



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

ESTUDIO MEDIANTE SIMULACIÓN DEL ACOPLAMIENTO ELECTROMECAÁNICO EN CÉLULAS VENTRICULARES AFECTADAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

AUTORA: SOFÍA GUTIÉRREZ SANTAMARÍA
TUTORA: DRA. BEATRIZ ANA TRÉNOR GOMIS
COTUTOR: DR. JUAN FRANCISCO GÓMEZ GARCÍA

Curso Académico: 2019-20

“Algo he aprendido en una larga vida:
toda nuestra ciencia, comparada con
la realidad, es primitiva e infantil
y sin embargo es lo más valioso que tenemos”

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

A Bea,

no solo por la dirección de este trabajo sino por haberme dado la oportunidad de introducirme en el mundo de los SACs y haberme transmitido tantos conocimientos. También, por su trabajo, esfuerzo y gran dedicación.

A Juanfran y Maite,

sin los cuales este trabajo habría sido mucho más difícil. Gracias por haberme enseñado tantas herramientas que me abren más puertas en el mundo de la investigación.

A mis amigos,

por haber sido fuente de inspiración y haberme acompañado en esta etapa. En especial, a Marta y Silvia, por su paciencia y fidelidad.

A mi hermano,

por enseñarme a perseguir mis sueños y no rendirme nunca.

A mis padres,

por el apoyo en cada proyecto de mi vida y ser el espejo donde mirarme. Por sus consejos, cariño e incondicionalidad.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de defunción en todo el mundo según la OMS. La insuficiencia cardíaca es una de ellas y se caracteriza por la incapacidad del corazón para bombear la sangre suficiente a todo el cuerpo. Para el estudio de esta enfermedad se utiliza la simulación bioeléctrica computacional pues posibilita el estudio de cambios electrofisiológicos bajo determinadas condiciones. Este trabajo se centra en el acoplamiento electromecánico en células ventriculares a partir de los canales iónicos activados por estiramiento (SACs) y del calcio. Para ello, se utiliza el modelo electrofisiológico de potencial de acción (PA) de O'Hara et al., en el que se incluye la formulación de las corrientes a través de los SACs de Pueyo et al., y el modelo mecánico de Land et al. Los resultados muestran el acortamiento del PA debido a la activación de los SACs, así como el aumento de la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$) en comparación con el modelo de O'Hara et al. Asimismo, se evidencia que la fuerza activa es mayor con la incorporación de los SACs en células epicárdicas; en cambio, la fuerza pasiva es independiente del tejido cardíaco. En cuanto al análisis de sensibilidad del modelo de insuficiencia cardíaca para una célula epicárdica, se constata que al cambiar la conductancia de los SACs de activación instantánea de 0.01 a 0.006 nS/pF la fuerza activa disminuye; que cuanto menor es la $[Ca^{2+}]_{T50}$, mayor es la fuerza activa y menor la $[Ca^{2+}]_i$; y que la fuerza activa es mucho mayor con el remodelado de epicardio. Para todos estos resultados se han aportado nuevas hipótesis que deberían ser estudiadas en trabajos futuros.

Palabras Clave: insuficiencia cardíaca, modelo computacional, cardiomiocito, acoplamiento electromecánico, canales iónicos activados por estiramiento, potencial de acción, calcio, fuerza activa.

RESUM

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de defunció a tot el món segons l'OMS. La Insuficiència Cardíaca és una d'elles i es caracteritza per la incapacitat del cor per a bombar la sang suficient a tot el cos. Per a l'estudi d'aquesta malaltia s'utilitza la simulació bioelèctrica computacional perquè possibilita l'estudi de canvis electrofisiològics baix determinades condicions. Aquest treball es centra en l'acoblament electromecànic en cèl·lules ventriculares a partir dels canals iònics activats per estirament (SACs) i del calci. Per a això s'utilitza el model electrofisiològic de potencial d'acció (PA) d'O'Hara et al., en el qual s'inclou la formulació dels corrents a través dels SACs de Pueyo et al., i el model mecànic de Land et al. Els resultats mostren l'acortament del PA a causa de l'activació dels SACs, així com l'augment de la concentració intracel·lular de calci ($[Ca^{2+}]_i$) en comparació amb el model d'O'Hara et al. Així mateix, s'evidencia que la força activa és major amb la incorporació dels SACs en cèl·lules epicàrdiques; en canvi, la força passiva és independent del teixit cardíac. Quant a l'anàlisi de sensibilitat del model d'insuficiència cardíaca per a una cèl·lula epicàrdica, es constata que en canviar la conductància dels SACs d'activació instantània de 0.01 a 0.006 nS/pF la força activa disminueix; que quant menor és la $[Ca^{2+}]_{T50}$, major és la força activa i menor la $[Ca^{2+}]_i$; i que la força activa és molt major amb el remodelat d'epicardi. Per a tots aquests resultats s'han aportat noves hipòtesis que haurien de ser estudiades en treballs futurs.

Paraules clau: insuficiència cardíaca, model computacional, cardiomiòcit, acoplament electromecànic, canals iònics activats per estirament, potencial d'acció, calci, força activa.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide according to the WHO. Heart Failure is one of them and is characterized by the heart's inability to pump enough blood throughout the body. For the study of this disease, bioelectric computational simulation is used since it allows the study of electrophysiological changes under certain conditions. This work focuses on the electromechanical coupling in ventricular cells from stretch activated ion channels (SACs) and calcium. For this purpose, the O'Hara et al. electrophysiological model of the ventricular action potential (AP), in combination with the formulation of the currents through the SACs by Pueyo et al., and the Land et al. mechanical model are used. The results show the shortening of the AP due to the activation of the SACs, as well as the increase of the intracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]_i$) compared to O'Hara's et al. model. Likewise, it is shown that the active force is higher with the incorporation of the SACs into epicardial cells; in contrast, the passive force is independent of the cardiac tissue. As for the sensitivity analysis of the heart failure model for an epicardial cell, it was found that by changing the conductance of the instantaneously activating SACs from 0.01 to 0.006 nS/pF the active force decreases; that the lower the $[Ca^{2+}]_{T50}$, the higher the active force and the lower the $[Ca^{2+}]_i$; and that the active force is much higher with epicardial remodeling. For all these results, new hypotheses have been provided that should be studied in future work.

Keywords: heart failure, computational model, cardiomyocyte, electromechanical coupling, stretch activated ion channels, action potential, calcium, active force.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del corazón.....	4
Figura 2. Arterias y venas del corazón.....	5
Figura 3. Nervios simpáticos y parasimpáticos del corazón.....	5
Figura 4. Estructura microscópica de una miofibrilla.....	6
Figura 5. Sarcómero	7
Figura 6. Redes de túbulos T	7
Figura 7. Modelo de electrofisiología celular	8
Figura 8. Las cinco fases del potencial de acción y sus flujos iónicos	9
Figura 9. Sistema eléctrico del corazón.....	11
Figura 10. Circulación mayor y menor	12
Figura 11. Sístole y diástole	13
Figura 12. Esquema de la relación electrofisiológica y mecánica del corazón.....	14
Figura 13. Corazón normal y corazón con IC, respectivamente.....	14
Figura 14. Modelo eléctrico de una célula	16
Figura 15. Diagrama esquemático del modelo de un miocito ventricular humano	19
Figura 16. Relación corriente-voltaje de I_{K0} medido experimentalmente (o) y curva ajustada (línea sólida)	20
Figura 17. Modelo pasivo viscoelástico.....	20
Figura 18. Modelo de tensión activa	21
Figura 19. Estado B del modelo de tensión activa	22
Figura 20. Estados U, W y S del modelo de tensión activa.....	22
Figura 21. Relación entre la longitud del sarcómero y la fuerza de contracción	23
Figura 22. Fuerza de contracción dependiente del ratio de extensión.....	23
Figura 23. Parámetros que especificar en el main	24
Figura 24. Código y representación de λ variable	25
Figura 25. Representación de λ variable	25
Figura 26. Código de las corrientes de los SACs	26
Figura 27. Código de las concentraciones intracelulares de Na^+ , K^+ y Ca^{2+}	26
Figura 28. Código del efecto que produce la sensibilidad de la TnC al Ca^{2+} en la electrofisiología	27

Figura 29. Remodelado iónico para simular IC.....	27
Figura 30. Conexión con el BSC	28
Figura 31. Consola de comandos BSC.....	29
Figura 32. Archivos dentro de la carpeta exmedi.....	30
Figura 33. Concentraciones de Na ⁺ y K ⁺ modificadas.....	30
Figura 34. Llamada al archivo exm_ohaland_calcium.f90	31
Figura 35. Cálculo de la concentración de Ca ²⁺ y de las corrientes de los SACs.....	31
Figura 36. Archivos dentro de la carpeta cube_EP-CSM_bidir_lambda_SAC_SOFIA.....	31
Figura 37. A) Elección del número de latidos y su longitud. B) Activación del campo “sofia”	32
Figura 38. Interfaz de la aplicación WinSCP	32
Figura 39. Descarga de la simulación con la aplicación WinSCP	33
Figura 40. Código que modificar a la hora de lanzar una simulación o descargarla	33
Figura 41. Ajuste de Pueyo et al. (2016) y de este modificado a partir de los datos de Isenberg et al. (2003)	34
Figura 42. Comparativa del APD90 entre Pueyo modificado (izquierda) y Pueyo et al. (2016) (derecha) para una célula ventricular endocárdica, con modificación de la concentración de K ⁺ únicamente y para $\lambda = 1.1$	39
Figura 43. Último PA para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha).....	42
Figura 44. Evolución del APD90 para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	42
Figura 45. Último transitorio de Ca ²⁺ para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	43
Figura 46. Última Isac total para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	43
Figura 47. Última fuerza total para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	43
Figura 48. Último PA para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	46
Figura 49. Evolución del APD90 para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	46
Figura 50. Último transitorio de Ca ²⁺ para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	47
Figura 51. Última Isac total para λ variable en endocardio y epicardio	47
Figura 52. Última fuerza total para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	47
Figura 53. Última fuerza activa y pasiva para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha)	48

Figura 54. Fuerza activa para el remodelado endocárdico (izquierda) y epicárdico (derecha)	50
Figura 55. Fuerza activa para el remodelado endocárdico (izquierda) y epicárdico (derecha)	51
Figura 56. $[Ca^{2+}]_i$ para el remodelado endocárdico (izquierda) y epicárdico (derecha).....	51
Figura 57. Representación de un trozo de tejido endocárdico mediante ParaView	52
Figura 58. Potencial de acción en el nodo seleccionado.....	53
Figura 59. Fase de reposo.....	53
Figura 60. Fase de despolarización.....	54
Figura 61. Fase de meseta	54
Figura 62. Fase de repolarización en estadio inicial.....	55
Figura 63. Fase de repolarización en estadio intermedio	55
Figura 64. Fase de repolarización en estadio final	56
Figura 65. Isac total a lo largo del tiempo	56
Figura 66. Zoom, de izquierda a derecha, de la Isac total a lo largo del tiempo.....	57

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Remodelado electrofisiológico	27
Tabla 2. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}	35
Tabla 3. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}	36
Tabla 4. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}	36
Tabla 5. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}	36
Tabla 6. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de la concentración de K^+	36
Tabla 7. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de la concentración de K^+	37
Tabla 8. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de la concentración de K^+	37
Tabla 9. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de la concentración de K^+	37
Tabla 10. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica sin la variación de las concentraciones	37
Tabla 11. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica sin la variación de las concentraciones	38
Tabla 12. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica sin la variación de las concentraciones	38
Tabla 13. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica sin la variación de las concentraciones	38
Tabla 14. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los Isac para una célula endocárdica	40
Tabla 15. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los Isac para una célula epicárdica	41
Tabla 16. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula endocárdica	41
Tabla 17. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula epicárdica	41
Tabla 18. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con λ variable	44

Tabla 19. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con λ variable	44
Tabla 20. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los Isac para una célula endocárdica con λ variable	45
Tabla 21. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los Isac para una célula epicárdica con λ variable.....	45
Tabla 22. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula endocárdica con λ variable.....	45
Tabla 23. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula epicárdica con λ variable.....	46
Tabla 24. Análisis de sensibilidad de IC para $G_{sac_ns} = 0.006$ nS/pF y con remodelado electrofisiológico endocárdico.....	49
Tabla 25. Análisis de sensibilidad de IC para $[Ca^{2+}]_{T50}$ variable y con remodelado electrofisiológico endocárdico.....	49
Tabla 26. Análisis de sensibilidad de IC para $G_{sac_ns} = 0.006$ nS/pF y con remodelado electrofisiológico epicárdico	50
Tabla 27. Análisis de sensibilidad de IC para $[Ca^{2+}]_{T50}$ variable y con remodelado electrofisiológico epicárdico	50
Tabla 28. Coste de personal desglosado por individuos implicados en el trabajo	63
Tabla 29. Coste del hardware desglosado.....	64
Tabla 30. Coste del software desglosado.....	64
Tabla 31. Coste total del proyecto	64

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

APD90	Duración del potencial de acción al 90% de la repolarización correspondiente
B	Estado de bloqueo del modelo de tensión activa
BSC	Centro de Supercomputación de Barcelona
C_m	Condensador que representa a la membrana celular
Ca^{2+}	Calcio
CL	Duración del ciclo cardíaco (<i>Cycle Length</i>)
E_x	Potencial de reposo de cada ion
ECC	Acoplamiento excitación-contracción (<i>Excitation Contraction Coupling</i>)
f_x	Probabilidad de apertura del canal
F	Constante de Faraday
F_d	Parámetro del modelo pasivo viscoelástico
F_1	Parámetro del modelo pasivo viscoelástico
F_2	Parámetro del modelo pasivo viscoelástico
g_{Ko}	Conductancia de los SACs atravesados por una corriente rectificadora de K^+
g_{ns}	Conductancia de los SACs de activación instantánea
g_x	Conductancia de cada canal iónico
HF	Insuficiencia cardíaca
$I_{b,i,c}$	Corriente de bombas, intercambiadores y cotransportadores
I_c	Corriente del condensador de membrana
I_{Ko}	Corriente específica de los SACs
I_{ns}	Corriente no específica de los SACs
I_{NCX}	Corriente del intercambiador Na^+-Ca^{2+}
I_{stim}	Corriente de estimulación externa
I_{SERCA}	Corriente del retículo sarcoplásmico
I_x	Corriente que pasa por cada canal iónico
IC	Insuficiencia cardíaca
JSR	Retículo sarcoplásmico de unión
K^+	Potasio
lpm	Latidos por minuto

MEF	Retroalimentación mecanoeléctrica (<i>Mechanoelectric Feedback</i>)
MYO	Sarcoplasma
n_{Tm}	Coefficiente de Hill de activación cooperativa
N_x	Número de canales de la familia
Na^+	Sodio
NSR	Red del retículo sarcoplásmico
OMS	Organización Mundial de la Salud
P_i	Fosfato inorgánico
PA	Potencial de acción
R	Constante de los gases ideales
S	Estado de generación de fuerza del modelo de tensión activa
SACs	Canales Iónicos Activados por Estiramiento (<i>Stretch Activated Channels</i>)
SS	Subespacio
T	Temperatura
T_A	Tensión activa
T_{ref}	Tensión máxima
TnC	Troponina C
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
U	Estado de los puentes cruzados sin unir del modelo de tensión activa
V_e	Potencial de membrana extracelular
V_i	Potencial de membrana intracelular
V_m	Potencial de membrana
$V_{máx}$	Potencial máximo
V_r	Potencial de inversión o de equilibrio
V_{reposo}	Potencial de reposo
W	Estado previo al golpe de energía del modelo de tensión activa
z_x	Carga del ion
γ_x	Conductancia unitaria
ζ_w	Estado adicional del modelo de tensión activa

ζ_s	Estado adicional del modelo de tensión activa
λ	Ratio de extensión de la longitud del sarcómero
$[X]_i$	Concentración intracelular
$[X]_e$	Concentración extracelular
$[Ca^{2+}]_{T50}$	$[Ca^{2+}]$ en la mitad de la fase de activación (unión del Ca^{2+} con la TnC)
$[Ca^{2+}]_{T50}^{ref}$	$[Ca^{2+}]_{T50}$ de referencia

ÍNDICE

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

ÍNDICE DE LA MEMORIA

RESUMEN.....	I
RESUM	II
ABSTRACT	III
LISTA DE FIGURAS.....	IV
LISTA DE TABLAS.....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	IX
ÍNDICE.....	XII
CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	1
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. ANATOMÍA DEL CORAZÓN	3
2.1.1. Anatomía macroscópica interna.....	3
2.1.2. Anatomía macroscópica externa.....	4
2.1.3. Anatomía microscópica	5
2.2. FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN	8
2.2.1. Electrofisiología	8
2.2.2. Potencial de acción.....	8
2.2.3. Propagación del potencial de acción.....	10
2.2.4. Sistema eléctrico del corazón.....	10
2.2.5. Sistema cardiovascular	11
2.2.6. Ciclo cardíaco.....	12
2.3. ACOPLAMIENTO ELECTROMECAÁNICO	13
2.4. PATOLOGÍA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA	14
2.5. MODELADO CARDÍACO UNICELULAR	15
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	17
CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL MODELO COMPUTACIONAL.....	18
4.1. MODELOS COMPUTACIONALES OD	18
4.1.1. Modelo de O’Hara et al. (2011)	18
4.1.2. Modelo de Land et al. (2017)	20
4.1.3. Acoplamiento de los modelos de O’Hara et al. (2011) y Land et al. (2017)	24

4.1.4. Modelado de insuficiencia cardíaca	27
4.2. MODELO COMPUTACIONAL 3D.....	28
CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
5.1. CONSIDERACIONES INICIALES.....	34
5.1.1. Formulación Isac conforme Pueyo et al. (2016).....	34
5.1.2. Modificación de Isac formulada por Pueyo et al. (2016).....	34
5.2. ESTUDIO CON LAMBDA FIJA	35
5.2.1. Estudio de la influencia de Isac.....	35
5.2.2. Estudio de la influencia de Isac junto con el modelo mecánico.....	40
5.3. ESTUDIO CON LAMBDA VARIABLE	44
5.3.1. Estudio de la influencia de Isac.....	44
5.3.2. Estudio de la influencia de Isac junto con el modelo mecánico.....	45
5.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL MODELO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	49
5.5. RESULTADOS SIMULACIONES 3D.....	52
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	58
CAPÍTULO 7. LÍNEAS FUTURAS	60
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA	61

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

COSTE DE PERSONAL	63
COSTE DE EJECUCIÓN	63
COSTE TOTAL DEL PROYECTO.....	64

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares
afectadas de insuficiencia cardíaca

MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN, ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de defunción en todo el mundo (Organización Mundial de la Salud, 2018). De ahí surge la necesidad de estudiar y conocer con más profundidad el funcionamiento del corazón, de descubrir todas las relaciones que se dan en él -aunque sean a escala muy pequeña- y de descifrar al completo la compleja maquinaria de este órgano de vital importancia.

En este trabajo se aborda una relación en concreto: el acoplamiento electromecánico. Si bien hoy en día sigue siendo campo de estudio, este tema inquieta a los científicos desde el siglo XIX. En ese siglo ya se narran los efectos mecánicos sobre el ritmo cardíaco (Meola, 1879) (Nélaton, 1876) y, pocos años después, se demuestra por primera vez la existencia de la retroalimentación mecanoeléctrica (Bainbridge, 1915). Además, Klaus Deck demostró que los potenciales máximos -tanto sistólicos como diastólicos- se acortan a causa del estiramiento y que este estiramiento también provoca un aumento en la frecuencia de despolarización del nodo sinusal (Deck, 1964). Casi al mismo tiempo, se constató que el estiramiento induce una actividad marcapasos regular de manera indirecta (Kaufmann & Teófilo, 1967). No obstante, no fue hasta finales del siglo XX y principios del XXI cuando se descubrieron las corrientes de membrana causadas por la activación de los canales iónicos activados por el estiramiento (SACs) (Kohl et al., 2011). En la actualidad, estos canales son uno de los principales mecanotransductores del estímulo mecánico a nivel celular (Hu & Sachs, 1997) (Von Lewinski et al., 2003). Asimismo, hoy en día existe gran evidencia científica de que varios factores mecánicos pueden ser arritmogénicos (Taggart, 1996).

Precisamente en este trabajo se estudia el efecto de la retroalimentación electromecánica en la enfermedad de insuficiencia cardíaca. Aunque tradicionalmente este tipo de estudios se han desarrollado en su totalidad mediante experimentación animal, hoy en día se cuenta con herramientas complementarias a la investigación experimental tales como el modelado matemático y la simulación computacional. Esto reduce enormemente el número de animales sacrificados en el campo de investigación, lo cual no solo conlleva beneficios éticos sino también económicos. Además, otra ventaja que brindan estos modelos es que permiten predecir respuestas en condiciones que a menudo son difíciles de reproducir en experimentos. Para modelar el corazón se hace una analogía con circuitos eléctricos, existiendo a día de hoy múltiples modelos matemáticos que simulan la actividad cardíaca. Sin embargo, en la mayoría de ellos no están incluidos los SACs ni está implementada la retroalimentación electromecánica.

Por todo lo mencionado anteriormente, cuando se me propuso realizar el Trabajo Final de Grado sobre el estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca me pareció un gran reto, no solo por la magnitud del trabajo sino por la enorme importancia que supone a nivel científico y social. Cabe mencionar que contaba con la experiencia de la Dra. Beatriz Ana Trénor en el desarrollo de modelos celulares y en la investigación de patologías como la insuficiencia cardíaca, lo cual ha sido determinante para realizar un trabajo impecable.

Por último, este trabajo se enmarca en el campo de la Ingeniería Biomédica; de hecho, cumple varias de las competencias descritas en el título del Grado en Ingeniería Biomédica impartido por la Universidad Politécnica de Valencia. Algunas de las más relevantes son la competencia general 2: “Capacidad para adquirir, analizar, interpretar y gestionar información” y la competencia específica 5: “Capacidad de desarrollar, programar y aplicar métodos matemáticos en el análisis, la modelización y la simulación del funcionamiento de los seres vivos y de los sistemas y procesos utilizados en biología y medicina”.

CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN

2.1. ANATOMÍA DEL CORAZÓN

El corazón está situado en la cavidad torácica, delante de la columna vertebral, la aorta y el esófago y detrás del esternón. El corazón se apoya en el diafragma y a sus lados se encuentran los pulmones. El peso de este órgano depende de la edad, el tamaño y el propio peso de la persona; no obstante, el peso del corazón propio de una persona de estatura media es de 250 g.

Envolviendo al corazón está el pericardio, formado por una doble membrana. La más próxima al corazón es el pericardio visceral y la otra es el pericardio parietal, fijada a los vasos que salen del corazón y unida mediante ligamentos al diafragma, la columna vertebral y la pleura pulmonar. Entre ambas capas se encuentra un líquido que funciona como lubricante para evitar el roce entre las dos hojas del pericardio (Aragoncillo Ballesteros, 2009).

2.1.1. Anatomía macroscópica interna

El corazón consta de cuatro cámaras: aurícula derecha, aurícula izquierda, ventrículo derecho y ventrículo izquierdo. Las cámaras superiores son las aurículas, las cuales reciben la sangre que llega al corazón, y las inferiores son los ventrículos, encargados de impulsar la sangre -recibida de las aurículas- a los pulmones o al resto del cuerpo.

En condiciones normales, las cavidades derechas no se comunican con las izquierdas debido a que se encuentran separadas por dos tabiques musculares: tabique interauricular e interventricular. Sin embargo, las aurículas y los ventrículos de cada lado sí lo hacen, mediante válvulas auriculoventriculares que permiten el paso de la sangre de las aurículas a los ventrículos, pero imposibilitan su retorno. Entre la aurícula y el ventrículo derecho está la válvula tricúspide y entre la aurícula y el ventrículo izquierdo, la válvula mitral. Ambas constan de un anillo que las fija al orificio que hay entre las dos cavidades -aurícula y ventrículo- y, a partir de este, nacen los velos, de cuyo borde surgen unas cuerdas tendinosas que se insertan en la musculatura del ventrículo. Los ventrículos tienen diversos músculos, llamados papilares, donde las válvulas se anclan. Asimismo, hay que mencionar que la válvula tricúspide tiene tres velos, mientras que la mitral tan solo tiene dos.

La pared cardíaca se puede dividir en tres capas: epicardio, miocardio y endocardio. El epicardio es la capa más externa del corazón, siendo la misma capa que la del pericardio. El miocardio es el tejido muscular propiamente dicho y está situado por debajo del epicardio. El endocardio es la membrana que recubre el interior del corazón y está en contacto directo con él. Además, alrededor de todo el corazón se encuentra el pericardio parietal que transmite presiones de la cavidad torácica al órgano en cuestión y lo aísla del resto de cavidades, otorgándole de esta manera cierta protección. Cabe resaltar que los ventrículos tienen un grosor de la capa muscular notoriamente superior al de las aurículas, siendo el ventrículo izquierdo mucho más grueso que el derecho ya que es el encargado de impulsar la sangre a través de la válvula aórtica hacia el resto del cuerpo (Gordon Betts et al., 2013).

2.1.2. Anatomía macroscópica externa

Tal y como se puede observar en la figura 1, el corazón tiene forma de cono invertido con la punta, llamada ápex, hacia la izquierda. En la base están los vasos sanguíneos que sacan la sangre del corazón y la devuelven. Los primeros son las arterias: pulmonar -va del ventrículo derecho a los pulmones- y aorta -sale del ventrículo izquierdo. Los segundos son las venas: cavas -superior e inferior- y pulmonares. Las venas cavas son aquellas que van a parar a la aurícula derecha y las venas pulmonares son las que desembocan en la aurícula izquierda.

Para mantener el flujo de la sangre en la dirección correcta, el corazón tiene dos válvulas semilunares, además de las válvulas mitral y tricúspide mencionadas anteriormente. Una en la unión del ventrículo derecho y la arteria pulmonar -válvula pulmonar- y otra entre el ventrículo derecho y la arteria aorta -válvula aórtica.

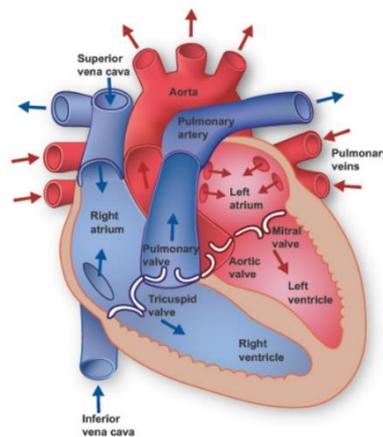


Figura 1. Anatomía del corazón. Fuente:

<https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/heart-anatomy/>

Además, al corazón, como a todo músculo, le tiene que llegar un aporte de oxígeno y nutrientes. Las arterias coronarias son las encargadas de esta función, llevar sangre al músculo cardíaco; por otro lado, las venas coronarias son las encargadas de llevarse las sustancias de desecho. A continuación, en la figura 2, se puede observar como las arterias coronarias nacen en la aorta y siguen un recorrido determinado. La arteria coronaria izquierda se divide en la arteria descendente anterior izquierda, la circunfleja y a veces una arteria intermedia. La arteria descendente anterior izquierda viaja por el surco interventricular anterior, llegando a la punta del corazón en algunos casos. En cuanto a la arteria derecha, esta transcurre por el surco auriculoventricular sobre el lado derecho del corazón.

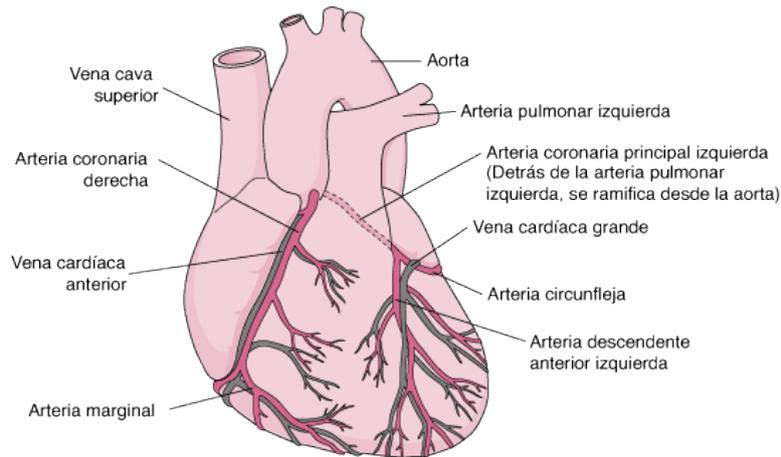


Figura 2. Arterias y venas del corazón. Fuente:

https://www.merckmanuals.com/es-pr/hogar/multimedia/figure/cvs_supplying_the_heart_blood_es

Asimismo, el corazón está inervado por fibras nerviosas autónomas de los sistemas simpáticos y parasimpáticos que forman el plexo cardíaco, tal y como se muestra en la figura 3. Este inerva el tejido de conducción, los vasos sanguíneos coronarios y el miocardio. Las fibras simpáticas derivan de los segmentos medulares cervical y torácico, mientras que las parasimpáticas proceden de los nervios vagos o X par craneal.

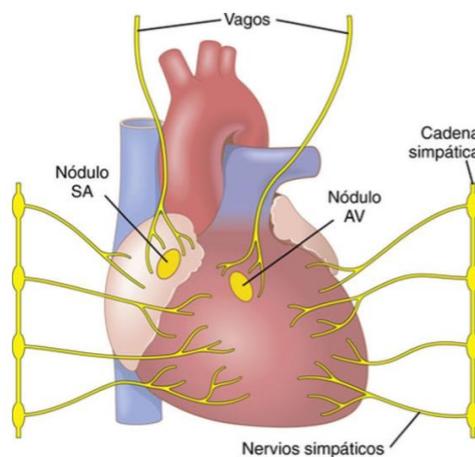


Figura 3. Nervios simpáticos y parasimpáticos del corazón. Fuente:

<https://tare4s.wordpress.com/author/deylamoreno21/>

2.1.3. Anatomía microscópica

La fibra muscular cardíaca está formada por la unión de varias células llamadas cardiomiocitos. El músculo cardíaco generalmente funciona involuntaria y rítmicamente ya que el tejido muscular estriado cardíaco le permite contraerse y así bombear sangre.

Los cardiomiocitos no tienen continuidad entre los sarcoplasmas de dos células ya que estas son separadas por un disco intercalar, el cual permite la propagación de corrientes de una célula a la

siguiente. Los discos intercalados constan de tres complejos principales de unión: desmosomas, uniones adherentes y uniones gap. Estas últimas son esenciales para el acoplamiento químico y eléctrico de las células vecinas, mientras que los desmosomas y las uniones adherentes constituyen las uniones intercelulares mecánicas en los cardiomiocitos.

Estas células, mononucleadas y con morfología estrellada, se ramifican formando estructuras tridimensionales en forma de red. Esto se debe a que esta disposición les proporciona más fuerza y potencia contráctil.

Dentro del citoplasma de los miocitos cardíacos existen unas estructuras llamadas miofibrillas que les dan la propiedad de contracción y de elasticidad. En estas se puede observar la estriación ya que están formadas por distintas unidades repetitivas llamadas sarcómeros, los cuales representan unidades contráctiles básicas. Los sarcómeros están compuestos de filamentos gruesos, compuestos a su vez de miosina, y delgados, compuestos por actina, tropomiosina y troponina. En la siguiente figura se observa la estructura de una miofibrilla, así como la composición de los filamentos gruesos y delgados.

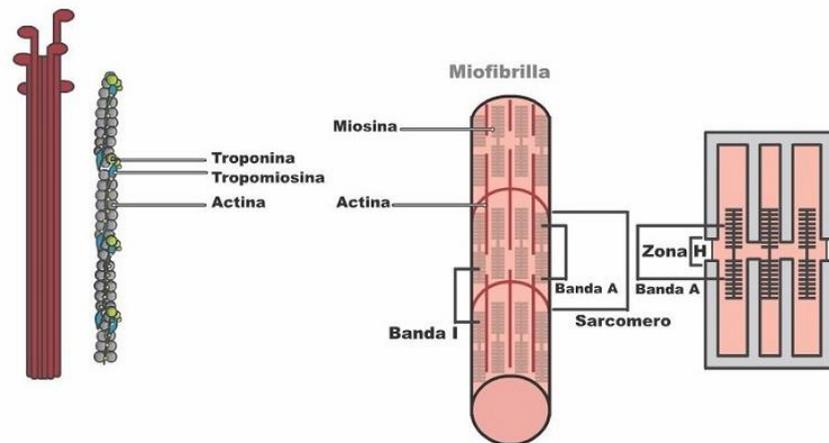


Figura 4. Estructura microscópica de una miofibrilla. Fuente:

http://uapas2.bunam.unam.mx/ciencias/estructura_microscopica_musculo/

Tal y como se puede observar en la figura 5, un sarcómero se define como el segmento entre dos líneas Z vecinas. Alrededor de la línea Z, está la región de la banda I que es la zona de filamentos delgados y después de esta aparece la banda A que contiene toda la longitud de un solo filamento grueso. Dentro de la banda A, hay una región más pálida llamada zona H. La banda H es la zona de los filamentos gruesos que no está superpuesta por los filamentos delgados. Dentro de la zona H hay una delgada línea M, el disco medio del sarcómero formado por elementos de conectores del citoesqueleto.

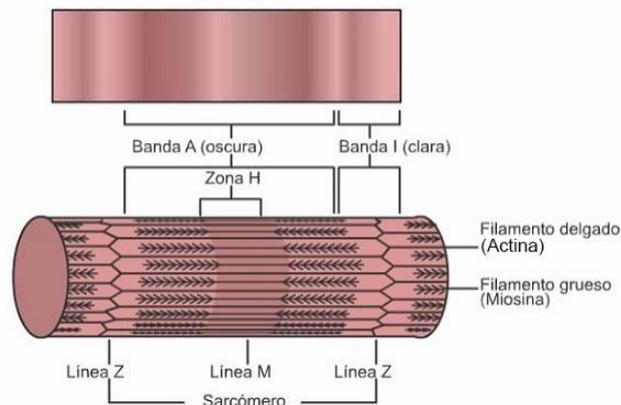


Figura 5. Sarcómero. Fuente:

http://uapas2.bunam.unam.mx/ciencias/estructura_microscopica_musculo/

Cabe destacar que en las fibras musculares también existen unas estructuras llamadas túbulos T que permiten que la corriente sea retransmitida simultáneamente al centro de cada célula. Esto produce una fuerza instantánea más grande desencadenando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico cerca de todos los sarcómeros simultáneamente. Cada túbulo corre paralelo a los canales del retículo sarcoplásmico y cada miofibrilla está rodeada por una red de este, tal y como muestra la figura 6.

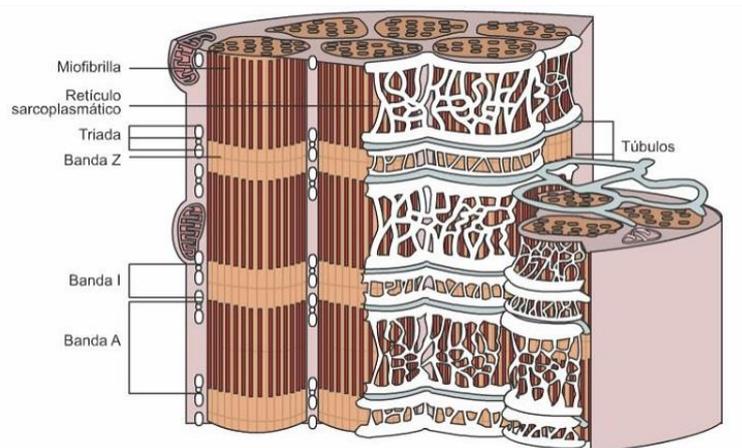


Figura 6. Redes de túbulos T. Fuente:

http://uapas2.bunam.unam.mx/ciencias/estructura_microscopica_musculo/

2.2. FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN

2.2.1. Electrofisiología

La contracción del corazón está marcada por señales eléctricas que despolarizan los cardiomiocitos. Existe un potencial eléctrico de membrana celular, debido a las diferentes concentraciones de iones en el espacio intracelular y extracelular.

Tal y como se puede observar en la figura 7, los principales iones que intervienen en este potencial eléctrico son: K^+ , Na^+ y Ca^{2+} . Estos son capaces de atravesar la membrana a través de canales semipermeables durante un potencial de acción (PA). La apertura o cierre de estos canales depende, entre otros, del potencial de membrana y la fuerza mecánica.

El potencial de membrana de una célula en reposo es de -80 mV aproximadamente. Esto nos indica que la distribución de iones dentro de la célula tiene un balance negativo de iones en comparación con fuera de la célula. A continuación, se puede ver la ecuación del potencial de membrana (V_m) donde V_i hace referencia a potencial de membrana intracelular y V_e al extracelular.

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

Para mantener esta fase de reposo, la membrana celular tiene bombas de iones. Estas son proteínas transmembrana que conducen activamente los iones contra la difusión. Por ejemplo, la bomba Na^+-K^+ por cada dos iones de K^+ que mete, saca tres de Na^+ ; por lo que desplaza un portador de carga positiva al medio extracelular. Otro ejemplo es la bomba de un solo ion como la bomba de Ca^{2+} que se encarga de sacar Ca^{2+} del interior al exterior de la célula.

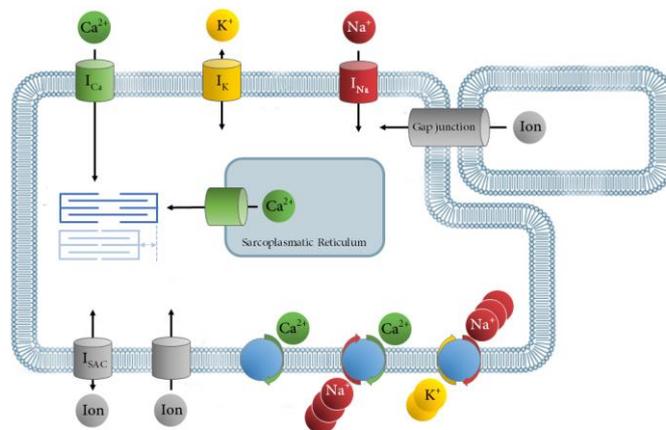


Figura 7. Modelo de electrofisiología celular. Fuente: (Larissa Hütter, 2019)

2.2.2. Potencial de acción

Cuando llega un impulso a una fibra muscular se producen unos cambios en la permeabilidad de la membrana celular a determinados iones, llamado potencial de acción, lo que provoca la contracción del músculo cardíaco. El PA cardíaco dura 150-300 ms y se pueden diferenciar cinco fases en este proceso, tal y como se refleja en la figura 8.

- Despolarización: se parte de un estado de reposo en el cual el potencial de membrana es negativo, como ya bien se ha mencionado. Al recibir un estímulo, el potencial de membrana del cardiomiocito aumenta hasta superar un umbral -alrededor de -60 mV- y se abren los canales de Na^+ . Cuando se abren los primeros canales empieza a entrar Na^+ por difusión, lo cual hace que aumente el potencial intracelular y, por ende, aumente el potencial de membrana. Cuando el V_m alcanza -40 mV se abren los canales de Ca^{2+} tipo L y entra Ca^{2+} por difusión. Esta fase -despolarización- sucede muy rápidamente ya que las compuertas de activación de los canales de Na^+ son muy rápidas, dado que son muy sensibles al voltaje. En esta fase el potencial de membrana llega alrededor de 20 mV.
- Espiga: el cierre de las compuertas de inactivación del Na^+ , poco después de la entrada de este ion y el aumento del V_m , y la salida de K^+ provocan una repolarización rápida y corta.
- Meseta: el potencial de membrana se mantiene estable dado que, a pesar de la salida de K^+ , los iones de Ca^{2+} siguen entrando ya que las compuertas de inactivación de estos canales son muy lentas.
- Repolarización: una vez se cierran las compuertas de los canales de Ca^{2+} , el potencial de membrana disminuye debido a la salida de los iones K^+ . Después de esta fase hay un periodo refractario, en el cual la célula no es capaz de excitarse, por lo que no es posible que se desencadene un nuevo PA. Este periodo tiene una primera etapa en la que de ninguna manera se excitará a la célula -periodo refractario absoluto- y una segunda en la que la célula sí podría llegar a ser excitada con un estímulo intenso o largo en el tiempo -periodo refractario relativo.
- Reposo: cuando el potencial ha disminuido lo suficiente, se cierran las compuertas de activación de los canales de K^+ . Así pues, la célula vuelve al estado de reposo.

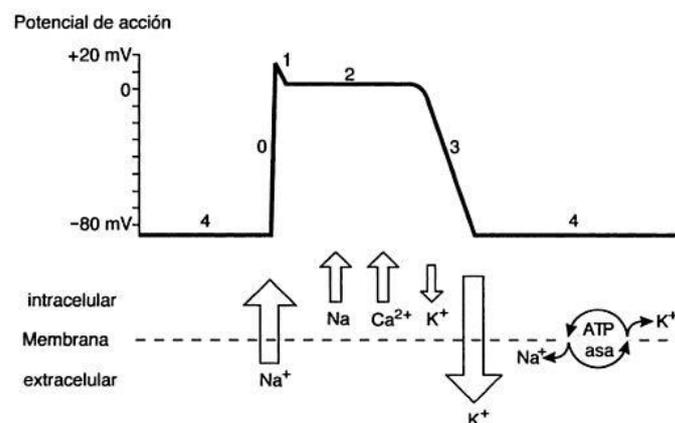


Figura 8. Las cinco fases del potencial de acción y sus flujos iónicos. Fuente:

<https://anapaoar.wordpress.com/2013/02/10/como-functiona-el-corazon/>

Cabe destacar que la pendiente de subida del PA y el umbral de disparo influyen notablemente en el ritmo cardíaco. Cuanto mayor pendiente de subida, antes se alcanza el umbral y mayor será la frecuencia del latido cardíaco (Tortosa i Moreno, 2015).

La caracterización de los potenciales de acción ofrece un gran abanico de parámetros que se pueden cuantificar fácilmente, algunos de los más utilizados son:

- Potencial máximo ($V_{m\acute{a}x}$).
- Potencial de reposo ($V_{reposito}$).
- Duración del PA al 90% de la repolarización correspondiente (APD90).

2.2.3. Propagación del potencial de acción

El PA de una célula depende tanto de los canales de la célula como de la corriente axial, debido a la conexión con las células vecinas. Por ello, el potencial de una célula perteneciente a un tejido es diferente al de una célula aislada. En ambas, la despolarización es muy rápida, la repolarización es más lenta y la configuración es de espiga-domo. Sin embargo, el potencial es mayor en una célula aislada porque el flujo entre células vecinas tiene una corriente de atenuación.

Para entender mejor lo expuesto anteriormente, cuando una célula es excitada, el impulso es transmitido a su célula vecina. Al aumentar el potencial de membrana en la despolarización y producirse un cambio de polaridad en la célula, los iones positivos tienden a ir a la célula vecina dado su menor potencial. Esto basta para elevar el potencial de membrana de la siguiente célula hasta el potencial umbral, donde ya se desencadena un nuevo PA.

2.2.4. Sistema eléctrico del corazón

Un esquema del sistema eléctrico del corazón se puede observar en la figura 9, donde el nodo sinusal o sinoauricular es el encargado de originar los impulsos de manera automática y periódica, a una frecuencia de 60-100 lpm. Los potenciales generados provocan corrientes axiales que van estimulando los cardiomiocitos del miocardio auricular -vía internodular-, provocando su despolarización y disparo de potenciales de acción que se propagan hacia la zona del anillo auriculoventricular. Como ya se ha visto, esta despolarización da lugar a la sístole auricular.

Los potenciales se propagan hacia los ventrículos, a partir de las ya mencionadas vías internodales, hasta llegar al nodo auriculoventricular. Este nodo es capaz de generar impulsos en el caso de que fallase el nodo sinusal a una frecuencia de 40-80 lpm. A continuación, se conecta con el haz de His, constituido por fibras de conducción especializadas que conducen los impulsos de las aurículas a los ventrículos. Puede generar impulsos de 25-40 lpm (Moreno De La Cruz, 2019).

Después del haz de His, se propaga por las fibras de Purkinje que conducen de manera muy rápida el impulso por los ventrículos permitiendo que se contraiga al unísono todo el sincitio ventricular. Estas fibras están conectadas con las fibras musculares del miocardio mediante uniones GAP, transmitiendo al músculo los impulsos que finalmente provocan la contracción cardíaca.

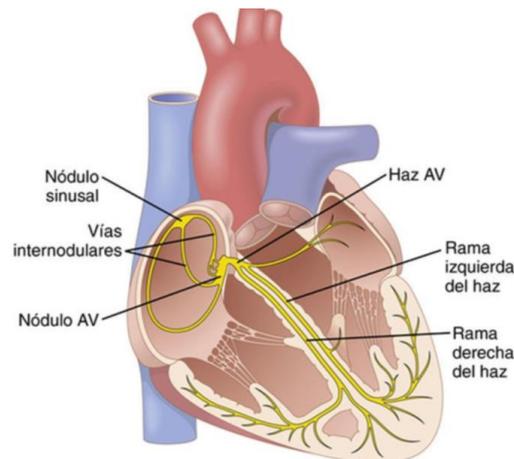


Figura 9. Sistema eléctrico del corazón. Fuente:

<https://tare4s.wordpress.com/author/deylamoreno21/>

De esta forma se consigue que se excite casi de manera simultánea todo el corazón. Los cardiomiocitos conectados a cada célula terminal de Purkinje son los focos de excitación. Cabe apuntar que el retraso inducido por el nodo auriculoventricular en la conducción eléctrica genera un retardo entre la sístole auricular y la ventricular.

2.2.5. Sistema cardiovascular

El corazón es el órgano encargado de bombear la sangre para proporcionar el oxígeno y los nutrientes necesarios al cuerpo humano y que este pueda desarrollar sus funciones vitales. Este proceso se denomina circulación mayor o sistemática y comienza una vez ha sido oxigenada la sangre en los pulmones. Primero de todo, sale del ventrículo izquierdo del corazón para recorrer la aorta. De allí pasan a las arterias periféricas o arteriolas, que a su vez ramifican en los capilares. Estos se encargan de liberar oxígeno y otros nutrientes en las células y recoger el dióxido de carbono y otras sustancias de desecho. La sangre -sin oxígeno- viaja a través de las venas periféricas hasta llegar a las venas principales: cava superior e inferior. Finalmente, la sangre va a parar a la aurícula derecha del corazón. De ahí pasa al ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide (Gordon Betts et al., 2013).

Como se puede intuir, existe la circulación menor o pulmonar que se encarga de oxigenar la sangre en los pulmones. La sangre sale del ventrículo derecho y viaja a través de la arteria pulmonar hasta llegar a los pulmones, donde pasa por capilares hasta llegar a los alveolos. Es precisamente ahí donde se produce el intercambio de gases. La sangre oxigenada viaja por las venas pulmonares para llegar a la aurícula izquierda. De aquí pasará al ventrículo izquierdo del corazón a través de la válvula mitral, desde donde comenzará la circulación mayor. El recorrido de ambas circulaciones se muestra en la figura 10.

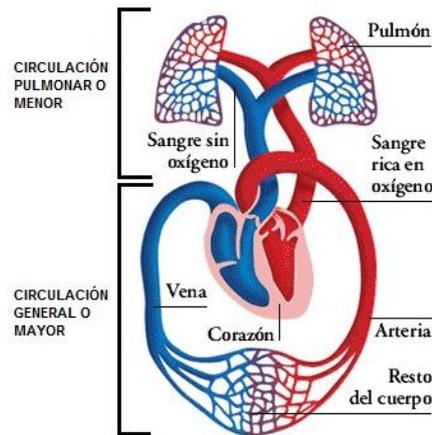


Figura 10. Circulación mayor y menor. Fuente:

<http://drpachecocirculaciones.blogspot.com/2018/03/en-este-blog-hable-de-las-circulaciones.html?m=0>

2.2.6. Ciclo cardíaco

Durante cada ciclo cardíaco suceden unos fenómenos eléctricos -PA y su propagación- y otros mecánicos -sístole o fase de contracción y diástole o fase de relajación. En cada ciclo las aurículas y los ventrículos se contraen y se relajan de forma alternada, desplazando la sangre de las áreas de mayor presión hacia las de menor, tal y como se observa en la figura 11. A continuación, se muestran los fenómenos que tienen lugar durante cada ciclo cardíaco:

- Sístole auricular: las aurículas se contraen debido a la despolarización auricular, permitiendo el paso de la sangre a los ventrículos -todavía relajados.
- Sístole ventricular: cuando el impulso eléctrico llega a los ventrículos se origina la despolarización y, más tarde, la contracción ventricular. Esta contracción provoca un aumento de la presión intraventricular que hace que se cierren las válvulas auriculoventriculares. Este cierre genera un ruido en la superficie del tórax, conocido como primer ruido cardíaco. Las válvulas semilunares siguen cerradas durante 0,05 segundos, a este período se le conoce como contracción isovolumétrica. No obstante, a medida que continúa la contracción ventricular, la presión ventricular aumenta. Cuando esta supera a la de las arterias, se abren las válvulas semilunares y se produce la eyección ventricular. En esta fase se produce también la diástole auricular.
- Diástole ventricular: la velocidad de eyección disminuye y con ello la presión intraventricular, provocando el cierre de las válvulas semilunares. El cierre de estas válvulas origina el segundo ruido cardíaco. Los ventrículos se relajan, debido a la repolarización ventricular, y cuando la presión ventricular disminuye por debajo de la presión auricular se inicia la sístole auricular.

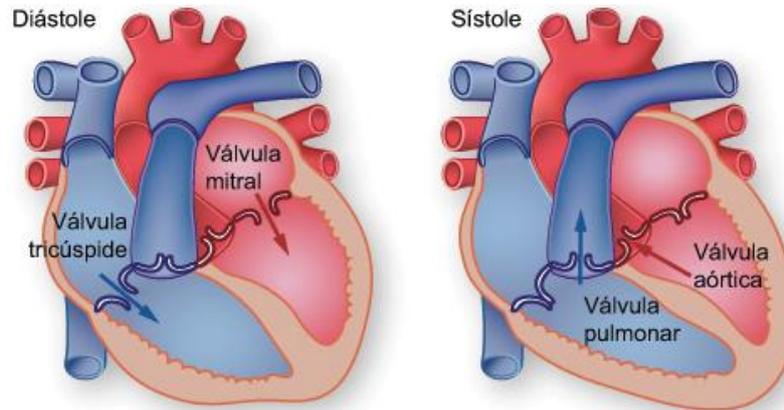


Figura 11. Sístole y diástole. Fuente:

<https://sites.google.com/site/circulacionsanguinearaab/4-anuncios/valvulacardiaca>

Es importante recordar que la distensión que presentan las fibras musculares durante el ciclo cardíaco viene dada por el grado de llenado que tienen las cavidades cardíacas; es decir, por la cantidad de sangre que entra en el corazón procedente de las venas. A medida que entra más sangre, las fibras presentan un mayor grado de distensión y, por tanto, su respuesta contráctil será más alta. Esto permitirá bombear mayores volúmenes de sangre de una forma más eficaz. Esta propiedad garantiza que el corazón bombea toda la sangre que recibe (Noriega Borge, 2017).

2.3. ACOPLAMIENTO ELECTROMECAÁNICO

Como ya se ha explicado en los primeros subapartados del apartado 2.2. Fisiología del corazón, la contracción del corazón está marcada por señales eléctricas que despolarizan los cardiomiocitos. No obstante, la mecánica cardíaca también influye sobre la electrofisiología. Esto es lo que se llama retroalimentación mecanoeléctrica, representada en la figura 12.

Al aplicar una presión sobre una célula, el resultado es una fuerza que provoca una deformación celular. Esta deformación origina, a su vez, un estiramiento que puede influir en el PA. Como ya se ha mencionado anteriormente, el PA surge de los iones que atraviesan los canales iónicos de la membrana celular. Por lo que, para que un estiramiento influya en el PA, han de existir unos canales que se abran con el estiramiento; es decir, unos canales sensibles al estiramiento. Estos canales se llaman Canales Iónicos Activados por Estiramiento o, en inglés, *Stretch-Activated Ion Channels* (SACs).

Además, la sensibilidad de la troponina C al Ca^{2+} también afecta a la electrofisiología del corazón; en otras palabras, es otra forma de retroalimentación mecanoeléctrica. Las troponinas forman una familia de proteínas localizadas en las fibras musculares esqueléticas y cardíacas encargadas de regular la contracción muscular. Existen tres tipos: troponina C (TnC), troponina T (TnT) y troponina I (TnI). La TnC se une al Ca^{2+} dando comienzo a la contracción y desplaza a la TnI, la cual deja de bloquear a la tropomiosina. Por otro lado, la TnT se ocupa de anclar las troponinas a la fibra muscular (American Association for Clinical Chemistry, 2019).

Así pues, la unión de la TnC al Ca^{2+} hace que haya menos Ca^{2+} libre dentro de la célula y, por tanto, el PA dure menos ya que se alcanzarán potenciales de membrana menos positivos, precisamente debido a la menor concentración de Ca^{2+} libre intracelular.

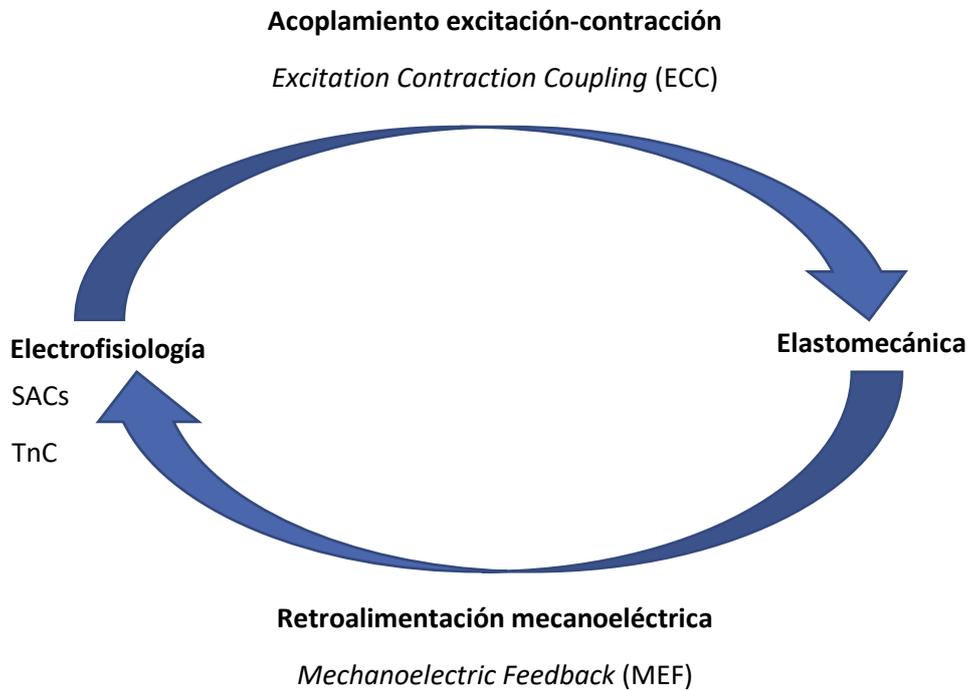


Figura 12. Esquema de la relación electrofisiológica y mecánica del corazón. Fuente: propia

2.4. PATOLOGÍA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Insuficiencia Cardíaca (IC) o, en inglés, *Heart Failure* (HF) es una afección crónica y progresiva en la que el corazón no es capaz de bombear la sangre suficiente para que el cuerpo realice sus funciones vitales, como se puede ver en la figura 13. Puede afectar al lado derecho, izquierdo o ambos; sin embargo, suele afectar primero al izquierdo.

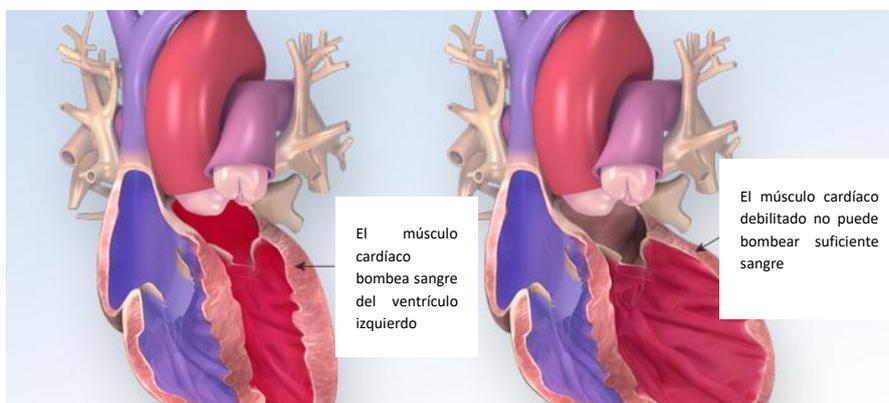


Figura 13. Corazón normal y corazón con IC, respectivamente. Fuente:

<https://watchlearnlive.heart.org/index.php?moduleSelect=hrtflr>

Al principio, el corazón trata de suplir esta falta de suministro sanguíneo mediante tres mecanismos:

- El corazón se estira para contraerse con más fuerza. Sin embargo, esto provoca que el corazón se agrande con el paso del tiempo.
- Desarrollo de más masa muscular para bombear con más fuerza.
- Aumento del ritmo cardíaco para aumentar la salida de sangre del corazón.

Además, el cuerpo también trata de compensar esta falta de sangre. Por un lado, los vasos sanguíneos se constriñen para mantener la presión arterial alta y, por otro lado, el cuerpo desvía la sangre de los tejidos y órganos menos importantes como los riñones (American Heart Association, 2017).

No obstante, estas medidas no resuelven el problema, simplemente lo enmascaran hasta que estos procesos compensatorios ya no funcionan. Es entonces cuando el corazón y el cuerpo no pueden seguir el ritmo y la persona que lo sufre presenta síntomas de fatiga o problemas respiratorios.

2.5. MODELADO CARDÍACO UNICELULAR

Los científicos, desde hace muchos años, se ocupan del modelado cardíaco debido a que entender los mecanismos que intervienen en la aparición y evolución de las enfermedades que afectan el corazón contribuye al desarrollo de tratamientos, disminuyendo la morbimortalidad asociada a estas.

Para predecir el comportamiento del corazón generalmente se generan modelos matemáticos que lo imitan anatómicamente y funcionalmente. Estos modelos incluyen muchas variables y relaciones entre ellas, las cuales serían imposibles de estudiar al mismo tiempo sin modelados matemáticos ya que estos permiten suspender temporalmente ciertas variables y estudiar el corazón bajo diferentes condiciones fisiológicas.

A continuación, se verá el modelado de una célula cardíaca. Antes que nada, hay que recordar que la membrana celular es una bicapa lipídica de unos 80 Å que se puede considerar un condensador porque separa dos medios eléctricos y posee una capacidad eléctrica elevada ($1\mu\text{F}/\text{cm}^2$). Esta bicapa es atravesada por distintos elementos -con una cara al medio intracelular y otra al extracelular- los cuales permiten el paso de las corrientes iónicas. Todos estos elementos pueden ser modelados como un circuito eléctrico, tal y como muestra la siguiente figura.

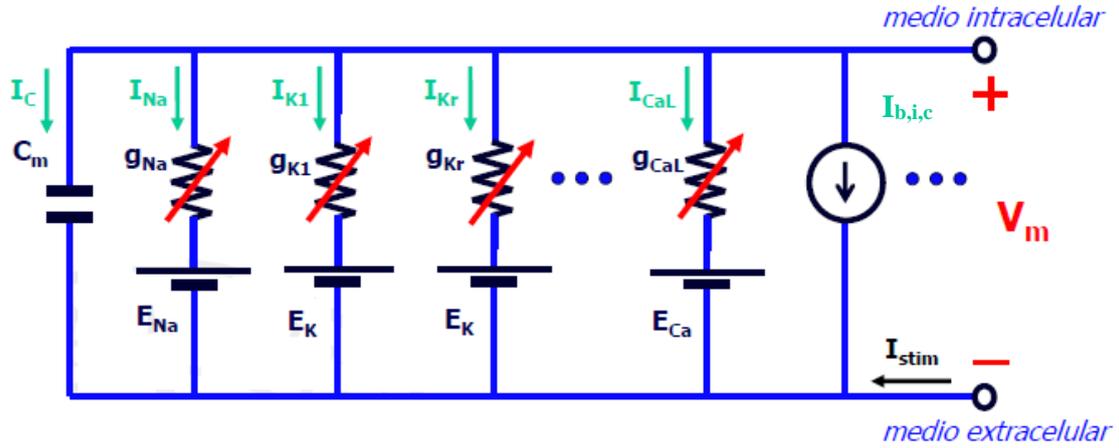


Figura 14. Modelo eléctrico de una célula. Fuente: modificado de (Ferrero, 2018)

C_m es el condensador que representa a la membrana lipídica; la fuente de corriente simboliza las bombas, intercambiadores y cotransportadores ($I_{b,i,c}$); I_{stim} hace referencia a la corriente de estimulación externa; g_x a las conductancias de los respectivos canales iónicos y E_x a los potenciales de reposo de cada ion. Estos potenciales son los que debería existir para que un ion estuviera en equilibrio con una corriente neta nula. Conforme a la Ley de Nerst, E_x viene dado por la siguiente ecuación:

$$E_x = \frac{R \cdot T}{z_x \cdot F} \cdot \ln \left(\frac{[X]_e}{[X]_i} \right) \quad (2)$$

Donde R es la constante de los gases ideales, T la temperatura en K, z_x la carga del ion, F la constante de Faraday y $[X]_i$ y $[X]_e$ las concentraciones intracelulares y extracelulares, respectivamente.

Como en todo circuito eléctrico, se ha de cumplir la primera Ley de Kirchhoff: la suma de las corrientes que entran en un nodo es igual a la suma de las corrientes que salen de dicho nodo; en otras palabras, la suma de todas las corrientes que pasan por un nodo es 0. Por ello, en nuestro modelo, la suma de las corrientes que pasan por los canales iónicos (I_x); más las corrientes de las bombas, intercambiadores y cotransportadores; junto con I_c e I_{stim} ha de ser igual a 0.

$$I_x + I_{b,i,c} + I_c + I_{stim} = 0 \quad (3)$$

Donde:

$$I_c = C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} \quad (4)$$

$$I_x = g_x \cdot (V_m - E_x) \quad (5)$$

$$g_x(V_m, t) = N_x \cdot \gamma_x(V_m) \cdot f_x(V_m, t) \quad (6)$$

Sabiendo que N_x representa el número de canales de la familia, γ_x la conductancia unitaria y f_x la probabilidad de apertura del canal.

Sustituyendo (4), (5) y (6) en (3) se obtiene:

$$\sum g_x \cdot (V_m - E_x) + \sum I_{b,i,c} + C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} + I_{stim} = 0 \quad (7)$$

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

El primer objetivo general de este Trabajo Fin de Grado es acoplar el modelo electrofisiológico de O'Hara et al. (2011) con el modelo mecánico de Land et al. (2017), introduciendo las corrientes de los SACs, para estudiar -mediante simulación- la evolución del PA y de la concentración de Ca^{2+} intracelular, así como de la fuerza de contracción -tanto pasiva como activa- que se alcanza en células ventriculares. Todo ello se estudia para ver si el modelo es capaz de reproducir de manera realista el fenómeno del acoplamiento electromecánico.

El segundo objetivo general es estudiar la enfermedad de IC a partir del modelo probado anteriormente, una vez introducidos los cambios de algunos parámetros que se dan en presencia de esta enfermedad cardiovascular.

Para llevar a cabo estos dos objetivos generales, se plantean una serie de objetivos específicos.

- Introducir la corriente a través de los SACs (Isac) en el modelo de O'Hara et al. (2011). Para ello, se hace una revisión bibliográfica de las distintas formulaciones de esta corriente, se escogen las que se aproximan más a la realidad y se hacen pruebas hasta seleccionar una única formulación para implementar en *Matlab*. Además, se estudia su inclusión o no para el cálculo de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} .
- Acoplar el modelo de O'Hara et al. (2011) con el de Land et al. (2017). Se indaga en literatura científica para ver cómo se han acoplado la electrofisiología y la mecánica cardíaca en otras ocasiones, aunque se hayan utilizado otros modelos como el de Ten Tusscher et al. (2004) -modelo electrofisiológico- y el de Niederer et al. (2006) -modelo mecánico. Una vez se tenga clara la retroalimentación existente, se implantan los cambios para acoplar los modelos.
- Programar un ratio de extensión de la longitud del sarcómero variable en cada ciclo cardíaco para la parte mecánica del modelo y ver las diferencias con un ratio fijo.
- Estudiar los efectos de los SACs y la sensibilidad de la TnC al Ca^{2+} en el PA, su duración (APD90), la concentración de Ca^{2+} intracelular y la fuerza de contracción. Para ello se grafica la evolución temporal de todas estas variables.
- Implementar los mismos cambios respecto a las Isac en el modelo 3D del Barcelona Supercomputing Center (BSC). Para conseguirlo, se revisa el código -en lenguaje Fortran 90- que tiene implementado el BSC y se introducen los cambios.
- Introducir los cambios propios de la IC -en el modelo acoplado de *Matlab*- y estudiar sus efectos en el PA, el APD90, la concentración de Ca^{2+} intracelular y la fuerza de contracción mediante un análisis de sensibilidad.

CAPÍTULO 4. DESARROLLO DEL MODELO COMPUTACIONAL

4.1. MODELOS COMPUTACIONALES OD

Los modelos computacionales son las herramientas que han hecho posible el objetivo principal de este trabajo: estudiar los efectos de los SACs y la sensibilidad de la TnC al Ca^{2+} en el PA y la concentración de Ca^{2+} intracelular.

Para lograrlo, se han incorporado las ecuaciones correspondientes de los SACs en el modelo de O'Hara et al. (2011) y se ha integrado junto al modelo de Land et al. (2017) mediante la TnC, entre otros. De esta forma, se obtienen -como resultado final- únicamente dos módulos: *main_LambdaVariable2* y *model_ORdmmLand_LambdaVariable2*.

El módulo *main* es el que devuelve, al ejecutarse, los resultados de todas las ecuaciones diferenciales para el cálculo de las variables estado del módulo *model*. Más adelante, en el tercer subapartado de esta sección, se explicará con más detalle.

4.1.1. Modelo de O'Hara et al. (2011)

El modelo de O'Hara et al. (2011) reproduce un cardiomiocito ventricular humano para estudiar el comportamiento eléctrico de una sola célula. Este se llevó a cabo con el fin de comprender y prevenir ritmos cardíacos irregulares que pudiesen conducir a la muerte súbita en la especie humana ya que, hasta entonces, todos los estudios se basaban en células cardíacas de otras especies de animales. (O'Hara et al., 2011).

Bajo estas líneas, en la figura 15, se puede observar un esquema del modelo de O'Hara et al. (2011) donde se pueden observar las diferentes corrientes que se formulan en este modelo. Además, se pueden ver los cuatro compartimentos del modelo celular: MYO (sarcoplasma o citoplasma de los cardiomiocitos), JSR (retículo sarcoplásmico de unión), NSR (red del retículo sarcoplásmico) y SS (subespacio o espacio cercano a los túbulos T).

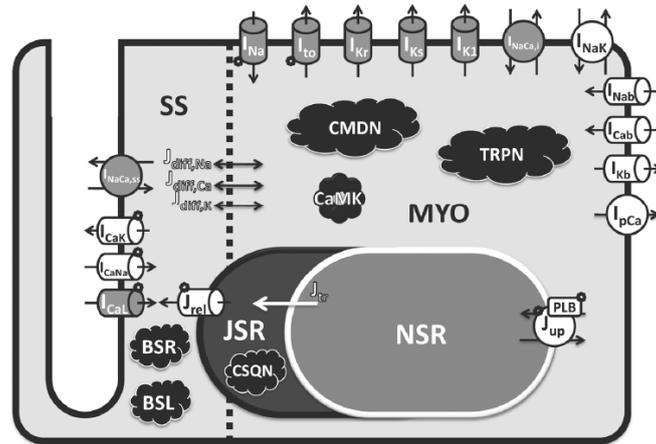


Figura 15. Diagrama esquemático del modelo de un miocito ventricular humano. Fuente: (O'Hara et al., 2011)

Este modelo se ha modificado, tomando como punto de partida la formulación de Healy et al. (2005), incluyendo las corrientes iónicas que pasan a través de los SACs, concretamente añadiendo una ecuación que representa la corriente no específica (I_{ns}) y otra que representa a la específica (I_{ko}). Por un lado, la corriente I_{ns} es la que pasa a través de los SACs de activación instantánea con una relación de voltaje de corriente lineal, tal y como se observa en la ecuación (8).

$$I_{ns} = g_{ns}(V_m(t) - V_r) \quad (8)$$

Donde g_{ns} es la conductancia del canal, V_r es el potencial de inversión o de equilibrio y V_m es el potencial de membrana variable en el tiempo, como ya se ha mencionado anteriormente. Tras una serie de experimentos se concretaron los valores de estas variables: $g_{ns} = 40 \text{ pS}$ y $V_r = 10 \text{ mV}$ (Healy & McCulloch, 2005).

Por otro lado, la corriente I_{ko} se trata de una corriente rectificadora de K^+ . Para modelarla se ajustaron los datos experimentales de Isenberg et al. (2003) de miocitos ventriculares de cobaya, obteniendo la curva que se muestra en la figura 16, dando como resultado la siguiente ecuación.

$$I_{ko} = \frac{g_{ko}}{\left(1 + \exp\left(\frac{19.05 - V_m(t)}{29.98}\right)\right)} \quad (9)$$

Donde g_{ko} es la conductancia del canal. Se supuso que esta conductancia era proporcional a las corrientes medidas de 210 pS -en epicardio- y 800 pS -en endocardio-, siendo la primera vez que se incluía un SAC transmuralmente heterogéneo en un modelo iónico. Por lo que se dieron los siguientes valores: $g_{ko} = 0.2882 \text{ nS/pF}$ en epicardio y $g_{ko} = 0.2882 \cdot (800/210) \text{ nS/pF}$ en endocardio (Healy & McCulloch, 2005).

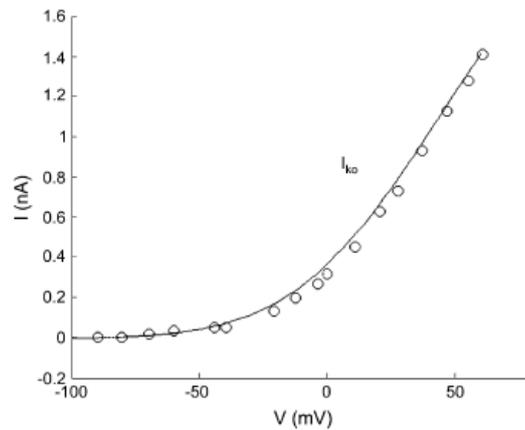


Figura 16. Relación corriente-voltaje de I_{k_o} medido experimentalmente (o) y curva ajustada (línea sólida). Fuente: (Healy & McCulloch, 2005)

4.1.2. Modelo de Land et al. (2017)

El modelo de Land et al. (2017) se trata de un modelo de contracción cardíaca basado en medidas de desarrollo de tensión en cardiomiocitos humanos. Este representa la fisiología distintiva de las propiedades del material, la actividad eléctrica celular y la contracción celular.

En dicho modelo se pueden diferenciar dos partes: un modelo pasivo viscoelástico y un modelo de tensión activa. El primero es independiente del segundo y permanece constante en modelados posteriores.

El modelo pasivo viscoelástico se encarga de modelar la deformación que sufren los miocitos cuando son sometidos a una presión externa, de ahí el atributo de pasivo. Además, se tiene en cuenta que estas células tienen una respuesta viscosa debida a la molécula titina, la cual forma parte de su aparato contráctil. Para ello, se utiliza un modelo de tres parámetros -similar a un sólido lineal estándar- que consiste en un amortiguador y un resorte en serie en paralelo con otro resorte, tal y como se muestra en la figura 17 (Land et al., 2017).

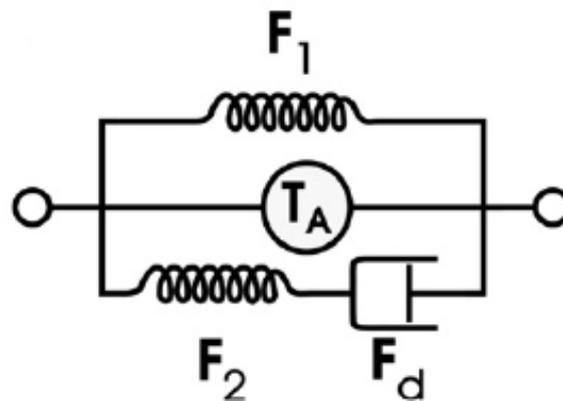


Figura 17. Modelo pasivo viscoelástico. Fuente: (Land et al., 2017)

F_1 es un resorte que representa la relación exponencial fuerza-longitud. F_2 es otro resorte con una relación lineal para limitar el número de parámetros y asegurar una solución analítica a la restricción de fuerza en serie. F_d es un amortiguador que tiene parámetros para acortar y alargar según las diferencias de las fuerzas debidas a la viscosidad γ , por último, T_A es el modelo de tensión activa.

El modelo de tensión activa se ocupa de modelar la deformación que sufren los miocitos debido a la diástole; es decir, se encarga de modelar el estiramiento que se produce en el corazón cuando este se llena de sangre, lo cual provoca la apertura de los SACs. Para ello, se utiliza un modelo basado en ecuaciones diferenciales ordinarias de baja dimensión y en las diferentes proteínas contráctiles. A continuación, se muestra el diagrama de Markov en el que se basa este modelo.

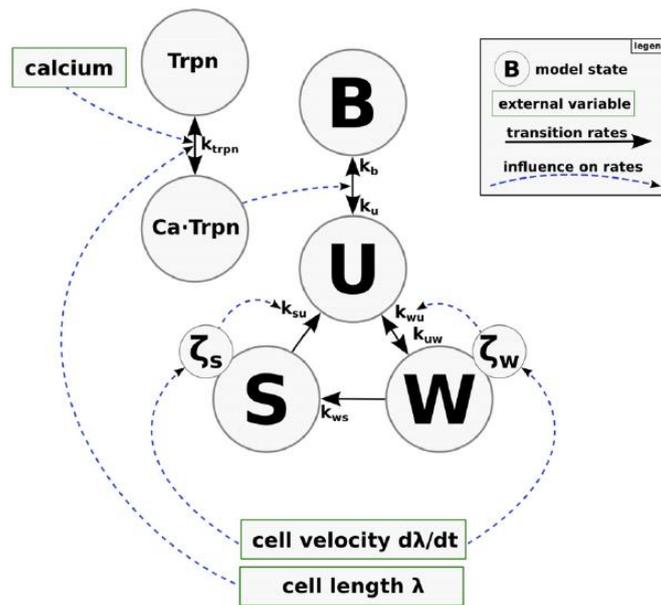


Figura 18. Modelo de tensión activa. Fuente: (Land et al., 2017)

Este diagrama indica la probabilidad de que el sistema se encuentre en un estado u otro. Los estados son: *blocked* (B), *unbound crossbridge state* (U), *pre-powerstroke* (W) y *force-generating* (S). Además, tanto el estado W como el S tienen estados adicionales: ζ_w y ζ_s , respectivamente. Estos controlan la distorsión media de los puentes cruzados de miosina en cada uno de los dos estados.

La tensión activa es generada por la unión de los puentes cruzados de miosina a los sitios de unión de la actina y el posterior golpe de energía. A continuación, se detalla el proceso.

En estado de reposo, la tropomiosina que se enrolla helicoidalmente alrededor de la actina en el filamento delgado bloquea estéricamente los sitios de unión para la miosina en la actina. La Tnl la mantiene en esta posición, en estado B. En la figura 19 se pueden observar los filamentos -tanto gruesos como delgados- en estado de bloqueo.

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

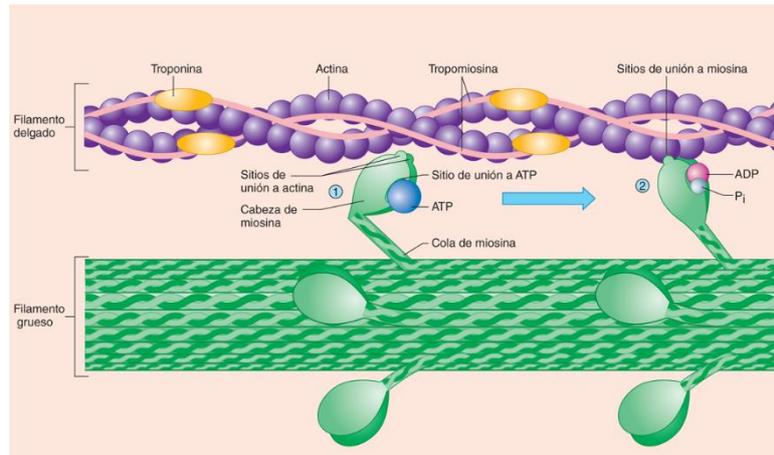


Figura 19. Estado B del modelo de tensión activa. Fuente:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/searchresults.aspx?q=Stuart+Ira+Fox>

Cuando la célula se activa eléctricamente, la concentración de Ca^{2+} intracelular aumenta y estos iones se unen al sitio de unión reguladora de la TnC. Esto hace que la TnI deje de mantener la tropomiosina en la posición bloqueada. En ese momento, el modelo se encuentra en el estado U. Además, la cabeza de miosina es activada por la división de ATP en ADP y fosfato inorgánico (P_i) que permanecen unidos, tal y como reflejan las fases 6 y 1 de la figura 20. Acto seguido, la cabeza de la miosina se une al sitio de unión de la actina -el modelo cambia al estado W- y se libera el P_i lo que causa un cambio de forma en la miosina, reflejado en las fases 2 y 3. Este cambio conformacional de la cabeza de la miosina provoca un golpe de energía, haciendo que los filamentos se deslicen. En este proceso -representado en la fase 4- se libera ADP y el modelo pasa al estado S. A continuación, en la fase 5, una nueva molécula de ATP se une a la cabeza de la miosina, originando la separación de ambos filamentos y, por ende, volviendo al estado U.

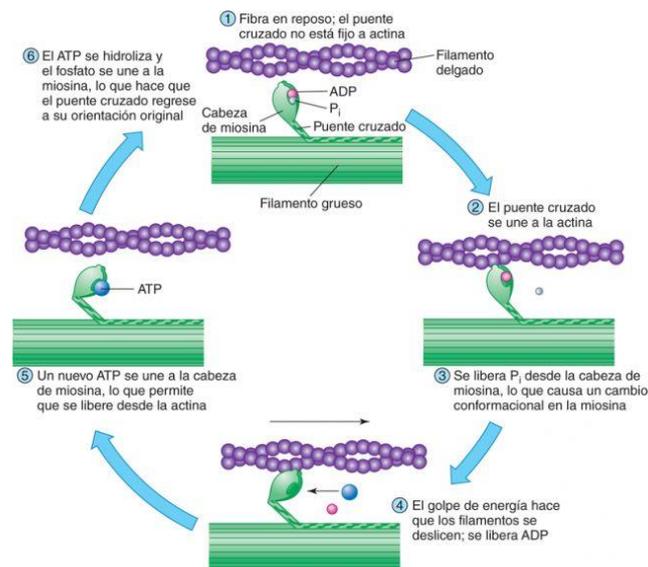


Figura 20. Estados U, W y S del modelo de tensión activa. Fuente:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/searchresults.aspx?q=Stuart+Ira+Fox>

Cabe destacar que la fuerza de contracción depende de la longitud del sarcómero, tal y como se observa en la figura 21. A mayor longitud de sarcómero, más sensible es al Ca^{2+} y, por tanto, a igual concentración de Ca^{2+} genera más fuerza el sarcómero que sea más largo. Esto es lo que se conoce en cardiología como la Ley de Frank-Starling. Cuanto más se llena de sangre un ventrículo durante la diástole; en otras palabras, cuanto más se estire el sarcómero, mayor será el volumen de sangre expulsado durante la subsecuente contracción sistólica.

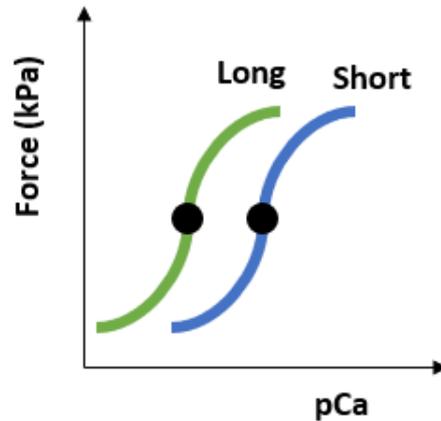


Figura 21. Relación entre la longitud del sarcómero y la fuerza de contracción. Fuente: propia

Asimismo, la fuerza de contracción depende del estiramiento de los SACs. Se denota con λ al ratio de extensión de la longitud del sarcómero. Siendo $\lambda = 1$ la longitud del sarcómero en estado de reposo y $\lambda = 1.1$ el máximo valor que este puede alcanzar. En la figura 22 se muestra esta relación, a mayor λ , mayor fuerza. Esto es coherente con lo descrito hasta ahora ya que a mayor λ , más se abren los SACs, por tanto, entra más Ca^{2+} -liberando más Ca^{2+} desde el NSR- y se forman mayor cantidad de puentes cruzados entre actina y miosina, lo que causa mayor fuerza de contracción.

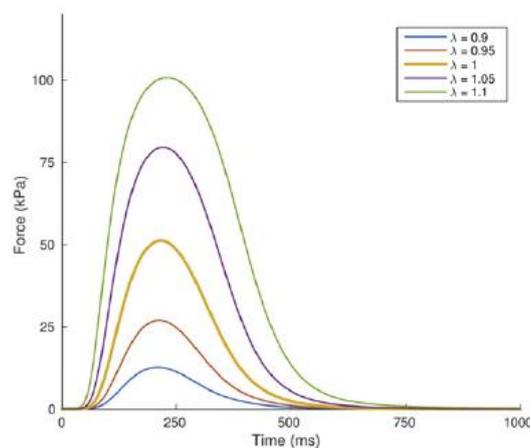


Figura 22. Fuerza de contracción dependiente del ratio de extensión. Fuente: (Land et al., 2017)

4.1.3. Acoplamiento de los modelos de O'Hara et al. (2011) y Land et al. (2017)

Tal y como se ha comentado al inicio de esta sección, se tienen dos módulos para representar el modelo final: el *main* y el *model*.

En el *main* se especifican una serie de parámetros que podemos ver en la siguiente figura.

```
15 CL=1000;%pacing cycle length in ms
16 beats=700; %1000 / 100
17 global settings
18 settings.cell='endo';
19
20
21 mech.isacs = 1; % 0 / 1: Isacs
22 mech.emcoupling = 1; % 0: ORd only; 1: ORd-Land interaction and feedback
23 % mech.lambda = 1.1; %lambda; %1.1 max in Isacs; default Land: 1
24 % mech.dLambda = 0;
25 mech.mode = 'intact'; % 'skinned'/'intact'
26 model=@model_ORdmmLand_LambdaVariable2; %model_ORdmmLand_LambdaVariable2
```

Figura 23. Parámetros que especificar en el *main*. Fuente: propia

En primer lugar, se ha de elegir la duración del ciclo cardíaco (CL) que durante todos los experimentos se ha mantenido invariable a 1000 ms. En segundo lugar, se ha de elegir el número de latidos que, al igual que con el CL, no se ha cambiado a lo largo de todas las pruebas realizadas. Se ha optado por 700 latidos porque son los mínimos necesarios para que se establezca tanto el PA como las corrientes. A continuación, mediante *settings.cell* se elige el tipo de cardiomiocito ventricular a estudiar: 'endo', 'epi' o 'm' según pertenezca al tejido endocárdico, epicárdico o miocárdico, respectivamente. En las simulaciones lanzadas se ha ido comparando entre los dos primeros.

Además, el parámetro *mech.isacs* habilita o deshabilita las corrientes de los SACs. En el caso de poner este campo a 0 no se incluirían; en cambio, al ponerse a 1 sí. De forma similar, *mech.emcoupling* activa o desactiva la interacción electromecánica. Cuando este parámetro vale 1, se une el modelo de O'Hara et al. (2011) con el de Land et al. (2017); sin embargo, cuando vale 0 solo se ejecuta el modelo de O'Hara et al. (2011).

También, se ha de elegir entre experimentar con células aisladas *-skinned-* o con células en el músculo intacto *-intact-* ya que hay tres parámetros que cambien en función de la opción escogida: la sensibilidad del Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{T50}^{ref}$), el coeficiente de Hill de activación cooperativa (n_{Tm}) y la tensión máxima (T_{ref}). En este trabajo se presentarán los resultados para el modo 'intact' porque se asemeja más con la realidad.

Otro de los parámetros que se ha de especificar es el *model* que ejecutará el *main*. Es muy importante tenerlo en cuenta ya que, conforme se van haciendo más y más pruebas, se van creando distintos modelos y hay que acordarse de cambiarlo en el *main*.

En la línea 23 del código de la figura 23, se indica el valor de λ que, como ya se ha dicho anteriormente, toma valores en el rango de 1 a 1.1, ambos incluidos. En la 24, se denota su derivada ya que esta se usa en algunas ecuaciones del modelo. Como se puede comprobar, estas líneas están comentadas. Esto se debe a que se han realizados algunas pruebas con λ fijo, donde se iba variando su

valor manualmente, y otras con un λ variable a lo largo de cada latido. En la figura 24 se adjunta el código elaborado para obtener un λ variable y se grafica ese λ por tramos.

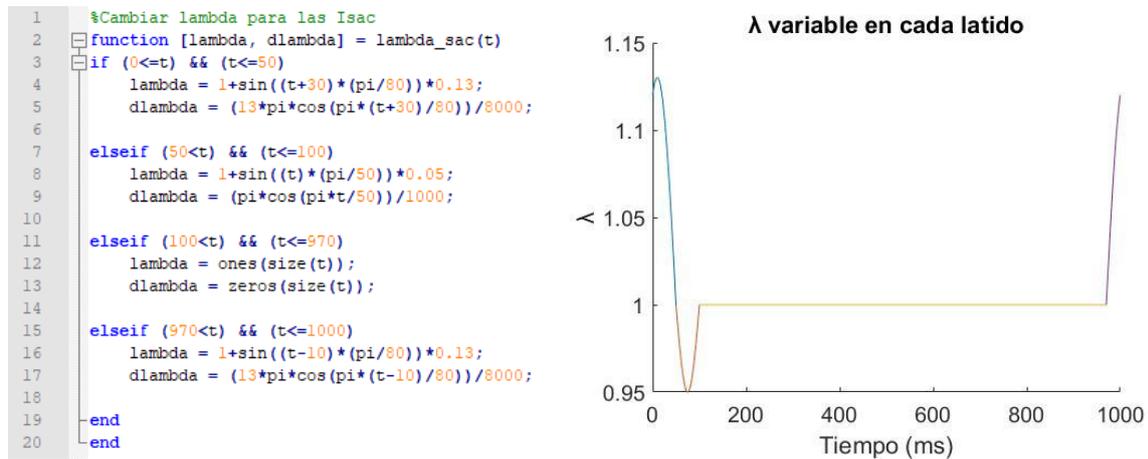


Figura 24. Código y representación de λ variable. Fuente: propia

La formulación de λ variable no ha sido aleatoria, se ha intentado replicar la función de lambda del material suplementario de Pueyo et al. (2016), mostrada a continuación.

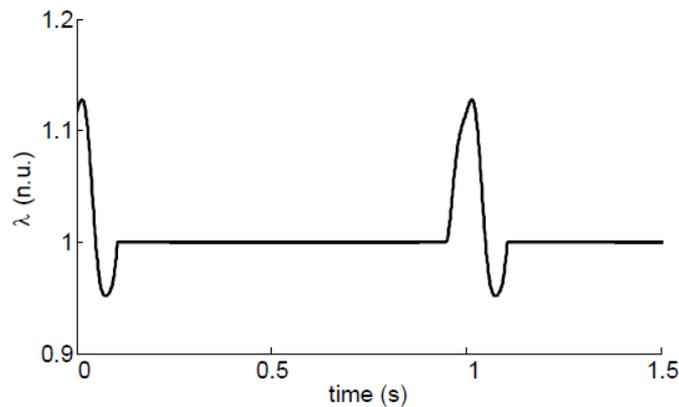


Figura 25. Representación de λ variable. Fuente: (Pueyo et al., 2016)

En cuanto al módulo *model*, destacar que es donde están definidas e inicializadas todas las variables y ecuaciones, tanto de O’Hara et al. (2011) como de Land et al. (2017). A continuación, se comentarán algunas líneas del código de especial relevancia en este trabajo; concretamente aquellas que se han ido modificando y cuyos resultados se explicarán en el capítulo 5.

En primer lugar, se muestra la formulación de las corrientes de los SACs. Como se observa en la figura 26, hay dos formulaciones distintas: una de Pueyo et al. (2016) y una modificación de esta.

```

478 %calculate Isac (Pueyo)--> ns + k
479 Gsac_ns=0.006; % for Ca overload:0.01;
480 Esac_ns=-10;
481 lambda_max=1.1;
482 [lambda, dlambda] = lambda_sac(t);
483
484 %PUEYO
485 if celltype == 0
486     Gsac_k = 0.2882;
487 elseif celltype == 1
488     Gsac_k = 0.2882*210/800;
489 end
490
491 %MODIFICACIÓN PUEYO
492 % if celltype == 0
493 %     Gsac_k = 12.75;
494 % elseif celltype == 1
495 %     Gsac_k = 1071/320;
496 % end
497
498 if lambda <= 1 || mech.isacs == 0
499     Isac_P_ns = 0;
500     Isac_P_k = 0;
501 else
502     Isac_P_ns= Gsac_ns*((lambda-1)/(lambda_max-1))*(v-Esac_ns);
503     Isac_P_k= Gsac_k*((lambda-1)/(lambda_max-1))*(1/(1+exp((19.05-v)/(29.98)))); %Pueyo
504     %Isac_P_k= Gsac_k*((lambda-1)/(lambda_max-1))*(1/(1+exp((39.3-v)/(23.55)))); %Modificación Pueyo
505 end

```

Figura 26. Código de las corrientes de los SACs. Fuente: propia

En segundo lugar, se tienen las concentraciones de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} . En la figura 27 vemos cómo influyen en ellas las corrientes de los SACs. $Isac_P_ns$ interviene en las tres concentraciones, por lo que se añade un tercio de esta corriente a cada ecuación; sin embargo, $Isac_P_k$ interviene solo en la concentración del potasio y, por ello, solo se añade ahí. Aunque esta formulación se ha optado como definitiva, más adelante se verá que se han hecho diversas pruebas.

```

591 %update intracellular concentrations, using buffers for cai, cass, cajsr
592 dnai=-(INa+INaL+3.0*INaCa_i+3.0*INaK+INab+Isac_P_ns/3)*Acap/(F*vmyo)+JdiffNa*vss/vmyo;
593 % dnai=-(INa+INaL+3.0*INaCa_i+3.0*INaK+INab)*Acap/(F*vmyo)+JdiffNa*vss/vmyo;
594 dnass=-(ICaNa+3.0*INaCa_ss)*Acap/(F*vss)-JdiffNa;
595
596 dki=-(Ito+IKr+IKs+IKl+IKb+Isac_P_k+Isac_P_ns/3+Istim-2.0*INaK)*Acap/(F*vmyo)+JdiffK*vss/vmyo;
597 % dki=-(Ito+IKr+IKs+IKl+IKb+Istim-2.0*INaK)*Acap/(F*vmyo)+JdiffK*vss/vmyo;
598 % dki=-(Ito+IKr+IKs+IKl+IKb+Isac_P_k+Istim-2.0*INaK)*Acap/(F*vmyo)+JdiffK*vss/vmyo;
599 dkss=-(ICaK)*Acap/(F*vss)-JdiffK;
600
601 if mech.emcoupling == 0
602     Bcai=1.0/(1.0+cmdnmax*kmcmdn/(kmcmdn+cai)^2.0+trpnmax*kmtrpn/(kmtrpn+cai)^2.0);
603     dcai=Bcai*(-(IpCa+Isac_P_ns/3+ICab-2.0*INaCa_i)*Acap/(2.0*F*vmyo)-Jup*vnsr/vmyo+Jdiff*vss/vmyo);
604     % dcai=Bcai*(-(IpCa+ICab-2.0*INaCa_i)*Acap/(2.0*F*vmyo)-Jup*vnsr/vmyo+Jdiff*vss/vmyo);
605 end

```

Figura 27. Código de las concentraciones intracelulares de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} . Fuente: propia

Por último, como ya se ha mencionado reiteradamente, la retroalimentación mecanoeléctrica se da a través de λ y de la sensibilidad de la troponina. En la figura 26, mediante las ecuaciones de las corrientes de los SACs, ya se ha visto cómo influye λ en la electrofisiología. Bajo estas líneas vemos cómo influye la variación de Ca^{2+} unido a TnC (λ) en la corriente de troponina (I_{TRPN}) y cómo esta influye, a su vez, en la variación de calcio intracelular.

```

739 % Change in Ca2+ buffered to troponin
740
741 Bcai=1.0/(1.0+cmdnmax*kmcmdn/(kmcmdn+cai)^2.0);
742
743 I_TRPN = dCaTrpn*trpnmax;
744 dcai=Bcai*(-(IpCa+ICab+Isac_P_ns/3-2.0*INaCa_i)*Acap/(2.0*F*vmyo)-Jup*vnsr/vmyo+Jdiff*vss/vmyo - I_TRPN);
745
746 else
747 dXS=0; dXW=0; dCaTrpn=0; dTmB=0; dZetas=0; dZetaw=0; dCd=0;
748 Ttot=0; Ta=0; Tp=0;
749 end

```

Figura 28. Código del efecto que produce la sensibilidad de la TnC al Ca^{2+} en la electrofisiología. Fuente: propia

4.1.4. Modelado de insuficiencia cardíaca

Para simular el remodelado electrofisiológico que tiene lugar cuando se da insuficiencia cardíaca se han introducido una serie de modificaciones en el modelo de O'Hara et al. (2011); concretamente las detalladas en la columna "ORd model" de la figura 29. Estos porcentajes indican el cambio porcentual en la conductancia de la corriente correspondiente y están basados en los experimentos de los trabajos que se muestran en la última columna.

Ionic Parameter modified	% in the HF model compared to the normal model		Experimental conditions
	GPB model	ORd model	
I_{NaL}	200%	180%	Isolated cardiomyocytes from LV mid-myocardium of failing dog hearts [88] Whole cell voltage clamp (room temperature) [3]
I_{hL}	200%	180%	Isolated cardiomyocytes from LV mid-myocardium of failing dog hearts [88] Whole cell voltage clamp (room temperature) [3]
I_{to}	40%	40%	Isolated cardiomyocytes from LV mid-myocardium of failing human hearts. Whole cell voltage clamp (room temperature) [4]
I_{K1}	68%	68%	Review article. Several species [5]
I_{NaK}	90%	70%	Measurements of human myocardial [7] Na,K-ATPase concentration in failing hearts [5]Review article. Several species [6]
I_{Nab}	0	100%	Simulation of human HF [89]
I_{Cab}	153%		Simulation of human HF [89]
I_{NCX}	175%	175%	Simulation of human HF [90]
J_{SERCA}	50%	50%	Isolated cardiomyocytes from LV of failing human hearts. Measurements of Ca^{2+} uptake rates by the SR (37°C) [8]
I_{leak}	300%	130%	Review article [9]
EC_{SOSR}	89%		Review article [10]Isolated cardiomyocytes from LV of failing rabbit hearts. Measurements of RyR sensitivity to SR Ca^{2+} [91]
CaMKa		150%	Review article [10]. Transgenic mice [11]
$J_{rel,NP,\infty} Ca^{2+}$ sensitivity		80%	Review article [92]

Figura 29. Remodelado iónico para simular IC. Fuente: (Gómez et al., 2014)

Además, se ha tenido en cuenta la heterogeneidad transmural en el remodelado electrofisiológico; por lo que se les ha dado valores diferentes de I_{NCX} y de I_{SERCA} al tejido epicárdico y al endocárdico, recogidos en la tabla 1.

Tabla 1. Remodelado electrofisiológico

	Endo	Epi
I_{NCX}	175%	200%
I_{SERCA}	50%	75%

También, se han realizado otros dos remodelados. Por un lado, se ha llevado a cabo un remodelado del $[Ca^{2+}]_{T50}$ en el que se han probado los siguientes valores: 0.4, 0.6, 0.8 y 1, los cuales representan el cambio por uno del $[Ca^{2+}]_{T50}$. Por otro lado, se ha hecho un remodelado de G_{sac_ns} en el cual se han probado los valores de conductancia 0.006 y 0.01 nS/pF.

Con todos estos posibles de valores, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad. Debido a la falta de bibliografía en este ámbito, no se sabe qué tiene que ocurrir; por ello, se ajustan los factores que están afectando a la IC de manera separada. Los resultados serán expuestos en el próximo capítulo.

Cabe mencionar que en IC se produce un desplazamiento en la relación Fuerza-pCa -mostrada en la figura 21-, lo que significa que se necesita más Ca^{2+} para generar la misma fuerza que en condiciones normales.

4.2. MODELO COMPUTACIONAL 3D

Con el fin de realizar un estudio más exhaustivo sobre la propagación del PA en el modelo electromecánico con los SACs, se han llevado a cabo una serie de simulaciones 3D. En ellas se ha visto la propagación del PA en un trozo de tejido endocárdico. A continuación, se explicarán los pasos que se han seguido para realizar estas simulaciones.

En primer lugar, mediante la aplicación *PuTTY*, se conecta con el BSC, tal y como se muestra en la figura 30. Este primer paso es fundamental ya que las simulaciones son lanzadas en su centro de supercomputación debido a que se requieren ordenadores con gran capacidad de cómputo. En el BSC está integrado el software ELVIRA para representar la electrofisiología del modelo con el software ALYA para resolver el acoplamiento mecanoeléctrico.

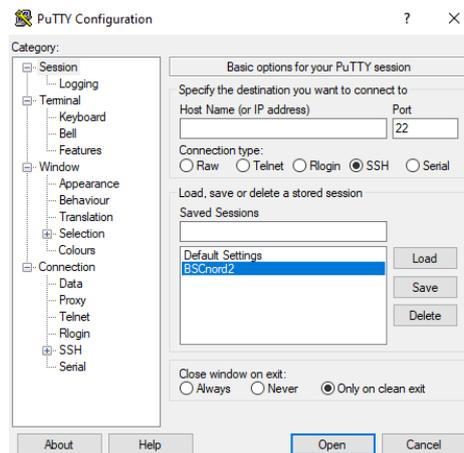


Figura 30. Conexión con el BSC. Fuente: propia

Una vez se introduce la contraseña correcta, aparece el mensaje de la figura 31 y, al poner el comando *ls*, se ven todas las carpetas a las que se tiene acceso, las cuales también se ven al final de esta figura.


```

bsc21096@login2:~> cd Alya_branch_exmedi/
bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi> ls
Boast Documents Executables Gui Jube Prepost Sources Tests Thirdparties unitt Utils
bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi> cd Sources/
bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi/Sources> ls
automatic doc.doxy hierarchy.doxy kernel modules services
bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi/Sources> cd modules/
bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi/Sources/modules> ls
alefor exmedi gotita immbou levels nastal neutro porous radiat temper wavequ
chemic fakemo helmoz insitu magnet nastin partis quanty solidz turbul
bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi/Sources/modules> cd exmedi/
bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi/Sources/modules/exmedi> ls
def_exmedi.f90 exm_iniunk.f90 exm_rcpupd.f90
doxygen exm_inivar.f90 exm_reabcs.f90
exm_addarr.f90 exm_ionicunew.f90 exm_reanut.f90
exm_amavec.f90 exm_isochr.f90 exm_reaous.f90
exm_assmat.f90 exm_mdfnn_ionicurrents.f90 exm_reaphy.f90
exm_begite.f90 exm_memall.f90 exm_restar.f90
exm_begste.f90 exm_membcs.f90 exm_scatri_ionicurrents.f90
exm_chkpar.f90 exm_memphy.f90 exm_scvent_ionicurrents.f90
exm_comapp.f90 exm_oceihe.f90 exm_sendat.f90
exm_comcmd.f90 exm_oceohr.f90 exm_solite.f90
exm_concou.f90 exm_oceola.f90 exm_street.f90
exm_coucnd.f90 exm_ohaland_calcium.f90 exm_timste.f90
exm_cvgunk.f90 exm_ohaland_calcium_PREVIOUS_SOFIA.f90 exm_tt2006_ionicurrents.f90
exm_doiter.f90 exm_oharaf_ionicurrents.f90 exm_turnof.f90
exm_eapsol.f90 exm_onecel.f90 exm_turnon.f90
Exmedi.f90 exm_oneohr.f90 exm_upcell.f90
exm_endite.f90 exm_openfi.f90 exm_updtss.f90
exm_endste.f90 exm_outinf.f90 exm_updunk.f90
exm_gravec.f90 exm_output.f90 mod_exm_cvode.f90
exm_iapsol.f90 exm_outrep.f90 mod_exm_elmoperations.f90
exm_inibcs.f90 exm_outset.f90 mod_exm_fractional_diffusion.f90
exm_inihet.f90 exm_outvar.f90 mod_exm_hipscatriaconst.f90
exm_iniohr.f90 exm_outwit.f90 mod_exm_hipscventricconst.f90
exm_inisca.f90 exm_parall.f90 mod_exm_ionicurrents.f90
exm_iniscv.f90 exm_plugin.f90 mod_exm_oharaequations.f90

```

Figura 32. Archivos dentro de la carpeta exmedi. Fuente: propia

```

389 !!!!! CONCENTRATIONS!!!!
390
391 !%update intracellular concentrations, using buffers for cai, cass, cajsr
392 !! calculate na current
393 vaux1 = vicel_exm(1,ipoin,1) + vicel_exm(12,ipoin,1)
394 vaux2 = 3.0_rp*vicel_exm(8,ipoin,1) + 3.0_rp*vicel_exm(10,ipoin,1)
395 if (sofia==1_ip) then
396   vaux3 = -(vaux1+vaux2 + (vicel_exm(27,ipoin,1)/3)) * acap/(farad*vmyo) !JF
397 else
398   vaux3 = -(vaux1+vaux2) * acap/(farad*vmyo)
399 end if
400 rhsx = vaux3 + (vicel_exm(16,ipoin,1)*vss/vmyo)
401 val0 = vconc(5,ipoin,2)
402 nai = val0 + dttimeEP*rhsx
403 !k1 = rhsx
404 !k2 = rhsx + 0.5_rp * dttimeEP * k1
405 !k3 = rhsx + 0.5_rp * dttimeEP * k2
406 !k4 = rhsx + dttimeEP * k3
407 !nai = val0 + (dttimeEP / 6.0_rp) * (k1 + 2.0_rp * k2 + 2.0_rp * k3 + k4)
408 vconc(5,ipoin,1) = nai
422 !!! calculate k current
423 if(sofia==1_ip) then
424   vaux1 = vicel_exm(3,ipoin,1) + vicel_exm(5,ipoin,1) + vicel_exm(6,ipoin,1) + vicel_exm(23,ipoin,1) + (vice
425     l_exm(27,ipoin,1)/3) + vicel_exm(28,ipoin,1)
426   vaux1 = vicel_exm(3,ipoin,1) + vicel_exm(5,ipoin,1) + vicel_exm(6,ipoin,1) + vicel_exm(23,ipoin,1)
427   endif
428   vaux2 = vicel_exm(7,ipoin,1) + vicel_exm(11,ipoin,1) - (2.0_rp*vicel_exm(10,ipoin,1))
429   vaux3 = (vicel_exm(17,ipoin,1)*vss/vmyo)
430   rhsx = -(vaux1+ vaux2) * acap/(farad*vmyo) + vaux3
431   val0 = vconc(3,ipoin,2)
432   ki = val0 + dttimeEP*rhsx
433   !k1 = rhsx
434   !k2 = rhsx + 0.5_rp * dttimeEP * k1
435   !k3 = rhsx + 0.5_rp * dttimeEP * k2
436   !k4 = rhsx + dttimeEP * k3
437   !ki = val0 + (dttimeEP / 6.0_rp) * (k1 + 2.0_rp * k2 + 2.0_rp * k3 + k4)
438   vconc(3,ipoin,1) = ki

```

Figura 33. Concentraciones de Na⁺ y K⁺ modificadas. Fuente: propia

Además, en este fichero se llama a *exm_ohaland_calcium.f90*, como se observa en la figura 34, para calcular la concentración de Ca^{2+} y las nuevas corrientes de los SACs, reflejado en la figura 35.

```

361 !!! calculate ca current (cai)
362
363     if (flag_land) then
364
365         ! Solve the coupled ORd and Land model
366         !JF call exm_ohaland_calcium(kmcmdn, kmtrpn, cmdnmax, trpnmax, vnsr, vmyo, vss, acap, farad, dtimeEP, ipoin, cai, sac, elmag(ipoin, ITER_K))
367         call exm_ohaland_calcium(kmcmdn, kmtrpn, cmdnmax, trpnmax, vnsr, vmyo, vss, acap, farad, dtimeEP, ipoin, cai, sac, ISAC_P_ns, ISAC_P_k, elmag(ipoin, ITER_K))
368         vconc(1, ipoin, 1) = cai
369         vcel_exm(27, ipoin, 1) = ISAC_P_ns
370         vcel_exm(28, ipoin, 1) = ISAC_P_k
371         vcel_exm(29, ipoin, 1) = sac
    
```

Figura 34. Llamada al archivo *exm_ohaland_calcium.f90*. Fuente: propia

```

80 if (sofia == 1_ip) then
81
82     !Calculate SAC current SOFIA
83     if (lambda0 >= 1.0_rp) then
84         ISAC_P_ns = GSAC_ns * (( lambda0 - 1) / ( lambda_max - 1 )) * (volt - ESAC_ns)
85         write(994,*) ISAC_P_ns
86
87         sac = 0.0_rp
88
89
90         ISAC_P_k = GSAC_k * (( lambda0 - 1) / ( lambda_max - 1 )) * (1 / (1 + exp (( 39.3_rp - volt) / ( 23.55_rp))))
91         write(995,*) ISAC_P_k
92
93     else
94         ISAC_P_ns = 0.0_rp
95         ISAC_P_k = 0.0_rp
96
97         sac = 0.0_rp
98
99     end if
100
101     ! Calcium calcium in the coupled model
102     vaux1 = (kmcmdn+vconc(1, ipoin, 2)) ** 2.0_rp
103     !vaux2 = (kmtrpn+vconc(1, ipoin, 2)) ** 2.0_rp
104     !vaux3 = 1.0_rp / (1.0_rp + (cmdnmax*kmcmdn/vaux1) + (trpnmax*kmtrpn/vaux2))
105     vaux3 = 1.0_rp / (1.0_rp + (cmdnmax*kmcmdn/vaux1))
106     rhsx1 = vcel_exm(14, ipoin, 1) + vcel_exm(13, ipoin, 1) + (ISAC_P_ns/3) - (2.0_rp*vcel_exm(8, ipoin, 1))
107     !rhsx2 = -(vcel_exm(18, ipoin, 1)*vnsr/vmyo) + (vcel_exm(15, ipoin, 1)*vss/vmyo)
108     dCaTRPN = troponin(ipoin) - troponin_prev(ipoin)
109     rhsx2 = -(vcel_exm(18, ipoin, 1)*vnsr/vmyo) + (vcel_exm(15, ipoin, 1)*vss/vmyo) - trpnmax*dCaTRPN
110     rhsx = vaux3 * (-(rhsx1 *acap / (2.0_rp*farad*vmyo)) + rhsx2)
111     val0 = vconc(1, ipoin, 2)
112     cai = val0 + dtimeEP*rhsx
113
    
```

Figura 35. Cálculo de la concentración de Ca^{2+} y de las corrientes de los SACs. Fuente: propia

Una vez realizados los cambios, se ha de compilar otra vez el archivo *main* llamado *Alya.x*, localizado en la carpeta *unix* dentro de *Executables*.

Para lanzar la simulación, se ha de volver al directorio raíz y se ha de entrar en la carpeta *PRUEBAS_SOFIA* y después en *cube_EP-CSM_bidir_lambda_SAC_SOFIA*. En la figura 36 se contemplan los archivos que hay.

```

bsc21096@login2:~/Alya_branch_exmedi/Executables/unix> cd --
bsc21096@login2:~> ls
Alya Alya_branch_exmedi cubeMEC cubeMEC.tar.gz intel PRUEBAS_SOFIA
bsc21096@login2:~> cd PRUEBAS_SOFIA/
bsc21096@login2:~/PRUEBAS_SOFIA> ls
cube_EP-CSM_bidir cube_EP-CSM_bidir_lambda cube_EP-CSM_bidir_lambda_SAC cube_EP-CSM_bidir_lambda_SAC_SOFIA
bsc21096@login2:~/PRUEBAS_SOFIA> cd cube_EP-CSM_bidir_lambda_SAC_SOFIA/
bsc21096@login2:~/PRUEBAS_SOFIA/cube_EP-CSM_bidir_lambda_SAC_SOFIA> ls
ENSI FDA_FSI_sld.defsets FDA_FSI_sld.fiber.dat FDA_FSI_sld.post.alyadat TThet_framework.txt
ENSI_ALL FDA_FSI_sld.dom.dat FDA_FSI_sld.fix.bou FDA_FSI_sld.sld.dat
FDA_FSI_sld.cell.dat FDA_FSI_sld.exm.dat FDA_FSI_sld.geo.dat PRUEBAS_SOFIA
FDA_FSI_sld.dat FDA_FSI_sld.exm.vin FDA_FSI_sld.ker.dat RUN.sh
    
```

Figura 36. Archivos dentro de la carpeta *cube_EP-CSM_bidir_lambda_SAC_SOFIA*. Fuente: propia

En el archivo *TThet_framework.txt* se determina el número de latidos que se desea ejecutar y la longitud de estos, como se puede apreciar en la siguiente figura. Además, es aquí donde se activa el campo “sofia”.

A)	B)
<pre>1 BEATS= 1 2 CYCLELENGTH= 600</pre>	<pre>63 \$---SAC FORMULATION IN O'HARA & LAND 64 SOFIA=ON</pre>

Figura 37. A) Elección del número de latidos y su longitud. B) Activación del campo “sofia”. Fuente: propia

Una vez especificados estos parámetros, mediante el comando “*bsub < RUN.sh*” se ejecuta la simulación. Después, se lanza el postprocesado con el comando “*alya2pos*” que genera unos archivos del estilo “.ens”. Estos se mueven a una carpeta creada como por ejemplo “*PRUEBA1SOFIA*” y, usando la aplicación *WinSCP*, se descarga como se muestra a continuación.

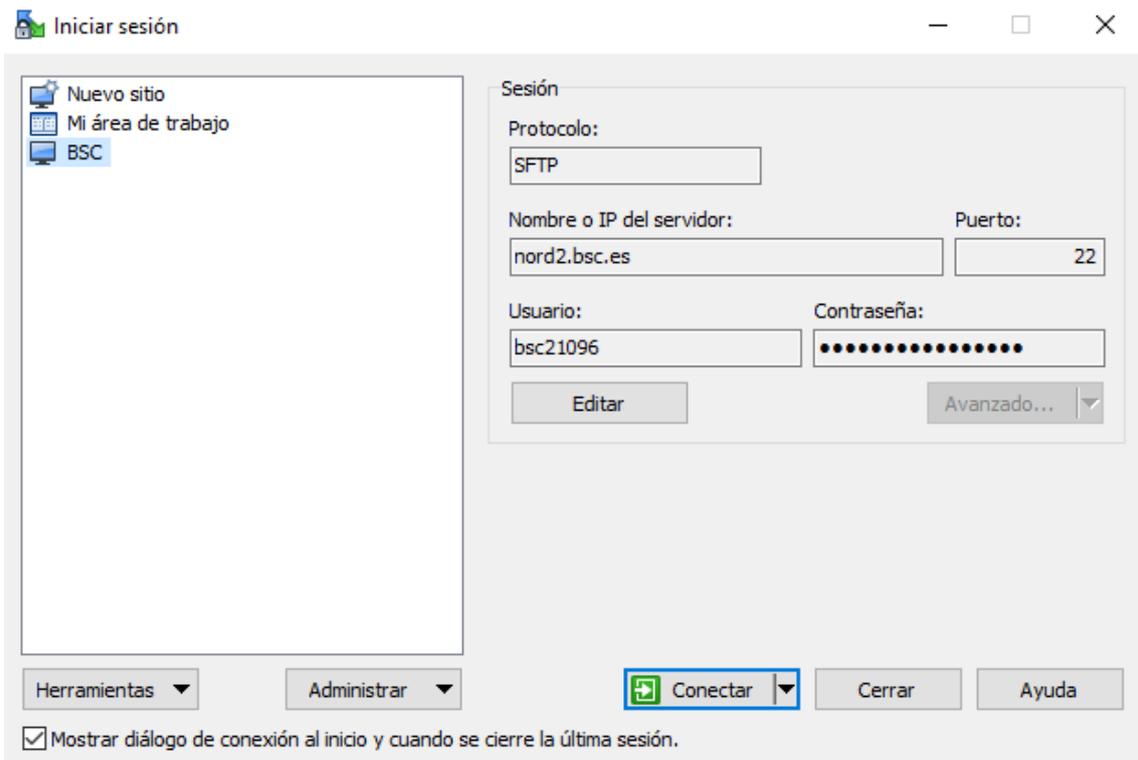


Figura 38. Interfaz de la aplicación WinSCP. Fuente: propia

Tras pulsar el botón “Conectar”, se abre la ventana que se muestra en la figura 39. A la derecha aparece la carpeta creada anteriormente, entre otros archivos, y a la izquierda aparece el directorio que se desee del propio ordenador; por lo que, para guardar esta simulación, solo habría que arrastrar la carpeta.

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

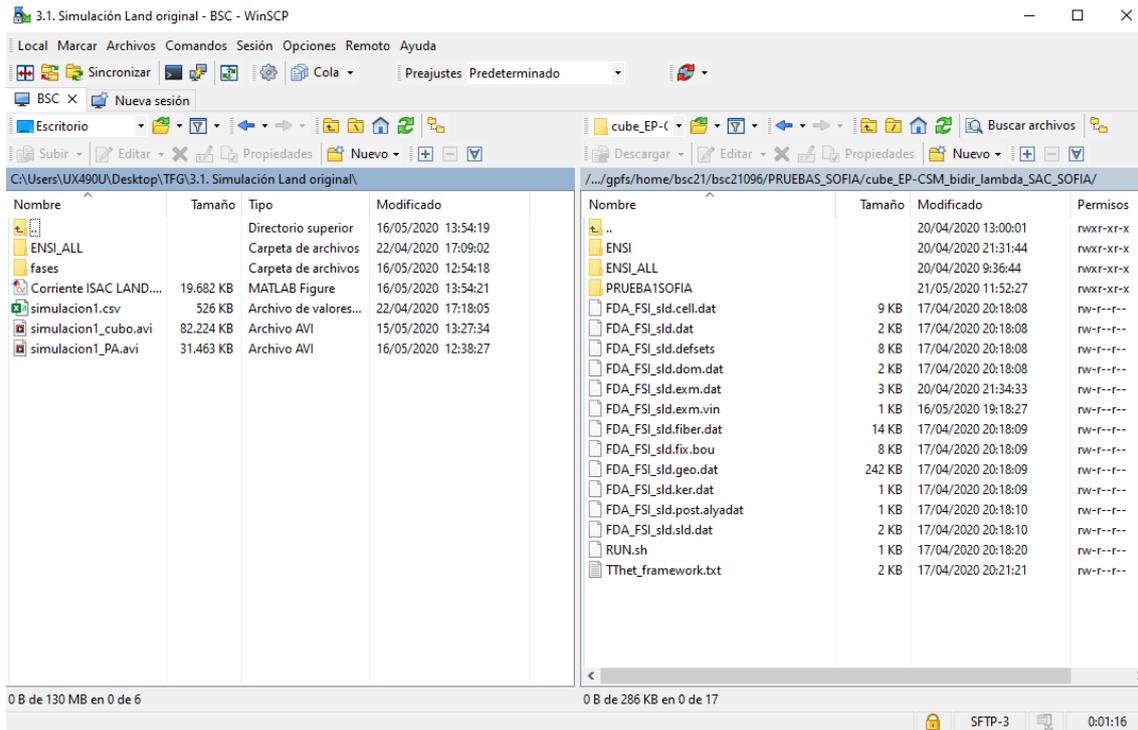


Figura 39. Descarga de la simulación con la aplicación WinSCP. Fuente: propia

Cabe apuntar que, antes de abrir *WinSCP*, se ha de ejecutar “*vi ~/.bashrc*” en el directorio raíz y se abrirá el archivo de la figura 40. En él, se ha de descomentar la línea 3 para poder descargar la simulación ya que estará comentada debido a que es necesario para lanzar la simulación.

```
1
2 # .bashrc
3 # [[ $- == i ]] || return # No se ejecuta bashrc cuando no es interactivo
4 # Source global definitions
5 if [ -f /etc/bashrc ]; then
6     . /etc/bashrc
7 fi
8
9 # Uncomment the following line if you don't like systemctl's auto-paging feature:
10 # export SYSTEMD_PAGER=
11
12 # User specific aliases and functions
13 module purge
14 module load intel/2017.4 MKL/2017.4 impi/5.1.3.210 transfer/1.0 bsc/current
15 echo 'Módulos cargados correctamente'
16
17 alias alya2pos='/home/bsc21/bsc21096/Alya_branch_exmedi/Utils/user/alya2pos/alya2pos.x'
18 alias alya-clean='/home/bsc21/bsc21096/Alya_branch_exmedi/Utils/user/alya-clean'
19 alias alya='/home/bsc21/bsc21096/Alya_branch_exmedi/Executables/unix/Alya.x'
```

Figura 40. Código que modificar a la hora de lanzar una simulación o descargarla. Fuente: propia

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. CONSIDERACIONES INICIALES

5.1.1. Formulación Isac conforme Pueyo et al. (2016)

En un primer momento se optó por incorporar la formulación de la Isac de Pueyo et al. (2016) al modelo de O'Hara et al. (2011). Esta formulación se basa en la de Healy et al. (2005), la cual surge de ajustar los datos experimentales de Isenberg et al. (2003) de miocitos ventriculares de cobaya, tal y como se ha comentado anteriormente y se muestra en la figura 16. Así pues, la formulación de las corrientes de los SACs de Pueyo et al. (2016) es 0 para $\lambda \leq 1$ y la siguiente para $\lambda > 1$:

$$I_{ns} = g_{ns} \frac{(\lambda - 1)}{(\lambda_{m\acute{a}x} - 1)} (V_m(t) - V_r) \quad (10)$$

$$I_{Ko} = g_{Ko} \frac{(\lambda - 1)}{(\lambda_{m\acute{a}x} - 1)} \frac{1}{(1 + \exp\left(\frac{19.05 - V_m(t)}{29.98}\right))} \quad (11)$$

Donde $g_{ns} = 0.006$ nS/pF en condiciones normales y $g_{ns} = 0.01$ nS/pF en IC; $g_{Ko} = 0.2882$ nS/pF para endocardio y $g_{Ko} = 0.2882 * (210/800)$ nS/pF para epicardio; $\lambda_{m\acute{a}x} = 1.1$ y $V_r = -10$ mV.

Cabe destacar que en Pueyo et al. (2016) se incorpora solo la corriente I_{Ko} al cálculo de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} .

5.1.2. Modificación de Isac formulada por Pueyo et al. (2016)

Dadas una serie de dudas respecto a la conductancia g_{Ko} utilizada, se decidió ajustar la curva de Healy et al. (2005) a partir de los datos de Isenberg et al. (2003), como muestra la figura 41.

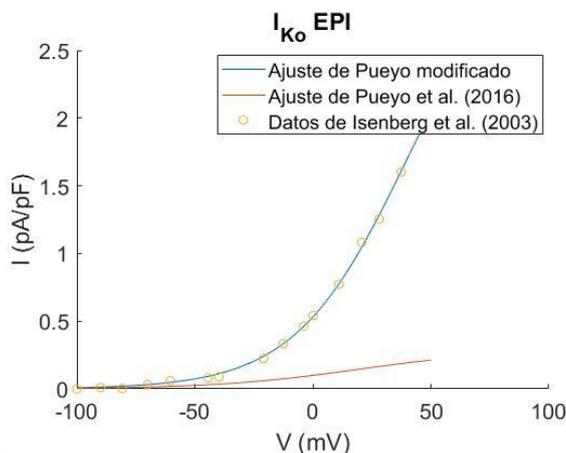


Figura 41. Ajuste de Pueyo et al. (2016) y de este modificado a partir de los datos de Isenberg et al. (2003). Fuente: propia

A partir del ajuste anterior de Pueyo modificado, se obtiene la siguiente formulación de I_{K_o} :

$$I_{K_o} = g_{K_o} \frac{(\lambda - 1)}{(\lambda_{m\acute{a}x} - 1)} \frac{1}{(1 + \exp\left(\frac{(39.3 - V_m(t))}{23.55}\right))} \quad (12)$$

Donde $g_{K_o} = 12.75$ pA/pF para endocardio y $g_{K_o} = 12.75 \cdot (210/800)$ pA/pF para epicardio.

5.2. ESTUDIO CON LAMBDA FIJA

5.2.1. Estudio de la influencia de I_{sac}

Una vez incorporadas las I_{sac} al modelo de O'Hara et al. (2011), se hicieron pruebas para un valor de λ fijo durante todo el ciclo cardíaco, tanto para la formulación de Pueyo et al. (2016) como para la de este modificado. Asimismo, se probó la inclusión o no de estas corrientes en el cálculo de las concentraciones. Los resultados se muestran a continuación, tanto para células endocárdicas como para epicárdicas.

5.2.1.1. Condiciones de control

Las siguientes tablas muestran los resultados al incluir la I_{ns} en las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} y la I_{K_o} en la de K^+ . La última columna muestra los resultados de O'Hara et al. (2011) sin la inclusión de los I_{sac} para facilitar la comparativa. $V_{m\acute{a}x}$ hace referencia al valor máximo del PA alcanzado tras la estabilización; es decir, en el último ciclo. Asimismo, $[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ se refiere a la máxima $[Ca^{2+}]_i$ que se alcanza en el último transitorio de Ca^{2+} . Del mismo modo, $I_{K_o,m\acute{a}x}$ y $I_{ns,m\acute{a}x}$ simbolizan el máximo valor obtenido -en el último latido- de la corriente específica y no específica, respectivamente.

Tabla 2. Incorporación de I_{sac} de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}

Pueyo - ENDO	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	39.46	37.64	35.77	33.66	40.10
APD90 (ms)	262.70	249.50	245.10	248.40	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$4.17 \cdot 10^{-4}$	$5.78 \cdot 10^{-4}$	$8.09 \cdot 10^{-4}$	$1.17 \cdot 10^{-3}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.02	0.07	0.13	0.18	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.11	0.19	0.26	-

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

Tabla 3. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}

Pueyo - EPI	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.78	33.56	32.14	30.61	35.40
APD90 (ms)	225.20	221.70	220.90	222.60	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$7.71 \cdot 10^{-4}$	$1.08 \cdot 10^{-3}$	$1.41 \cdot 10^{-3}$	$1.82 \cdot 10^{-3}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.01	0.02	0.03	0.05	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.18	0.24	-

Tabla 4. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}

Pueyo modificado - ENDO	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	37.67	32.83	29.12	26.07	40.10
APD90 (ms)	232.40	202.30	204.40	212.50	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$4.34 \cdot 10^{-4}$	$6.11 \cdot 10^{-4}$	$8.16 \cdot 10^{-4}$	$1.07 \cdot 10^{-3}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.62	2.20	3.51	4.63	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.16	0.22	-

Tabla 5. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+}

Pueyo modificado - EPI	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.52	32.62	30.68	28.71	35.40
APD90 (ms)	219.70	208.90	207.60	213.10	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$7.78 \cdot 10^{-4}$	$1.11 \cdot 10^{-3}$	$1.47 \cdot 10^{-3}$	$1.89 \cdot 10^{-3}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.15	0.58	0.96	1.30	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.17	0.23	-

A continuación, se observan las tablas con los resultados tras solo incluir la I_{K_o} en la concentración de K^+ .

Tabla 6. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de la concentración de K^+

Pueyo - ENDO	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	39.40	37.53	35.47	33.65	40.10
APD90 (ms)	266.30	263.20	262.30	264.50	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$3.72 \cdot 10^{-4}$	$3.83 \cdot 10^{-4}$	$3.94 \cdot 10^{-4}$	$4.08 \cdot 10^{-4}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.02	0.07	0.13	0.18	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.11	0.20	0.26	-

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares
afectadas de insuficiencia cardíaca

Tabla 7. Incorporación de I_{sac} de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de la concentración de K^+

Pueyo - EPI	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.78	33.10	31.16	29.88	35.40
APD90 (ms)	227.50	229.00	231.80	236.00	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$6.88 \cdot 10^{-4}$	$6.92 \cdot 10^{-4}$	$7.01 \cdot 10^{-4}$	$7.17 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.01	0.02	0.03	0.04	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.17	0.24	-

Tabla 8. Incorporación de I_{sac} de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con la variación de la concentración de K^+

Pueyo modificado - ENDO	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	37.55	32.16	27.52	22.55	40.10
APD90 (ms)	235.00	202.10	198.80	206.60	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$3.89 \cdot 10^{-4}$	$3.86 \cdot 10^{-4}$	$3.60 \cdot 10^{-4}$	$3.46 \cdot 10^{-4}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.61	2.17	3.37	4.20	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.16	0.20	-

Tabla 9. Incorporación de I_{sac} de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con la variación de la concentración de K^+

Pueyo modificado - EPI	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.52	32.12	29.53	26.58	35.40
APD90 (ms)	221.70	212.90	212.10	218.80	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$6.94 \cdot 10^{-4}$	$7.20 \cdot 10^{-4}$	$7.36 \cdot 10^{-4}$	$7.55 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.15	0.57	0.93	1.23	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.17	0.22	-

Finalmente, se adjuntan las tablas con los resultados tras no incluir ninguna de las dos corrientes I_{sac} en ninguna concentración.

Tabla 10. Incorporación de I_{sac} de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica sin la variación de las concentraciones

Pueyo - ENDO	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	39.42	37.59	35.63	33.69	40.10
APD90 (ms)	266.20	262.90	261.80	263.80	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$3.72 \cdot 10^{-4}$	$3.84 \cdot 10^{-4}$	$3.93 \cdot 10^{-4}$	$4.08 \cdot 10^{-4}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.02	0.07	0.13	0.18	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.11	0.19	0.26	-

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

Tabla 11. Incorporación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica sin la variación de las concentraciones

Pueyo - EPI	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.79	33.13	31.20	29.87	35.40
APD90 (ms)	227.60	228.90	231.60	235.90	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$6.87 \cdot 10^{-4}$	$6.96 \cdot 10^{-4}$	$7.02 \cdot 10^{-4}$	$7.21 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{Ko,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.01	0.02	0.03	0.04	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.17	0.24	-

Tabla 12. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica sin la variación de las concentraciones

Pueyo modificado - ENDO	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	38.06	33.62	29.90	26.07	40.10
APD90 (ms)	234.00	199.50	192.90	194.90	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$3.90 \cdot 10^{-4}$	$3.87 \cdot 10^{-4}$	$3.60 \cdot 10^{-4}$	$3.38 \cdot 10^{-4}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{Ko,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.62	2.24	3.58	4.63	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.17	0.22	-

Tabla 13. Incorporación de Isac de Pueyo modificada en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica sin la variación de las concentraciones

Pueyo modificado - EPI	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.61	32.65	30.40	27.94	35.40
APD90 (ms)	221.40	212.00	210.60	216.00	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$6.96 \cdot 10^{-4}$	$7.23 \cdot 10^{-4}$	$7.44 \cdot 10^{-4}$	$7.57 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{Ko,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.15	0.58	0.95	1.28	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.17	0.23	-

Tras todas estas pruebas, finalmente se incluye la formulación de Isac de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) y se añade I_{ns} en las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} e I_{Ko} en la de K^+ .

La formulación de Isac de Pueyo modificada se descarta, en primer lugar, porque el APD90 no se estabiliza a medida que λ va tomando valores más grandes, tal y como muestra la comparativa de la figura 42.

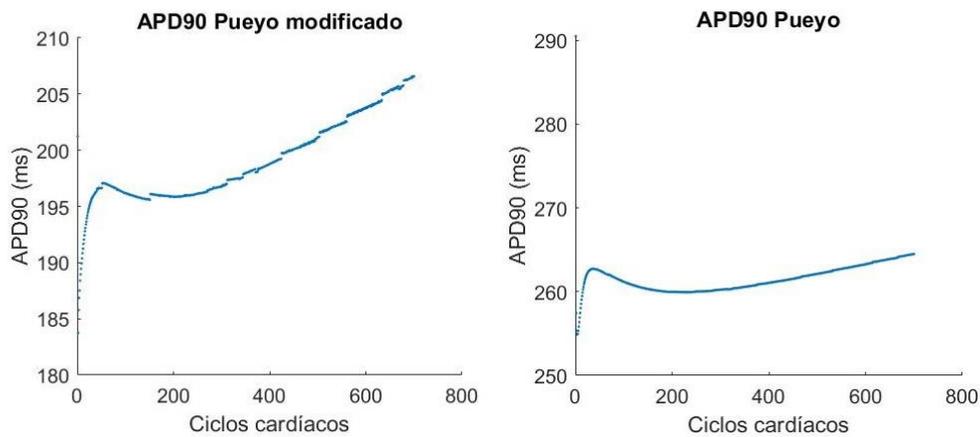


Figura 42. Comparativa del APD90 entre Pueyo modificado (izquierda) y Pueyo et al. (2016) (derecha) para una célula ventricular endocárdica, con modificación de la concentración de K^+ únicamente y para $\lambda = 1.1$. Fuente: propia

En segundo lugar, se descarta la formulación de Isac de Pueyo modificada porque tanto el $V_{m\acute{a}x}$ como el APD90 disminuyen significativamente, en líneas generales, respecto los valores de O'Hara et al. (2011) conforme λ va aumentando su valor.

Asimismo, la Isac total de Pueyo modificada -suma de $I_{ns,m\acute{a}x}$ e $I_{ko,m\acute{a}x}$ - en la mayoría de los casos es muy elevada, llegando casi a los 5 pA/pF; mientras que en Pueyo et al. (2016) esta corriente no supera 1nA. Analizando este punto con más profundidad, se ve como $I_{ns,m\acute{a}x}$ no varía y, por tanto, la corriente responsable de que la Isac total de Pueyo modificada sea superior a la de Pueyo et al. (2016) es I_{ko} . Esto es lógico ya que la formulación de I_{ns} es la misma en ambos casos. Además, el hecho de que $I_{ko,m\acute{a}x}$ con la formulación de Pueyo modificada sea superior se debe a que se utiliza un valor de g_{ko} mayor que el utilizado por Pueyo et al. (2016), por lo que influye más en el acortamiento del $V_{m\acute{a}x}$ y del APD90 al tratarse de una corriente rectificadora.

En cuanto al Ca^{2+} , a partir de los datos recogidos no se puede afirmar que su concentración intracelular máxima dependa de la corriente I_{ko} utilizada ya que los valores son muy similares. De hecho, es lógico pensar que, al haber variado solo la formulación de la corriente I_{ko} no se vea afectado ningún otro ion a parte del K^+ .

Por todo ello, pese a que la formulación de I_{ko} de Pueyo modificada se ajusta mejor a los datos de Isenberg et al. (2003), se opta por incluir la formulación de I_{ko} de Pueyo et al. (2016).

Se observa que, al incluir las Isac en el cálculo de las concentraciones, los resultados no cambian prácticamente. Por ello, en base a lo que se ha considerado más lógico acorde con la realidad, se ha optado por incluir la corriente I_{ko} en la concentración de K^+ y un tercio de la corriente I_{ns} en la concentración de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} . Además, cuando no se incluyen las corrientes Isac en todas las concentraciones aumenta el APD90 con la formulación de I_{ko} de Pueyo et al. (2016) para células epicárdicas, lo cual no tiene sentido dado que I_{ko} es una corriente rectificadora. Además, se ha visto en literatura que en otras ocasiones también se ha incorporado la Isac de la misma manera (Zhan et al., 2016).

Por último, cabe mencionar que el APD90, a pesar de disminuir en líneas generales tal y como se ha mencionado previamente, de $\lambda = 1.07$ a $\lambda = 1.1$ siempre aumenta. Esto puede deberse a que, conforme se va haciendo más grande λ , aunque pueda salir más I_{K0} ya no hay tanto K^+ dentro de la célula por lo que la corriente rectificadora deja de actuar y, por ende, se deja de acortar el APD90.

Estos resultados coinciden con observaciones experimentales (Healy et al., 2005), donde al introducir la corriente de los SACs se aprecia el acortamiento del APD20 y -aunque menos claro- del APD90, lo cual demuestra que los modelos empleados son fiables. Asimismo, otros autores como Galice et al. (2016), Zhan et al. (2016) y Li et al. (2008) corroboran el acortamiento del APD90 al introducir la Isac. Además, Zhan et al. (2016) afirma que, tras la incorporación de la Isac, se produce un acortamiento en el $V_{m\acute{a}x}$ también, lo cual se ajusta a los resultados obtenidos.

Como se puede observar en las tablas anteriores, los resultados de las simulaciones muestran que a medida que λ va tomando valores más grandes; es decir, a medida que hay mayor estiramiento celular, se produce un acortamiento del APD90. Esto va acorde con los resultados de Galice et al. (2016).

5.2.2. Estudio de la influencia de Isac junto con el modelo mecánico

Una vez incorporadas las Isac al modelo de O'Hara et al. (2011) y modificado el cálculo de las concentraciones de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} , se introduce el modelo mecánico de Land et al. (2017).

5.2.2.1. Condiciones de control

A continuación, se muestran los resultados que se compararán con los de las tablas 2 y 3. Al igual que en la sección anterior, la última columna muestra los resultados de O'Hara et al. (2011) sin la inclusión de los Isac. En estas tablas se añaden las variables $F_{pasiva_{m\acute{a}x}}$ y $F_{activa_{m\acute{a}x}}$, las cuales hacen referencia a la máxima fuerza pasiva y activa, respectivamente, alcanzada en el último ciclo cardíaco.

Tabla 14. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los Isac para una célula endocárdica

Pueyo - ENDO	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	39.54	37.66	35.77	33.66	40.10
APD90 (ms)	262.90	252.40	246.90	246.80	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$4.80 \cdot 10^{-4}$	$5.57 \cdot 10^{-4}$	$6.39 \cdot 10^{-4}$	$7.37 \cdot 10^{-4}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K0,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.02	0.07	0.13	0.18	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.11	0.19	0.26	-
$F_{pasiva_{m\acute{a}x}}$ (kPa)	0.20	0.92	1.87	3.12	-
$F_{activa_{m\acute{a}x}}$ (kPa)	16.44	56.48	99.29	126.70	-

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

Tabla 15. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los Isac para una célula epicárdica

Pueyo - EPI	$\lambda = 1.01$	$\lambda = 1.04$	$\lambda = 1.07$	$\lambda = 1.10$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.80	33.56	32.12	30.56	35.40
APD90 (ms)	227.80	224.50	222.50	222.20	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$7.33 \cdot 10^{-4}$	$8.44 \cdot 10^{-4}$	$9.53 \cdot 10^{-4}$	$1.05 \cdot 10^{-3}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.01	0.02	0.03	0.05	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.03	0.10	0.18	0.24	-
$F_{pasiva,m\acute{a}x}$ (kPa)	0.20	0.92	1.87	3.12	-
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	73.98	102.20	120.00	134.50	-

Al introducir el acoplamiento electromecánico, el $V_{m\acute{a}x}$ y el APD90 permanecen invariantes. Esto es una buena señal ya que indica que las etapas de despolarización y repolarización no se ven alteradas por la parte mecánica del modelo. Se alcanza el mismo potencial máximo del PA y cada etapa dura lo mismo ya que el APD90 ni aumenta ni disminuye.

En lo que se refiere a la máxima concentración de Ca^{2+} intracelular, al introducir la parte mecánica en el modelo, se observan aumentos menos bruscos de este ion conforme λ va tomando valores más grandes. Esto se debe a que la TnC se une al Ca^{2+} libre en los primeros pasos para generar la contracción cardíaca, por lo que la concentración de Ca^{2+} intracelular libre disminuye.

Respecto a las corrientes Isac, estas no se ven alteradas. Es comprensible ya que estas corrientes se producen debido a la mecánica del corazón, concretamente al estiramiento de los SACs, pero ya se habían introducido en el modelo electrofisiológico. Eso sí, al igual que en las pruebas anteriores, la I_{n_s} es mayor que la I_{K_o} porque en la primera corriente contribuyen tres iones distintos, mientras que en la segunda únicamente participa el ion de K^+ .

Por último, la fuerza activa y la fuerza pasiva se comparan con las obtenidas sin incorporar las Isac, mostradas en las siguientes tablas.

Tabla 16. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula endocárdica

ENDO	Land
$F_{pasiva,m\acute{a}x}$ (kPa)	3.12
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	27.11

Tabla 17. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula epicárdica

EPI	Land
$F_{pasiva,m\acute{a}x}$ (kPa)	3.12
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	99.54

Así pues, se comprueba que la fuerza pasiva es independiente del tejido cardíaco a estudiar, lo cual tiene sentido ya que esta fuerza se debe a la deformación de los miocitos al ser sometidos a una presión externa. Además, coincide con la obtenida en el modelo con las Isac cuando $\lambda = 1.1$.

Sin embargo, la fuerza activa -al incorporar las Isac- aumenta considerablemente, otra prueba más de la retroalimentación electromecánica existente. Al incorporar los SACs en el modelo, los iones de Ca^{2+} ya tienen otra puerta de entrada a la célula; por lo que entra mucho Ca^{2+} a la célula que se une a la TnC y desencadena todo el mecanismo de contracción cardíaca, provocando ese aumento de la fuerza activa contráctil. Este aumento de la fuerza activa tras la incorporación de la Isac no es la primera vez que se observa ya que Zhan et al. (2019) comprobó esto mismo en miocitos auriculares.

A continuación, se muestra gráficamente el PA, el transitorio de Ca^{2+} , la Isac total y la fuerza total que se producen en el último ciclo cardíaco. Asimismo, se grafica la evolución del APD90 a lo largo de los 700 latidos.

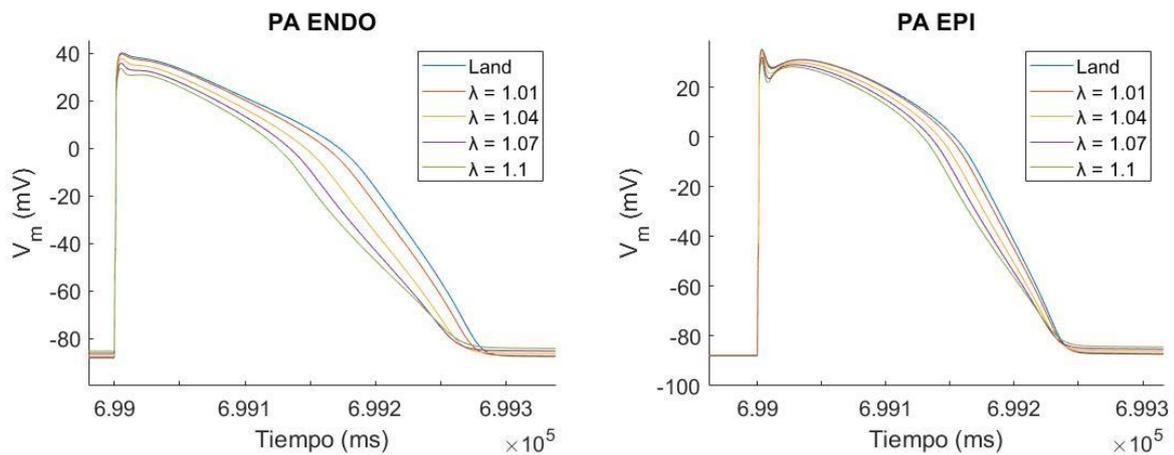


Figura 43. Último PA para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

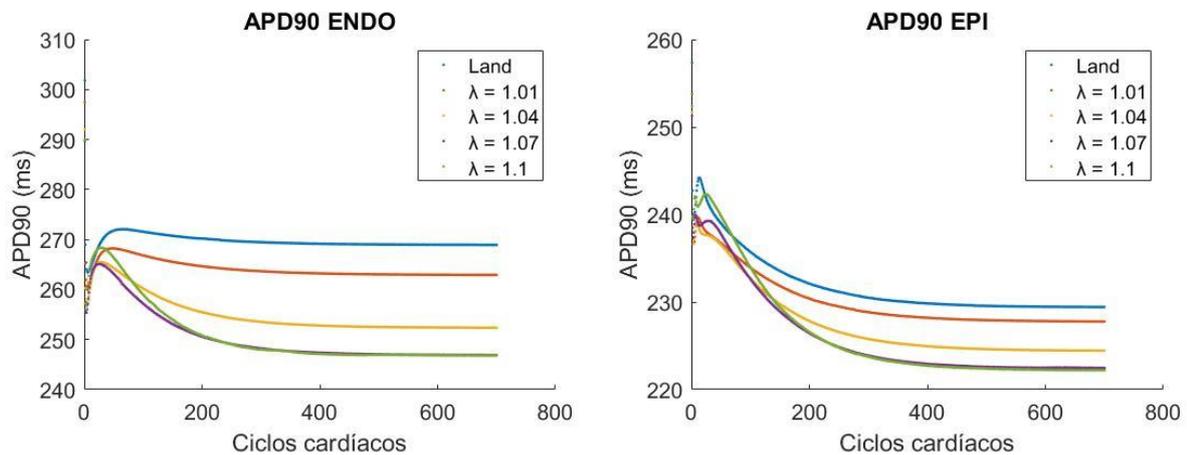


Figura 44. Evolución del APD90 para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

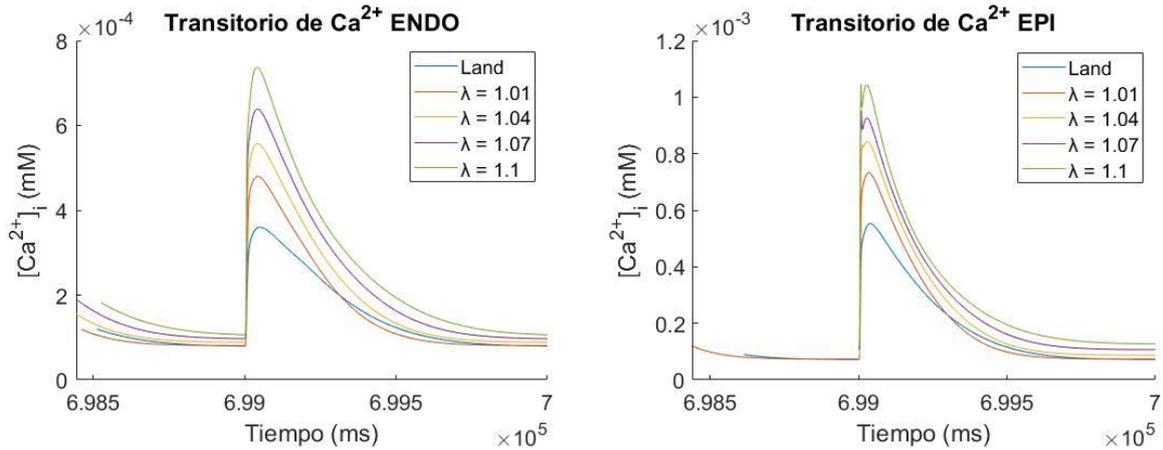


Figura 45. Último transitorio de Ca²⁺ para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

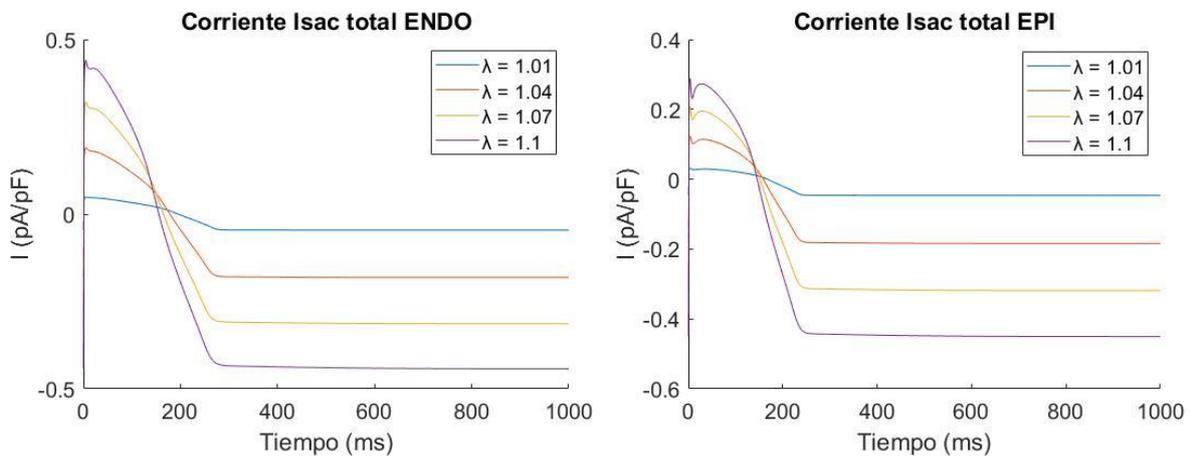


Figura 46. Última Isac total para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

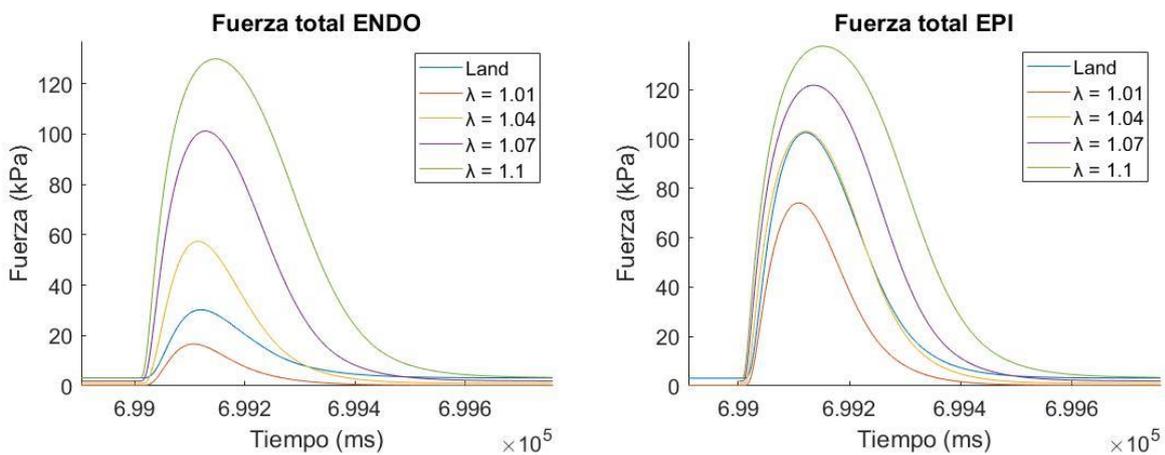


Figura 47. Última fuerza total para distintos valores de λ en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

Cabe mencionar que la corriente I_{sac} es muy pequeña y, tal y como se observa en la figura 46, conforme λ toma valores cercanos a 1, esta corriente va desapareciendo.

5.3. ESTUDIO CON LAMBDA VARIABLE

Una vez llegados a este punto, se pensó en reproducir un λ variable para cada ciclo cardíaco debido a que se asemeja más a la realidad, tal y como ya se ha comentado.

5.3.1. Estudio de la influencia de I_{sac}

Primero de todo, se estudió cómo afecta el λ variable al modelo de O'Hara et al. (2011) con la formulación I_{sac} de Pueyo et al. (2016) ya seleccionada.

5.3.1.1. Condiciones de control

A continuación, se muestran las tablas que recogen los resultados.

Tabla 18. Incorporación de I_{sac} de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula endocárdica con λ variable

Pueyo - ENDO	λ variable	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	36.88	40.10
APD90 (ms)	270.60	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$4.32 \cdot 10^{-4}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.24	-
$I_{N_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.36	-

Tabla 19. Incorporación de I_{sac} de Pueyo et al. (2016) en el modelo de O'Hara et al. (2011) para una célula epicárdica con λ variable

Pueyo - EPI	λ variable	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	33.42	35.40
APD90 (ms)	229.50	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$7.51 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.06	-
$I_{N_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.33	-

Al comparar estos resultados con los recogidos en las tablas 2 y 3, se ve cómo el $V_{m\acute{a}x}$, el APD90 y la $[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ estabilizan en valores mucho más cercanos a los de O'Hara et al. (2011).

En cuanto al valor máximo que alcanza la corriente I_{sac} con λ variable, este aumenta. Esto puede deberse a que, como con λ variable los SACs se abren y cierran periódicamente, se generen distintas concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana celular, por lo que cuando estos canales se abran pase mucha más corriente debido al fenómeno de difusión.

5.3.2. Estudio de la influencia de I_{sac} junto con el modelo mecánico

Una vez analizado el λ variable en el modelo de O'Hara et al. (2011) con las I_{sac} , se estudia su influencia en el modelo acoplado electromecánicamente.

5.3.2.1. Condiciones de control

Las siguientes tablas recogen los resultados obtenidos.

Tabla 20. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los I_{sac} para una célula endocárdica con λ variable

Pueyo - ENDO	λ variable	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	36.99	40.10
APD90 (ms)	270.10	267.80
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$5.37 \cdot 10^{-4}$	$3.70 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.24	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.36	-
$F_{pasive,m\acute{a}x}$ (kPa)	5.62	-
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	19.67	-

Tabla 21. Incorporación del modelo de Land et al. (2017) al de O'Hara et al. (2011) con los I_{sac} para una célula epicárdica con λ variable

Pueyo - EPI	λ variable	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	33.45	35.40
APD90 (ms)	232.10	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$7.56 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.06	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.33	-
$F_{pasive,m\acute{a}x}$ (kPa)	5.62	-
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	81.86	-

Se observa que la fuerza pasiva aumenta respecto cuando λ no era variable (tablas 14 y 15). En cambio, la fuerza activa es mucho menor que la obtenida con $\lambda = 1.04$, $\lambda = 1.07$ y $\lambda = 1.1$. Esto es consecuencia de que $\lambda \leq 1$ durante la mayor parte del ciclo cardíaco y, por ello, se alcanza una fuerza activa similar a la que se alcanza con $\lambda = 1.01$.

A continuación, se muestran los resultados de las fuerzas para el modelo de Land et al. (2017).

Tabla 22. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula endocárdica con λ variable

ENDO	Land
$F_{pasive,m\acute{a}x}$ (kPa)	5.62
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	9.39

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

Tabla 23. Fuerza pasiva y activa en el modelo de Land et al. (2017) para una célula epicárdica con λ variable

EPI	Land
Fpasiva _{máx} (kPa)	5.62
Factiva _{máx} (kPa)	71.34

Al comparar estos resultados con los de las tablas 20 y 21, se observa que la fuerza activa es todavía menor que cuando se incluyen las Isac. Al igual que cuando λ es fija, debido a los SACs entra más Ca^{2+} en la célula que se une a la TnC y provoca la contracción cardíaca, aumentando la fuerza activa.

Bajo estas líneas se muestra gráficamente el PA, el transitorio de Ca^{2+} , la Isac total y la fuerza total que se producen en el último ciclo cardíaco. Asimismo, se grafica la evolución del APD90 a lo largo de los 700 latidos.

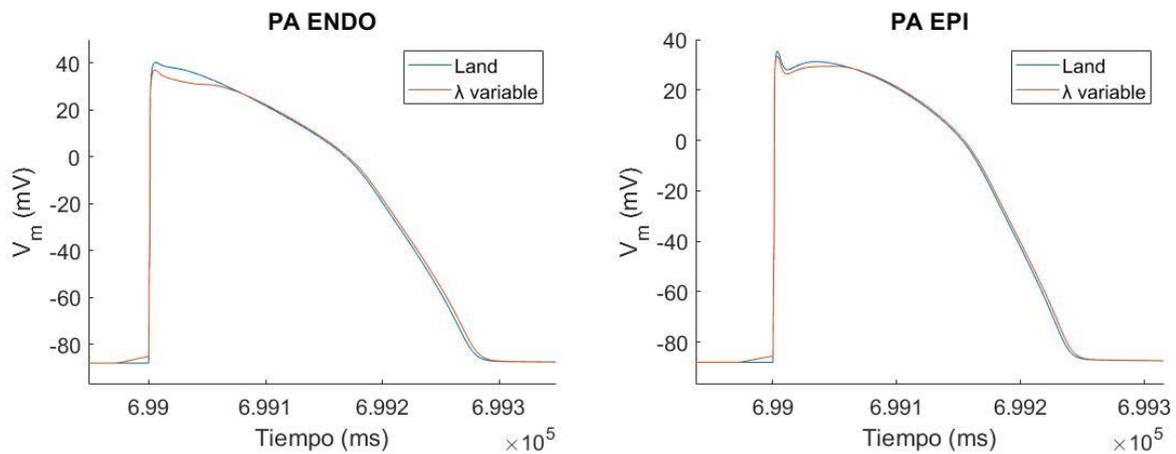


Figura 48. Último PA para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

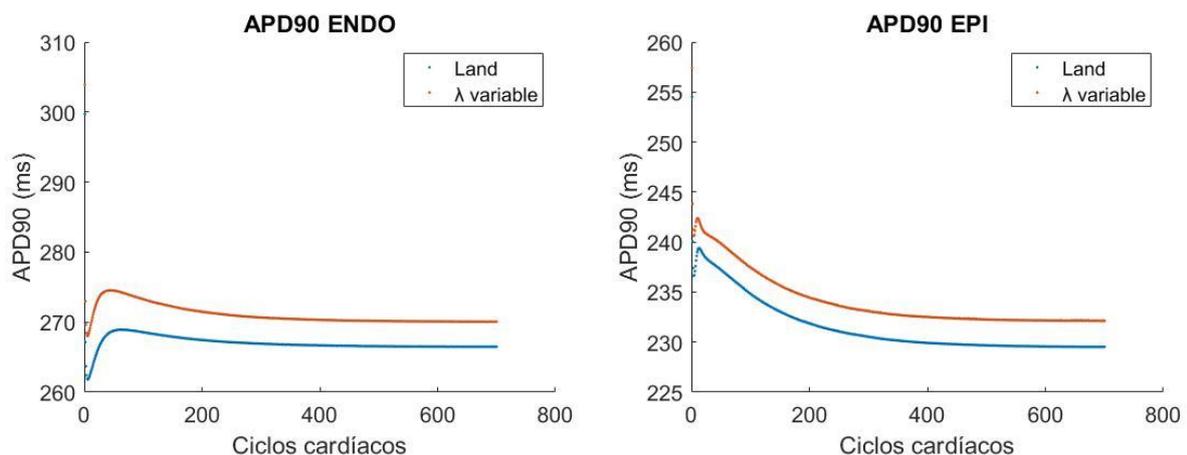


Figura 49. Evolución del APD90 para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

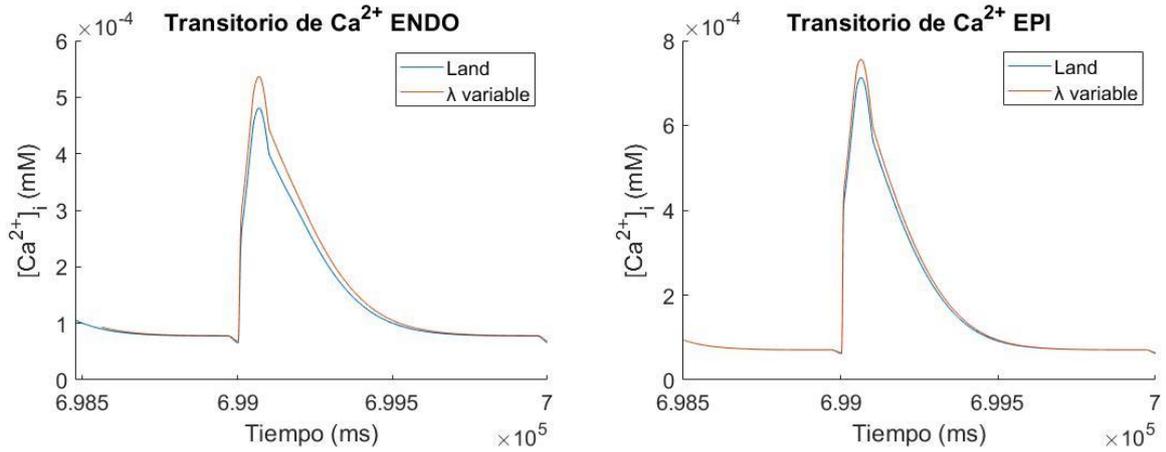


Figura 50. Último transitorio de Ca²⁺ para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

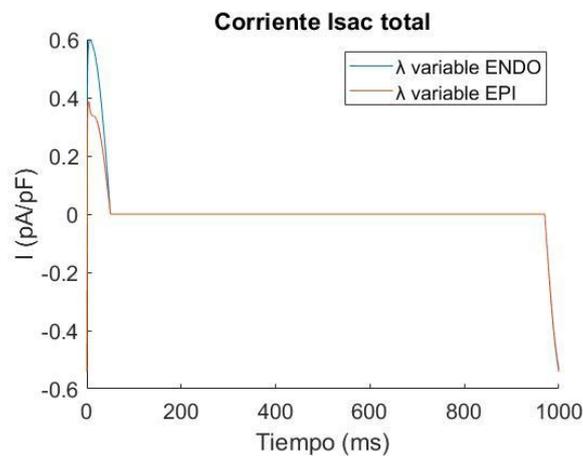


Figura 51. Última Isac total para λ variable en endocardio y epicardio. Fuente: propia

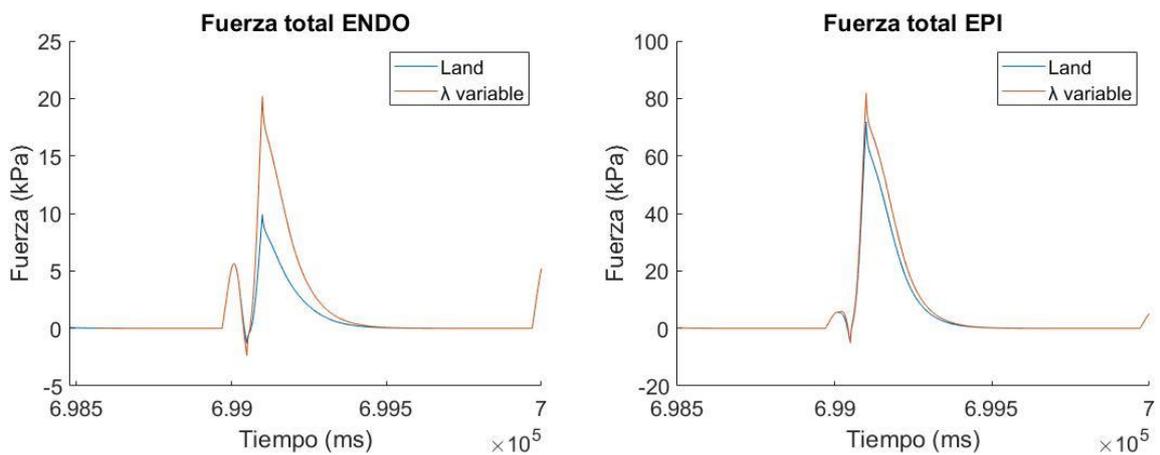


Figura 52. Última fuerza total para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

La corriente I_{ac} total tiene una forma muy peculiar; sin embargo, es coherente con el ciclo de λ . Como ya se ha explicado, $\lambda \leq 1$ durante la mayor parte del ciclo cardíaco y cuando esto sucede la corriente es nula.

En cuanto a la fuerza total, se ve un primer máximo -relativo- que corresponde con la fuerza pasiva y un segundo máximo -absoluto- que corresponde con la fuerza activa. Esto no ocurre cuando λ es fija porque, en ese caso, la fuerza pasiva es constante. Por ello, se grafican las siguientes figuras.

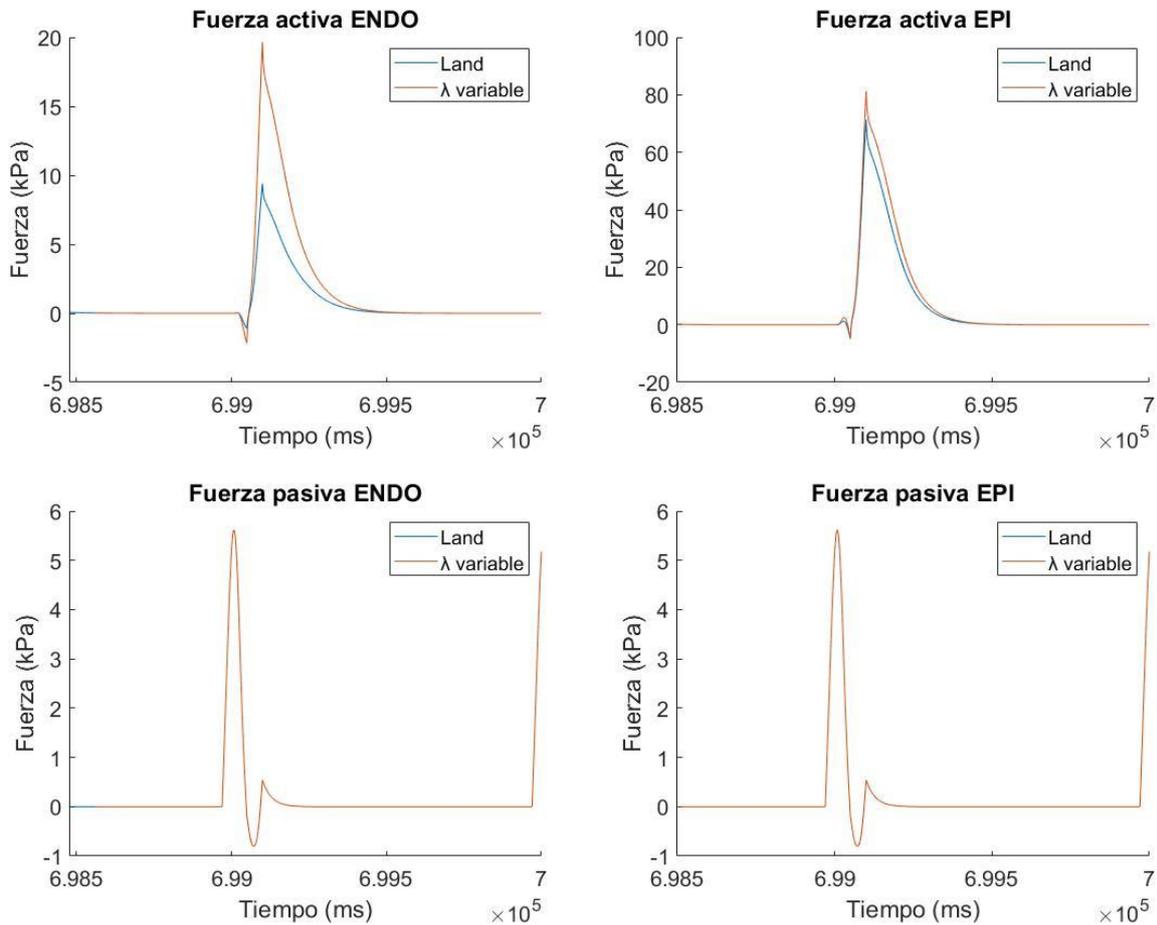


Figura 53. Última fuerza activa y pasiva para λ variable en endocardio (izquierda) y epicardio (derecha). Fuente: propia

Además, es importante mencionar la aparición de un pico de $[Ca^{2+}]_i$ en el ms 6.99×10^5 de la figura 50, el cual provoca otro pico en la fuerza activa. Este primer pico se debe a la salida de Ca^{2+} a través del intercambiador.

5.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL MODELO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Con el fin de estudiar la enfermedad de IC se lleva a cabo un análisis de sensibilidad para una célula epicárdica, como bien se ha explicado en el capítulo 4.

En primer lugar, se prueba una conductancia de 0.006 nS/pF para los SACs de activación instantánea y se comparan los resultados con los de O'Hara et al. (2011) y con los de IC con $G_{sac_ns} = 0.01$ nS/pF. En estas simulaciones la $[Ca^{2+}]_{T50} = 0.60$ mM.

Tabla 24. Análisis de sensibilidad de IC para $G_{sac_ns} = 0.006$ nS/pF y con remodelado electrofisiológico endocárdico

Pueyo - REM ENDO	$G_{sac_ns} = 0.006$	$G_{sac_ns} = 0.01$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	34.88	33.18	35.40
APD90 (ms)	253.00	255.70	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$2.27 \cdot 10^{-4}$	$2.38 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.06	0.06	-
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.35	0.56	-
$F_{pasiva,m\acute{a}x}$ (kPa)	5.62	5.62	-
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	2.01	2.62	-

En segundo lugar, se varía la $[Ca^{2+}]_{T50}$, manteniendo la $G_{sac_ns} = 0.01$ nS/pF.

Tabla 25. Análisis de sensibilidad de IC para $[Ca^{2+}]_{T50}$ variable y con remodelado electrofisiológico endocárdico

Pueyo - REM ENDO	$[Ca^{2+}]_{T50} = 0.40$	$[Ca^{2+}]_{T50} = 0.60$	$[Ca^{2+}]_{T50} = 0.80$	$[Ca^{2+}]_{T50} = 1.00$
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	33.09	33.18	33.24	33.27
APD90 (ms)	255.20	255.70	256.40	257.00
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$2.03 \cdot 10^{-4}$	$2.38 \cdot 10^{-4}$	$2.75 \cdot 10^{-4}$	$3.08 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.06	0.06	0.06	0.06
$I_{ns,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.56	0.56	0.56	0.56
$F_{pasiva,m\acute{a}x}$ (kPa)	5.62	5.62	5.62	5.62
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	17.78	2.62	1.18	0.69

En tercer lugar, se vuelve a probar $G_{sac_ns} = 0.006$ nS/pF y se mantiene $[Ca^{2+}]_{T50} = 0.60$ mM, pero esta vez para un remodelado electrofisiológico epicárdico.

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

Tabla 26. Análisis de sensibilidad de IC para $G_{sac_ns} = 0.006 \text{ nS/pF}$ y con remodelado electrofisiológico epicárdico

Pueyo - REM EPI	$G_{sac_ns} = 0.006$	$G_{sac_ns} = 0.01$	O'Hara
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	35.38	33.55	35.40
APD90 (ms)	266.70	269.20	227.30
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$3.32 \cdot 10^{-4}$	$3.45 \cdot 10^{-4}$	$6.80 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.06	0.06	-
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.35	0.56	-
$F_{pasive,m\acute{a}x}$ (kPa)	5.62	5.62	-
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	20.31	25.71	-

Por último, se varía la $[Ca^{2+}]_{T50}$, manteniendo la $G_{sac_ns} = 0.01 \text{ nS/pF}$ para un remodelado electrofisiológico epicárdico.

Tabla 27. Análisis de sensibilidad de IC para $[Ca^{2+}]_{T50}$ variable y con remodelado electrofisiológico epicárdico

Pueyo - REM EPI	$[Ca^{2+}]_{T50} = 0.40$	$[Ca^{2+}]_{T50} = 0.60$	$[Ca^{2+}]_{T50} = 0.80$	$[Ca^{2+}]_{T50} = 1.00$
$V_{m\acute{a}x}$ (mV)	33.45	33.55	33.59	33.61
APD90 (ms)	271.20	269.20	267.90	266.90
$[Ca^{2+}]_{i,m\acute{a}x}$ (mM)	$2.80 \cdot 10^{-4}$	$3.45 \cdot 10^{-4}$	$4.06 \cdot 10^{-4}$	$4.60 \cdot 10^{-4}$
$I_{K_o,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.06	0.06	0.06	0.06
$I_{n_s,m\acute{a}x}$ (pA/pF)	0.56	0.56	0.56	0.56
$F_{pasive,m\acute{a}x}$ (kPa)	5.62	5.62	5.62	5.62
$F_{activa,m\acute{a}x}$ (kPa)	58.26	25.71	12.97	7.06

A partir de las tablas anteriores se extraen una serie de conclusiones sobre la enfermedad de IC. En primer lugar, al cambiar la conductancia de los SACs de activación instantánea de 0.01 a 0.006 nS/pF la fuerza activa disminuye, lo que indica que la corriente I_{n_s} afecta a la fuerza de contracción. Por ello, se mantiene dicha conductancia en 0.01 nS/pF. En la figura 54 se aprecia la disminución de la fuerza activa debido a $G_{sac_ns} = 0.006 \text{ nS/pF}$.

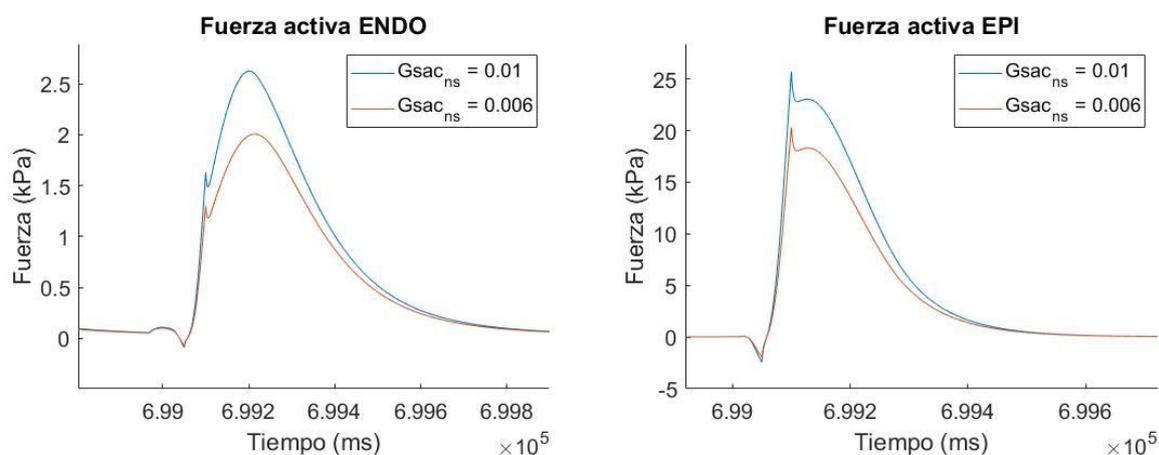


Figura 54. Fuerza activa para el remodelado endocárdico (izquierda) y epicárdico (derecha). Fuente: propia

En segundo lugar, cuanto menor es la $[Ca^{2+}]_{T50}$, mayor es la fuerza activa y menor la $[Ca^{2+}]_{i,máx}$. Esto es debido a que mucho más Ca^{2+} se une a la TnC -mayor sensibilidad-, por lo que queda menos Ca^{2+} libre y la fuerza activa aumenta. A continuación, se visualizan estos resultados.

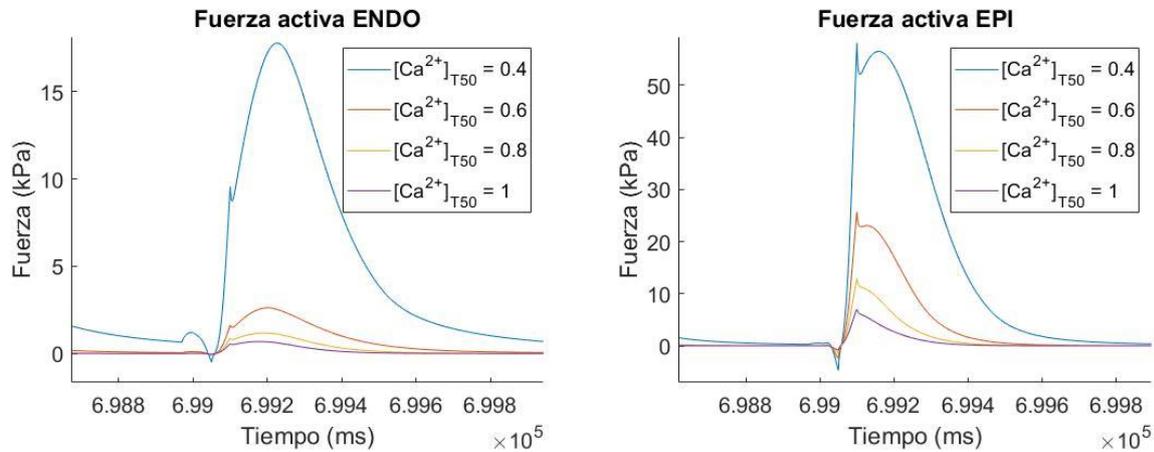


Figura 55. Fuerza activa para el remodelado endocárdico (izquierda) y epicárdico (derecha). Fuente: propia

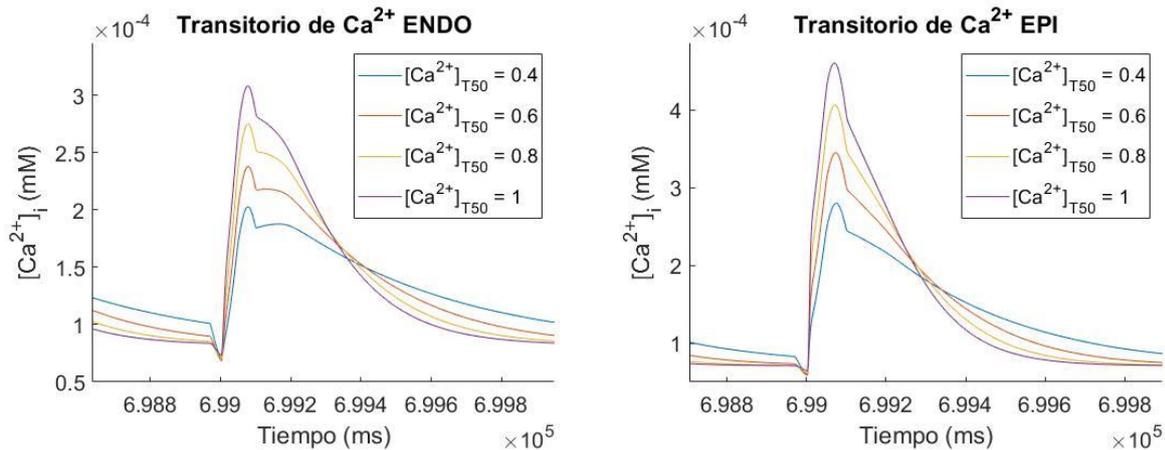


Figura 56. $[Ca^{2+}]_i$ para el remodelado endocárdico (izquierda) y epicárdico (derecha). Fuente: propia

Respecto al remodelado electrofisiológico, la fuerza activa es mucho mayor con el remodelado de epicardio, tal y como se puede comprobar en las figuras anteriores. Probablemente influya el hecho de que todas estas pruebas han sido realizadas en un cardiomiocito ventricular epicárdico.

Por último, tal y como muestran las tablas anteriores, el APD90 aumenta en IC; coincidiendo con estudios como los de Amar et al. (2018). Además, en los resultados de IC se ve cómo la $[Ca^{2+}]_{i,máx}$ disminuye, provocando una menor contractibilidad celular, lo cual corroboran estudios como el de Gómez et al. (2014).

5.5. RESULTADOS SIMULACIONES 3D

Para visualizar los resultados de las simulaciones 3D se utiliza la aplicación *ParaView*, tal y como se aprecia en la figura 57. En ella se abre el fichero “.case” y, al darle a “Apply”, aparece un cubo que representa un trozo de tejido de endocardio. Acto seguido, se elige la variable “INTRA” -simboliza el PA-, la opción “Surface With Edges” -para ver los nodos del cubo- y se reescalan los datos de [-90,30] mV ya que es el rango en el que se mueve dicho potencial.

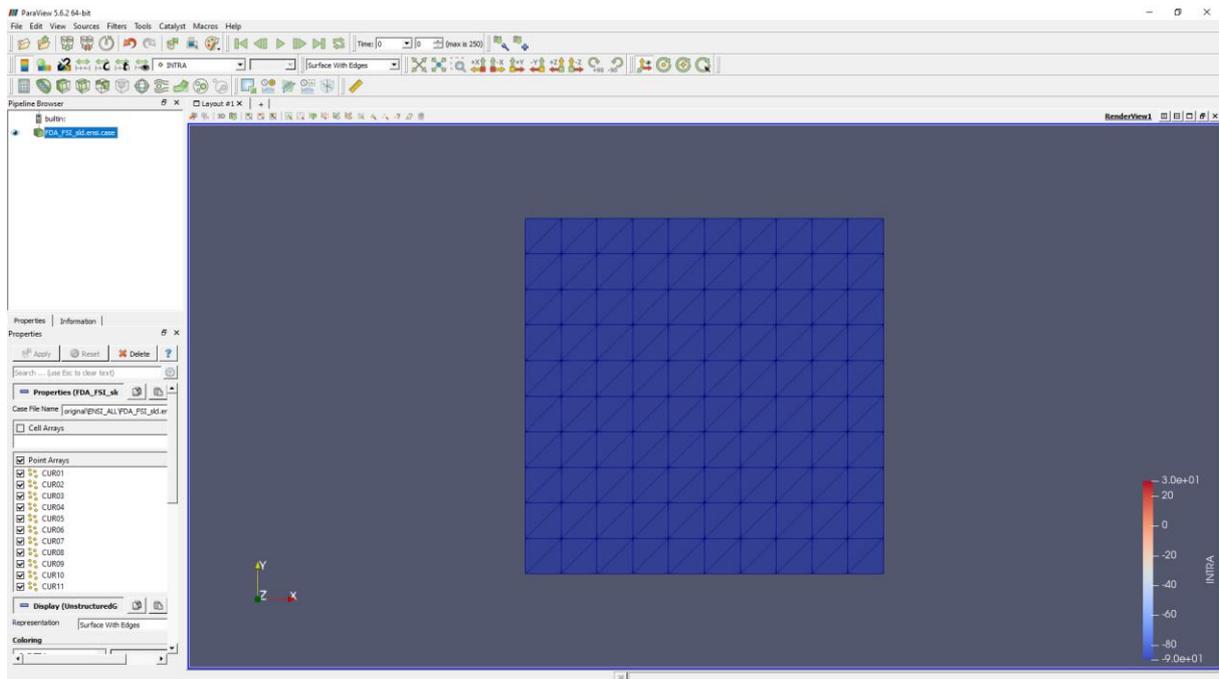


Figura 57. Representación de un trozo de tejido endocárdico mediante ParaView. Fuente: propia

Con el fin de ver la deformación mecánica a lo largo del tiempo, se añade el filtro “WarpByVector”. Además, se añade el filtro “PlotSelectionOverTime” para graficar el PA en un nodo concreto. En la figura 58 se ve marcado en rosa el nodo seleccionado del cubo y el PA que se da en ese nodo a lo largo del tiempo.

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

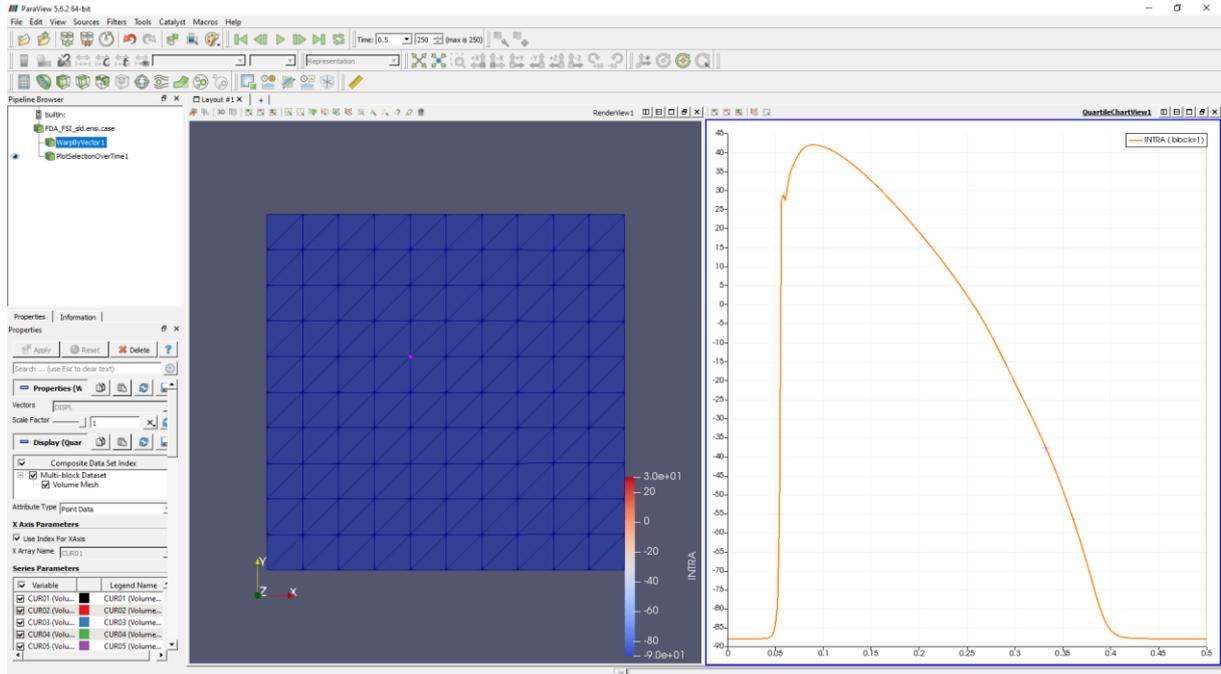


Figura 58. Potencial de acción en el nodo seleccionado. Fuente: propia

En las siguientes figuras se muestran capturas de la simulación realizada con la Isac del BSC.

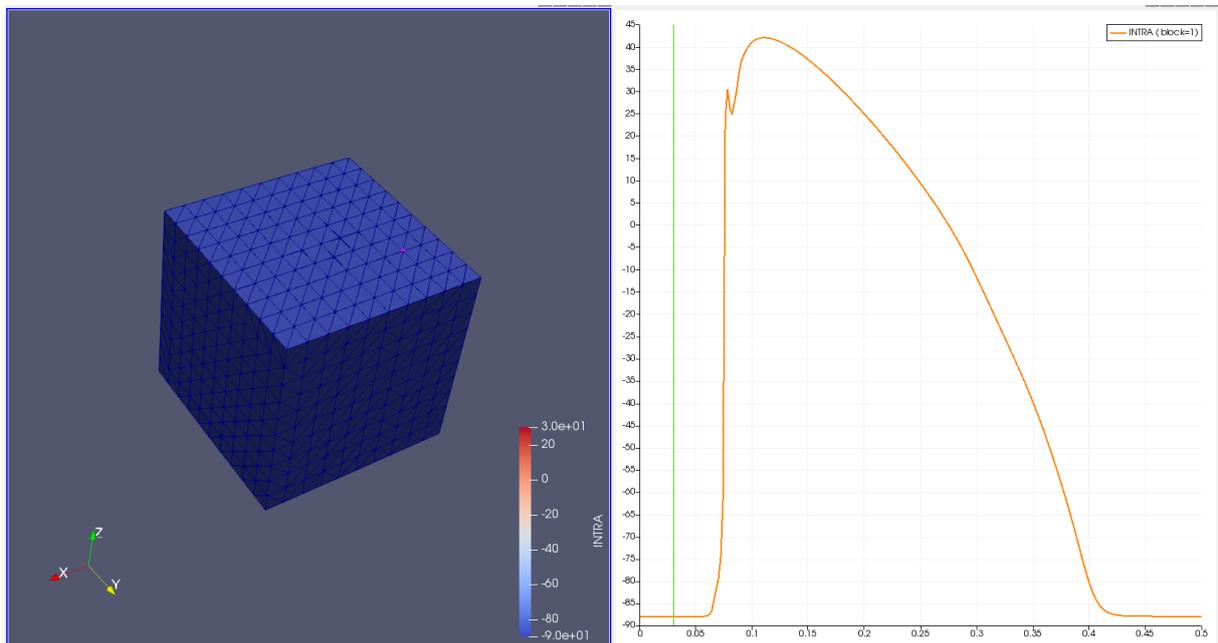


Figura 59. Fase de reposo. Fuente: propia

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

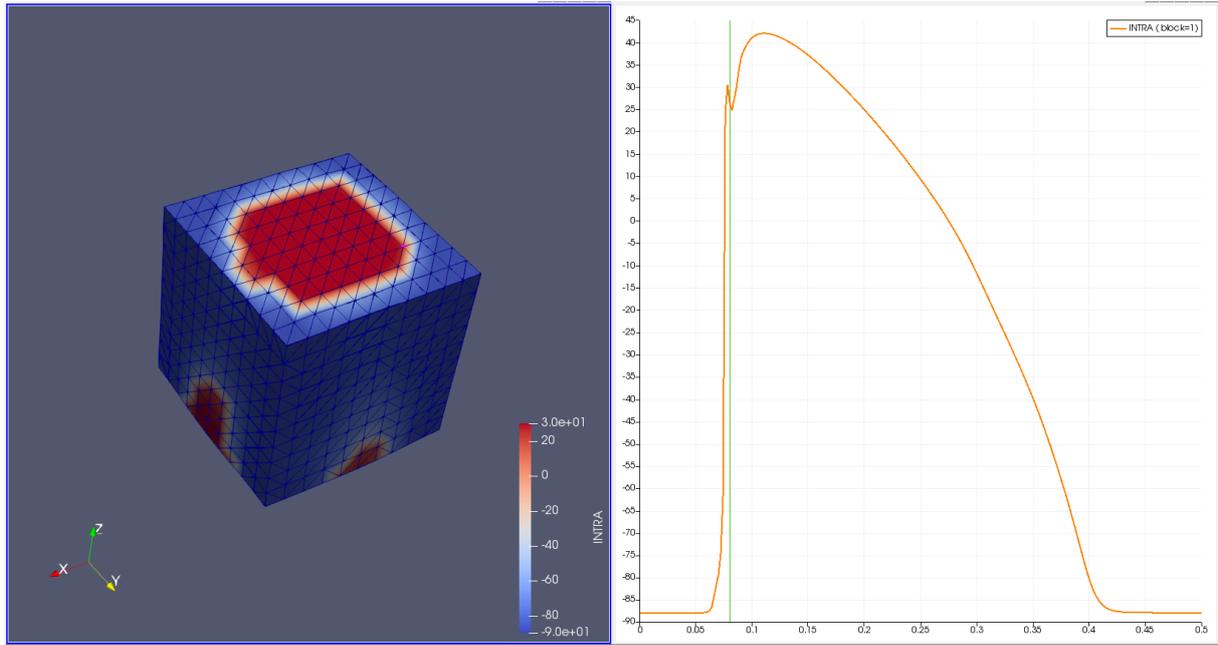


Figura 60. Fase de despolarización. Fuente: propia

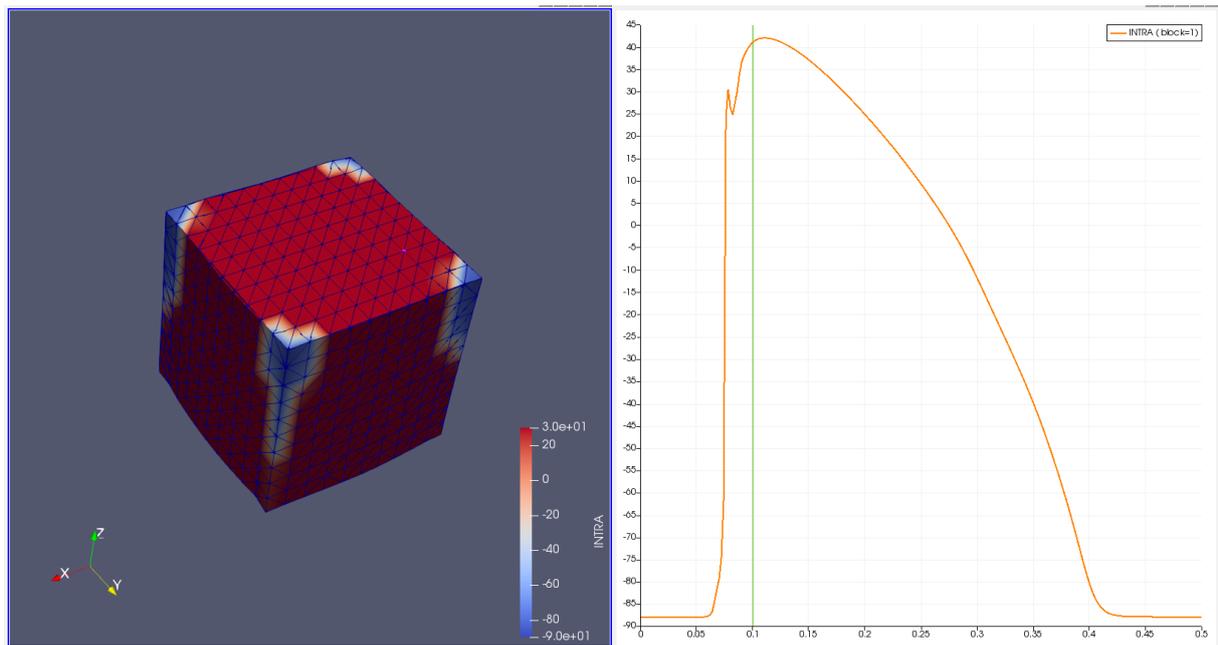


Figura 61. Fase de meseta. Fuente: propia

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

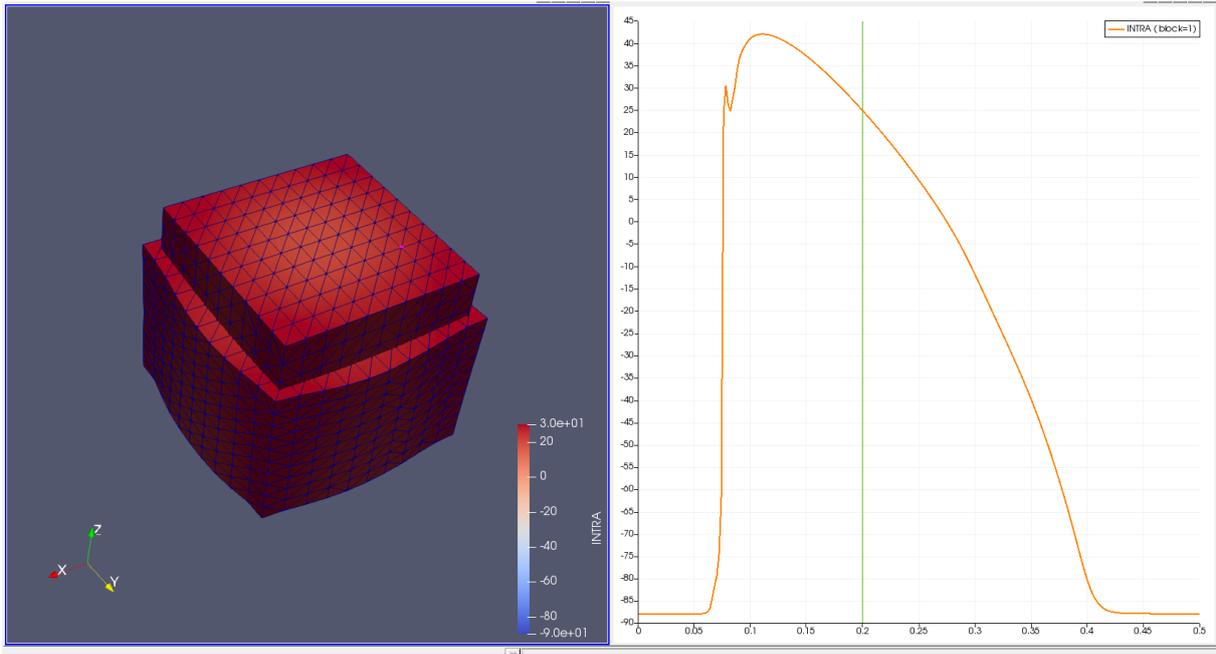


Figura 62. Fase de repolarización en estadio inicial. Fuente: propia

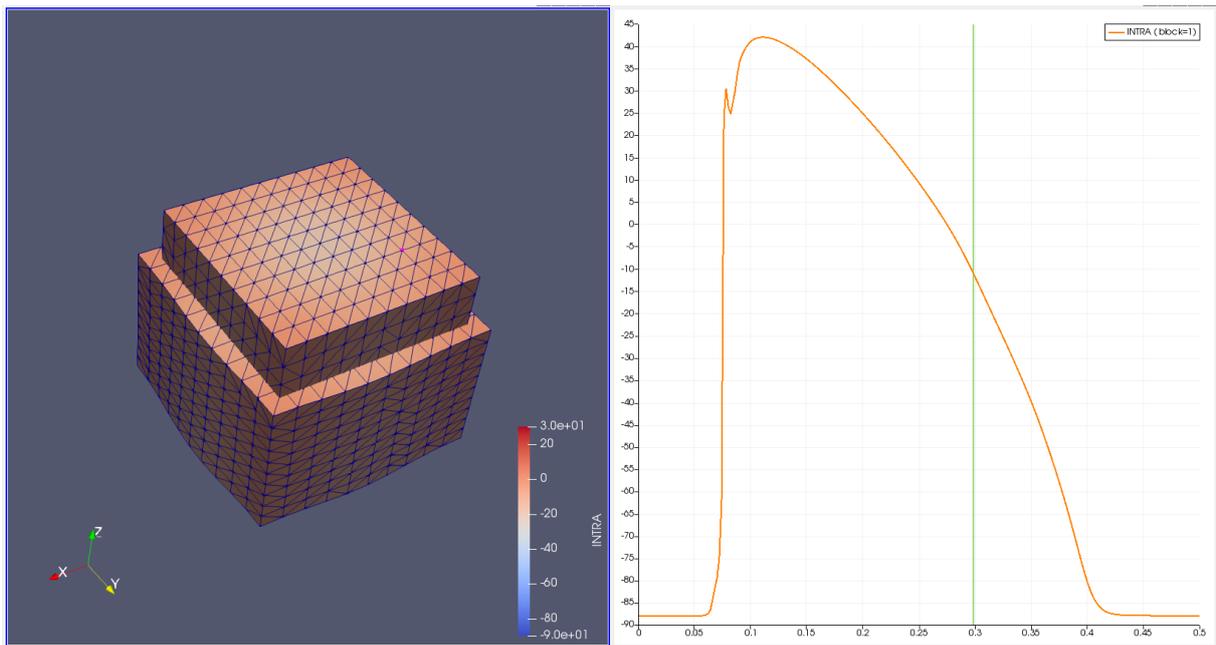


Figura 63. Fase de repolarización en estadio intermedio. Fuente: propia

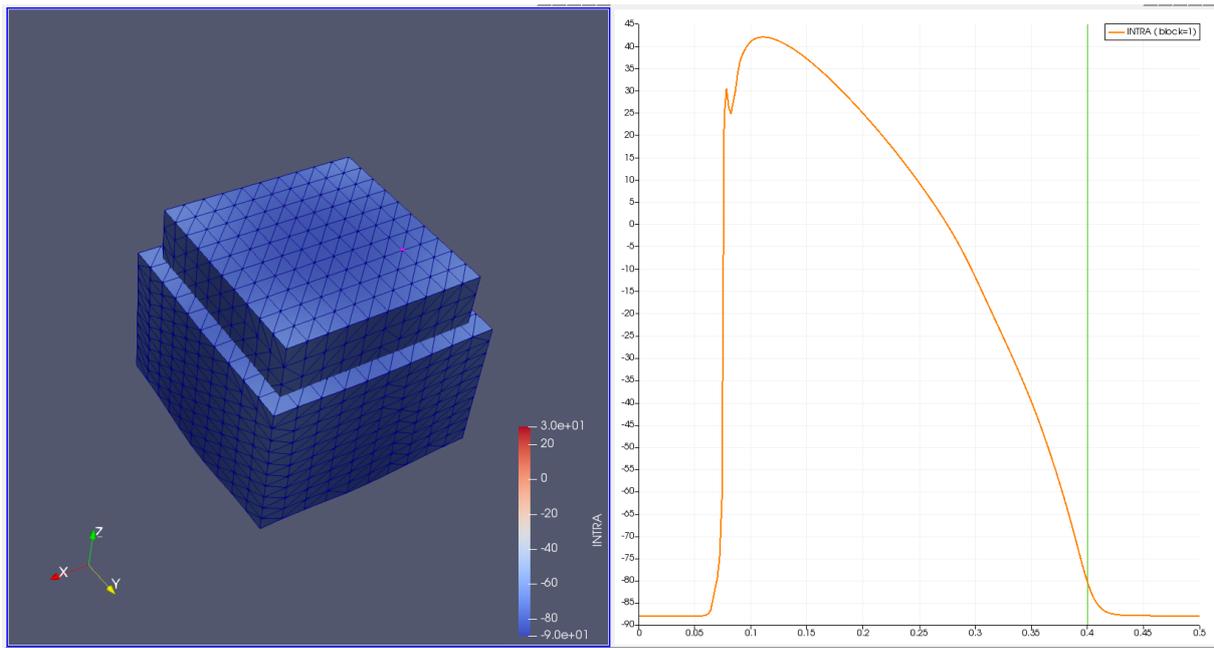


Figura 64. Fase de repolarización en estadio final. Fuente: propia

Al reproducir esta simulación en bucle, se ve cómo se va deformando el cubo de tejido debido a la propagación del PA y cómo este se ve también afectado debido a la deformación mecánica; es decir, se ve la retroalimentación electromecánica.

Además, los colores del cubo representan la cantidad de mV que tiene el potencial de membrana en cada momento. Así pues, en estado de reposo y repolarización se muestran tonalidades de azul; mientras que en la etapa de despolarización se muestran distintas tonalidades de rojo. En otras palabras, el máximo potencial de membrana se simboliza con el color rojo y el mínimo, con el azul. El resto de los potenciales se representan en un rango de degradación entre estos dos colores.

A parte de con *ParaView*, las simulaciones 3D también se han estudiado graficando en *Matlab* la evolución temporal de algunas variables como las corrientes de los SACs. A continuación, se compara la corriente I_{SAC} total -específica y no específica- del artículo de Pueyo et al. (2016) con la obtenida con la formulación de la I_{SAC} del BSC.

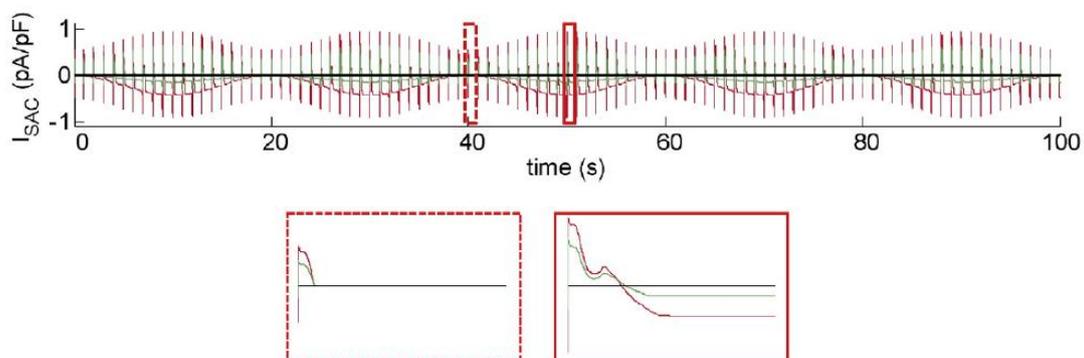


Figura 65. I_{SAC} total a lo largo del tiempo. Fuente: (Pueyo et al., 2016)

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

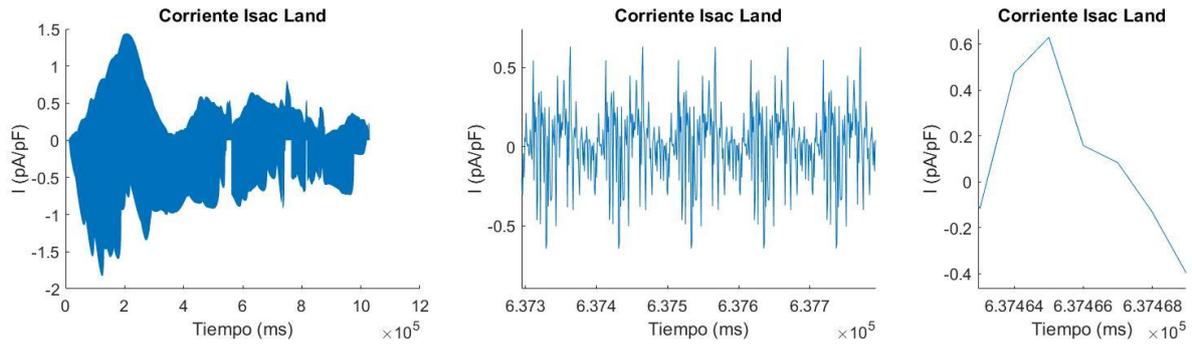


Figura 66. Zoom, de izquierda a derecha, de la Isac total a lo largo del tiempo. Fuente: propia

Como se observa en las figuras 65 y 66, la Isac obtenida es bastante similar. En el artículo de Pueyo et al. (2016) la Isac oscila en el rango $[-1, 1]$ y en las pruebas realizadas para este proyecto varía en el rango $[-1.8, 1.4]$, valores muy cercanos a los primeros. Además, se ha de tener en cuenta que los valores extremos se dan en los primeros segundos, lo cual puede ser una cuestión de estabilización.

Sin embargo, la forma de la corriente tiene un aspecto más abrupto en la Isac graficada con *Matlab*. Esto puede ser por la resolución; es decir, que no esté representando todos los instantes y, por lo tanto, las rectas entre puntos que se muestran en la última gráfica de la figura 66 sean debidas a la interpolación entre esos puntos.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

En este Trabajo Fin de Grado se ha estudiado el acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca a partir de simulación. Para el estudio se han acoplado los modelos electrofisiológico y mecánico de O'Hara et al. (2011) y Land et al. (2017), respectivamente. Se ha comprobado la retroalimentación electromecánica que se da debido al ratio de extensión de la longitud del sarcómero y a la variación de Ca^{2+} unido a la TnC. Asimismo, se han incorporado las corrientes I_{sc} del artículo de Pueyo et al. (2016), las cuales han sido introducidas en el cálculo de las concentraciones de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} .

Las simulaciones muestran que el PA y el APD90 disminuyen respecto a O'Hara et al. (2011), pero la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumenta. Por un lado, la disminución del PA y del APD90 se debe a que la corriente I_{K_o} es una corriente rectificadora y, por tanto, hace que la repolarización se dé antes y no se alcancen potenciales de membrana tan elevados. Por otro lado, el aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es consecuencia de la entrada de este ion por la I_{ns} . No obstante, el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular no es muy elevado ya que, al entrar el Ca^{2+} en la célula, se une a la TnC para dar comienzo a la contracción cardíaca.

Las simulaciones también muestran que la fuerza activa es mayor con la incorporación de las I_{sc} que sin ellas ya que, como se acaba de mencionar, la corriente I_{ns} introduce más iones de Ca^{2+} en la célula que se unen con la TnC y desencadenan los mecanismos que producen la fuerza de contracción. A mayor Ca^{2+} , mayor fuerza activa. Esta fuerza también es mayor en células epicárdicas que endocárdicas. En cuanto a la fuerza pasiva, esta es independiente del tejido cardíaco a estudiar ya que se debe a la deformación de los miocitos al ser sometidos a una presión externa.

Además, al formular un λ variable se observa cómo el PA, el APD90 y la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ estabilizan en valores mucho más cercanos a los de O'Hara et al. (2011). El máximo de la corriente I_{sc} total aumenta ya que, como cuando λ es variable los SACs se abren y cierran periódicamente, se generan distintas concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana celular, por lo que cuando estos canales se abren pasa mucha más corriente debido al fenómeno de difusión. La fuerza pasiva también aumenta con λ variable; sin embargo, la fuerza activa disminuye. Esto es consecuencia de que $\lambda \leq 1$ durante la mayor parte del ciclo cardíaco y, por ello, en gran parte del ciclo el valor de las I_{sc} es nulo.

Respecto a las simulaciones del análisis de sensibilidad del modelo de IC para una célula epicárdica, se concluye que al cambiar la conductancia de los SACs de activación instantánea de 0.01 a 0.006 la fuerza activa disminuye, lo que indica que la corriente I_{ns} afecta a la fuerza de contracción. También se observa que cuanto menor es la $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T50}}$, mayor es la fuerza activa y menor la $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Esto es debido a que mucho más Ca^{2+} se une a la TnC, por lo que queda menos Ca^{2+} libre y la fuerza activa aumenta. Además, se comprueba que la fuerza activa es mucho mayor con el remodelado de epicardio.

En cuanto a las simulaciones 3D, se comprueba que el rango de la corriente I_{sc} en los archivos del BSC es el mismo que para el artículo de Pueyo et al. (2016). Del mismo modo, se comprueba que los rangos del potencial de membrana van de -30 mV a 90 mV y se visualiza el acoplamiento electromecánico.

Los resultados alcanzados mediante el acoplamiento electromecánico son prueba de que la simulación computacional es una herramienta muy potente para reproducir fenómenos biológicos que complementa a la perfección a la investigación experimental en este ámbito. Estos modelos reproducen la realidad y, por tanto, son útiles para entender los mecanismos que no se pueden analizar experimentalmente y para hacer predicciones sin necesidad de hacer otros experimentos.

CAPÍTULO 7. LÍNEAS FUTURAS

En primer lugar, se pueden buscar nuevas formas de retroalimentación electromecánica para seguir completando el modelo y que sea lo más parecido posible a la realidad. Esto permitirá afinar los resultados obtenidos en este trabajo y facilitará el avance en la investigación de la IC. No obstante, el proceso es largo y laborioso. Se puede llevar a cabo o bien investigando o bien estando al día de los avances que se van produciendo en este ámbito.

En segundo lugar, pero en la misma línea que el punto anterior, se puede incluir en el modelado la dinámica de fluidos del corazón. Al fin y al cabo, se ha visto que el estiramiento de los SACs se produce por el llenado de sangre del corazón; por lo que sería de sumo interés incorporar este tercer punto de vista a los ya incluidos en este proyecto. Así, se podría observar si los resultados van acordes a los obtenidos hasta ahora o si, por el contrario, la dinámica de fluidos introduce alguna variación que se había pasado por alto.

Otra posible mejora es automatizar las simulaciones; es decir, en vez de tener que modificar el propio código de *Matlab*, crear una ventana emergente donde se puedan introducir los valores de distintos parámetros. Esta línea futura no mejoraría los resultados; sin embargo, optimizaría el tiempo empleado en lanzar todas las simulaciones de prueba, tiempo que podría emplearse en hacer más pruebas.

Por último, pero no por ello menos importante, todas estas mejoras se podrían incorporar en el modelo 3D del BSC. Además, se podría expandir el trozo de tejido modelado y conseguir un modelo 3D del corazón entero que permitiera explicar en su totalidad la enfermedad de IC.

CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA

- Amar, A., Zlochiver, S., & Barnea, O. (2018). Mechano-electric feedback effects in a three-dimensional (3D) model of the contracting cardiac ventricle. *PLoS ONE*, *13*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191238>
- American Association for Clinical Chemistry. (2019). Troponina. Retrieved May 18, 2020, from <https://labtestsonline.es/tests/troponina>
- American Heart Association. (2017). What is Heart Failure? Retrieved May 18, 2020, from <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure>
- Aragoncillo Ballesteros, P. (2009). Anatomía del corazón. In *Corazón* (pp. 35–40).
- Bainbridge, F. A. (1915). The influence of venous filling upon the rate of the heart. *The Journal of Physiology*, *50*(2), 65–84. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1915.sp001736>
- Deck, K. (1964). Effects of stretch on the spontaneously beating, isolated sinus node. In *Pflugers Arch* (pp. 120–130). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14253707/>
- Galice, S., Bers, D. M., & Sato, D. (2016). Stretch-Activated Current Can Promote or Suppress Cardiac Alternans Depending on Voltage-Calcium Interaction. *Biophysical Journal*, *110*(12), 2671–2677. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.05.026>
- Gomez, J. F., Cardona, K., Romero, L., Ferrero, J. M., & Trenor, B. (2014). Electrophysiological and structural remodeling in heart failure modulate arrhythmogenesis. 1D simulation study. *PLoS ONE*, *9*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106602>
- Healy, S. N., & McCulloch, A. D. (2005). An ionic model of stretch-activated and stretch-modulated currents in rabbit ventricular myocytes. *Europace*, *7*(SUPPL. 2), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2005.03.019>
- Hu, H., & Sachs, F. (1997, June 1). Stretch-activated ion channels in the heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. Academic Press. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0392>
- Isenberg, G., Kazanski, V., Kondratev, D., Gallitelli, M. F., Kiseleva, I., & Kamkin, A. (2003). Differential effects of stretch and compression on membrane currents and [Na⁺]_i in ventricular myocytes. In *Progress in Biophysics and Molecular Biology* (Vol. 82, pp. 43–56). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(03\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(03)00004-X)
- J. Gordon Betts, Kelly A. Young, James A. Wise, Eddie Johnson, Brandon Poe, Dean H. Kruse, Oksana Korol, Jody E. Johnson, Mark Womble, P. D. (2013). Anatomía y Fisiología. Retrieved May 18, 2020, from <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>
- Kaufmann, R., & Teófilo, U. (1967). *Autonomously promoted extension effect in Purkinje fibers, papillary muscles and trabeculae carnea of rhesus monkeys*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4967538/>
- Kohl, P., Sachs, F., & Franz, M. R. (n.d.). *Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias*. Oxford University Press. Retrieved from <https://global.oup.com/academic/product/cardiac-mechano-electric-coupling-and-arrhythmias-9780199570164?cc=es&lang=en&>
- Land, S., Park-Holohan, S. J., Smith, N. P., dos Remedios, C. G., Kentish, J. C., & Niederer, S. A. (2017). A model of cardiac contraction based on novel measurements of tension development in human cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *106*, 68–83.

<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.03.008>

- Li, W., Gurev, V., McCulloch, A. D., & Trayanova, N. A. (2008). The role of mechanoelectric feedback in vulnerability to electric shock. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 97(2–3), 461–478. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.020>
- Meola, F. (1879). La commozione toracica. Retrieved May 23, 2020, from https://scholar.google.com/scholar_lookup?author=F+Meola&title=La+commozione+toracica.&publication_year=1879&journal=Giornale+Internazionale+delle+Scienze+Mediche&volume=1&pages=923-937
- Moreno De La Cruz, D. D. (2019). Visión general de la circulación; biofísica de la presión, el flujo y la resistencia. Retrieved May 18, 2020, from <https://tare4s.wordpress.com/author/deylamoreno21/>
- Nélaton, A. (1876). *Elements de pathologie chirurgicale* (Vol.4). París: Librairie Germer Bateliere et Co.
- Niederer, S. A., Hunter, P. J., & Smith, N. P. (2006). A quantitative analysis of cardiac myocyte relaxation: A simulation study. *Biophysical Journal*, 90(5), 1697–1722. <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.069534>
- Noriega Borge, M. J. (2017). Mecánica cardíaca: el ciclo cardíaco. Retrieved May 18, 2020, from <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=535>
- O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. (2011). Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. *PLoS Computational Biology*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002061>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Las 10 causas principales de muerte. Retrieved May 23, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Pueyo, E., Orini, M., Rodríguez, J. F., & Taggart, P. (2016). Interactive effect of beta-adrenergic stimulation and mechanical stretch on low-frequency oscillations of ventricular action potential duration in humans. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 97, 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.05.003>
- Taggart, P. (1996). *Mechano-electric feedback in the human heart* (1 No. 32). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8776401/>
- Ten Tusscher, K. H. W. J., Noble, D., Noble, P. J., & Panfilov, A. V. (2004). A model for human ventricular tissue. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 286(4 55-4), 1522–1539. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00794.2003>
- Tortosa i Moreno, A. (2015). Sistema cardiovascular: anatomía. *Col·legi Oficial Infermeres i Infermers Barcelona*, 1–21.
- Von Lewinski, D., Stumme, B., Maier, L. S., Luers, C., Bers, D. M., & Pieske, B. (2003). Stretch-dependent slow force response in isolated rabbit myocardium is Na⁺ dependent. *Cardiovascular Research*, 57(4), 1052–1061. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00830-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00830-1)
- Zhan, H., Zhang, J., Jiao, A., & Wang, Q. (2019). Stretch-activated current in human atrial myocytes and Na⁺ current and mechano-gated channels' current in myofibroblasts alter myocyte mechanical behavior: A computational study. *BioMedical Engineering Online*, 18(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0723-5>
- Zhan, H., Zhang, J., Lin, J., & Han, G. (2016). Effects of Na⁺ Current and Mechanogated Channels in Myofibroblasts on Myocyte Excitability and Repolarization. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6189374>

PRESUPUESTO

Con el fin de aportar una valoración económica sobre este Trabajo Fin de Grado, se detalla en este apartado el coste de los recursos utilizados, tanto los relacionados con el personal como los relacionados con la ejecución del trabajo.

COSTE DE PERSONAL

En los costes de personal se incluye la remuneración de todas las personas que han formado parte de este trabajo. Para su cálculo se ha tenido en cuenta el coste por hora medio, variable en función del perfil, y las horas trabajadas de cada uno de los implicados.

Los participantes de este proyecto han sido la tutora Dña. Beatriz Ana Trénor Gomis, Doctora Ingeniera Industrial, encargada de la supervisión, apoyo y corrección del trabajo; el cotutor D. Juan Francisco Gómez García, Doctor en Tecnologías para la Salud y el Bienestar, encargado de la supervisión y resolución de consultas del contenido del trabajo relacionado con el BSC; y la alumna Dña. Sofía Gutiérrez Santamaría, estudiante de Ingeniería Biomédica, responsable de la elaboración final del modelo y de la investigación. En la siguiente tabla se desglosan sus costes.

Tabla 28. Coste de personal desglosado por individuos implicados en el trabajo

	Cantidad (horas)	Coste unitario (€/h)	Coste total (€)
Dra. Ingeniera	38	25.00	950.00
Dr. Ingeniero	14	25.00	350.00
Ingeniera Biomédica	300	15.00	4500.00
			Total: 5800.00

COSTE DE EJECUCIÓN

En los costes de ejecución se incluyen los costes del material empleado para la realización del trabajo; es decir, los costes de programas informáticos o *software* y los costes de equipos informáticos o *hardware*.

Para un cálculo más realista de estos costes se ha tenido en cuenta el factor de amortización, el cual corresponde al período de uso partido la duración de la licencia del software o la vida útil del hardware.

$$\text{Coste imputable sin IVA} = \frac{\text{Período de uso}}{\text{Vida útil/Duración licencia}} \cdot \text{Coste sin IVA} \quad (13)$$

Donde las unidades del período de uso, de la vida útil del hardware y de la duración de la licencia del software son meses y las del coste son euros.

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares afectadas de insuficiencia cardíaca

Tabla 29. Coste del hardware desglosado

	Coste sin IVA (€)	Vida útil (meses)	Uso (meses)	Coste imputable sin IVA (€)
Portátil ASUS ZENBOOK 3	1300.00	60	7	151.67
Disco duro TOSHIBA 2 TB	85.00	96	7	6.20
				Total: 157.87

Tabla 30. Coste del software desglosado

	Coste sin IVA (€)	Duración licencia (meses)	Uso (meses)	Coste imputable sin IVA (€)
Windows 10	145.00	Ilimitada	7	0.00
Microsoft Office 365	69.00	12	7	40.25
Matlab R2018b	800.00	12	7	466.67
PuTTY v0.73	0.00	Ilimitada	7	0.00
WinSCP v5.17	0.00	Ilimitada	7	0.00
Paraview v5.6.2	0.00	Ilimitada	7	0.00
				Total: 506.92

El coste de ejecución total es la suma de los costes del *hardware* y del *software*, lo cual resulta en 664.79€.

COSTE TOTAL DEL PROYECTO

El coste total del proyecto es la suma del coste de personal y del coste de ejecución, ambos calculados anteriormente.

Atendiendo a la ley vigente, tanto al coste de personal como al de ejecución se les aplica un Impuesto sobre el Valor Añadido (IVA) del 21%.

Tabla 31. Coste total del proyecto

	Coste imputable sin IVA (€)	Coste con IVA (€)
Coste de personal	5800.00	7018.00
Coste de ejecución	664.79	804.40
		Total: 7822.40

Estudio mediante simulación del acoplamiento electromecánico en células ventriculares
afectadas de insuficiencia cardíaca
