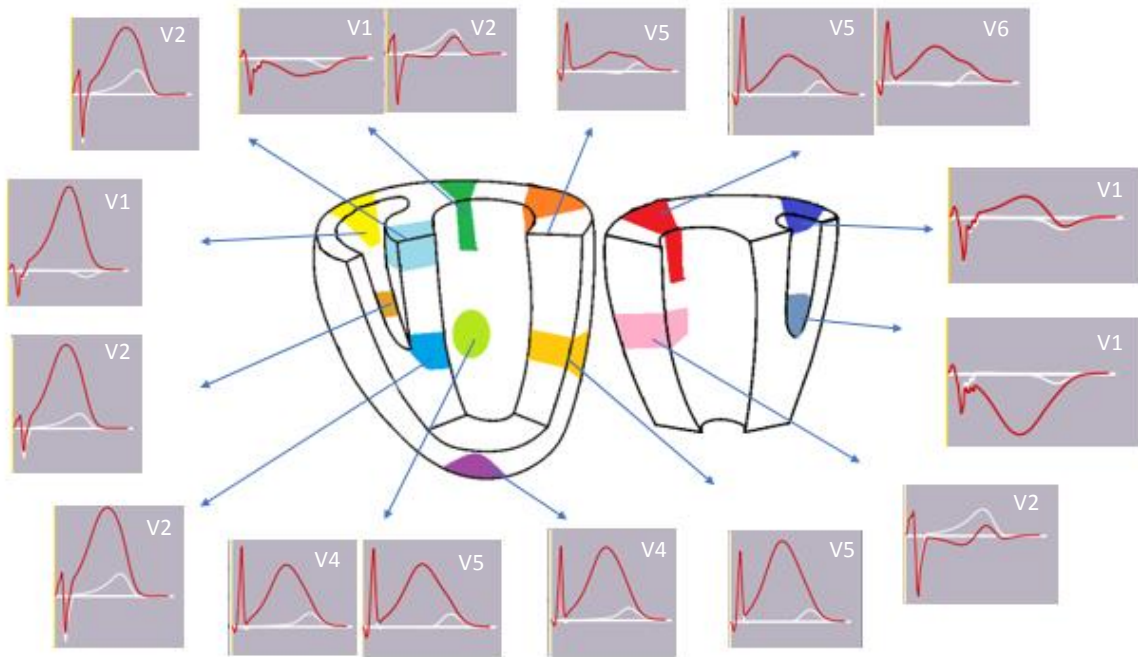


Figura 5.16: se muestra el ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subendocárdica en el instante 4 minutos tras isquemia.

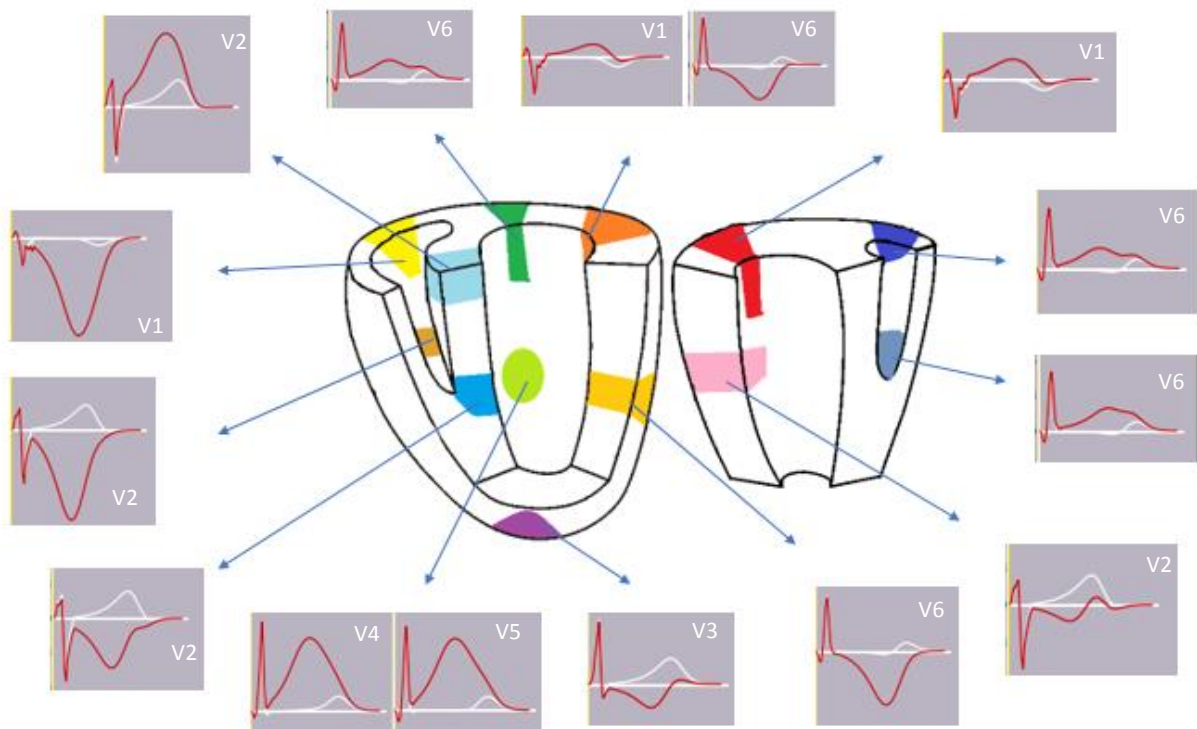


Figura 5.17: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subepicárdica en el instante 4 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas
de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

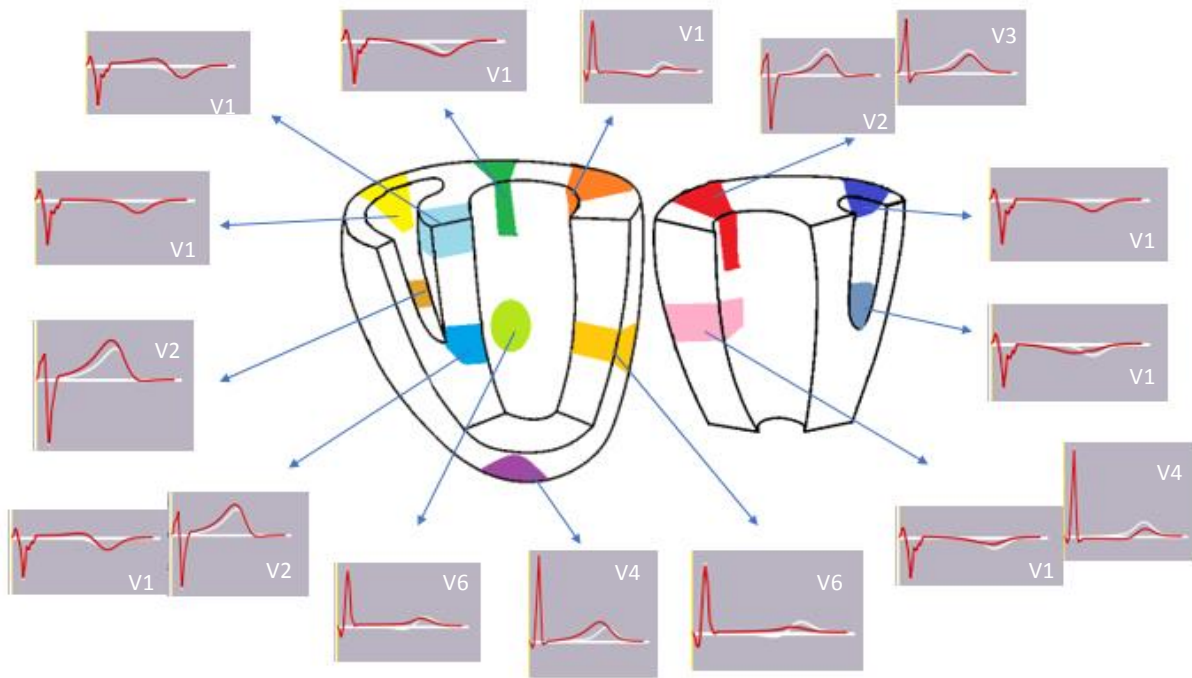


Figura 5.18: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia transmural en el instante 4 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

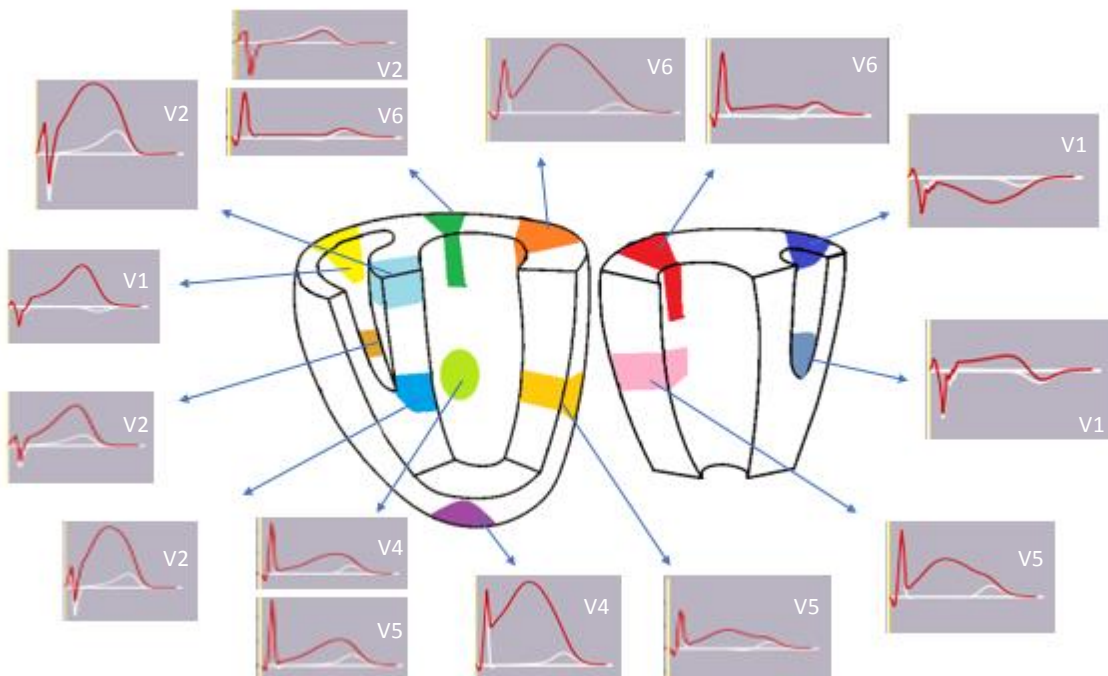


Figura 5.19: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subendocárdica en el instante 8 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

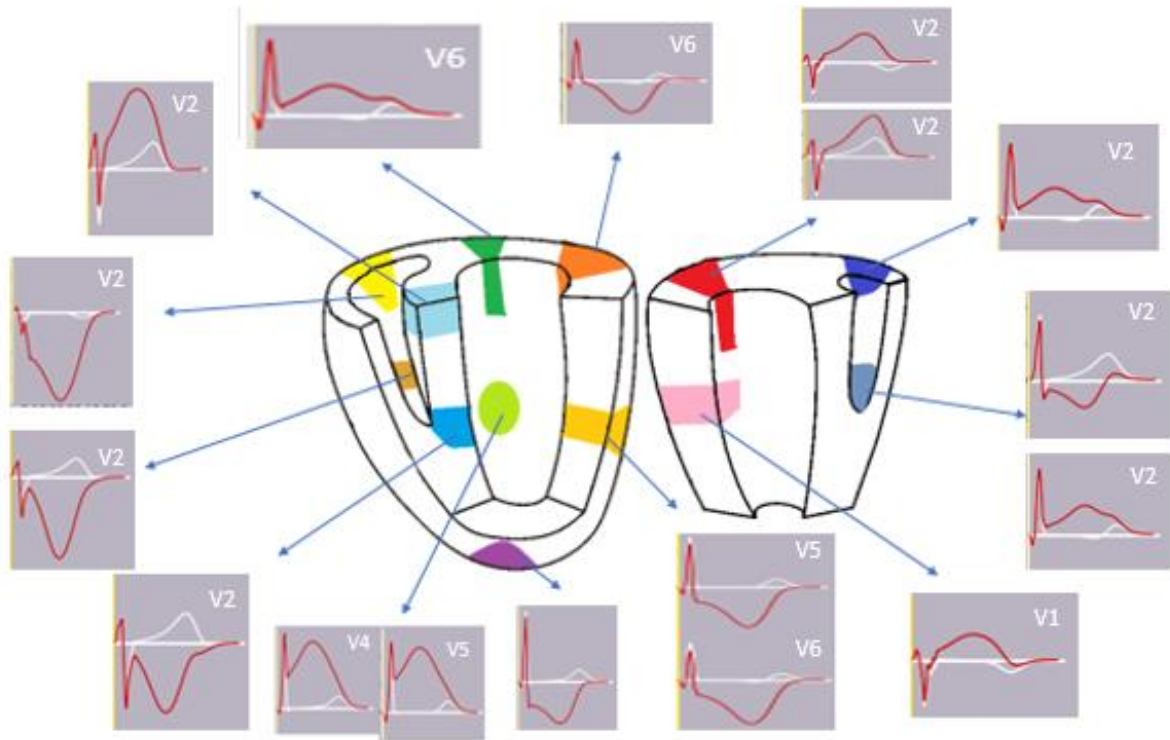


Figura 5.20: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subepicárdica en el instante 8 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

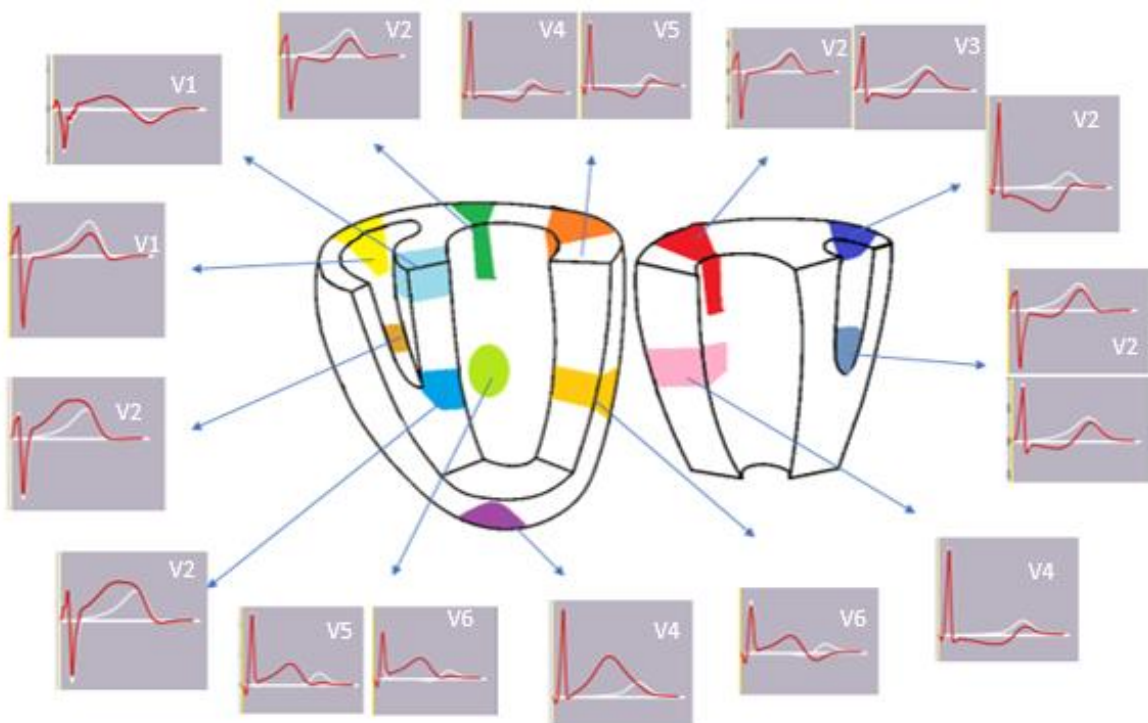


Figura 5.21: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia transmural en el instante 8 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

Estudio de las Manifestaciones Electrocardiográficas de la Isquemia Miocárdica mediante Modelado y Simulación

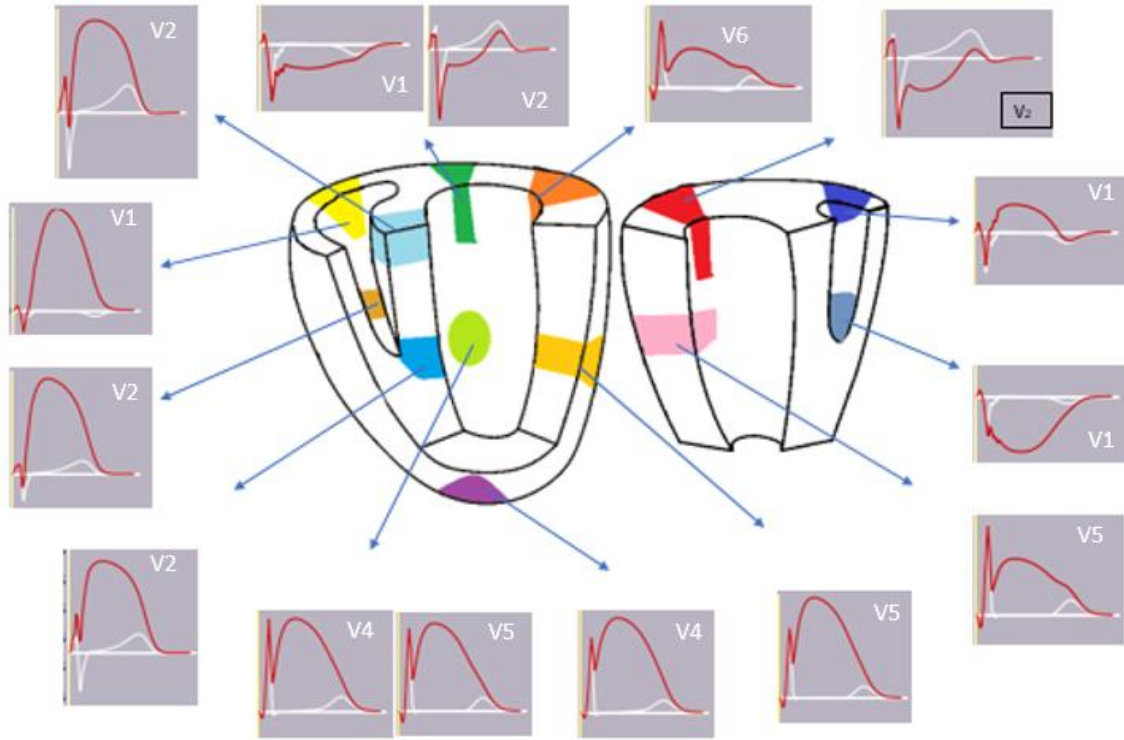


Figura 5.22: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subendocárdica en el instante 10 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

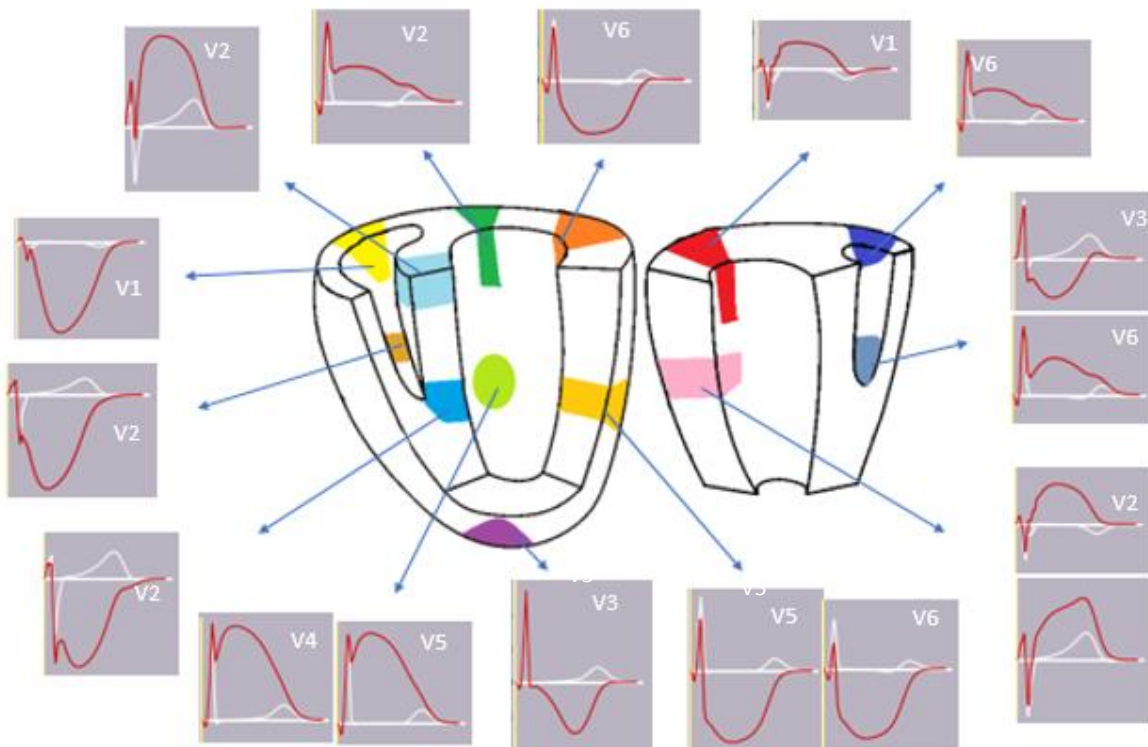


Figura 5.23: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia subepicárdica el instante 10 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

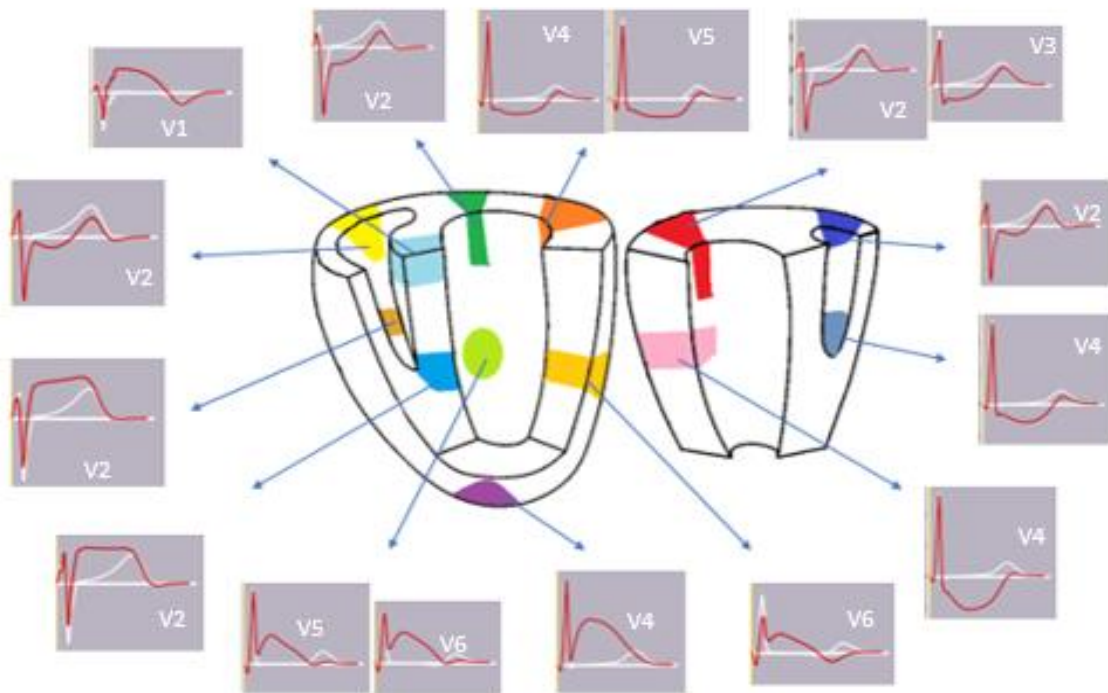


Figura 5.24: Señales de ECG de las derivaciones más significativas para cada uno de los puntos apicales y basales para una isquemia transmural en el instante 10 minutos tras isquemia. En blanco, señal control (sin isquemia). En rojo, señal en presencia de isquemia miocárdica.

Como se observa en las figuras anteriormente mostradas, para una misma localización transmural de isquemia, las derivaciones de importancia, así como la variación del segmento ST a medida que avanza la isquemia es similar pero más fuerte, es decir, en caso de que un en un zona transmural se presente una elevación del segmento ST en el grado 2 de isquemia, S2, a medida que avance la isquemia esta elevación se hará más fuerte, la medida del potencial diferencia entre el patrón o referencia y el adaptado será superior en valor absoluto. Por tanto, se concluye que las variaciones para una localización avanzan a medida que avanza la isquemia, pero la morfología sigue siendo la misma.

También se puede observar como las variaciones en el segmento ST en isquemia transmural son muy inferiores con respecto a las variaciones en isquemia subendocárdica o subepicárdica. La elevación o depresión del segmento ST, en isquemia subendocárdica o subepicárdica es mucho más evidente que en el caso de transmural en cualquiera de los grados de isquemia estudiados

Esta relación observada puede deberse principalmente al gradiente que se genera en la interfase entre zona isquémica y zona normal en la pared ventricular. Esta interfase que aparece entre la zona isquémica y la zona normal (lo que antes se ha comentado como zona de transición) va a provocar variación en el gradiente lo cual acaba generando dipolos. Cuando la isquemia es transmural, la zona isquémica ocupa toda la pared ventricular en una sección, por lo que la interfase se genera en zonas opuestas, por tanto, los dipolos se cancelan prácticamente. En cambio, cuando la isquemia es subendocárdica o subepicárdica, hay un zona isquemia, y alrededor hay zona de miocardio sano en la pared ventricular, por lo que el gradiente es superior, se generan dipolos en toda la zona de alrededor de la isquemia y en distintas direcciones, por tanto, la elevación o depresión del segmento ST es muy evidente como se observa en las figuras.

6. CONCLUSIONES

El primer objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado ha consistido en el desarrollo de un programa informático capaz de simular el potencial de acción de un cardiomiocito para distintas localizaciones del miocardio ventricular, a partir de la adaptación del modelo desarrollado por T. O'Hara et al. (2011). La adaptación del modelo se ha llevado a cabo en dos fases: en la primera se han generado doce modelos para doce localizaciones distintas en el miocardio ventricular, y en la segunda fase se ha simulado un proceso de isquemia miocárdica en cinco grados distintos para cada una de la doce localizaciones. En estas simulaciones se han medido varios parámetros entre los cuales destacan la duración del potencial de acción, el potencial máximo y el potencial de reposo.

Estudiada la duración del potencial de acción en el APD90, APD75 y APD50, los resultados obtenidos en esta fase muestran que las variaciones más significativas ocurren a nivel de localización transmural, es decir, entre la zona endocárdica, epicárdica y mid-miocárdica, mientras que a nivel de localización no hay mucha variación entre localización apical y basal, al contrario que en la zona izquierda, donde esta variación es más evidente.

Con la simulación de la isquemia en las doce localizaciones, los resultados eran los esperados: se produce un descenso del potencial máximo y de la duración del potencial de acción a medida que avanza la isquemia, mientras que el potencial de reposo aumenta, es decir, disminuye en valor absoluto (al ser negativo).

La tendencia con la que varían los parámetros mencionados es la misma para cualquiera de los modelos considerados aunque, no obstante, los valores son distintos.

En este trabajo se ha planteado un segundo objetivo general donde se ha desarrollado un programa informático capaz de trasladar los datos del ECGSIM al entorno Matlab, realizar mediciones sobre las ondas del ECG y analizar la relación entre la localización de la isquemia y el ECG. Para ello se han desarrollado distintos códigos con el objetivo de trasladar los datos del ECGSIM al entorno Matlab, y sobre estos realizar medidas.

Obtenidos los resultados, donde se incluyen las representaciones del ECG correspondiente a las zonas estudiadas así como las medidas sobre el segmento ST, en primer lugar se concluye que entre las variaciones que se pueden observar se produce una elevación o depresión del segmento ST, o una inversión de la onda T. Este resultado concuerda con las observaciones clínicas clásicas. Además, se observa que las variaciones en la morfología de las ondas QRST en una isquemia subendocárdica o subepicárdica en comparación con una isquemia transmural son mucho más significativas en todos los grados de isquemia estudiados.

En segundo lugar, se puede observar que las derivaciones en las que los cambios son más significativos guardan una fuerte relación con la localización del electrodo con respecto a la zona a estudiar. Por ejemplo, en el caso de que la isquemia se produzca en la zona del ápex ventricular, las derivaciones significativas son la V3 y V4 precordiales, que son las más cercanas a la zona considerada, mientras que en el ventrículo derecho, las zonas basales las principales variaciones del segmento ST se aprecian más en las derivaciones V1 y V2, que son las que se colocan más cerca a la localización considerada.

Cabe destacar que las variaciones a nivel de morfología son las mismas para los distintos grados de isquemia; es decir, si en una localización en el instante de isquemia 2 se observa una elevación del segmento ST, para el grado de isquemia 4 o 5 se presenta también una elevación del segmento ST, aunque más evidente.

Finalmente, se observa que la derivación más significativa para una isquemia subendocárdica, subepicárdica o transmural, salvo excepciones, es la misma. Se puede suponer que dado que la localización de los electrodos en el torso alrededor del corazón humano es el principal influyente en que las variaciones sean más evidentes en unas derivaciones que en otras, se puede concluir que es una de las razones por la cual en un mismo punto en el miocardio ventricular, que se halla a la misma distancia de los electrodos de medida para cualquier tipo de isquemia, las derivaciones más significativas sean las mismas para una isquemia en el endocardio, epicardio o mid-miocardio ventricular.

7. LINEAS FUTURAS

Finalizado el Trabajo Fin de Grado, se plantean ciertas líneas futuras, algunas inspiradas en limitaciones que se han afrontado en el desarrollo de la memoria.

En primer lugar, en los modelos no se han visto reflejadas las variaciones en la duración del complejo QRS. En isquemia, uno de los cambios que se observan en el ECG, es un ensanchamiento del complejo QRS, es decir aumento su duración. Esto se debe principalmente a la variación en las velocidades de conducción. Estas variaciones, debido a la dificultad que suponía para el estudio su introducción de estas variaciones en el ECGSIM®, se han omitido en el estudio, y por ello se plantea en un futuro introducirlas, variando el tiempo de activación, y así aumentar la precisión del estudio.

En segundo lugar, queda pendiente el desarrollo de un software informático útil para usuarios clínicos donde se incluya unos atlas electrocardiográficos que sean resultado de los modelos o morfologías del ECG que se han concluido para cada localización e instante de isquemia, de modo que realizado el ECG a un paciente, se introduzca la información de dicho ECG en este software haga una búsqueda en sus atlas para poder averiguar la localización y severidad de la isquemia.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO1: REQUISITOS DE SOFTWARE Y HARDWARE

Requisitos software

- Software matemático Matlab® 2015
- Software ECGSIM®
- Sistemas operativos:
 - Windows 7 o posteriores.
 - Mac OS X o posteriores
 - Linux 3.9 o posteriores.

Requisitos hardware

- Procesador: Intel® Core™ i3 o posteriores.
- Memoria: mínimo 1GB RAM.
- Disco duro: mínimo 640 GB.

8.2 ANEXO 2: CÓDIGOS DESARROLLADOS

Enlace: <https://www.dropbox.com/sh/97707so2kgu58I2/AADPe-JJtSOj2P3DWewY3gnba?dl=0>

Debido a la extensión de los códigos desarrollados, no ha sido posible su inclusión en la memoria. Por ello, se facilita un enlace a una carpeta Dropbox en la que se han almacenado los códigos junto con las simulaciones realizadas, tanto en Matlab como en ECGSIM.

Por un lado, en esta carpeta se halla el código para la realización de las medidas de los biomarcadores del potencial de acción, "AP_measures.m" junto con los códigos desarrollados para la simulación del potencial de acción de las células sanas por localización, (carpeta "PA Pre-isquemia"). Por otro lado, se añade la carpeta "PA Pos-isquemia", donde se incluyen los códigos para la simulación computacional de isquemia miocárdica.

A su vez se añade el archivo "standard_12.adaptECG" de las simulaciones hechas en el ECGSIM. Utilizando este archivo y el código "ECGSim2Mat_Ch.m" se obtiene una matriz ".mat" donde se guardan los valores del potencial en cada instante, y mediante la función plot, se puede representar gráficamente el ECG de la derivación de interés. Sobre esta representación gráfica se pueden realizar medidas de la elevación del segmento ST, y para ello se usa el código "AnchoQRS3_v2_umb.m".

Finalmente, se incluye el código para la interfaz gráfica junto con los datos necesarios para su correcto funcionamiento, estando todo ello incluido en la carpeta "GUI-Interfaz Gráfica".

9. REFERENCIAS

- Ferrero, J.M. (2016). Apuntes Bioelectricidad. Grado en Ingeniería Biomédica. Universidad Politécnica de València
- Carmeliet, E. (1999). Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev*, 79: 917-1017.
- Cinca, J., Janse, M. J., Moréna, H., Candioell, J., Valle, V., & Durrer, D. (1980). *Mechanism and Time Course of the Early Electrical Changes During Acute Coronary Artery Occlusion*. *Chest*, 77(4), 499–505. <https://doi.org/10.1378/chest.77.4.499>.
- Codina, E., Garc, P., Garc, L. F., Mar, E., Garc, C., Jos, A., ... Fern, R. (2012). Comisión de apuntes de fisiología.
- Cse, T., & Party, W. (1987). Introducción, 1–25.
- Dutta, S., Mincholé, A., Quinn, T. A., & Rodriguez, B. (2017). Electrophysiological properties of computational human ventricular cell action potential models under acute ischemic conditions. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 129, 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.02.007>.
- Emily. (9 de enero de 2013). <https://es.slideshare.net/kelRiddle/los-canales-inicos-bioqui>. Obtenido de <https://es.slideshare.net/kelRiddle/los-canales-inicos-bioqui>: <https://es.slideshare.net/kelRiddle/los-canales-inicos-bioqui>.
- Ferrero, J. M., Trenor, B., & Romero, L. (2014). Multiscale computational analysis of the bioelectric consequences of myocardial ischaemia and infarction. *Europace*, 16(3), 405–415. <https://doi.org/10.1093/europace/eut405>.
- Franco salazar, guillermo. (2007). Capítulo 3 El Electrocardiograma. Componentes.Valores normales y Semiología de sus perturbaciones. *Manual De Electrocardiografia Y Electroencefalografia*, 21–35. Retrieved from http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pdvedado/franco_03.pdf.
- Gaborit, N., Le Bouter, S., Szuts, V., Varro, A., Escande, D., Nattel, S., & Demolombe, S. (2007). Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. *Journal of Physiology*, 582(2), 675–693. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126714>.
- Gaborit, N., Varro, A., Le Bouter, S., Szuts, V., Escande, D., Nattel, S., & Demolombe, S. (2010). Gender-related differences in ion-channel and transporter subunit expression in non-diseased human hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 49(4), 639–646. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.06.005>.
- Galvez, A. (s.f.). Anatomía cardíaca. Obtenido de <https://sites.google.com/site/anatomiacardiaca/unidad-4>.
- Guyton, A. J. (1996). *Tratado de fisiología*.
- Ingwall, J. S. (1995). How high does intracellular sodium rise during acute myocardial ischaemia? A view from NMR spectroscopy. *Cardiovasc Res*, 29: 279.
- Jalife, J., & Douglas, Z. (2013). *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*.
- Laguna, P., Thakor, N. V., Caminal, P., Jané, R., Yoon, H. R., Bayés de Luna, A., ... Guindo, J. (1990). New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 28(1), 67–73. <https://doi.org/10.1007/BF02441680>.

- Li, G. R., Feng, J., Yue, L., & Carrier, M. (1998). Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *The American Journal of Physiology*, 275(2 Pt 2), H369–H377.
- Lou, C. H., Rudy, Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res.*:1071-96.
- M., B. L.-S. (2012). La electrocardiografía de la cardiopatía osquémica. Correlaciones clínicas y de imagen e implicaciones pronósticas. Publicaciones Permanyer.
- Ma, J., Song, Y., Shryock, J.C., Hu, L., Wang, W., Yan, X., Zhang, P., Belardinelli, L. (2014). Ranolazine attenuates hypoxia and hydrogen peroxide induced increases in sodium channel late openings in ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 64(1):60-8.
- MD, F. H. (2014). *Atlas of Human Anatomy: Including Student Consult Interactive Ancillaries and Guides, 6e (Netter Basic Science)*.
- Ministerio de Educación y Cultura de España (2017). Anatomía del corazón. Recuperado el 10 de 06 de 2018, de http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/3ESO/aparato_circulatorio/contenidos4.htm
- O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. (2011). Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. *PLoS Computational Biology*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002061>.
- Sasaki, T., Hansford, R., Zviman, M. M., Kolandaivelu, A., Bluemke, D. A., Berger, R. D., ... Nazarian, S. (2011). Quantitative assessment of artifacts on cardiac magnetic resonance imaging of patients with pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 4(6), 662–670. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.965764>.
- Szentadrassy, N., Banyasz, T., Biro, T., Szabo, G., Toth, B. I., Magyar, J., ... Nanasi, P. P. (2005). Apico-basal inhomogeneity in distribution of ion channels in canine and human ventricular myocardium. *Cardiovascular Research*, 65(4), 851–860. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.11.022>.
- Ten Tusscher, K. H. W. J., Noble, D., Noble, P. J., Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286: H1573–H1589.
- Texas Heart Institute. (2015). Anatomía del corazón. Recuperado el 10 de 06 de 2017, de http://www.texasheart.org/HIC/Anatomy_Esp/anato_sp.cfm.
- Thakor NV, Ferrero JM, J., Saiz J, Gramatikov BI, & Ferrero JM, S. (1998). *Electrophysiologic models of heart cells and cell networks*.
- Townsend, N., Nichols, M., Scarborough, P., Rayner, M. (2015). Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J*, 36(40): 2673-2674.
- Weiss, J. N., Shine, K. I. (1982a). Extracellular K⁺ accumulation during myocardial ischemia in isolated rabbit heart. *Am J Physiol*, 242: H619-H628.
- Werdo, B., Lee Kulick, D., & Patrick Davis, C. (11 de 2017). *Emedicinehealth*. Obtenido de Emedicinehealth: https://www.emedicinehealth.com/electrocardiogram_ecg/article_em.htm#ecg_interpretation

PRESUPUESTO

CONTENIDO PRESUPUESTO

- 1. PRESUPUESTO..... 75**
- 1.1 PRESUPUESTO ACTUAL..... 75
 - 1.1.1 *Coste inicial de personal* 75
 - 1.1.2 *Coste inicial de software* 76
 - 1.1.3 *Coste inicial de hardware*..... 76
 - 1.1.4 *Coste total inicial* 77
- 1.2 COSTE FINAL..... 77
 - 1.2.1 *Coste final de personal*..... 77
 - 1.2.2 *Coste final de software* 78
 - 1.2.3 *Coste final de hardware*..... 78
 - 1.2.4 *Coste total final*..... 79

1. PRESUPUESTO

Uno de los objetivos de un Trabajo Fin de Grado es la estimación económica con relación al desarrollo de éste. Dependiendo de la naturaleza del trabajo a desarrollar el desglose es distinto en cada caso. El presupuesto se ha desglosado en coste de personal, coste de software y coste de hardware.

En primer lugar, se muestra el presupuesto inicial, que se desarrolla atendiendo según un planteamiento económico preliminar con la finalidad de determinar los objetivos del trabajo.

En segundo lugar, se presenta un presupuesto ajustado final, relacionado con el desarrollo del Trabajo.

1.1 PRESUPUESTO ACTUAL

Como se ha expuesto anteriormente, en este primer subapartado se presentarán aquellos costes que guarden relación con el planteamiento económico inicial, los considerados en este caso son, el coste de personal, el coste de software y el coste de hardware.

1.1.1 Coste inicial de personal

El coste de personal considera el coste inicial relacionado con la remuneración del personal que se halla implicado en la elaboración de este Trabajo Fin de Grado. Para este trabajo el coste de personal se compone del considerado para un ingeniero industrial, el tutor del proyecto, D. José María Ferrero de Loma-Ororio y una estudiante de ingeniería biomédica, D^a. Chaimae Kassara Guennoun.

Perfil	Nº de horas	Coste unitario (€/h)	Coste (€)	Justificación y tareas
Ingeniero Industrial	35	45	1575	Planteamiento y dirección del trabajo. Ayuda y resolución de dudas en el desarrollo del software informático y de la interfaz gráfica.
Ingeniera Biomédica	300	45	13500	Resolución numérica del problema, realización de simulaciones y análisis de resultados. Desarrollo del software e interfaz gráfica.
Costes de Personal Total			15075	

Tabla 1: presupuesto inicial para el coste del personal donde se incluye el perfil del trabajador, el coste unitario, las horas de trabajo y el coste por perfil así como la justificación y tareas desarrolladas por el personal

1.1.2 Coste inicial de software

En cuanto al coste de software incluye el coste inicial planteado para los programas requeridos para poder llevar a cabo el trabajo propuesto.

Programa	Coste total de licencia (€)	Periodo de amortización (meses)	Periodo de uso (meses)	Coste (€)	Justificación y descripción
Matlab® 2015	1652.89	24	8	550.96	Herramienta utilizada para el desarrollo del software de simulación e interfaz. Realización de simulaciones.
Windows® 10	230.58	24	8	76.86	Controlar procesos del ordenador y permitir el funcionamiento de los programas utilizados
Microsoft Office 2016	230.58	24	8	76.86	Incluye los programas Word, Excel, PowerPoint, Outlook y OneNote.
Coste de Software Total				1233.18	

Tabla 2: Presupuesto inicial para coste de software necesario para el desarrollo del Trabajo Fin de Grado. Se incluye los programas utilizados, el coste de la licencia de estos, el periodo de uso así como la justificación y descripción de los mismos.

1.1.3 COSTE INICIAL DE HARDWARE

El coste de hardware hace referencia al coste planteado de forma inicial para materiales utilizados en el desarrollo del trabajo.

Descripción	Precio (€)	Periodo de amortización (meses)	Periodo uso (meses)	Coste (€)
Ordenador portátil	450 €	46	8	78.25€

Tabla 3: Presupuesto inicial para el coste del Hardware necesario para el desarrollo del Trabajo. Se incluyen los programas utilizados, el coste de su licencia y el periodo de uso así como la justificación y descripción de estos.

1.1.4 Coste total inicial

El coste total inicial se ha calculado teniendo en cuenta los costes iniciales de personal, software y hardware.

Costes de personal	15075.00€
Costes de software	1233.18€
Costes de hardware	78.25€
Coste inicial total	16386.43€

Tabla 4: Presupuesto inicial total tanto del personal como del software y hardware.

1.2 COSTE FINAL

En este subapartado se muestran el presupuesto real del desarrollo del proyecto ajustado a las necesidades reales.

1.2.1 Coste final de personal

Dentro del coste inicial se puede encontrar la remuneración de las personas implicadas en el desarrollo del trabajo

Perfil	Nº de horas	Coste unitario (€/h)	Coste (€)
Ingeniero Industrial	45	45	2025
Ingeniera Biomédica	305	45	13725
Costes de Personal Total			15750

Tabla 5: Presupuesto final para el coste del personal implicado en el proyecto incluyendo las horas de trabajo, el coste unitario y finalmente el coste del perfil.

1.2.2 Coste final de software

El coste de software hace referencia al coste de los programas informáticos necesarios para el desarrollo del trabajo.

Programa	Coste total de licencia (€)	Periodo de amortización (meses)	Periodo de uso (meses)	Coste (€)	Justificación y descripción
Matlab® 2015	1652.89	24	8	550.96	Herramienta utilizada para el desarrollo del software de simulación e interfaz. Realización de simulaciones.
Windows® 10	230.58	24	8	76.86	Controlar procesos del ordenador y permitir el funcionamiento de los programas utilizados
Microsoft Office 2016	230.58	24	8	76.86	Incluye los programas Word, Excel, PowerPoint, Outlook y OneNote.
Costes de Software Total				1233.18	

Tabla 6: Presupuesto relacionado con el coste del software donde se incluye el tipo de programas utilizados, su coste de licencia y el periodo de uso.

1.2.3 Coste final de hardware

En el coste de hardware se incluyen los costes relacionado con los materiales utilizados en el desarrollo del proyecto.

Descripción	Precio (€)	Periodo de amortización (meses)	Periodo uso (meses)	Coste (€)
Ordenador portátil	450 €	46	8	78.25€

Tabla 7: Presupuesto para los costes relacionados con el Hardware utilizado en el proyecto desarrollado. En este caso se tiene en cuenta el equipo o programa utilizado, el coste de su licencia, el periodo de uso y la justificación y descripción.

1.2.4 Coste total final

Finalmente, se presenta en la tabla 13 un resumen del presupuesto económico final relacionado con el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado donde se incluye tanto el coste de persona como el coste de ejecución que consiste en el coste de software y hardware.

CONCEPTO			Coste Total (€)
Coste de Personal	Concepto	Coste (€)	
	Coste de Ingeniero Industrial	2025.00	
	Coste de Ingeniera Biomédica	13725.00	
	Total Costes de Personal		15750.00
Costes de Ejecución	Concepto	Coste (€)	
	Coste de software	550.96	
	Coste de hardware	78.25	
	Total Costes de Ejecución		629.20
Coste Total Final			16829.2

Tabla 8: Presupuesto final del Trabajo Fin de Grado