



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

MODELADO Y SIMULACIÓN DE LOS EFECTOS DEL SÍNDROME DE BRUGADA EN EL POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO

AUTOR: ANNA ESTEVE DOMÍNGUEZ

TUTOR: JOSÉ MARÍA FERRERO DE LOMA-OSORIO

Curso Académico: 2018-19

Agradecimientos

“ A Chema por depositar su confianza en mí, a querer trabajar conmigo
y hacerme ver que el mundo de la cardiología es increíble.
Ah, ¡Y hacer el mejor TFG de la historia!”

A todos los profesores, ya sea a pequeñas o grandes dosis de docencia,
que han hecho que a día de hoy sea capaz de ejercer como ingeniera biomédica.

A mi mejor amiga Alba,
que ha estado dispuesta a motivarme en los momentos difíciles
durante el curso y hacer que sea todo muchísimo más fácil.

A mi familia, por la incalculable paciencia que tienen conmigo
y sobre todo con mi cabezonería de ser ingeniera biomédica.
"¡TÚ PUEDES CON TODO!"

A mi luz, mi flor blanca, mi todo,
por ser la motivación de todo y el motivo la cual me entrego tanto para ser la mejor
ingeniera biomédica del mundo.

Y por último y no menos importante, mi ejemplo a seguir
mi prima Amparo Esther, por creer siempre en mí aún teniendo todo patas arriba.
Por dar todo de ti para motivarme a continuar luchando, sin ti probablemente
no estaría escribiendo el mejor TFG de la historia.
Por esos consejos tan sabios que me das: *"No te preocupes, ocupa't"*
Tenerte es de ser afortunado. Et vull!

A todos muchas gracias.”

Resumen

La muerte súbita cardíaca (MSC) supone el 88 % de las defunciones que se producen por patologías cardíacas en España, suponiendo por ello un gran problema en el sistema sanitario público. Entre la muerte súbita y el Síndrome de Brugada (SBr) existe una relación muy estrecha, ya que dicho síndrome está relacionado con canalopatías poco comunes en las enfermedades cardiovasculares. Además, se considera generalmente una patología asintomática donde su principal síntoma es precisamente la muerte súbita. Por tanto, es de vital interés poder prediagnosticar dichas canalopatías para poder prevenir un episodio arrítmico asociado al síndrome, poder tratar la enfermedad y poder conseguir que el paciente tenga una vida totalmente normal.

Este trabajo de fin de grado se centra en el desarrollo de distintos modelos computacionales, basado tanto en corazón canino como en corazón humano, que permitan simular la actividad bioeléctrica (potenciales de acción y corrientes iónicas) e investigar los patrones eléctricos típicos del SBr para su diagnóstico. Los modelos han sido formulados para todas las zonas diferentes de los ventrículos cardíacos y permiten simular las variaciones que provocan las mutaciones específicas del SBr, particularmente la sobreexpresión de los canales de potasio transitorios de salida (I_{to}) o la subexpresión de los canales de sodio (I_{Na}). El software que se ha programado para implementar los modelos se ha desarrollado mediante la herramienta Matlab®. Los modelos usados para este proyecto incluyen un modelo de potencial de acción de célula ventricular cardíaca humana (el modelo de Ten Tusscher (2004)) y un modelo equivalente al anterior pero para células caninas (modelo de Decker (2008)).

Los resultados obtenidos con el software desarrollado sirvieron para estudiar la relación entre el grado de sobreexpresión/subexpresión de los canales I_{to}/I_{Na} y la morfología del potencial de acción ventricular. Los resultados muestran que a partir de una cierta combinación de sobreexpresión de los canales I_{to} y subexpresión de los I_{Na} , el potencial de acción pierde bruscamente su configuración normal de “espiga y domo”, reduciéndose ampliamente su duración. Además, esta pérdida de la meseta no ocurre simultáneamente en las tres zonas de la pared cardíaca (endocardio, midmiocardio y epicardio), por lo que la patología genera una dispersión transmural del potencial de acción que podría conducir a la aparición de las arritmias mortales asociadas al SBr.

Anna Esteve
anesdo@etsii.upv.es

Palabras Clave: Síndrome de Brugada, fibrilación ventricular, modelos matemáticos, mutaciones, corazón, potencial de acción, corriente iónica, muerte súbita cardíaca.

Resum

La mort sobtada cardíaca (MSC) suposa el 88% de les defuncions que es produïxen per patologies cardíques a Espanya, suposant per això un gran problema en el sistema sanitari públic. Entre la mort sobtada i la Síndrome de Brugada (SBr) hi ha una relació molt estreta, ja que la dit síndrome està relacionat amb canalopatías poc comú en les malalties cardiovasculars. A més, es considera generalment una patologia asimptomàtica on el seu principal símptoma és precisament la mort sobtada. Per tant, és de vital interès poder prediagnosticar dites canalopatías per a poder previndre un episodi arítmic associat a la síndrome, poder tractar la malaltia i poder aconseguir que el pacient tinga una vida totalment normal.

Este treball de fi de grau se centra en el desenrotllament de distints models computacionals, basat tant en cor caní com en cor humà, que permeten simular l'activitat bioelèctrica (potencials d'acció i corrents iònics) i investigar els patrons elèctrics típics del SBr per al seu diagnòstic. Els models han sigut formulats per a totes les zones diferents dels ventricles cardíacs i permeten simular les variacions que provoquen les mutacions específiques del SBr, particularment la sobreexpressió dels canals de potassi transitoris d'eixida (I_{to}) o la subexpressió dels canals de sodi (I_{Na}). El *software* que s'ha programat per a implementar els models s'ha desenrotllat per mitjà de la ferramenta Matlab®. Els models usats per a este projecte inclouen un model de potencial d'acció de cèl·lula ventricular cardíaca humana (el model de Tin Tusscher (2004)) i un model equivalent a l'anterior però per a cèl·lules canines (model de Decker (2008))

Els resultats obtinguts amb el programari desenrotllat van servir per a estudiar la relació entre el grau de sobreexpressió/subexpressió dels canals I_{to}/I_{Na} i la morfologia del potencial d'acció ventricular. Els resultats mostren que a partir d'una certa combinació de sobreexpressió dels canals I_{to} i subexpressió dels I_{Na} , el potencial d'acció perd bruscament la seua configuració normal de "espiga i domo"; reduint-se àmpliament la seua duració. A més, esta pèrdua de l'altiplà no ocorre simultaniejament en les tres zones de la paret cardíaca (endocardi, midmiocardio i epicardi), per la qual cosa la patologia genera una dispersió transmural del potencial d'acció que podria conduir a l'aparició de les arrítmies mortals associades al SBr.

Anna Esteve
anesdo@etsii.upv.es

Paraules clau: Síndrome de Brugada, fibril·lació ventricular, models matemàtics, mutacions, cor, potencial d'acció, corrent iònic, mort sobtada cardíaca.

Abstract

Sudden cardiac death (MSC) accounts for 88 % of deaths that occur due to heart disease in Spain, which is therefore a major problem in the public health system. There is a very close relationship between sudden death and Brugada Syndrome (SBr), since this latter syndrome is related to uncommon canalopathies in cardiovascular diseases. In addition, it is generally considered an asymptomatic pathology where its main symptom is precisely sudden death. Therefore, it is of vital interest to be able to predict these canalopathies in order to prevent a arrhythmic episode associated with the syndrome, to be able to treat the disease and to be able to ensure that the patient has a completely normal life.

This final project focuses on the development of different computational models, based on both the canine heart and the human heart, which allow simulating bioelectric activity (action potentials and ionic currents) and investigating the electrical patterns typical of SBr for diagnosis. The models have been formulated for all the different zones of the cardiac ventricles and allow to simulate the variations that cause the specific mutations of the SBr, particularly the overexpression of the transient potassium outflow channels (I_{To}) or the underexpression of the sodium channels (I_{Na}). The software that has been programmed to implement the models has been developed using the MatlabR © tool. The models used for this project include a human cardiac ventricular cell action potential model (the Ten Tusscher model (2004)) and an equivalent model but for canine cells (Decker model (2008)).

The results obtained with the developed software served to study the relationship between the degree of overexpression/underexpression of the $I_{To}/(I_{Na})$ channels and the morphology of the ventricular action potential. The results show that from a certain combination of overexpression of the Ito channels and underexpression of the INa, the action potential abruptly loses its normal configuration of “spike and dome”, greatly reducing its duration. In addition, this loss of the plateau does not occur simultaneously in the three areas of the cardiac wall (endocardium, midmyocardium and epicardium), thus the pathology generates a transmural dispersion of the action potential that could lead to the appearance of fatal arrhythmias associated with SBr.

Anna Esteve
anesdo@etsii.upv.es

Keywords: Brugada Syndrom, ventricular fibrillation, mathematical modeling, mutation, action potential, ionic current, sudden cardiac death.

Índice de figuras

2.1. Orientación del corazón en estado normal. Fuente: tomada de https://es.slideshare.net/universidadpopularc3c/seminario-sobre-bioingeniera-ataque-al-corazn (08/07/2019)	6
2.2. Anatomía del corazón humano. Fuente: tomada de (García 2015)	6
2.3. Histología del músculo cardiaco. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Coraz%C3%B3n#/media/Archivo:Blausen_0470_HeartWall_es.png/ (08/07/2019)	7
2.4. Histología del músculo cardiaco. Fuente: Elaboración propia	7
2.5. Sistema circulatorio del corazón. Fuente: tomada de https://sites.google.com/a/republicadecuba2040.edu.pe/sistema-circulatorio-humano (08/07/2019)	8
2.6. Ciclo cardiaco. Fuente: https://tucuerpohumano.com/c-sistema-circulatorio/ciclo-cardiaco/ (15/07/2019)	9
2.7. Electrofisiología del corazón. Fuente: tomada de (Autores 2009)	10
2.8. Simplificación del circuito eléctrico que crea la membrana celular. Fuente: (Renú 2017)	11
2.9. Tendencia de movimiento de los iones. Fuente: (Renú 2017)	11
2.10. Mecanismos principales del cardiomiocito ventricular. Fuente: (Renú 2017)	12
2.11. Modelo eléctrico de un canal iónico. Fuente: (Renú 2017)	12
2.12. Canales principales en el cardiomiocito ventricular. Fuente: tomada de (Ferrero 2014)	13
2.13. Curva de corriente de una población iónica. Fuente: tomada de (Ferrero 2014)	14
2.14. Estructura molecular de un canal abierto y otro cerrado. Fuente: tomada de (Ferrero 2014)	14
2.15. Modelo eléctrico de una cardiomiocito ventricular. Fuente: (Ferrero 2014)	15
2.16. Electrocardiograma. Fuente: http://www.electrocardiografia.es/ondas_ecg.html (15/07/2019)	16
2.17. Potencial de acción del cada parte del corazón. Fuente: https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm (23/07/2019)	17

2.18. Iones que intervienen en el potencial de acción. Fuente: (Raff y Levitzky 2013)	18
2.19. Patrón específico del SBr en el ECG. Fuente: Elaboración propia	20
2.20. Mecanismos de explicación de la elevación del segmento ST en el potencial de acción ventricular. Fuente: (J. Brugada, P. Brugada y Ramón Brugada 2013)	21
2.21. Evaluaciones de la función cardíaca de los ventrículos en el ECG. Fuente: (Raff y Levitzky 2013)	22
4.1. Diagrama de flujos del <i>software</i> Ten Tusscher	26
4.2. Parámetros de interés en el potencial de acción ventricular. Fuente: Elaboración propia	27
4.3. Diagrama esquemático del modelo Ten Tusscher. Fuente: http://models.cellml.org/exposure/c7f7ced1e002d9f0af1b56b15a873736/tentusscher_noble_noble_panfilov_2004_c.cellml/view (30/08/2019)	29
4.4. Diagrama de flujo del <i>software</i> Decker (08/08/2019)	32
4.5. Diagrama esquemático del modelo Decker. Fuente: (Decker y col. 2009)	34
4.6. Esquema del interfaz de usuario	36
4.7. Interfaz del usuario	37
4.8. Módulo características básicas en condiciones de entrada	38
4.9. Módulo modelo matemático humano y sus variaciones en condiciones de entrada	38
4.10. Módulo modelo matemático de perro y sus variaciones en condiciones de entrada	38
4.11. Módulo representación en condiciones de entrada	39
4.12. Módulo datos de interés en condiciones de entrada	39
4.13. Resultados de los datos de la interfaz gráfica	39
4.14. Resultados de las representaciones de la interfaz gráfica	40
5.1. Modelo humano: Los potenciales de acción para cada capa y su conjunto para un BCL igual a 1000 ms (A) y BCL igual a 1500 (B)	43
5.2. Modelo canino: Los potenciales de acción para cada capa y su conjunto para un BCL igual a 1000 ms (A) y BCL igual a 1500 (B)	44
5.3. Bases electrofisiológicas del Síndrome de Brugada. PA: potencial de acción. ECG: V2. Endo: endocardio. Epi: epicardio. M: midmiocardio. Fuente: https://www.itaca.edu.es/sindrome-brugada.htm (01/09/2019)	45
5.4. Evolución temporal del PA. Para las figuras A y B, el BCL igual a 1000 ms; para las figuras C y D el valor del BCL es igual a 1500 ms. Figura A es el control; Figura B es el primer registro de pérdida de meseta para una mutación del $I_{Na}=100\%$ - $I_{to}=1450\%$; la Figura C es el control; Figura D el primera pérdida de meseta con una variación del $I_{Na}=100\%$ - $I_{to}=1150\%$	46

5.5. Evolución temporal del PA para todas las células; endocardio (azul), epicardio (verde) y midmiocardio (rojo). Para la figura A el BCL igual a 1000 ms; para la figura B valor del BCL es igual a 1500 ms. El orden de izquierda a derecha: parte del control y va aumentado en la variación de I_{To} ; del mismo modo para la figura B	47
5.6. A) BCL es igual a 1000 ms; B) BCL es igual a 1500 ms.	48
5.7. Diferencia de potencial entre espiga y domo (mV) A) BCL igual a 1000 ms; B) BCL igual a 1500 ms	49
5.8. Panel A el valor del BCL es igual a 1000; Panel B el valor de BCL es igual 1500; el orden de las gráficas es de izquierda a derecha cada vez un menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.5,0.3)	50
5.9. A) el valor del BCL es igual a 1000; B) el valor de BCL es igual 1500; el orden de las gráficas es de izquierda a derecha cada vez un menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.5,0.3)	51
5.10. A) el valor del BCL es igual a 1000; B) el valor de BCL es igual 1500; el orden de las gráficas es de izquierda a derecha cada vez un menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.5,0.3)	52
5.11. Tabla resumen del modelo Ten Tusscher para un BCL igual a 1000 ms.	53
5.12. Tabla resumen del modelo Ten Tusscher para un BCL igual a 1500 ms.	53
5.13. BCL igual a 1000; A) Potencial de control; B) Para un porcentaje de I_{To} igual a 300%; C) $i_{Na}=40\%$ y $i_{to}=100\%$; D) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{To} igual a 300%	54
5.14. BCL igual a 1500; A) Potencial de control; B) Para un porcentaje de I_{To} igual a 300%; C) I_{Na} igual a 40% y para I_{to} igual a 100%; D) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{to} igual a 300%	55
5.15. Para un BCL igual a 1000: A) I_{Na} igual a 100% y I_{to} son 100%, 200% y 500% de izquierda a derecha; B) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{to} son 100%, 200% y 500%; BCL igual a 1500 ms: C) I_{Na} igual a 100% y I_{to} son 100%, 200% y 500%; D) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{to} son 100%, 200% y 500%.	56
5.16. Diferencia de potencial entre espiga y domo: A) BCL igual a 1000 ms; B) BCL igual a 1500	57
5.17. Potencial de despolarización: A) BCL igual a 1000 ms; B) BCL igual a 1500.	58
5.18. Duración del 30% del potencial de acción: A) BCL igual a 1000 ms B) BCL igual a 1500. Se ordena de izquierda a derecha de mayor a menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.8,0.6,0.4)	59
5.19. Duración del 90% del potencial de acción: A) BCL igual a 1000 ms B) BCL igual a 1500. Se ordena de izquierda a derecha de mayor a menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.8,0.6,0.4)	60
5.20. Tabla resumen del modelo Decker para un BCL igual a 1000 ms.	61
5.21. Tabla resumen del modelo Decker para un BCL igual a 1500 ms.	61

Índice de cuadros

2.1. Automatismo dependiendo de la célula. Fuente: Elaboración propia	10
2.2. Diferencia de concentraciones en medio interno y externo. Fuente: Elaboración propia	11
2.3. Genes identificados ligados al SBr. Los de color azul oscuro son los tratados para este trabajo. Fuente: (Monteforte, Napolitano y Priori 2012)	20
4.1. Valores de las variaciones dependiendo del modelo usado. Fuente: Elaboración propia	27
4.2. Modificaciones en el modelo Ten Tusscher para conseguir datos de todos los tipos de células. Fuente: (Tusscher y col. 2003)	35
4.3. Modificaciones en el modelo Decker para conseguir las corrientes específicas de cada tipo de célula. Fuente: (Benson y col. 2007)	36
1.1. Descomposición de los costes de mano de obra	4
1.2. Descomposición de los costes del hardware	4
1.3. Descomposición de los costes del software	4
1.4. Presupuesto total del proyecto.	5

Listado de abreviaturas principales

SBr	Síndrome de Brugada.
PA	Potencial de acción.
NSA	Nodo sinusal.
NAV	Nodo auriculoventricular.
FP	Fibras de Purkinje.
MS	Muerte súbita
FV	Fibrilación ventricular
TV	Taquicardia ventricular
EEFF	Estudio electrofisiológico
μF	Microfaradios
min	Minutos
ms	Milisegundos
mmol	milimol
L	Litros
mV	MiliVoltios
V_m	Potencial de membrana
Na^+	Sodio
Ca^{2+}	Calcio
K^+	Potasio

Cl^-	Cloruro
CaL	Canales de calcio tipo L
NSR	Retículo sarcoplásmico de red
G	Conductancia de una corriente iónica
I_{Na}	Corriente de sodio
I_{to}	Corriente transitoria de salida
APT	Adenosín trifosfato
ECG	Electrocardiograma
BCL	Periodo de estimulación
Endo	Endocardio
Epi	Epicardio
M	Midmiocardio
R	Resistencia
RS	Retículo sarcoplásmico
JRS	Retículo sarcoplásmico de unión
SERCA	ATPasa de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico

Índice general

I Memoria	1
1 Motivación y justificación	3
1.1 Importancia de los modelos matemáticos como herramienta fundamental para la simulación	3
2 Introducción	5
2.1 El corazón como órgano motor	5
2.2 Electrofisiología cardíaca	9
2.3 Síndrome de Brugada	18
3 Objetivos	23
4 Desarrollo del <i>software</i>	25
4.1 Modelos computacionales del potencial de acción	25
4.2 Modelo humano	26
5 Resultados y discusión	41
5.1 Resultados: Consideraciones iniciales	41
5.2 Efecto de las variaciones en las corrientes iónicas: Mutaciones	45
6 Conclusiones	63
7 Líneas Futuras	65
Bibliografía	67

II Presupuesto	69
1 Presupuesto	3
1.1 Presupuestos parciales	3

Parte I

Memoria

Capítulo 1

Motivación y justificación

En este capítulo se exponen los principales motivos por los cuales se ha considerado interesante la simulación computacional para el diagnóstico precoz de la enfermedad Síndrome de Brugada.

Índice de contenidos

1.1 Importancia de los modelos matemáticos como herramienta fundamental para la simulación.	3
1.1.1 Modelos computacionales en el área de la cardiología	3
1.1.2 Simulación en diferentes especies animales y partes del corazón	4

1.1 Importancia de los modelos matemáticos como herramienta fundamental para la simulación

1.1.1 Modelos computacionales en el área de la cardiología

Gracias al gran avance tecnológico aplicado en el campo de la medicina, cada vez se tiende más a emplear soluciones tecnológicas para abordar los problemas que surgen en la sanidad y así poder llegar a mejorar los diagnósticos y las terapias. Por ese mismo motivo, los modelos computacionales constituyen una herramienta de aplicación muy útil para poder simular y, por consiguiente, diagnosticar sin tener que intervenir de manera invasiva o, en el caso de una investigación, reducir tanto el número de sujetos para ensayos clínicos como los costes asociados. Además, otra ventaja asociada a la simulación computacional es que permite llevar a cabo todos los registros que se deseen de cualquier variable de interés.

La biología computacional llegó a la cardiología gracias al Dr. Denis Noble, un biólogo británico y uno de los pioneros de la biología de sistemas que creó el primer modelo matemático del funcionamiento bioeléctrico de las células cardíacas en el año 1960 (Noble 1961). Siguiendo el paradigma matemático por él establecido, otros investigadores lo desarrollaron para finalmente convertirlo en modelos canónicos en los que se basan hoy más de 100 modelos de células cardíacas, de los cuales en el año 2002 se realizaron diez modelos del Síndrome de Brugada (SBr). (*Denis Noble 2019*) (*IUPS Physiome Project 2019*)

El grupo de modelado cardíaco del Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (CI2B) de la Universidad Politécnica de Valencia, al que pertenece el tutor de este trabajo final de grado, está orientado al desarrollo y el uso de los modelos matemáticos de la electrofisiología del corazón con la finalidad de realizar simulaciones computacionales y analizar el funcionamiento del tejido cardíaco. En este contexto, el SBr es un tema de interés en este centro de investigación. (Calvo y col. 2015)

Este interés del grupo de investigación condujo a desarrollar el software de simulación objeto del presente Trabajo Fin de Grado. El software que se ha desarrollado está preparado para simular el potencial de acción y las corrientes iónicas en cardiomiocitos ventriculares humanos y caninos en condiciones de control (sin presencia de patologías) y con el SBr, aunque también puede utilizarse, con ligeras modificaciones, para simular otras condiciones patológicas.

Principalmente se eligió el SBr como patología a analizar porque es una canalopatía rara y asintomática. La dificultad para diagnosticar dicha enfermedad es importante ya que, como se verá más adelante, puede no llegar a mostrarse en ningún registro electrocardiográfico.

1.1.2 Simulación en diferentes especies animales y partes del corazón

El SBr ha sido una de las enfermedades que se han investigado experimentalmente utilizando sobre todo corazones caninos. Por esta razón, se consideró interesante en este trabajo programar los modelos computacionales canino y humano para poder comparar los primeros con los datos experimentales y comparar con las predicciones teóricas de los segundos. Además, se han programado los modelos para las células del endocardio, midmiocardio y epicardio (las tres zonas que configuran la pared cardíaca ventricular) para obtener datos de todas y cada una de las capas del corazón, dado que las consecuencias arritmogénicas del SBr pueden estar asociadas a las diferencias entre los potenciales de acción de dichas capas.

Capítulo 2

Introducción

Para poder entender al detalle de cada una de las partes del trabajo, se pretende realizar un breve resumen de la anatomía cardíaca, sus mecanismos de funcionalidad en condiciones normales y patológicas centrándonos en el Síndrome de Brugada y sus características más importantes para este trabajo.

Índice de contenidos

2.1 El corazón como órgano motor	5
2.1.1 Anatomía macroscópica del corazón	6
2.1.2 Anatomía microscópica del corazón	7
2.1.3 Mecanismo de bombeo: ciclo cardíaco	8
2.2 Electrofisiología cardíaca	9
2.2.1 Membrana celular cardíaca: estructura y propiedades	10
2.2.2 Corrientes iónicas: modelo matemático	11
2.2.3 La señal eléctrica del corazón.	16
2.3 Síndrome de Brugada	18
2.3.1 Fundamento	18
2.3.2 Síndrome de Brugada: Mutaciones y sus variaciones	19
2.3.3 Efectos de las variaciones: Fisiopatología y mecanismos iónicos y celulares	19

2.1 El corazón como órgano motor

El corazón es el órgano central de la circulación sanguínea y hace de verdadero motor de la vida. Indudablemente el cuerpo no puede sobrevivir sin él ya que es el que se encarga de impulsar la sangre al cuerpo, así mismo abastecer de los nutrientes necesarios y eliminar los desechos que se producen. Para que cumpla su función, dicha víscera necesita de unas condiciones anatómicas específicas.

Para entender mejor la importancia de este órgano, se pretende analizar anatómicamente el corazón a nivel macroscópico, microscópico y la fisiología cardíaca en condiciones normales.

2.1.1 Anatomía macroscópica del corazón

El corazón se encuentra entre los pulmones en el centro del pecho, detrás y levemente a la izquierda del esternón. Su forma global es triangular orientada para que descansa en el lado derecho (Figura 2.1) . Dicha orientación y localización se fija por medio del pericardio, una membrana de dos capas (externa e interna) que lo envuelve. Entre ambas láminas es necesario que haya un espacio que contenga líquido para que pueda latir mientras permanece unido al cuerpo. (Heart Anatomy s.f.) (Alonso y col. 2001)

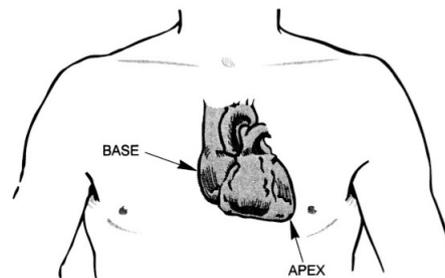


Figura 2.1: Orientación del corazón en estado normal. Fuente: tomada de <https://es.slideshare.net/universidadpopularc3c/seminario-sobre-bioingeniera-ataque-al-corazn> (08/07/2019)

El corazón se puede considerar como una estructura simétrica vertical. Por tanto, se identifican dos partes: el corazón derecho, compuesta por la aurícula, ventrículo y la válvula tricúspide situada en el orificio auriculoventricular que las separa, y el corazón izquierdo que, de la misma forma, se compone por las cámaras aurícula, ventrículo y la válvula mitral. Estas dos partes del cuerpo están divididas por una pared muscular denominada tabique (Figura 2.2).

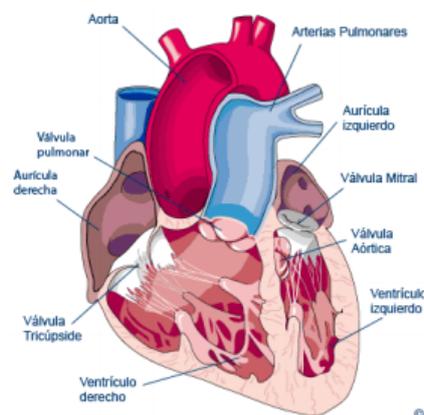


Figura 2.2: Anatomía del corazón humano. Fuente: tomada de (García 2015)

En cuanto a la pared cardíaca está compuesta por tres capas: el epicardio es la membrana epitelial que rodea el corazón, es decir, la capa externa; midmiocardio es la parte donde alberga el tejido muscular estriado cardíaco, y el endocardio, es el revestimiento del interior de las cavidades. Una de las diferencias más significativas que se encuentran entre las cámaras aurícula y ventrículo es el grosor de dicha pared; los ventrículos, en especial el izquierdo, necesitan un mayor desarrollo de la capa midmiocárdica a causa de la función que realizan.

2.1.2 Anatomía microscópica del corazón

El corazón está formado por varias capas como son el endocardio, epicardio y midmiocardio (Figura 2.3).

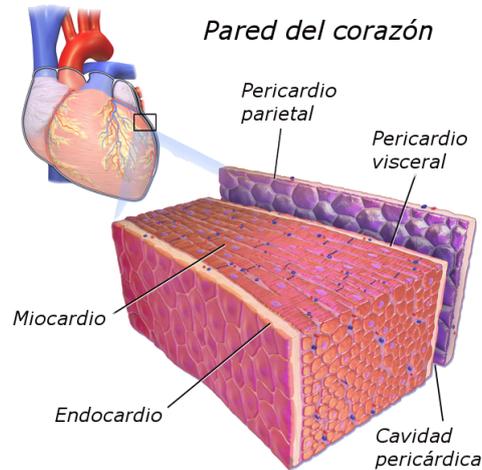


Figura 2.3: Histología del músculo cardíaco. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Coraz%C3%B3n#/media/Archivo:Blausen_0470_HeartWall_es.png/ (08/07/2019)

El tejido muscular estriado cardíaco, midmiocardio, está compuesto por músculo liso, fibroblastos y miocitos cardíacos, células alargadas y ramificadas con un núcleo central (Figura 2.4); también están conectadas por enlaces intercelulares, conocidas como uniones gap. A causa de estas fusiones, la excitabilidad y conductividad puede llevarse a cabo fácilmente, aunque su nivel depende del tipo de conexión; la unión transmembrana será mucho menor con respecto a la unión longitudinal.

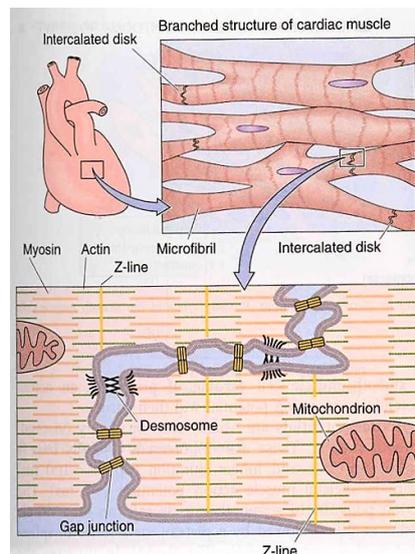


Figura 2.4: Histología del músculo cardíaco. Fuente: Elaboración propia

2.1.3 Mecanismo de bombeo: ciclo cardíaco

Como se ha dicho anteriormente, la principal función del corazón es equipar a todas las células que componen el cuerpo con los diferentes nutrientes que estas requieren. Dichas sustancias se encuentran en la sangre y son transportadas a través del aparato circulatorio sanguíneo para llegar a todas ellas.

El sistema circulatorio sanguíneo está formado por dos partes dependientes entre sí (Figura 2.5). Por un lado el sistema mayor o sistémico, se origina en la contracción del ventrículo izquierdo para bombear la sangre oxigenada del corazón a la aorta; la sangre recorre todo el cuerpo gracias la escalabilidad de los vasos (arterias, arteriolas, capilares); finalmente vuelve desoxigenada por la vena cava tanto inferior como superior directos a la aurícula derecha. Por otro lado, el sistema menor, también llamado pulmonar, que se encarga de una vez entrada la sangre desoxigenada proveniente del cuerpo a la aurícula derecha, transportarla a los pulmones para conseguir una nueva oxigenación a través de la contracción del ventrículo derecho.

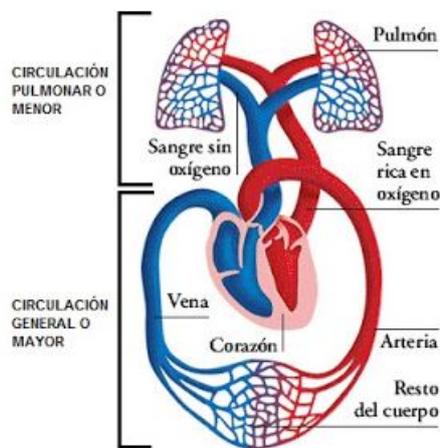


Figura 2.5: Sistema circulatorio del corazón. Fuente: tomada de <https://sites.google.com/a/republicadecuba2040.edu.pe/sistema-circulatorio-humano> (08/07/2019)

El ciclo cardíaco no solo se lleva a cabo mediante una etapa de contracción de los ventrículos que sirve para bombear la sangre a los vasos, llamada sístole, sino también una fase de relajación y expansión del corazón, diástole, que consiste en la entrada de la sangre a las aurículas (Figura 2.6). Gracias a la continúa acción complementaria de ambas etapas, hace posible la circulación sanguínea al unísono de los dos sistemas explicados anteriormente.

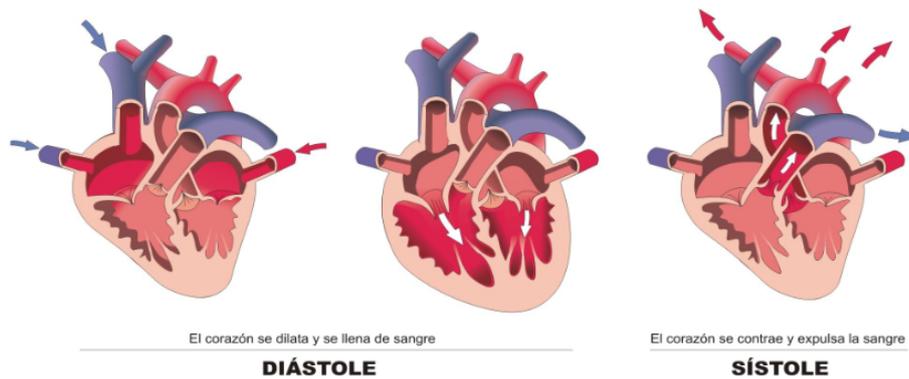


Figura 2.6: Ciclo cardíaco. Fuente: <https://tucuerpohumano.com/c-sistema-circulatorio/ciclo-cardiaco/> (15/07/2019)

2.2 Electrofisiología cardíaca

El corazón bombea de forma ininterrumpida desde el desarrollo embrionario hasta el fallecimiento, esto se debe gracias a la dotación de un sistema especial, denominado sistema cardionector, que genera impulsos eléctricos rítmicos para la contracción periódica del músculo cardíaco; un grupo de células destinadas a producir la excitación y conducción del corazón.

Para explicar mejor dicho fenómeno, se pretende desarrollar los distintos temas que comprende la electrofisiología cardíaca.

En primer lugar, las células del sistema cardionector, son el 1% de las células del corazón y tienen la capacidad de ser autoexcitables, es decir, pueden generar potencial de acción (PA) sin la necesidad de recibir un estímulo externo. Dichas células autorítmicas son: el nodo sinusal (NSA) o sinoauricular, situada a nivel superior de la aurícula derecha. Además, también es conocido como marcapasos principal del corazón debido a que es la célula con una frecuencia de descarga mayor (Cuadro 2.1); a medida que se despolariza el PA llega al nodo sinoauriculoventricular (NAV), otra de las células autorítmicas que se ubica en la separación de las cavidades aurícula y ventrículo derecho; una vez pasa dicho nodo, el haz de His continúa el trayecto de despolarización recorriendo todo el tabique interventricular dividiéndose en dos ramas para poder abarcar todo el territorio ventricular, y finalmente una vez el PA llega a la punta del corazón se dispersa por las fibras de Purkinje (FP) (Figura 2.7) .

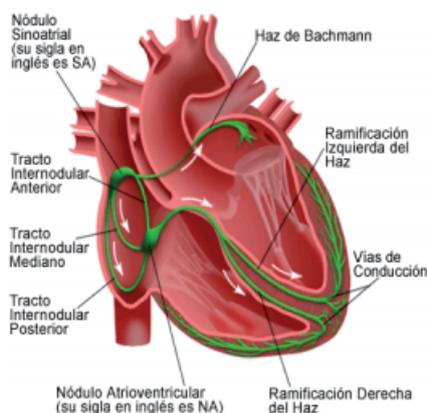


Figura 2.7: Electrofisiología del corazón. Fuente: tomada de (Autores 2009)

	Frecuencia (latidos/minutos)
Nodo sinoauricular	60-100
Nodo auriculoventricular	40-60
Fibras de Purkinje	20-40

Cuadro 2.1: Automatismo dependiendo de la célula. Fuente: Elaboración propia

En segundo lugar, el corazón trabaja como un sincitio, por lo tanto las células cardíacas van a tener unas características especiales como, la excitabilidad, la contractilidad, la conductividad y la relajación. Por lo tanto, dichas células van a ser capaces de responder al PA que se ha generado por las células marcapasos mediante una contracción y además, repartir dicho estímulo por todo el órgano para conseguir una correcta contracción del mismo; finalmente la relajación de dichas células, ya que una vez se ha generado la contracción van a tener que relajarse para iniciar otra vez el ciclo.

Por tanto, las células del sistema cardionector generan el estímulo y este se les hace llegar a las células contráctiles. Al tratarse de células excitables y contráctiles, estas van a responder contrayéndose y transmitiendo el potencial de acción a los otros miocitos ventriculares y finalmente se relajan.

2.2.1 Membrana celular cardíaca: estructura y propiedades

La membrana celular es una lámina fina, plana, formada por una doble capa lipídica. Es continua salvo por las proteínas que se embeben en ella. A efectos eléctricos funciona como un condensador ya que actúa como aislante entre dos medios conductores. Su capacidad es aproximadamente del orden de 1 microfaradios (μF), el cuál es un valor bastante elevado. En la (Figura 2.8) se puede observar una fuente de corriente que en la célula corresponde a un conjunto de bombas, canales iónicos e intercambiadores y co-transportadores.

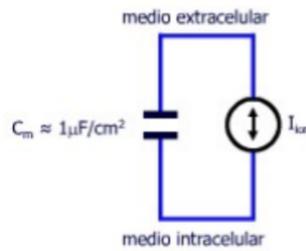


Figura 2.8: Simplificación del circuito eléctrico que crea la membrana celular. Fuente: (Renú 2017)

2.2.2 Corrientes iónicas: modelo matemático

El funcionamiento eléctrico de la célula es debido al intercambio transmembrana de concentraciones de los iones disueltos en el agua (Ca^{2+} , K^+ , Cl^- , Na^+). Estos iones se encuentran tanto en el medio intracelular como extracelular, y lo hacen a diferentes concentraciones, lo que provoca un gradiente potencial conocido como potencial de membrana (V_m) (Cuadro 2.2). Además, son capaces de generar corrientes eléctricas, dando lugar a potenciales de acción, por la redistribución de los gradientes de concentración, también llamado difusión, y del potencial eléctrico (existencia del V_m), campo eléctrico.

	Extracelular (mmol/L)	Intracelular (mmol/L)
Ca^{2+}	1.8	10^{-4}
Na^+	140	10
K^+	4	145
Cl^-	115	4

Cuadro 2.2: Diferencia de concentraciones en medio interno y externo. Fuente: Elaboración propia

El sistema de signos que se plantea es que las corrientes salientes son positivas. Por lo contrario, si la corriente es entrante se determinan como negativas. Cabe destacar que las fuerzas de difusión son permanentes a lo largo de toda la vida celular: Ca^{2+} , Cl^- y Na^+ tienden a ser corrientes salientes, excepto K^+ que se considera una corriente negativa (Figura 2.9). Sin embargo, las fuerzas eléctricas son cambiantes en función del potencial de membrana; la resultante de ambas fuerzas determina en qué dirección se dirigen los iones.

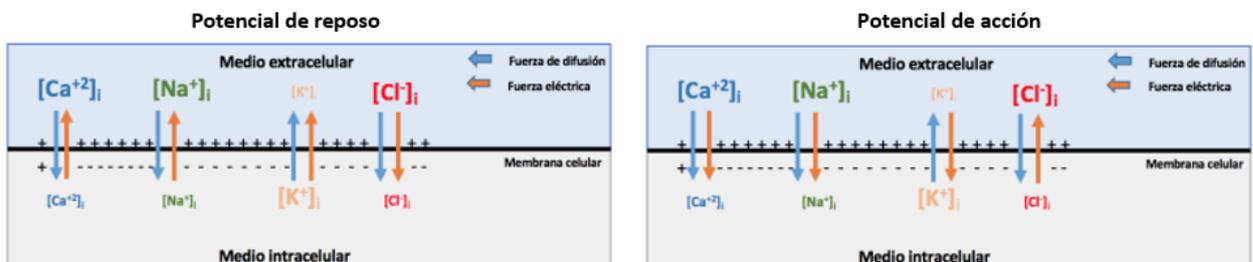


Figura 2.9: Tendencia de movimiento de los iones. Fuente: (Renú 2017)

Dicha difusión viene dada gracias a los dos mecanismos de intercambio: el pasivo, el cual no necesita de energía externa para su funcionamiento como por ejemplo canales iónicos, intercambiadores y los co-transportadores; las bombas como mecanismo activo, que sin duda necesitan de energía de la molécula adenosín trifosfato (ATP) para su función visto que actúa en contra del gradiente. Se puede apreciar en la Figura 2.10 los principales canales, bombas e intercambiadores en el cardiomiocito ventricular.

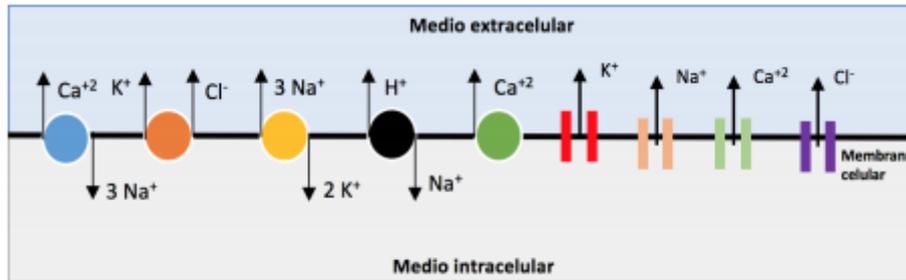


Figura 2.10: Mecanismos principales del cardiomiocito ventricular. Fuente: (Renú 2017)

Cada canal iónico de la célula es selectiva a su tipo iónico, y además tienen la capacidad de poder abrirse y cerrarse cuando se requiera el intercambio de iones en el medio mediante unas compuertas de activación e inactivación. Los canales de Na^+ presentan tres compuertas de activación y dos de inactivación. Cada una de las compuertas de inactivación tiene una velocidad distinta de reacción siendo ambas más lentas que las de activación, pero más una que la otra. Los canales de Ca^{2+} funcionan por ligando, es decir, se abren cuando se les une una molécula de Ca^{2+} que sale del retículo sarcoplásmico (mediante la bomba SERCA). Sus compuertas de inactivación son más lentas que las del sodio.

Haciendo un símil al mundo de eléctrico, el funcionamiento de un canal iónico es parecido a la de una resistencia variable ya que presenta a ambos lados (intra y extra) un gradiente potencial (Figura 2.11). Por un lado, la ley de Fick se puede relacionar con el transporte iónico por difusión. Hay que tener en cuenta que la electrofisiología es imposible medir la presión del vector fuerza, entonces:

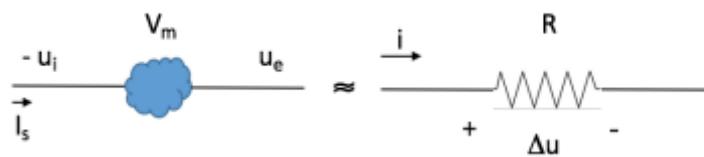


Figura 2.11: Modelo eléctrico de un canal iónico. Fuente: (Renú 2017)

$$\vec{J}_{D,s} = z \cdot F \cdot C \cdot \mu \cdot \frac{d\vec{F}}{dm} = z \cdot F \cdot C \cdot R \cdot T \cdot \mu \cdot \vec{\nabla} C \quad (2.1)$$

Por otro lado, el transporte iónico por campo eléctrico, también conocida como la ley de Ohm, tendrá una fuerza proporcional al gradiente de potencial de forma que tenemos:

$$\vec{J}_{E,s} = z \cdot F \cdot C \cdot \mu \cdot \frac{d\vec{F}}{dm} = -z^2 \cdot F^2 \cdot \mu \cdot C_s \cdot \vec{\nabla} U \quad (2.2)$$

El sumatorio de ambas fuerzas será la fuerza resultante de la dirección de la corriente iónica:

$$\vec{J}_s = \vec{J}_{D,s} + \vec{J}_{E,s} = F \cdot -\mu_s \cdot z_D (R \cdot T \cdot \vec{\nabla} C + F \cdot z_D \cdot C_s \cdot \vec{\nabla} U) \quad (2.3)$$

Cuando se experimenta un potencial de equilibrio no existe ningún transporte iónico, por lo tanto, con la Ecuación (2.3) nula podremos conseguir el potencial de equilibrio y por consiguiente nace la ley de Nernst.

$$E_s = u_i - u_e = \frac{R \cdot T}{z_s \cdot F} \cdot \ln \frac{[S]_e}{[S]_i} \quad (2.4)$$

La corriente iónica que atraviesa un canal iónico queda definida gracias a las ecuaciones anteriores:

$$i_s = \frac{z_s^2 \cdot F^2}{\int_i \frac{dx}{A_c(x) \mu(x) C_s(x)}} \cdot (V_m - E_s) = \gamma_s \cdot (V_m - E_s) \quad (2.5)$$

No obstante, cuando hablamos de células excitables como las del corazón, estas necesitan de una población de canales iónicos, como se puede observar en la Figura 2.12. Al no tratarse de un único canal sino que muchos canales de una familia, se puede calcular la probabilidad que hay en dicha familia de canales abiertos y de canales cerrados.

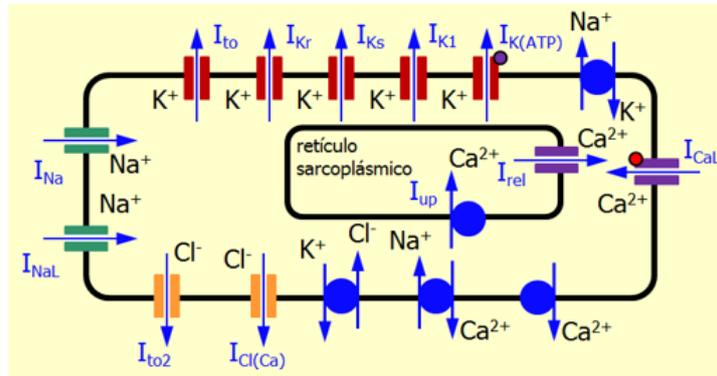


Figura 2.12: Canales principales en el cardiomiocito ventricular. Fuente: tomada de (Ferrero 2014)

$$f_s(V_m, t) = \frac{N^{\circ} \text{canales iónicos abiertos}(V_m, t)}{N^{\circ} \text{total de canales iónicos de una familia}} \quad (2.6)$$

También podemos concluir que la corriente total se debe a la suma de las corrientes parciales y depende del potencial de membrana. La gráfica del comportamiento de la señal de la intensidad total de la célula con el tiempo (Figura 2.13) tiene un aspecto analógico, pero su comportamiento es digital visto que presenta únicamente dos valores, abierto y cerrado.

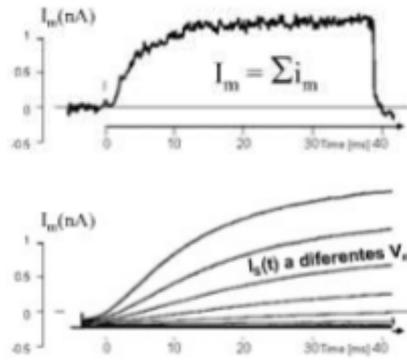


Figura 2.13: Curva de corriente de una población iónica. Fuente: tomada de (Ferrero 2014)

Dicha probabilidad de hallar canales abiertos o cerrados de una específica familia f_s depende tanto del tiempo como del V_m . Además, la conductancia de esa población se puede determinar mediante la f_s y el número de canales de una familia N_s .

$$\frac{df_s}{dt} = \alpha_s \cdot (1 - f_s) - \beta_s \cdot f_s \quad (2.7)$$

Donde α_s es la tasa de apertura del canal, β_s la tasa de cierre y f_s la fracción de canales abiertos en el instante t (varía entre $[0,1]$).

Los canales iónicos están compuestos por unas compuertas (α -hélices y β -hélices) cargadas eléctricamente, por esta razón, dichos canales hacen que sean dependientes al V_m (Figura 2.14). Cada familia de canales iónicos tiene una estructura específica que se adapta al reconocimiento de la partícula iónica correspondiente a la familia.

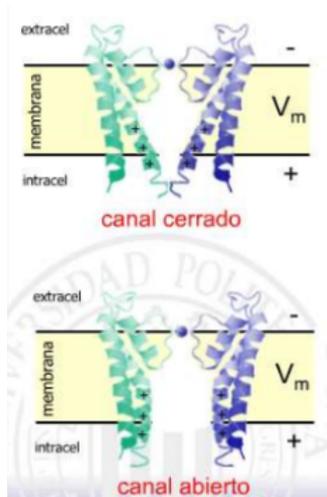


Figura 2.14: Estructura molecular de un canal abierto y otro cerrado. Fuente: tomada de (Ferrero 2014)

$$f_\infty(V_m) = \frac{s(V_m)}{\alpha_s(V_m) + \beta_s(V_m)} \quad (2.8)$$

$$\tau_f(V_m) = \frac{1}{s(V_m) + \beta_s(V_m)} \quad (2.9)$$

Siendo f_∞ la fracción estacionaria de canales abiertos, es decir, la cantidad de canales abiertos para un tiempo infinito, y τ_f es una constante de tiempo asociada al tiempo necesario para alcanzar la fracción estacionaria de canales abiertos, su valor respecto V_m define la velocidad de reacción de las compuertas. Se obtiene:

$$\frac{df_s}{dt} = \frac{f_\infty(V_m) - f_s}{\tau_f(V_m)} \quad (2.10)$$

Para perfeccionar el modelo eléctrico y la representación el comportamiento celular completo, se tienen en cuenta todas las familias de canales (Figura 2.15) .

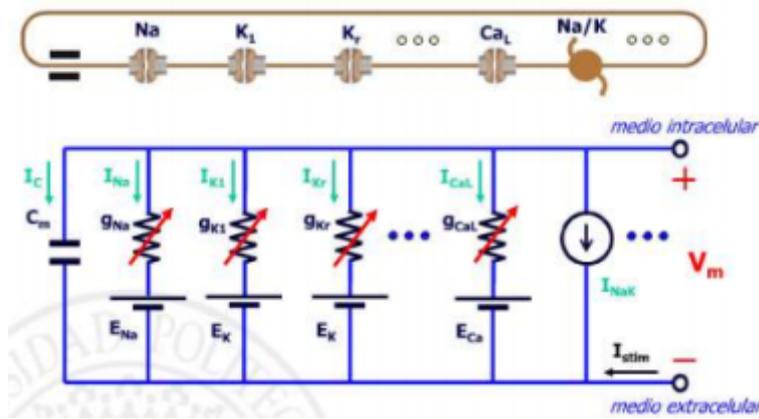


Figura 2.15: Modelo eléctrico de una cardiomiocito ventricular. Fuente: (Ferrero 2014)

Finalmente se puede expresar con una ecuaciones el funcionamiento electrofisiológico de la célula:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m} \cdot I_x \quad (2.11)$$

Donde: C_m es la capacidad de membrana de valor $1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$

I_x es la variable donde se engloban todas las corrientes existentes de la célula:

$$I_x = I_s + I_{B,I} + I_{estimulo} \quad (2.12)$$

A su vez, I_s es el conjunto de todas las corrientes iónicas, es decir, no se incluyen las corrientes generadas por la bombas ni la de estimulación:

$$I_s = \sum_s g_s(V_m, t) \cdot (V_m - E_s) \quad (2.13)$$

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_s g_s(V_m, t) \cdot (V_m - E_s) + \sum_{B,I} I_{B,I} + I_{estimulo} = 0 \quad (2.14)$$

2.2.3 La señal eléctrica del corazón

Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) registra las señales eléctricas del corazón. Es una prueba frecuente que se utiliza para detectar problemas cardíacos y controlar el estado del corazón en muchas situaciones (*Electrocardiograma* s.f.). La combinación de los potenciales de acción de todas las zonas del corazón da lugar al registro del ECG (Figura 2.16). Dicha señal sigue un modelo, que en condiciones normales, consiste en:

- **Onda P:** Primer patrón reconocible en el ECG siendo el impulso que genera el NSA dando lugar a la llegada de la señal de activación a las aurículas; se produce la sístole auricular. Su duración está comprendida entre 90 ms y 110 ms. El registro del voltaje no supera los 2.5 mV.
- **Intervalo PR:** Muestra el tiempo de conducción auriculoventricular correspondiente al retraso fisiológico que sufre el estímulo en el NAV. El periodo está entre los 120 y 200 ms.
- **Complejo QRS:** El registro más característico del ECG es la huella que deja la actividad eléctrica que llega a los ventrículos para que se despolarice y por consiguiente, genere la sístole ventricular y la diástole auricular. Su duración es 80 a 100 ms.
- **Segmento ST:** En condiciones normales dicha sección suele ser isoelectrónica. Sin embargo, en este trabajo vamos a tener en cuenta esta porción del ECG.
- **Onda T:** Trata de la repolarización ventricular, que a su vez genera una diástole ventricular.
- **Intervalo QT:** Representa principalmente la despolarización y la repolarización de los ventrículos. Suele durar entre 320 y 400 ms.

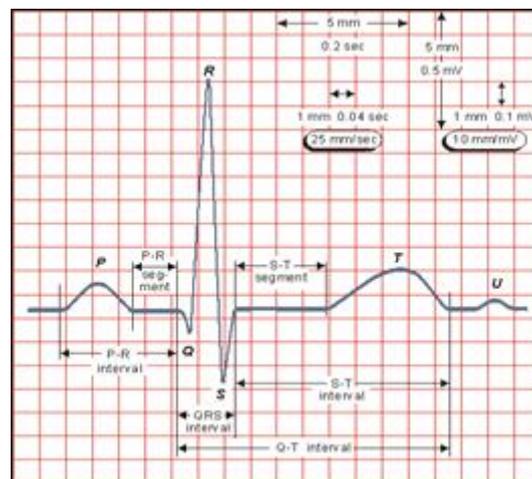


Figura 2.16: Electrocardiograma. Fuente: http://www.electrocardiografia.es/ondas_ecg.html (15/07/2019)

El potencial de acción

El PA puede variar mucho dependiendo de qué célula se está analizando (Figura 2.17). Este trabajo se centra exclusivamente en el PA ventricular, por ello es de interés saber cómo y por qué siguen dicho patrón.

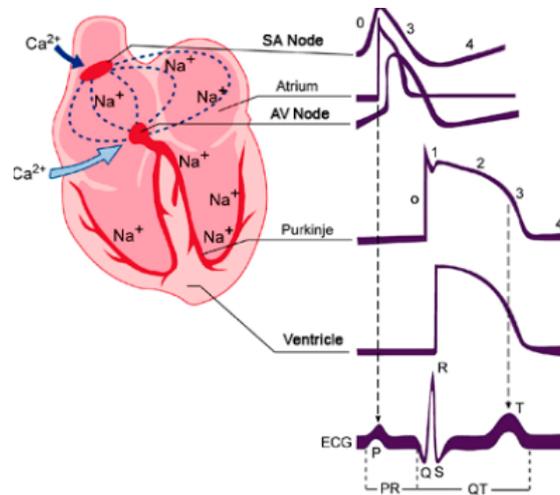


Figura 2.17: Potencial de acción del cada parte del corazón. Fuente: <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm> (23/07/2019)

El PA ventricular está dividida en 4 fases (Figura 2.18). Para empezar, el potencial está en reposo (fase 4), aproximadamente -80mV, no hay intercambio de iones en la membrana celular. Una vez recibe el estímulo eléctrico del sistema cardionector, se produce una despolarización rápida de las células (fase 0); el canal protagonista de esta etapa es la apertura de los canales de sodio dejando entrar a los cationes al medio intracelular, por consiguiente esto genera un aumento del potencial de membrana, sobre unos 40 mV. Acto seguido aparece de repolarización temprana (fase 1), debido a la salida de K⁺ y entrada de Cl⁻ transitoria I_{T0}, que continua con un meseta (fase 2), esta etapa tiene una característica especial ya que las corrientes despolarizantes, como I_{CaL} que producirá la contracción, y repolarizantes I_K están en equilibrio. Finalmente la repolarización (fase 3), trata de la salida de K⁺.

Desde el punto de vista de las corrientes iónicas, cuando llega el estímulo se abren las compuertas de Na⁺, seguidamente se abren las de Ca²⁺ y las de K⁺ y se cierran las de Na⁺. Hasta que se cierran las de Ca²⁺ existe un equilibrio de corrientes entrantes y salientes que genera la meseta característica de este tipo de células (Figura 2.18).

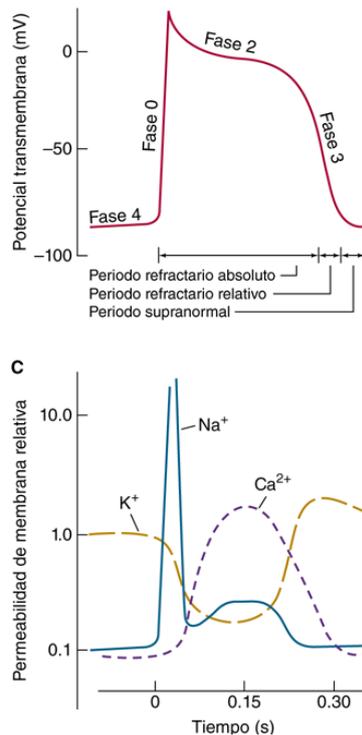


Figura 2.18: Iones que intervienen en el potencial de acción. Fuente: (Raff y Levitzky 2013)

Periodo refractario

El periodo refractario es el intervalo de tiempo en el cual un impulso cardíaco normal no puede volver a excitar una parte ya estimulada del músculo cardíaco (Autores 2009). En condiciones normales, dicho periodo varía entre las diferentes partes del corazón; las aurículas tienen un periodo refractario del 150 ms, en cambio los ventrículos está comprendido entre 250 a 300 ms (la duración típica del potencial de acción ventricular).

2.3 Síndrome de Brugada

2.3.1 Fundamento

En los últimos años las enfermedades cardiovasculares (ECV) han sido las más incidentes y la principal causa de defunción a nivel mundial. El síndrome de Brugada (SBr) se describió en el año 1992 por los hermanos Brugada. La enfermedad es poco frecuente en las ECV pero tiene una gran prevalencia en los países del sudeste asiático. (J. Brugada, P. Brugada y Ramón Brugada 2013) (Yan y Antzelevitch 1999)

En efecto, existe una gran variabilidad geográfica donde se presenta dicha enfermedad, que parece ser más frecuente en el sureste de Asia (12 casos/100.000) que en Europa (1-5 casos/100.000). Asimismo, su incidencia es difícil de estimar, aunque es más común en varones que en mujeres (8 a 10 veces) debido a los niveles elevados de testosterona, y además con un mayor riesgo de muerte súbita (MS) (4,5-5,5 veces superior). También es la causante del 4% de todas la MS, del 20% de los fallecimientos sin patología cardíaca estructural y la principal de MS e inexplicable en personas menores de 40 años,

suele ser generalmente cuando el paciente tiene bradicardia, en decir, mientras duerme. (J. Brugada, P. Brugada y Ramón Brugada 2013)

El SBr es una enfermedad congénita cardíaca que se incluye entre las canalopatías, esto es, enfermedades producidas por alteraciones de los canales iónicos transmembrana que participan en el potencial de acción celular, cuya consecuencia es la predisposición a la aparición de arritmias. Por tanto, dichas variaciones producen trastornos eléctricos primarios que característicamente no asocian cardiopatía estructural concomitante. (J. Brugada, P. Brugada, Ramon Brugada y col. 2009)

Por el momento se desconoce con exactitud su fisiopatología, sin embargo una de las causas que podría ser por la que sufren SBr es debido a las mutaciones genéticas que provocan la alteración primaria de los canales iónicos del miocardio ventricular derecho. Además, dichas variaciones eléctricas favorecen la aparición de arritmias, como taquicardia o fibrilación ventricular, provocando síncope o incluso la MS. Cabe destacar que normalmente suele ser una enfermedad asintomática, ya que el primer síntoma que el paciente experimenta es la muerte súbita cardíaca arritmogénica. En cambio, se ha dado en casos pacientes sintomáticos (17-42%) quienes inicialmente sufrió un síncope de causa desconocida o fibrilación ventricular idiopática. (J. Brugada, P. Brugada, Ramon Brugada y col. 2009)

El diagnóstico definitivo del SBr se basa en un patrón electrocardiográfico típico de SBr en el ECG y además de una combinación de criterios clínicos como: fibrilación ventricular (FV) documentada, taquicardia ventricular (TV) polimórfica documentada, inducibilidad de arritmias ventriculares durante el estudio electrofisiológico (EEFF), síncope o respiración agónica nocturna, historia familiar de MS en edad previa a los 45 años o patrón ECG característico de SBr en otros miembros de la familia. (J. Brugada, P. Brugada, Ramon Brugada y col. 2009)

2.3.2 Síndrome de Brugada: Mutaciones y sus variaciones

El Síndrome de Brugada es una enfermedad con una transmisión autosómica dominante, es decir, que la existencia de una sola copia mutada del gen en cada célula es suficiente para expresar la enfermedad; puede ser transferida tanto de forma esporádica o heredada por un familiar.

Se han identificado más de 300 mutaciones en el gen SCN5A (20%) y otros genes (<1%) con el potencial de provocar SB. Dichas alteraciones genómicas generan un cambio en la estructura o función de los canales (Cuadro 2.3), provocando una variación en del flujo de los iones transmembrana y por consiguiente, un cambio en las propiedades eléctricas de coordinación entre aurículas y ventrículos y el mantenimiento del ritmo cardíaco normal.

2.3.3 Efectos de las variaciones: Fisiopatología y mecanismos iónicos y celulares

Al tratarse de una afección cardíaca poco frecuente, es de vital importancia tener conocimiento acerca de las pequeñas variaciones que puede causar el SBr en la electrofisiología del corazón mediante las precordiales derechas del electrocardiograma (ECG) para su diagnóstico. (J. Brugada, P. Brugada y Ramón Brugada 2013)

En este caso, existen tres tipos de patrones electrocardiográficos diagnósticos o sugerentes para el SBr registradas por las precordiales derechas V₂-V₃ (Figura 2.19) (J. Brugada, P. Brugada y Ramón Brugada 2013):

Variante	Gen	Corriente iónica	Efecto funcional	Herencia	% de portadores entre Pacientes SB
BS1	SCN5A	I_{Na}	Pérdida de función	Autosómico dominante	11-18 %
BS2	GPD1-L	I_{Na}	Pérdida de función	Autosómico dominante	<1 %
BS3	CACNA1c	I_{Ca}	Pérdida de función	Autosómico dominante	<1 %
BS4	CACNB2	I_{Ca}	Pérdida de función	Autosómico dominante	<1 %
BS5	SCN1B	I_{Na}	Pérdida de función	Autosómico dominante	<1 %
BS6	KCNE3	I_{to}	Ganancia de función	Autosómico dominante	<1 %
BS7	SCN3B	I_{Na}	Pérdida de función	Autosómico dominante	<1 %
BS8	MOG1	I_{Na}	Pérdida de función	Autosómico dominante	<1 %
BS9	KCNE5	I_{to}	Ganancia de función	Autosómico dominante	<1 %
BS10	KCND3	I_{to}	Ganancia de función	Autosómico dominante	<1 %

Cuadro 2.3: Genes identificados ligados al SBr. Los de color azul oscuro son los tratados para este trabajo. Fuente: (Monteforte, Napolitano y Priori 2012)

- **Patrón I:** Se rige por una aumento convexo y decreciente del segmento ST >2 mm (Onda J) en más de las derivaciones (V_2 - V_3), continuo de una onda negativa T. Es el único patrón que se usa para un diagnóstico.
- **Patrón II:** es característica la ascensión del segmento ST >2 mm seguida de ondas T positivas o isobifásicas.
- **Patrón III:** se define como cualquiera de los dos anteriores si la elevación del segmento ST es <1 mm. Este tipo de patrón es el más confuso para el diagnóstico, visto que no tiene muchas diferencias a comparación a un paciente sano.

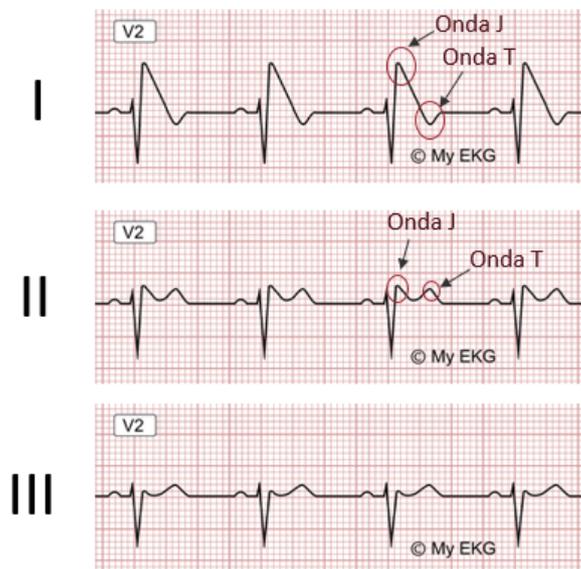


Figura 2.19: Patrón específico del SBr en el ECG. Fuente: Elaboración propia

Los cambios comentados en la variación de canales I_{to} e I_{Na} son la causa por la que el ECG experimenta la elevación del segmento ST en SBr, visto que alteran los trazos del potencial de acción de forma heterogénea; principalmente en el epicardio ya que la densidad de los canales de K_{to} es mayor en epicardio que en endocardio, y se traducen en (Figura 2.20):

- **Depresión de la cúpula del potencial epicárdico ventricular:** Se expresa mediante la aparición de una muesca en la fase 1 del potencial de acción. Una de las explicaciones por la que ocurre, es debido a que aparece un gradiente considerable transmural del voltaje en regiones heterogéneas del epicardio, que conlleva a la elevación del segmento ST en el ECG.
- **Retraso de la fase 2 del epicardio ventricular:** Dicha diferencia de potencial promueve la aparición de actividades arritmogénicas en el funcionamiento cardíaco. Como resultado de la acentuación de la muesca, la fase 2 de dicho PA puede alcanzar -30mV (siendo el punto crítico de reentradas) y además se retrasa e invierte la onda T.

Como se puede ver en la Figura 2.20 para el tipo II únicamente se pronuncia la silla de montar; en cambio para el tipo I además de la aparición de la muesca también incrementa de la duración del potencial de las células epicárdicas. Estos patrones van a ser de gran utilidad para identificar SBr en las simulaciones.

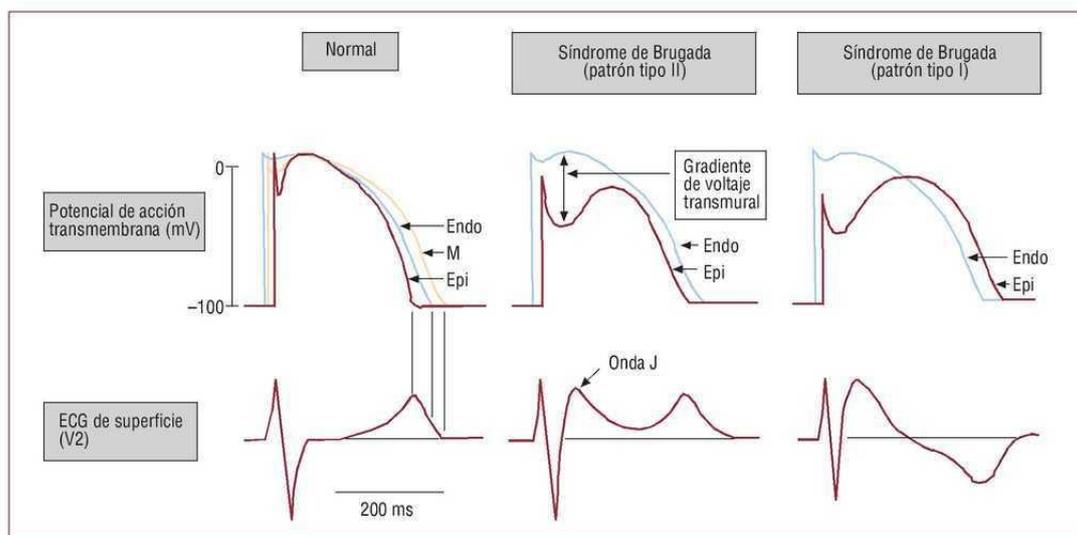
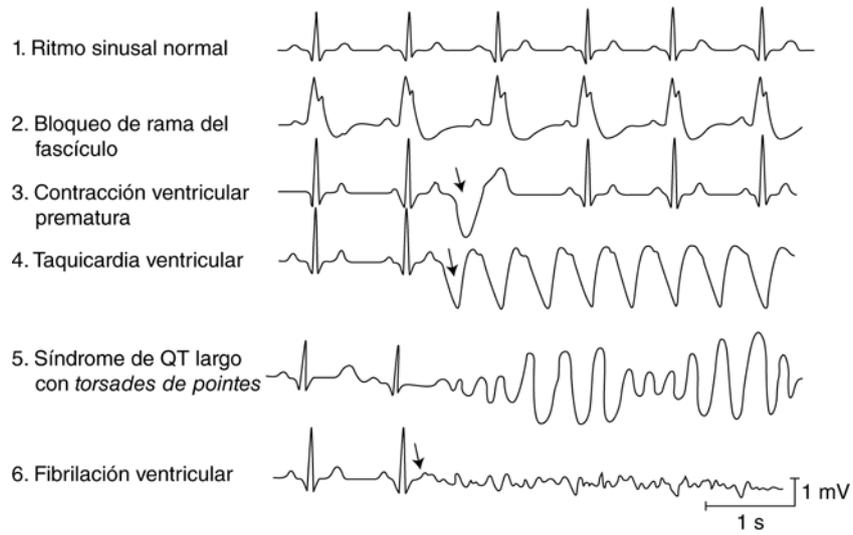


Figura 2.20: Mecanismos de explicación de la elevación del segmento ST en el potencial de acción ventricular. Fuente: (J. Brugada, P. Brugada y Ramón Brugada 2013)

Fibrilación ventricular y muerte súbita

Como se ha explicado anteriormente, el SBr aumenta el riesgo de padecer arritmias, taquicardia, fibrilación ventricular izquierda dando lugar a la MS si no se trata con tiempo.

La muerte súbita es definida por *¿Qué es la muerte súbita?* s.f. como “el fallecimiento inesperado de una persona aparentemente sana y que se encontraba bien en el plazo de las 24 horas previas”. La principal causa por la que se da la MS es la fibrilación ventricular, ya que provoca un ritmo irregular del corazón de 250 latidos/minuto, y este potencialmente pierde de forma irremediable la total contracción cardíaca (Figura 2.21); el pulso desaparece, y además a los pocos segundos se pierde el conocimiento y la capacidad de respirar; finalmente se da el fallecimiento del paciente a los pocos minutos si no es tratado con un desfibrilador.



Fuente: Hershel Raff, Michael Levitzky: *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*,
www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 2.21: Evaluaciones de la función cardíaca de los ventrículos en el ECG. Fuente: (Raff y Levitzky 2013)

Capítulo 3

Objetivos

Los objetivos del presente Trabajo Fin de Grado son los siguientes:

- Desarrollar un software en el entorno Matlab® que permita simular el funcionamiento eléctrico (potenciales de acción y corrientes iónicas), del ventrículo derecho del corazón. Se tendrán en cuenta las diferentes capas que comprende el ventrículo; por tanto, el modelo tendrá tres versiones: endocardio, epicardio y midmiocardio. El modelo deberá permitir simular los efectos de las mutaciones que afectan a los canales I_{Na} (corriente rápida de sodio) e I_{to} (corriente transitoria de salida de potasio), que son la base del Síndrome de Brugada según las hipótesis más aceptadas.
- Implementar en el mencionado *software* un modelo de animal (canino) y un modelo humano para investigar las diferencias entre ellos en diferentes estados de Síndrome de Brugada.
- Estudiar las variaciones del potencial de acción de las diferentes células del ventrículo que provoca el Síndrome de Brugada mediante simulaciones utilizando el software desarrollado. Específicamente, se tendrán en cuenta las variaciones que provoca la sobreexpresión de los canales transitorios de salida de potasio y la subexpresión los canales de sodio.
- Analizar los efectos bioeléctricos del Síndrome de Brugada utilizando el *software* desarrollado tanto en ritmo sinusal normal como en bradicardia sinusal.

Desarrollo del *software*

En este apartado se presentan los modelos originales formalizados para este trabajo y las adaptaciones durante el desarrollo del mismo. Además, se muestra la interfaz gráfica realizada para el usuario.

Índice de contenidos

4.1 Modelos computacionales del potencial de acción	25
4.2 Modelo humano	26
4.2.1 Modelo Ten Tusscher	26
4.2.2 Diferencias modelo Ten Tusscher y Decker	32
4.2.3 Modificaciones del modelo original Ten Tusscher y Decker	34
4.2.4 Interfaz del usuario	36

4.1 Modelos computacionales del potencial de acción

Las hipótesis que causan el SBr han sido confirmadas mediante los registros de los PA de las distintas capas del ventrículo en muestras caninas. Por eso mismo, se ha propuesto el objetivo de estudiar el caso para un modelo canino, Decker y otros (2008), y otro humano Ten Tusscher y otros (2004) con la finalidad de comprobar las diferencias entre dichos modelos.

Una vez tenemos un modelo base escogido (se ha hecho con todos los modelos), se ha ampliado para crear una herramienta que sea capaz de computar y recoger datos aproximados a la realidad, gracias a los métodos numéricos que contienen los modelos base, siendo de principal interés el potencial de acción; las corrientes necesarias para una buena simulación, como las iónicas y las transitorias; la variación de la concentración de los canales iónicos de Na^+ y K_{to}^+ , que se consigue mediante la multiplicación de un factor que depende de si la mutación tiene un efecto supresor (factor entre [0.1-1]), como ocurre en el canal de despolarización del sodio, o de sobreexpresión, como sucede en el canal de potasio rápido (factor [1-20] para humano y [1-5] para canino). Gracias a la herramienta de programación Matlab®, se ha podido llevar a cabo las adaptaciones oportunas para cada tipo de modelo.

Mediante una herramienta de Matlab® llamada App Designer se ha creado una aplicación sencilla cuya finalidad es hacer que cualquier persona sepa utilizar y pueda conseguir los datos correspondientes a las entradas que desea el usuario.

4.2 Modelo humano

Todas las simulaciones realizadas en la investigación del SBr han sido con un modelo canino, por tanto se ha aplicado el modelo de Ten Tusscher humano para estudiar si se expresan los mismos patrones. Dicho modelo sigue la misma estructura (Figura 4.1), por eso mismo se procede a la explicación del funcionamiento del modelo original de Ten Tusscher y otros (2004), las diferencias que existen con el modelo Decker y otros (2008) y las modificaciones que conlleva lograr una simulación aproximada al SBr.

4.2.1 Modelo Ten Tusscher

Kirsten ten Tusscher fue el principal autor del método Ten Tusscher donde desarrolló un modelo en el 2004 basado en el comportamiento del potencial de acción de miocitos ventriculares humanos. Se considera que es uno de los modelos más fiables visto que incluye un alto nivel de detalles electrofisiológico de todas las células del miocardio donde se logran resultados similares a la realidad de las propiedades eléctricas de una célula ventricular del corazón.

Estructura del software

Como se puede apreciar en la Figura 4.1 el código está compuesto por dos funciones, denominados *main*, *model* y un fichero Matlab®, llamado *medidas*, donde se realizarán todas las medidas deseadas para este trabajo.

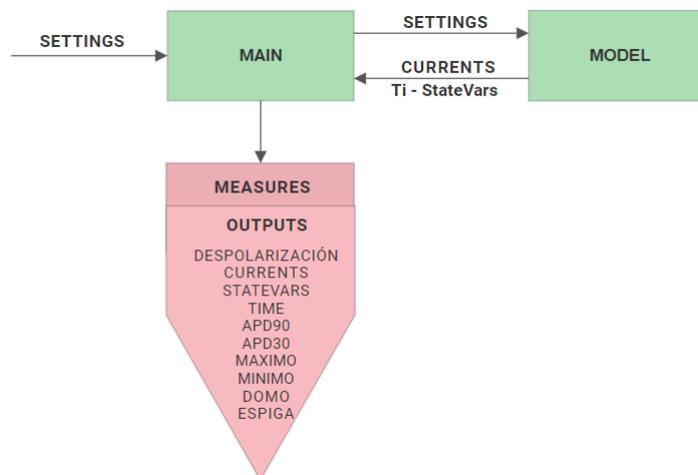


Figura 4.1: Diagrama de flujos del *software* Ten Tusscher

Seguidamente vamos a explicar mayor con detalle cuál es la función de cada módulo:

El módulo *model* se lleva a cabo gracias a las constantes, variables y ecuaciones matemáticas necesarias para la simulación del comportamiento electrofisiológico de la célula ventricular humana aislada. Su funcionamiento depende de una entrada llamada *settings*; la salida devuelve un vector de tiempo, llamado *Ti*, y una matriz denominada *StateVars* donde cada columna es una variable de estado, calculadas mediante ecuaciones diferenciales no lineales, de 17 columnas y cada fila es el valor dependiente al tiempo; la función *ode15s* de Matlab® hace que sea posible el cálculo de dicha matriz debido a que

emplea métodos numéricos por diferencias finitas. Cabe destacar que en este módulo es capaz resolver el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales para darte un resultado como es el potencial de acción (décima columna de la matriz StateVars) y el tiempo (Ti). A diferencia de otros modelos humanos más actuales, este modelo no permite conseguir el vector de cada corriente referente al tiempo.

En cuanto al módulo *main*, está encargado del control del proceso de simulación y compartir la información resultante. Necesita de una entrada llamada *settings* (de formato estructural), siendo las variables el periodo de estimulación (BCL) y el número de estímulos (beats) necesarias para principiar la función. Además, posibilita la entrada de los factores multiplicativos de las conductancias de las corrientes iónicas que se van a analizar en este trabajo con el fin de, como bien se ha dicho anteriormente, la sobreexpresión o inhibición de dichas corrientes debido a una mutación celular; específicamente se van a estudiar una combinación de alteraciones (Cuadro 2.3) en las corrientes, de potasio y sodio, con un factor multiplicativo dependiente al modelo matemático que se desee usar (Cuadro 4.1). La salidas principales de este módulo, son las resultantes del módulo *model*, el vector tiempo y la matriz de las variables de estado; aunque gracias a estas hacen que sea posible calcular ciertos biomarcadores de interés como se muestra en la Figura 4.2 y son:

		Humano								
I_{to}		1	2.5	5	7.5	10	12.5	15	17.5	20
I_{Na}		1	0.5	0.3						

		Canino				
I_{to}		1	2	3	5	10
I_{Na}		1	0.8	0.6	0.4	

Cuadro 4.1: Valores de las variaciones dependiendo del modelo usado. Fuente: Elaboración propia

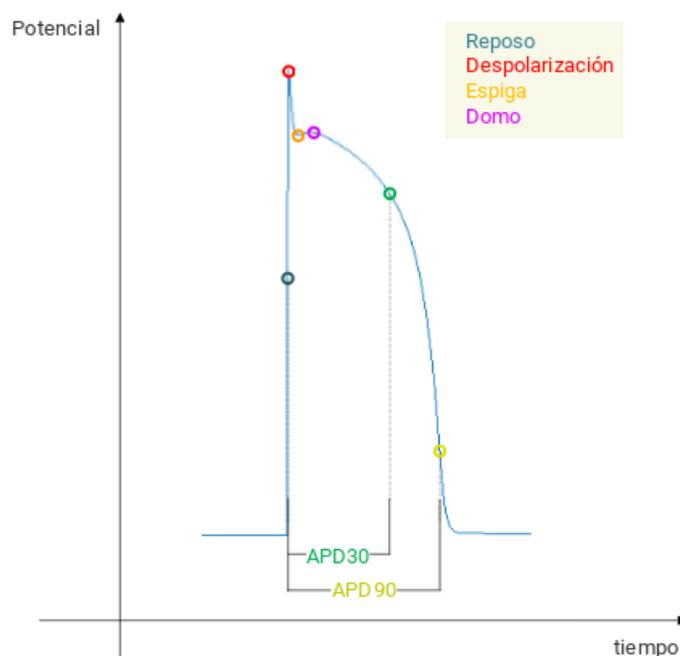


Figura 4.2: Parámetros de interés en el potencial de acción ventricular. Fuente: Elaboración propia

- **Despolarización:** El primer pico del potencial de acción que alcanza respecto del tiempo, también llamado el pico de despolarización.
- **Espiga y Domo:** El conjunto de valores del potencial que determina la espiga y el domo. Estos valores son de gran interés para el estudio.
- **APD (Action Potential Duration):** Duración de cada latido, específicamente cuando ha transcurrido un 30 % (APD30) y el 90 % (APD90) del potencial de acción.

Por último, el fichero Matlab® llamado Medidas, su principal objetivo es almacenar los datos y representar aquellas gráficas de utilidad, como por ejemplo: los dos últimos potenciales para apreciar la alternancia de los potenciales de acción siendo una buena herramienta para detectar posibles alternantes que dan lugar a arritmias, el conjunto de potenciales de las células endocardio, epicardio y midmiocardio para apreciar las transformaciones que se generan debido a las mutaciones en la pared del ventrículo derecho humano y para analizar los posibles fenómenos que ocurren en el SBr (Figura 2.20).

Modelo Ten Tusscher original

Como se puede observar Figura 4.3, el modelo Ten Tusscher sigue un diagrama esquemático donde tiene en cuenta compartimentos esenciales de una célula para dar una mayor aproximación como: retículo sarcoplásmico de unión (JSR) y el retículo sarcoplásmico de red (NSR). Por otro lado, cada uno de los compartimentos depende de una serie de mecanismos de transporte que se explicarán más adelante aquellas más significativas para este estudio.

Según el artículo (Tusscher y col. 2003), el modelo está compuesto por una lista de corrientes iónicas (Figura 4.3), obtenidas gracias a una previa investigación experimental. Dichas corrientes como el sodio rápido, calcio tipo L, rectificador transitorio hacia afuera, retardo retardado rápido y lento, y corrientes rectificadoras hacia adentro. Además, el modelo incluye una dinámica básica del calcio, que permite el modelado realista de los transitorios de calcio, la inactivación de la corriente de calcio, y la escalera de contracción.

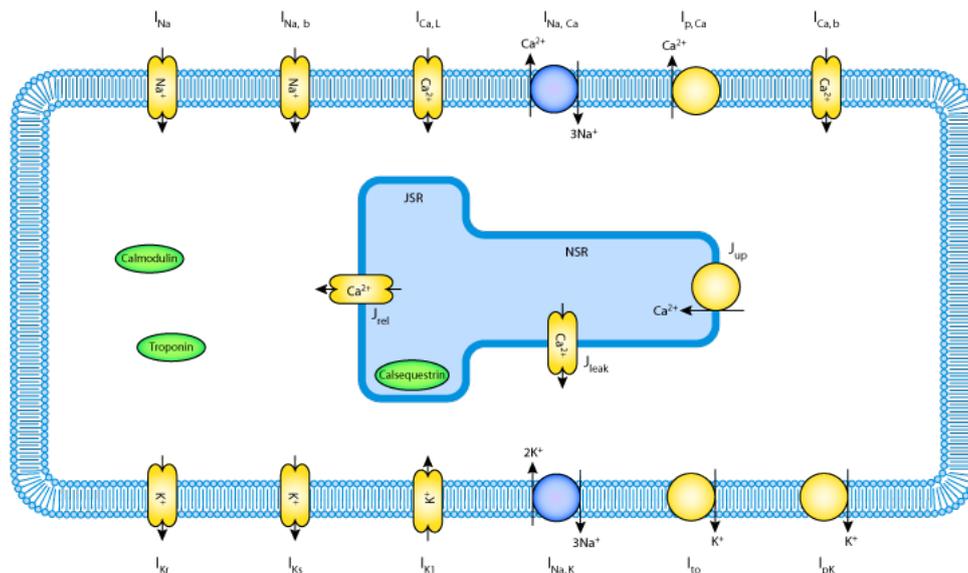


Figura 4.3: Diagrama esquemático del modelo Ten Tusscher. Fuente: http://models.cellml.org/exposure/c7f7ced1e002d9f0af1b56b15a873736/tentusscher_noble_noble_panfilov_2004_c.cellml/view (30/08/2019)

Como bien se ha dicho en el apartado 2.2.2, se han logrado relacionar la electrofisiología del corazón al mundo de la electricidad. Se ha visto que el comportamiento de una célula puede representarse mediante la ecuación 2.11.

Cabe destacar que para la codificación del *model* Ten Tusscher, las corrientes usadas para la ecuación del comportamiento de la célula son la suma de todas las corrientes iónicas de transmembrana dadas por la siguiente ecuación:

$$I_x = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{pK} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_{stim}$$

(4.1)

Se diferencian por colores los canales iónicos (azul), los intercambiadores o bombas iónicas (rojos), los canales de corriente profunda “background” aquella que se usan para el ajuste del modelo (verde) y finalmente la de estímulo (negro):

- I_{Na} , componente rápida de la corriente de Na^+
- I_{K1} , la corriente de K^+ independiente del tiempo
- I_{to} , corriente de K^+ saliente transitoria
- I_{Kr} , la corriente de K^+ rápida rectificadora retardada
- I_{Ks} , la corriente de K^+ lenta rectificadora retardada
- I_{CaL} , corriente de Ca^{2+} a través de dos canales de tipo L (lento)

- I_{NaCa} , corriente que circula mediante el intercambiador Na^+/Ca^{2+}
- I_{NaK} , la corriente que intercambia a través de la bomba Na^+/Ca^{2+}
- I_{pCa} , corriente background
- I_{pK} , corriente background
- I_{bCa} , corriente background
- I_{bNa} , corriente background
- I_{stim} , corriente que genera el estímulo cardíaco.

Para que el modelo pueda simular el potencial de acción, necesita cada una de las expresiones de las corrientes mencionadas anteriormente; estas corrientes están definidas en el módulo *model*. Para este trabajo únicamente se va a desarrollar aquellas ecuaciones de utilidad:

La ecuación de la corriente de sodio rápido, se muestra de la siguiente forma:

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (4.2)$$

Donde el parámetro de conductancia G_{Na} es 14.838 nS/pF.

Las ecuaciones de compuertas de activación (m), de inactivación rápida (h) y otra lenta (j) y otras asociadas a estas:

$$m_{\infty} = \frac{1}{[1 + e^{\frac{(-56,86-V)}{9,03}}]^2} \quad (4.3)$$

$$\alpha_m = \frac{1}{1 + e^{\frac{(-60-V)}{5}}} \quad (4.4)$$

$$\beta_m = \frac{0,1}{1 + e^{\frac{(V+35)}{5}}} + \frac{0,1}{1 + e^{\frac{(V-50)}{200}}} \quad (4.5)$$

$$\tau_m = \alpha_m \beta_m \quad (4.6)$$

$$h_{\infty} = \frac{1}{[1 + e^{\frac{(V+71,55)}{7,43}}]^2} \quad (4.7)$$

$$\alpha_h = \begin{cases} \alpha_h = 0 & \text{if } V \geq -40 \\ \alpha_h = 0,057 e^{-\frac{(V+80)}{6,8}} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.8)$$

$$\beta_h = \begin{cases} \beta_h = \frac{0,77}{0,13[1 + e^{-\frac{(V+10,66)}{11,11}}]} & \text{if } V \geq -40 \\ \beta_h = 2,7 e^{0,079V} + 3,1 \times 10^5 e^{0,3485V} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.9)$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h} \quad (4.10)$$

$$j_{\infty} = \frac{1}{[1 + e^{\frac{(V+71,55)}{7,43}}]^2} \quad (4.11)$$

$$\alpha_j = \begin{cases} \alpha_j = 0 & \text{if } V \geq -40 \\ \alpha_j = \frac{(-2,5428 \times 10^4 e^{0,2444V} - 6,948 \times 10^{-6} e^{-0,04391V})(V+37,78)}{1 + e^{0,311(V+79,23)}} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.12)$$

$$\beta_j = \begin{cases} \beta_j = \frac{0,6e^{0,057V}}{1 + e^{-0,1(V+32)}} & \text{if } V \geq -40 \\ \beta_j = \frac{0,02424e^{-0,01052V}}{1 + e^{-0,1378(V+40,14)}} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.13)$$

$$\tau_j = \frac{1}{\alpha_j + \beta_j} \quad (4.14)$$

En cuanto a la corriente de potasio externa transitoria (I_{to}), depende del tipo de célula que estemos analizando:

$$I_{to} = G_{to} r s (V - E_K) \quad (4.15)$$

Y las expresiones de las compuertas de activación (s) e inactivación (r) para todas las células son:

$$r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(20-V)}{6}}} \quad (4.16)$$

$$\tau_r = 9,5 \cdot e^{\frac{-(V+40)^2}{1800}} + 0,8 \quad (4.17)$$

Para las células midmiocárdicas y epicárdicas:

$$G_{to} = 0.294 \text{ nS/pF}$$

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V+20)}{5}}} \quad (4.18)$$

$$\tau_r = 85 \cdot e^{\frac{-(V+45)^2}{320}} + \frac{5}{1 + e^{\frac{V-20}{5}}} + 3 \quad (4.19)$$

Para células endocárdicas:

$$G_{to} = 0.073 \text{ nS/pF}$$

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + \frac{(V-28)}{5}} \quad (4.20)$$

$$\tau_s = 1,000 \cdot e^{\frac{-(V + 67)^2}{1,000}} + 8 \quad (4.21)$$

En el artículo (Tusscher y col. 2003) se explica en mayor detalle todas las corrientes del método de Ten Tusscher.

4.2.2 Diferencias modelo Ten Tusscher y Decker

El modelo de Decker que se ha propuesto para el trabajo, trata de un modelo computacional adaptado para un miocito epicárdico canino con todas las propiedades y mecanismos iónicos del potencial de acción. Además, proporciona una nueva visión de los mecanismos iónicos que subyacen a importantes propiedades AP dependientes de la velocidad, incluida la restitución, adaptación y acomodación APD. (Benson y col. 2007)

Como se puede apreciar en la Figura 4.4, consta de cuatro funciones esenciales para el funcionamiento seguido de un fichero de medidas.

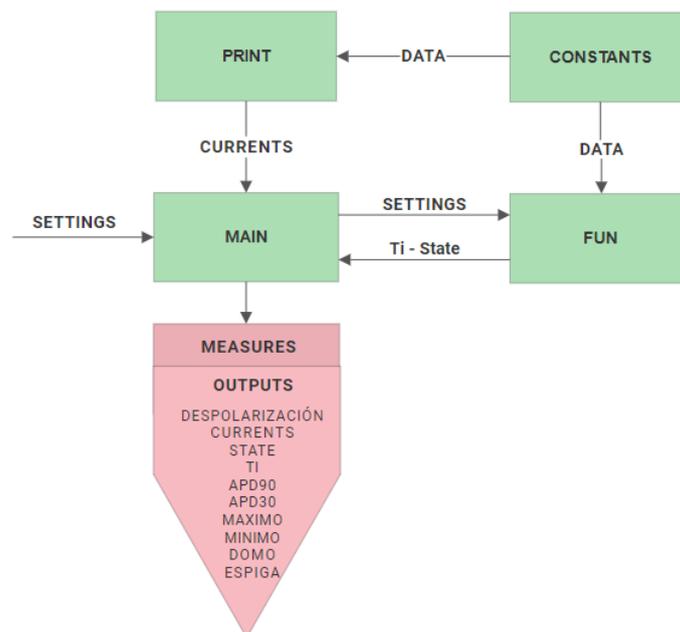


Figura 4.4: Diagrama de flujo del software Decker (08/08/2019)

En este caso el módulo *fun* y el fichero llamado medidas equivalen al módulo *model* y el fichero de medidas del modelo Ten Tusscher respectivamente.

En el módulo de *constants* es el lugar donde se tienen todas las constantes de las que depende el modelo; su finalidad es facilitar las constantes visto que son necesarias para cada una de las funciones este modelo.

En cuanto el módulo *print*, el principal objetivo es aportar los vectores dependientes del tiempo de las corrientes que se pueden observar en la Figura 4.5. Cabe destacar que necesita de unas entradas como el potencial resultante del módulo *model*, el vector tiempo y los *settings*.

- Corrientes iónicas

I_{Na} , corriente de Na^+ .

$I_{Na,L}$, componente lenta de la corriente de Na^+ .

I_{to1} , corriente de K^+ saliente transitoria.

I_{Kr} , la corriente de K^+ rápida rectificadora retardada.

I_{Ks} , la corriente de K^+ lenta rectificadora retardada.

I_{K1} , la corriente de K^+ independiente del tiempo.

I_{CaL} , corriente de Ca^{2+} a través de dos canales de tipo L (lento)

I_{to2} , corriente de Cl^- saliente transitoria dependiente de Ca^{2+} .

■ Corriente de fondo

$I_{Na,b}$, corriente de fondo de Na^+

$I_{Ca,b}$, corriente de fondo de Ca^{2+}

■ Bomba, co-transportadores o intercambiadores

$I_{NaCa,i}$, intercambiador Na^+ .

I_{Cab} , bomba de Ca^{2+} .

I_{NaK} , la corriente que intercambia a través de la bomba Na^+/Ca^{2+} .

$I_{NaCa,ss}$, intercambiador Na^+/Ca^{2+} del subespacio RS

CT_{NaCl} , co-transportador Na^+/Cl^-

I_{KCl} , co-transportador K^+/Cl^-

■ Otras

$I_{diff,ss}$, difusión iónica del subespacio al subespacio local de I_{CaL}

I_{rel} , corriente de liberación del JSR

I_{tr} , corriente de transferencia de Ca^{2+} del NSR al JSR

I_{leak} , corriente de fuga del NSR

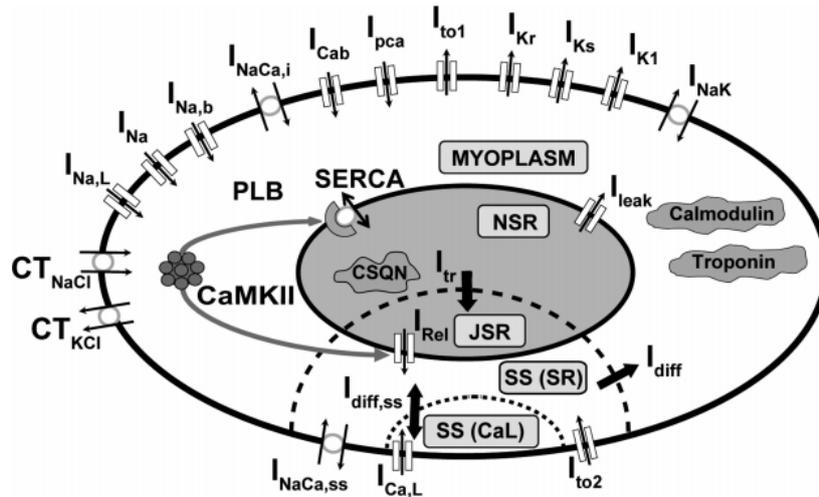


Figura 4.5: Diagrama esquemático del modelo Decker. Fuente: (Decker y col. 2009)

En el artículo (Decker y col. 2009) se desarrolla los módulos y las correspondientes codificaciones de las corrientes a mayor detalle.

4.2.3 Modificaciones del modelo original Ten Tusscher y Decker

Modelo Ten Tusscher

- El módulo *main*, se compuso una serie de cálculos necesarios para el estudio como se puede ver en la Figura 4.2.
- El módulo *model*, se ha tenido que adaptar a los tres tipos de célula del ventrículo, ya que el modelo Ten Tusscher está codificado únicamente para el epicardio (Cuadro 4.2). Una forma eficiente de solucionarlo fue añadiendo a la estructura *settings* una variable llamada *celltype* “settings.celltype” y condiciones para discriminar aquellas ecuaciones, como las diferencias entre las corrientes iónicas, que no pertenecen al tipo de célula. Igualmente, se incluye el efecto de las mutaciones en las corrientes; para lograr dicha impresión, se le multiplica a la ecuación de las corrientes de interés, como I_{Na} e I_{to} , un porcentaje para obtener la supresión o sobreexpresión respectivamente. Cabe destacar que el valor que simula un estado no patológico es el 100% en ambas corrientes.

Como se ha dicho anteriormente, el modelo Ten Tusscher no tiene la capacidad de aportar los vectores de las corrientes respecto al tiempo y tampoco existe una función que lo haga, así pues se ha programado el módulo *model* para poder calcular el vector de las corrientes I_{to} e I_{Na} ; se ha conseguido mediante la codificación de condiciones para la variable *flags* (así mismo se convierte una entrada importante de la función) que determina cuál de los dos resultados queremos; siendo así, si *flags* es igual a 0 va a calcular los vectores de las corrientes, en cambio si es igual a 1 dará paso a las sistema de ecuaciones diferenciales no lineales para su posterior resolución.

Conductancias (nS/pF)	Endocardio	Epicardio	Midmiocardio
$G_{I_{to}}$	0.073		0.294
$G_{I_{K_s}}$		0.245	0.096

Cuadro 4.2: Modificaciones en el modelo Ten Tusscher para conseguir datos de todos lo tipos de células. Fuente: (Tusscher y col. 2003)

Y además de la modificación de la ecuación de potasio rápido visto anteriormente:

$$I_{to} = G_{I_{to}} \cdot r \cdot s \cdot (V - E_K) \quad (4.22)$$

Para todas las células:

$$r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(20 - V)}{6}}} \quad (4.23)$$

$$\tau_r = 9,5 \cdot e^{\frac{-(V + 40)^2}{1800}} + 0,8 \quad (4.24)$$

Para las células epicardio y midmiocardio:

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V + 20)}{5}}} \quad (4.25)$$

$$\tau_r = 85 \cdot e^{\frac{-(V + 45)^2}{320}} + \frac{5}{1 + e^{\frac{V - 20}{5}}} + 3 \quad (4.26)$$

Para las células endocárdicas:

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V - 28)}{5}}} \quad (4.27)$$

$$\tau_s = 1,000 \cdot e^{\frac{-(V + 67)^2}{1,000}} + 8 \quad (4.28)$$

Decker

Para poder conseguir simulaciones de cada una de las células que comprende el miocardio ventricular canino, gracias a la Cuadro 4.3 proporcionado por el artículo (Benson y col. 2007), se ha logrado una aproximación mediante unas constantes que diferencian entre los tipos de célula.

En cuanto el módulo *print* y *fun*, a causa de las modificaciones comentadas en el párrafo anterior, es necesario crear una variable de entrada llamada “celltype” para que los modelos puedan diferenciar qué tipo de célula está simulando.

	$I_{Na,L}$		I_{To1}		I_{Ks}		I_{NaCa}	
Ratios	Endo/Epi	M/Epi	Endo/Epi	M/Epi	Endo/Epi	M/Epi	Endo/Epi	M/Epi
Model	1.15	1.70	0.50	0.95	0.9	0.30	0.90	1.30

Cuadro 4.3: Modificaciones en el modelo Decker para conseguir las corrientes específicas de cada tipo de célula. Fuente: (Benson y col. 2007)

4.2.4 Interfaz del usuario

Para que este *software* llegue a todos los usuarios, se propuso hacer una interfaz gráfica usando una aplicación de Matlab® denominada App Designer.

Primero que todo se esquematizaron los datos más relevantes para este trabajo, dando lugar al diagrama de flujos que se puede ver a continuación (Figura 4.6). Con la esquematización se consigue un acercamiento más próximo al aspecto más útil de la aplicación.

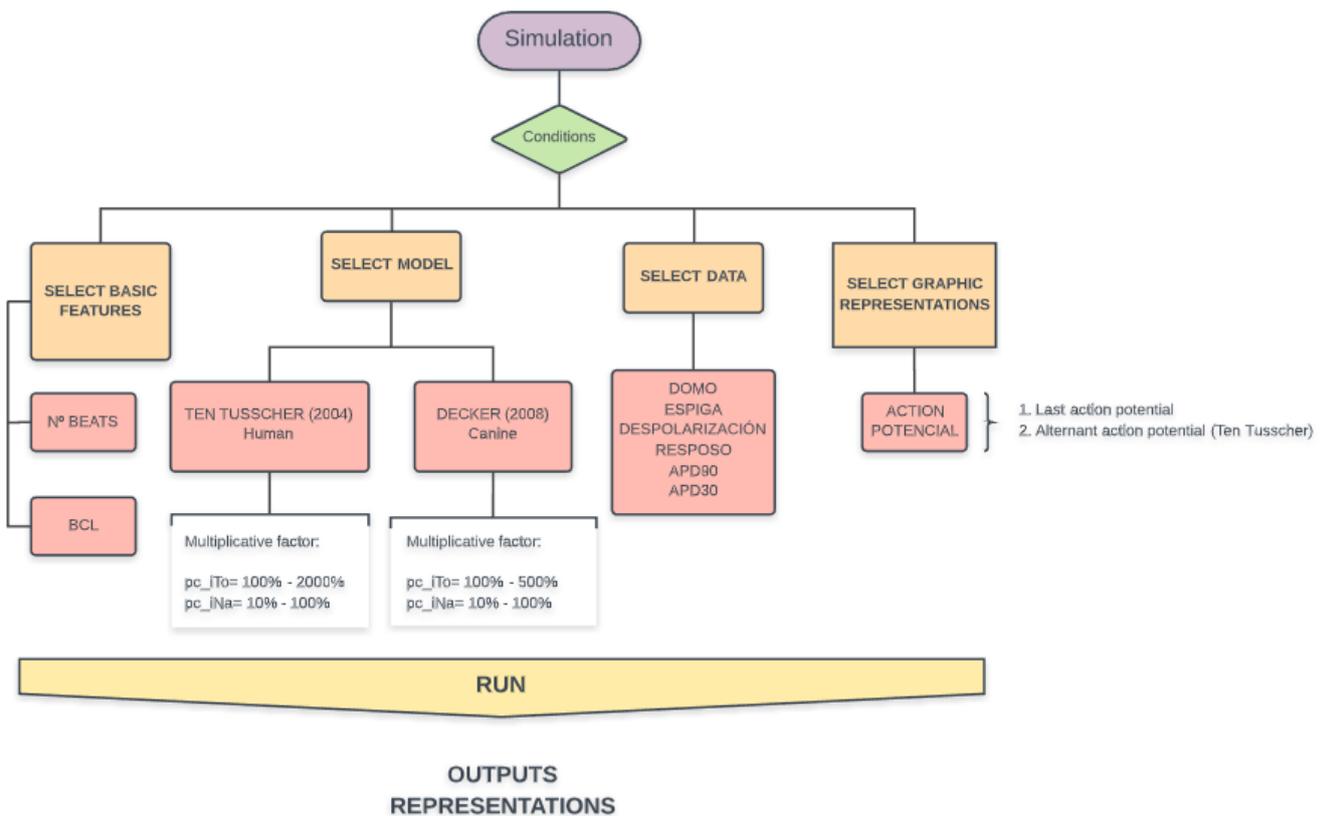


Figura 4.6: Esquema del interfaz de usuario

Por tanto, la interfaz gráfica tiene unos módulos de entrada que condiciona al *software* de las necesidades del usuario. Seguidamente, una vez se han conseguido las simulaciones el programa devolverá, dependiendo de las condiciones asignadas en las entradas, unos datos y unas representaciones específicas.

Para entender el aspecto de la aplicación (Figura 4.7) a mayor detalle, a continuación se van a explicar los diferentes módulos.

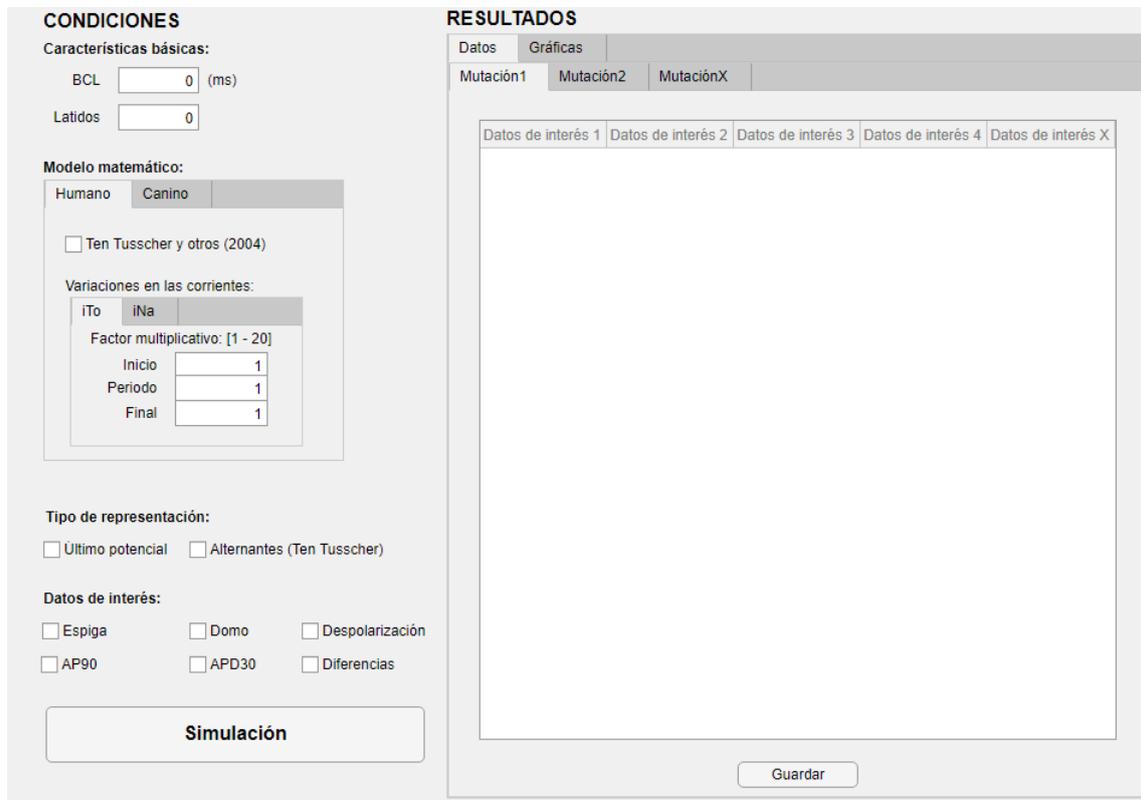


Figura 4.7: Interfaz del usuario

Condiciones de entrada

Como bien se ha dicho anteriormente, las condiciones de entrada de la interfaz gráfica va a estar compuesta por 4 módulos con la finalidad de conseguir los resultados de interés por el propio usuario y que la aplicación sea lo más eficiente posible, principalmente disminuyendo el tiempo de simulación. Dichos módulos son la selección de las características básicas, del modelo matemático, de los tipos de representación y de los datos de interés.

El módulo de selección de las características básicas (Figura 4.8), permite asignar el número de latidos, cuanto más estímulos sean mejor, ya que los primeros potenciales son inestables aunque teniendo en cuenta el coste computacional, latidos estándar aproximadamente son 500 latidos; y el periodo de estimulación en milisegundos (BCL), considerado como un parámetro importante en este estudio debido a que un aumento a 1500 ms podría simular el potencial de acción en un estado de bradicardia; como ya se sabe, hay un alto riesgo de muerte súbita para los que padecen SBr.

Características básicas:

BCL (ms)

Latidos

Figura 4.8: Módulo características básicas en condiciones de entrada

El módulo matemático consta de dos partes sucesivas, primero que todo escoger el *software* que se pretende usar; se diferencia entre el modelo humano (Ten Tusscher) y el de canino (Decker). Posteriormente, dependiendo del modelo que uses vas a tener unas condiciones en las variaciones de las corrientes (la simulación de las mutaciones). Por un lado, en el modelo humano el factor multiplicativo de la corriente I_{to} va a ser de un rango [1-20] para llegar a obtener resultados positivos (Figura 4.9); el modelo canino tiene menor variación [1-5] ya que con dicho rango se pueden conseguir los objetivos (Figura 4.10). Por otro lado, el factor multiplicativo de la corriente I_{Na} , no varía entre los modelos, su valor varía de 0.1 hasta 1.

Modelo matemático:

Humano **Canino**

Ten Tusscher y otros (2004)

Variaciones en las corrientes:

i_{To}	i_{Na}
Factor multiplicativo: [1 - 20]	
Inicio	<input type="text" value="1"/>
Periodo	<input type="text" value="1"/>
Final	<input type="text" value="1"/>

Modelo matemático:

Humano **Canino**

Ten Tusscher y otros (2004)

Variaciones en las corrientes:

i_{To}	i_{Na}
Factor multiplicativo: [0.1 - 1]	
Inicio	<input type="text" value="1"/>
Periodo	<input type="text" value="1"/>
Final	<input type="text" value="1"/>

Figura 4.9: Módulo modelo matemático humano y sus variaciones en condiciones de entrada

Modelo matemático:

Humano **Canino**

Decker y otros (2008)

Variaciones en las corrientes:

i_{To}	i_{Na}
Factor multiplicativo: [1 - 5]	
Inicio	<input type="text" value="1"/>
Periodo	<input type="text" value="1"/>
Final	<input type="text" value="1"/>

Modelo matemático:

Humano **Canino**

Decker y otros (2008)

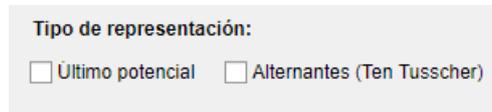
Variaciones en las corrientes:

i_{To}	i_{Na}
Factor multiplicativo: [1 - 5]	
Inicio	<input type="text" value="1"/>
Periodo	<input type="text" value="1"/>
Final	<input type="text" value="1"/>

Figura 4.10: Módulo modelo matemático de perro y sus variaciones en condiciones de entrada

En cuanto al módulo de tipos de representación (Figura 4.11), este trabajo para su mejor comprensión de los datos resultantes requiere una serie de representaciones gráficas sobre las corrientes que estamos analizando (I_{to} e I_{Na}), el PA y como caso exclusivo para el modelo Ten Tusscher de humano (el único

modelo que no aportan esta información), las alternantes; muestra los dos últimos potenciales ya que no siempre el último potencial es el que pierde la meseta.



Tipo de representación:

Último potencial Alternantes (Ten Tusscher)

Figura 4.11: Módulo representación en condiciones de entrada

Finalmente, el módulo de datos de interés únicamente tiene objetivo reducir el coste computacional ya que el usuario selecciona las variables que quiere estudiar. Este módulo se entenderá mejor cuando se expliquen la estructura de los resultados de la aplicación. En este caso, tenemos como variables de interés (Figura 4.12):



Datos de interés:

Espiga Domo Despolarización

AP90 APD30 Diferencias

Figura 4.12: Módulo datos de interés en condiciones de entrada

Resultados

En consideración a la parte de los resultados de la interfaz del usuario, se divide en dos partes:

- **Datos:** Se muestra una tabla donde están todos los datos deseados para cada mutación que se le ha asignado estudiar. Además, en su parte inferior hay un botón de guardar la tabla en un excel (Figura 4.13).

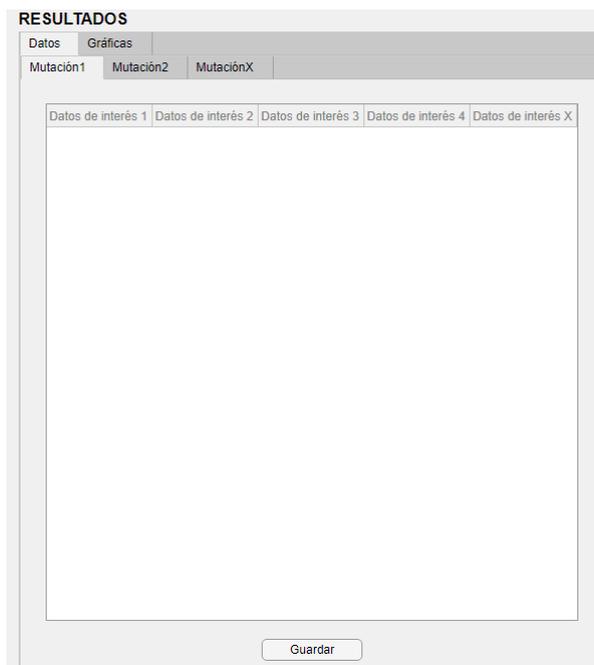


Figura 4.13: Resultados de los datos de la interfaz gráfica

- **Representaciones:** Del mismo modo tenemos las representaciones para cada mutación de las representaciones deseadas; lo ideal sería ver la gráfica a mayor aumentos si el usuario lo requiere. También hay un botón de guardar para cada tipo de gráfica (Figura 4.14).

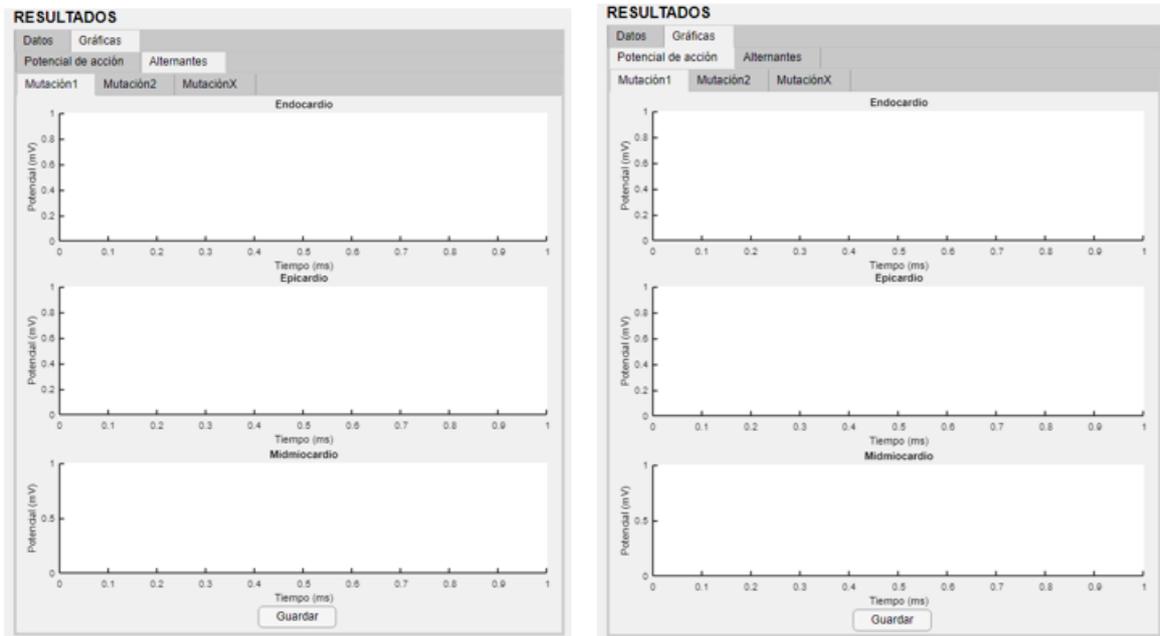


Figura 4.14: Resultados de las representaciones de la interfaz gráfica

Resultados y discusión

En este apartado se comparan los resultados obtenidos por cada uno de los modelos matemáticos utilizados.

Índice de contenidos

5.1 Resultados: Consideraciones iniciales	41
5.1.1 Resultados en control (ausencia de patología)	43
5.2 Efecto de las variaciones en las corrientes iónicas: Mutaciones	45
5.2.1 Resultados del modelo de Ten Tusscher	46
5.2.2 Resultados del modelo de Decker.	54

5.1 Resultados: Consideraciones iniciales

Utilizando el software descrito en el capítulo anterior se ha podido analizar el comportamiento bioeléctrico de las células analizadas en diferentes condiciones, tanto normales como patológicas.

Cabe destacar que el periodo que hay entre latidos (BCL, del inglés Basic Cycle Length) normal de una persona sana despierta en reposo es de aproximadamente 1000 milisegundos y el de una dormida aproximadamente 1500 milisegundos; BCL va a ser el parámetro que va a diferenciar los resultados en dos partes. También es imprescindible tener en cuenta que para cada simulación que se ha llevado a cabo se ha considerado una severidad distinta de las mutaciones más importantes relacionadas con el SBr. En particular, se ha definido una variación diferente del factor multiplicativo de las corrientes I_{to} e I_{Na} ; para el modelo Ten Tusscher se ha simulado con un paso de 250 % desde el 100 % hasta 2000 %, de su funcionalidad normal; en cambio, para el modelo canino, se han obtenido efectos muy positivos únicamente con un aumento de la funcionalidad del 500 %. Además, en cada simulación se ha estimulado la célula 500 veces (es decir, se han simulado trenes de 500 latidos) debido a que las ecuaciones que componen el modelo tienen "memoria"; esto quiere decir que a mayor cantidad de latidos más representativos serán los resultados de la simulación y, por ello, menor será el error de predicción. Por esta razón cuando se calcula la representación del potencial de acción de cada célula del miocardio siempre vamos a querer el último potencial que se ha registrado.

Para ambos casos del BCL comentados anteriormente, las gráficas que se muestran a continuación tratan de la evolución temporal del último potencial de acción para cada célula y su conjunto; el modelo Ten

Tusscher tiene la capacidad de analizar el potencial de alternantes, este va a ser un resultado positivo para el trabajo ya que nos permitirá ver la pérdida de meseta en potenciales anteriores al último potencial considerándose en este caso, alto riesgo de reentrada.

5.1.1 Resultados en control (ausencia de patología)

Modelo Ten Tusscher y otros (2004)

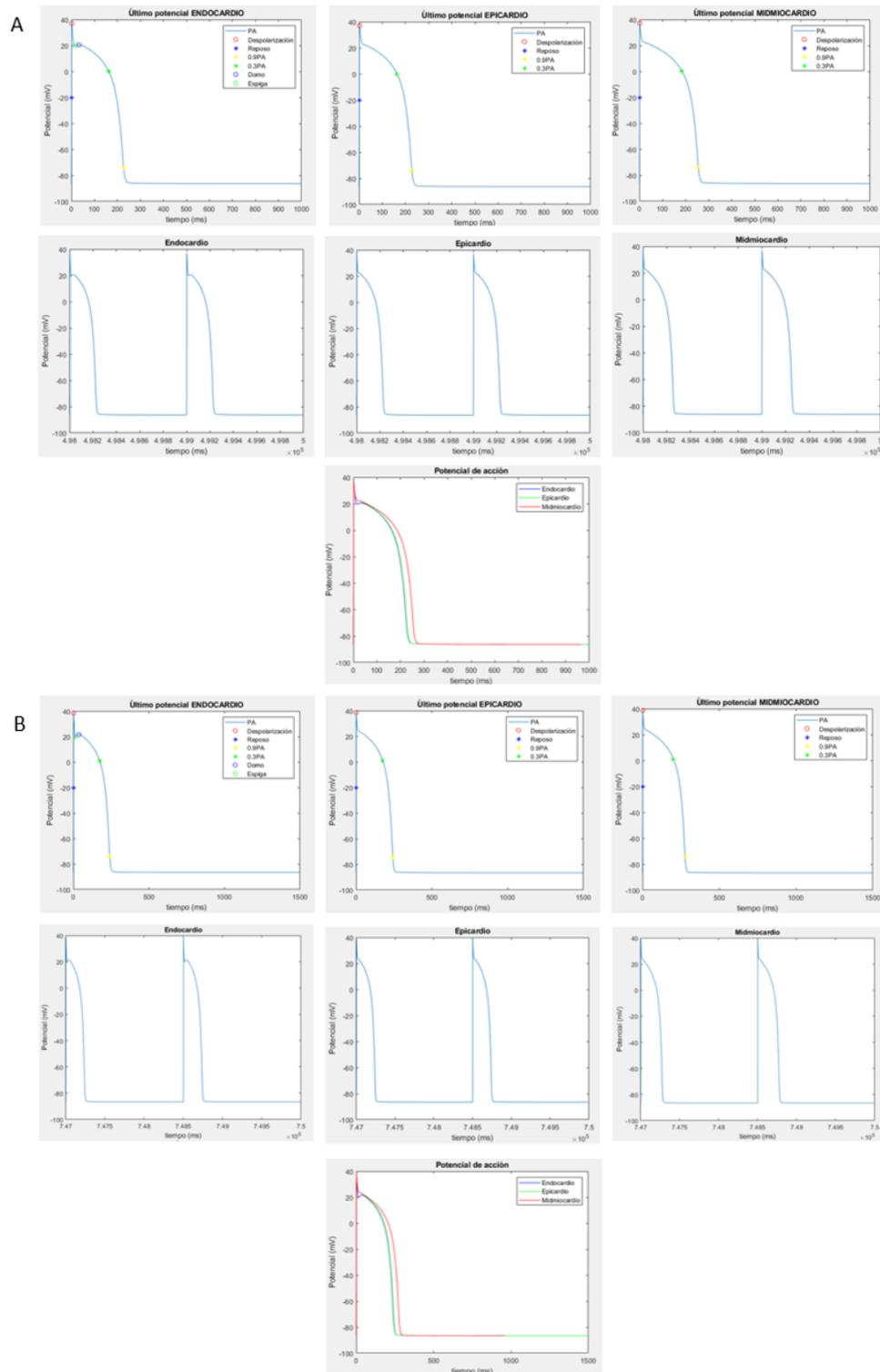


Figura 5.1: Modelo humano: Los potenciales de acción para cada capa y su conjunto para un BCL igual a 1000 ms (A) y BCL igual a 1500 (B)

Modelo Decker y otros (2008)

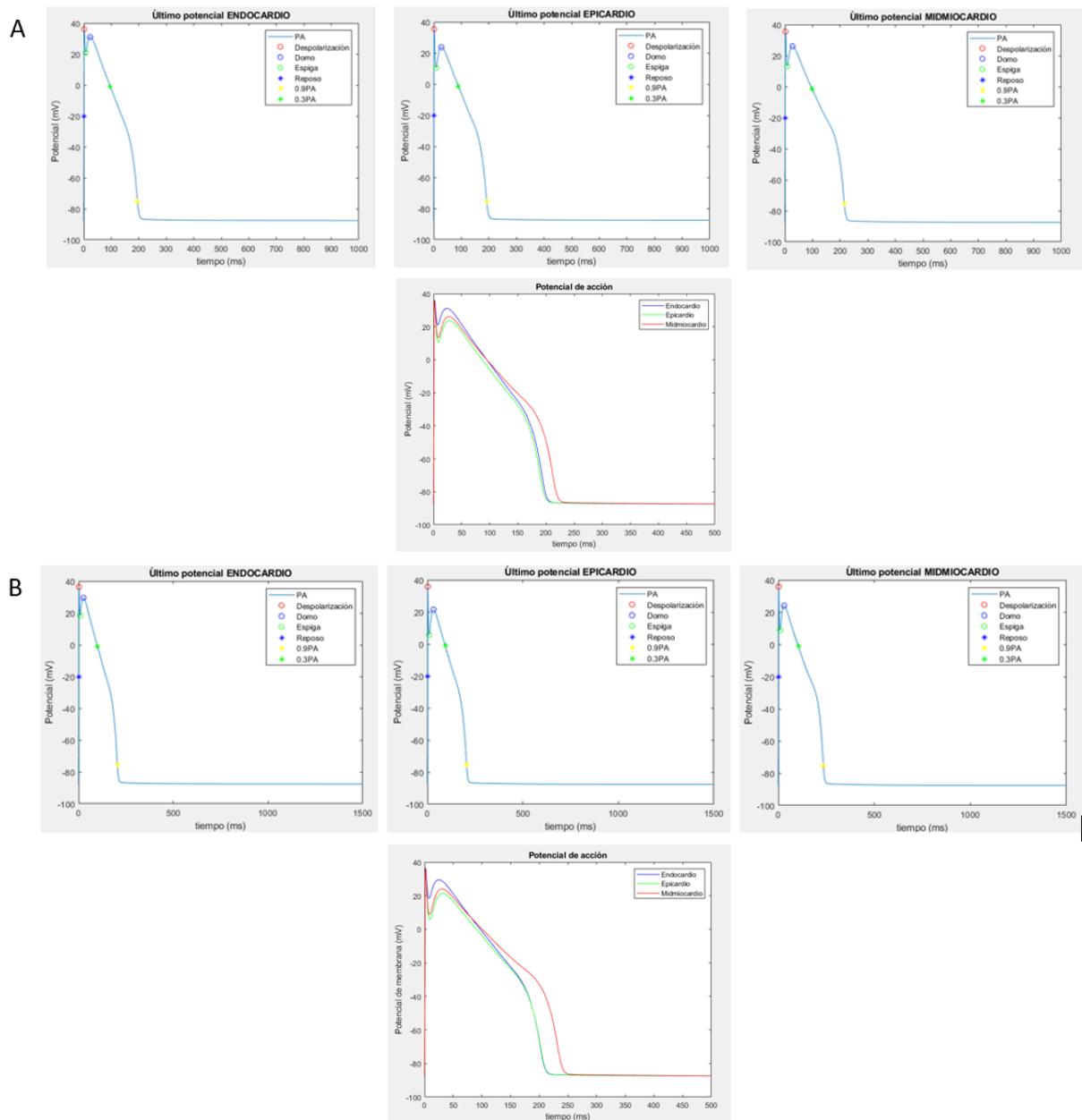


Figura 5.2: Modelo canino: Los potenciales de acción para cada capa y su conjunto para un BCL igual a 1000 ms (A) y BCL igual a 1500 (B)

En las figuras de los potenciales de membrana, Figura 5.1 y Figura 5.2, como era de esperar se observa un claro trazo característico de los potenciales de acción de las diferentes células del miocardio ventricular compuesta por las fases típicas mencionadas en el apartado 2.2.3; se aprecian perfectamente las diferencias entre los modelos aunque todas ellas siguen una forma típica, es decir, primeramente se produce una rápida despolarización; seguido de la espiga y domo, siendo estas un poco confusas en el modelo humano; y finalmente una lenta repolarización. Las gráficas de los potenciales hacen una buena predicción del verdadero PA, ya que cumple con los valores experimentales en humano (despolarización

aproximadamente -80 mV y repolarización 40 mV) y canino (despolarización aproximadamente -90 mV y repolarización 30 mV aproximadamente).

5.2 Efecto de las variaciones en las corrientes iónicas: Mutaciones

Para ver con claridad las consecuencias que provocan las mutaciones del Síndrome de Brugada a la electrofisiología del corazón (Figura 5.3), se hace uso de diagramas de barras horizontales para ver cómo afectan las mutaciones al pico de la despolarización y además la diferencia de potencial que hay entre la espiga y el domo (expresado en miliVoltios (mV) respecto del tiempo considerado en milisegundos (ms)). También se logra representar mediante un gráfico de barras verticales cuál es la mutación que provoca esa pérdida de meseta típica del Síndrome de Brugada, se estudian la duración del APD_{90%} y el APD_{30%} (unidades en milisegundos).

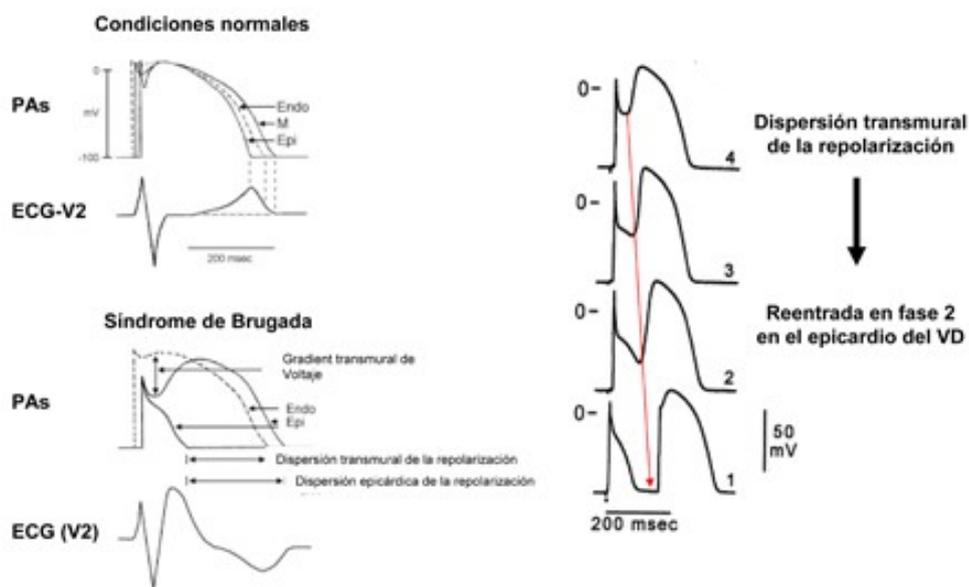


Figura 5.3: Bases electrofisiológicas del Síndrome de Brugada. PA: potencial de acción. ECG: V2. Endo: endocardio. Epi: epicardio. M: midmiocardio. Fuente: <https://www.itaca.edu.es/sindrome-brugada.htm> (01/09/2019)

Se procede a la exposición de los resultados respecto a las combinaciones, donde se explicarán las consecuencias que se dan para cada caso.

5.2.1 Resultados del modelo de Ten Tusscher

Potencial de acción

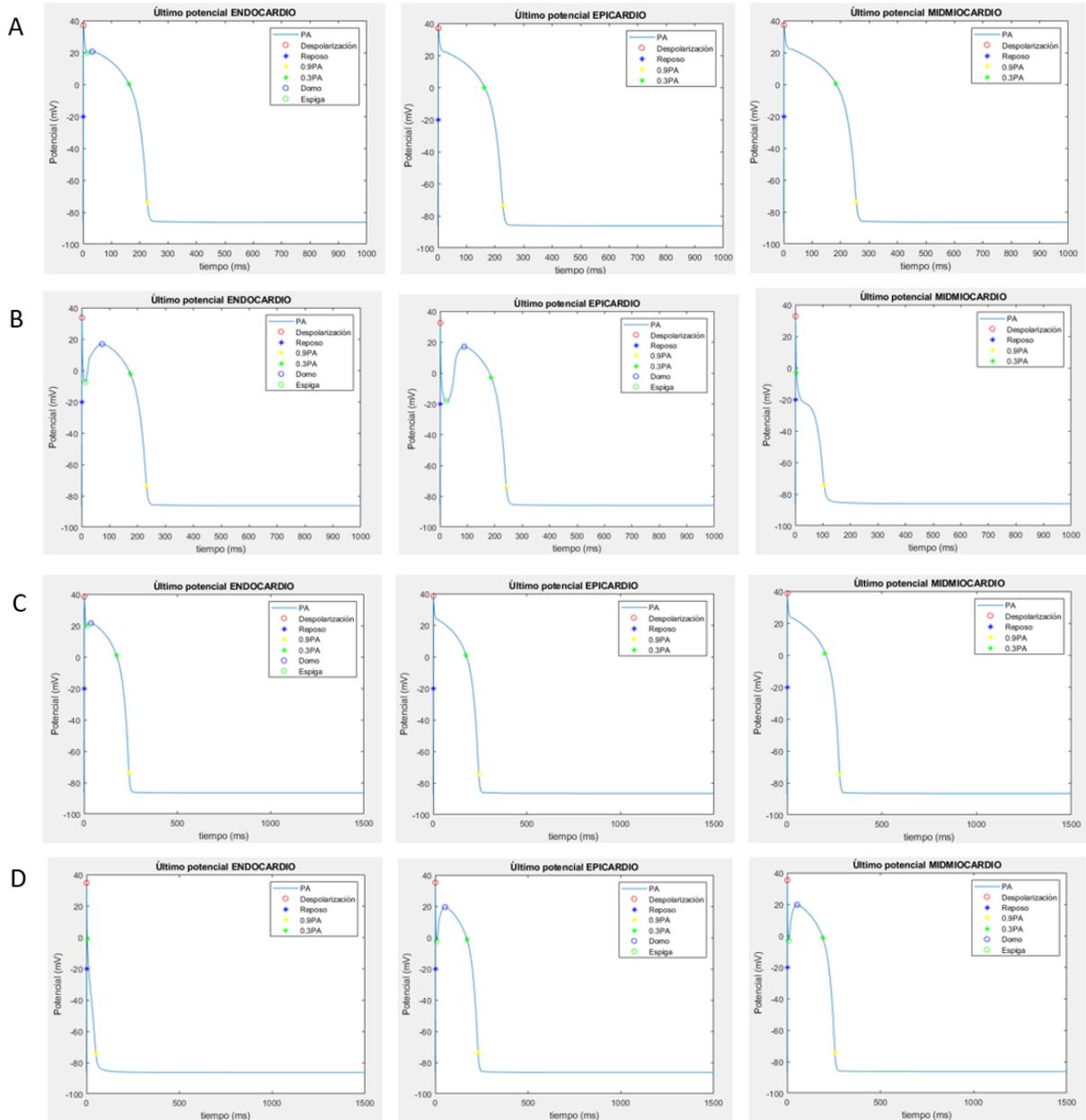


Figura 5.4: Evolución temporal del PA. Para las figuras A y B, el BCL igual a 1000 ms; para las figuras C y D el valor del BCL es igual a 1500 ms. Figura A es el control; Figura B es el primer registro de pérdida de meseta para una mutación del $I_{Na}=100\% - I_{t0}=1450\%$; la Figura C es el control; Figura D el primera pérdida de meseta con una variación del $I_{Na}=100\% - I_{t0}=1150\%$

En la Figura 5.4 se representan, para diferentes condiciones, el cálculo del PA; entre las figuras control (Panel (A) y Panel (C)) y las que sufren una mutación (Panel (B) y Panel (D)), se aprecian una diferencia considerable en el trazo del potencial de acción. Era de esperar que ocurriera una mayor pronunciación de la espiga y el domo, a causa del aumento de la corriente I_{t0} . Por otro lado, se puede apreciar una mayor sensibilidad en las células epicárdicas y midmiocárdicas para el caso BCL igual a 1000 ms, ya

que dichas capas están codificadas para que contengan más cantidad de canales K_{To} ; este hecho es más evidente en las siguientes gráficas.

Conjunto de los potenciales de acción

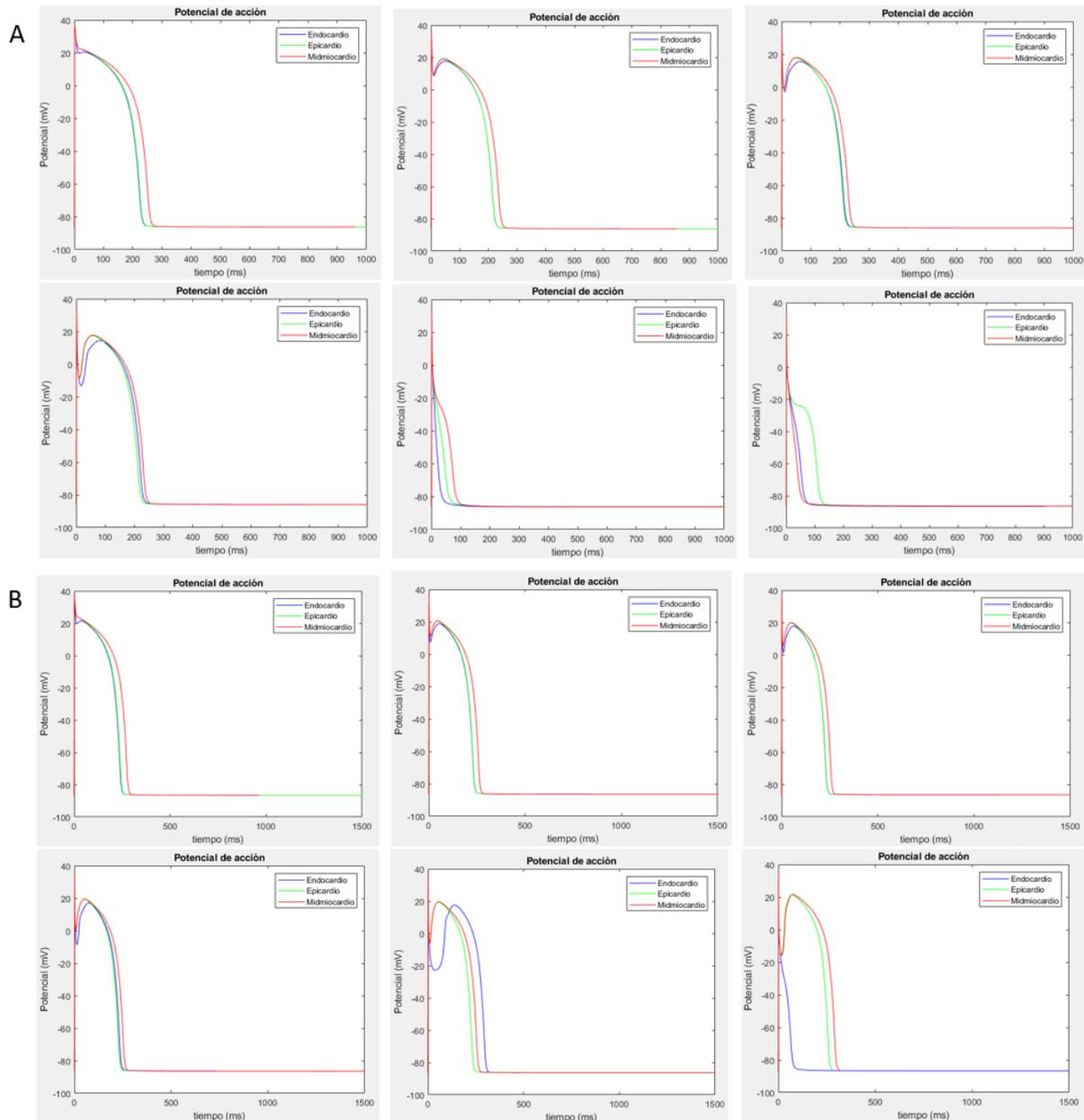


Figura 5.5: Evolución temporal del PA para todas las células; endocardio (azul), epicardio (verde) y midmiocardio (rojo). Para la figura A el BCL igual a 1000 ms; para la figura B valor del BCL es igual a 1500 ms. El orden de izquierda a derecha: parte del control y va aumentando en la variación de I_{T0} ; del mismo modo para la figura B

Sin duda alguna, se sabe que los patrones del SBr es depresión o pérdida de la cúpula de dicho potencial en el epicardio, es decir, la pronunciación de la muesca del final de la fase 1; además, dependiendo de cuál de los tres tipos sea el SBr, también retrasa el potencial de acción. Por tanto, podemos observar en

la Figura 5.5 como para el caso (A), aumenta poco a poco la duración del trazo del potencial de acción para el endocardio.

Alternantes

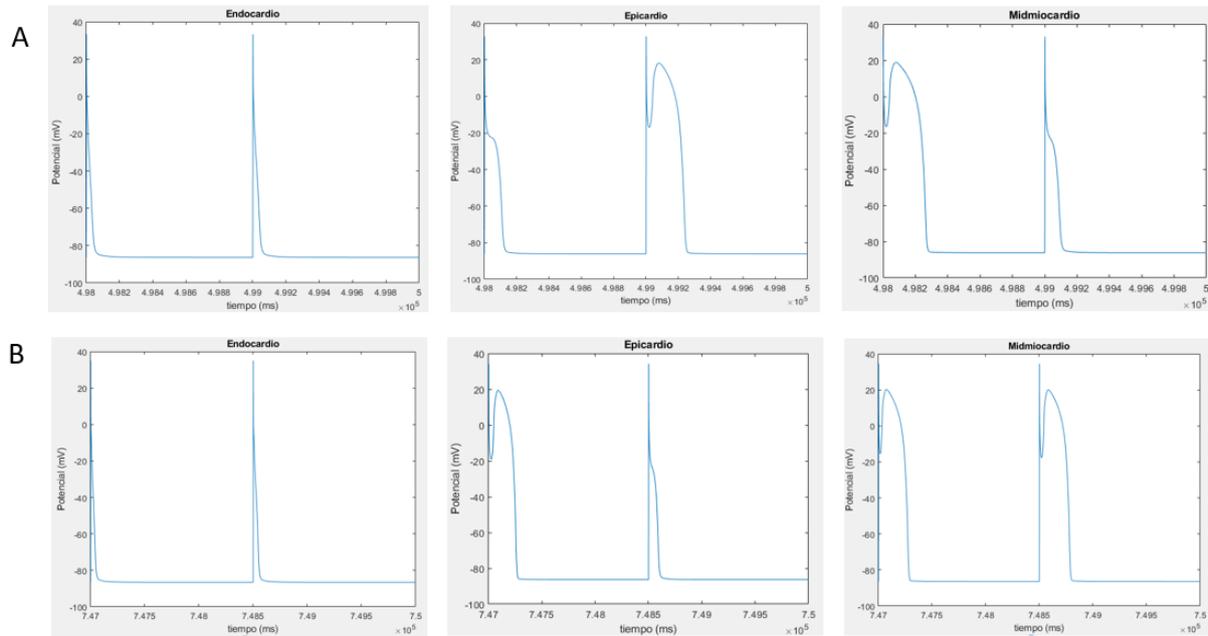


Figura 5.6: A) BCL es igual a 1000 ms; B) BCL es igual a 1500 ms.

Esta representación, Figura 5.6, muestra los dos últimos potenciales de acción de las células endocardio, epicardio y midmiocardio para una mutación en concreto, siendo este caso una sobreexpresión de la corriente I_{to} del 1000% de su funcionalidad con I_{Na} intacta. Cabe destacar que cuando ocurren estos casos puede aumentar el riesgo a padecer reentradas debido a la diferencia de potencial entre las capas del ventrículo derecho.

Diferencia de potencial entre espiga y domo

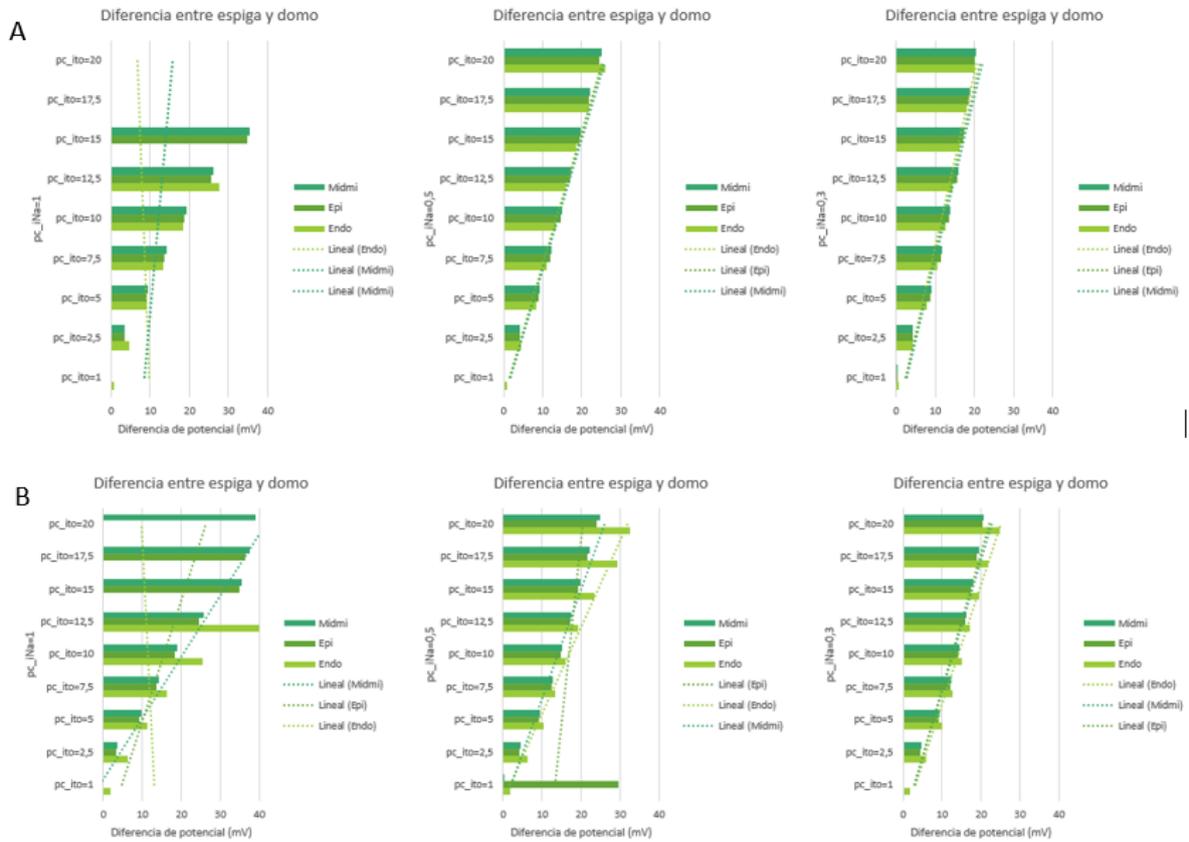


Figura 5.7: Diferencia de potencial entre espiga y domo (mV) A) BCL igual a 1000 ms; B) BCL igual a 1500 ms

De la Figura 5.7 se deduce que a medida que se aumenta la corriente I_{to} vamos a tener un aumento del gradiente de voltaje transmural dando lugar a una dispersión transmural de la repolarización, por consiguiente la pérdida de la meseta que potencializa el riesgo de reentradas (fibrilación) en la fase 2 en el epicardio. Cabe destacar que la reducción de la corriente I_{Na} , en el modelo de Ten Tusscher, no favorece la pérdida de la meseta debido a que es lo suficientemente grande como para que el PA se vea muy afectado por una reducción de la corriente.

Potencial de despolarización



Figura 5.8: Panel A el valor del BCL es igual a 1000; Panel B el valor de BCL es igual 1500; el orden de las gráficas es de izquierda a derecha cada vez un menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.5,0.3)

Para el diagrama de barras del potencial de despolarización (Figura 5.8) era de esperar que las líneas de tendencias de cada tipo de célula del miocardio disminuye poco a poco a medida que aumentamos el canal de I_{to} visto que la dicha corriente actúa justo después que la corriente I_{Na} la generadora de la despolarización, por lo tanto si hay una sobre expresión de los canales de K_{to} este conseguirá reducir el pico del potencial de despolarización. Por otro lado, indudablemente el bloqueo de los canales de Na^+ provoca una notable reducción del potencial de despolarización.

Duración del 30% del potencial de membrana

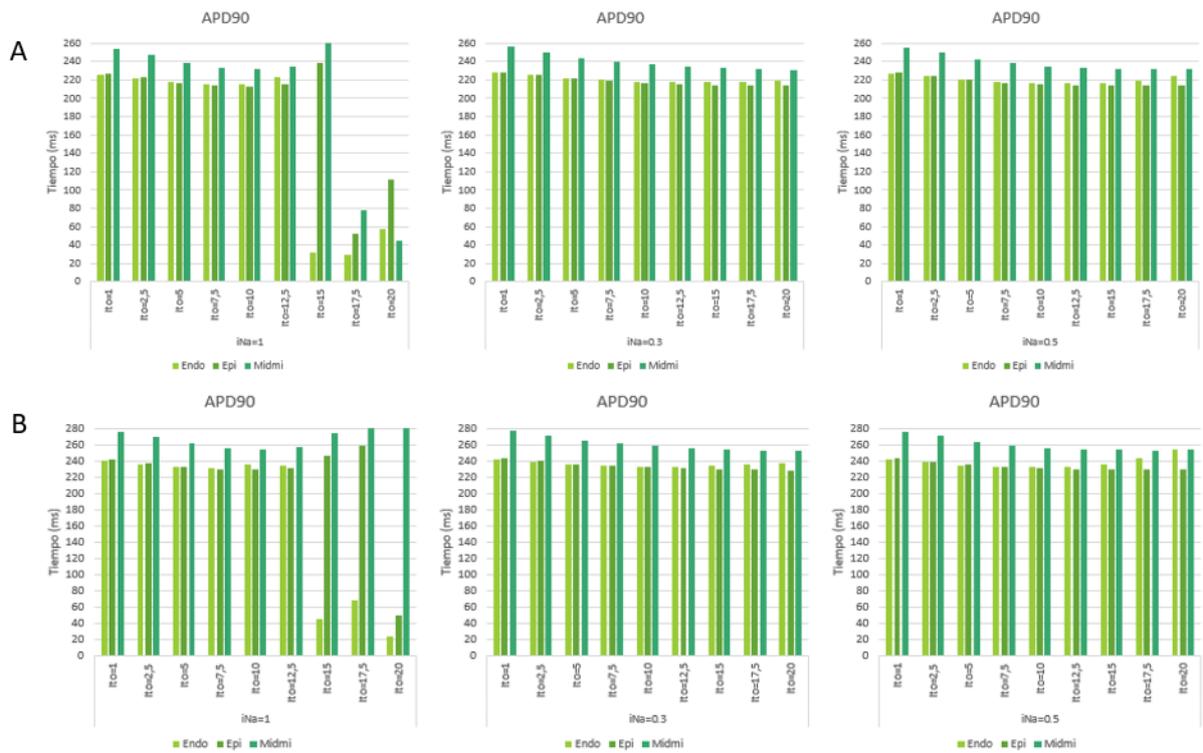


Figura 5.9: A) el valor del BCL es igual a 1000; B) el valor de BCL es igual 1500; el orden de las gráficas es de izquierda a derecha cada vez un menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.5,0.3)

Duración del 90% del potencial de membrana

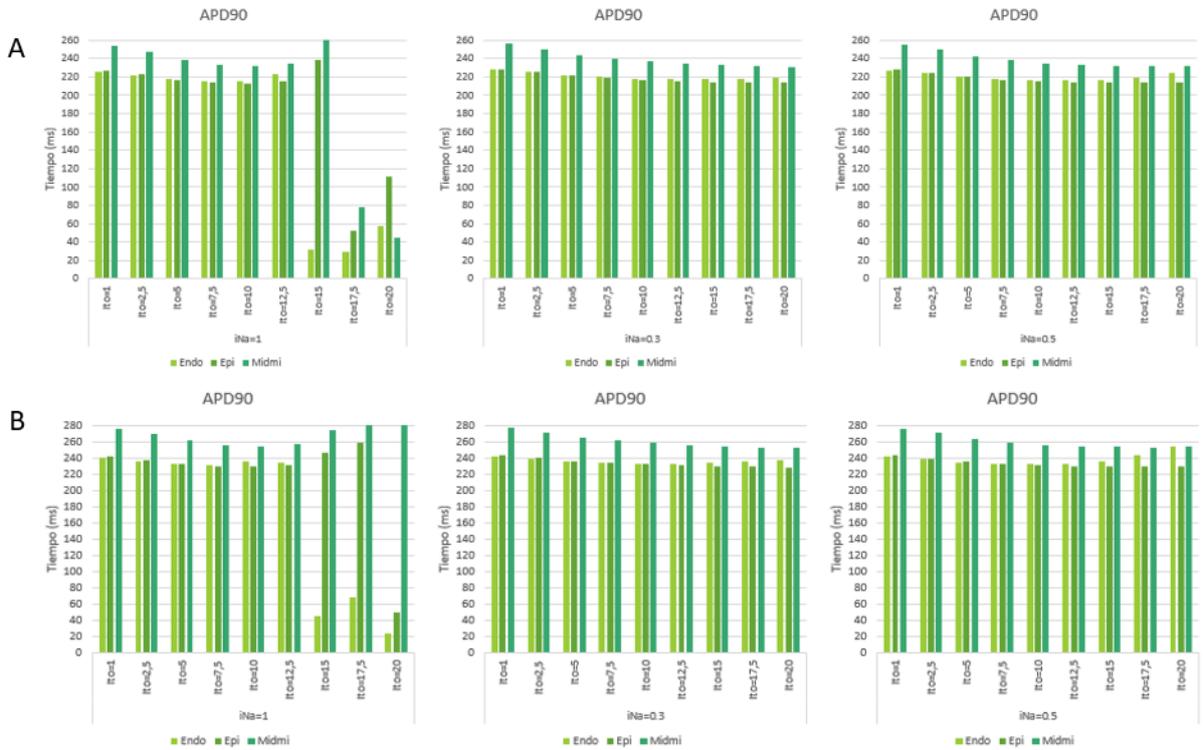


Figura 5.10: A) el valor del BCL es igual a 1000; B) el valor de BCL es igual 1500; el orden de las gráficas es de izquierda a derecha cada vez un menor porcentaje de I_{Na} : (1,0.5,0.3)

Según las simulaciones realizadas, la corriente de I_{to} puede afectar al potencial de manera que provoque la pérdida de la meseta; se ha visto que para un factor multiplicativo de 15, es decir, el 1500% de sobre expresión de los canales de K_{to} , se asegura que el potencial de acción desaparece; esto lo identificamos por la repentina reducción de la duración del 30% y 90% del potencial de acción (Figura 5.10).

Tabla resumen de la pérdida de meseta

DESPOLARIZACIÓN (mV)		iTo								
iNa	Tipo de célula	1	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
1	ENDOCARDIO	X	X	X	X	X	X			
	EPICARDIO	X	X	X	X	X	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X		
0,5	ENDOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	EPICARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
0,3	ENDOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	EPICARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Figura 5.11: Tabla resumen del modelo Ten Tusscher para un BCL igual a 1000 ms.

DESPOLARIZACIÓN (mV)		iTo								
iNa	Tipo de célula:	1	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20
1	ENDOCARDIO	X	X	X	X	X	X			
	EPICARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
0,5	ENDOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	EPICARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
0,3	ENDOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	EPICARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Figura 5.12: Tabla resumen del modelo Ten Tusscher para un BCL igual a 1500 ms.

Para finalizar la parte de resultados para el modelo de Ten Tusscher, se exponen las siguientes tablas (Figura 5.11 y Figura 5.12) para resumir en cuáles de las mutaciones hay pérdida total de la meseta. Para las casillas vacías representan la pérdida de la meseta, en cambio cuando se escribe una “X” significa que aún sigue un trazo normal del potencial de acción. Cabe destacar que para este modelo, es más sensible con un BCL igual a 1000.

5.2.2 Resultados del modelo de Decker

Potencial de acción

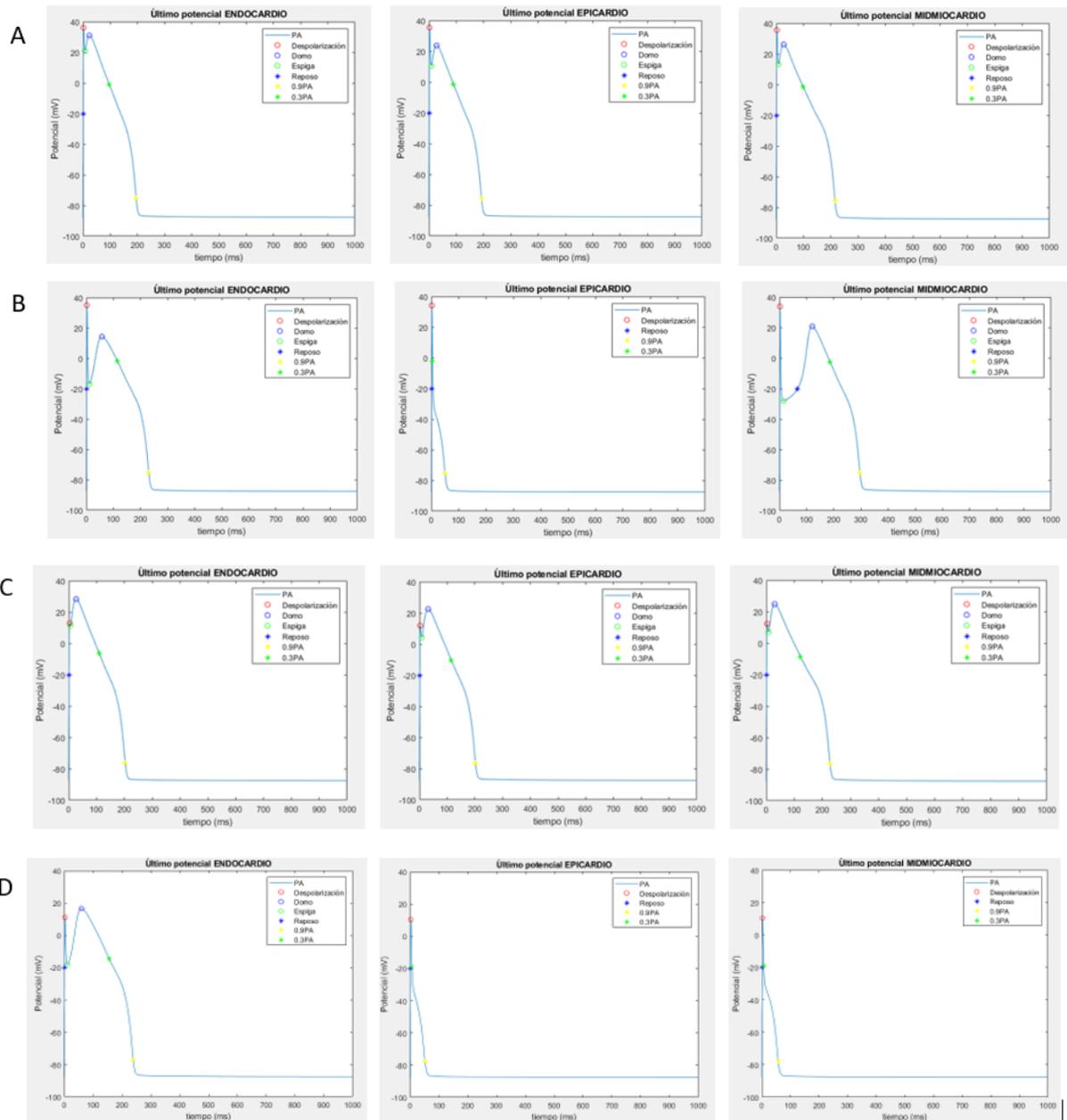


Figura 5.13: BCL igual a 1000; A) Potencial de control; B) Para un porcentaje de I_{T0} igual a 300%; C) $i_{Na}=40\%$ y $i_{T0}=100\%$; D) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{T0} igual a 300%

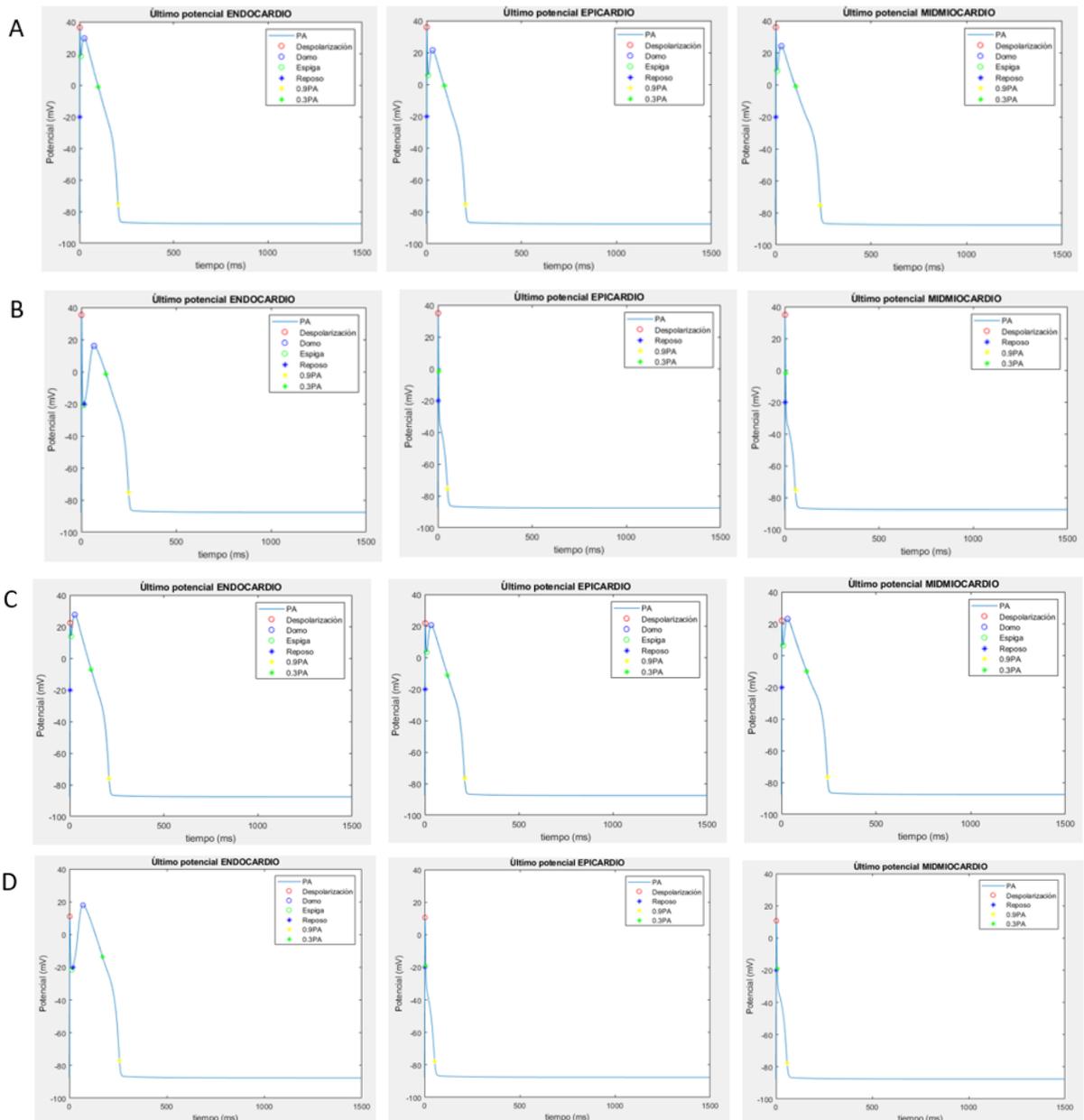


Figura 5.14: BCL igual a 1500; A) Potencial de control; B) Para un porcentaje de I_{To} igual a 300%; C) I_{Na} igual a 40% y para I_{To} igual a 100%; D) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{To} igual a 300%

En el caso del potencial de acción para este modelo, la Figura 5.13 y Figura 5.14, se puede apreciar para ambos casos cuando se disminuye la cantidad de corriente de Na^+ sí afecta al potencial de acción; por otro lado, comparando ambos casos, cuando aumentamos el BCL a 1500 el PA se ve afectado visto que en el Panel (B) hay una pérdida de meseta para un porcentaje 200% del I_{To} .

Conjunto de los potenciales de acción

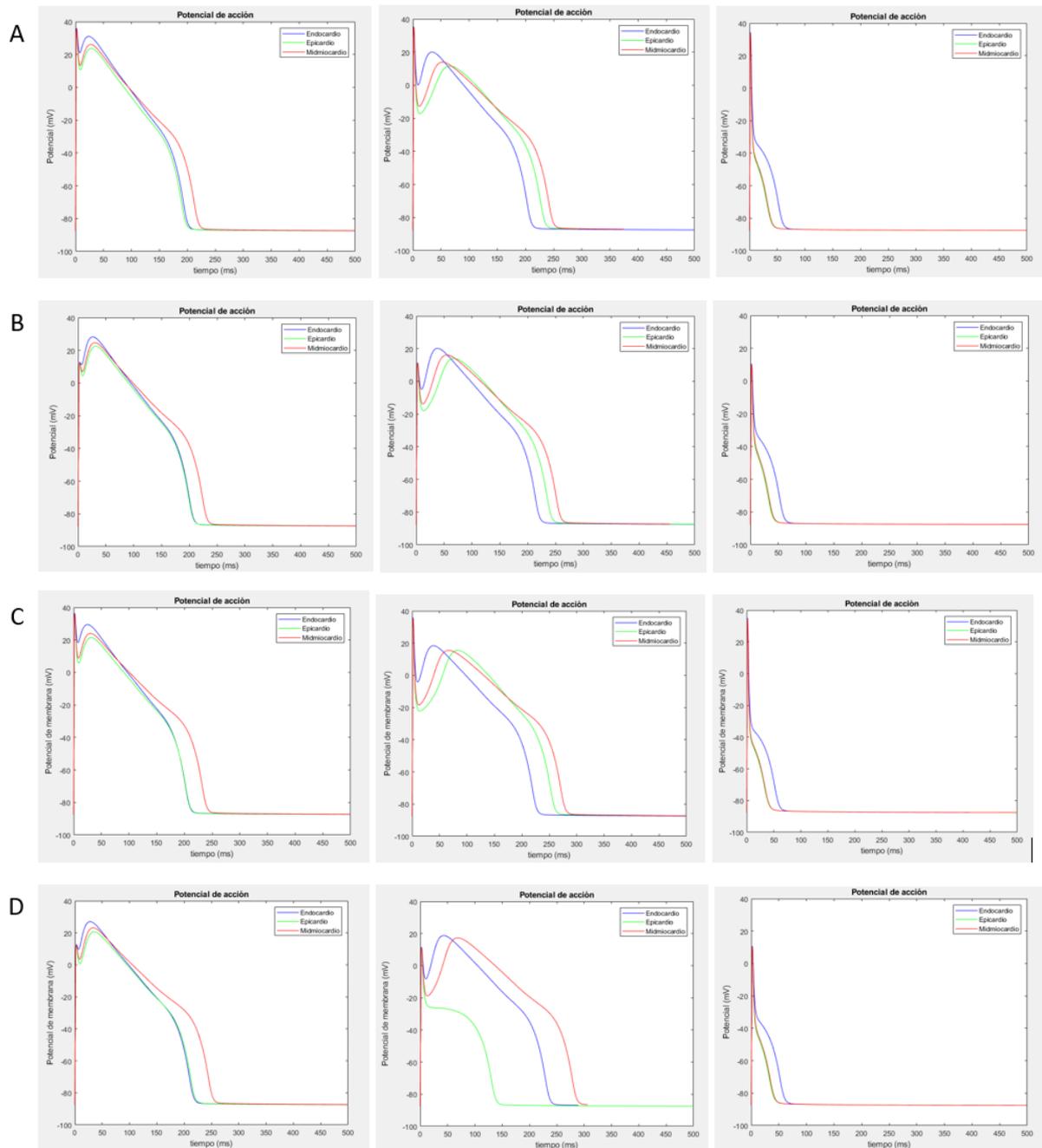


Figura 5.15: Para un BCL igual a 1000: A) I_{Na} igual a 100% y I_{to} son 100%, 200% y 500% de izquierda a derecha; B) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{to} son 100%, 200% y 500%; BCL igual a 1500 ms: C) I_{Na} igual a 100% y I_{to} son 100%, 200% y 500%; D) Para una mutación con un porcentaje de I_{Na} igual a 40% y para I_{to} son 100%, 200% y 500%.

En la Figura 5.15, podemos deducir que para ambos casos el potencial del epicardio se retrasa, esto es importante ya que es un patrón típico del Síndrome de Brugada. Además, se aprecia claramente que para la variación del BCL se experimentan cambios en el potencial.

Diferencia de potencial entre espiga y domo

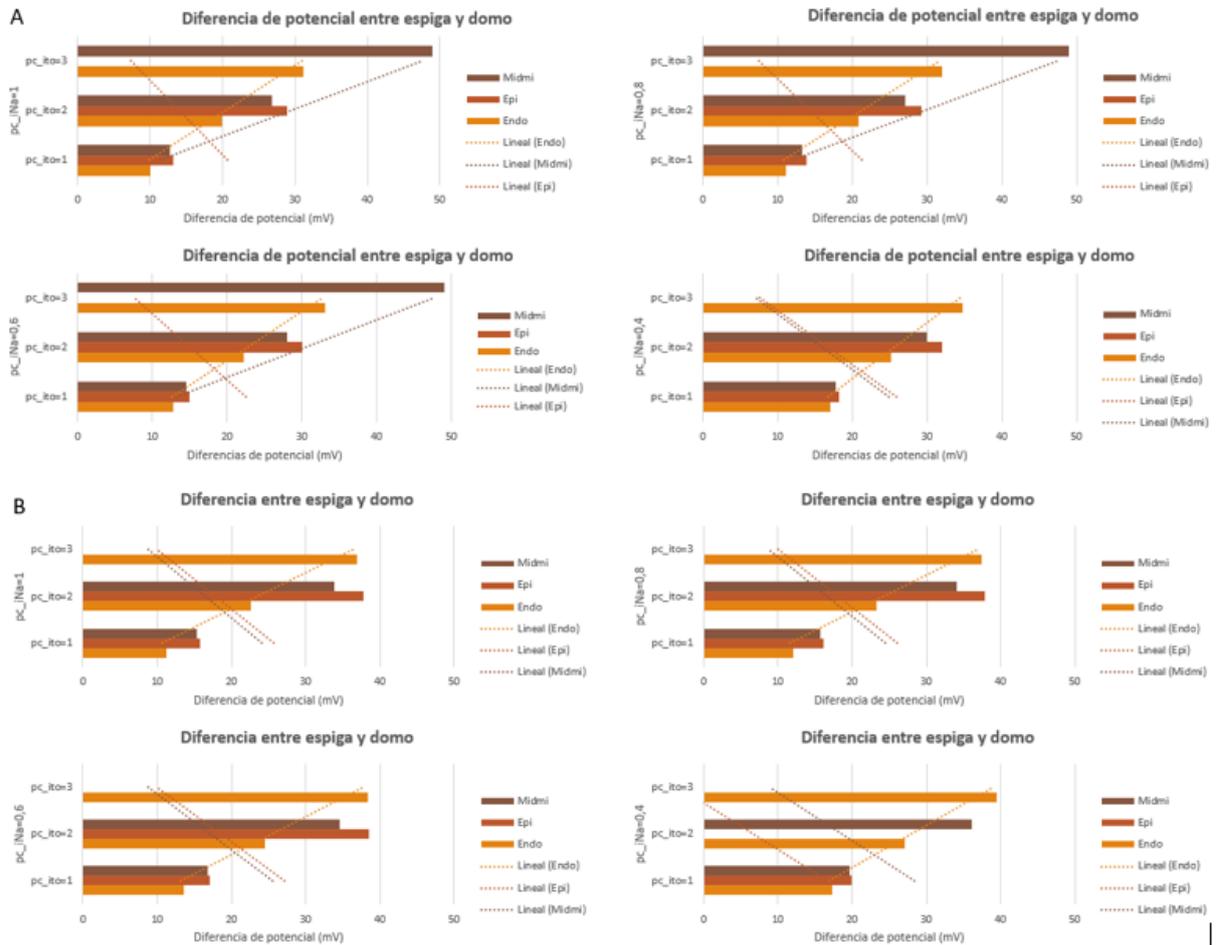


Figura 5.16: Diferencia de potencial entre espiga y domo: A) BCL igual a 1000 ms; B) BCL igual a 1500

Como era de esperar igual que en el modelo anterior, la diferencia de potencial aumenta a medida que vamos aumentando la corriente de I_{to} . Por otro lado, las líneas de tendencia del epicardio y midmiocardio disminuyen ya que en algunas de las mutaciones de I_{to} ha perdido la meseta (valor de potencial entre espiga y domo igual a 0).

Potencial de despolarización

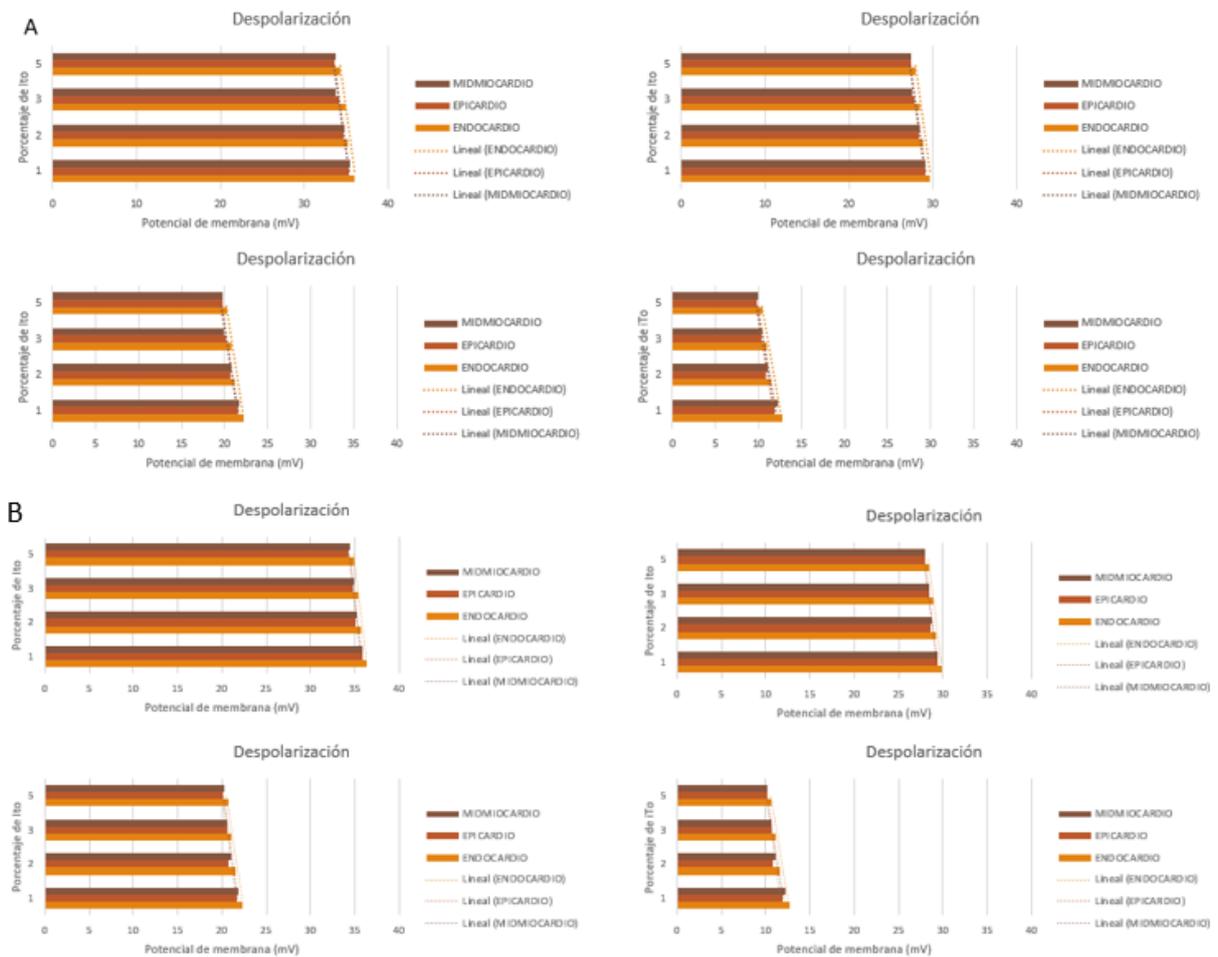


Figura 5.17: Potencial de despolarización: A) BCL igual a 1000 ms; B) BCL igual a 1500.

Sin duda alguna, como en el caso anterior, el potencial de despolarización disminuye cuando disminuimos la funcionalidad de la corriente I_{Na} , de aproximadamente 36 mV a alrededor de unos 12 mV. Este efecto ocurre tanto para BCL igual a 1000 ms como para 1500 ms.

Duración del 30% del potencial de membrana

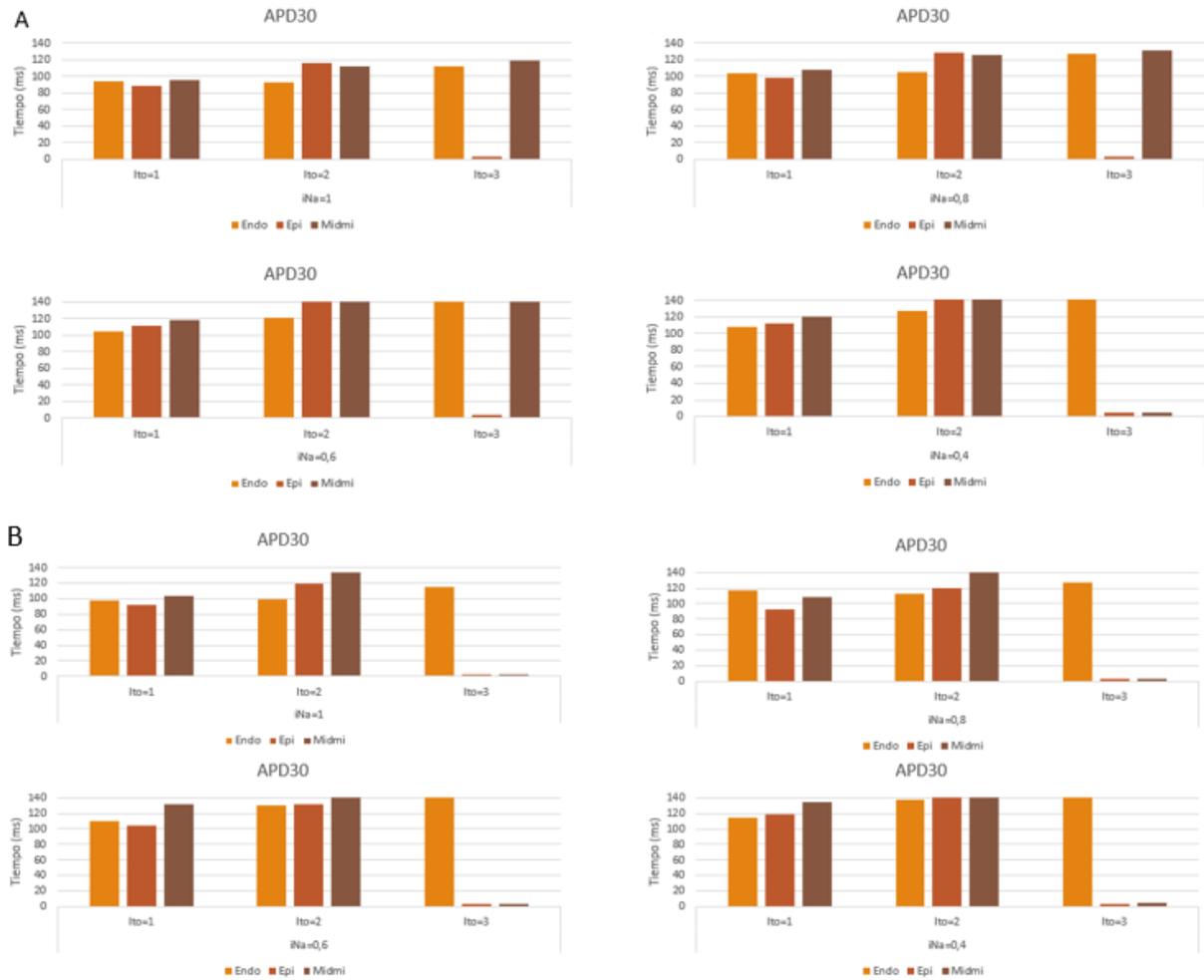


Figura 5.18: Duración del 30% del potencial de acción: A) BCL igual a 1000 ms B) BCL igual a 1500. Se ordena de izquierda a derecha de mayor a menor porcentaje de I_{Na^+} : (1,0,8,0,6,0,4)

Duración del 90% del potencial de membrana

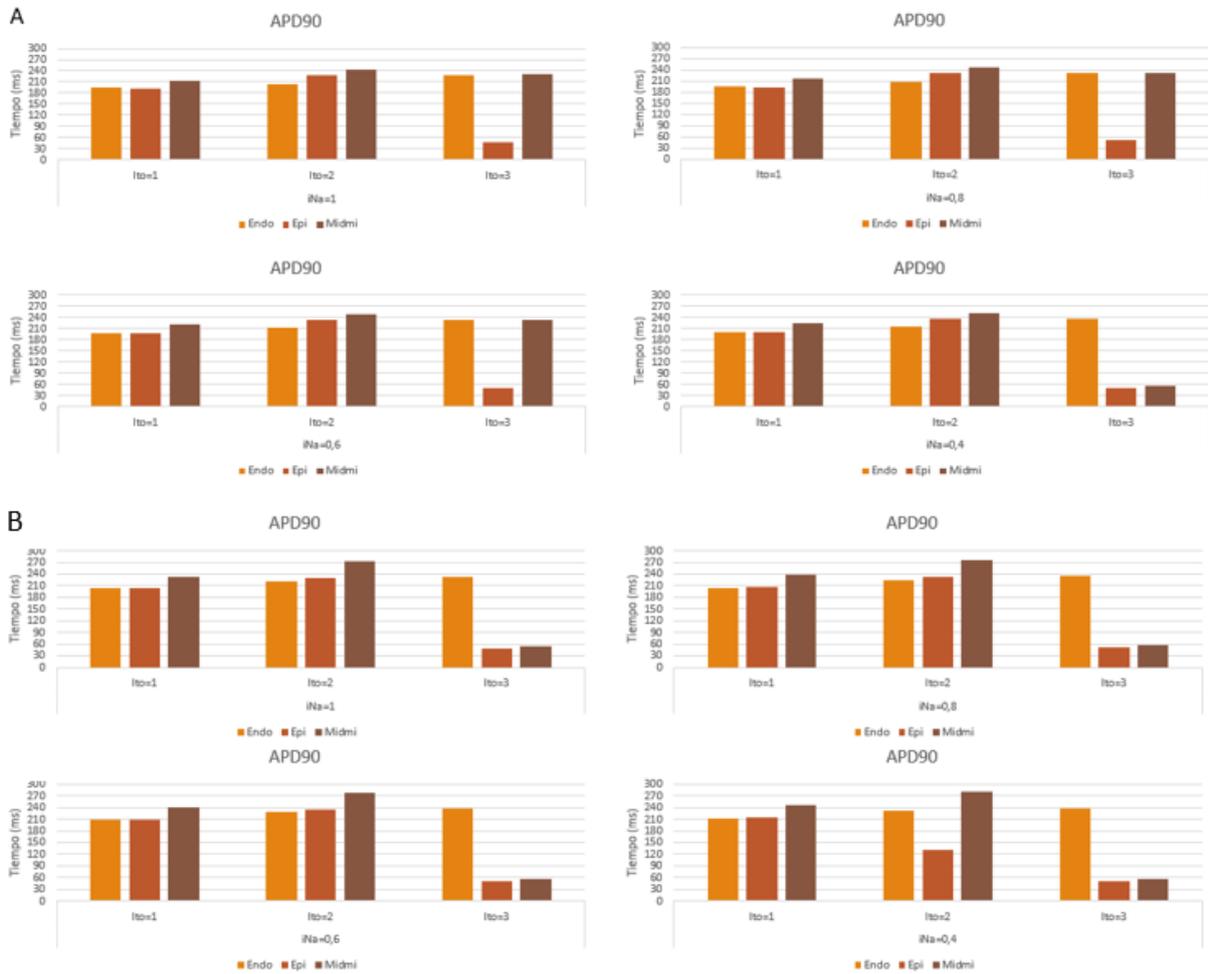


Figura 5.19: Duración del 90% del potencial de acción: A) BCL igual a 1000 ms B) BCL igual a 1500. Se ordena de izquierda a derecha de mayor a menor porcentaje de I_{Na} : (1,0,8,0,6,0,4)

Podemos observar en la Figura 5.18 y Figura 5.19, las pérdidas de meseta que ocurrían en las figuras de los potenciales de acción (Figura 5.13 y Figura 5.14) pero de manera cuantificada respecto a la duración al 30% y 90% del PA.

DESPOLARIZACIÓN (mV)		iTo			
iNa	Tipo de célula	1	2	3	5
1	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	
0,8	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	
0,6	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X	X	
0,4	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X		

Figura 5.20: Tabla resumen del modelo Decker para un BCL igual a 1000 ms.

DESPOLARIZACIÓN (mV)		iTo			
iNa	Tipo de célula	1	2	3	5
1	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X		
0,8	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X		
0,6	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X	X		
	MIDMIOCARDIO	X	X		
0,4	ENDOCARDIO	X	X	X	
	EPICARDIO	X			
	MIDMIOCARDIO	X	X		

Figura 5.21: Tabla resumen del modelo Decker para un BCL igual a 1500 ms.

Para finalizar los resultados del modelo Decker, se presenta la tabla resumen, con la misma idea que la del modelo Ten Tusscher, para así poder ver con claridad las consecuencias que tiene si se tiene Síndrome de Brugada en un ritmo normal de estímulo y el de bradicardia. Para un ritmo lento de estimulación existe más riesgo de muerte súbita que en un ritmo normal.

Capítulo 6

Conclusiones

De acuerdo con los objetivos principales de este trabajo, su principal aportación ha sido el desarrollo de un software capaz de llevar a cabo simulaciones computacionales mediante el uso de modelos matemáticos que permite estudiar las variaciones del potencial de acción de cardiomiocitos ventriculares humanos (mediante el modelo de Ten Tusscher (2004)) y caninos (mediante el modelo de Decker y otros (2008)) en presencia de mutaciones típicamente asociadas con el Síndrome de Brugada.

Una vez se programaron los modelos computacionales, se utilizaron para estudiar de manera cuantitativa los efectos que causan las mutaciones de las corrientes (I_{Na}) e (I_{to}), subexpresadas y sobreexpresadas respectivamente. Para facilitar las simulaciones y su análisis, se implementó también una interfaz gráfica capaz de llevar a cabo las simulaciones y facilitar así al usuario adquirir aquellas variables de interés para el estudio. Además, la posibilidad de estudiar las alteraciones en las corrientes iónicas mencionadas anteriormente hace que se puedan simular comportamientos frente a una enfermedad cardiomiopática, fármaco u otros factores que provoquen una pérdida o aumento de la funcionalidad de los canales iónicos.

Una vez obtenidos los datos de las simulaciones, se categorizaron y se adaptaron para obtener un estudio sistemático de las consecuencias de las transformaciones de las corrientes iónicas. Los resultados mostraron que el modelo canino sí proporciona resultados similares a los encontrados en los estudios experimentales, mientras que el modelo humano presenta algunas diferencias. Particularmente, se ha comprobado que el modelo humano de Ten Tusscher es menos sensible a la reducción de la corriente I_{Na} que el modelo Decker, en el que sí se detectaron variaciones significativas en el potencial de acción al subexpresar la corriente. Por ello, podemos afirmar que el modelo Decker ofrece unos resultados más acordes con las observaciones experimentales del Síndrome de Brugada que el modelo de Ten Tusscher, ya que ciertas alteraciones realizadas en el modelo humano no produjeron efectos similares a los del Síndrome de Brugada. También cabe destacar que el modelo de Ten Tusscher necesita de factores multiplicativos mayores que el modelo Decker para producir algún resultado potencialmente proarrítmico.

Capítulo 7

Líneas Futuras

El modelo de Ten Tusscher para simular el potencial de acción humano se escogió por ser un modelo ampliamente aceptado en la comunidad científica. Sin embargo, desde el año 2011 existe un nuevo modelo matemático capaz de simular el potencial de acción humano: el modelo de O'Hara-Virag-Varro-Rudy. Este modelo, sin embargo, no es capaz de reproducir correctamente la corriente de entrada de sodio, y la comunidad científica está tratando desde entonces de reformular dicha corriente para que el modelo pueda utilizarse para estudiar fenómenos que dependen críticamente de la corriente de sodio. Al ser el Síndrome de Brugada uno de estos casos, en este trabajo se decidió utilizar el modelo de Ten Tusscher, pese a ser más antiguo que el de O'Hara. En el futuro, cuando esté disponible una versión más fiable del modelo de O'Hara, se podría utilizar éste para llevar a cabo nuestro estudio.

Además, el hecho de que nuestro estudio se refiera a una célula aislada impide estudiar de manera directa la proarritmicidad del Síndrome de Brugada. Por ello, en el futuro podría desarrollarse un software que permitiera simular el comportamiento bioeléctrico de un tejido tridimensional en presencia de mutaciones típicas del Síndrome de Brugada. Hay que tener en cuenta que muchos estudios experimentales se han realizado sobre una "cuña" (wedge) de tejido ventricular que incluye endocardio, epicardio y mid-miocardio, por lo que no sería necesario en principio realizar las simulaciones en un corazón completo sino solamente en una cuña similar a la utilizada en los experimentos.

Por último, simulaciones tridimensionales permitirían también ensayar la hipótesis alternativa del Síndrome de Brugada: un enlentecimiento en la conducción en el tracto de salida del ventrículo derecho. Esta hipótesis no se ha podido probar en este trabajo por tratarse de simulaciones de célula aislada, pero podría ser objeto de un trabajo futuro.

Bibliografía

- Alonso, C. R. y col. (2001). “CARACTERÍSTICAS MACRO Y MICROSCÓPICAS DEL CORAZÓN Y GRANDES VASOS DEL COIPO (*Myocastor coypus*, Molina) DE DIFERENTES EDADES”. es. En: *Revista chilena de anatomía* 19, págs. 29-37. ISSN: 0716-9868 (vid. pág. 6).
- Autores, Varios (2009). *Fisiología cardiaca*. www.revistamedicamd.com. Accedido 28-07-2019 (vid. págs. 10, 18).
- Benson, Alan P. y col. (2007). “The canine virtual ventricular wall: A platform for dissecting pharmacological effects on propagation and arrhythmogenesis”. En: *ScienceDirect* (vid. págs. 32, 35, 36).
- Brugada, Josep, Pedro Brugada y Ramón Brugada (2013). “Sudden death in brugada syndrome and right ventricular cardiomyopathies. similarities and differences”. En: *ScienceDirect* 53, págs. 275-285 (vid. págs. 18, 19, 21).
- Brugada, Josep, Pedro Brugada, Ramon Brugada y col. (2009). “Síndrome de Brugada”. En: *revespcardiol* 62.11, págs. 1297-1315 (vid. pág. 19).
- Calvo, David y col. (2015). “Ventricular Tachycardia and Early Fibrillation in Patients With Brugada Syndrome and Ischemic Cardiomyopathy Show Predictable Frequency-Phase Properties on the Precordial ECG Consistent With the Respective Arrhythmogenic Substrate”. En: *Ahajournals* (vid. pág. 4).
- Decker y col. (2009). “Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium”. En: *PubMed* (vid. pág. 34).
- Denis Novel* (2019). Inf. téc. University of Oxford (vid. pág. 3).
- Electrocardiograma* (s.f.). Inf. téc. Mayo Clínica (vid. pág. 16).
- Ferrero, Chema (2014). *Conducción a través de los canales iónicos*. Universidad Politécnica de Valencia (vid. págs. 13-15).

García, Arturo Cuadrado (2015). *Desarrollo de un sistema para la medida de la presión de perfusión de un sistema Langendorff*. URL: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/54456/TFG%5C%20-%5C%20Cuadrado%5C%20Garc%5C%C3%5C%ADa%5C%2C%5C%20A..pdf?sequence=1> (vid. pág. 6).

Heart Anatomy (s.f.). Inf. téc. Texas Heart Institute (vid. pág. 6).

IUPS Physiome Project (2019). Inf. téc. International Union of Physiological Sciences (IUPS) (vid. pág. 3).

Monteforte, Nicola, Carlo Napolitano y Silvidia G. Priori (2012). “Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas”. En: *revespcardiol* (vid. pág. 20).

Noble, Denis (1961). “A modification of the hodgkin-huxley equations applicable to purkinje fibre action and pace-maker potentials”. En: *Nature*, págs. 317-352 (vid. pág. 3).

¿Qué es la muerte súbita? (s.f.). Inf. téc. Fundación española del corazón (FCE) (vid. pág. 21).

Raff, Hershel y Muchael Levitzky (2013). *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A (vid. págs. 18, 22).

Renú, Estefanía (2017). “ESTUDIO MEDIANTE MODELADO Y SIMULACIÓN DEL EFECTO DE LOS FÁRMACOS Y LAS MUTACIONES EN LA REGULACIÓN INTRACELULAR DEL CALCIO EN CARDIOMIOCITOS VENTRICULARES DE PERRO”. En: (vid. págs. 11, 12).

Tusscher, K. H. W. J. ten y col. (2003). “A model for human ventricular tissue”. En: *PubMed* (vid. págs. 28, 32, 35).

Yan, Gan-Xin y Charles Antzelevitch (1999). “Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation”. En: *ahajournals* (vid. pág. 18).

Parte II

Presupuesto

Capítulo 1

Presupuesto

En este capítulo del trabajo se consigue una valoración de la tasa económica, referida en euros, para llevar a cabo este proyecto final de grado. Se desarrollan los diferentes costes como: el coste de mano de obra y los computacionales, dejando de lado los vinculados con la maquetación, desplazamientos o la electricidad.

Índice de contenidos

1.1 Presupuestos parciales	3
1.1.1 Costes de mano de obra	3
1.1.2 Costes del software y hardware	4
1.1.3 Presupuesto Final	5

1.1 Presupuestos parciales

Se especifican de manera independiente los presupuestos parciales de los costes de personal, las del *software* y las del *hardware* para realizar este trabajo.

1.1.1 Costes de mano de obra

Al tratarse de un trabajo que depende especialmente del personal para la realización del código sin duda, la gran mayoría del valor económico del proyecto se debe a los costes de mano de obra.

En la Tabla 1.1 que se aprecia a continuación, se muestra una aproximación del salario que debería adquirir el personal que ha contribuido en este trabajo; en este caso trata un ingeniero biomédico, clasificado como estudiante, quien va a destinar más horas a este trabajo para su realización, es decir el autor del trabajo; y por otro lado, un doctor, que hace de papel de tutor, especializado en la temática que se está tratando con el objetivo de revisar y orientar al alumno de una buena realización de la tesis.

En el desglose (Cuadro 1.1) del jornal se muestran las horas aportadas por parte de los participantes considerándose jornada completa (8 horas diarias en los días laborales) y el coste por hora para cada uno (14.23/h para el estudiante y 27.15/hora para el tutor), que se calcula a partir de un sueldo base, siendo 1300/mes el salario de estudiante y 2600/mes para el tutor. Cabe destacar que además del salario base, según el Ministerio de empleo y Seguridad Social para el 2017, se debe integrar en el jornal dos pagas

extras durante el periodo de trabajo para ambos; de la misma forma para el importe de la calificación de la seguridad social el cual se reparte de la siguiente forma: 5.5% de seguro de desempleo, para el 23,6% de contingencias comunes, 0.2% del Fondo de Garantía Salarial (FOGASA), además el 0.6% la formación profesional y el 1.65% de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales (IT/IMS).

Nº	Código	Descripción	Horas trabajadas (h)	Precio unitario (€/h)	Total (€)
1	MO.E	Ingeniero Biomédico: Estudiante	325	14.23	4.624,75
2	MO.T	Ingeniero superior: Tutor	70	27.15	1.900,50
TOTAL					6.525,25

Cuadro 1.1: Descomposición de los costes de mano de obra

1.1.2 Costes del software y hardware

Para este trabajo se tiene en cuenta el coste computacional que requiere la realización de la tesis. Para los costes de *hardware* se tiene en cuenta que únicamente se ha utilizado un ordenador con la capacidad suficiente para ejecutar todos los programas requeridos con facilidad, incluye la licencia del sistema operativo de Windows y las posibles actualizaciones (1.2).

Nº	Código	Descripción del equipo/software	Precio (€)	Vida útil (meses)	Tiempo de uso (meses)	Total (€)
1	ME.OP	Asus X555LJ i7-5500U/8GB/1TB/15.6"	690	84	9	73,95
TOTAL						73,95

Cuadro 1.2: Descomposición de los costes del hardware

En cuanto a los costes de *software*, también se ha hecho uso del programa Matlab gracias a la Licencia de Matlab® Student que nos proporciona la universidad; y además se ha utilizado el editor gratuito de texto *online es.overleaf.com*, para efectuar la escritura de este trabajo final de grado (1.3).

Nº	Código	Descripción del equipo/software	Precio (€)	Vida útil (meses)	Tiempo de uso (meses)	Total (€)
1	ME.MLB	Licencia Matlab Studen R2018a	69	48	9	12,95
2	ME.MOF	Pack Office Hogar y Estudiantes 2019	149	48	9	27,95
3	ME.LW	Licencia Windows 10 Home	175	24	9	32,81
TOTAL						73,71

Cuadro 1.3: Descomposición de los costes del software

En ambas tablas se ha valorado el tiempo de uso de cada equipo con respecto a los 9 meses de duración del trabajo; el período de amortización y el precio de cada una de las herramientas o equipos utilizados.

1.1.3 Presupuesto Final

El presupuesto total del trabajo (Cuadro 1.4) es la suma de los costes de los presupuestos parciales comentados anteriormente.

Descripción	Coste (€)
Costes de mano de obra	6.525,25
Costes de hardware	73,95
Costes de software	73,71
Suma (PEM)	6.672,91

Cuadro 1.4: Presupuesto total del proyecto.