



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Desarrollo de modelos para el estudio de la eficacia de los  
fármacos en el tratamiento de la fibrilación auricular

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Forero Calabuig, María Jose

Tutor/a: Saiz Rodríguez, Francisco Javier

Cotutor/a externo: BELLETTI, REBECCA

CURSO ACADÉMICO: 2021/2022



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIERÍA  
INDUSTRIAL VALENCIA

Curso Académico:



## Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial. En personas adultas la fibrilación auricular es la arritmia más frecuente. Esta enfermedad predispone a tener un riesgo cuatro veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular que personas que no tienen fibrilación auricular (Portal Farma, s.f.). Además, una gran parte de estos pacientes que padecen la enfermedad, no son diagnosticados porque son asintomáticos. Por otra parte, las terapias farmacológicas tienen baja eficacia por lo que se requerirán otros tratamientos complementarios.

Por todo esto es importante predecir el comportamiento y tratamiento de la fibrilación auricular mediante modelos computacionales. Estos son un acercamiento a la realidad ya que intentan simular las condiciones en las que se produce una arritmia, con una frecuencia determinada en la que se puede conocer la forma del potencial de acción y de diferentes corrientes, bombas iónicas e intercambiadores.

En este trabajo se analizan modelos celulares en aurícula para poder observar la forma del potencial de acción y de la onda de calcio intracelular según una frecuencia determinada bloqueando una corriente en concreto. Por otra parte, también se analizará un tejido 2D en aurícula izquierda donde se simularán las condiciones de una fibrilación auricular. Posteriormente, se procederá a hacer un análisis de las consecuencias que tiene introducir fármacos antiarrítmicos en la forma del potencial de acción en células y en tejido, se analizará la evolución de la fibrilación auricular.

Palabras clave: fibrilación auricular, arritmia, modelos computacionales, fármaco, calcio intracelular, potencial de acción.

## Abstract

Globally, the cardiovascular diseases are the first cause of death. In adults, auricular fibrillation is the most frequent arrhythmia. This disease predisposes to increase the risk four times to suffer a stroke more than the ones that do not have auricular fibrillation (Portal Farma, s.f.). Moreover, the majority of patients who have this disease, are not diagnosed for the fact that they are asymptomatic. In addition, pharmacological therapies are considered to have low efficiency so as to they are required other complementary treatments.

Because of all mentioned before, it is of the uttermost importance to predict the behaviour and treatment of auricular fibrillation through computational modelling. These are an approachment to the reality due to the fact that they aim to simulate the conditions which an arrhythmia is produced with a specific frequency in which could be known the morphology of the action potential and different currents, ionic pumps and exchangers.

In this job cellular models are analyzed in atrium in order not only to observe the shape of the action potential but also the intracellular calcium wave following a specific frequency blocking a certain current. On the other hand, a tissue 2D will be analyzed in left atrium where the conditions on atrium fibrillation will be simulated. After all, in cellular models there will be an analysis in the action potential of the consequences of introducing drugs as well as in tissue 2D there will be a study in the evolution of the window of vulnerability in atrium fibrillation.

Keywords: auricular fibrillation, arrhythmia, computational modelling, drug, intracellular calcium, action potential.

## Resum

Les enfermetats cardiovasculars són la primera causa de mort a nivell mundial. En persones adultes la fibrilació auricular és l'arritmia més freqüent. Aquesta enfermetat predisposa a tindre un risc quatre vegades major de patir un accident cerebrovascular que persones que no en tenen (Portal Farma, s.f.). A més a més, una gran part d'aquests pacients que patisquen la enfermetat no són diagnosticats perquè son asimptomàtics. Per altra banda, les teràpies farmacològiques tenen Baixa eficàcia per lo qual se requerirán altres tractaments complementaris.

Per totes aquestes raons, és important predir el comportament i tractament de la fibrilació auricular mitjançant models computacionals. Aquests són un apropament a la realitat ja que intenten simular les condicions en les quals es produïx una arritmia, amb una freqüència determinada en la que se pot conèixer la forma del potencial d'acció i de diferents corrents, bombes iòniques i intercambiadors.

En aquest treball s'analitzen models cel·lulars en aurícula per a poder observar la forma del potencial d'acció i de la ona de calci intracel·lular segons una freqüència determinada bloquejant una corrent en concret. Per altra banda, també s'analitzarà un teixit en 2D en aurícula esquerra on se simularan les condicions d'una fibrilació auricular. Posteriorment, se procedirà a fer un anàlisi de les conseqüències que té introduir medicaments antiarrítmics en la forma del potencial de acció en cèl·lules y en teixit, la evolució de la fibrilació auricular.

Paraules clau: fibrilació auricular, arritmia, models computacionals, medicament, calci intracel·lular, potencial d'acció.

## Lista de figuras

Figura 1. Capas del corazón. Fuente: Parada Puig, Raquel. (29 de noviembre de 2019). Capas del corazón humano. Lifeder. Fuente <a href="https://www.lifeder.com/capas-del-corazon/">https://www.lifeder.com/capas-del-corazon/</a> .	12
Figura 2. Histología de células endocárdicas y miocárdicas a 200 $\mu\text{m}$ . Fuente: <a href="http://wzar.unizar.es/acad/histologia/paginas_he/02_ApCircul/Corazon/CorazonEndo_20e tq.htm">http://wzar.unizar.es/acad/histologia/paginas_he/02_ApCircul/Corazon/CorazonEndo_20e tq.htm</a>	13
Figura 3. Corrientes del potencial de acción. Fuente: elaboración propia.	14
Figura 4. Fases del potencial de acción. Fuente: elaboración propia.	15
Figura 5. Aumento de automaticidad. A) Normalidad. B) Aumento del voltaje umbral (umb). C) Disminución del potencial diastólico de membrana (PDM). D) Aumento de la pendiente de despolarización. Fuente <a href="https://www.revespcardiol.org/es-mecanismos-arritmias-cardia">https://www.revespcardiol.org/es-mecanismos-arritmias-cardia</a> .	18
Figura 6. Acortamiento de la duración del potencial de acción. El color verde es con FA y el rojo es un corazón sano. Fuente: (Tamargo & Delpón, s.f.)	21
Figura 7. Cambio estructural. RS: ritmo sinusal. FA: fibrilación auricular con zonas rojas (glucógeno) y menor cantidad de zonas contráctiles (fibras). Fuente: (Tamargo & Delpón, s.f.)	21
Figura 8. ECG con ritmo sinusal y ECG con FA. Fuente: Asignatura Dispositivos de diagnóstico y terapia del Grado Ingeniería Biomédica 2022.	22
Figura 9. Modelo celular simplificado de Hodgking y Huxley. Fuente: (Hmong, s.f.)	25
Figura 10. Potencial de acción y algunas corrientes del modelo de Nygren. Fuente: (Nygren, 1998).	26
Figura 11. Potencial de acción y diferentes corrientes del modelo de Maleckar. Fuente: (Maleckar, 2009).	26
Figura 12. Potencial de acción y diferentes corrientes del modelo de Grandi. Fuente: (Grandi, y otros, 2011).	26
Figura 13. Potencial de acción y algunas corrientes del modelo de Courtemanche. Fuente: elaboración propia.	27
Figura 14. Potencial de acción y algunas corrientes del modelo de Koivumaki. Fuente: elaboración propia.	27
Figura 15. Modelo celular con las corrientes, bombas e intercambiadores de Courtemanche. Fuente: (Courtemanche, 1998).	30
Figura 16. Célula con sus corrientes de membrana. Fuente: (Koivumäki, 2011)	31
Figura 17. Geometría y estructura del RS. Fuente: (Koivumäki, 2011).	31
Figura 18. Representación del potencial de acción con los biomarcadores ADP90, APD50 y APD30. Fuente: elaboración propia.	35
Figura 19. Principales tipos de elementos usados en 1D, 2D y 3D. Fuente: (Wikiwand, s.f.)	36
Figura 20. A) Aplicación del estímulo S1 en $t=0$ . B) Avance del estímulo en el tejido 2D por el eje y. C) Mapa de colores del potencial de acción. Fuente: elaboración propia.	37
Figura 21. Corriente I <sub>CaL</sub> (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.	39
Figura 22. Grado de bloqueo en la corriente I <sub>CaL</sub> en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.	39
Figura 23. Potencial de acción para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10%. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.	40
Figura 24. Biomarcador de APD90 con distintos BCL para la corriente I <sub>CaL</sub> . Modelo de Courtemanche (derecha) y modelo de Koivumaki (izquierda). Fuente: elaboración propia.	40
Figura 25. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10% de la corriente I <sub>CaL</sub> . Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.	41

Figura 26. Triangulación de la onda de calcio para la corriente ICaL. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	41
Figura 27. Corriente IK1 (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	42
Figura 28. Grado de bloqueo en la corriente IK1 en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	42
Figura 29. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 40% y 10%. Corriente IK1. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	43
Figura 30. Valor de reposo para la corriente IK1. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	43
Figura 31. Biomarcador APD90 para la corriente IK1. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	44
Figura 32. Onda de calcio para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 40% y 10% de la corriente IK1. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	44
Figura 33. Amplitud de la onda de calcio intracelular para la corriente IK1. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	45
Figura 34. Corriente IKr (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	45
Figura 35. Grado de bloqueo en la corriente IKr en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	45
Figura 36. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10%. Corriente IKr. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	46
Figura 37. Biomarcadores de APD90 para la corriente IKr. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	46
Figura 38. Onda de calcio para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10% de la corriente IKr. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	47
Figura 39. Punto máximo de la onda de calcio intracelular para la corriente IKr. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	47
Figura 40. Corriente IKs (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	48
Figura 41. Grado de bloqueo en la corriente IKs en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	48
Figura 42. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100%. Corriente IKs. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	49
Figura 43. Triangulación de la onda de calcio para la corriente IKs. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	49
Figura 44. Onda de calcio para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100% de la corriente IKs. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	50
Figura 45. Amplitud de la onda de calcio intracelular para la corriente IKs. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	50
Figura 46. Corriente IKur (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	50
Figura 47. Grado de bloqueo en la corriente IKur en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	51
Figura 48. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100%. Corriente IKur. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	51
Figura 49. APD50 para la corriente IKur. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	52
Figura 50. Onda de calcio para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100% de la corriente IKur. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	52

Figura 51. Punto máximo de la onda de calcio para la corriente IKur. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	53
Figura 52. Corriente Ito (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	53
Figura 53. Grado de bloqueo en la corriente Ito en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	53
Figura 54. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 20% y 80%. Corriente Ito. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	54
Figura 55. Biomarcador de APD30 para la corriente Ito. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	54
Figura 56. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100% de la corriente Ito. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	55
Figura 57. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL de la corriente Ito. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	55
Figura 58. Corriente INa (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	56
Figura 59. Grado de bloqueo en la corriente INa en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	56
Figura 60. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70%. Corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	57
Figura 61. Derivada máxima para distintos BCL de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	57
Figura 62. Punto máximo para distintos BCL de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	58
Figura 63. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70% de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	58
Figura 64. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	59
Figura 65. Intercambiador INaCa (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	59
Figura 66. Grado de bloqueo en el intercambiador INaCa en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	60
Figura 67. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100%. Intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	60
Figura 68. APD50 para distintos BCL del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	61
Figura 69. Valor de reposo para distintos BCL del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	61
Figura 70. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70% del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	62
Figura 71. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	62
Figura 72. Bomba INaK (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	62
Figura 73. Grado de bloqueo en la bomba INaK en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	63
Figura 74. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70%. Bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	63

Figura 75. APD90 para distintos BCL de la bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente:elaboración propia. ....	64
Figura 76. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70% de la bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia .....	64
Figura 77. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL de la bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	65
Figura 78. Corriente Irel (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	65
Figura 79. Grado de bloqueo de la corriente Irel en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	65
Figura 80. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 20% y 100%. Corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia. ....	66
Figura 81. APD90 para distintos BCL de la corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente:elaboración propia .....	66
Figura 82. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 20% y 100% de la corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia .....	67
Figura 83. Punto máximo y pendiente de la onda de calcio para distintos BCL de la corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia .....	67
Figura 84. A) Aplicación del estímulo S2 en t =230 ms. B), C), D), E) y F) Evolución de la reentrada en el tejido 2D Courtemanche sano con acetilcolina. Fuente: elaboración propia.....	68
Figura 85. Representación de algunos de los dos últimos potenciales de acción anómalos. Fuente: elaboración propia.....	70
Figura 86. Dos últimos potenciales de acción fisiológicos .....	70
Figura 87. Análisis de sensibilidad para Courtemanche BCL 1000. Fuente: elaboración propia.....	71
Figura 88. Análisis de sensibilidad para Koivumaki BCL 1000. Fuente: elaboración propia.....	71
Figura 89. Análisis de sensibilidad del calcio para Courtemanche BCL 1000. Fuente: elaboración propia. ....	72
Figura 90. Análisis de sensibilidad del calcio para Koivumaki BCL 1000. Fuente: elaboración propia. .	73
Figura 91. Efecto del Vernakalant en el potencial de acción a distintos BCL. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	75
Figura 92. Efecto del Flecainide en el potencial de acción a distintos BCL. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	76
Figura 93. Efecto del Ranolazine en el potencial de acción a distintos BCL. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.....	76
Figura 94. Ejemplo de doble reentrada con el fármaco vernakalant en tejido paroxístico. Aplicación del estímulo S2 en t=250 ms. Fuente: elaboración propia. ....	79

## Lista de tablas

Tabla 1. Comparación de las ecuaciones en el modelo de Courtemanche y Koivumaki .....	32
Tabla 2. Ventana vulnerable en tejido sano .....	68
Tabla 3. Ventana vulnerable en tejido paroxístico .....	69
Tabla 4. Datos de concentración e IC50 para bloquear corrientes con distintos fármacos....	74
Tabla 5. Bloqueo a la concentración EFTPC .....	74
Tabla 6. Bloqueando tres veces la concentración EFTPC.....	74
Tabla 7. Bloqueando cinco veces la concentración EFTPC.....	74
Tabla 8. Ventana vulnerable del tejido sano con flecainide .....	77
Tabla 9. Ventana vulnerable del tejido sano con ranolazine .....	77
Tabla 10. Ventana vulnerable del tejido sano con vernakalant.....	78
Tabla 11. Ventana vulnerable del tejido paroxístico con flecainide .....	78
Tabla 12. Ventana vulnerable del tejido paroxístico con ranolazine .....	78
Tabla 13. Ventana vulnerable del tejido paroxístico con vernakalant.....	78



## Lista de abreviaciones

- APD30 - Action potential duration at 30%
- APD50 - Action potential duration at 50%
- APD90 - Action potential duration at 90%
- ATP - adenosín trifosfato
- AV - aurículoventricular
- AVK - Anticoagulantes con vitamina K
- BCL - Basic cycle length
- EADs - Early afterdepolarizations
- ECG - Electrocardiograma
- EFTPC - Effective Free Therapeutic Concentration.
- FA - Fibrilación auricular
- LPM - latidos por minuto
- NA - Nodo auricular
- NAV - Nodo auriculoventricular
- PA o AP - Potencial de acción
- RS/SR - Retículo sarcoplasmático
- SERCA - SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase

## Documentos contenidos en el TFG

- Introducción
- Presupuesto
- Anexo

## Índice de la memoria

1. Introducción.....	12
1.1. Anatomía del corazón .....	12
1.1.1. Cavidades y válvulas .....	12
1.1.1.1 Capas del corazón .....	12
1.1.2. Sistema circulatorio .....	13
1.2. Electrofisiología del corazón .....	13
1.2.1. Sistema de conducción .....	13
1.2.2. Potencial de acción.....	14
1.3. Homeostasis del calcio intracelular .....	15
1.3.1. Proceso de contracción .....	15
1.3.2. Mecanismos de regulación .....	16
1.3.2.1 Membrana celular.....	16
1.3.2.2 Retículo sarcoplasmático .....	16
1.4 Arritmias cardiacas .....	17
1.4.1 Causas y mecanismos de las arritmias.....	17
1.4.2. Fibrilación auricular .....	20
1.4.2.1. Causas y consecuencias .....	20
1.4.2.2. Tipos de fibrilación auricular.....	21
1.4.2.3. Diagnóstico .....	22
1.4.2.4. Tratamiento .....	23
1.5 Modelos computacionales.....	24
2. Justificación y objetivos .....	29
3. Métodos.....	30
3.1. Modelos OD.....	30
3.1.1. Modelo de Courtemanche.....	30
3.1.2. Modelo de Koivumaki.....	31

3.1.3. Comparación de modelos.....	32
3.1.4. Protocolo de estimulación.....	34
3.1.5. Biomarcadores.....	34
3.2. Modelo 2D .....	36
3.2.1. Modelo geométrico .....	36
3.2.2. Protocolo de estimulación.....	36
3.2.3. Biomarcador: Ventana vulnerable.....	37
3.3. Análisis de sensibilidad .....	37
3.4. Análisis de la introducción de fármacos.....	38
4. Resultados y discusión .....	39
4.1. Modelos 0D.....	39
4.1.1. Corrientes, bombas e intercambiadores .....	39
4.2. Modelos 2D.....	68
4.2.1. Tejido sano .....	68
4.2.2. Tejido paroxístico .....	69
4.3. Análisis de sensibilidad .....	69
4.4. Análisis de la administración de fármacos .....	73
4.4.1. Modelos 0D .....	75
4.4.2. Modelos 2D .....	77
4.4.2.1. Tejido sano.....	77
4.4.2.2. Tejido paroxístico.....	78
5. Conclusión.....	80
6. Relación con los ODS.....	81
7. Bibliografía .....	82

## Índice del presupuesto

1. Costes de mano de obra.....	1
2. Costes de ejecución.....	2
3. Coste total.....	3

# MEMORIA

## 1. Introducción

### 1.1. Anatomía del corazón

El corazón un órgano vital cuya función principal es bombear sangre. Este está situado en el centro del tórax bajo la protección de las costillas y está apoyado en el diafragma. Le rodea el esternón, el esófago, la columna vertebral y los dos pulmones.

#### 1.1.1. Cavidades y válvulas

Respecto a la morfología del corazón, este se divide en cuatro cámaras: dos inferiores llamadas ventrículos y dos superiores que son las aurículas. Estas se denominan aurícula derecha, aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y ventrículo derecho, según la posición donde se sitúen.

##### 1.1.1.1 Capas del corazón

Para ofrecer una mayor protección, el corazón está revestido por capas de tejido: endocardio, miocardio y pericardio. Respectivamente son las capas interna, media y externa.

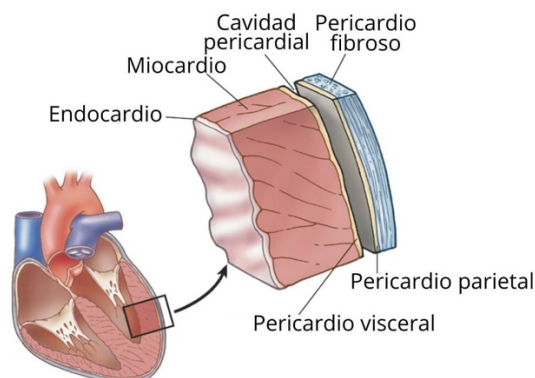


Figura 1. Capas del corazón. Fuente: Parada Puig, Raquel. (29 de noviembre de 2019). Capas del corazón humano. Lifeder. Fuente <https://www.lifeder.com/capas-del-corazon/>.

El endocardio es la capa más interna del corazón que reviste a las cuatro cavidades y a las válvulas. Está formado por tejido epitelial escamoso y tejido conectivo laxo (Spiegato, s.f.) que conforman una superficie lisa con la intención de que la sangre fluya de manera adecuada (Javier, s.f.).

La capa media es el miocardio que principalmente está formada por músculo cardíaco. Esta es la capa más gruesa debido a que tiene que realizar la función de contracción de manera que el corazón tenga la suficiente fuerza como para expulsar sangre. El músculo cardíaco está formado por fibras musculares cardíacas ramificadas de una longitud de 150  $\mu\text{M}$  aproximadamente. Su disposición varía según lo superficiales que sean: las más profundas están de manera longitudinal, las centrales están de manera circular y la superficiales de manera oblicua (Noriega, 2017). La unión entre cardiomiocitos se produce entre discos intercalares (Serrano, Capas del corazón, 2022), engrosamientos de la membrana celular, que favorecen la contracción muscular ya que es por los discos intercalares por donde se transmite el potencial de acción (Tortosa, 2015).

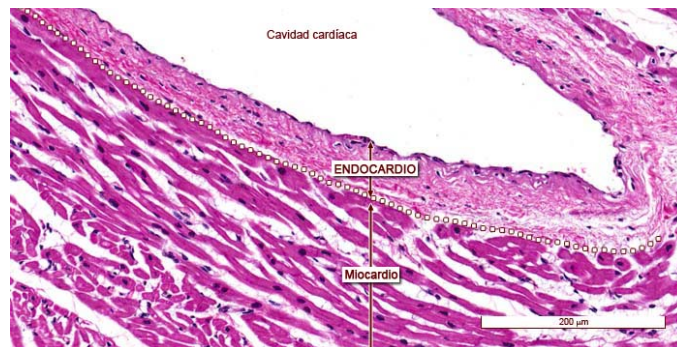


Figura 2. Histología de células endocárdicas y miocárdicas a 200  $\mu\text{m}$ . Fuente: [http://wzar.unizar.es/acad/histologia/paginas\\_he/02\\_ApCircul/Corazon/CorazonEndo\\_20etq.htm](http://wzar.unizar.es/acad/histologia/paginas_he/02_ApCircul/Corazon/CorazonEndo_20etq.htm)

El pericardio, también conocido como pericardio visceral o epicardio, es la capa más externa que recubre el corazón y el principio de los grandes vasos. Entre el pericardio parietal y visceral forman lo que se denomina la cavidad pericardial que está llena de líquido lubricante que sirve para evitar el rozamiento del pericardio visceral sobre el parietal de los movimientos que se produzcan durante la contracción. Por último, está el pericardio fibroso que está formado por tejido conectivo fibroso grueso (Serrano, Pericardio, 2022) con la función de mantener el corazón en su lugar (Universidad de Cantabria, s.f.).

### 1.1.2. Sistema circulatorio

El sistema circulatorio es un ciclo cerrado que está compuesto por dos circuitos: uno con sangre oxigenada y otro con sangre sin oxigenar.

En la respiración se produce el intercambio gaseoso donde la sangre queda rica en oxígeno llega al corazón mediante la vena pulmonar desembocando en la aurícula izquierda en la diástole. La sangre oxigenada pasa por la válvula mitral al ventrículo izquierdo y durante la sístole se expulsa la sangre pasando por la válvula aórtica y saliendo por la arteria aorta. La aorta se va ramificando en arterias, arteriolas y capilares mientras la sangre viaja por el cuerpo.

Del mismo modo, los capilares, vénulas y venas del cuerpo humano se van agrupando para formar la vena cava. Esta desemboca en la aurícula derecha y la sangre no oxigenada pasa por la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho. La sangre sale finalmente hacia los pulmones mediante la válvula pulmonar por la arteria pulmonar para que la sangre se oxigene y vuelva a empezar el ciclo.

## 1.2. Electrofisiología del corazón

### 1.2.1. Sistema de conducción

El corazón bombea la sangre gracias a los impulsos eléctricos que recibe. Las células se excitan y desarrollan un potencial de acción para producir la contracción muscular y latir correctamente.

Cabe destacar que el corazón se comporta como un sincitio funcional, es decir, al aplicar un estímulo este pasa por todo el corazón rápidamente. Esto es posible gracias a los *gap junctions* que hay entre los cardiomiocitos que facilitan el paso de la electricidad entre unas células y otras. Se suele decir que el corazón trabaja como si fuese una única célula; la palabra sincitio significa muchas células. Es más, morfológicamente el corazón es una única banda que se enrolla y de esta manera realiza contracciones más eficientes gastando menos energía.

El sistema de conducción se origina en el nodo sinusal. Es un marcapasos fisiológico primario ya que genera potenciales de acción de manera espontánea y automática. Se sitúa en la aurícula derecha y el impulso eléctrico se transmite a una velocidad de 0,3 m/s hasta llegar al nodo aurículo-ventricular (nodo AV) que se encuentra en el tabique interatrial próximo a la abertura del seno coronario (Nodo atrioventricular, s.f.). Al haber menor cantidad de *gap junctions* en el nodo AV, la velocidad de transmisión es menor, pues el nodo AV filtra el impulso de la aurícula con el objetivo de que las aurículas no se contraigan a la vez que los ventrículos o en el caso de que hubiese algún tipo de arritmia auricular se disminuiría su frecuencia. El impulso eléctrico llega a la ramificación nerviosa entre los dos ventrículos, que se conoce como haz de Hiss, a 1,5 m/s. Posteriormente llega a la red de Purkinje a una velocidad más elevada de 4m/s para que los dos ventrículos se contraigan a la vez (Such, 2019). Este impulso se transmite al músculo ventricular que es el que realiza la contracción.

Cuando llega la señal eléctrica a las células estas se despolarizan y se contraen. Después se repolarizan para llegar al reposo. En una célula cualquiera del cuerpo humano se despolariza una célula y en el mismo sentido se despolariza, pero en el caso del corazón se despolarizan desde el endocardio hacia el epicardio y se repolarizan en sentido contrario, es decir, desde el epicardio hasta el endocardio (Such, 2019).

### 1.2.2. Potencial de acción

El potencial de acción es una onda eléctrica que atraviesa la membrana celular y provoca la entrada de los iones sodio y calcio y la salida del ion potasio. En la siguiente figura vemos las diferentes corrientes y los iones. La flecha con dirección hacia arriba significa que el ion sale de la célula y en sentido contrario, son los iones entrantes.

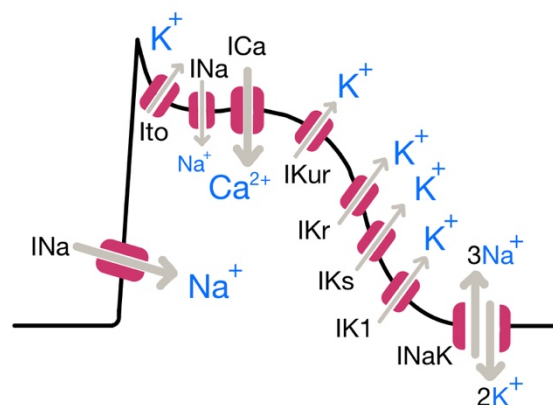


Figura 3. Corrientes del potencial de acción. Fuente: elaboración propia

El potencial de acción tiene diferentes fases: en la fase 0 se parte del reposo (-85,-80mV) (Potencial de acción cardiaco, 2022) y cuando se produce una fuerte entrada de sodio, provoca la despolarización. En la fase 1, denominada rápida repolarización, actúa la corriente Ito donde se libera potasio al medio extracelular. Le sigue la fase 2 de meseta donde se produce una entrada grande de calcio, que es importante para la contracción de los cardiomiocitos, y entra también sodio; más tarde sale potasio con la corriente denominada IKur (activación ultrarrápida). En la fase 3 de repolarización sale potasio gracias a las corrientes IKr, IKs e IK1. Finalmente, en la fase 4 vuelve al reposo debido a la bomba sodio-potasio donde se liberan 3 sodios por cada 2 iones de potasio que entren a la célula.

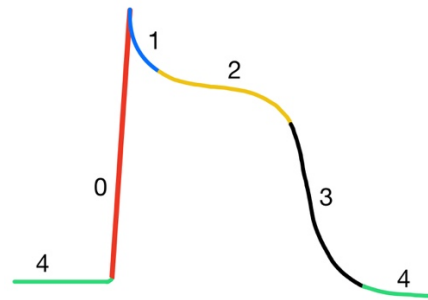


Figura 4. Fases del potencial de acción. Fuente: elaboración propia

### 1.3. Homeostasis del calcio intracelular

El ion calcio juega un papel importante en la contracción de músculo cardiaco. Como es un cofactor de la enzima ATPasa de las miofibrillas, la entrada de calcio a la célula provoca la contracción de las miofibrillas y por ello del músculo del corazón. Además, el calcio regula algunas enzimas de vías metabólicas. En condiciones de reposo el calcio libre en el citoplasma es de 100-200nM (Flores & Rodríguez, 2013).

#### 1.3.1. Proceso de contracción

En el último nivel organizativo, los músculos forman unidades llamados sarcómeros que tienen filamentos gruesos (miosina) y delgados (actina). En condiciones de reposo los filamentos están separados: la miosina está unida a un ATP y a fosfato inorgánico y la actina a la tropomiosina.

Cuando se produce la despolarización de la célula anterior, llega calcio y se libera acetilcolina que se une a la placa motora. Se produce el potencial de acción y se libera calcio: los canales I<sub>CaL</sub> se abren y entra calcio al espacio extracelular para la contracción muscular, pero esta cantidad de calcio no es suficiente. Cuando los canales RyR (del retículo sarcoplasmático) detectan calcio en el espacio extracelular, estos se abren para liberar más calcio. Es decir, hay una liberación de calcio de dentro de la célula (en el retículo sarcoplasmático) inducida por calcio entrante: *Calcium Induced Calcium Released*.

La entrada de calcio en el sarcómero sube por los túbulos T y desplaza a la tropomiosina de la actina dejándola libre. El ATP y el fosfato se libera de las cabezas de miosina. Entonces se crean puentes

cruzados de enlace que provoca la unión entre la actina y la miosina y así se produce la contracción muscular.

En el músculo cardíaco las células son autoexcitables y por ello se necesita más ATP, y además hay mayor cantidad de mitocondrias. El impulso viene de la célula anterior y se comunican más rápidamente por los *gap junctions*.

Para que se produzca la relajación muscular, llega un ATP y fosfato a la miosina y el calcio disminuye y así permite que la actina se una a la tropomiosina. Los modos de eliminar el calcio es expulsarlo al medio extracelular o que los orgánulos celulares lo absorban.

### 1.3.2. Mecanismos de regulación

Hay diferentes mecanismos de regulación para el calcio intracelular:

#### 1.3.2.1 Membrana celular

- Canales I<sub>CaL</sub>

Los canales I<sub>CaL</sub> están presentes en la membrana celular, concretamente en los túbulos T del músculo cardíaco. Estos canales tienen una compuerta ligando dependiente de inactivación y dos compuertas voltaje dependientes (García, 2021): de activación e inactivación. La compuerta ligando dependiente de inactivación funciona de manera que cuando se detecta calcio, esta se cierra. Las compuertas voltaje dependientes actúan cuando detectan el potencial de acción: la de activación se abre y la de inactivación se cierra.

- Bomba Ca<sup>2+</sup> - ATPasa

La bomba Ca<sup>2+</sup> - ATPasa es una enzima fundamental para regular la concentración basal del calcio (Benaïm, 2004). Es una bomba de transporte activo ya que necesita energía externa para funcionar, es decir ATP. Su función es introducir dos iones de calcio al medio intracelular.

- Intercambiador iónico sodio calcio

Este intercambiador es de transporte pasivo ya que se necesita energía interna para que este funcione, se basa en la difusión. Su objetivo es expulsar un ion de calcio por cada tres iones de sodio que introduce en la célula. Por difusión, el sodio tiene a favor el gradiente de concentración para desplazar al calcio (Ferrero, 2020).

#### 1.3.2.2 Retículo sarcoplasmático

- Canales RyR

Los canales RyR liberan calcio en el retículo sarcoplasmático cuando detectan en sus compuertas calcio. Participan en el proceso de *Calcium Induced Calcium Released* para liberar más calcio en el retículo. Se puede decir que estos canales controlan la contracción muscular (Valenzuela, 2015).



- Bomba  $\text{Ca}^{2+}$  - ATPasa

Se conoce como bomba SERCA (*SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase*) y su objetivo principal es mantener baja la concentración de calcio en el medio intracelular (Flores & Rodríguez, 2013). Esta introduce dos iones de calcio al interior del retículo endoplasmático debido a la hidrólisis del ATP (Flores & Rodríguez, 2013). El funcionamiento es el mismo que el de la bomba  $\text{Ca}^{2+}$  - ATPasa de la membrana, pero en este caso el calcio se introduce en el retículo endoplasmático en vez de en la membrana.

## 1.4 Arritmias cardiacas

El corazón late a una frecuencia cardiaca que va entorno de 60 a 100 latidos por minuto (lpm). Si se altera la frecuencia cardiaca donde el corazón puede latir más rápido de 100 lpm y se producirá una taquicardia mientras que si el corazón va a una frecuencia inferior a 60 lpm se trata de bradicardia. Hay casos que alteran de manera natural el ritmo del corazón de manera fisiológica como puede ser hacer ejercicio (taquicardia por el aumento de la actividad muscular) o dormir (bradicardia porque el cuerpo está en un estado de relajación y no hay tanta demanda de oxígeno). Sin embargo, hay alteraciones patológicas que hay que tratarlas.

Por otro lado, cuando el sistema de contracción y relajación se altera aparecen las arritmias. Una arritmia cardiaca se conoce como la ausencia de ritmo habitual del corazón donde se han producido alteraciones del ritmo cardiaco sinusal debido a una descoordinación de los impulsos eléctricos del sistema de excitación y conducción. Las arritmias tienen un inicio súbito y repentino, no aparecen de manera progresiva. Pueden estar presentes en corazones normales morfológicamente o dañados estructuralmente, en personas de cualquier edad y personas sanas o que tengan una patología cardiaca anterior.

Los tipos de arritmias se pueden clasificar (Esteban, 2021):

- La frecuencia cardíaca: se dividen en taquicardias y bradicardias
  - Tipos de taquicardia: taquicardia supraventricular o ventricular, fibrilación auricular o ventricular y aleteo auricular
  - Tipos de bradicardia: síndrome del seno enfermo y bloqueo de la conducción
- Expansión del complejo QRS: ancho o estrecho
- Regularidad de las arritmias: Regular o irregular
- Zona de aparición: Auriculares o ventriculares

### 1.4.1 Causas y mecanismos de las arritmias

Las causas de la aparición de arritmias pueden ser por alguno de estos motivos (García, 2020):

- Fallo de mecanismos eléctricos en la generación del impulso eléctrico
- Origen anormal del impulso: automaticidad

- Conducción anormal del impulso: el corazón tiene problemas de conducción eléctrica y se produce un cortocircuito eléctrico
- Alteración de la frecuencia cardíaca

Hay mecanismos que provocan la generación de arritmias:

- Automaticidad:

El nodo auricular (NA), nodo auriculoventricular (NAV) y en las fibras de Purkinje son células automáticas que se les conoce como marcapasos ya que son autoexcitables. Así pues, el fallo de alguna de ellas puede desencadenar una arritmia. Como se ha explicado anteriormente, las velocidades de propagación del impulso entre estas estructuras son diferentes: las células del NA tienen la frecuencia de descarga más rápida que viene determinada por el potencial umbral al que se empieza el potencial de acción, el potencial diastólico máximo y la pendiente de la despolarización. Una modificación en estos tres factores, puede cambiar la frecuencia del NA y por ello la generación de impulsos (Larraitz Gaztañaga, 2012).

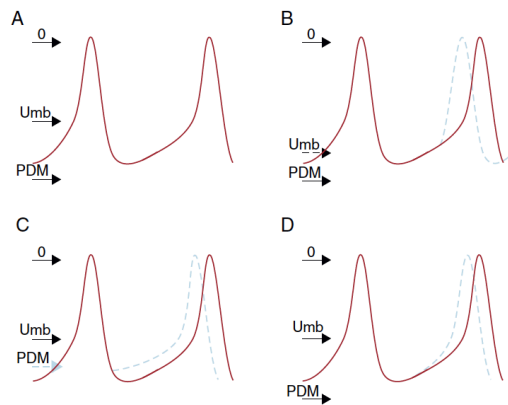


Figura 5. Aumento de automaticidad. A) Normalidad. B) Aumento del voltaje umbral (umb). C) Disminución del potencial diastólico de membrana (PDM). D) Aumento de la pendiente de despolarización. Fuente <https://www.revespcardiol.org/es-mecanismos-arritmias-cardia>

- Actividad desencadenada:

Se produce cuando aparecen despolarizaciones en la fase de repolarización o de reposo y, si estos consiguen llegar al potencial umbral pues aparecen otros potenciales llamados pospotenciales. Con ello, se forman arritmias auriculares y ventriculares. Los pospotenciales pueden ser tardíos o precoces:

- Pospotenciales tardíos (PPT): oscilación del voltaje de membrana después de la repolarización. Esto provoca que el calcio intracelular pueda desencadenar otro potencial de acción en el caso de que este llegue al potencial umbral (Cardiofamilia, 2020). Los PPT pueden producir taquicardias auriculares y ventriculares.
- Pospotenciales precoces (PPP): oscilaciones de membrana en la fase de meseta (debido a la corriente I<sub>CaL</sub>) o repolarización (por una I<sub>K1</sub> baja) (Cardiofamilia, 2020).

- Problemas en la conducción del impulso: bloqueos y reentradas

Los bloqueos más frecuentes son los que se producen cuando se produce un estímulo en el periodo refractario relativo (PRR). El PRR es un tiempo después de que haya terminado el potencial de acción

(y el periodo refractario absoluto donde no se pueden producir estímulos) y si se aplica un estímulo mayor a la intensidad umbral, puede que se produzca un potencial de acción.

Puede haber diferentes tipos de bloqueo:

Si se produce un latido prematuro en un tejido anormal, se denomina que existe un bloqueo transitorio porque el bloqueo desaparece antes de que llegue el siguiente estímulo. Se produce un estímulo por un frente de onda por lo que no afecta gravemente a la situación del individuo (Ferrero, 2020).

En el caso de que se tenga un latido prematuro y el bloqueo aparece después de que llegue el siguiente estímulo, se trata de un bloqueo bidireccional porque ha rodeado en las dos direcciones a lo largo del obstáculo. Igualmente, no es grave porque de un estímulo se ha obtenido un frente de onda (Ferrero, 2020).

Sin embargo, si el bloqueo desaparece justo cuando llega el frente de onda al obstáculo, se trata de un momento crítico pues el impulso eléctrico seguirá girando alrededor del tejido anormal. Este proceso se denomina reentrada, es peligroso pues uno de los posibles orígenes de la taquicardia ya que un estímulo genera muchos frentes de onda. La reentrada se iniciará siempre que el estímulo prematuro esté dentro de un intervalo crítico de tiempo como es la ventana vulnerable. Cabe mencionar el concepto de ventana vulnerable pues se trata del intervalo temporal en la cual en el caso de que entre un estímulo prematuro, hay alta probabilidad de que se produzca una arritmia. Cuanto más grande sea esta ventana, hay más probabilidad de que entre un latido prematuro y por ello, de que se desencadene una arritmia (Ferrero, 2020).

Las reentradas tienen una actividad eléctrica muy rápida y autosostenible. Las condiciones para el inicio de la reentrada ya se ha mencionado anteriormente que es la temporalización crítica entre el estímulo y el fin del bloqueo. Para el mantenimiento de la entrada, la condición de mantenimiento es que la longitud del circuito (el terreno por donde viaja el impulso) sea mayor que la zona excitada (Ferrero, 2020).

Para concluir este apartado, los factores proarrítmicos son (Ferrero, 2020):

- Cambios en los canales iónicos:
  - Da lugar a automaticidad en las fibras de Purkinje (si van a mayor frecuencia que el NA, hay menos distancia entre latidos y pueden aparecer latidos prematuros y esto provocar fibrilación ventricular)
  - Fármacos de clase 3 (antiarrítmicos): el objetivo de estos es bloquear los canales de potasio y se alarga el potencial, el periodo refractario aumenta y la arritmia para. Pero si se alarga demasiado el periodo refractario, pueden causar EADs (*Early afterdepolarizations*) que son oscilaciones en la fase de meseta que provocan heterogeneidades en la morfología del PA
  - Mutaciones
- Heterogeneidad en la repolarización: si cambia la morfología del PA y aún es positivo pero otras partes ya se han repolarizado, puede que este cambie la polaridad de las células de alrededor y se generen latidos prematuros

- Aparición y desaparición de obstáculos: son zonas aislantes y provocan una conductividad reducida
- Estímulos prematuros
- Azar: la probabilidad de que en la ventana vulnerable se produzcan latidos prematuros
- Morfología de corazones grandes: hipertrofia, dilatación...
- Desacoplamiento celular: las células están unidas por *gap junctions* y si estos se cierran hay menor corriente, menor velocidad de transmisión del impulso y menor conductividad eléctrica. Cuanto más lento circule el impulso, más probabilidad de que se produzca una arritmia.

### 1.4.2. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es un tipo de arritmia en la que las aurículas laten más rápido y de manera irregular no sincronizándose con los ventrículos con lo que conlleva no expulsar correctamente la sangre del corazón. Lo que ocurre es que las aurículas fibrilan y no se contraen por lo que la sangre pasa a los ventrículos, pero sin la fuerza de contracción que tenían previamente. Como consecuencia, el nodo AV produce menor cantidad de impulsos y los ventrículos van a una frecuencia menor que las aurículas con lo que, como se ha comentado varias veces, cuesta más expulsar la sangre de manera efectiva.

No es una patología de muerte súbita como sí es la fibrilación ventricular, pero es conveniente detectarla y tratarla por sus posibles consecuencias. Parte de los pacientes que sufren esta enfermedad pueden sentir palpitaciones, fatiga o falta de aire (Mayo Clinic, 2021). Sin embargo, ciertas personas son asintomáticas. Se cree que en España hay noventa mil casos sin diagnosticar y esta enfermedad se dice que la padecen más de un millón de personas (Gómez-Doblas, 2014). La prevalencia de la fibrilación auricular en España para personas mayores de 40 años es de 4,4% aproximadamente igual entre hombres y mujeres (Gómez-Doblas, 2014). Conforme se aumenta la edad, la prevalencia también. Es el tipo de arritmia más frecuente en el mundo.

#### 1.4.2.1. Causas y consecuencias

Las causas de tener FA son diversas: hipertensión arterial, diabetes, cardiopatías congénitas, predisposición genética, problemas con las válvulas cardíacas, patologías relacionadas con el sistema respiratorio o la obesidad (Cardio Alianza, s.f.). Es importante tratar la FA porque favorece la insuficiencia cardíaca, la formación de coágulos debido a que no toda la sangre se expulsa del corazón y por ello promueve la probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular. Alguno de los síntomas que provoca la FA son fatiga, dolor en el pecho, palpitaciones (taquicardia), debilidad o incluso desmayo.

Cuando el corazón está durante un periodo de tiempo considerable sometido a más estímulos eléctricos, se ha de adaptar a esta situación con mecanismos que cambian las propiedades mecánicas, eléctricas y estructurales de las aurículas (Tamargo & Delpón, s.f.). Este concepto es el remodelado auricular.

- Remodelado eléctrico (Tamargo & Delpón, s.f.)

La duración del potencial de acción y el periodo refractario se acortan. Esto es debido a una menor cantidad de entrada de sodio y calcio y/o a un aumento de salida de potasio. Además, la velocidad de propagación entre aurículas también disminuye. La causa de esto es que la cantidad de conexinas (proteínas de unión de los cardiomiocitos) es menor y esto mantiene los frentes de onda en la aurícula. Otra causa de que la velocidad se reduzca es que la corriente entrante de sodio es menor. Por todo ello, hay más frentes de onda dentro de la aurícula que provoca un círculo vicioso porque es más difícil volver al estado natural sin FA.

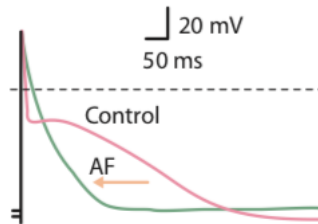


Figura 6. Acortamiento de la duración del potencial de acción. El color verde es con FA y el rojo es un corazón sano. Fuente: (Tamargo & Delpón, s.f.)

- Remodelado estructural y mecánico

Los cambios que se producen en las aurículas son hipertrofia, dilatación, y fibrosis (Tamargo & Delpón, s.f.). Se reducen las fibras contráctiles (el corazón entiende que no se necesita contraer y disminuye este tipo de fibras) y aumenta el glucógeno. Esto son síntomas que promueven y mantienen la formación de arritmias.

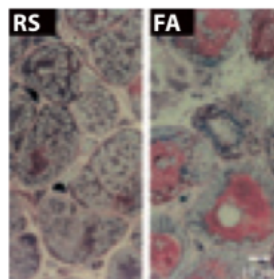


Figura 7. Cambio estructural. RS: ritmo sinusal. FA: fibrilación auricular con zonas rojas (glucógeno) y menor cantidad de zonas contráctiles (fibras). Fuente: (Tamargo & Delpón, s.f.)

#### 1.4.2.2. Tipos de fibrilación auricular

Según el tiempo que un paciente tenga una arritmia se puede clasificar en tres tipos:

- Paroxística: dura hasta 48 horas o hasta 7 días. Este tipo de FA aparece y desaparece de manera espontánea o con una intervención clínica. Es la que más síntomas conlleva (Richart, 2017). En este periodo da tiempo a que el corazón sufra una remodelación eléctrica y estructural por lo que gran parte de pacientes que tienen este tipo de FA pueden pasar a ser FA persistente (Tamargo & Delpón, s.f.). Se ha demostrado que el 31% de los que presentan FA paroxística llegan a tenerla permanente (Hurlé & Reyes, 2010). Por el contrario, el 46% de los pacientes que se han sometido a una cirugía para revertir la arritmia paroxística, esta ha sido satisfactoria (Hurlé & Reyes, 2010).

- Persistente: aquella que dura más de una semana o persistente de larga duración si está presente más de un año y se ha iniciado el tratamiento con el médico. Para poder tener el ritmo sinusal, se necesita seguir un tratamiento (Richart, 2017).
- Permanente: se dice de la FA que es crónica. Previamente se ha intentado tratar la arritmia pero se ha llegado a la conclusión de que el paciente ha de vivir con ella ya que el ritmo sinusal no puede volver a ser el fisiológico. Esto se debe al remodelado eléctrico y morfológico que ha sufrido el corazón (Tamargo & Delpón, s.f.).

#### 1.4.2.3. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la FA se debe hacer una buena historia clínica para definir qué tipo de FA es, la relevancia de los síntomas, realizar un análisis de antecedentes hereditarios. No está de más realizar una auscultación para revisar si existen otras patologías. Teniendo esto en cuenta, se debe complementar con alguna de estas pruebas:

- Electrocardiograma (ECG): permite observar de un vistazo la anomalía de la FA. El ECG cambia de manera drástica en su frecuencia y morfología. Es una prueba sencilla con resultados muy directos. El único inconveniente es que tienen que producirse signos de fibrilación mientras se realiza para poder detectarla.

En la FA los intervalos RR se muestran irregulares porque los ventrículos van a una frecuencia menor, no siempre se emite un complejo QRS. En cambio, aparecen ondas f (de fibrilación) que son ondas que provoca la aurícula (My EKG, s.f.). La onda P no existe porque las ondas f son mayores que las que emite el nodo sinusal.

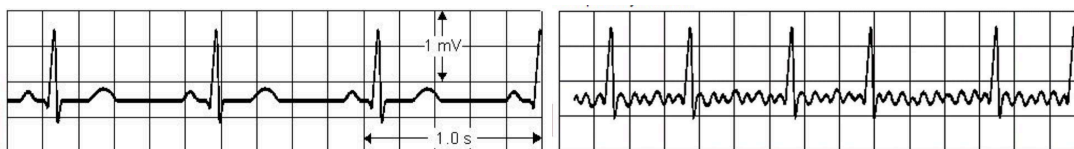


Figura 8. ECG con ritmo sinusal y ECG con FA. Fuente: Asignatura Dispositivos de diagnóstico y terapia del Grado Ingeniería Biomédica 2022.

- Holter: durante 24 o 48 horas se observa al paciente de un modo más controlado durante las actividades que realiza de manera habitual. El resultado del holter es un ECG del tiempo estimado. La ventaja es que se puede observar con un mayor tiempo, pero el inconveniente es la calidad de la señal por el movimiento del paciente o el gel conductor de los electrodos.
- Ecocardiograma: prueba 2D en la que se visualiza la morfología del corazón en movimiento para determinar si existe algún mal funcionamiento de la fisiología de contracción del corazón o si aparece alguna cavidad o válvula alterada.

- Prueba de esfuerzo: se monitoriza al paciente y este realiza ejercicio físico mientras se obtienen resultados con un ECG. Se valoran parámetros respiratorios y cardiacos.

#### 1.4.2.4. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento para la FA son reestablecer el ritmo sinusal y por ello sincronizar la frecuencia tanto de las aurículas como de los ventrículos además de intentar inhibir la formación de trombos que provoquen accidentes cerebrovasculares.

Los tratamientos para tratar la FA son:

- Fármacos

Es el primer recurso que recetan los médicos por ser el método más sencillo. El objetivo principal de suministrar fármacos a los pacientes es para reestablecer y mantener el ritmo sinusal.

Fármacos antiarrítmicos: Suelen ser satisfactorios en el caso de una FA paroxística. Tienen los inconvenientes de que pueden revertir la arritmia y poca eficacia por lo que el paciente ha de estar monitorizado en observación. Algunos ejemplos de estos fármacos son: flecainida, vernakalant, sotalol, popafenona y disopiramida (Atienza & Moya, 2016).

Fármacos AVK (anticoagulantes con vitamina K): Se caracterizan por reducir el riesgo de la formación de trombos y por ello la probabilidad de sufrir un ictus en pacientes con FA (Atienza & Moya, 2016). Sin embargo, algunos de estos medicamentos han provocado hemorragias, por lo que se requiere un control periódico con el personal médico. Además, tienen poco rango terapéutico e interaccionan con los alimentos de manera frecuente (Atienza & Moya, 2016).

Anticoagulante oral: surgieron por cubrir las deficiencias de los fármacos AVK. Los anticoagulantes orales han demostrado tener una menor tasa de ictus, hemorragias cerebrales y disminución de la tasa de mortalidad, pero agravan las condiciones de aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal (Atienza & Moya, 2016).

En algunos casos los fármacos suelen ser insuficientes, no controlan totalmente la frecuencia cardiaca. Pueden provocar hemorragias y bradicardias. También se producen efectos secundarios como puede ser la cardiotoxicidad, intolerancia a alimentos o la adherencia al tratamiento. Por ello, se ha buscado otros métodos complementarios para el tratamiento de la FA.

El remodelado estructural y eléctrico también juega un papel importante, pues se ha demostrado que si la FA es mayor de 72 h se ha producido ya el remodelado y los fármacos son menos efectivos (Tamargo & Delpón, s.f.).

- Ablación cardiaca

Tiene el objetivo de producir quemaduras en el tejido cardiaco cerca de las venas pulmonares para aislarlas y que así no se transmita el impulso por ese tejido. Este procedimiento reduce la recaída de FA hasta un 71% (Atienza & Moya, 2016).

- Cardioversión eléctrica externa:

Es un procedimiento en el que se anestesia al paciente y se le administran choques bifásicos para reestablecer el ritmo sinusal. Esta técnica se utiliza en pacientes con FA persistente y tiene la eficiencia del 90% y se puede aumentar si se le administran fármacos al paciente durante la intervención o si la tasa de disparo de los choques eléctricos se aumenta (Atienza & Moya, 2016). Se ha demostrado que, si se suministra al paciente fármacos antiarrítmicos durante la intervención, existe más probabilidad de que el ritmo sinusal perdure durante más tiempo (Atienza & Moya, 2016). Por el contrario, en las próximas 72 horas después de la intervención es el periodo en el que más probabilidad hay de que se formen trombos debido al restablecimiento del ritmo sinusal y por ello, se le administra al paciente anticoagulantes tres semanas antes y un mes después del procedimiento (Atienza & Moya, 2016). En diabéticos y pacientes con insuficiencia cardíaca, se aumentan las probabilidades de que estos trombos se formen (Atienza & Moya, 2016).

- Marcapasos implantables:

Se utiliza para marcar el ritmo que deberían llevar las aurículas. El implante de marcapasos es importante ya que a veces los fármacos antiarrítmicos no son suficientes o pueden causar bradicardias. Otra de las razones por las que es necesario es porque la frecuencia cardíaca auricular es alta y esto podría llevar al desgaste de la función ventricular (Atienza & Moya, 2016). El tipo de marcapasos que más se utiliza es DDD (un marcapasos bicameral insertado en la aurícula y ventrículo derechos capaz de detectar y emitir un impulso si se cree necesario) ya que se ha observado que reduce la tasa de FA (Atienza & Moya, 2016), aunque la elección del tipo de marcapasos depende de las necesidades del paciente.

- Cierre de orejuela:

Varios estudios han demostrado que una de las principales causas de la formación de trombos en personas con FA es la orejuela izquierda (Atienza & Moya, 2016). Así pues, se ha planteado eliminarla ya sea por intervención quirúrgica o por cierre percutáneo con el objetivo de reducir la presencia de trombos en sangre.

## 1.5 Modelos computacionales

Los modelos computacionales son una serie de ecuaciones matemáticas que intentan representar la realidad lo mejor posible, por ello existen múltiples modelos sobre un tema en concreto: cada grupo de investigación percibe de diferente modo un tema a tratar con sus diferentes perspectivas. Para ello, es conveniente el estudio de diferentes modelos sobre un mismo aspecto a tratar de modo que se observa si una determinada característica es así en realidad o es particular de ese modelo en concreto.

Para escribir un modelo computacional a partir de datos experimentales, lo primero de todo es definir los parámetros y variables que se quieran incluir. Después, este ha de convertirse en un modelo



matemático basado en ecuaciones. Por último, se debe realizar simulaciones con programas adecuados que implementen dichas ecuaciones y se puedan obtener los resultados deseados.

En el ámbito biológico, es de vital importancia desarrollar modelos matemáticos que se basen en la salud de las personas. De este modo se pueden predecir, prevenir y estudiar el comportamiento de diferentes variables que ayuden en la investigación y mejora clínica como puede ser la marcha humana, la implementación de piezas robóticas en el cuerpo humano, simuladores quirúrgicos o ver cómo afectan los fármacos al potencial de acción humano.

En este trabajo nos centraremos en los modelos matemáticos que simulan la actividad eléctrica del corazón, concretamente en aquellos que tratan la fibrilación auricular. Como se ha dicho anteriormente, es importante tratarla lo antes posible para evitar la formación de tromboembolias y que aparezca un accidente cerebrovascular o insuficiencia cardiaca, para evitar además el remodelado eléctrico y estructural que conlleva la FA. Por otra parte, es necesario saber administrar el tratamiento correspondiente como por ejemplo la dosis de fármaco necesaria de manera que afecte al potencial de acción dentro de unos márgenes establecidos para que no se produzcan efectos secundarios. Todo este estudio se ha podido realizar gracias a los modelos matemáticos auriculares.

A nivel celular, el primer modelo matemático lo escribieron Hodking y Huxley (Hodking & Huxley, 1952) en el que mediante ecuaciones diferenciales no lineales analizaron el origen y la propagación del potencial de acción en el axón de calamar. Se basa en un circuito en el que hay un condensador que representa la bicapa lipídica, diferentes canales iónicos en paralelo con su conductancia (resistencia) y su potencial de membrana (batería), y una corriente que representa varios intercambiadores y bombas que están en la célula (Hmong, s.f.).

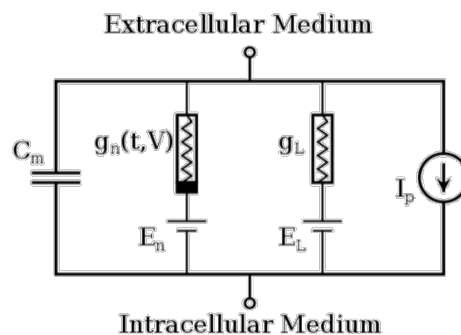


Figura 9. Modelo celular simplificado de Hodking y Huxley. Fuente: (Hmong, s.f.)

Existen diferentes clasificaciones de los modelos según la zona a simular: a nivel celular, tejido cardíaco 2D y corazón 3D. Según la dimensionalidad de estos modelos, se puede visualizar la propagación del potencial de acción entre células, la orientación de la propagación eléctrica en el espacio, simular reentradas con fármacos... Del mismo modo, también se puede simular la electrofisiología auricular en la que se pueden estudiar arritmias como la fibrilación auricular.

Los principales modelos que dentro de la electrofisiología auricular son: Modelo de Courtemanche et al. (Courtemanche, 1998), modelo de Koivumäki et al. (Koivumäki, 2011), modelo de Maleckar et al.

(Maleckar, 2009), modelo de Nygren et al. (Nygren, 1998) y modelo de Grandi et al. (Grandi, y otros, 2011).

A continuación, se muestra una comparativa de los modelos con las principales corrientes y el potencial de acción.

Del modelo Nygren et al:

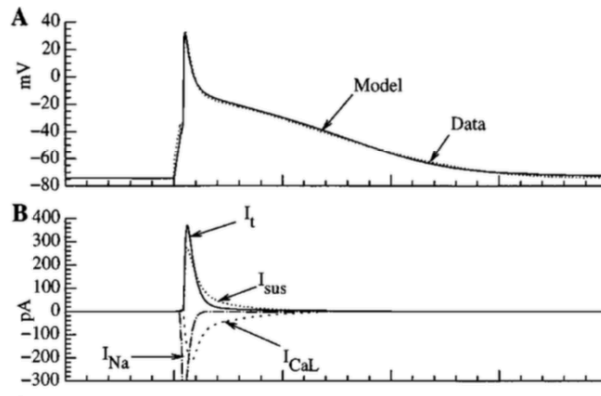


Figura 10. Potencial de acción y algunas corrientes del modelo de Nygren. Fuente: (Nygren, 1998)

Del modelo Maleckar et al:

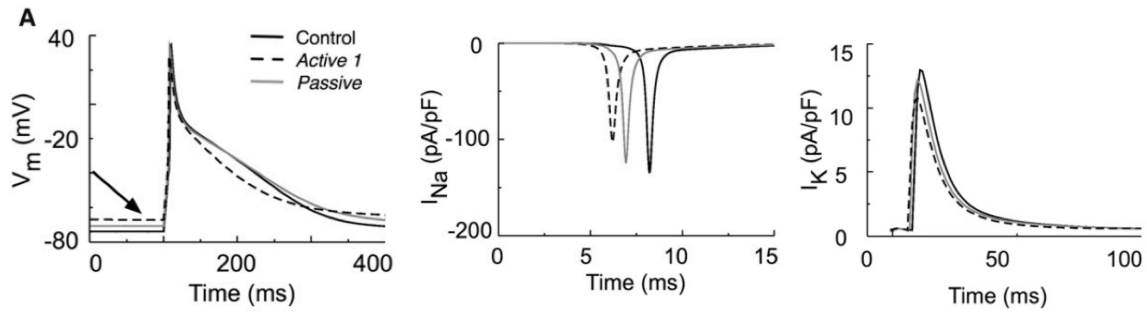


Figura 11. Potencial de acción y diferentes corrientes del modelo de Maleckar. Fuente: (Maleckar, 2009)

En el modelo de Grandi podemos encontrar:

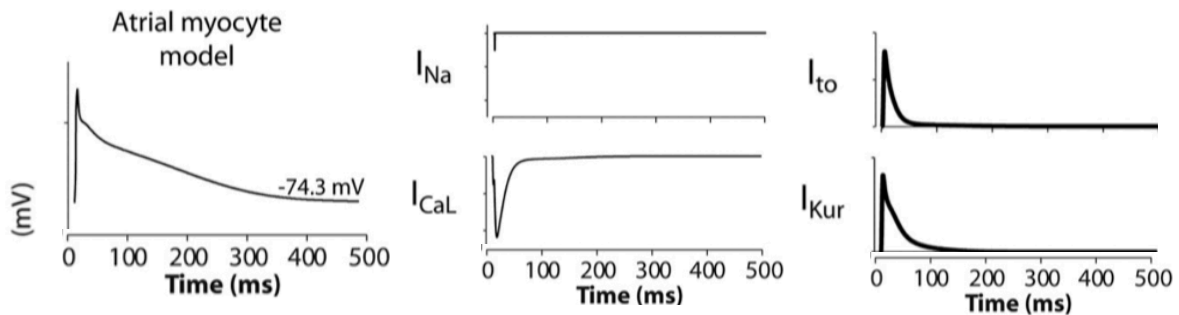


Figura 12. Potencial de acción y diferentes corrientes del modelo de Grandi. Fuente: (Grandi, y otros, 2011)

El modelo de Courtemanche:

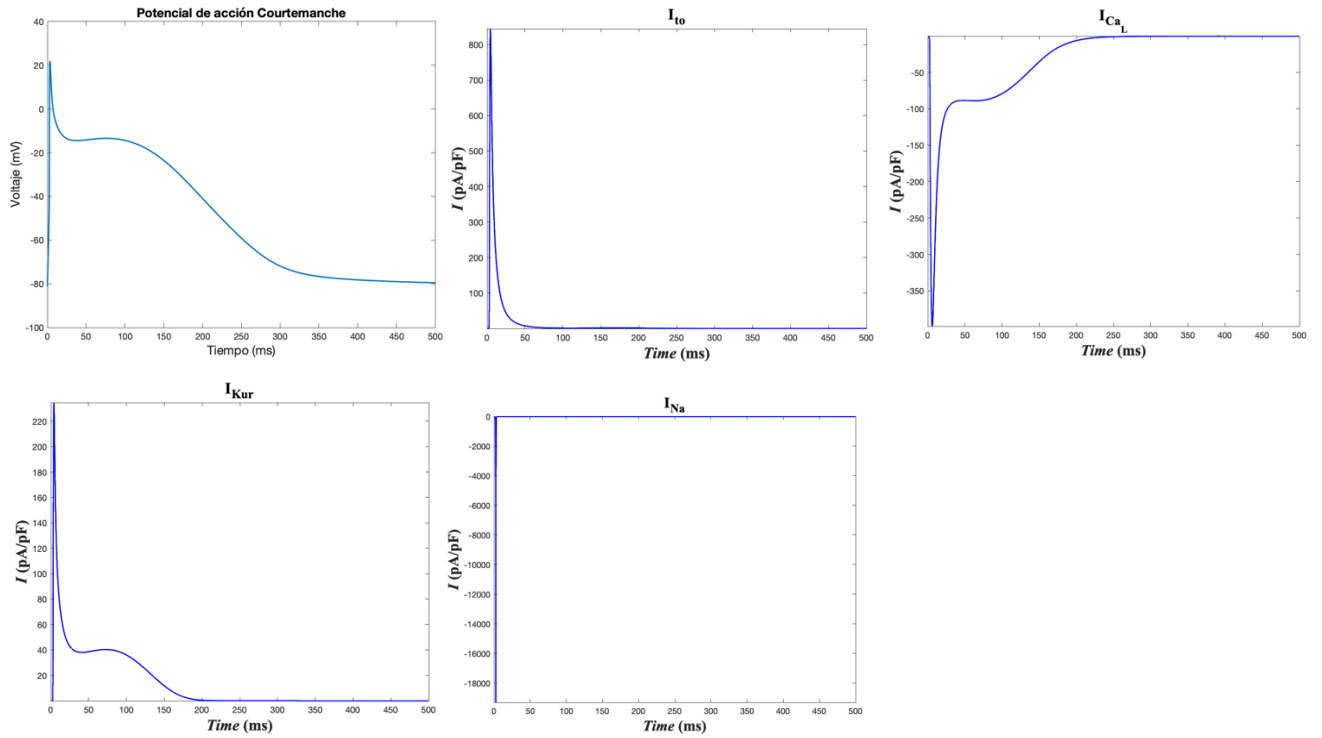


Figura 13. Potencial de acción y algunas corrientes del modelo de Courtemanche. Fuente: elaboración propia.

Por último, en el modelo de Koivumaki, las gráficas son las siguientes:

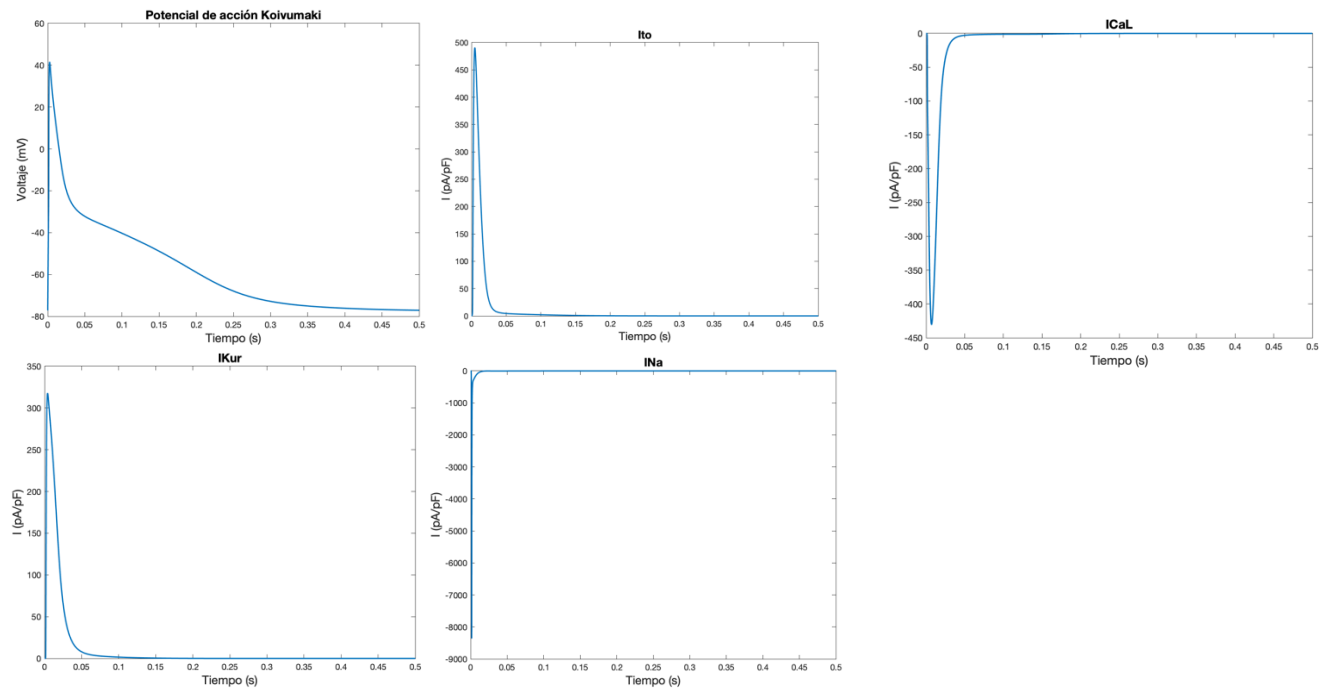


Figura 14. Potencial de acción y algunas corrientes del modelo de Koivumaki. Fuente: elaboración propia.

Courtemanche y Nygren fueron los dos primeros modelos que se escribieron para cardiomiocitos auriculares basándose en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) y cogiendo datos experimentales de mamíferos. La diferencia de morfología del potencial de acción, así como intercambiadores y corrientes iónicas, es debida a que los datos se obtuvieron de mamíferos y no exclusivamente para humanos. Posteriormente el modelo de Nygren fue mejorado por Maleckar et al. en cuanto a las corrientes iónicas y la velocidad del potencial de acción. Más adelante, fueron Koivumäki et al. los que mejoraron las características del retículo sarcoplasmático y las diferentes corrientes de calcio (Wilhelms, y otros, 2013).

En el ámbito de los fármacos, también son importantes los modelos computacionales ya que en los laboratorios hay limitaciones para usarlo como por ejemplo que se acabe el tejido de la especie o que se trabaje con nanopartículas que puede que se desconozcan las propiedades que adquieren en la nanoescala. Uno de los estudios que se han realizado con fármacos es probar la eficacia que tenía la predisposición genética para sufrir una arritmia (Clancy, Zhu, & Rudy, 2007). Aquí es relevante cambiar en el modelo matemático las propiedades de las compuertas iónicas, modificadas por factores genéticos, pues juegan un papel importante para que el medicamento sea eficaz. Por otro lado, también se puede estudiar los efectos que tiene la administración de fármacos sobre el ECG (Zemzemi, Bernabeu, Saiz, & Rodriguez, 2011) que, uno de ellos fue el alargamiento del potencial de acción ventricular y por lo tanto en el ECG, en el intervalo QT.

## 2. Justificación y objetivos

Este trabajo consiste en desarrollar una metodología para probar la eficiencia de fármacos en el tratamiento de la fibrilación auricular en el que el objetivo principal ha sido ver cómo afectan los fármacos antiarrítmicos al potencial de acción. Sin embargo, previamente se ha tenido que analizar diferentes modelos matemáticos y realizar un análisis de sensibilidad para tener una información más global. Pues los objetivos principales son los siguientes:

1. Realizar un estudio de las diferentes corrientes en el modelo de Courtemanche y Koivumaki de manera que se bloquean desde el 10% hasta el 100% en las diez corrientes más relevantes. En este estudio se incluyen diferentes biomarcadores que permiten comparar las diferencias que existe en el potencial de acción en las corrientes.
2. Analizar el efecto que tiene el bloqueo de las corrientes en la onda de calcio intracelular en los modelos de Courtemanche y Koivumaki. Así como un estudio de los biomarcadores en las ondas de calcio para poder ver la evolución de las mismas.
3. Realizar un análisis en modelos 2D en los que se simula tejido auricular para así provocar una reentrada y observar la longitud de la ventana vulnerable en tejido sano y tejido con fibrilación auricular paroxística.
4. Comparar los dos modelos 0D en un análisis de sensibilidad del potencial de acción y el calcio intracelular frente a las diez corrientes seleccionadas que indique qué corriente es la que más correlacionada y la que menos está con un biomarcador en concreto.
5. Desarrollar una herramienta virtual para testear fármacos antiarrítmicos analizando a diferentes concentraciones mayores del EFTPC en modelos 0D el efecto de fármacos en el potencial de acción. Y en 2D, comprobar el tiempo que dura la ventana vulnerable durante una arritmia con y sin administración de un medicamento.

### 3. Métodos

#### 3.1. Modelos 0D

Los modelos 0D que se han estudiado son el modelo de Courtemanche y el de Koivumäki. Estos dos, como se ha comentado anteriormente son modelos auriculares que se simulan el interior de una célula con todos sus canales iónicos, bombas e intercambiadores.

##### 3.1.1. Modelo de Courtemanche

Toda la información de este apartado se ha obtenido de (Courtemanche, 1998). La membrana celular se representa como una capacitancia en paralelo con las resistencias y baterías simulando las corrientes y bombas. El potencial  $V$  se representa como:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-(I_{ion} + I_{estim})}{C_m} \quad (1)$$

$I_{estim}$  es la corriente de estimulación e  $I_{ion}$  es la suma de todas las corrientes presentes:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{p,Ca} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{b,Na} + I_{b,Ca} \quad (2)$$

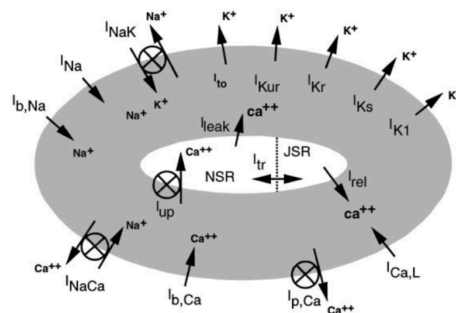


Figura 15. Modelo celular con las corrientes, bombas e intercambiadores de Courtemanche.  
Fuente: (Courtemanche, 1998)

En cuanto a la resolución de las ecuaciones diferenciales, se ha implementado un método de Euler con un tiempo de paso de  $\Delta t = 0.005$  ms:

$$x^{(p)} = x^{(p-1)} + \Delta t \frac{dx}{dt} \quad (3)$$

Donde  $x^{(p)}$  es el voltaje actual,  $x^{(p-1)}$  es el voltaje anterior,  $\Delta t$  es el tiempo de paso y  $dx/dt$  es la derivada respecto del tiempo.

Respecto a los buffers de calcio del retículo sarcoplasmático, este simula la troponina y calmodulina y está mediado por la calsecuestrina para dar suficiente calcio al retículo sarcoplasmático de unión.

### 3.1.2. Modelo de Koivumäki

Este modelo simula un cardiomiocito de aurícula, en concreto de aurícula derecha, y se caracteriza en particular por describir el compartimento del retículo sarcoplásmico detalladamente con la absorción y liberación de calcio.

El modelo matemático se ha implementado en Matlab con ecuaciones diferenciales ordinarias usando el ode15s que es un método que integra dichas ecuaciones para resolverlas. Donde primero se calculan las variables de estado y posteriormente se computan las diferentes corrientes para este mismo instante de tiempo.

Las corrientes e intercambiadores de la célula diseñada son:  $I_{K1}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{to}$ ,  $I_{sus}$ ,  $I_f$  (funny current),  $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{Nab}$  (background),  $I_{Cab}$  (background),  $NCX$  y  $PMCA$ .

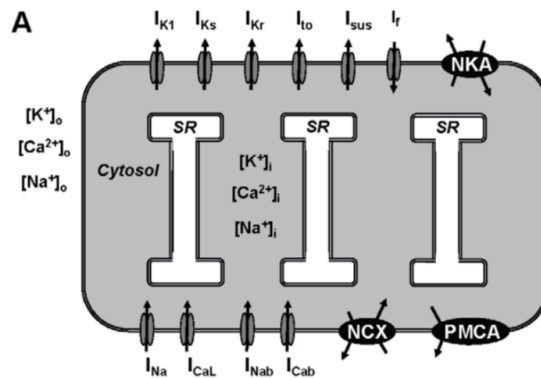


Figura 16. Célula con sus corrientes de membrana. Fuente: (Koivumäki, 2011)

En el espacio intracelular está el compartimento del retículo sarcoplásmico de unión (JSR) que este se divide en cuatro compartimentos que cada uno contiene los canales RyR, la bomba SERCA y el retículo sarcoplásmico "SR leak"

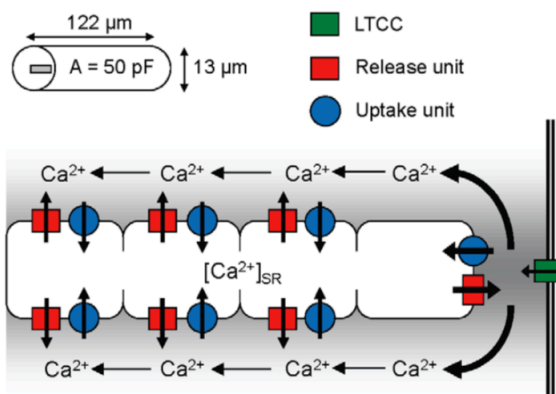


Figura 17. Geometría y estructura del RS. Fuente: (Koivumäki, 2011).

La difusión del calcio se ha basado en la segunda ley de Fick (Koivumäki, 2011). El calcio disponible para la difusión se ha fijado que sea la mitad del volumen total de los cuatro compartimentos. El flujo de calcio que pasa por los canales RyR, se basa en el modelo de Hodgking y Huxley en que estos canales

tienen tres compuertas: de activación, de inactivación y de adaptación. Las constantes de tiempo de estas compuertas se ajustaron para que la onda de calcio de manera que la onda de calcio liberado sea considerable comparado con el espacio de unión (Koivumäki, 2011).

### 3.1.3. Comparación de modelos

A continuación, se muestra una tabla comparativa de las ecuaciones de las corrientes a analizar en este trabajo de ambos modelos auriculares.

Tabla 1. Comparación de las ecuaciones en el modelo de Courtemanche y Koivumaki

	Courtemanche (Courtemanche, 1998)	Koivumaki (Koivumäki, 2011)
INa	<p>Corriente rápida de sodio</p> $I_{Na} = g_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (4)$ <p><math>g_{Na} = 7,8 \text{ nS/pF}</math>  m - compuerta de activación  h, j - compuertas inactivación</p>	<p>Corriente de sodio</p> $I_{Na} = g_{Na} m^3 (0,9h_1 + 0,1h_2) 130V \frac{F^2}{RT} \frac{\exp[(V-E_{Na})FT/R]-1}{\exp[VFT/R]-1} \quad (5)$ <p><math>g_{Na} = 0.0182 \text{ nS}</math>  m - compuerta de activación  h<sub>1</sub>, h<sub>2</sub> - compuertas inactivación</p>
IK1	<p>Corriente rectificadora interna</p> $I_{K1} = \frac{g_{K1}(V-E_{K1})}{1+\exp[0.07(V+80)]} \quad (6)$ <p><math>g_{K1} = 0,09 \text{ nS/pF}</math></p>	<p>Corriente rectificadora interna</p> $I_{K1} = \frac{g_{K1} [K^+]_c^{0,4457} (V - E_K)}{1 + \exp[1,5(V - E_K + 3,6)F/R]} \quad (7)$ <p><math>g_{K1} = 3,825 \text{ nS}</math></p>
Ito	<p>Corriente rectificadora externa</p> $I_{to} = g_{to} o_a^3 o_i (V - E_K) \quad (8)$ <p><math>g_{to} = 0,1652 \text{ nS/pF}</math>  Oa - compuerta de inactivación  Oi - compuerta de activación</p>	<p>Corriente rectificadora externa (Nygren, 1998)</p> $I_{to} = g_{to} r s (V - E_K) \quad (9)$ <p><math>g_{to} = 7,5 \text{ nS}</math>  r - compuerta de inactivación  s - compuerta de activación</p>
IKur	<p>Corriente rectificadora ultrarrápida</p> $I_{Kur} = g_{Kur} u_a^3 u_i (V - E_K) \quad (10)$ <p><math>g_{Kur} = 0,005 \frac{0,005}{1+\exp[(V-15)/(-13)]} \text{ nS/pF}</math>  ua - compuerta de inactivación  ui - compuerta de activación</p>	<p>(Nygren, 1998)</p> $I_{Kur} = g_{Kur} r s (V - E_K) \quad (11)$ <p><math>g_{Kur} = 2,75 \text{ nS}</math>  r - compuerta de inactivación  s - compuerta de activación</p>
IKr	<p>Corriente rectificadora con retardo rápida</p> $I_{Kr} = \frac{g_{Kr} x_r (V-E_K)}{1+\exp[(V+15)/22,4]} \quad (12)$ <p><math>g_{Kr} = 0,0294 \text{ nS/pF}</math>  xr - compuerta de activación</p>	<p>(Nygren, 1998)</p> $I_{Kr} = g_{Kr} p_a p_i (V - E_K) \quad (13)$ <p><math>g_{Kr} = 0,5 \text{ nS}</math>  Pa, Pi - compuertas de activación</p>
IKs	<p>Corriente rectificadora con retardo lenta</p> $I_{Ks} = g_{Ks} x_s^2 (V - E_K) \quad (14)$ <p><math>g_{Ks} = 0,129 \text{ nS/pF}</math>  xs - compuerta de activación</p>	<p>(Nygren, 1998)</p> $I_{Ks} = g_{Ks} n (V - E_K) \quad (15)$ <p><math>g_{Ks} = 1 \text{ nS}</math>  n - compuerta de activación</p>



ICaL	<p>Canales tipo L</p> $I_{CaL} = g_{CaL} d f f_{CaL} (V - 65) \quad (16)$ $g_{CaL} = 0,1238 \text{ nS/pF}$ <p>d - compuerta de activación voltaje dependiente f - compuerta de inactivación voltaje dependiente f<sub>Ca</sub> - compuerta de inactivación Ca<sup>2+</sup> dependiente</p>	<p>Canales tipo L</p> $I_{CaL} = g_{CaL} d f_1 f_2 f_{CaL} (V - E_{Ca,app}) \quad (17)$ $g_{CaL} = 25,3125 \text{ nS}$ <p>d - compuerta de activación voltaje dependiente f<sub>1</sub> f<sub>2</sub> - compuertas de inactivación voltaje dependiente f<sub>Ca</sub> - compuerta de inactivación Ca<sup>2+</sup> dependiente</p>
INaK	<p>Bomba sodio-potasio</p> $I_{NaK} = I_{NaK(máx)} f_{NaK} \frac{1}{1 + [K_m/[Na^+]_i] [K^+]} \quad (18)$ $I_{NaK(máx)} = 0,6 \text{ nS/pF}$	<p>Bomba sodio-potasio (Nygren)</p> $I_{NaK} = I_{NaK(máx)} \frac{1}{1 + [K_m/[Na^+]_i] [K^+]_c + 1} \quad (19)$ $I_{NaK(máx)} = 70,8253 \text{ nS}$
Irel	<p>Corriente de <i>release</i></p> $I_{rel} = k_{rel} u^2 v w ([Ca^{2+}]_{rel} - [Ca^{2+}]_i) \quad (20)$ $k_{rel} = 30 \text{ nS/pF}$ <p>u - compuerta de activación v - compuerta de inactivación w - compuerta de inactivación voltaje dependiente</p>	<p>Corriente de <i>release</i></p> $I_{rel} = k_{rel} 4,99232 e^{-5} ([Ca^{2+}]_{rel} - [Ca^{2+}]_i) \quad (21)$ $k_{rel} = 0.006 \text{ nS}$
Ib,Ca	<p>Corriente de fondo Ca<sup>2+</sup></p> $I_{b,Ca} = g_{b,Ca} (V - E_{Ca}) \quad (22)$ $g_{b,Ca} = 0,00113 \text{ nS/pF}$	<p>Corriente de fondo Ca<sup>2+</sup></p> $I_{b,Ca} = g_{b,Ca} (V - E_{Ca}) \quad (23)$ $g_{b,Ca} = 0,0952 \text{ nS}$
Ib,Na	<p>Corriente de fondo Na<sup>2+</sup></p> $I_{b,Na} = g_{b,Na} (V - E_{Na}) \quad (24)$ $g_{b,Na} = 0,000674 \text{ nS/pF}$	<p>Corriente de fondo Na<sup>2+</sup></p> $I_{b,Na} = g_{b,Na} (V - E_{Na}) \quad (25)$ $g_{b,Na} = 0,060599 \text{ nS}$
I <sub>p,Ca</sub>	<p>Bomba de potasio</p> $I_{p,Ca} = I_{p,Ca(máx)} \frac{[Ca^{2+}]_i}{0,0005 + [Ca^{2+}]_i} \quad (26)$ $I_{p,Ca(máx)} = 0,275 \text{ nS/pF}$	<p>Bomba de potasio</p> $I_{p,Ca} = I_{p,Ca(máx)} \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{CaP} + [Ca^{2+}]_i} \quad (27)$ $I_{p,Ca(máx)} = 2 \text{ nS}$

Courtemanche – INaCa - intercambiador sodio calcio

$$I_{NaCa} = I_{NaCa(máx)} \frac{\exp[\gamma VF/RT] [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o - \exp[(\gamma - 1)VF/RT] [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o}{(K_{m,Na}^3 + [Na^+]_o^3)(K_{m,Ca}^3 + [Ca^{2+}]_o^3)(1 + k_{sat} \cdot \exp[(\gamma - 1)VF/RT])} \quad (28)$$

$$I_{NaCa(máx)} = 16000 \text{ nS/pF}$$

Koivumaki – INaCa - intercambiador sodio calcio

$$I_{NaCa} = K_{NaCa(máx)} \frac{\exp[\gamma VF/RT] [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o - \exp[(\gamma - 1)VF/RT] [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i}{1 + d_{NaCa}([Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i + [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o)} \quad (29)$$

$$I_{NaCa(máx)} = 0,008433945 \text{ nS}$$

### 3.1.4. Protocolo de estimulación

Las simulaciones que se han llevado a cabo en OD, con el software de Matlab, en los modelos de Courtemanche y Koivumaki ha sido bloquear de 0.1 en 0.1 las corrientes I<sub>CaL</sub>, I<sub>K1</sub>, I<sub>Kr</sub>, I<sub>Ks</sub>, I<sub>Kur</sub>, I<sub>Na</sub>, I<sub>NaCa</sub>, I<sub>NaK</sub>, I<sub>rel</sub> e I<sub>to</sub>. De manera que se han obtenido 11 resultados por corriente: la corriente bloqueada totalmente, multiplicada por 0.1, 0.2... hasta 0.9 y hacer una simulación control. Este estudio se ha centrado en observar cómo varía el pulso número 100 con el objetivo de llegar a la estabilización. Además, se han calculado estos bloqueos para BCL 500, 800, 1000, 1500 y 2000 ms con lo que, para llegar al pulso 100 cada vez se tenía que modificar el tiempo de simulación. Todas las gráficas correspondientes que no se hayan comentado en el apartado de resultados estarán expuestas en el anexo.

### 3.1.5. Biomarcadores

Una vez obtenidos los datos de todas las simulaciones, se ha visto conveniente sacar los biomarcadores de la onda del potencial de acción y de la onda de calcio intracelular. A continuación, se explica cómo se ha obtenido cada uno de ellos.

#### **Punto máximo de la onda**

El punto máximo del potencial de acción y de la onda de calcio se han obtenido como el máximo valor del eje y. El vector de números del eje y es el que representa al potencial de acción o a la onda de calcio.

$$\text{punto máximo} = \max(y) \quad (30)$$

#### **Valor de reposo**

Para calcular el valor de reposo se ha tomado como el primer valor del eje y del último potencial pues en Matlab, se escribe de esta manera:

$$\text{Valor de reposo} = y(1) \quad (31)$$

#### **Amplitud de la despolarización**

La amplitud de la despolarización la diferencia que hay entre el valor de reposo y el punto máximo. Pues se ha calculado del siguiente modo:

$$\text{APA} = \text{valor de reposo} - \text{punto máximo} \quad (32)$$

Para abreviar, las variables que se han utilizado son APA (Amplitud del potencial de acción) y A<sub>Ca</sub> (amplitud de la onda de calcio)

#### **APD90, APD50 y APD30**

Es complicado medir cuándo termina el potencial de acción y por ello se han establecido el APD90, APD50 y APD30 para ver la evolución del potencial de acción. El biomarcador del APD90 es el valor del

tiempo en el que ha pasado el 90% del tiempo del potencial de acción, el APD50 el 50% y el APD30 el 30%. Entonces el modo de calcularlo ha sido:

$$APD_x = \text{punto máximo} - \text{amplitud de la despolarización} \cdot \frac{x}{100} \quad (33)$$

Siendo x el número 90, 50 o 30. Es decir, desde el punto máximo se resta el porcentaje x de la amplitud de despolarización y a esa altura se busca el valor del potencial de acción y su correspondiente valor de tiempo que será el APDx.

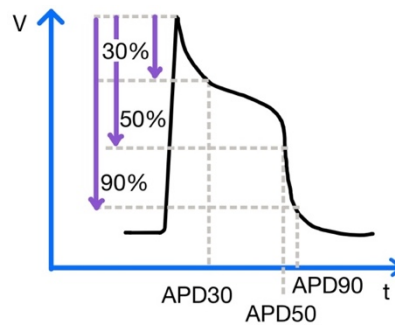


Figura 18. Representación del potencial de acción con los biomarcadores APD90, APD50 y APD30. Fuente: elaboración propia.

En el caso del calcio, a estos valores se les ha denominado CaD50 y CaD90 ya que corresponden a los valores del APD50 y APD90 en el instante de tiempo en el que la amplitud ha disminuido un 50% o 90%.

### Triangulación

La triangulación se realiza con la diferencia de los valores del potencial (eje y) en el que se ha buscado el APD50 y APD90.

$$\text{Triangulación} = y(APD_{50}) - y(APD_{90}) \quad (34)$$

### Derivada máxima

La derivada máxima se ha calculado como el máximo de la división de las derivadas (38).

$$dV = \text{diff}(\text{potencial de acción}) \quad (35)$$

$$dt = \text{diff}(\text{tiempo}) \quad (36)$$

$$dVdt = dV/dt \quad (37)$$

$$dVdt \text{ máximo} = \max(dVdt) \quad (38)$$

El comando diff en Matlab calcula la diferencia de un punto con el anterior. Esto se ha hecho tanto en el eje x (36) como en el y (35).

## 3.2. Modelo 2D

El tejido construido en 2D simula la aurícula izquierda, donde se buscará posteriormente la fibrilación auricular paroxística realizando el remodelado auricular correspondiente. Por lo que el estudio en 2D, se reflejará en tejido sano y tejido paroxístico. Posteriormente, tras aplicar un estímulo para que se produzca FA, se introducirán fármacos para ver cómo varía la ventana vulnerable.

### 3.2.1. Modelo geométrico

Para hacer simulaciones 2D se ha hecho uso del programa Elvira. Se ha introducido una malla de 5x5 cm y 0,3 cm de espesor. La construcción de la malla ha sido mediante elementos finitos de 27556 elementos y 27889 nodos. La manera en la que los nodos están unidos es mediante un modelo tetraédrico cuadrático. De modo que es un tetraedro (pirámides) y cuadrático con  $p = 2$  ya que es el dominio de referencia que se utiliza en 2D. (Wikiwand, s.f.)

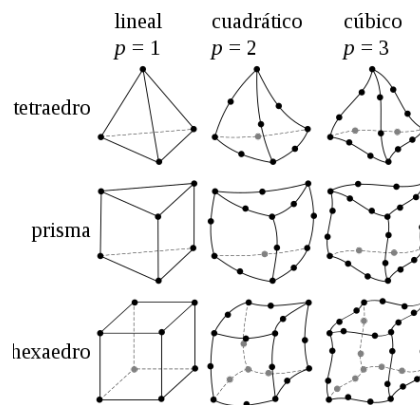


Figura 19. Principales tipos de elementos usados en 1D, 2D y 3D. Fuente: (Wikiwand, s.f.)

Para simular la organización y dirección de las fibras se ha tenido que modificar el tejido para que el estímulo se propague únicamente en el eje  $y$ . Además, la conductancia longitudinal ha sido de  $0.0022 \text{ S/cm} \cdot \text{pF}$ , la ratio de anisotropía, que es la razón entre la conductancia transversal y longitudinal, ha sido de 0.35 y la capacitancia de  $1 \mu\text{F/cm}^2$ .

### 3.2.2. Protocolo de estimulación

Para realizar la simulación 2D se ha aplicado un estímulo S1 en el instante  $t = 0$  durante dos milisegundos a 100 pA. Además, se ha definido un estímulo S2 de las mismas características, dos milisegundos a 100 pA, para intentar provocar una fibrilación y en este caso como la malla adquiere propiedades de la aurícula, pues fibrilación auricular; el instante en el que se provoca este estímulo será discutido más adelante. Posteriormente, se ha lanzado la simulación y luego se ha realizado un post procesado. El programa Elvira resuelve sistemas de ecuaciones y genera archivos .bin que contienen la información del potencial de toda la malla. En el postprocesado se producen archivos .geo, .ens y .case. Por último, en el programa Paraview se puede visualizar toda la simulación: el avance de S1, las fases por las que pasa el potencial de acción según un mapa de colores, la aplicación del estímulo S2 y si genera reentrada también se puede observar el rotor y el giro que provoca esta.

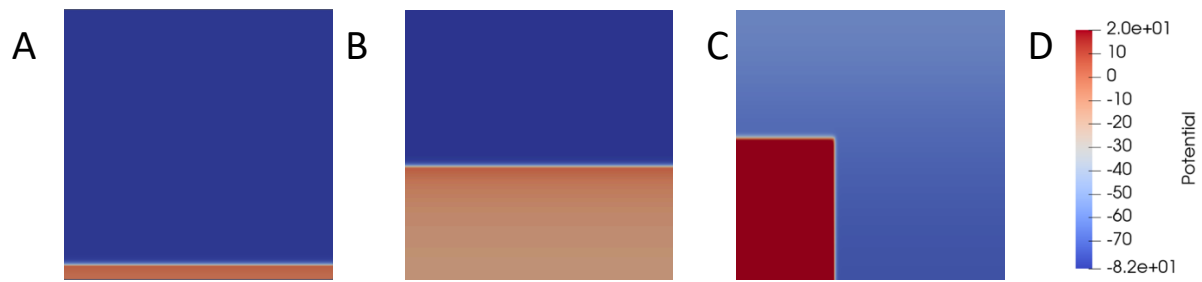


Figura 20. A) Aplicación del estímulo S1 en  $t=0$ . B) Avance del estímulo en el tejido 2D por el eje y. C) Mapa de colores del potencial de acción. Fuente: elaboración propia.

Como vemos en la Figura 20 A y B, el S1 es un estímulo que avanza por el tejido en dirección vertical que provoca el potencial de acción. Sin embargo, el estímulo S2 (Figura 20 C) es un estímulo rectangular que su objetivo principal es causar una reentrada.

Se ha utilizado el modelo de Courtemanche (Courtemanche, 1998) control (tejido sano) modificado con acetilcolina para poder provocar fibrilación auricular. Esto último se ha obtenido del modelo de Grandi (Grandi, y otros, 2011). El siguiente modelo a utilizar es el modelo de Courtemanche con remodelado eléctrico paroxístico donde se ha utilizado también el modelo de Grandi (Grandi, y otros, 2011) para incorporar la acetilcolina. Para lograr la estabilización en ambos modelos, se ha estimulado durante un minuto a BCL 1000 ms, por lo que se ha escogido el pulso número 60.

### 3.2.3. Biomarcador: Ventana vulnerable

Para poder simular una fibrilación auricular, es necesario que el estímulo suceda en un periodo de tiempo en concreto. Este periodo se llama ventana vulnerable donde, como se ha comentado en la introducción, es un intervalo crítico en el que se puede producir una arritmia en el caso de que haya un estímulo prematuro. Y cuanto más grande sea esta ventana, existe más probabilidad de que sucedan reentradas.

Para poder encontrar una ventana vulnerable se ha ido probando diferentes instantes de tiempo donde aplicar el estímulo S2.

## 3.3. Análisis de sensibilidad

Con todos los datos de las simulaciones 0D se ha realizado un análisis de sensibilidad en el que se ha creado una matriz de columnas las diez corrientes y de filas todos los biomarcadores. Dentro de cada elemento de la matriz, se han introducido los 10 valores de cada corriente y el control para un mismo biomarcador donde la matriz quedaría de 110x8. El análisis que se ha realizado es para ver cómo varía dicho biomarcador desde 0.1 a 0.9, por lo que la sensibilidad se ha calculado de manera relativa en cada biomarcador por corriente para ver la variación de principio a fin.

Las fórmulas que se han utilizado son:

$$D10 = \frac{v(2) - v(11)}{v(11)} \cdot 100 \quad (39)$$

$$D90 = \frac{v(10) - v(11)}{v(11)} \cdot 100 \quad (40)$$

$$S = \frac{D90 - D10}{0.9 - 0.1} \quad (41)$$

La letra v significa la variable y el número entre paréntesis es la posición que ocupan los números que se necesitan. Es decir, en la posición 2 está el parámetro cuando la corriente se ha multiplicado por 0.1, la posición 10 por 0.9 y la 11 es el control, donde la corriente está sin multiplicar. D10 y D90 son los porcentajes de cambio a 10% y 90% y S es la sensibilidad.

### 3.4. Análisis de la introducción de fármacos

Además de realizar un análisis de sensibilidad se ha estudiado el efecto que tienen algunos fármacos antiarrítmicos para tratar la fibrilación auricular. Para ello, se ha hecho uso de la fórmula de Hill:

$$fs = \frac{1}{1 + \left(\frac{EFTPC}{IC50}\right)^H} \quad (42)$$

Donde fs representa la fracción de bloqueo aplicado a cada corriente que afecta el fármaco. EFTPC es la concentración que se introduce de fármaco que corresponde con la concentración de dosis efectiva (*Effective Free Therapeutic Concentration*). El exponente H es el coeficiente de Hill donde en cada corriente y fármaco varía. El IC50 es la concentración a la que un fármaco puede bloquear un procedimiento biológico a la mitad. Por lo que, para cada fármaco y para cada corriente tendrá un IC50 diferente.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Modelos 0D

En los modelos auriculares celulares se ha realizado un estudio bloqueando desde 0 a 0.9 diez corrientes a diferentes BCL: 500, 800, 1000, 1500 y 2000 ms. En esta sección del trabajo, como se ha comentado en la parte de métodos, trata de ver cómo afecta el bloqueo de las corrientes. Pues a modo de ilustración, se ha elegido el BCL 1000 ms para mostrar cómo varía el potencial de acción según el bloqueo aplicado. A continuación se muestran los resultados de las corrientes iónicas. Este apartado tratará de una comparativa entre el modelo de Courtemanche, con las imágenes a la izquierda, y el modelo de Koivumaki que tendrá las gráficas a la parte derecha.

#### 4.1.1. Corrientes, bombas e intercambiadores

##### ICaL

Las corrientes ICaL de los dos modelos respecto al potencial son:

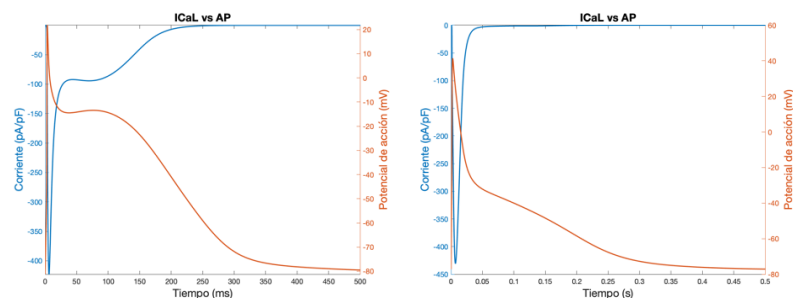


Figura 21. Corriente ICaL (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En las dos corrientes ICaL vemos que su rango es de 0 a -400 pA/pF. Es una corriente entrante debido a que es negativa. Tienen morfología parecida ya que es un pico brusco hacia abajo, la diferencia es que en Courtemanche tiene un poco más de meseta y en Koivumaki el pico es más directo, sin meseta.

A continuación, se muestra el grado de bloqueo del potencial de acción:

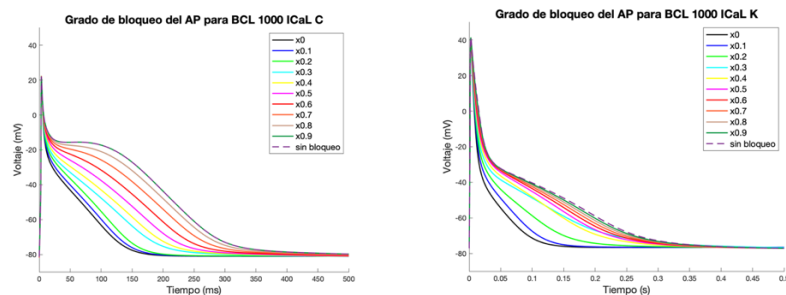


Figura 22. Grado de bloqueo en la corriente ICaL en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En los dos casos vemos que en las fases de meseta y repolarización, la morfología del potencial de acción va disminuyendo progresivamente. Esto es coherente ya que la corriente  $I_{CaL}$  actúa en la fase de meseta como corriente entrante provocando que se mantenga la meseta y la fase de repolarización y si esta disminuye, pues como se ha visto en la Figura 22, va atenuando la meseta y la fase de repolarización.

Si comparamos los Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo se obtiene lo siguiente:

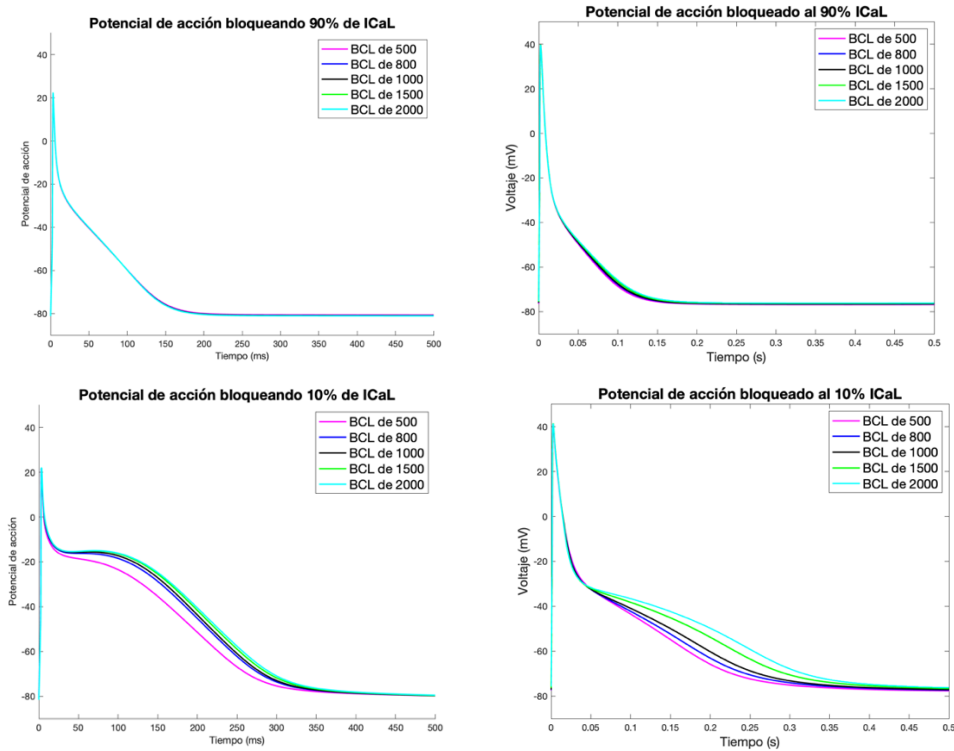


Figura 23. Potencial de acción para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10%. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Se han puesto dos bloqueos diferentes alejados entre sí para ver la evolución del potencial de acción. Se observa lo mismo que con las figuras del grado de bloqueo, que  $I_{CaL}$  afecta disminuyendo la meseta y la repolarización. En particular, el APD90 con un BCL de 1000 ms para un bloqueo del 10% es de 290 ms y para un 90% de 128 ms por lo que se ha reducido un 55.9% en el modelo de Courtemanche. En Koivumaki este cambio ha sido de 226 a 89.34 ms por lo que ha disminuido un 60.47%.

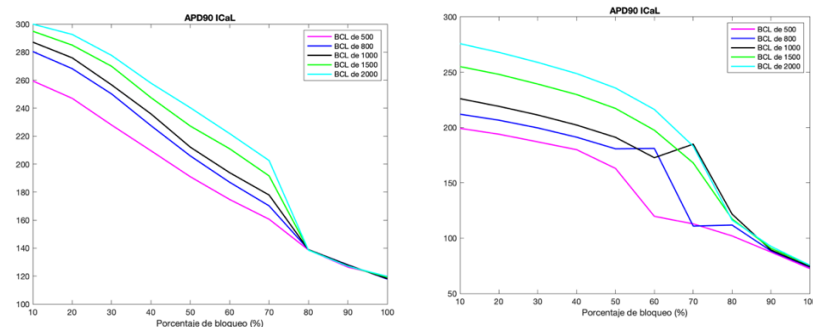


Figura 24. Biomarcador de APD90 con distintos BCL para la corriente  $I_{CaL}$ . Modelo de Courtemanche (derecha) y modelo de Koivumaki (izquierda). Fuente: elaboración propia.



A parte del potencial de acción se ha estudiado además la onda de calcio intracelular.

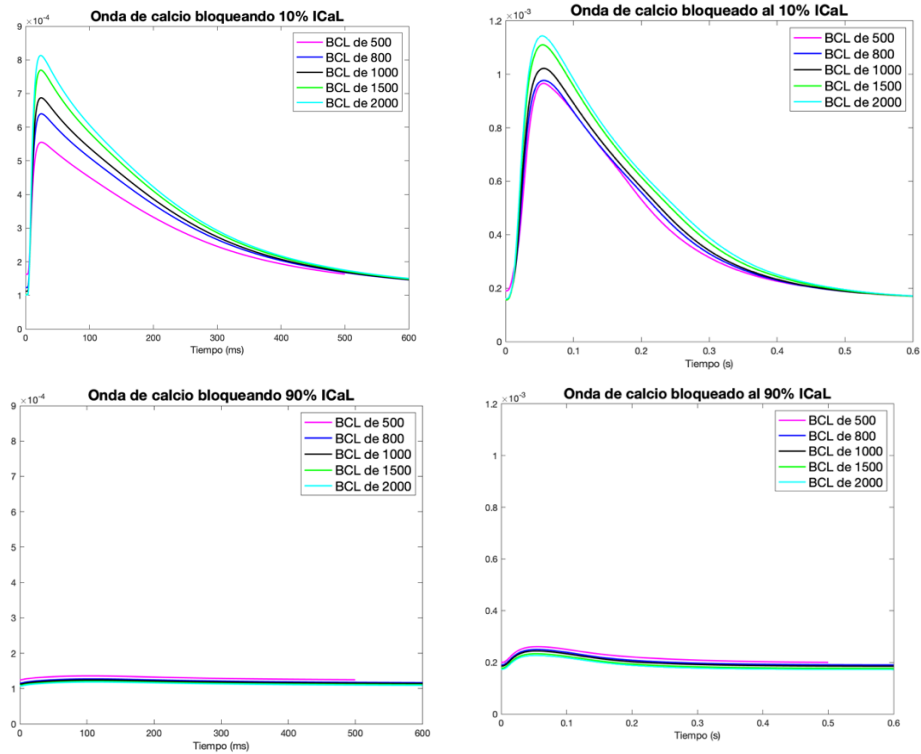


Figura 25. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10% de la corriente ICaL. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Si se disminuye la entrada de la corriente de calcio ICaL, el proceso *Calcium Induced Calcium Release* disminuye considerablemente porque no tiene tanta cantidad de ligando de calcio para que se abran las compuertas y como consecuencia, el RS no libera tanto calcio como sí que realizaría en condiciones fisiológicas. Con lo que la onda de calcio intracelular ha se reducido como se ve en la Figura 25.

Para ver la evolución de la onda de calcio se ha visto conveniente mencionar el biomarcador de la triangulación, que recordamos que es la resta de los valores del potencial de acción entre el CaD90 y CaD50.

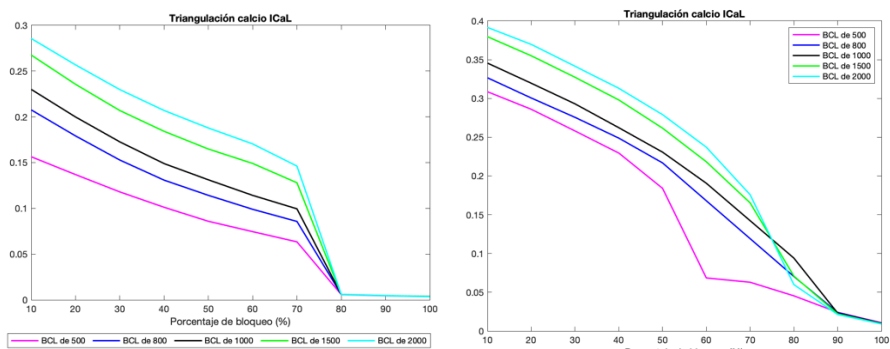


Figura 26. Triangulación de la onda de calcio para la corriente ICaL. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Estas gráficas muestran que conforme más se bloquea la corriente I<sub>CaL</sub>, menos diferencia hay entre el CaD90 y CaD50, pues la onda disminuye considerablemente cuanto menos calcio entra en la célula debido a que el calcio uno de los ligandos de las compuertas del RS.

## IK1

Las corrientes IK1 de los dos modelos respecto al potencial son:

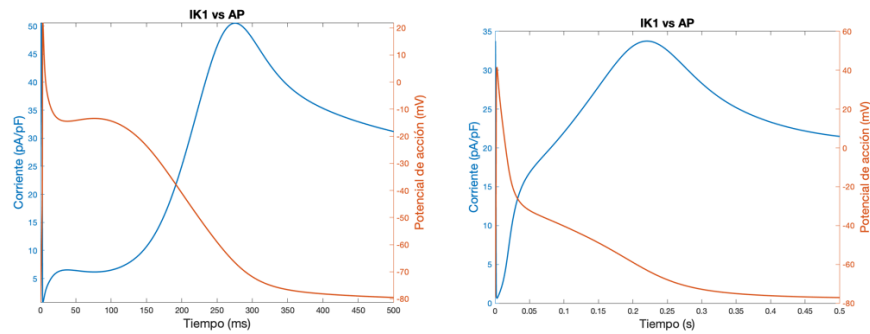


Figura 27. Corriente IK1 (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La corriente IK1 en Courtemanche tiene una meseta hasta 150 ms y después tiene un pico entorno a 300 ms. En Koivumaki no hay meseta y directamente empieza a subir hasta 250 ms. Es decir, en Courtemanche la salida de corriente IK1 se diferencia mejor el momento en el que empieza que en Koivumaki que tiene una onda de IK1 de manera más progresiva.

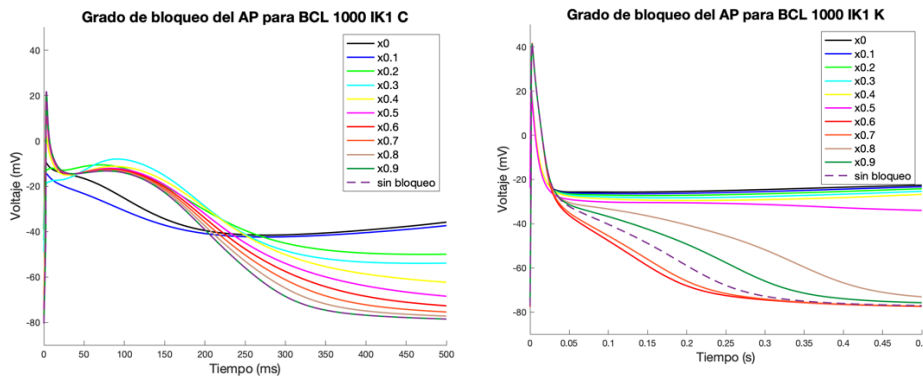


Figura 28. Grado de bloqueo en la corriente IK1 en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En la corriente IK1 del modelo de Courtemanche se han detectado potenciales no fisiológicos del bloqueo 70% al 100%, es decir, en las gráficas cuando la corriente se multiplica por 0.3, 0.2, 0.1 y 0. Por otro lado, en Koivumaki estas anomalías se han detectado desde el 50% hasta el 100%. Estos casos se han tenido que eliminar en el análisis tanto de los biomarcadores como de sensibilidad ya que no son potenciales sanos en los que se puede medir correctamente.

Conforme se bloquea la corriente IK1 para el modelo de Courtemanche, esta va alargando el potencial en la fase de repolarización sobretodo. Mientras que en Koivumaki se altera también la fase de repolarización.

La evolución del potencial de acción según el porcentaje de bloqueo:

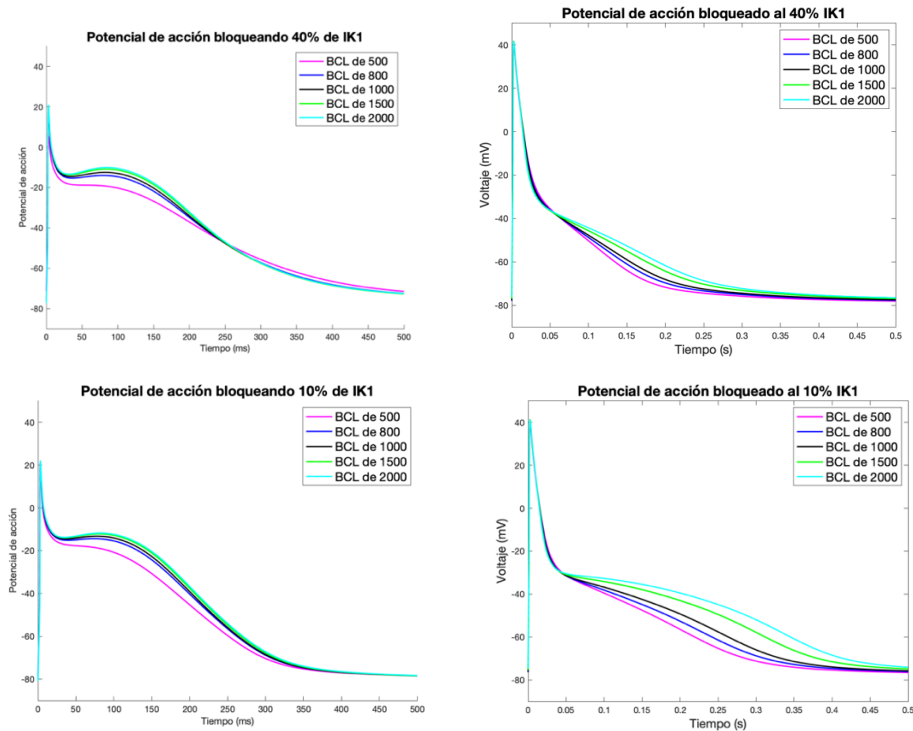


Figura 29. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 40% y 10%. Corriente IK1. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Conforme se bloquea la corriente IK1 para el modelo de Courtemanche, se puede observar una ligera elevación en la fase de repolarización llegando al potencial de reposo un poco más positivo cuando se bloquea al 40% respecto del 10%. En cambio, en el modelo de Koivumaki se ve de manera más evidente que la fase de repolarización disminuye.

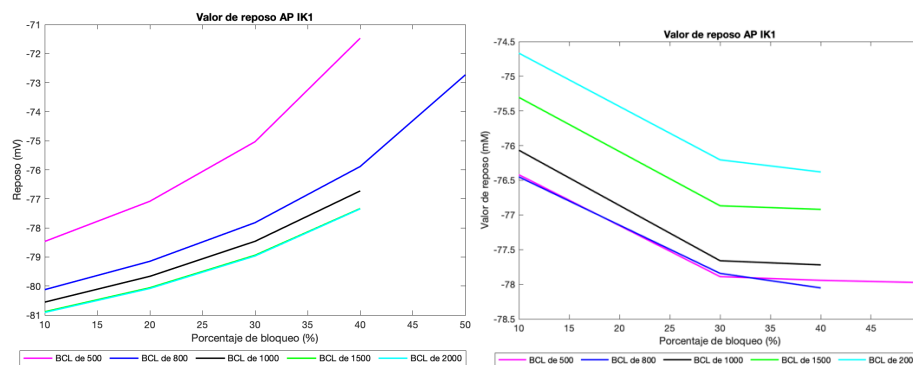


Figura 30. Valor de reposo para la corriente IK1. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como se observa en las gráficas de Courtemanche, el valor de reposo aumenta desde -81.5 hasta -78.5 mV aproximadamente como refleja la Figura 30. Sin embargo, en Koivumaki el valor de reposo disminuye porque el potencial va reduciendo su fase de repolarización.

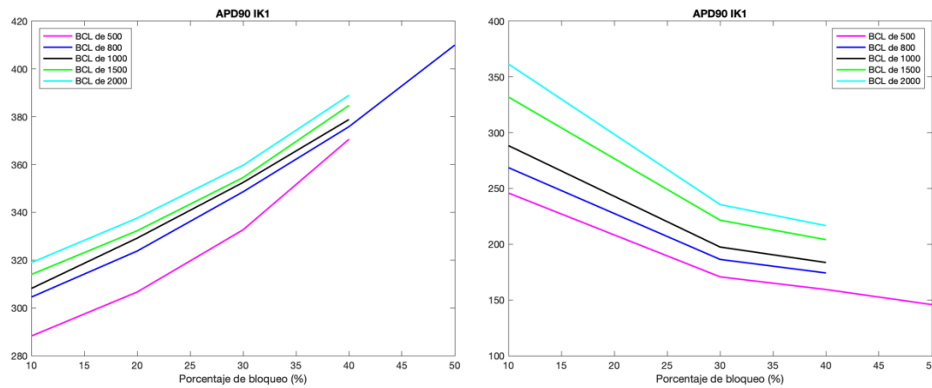


Figura 31. Biomarcador APD90 para la corriente IK1. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En Courtemanche se eleva el potencial de acción y esto también se ve reflejado en el APD90, donde este aumenta progresivamente hasta un 15%. Por el contrario, en Koivumaki el APD90 disminuye ya que se va acortando el potencial en este caso.

Respecto a la onda de calcio intracelular se obtuvieron los siguientes resultados:

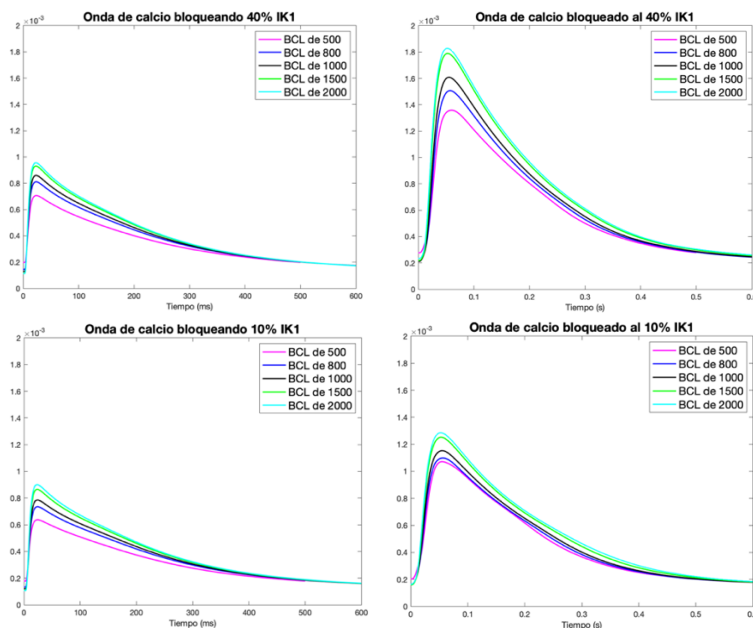


Figura 32. Onda de calcio para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 40% y 10% de la corriente IK1. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

A simple vista se puede decir que la onda de calcio intracelular de Koivumaki es el doble de alta que la de Courtemanche. En Koivumaki cuanto más se bloquea, más alta es la onda de calcio. Sin embargo, en Courtemanche el bloqueo no afecta apenas en la morfología ni en los valores de la onda de concentración de calcio intracelular. Por ello se va a comparar el biomarcador de la amplitud de la onda de calcio.

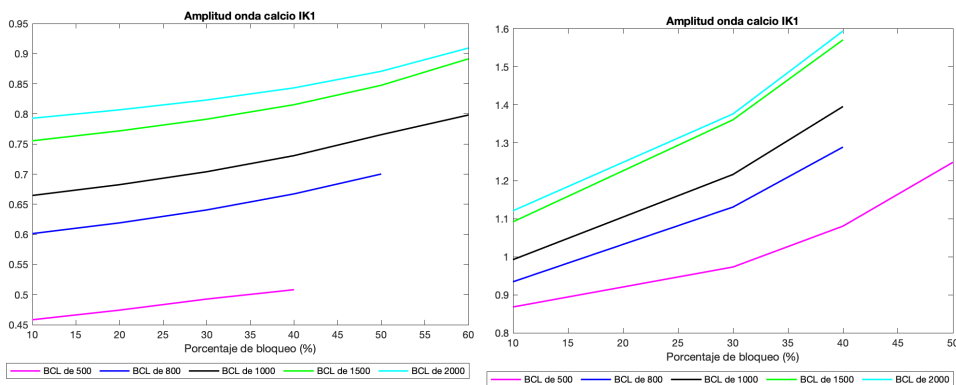


Figura 33. Amplitud de la onda de calcio intracelular para la corriente IK1. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Las gráficas muestran que en los dos modelos conforme se bloquea, la onda de calcio aumenta. En Courtemanche, los valores de la amplitud rondan entre 0.45 y 0.85 teniendo en cuenta todos los BCL y la subida es crece más lentamente que en Koivumaki. Mientras que en este modelo, los valores van entre 0.89 y 1.6, es decir, el doble aproximadamente.

## IKr

En las siguientes figuras podemos observar la corriente IKr y el potencial de acción:

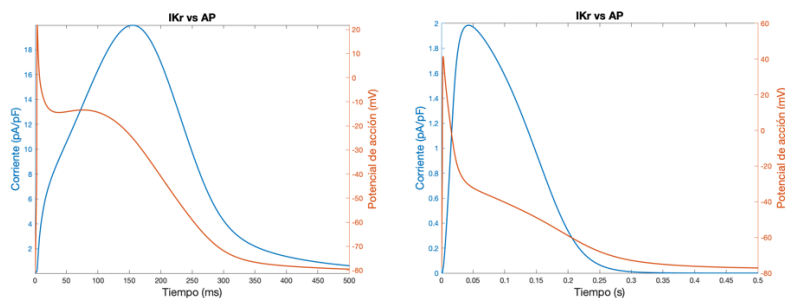


Figura 34. Corriente IKr (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En el modelo de Koivumaki esta corriente se ve mayoritariamente monótona excepto de 0 a 0.05 segundos con una ligera elevación. Por el contrario, en Courtemanche esta corriente presenta una onda más significativa marcando, hasta alrededor de 300 ms, que es claramente saliente ya que es positiva.

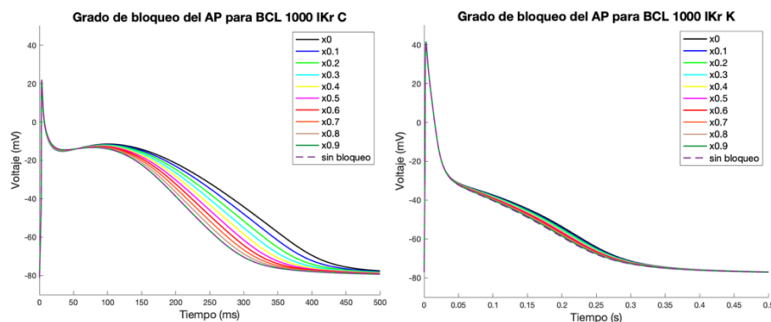


Figura 35. Grado de bloqueo en la corriente IKr en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En los dos modelos vemos que la corriente IKr afecta aumentando la fase de repolarización. Sin embargo, se ve de manera más evidente en el modelo de Courtemanche mientras que en Koivumaki hay una ligera modificación.

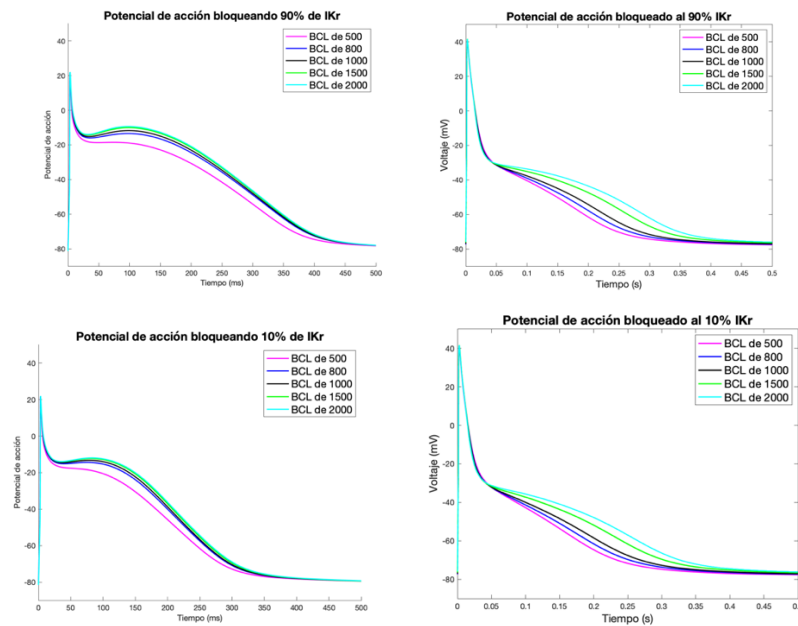


Figura 36. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10%. Corriente IKr. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Vemos que en Courtemanche se nota más la el alargamiento del potencial en la fase de repolarización mientras que en Koivumaki apenas se evidencia. Por lo que en este caso analizaremos el biomarcador de APD90.

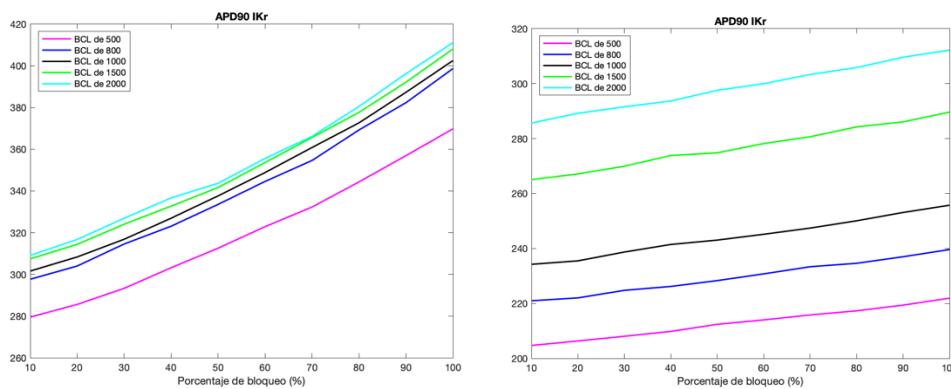


Figura 37. Biomarcadores de APD90 para la corriente IKr. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como era de esperar, en Courtemanche el APD90 se eleva más que en Koivumaki que parece más monótono. Concretamente, en Courtemanche para el BCL 1000 sube un 25% mientras que en Koivumaki se eleva un 8.24% aproximadamente.

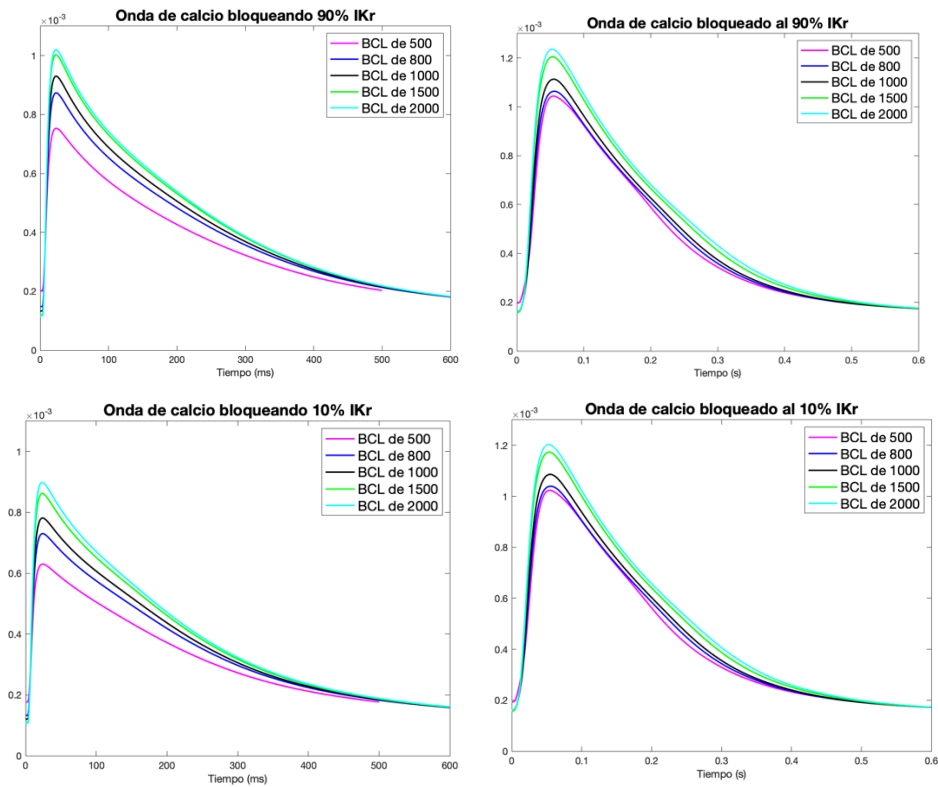


Figura 38. Onda de calcio para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 90% y 10% de la corriente IKr. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como se ha visto en toda la corriente IKr, en el modelo de Courtemanche se evidencia más que en Koivumaki. Y la conclusión de la onda de calcio es que cuanto más bloqueo está y menos IKr sale de la célula, ligeramente aumenta la onda de calcio intracelular pero más o menos se mantienen los valores. Por ello, se va a comparar el pico máximo de las dos ondas:

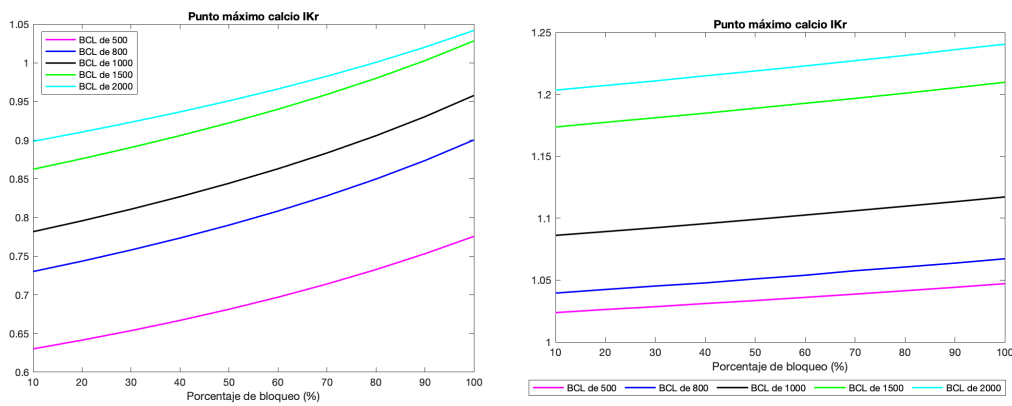


Figura 39. Punto máximo de la onda de calcio intracelular para la corriente IKr. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Si observamos el eje y en las dos gráficas, vemos que la variación es muy poca y la tendencia de la gráfica es ascendente, pero esta varía lentamente. Por lo que se puede concluir, como se ha visto en las gráficas anteriores, la onda de calcio aumenta ligeramente cuanto menos IKr sale de la célula.

## IKs

La corriente IKs y el potencial de acción:

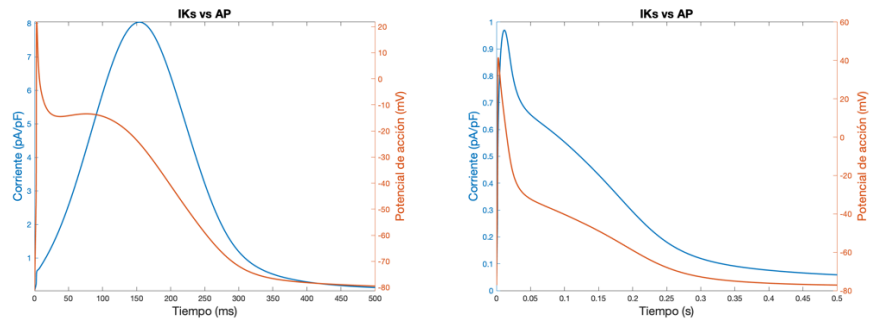


Figura 40. Corriente IKs (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La corriente IKs en el modelo de Koivumaki se ve aparentemente monótona mientras que en Courtemanche, a partir del final de la meseta es cuando la corriente IKs tiene el pico de salida máxima.

A continuación, se muestran las gráficas del potencial de acción para BCL 1000 ms en función del nivel de bloqueo:

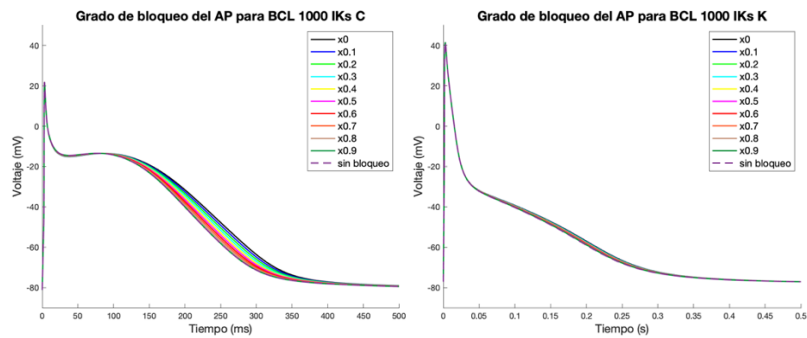
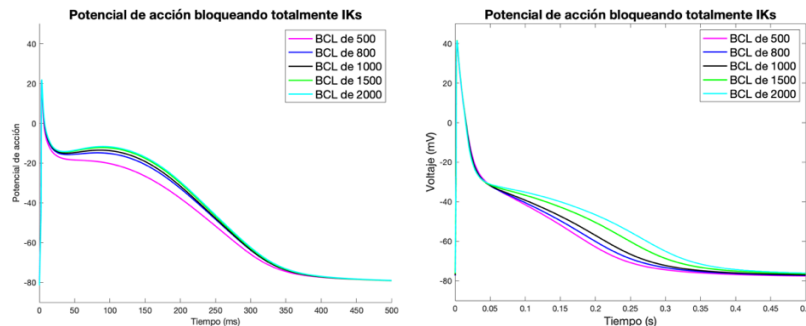


Figura 41. Grado de bloqueo en la corriente IKs en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Vemos que conforme se bloquea la corriente IKs, afecta aumentando ligeramente el potencial de acción durante la fase de repolarización. Esto se puede ver mejor en Courtemanche ya que en Koivumaki no afecta de la misma manera.

Analicemos ahora el potencial de acción según los diferentes BCL:





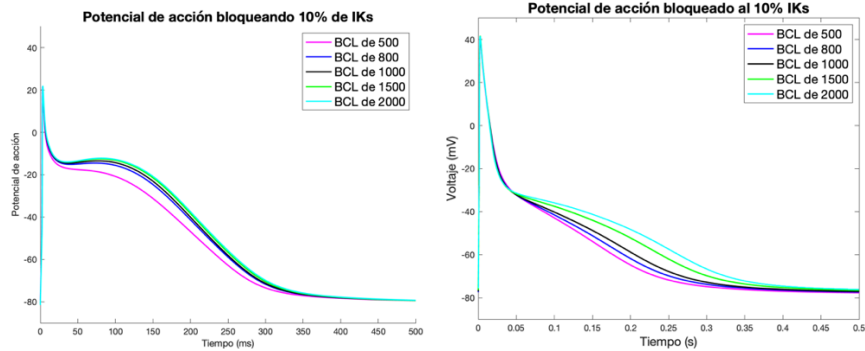


Figura 42. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100%. Corriente IKs. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como se ha visto en la Figura 41, la morfología y los valores de las ondas del potencial de acción no varían apenas con el bloqueo de la corriente IKs. A continuación, se analiza el biomarcador de la triangulación para ver dicha variación en el potencial de acción.

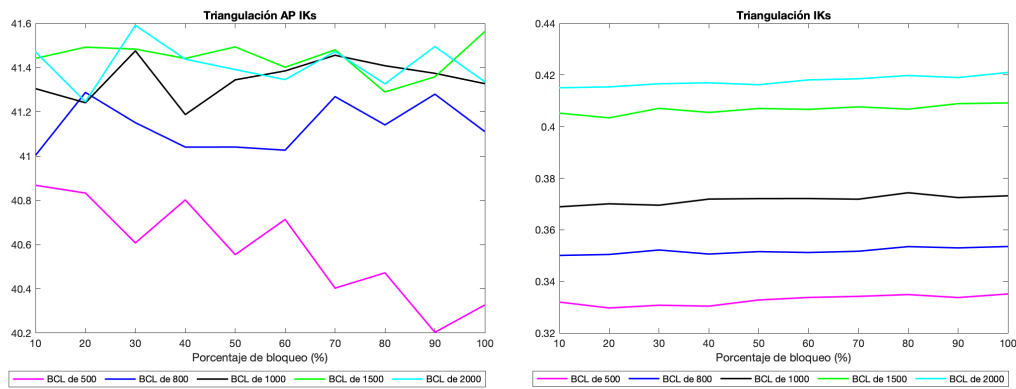
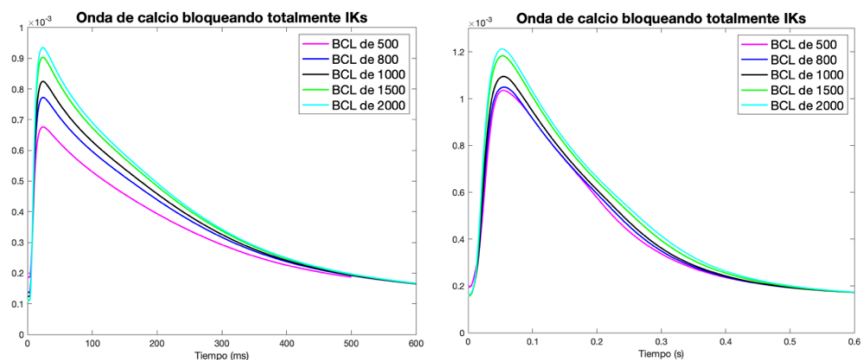


Figura 43. Triangulación de la onda de calcio para la corriente IKs. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como se suponía anteriormente, la triangulación en el bloqueo de la corriente IKs es un biomarcador que nos indica la poca variación que hay en la morfología del potencial de acción. En la Figura 43 se puede apreciar que la triangulación en Courtemanche es un poco más caótica, pero como los valores son cercanos, podemos decir que varía poco aunque no exista una tendencia perfecta. En el modelo de Koivumaki la variación es prácticamente nula en el eje y por lo que muestran las gráficas.

Por último, analizaremos la onda de calcio intracelular con el bloqueo de la corriente IKs.



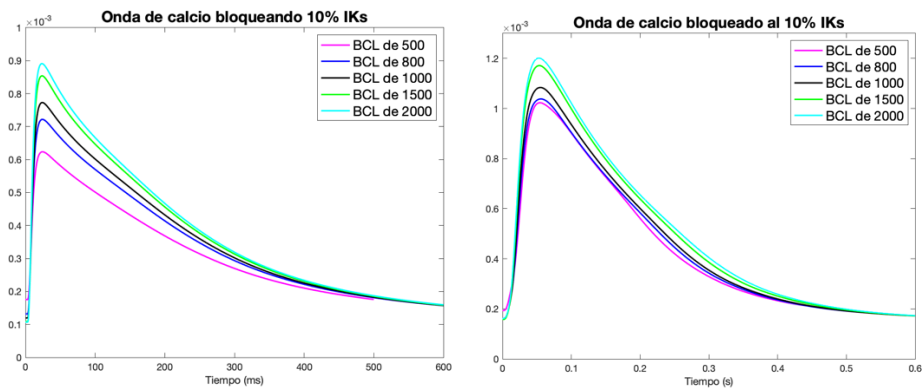


Figura 44. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100% de la corriente IKs. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En las gráficas de la onda de calcio intracelular, existe una tendencia en los dos modelos a que, cuanto más se bloquea, más grande es la onda. En Courtemanche la variación es un poco mayor que en Koivumaki que apenas se altera. Vamos a corroborarlo con el biomarcador de la amplitud de la onda calcio.

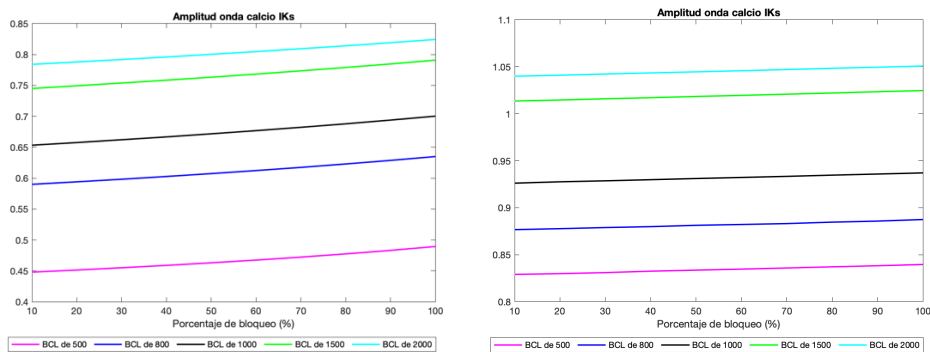


Figura 45. Amplitud de la onda de calcio intracelular para la corriente IKs. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En las dos figuras, la amplitud varía muy poco conforme se bloquea. Concretamente, para el BCL 1000 ms, en Courtemanche varía un 7.14% y para Koivumaki la variación es del 3.17%.

## IKur

La corriente IKur junto con el potencial de acción en los dos modelos:

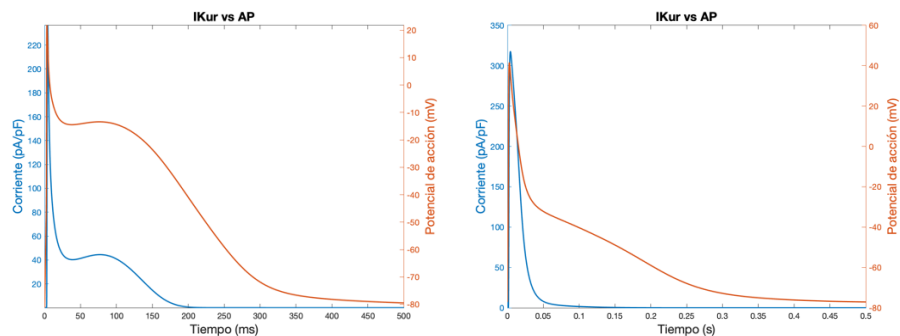


Figura 46. Corriente IKur (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La morfología de la corriente  $I_{Kur}$  en Courtemanche es un pico saliente en el instante inicial y luego llega a una meseta que se prolonga hasta 100 ms y luego deja de salir en torno al instante 200 ms. Sin embargo, en Koivumaki la corriente  $I_{Kur}$  es un pico menos estrecho que en Courtemanche, que va disminuyendo progresivamente hasta el instante 50 ms.

El grado de bloqueo para la corriente  $I_{Kur}$  con BCL 1000 ms es el siguiente:

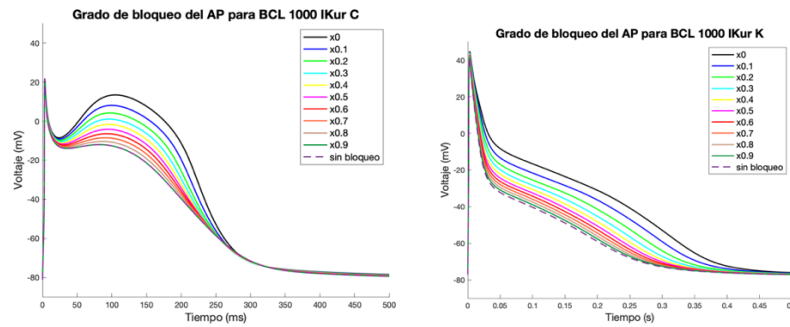


Figura 47. Grado de bloqueo en la corriente  $I_{Kur}$  en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Conforme se va bloqueando la corriente  $I_{Kur}$  la meseta va aumentando. Concretamente en el modelo de Courtemanche se eleva mientras que en el modelo de Koivumaki también llega a afectar a la fase de repolarización. Por lo que podemos afirmar que la salida de la corriente  $I_{Kur}$  provoca que la meseta baje y llegue el potencial de acción a la repolarización.

El potencial de acción respecto a diferentes BCL del bloqueo de la corriente  $I_{Kur}$ :

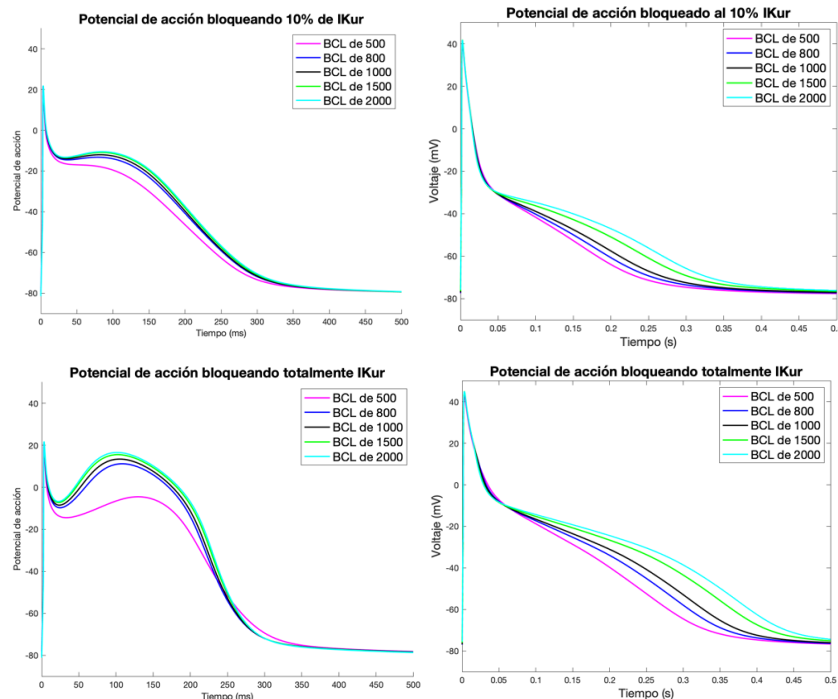


Figura 48. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100%. Corriente  $I_{Kur}$ . Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia

En las gráficas vemos que conforme se bloquea la corriente  $I_{Kur}$ , en el potencial de acción se alarga la fase de meseta mayoritariamente en Courtemanche y en Koivumaki se alarga la repolarización. Por lo que el biomarcador más apropiado a analizar será el APD50.

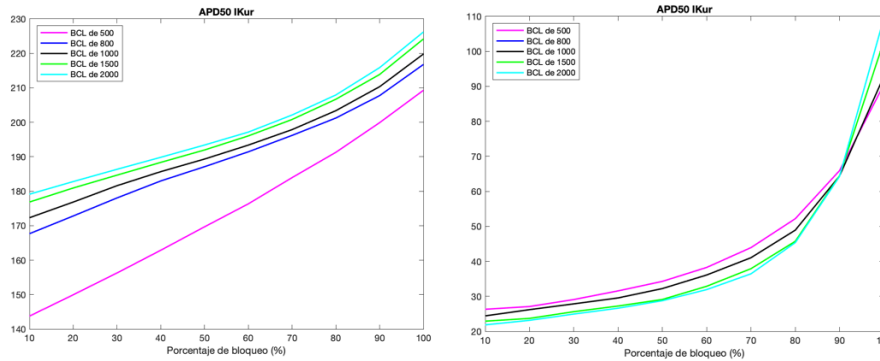


Figura 49. APD50 para la corriente  $I_{Kur}$ . Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En los dos casos el APD50 aumenta ya que la corriente  $I_{Kur}$  aumenta el valor del potencial en la fase de meseta conforme se bloquea. Por lo que en los dos modelos este biomarcador cada vez es más grande: en Courtemanche para el BCL 1000 ms aumenta un 22 % mientras que para Koivumaki un 74%.

La onda de calcio para la corriente  $I_{Kur}$  evoluciona del siguiente modo:

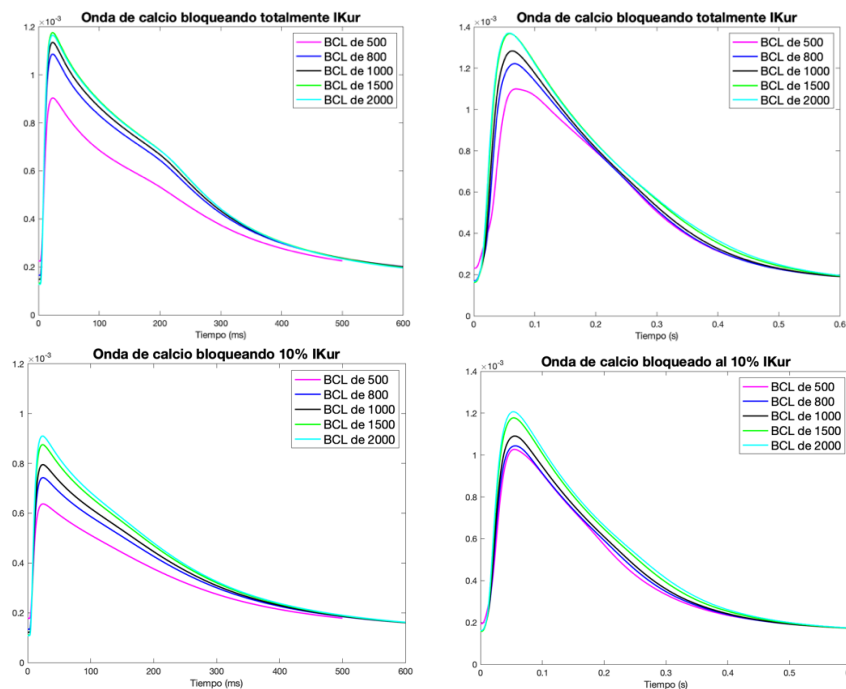


Figura 50. Onda de calcio para para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100% de la corriente  $I_{Kur}$ . Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Cuando se inhibe la entrada de  $I_{Kur}$ , la onda de calcio aumenta en los dos modelos, por lo que un buen parámetro a analizar sería el punto máximo.

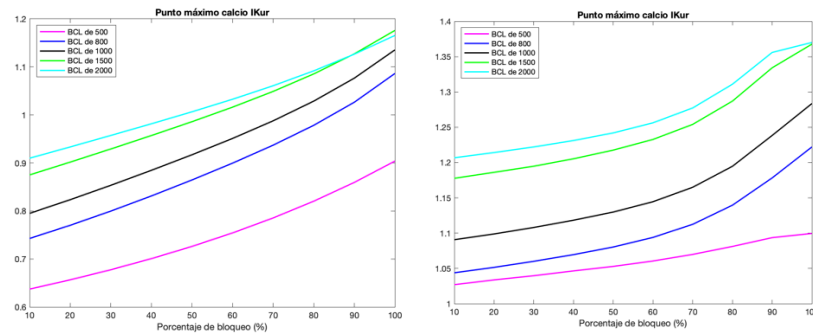


Figura 51. Punto máximo de la onda de calcio para la corriente IKur. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como vemos en las figuras de la onda de calcio en la del punto máximo, este aumenta conforme aumenta el bloqueo. Pues de este modo, podemos decir que el calcio intracelular aumenta cuanto menos corriente de IKur hay en la célula.

## Ito

La corriente Ito y el potencial de acción juntos se ven en las siguientes gráficas:

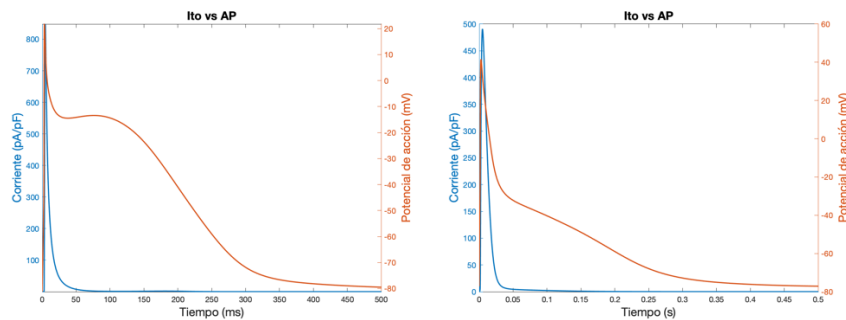


Figura 52. Corriente Ito (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En los dos modelos la corriente Ito es un pico repentino y agudo en los primeros milisegundos del potencial de acción. Pues esta corriente afecta en la fase de repolarización rápida. Como diferencia entre ambos modelos, podemos ver que en Courtemanche es un poco más estrecho que en Koivumaki.

Respecto al grado de bloqueo, con la corriente Ito ocurre lo siguiente:

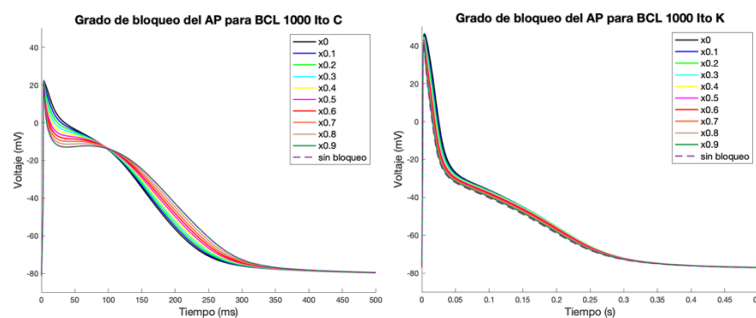


Figura 53. Grado de bloqueo en la corriente Ito en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La corriente Ito afecta disminuyendo, en la fase de repolarización rápida, la morfología en la fase de meseta, con lo que hace que el potencial sea más positivo en esta fase. Posteriormente provoca que la fase de repolarización tardía sea antes que sin bloquear esta corriente. Estos cambios se ven más evidentes en el modelo de Courtemanche mientras que en el modelo de Koivumaki la fase de repolarización rápida es más ancha, por lo que este pico se va ensanchando y la fase de meseta y repolarización tardía también.

Comparando el potencial de acción a diferentes BCL:

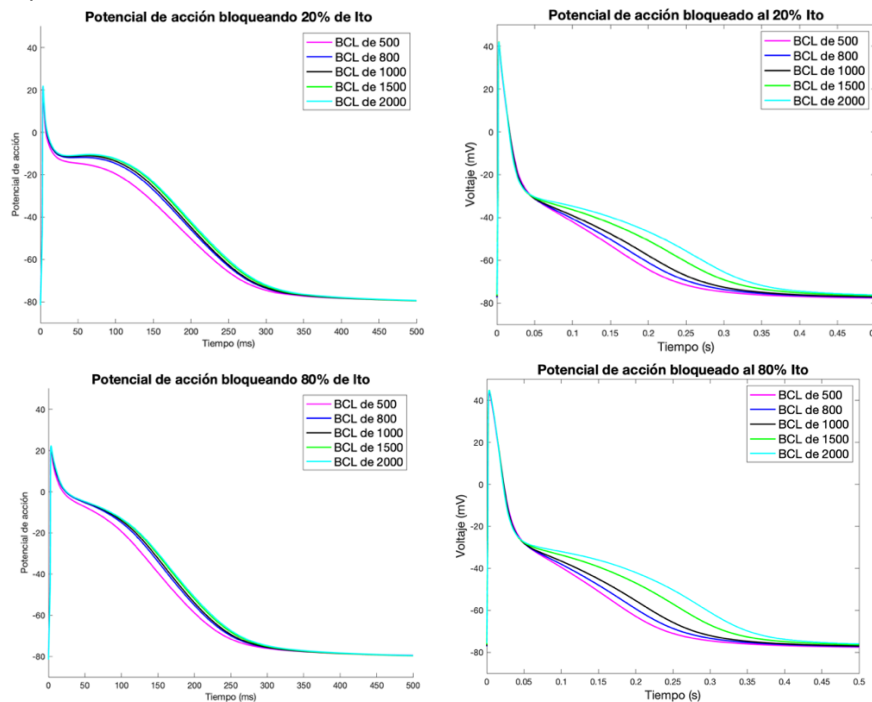


Figura 54. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 20% y 80%. Corriente Ito. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Efectivamente, la morfología del potencial de acción cambia de manera que la fase de repolarización tardía es más elevada y la meseta y la repolarización tardía se acortan. Por lo que el biomarcador más conveniente a analizar será el APD30.

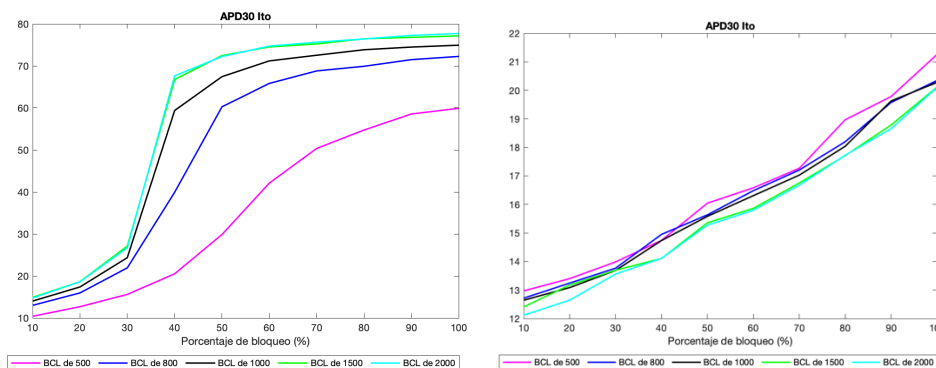


Figura 55. Biomarcador de APD30 Ito para la corriente Ito. Modelos de Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como vemos en esta figura de arriba, el APD30 va aumentando conforme se bloquea. Esto quiere decir que el potencial de acción va siendo cada vez más positivo. En el modelo de Courtemanche este biomarcador aumenta un 80% y para el modelo de Koivumaki no aumenta tanto este valor (38%) pues en Courtemanche llega hasta aproximadamente 80 y en Koivumaki llega hasta los 20. En el modelo de Courtemanche hay una subida rápida hasta el bloqueo del 40% y después aumenta de manera que más o menos se estabiliza mientras que en Koivumaki, las rectas podrían tener una pendiente más constante durante todo el proceso de bloqueo.

En cuanto a la onda de calcio y la corriente Ito:

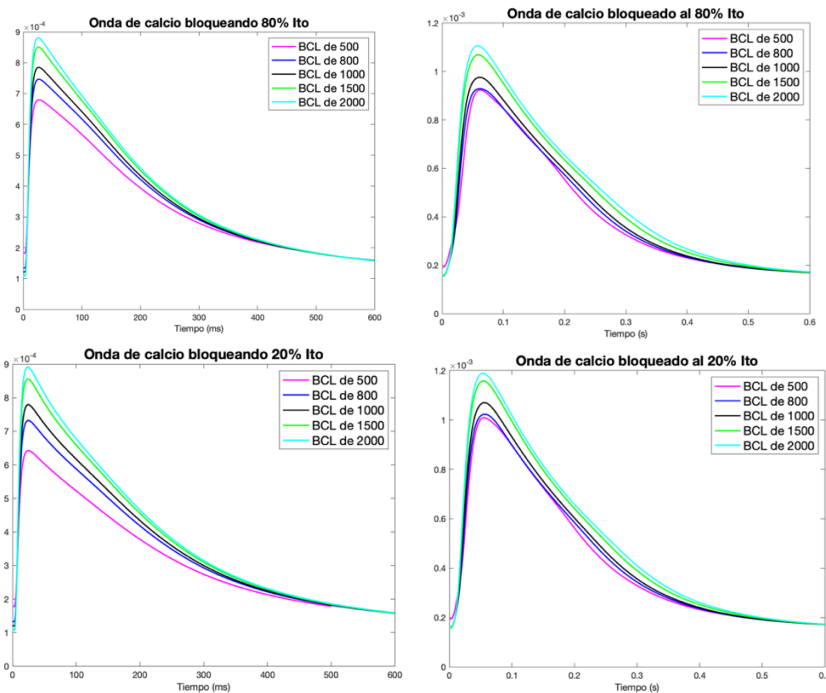


Figura 56. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100% de la corriente Ito. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La onda de calcio en el modelo de Courtemanche no se ve casi afectada por el bloqueo de la corriente Ito. Sin embargo, para el modelo de Koivumaki se aprecia que conforme se bloquea la Ito, la onda de calcio intracelular cada vez es más pequeña. Por lo que el parámetro a comparar será el del punto máximo de la onda.

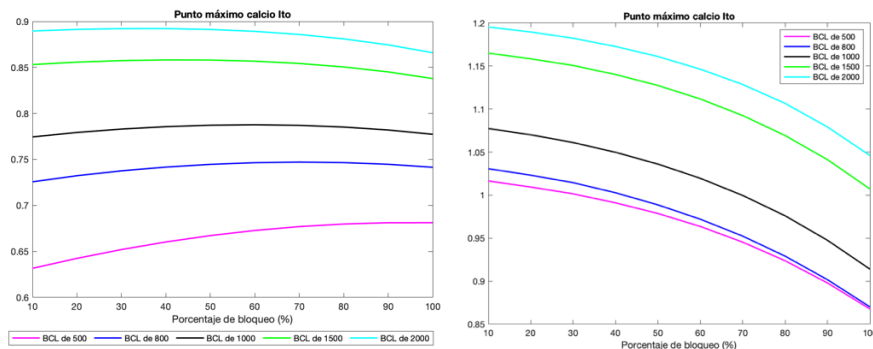


Figura 57. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL de la corriente Ito. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como se veía en la Figura 56, en Courtemanche el pico máximo apenas varía mientras que en Koivumaki se observa que la tendencia es descendente conforme aumenta el porcentaje de bloqueo.

## INa

La corriente de sodio respecto del potencial de acción en los dos modelos:

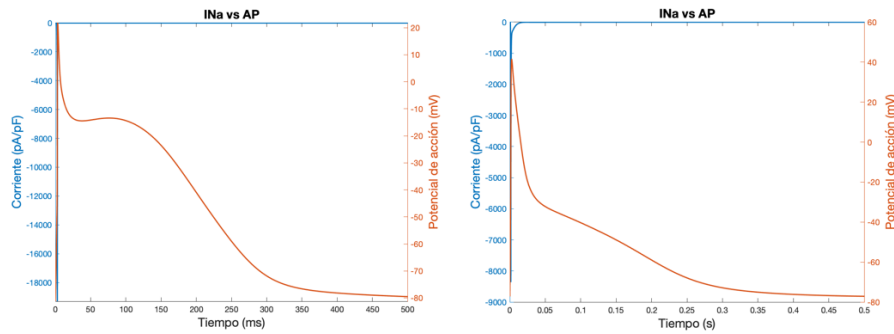


Figura 58. Corriente INa (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La corriente de sodio es un pico repentino y entrante. La magnitud de este en Courtemanche es de -18000 pA/pF mientras que en Koivumaki es de -8000 pA/pF.

La evolución del grado de bloqueo en el potencial de acción respecto del tiempo:

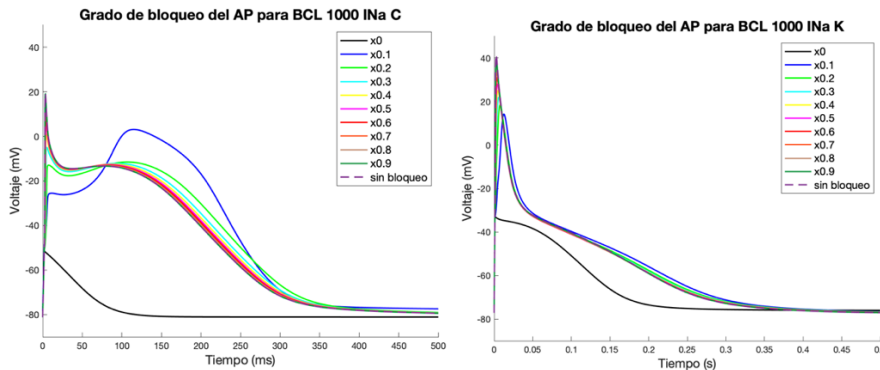


Figura 59. Grado de bloqueo en la corriente INa en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Conforme se bloquea el sodio se han visto cambios notables en la fase de despolarización: primero ha disminuido la derivada, pues la pendiente ha sido más pequeña cada vez. Por otro lado, el punto máximo también ha ido bajando según se aumentaba el bloqueo. Cabe destacar que en Courtemanche para BCL 1000 se han descartado los casos en los que la corriente está multiplicada por 0, 0.1 y 0.2; en Koivumaki únicamente cuando se ha bloqueado totalmente. Así pues, el sodio es importante en la despolarización y si se bloquea a esos niveles mencionados anteriormente, no se consigue llegar a un potencial de acción positivo y fisiológico.



Los potenciales de acción comparando a distintos BCL son:

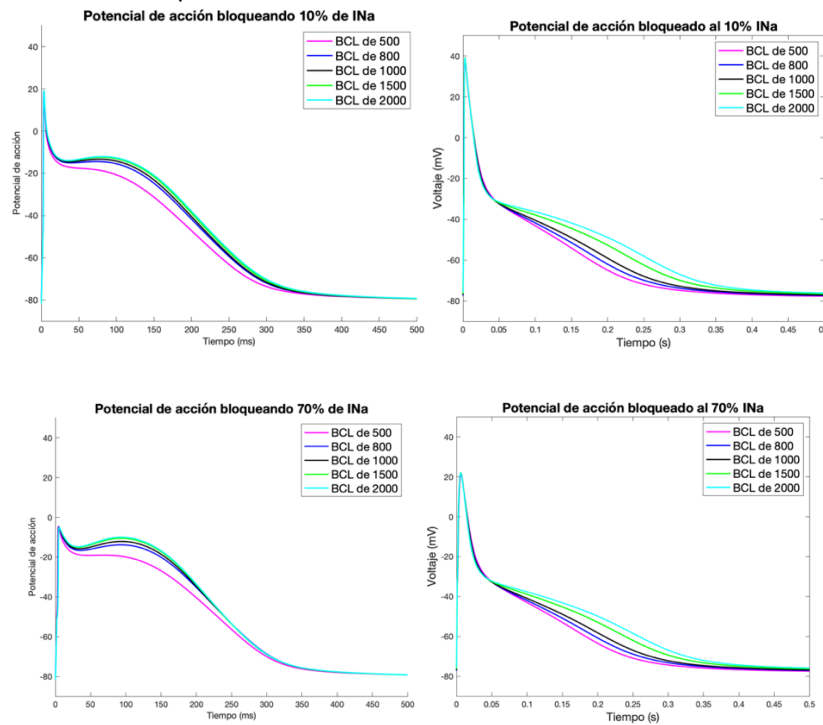


Figura 60. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70%. Corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Vemos que la corriente de sodio afecta principalmente en la fase de despolarización y que dicho pico y la pendiente de esta recta han disminuido. En Courtemanche este cambio es más notorio ya que en un bloqueo del 70% no se llega a valores positivos por lo que este potencial estaría al límite de ser descartado. Por el contrario, en Koivumaki este bloqueo no sería tan relevante como para no llegar a despolarizar correctamente. Sin embargo, en los dos modelos el pico máximo disminuye 20 mV, pero en el caso de Courtemanche sería más peligroso porque no llega a valores positivos.

En este caso es importante destacar los biomarcadores de la derivada máxima (que estará en la fase de repolarización) y del valor máximo del potencial de acción.

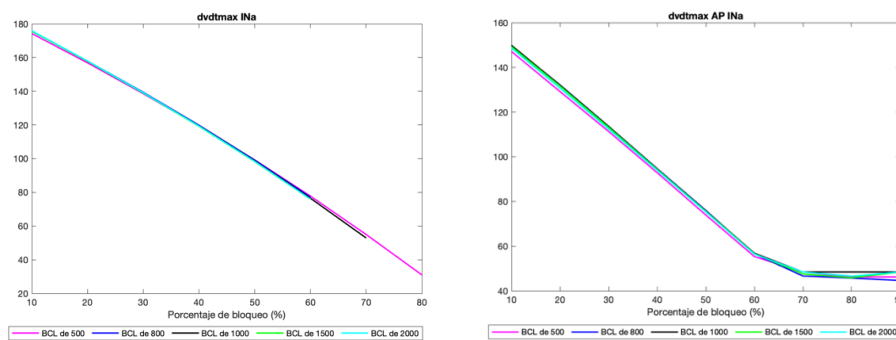


Figura 61. Derivada máxima para distintos BCL de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como muestra la Figura 61, la derivada máxima disminuye de manera lineal. En Courtemanche lo hace un 83% y en Koivumaki 66.67%.

Por otro lado, analizaremos también el punto máximo del potencial de acción según el bloqueo de la corriente de sodio.

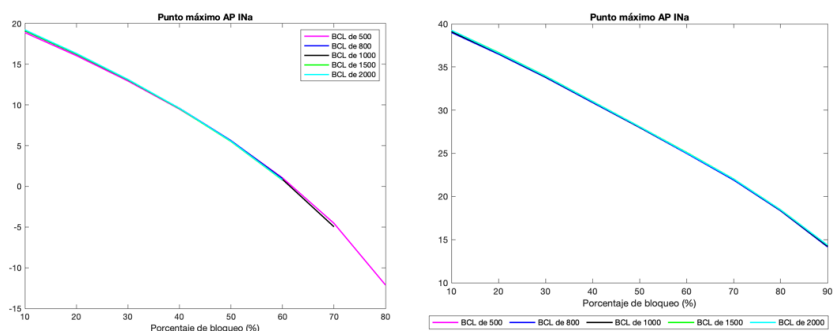


Figura 62. Punto máximo para distintos BCL de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

El punto máximo también disminuye de manera lineal ya que cuanto menos sodio entra a la célula, más bajo será el pico de la despolarización.

Ahora pasamos a analizar las variaciones que presenta la onda de calcio para la corriente INa.

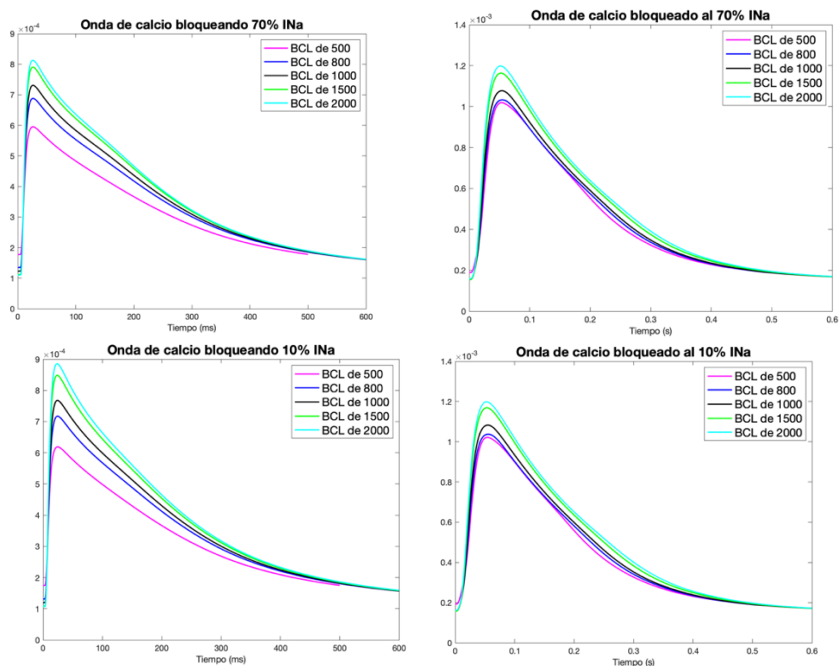


Figura 63. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70% de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En Courtemanche se muestra una tendencia descendente conforme se aumenta el bloqueo de la corriente de sodio mientras que en Koivumaki parece ser constante. En cuanto a la morfología, las ondas se mantienen conforme aumenta el bloqueo. El biomarcador a comentar será el punto máximo de la onda de calcio.

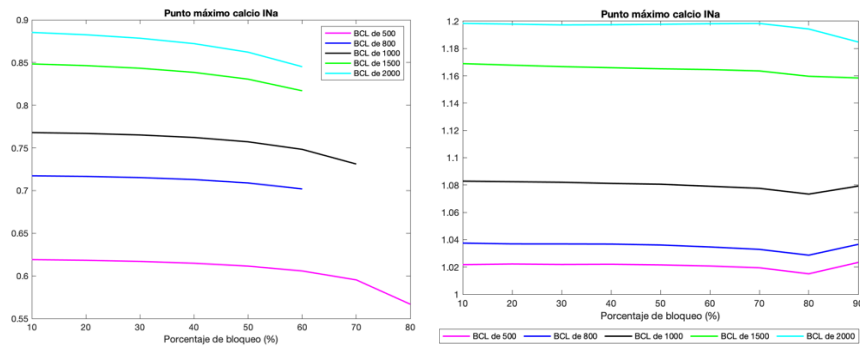


Figura 64. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL de la corriente INa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En los dos modelos tienen una tendencia casi constante, es hacia altos niveles de bloqueo cuando desciende el punto máximo. Esto se evidencia más en Courtemanche que en Koivumaki.

## INaCa

El intercambiador sodio calcio respecto del potencial de acción se representa así:

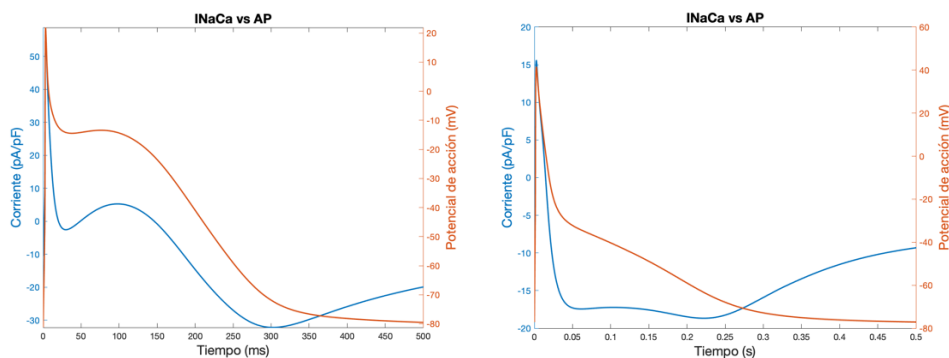


Figura 65. Intercambiador INaCa (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La onda del intercambiador, primero tiene un pico en los primeros 30 ms de manera que de la célula sale más calcio que sodio. En Courtemanche, este pico es más estrecho que en Koivumaki, después tiene una onda con meseta hasta 170 ms aproximadamente donde empieza a salir más sodio que calcio ya que la onda es negativa. Posteriormente, la onda vuelve al 0. En cambio, en Koivumaki tiene un pico más ancho y luego la tendencia del intercambiador es que salga más sodio que calcio hasta los 250 ms donde tiende hacia el cero.

Cabe recordar que el intercambiador es de transporte pasivo y no se necesita energía externa (ATP). La función que realiza es expulsar un ion de calcio por cada tres iones de sodio.

Respecto al grado de bloqueo de este intercambiador se puede mostrar en las siguientes figuras:

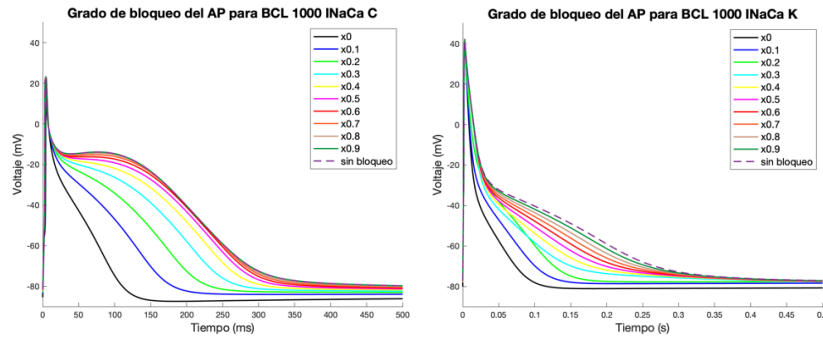


Figura 66. Grado de bloqueo en el intercambiador INaCa en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Los cambios que provoca el bloqueo del intercambiador sodio calcio son una disminución en la fase de meseta y repolarización. Además, el reposo también se ve disminuido.

En Courtemanche podemos ver los cambios mencionados anteriormente: disminución de la meseta, repolarización y valor de reposo. Esta evolución está más atenuada en Koivumaki por la forma de onda del intercambiador que se ha diseñado en este modelo.

Así pues, se muestra la comparativa de diferentes BCL con bloqueos separados entre sí para ver la evolución.

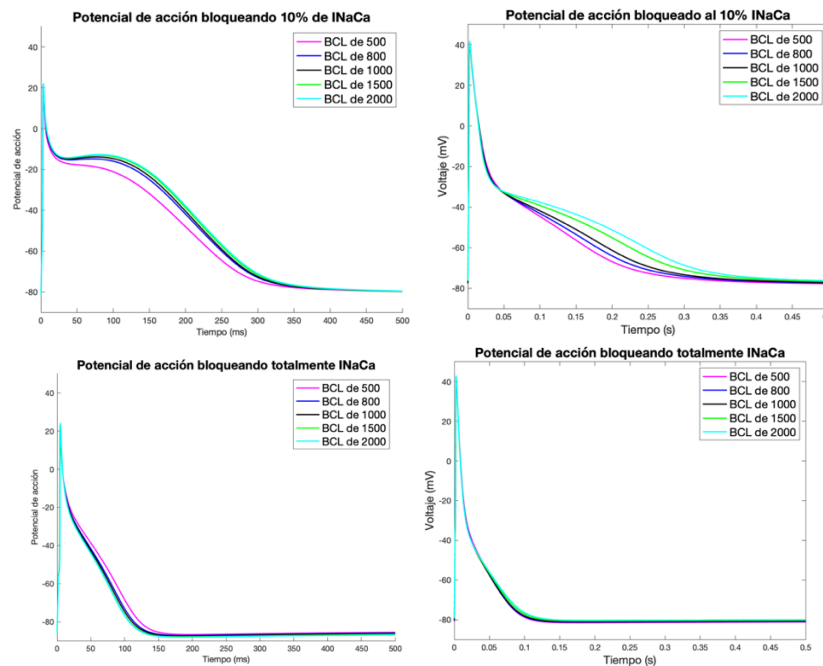


Figura 67. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 100%. Intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como se ha dicho anteriormente, la fase de meseta, la despolarización y el valor de reposo disminuyen de manera que queda reflejado según la evolución del potencial. Cuanto más se bloquea, más se

atenúan estos parámetros. A continuación, se van a analizar los biomarcadores de APD50 y el valor de reposo.

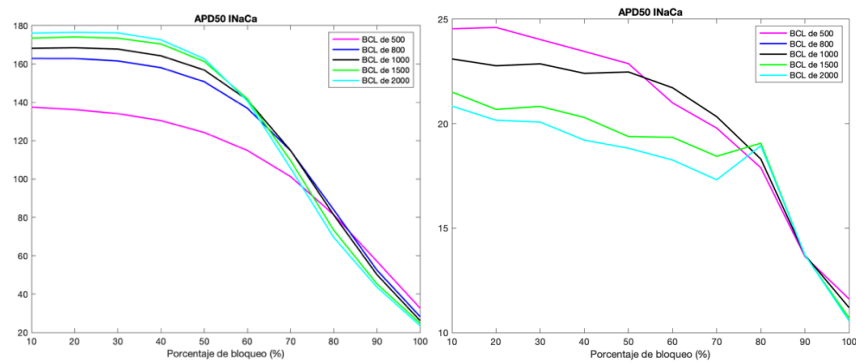


Figura 68. APD50 para distintos BCL del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Efectivamente, el biomarcador de APD50 disminuye conforme se bloquea este intercambiador. Este se reduce un 70.6% en Courtemanche y un 45.5% en Koivumaki.

Ahora analizaremos el valor de reposo

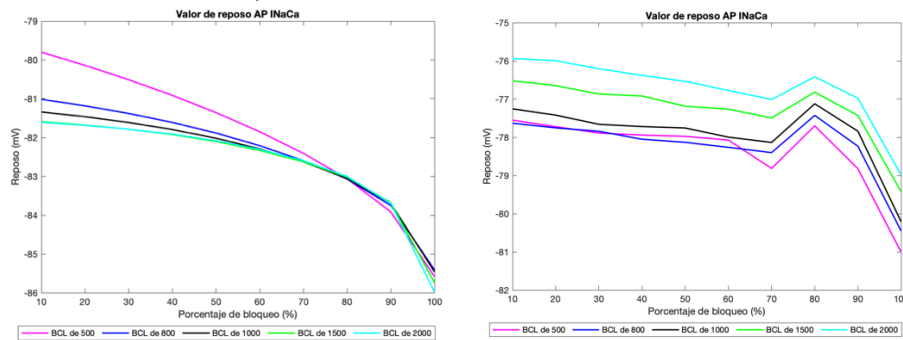
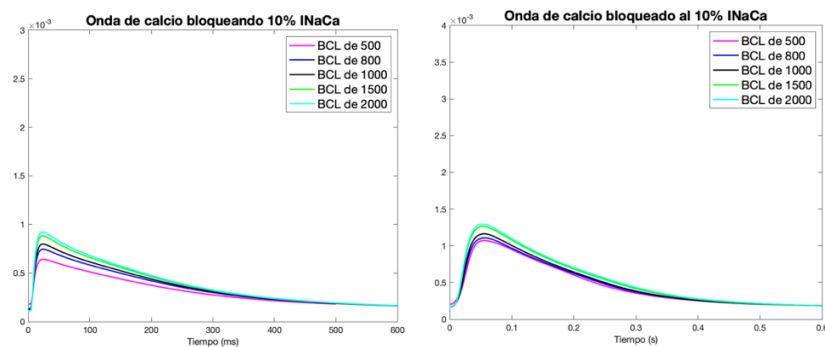


Figura 69. Valor de reposo para distintos BCL del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia

Este biomarcador disminuye conforme se bloquea el intercambiador. La onda tiene forma como descendente más o menos constante y cuando se acerca al bloqueo 80%, este tiene una pendiente más pronunciada en los dos modelos.

La onda de calcio del intercambiador sodio calcio es la siguiente:



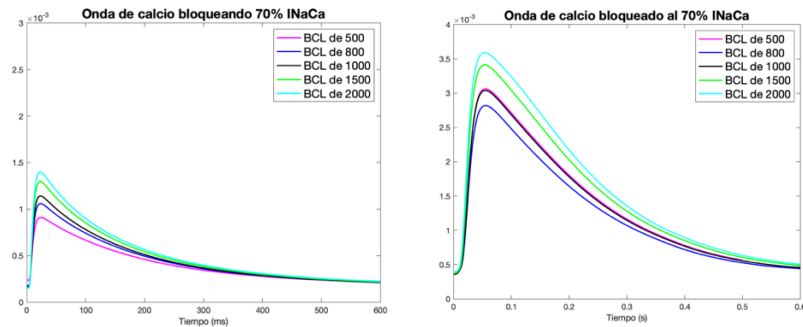


Figura 70. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70% del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Este intercambiador en la membrana celular expulsa calcio, pero en el RS actúa introduciendo calcio en este. Entonces si se bloquea el intercambiador, no entra calcio en el RS y hay más cantidad de calcio intracelular. Esto ocurre en los dos modelos.

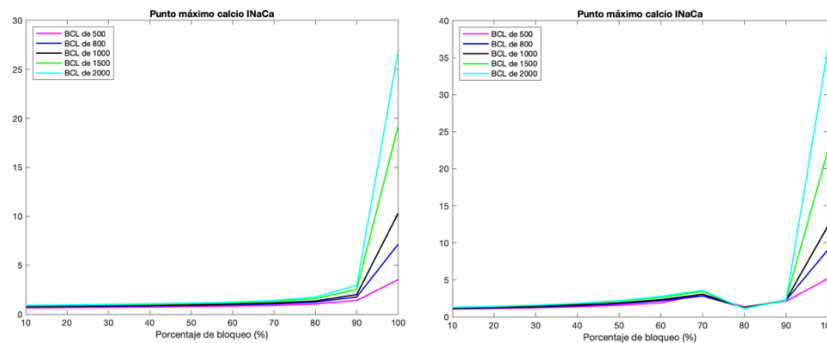


Figura 71. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL del intercambiador INaCa. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como era de esperar, el bloqueo del intercambiador sodio calcio afecta a la concentración de calcio intracelular de manera que cuanto más se bloquea, más calcio hay en la célula ya que este no actúa para introducirlo en el RS. La forma de la gráfica es similar en los dos modelos: desde el bloqueo 10% hasta el 70% es una recta más o menos ascendente de manera progresiva y cuando llega al bloqueo 80% empieza a subir de modo que cuando se bloquea completamente, el pico máximo asciende bruscamente.

## INaK

La forma de la bomba sodio potasio respecto del potencial es así:

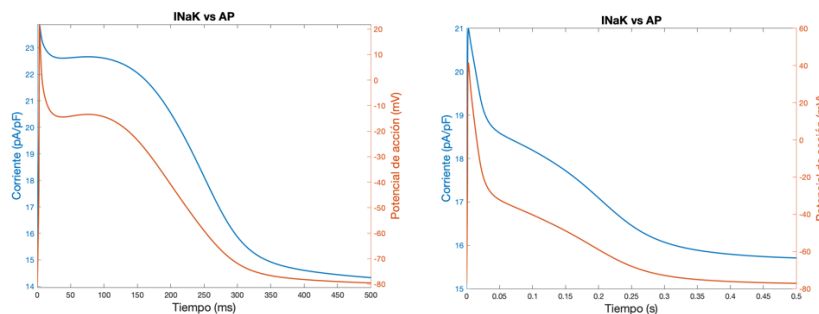


Figura 72. Bomba INaK (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Recordemos que la bomba sodio potasio necesita energía externa (ATP) para poder funcionar de manera que esta expulsa tres iones de sodio e introduce dos de potasio. La morfología de la onda de la bomba es que durante el primer instante de tiempo aparece un pequeño pico de manera que es más positiva (predomina el sodio) en la despolarización. Después en Courtemanche continúa una meseta continuada hasta 250 ms. En Koivumaki solo se nota el primer pico. En ambos casos, la onda sigue siendo saliente (positiva), por lo que es coherente ya que siempre sale más sodio que potasio.

Ahora veremos el grado de bloqueo según la bomba de sodio potasio:

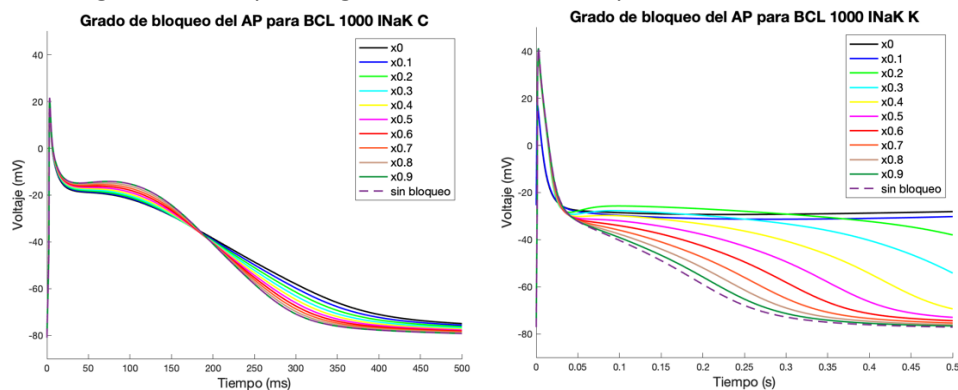


Figura 73. Grado de bloqueo en la bomba INaK en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Primero de todo decir que en el modelo de Koivumaki se han descartado los casos del factor de bloqueo 0 y 0.1 ya que salían potenciales anómalos como se puede ver también en la Figura 73. Respecto a los efectos que tiene bloquear esta bomba, afecta sobre todo haciendo la meseta y la repolarización más positivas cuanto más se bloquea. Estos cambios en Koivumaki se evidencian más que en Courtemanche.

El potencial de acción a diferentes BCL:

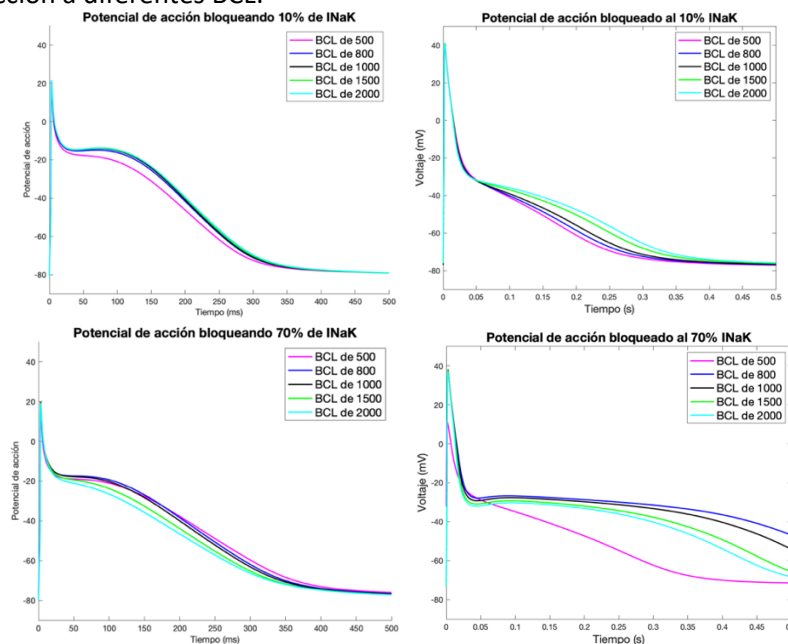


Figura 74. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70%. Bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Como se ha mencionado anteriormente, conforme se bloquea la bomba sodio potasio, la fase de repolarización y de meseta se prolongan más en el tiempo. Por lo que se ve conveniente comentar el biomarcador APD90.

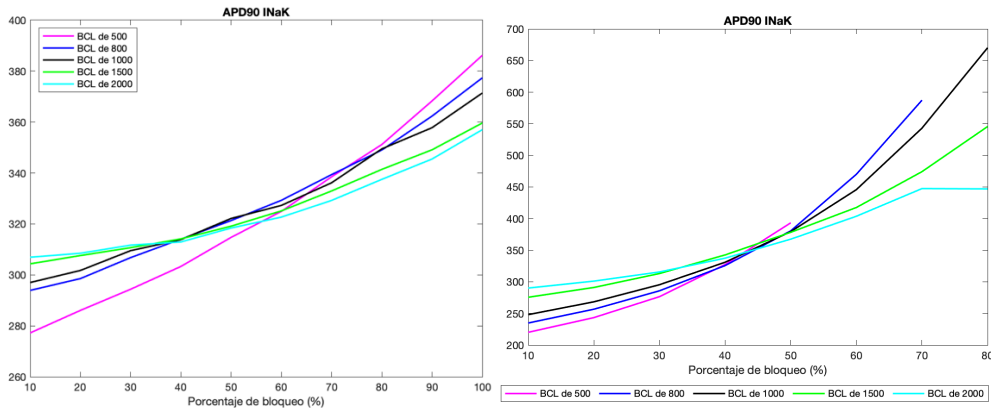


Figura 75. APD90 para distintos BCL de la bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

El biomarcador APD90 es ascendente en los dos modelos porque la onda en la fase de repolarización se alarga por lo que el APD90 también. En Courtemanche este cambio es del 21% mientras que en Koivumaki es del 62%.

La evolución de la onda de calcio intracelular según el bloqueo de la bomba sodio potasio:

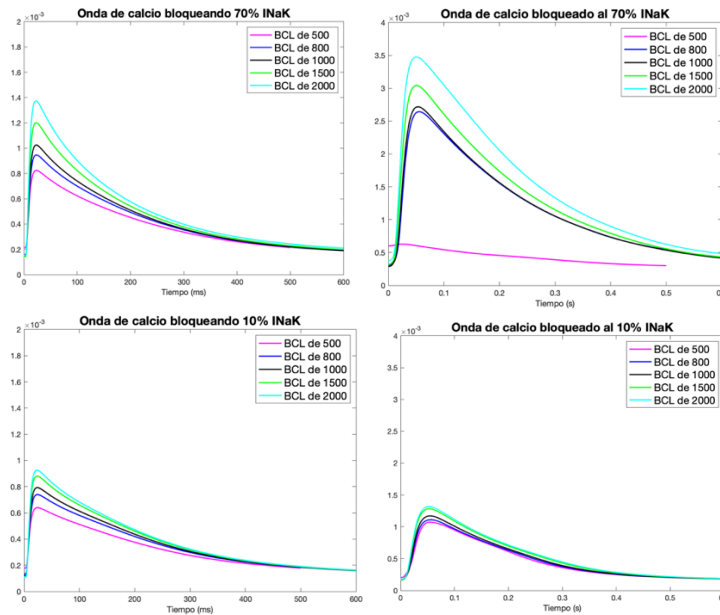


Figura 76. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 10% y 70% de la bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia

Según las gráficas, cuanto más bloqueada está la bomba sodio potasio, más calcio intracelular hay. Más o menos los dos modelos disminuyen lo mismo como se puede analizar según el biomarcador del punto máximo:



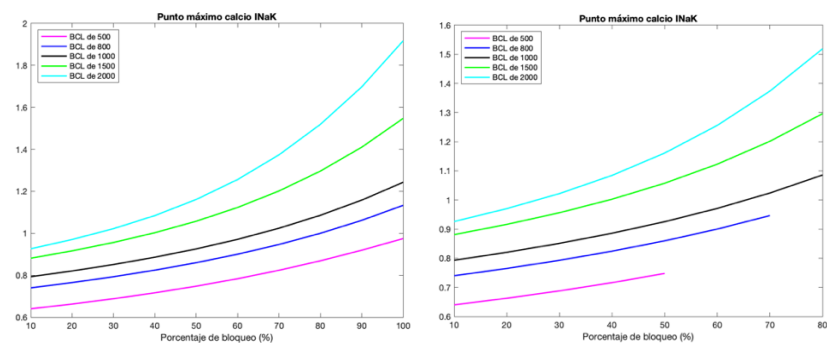


Figura 77. Punto máximo de la onda de calcio para distintos BCL de la bomba INaK. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Concretamente en Courtemanche aumenta hasta un 52,6% y en Koivumaki un 40% si hablamos del BCL 2000 ms.

## Irel

La corriente de release y el potencial de acción tienen la siguiente morfología:

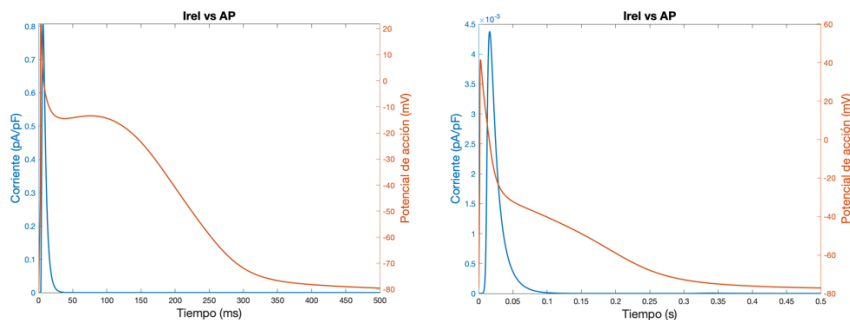


Figura 78. Corriente Irel (azul) y el potencial de acción (naranja) en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

La morfología de esta onda de corriente de *release* es un pico saliente en los primeros instantes. En el modelo de Courtemanche es más estrecho que en Koivumaki.

El grado de bloqueo del potencial de acción respecto de la corriente de release es el siguiente:

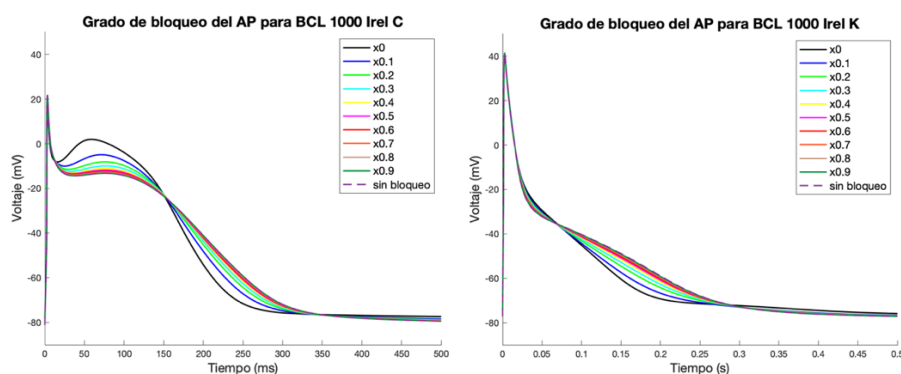


Figura 79. Grado de bloqueo de la corriente Irel en Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Vemos que la corriente de *release* afecta haciendo la meseta más positiva, la repolarización menos duradera y el valor de reposo ligeramente más positivo. Por lo que podemos afirmar que la corriente de *release* provoca que la meseta sea constante y la repolarización tarde más en aparecer. Estos cambios en Courtemanche son más evidentes que en Koivumaki.

Ahora se muestran distintas gráficas para el mismo bloqueo de la corriente Irel a diferentes BCL:

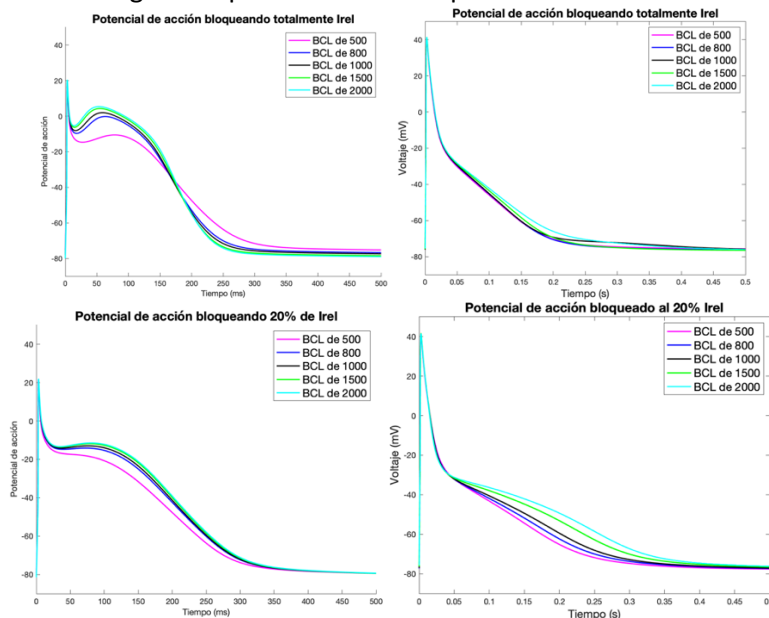


Figura 80. Potencial de acción para distintos BCL para un mismo bloqueo al 20% y 100%. Corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

En Courtemanche, para el BCL 500 ms la meseta y la fase de repolarización se separa un poco más del resto de BCL. En Koivumaki esto sucede con el BCL 2000ms cuando se bloquea totalmente. Respecto al bloqueo, la corriente de *release* modifica la fase de meseta y repolarización, por lo que se analizará el APD90.

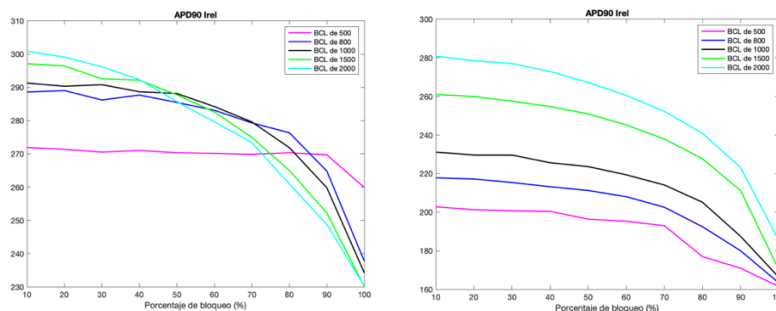


Figura 81. APD90 para distintos BCL de la corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia

En los dos modelos vemos una tendencia descendente, pues si este afecta acortando a la repolarización, el APD90 ocurrirá antes y por ello es menor. En Courtemanche todos siguen la tendencia excepto el BCL de 500 que es un poco más constante y solo disminuye al bloquearlo totalmente. En este modelo, los valores del APD90 son un poco más cercanos que en el modelo de Koivumaki donde se diferencian claramente cada gráfica por separado.

A continuación, se comentarán los efectos que tiene el bloqueo de la corriente de *release* en la onda de calcio intracelular.

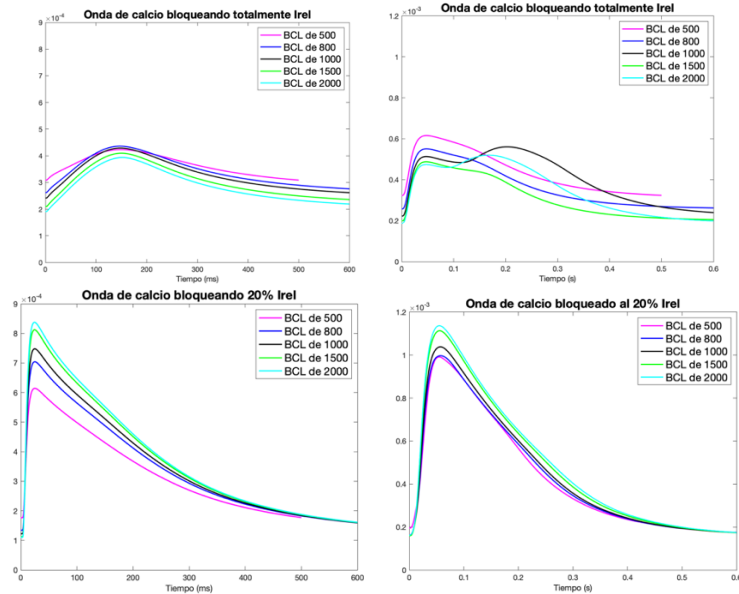


Figura 82. Onda de calcio para distintos BCL para un mismo bloqueo al 20% y 100% de la corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia

Esta corriente es esencial para que se produzca el *Calcium Induced Calcium Released*, pues es el ligando principal para que se abra el retículo sarcoplasmático y libere el calcio al espacio intracelular. Por este motivo se atenúa tanto la onda de calcio cuando esta corriente se bloquea totalmente. Por lo que el parámetro más característico a analizar sería la derivada máxima o el valor máximo.

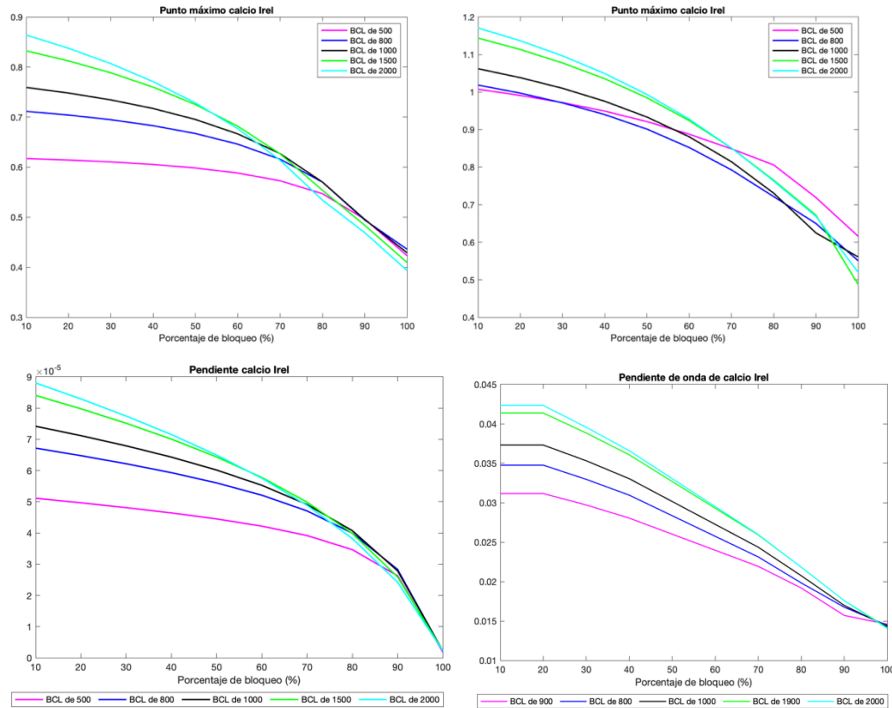


Figura 83. Punto máximo y pendiente de la onda de calcio para distintos BCL de la corriente Irel. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia

Los dos biomarcadores en los dos modelos tienen una tendencia descendente, pues como se ha comentado anteriormente, conforme se bloquea la corriente Irel, hay menor cantidad de calcio que se libera al espacio intracelular.

## 4.2. Modelos 2D

En el modelo 2D de Courtemanche se ha obtenido lo siguiente:

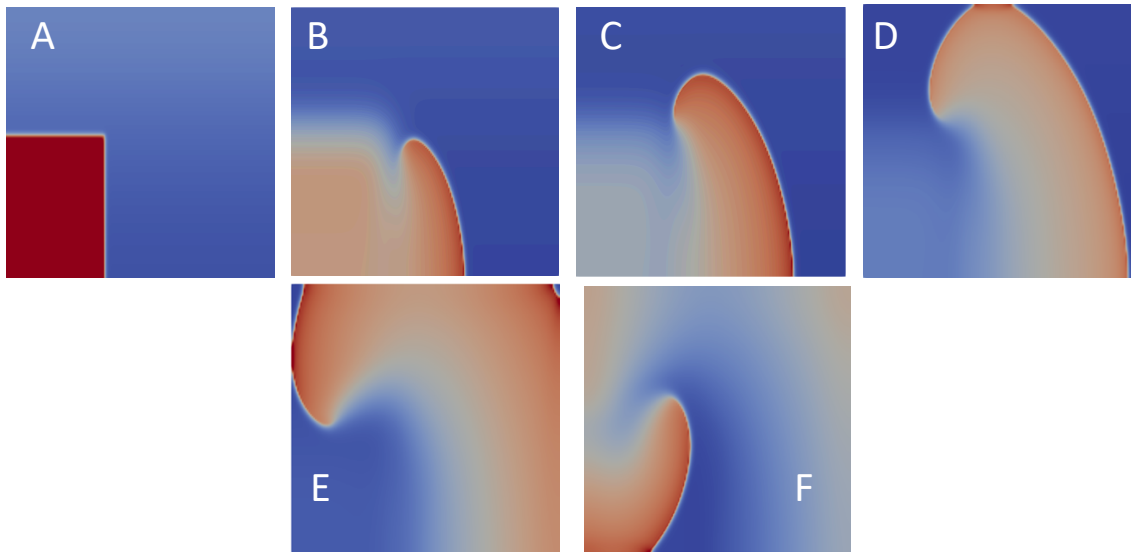


Figura 84. A) Aplicación del estímulo S2 en  $t = 230$  ms. B), C), D), E) y F) Evolución de la reentrada en el tejido 2D Courtemanche sano con acetilcolina. Fuente: elaboración propia.

Primero se aplica el estímulo S2 Figura 84 A) y como el potencial de acción se propaga en el eje vertical de modo ascendente, el tejido que se va a volver a excitar antes es el de abajo porque está en periodo refractario antes que el tejido de arriba. En las siguientes imágenes de la misma figura (C, D, E y F) se puede observar que la reentrada es circular antihoraria con un rotor en el centro.

Recordemos que en los modelos 2D el biomarcador que se está buscando es la ventana vulnerable por lo que a continuación se realizará una comparativa entre tejido sano y paroxístico.

### 4.2.1. Tejido sano

En el tejido sano los resultados que se han obtenido en la ventana vulnerable fueron los siguientes:

Tabla 2. Ventana vulnerable en tejido sano

S2	222	224	226	228	230	232	236	240	252
<b>Fin</b>	2290	1774	1173	1171	1160	1153	769	600	388
<b>Duración</b>	2068	1550	947	943	930	921	533	360	136
<b>Vueltas</b>	12	9	6	6	6	5	4	2	1

La fila S2 es el instante de tiempo en milisegundos en el que se aplica el estímulo rectangular S2 para generar una reentrada. La fila de fin es el momento en el que termina la fibrilación auricular, donde ya no se genera reentrada debido a que el tejido de alrededor no está totalmente repolarizado. Y, por último, la fila de vueltas se refiere al número de giros que realiza sobre el rotor.

Podemos decir que la ventana vulnerable comprende desde el instante 222 ms hasta 252 ms. En valores mayores o menores de estos números no se ha producido ninguna reentrada. La duración de la ventana vulnerable empieza con 2 hasta 0.1 segundos y el número de vueltas comprende desde 12 hasta una.

#### 4.2.2. Tejido paroxístico

*Tabla 3. Ventana vulnerable en tejido paroxístico*

S2	139	140	150	160	170	172	173
<b>Fin</b>	3000						
<b>Duración</b>	2861	2860	2850	2840	2830	2828	2827
<b>Vueltas</b>	28				29	25	24

En el tejido paroxístico la duración de la ventana vulnerable es desde que se le aplica el estímulo hasta el final de la simulación. La amplitud de esta es de 34 ms y da de 28 hasta 24 vueltas.

#### 4.3. Análisis de sensibilidad

El objetivo de hacer un análisis de sensibilidad es poder comparar cómo varían relativamente los parámetros en las diferentes corrientes y así poder tener una visión más global para ver dónde afecta más dicho biomarcador. Se realizó un primer análisis de sensibilidad con todas las corrientes y se eligió el BCL 1000 por ser el más representativo entre los BCL a los que se había simulado.

Sin embargo, tras revisarlo se notaron algunos resultados extraños y se decidió revisar los dos últimos potenciales de acción de todas las corrientes. Esto conllevó a hacer un nuevo análisis de sensibilidad eliminando en Courtemanche: para la corriente IK1 se quitaron el bloqueo 0, 0.1, 0.2 y 0.3 y para la corriente de sodio los potenciales del bloqueo 0, 0.1 y 0.2. En Koivumaki se quedaron los bloqueos de la IK1 de 0.6 a 0.9, se eliminó el bloqueo total del sodio pues este no despolarizaba y finalmente, en la corriente INaK se eliminaron el bloqueo 0 y 0.1. A continuación, se muestran algunos de los casos que se han obviado con el objetivo de mostrar que no son potenciales de acción fisiológicos y por lo tanto no se pueden calcular los parámetros correspondientes correctamente.

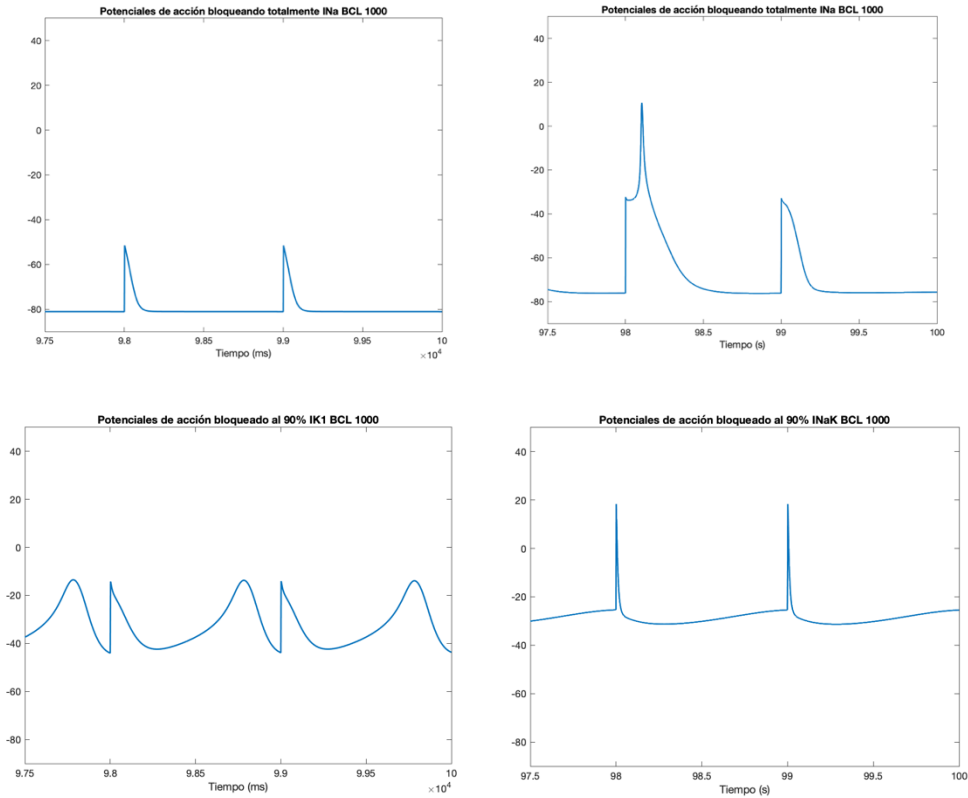


Figura 85. Representación de algunos de los dos últimos potenciales de acción anómalos. Fuente: elaboración propia.

A modo de ilustración también se muestran algunos de los potenciales fisiológicos

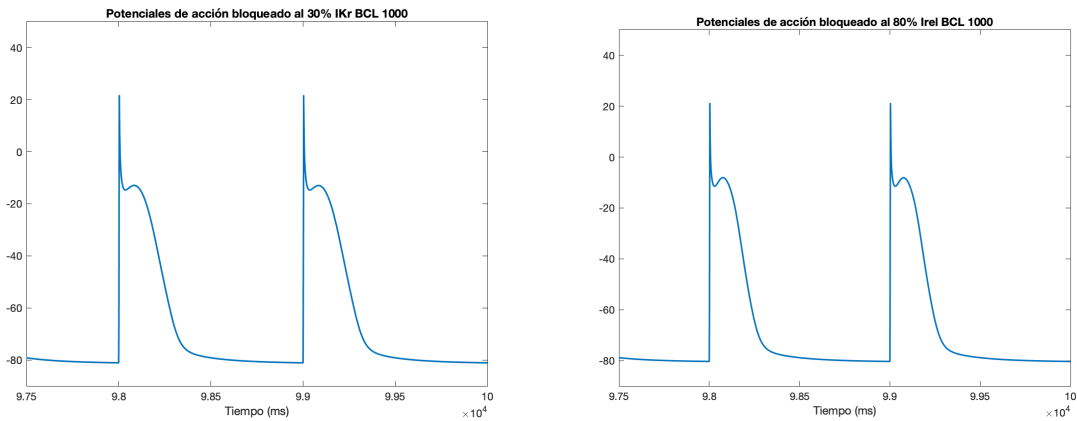


Figura 86. Dos últimos potenciales de acción fisiológicos

Tras realizar estos cambios mencionados anteriormente, se ha realizado un nuevo análisis de sensibilidad para los dos modelos. La sensibilidad se coloreó entre -1 y 1 siendo el rojo (1) el parámetro que más relacionado está y el azul (-1) indica que los biomarcadores y las corrientes varían de manera inversa. En estos extremos se pueden ver en las casillas de las figuras el porcentaje que representan de manera relativa.

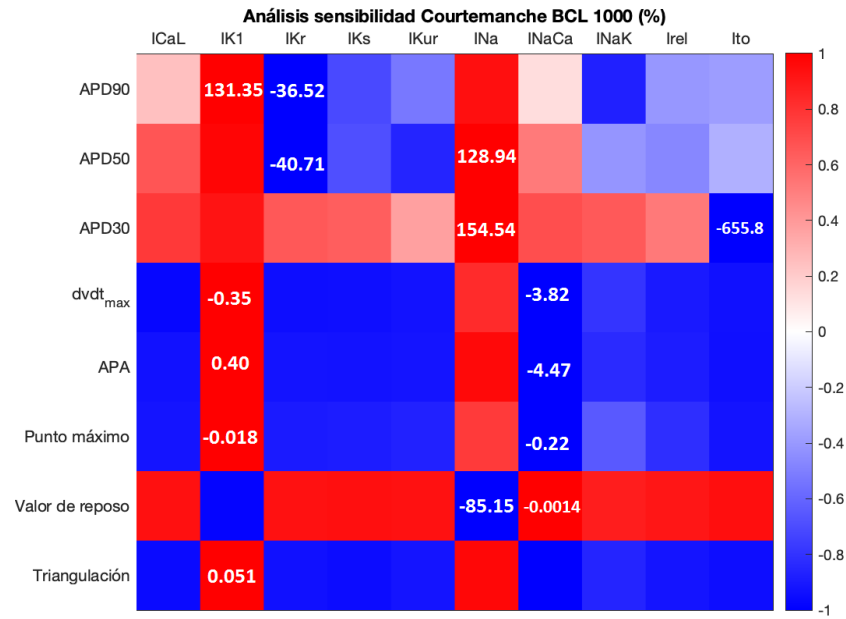


Figura 87. Análisis de sensibilidad para Courtemanche BCL 1000. Fuente: elaboración propia.

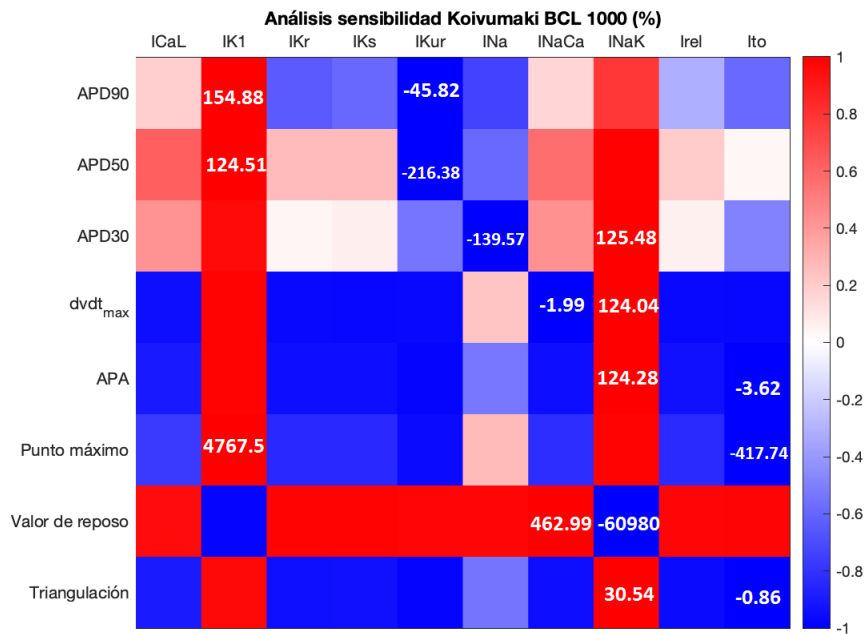


Figura 88. Análisis de sensibilidad para Koivumaki BCL 1000. Fuente: elaboración propia.

Comparando los dos modelos cabe mencionar que, en el APD90 destaca la corriente IK1 de manera que está más relacionada. Sin embargo, en Courtemanche es IKr y en Koivumaki la IKur las corrientes que varían inversamente. Esto mismo ocurre con el APD50 pero en Courtemanche en vez de ser la IK1 es la INa.

En Courtemanche respecto a la derivada máxima, la amplitud del potencial de acción y el punto máximo, la corriente más correlacionada es la IK1. Estos resultados puede que sean así en realidad, pero como se ha comentado anteriormente, algunos bloqueos de estas corrientes han sido

descartados y puede que estas corrientes sigan teniendo valores extremos en estos biomarcadores. En el modelo de Koivumaki ha ocurrido algo parecido: la corriente INaK ha destacado en la derivada máxima y en la amplitud del potencial de acción. Además, la corriente que más relacionada está con el punto máximo, observando las dos figuras, es la IK1. La que menos en el modelo de Koivumaki es la Ito y en el modelo de Courtemanche es la INaCa. La INaCa según marca las Figura 87 y 88, está inversamente relacionada con la derivada por lo que, si ha coincidido en los dos modelos puede que sea cierto que sea la que menos relacionada está. Sin embargo, se creía que la corriente más relacionada con la derivada sería la INa.

En cuanto al valor de reposo, la corriente más correlacionada es la INaCa en las dos figuras. Esto se puede deber a que la INaCa es una de las principales corrientes (es un intercambiador pasivo) que actúa en el reposo extrayendo de la célula un ion de calcio por cada tres de sodio. La que está inversamente relacionada es la INaK en Koivumaki y la corriente de sodio en Courtemanche. Del mismo modo, eliminando ya los casos anómalos se realizó también un análisis de sensibilidad para la onda de calcio intracelular

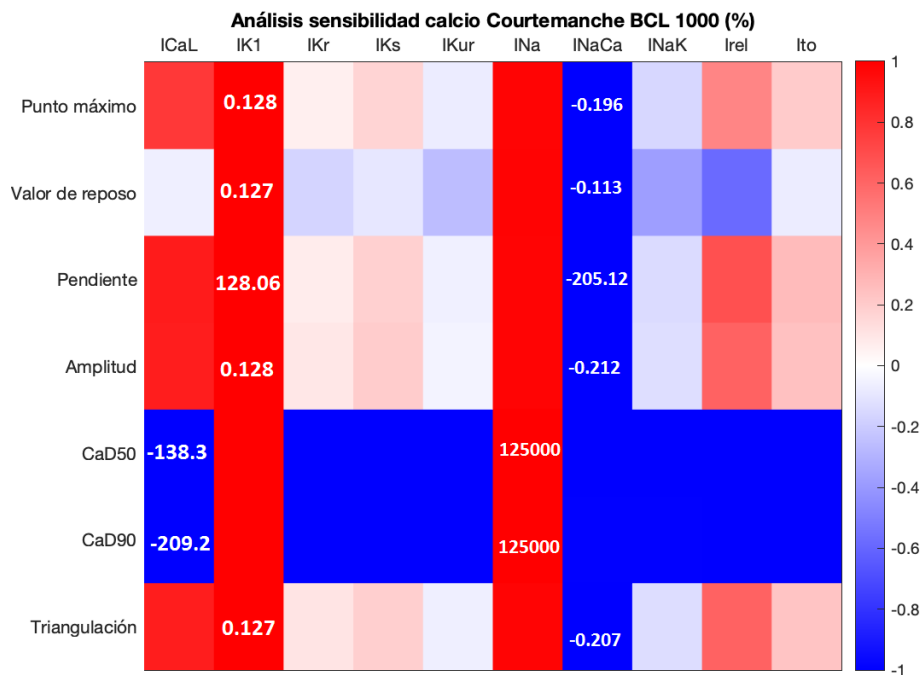


Figura 89. Análisis de sensibilidad del calcio para Courtemanche BCL 1000. Fuente: elaboración propia.



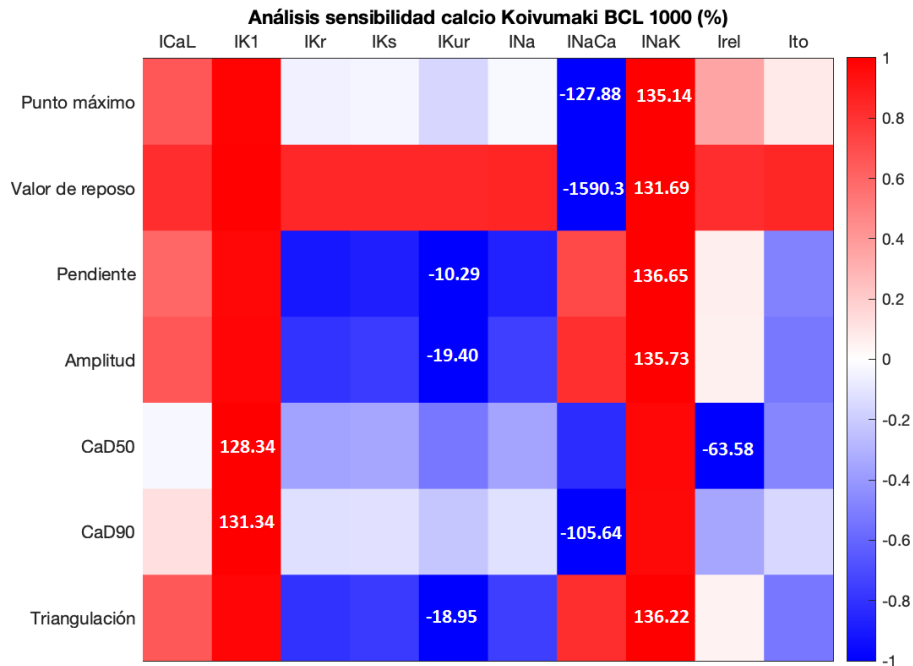


Figura 90. Análisis de sensibilidad del calcio para Koivumaki BCL 1000. Fuente: elaboración propia.

Respecto a la corriente IK1 en Courtemanche, destaca en el punto máximo, valor de reposo, pendiente y amplitud y en estos mismos parámetros le ocurre lo inverso a la INaCa. Como se ha dicho en el análisis del potencial de acción, estas dos corrientes han tenido que ser revisadas y los resultados podrían ser erróneos a no ser que se repitiesen en Koivumaki. Que, por ejemplo, en el caso de la INaCa sí que se repite en el punto máximo y en el valor de reposo. El análogo de la corriente IK1 en Courtemanche para estos parámetros en Koivumaki es la INaK. En Koivumaki, la corriente que menos correlacionada está en la pendiente y amplitud es la IKur.

Para el CaD50 y CaD90, recordemos que son los equivalentes del APD50 y APD90 pero para la onda de calcio, en Courtemanche la corriente más correlacionada es la INa y en Koivumaki la IK1. Sin embargo, la menos correlacionada en Courtemanche es la ICaL y en Koivumaki se divide en Irel para el biomarcador CaD50 y en INaCa para el CaD90.

Por último, la triangulación en Courtemanche está más correlacionada con la corriente IK1 y en Koivumaki con la INaK. Las corrientes menos correlacionadas son INaCa en Courtemanche y INaK en Koivumaki.

#### 4.4. Análisis de la administración de fármacos

Recordemos la fórmula de Hill donde el IC50 es la concentración a la que un fármaco puede bloquear un procedimiento biológico a la mitad. Por lo que, para cada fármaco y para cada corriente tendrá un IC50 diferente. Estas diferencias se observan en las siguientes tablas donde en la columna de cada

corriente se especifica el IC50. El número entre paréntesis es el coeficiente de Hill, en su ausencia, se asume que es 1. Se han probado los fármacos Flecainide, Ranolazine y Vernakalant.

Tabla 4. Datos de concentración e IC50 para bloquear corrientes con distintos fármacos

	EFTPC (μM)	IC50 (μM)					
		ICaL	IKr	IKs	IKur	Ito	INa
<b>Flecainide</b>	1.448	26.3495 (1.85)	1.5 (0.88)	20		9.266 (0.7)	5.8
<b>Ranolazine</b>	1.9482	6540 (3.8)	8.3	345		36155	83.7 (1.1)
<b>Vernakalant</b>	10	84	20		15	15	90

Para hacer una comparativa más extensa, se ha realizado un estudio con una concentración a la EFTPC, el tripe de EFTPC y cinco veces EFTPC. Por lo que los bloqueos aplicados a las corrientes quedan de la siguiente manera:

Tabla 5. Bloqueo a la concentración EFTPC

<b>Bloqueo EFTPC</b>						
	ICaL	IKr	IKs	IKur	Ito	INa
<b>Vernakalant</b>	0.894	0.667		0.600	0.600	0.900
<b>Flecainide</b>		0.508	0.932		0.786	0.800
<b>Ranolazine</b>		0.810	0.994			0.984

Tabla 6. Bloqueando tres veces la concentración EFTPC

<b>Bloqueo EFTPC x3</b>						
	ICaL	IKr	IKs	IKur	Ito	INa
<b>Vernakalant</b>	0.737	0.400		0.333	0.333	0.750
<b>Flecainide</b>		0.282	0.822		0.630	0.572
<b>Ranolazine</b>		0.587	0.983			0.949

Tabla 7. Bloqueando cinco veces la concentración EFTPC

<b>Bloqueo EFTPC x5</b>						
	ICaL	IKr	IKs	IKur	Ito	INa
<b>Vernakalant</b>	0.627	0.286		0.231	0.231	0.643
<b>Flecainide</b>		0.200	0.734		0.543	0.445
<b>Ranolazine</b>		0.460	0.972			0.914

### 4.4.1. Modelos 0D

En los modelos de Courtemanche y Koivumaki se han introducido los fármacos vernakalant, flecainide y ranolazine. Los modelos se han bloqueado a diferentes concentraciones de fármaco y a diferentes BCL. Comencemos con el fármaco vernakalant:

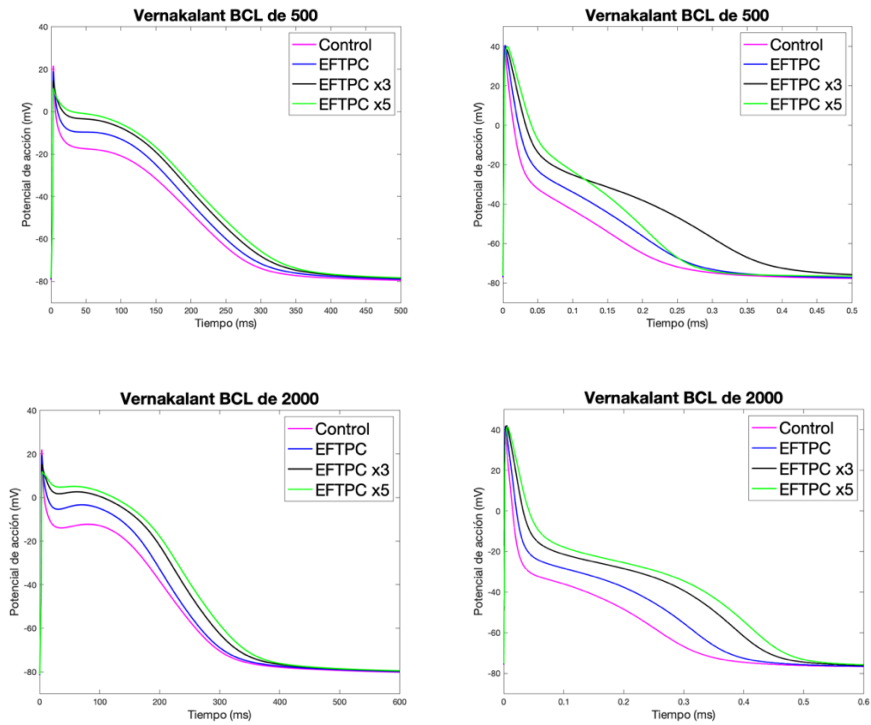
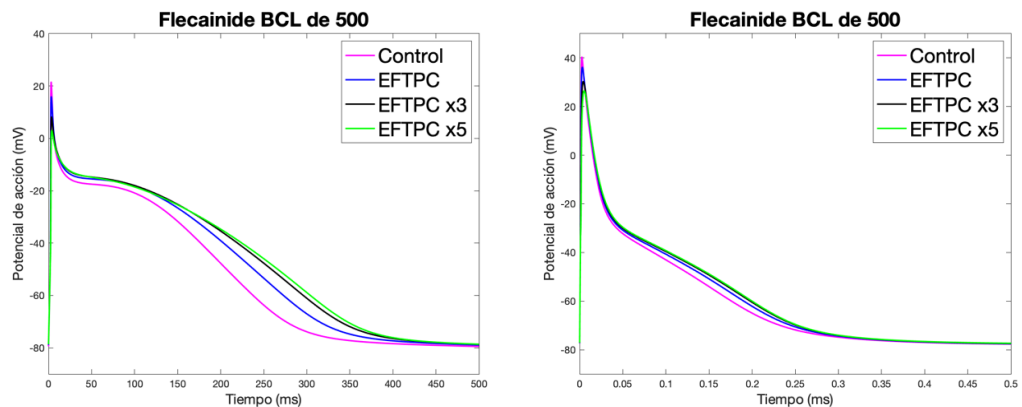


Figura 91. Efecto del Vernakalant en el potencial de acción a distintos BCL. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia

Vemos que en los seis casos el Vernakalant alarga el potencial de acción en la fase la repolarización rápida, en la fase de meseta y en la repolarización. Sin embargo, en la despolarización, sobretodo en Courtemanche, disminuye el pico máximo.

El fármaco Flecainide muestra lo siguiente:



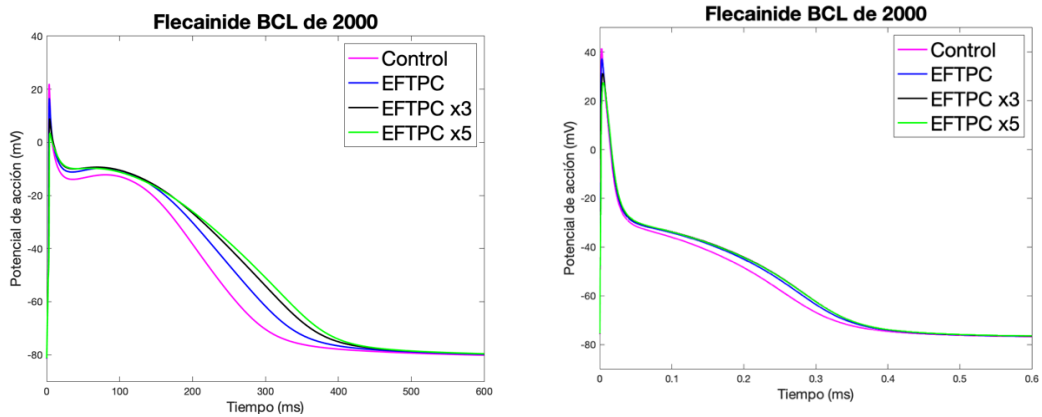


Figura 92. Efecto del Flecainide en el potencial de acción a distintos BCL. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Los efectos más notorios en el potencial de acción que provoca el Flecainide son un acortamiento en el pico máximo durante la despolarización y un alargamiento del potencial en la despolarización. Este fármaco no afecta tanto a la meseta como lo hacía el Vernakalant.

El Ranolazine ha afectado de la siguiente manera:

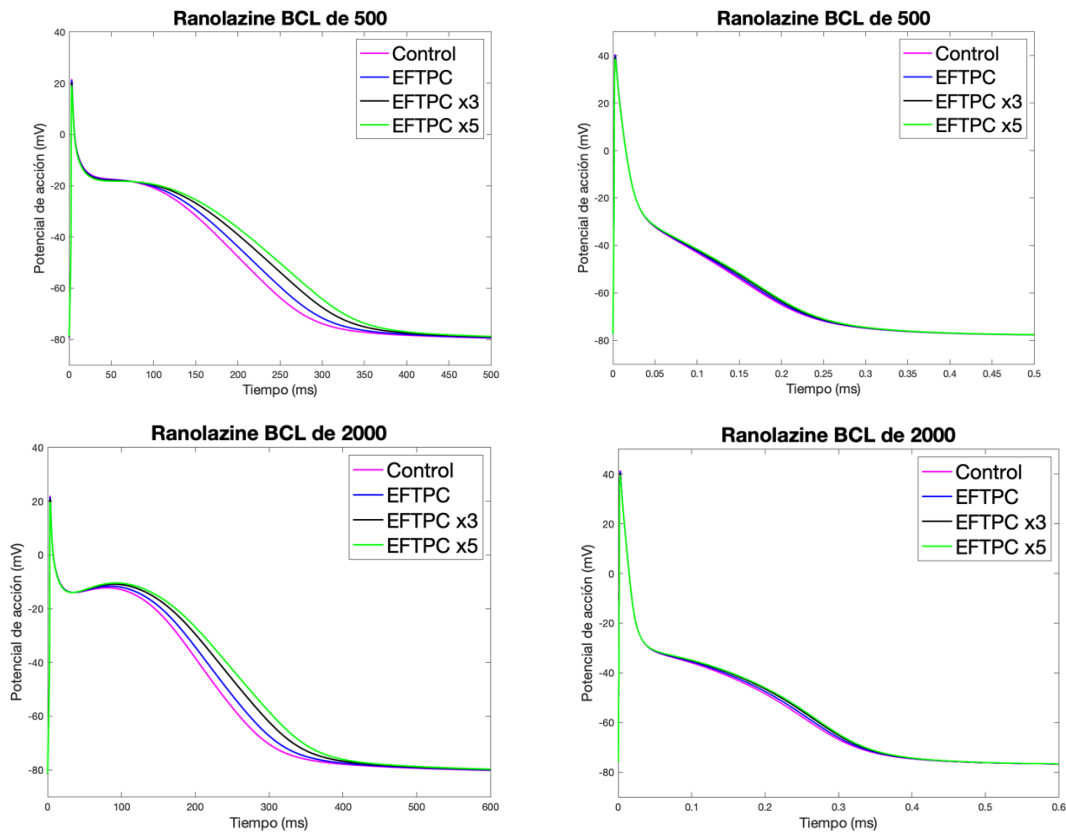


Figura 93. Efecto del Ranolazine en el potencial de acción a distintos BCL. Courtemanche (izquierda) y Koivumaki (derecha). Fuente: elaboración propia.

Los efectos que provoca el Ranolazine sobre el potencial de acción no modifican tanto la morfología como los otros dos fármacos. Sigue ocurriendo que en la despolarización disminuye el pico máximo y en la fase de repolarización se alarga. Comparando los dos modelos, la despolarización se ve que afecta a los dos por igual. Sin embargo, en Koivumaki durante la repolarización no varía tanto como en Courtemanche.

Como conclusión de este apartado, cabe destacar que los tres fármacos antiarrítmicos disminuyen el pico máximo de la despolarización y alargan la fase de repolarización. En algún fármaco se ha notado que la morfología cambia también en la fase de meseta. Estos cambios de prolongación del potencial son los que se buscan con la administración de fármacos antiarrítmicos pues cuanto más grandes sean los potenciales, menos cantidad habrá y disminuirá la frecuencia cardiaca. Con esto, se intenta disminuir la FA.

Por otra parte, decir que los bloqueos de los fármacos aparecen de manera progresiva: primero aparece el control, luego a la concentración de EFTPC, EFTPC tres veces y posteriormente la de EFTPC bloqueada cinco veces. Esto tiene sentido pues cada vez que se introduce más cantidad de fármaco, tiene más efectos secundarios en el potencial de acción.

#### 4.4.2. Modelos 2D

En esta sección se ha simulado el efecto de los fármacos a una concentración de cinco veces su EFTCP. Se han realizado para los tres fármacos anteriores (flecainide, ranolazine y vernakalant) en tejido sano y en tejido paroxístico.

##### 4.4.2.1. Tejido sano

#### Flecainide

Tabla 8. Ventana vulnerable del tejido sano con flecainide

S2	353	354	355	360	365	370	375	380	385	387
Fin	660	656	651	548	670	667	694	697	659	587
duración	307	302	296	188	305	297	319	317	274	200
Vueltas	1									

#### Ranolazine

Tabla 9. Ventana vulnerable del tejido sano con ranolazine

S2	266	267	270	275	280	285	290	295	297
Fin	723	450	444	446	433	442	448	441	431
duración	457	183	174	171	153	157	158	146	457
Vueltas	2		1						

## Vernakalant

Tabla 10. Ventana vulnerable del tejido sano con vernakalant

S2	287	288	290	295	300	305	310	315	320	325	326
<b>Fin</b>	730	742	772	454	447	454	468	463	514	461	458
<b>duración</b>	443	454	482	159	147	149	158	148	194	136	132
<b>Vueltas</b>	2			1							

En tejido sano, lo coherente es que no se produzca fibrilación auricular, pues se ha obtenido que en la mayoría de los casos sólo ha habido una vuelta y como máximo dos. Respecto a la amplitud de la ventana vulnerable en caso del flecainide es de 34 ms, para el ranolazine de 31 ms y para el vernakalant de 39 ms. La duración de la reentrada para el flecainide ha sido entre 0.32 y 0.2 segundos, en el caso del ranolazine entre 0.46 y 0.15 y en el vernakalant entre 0.44 y 0.13.

### 4.4.2.2. Tejido paroxístico

## Flecainide

Tabla 11. Ventana vulnerable del tejido paroxístico con flecainide

S2	200	205	210	215	220	225	230	235	240	245	250	251
<b>Fin</b>	3000						1214	1222	1226	962	717	437
<b>duración</b>	2800	2795	2790	2785	2780	2775	984	987	986	717	467	186
<b>Vueltas</b>	18		19	20	25	18	5			4	1	1

La ventana vulnerable comprende desde 200 a 251 ms y la duración de esta para los primeros 25 ms es aproximadamente 2.7 segundos mientras que a partir del milisegundo 230, la duración de la reentrada va disminuyendo desde 984 milisegundos a 437. Respecto al número de vueltas, empieza con 18 hasta llegar a 25 y luego disminuye hasta una.

## Ranolazine

Tabla 12. Ventana vulnerable del tejido paroxístico con ranolazine

S2	152	155	160	165	170	175	180	185	
<b>Fin</b>	3000								294
<b>duración</b>	2848	2845	2840	2835	2830	2825	2820	109	
<b>Vueltas</b>	23	22	23	25	26	27	23	1	

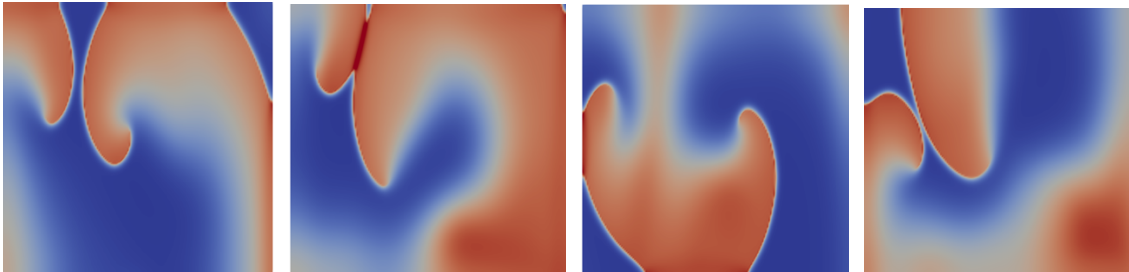
La ventana vulnerable del tejido paroxístico con el ranolazine es de 33 milisegundos y dura hasta el final de la simulación, excepto en 185 que solo dura 0.3 segundos y sólo da una vuelta. En el resto de simulación, las vueltas que da al rotor son entre 22 y 27.

## Vernakalant

Tabla 13. Ventana vulnerable del tejido paroxístico con vernakalant

S2	226	227	230	235	240	245	250	255	260	265	270
<b>Fin</b>	686	724	720	1675	1766	1198	1769	1765	1763	798	404
<b>duración</b>	460	497	490	1440	1526	953	1519	1500	1503	533	134
<b>Vueltas</b>	2		3	14	11			12		6	1

La ventana vulnerable en el caso del vernakalant comprende desde el milisegundo 266 hasta 270 donde la reentrada da desde una vuelta hasta 12. La duración de la reentrada va desde 0.1 hasta 1.53 segundos. Cabe resaltar que si se aplica el estímulo S2 desde el intervalo 250 a 260 ms aparecen dos rotors como se puede mostrar en la figura siguiente:



*Figura 94. Ejemplo de doble reentrada con el fármaco vernakalant en tejido paroxístico. Aplicación del estímulo S2 en  $t=250$  ms. Fuente: elaboración propia.*

Si se comparan los tejidos con y sin la administración de fármacos, vemos que se aumenta la amplitud de la ventana vulnerable debido a que los medicamentos alargan la duración del potencial de acción y por ello, la ventana vulnerable es mayor. Con la administración de fármacos se esperaba que la ventana vulnerable se redujese para evitar que la frecuencia cardíaca fuese menor en la FA. El alargamiento de la duración del potencial de acción puede ser una de las causas por las que los fármacos no son totalmente eficientes para eliminar la fibrilación auricular.

## 5. Conclusión

Para concluir este trabajo cabe resaltar que la fibrilación auricular es la arritmia más recurrente en adultos y decir que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial. Este proyecto se ha centrado en realizar un análisis de la fibrilación auricular con modelos computacionales que predicen el comportamiento de procesos biológicos como es el ritmo cardíaco. Los modelos computacionales reducen los ensayos clínicos con ciertas personas y ayudan a simular las condiciones que se darían en la realidad.

Primero de todo, se ha hecho un análisis de las corrientes los modelos celulares de Courtemanche y Koivumaki que se bloquearon de 10% en 10% hasta llegar a 100%. Los resultados fueron que la corriente IK1 afecta en el valor de reposo aumentándolo y haciendo la despolarización más tardía. Sin embargo, las corrientes IKr e IKs no afectaron de manera notable la onda del potencial de acción ni la onda de calcio. Por otra parte, la corriente IKur es la más relevante para mantener la meseta de manera horizontal por lo que si se bloquea, esta aumenta haciéndose más positiva. Además, la corriente Ito actúa en la fase de repolarización rápida de manera que si se bloquea, esta se hace más positiva por lo que al biomarcador que más afecta es el APD30. La corriente de sodio cambia la despolarización variando la pendiente haciéndola más pequeña y disminuyendo el pico máximo del potencial de acción. Se ha observado que la corriente I<sub>CaL</sub> y la corriente I<sub>rel</sub> intervienen en el proceso Calcium Induced Calcium Release por lo que afectan a la onda de calcio considerablemente disminuyendo su amplitud. Por otro lado, el intercambiador sodio calcio también tiene influencia en la onda de calcio y, en el potencial de acción, en la despolarización provocando que el potencial sea más corto en el eje temporal y que el valor de reposo sea más negativo. Por último, la bomba sodio potasio hace que la despolarización sea más positiva sobretodo en el modelo de Koivumaki.

En cuanto al análisis de modelos 2D se ha construido una malla mediante elementos finitos que simula el tejido de la aurícula izquierda con el objetivo de provocar reentradas y evaluar la ventana vulnerable. Los resultados fueron que la ventana vulnerable en tejido sano fue menor que en tejido paroxístico pues en este segundo tejido ya ha sufrido una remodelación.

Seguidamente, se ha analizado qué efectos conlleva la introducción de fármacos en el potencial de acción y fueron que la derivada máxima ha disminuido y se alarga la duración de este. Pues el objetivo principal de los medicamentos antiarrítmicos es disminuir la frecuencia de la fibrilación y si los potenciales son más largos, se disminuye la cantidad de latidos en el tiempo.

En 2D se han comparado las distintas ventanas vulnerables en tejido sano y paroxístico. En tejido sano, la ventana del flecainide y ranolazine han sido parecidas y la del vernakalant ha resultado ser más larga. En cuanto a tejido paroxístico, las ventanas vulnerables han sido más largas que sin fármaco y cabe destacar que en el vernakalant se han producido dos rotores.



## 6. Relación con los ODS

Este trabajo se puede relacionar con los ODS (Objetivos de Desarrollo Sostenible) siguientes:

- Salud y bienestar: “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades” (ONU, s.f.)

El trabajo de investigación sobre la fibrilación auricular es relevante ya que con la predicción de los modelos computacionales se pueden prevenir parte de los ensayos farmacológicos en ciertas personas. Además, se pueden sacar los parámetros necesarios para medir un potencial de acción fisiológico y ver los efectos secundarios que tienen los fármacos según su IC50 y su toxicidad.

- Educación de calidad: “Garantizar una educación inclusiva, equitativa y de calidad y promover oportunidades de aprendizaje durante toda la vida para todos” (ONU, s.f.)

En este trabajo de final de grado se han reforzado conocimientos aprendidos durante toda la carrera estudiados durante varios años. Estos conceptos no se habrían puesto en práctica de manera efectiva hasta que se tiene la oportunidad de investigar en profundidad y obtener tus propias conclusiones ampliando y aprendiendo conceptos nuevos sobre la fibrilación auricular, fármacos, la programación en Matlab y en Elvira.

- Industria, innovación e infraestructura: “Construir infraestructuras resilientes, promover la industrialización sostenible y fomentar la innovación” (ONU, s.f.)

No se debe olvidar que este proyecto se enmarca dentro del Grado de Ingeniería Biomédica, una rama que conecta medicina con la ingeniería. Por ello, el ingeniero biomédico tiene que proponer soluciones a los problemas médicos desde un punto de vista tecnológico de manera que sean resueltos de una manera eficiente e innovadora para el paciente y el personal sanitario. Como por ejemplo la utilización de modelos computacionales para estudiar el potencial de acción.

## 7. Bibliografía

- Atienza, F., & Moya, Á. (enero de 2016). Nonpharmacological Treatment of Atrial Fibrillation: Ablation, Electrical Cardioversion, Pacemakers, and Left Atrial Appendage Closure. *Revista española de cardiología*, 16(A), 40-46. Doi:10.1016/S1131-3587(16)30013-9.
- Benaim, G. (2004). La  $Ca^{2+}$ -ATPasa de la membrana plasmática como enzima clave en la homeostasis intracelular del calcio. Estimulación por etanol y otros efectores. *Acta Científica Venezolana*, 55(3), 304-314.
- Cardio Alianza. (s.f.). Obtenido de ¿Qué es la fibrilación auricular?: <https://cardioalianza.org/las-enfermedades-cardiovasculares/fibrilacion-auricular/>
- Cardiofamilia. (julio de 2020). Obtenido de Mecanismo de las arritmias: <https://www.cardiofamilia.org/apuntes-de-cardiologia/arritmias/bases-de-las-arritmias/mecanismo-de-las-arritmias.html>
- Clancy, C. E., Zhu, Z. I., & Rudy, Y. (1 de enero de 2007). Pharmacogenetics and anti-arrhythmic drug therapy: a theoretical investigation. *Computational Analyses in Ion Channelopathies*, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00312.2006>.
- Courtemanche, M. R. (julio de 1998). Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *The American journal of physiology*, 275(1):H301-21. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.1.H301.
- Esteban Patón, Claudia. (2021). *Estudio mediante modelado matemático y simulación computacional de los efectos de la isquemia miocárdica aguda en el tejido cardíaco humano*. <https://riunet.upv.es:443/handle/10251/163519>
- Ferrero, José María (2020). Tema 2. Conducción a través de la membrana celular. Bioelectricidad. Grado Ingeniería Biomédica. Universidad Politécnica de Valencia.
- Ferrero, José María (2020). Tema 10. Fundamentos bioeléctricos de las arritmias cardíacas. Bioelectricidad. Grado Ingeniería Biomédica. Universidad Politécnica de Valencia.
- Flores, L., & Rodríguez, G. (2013). PARTICIPACIÓN DE LAS BOMBAS DE CALCIO DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO EN EL CÁNCER. *Medigraphic*, 32(4), 137-144.
- García, I. (2020). *Clínica Universidad de Navarra*. Recuperado el 2022, de Arritmias cardíacas: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/arritmias-cardiacas>
- García Vicente, C. (2021). *Desarrollo de modelos de estiramiento y electromecánicos para evaluar el efecto de la dilatación auricular sobre el establecimiento de la fibrilación auricular*. <https://riunet.upv.es:443/handle/10251/172689>
- Grandi, E., Pandit, S. V., Voigt, N., Workman, A. J., Dobrev, D., Jalife, J., & Bers, D. M. (2011). Human atrial action potential and  $Ca^{2+}$  model: sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. *Circulation research*, 109(9), 1055–1066. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.253955>.
- Gómez-Doblas, J. J. (abril de 2014). Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Revista española de cardiología*, 67(4), 259-269. doi:10.1016/j.rec.2013.07.014.
- Hmong. (s.f.). Obtenido de Modelo de Hodgkin y Huxley: [https://hmong.es/wiki/Hodgkin-Huxley\\_model](https://hmong.es/wiki/Hodgkin-Huxley_model)
- Hodking, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4), 500-544. doi:<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>.
- Hurlé, A., & Reyes, G. (abril-junio de 2010). Surgery for paroxysmal atrial fibrillation. *Cirugía cardiovascular*, 17(2), 181-187. doi:10.1016/S1134-0096(10)70113-3.

- Javier. (s.f.). *Paradigmia*. Obtenido de Estructura y capas del corazón: <https://paradigmia.com/curso/anatomia-humana/modulos/el-corazon/temas/capas-del-corazon/>
- Koivumäki, J. (2011). Impact of Sarcoplasmic Reticulum Calcium Release on Calcium Dynamics and Action Potential Morphology in Human Atrial Myocytes: A Computational Study. *PLoS Computational Biology*, 7(1): e1001067. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001067>.
- Larraitz Gaztañaga, F. E. (febrero de 2012). Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. *Revista española de cardiología*, 65(2), 174-185. doi: 10.1016/j.rec.2011.09.020 .
- Maleckar, M. M. (21 de octubre de 2009). Electrotonic Coupling between Human Atrial Myocytes and Fibroblasts Alters Myocyte Excitability and Repolarization. *97*(8), 2179–2190. doi: 10.1016/j.bpj.2009.07.054.
- Mayo Clinic. (14 de diciembre de 2021). *Mayo clinic*. Obtenido de Fibrilación auricular: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/atrial-fibrillation/symptoms-causes/syc-20350624>
- My EKG. (s.f.). Obtenido de Fibrilación auricular: <https://www.my-ekg.com/arritmias-cardiacas/fibrilacion-auricular.html>
- Nodo *atrioventricular*. (s.f.). Obtenido de AEEC: <https://www.enfermeriaencardiologia.com/descriptores/nodo-atrioventricular/>
- Noriega, M. J. (12 de junio de 2017). *OCW*. Obtenido de Tema 2. Propiedades eléctricas del corazón: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=534>
- Nygren, A. (1998). Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K<sup>+</sup> currents in repolarization. *Circulation research*, 82(1), 63-81. doi: <https://doi.org/10.1161/01.res.82.1.63>.
- ONU. (s.f.). *United Nations*. Obtenido de Objetivos de desarrollo sostenible: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
- ONU. (s.f.). *United Nations*. Obtenido de Objetivos de desarrollo sostenible: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/education/>
- ONU. (s.f.). *United Nations*. Obtenido de Objetivos de desarrollo sostenible: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/infrastructure/>
- Portal Farma. (s.f.). Obtenido de Análisis de los costes asociados al tratamiento de la fibrilación auricular no valvular: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2014/2/19/64999.pdf>
- Potencial de acción cardiaco*. (28 de mayo de 2022). Obtenido de Itaca: <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>
- Richart, J. A. (enero de 2017). *Fibrilación auricular, uno de los tipos más comunes de arritmia*. Obtenido de Top doctors: <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/fibrilacion-auricular-uno-de-los-tipos-mas-comunes-de-arritmia>
- Serrano, C. (23 de mayo de 2022). *Capas del corazón*. Obtenido de kenhub: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/capas-del-corazon>
- Serrano, C. (26 de abril de 2022). *Pericardio*. Obtenido de kenhub: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/pericardio-es>
- Spiegato*. (s.f.). Obtenido de ¿Qué es el endocardio?: <https://spiegato.com/es/que-es-el-endocardio>
- Such, Luis (2019). Tema 15. Actividad eléctrica cardiaca y ECG. Morfología y función del cuerpo humano. Grado Ingeniería Biomédica. Universidad de Valencia.
- Tamargo, J., & Delpón, E. (s.f.). *FBBVA*. Obtenido de La fibrilación auricular: [https://www.fbbva.es/microsites/salud\\_cardio/mult/fbbva\\_libroCorazon\\_cap46.pdf](https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap46.pdf)
- Tortosa, A. (2015). Sistema cardiovascular: anatomía. En C. O. BARCELONA. Universidad de Cantabria. (s.f.). *Anatomía cardiaca: El pericardio*. Obtenido de OPW: <https://grupos.unican.es/apoptosis/corazon/Pericardio.htm>

- Valenzuela, P. (25 de mayo de 2015). *Retículo sarcoplásmico*. Obtenido de G-SE: <https://g-se.com/reticulo-sarcoplasmico-bp-O57cfb26e82c6a>
- Wikiwand. (s.f.). Obtenido de Método de los elementos finitos: [https://www.wikiwand.com/es/Método\\_de\\_los\\_elementos\\_finitos](https://www.wikiwand.com/es/Método_de_los_elementos_finitos)
- Wilhelms, M., Hettmann, H., Maleckar, M. M., Koivumäki, J. T., Dösel, O., & Seemann, G. (4 de enero de 2013). Benchmarking electrophysiological models of human atrial myocytes. *Frontiers in physiology*, 3, 487. doi: 10.3389/fphys.2012.00487.
- Zemzemi, N., Bernabeu, M. O., Saiz, J., & Rodriguez, B. (mayo de 2011). Simulating drug-induced effects on the heart: from ion channel to body surface electrocardiogram. *International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart*, 259-266.

# PRESUPUESTO

En el presupuesto del Trabajo de Fin de Grado se estima aproximadamente el coste total del estudio realizado incluyendo gastos de mano de obra, los de las herramientas y los costes de la maquinaria empleada.

## 1. Costes de mano de obra

Los costes de mano de obra corresponden al salario del personal involucrado en el proyecto. Para calcularlos se han incluido al estudiante de Ingeniería Biomédica, al doctor en dicha titulación y a dos doctorandos.

Los costes asociados a la base de cotización de la empresa son un 28.3%. Es decir, al sueldo de cada usuario se le han de añadir el 28.3% para la Seguridad Social.

- Coste estudiante ingeniero biomédico:

La jornada laboral son 40 horas a la semana con lo que se llega a 2080 horas/año. Aquí se ha de descontar 20 días de vacaciones y 15 días festivos.

$$\text{Horas trabajadas} = 2080 \text{ h/año} - (20+15) \cdot 7 = 1835 \text{ h/año}$$

El sueldo de un ingeniero biomédico es 1400€ al mes aproximadamente y a esto hay que sumarle el 28.3% que se queda en 898.1 € al mes ha de pagar la empresa.

$$\text{Coste unitario}_{\text{ingeniero biomédico}} = \frac{1796,2 \text{ €/mes}}{1835 \text{ h/año} \cdot \frac{1 \text{ año}}{12 \text{ meses}}} = 11,75 \text{ €/h}$$

- Coste doctor en Ingeniería Biomédica:

Las horas trabajadas serán las de una jornada laboral completa: 1835 h/año. Teniendo en cuenta que el sueldo de un doctor es de 2800€/mes, se le ha de añadir el 28.3%: 3592.4 €/mes

$$\text{Coste unitario}_{\text{doctor}} = \frac{3592,4 \text{ €/mes}}{1835 \text{ h/año} \cdot \frac{1 \text{ año}}{12 \text{ meses}}} = 23,5 \text{ €/h}$$

- Coste doctorandos en Ingeniería Biomédica

Suponiendo que las doctorandos trabajen 40 horas por semana, las horas trabajadas serán de 1835 al año. Si su sueldo es de 1300€ al mes, a la empresa le cuesta 1667.9 € al mes. El coste unitario será:

$$\text{Coste unitario}_{\text{doctorandos}} = \frac{1667,9 \text{ €/mes}}{1835 \text{ h/año} \cdot \frac{1 \text{ año}}{12 \text{ meses}}} = 10,91 \text{ €/h}$$

Tabla 14. Costes de mano de obra

Descripción	Unidad	Coste unitario	Cantidad	Coste total
Estudiante	€/h	11,74	300 h	3.522 €
Doctor	€/h	23,5	80 h	1.880 €
Doctorando 1	€/h	10,91	90 h	981,9 €
Doctorando 2	€/h	10,91	60 h	654,6 €
<b>Total</b>				<b>7.038,5 €</b>

## 2. Costes de ejecución

En esta sección se hablará de los costes de ejecución que incluye los materiales empleados en la elaboración del proyecto como por ejemplo los programas informáticos y el ordenador empleado por lo que se dividirá en costes de hardware y software. Los precios de cada recurso son los del año 2022. El factor de amortización se calcula como la división entre el periodo de uso entre la vida útil (en las mismas unidades) y el coste total es la multiplicación del coste unitario por la cantidad de recursos por el factor de amortización.

- Costes de hardware

Tabla 15. Costes de hardware

Descripción	Unidad	Coste unitario	Cantidad	Vida útil	Periodo de uso	Factor de amortización	Coste total
Ordenador MacBook Pro (2015)	€	1025	1	7 años	7 meses	7/84	85,42 €
<b>Total</b>							<b>85,42 €</b>

- Costes de software

Tabla 16. Costes de software

Descripción	Unidad	Coste unitario	Cantidad	Periodo de licencia	Periodo de uso	Factor de amortización	Coste total
Microsoft Office 365	€	72	1	12 meses	7 meses	7/12	42 €
Matlab R2020b	€	850	1	12 meses	7 meses	7/12	495,83€
Elvira	€	0	1	12 meses	4 meses	4/12	0 €
Paraview	€	0	1	12 meses	4 meses	4/12	0 €
FileZilla	€	0	1	12 meses	4 meses	4/12	0 €
<b>Total</b>							<b>537,83€</b>

### 3. Coste total

Para obtener el coste total se han de sumar los apartados anteriores: costes de mano de obra y costes de ejecución:

*Tabla 17. Suma de costes por apartados*

Coste	Unidad	Coste total
<b>Mano de obra</b>	€	7038,5
<b>De ejecución</b>	Hardware	85,42
	Software	537,83
		<b>7.661,75 €</b>

Por último, para calcular el presupuesto total se ha de aplicar un 12% de gastos generales, el 6% de beneficio industrial y el IVA al 21% al total.

*Tabla 18. Coste total del proyecto*

Descripción	Totales
<b>Coste total</b>	7.661,75 €
<b>Gastos generales</b>	919,41€
<b>Beneficios industriales</b>	459,71 €
<b>Suma</b>	<b>9.040,87 €</b>
<b>IVA</b>	1.898,58 €
<b>Suma total</b>	<b>10.939,45 €</b>

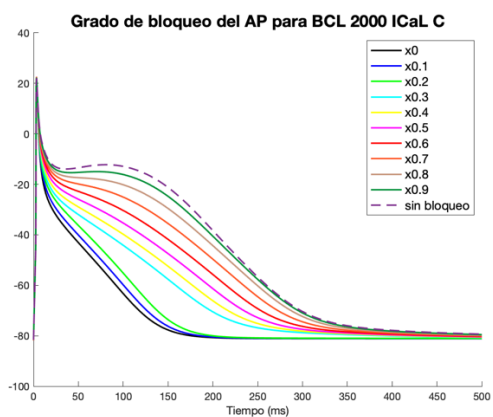
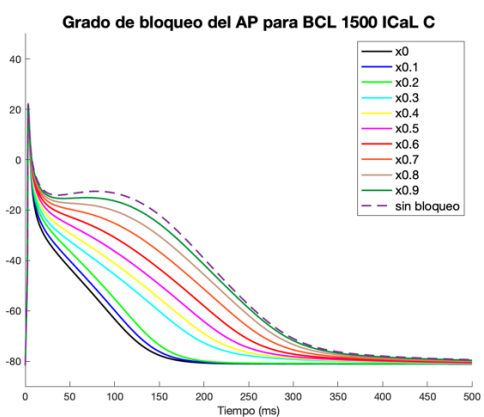
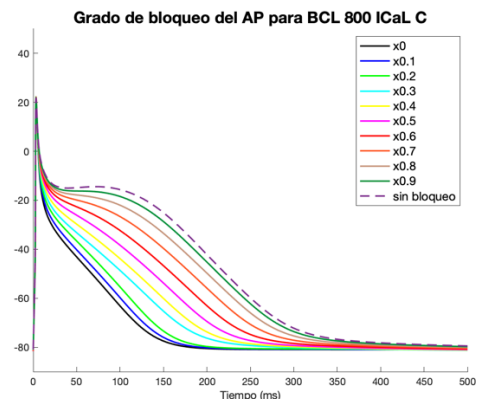
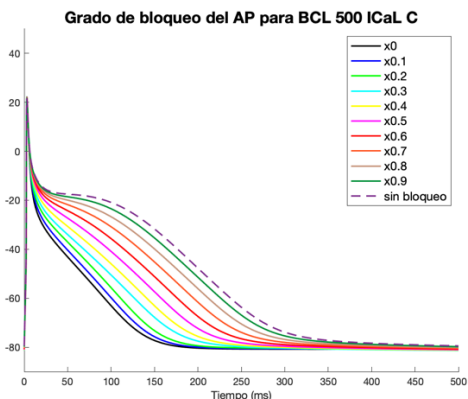
Por lo que para el Trabajo de Final de Grado se ha presupuestado un coste de 10.939,45 €

# ANEXO

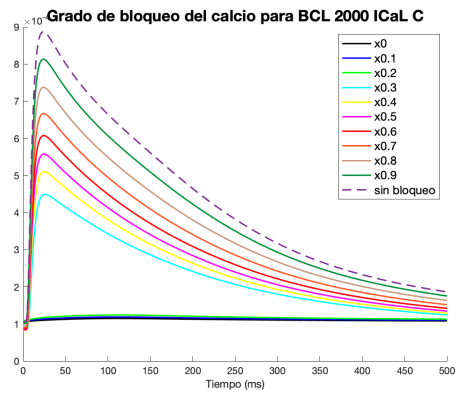
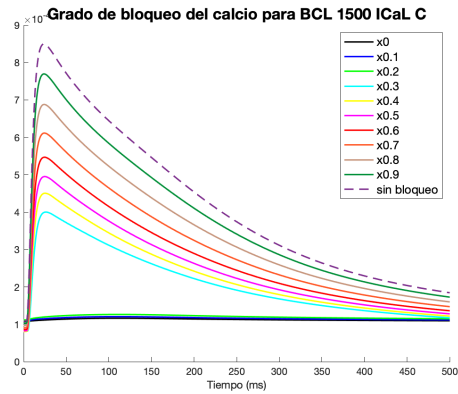
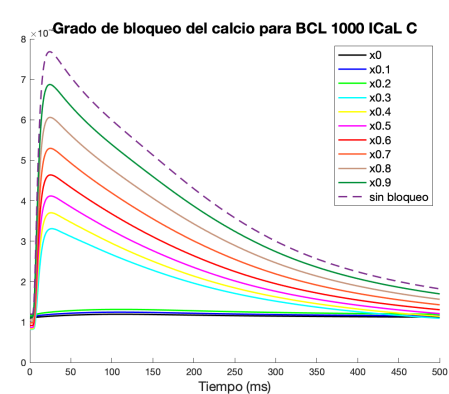
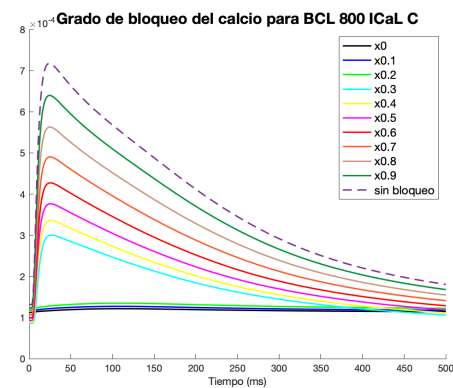
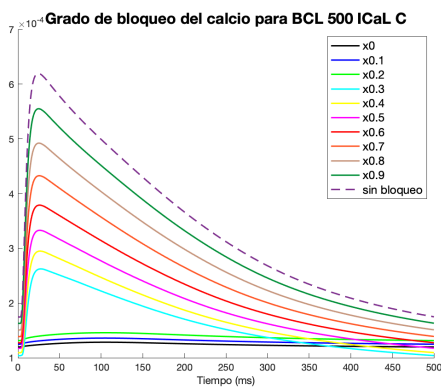
## GRADO DE BLOQUEO

### ICaL

#### Grado de bloqueo - potencial de acción

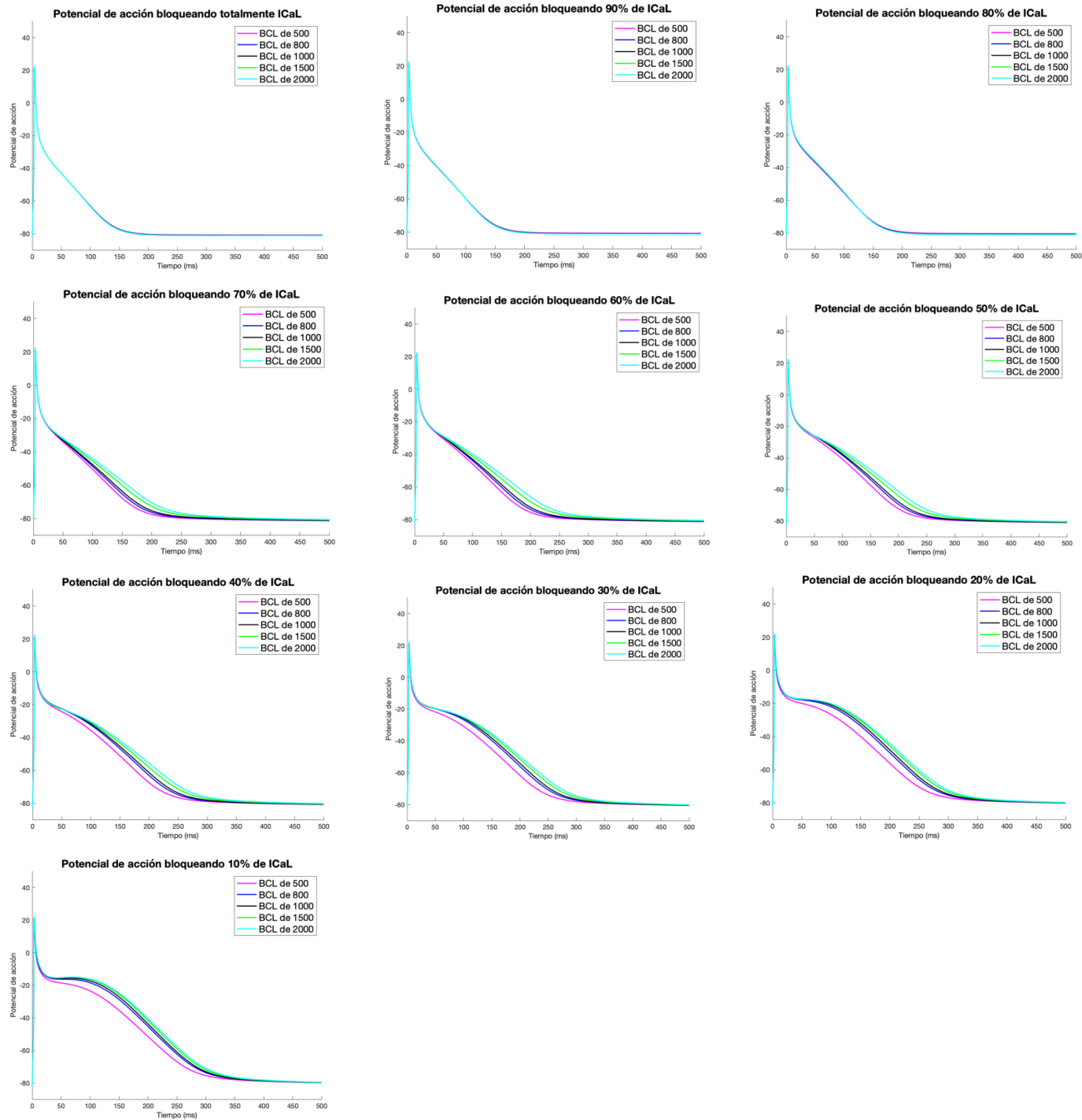


#### Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

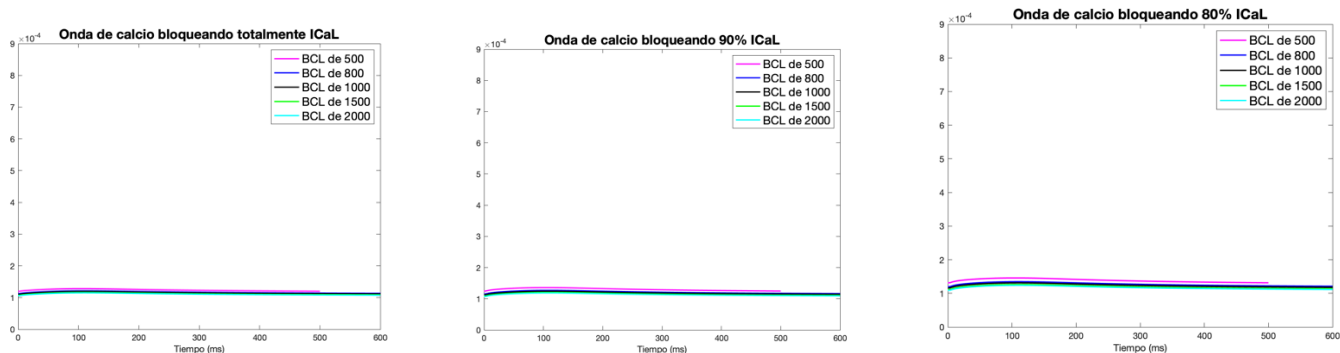


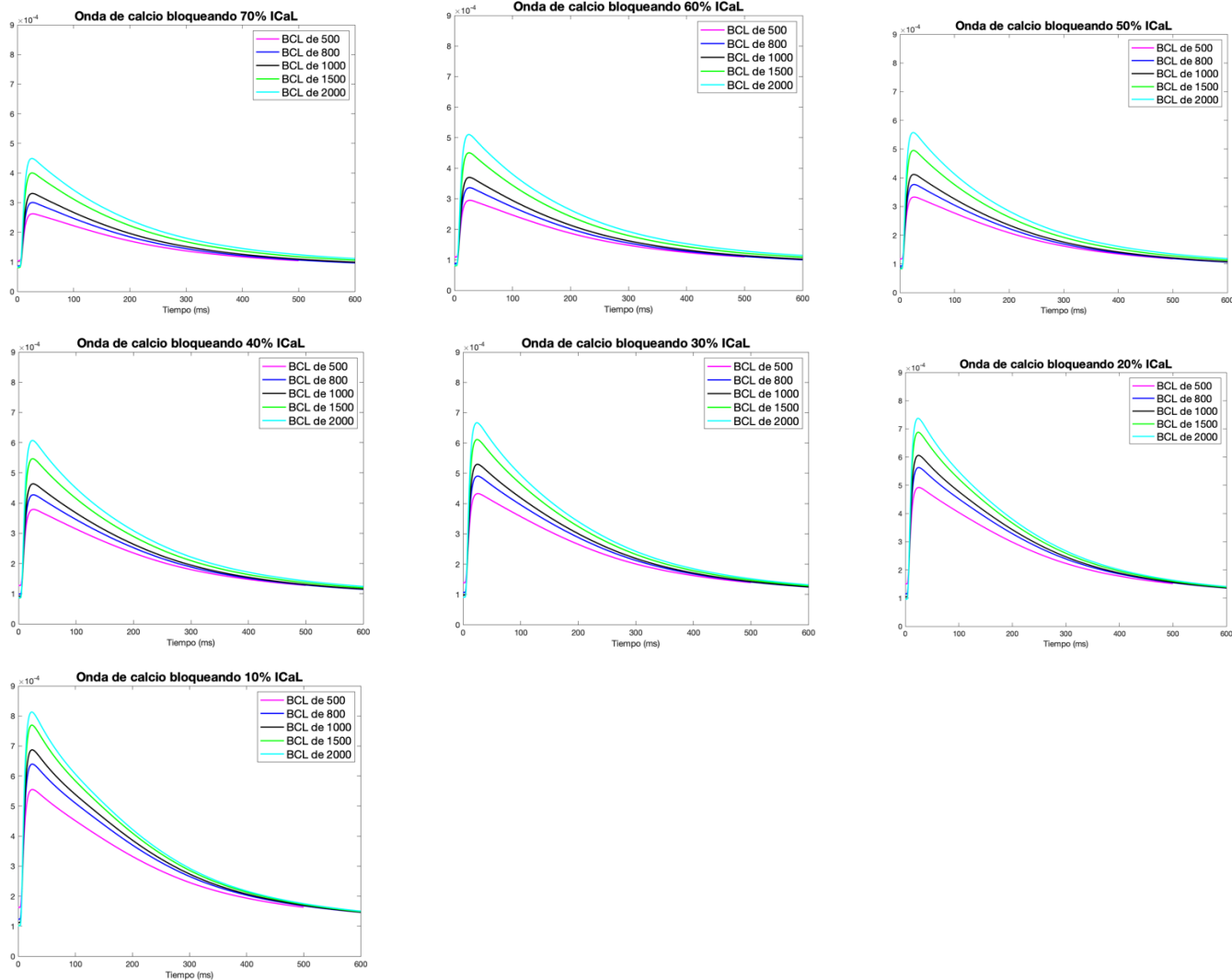


### Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

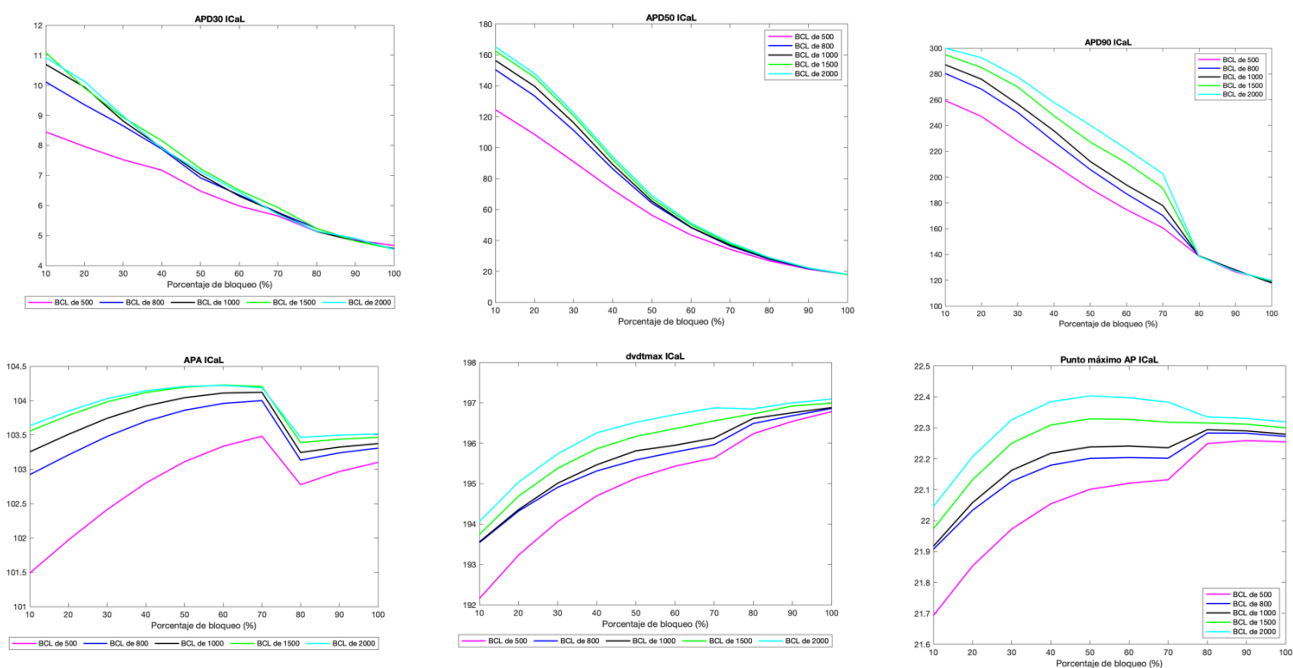


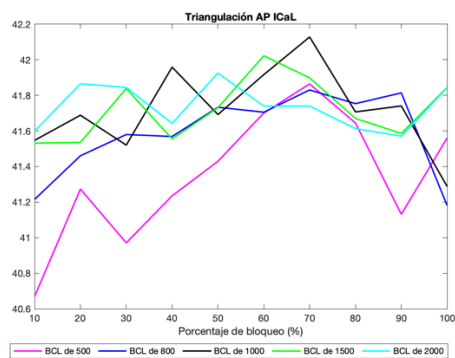
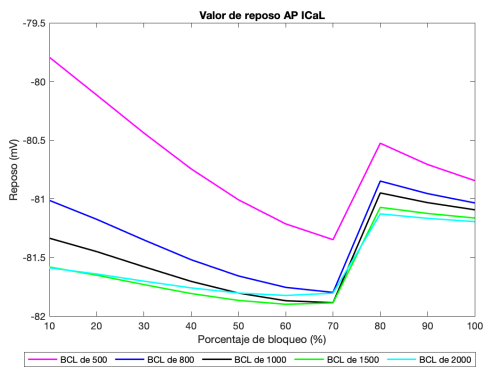
### Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



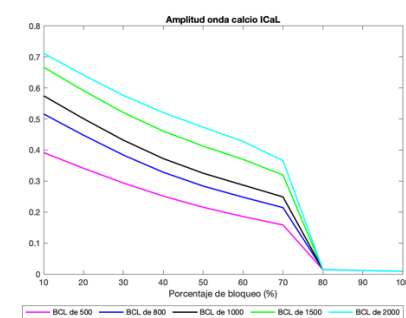
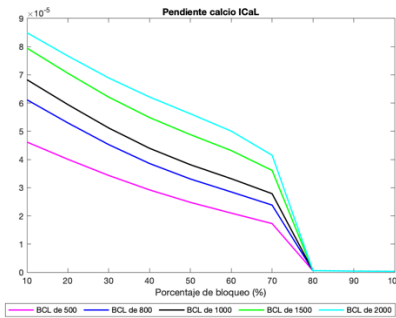
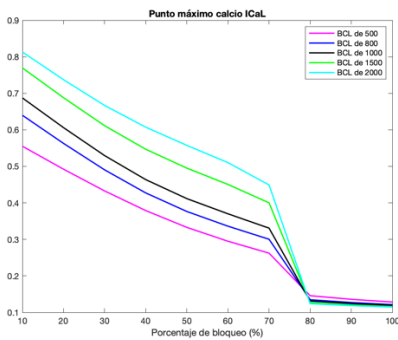
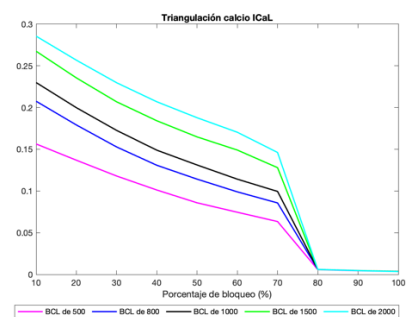
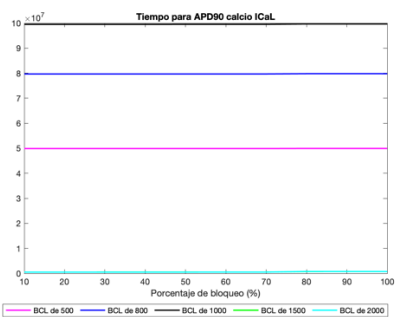
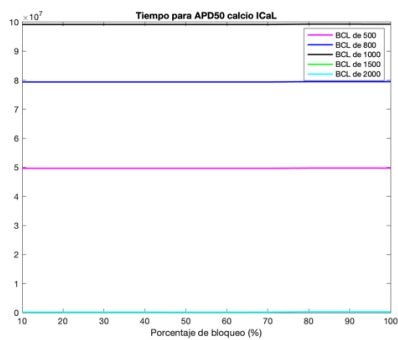


Biomarcadores - potencial de acción



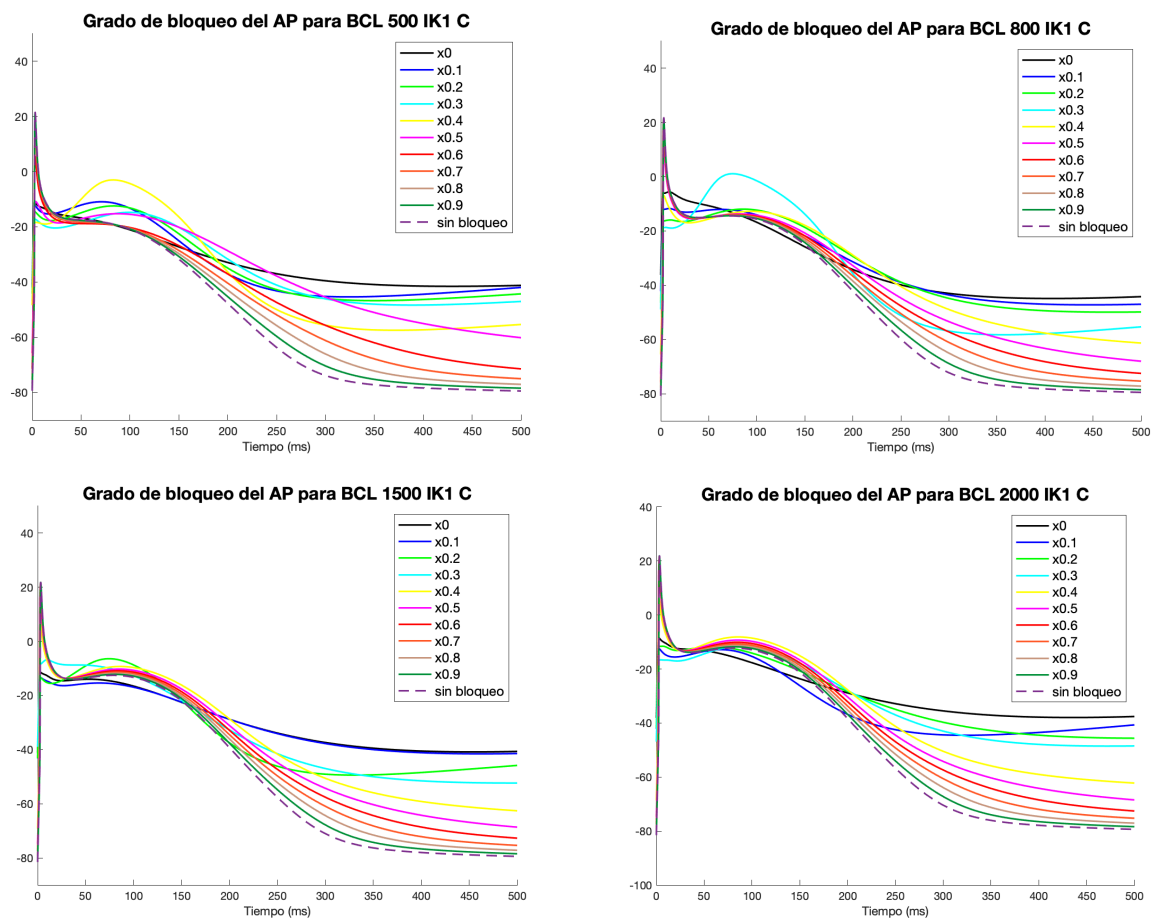


Biomarcadores - calcio

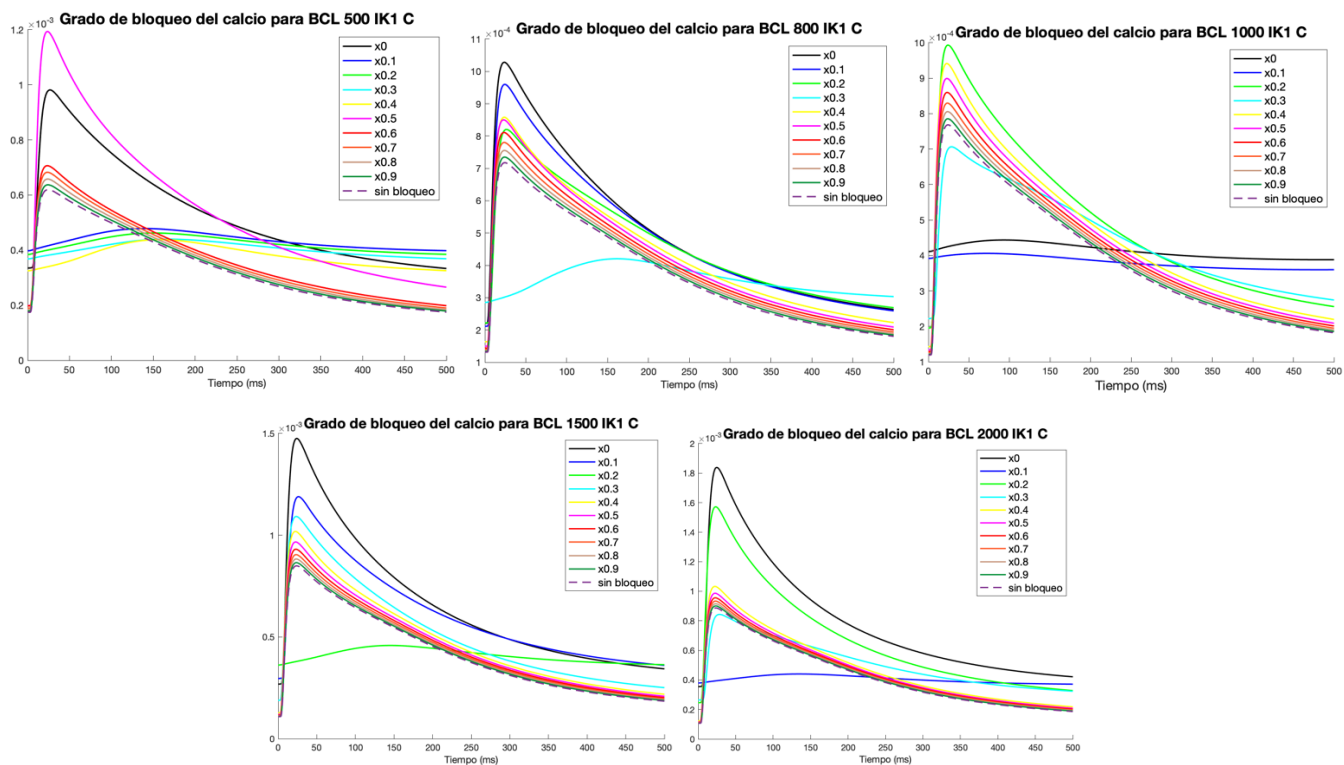


IK1

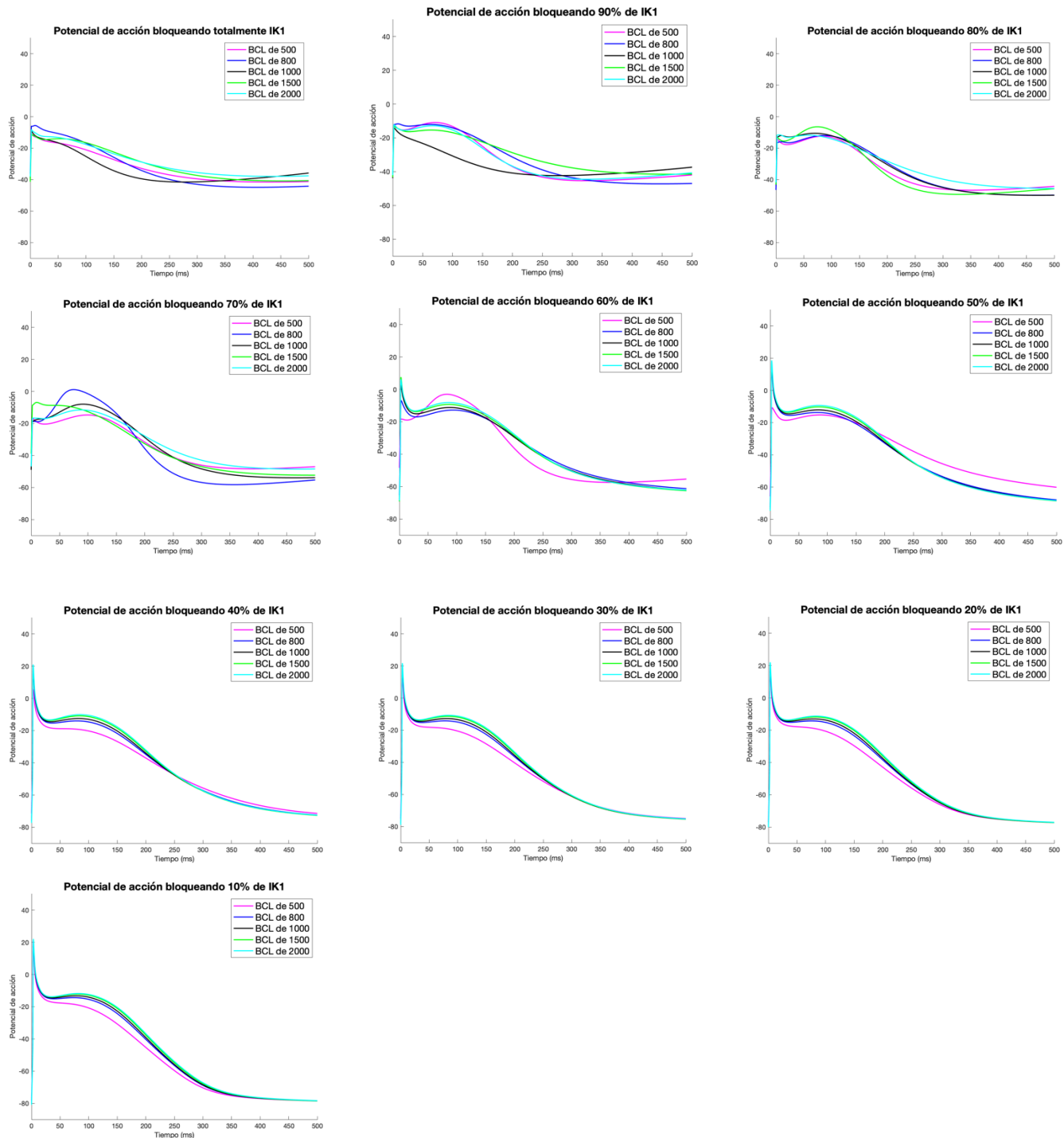
Grado de bloqueo - potencial de acción



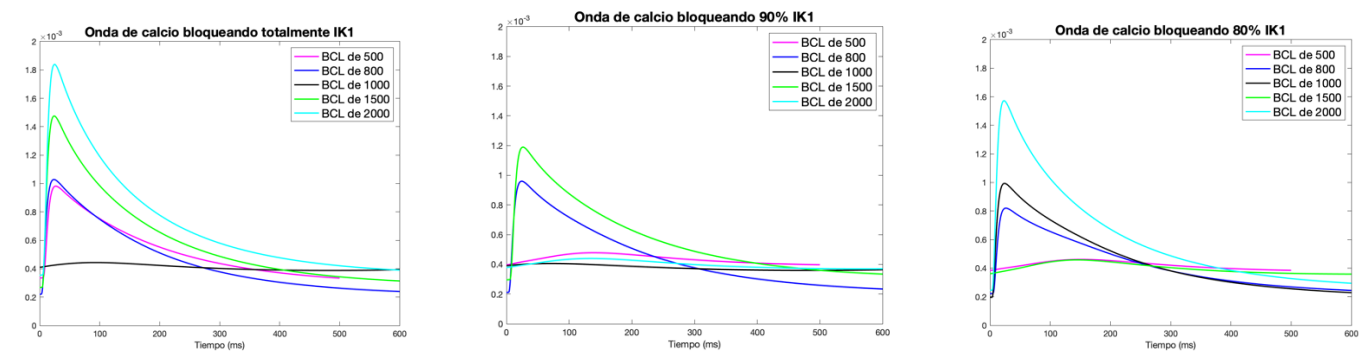
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

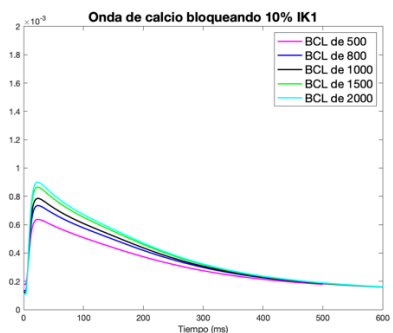
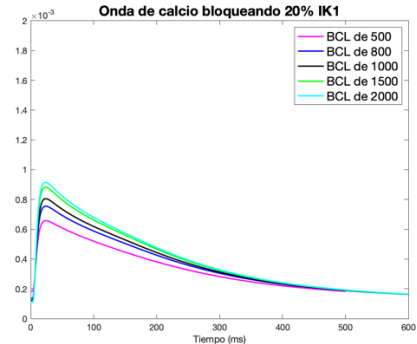
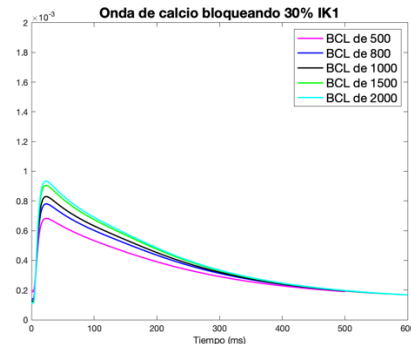
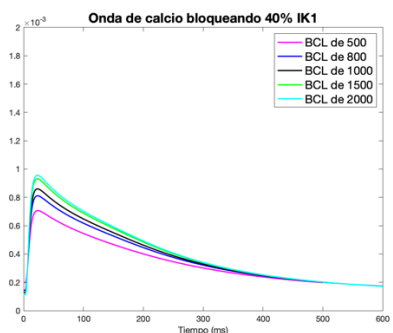
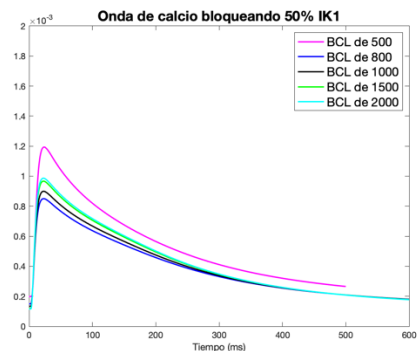
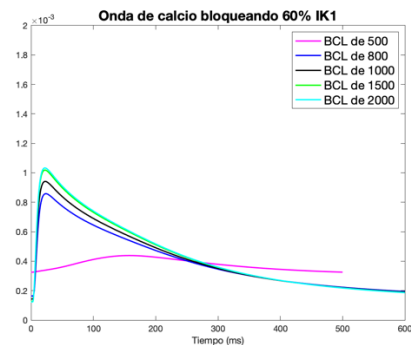
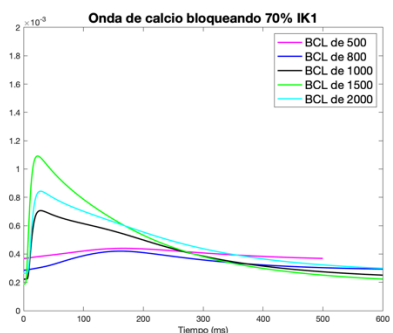


## Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

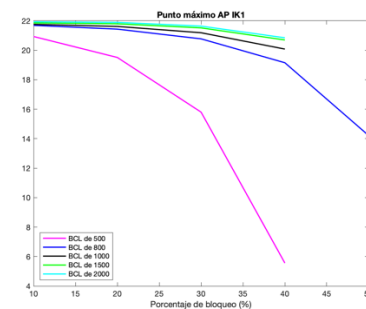
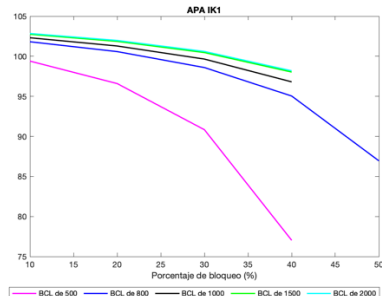
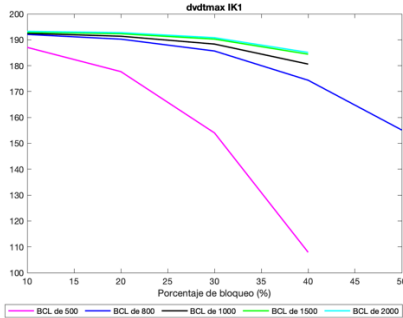
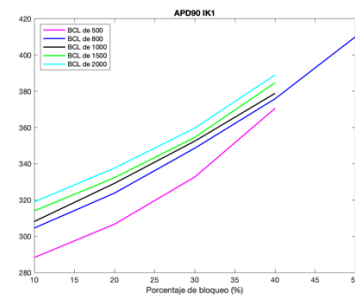
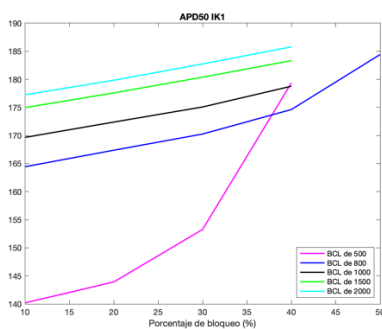
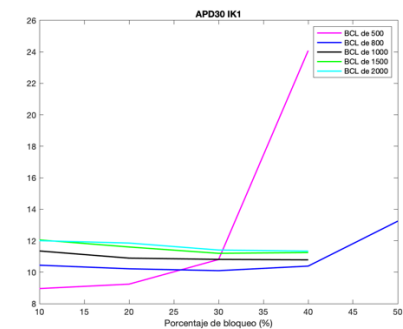


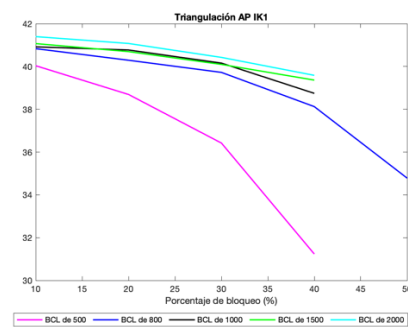
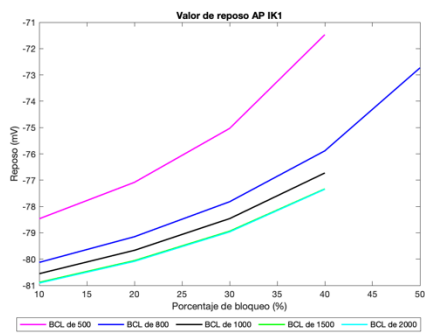
## Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



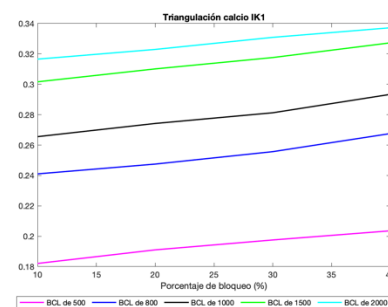
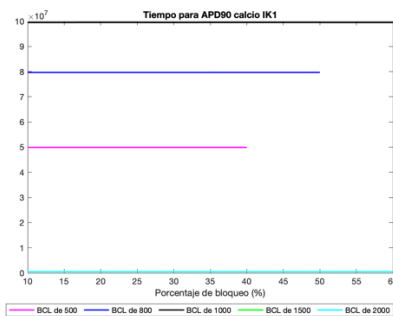
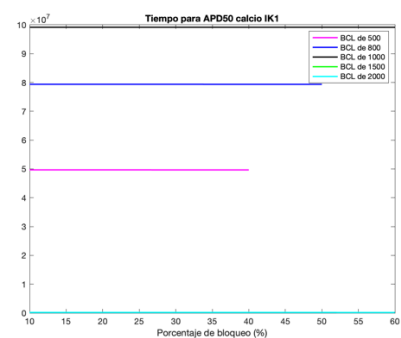
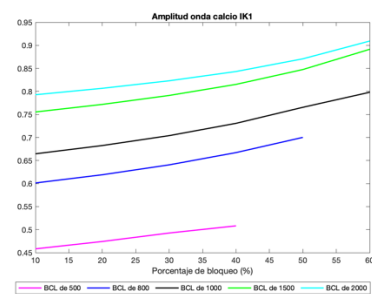
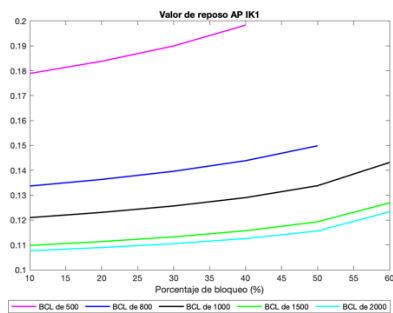
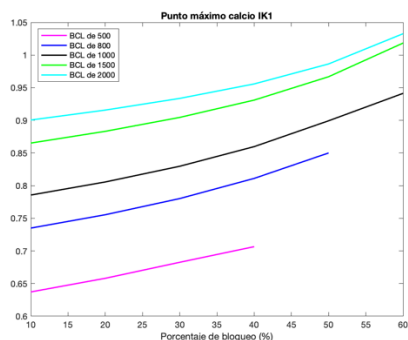


Biomarcadores - potencial de acción



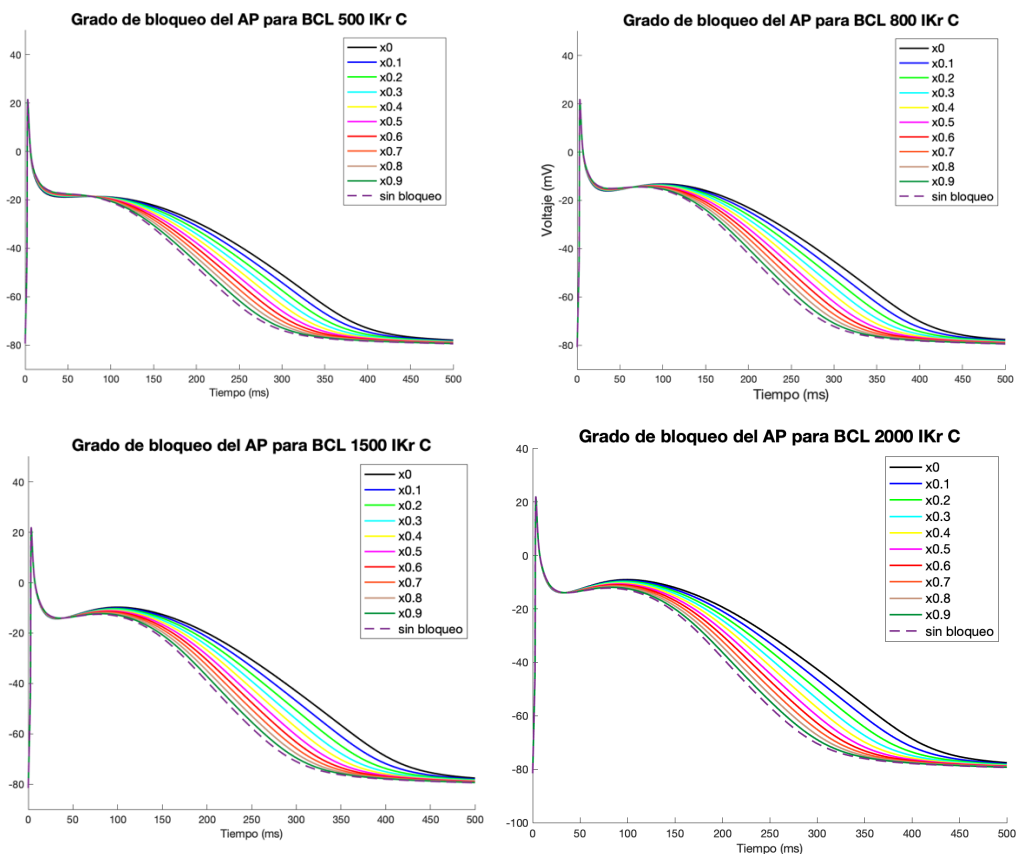


Biomarcadores - calcio

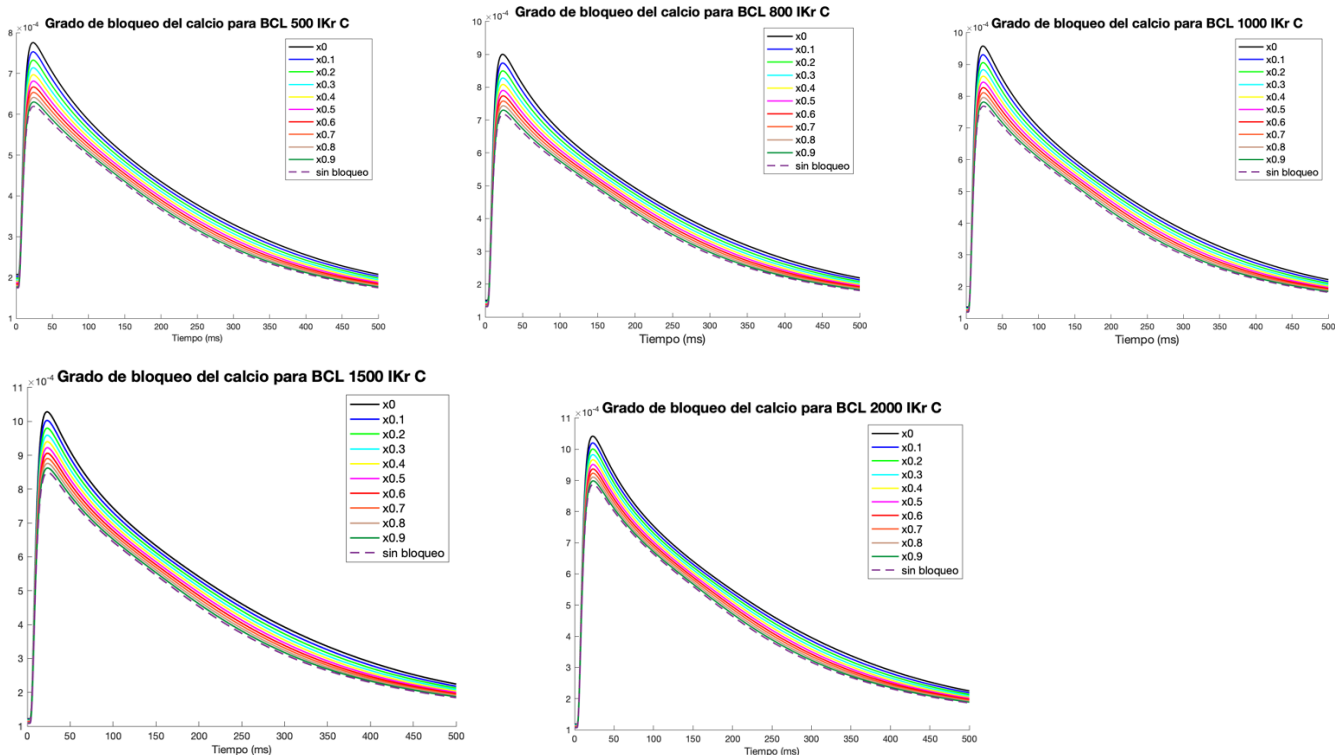


IKr

Grado de bloqueo - potencial de acción

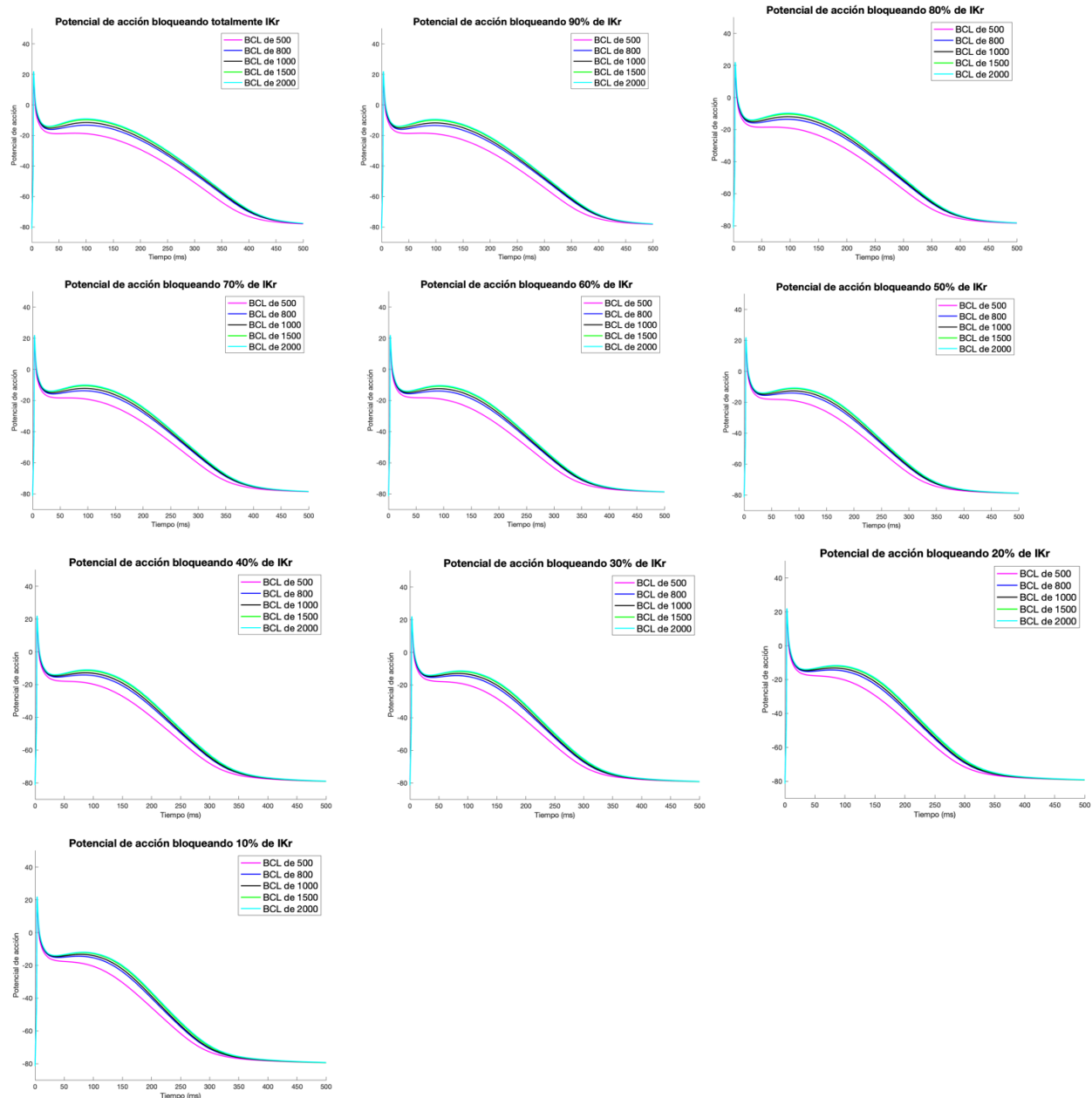


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

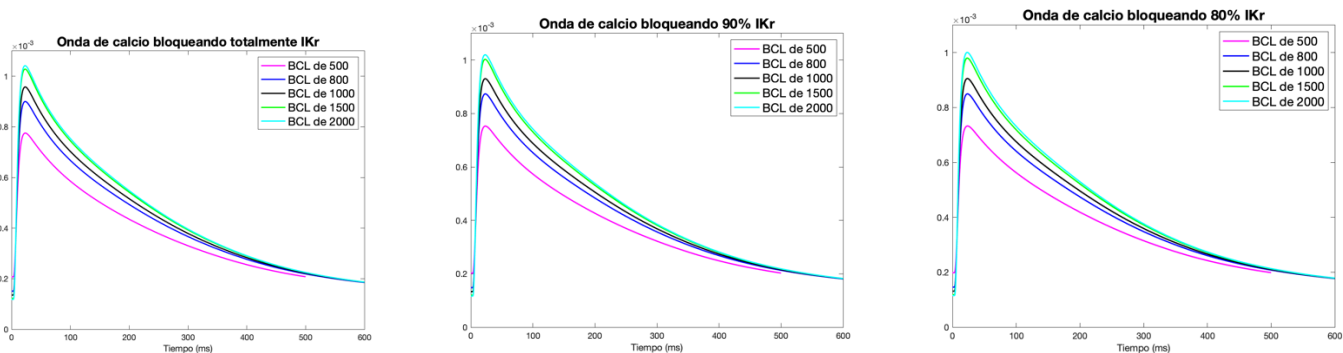


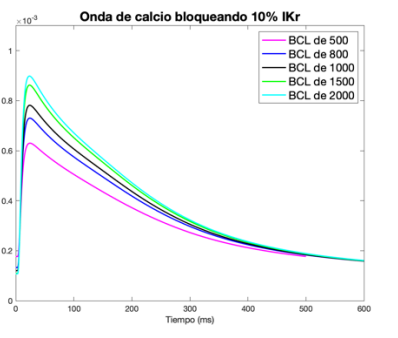
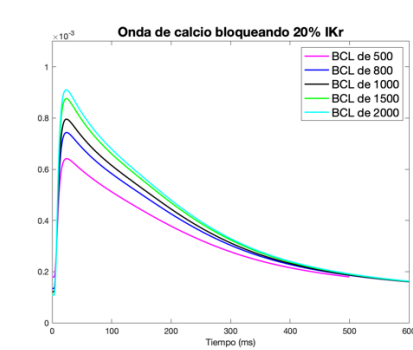
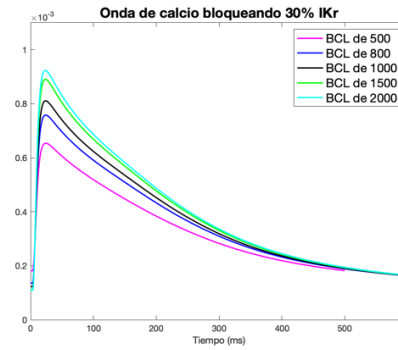
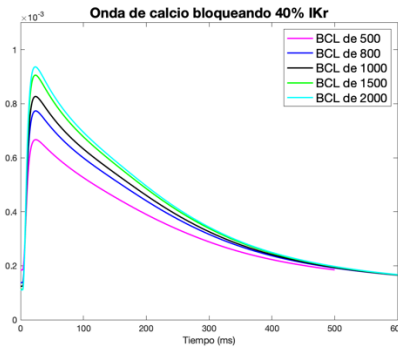
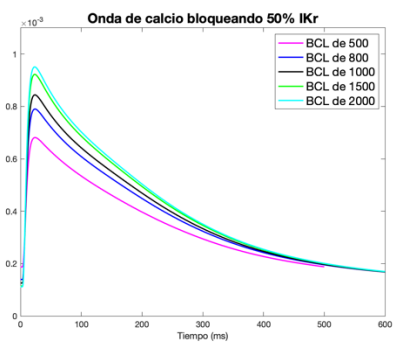
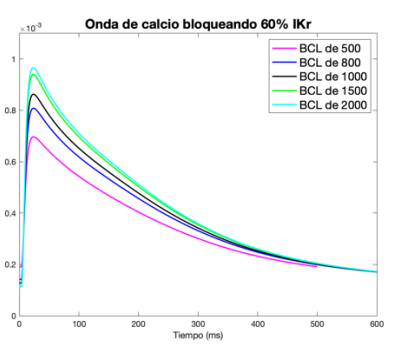
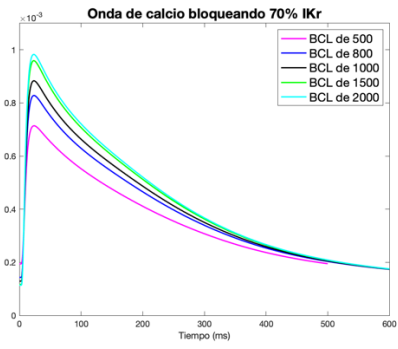


### Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

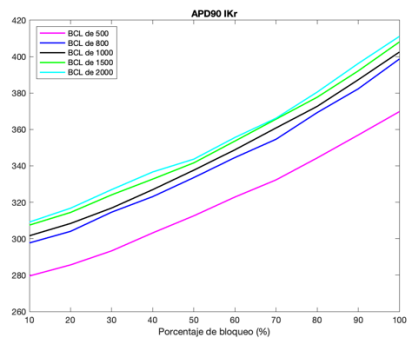
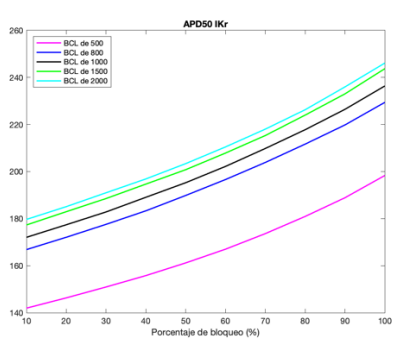
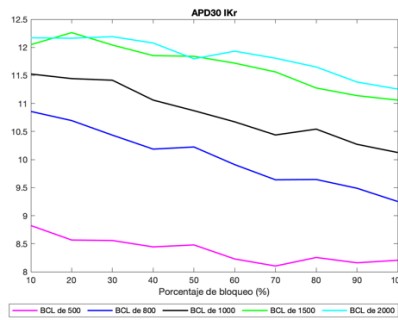


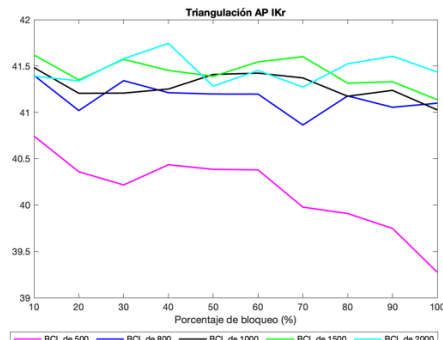
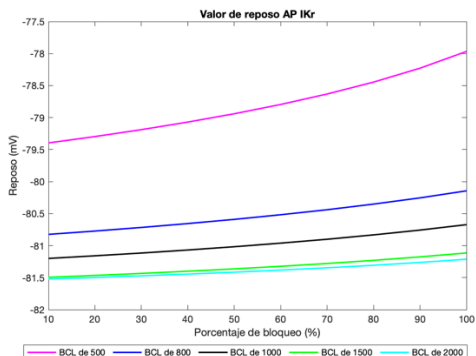
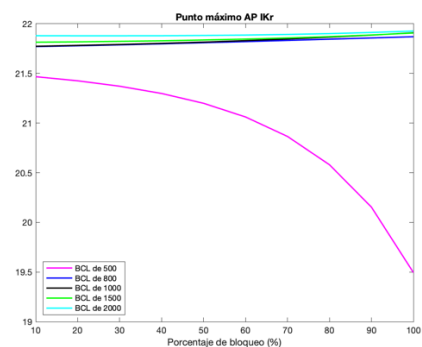
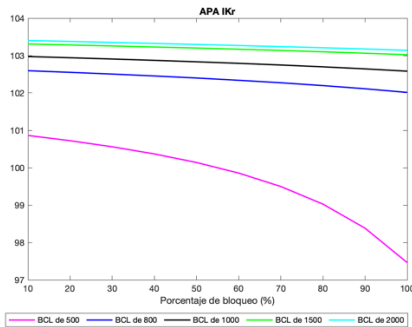
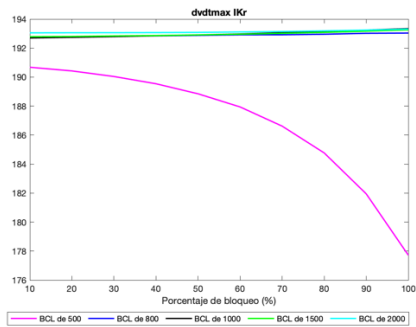
### Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



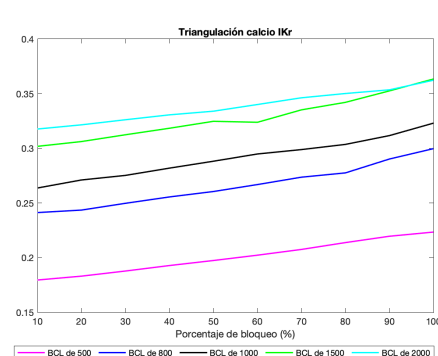
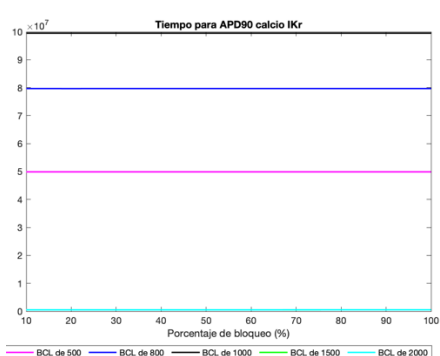
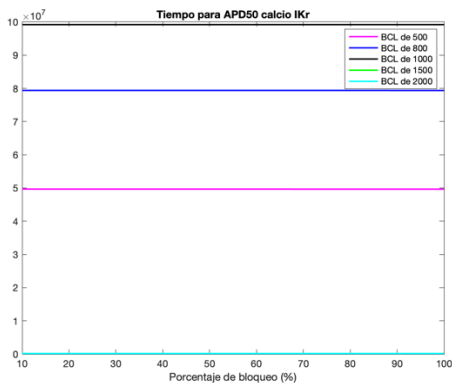
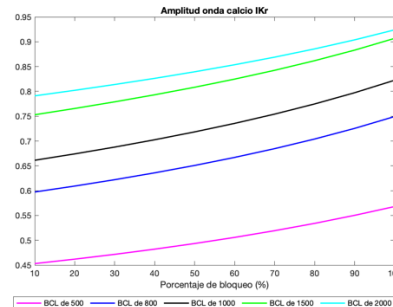
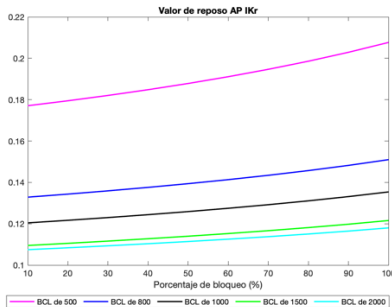
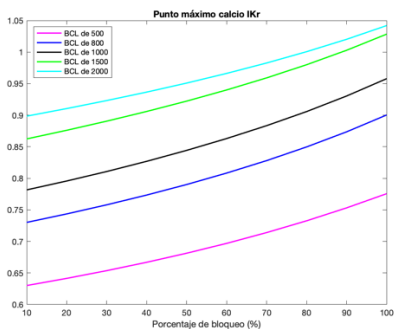


Biomarcadores - potencial de acción



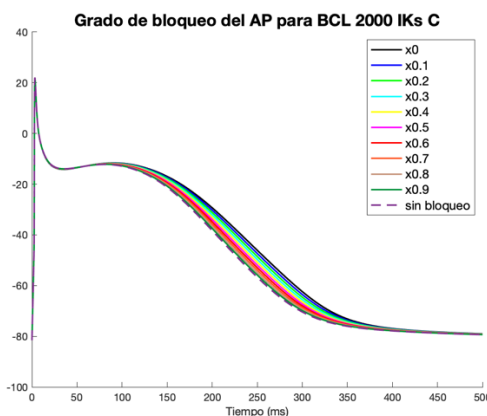
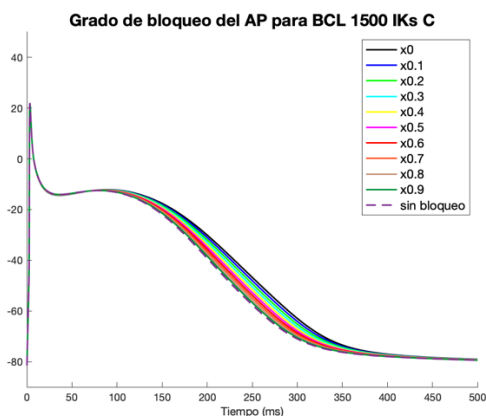
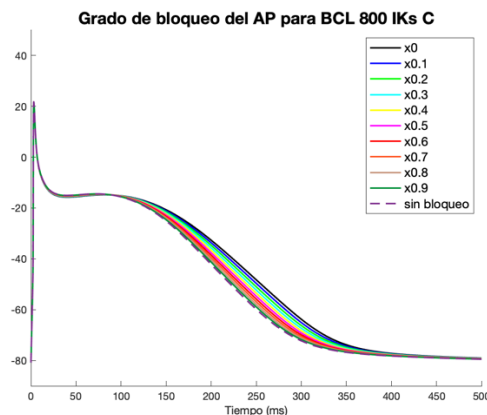
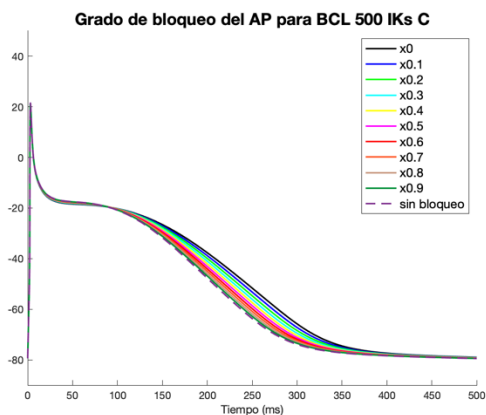


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

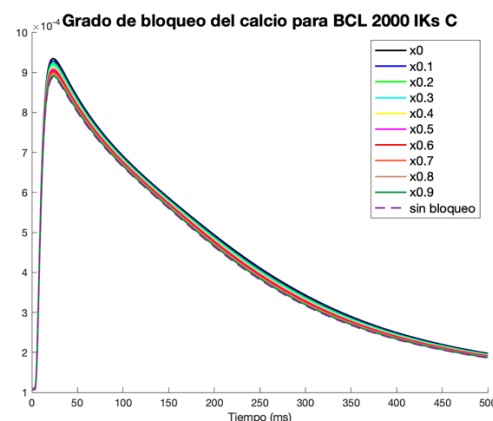
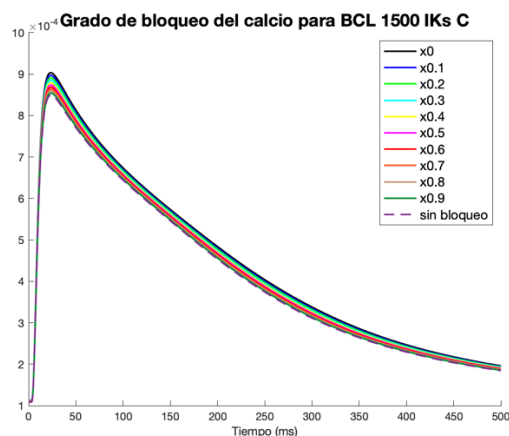
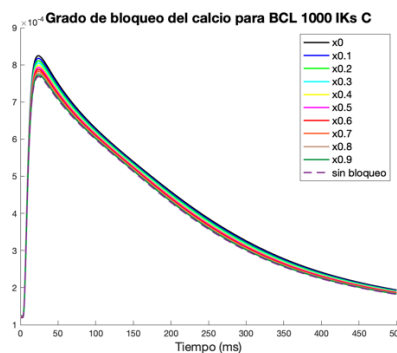
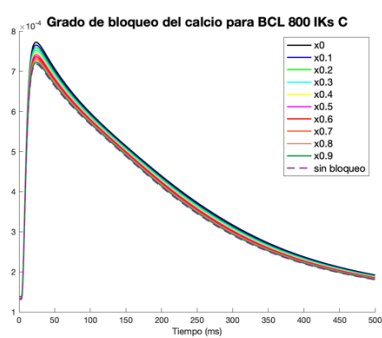
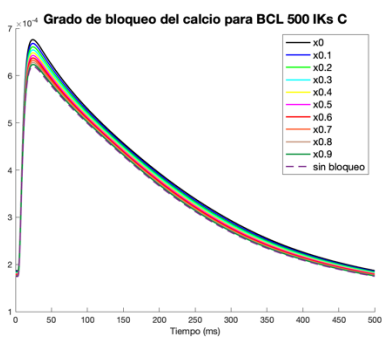


IKs

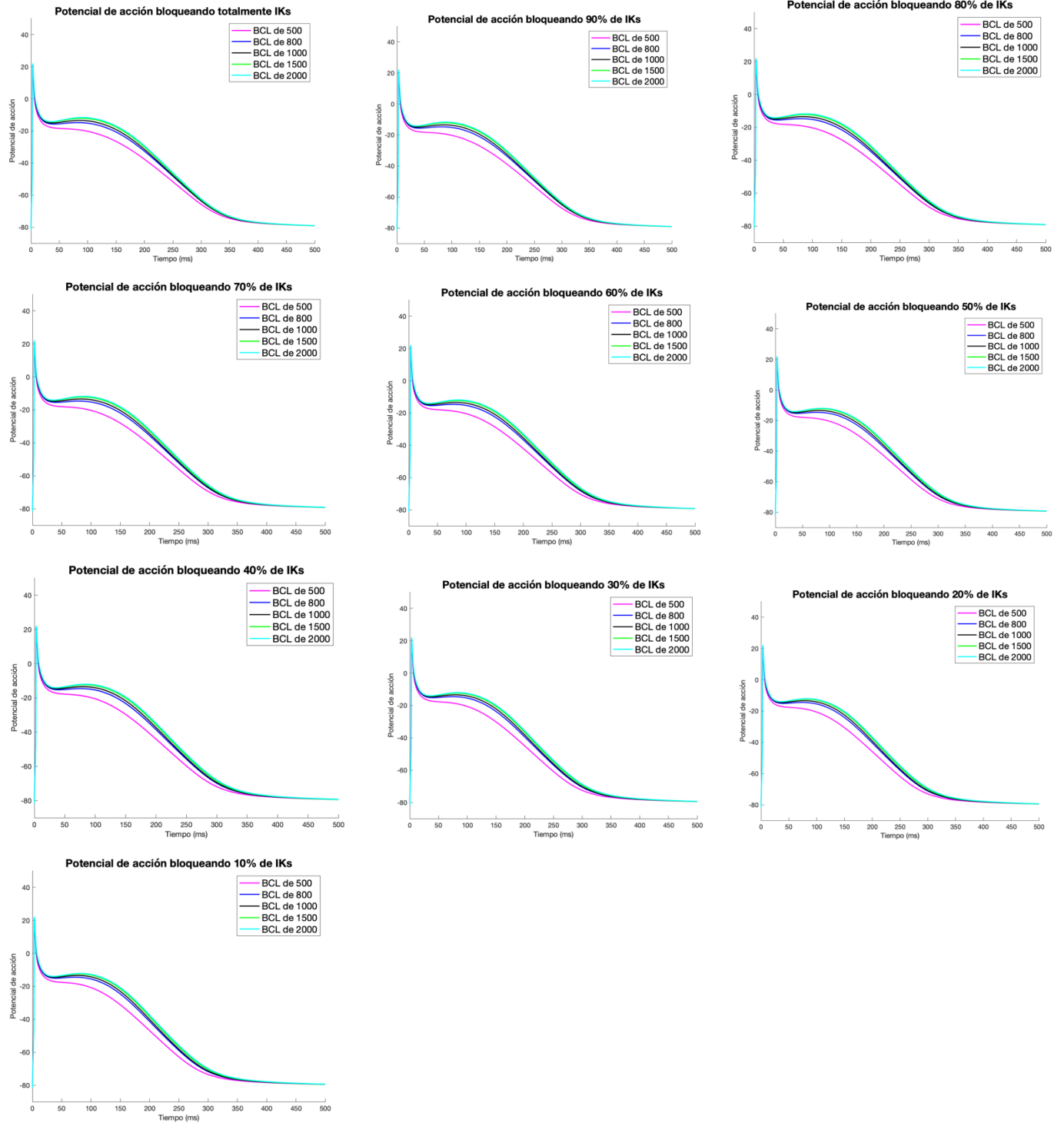
Grado de bloqueo - potencial de acción



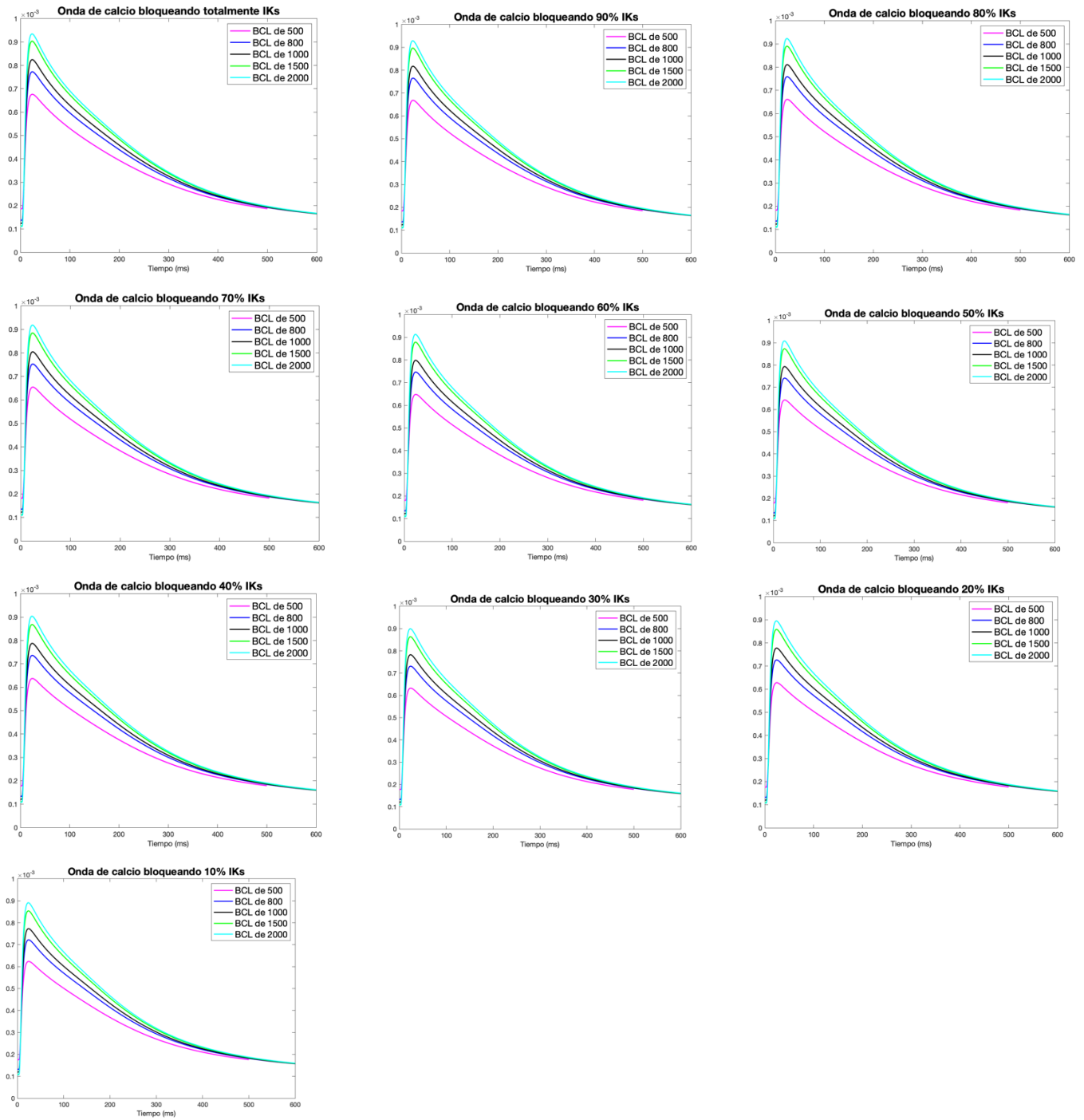
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular



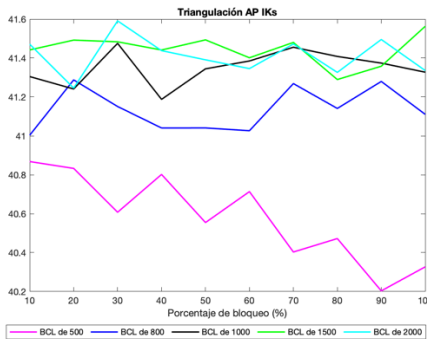
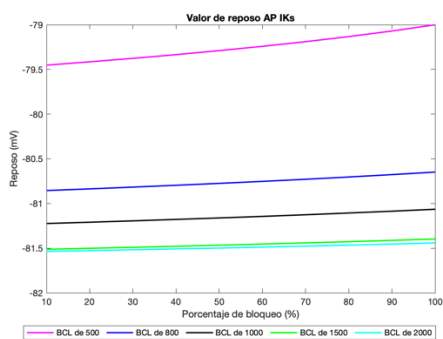
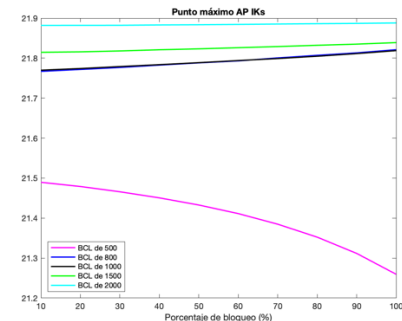
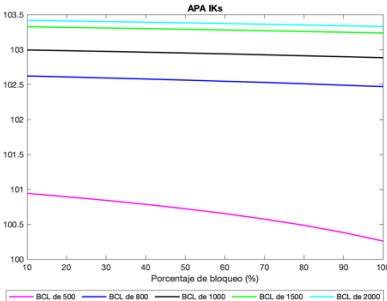
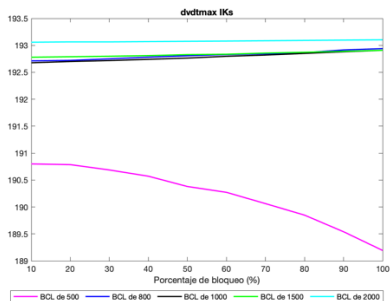
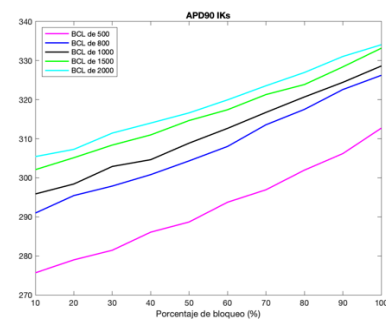
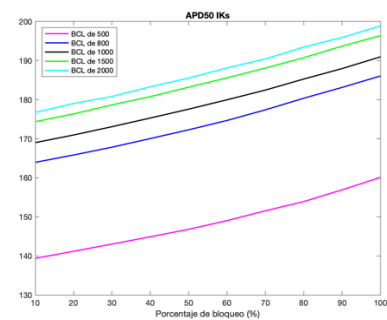
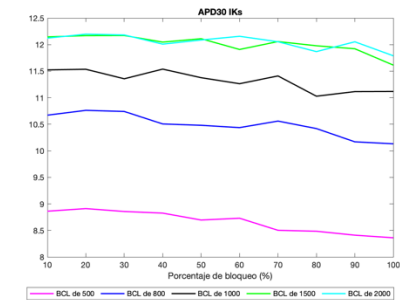
Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción



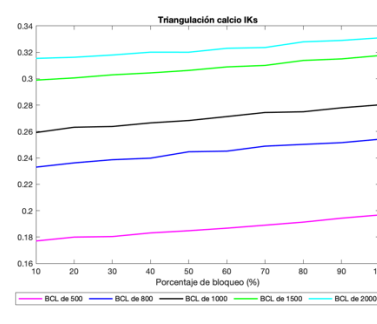
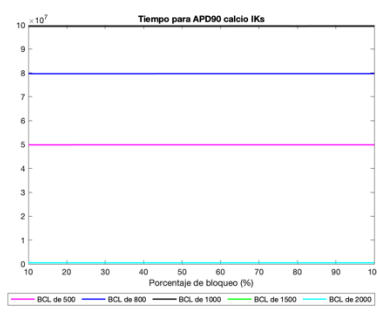
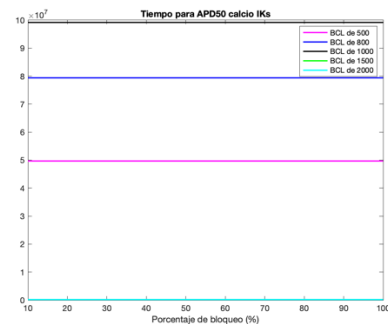
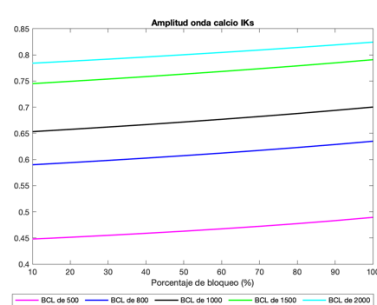
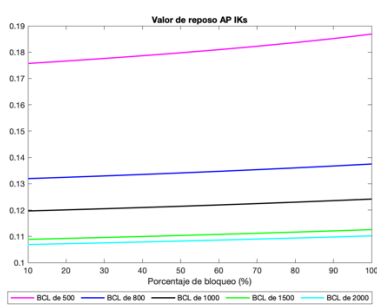
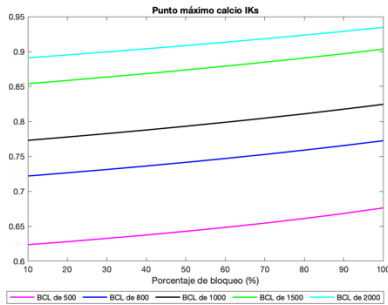
Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



Biomarcadores - potencial de acción

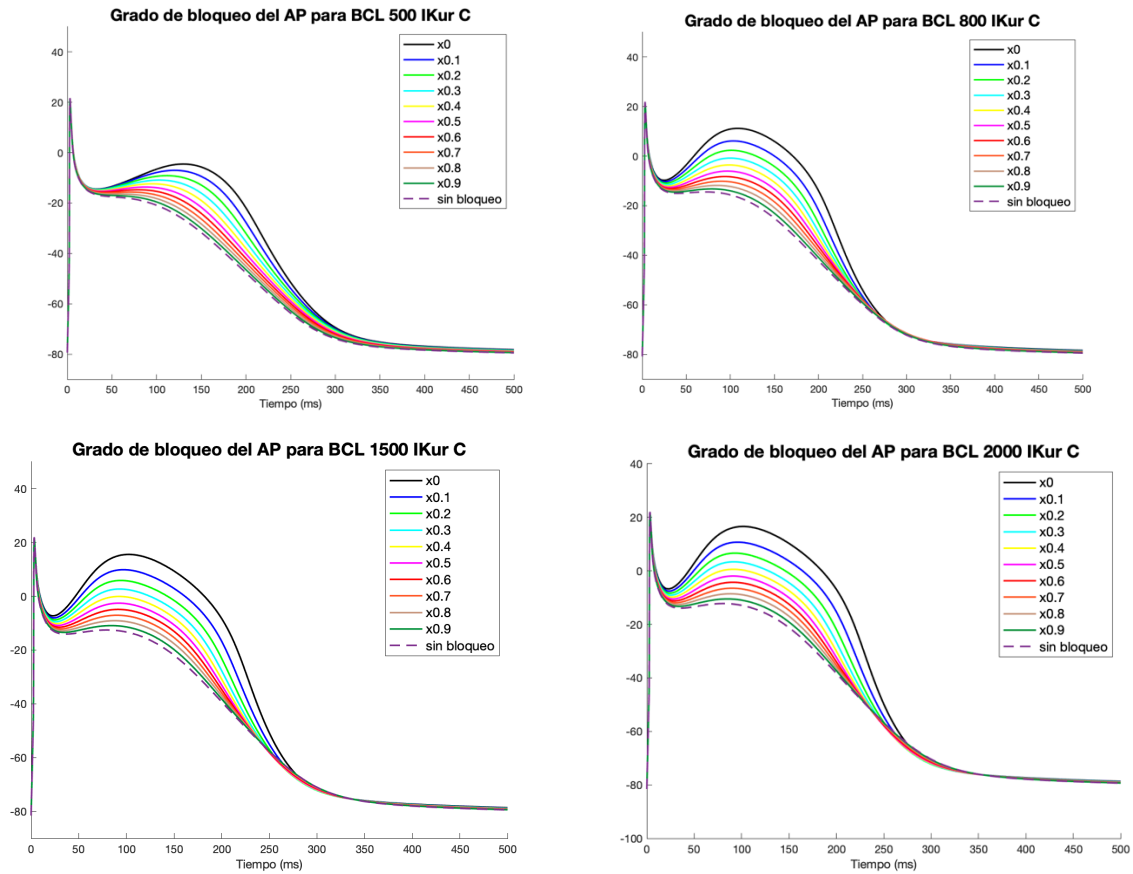


Biomarcadores - onda de calcio

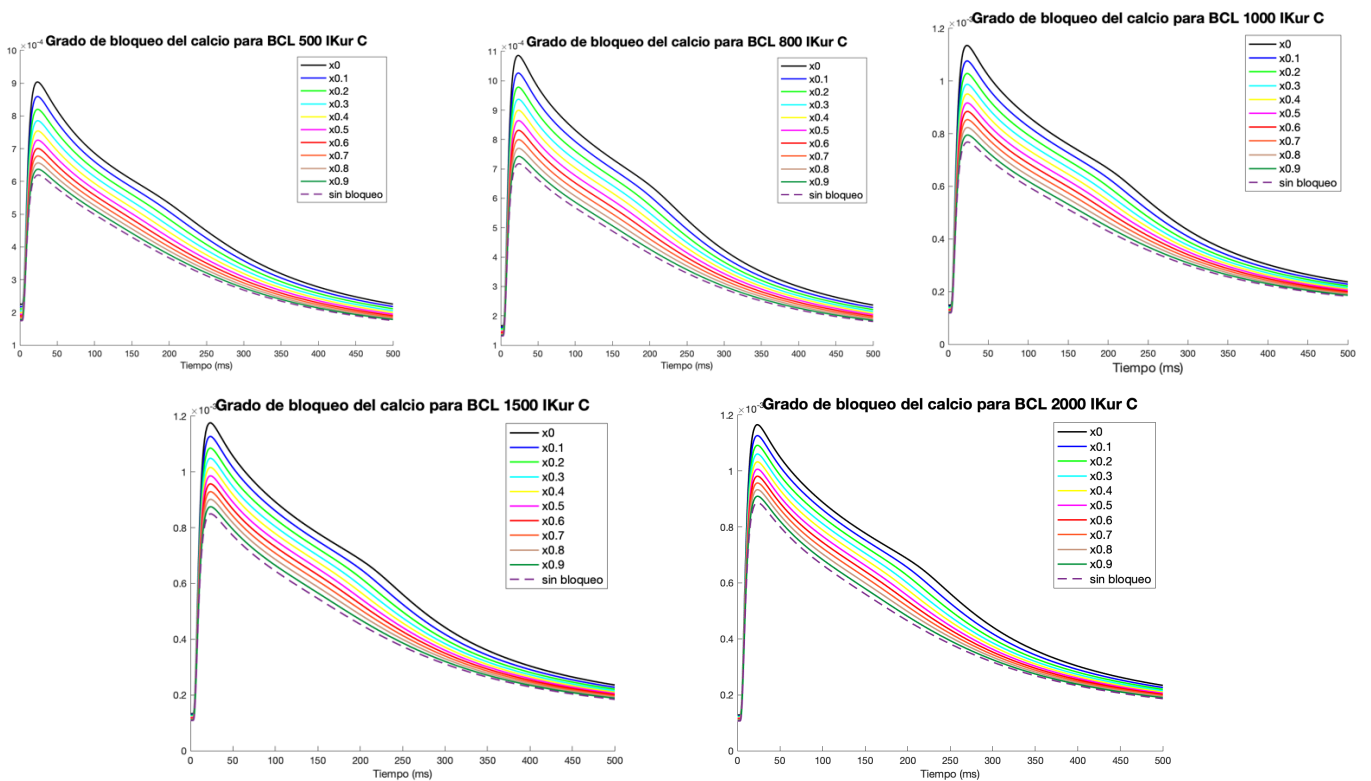


IKur

Grado de bloqueo - potencial de acción

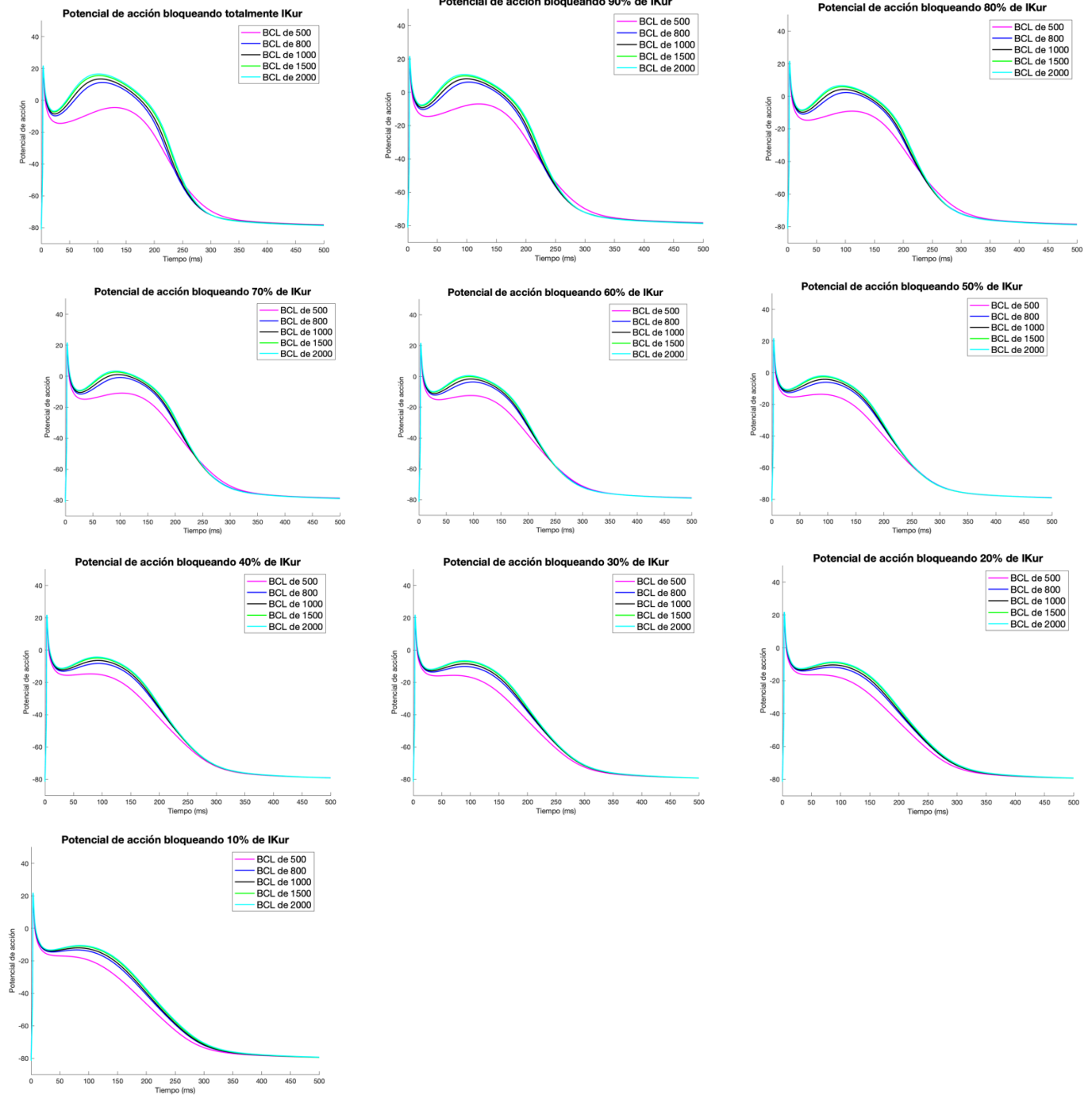


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

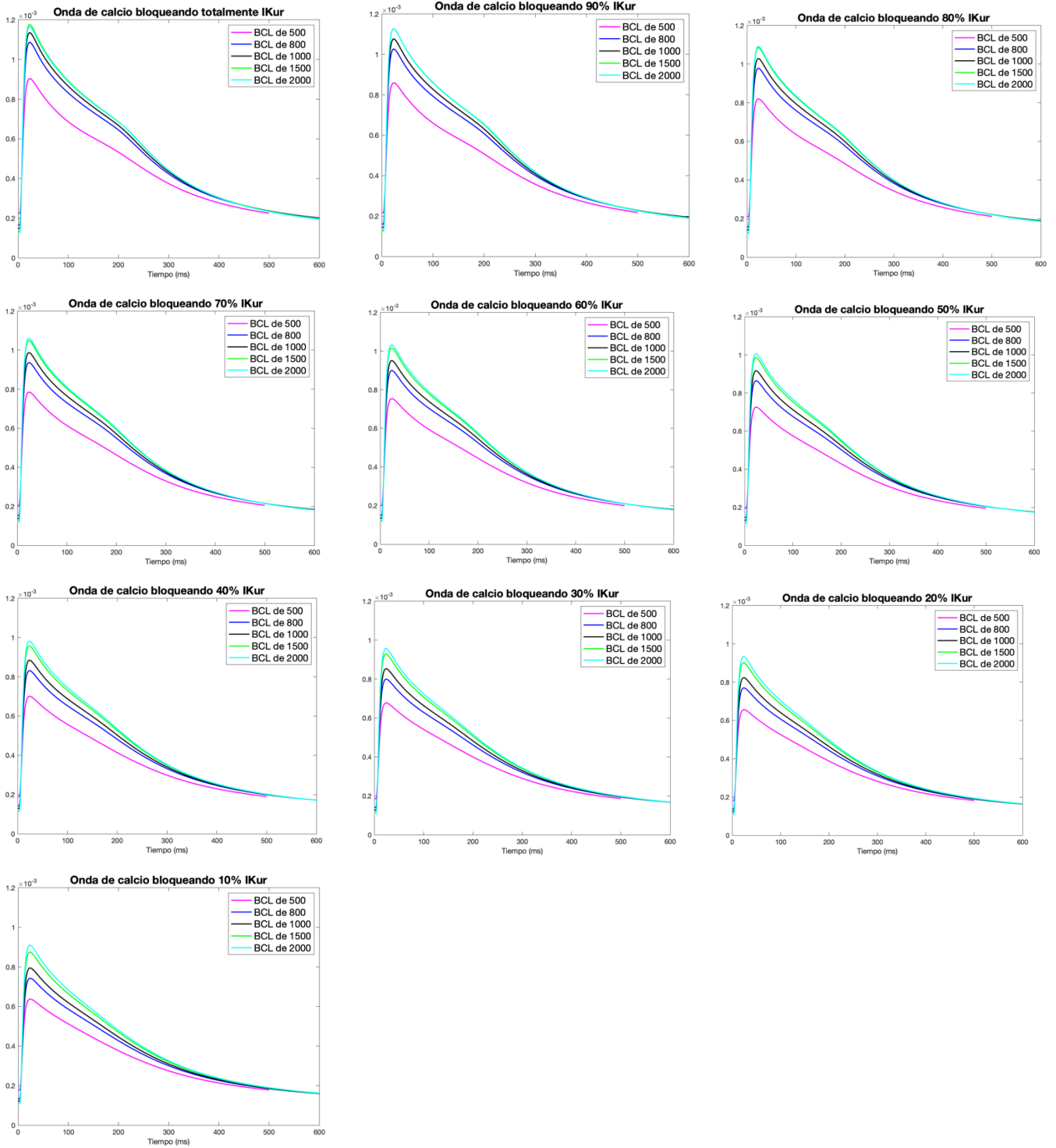




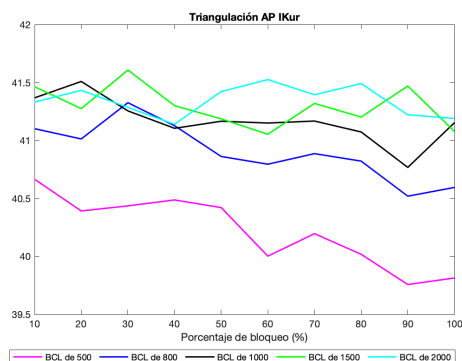
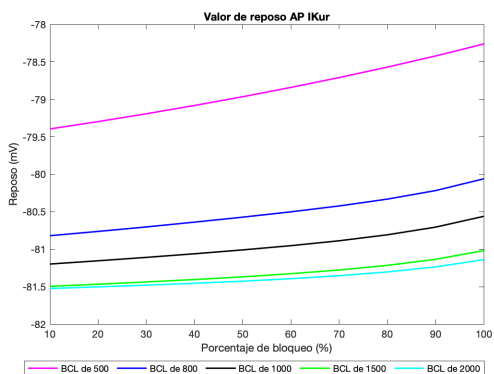
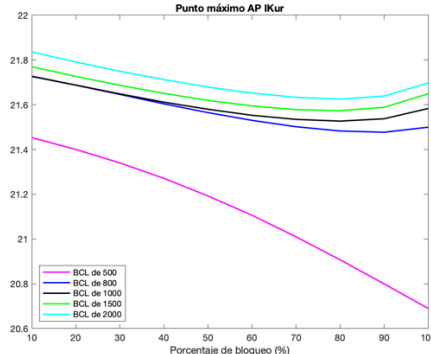
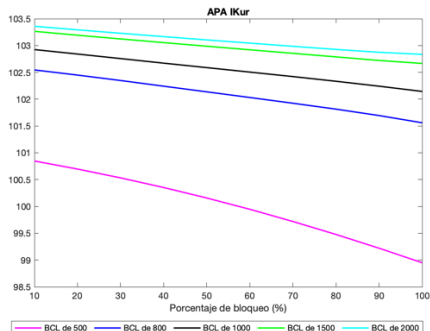
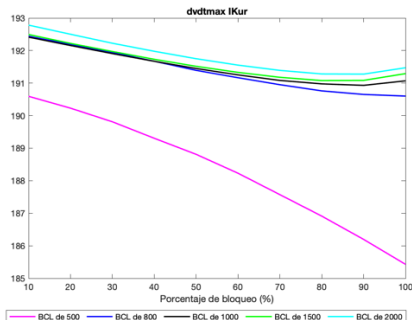
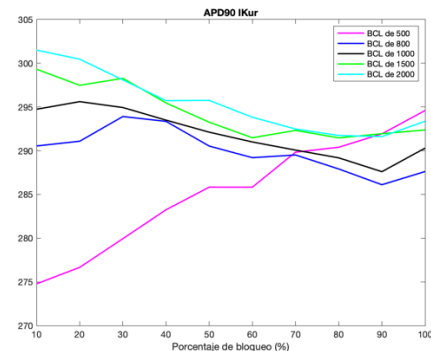
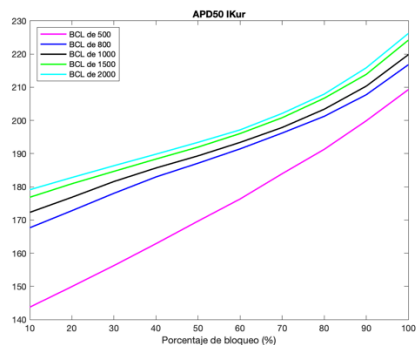
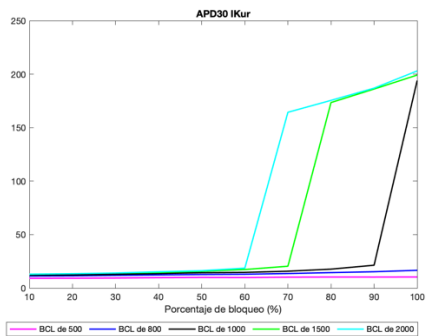
## Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción



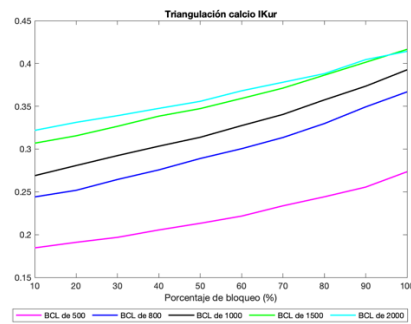
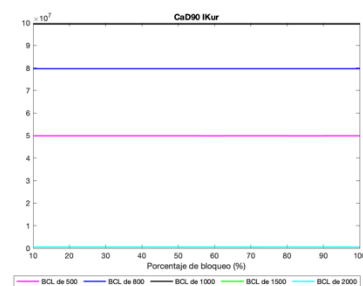
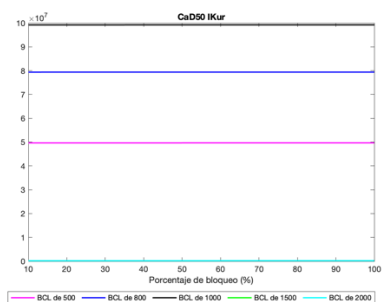
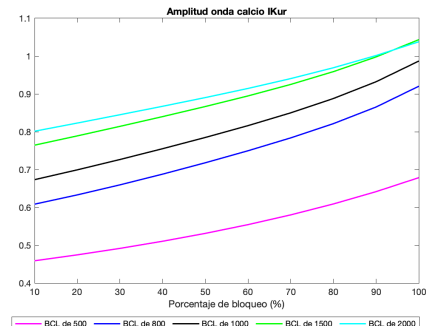
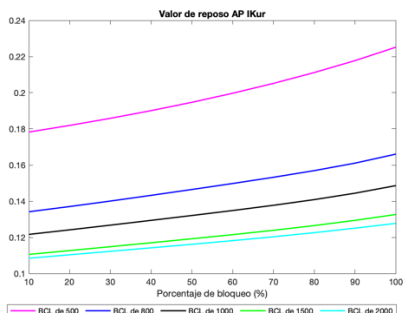
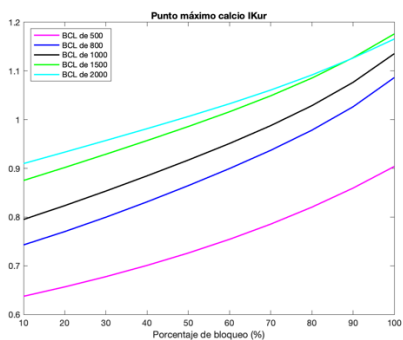
## Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



Biomarcadores - potencial de acción

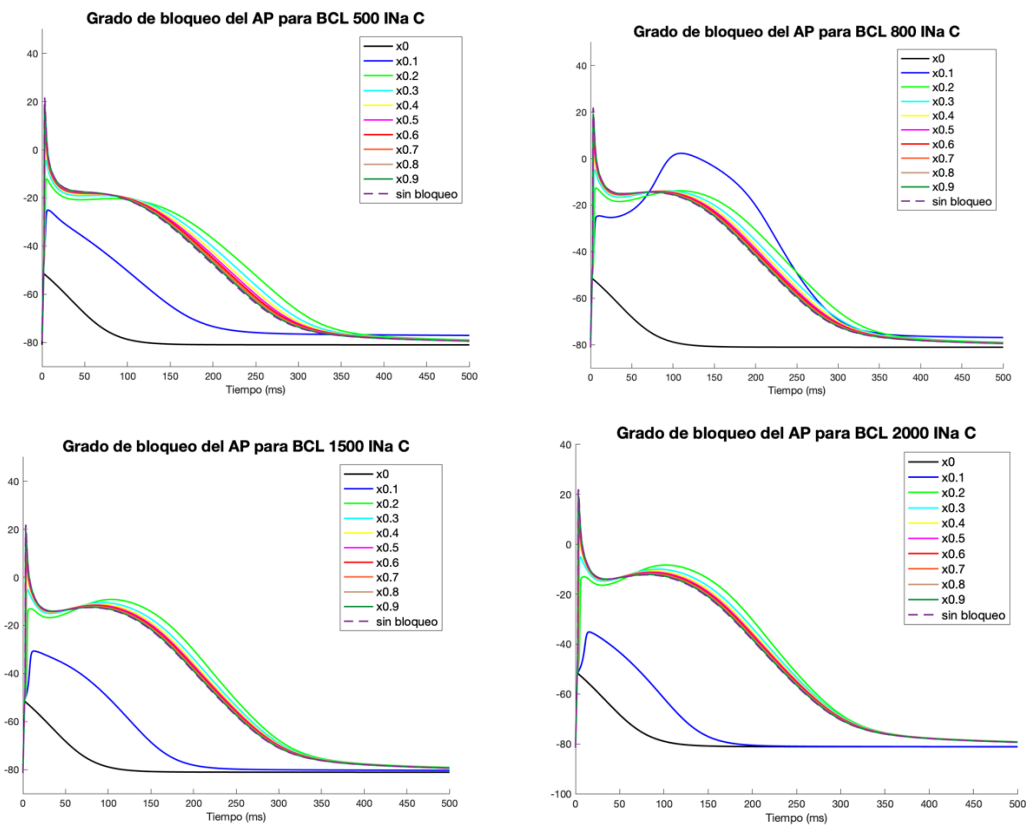


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

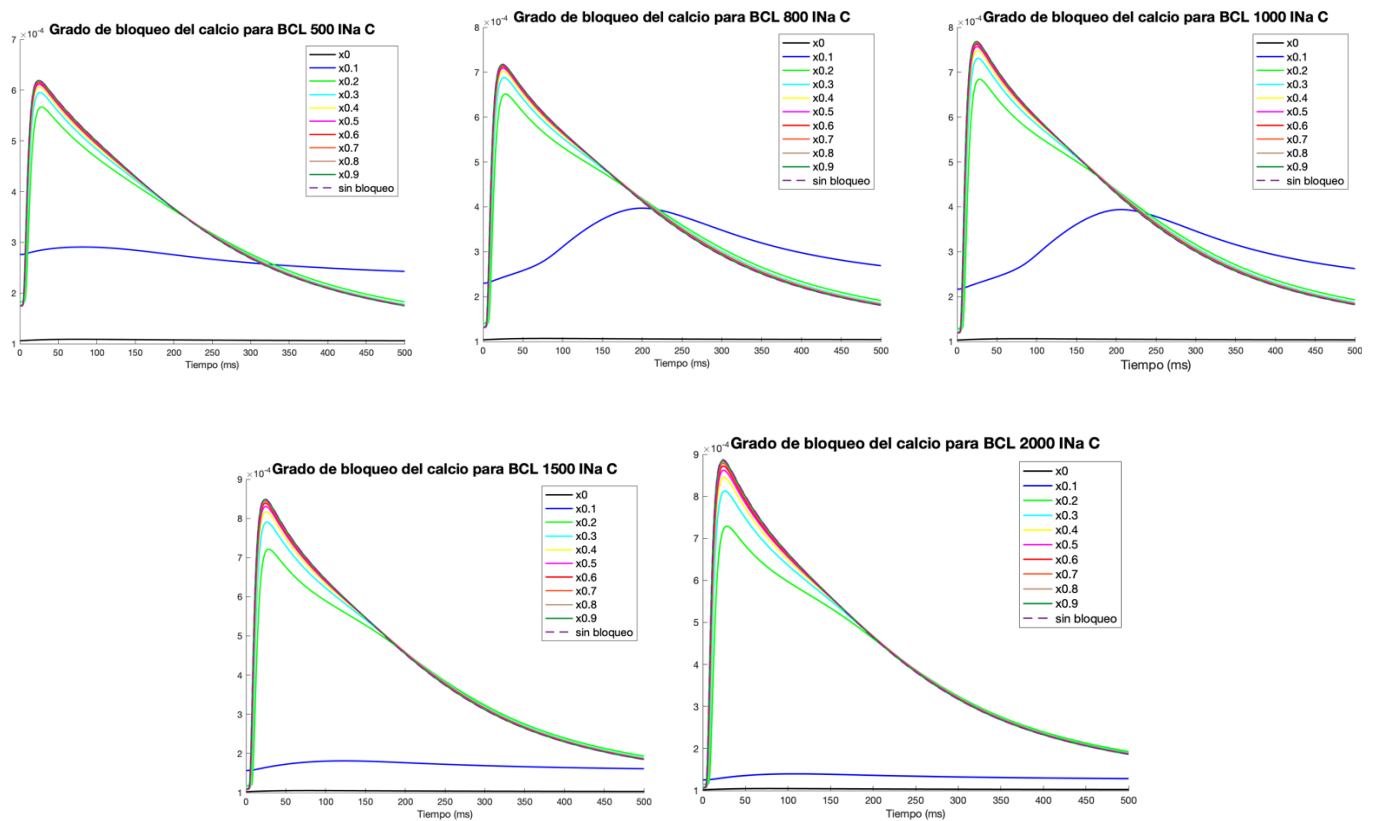


INa

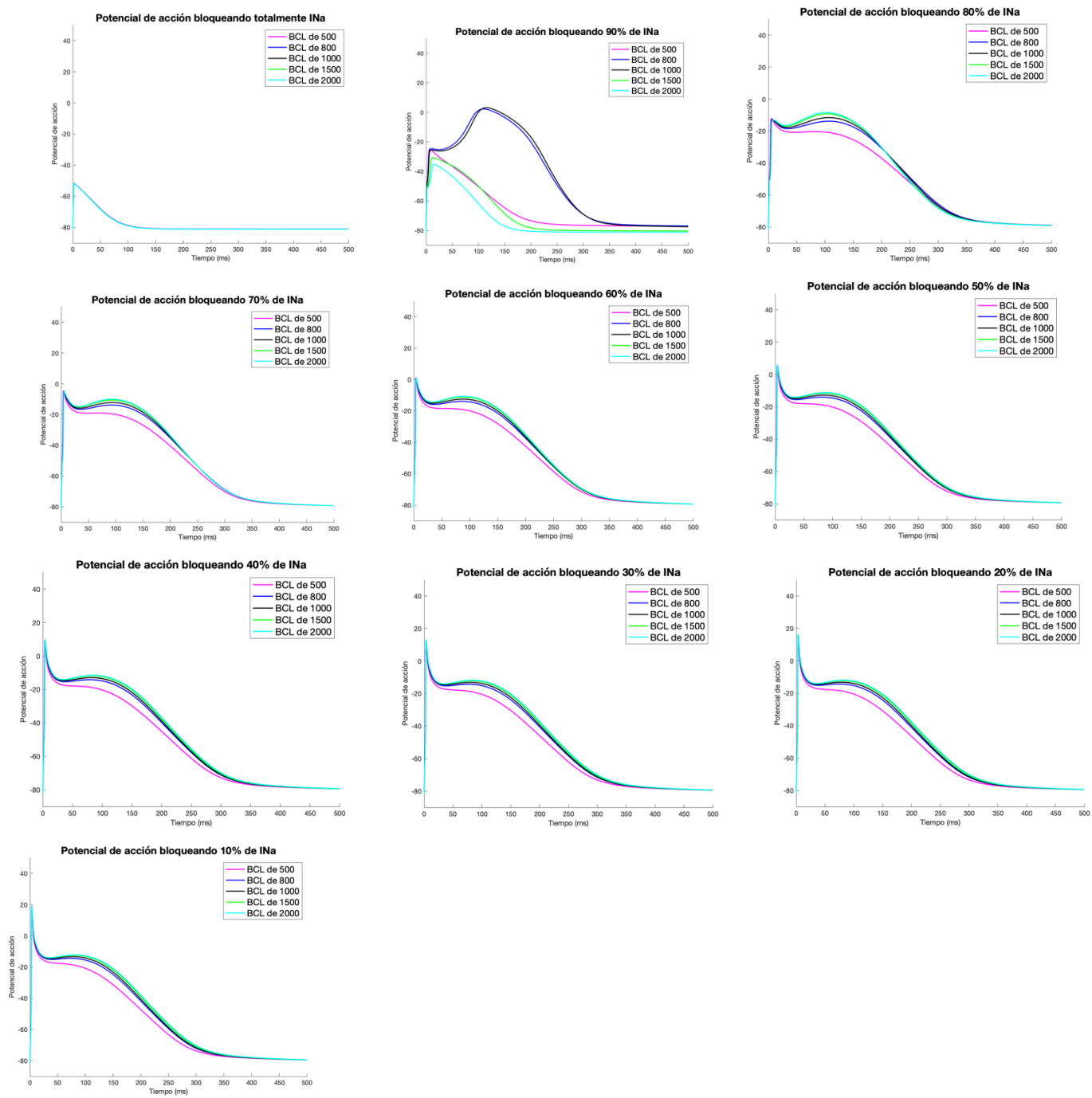
Grado de bloqueo - potencial de acción



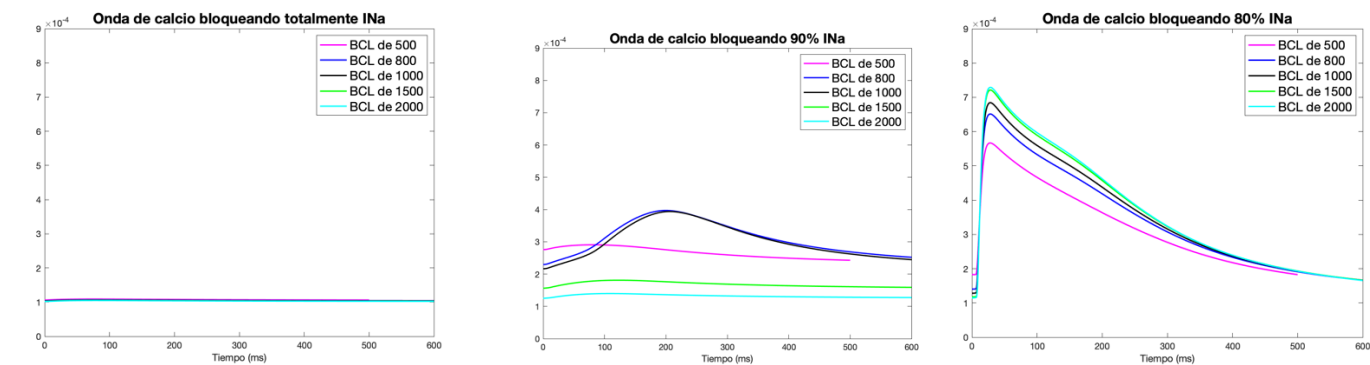
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

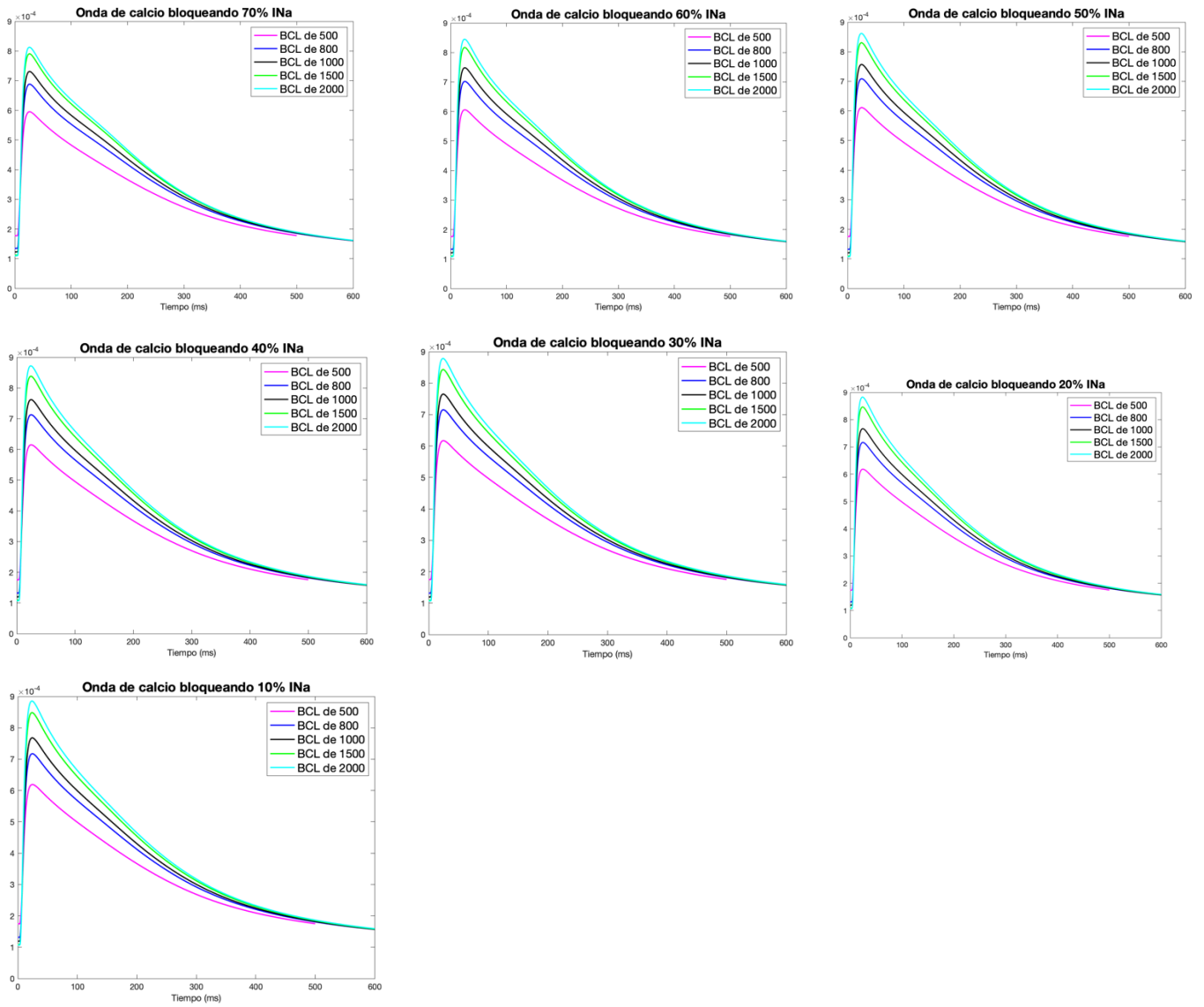


### Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

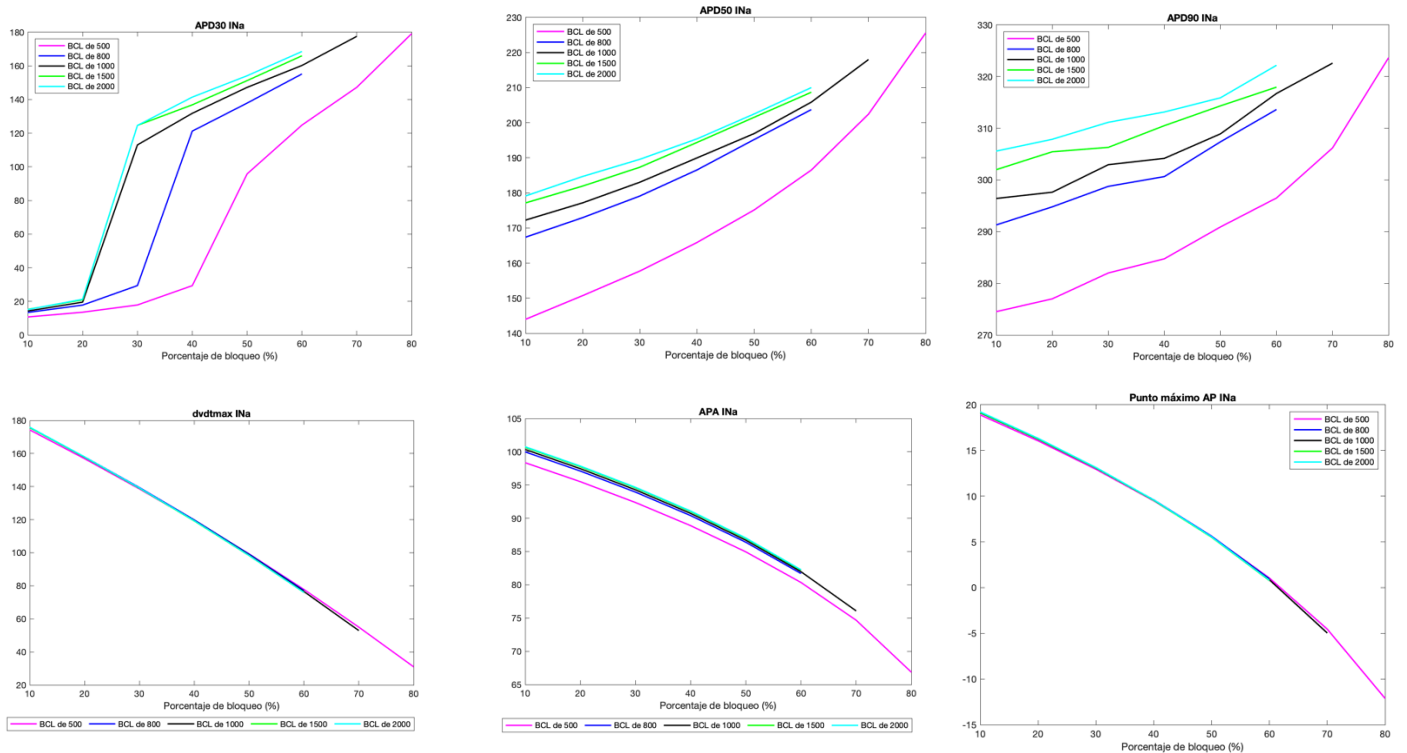


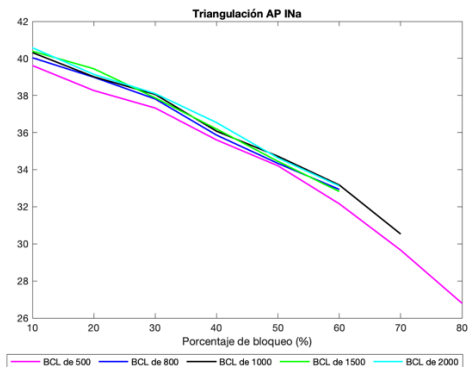
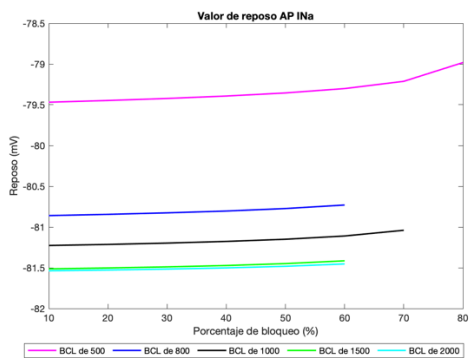
### Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



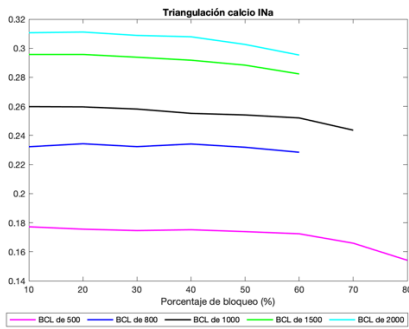
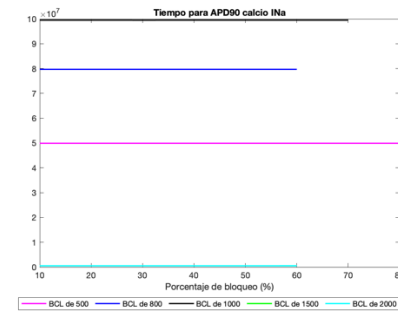
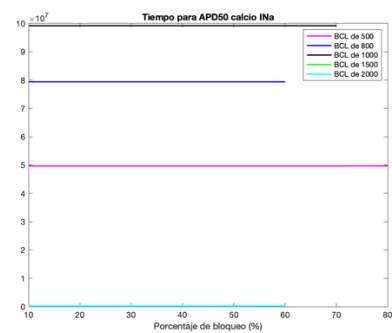
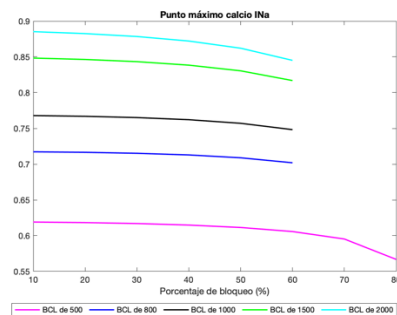
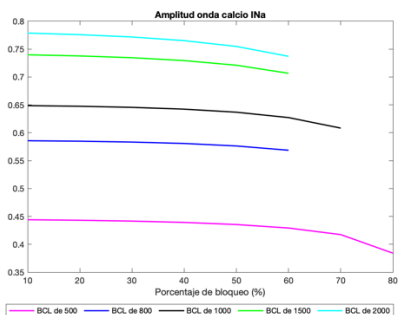
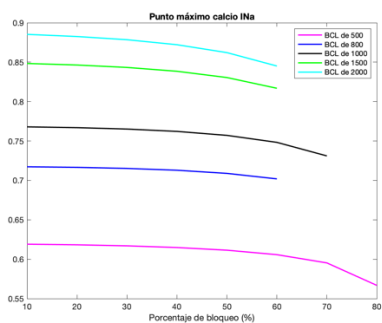


Biomarcadores - potencial de acción



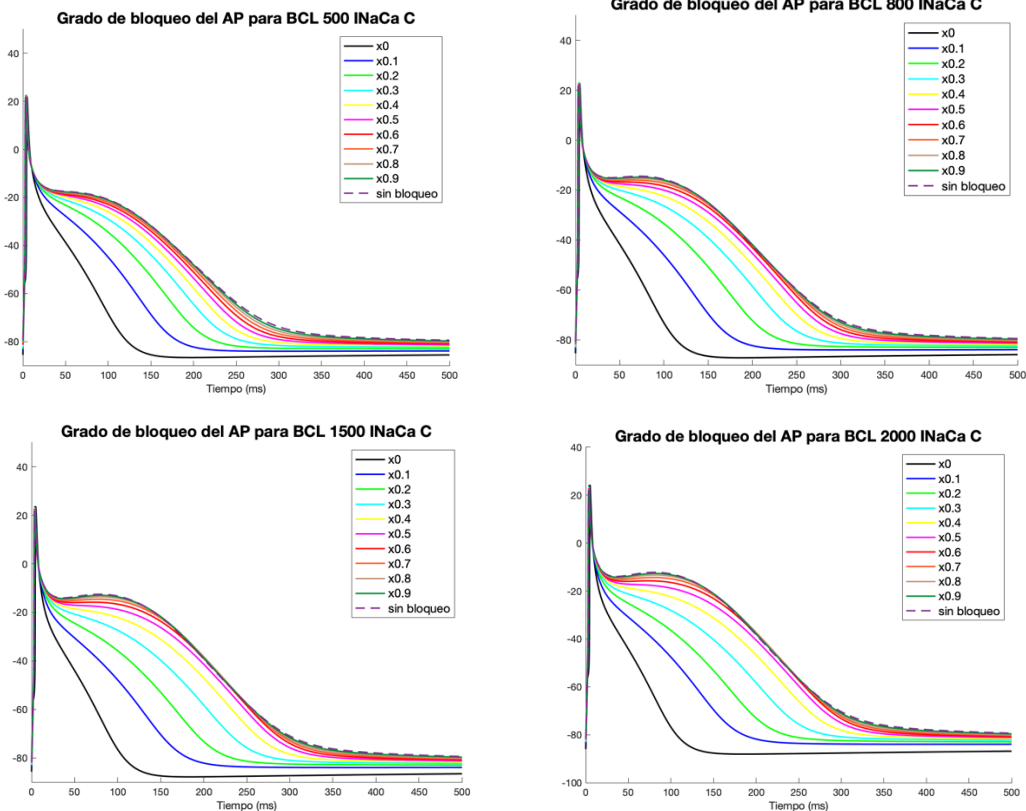


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

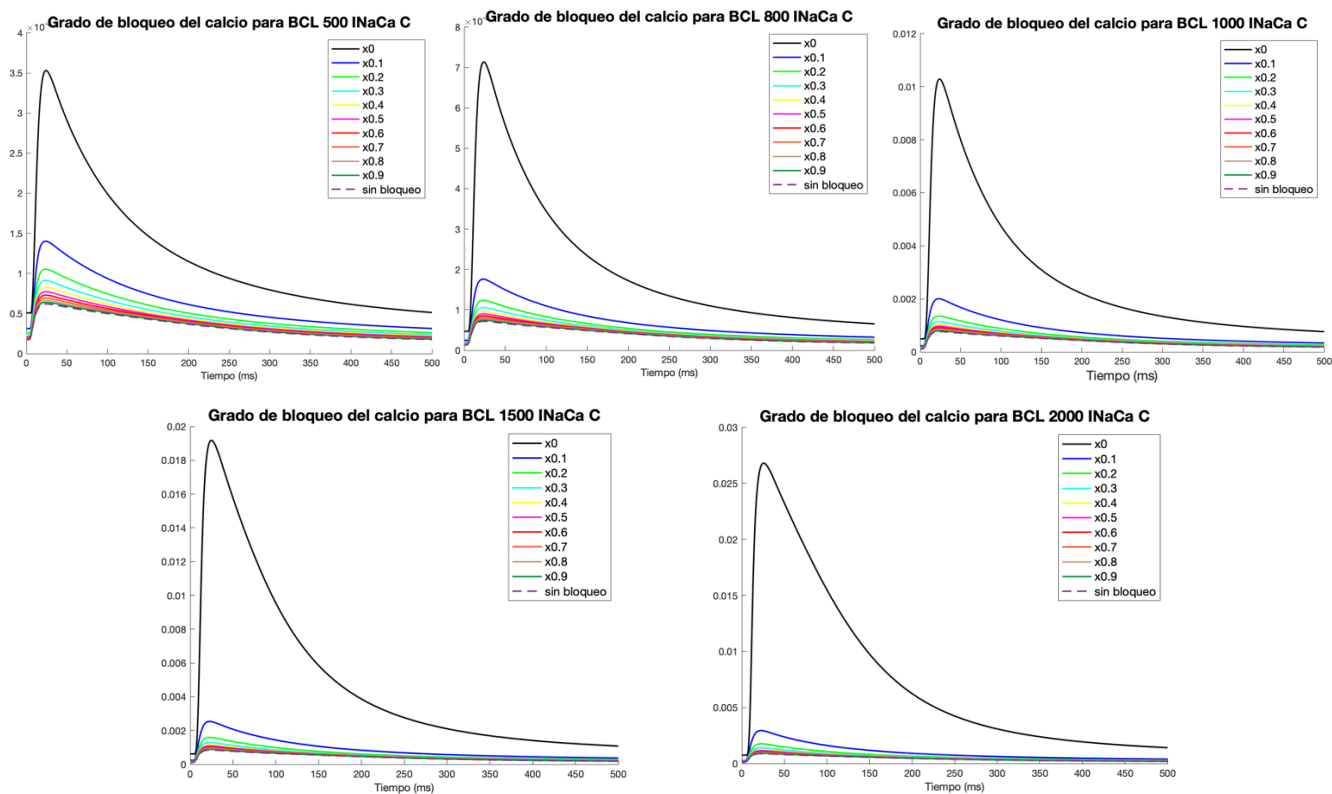


# INaCa

## Grado de bloqueo - potencial de acción

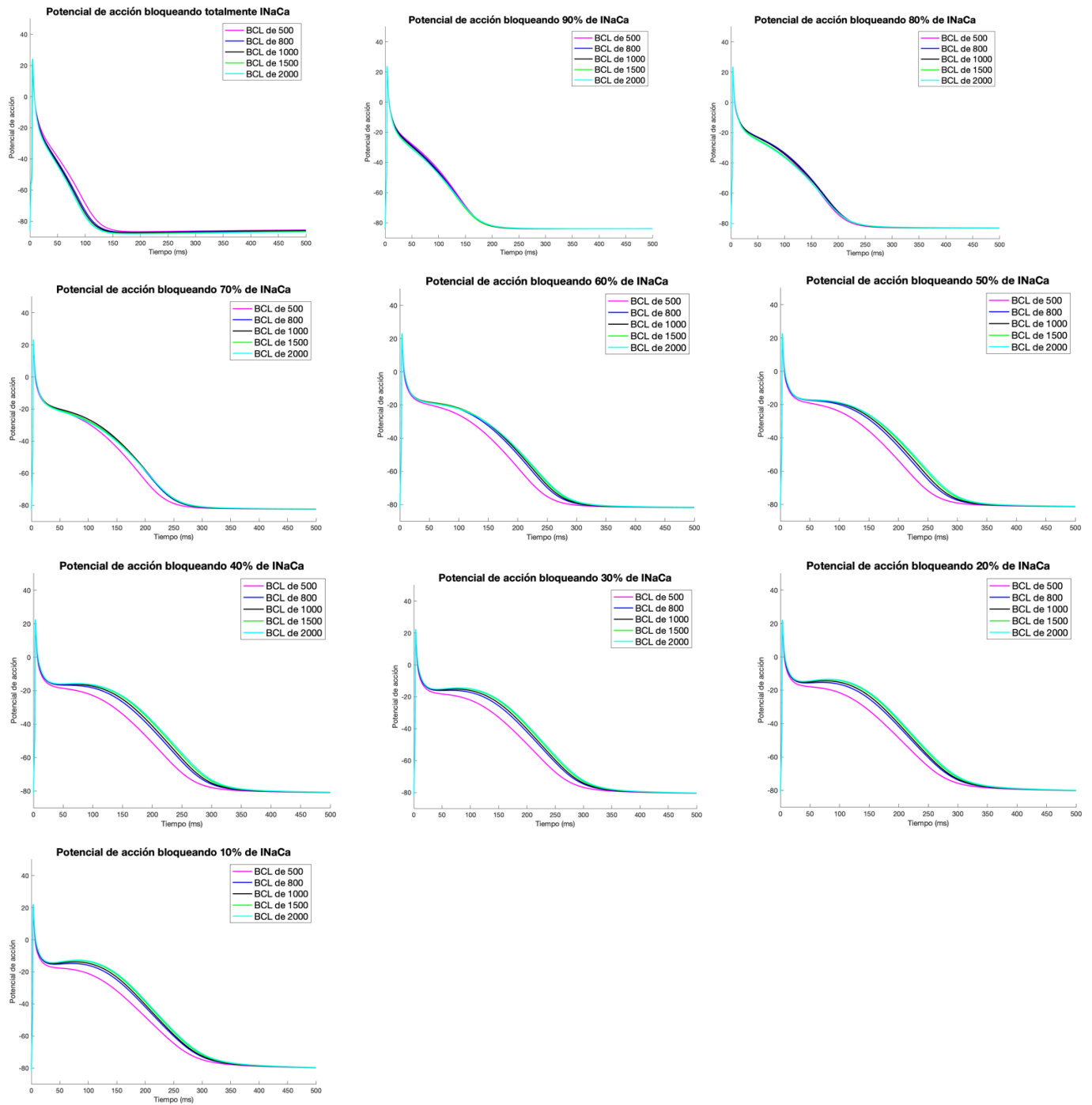


## Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

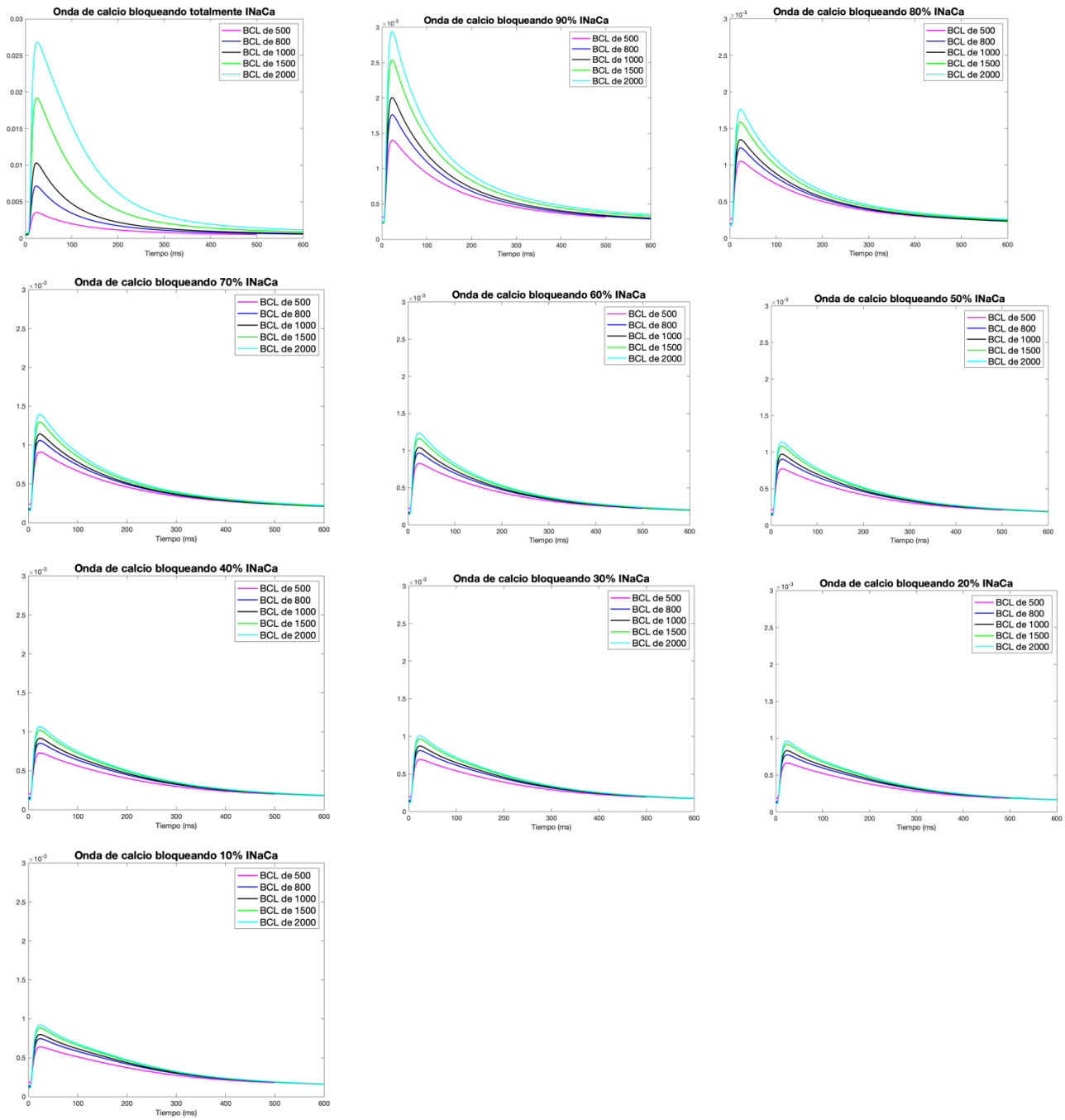




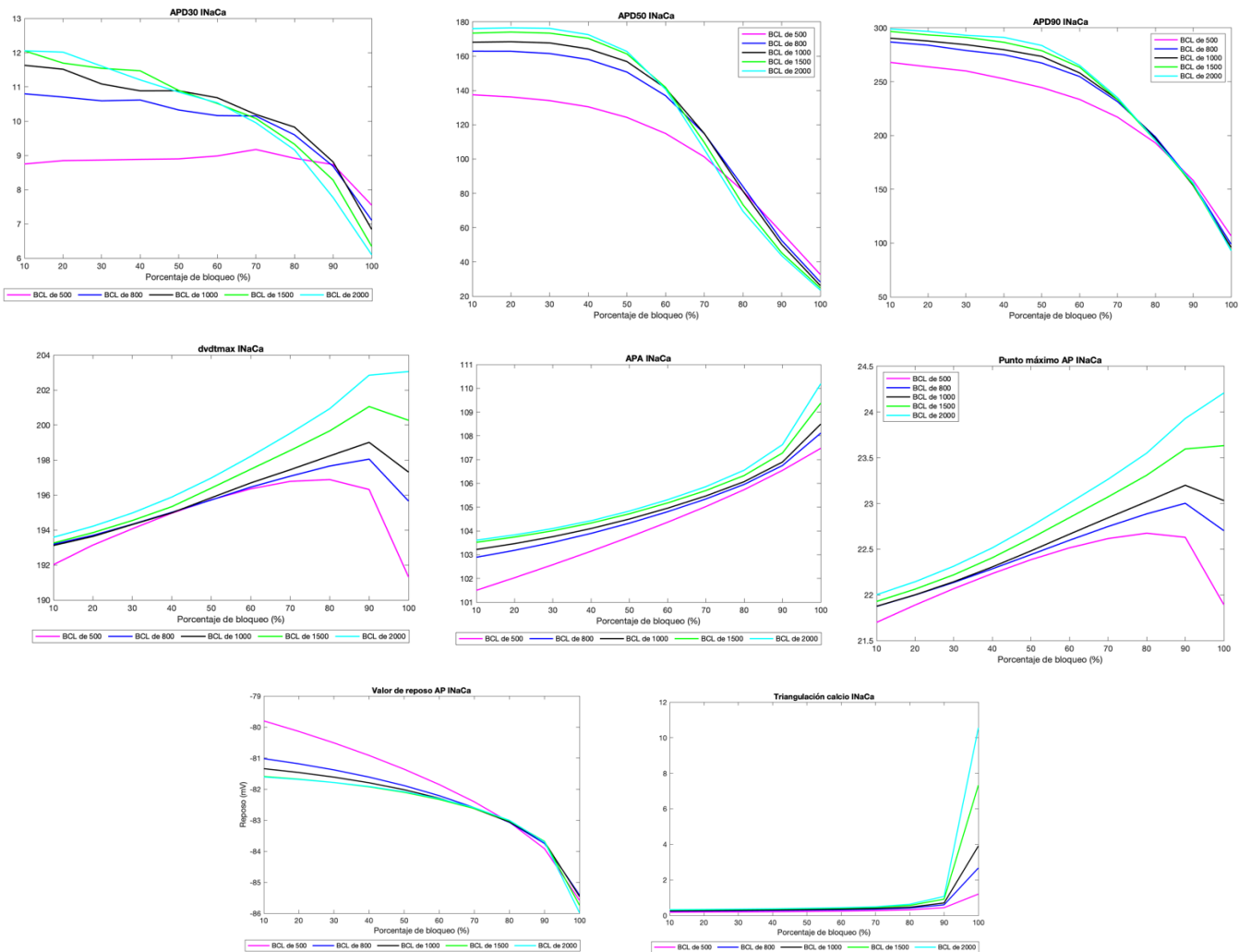
Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción



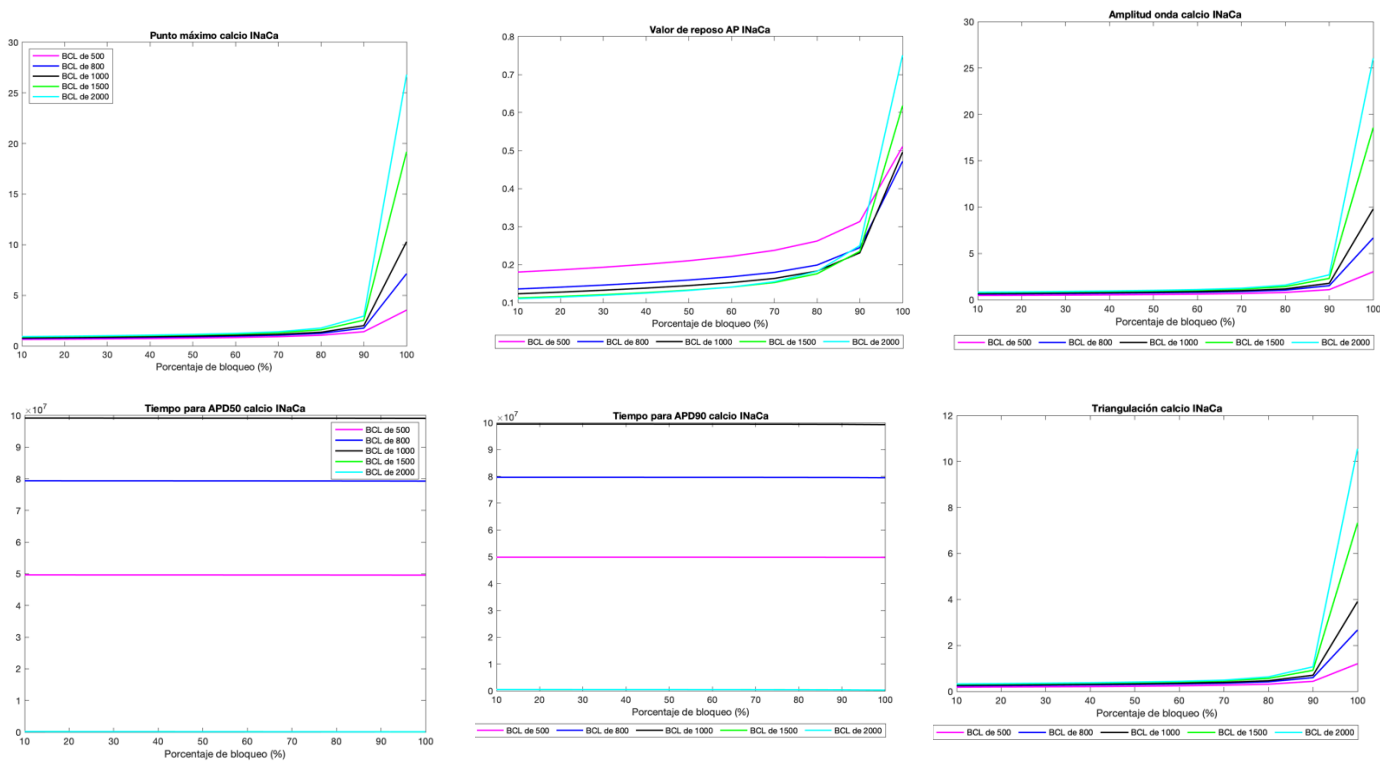
Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



Biomarcadores - potencial de acción

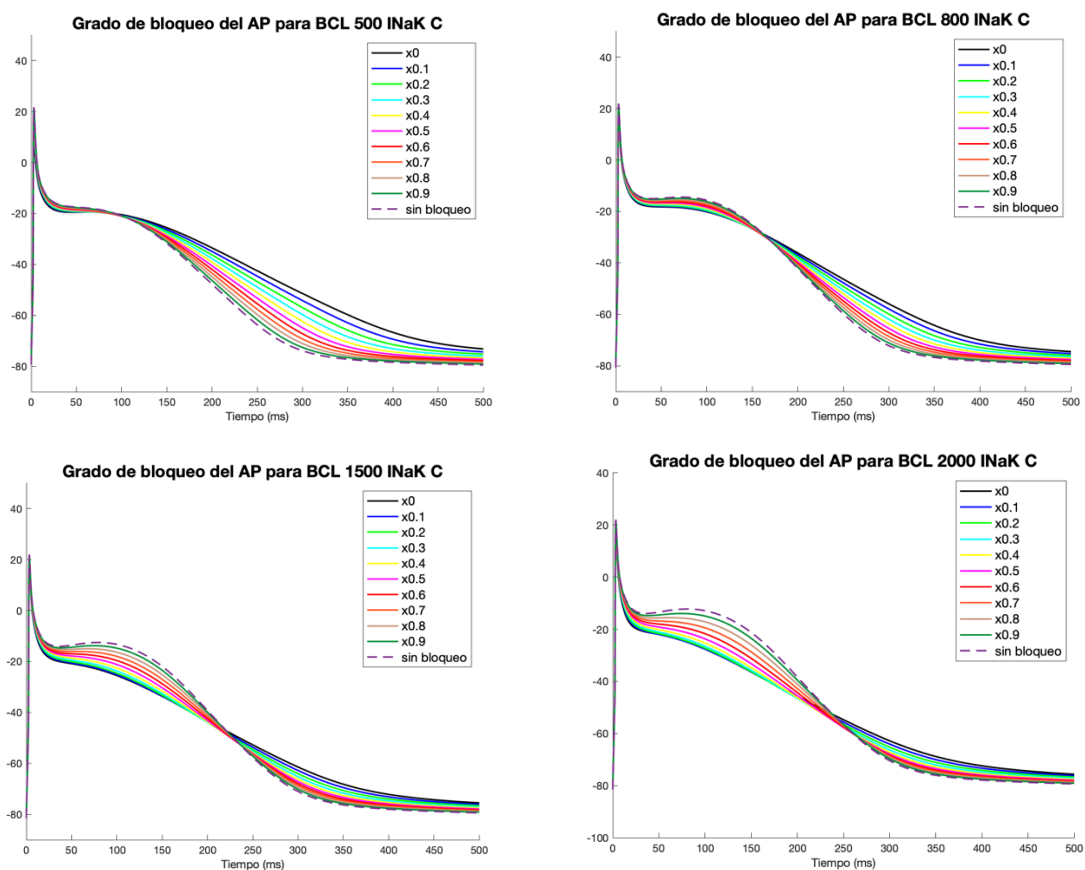


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

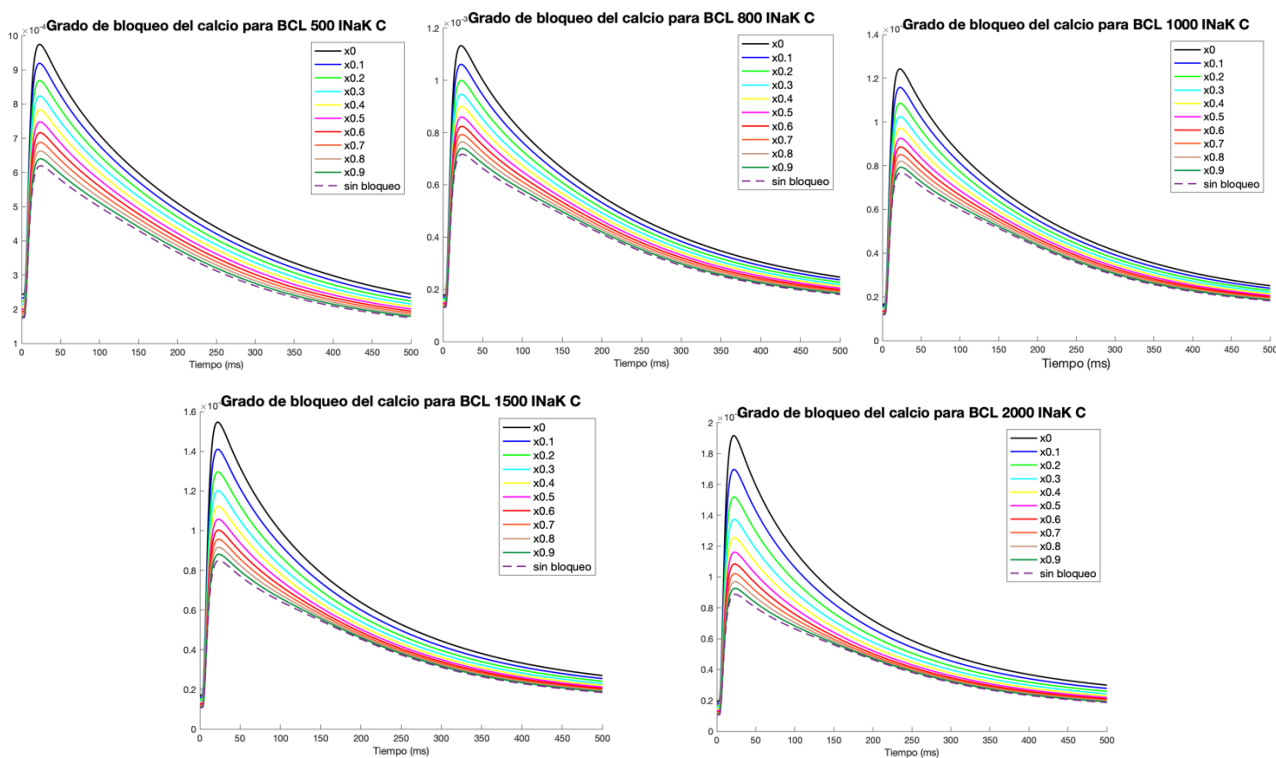


INaK

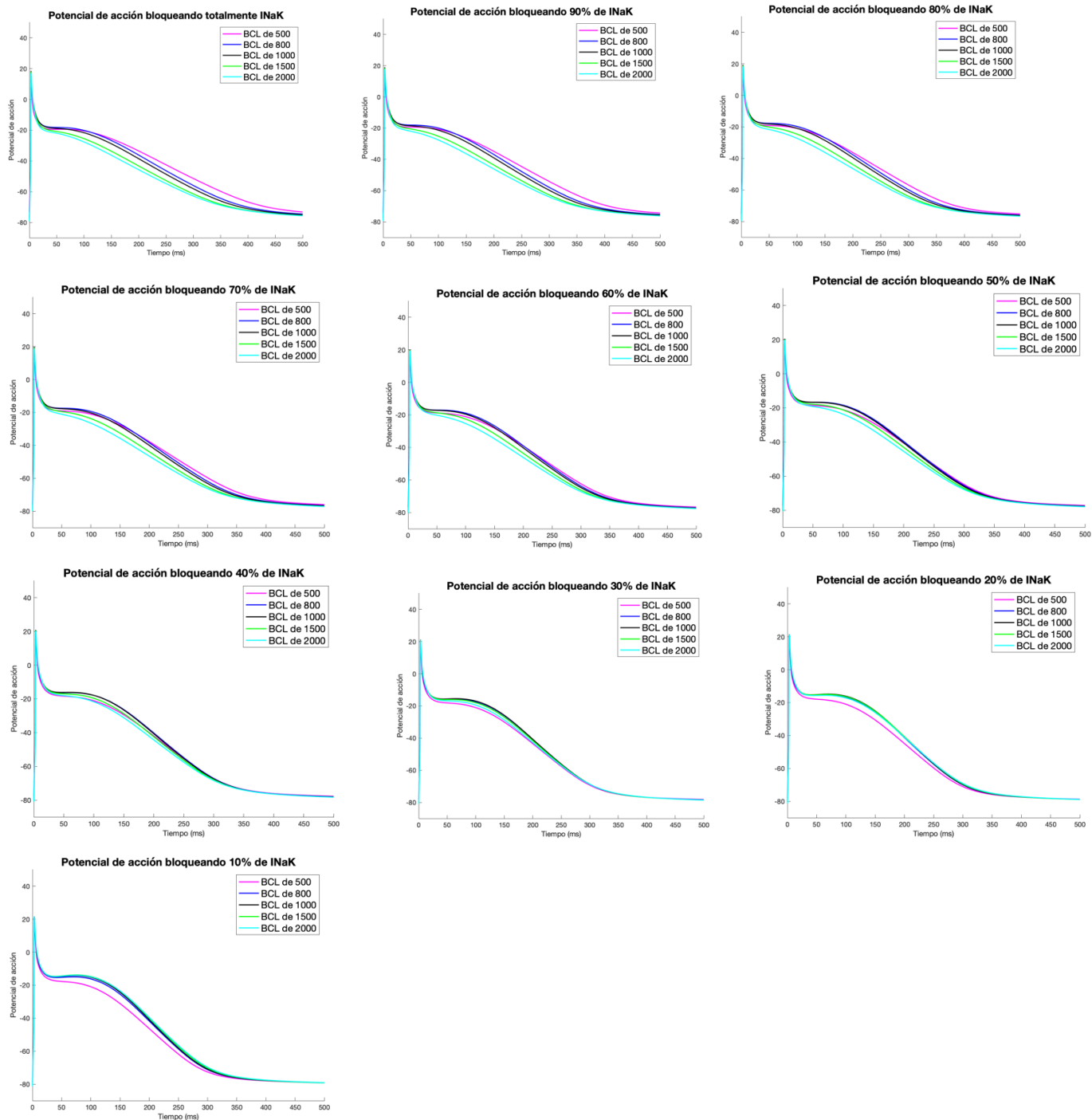
Grado de bloqueo - potencial de acción



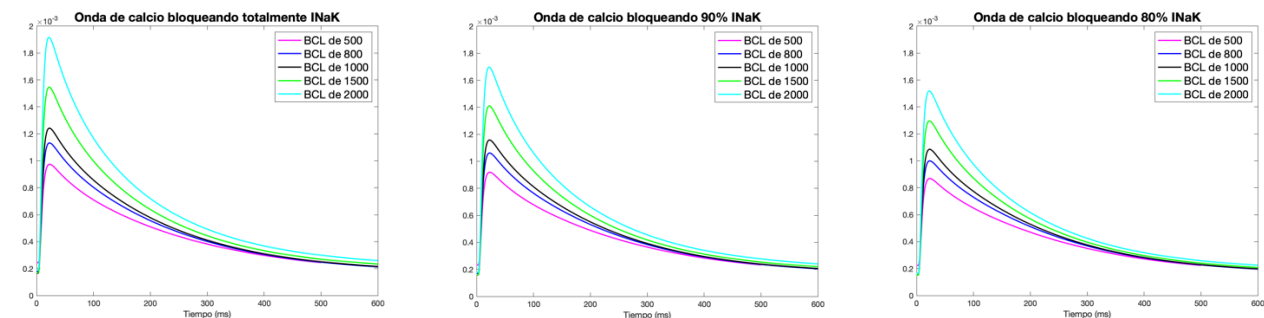
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

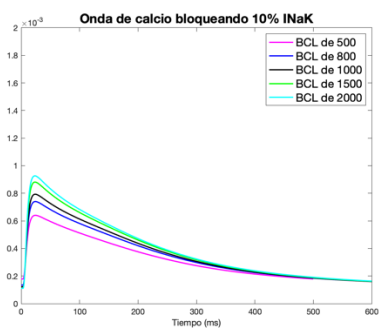
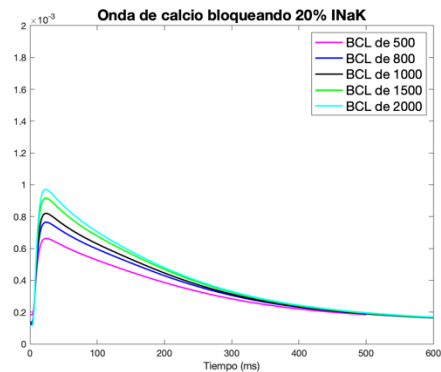
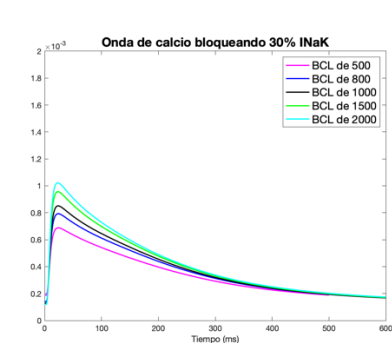
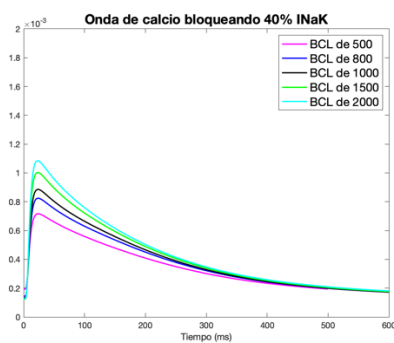
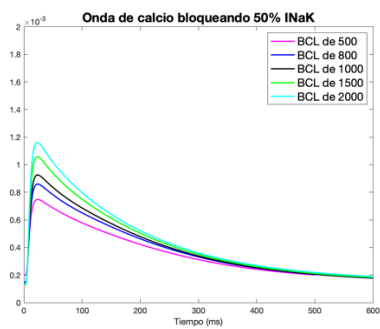
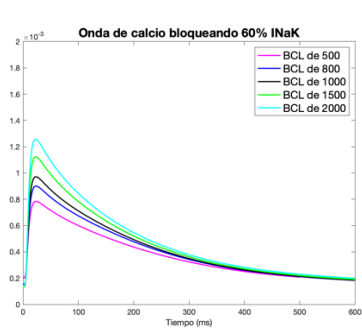
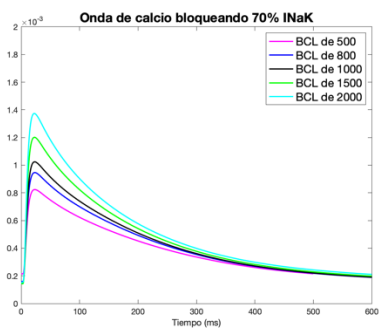


## Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

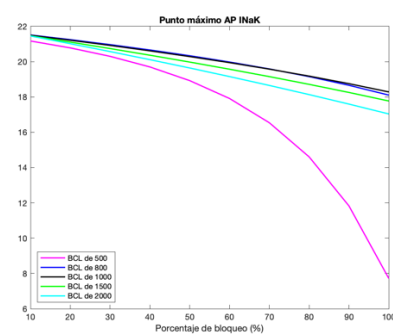
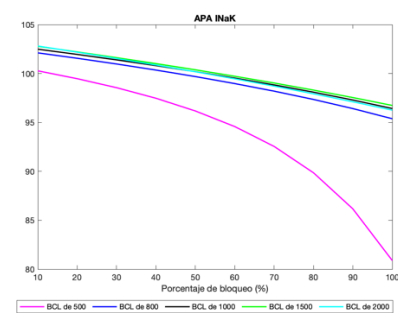
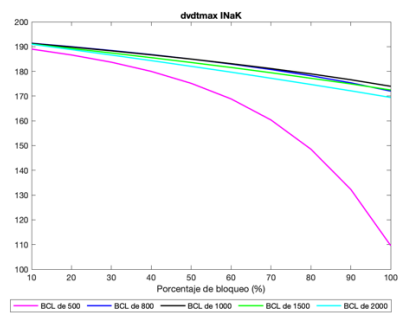
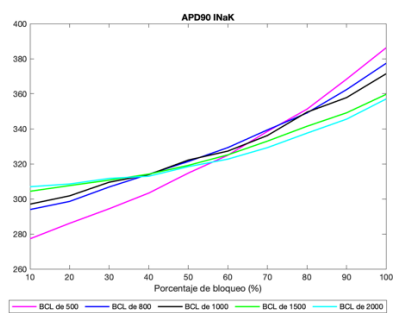
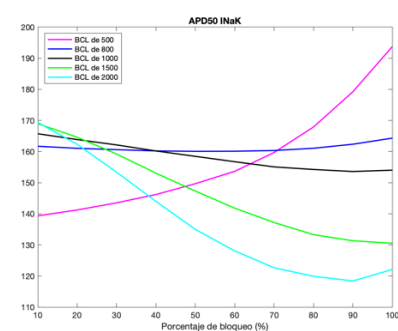
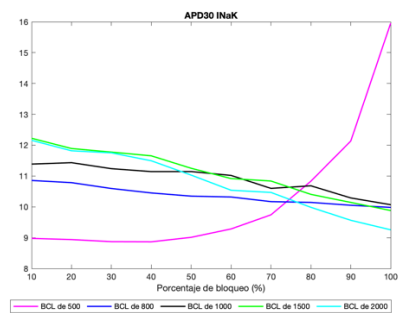


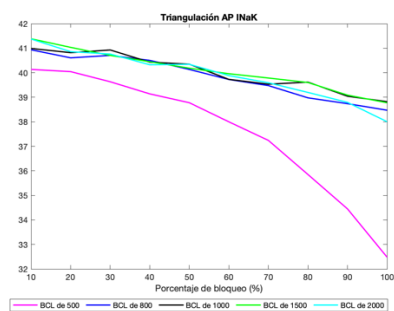
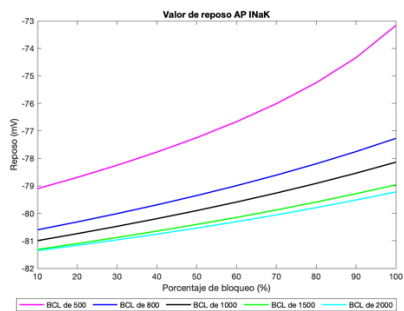
## Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



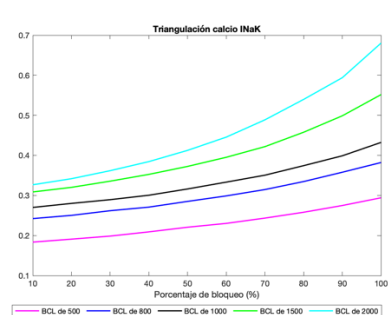
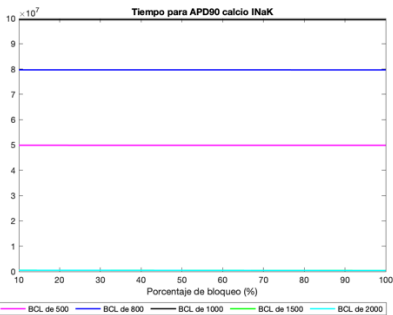
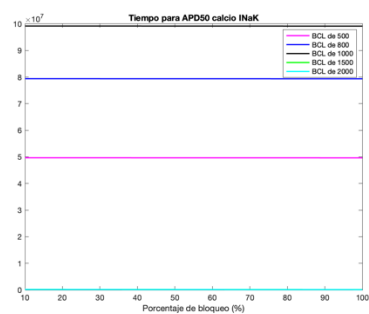
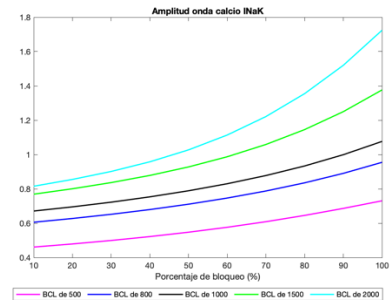
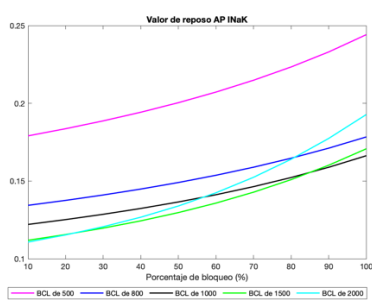
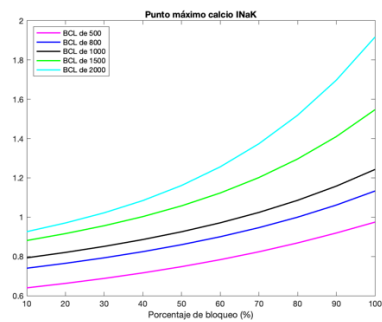


Biomarcadores - potencial de acción



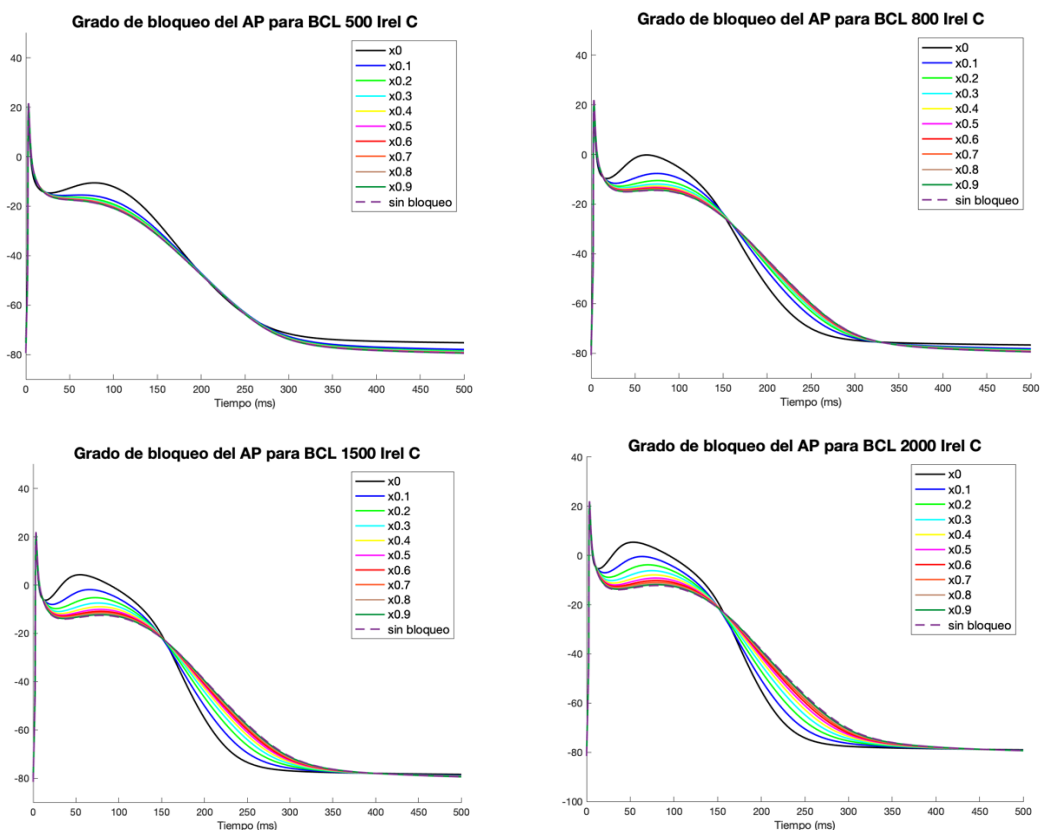


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

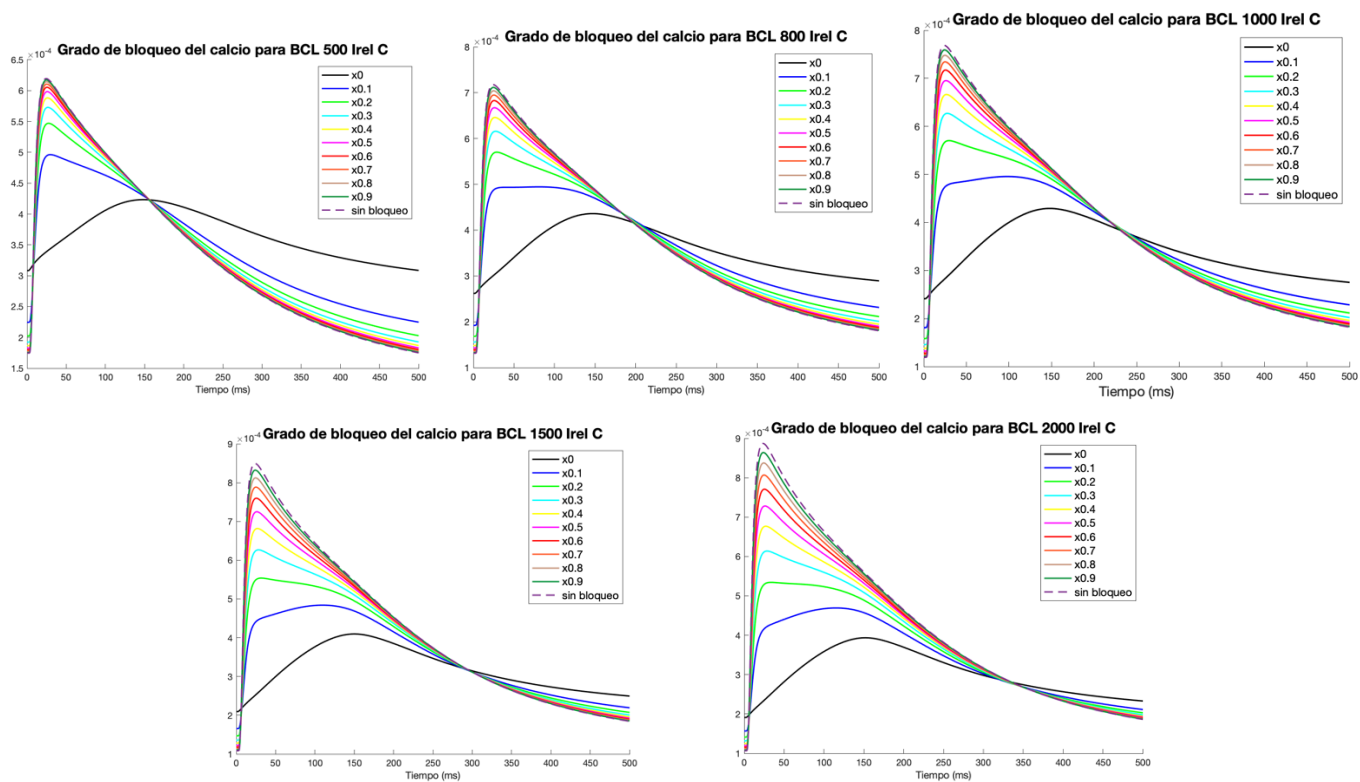


Irel

Grado de bloqueo - potencial de acción

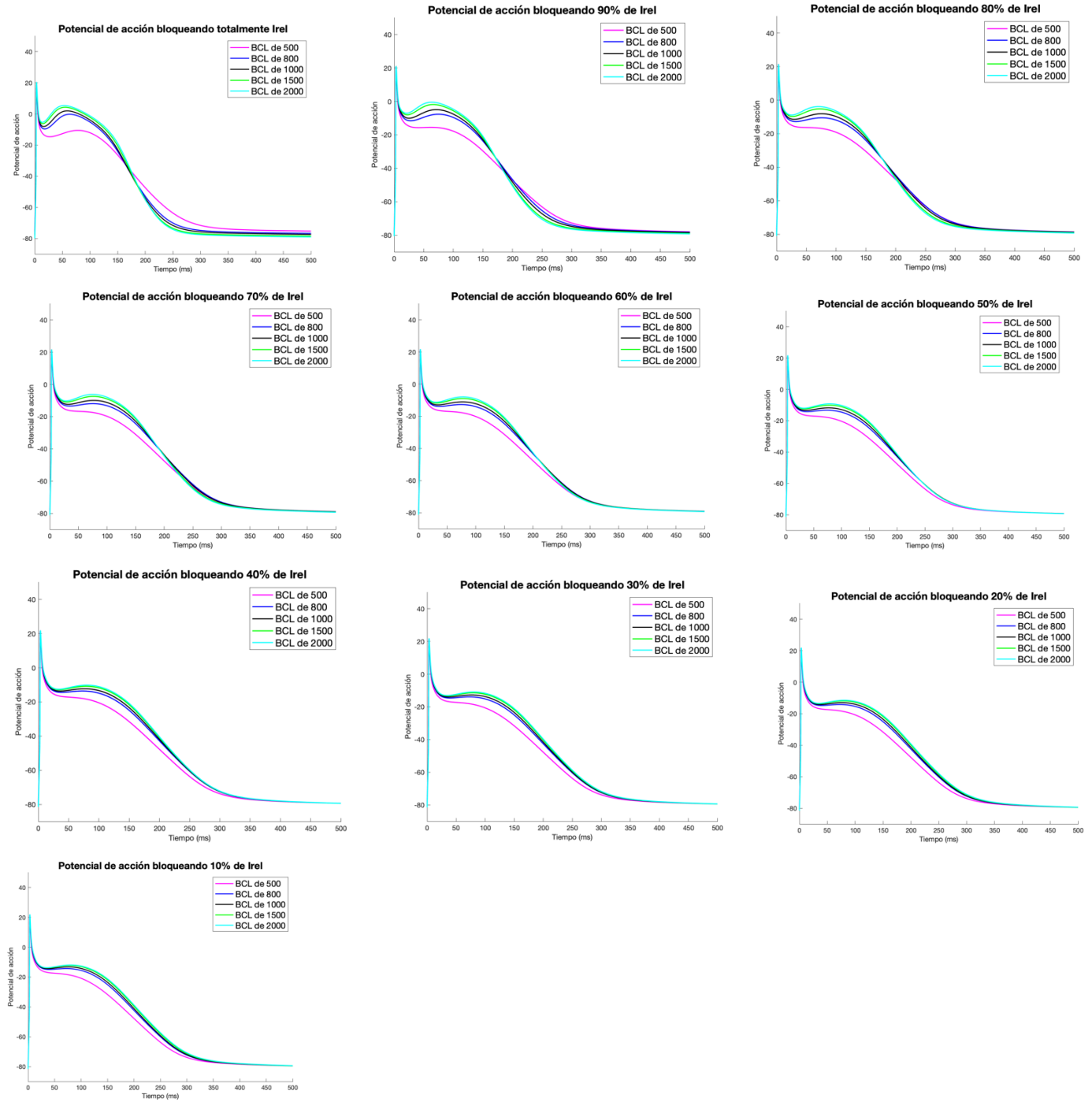


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

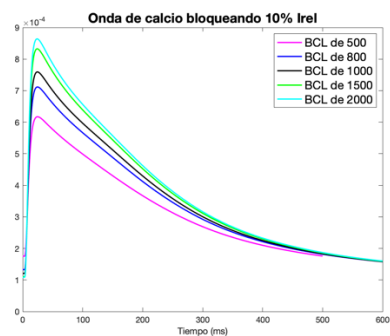
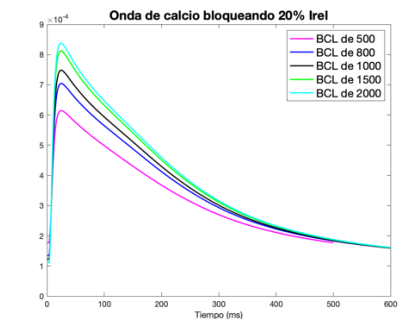
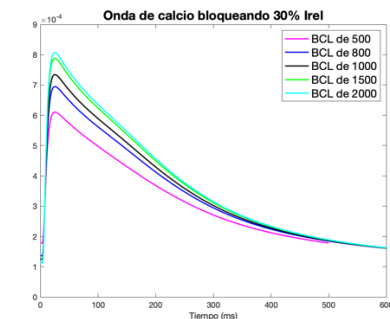
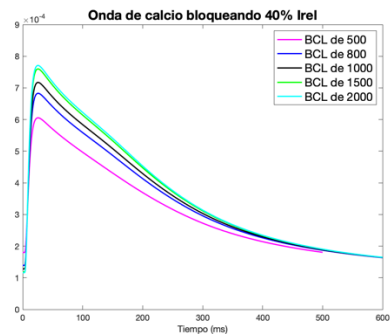
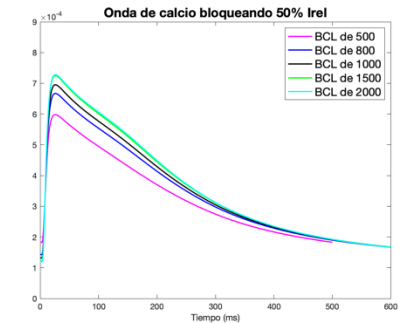
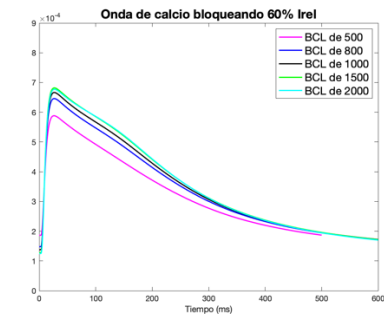
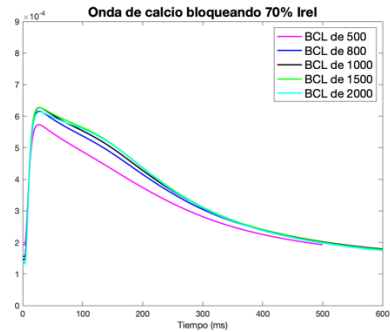
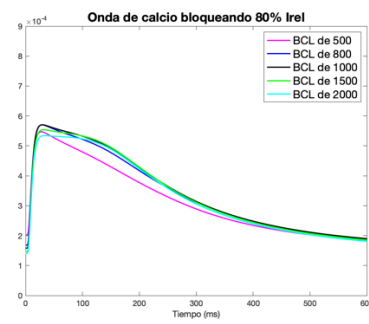
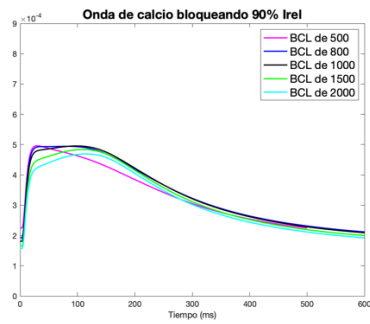
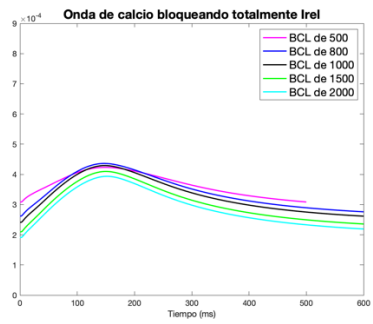




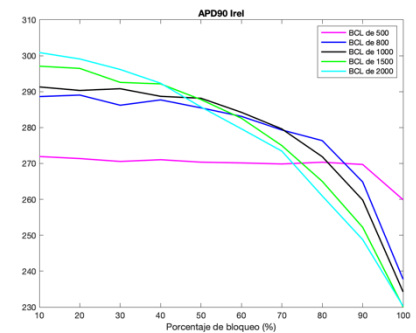
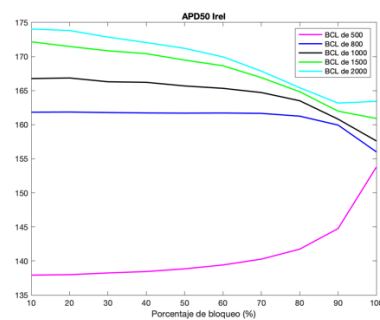
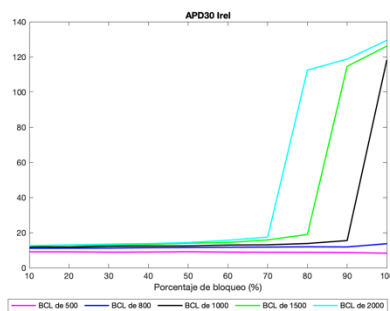
Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

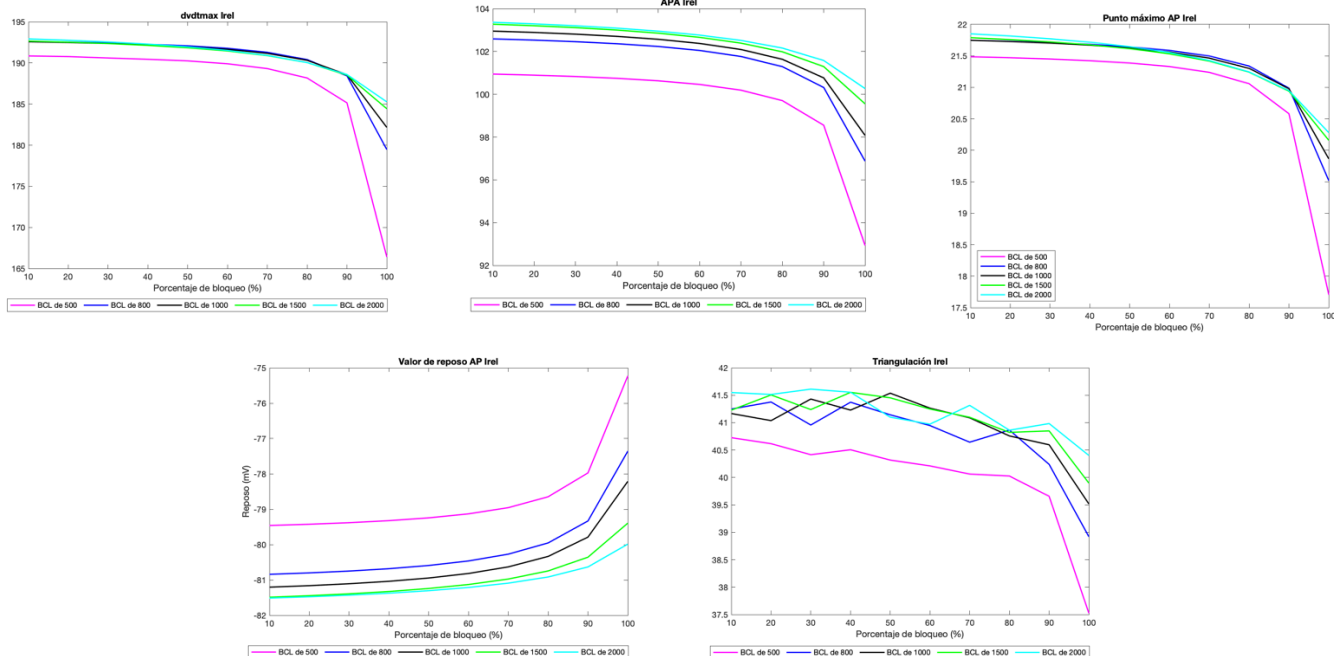


Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular

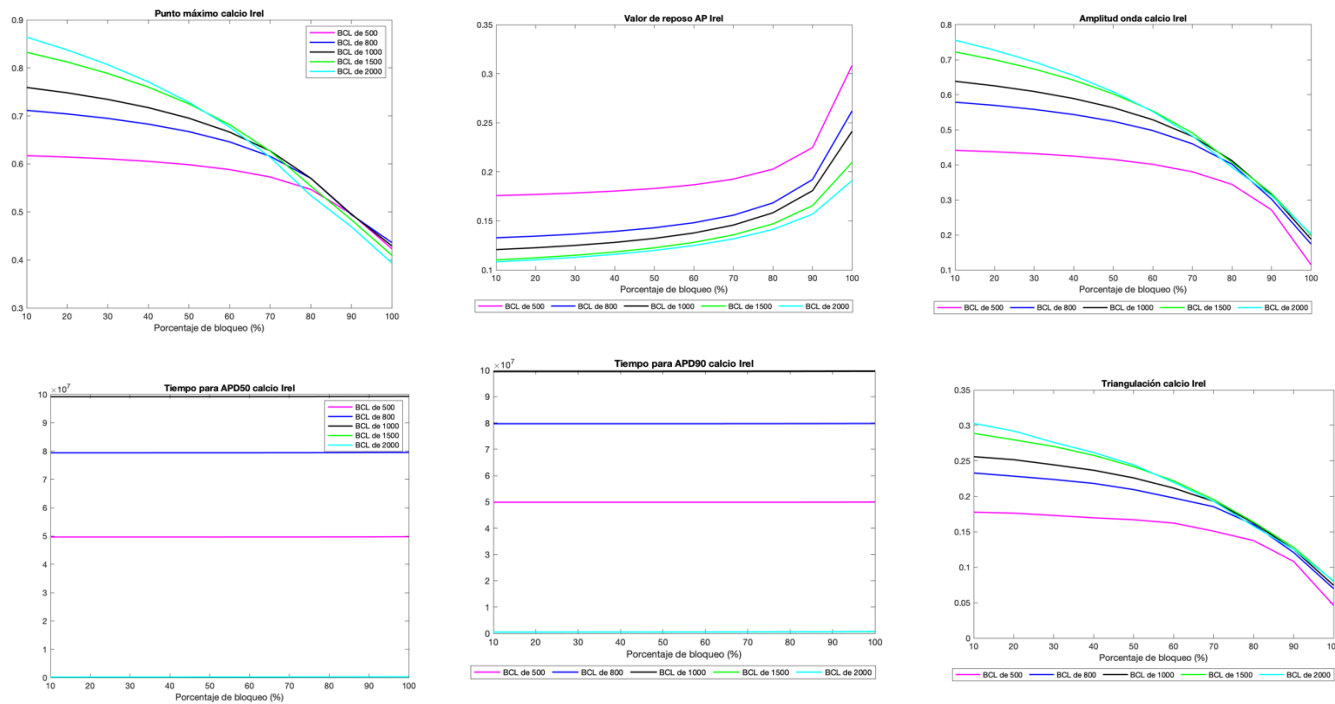


Biomarcadores - potencial de acción



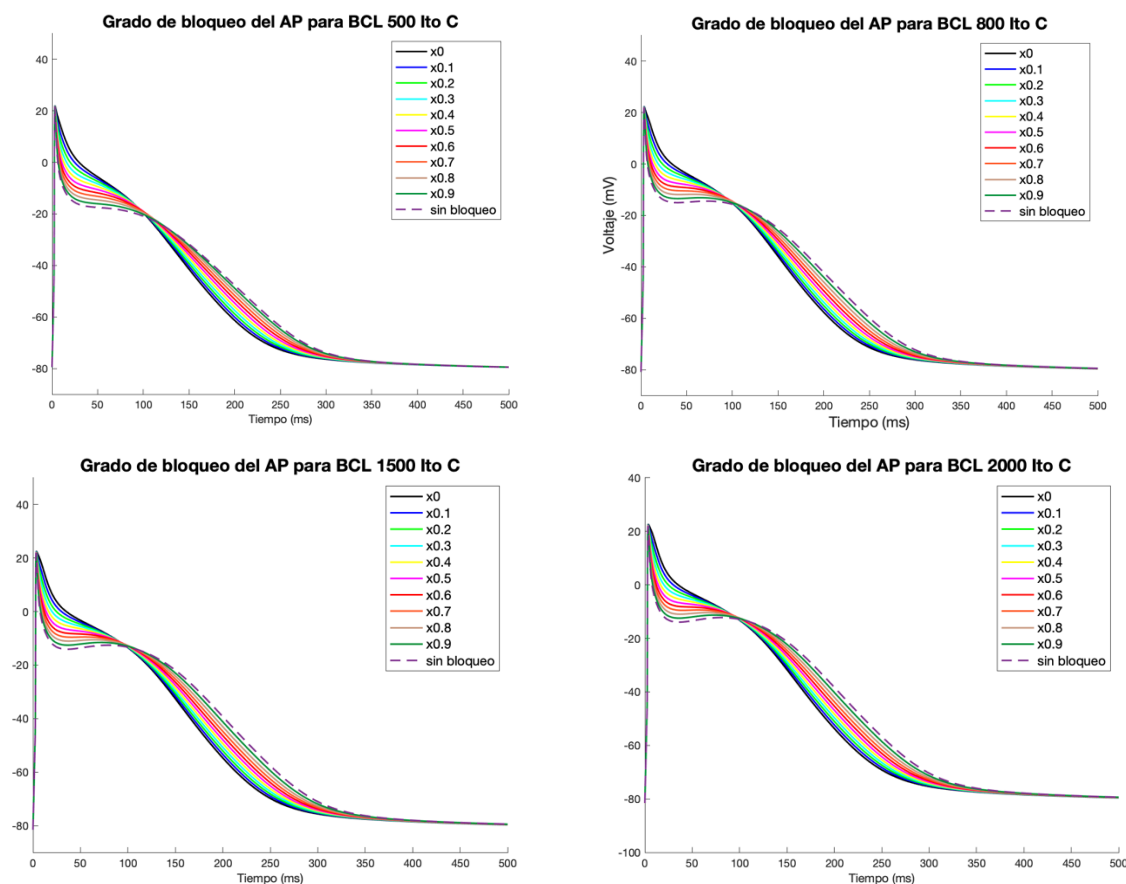


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

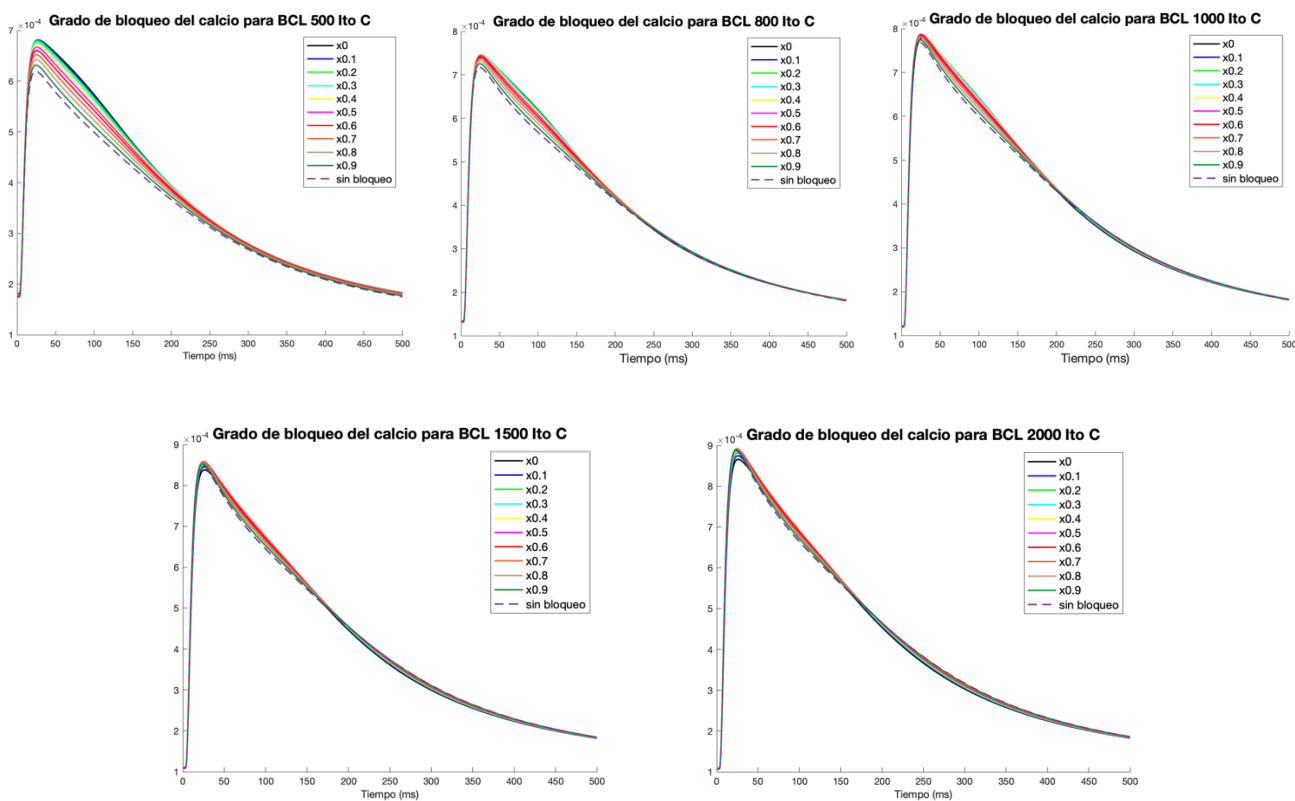


Ito

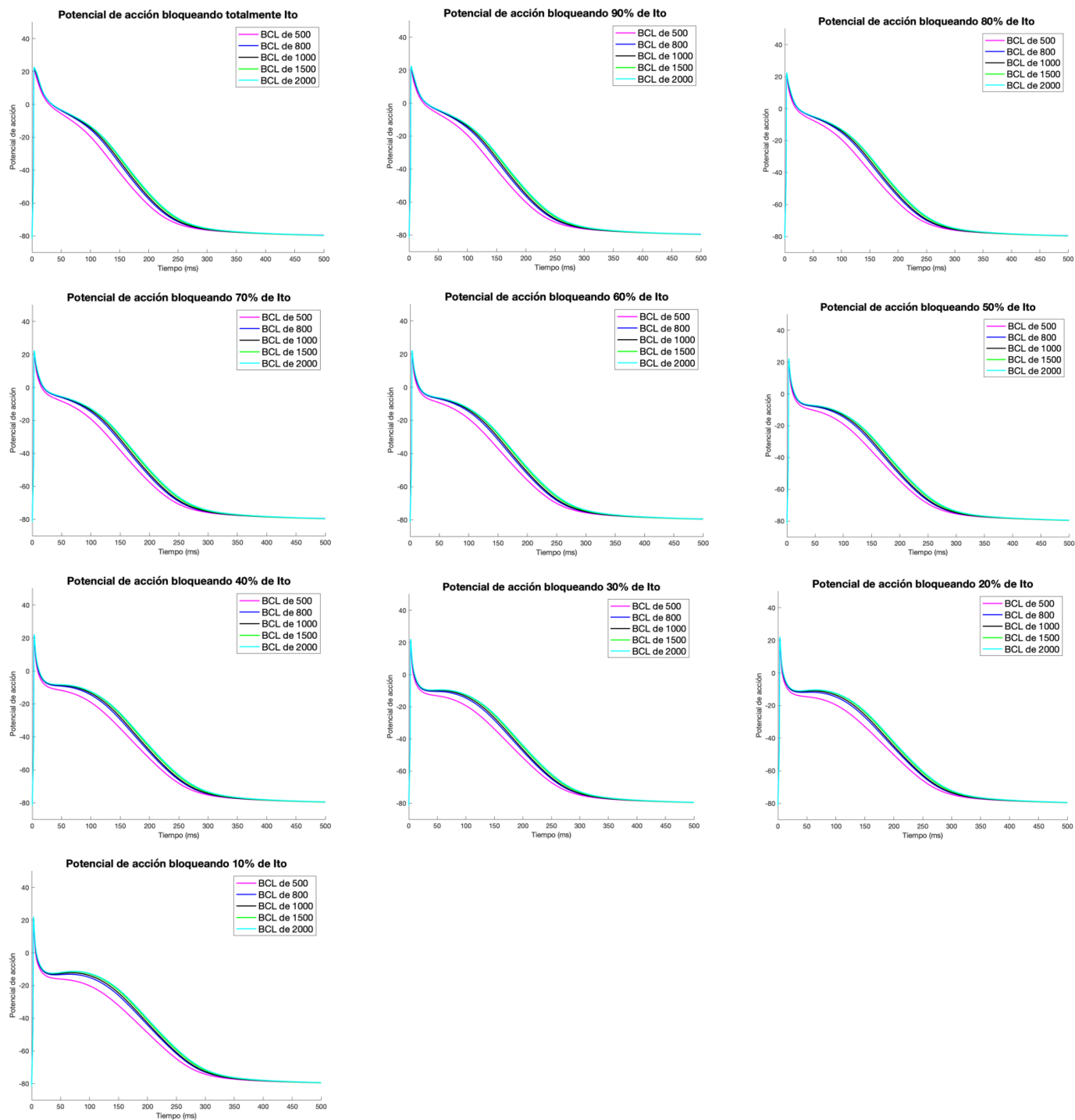
Grado de bloqueo - potencial de acción



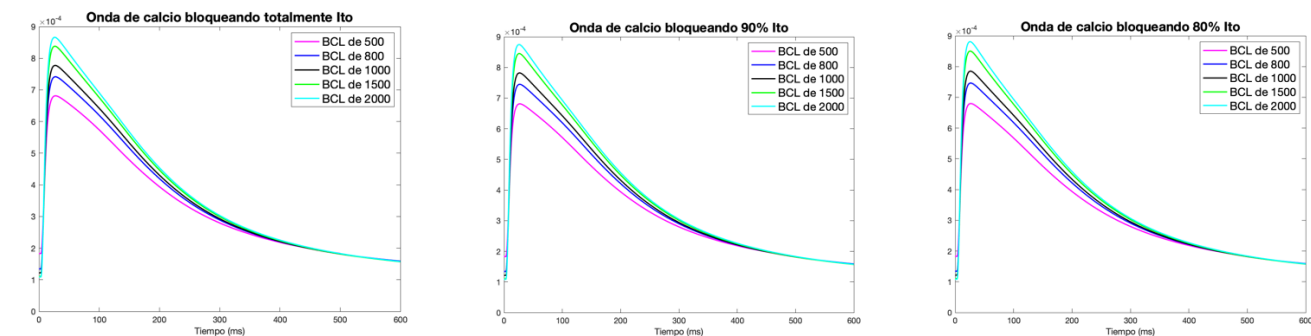
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

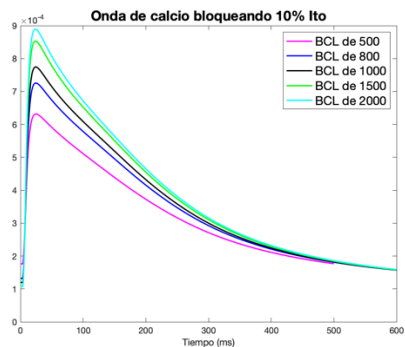
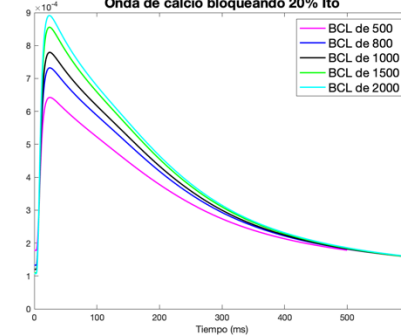
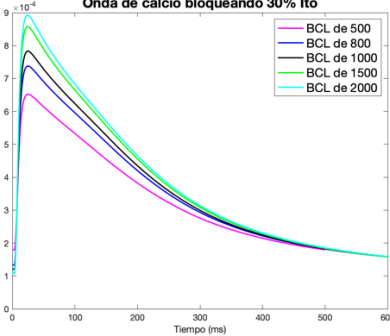
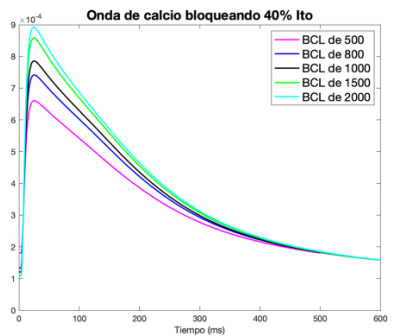
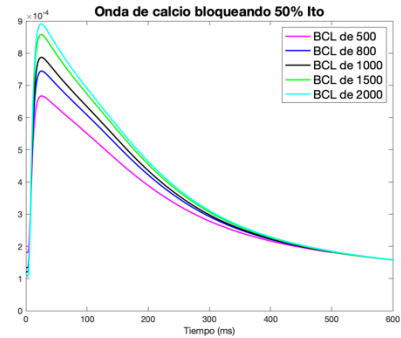
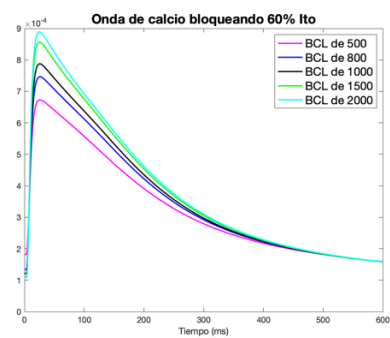
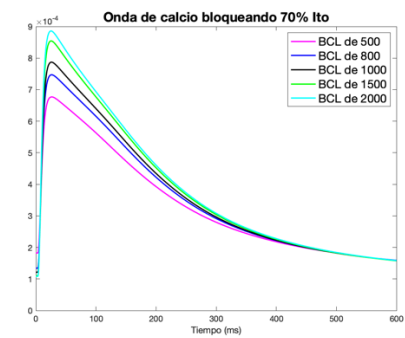


## Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

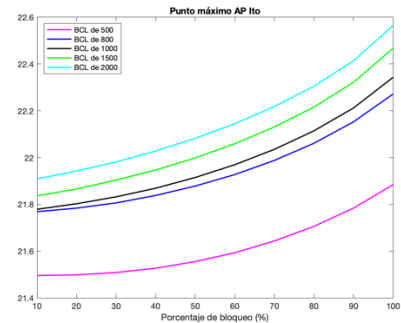
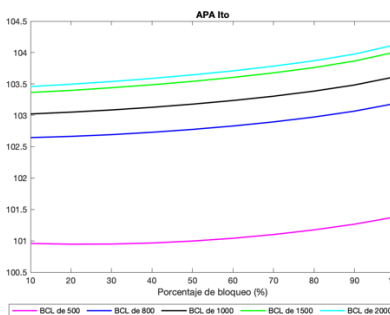
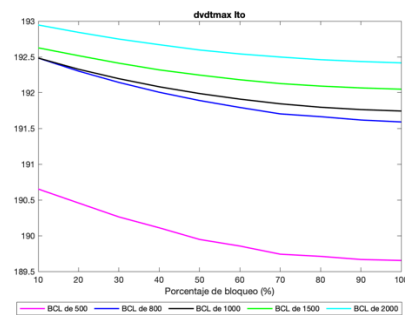
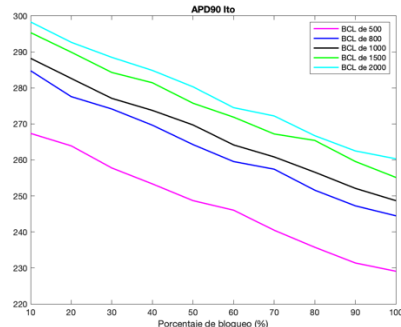
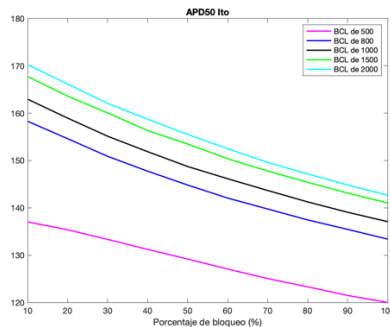
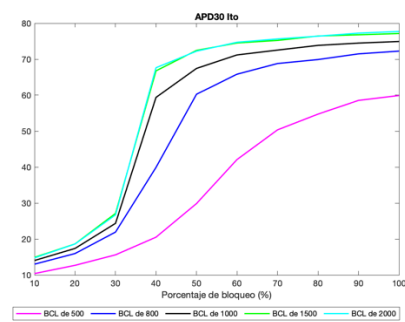


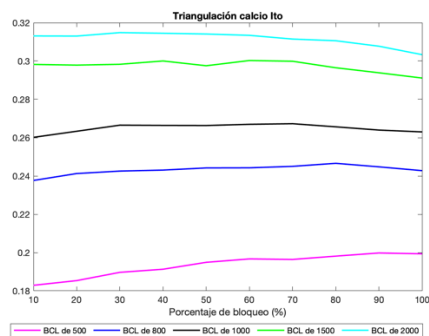
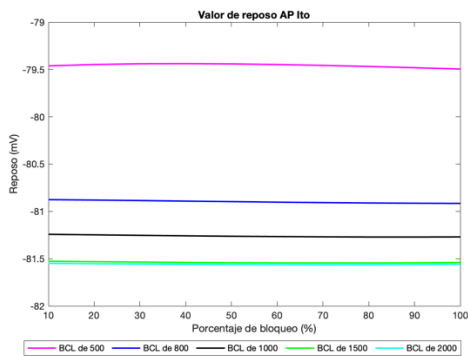
## Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



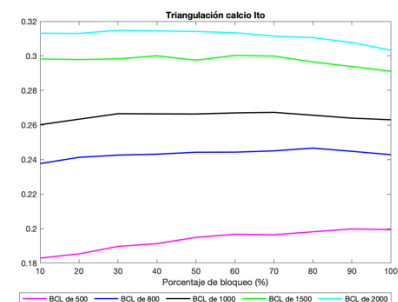
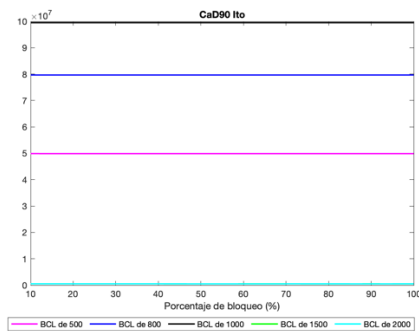
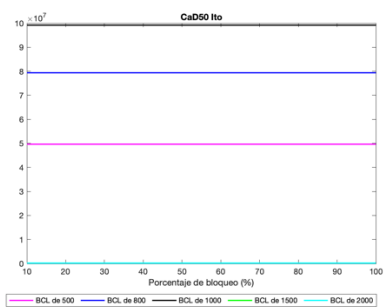
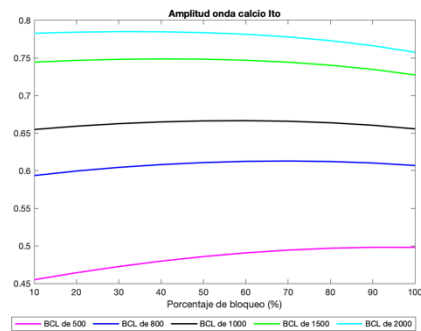
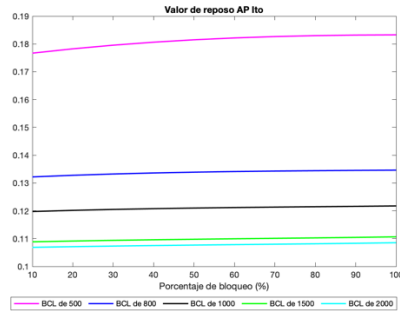
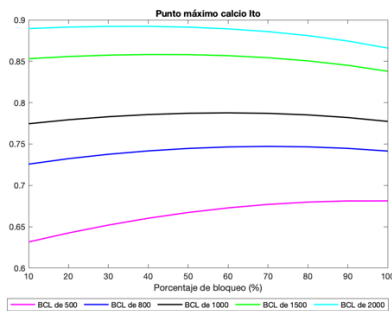


Biomarcadores - potencial de acción



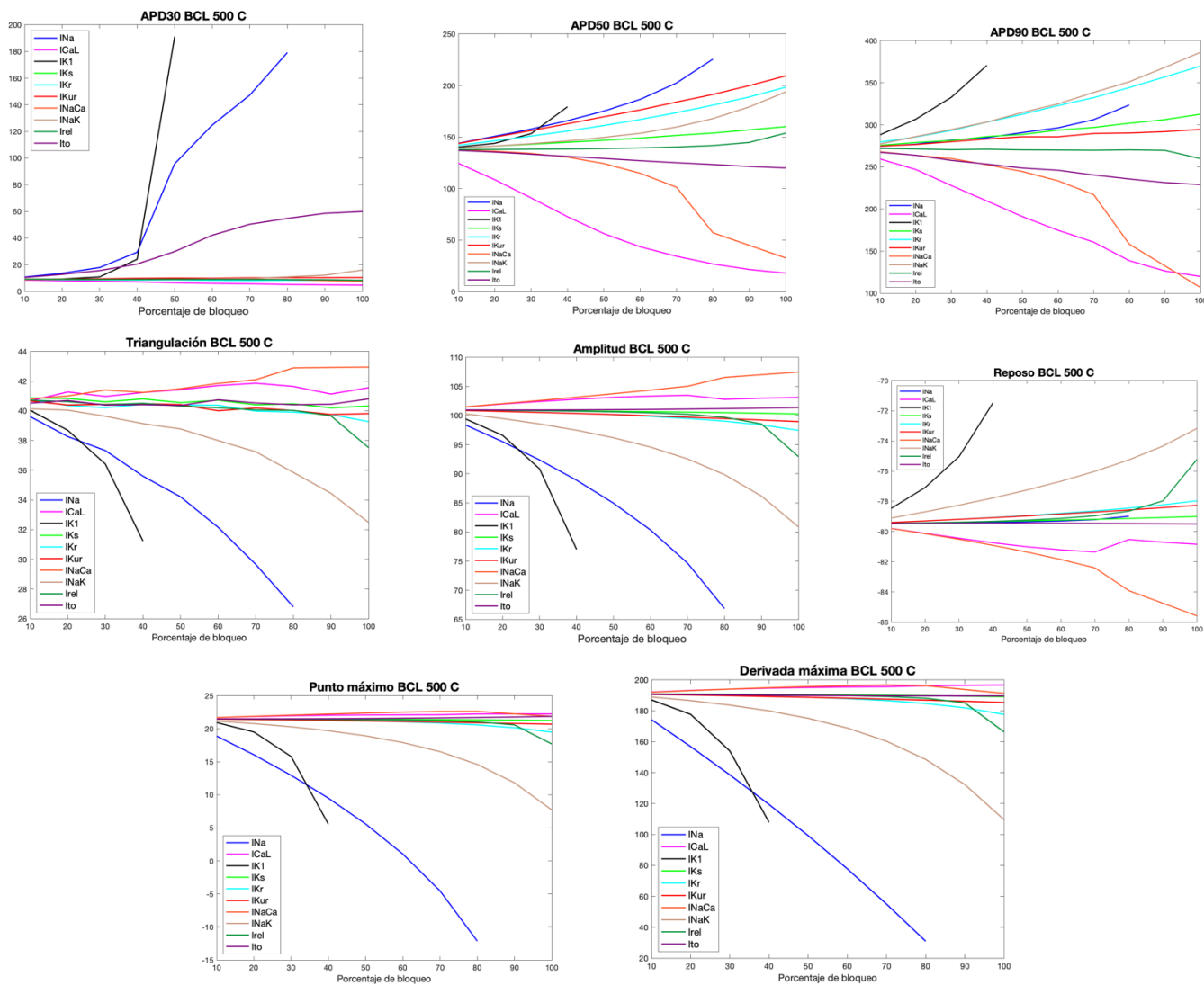


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

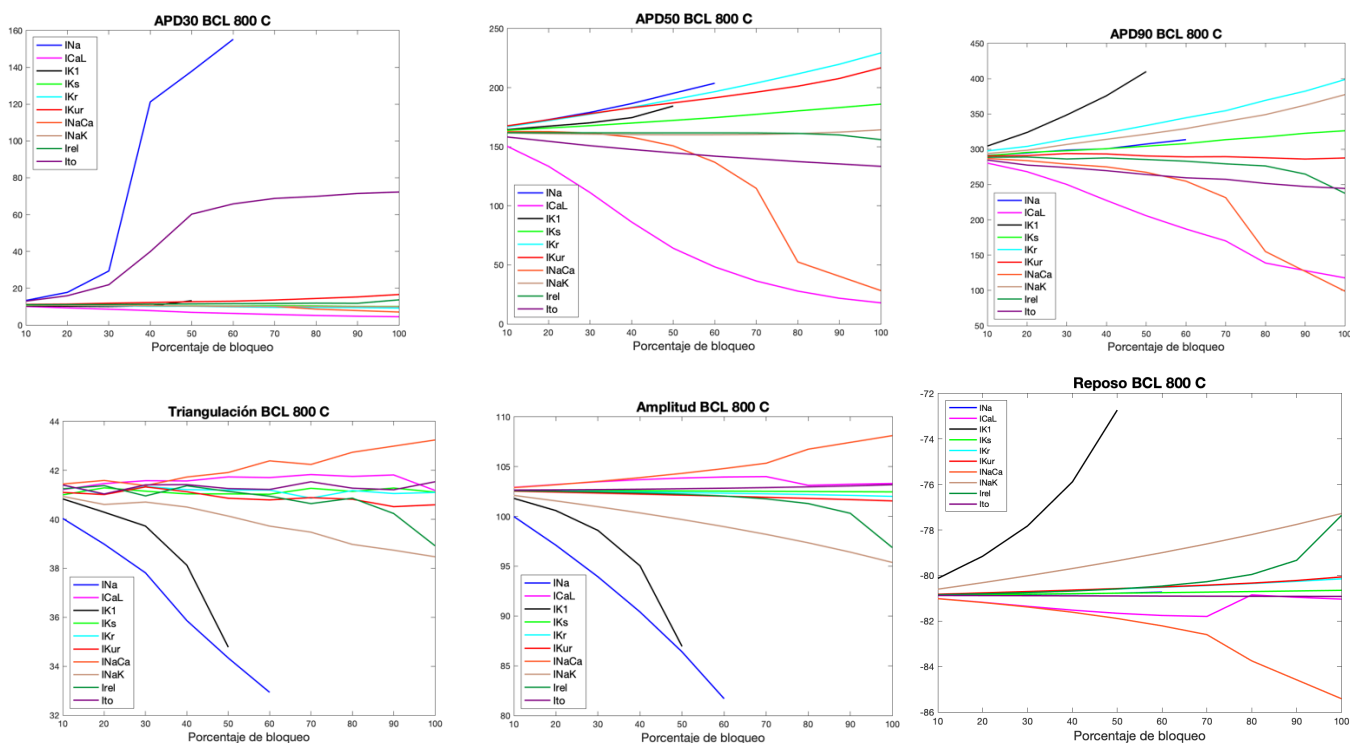


BIOMARCADORES POR BCL

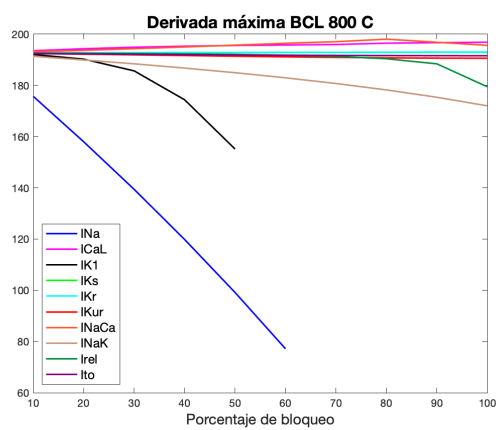
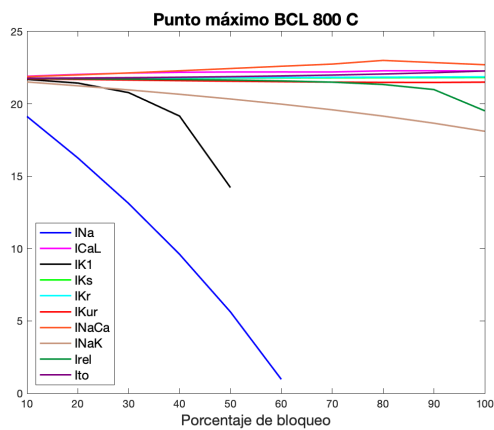
BCL 500



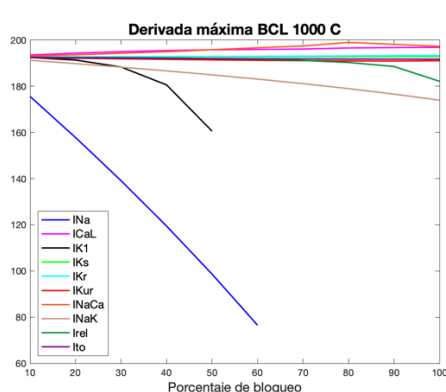
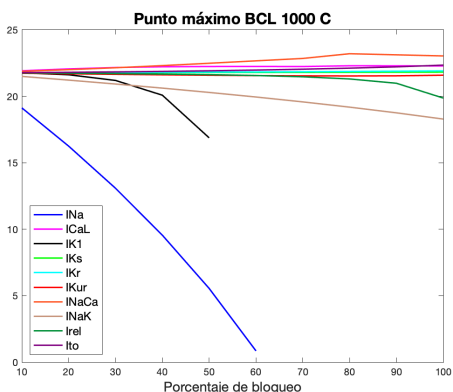
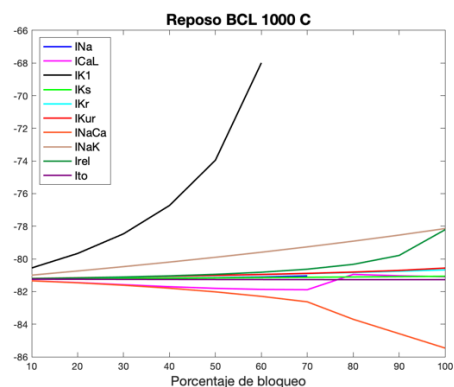
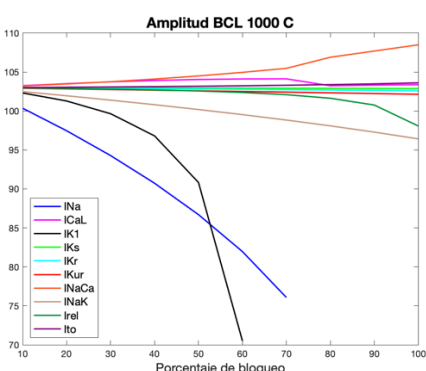
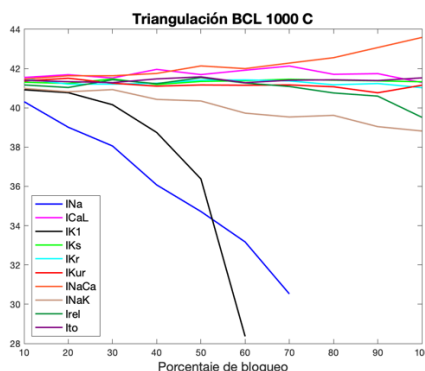
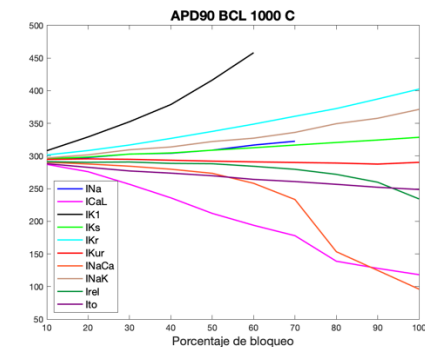
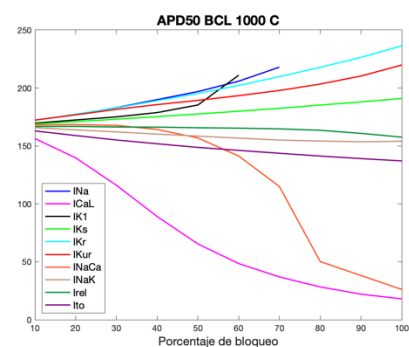
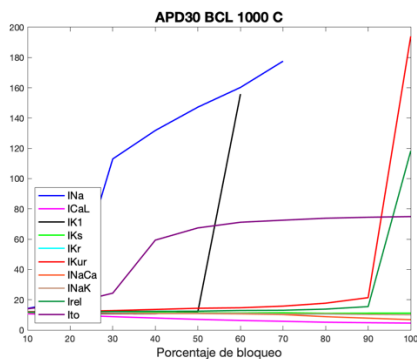
BCL 800



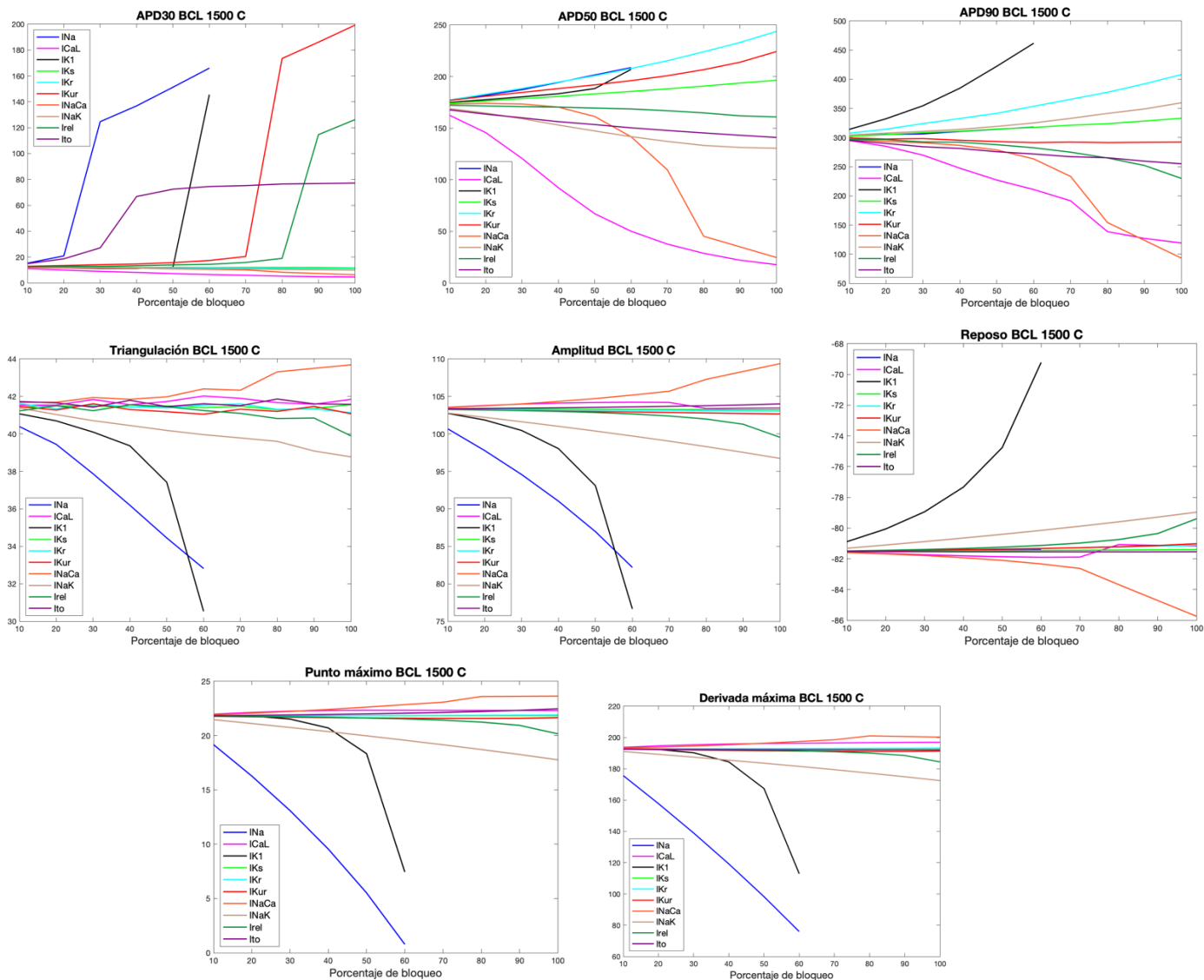




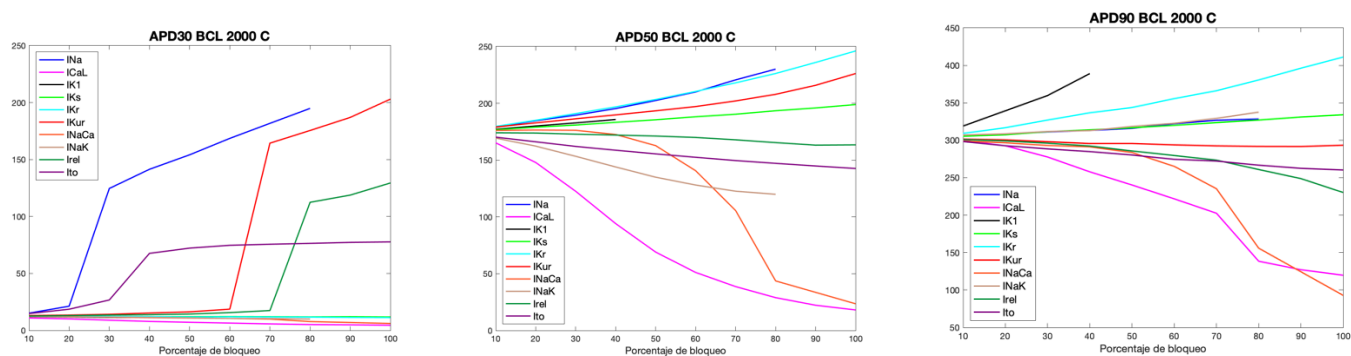
BCL 1000

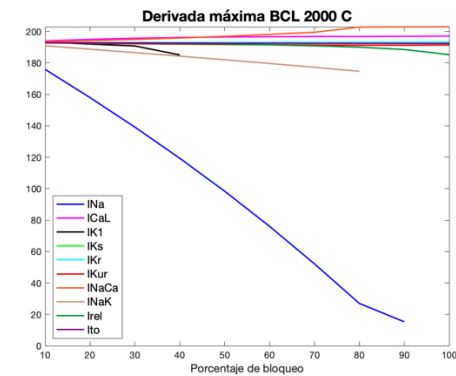
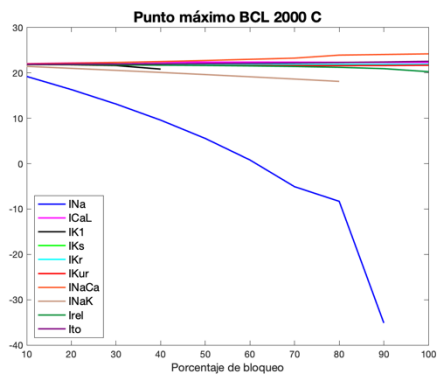
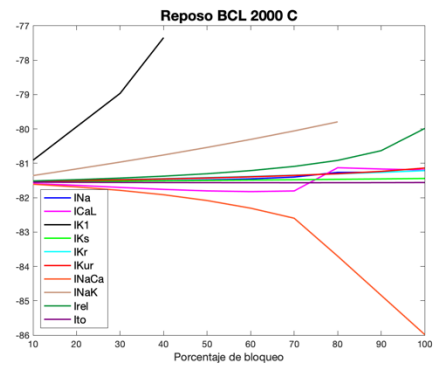
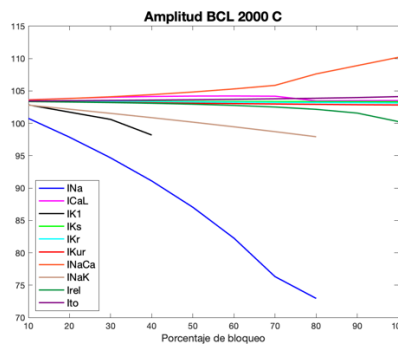
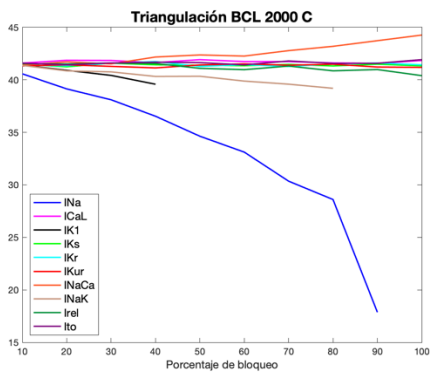


BCL 1500



BCL 2000

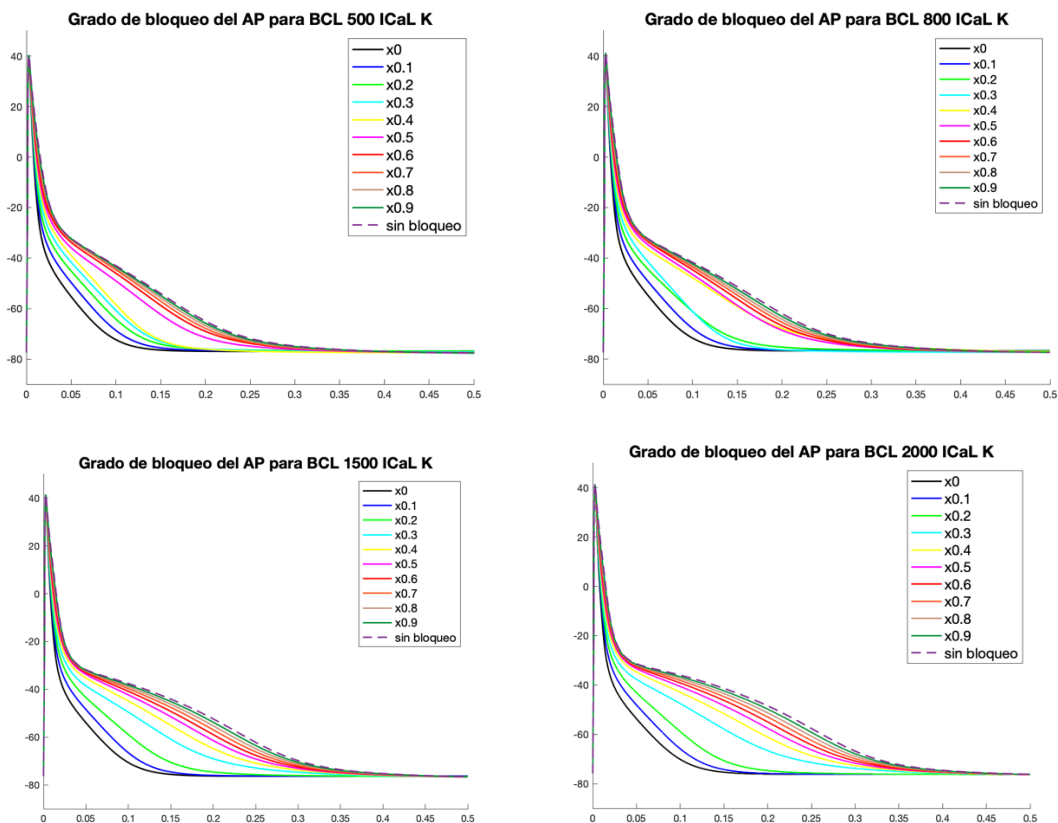




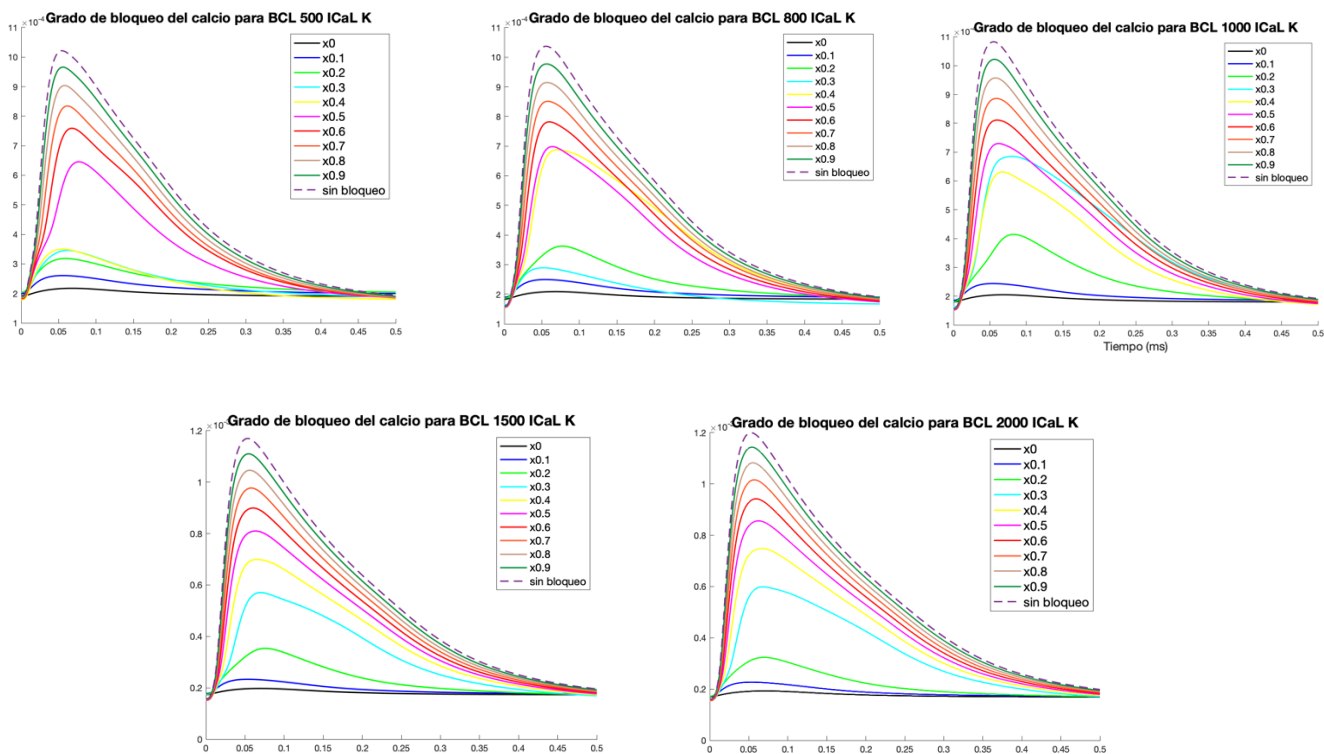
GRADO DE BLOQUEO

ICaL

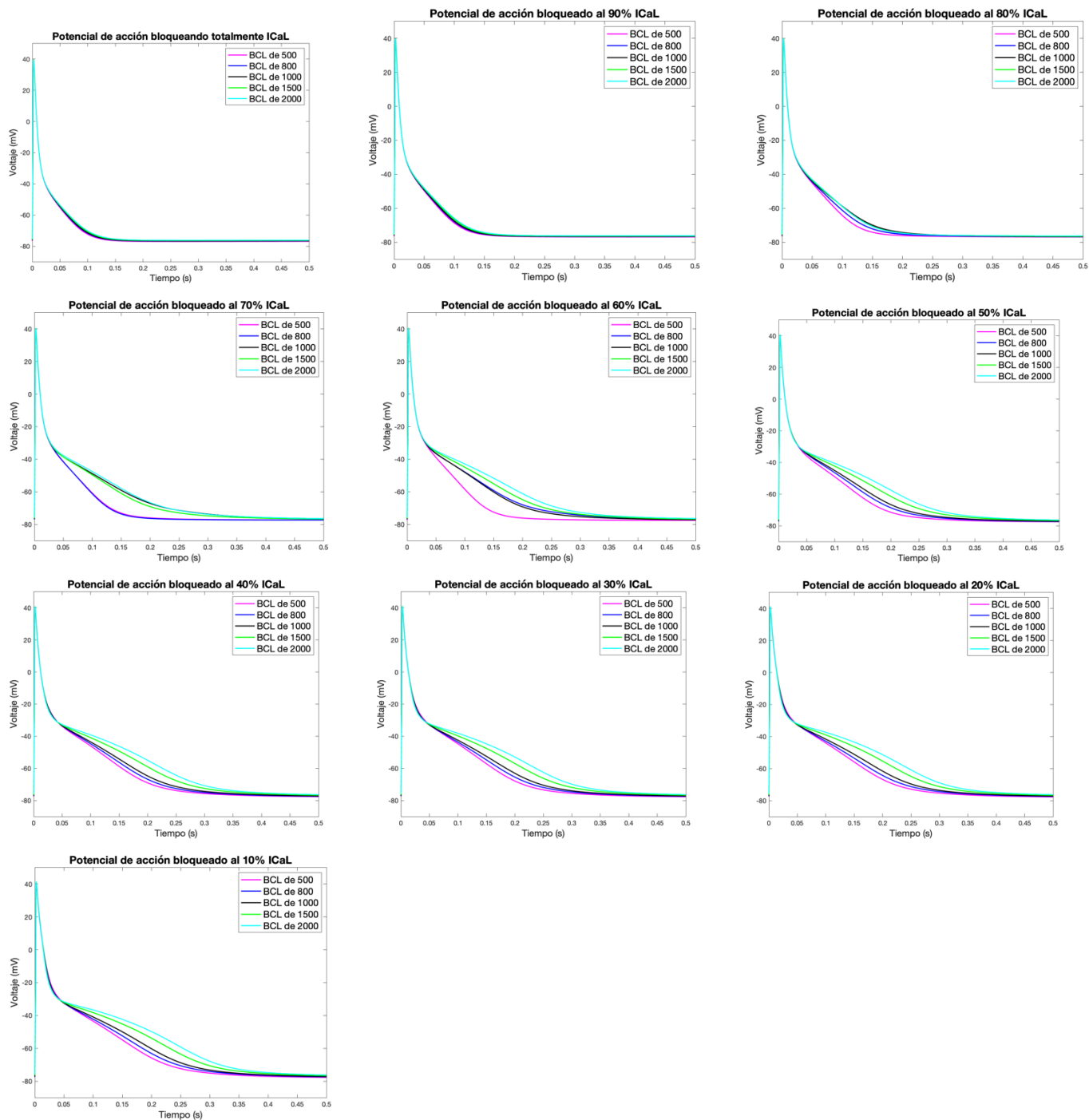
Grado de bloqueo - potencial de acción



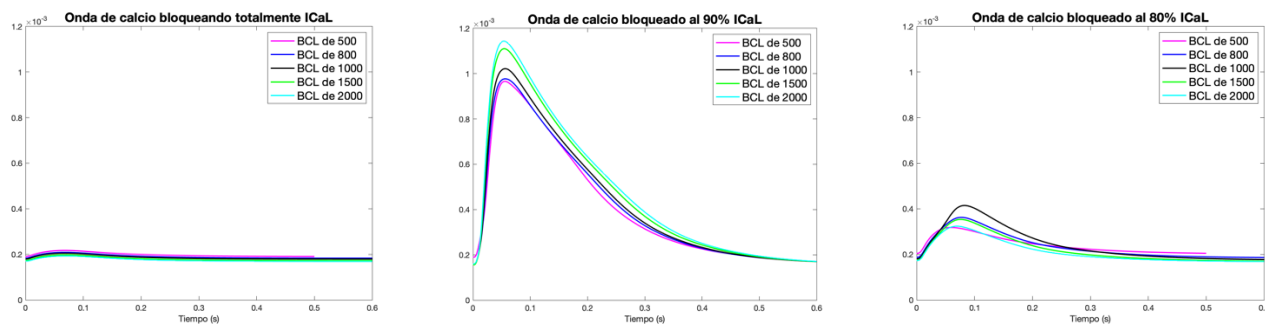
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

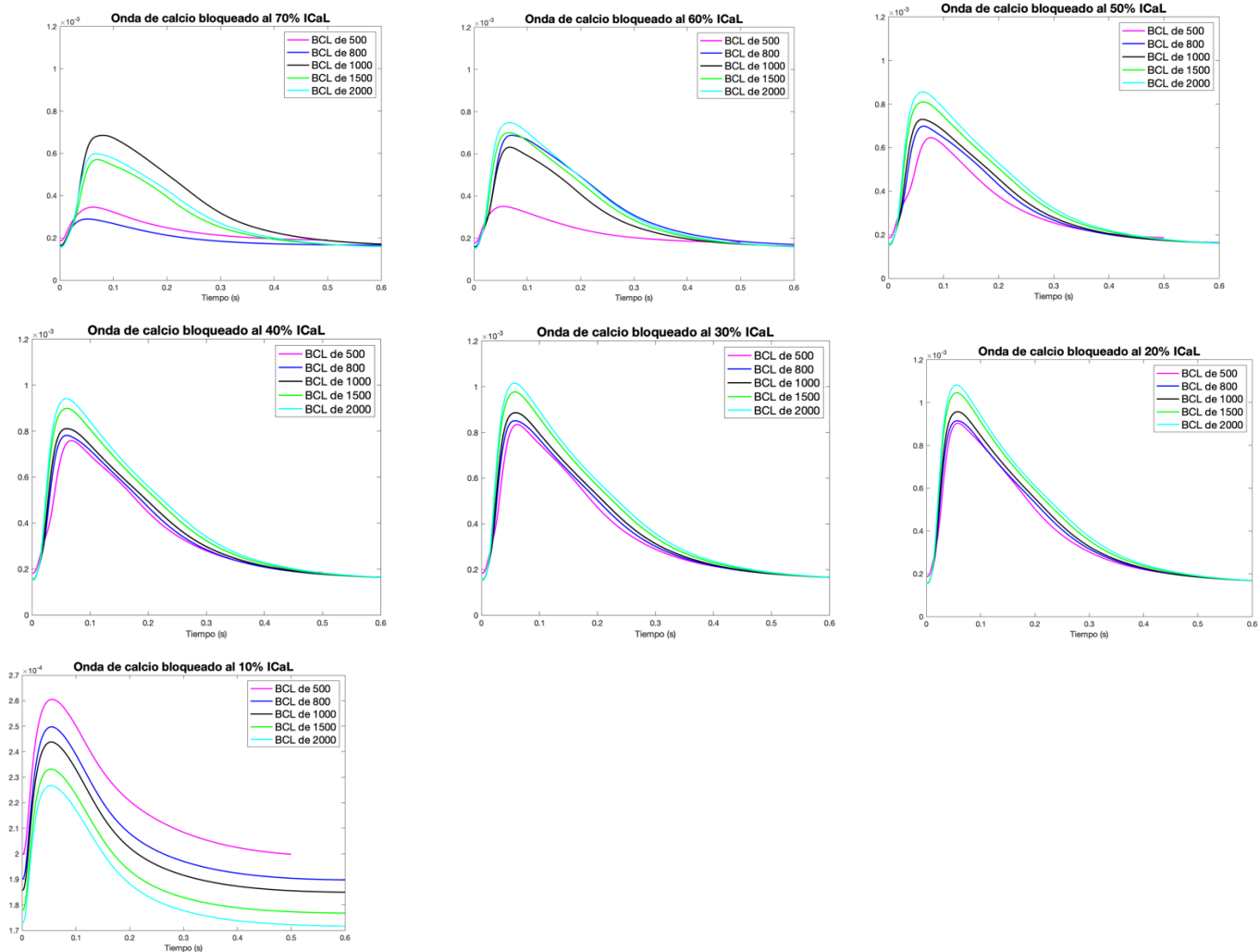


### Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

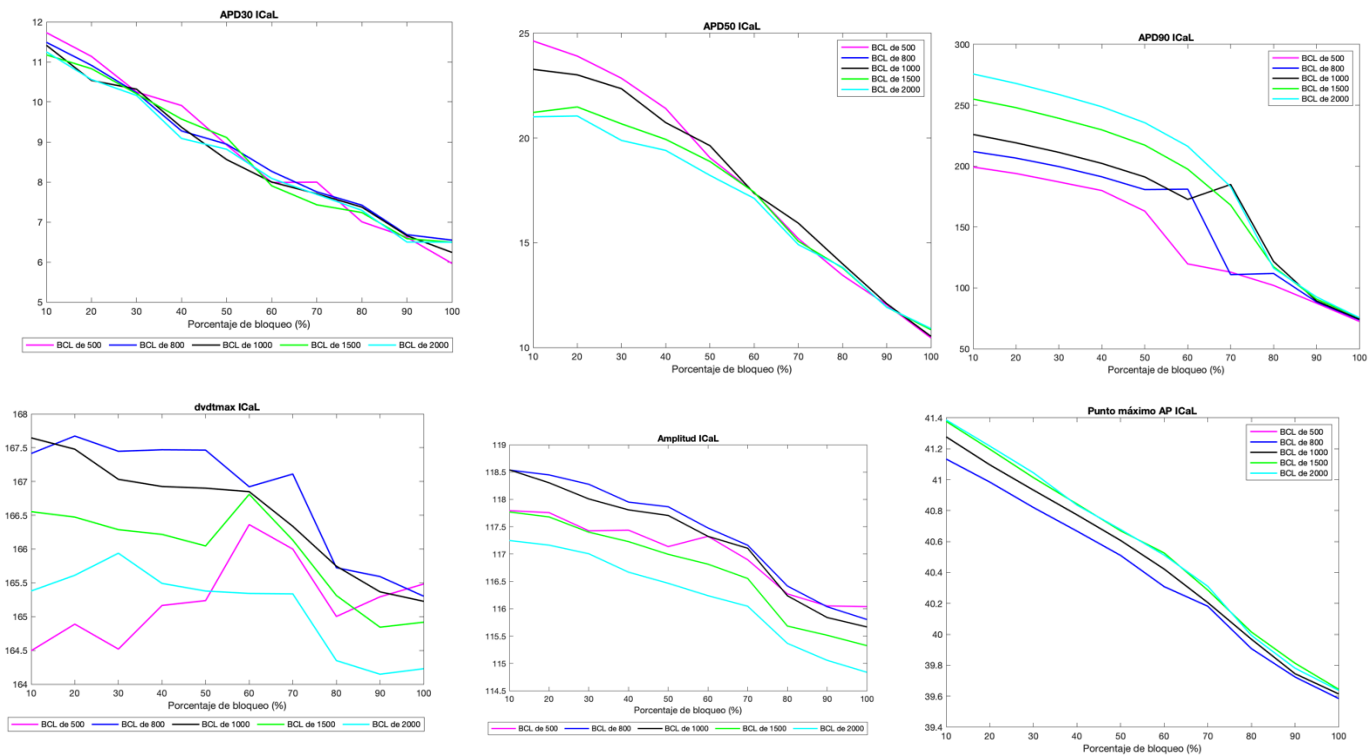


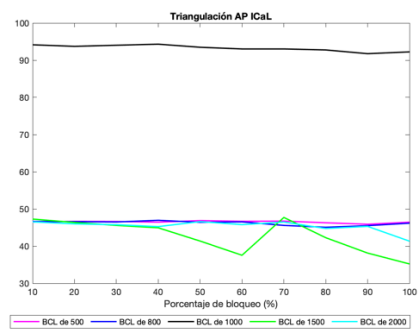
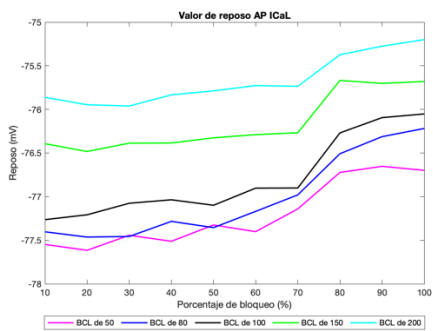
### Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



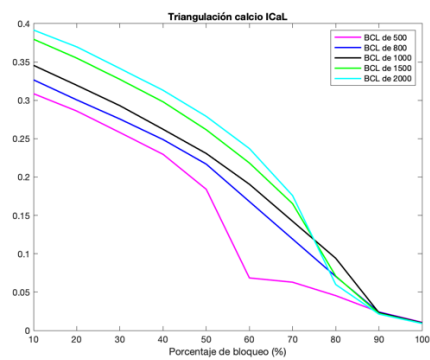
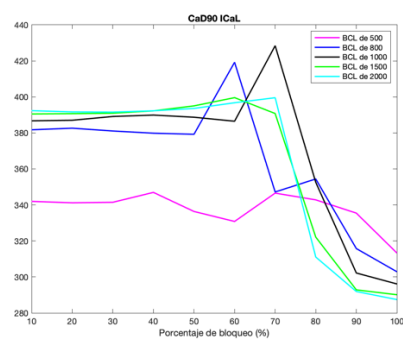
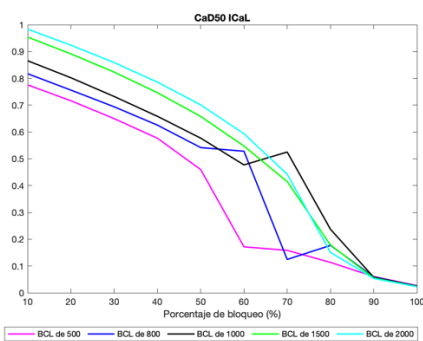
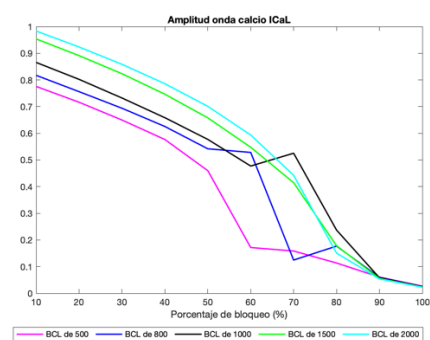
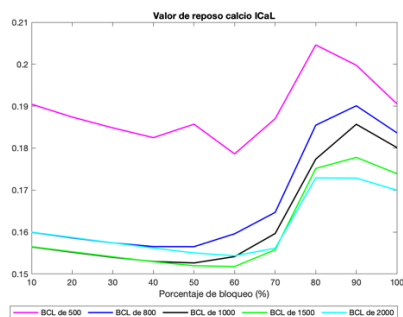
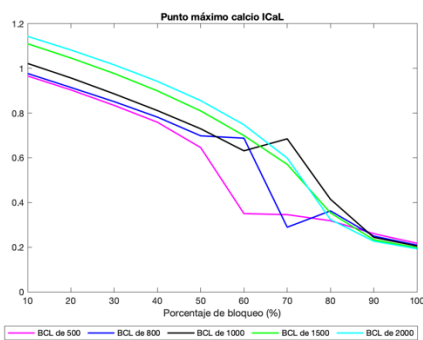


Biomarcadores - potencial de acción



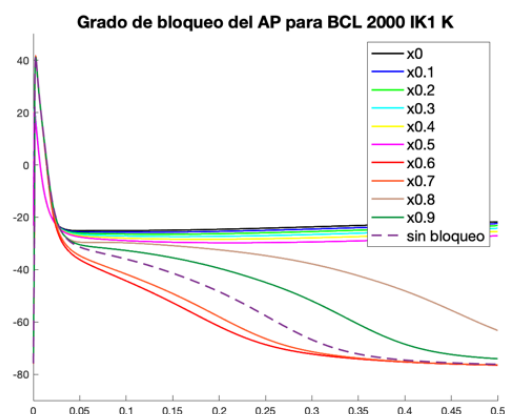
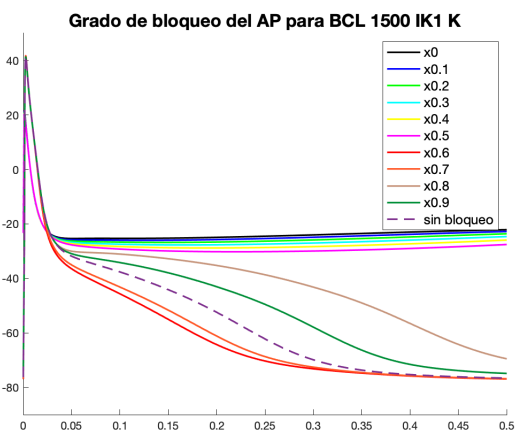
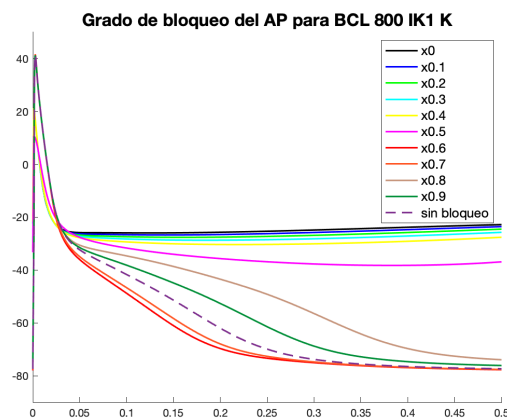
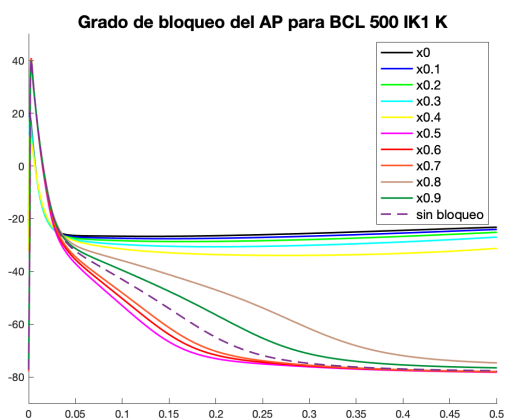


Biomarcadores - calcio

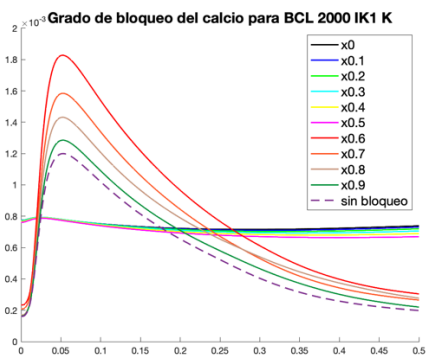
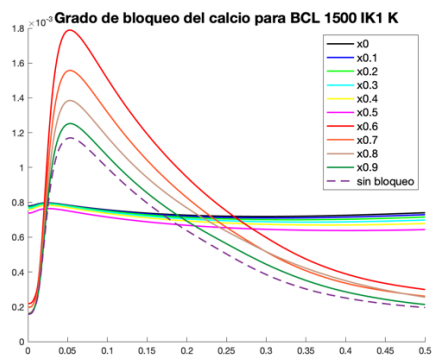
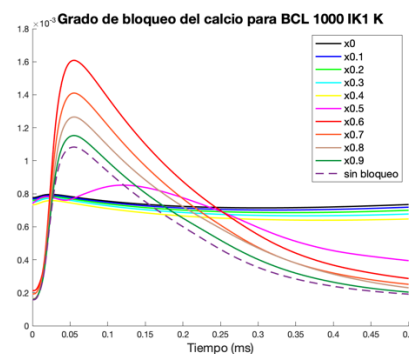
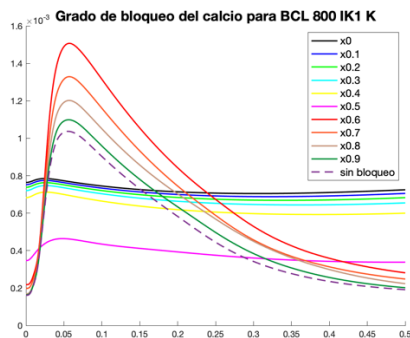
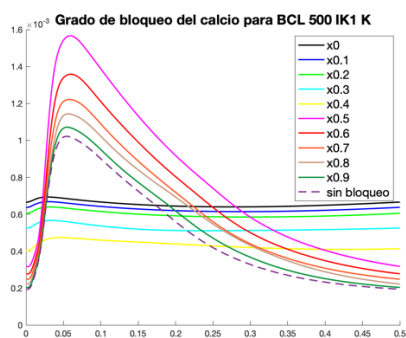


IK1

Grado de bloqueo - potencial de acción

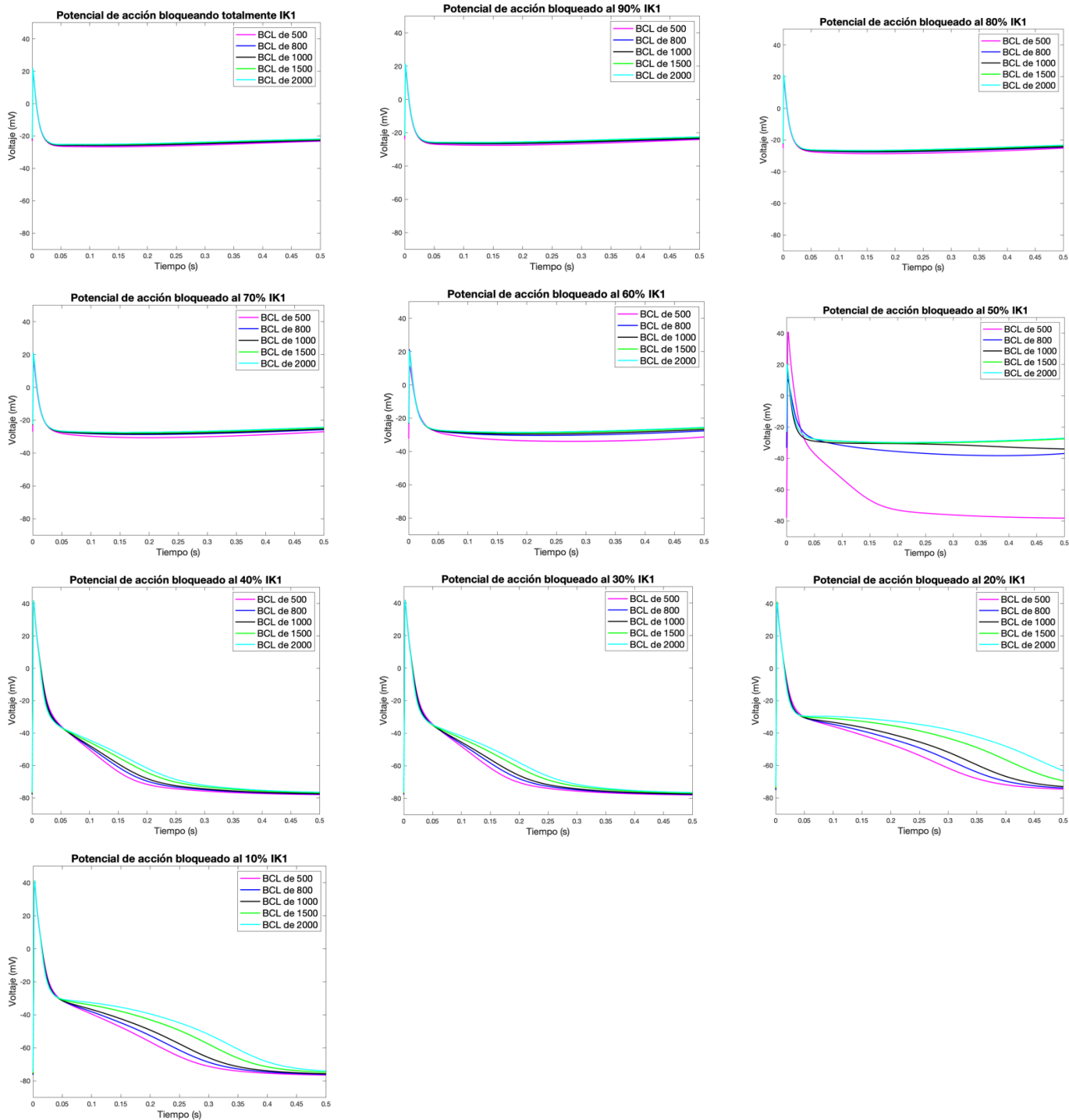


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

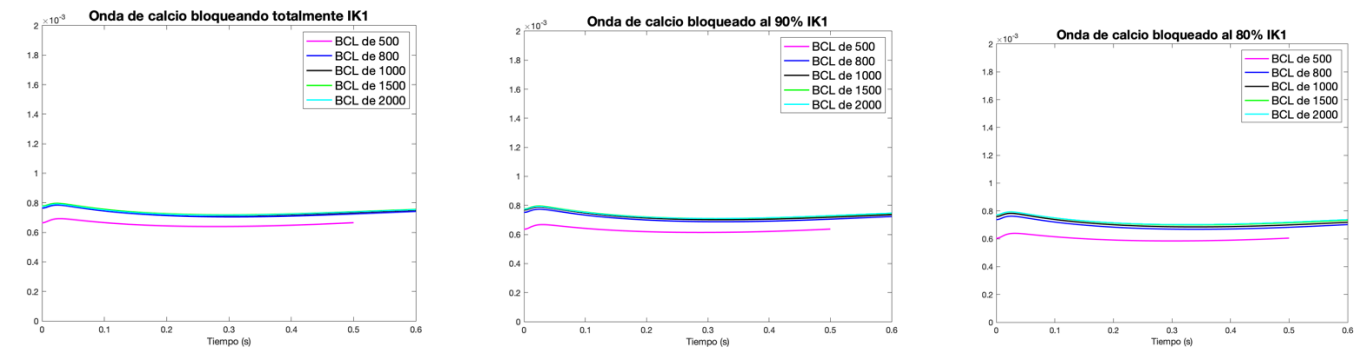


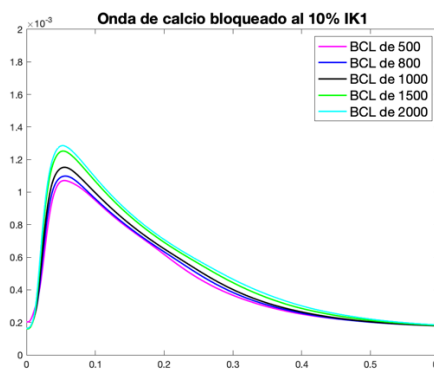
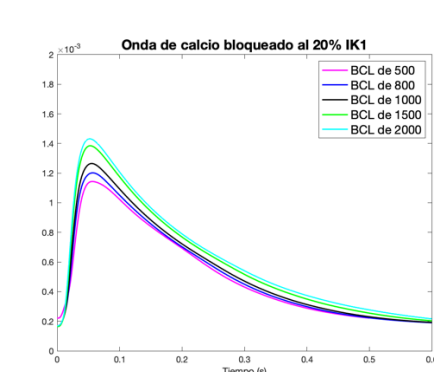
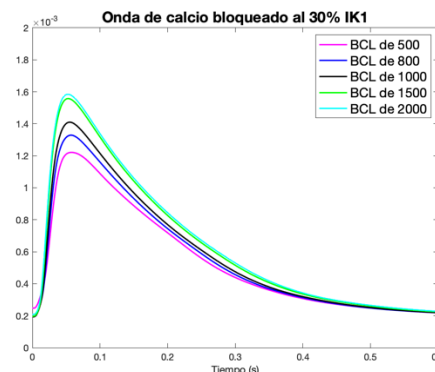
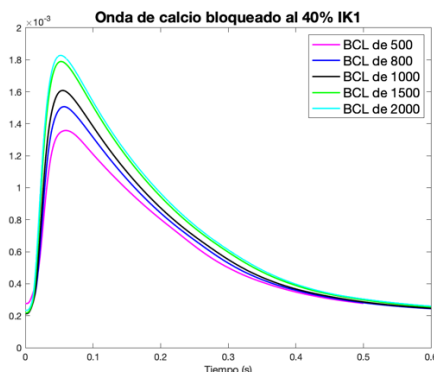
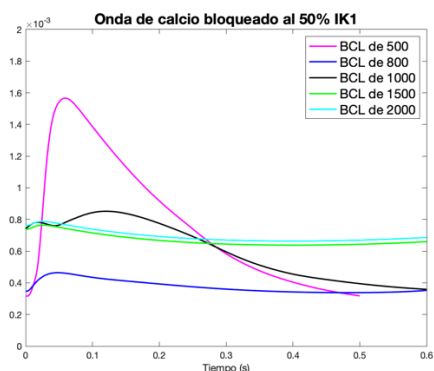
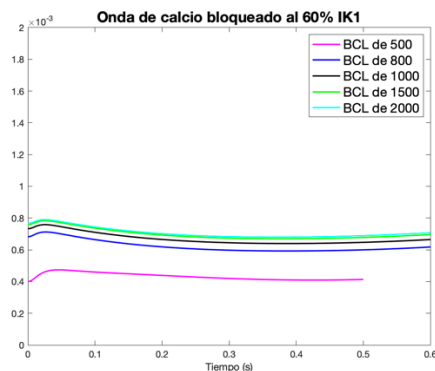
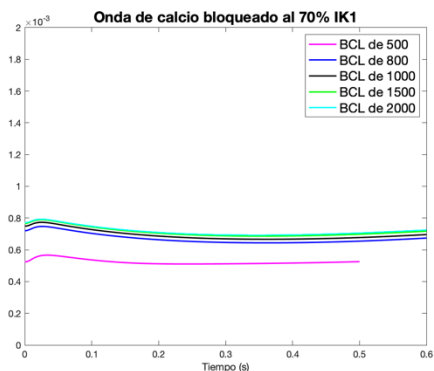


Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

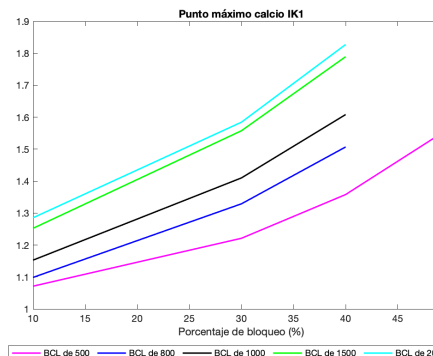
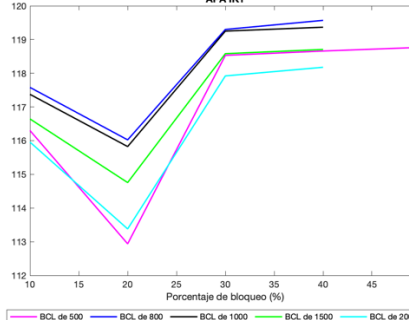
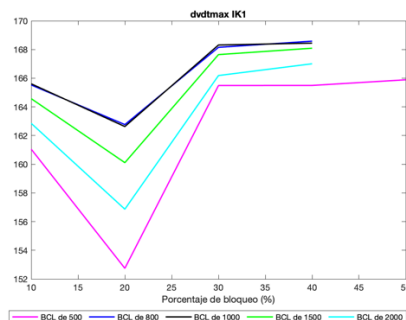
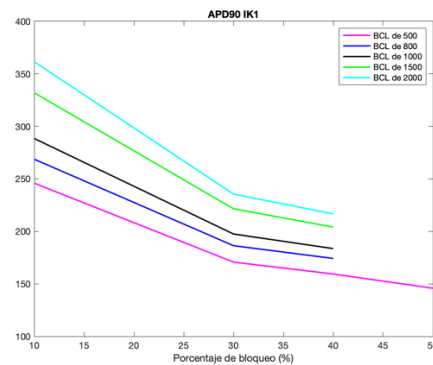
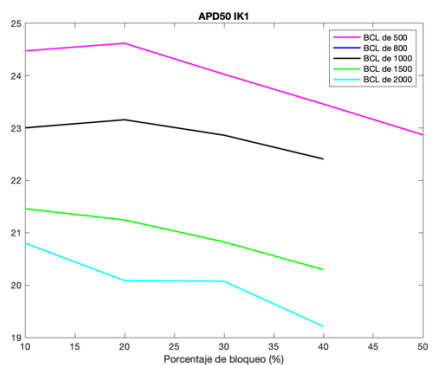
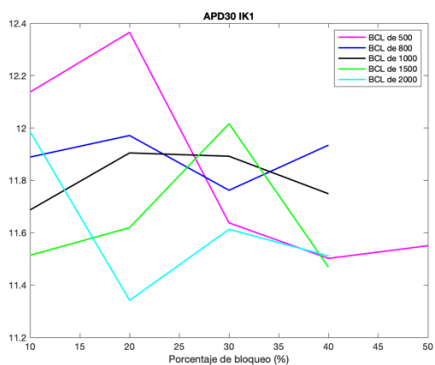


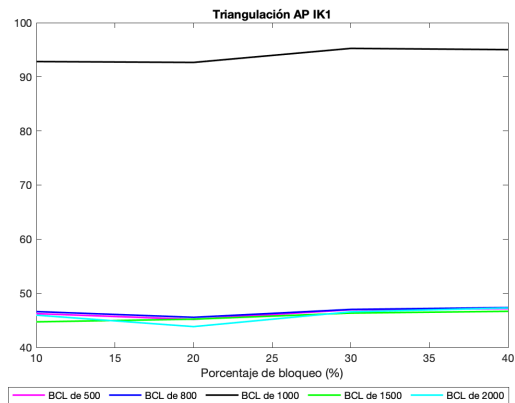
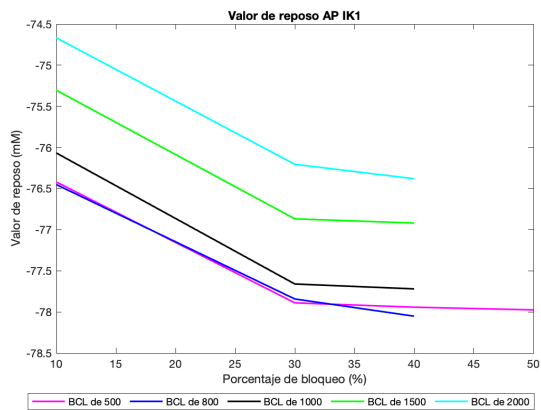
Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



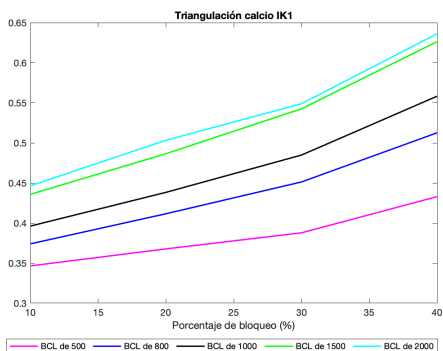
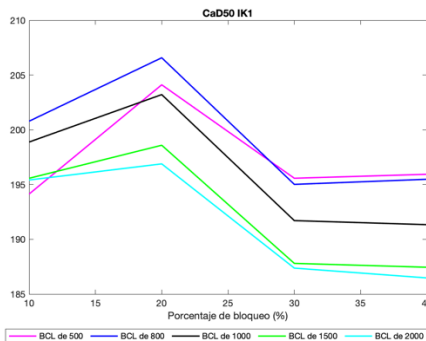
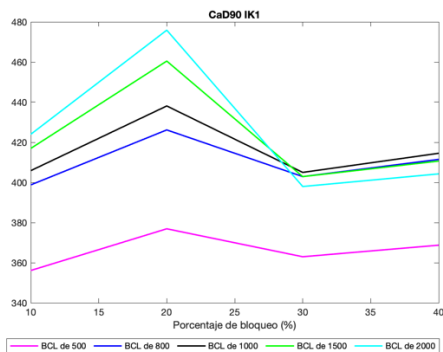
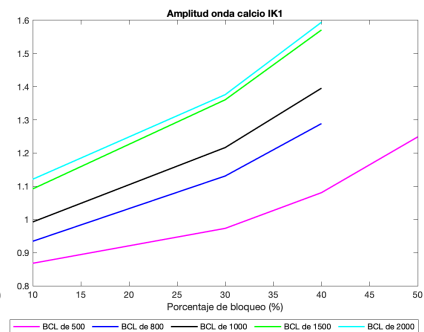
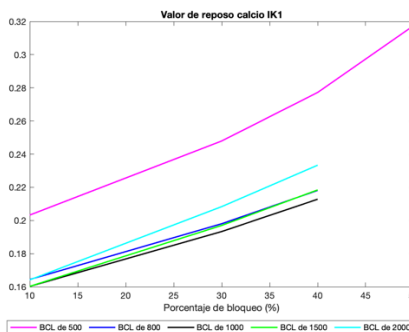
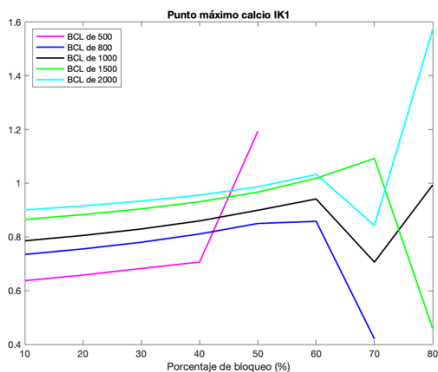


Biomarcadores - potencial de acción



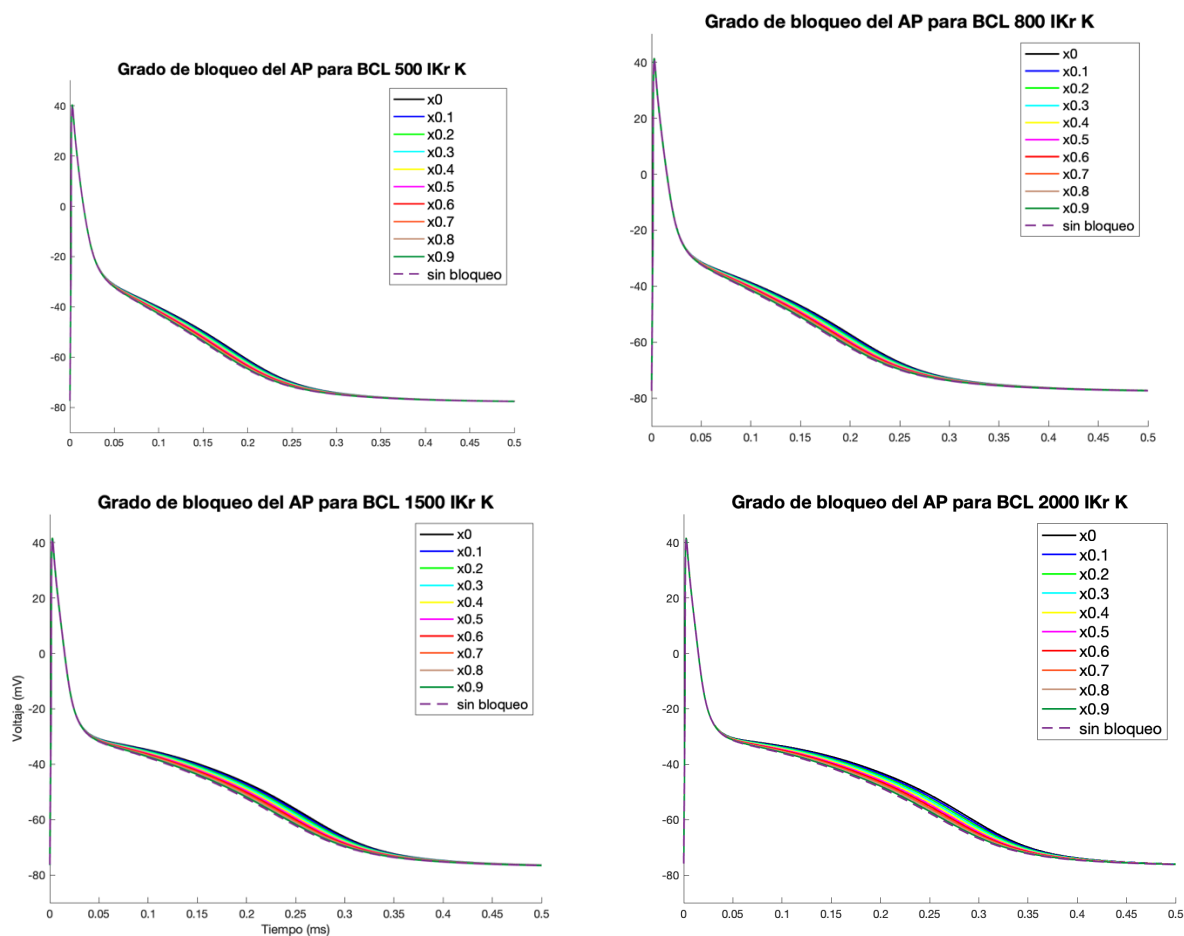


Biomarcadores - calcio

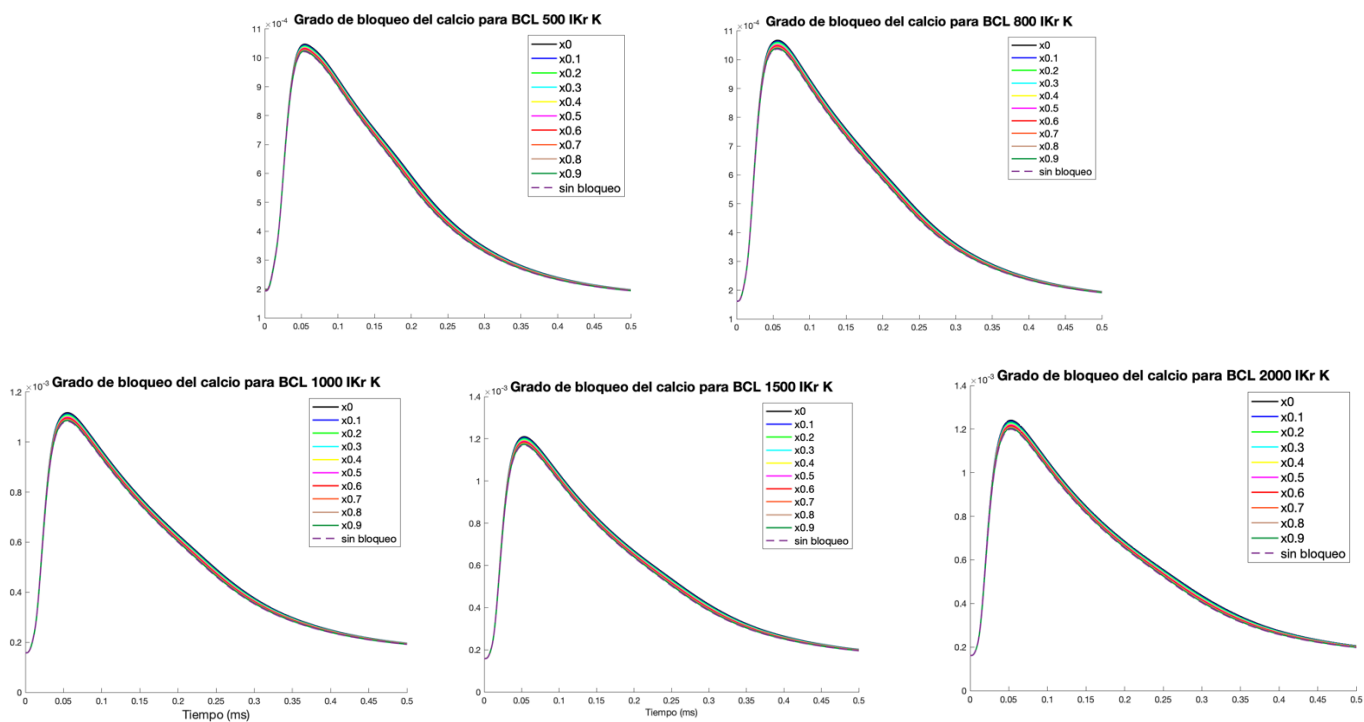


IKr

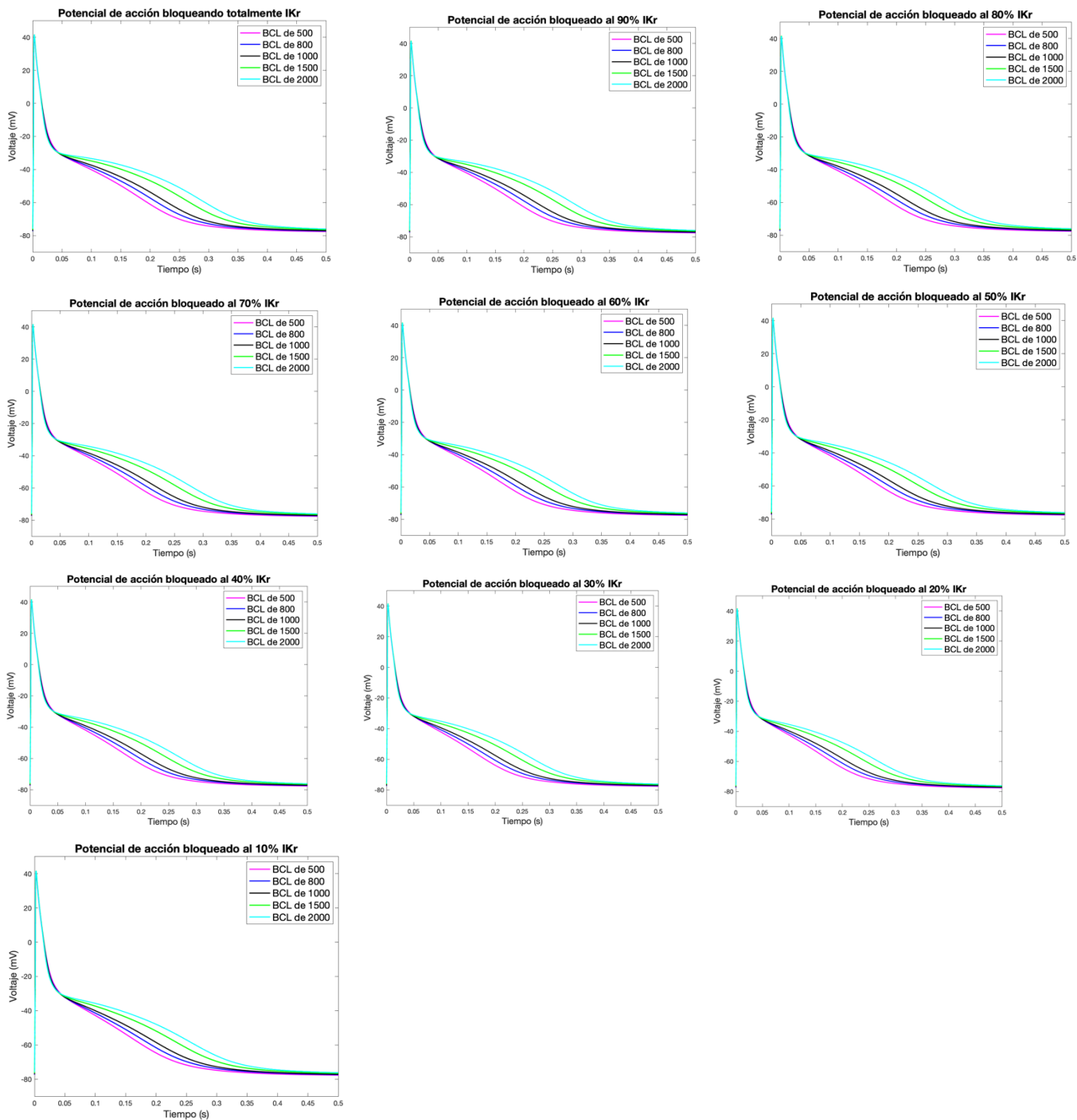
Grado de bloqueo - potencial de acción



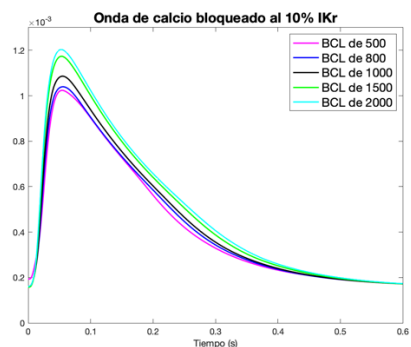
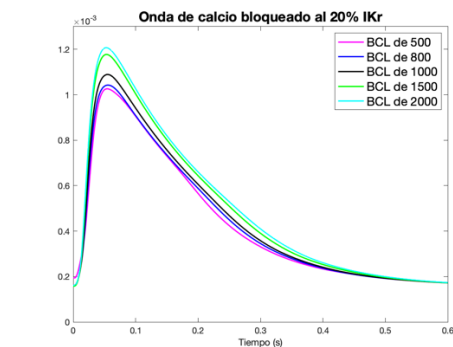
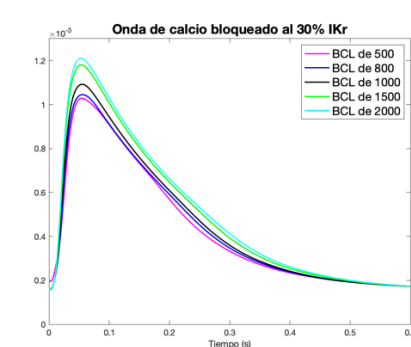
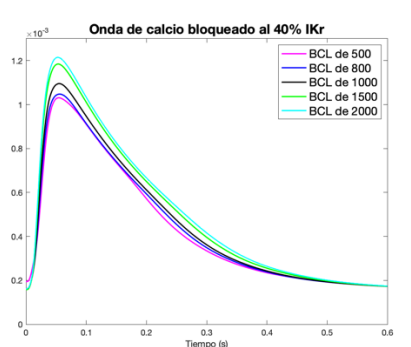
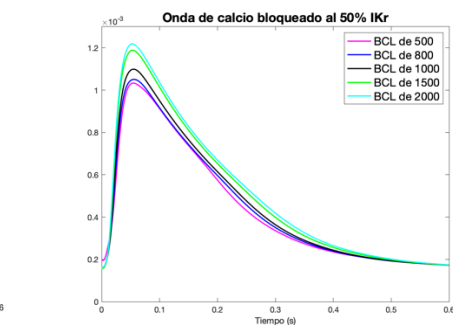
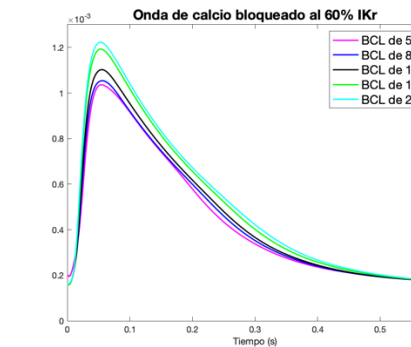
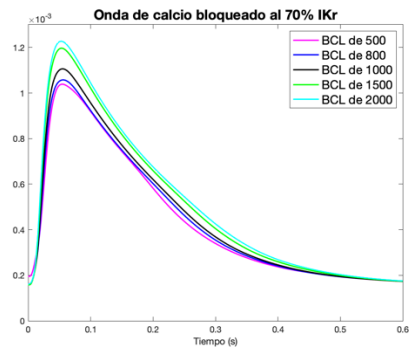
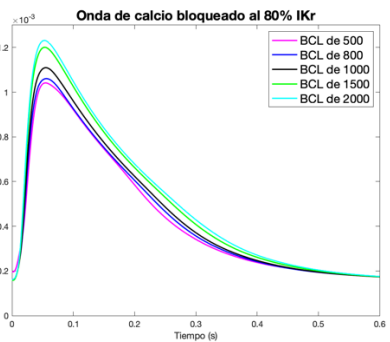
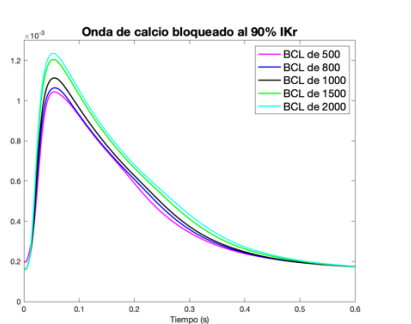
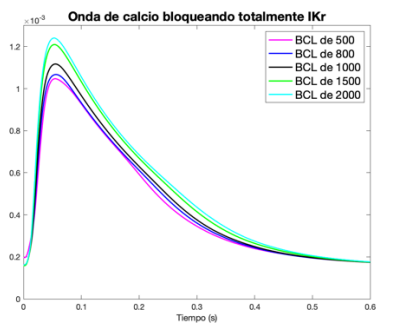
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular



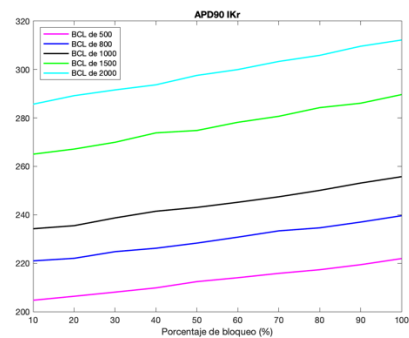
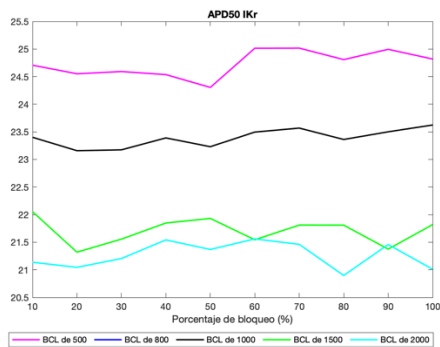
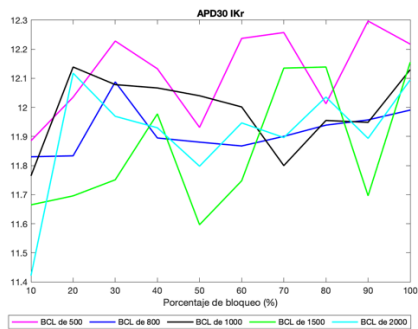
## Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

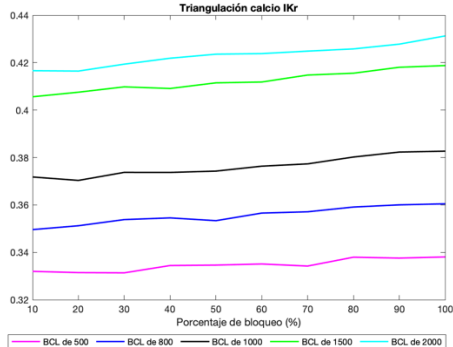
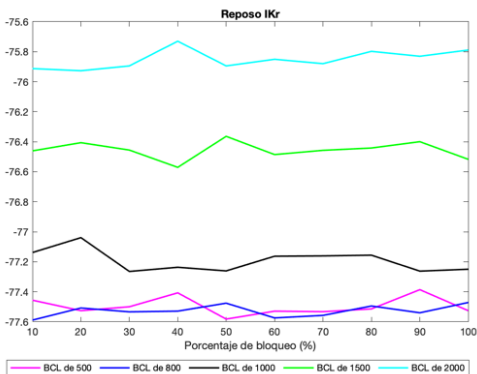
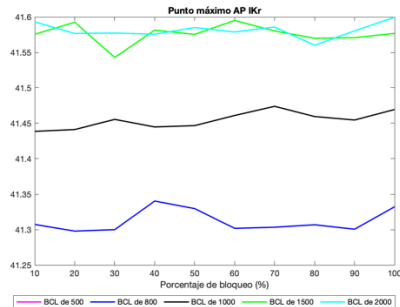
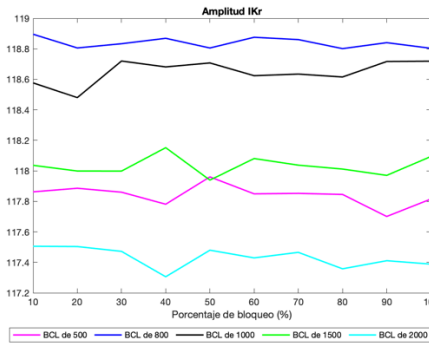
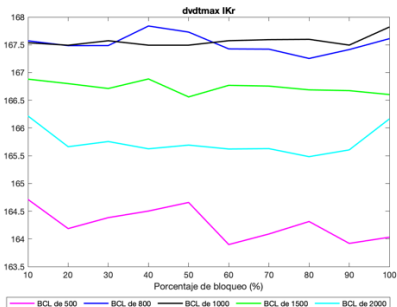


## Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular

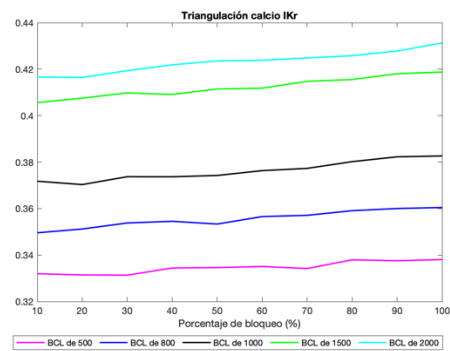
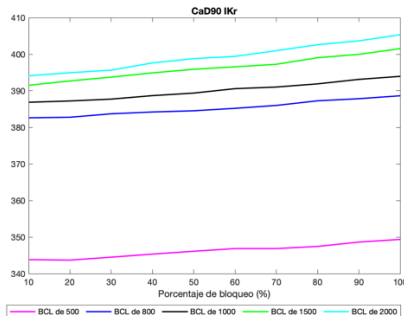
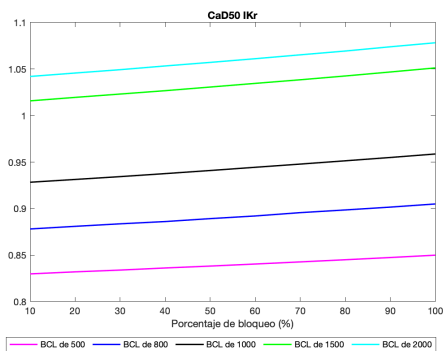
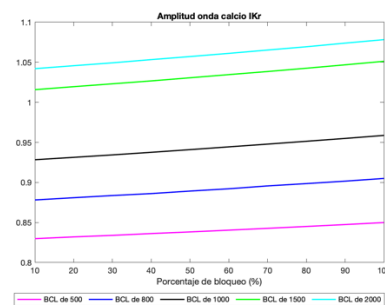
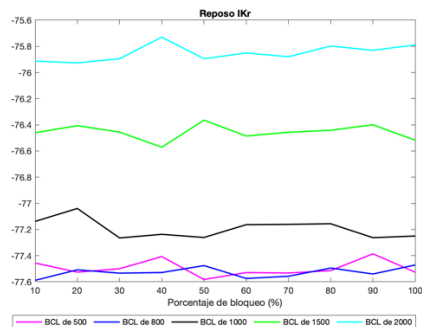
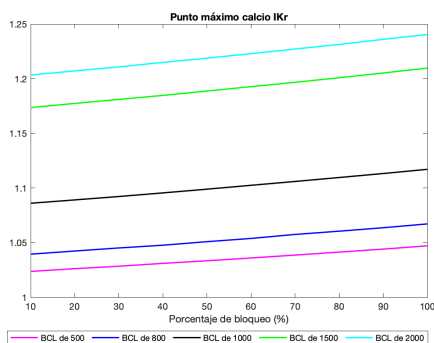


Biomarcadores - potencial de acción



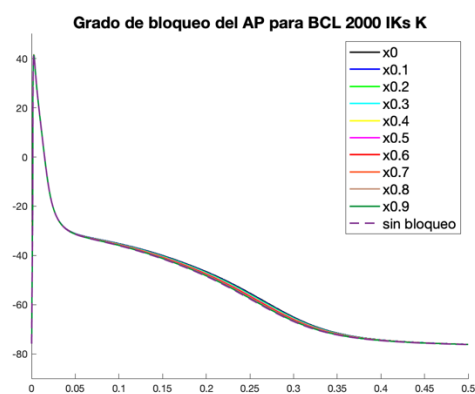
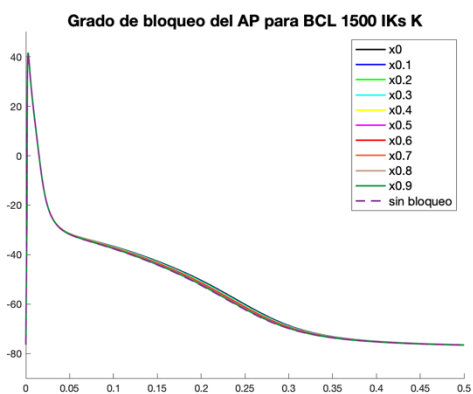
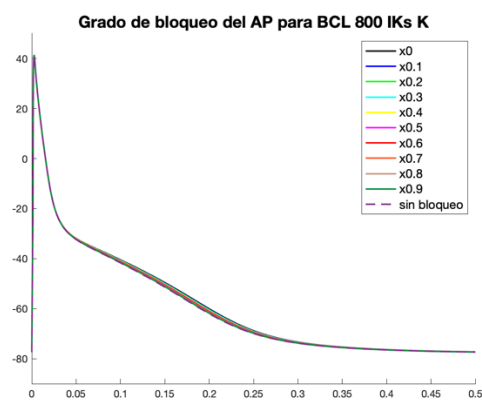
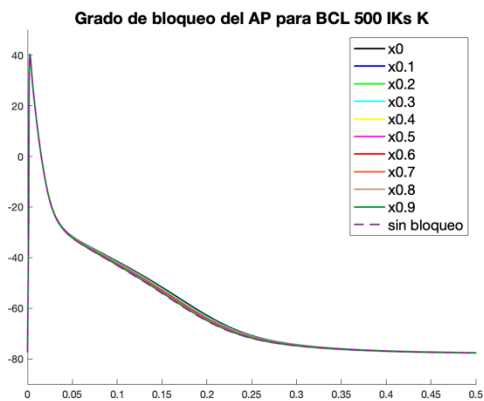


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

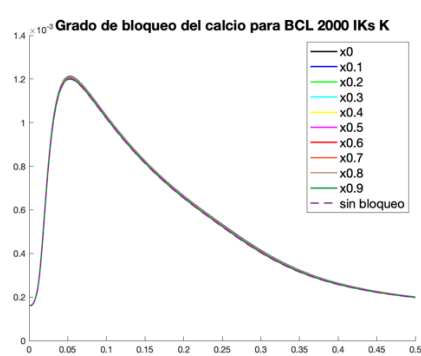
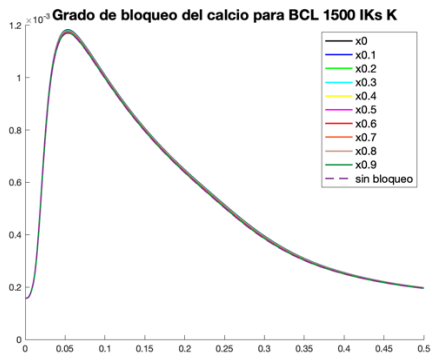
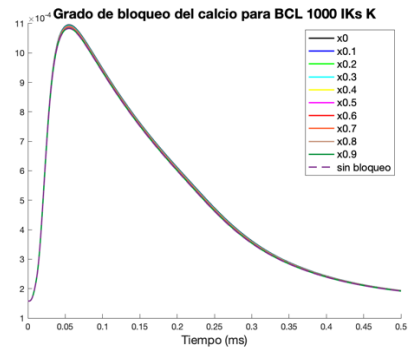
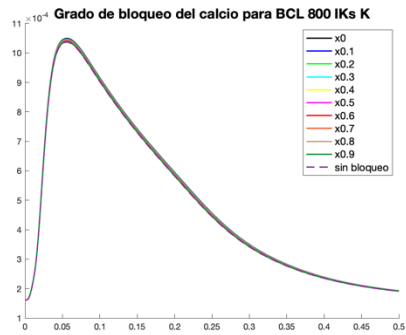
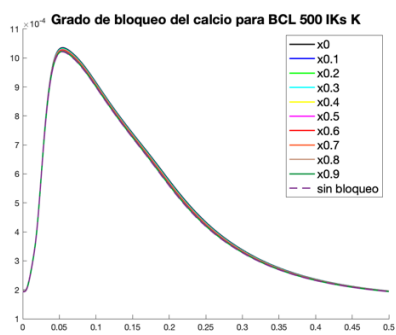


IKs

Grado de bloqueo - potencial de acción

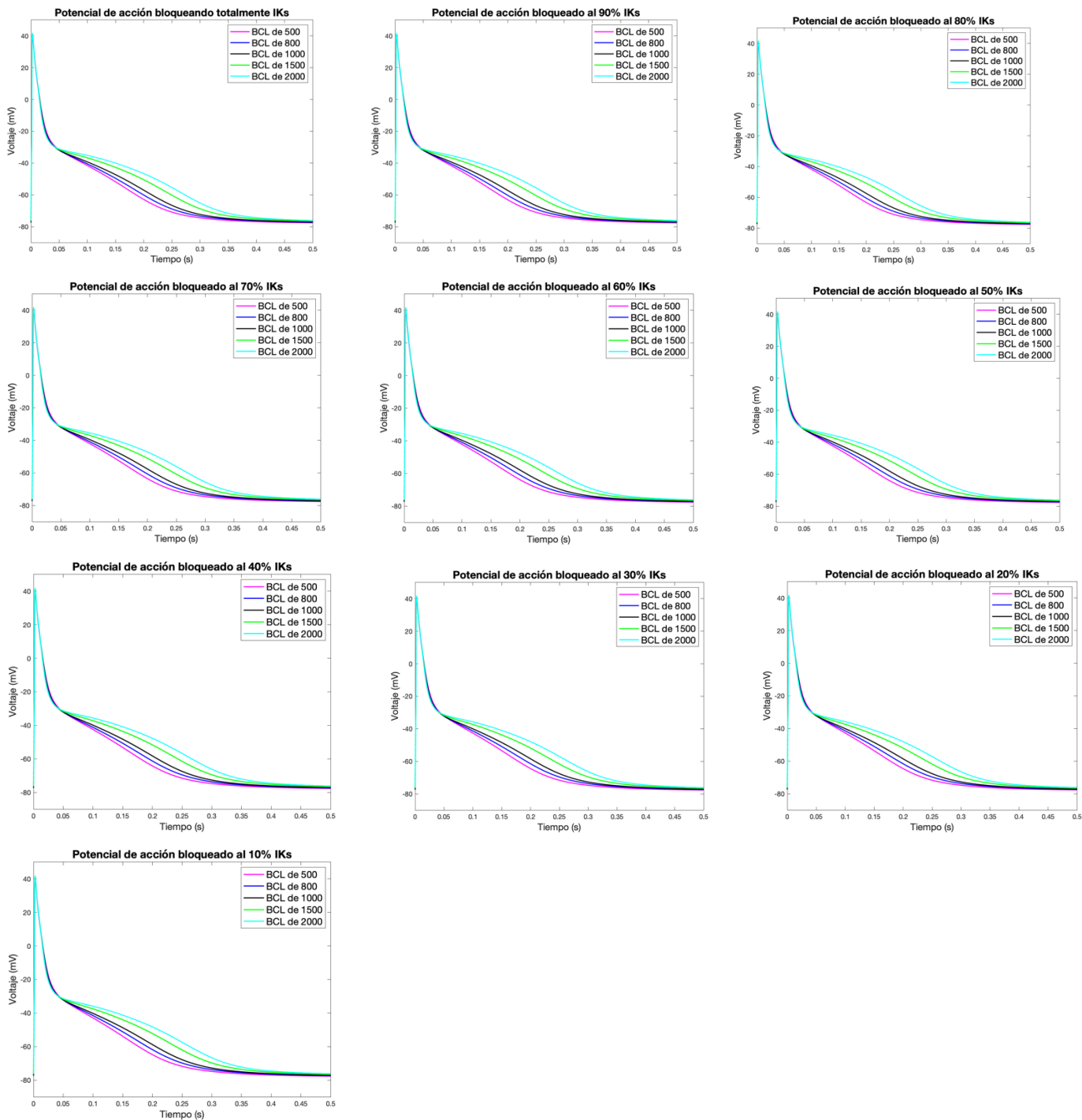


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

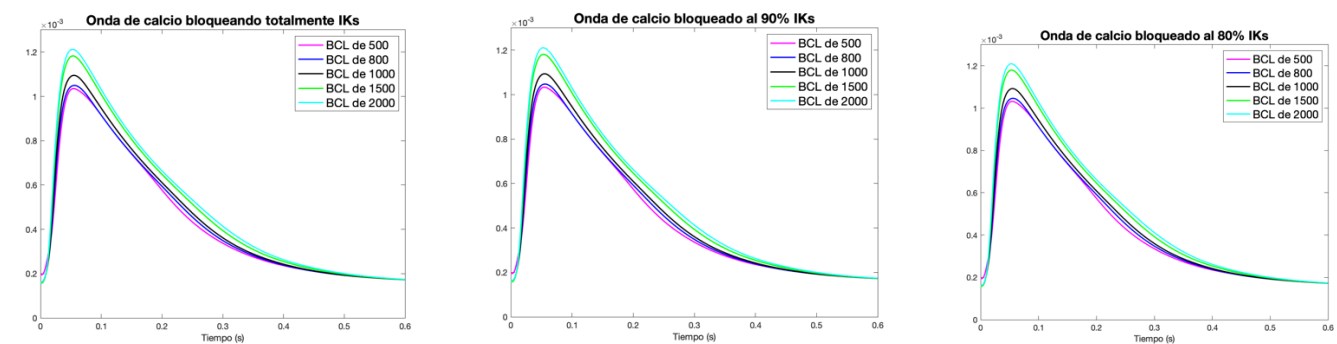


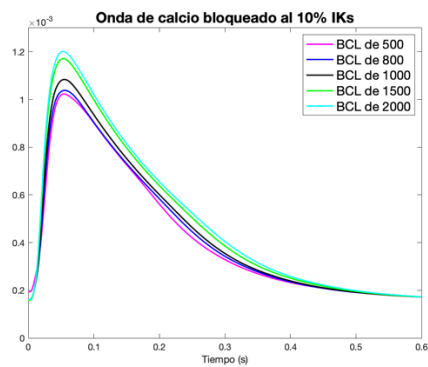
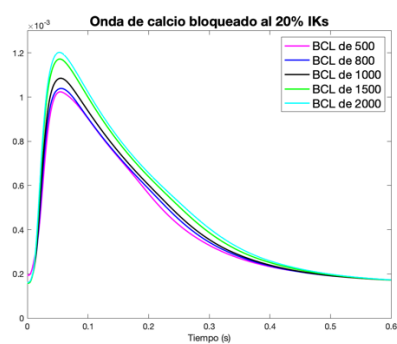
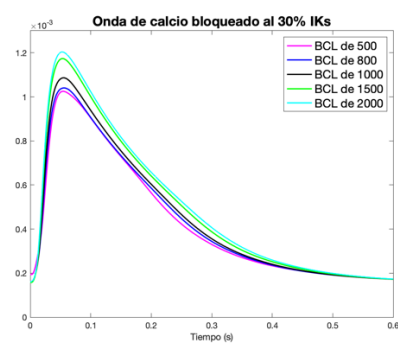
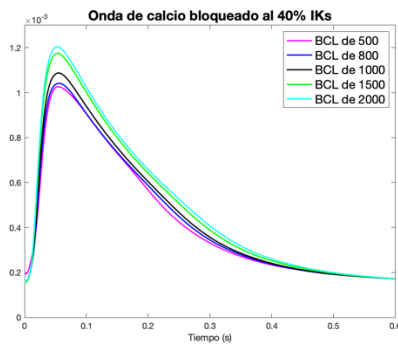
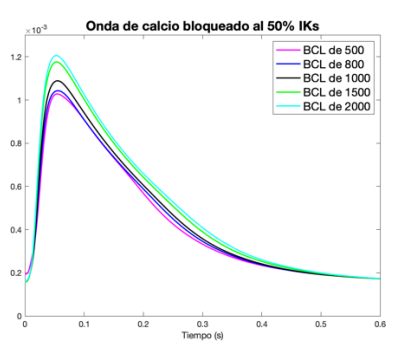
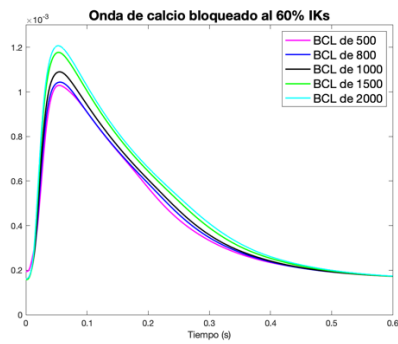
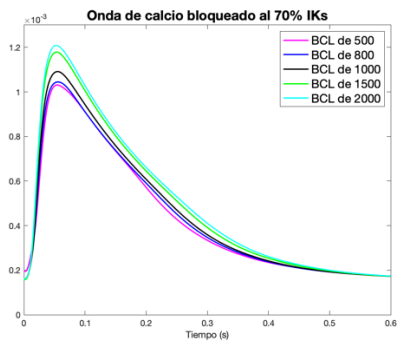


### Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

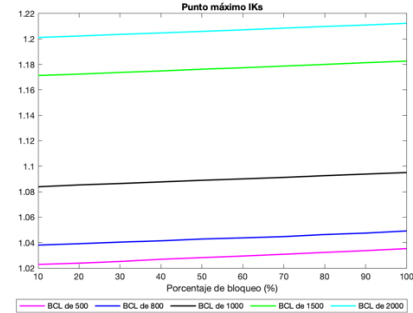
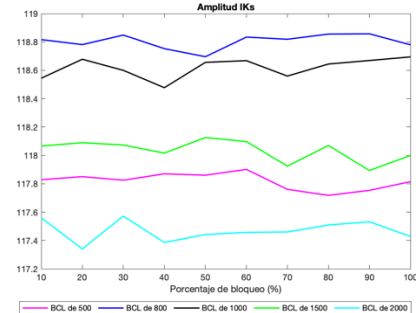
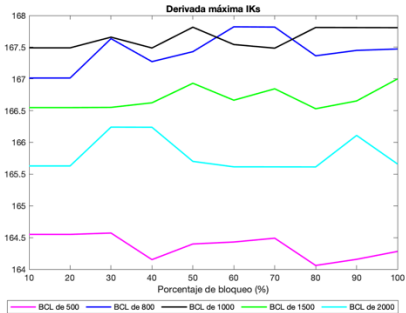
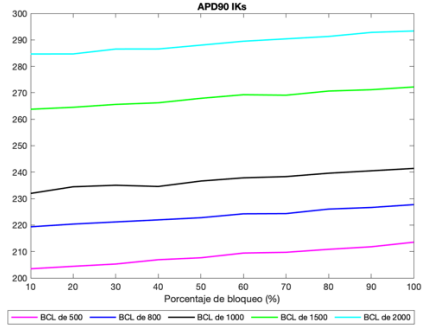
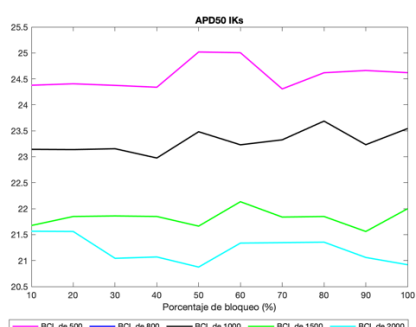
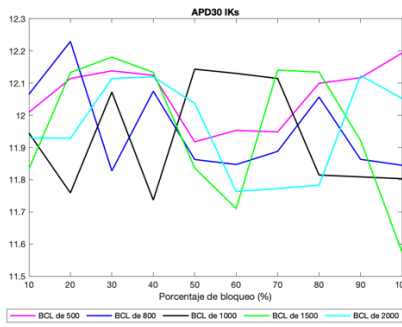


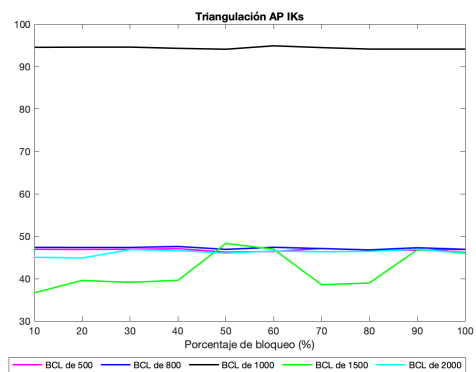
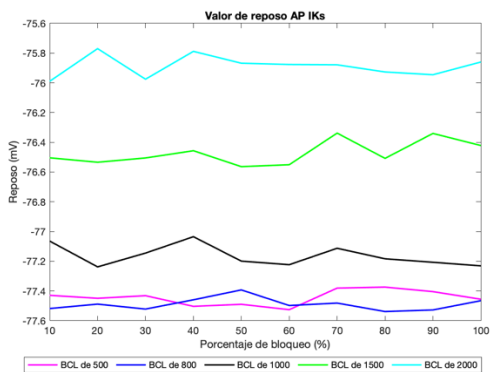
### Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



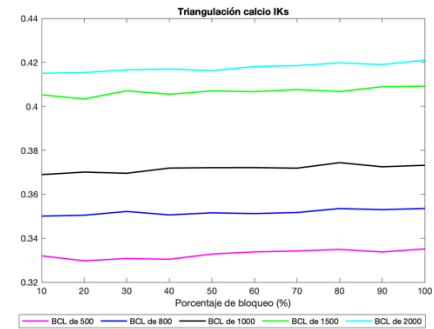
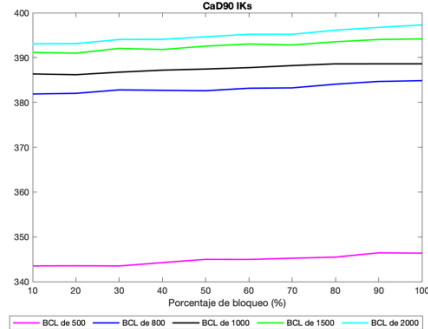
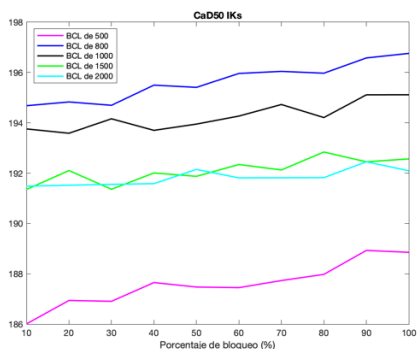
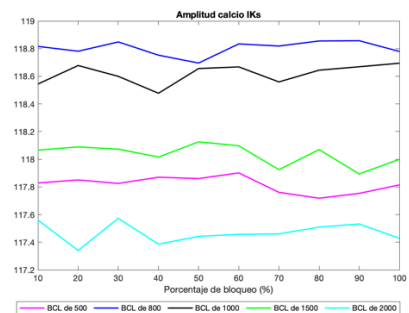
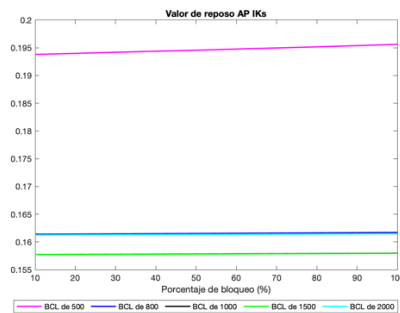
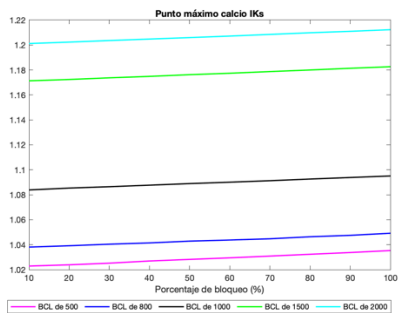


**Biomarcadores - potencial de acción**



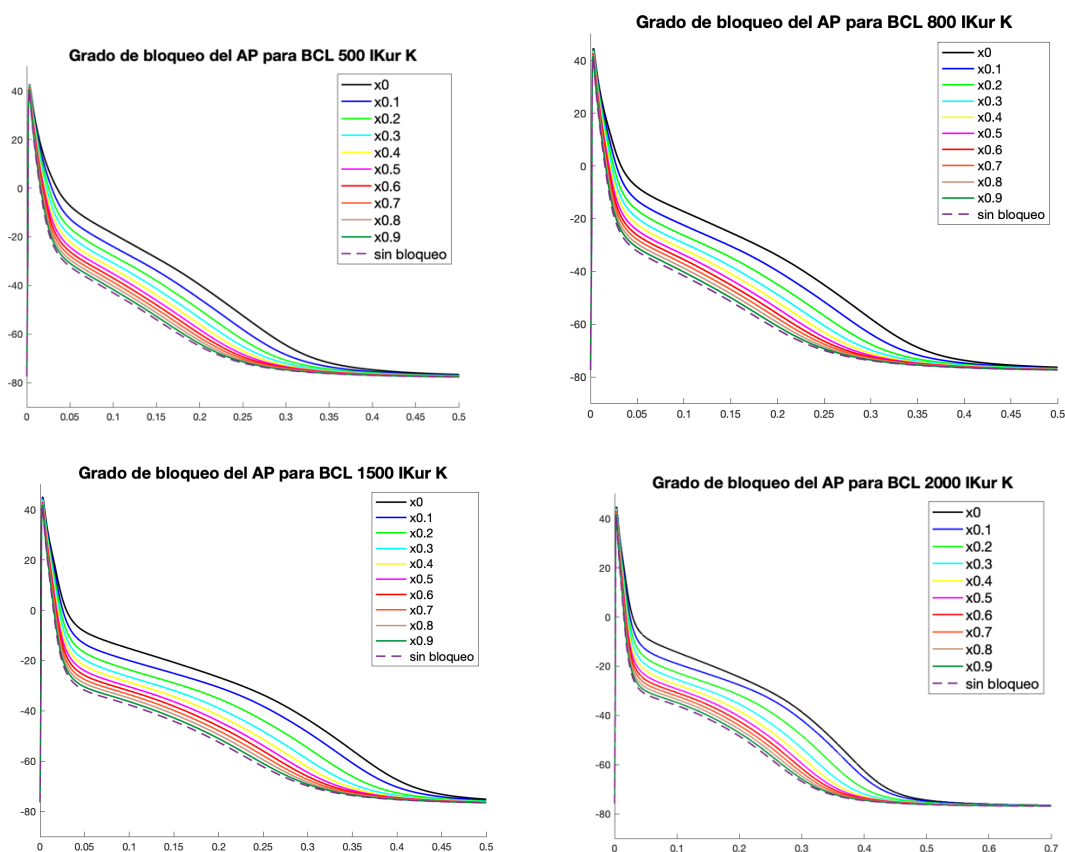


Biomarcadores - onda de calcio

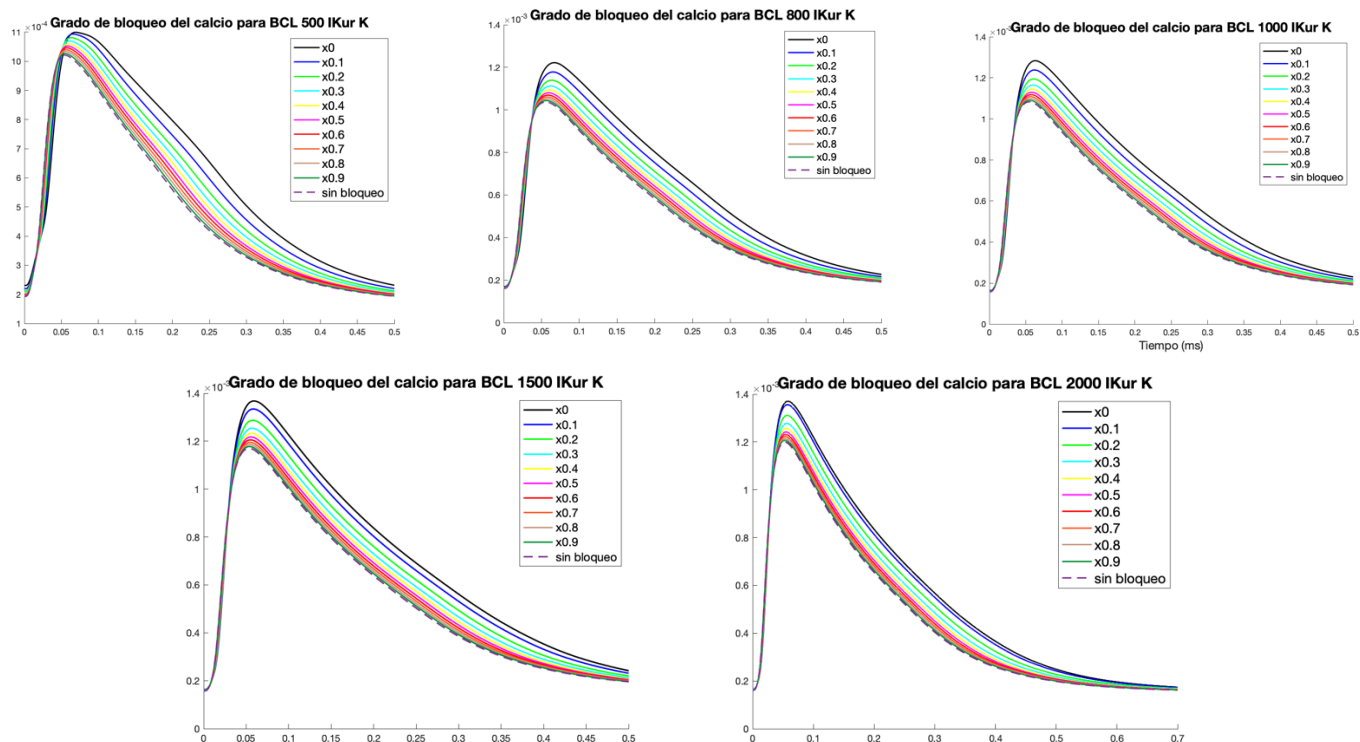


IKur

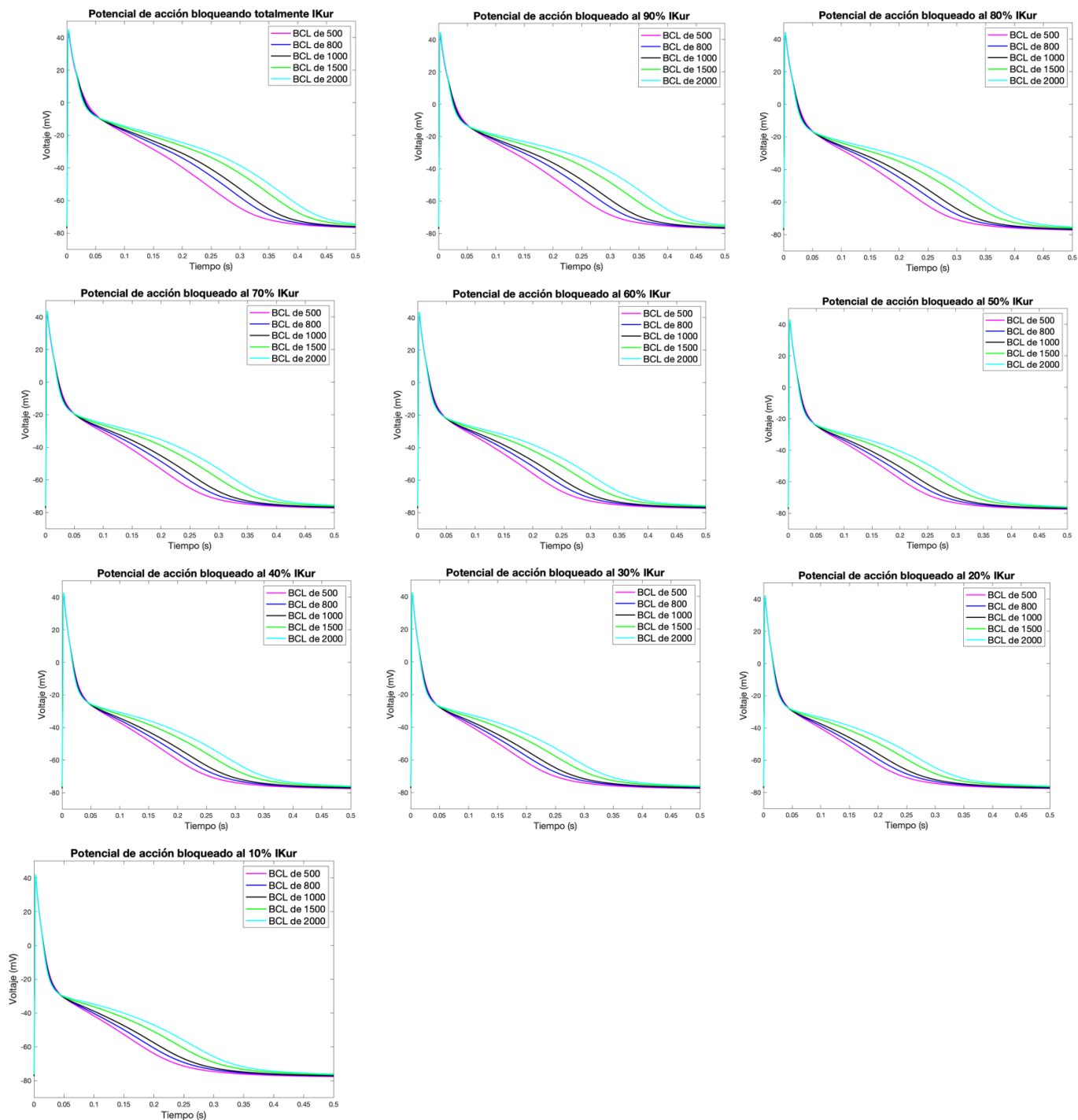
Grado de bloqueo - potencial de acción



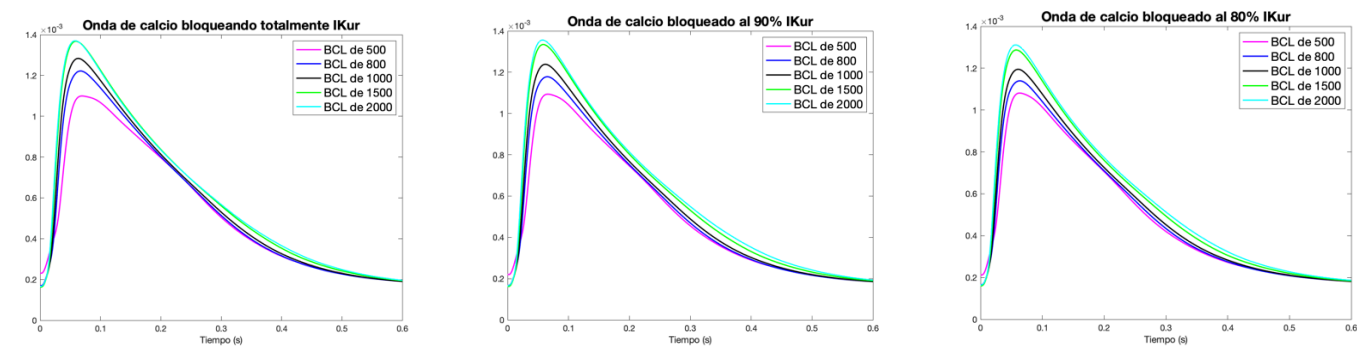
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

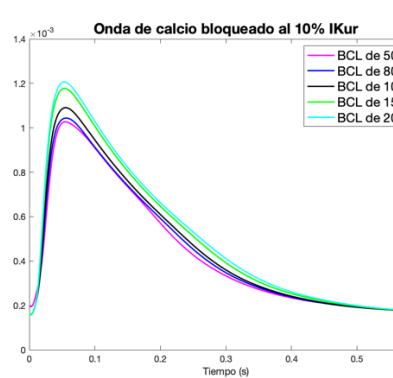
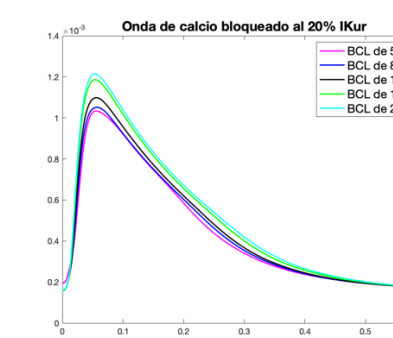
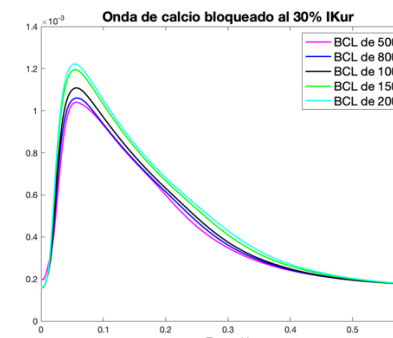
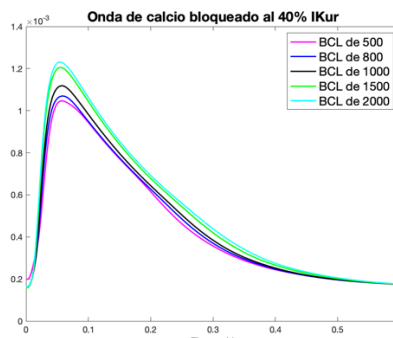
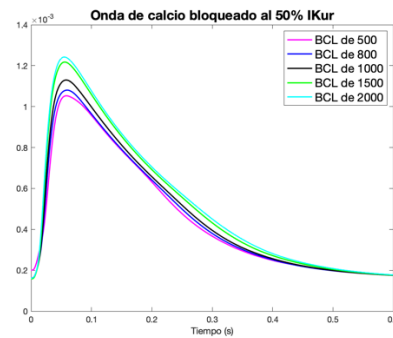
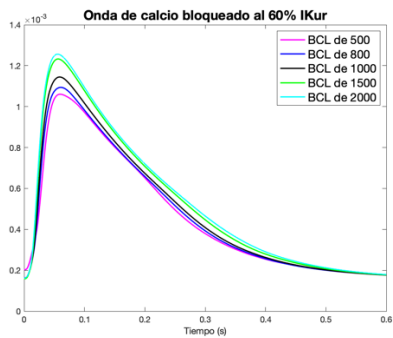
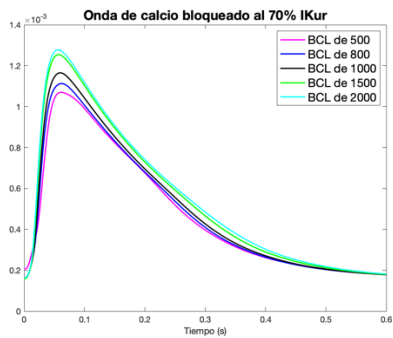


Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

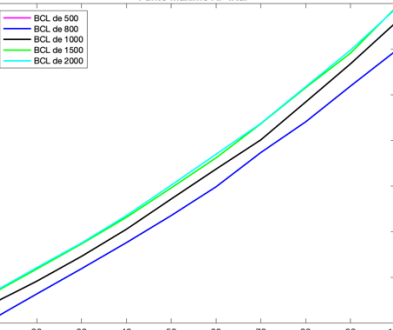
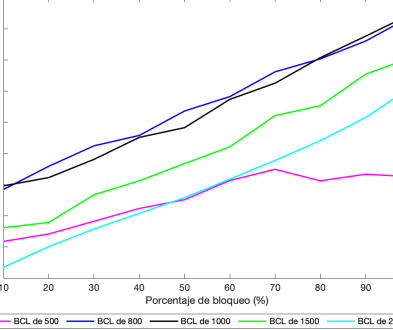
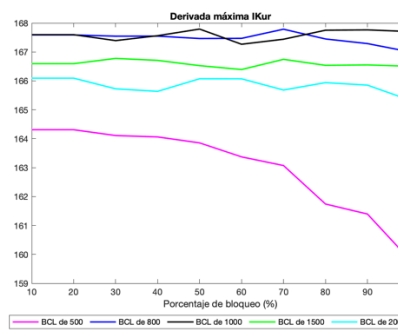
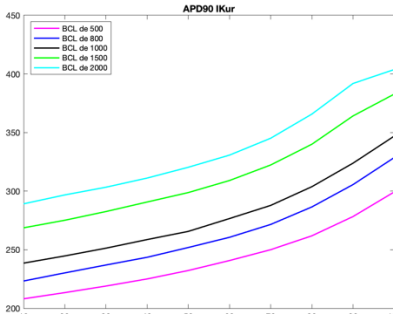
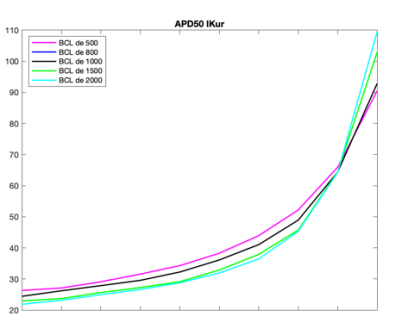
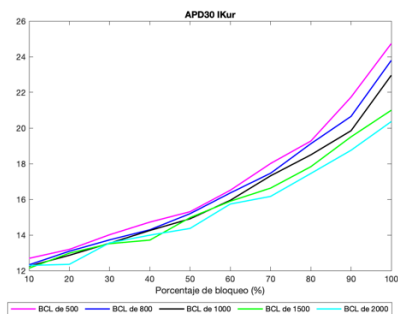


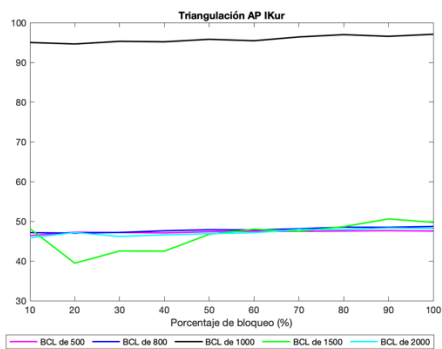
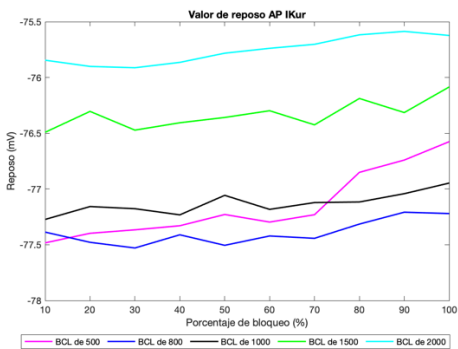
Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



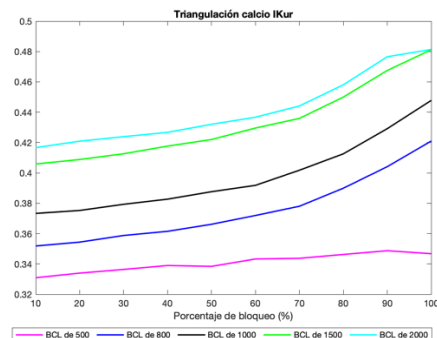
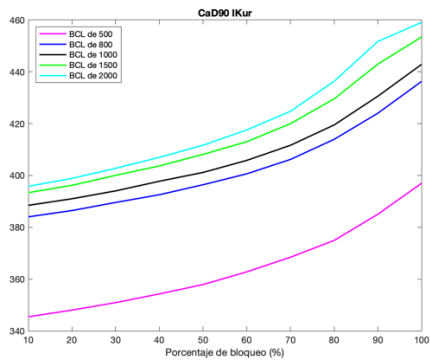
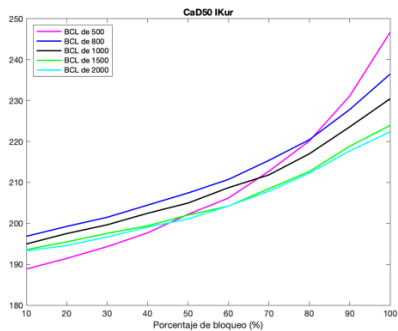
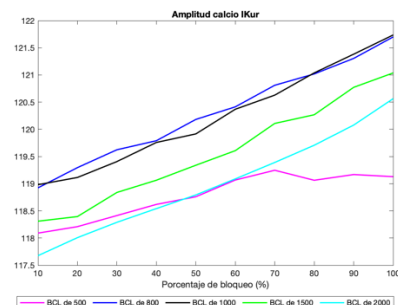
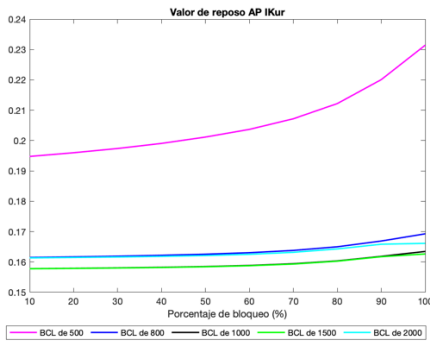
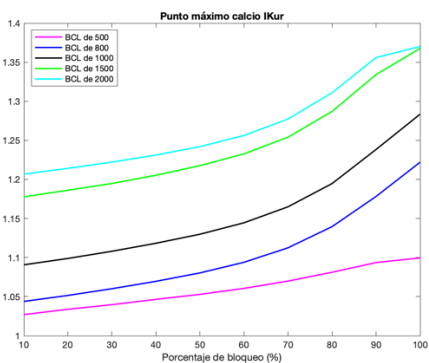


Biomarcadores - potencial de acción



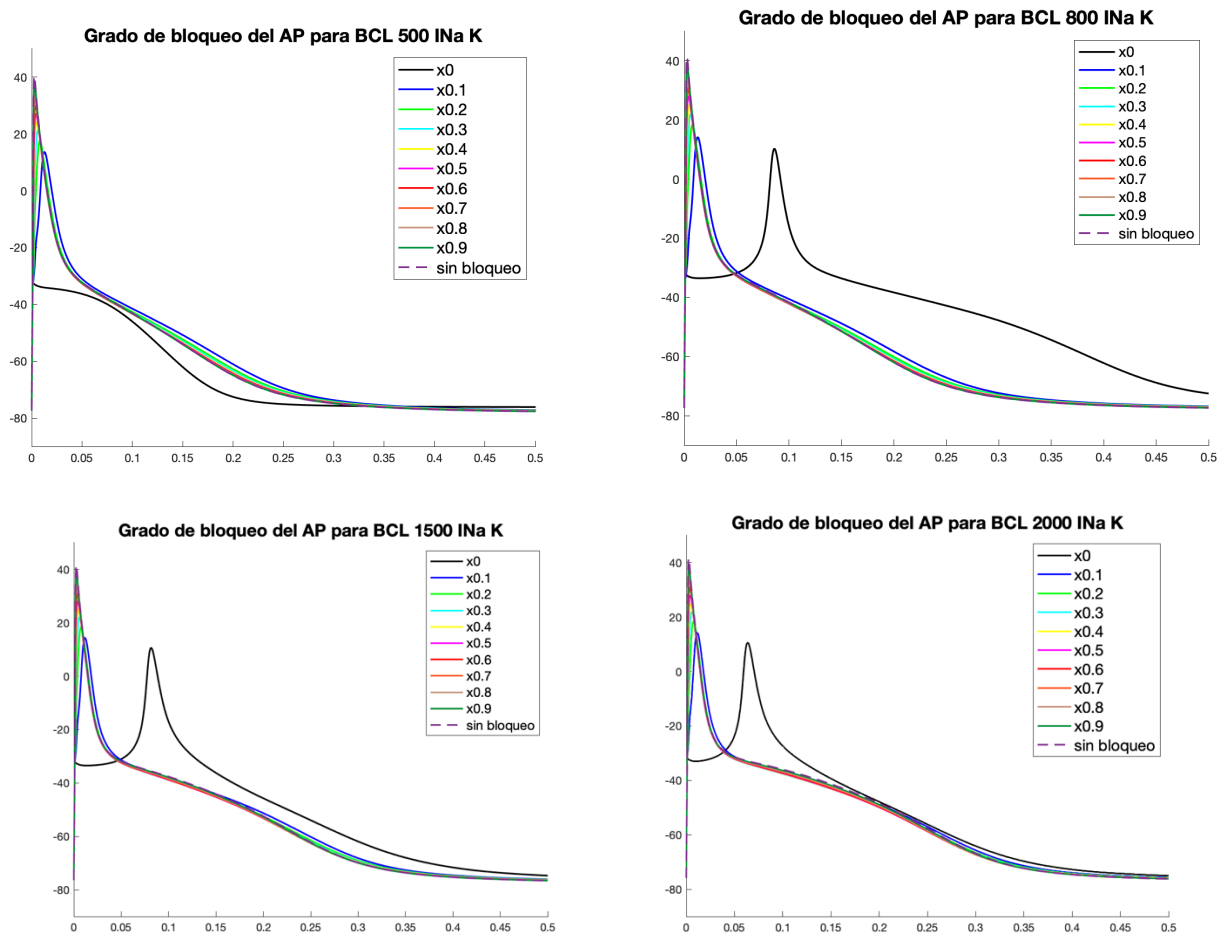


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

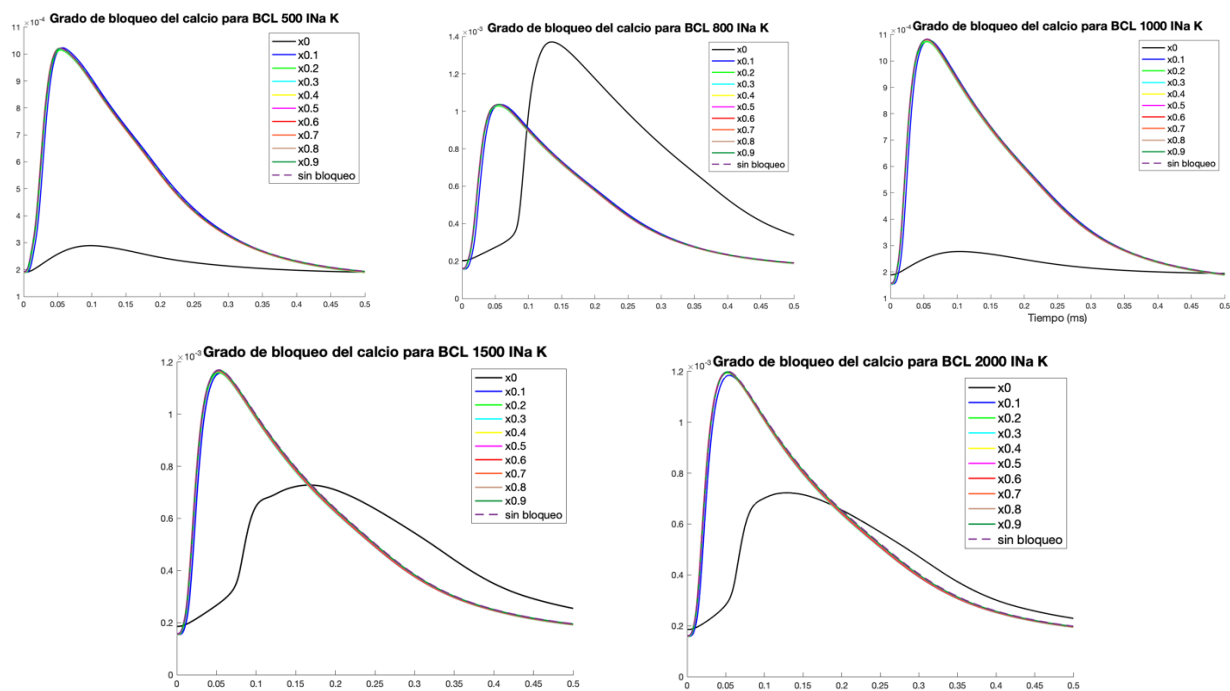


INa

Grado de bloqueo - potencial de acción

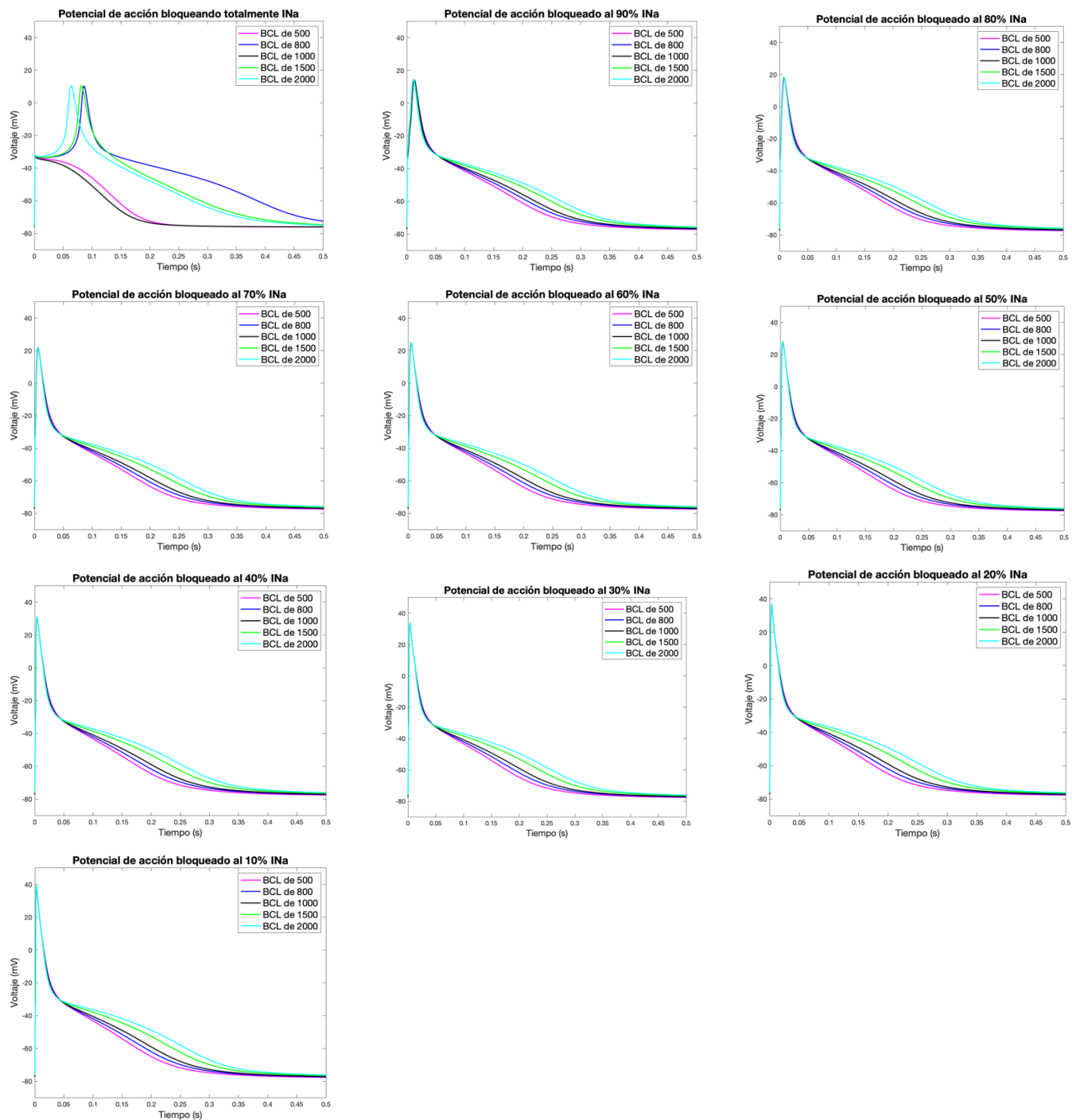


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

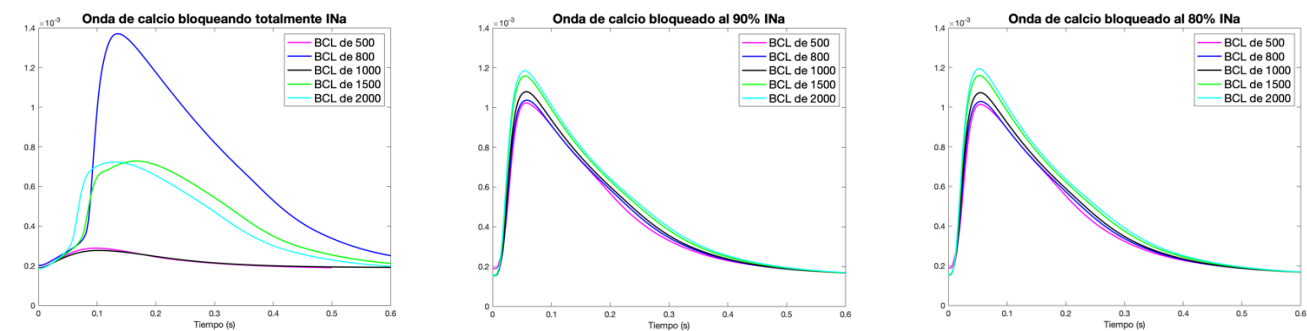


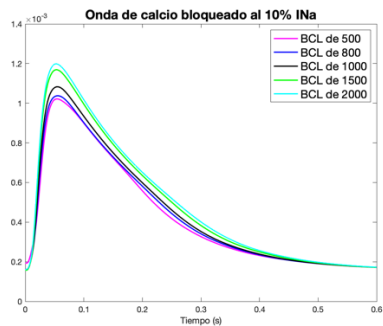
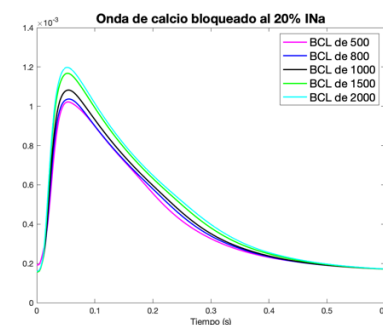
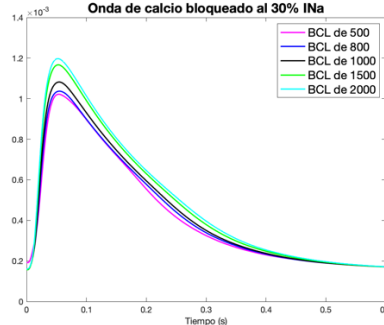
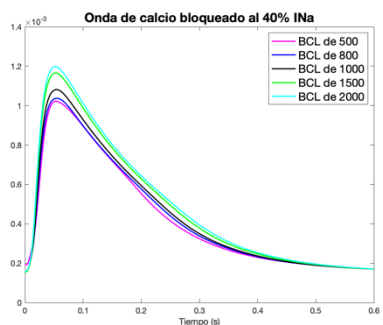
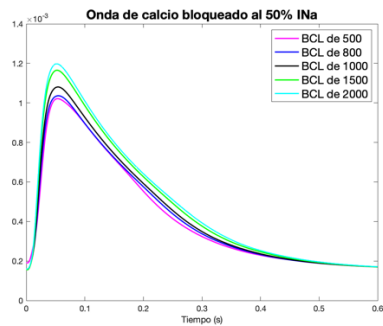
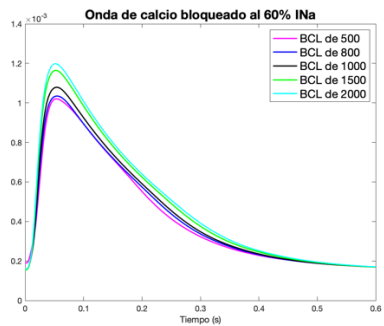
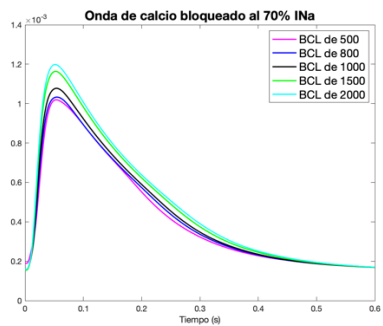


### Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

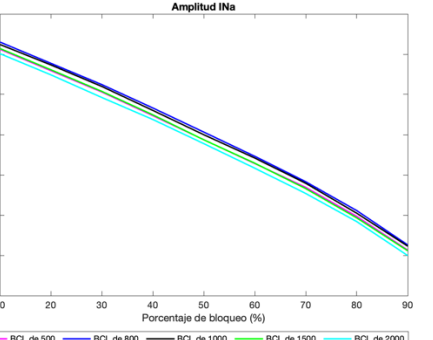
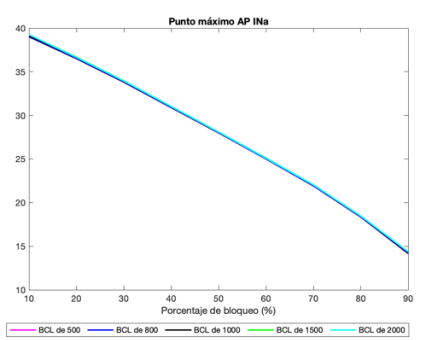
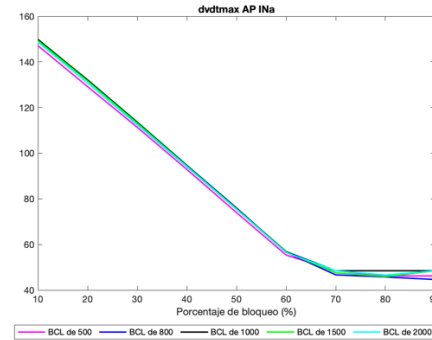
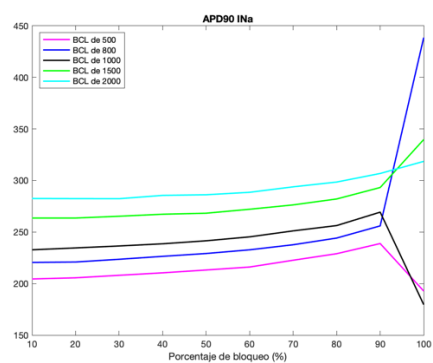
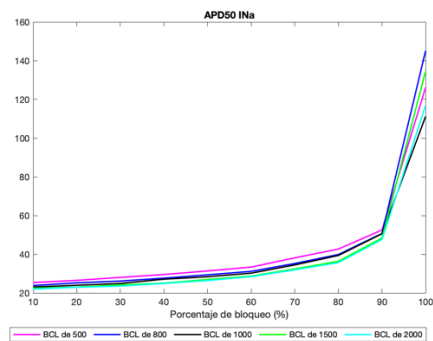
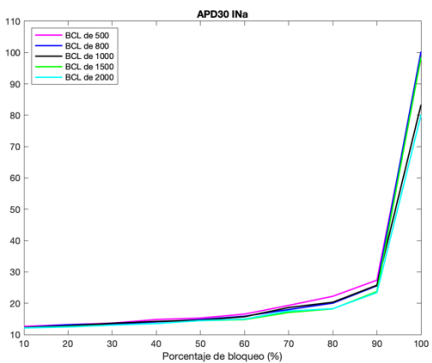


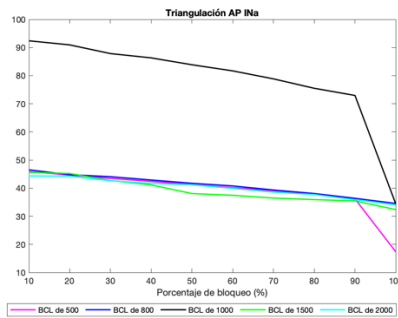
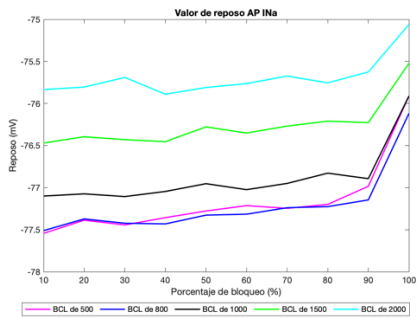
### Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



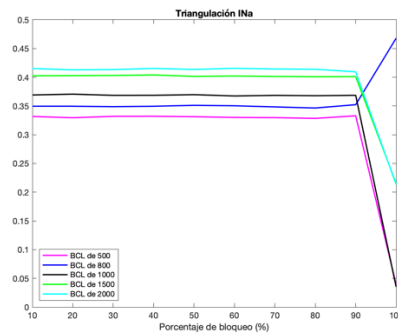
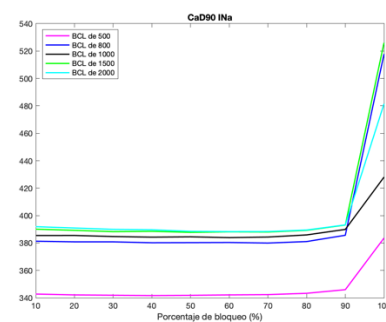
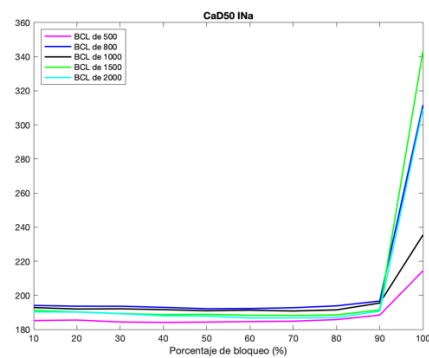
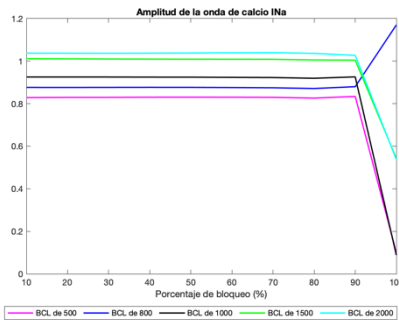
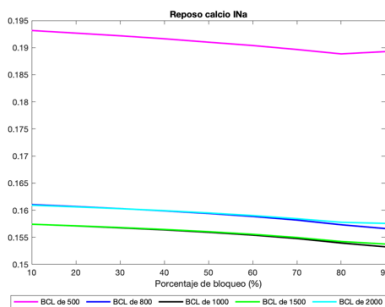
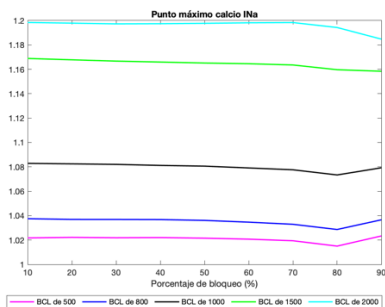


Biomarcadores - potencial de acción



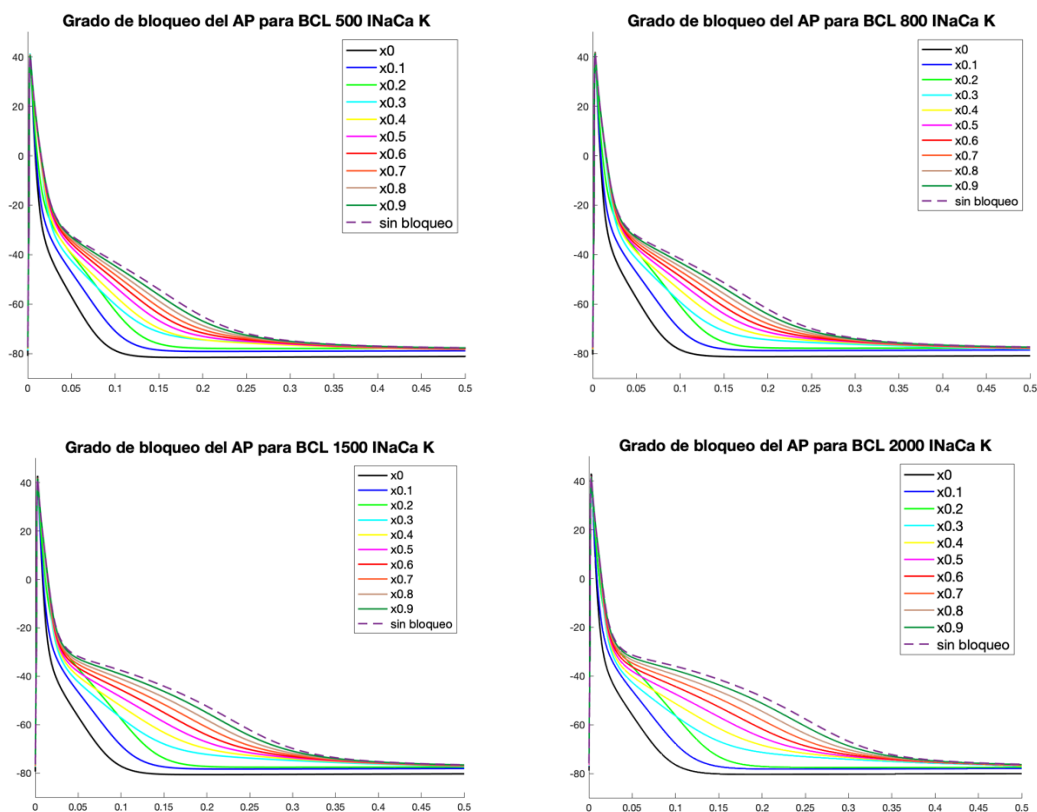


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

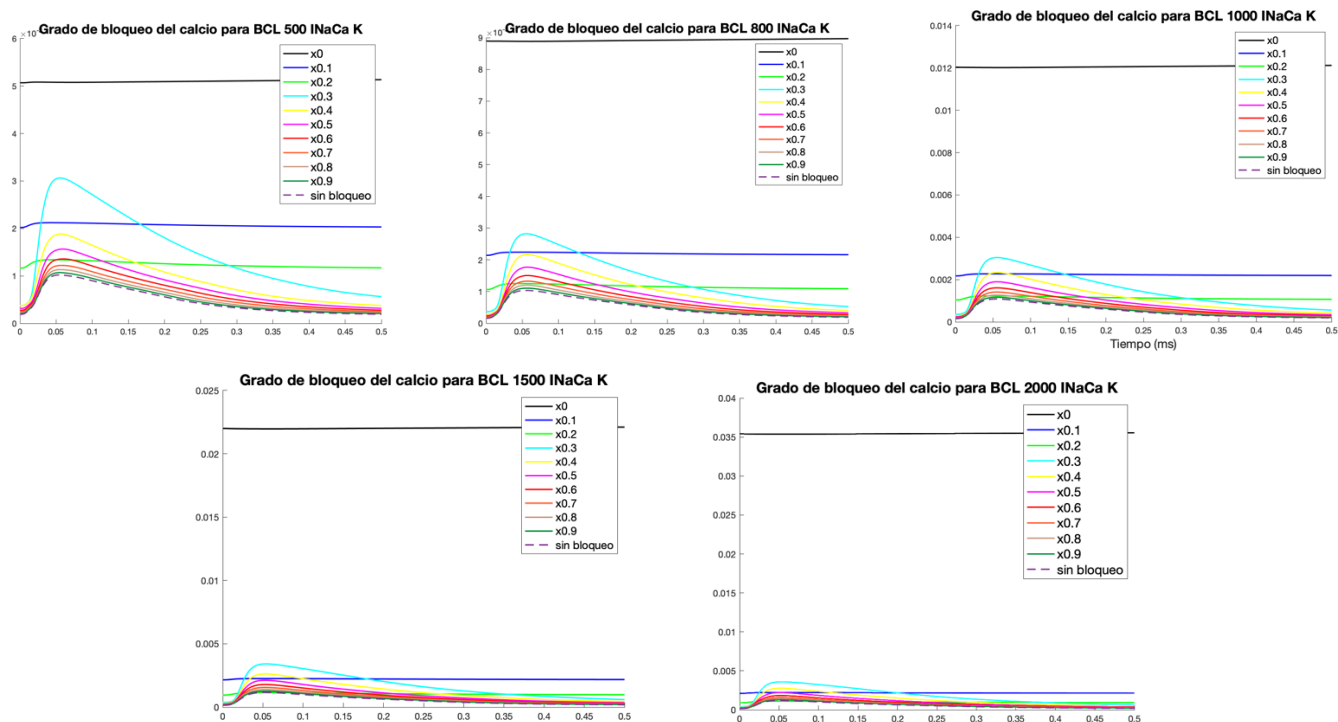


# INaCa

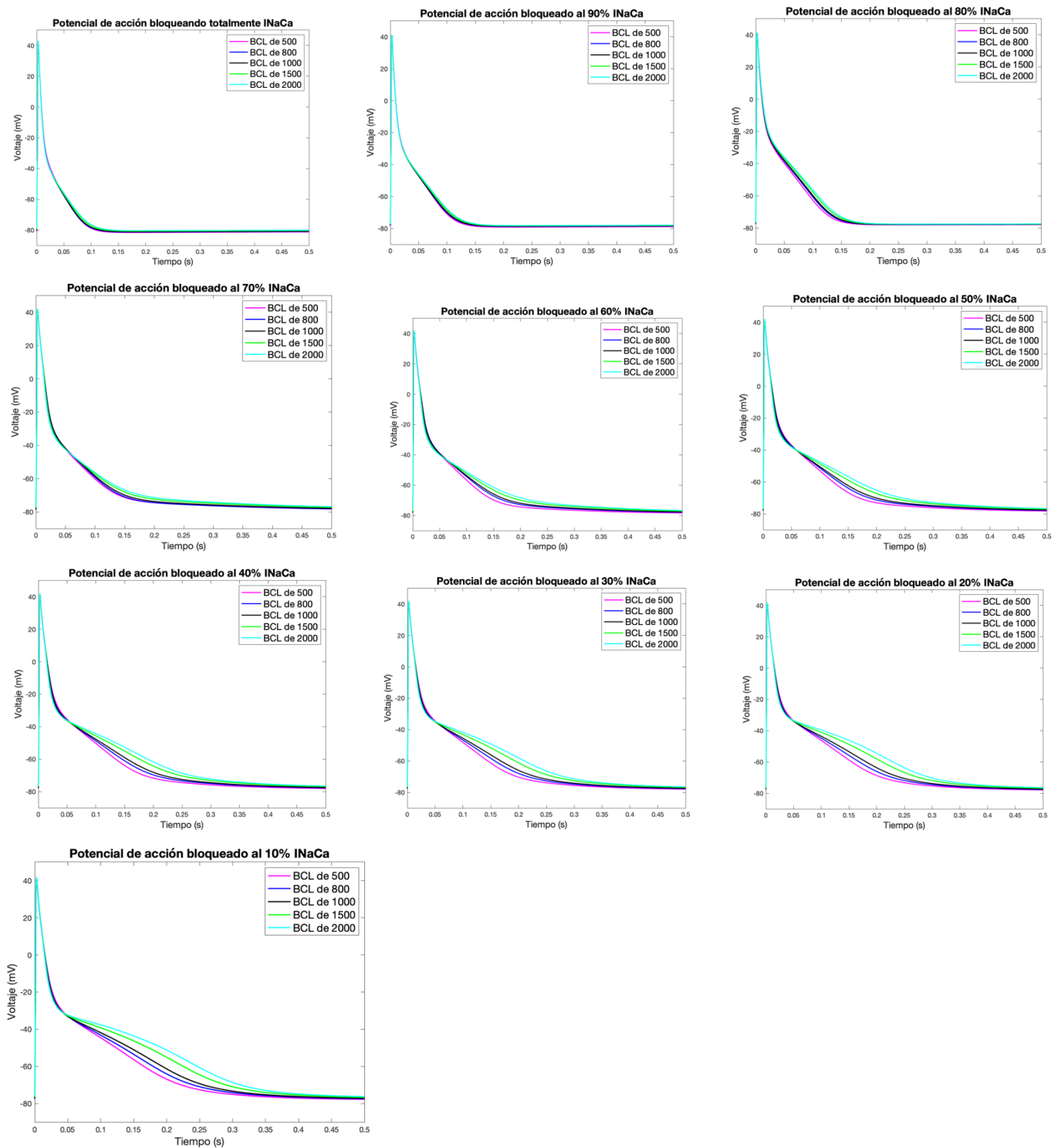
## Grado de bloqueo - potencial de acción



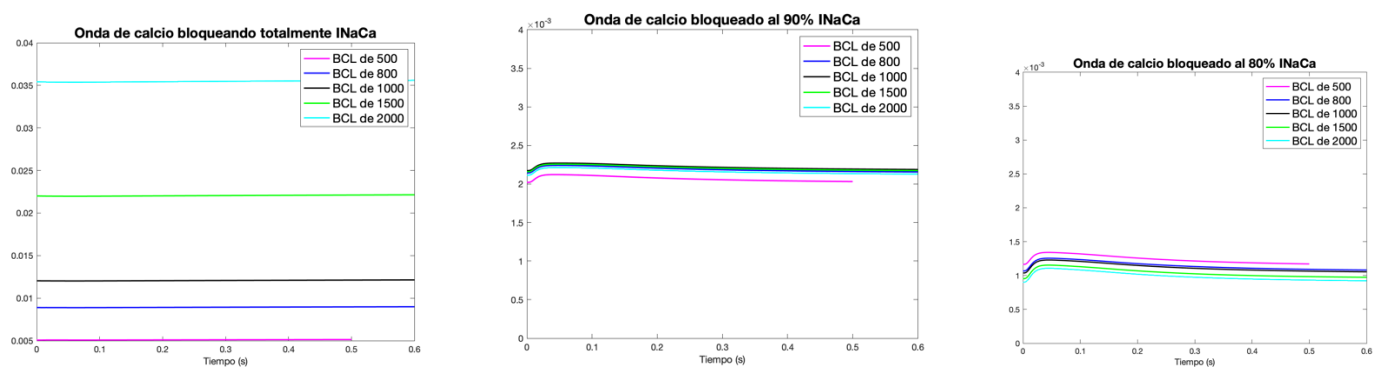
## Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

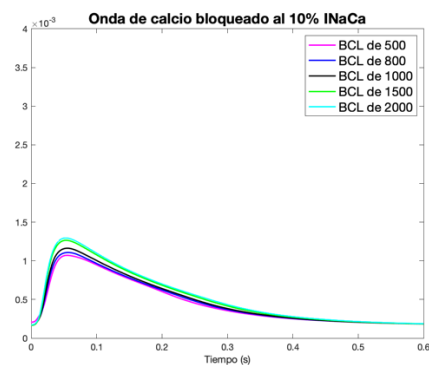
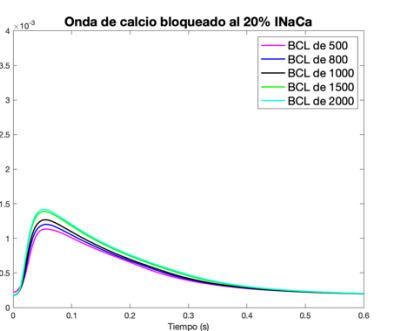
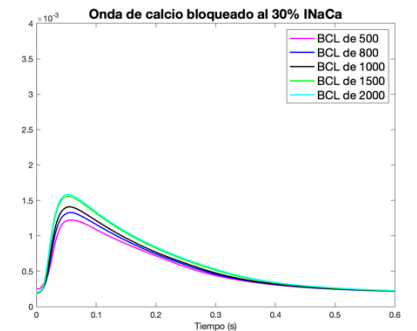
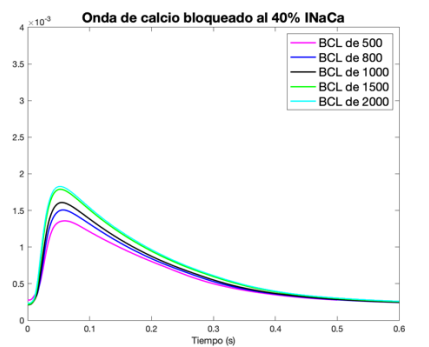
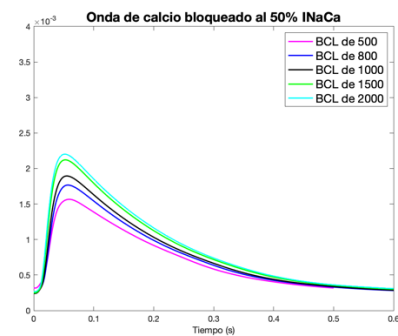
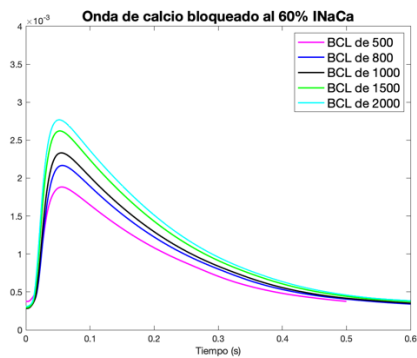
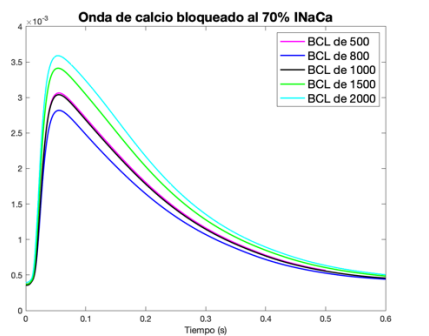


Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

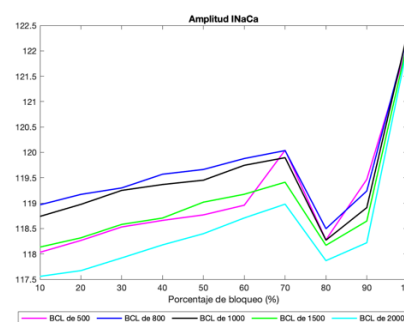
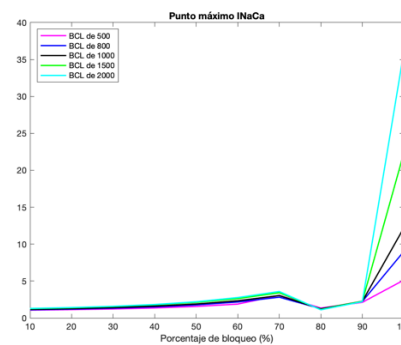
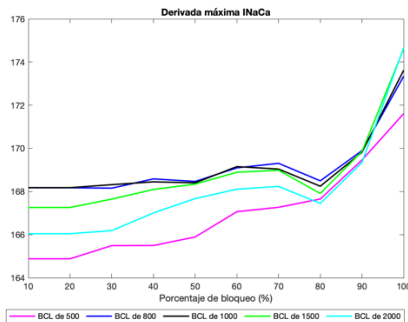
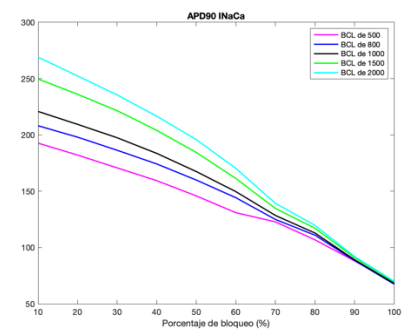
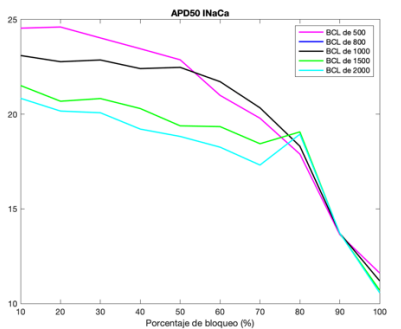
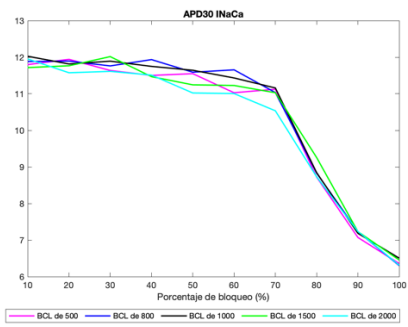


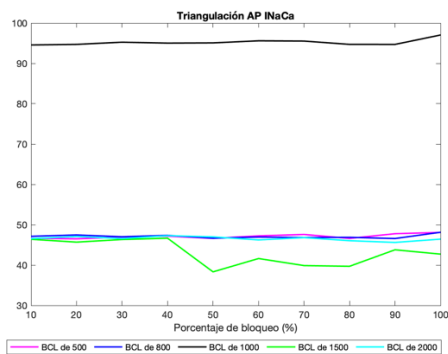
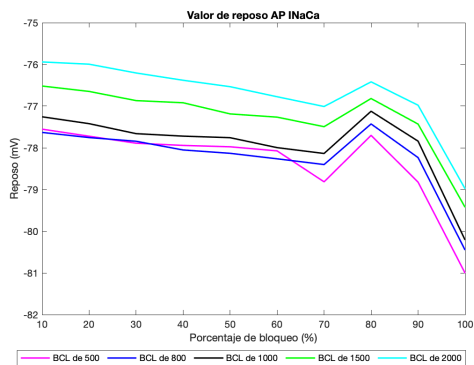
Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



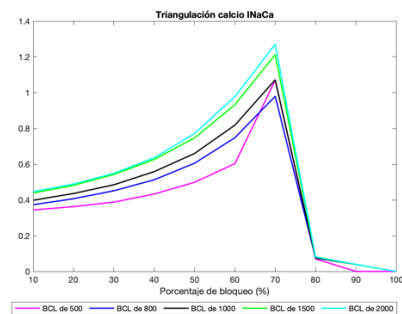
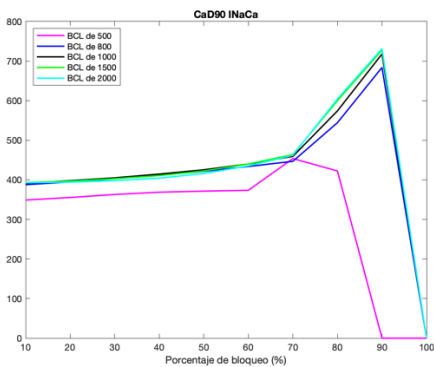
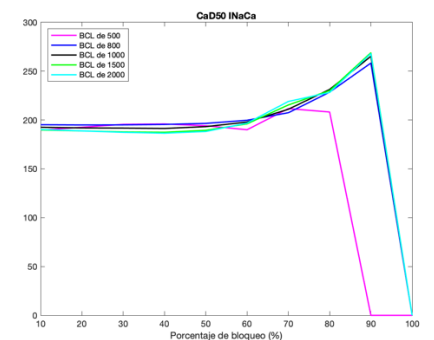
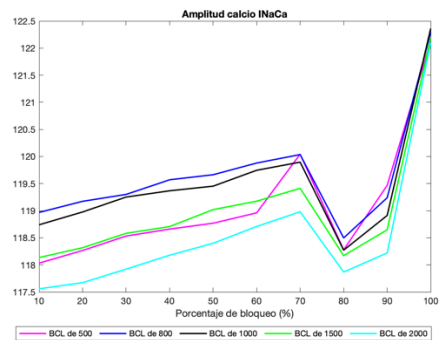
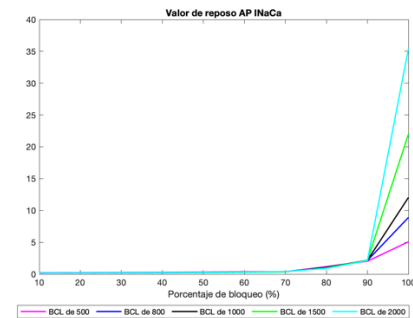
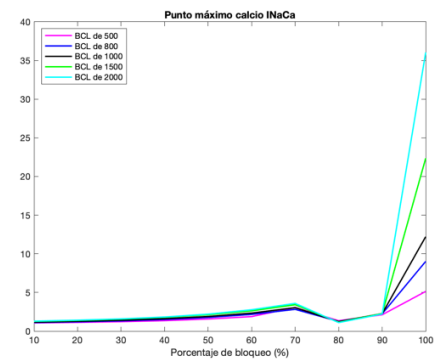


Biomarcadores - potencial de acción



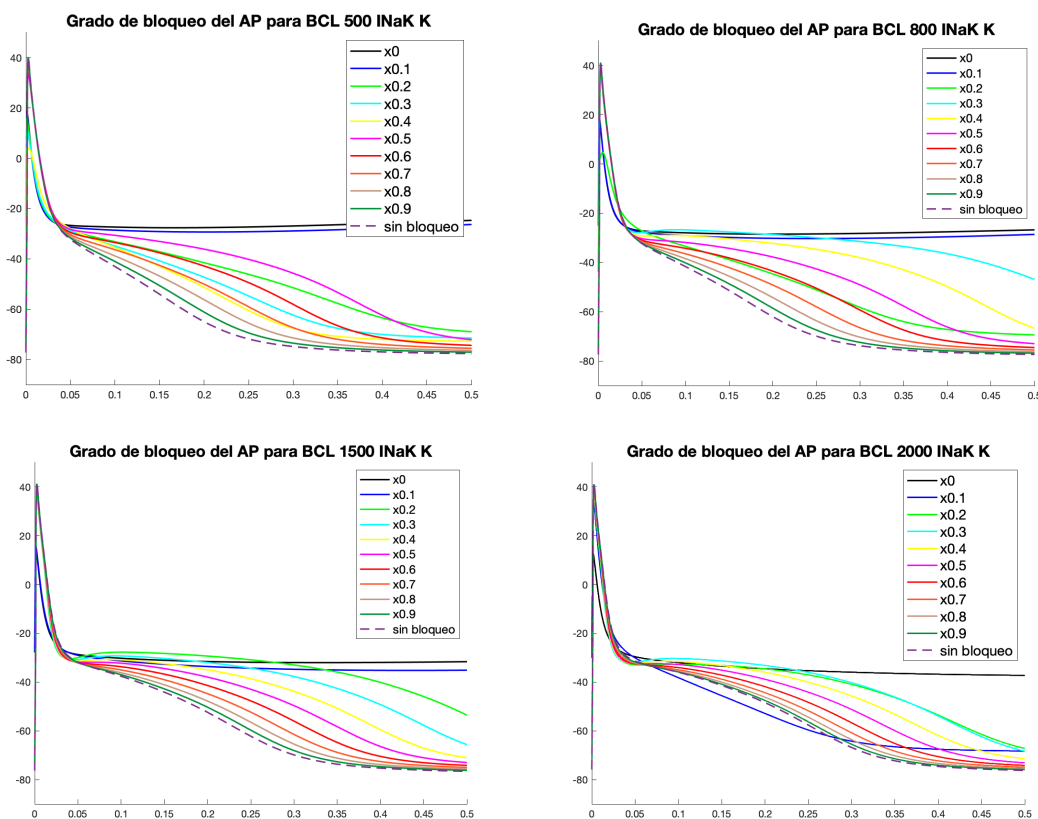


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

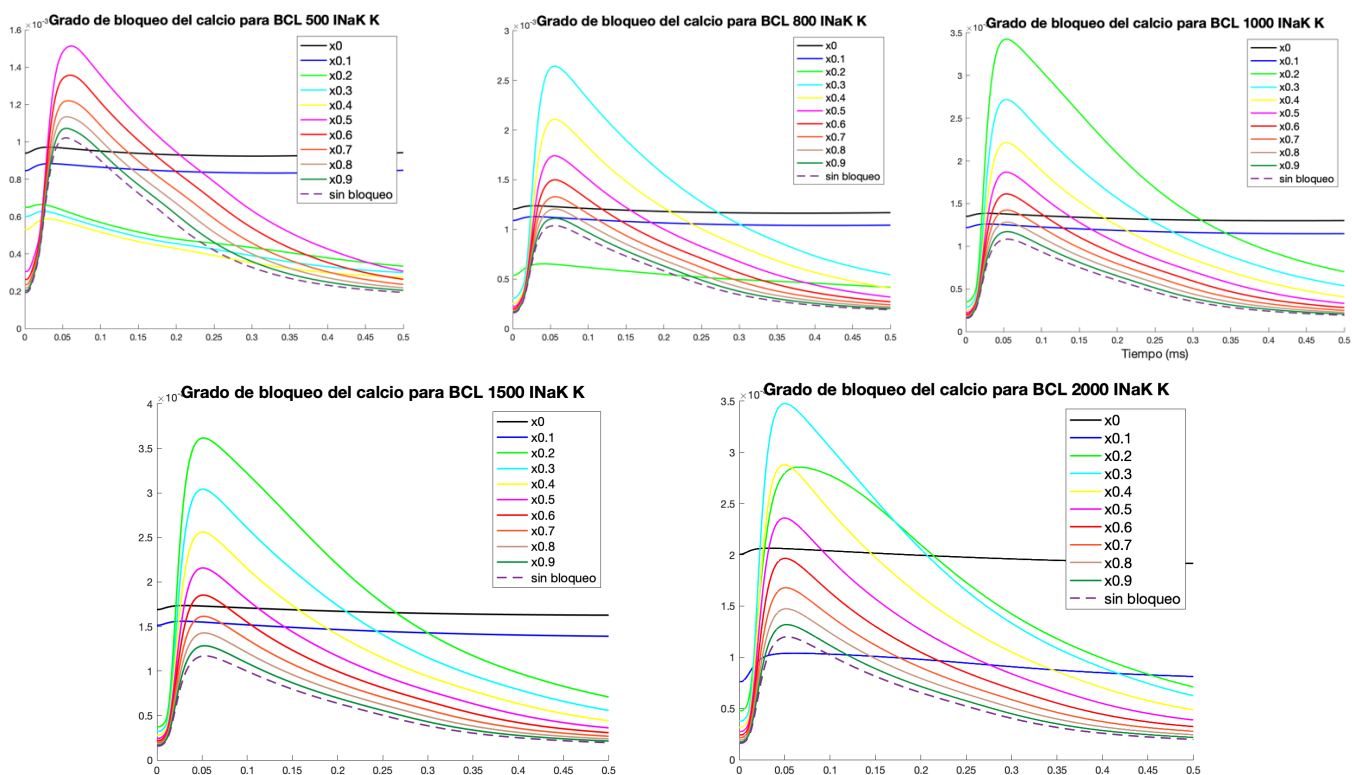


INaK

Grado de bloqueo - potencial de acción

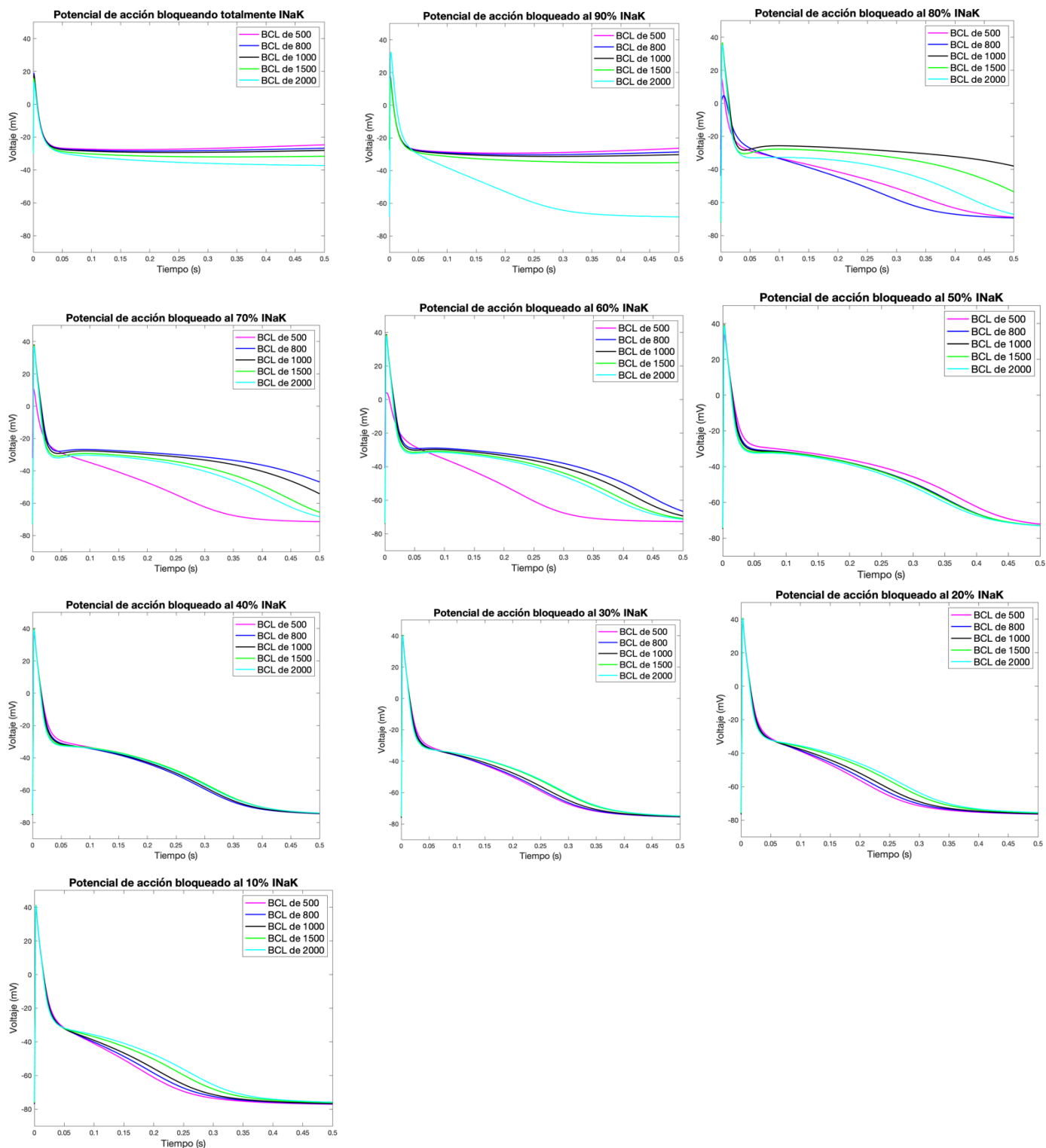


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

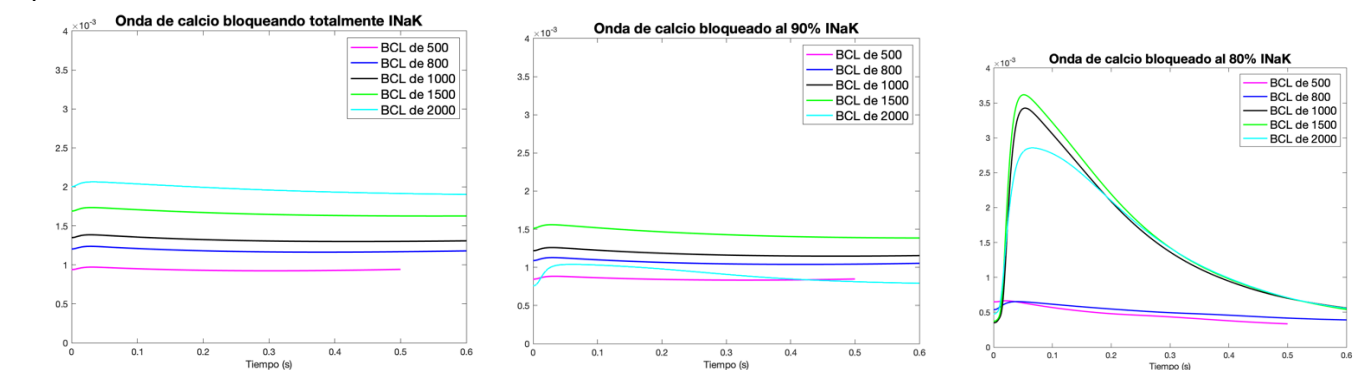


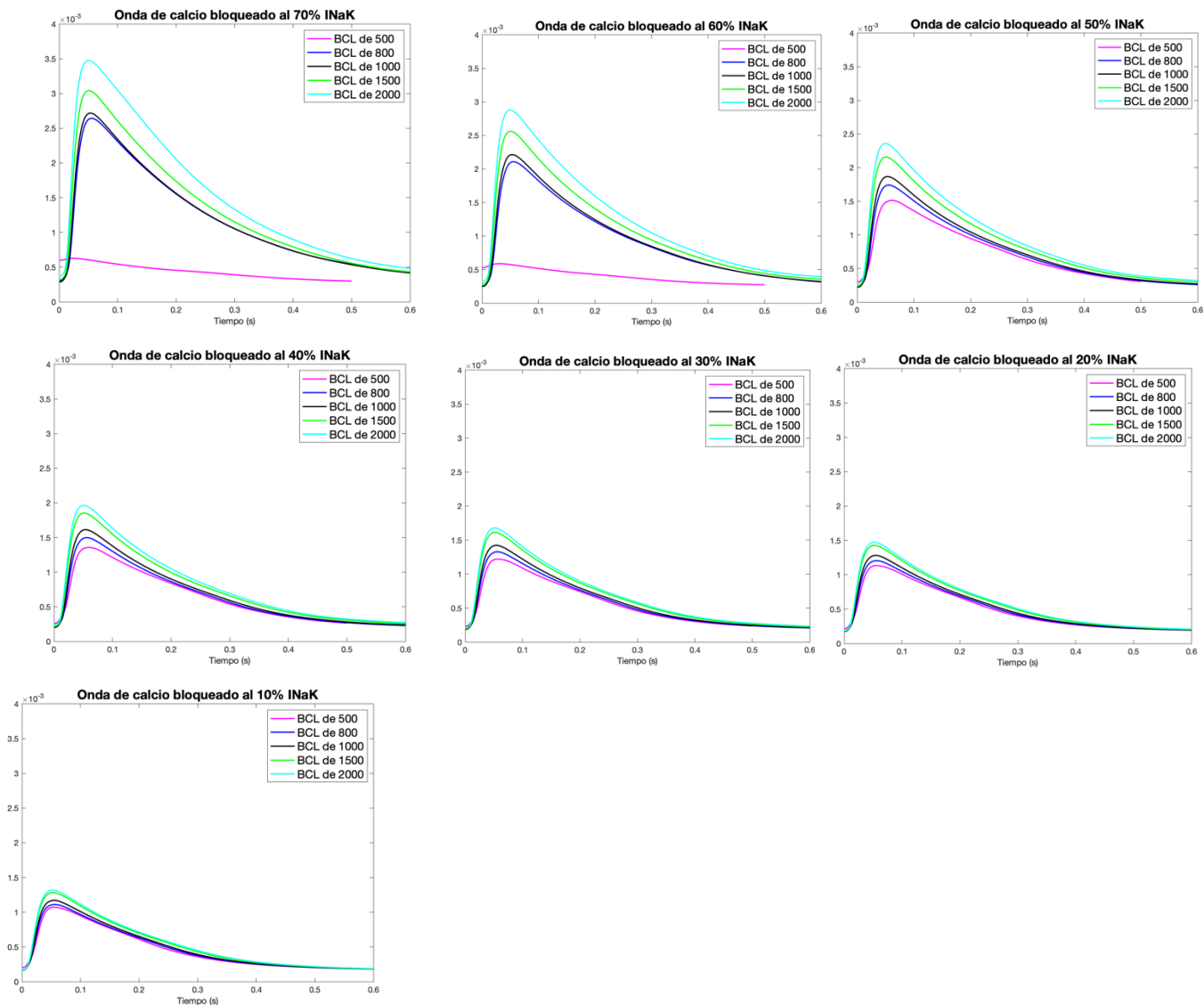


Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

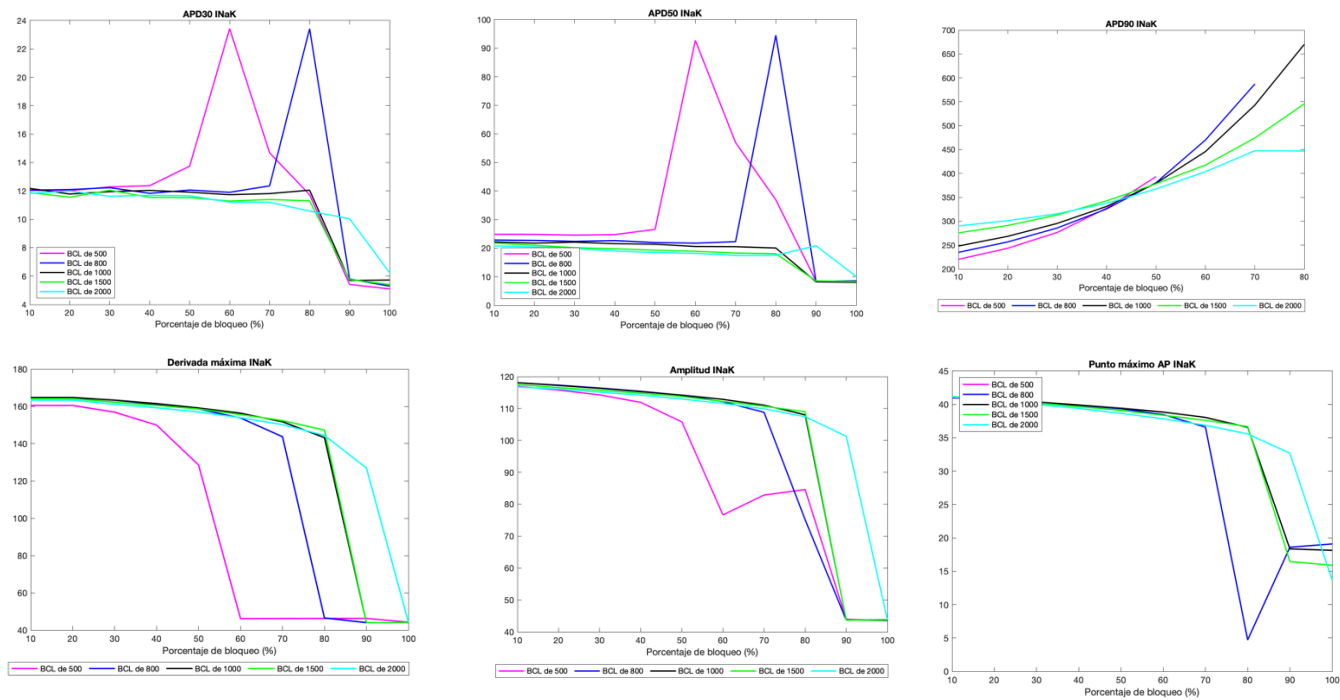


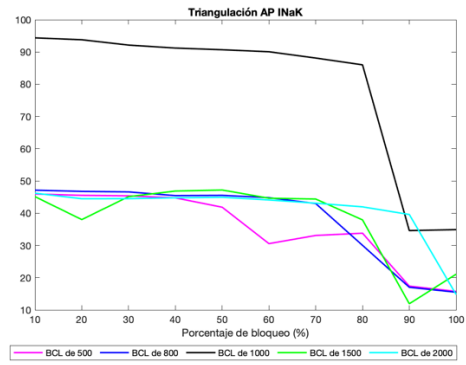
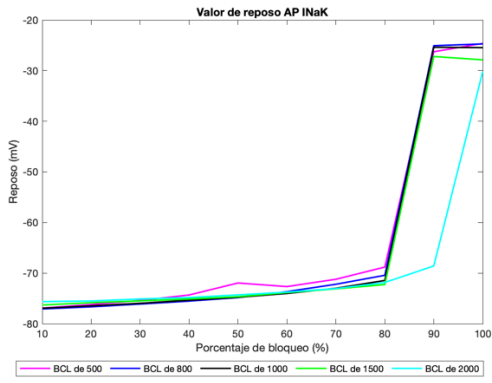
Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



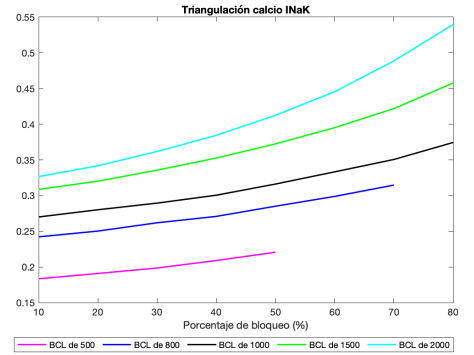
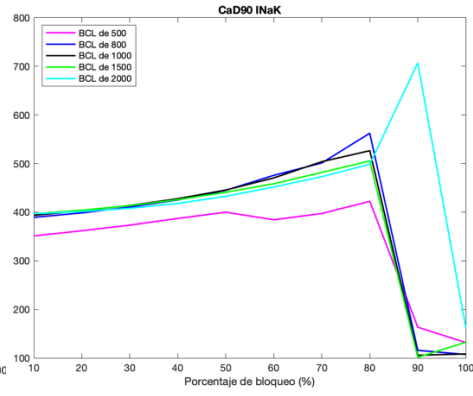
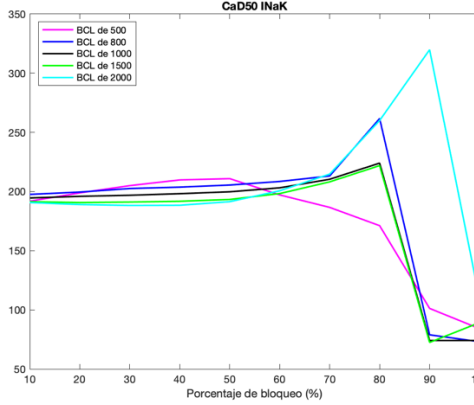
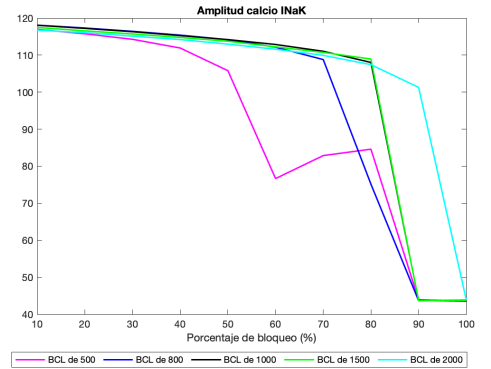
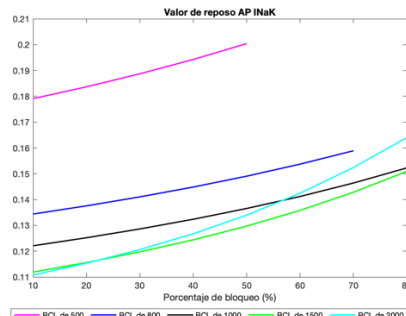
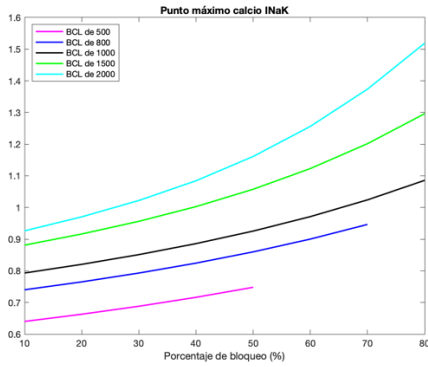


Biomarcadores - potencial de acción



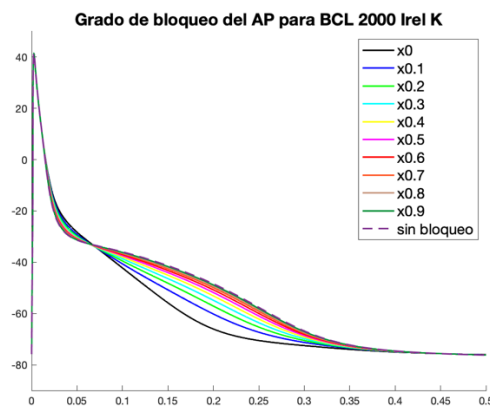
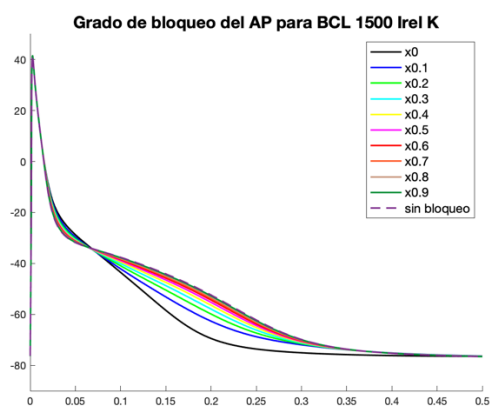
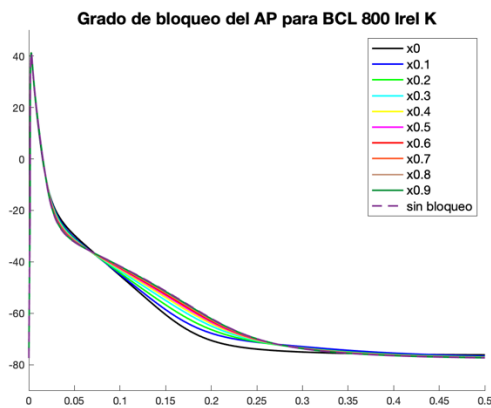
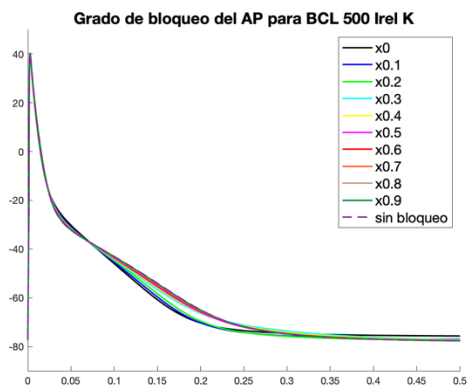


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

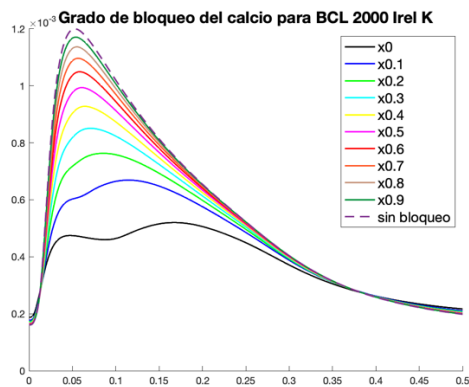
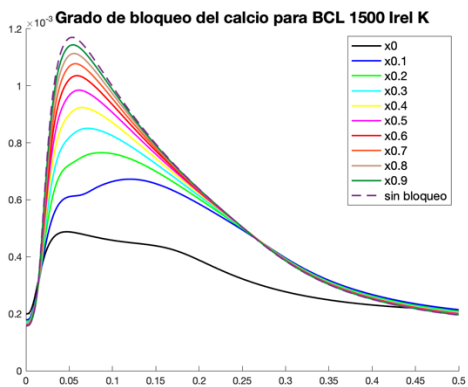
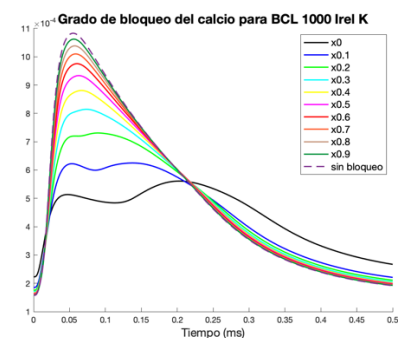
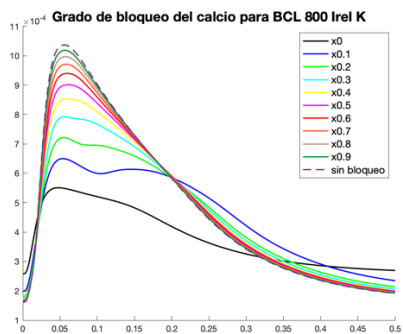
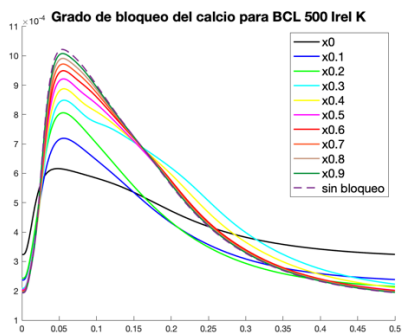


Irel

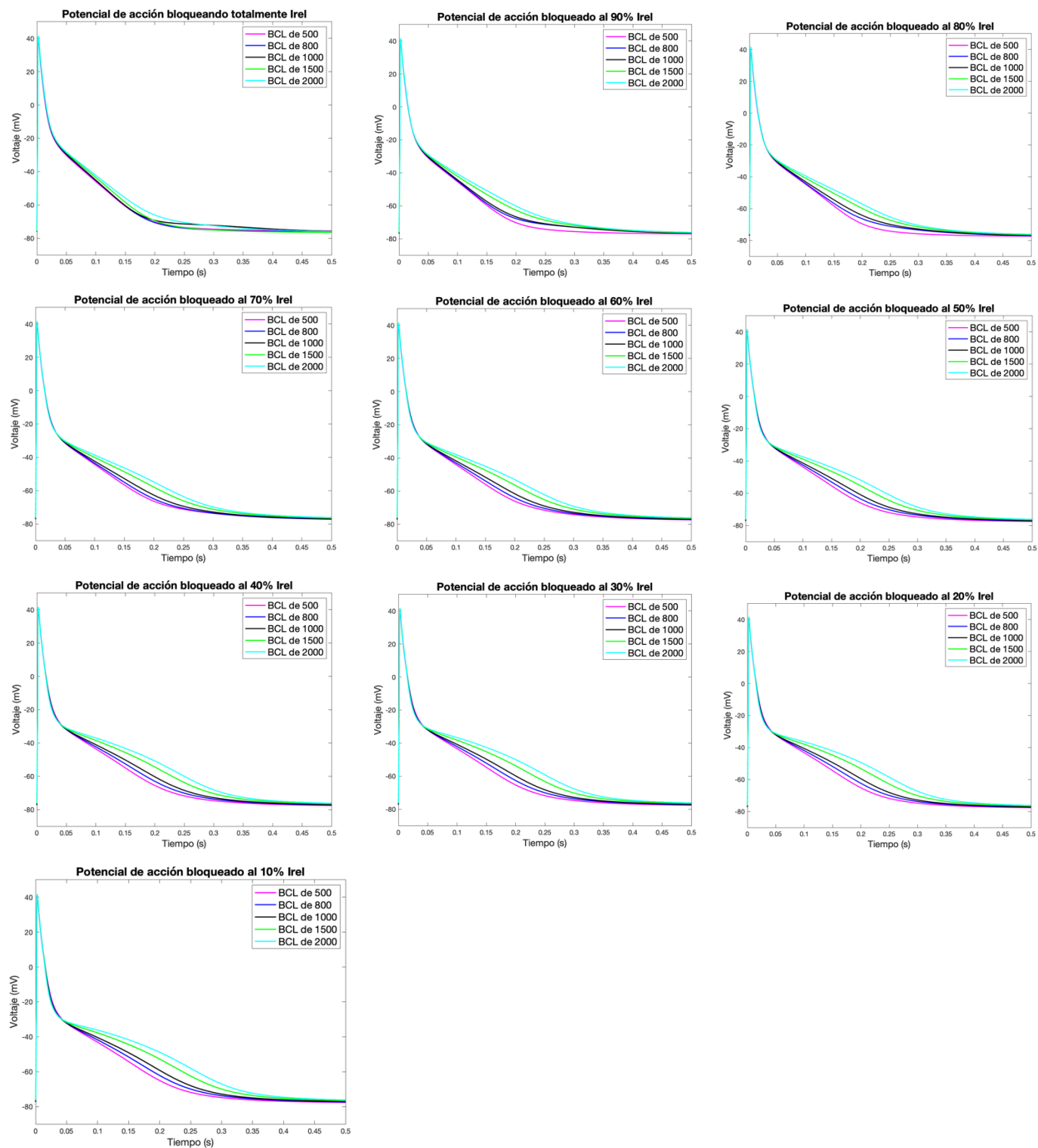
Grado de bloqueo - potencial de acción



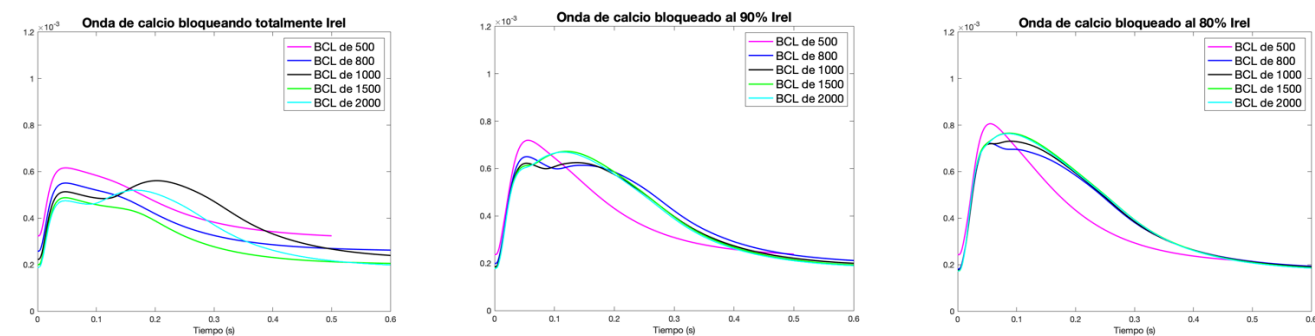
Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

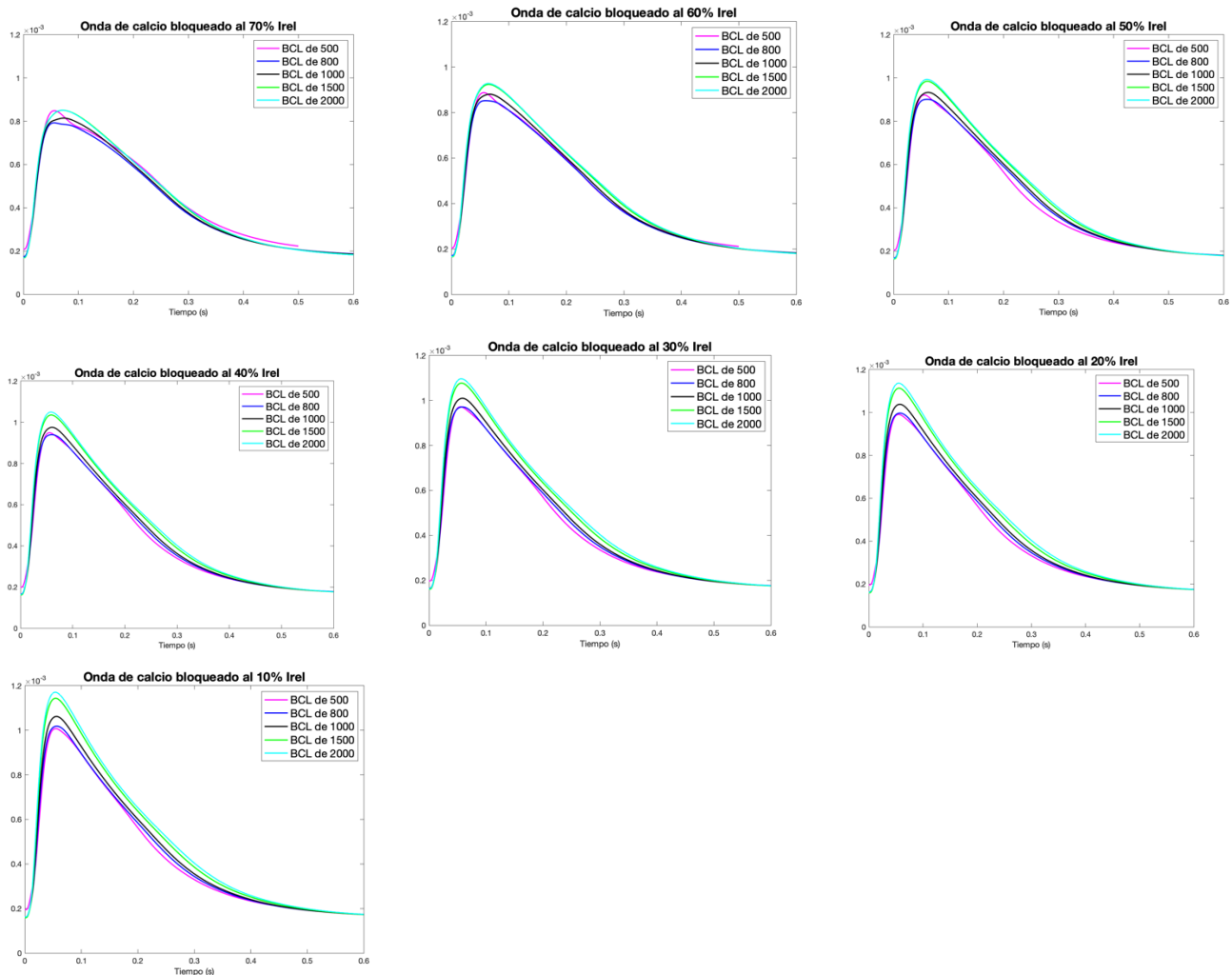


### Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

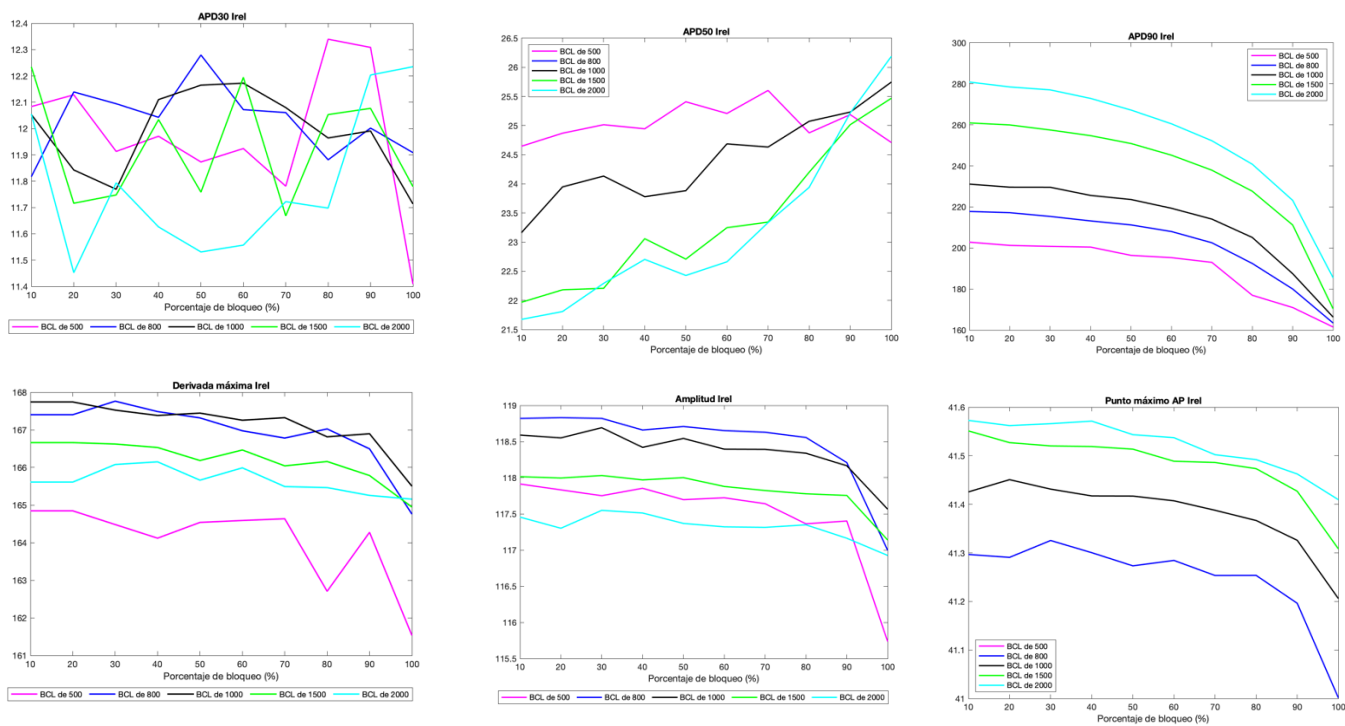


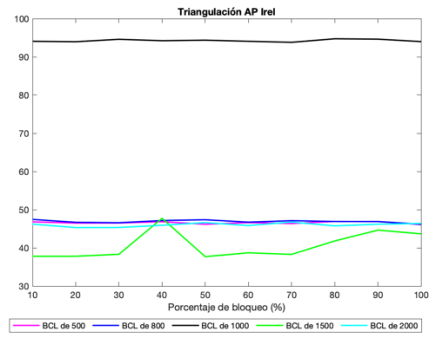
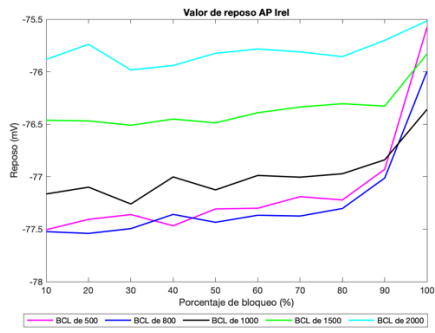
### Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



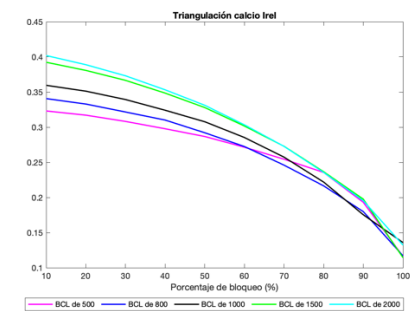
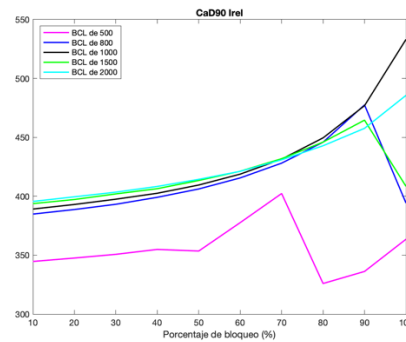
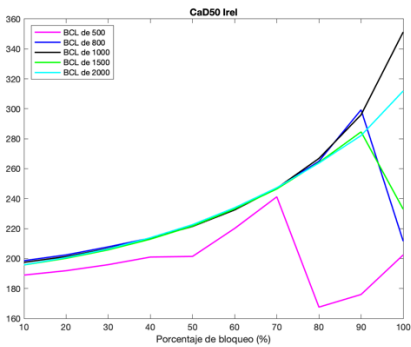
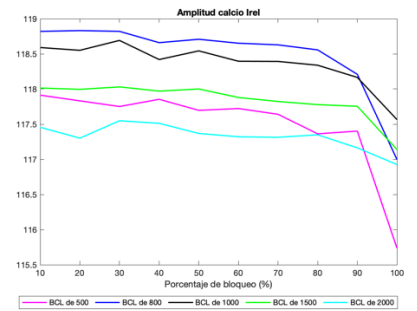
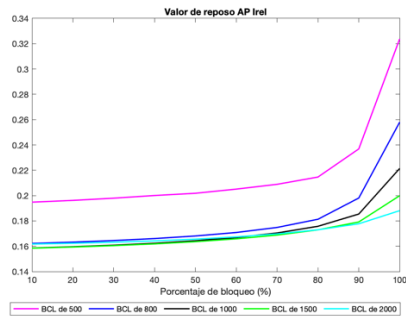
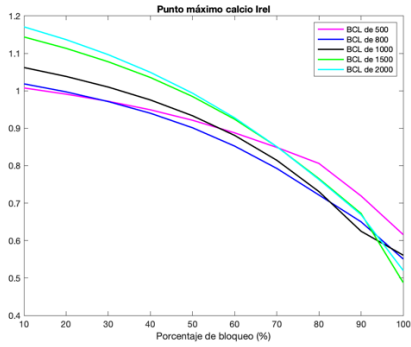


Biomarcadores - potencial de acción



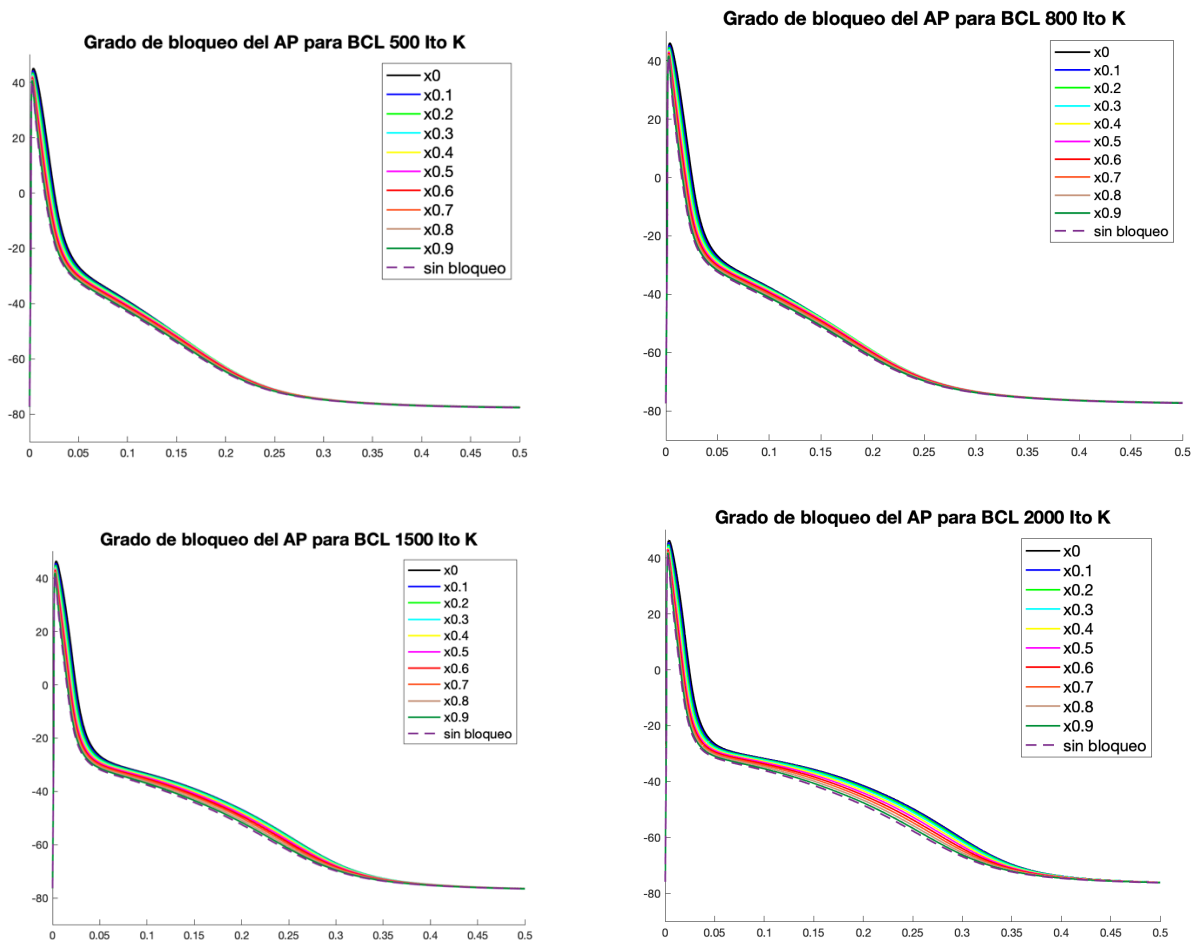


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

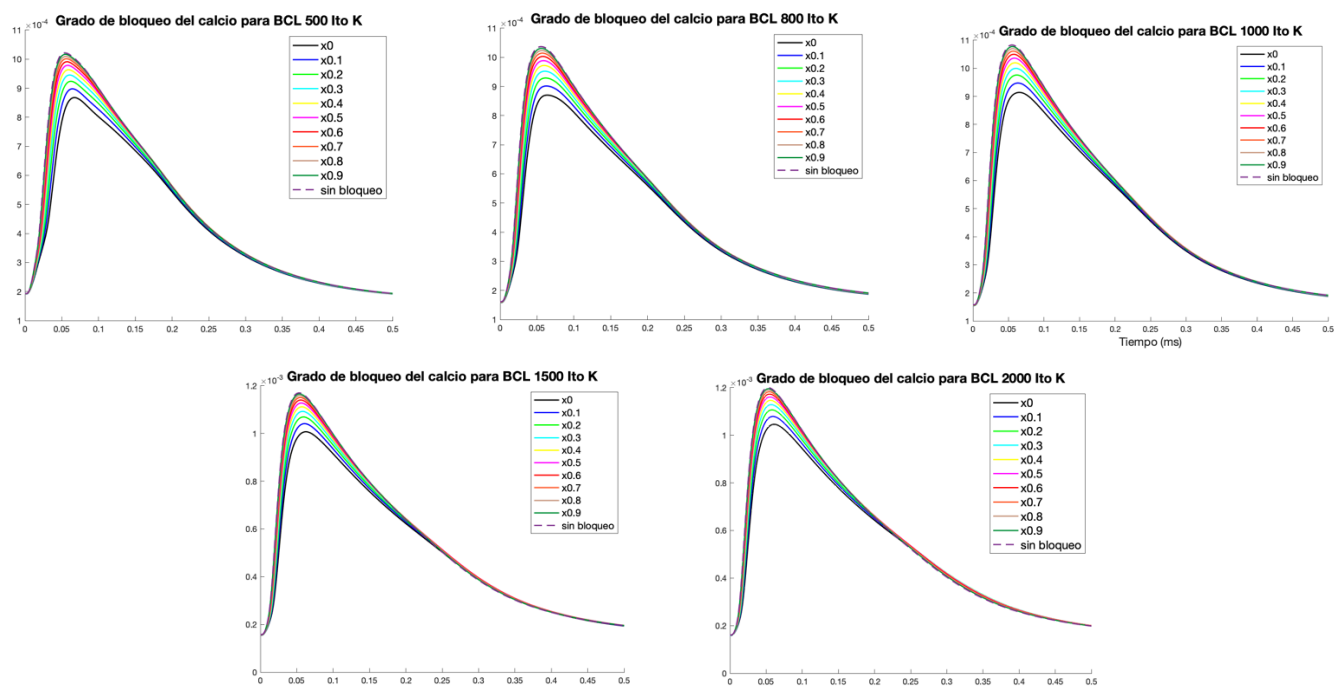


Ito

Grado de bloqueo - potencial de acción

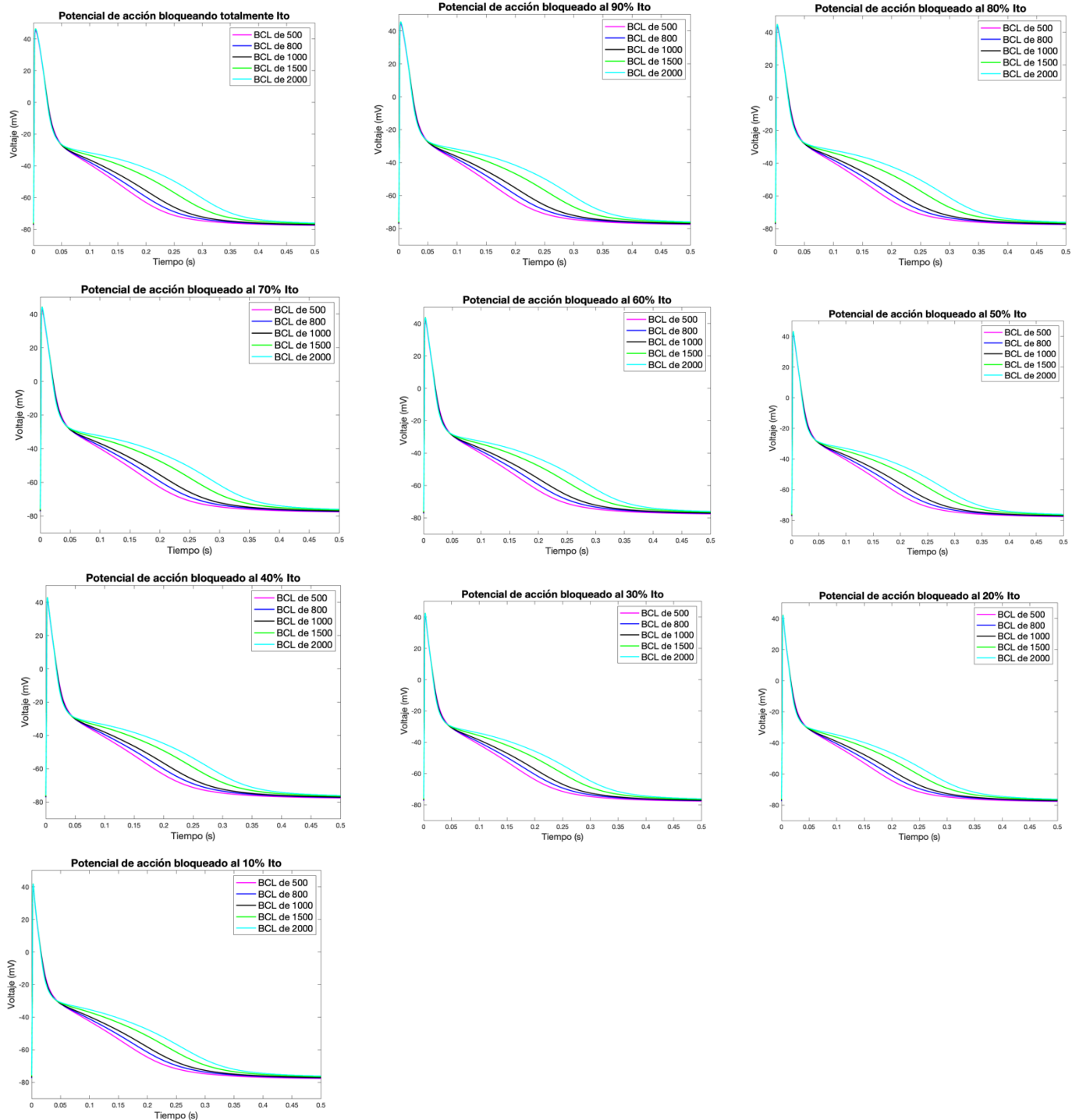


Grado de bloqueo - onda de calcio intracelular

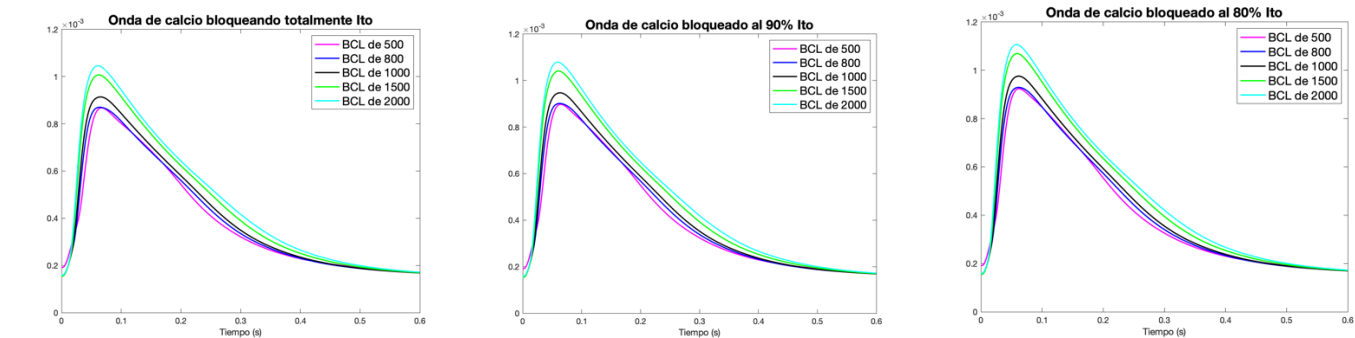


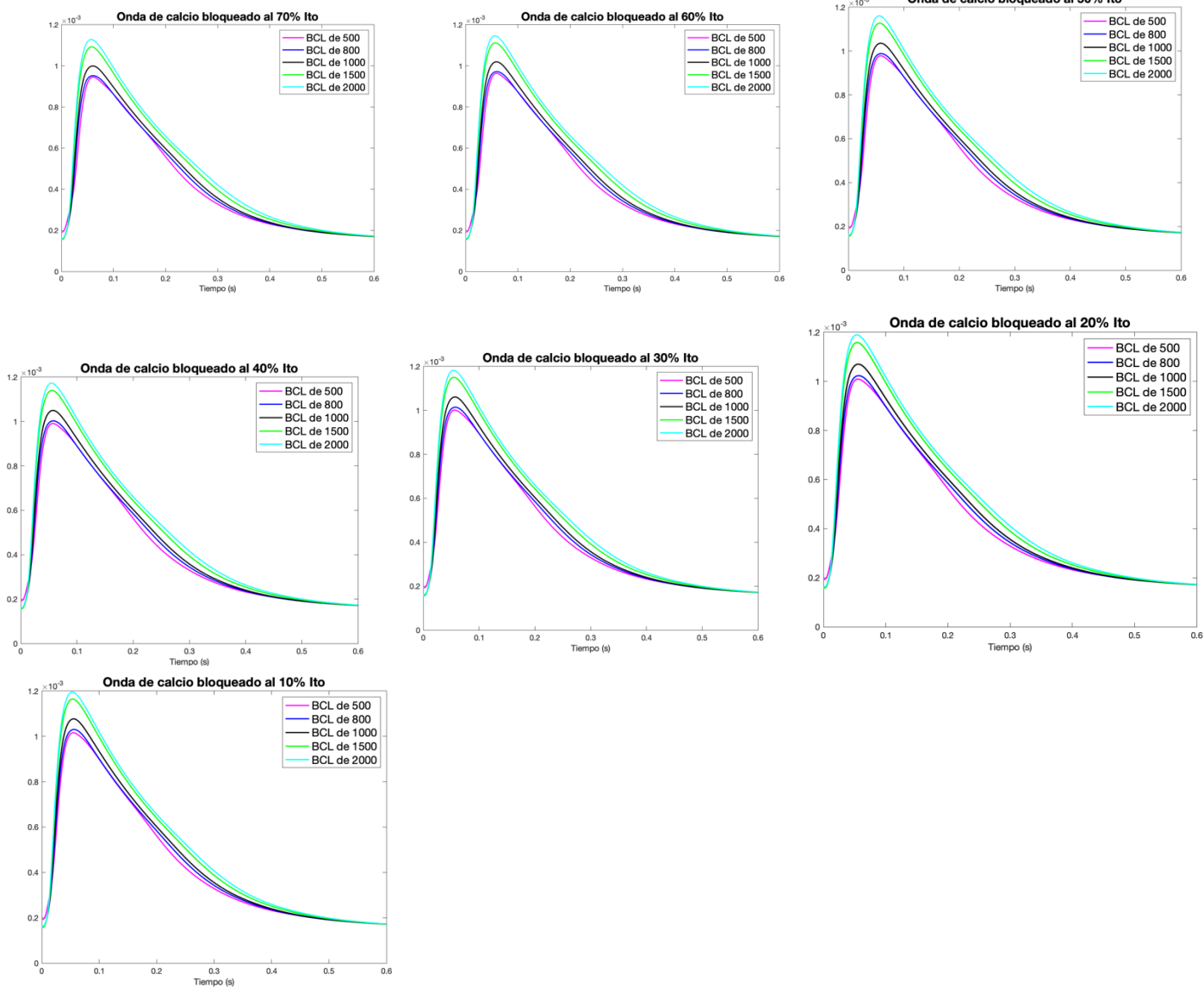


Bloqueo a diferentes BCL - potencial de acción

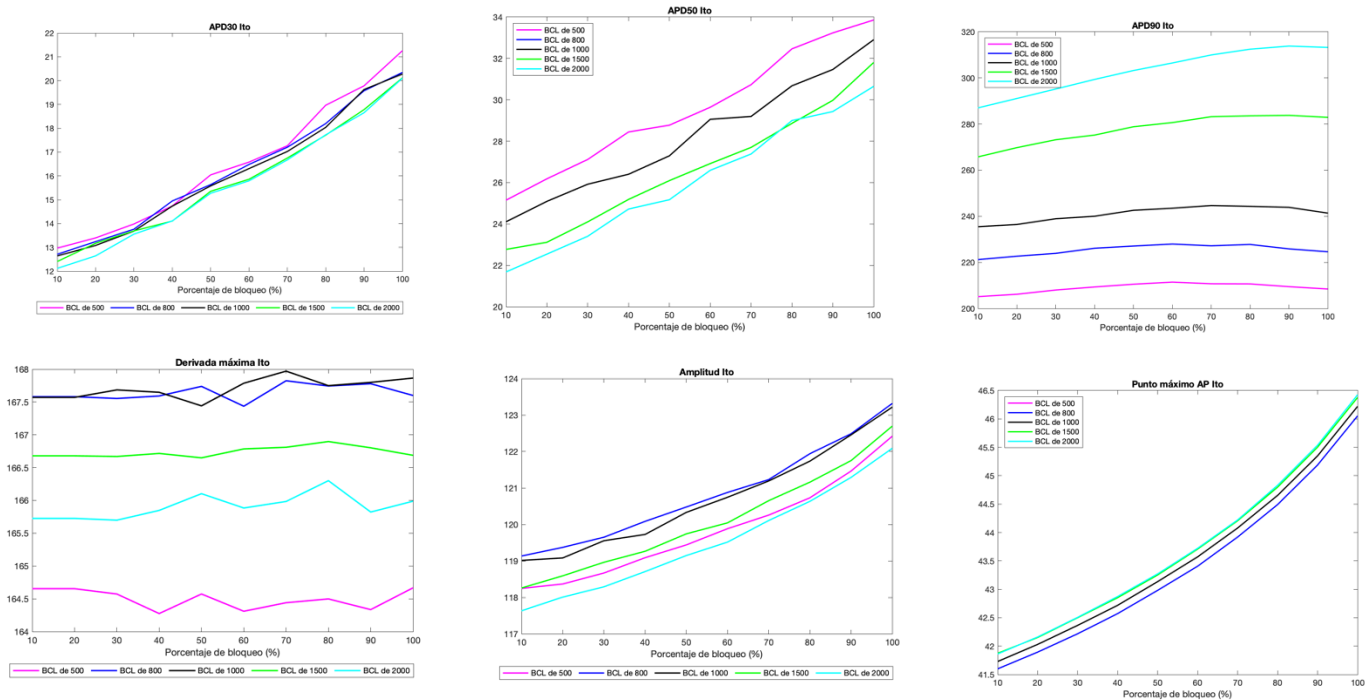


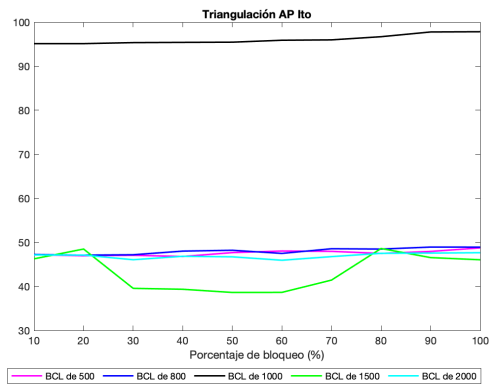
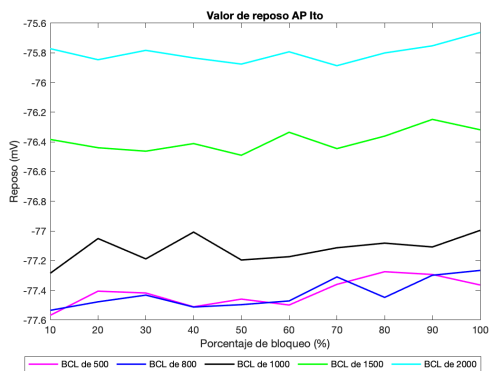
Bloqueo a diferentes BCL - onda de calcio intracelular



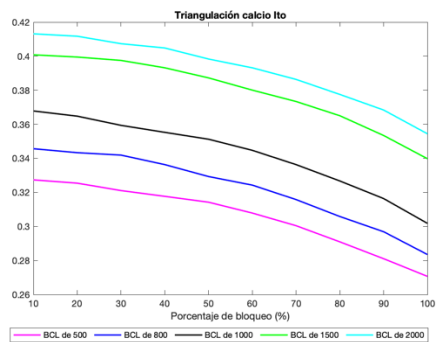
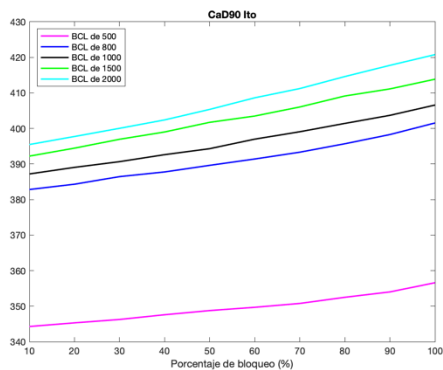
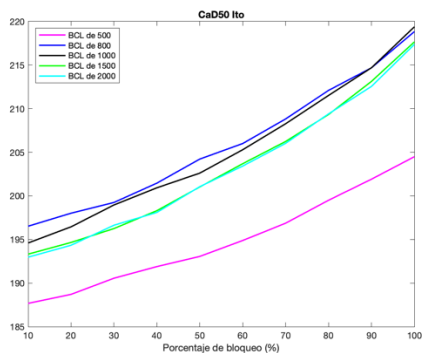
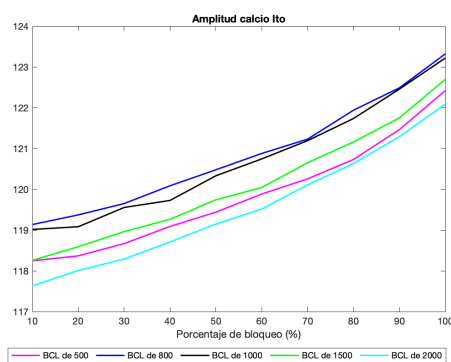
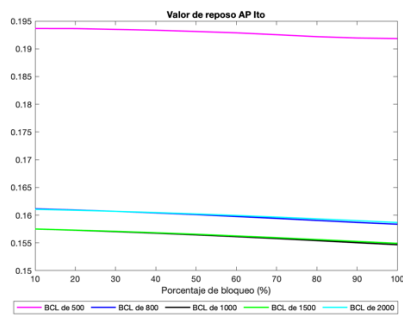
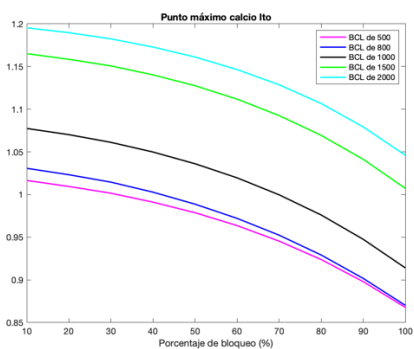


Biomarcadores - potencial de acción



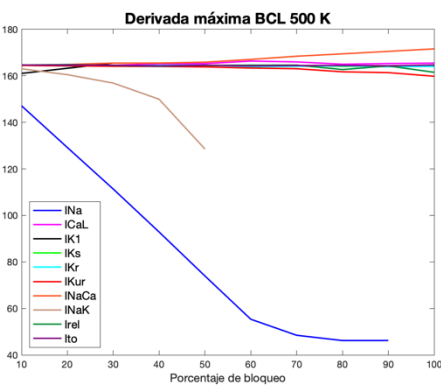
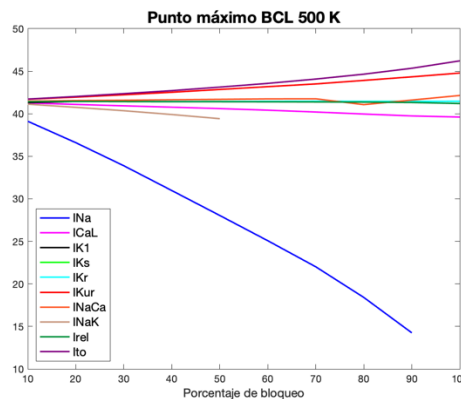
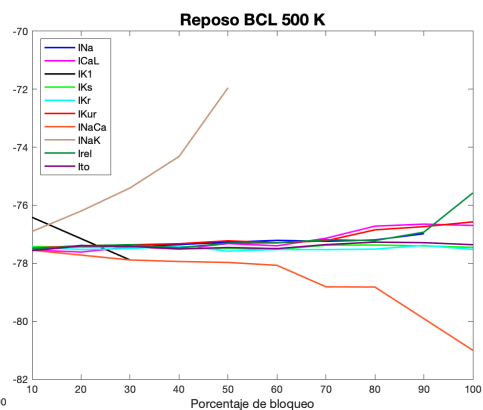
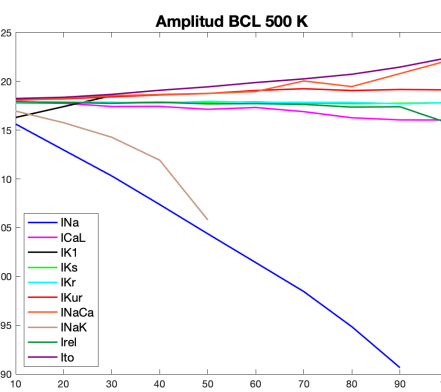
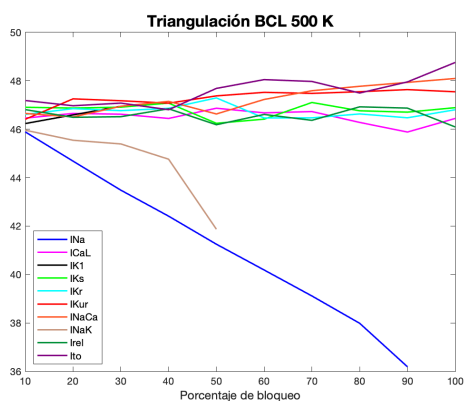
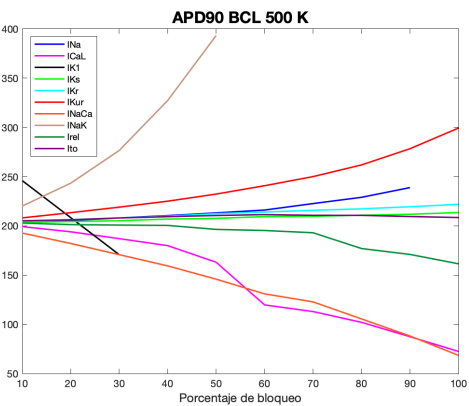
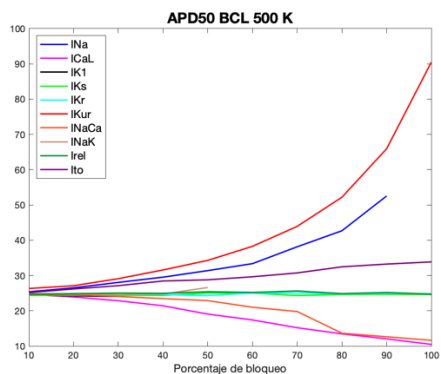
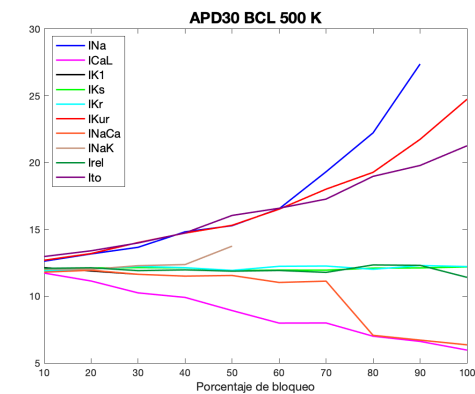


Biomarcadores - onda de calcio intracelular

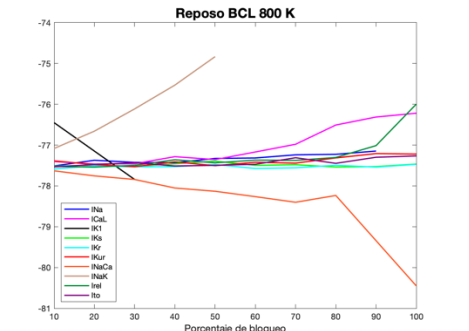
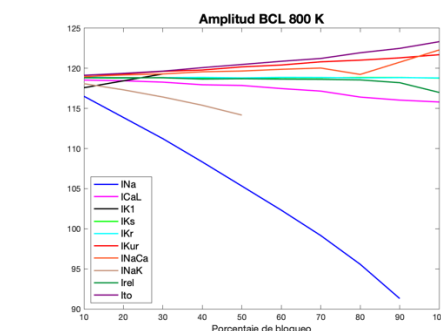
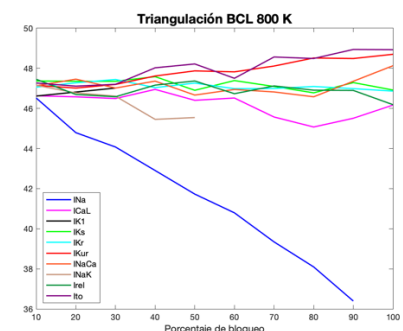
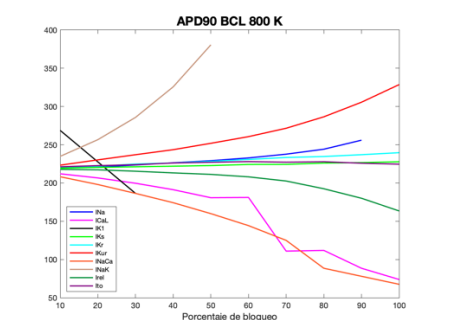
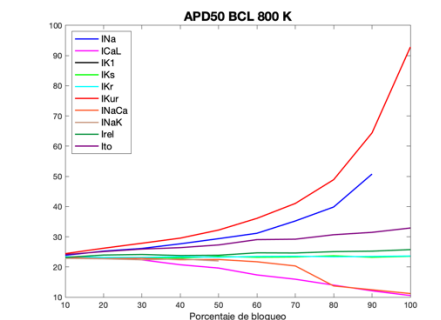
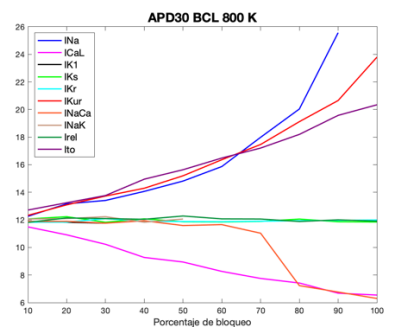


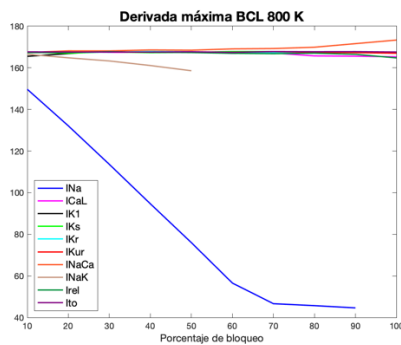
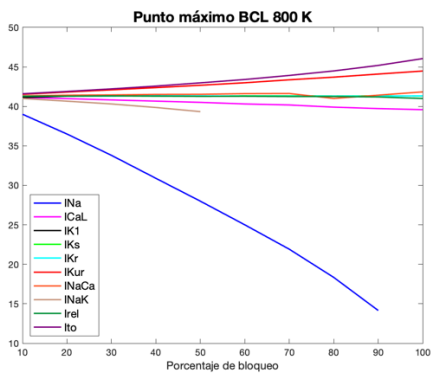
BIOMARCADORES POR BCL

BCL 500

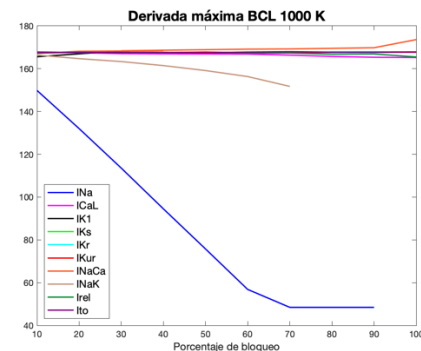
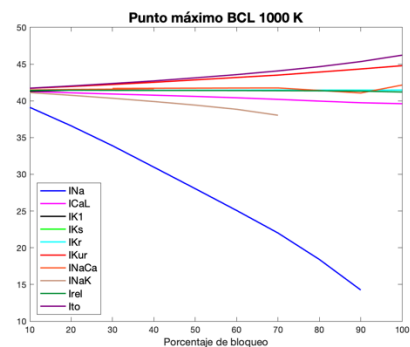
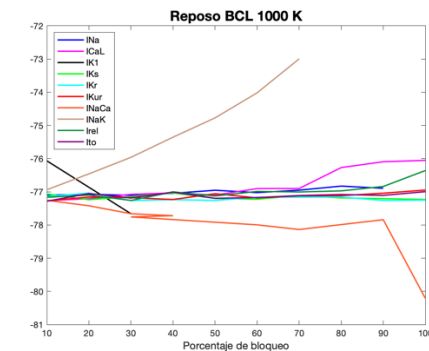
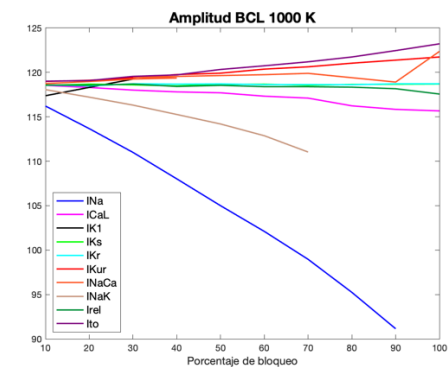
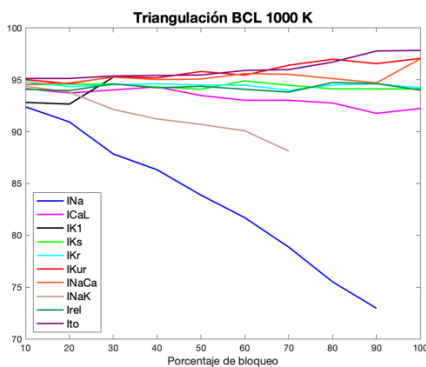
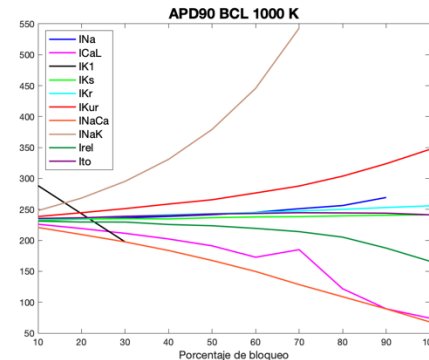
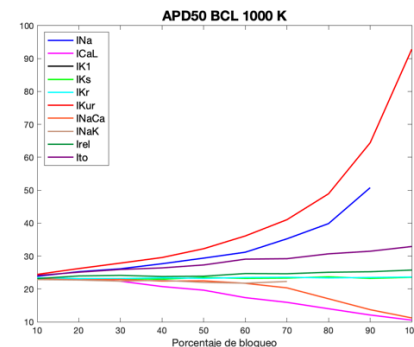
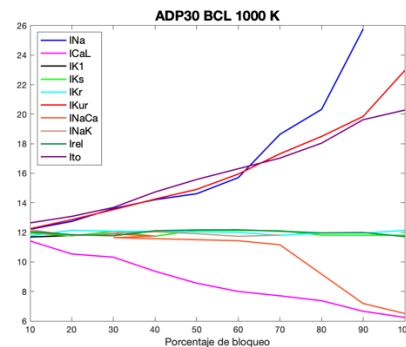


BCL 800

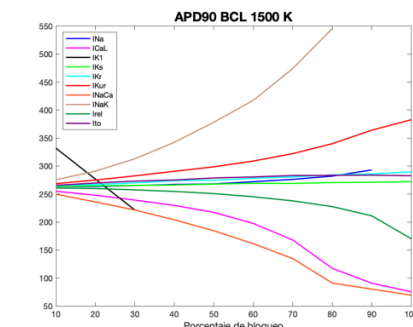
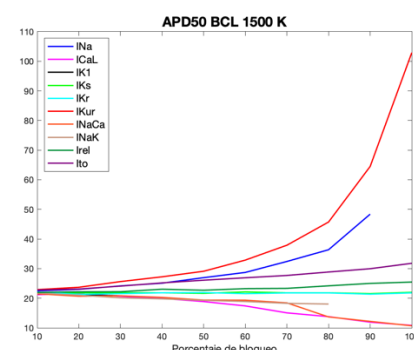
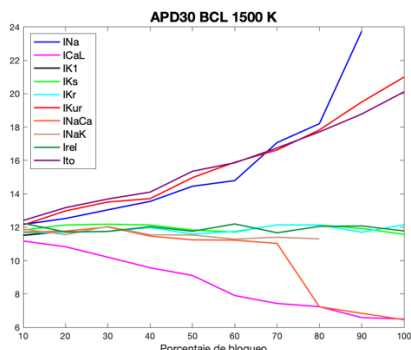


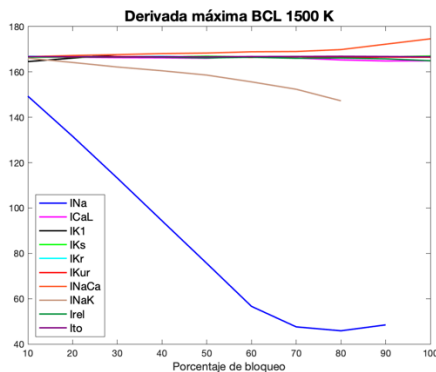
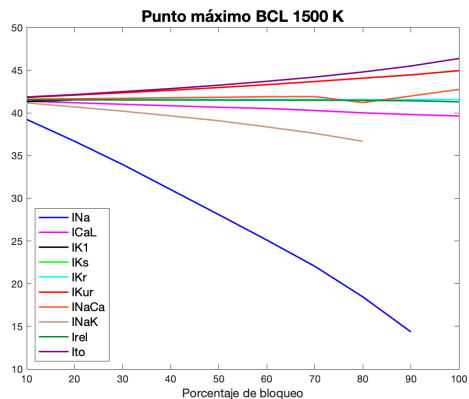
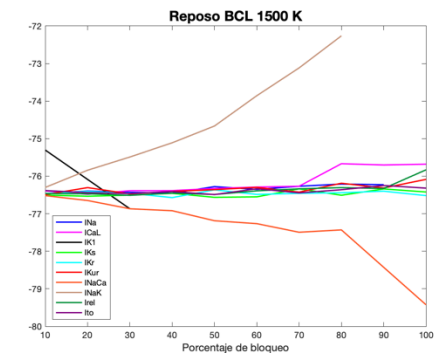
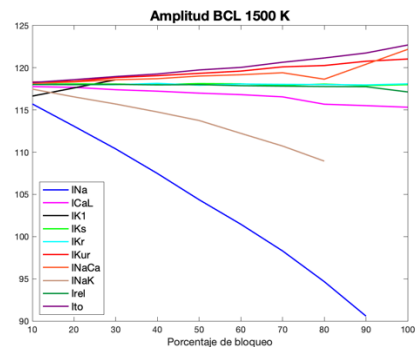
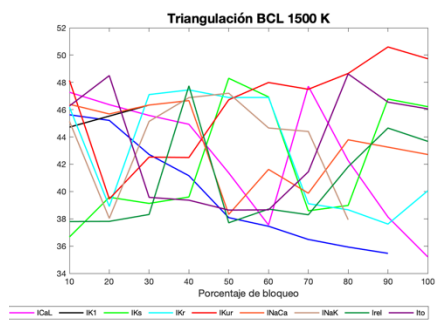


BCL 1000

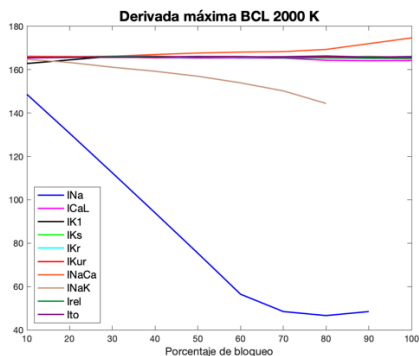
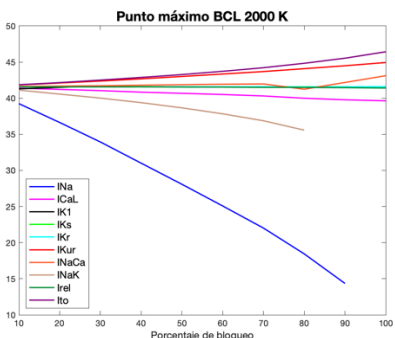
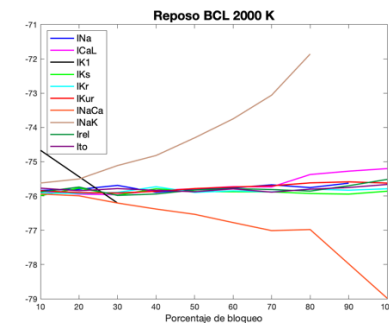
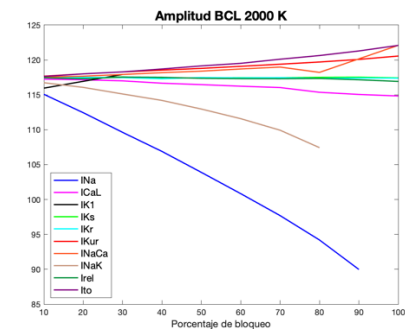
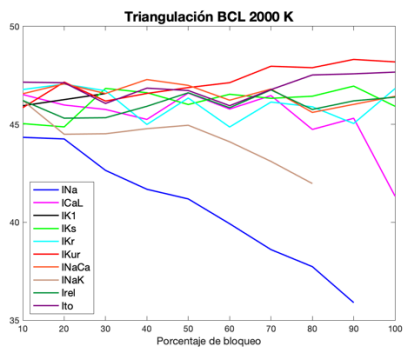
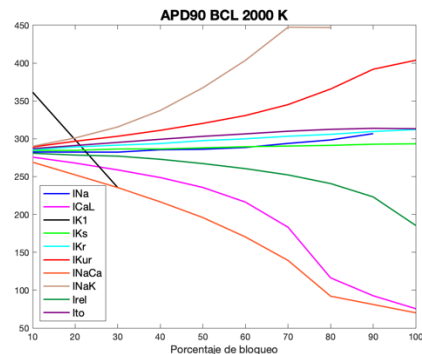
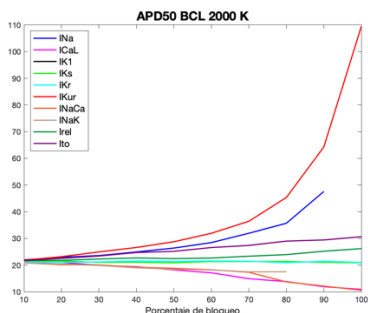
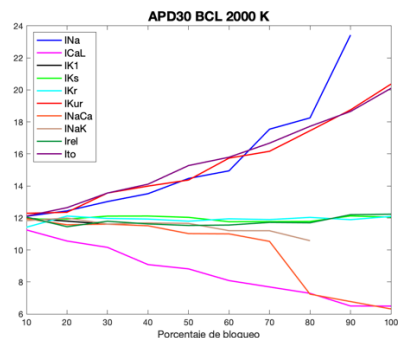


BCL 1500

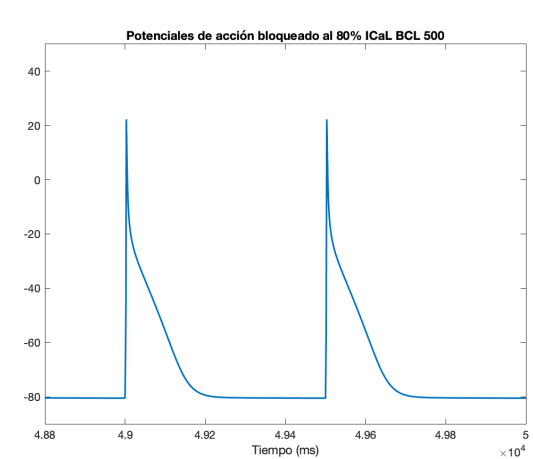
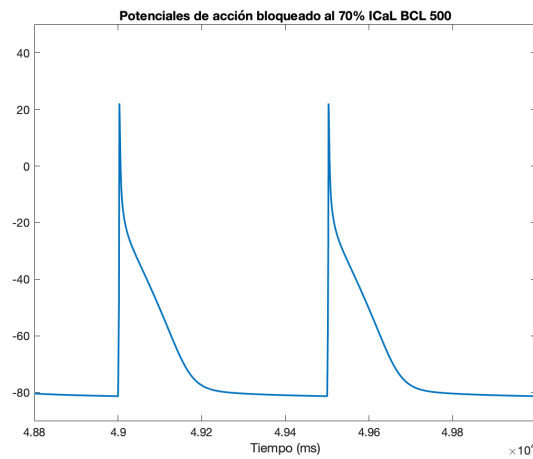
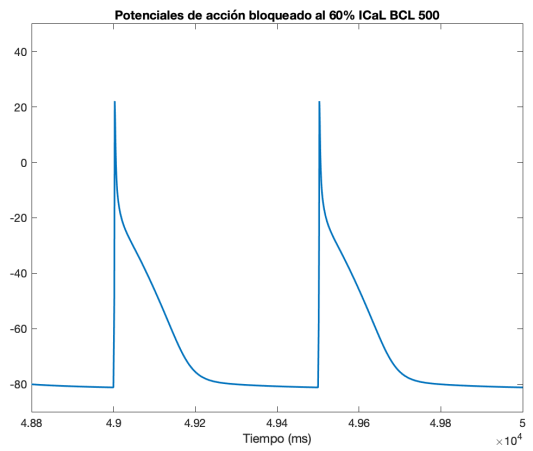
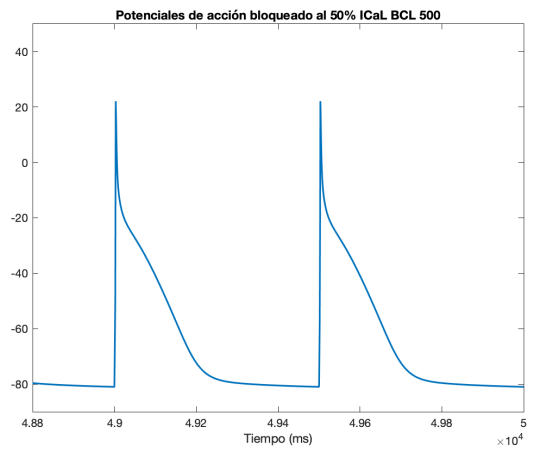
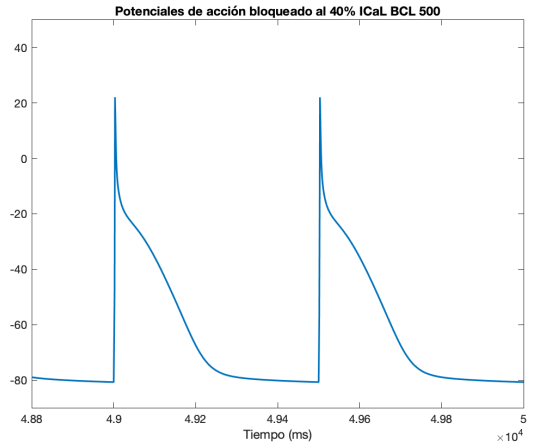
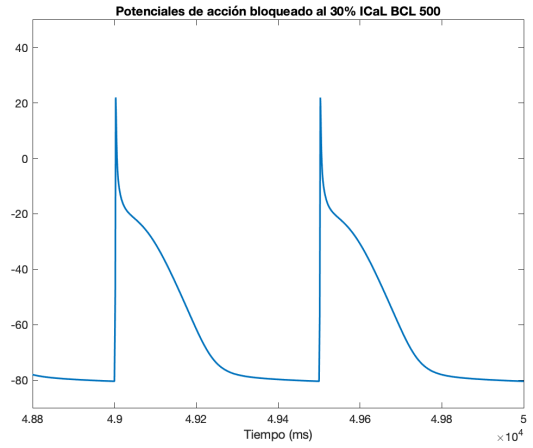
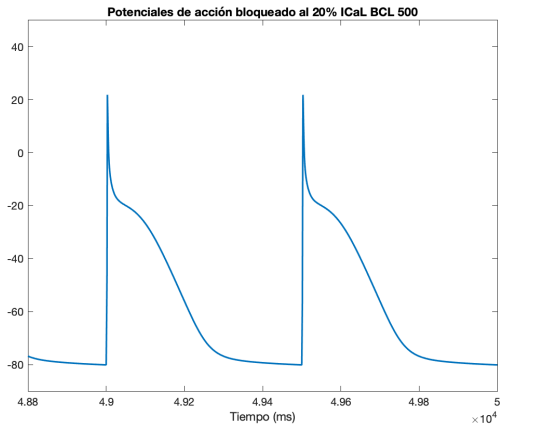
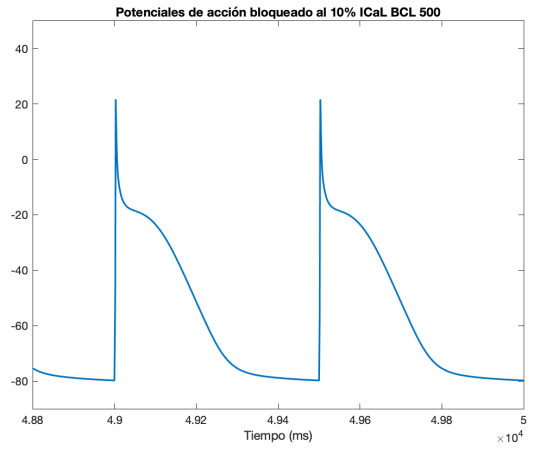


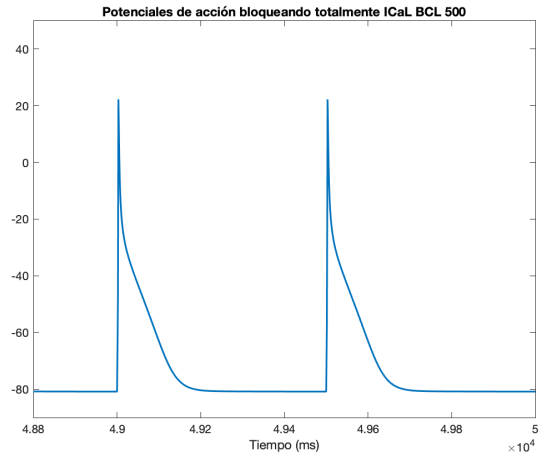
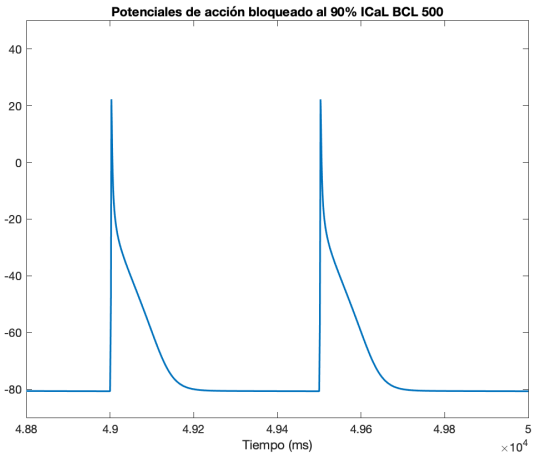


BCL 2000

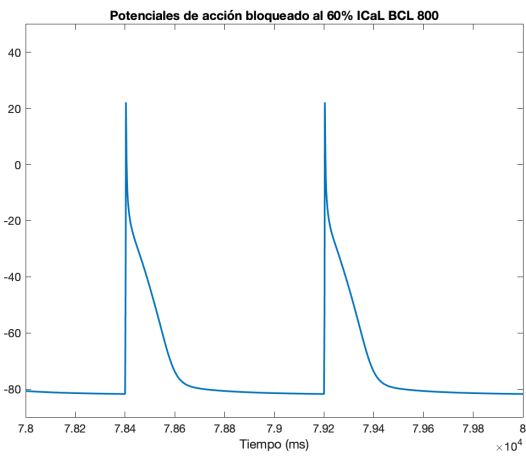
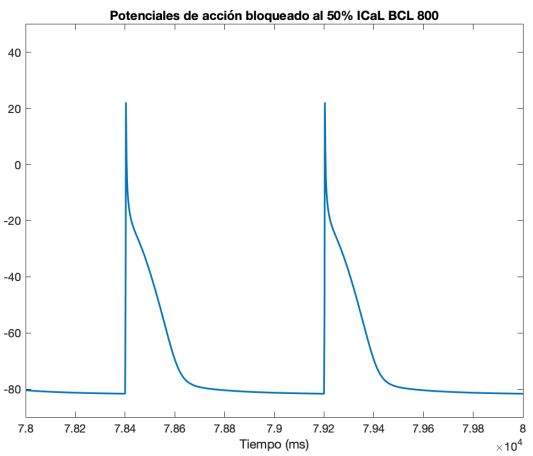
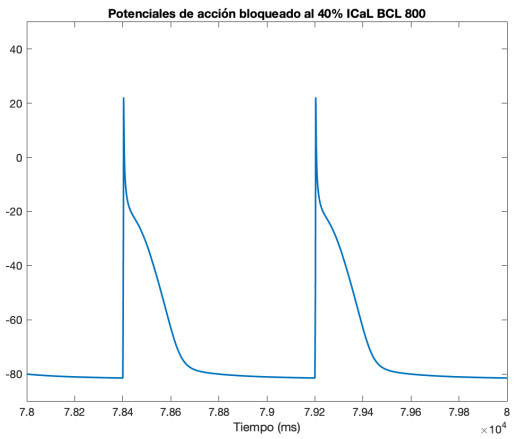
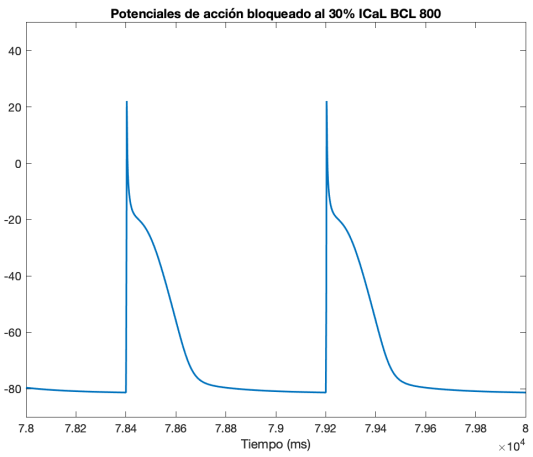
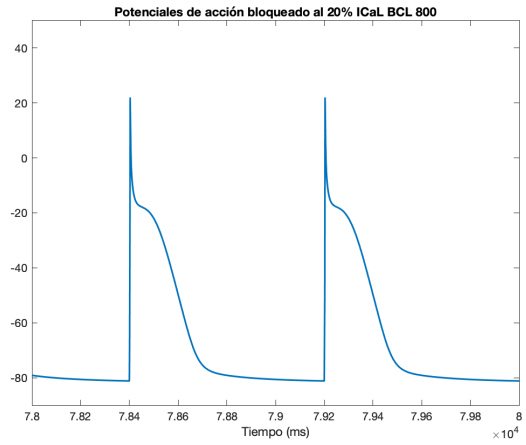
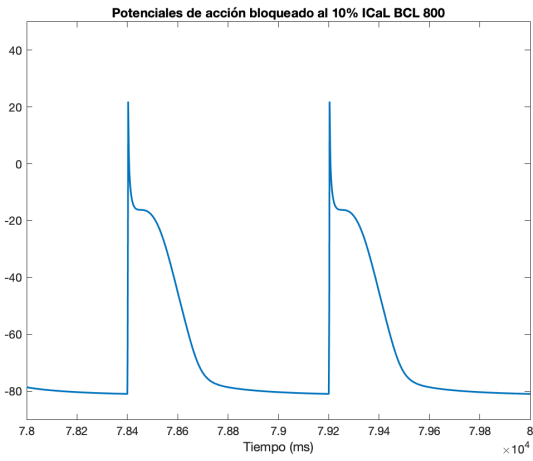


ICaL BCL 500

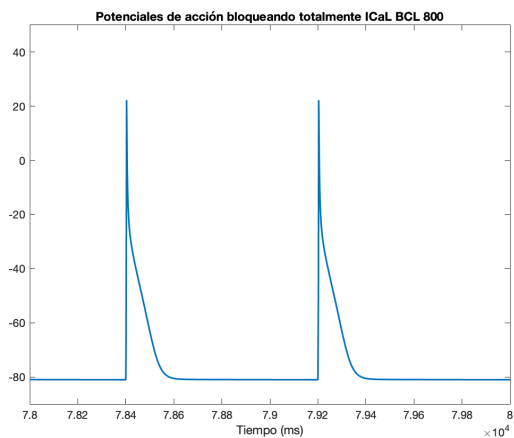
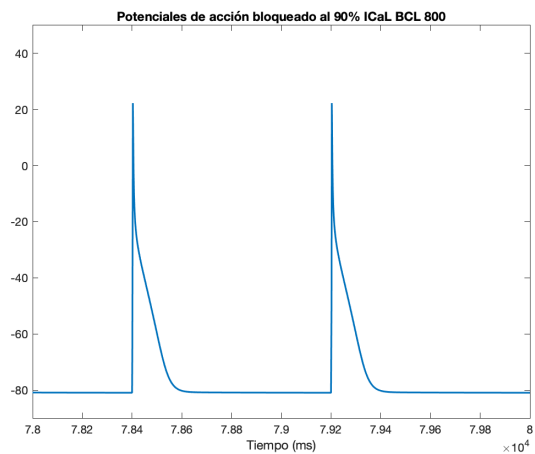
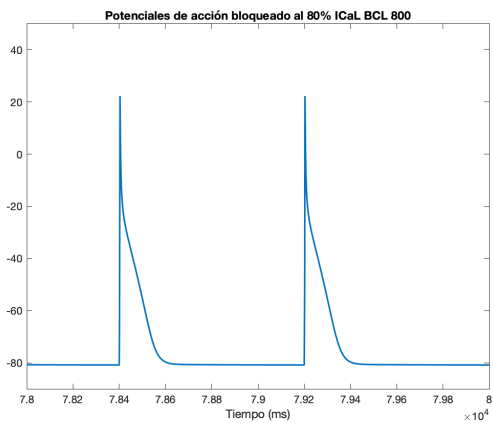
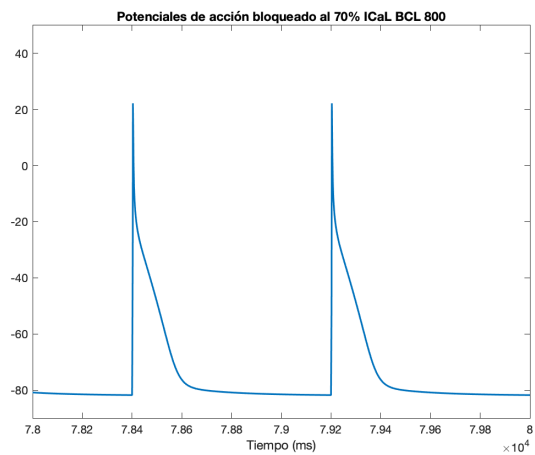




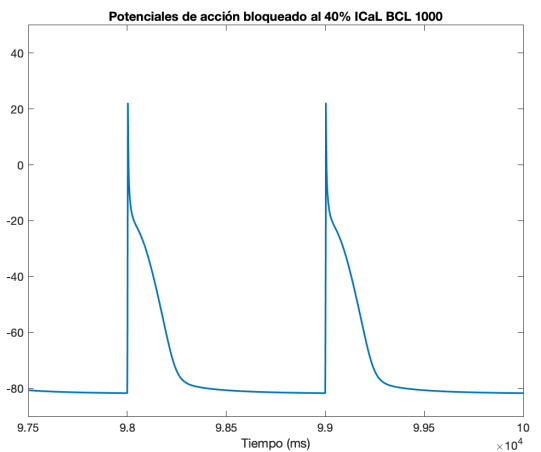
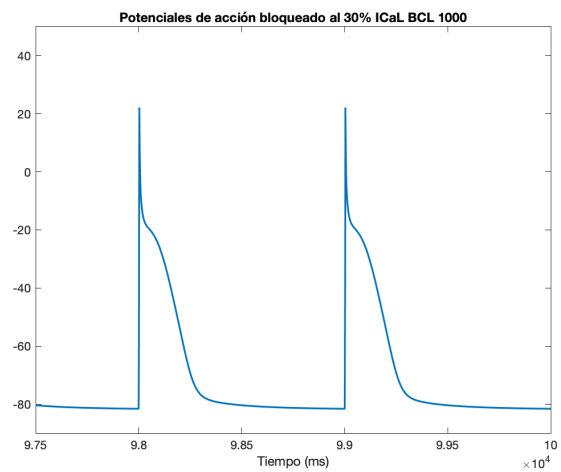
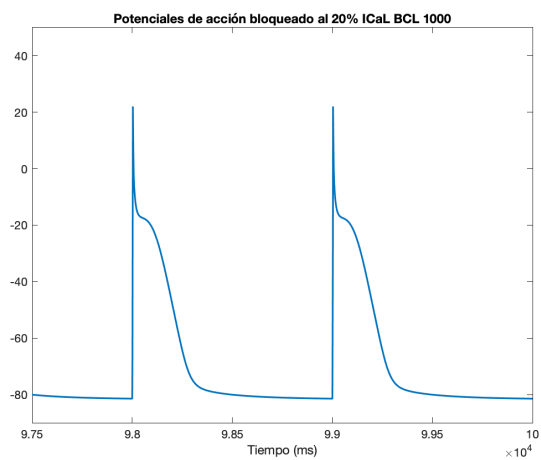
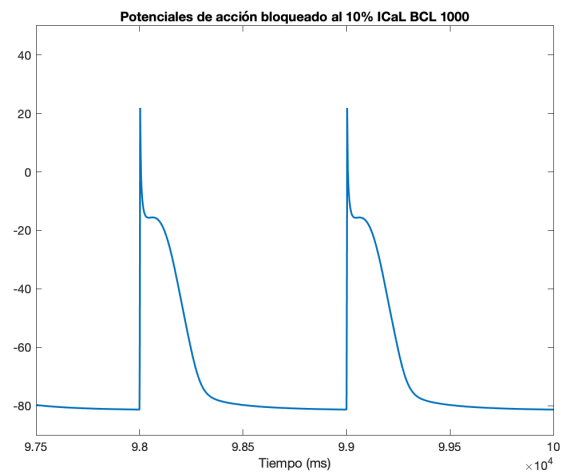
### ICaL BCL 800

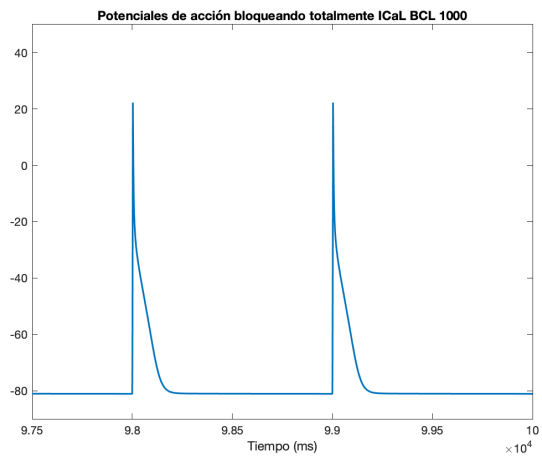
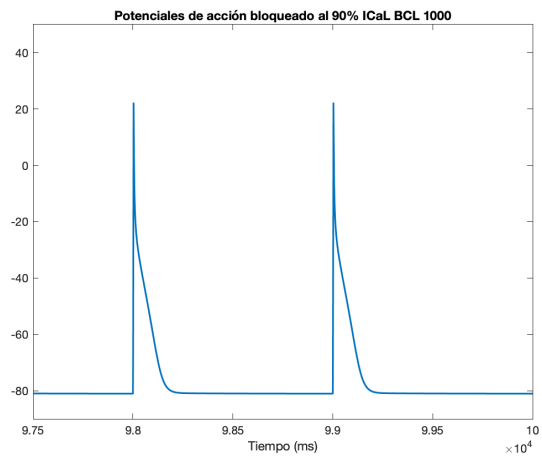
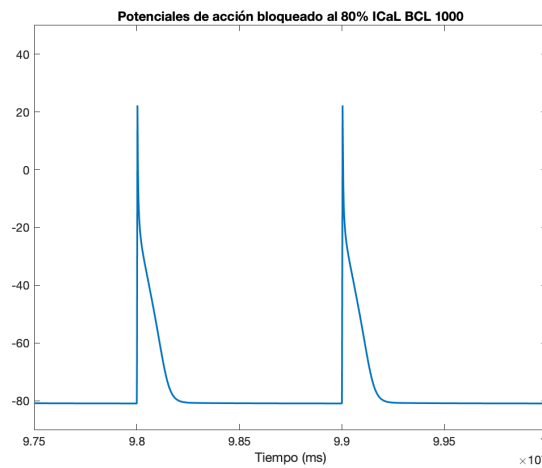
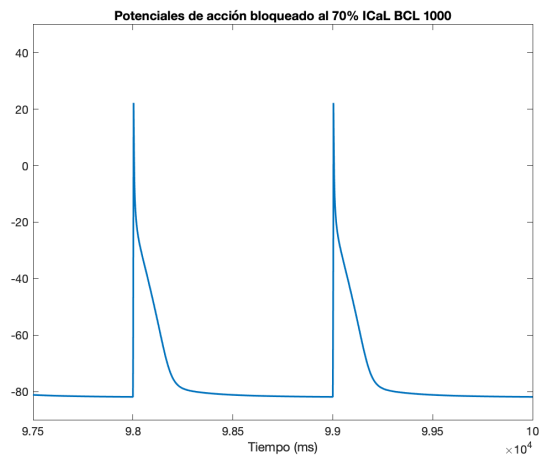
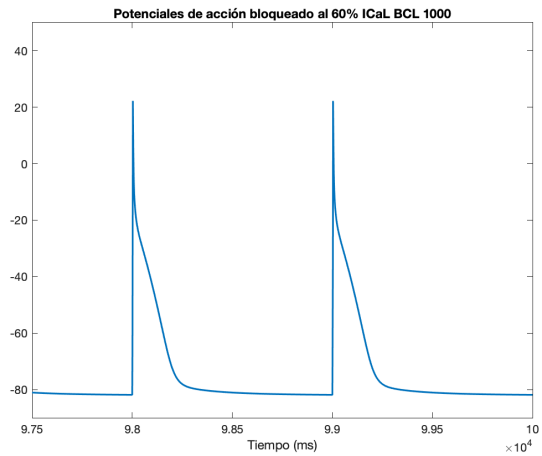
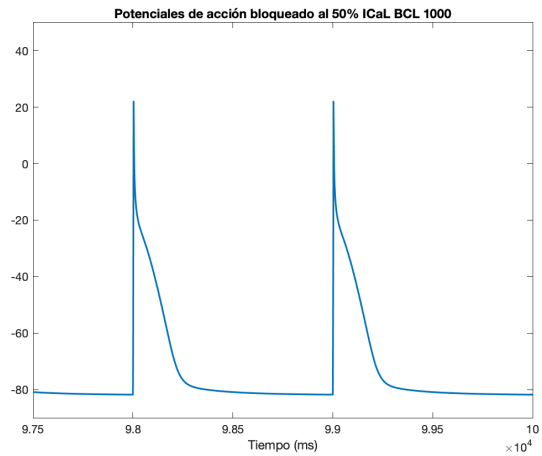




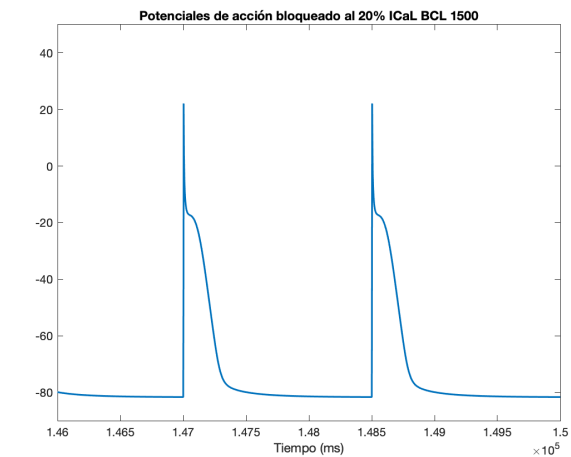
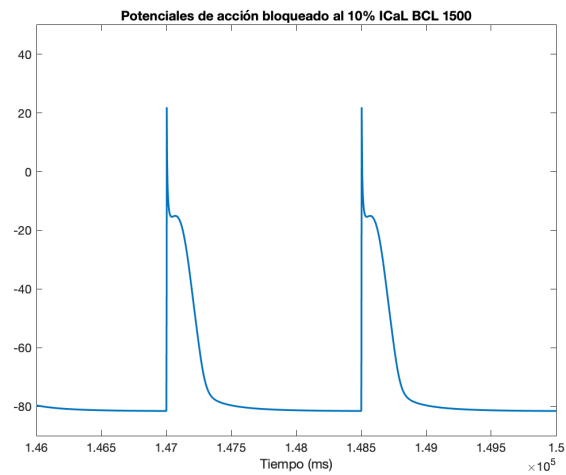


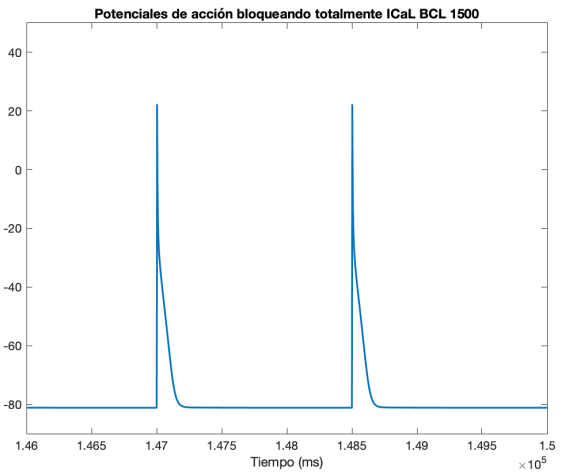
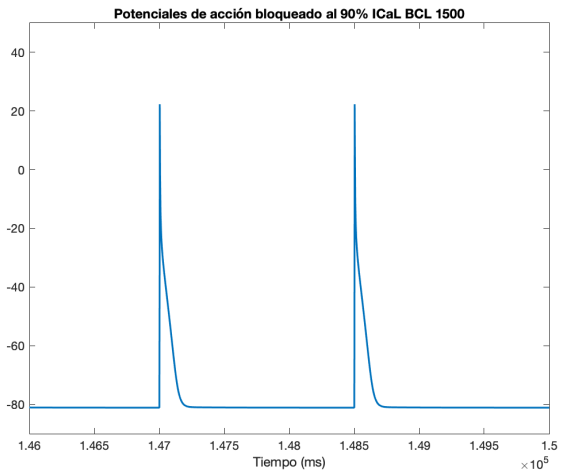
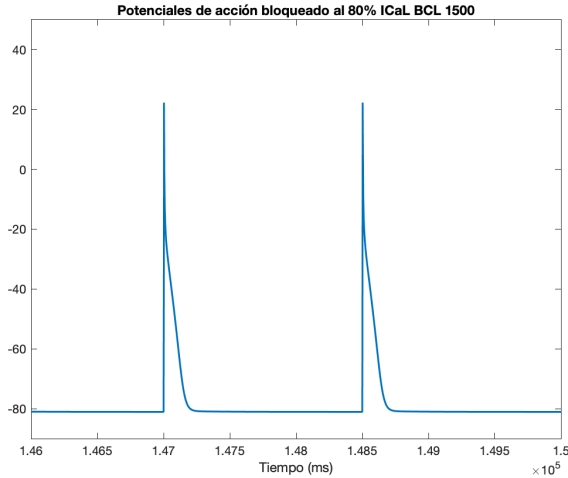
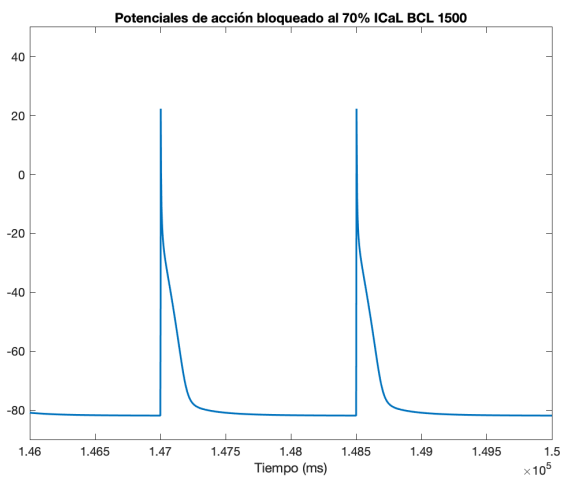
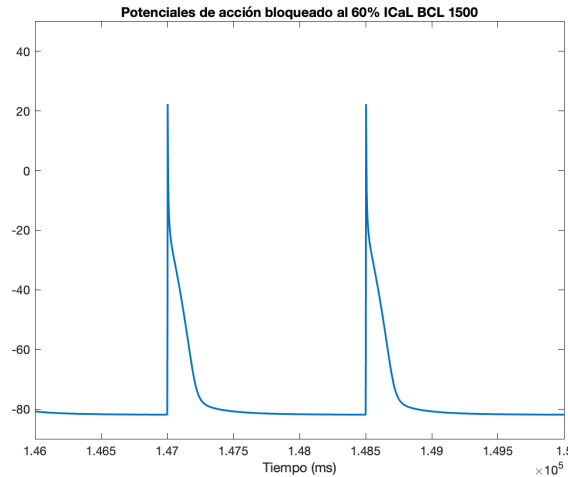
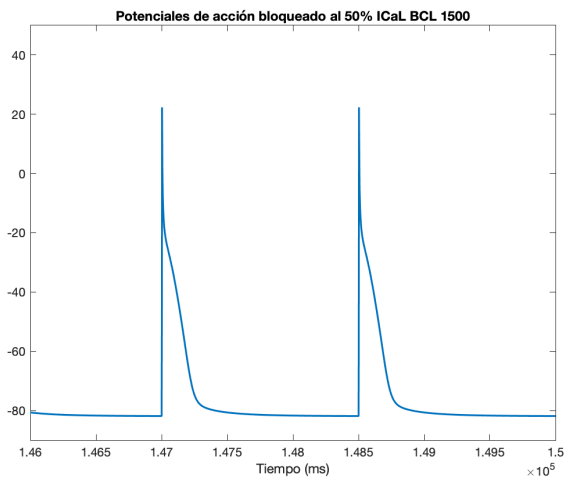
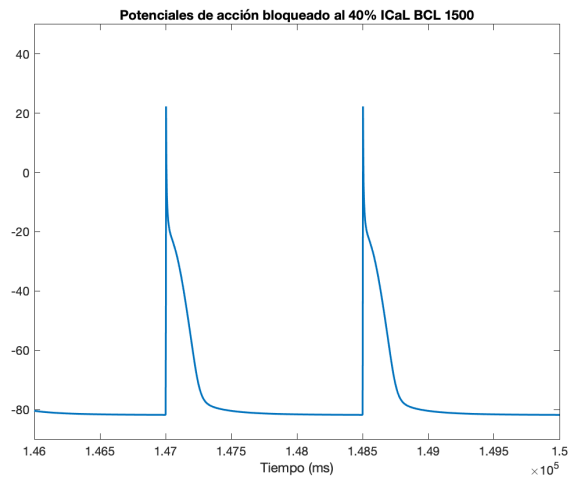
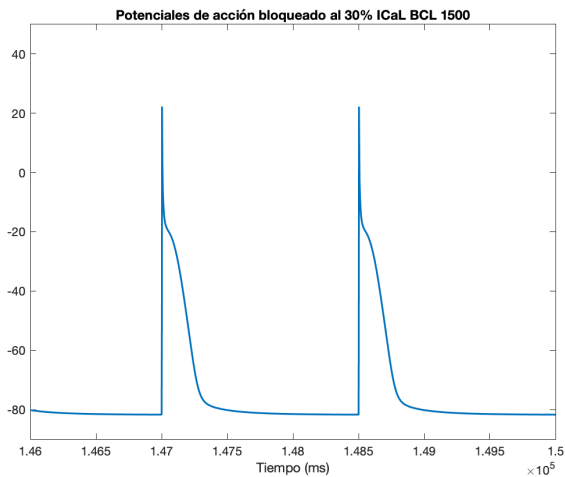
### ICaL BCL 1000



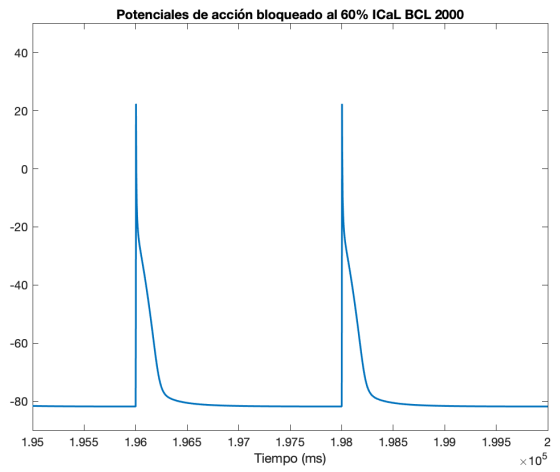
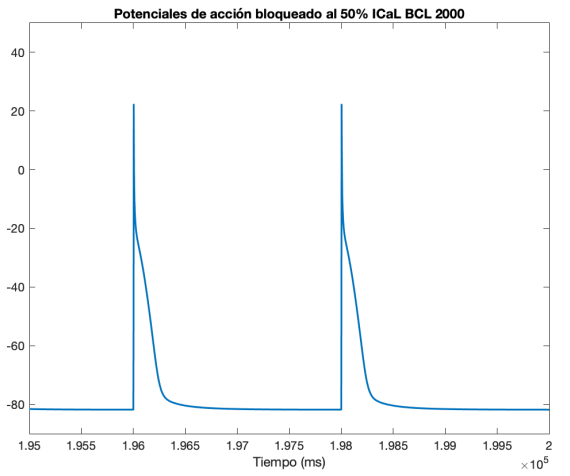
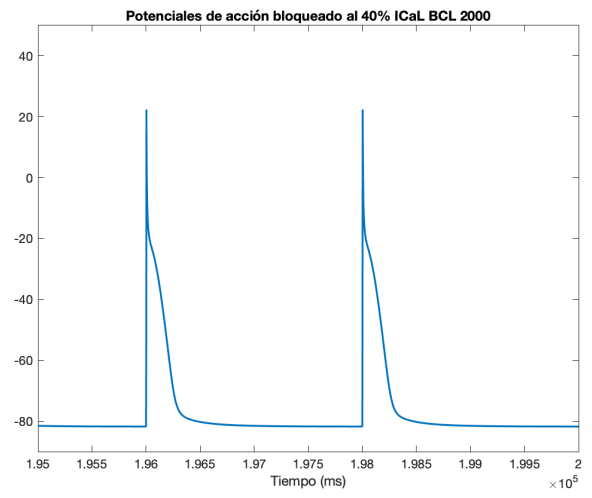
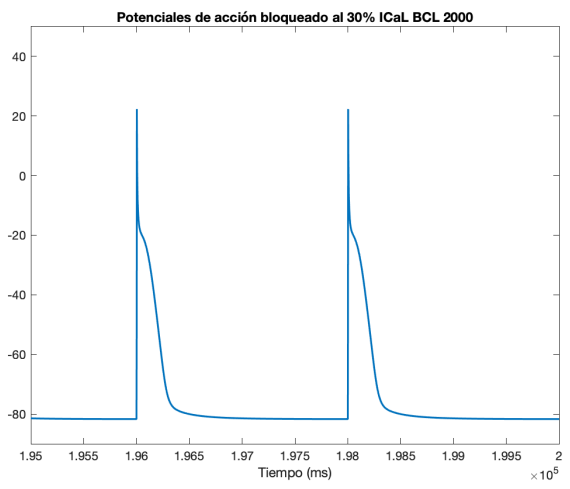
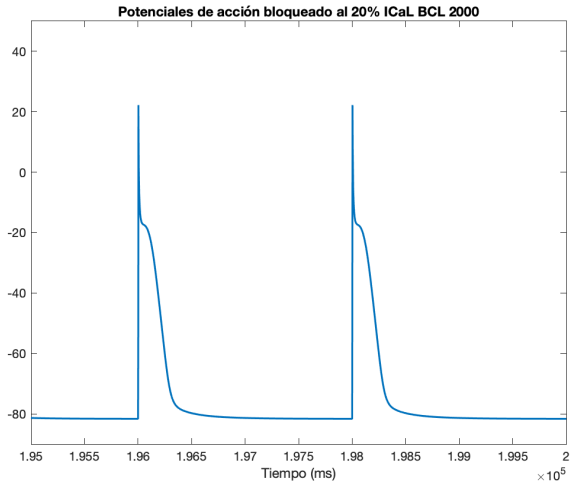
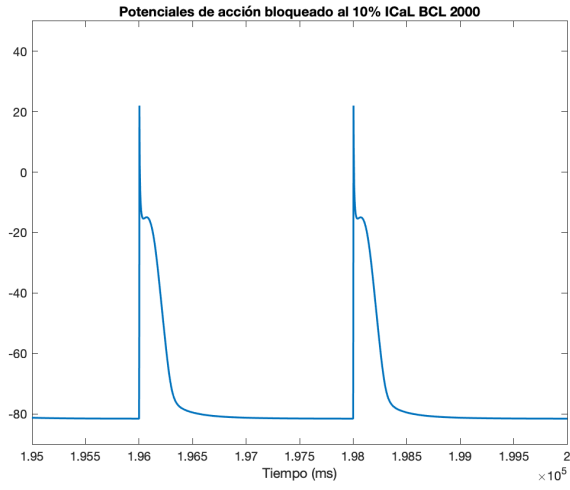


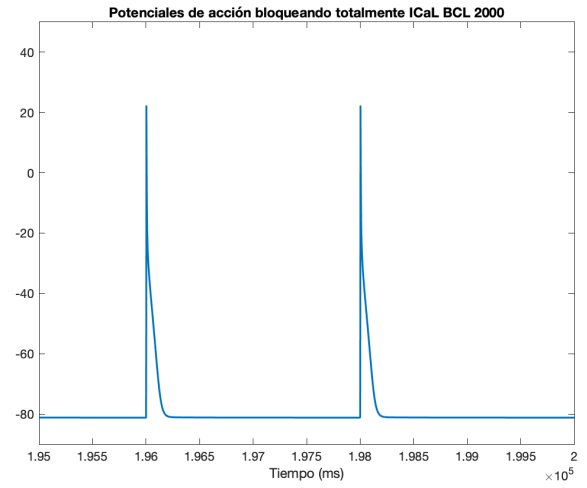
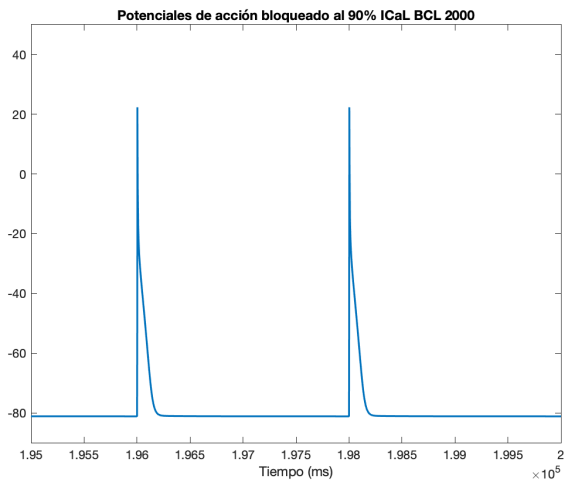
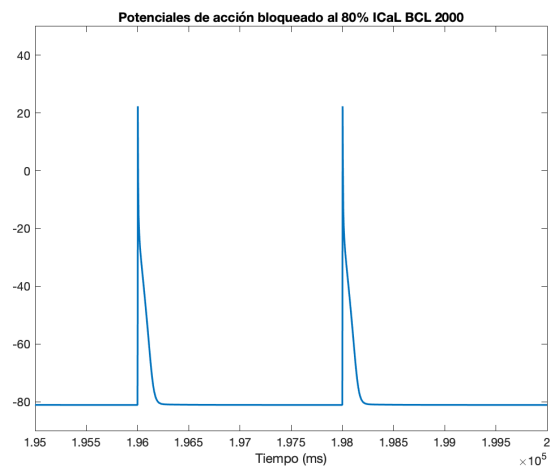
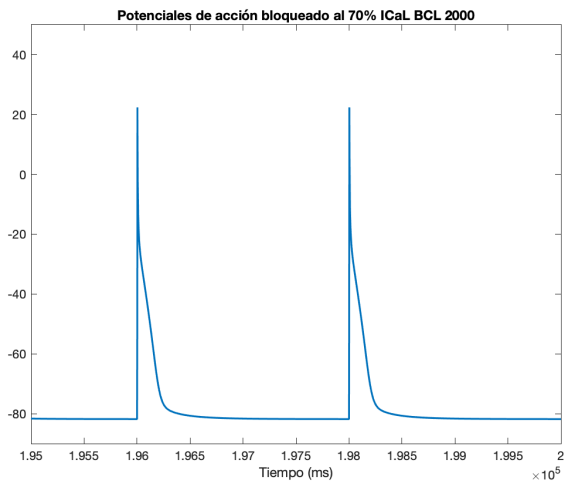
ICaL BCL 1500



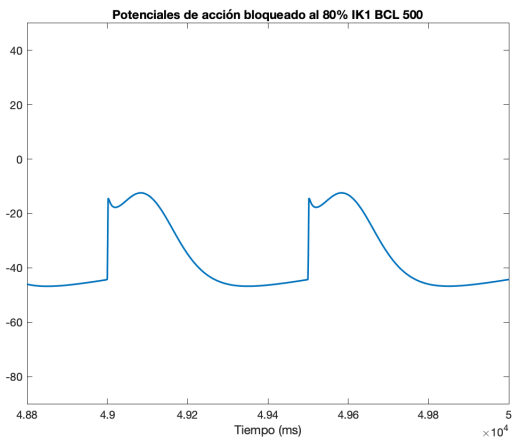
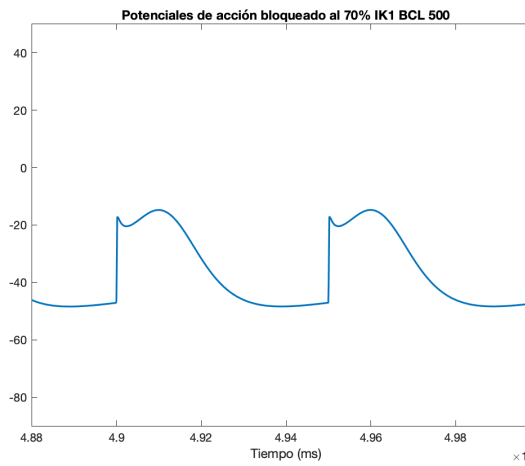
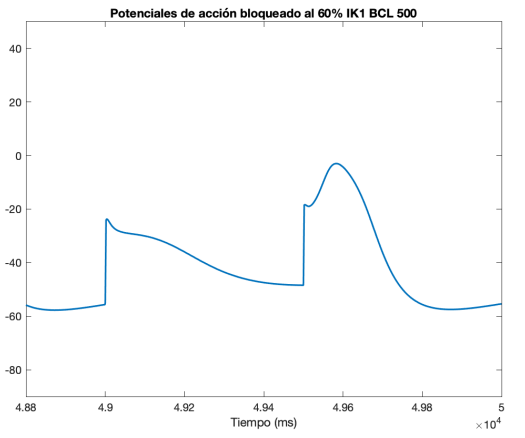
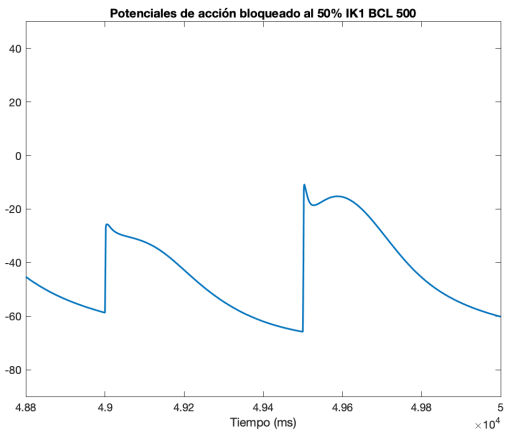
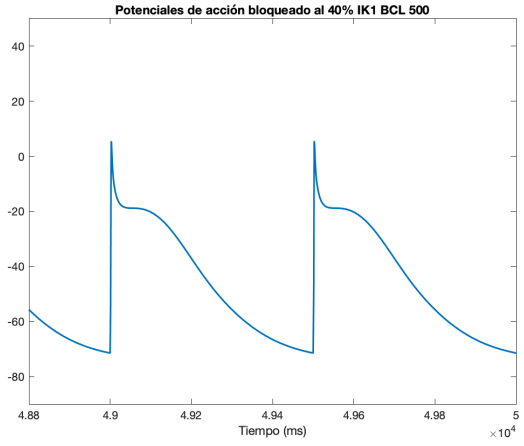
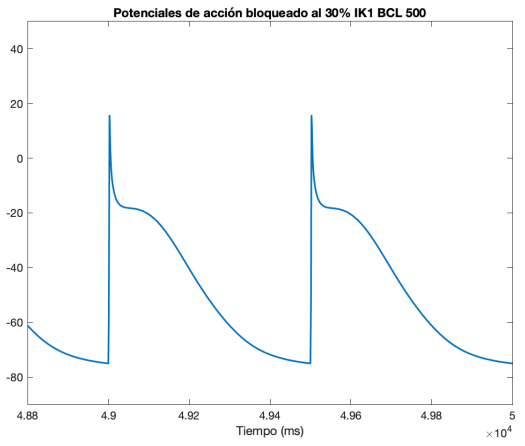
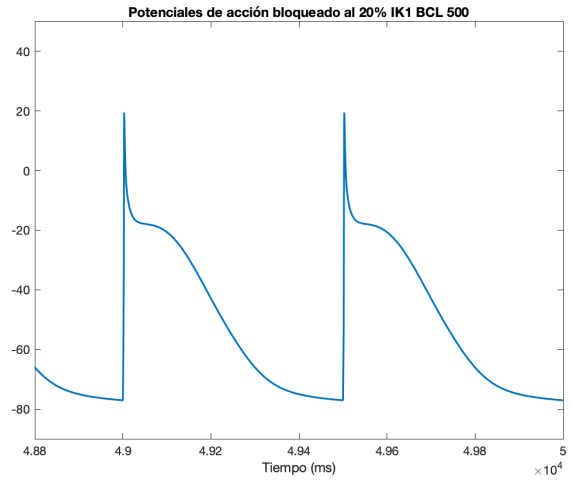
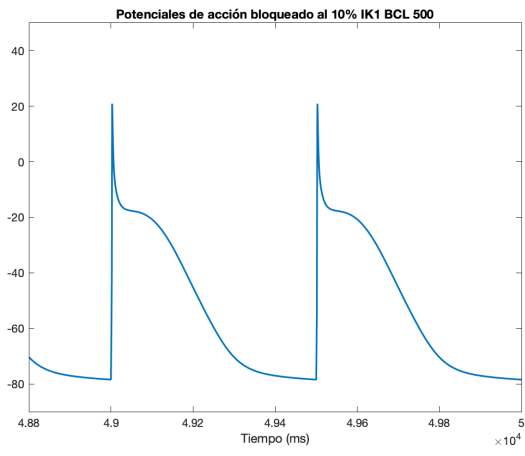


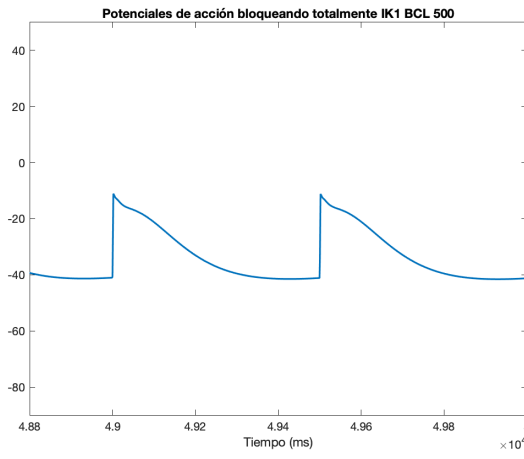
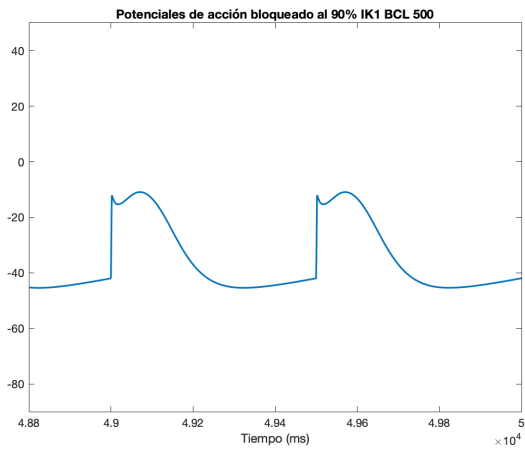
## ICaL BCL 2000



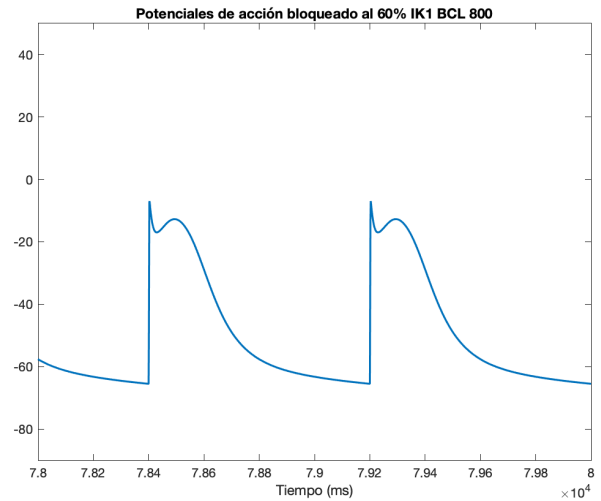
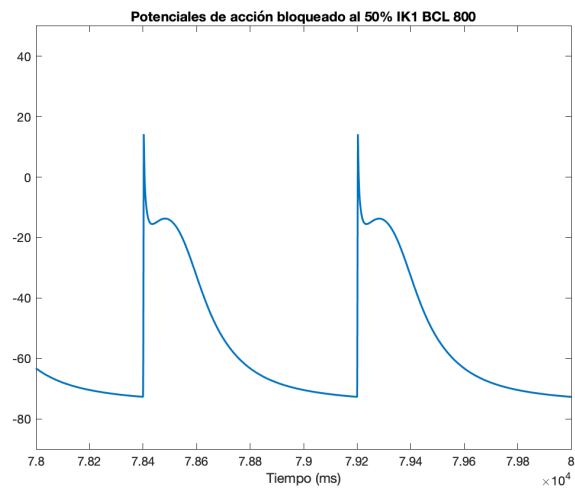
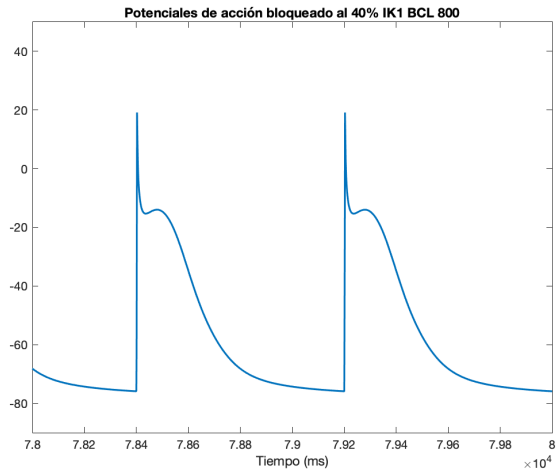
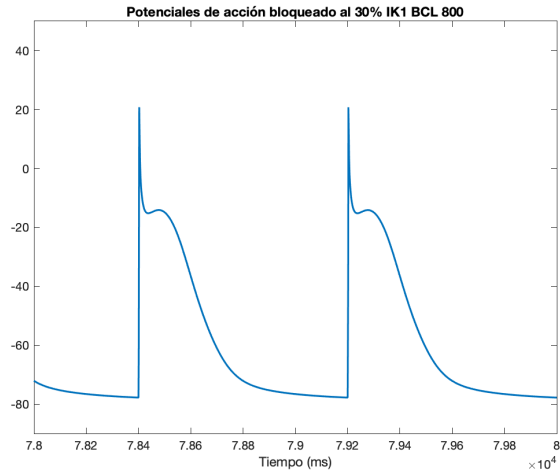
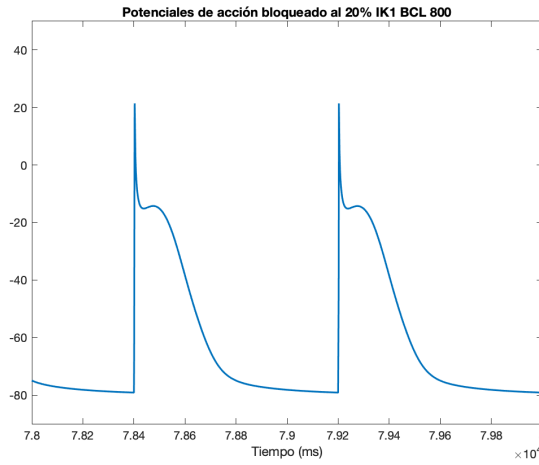
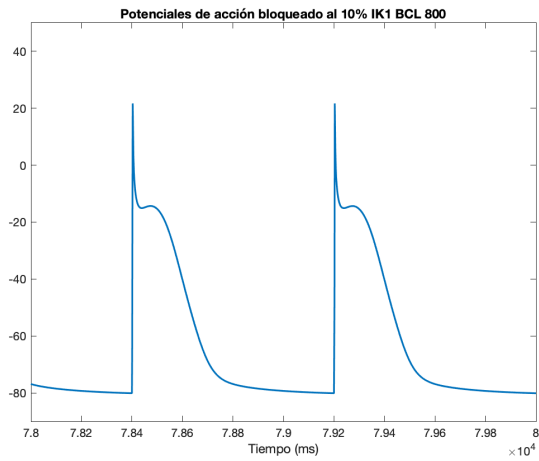


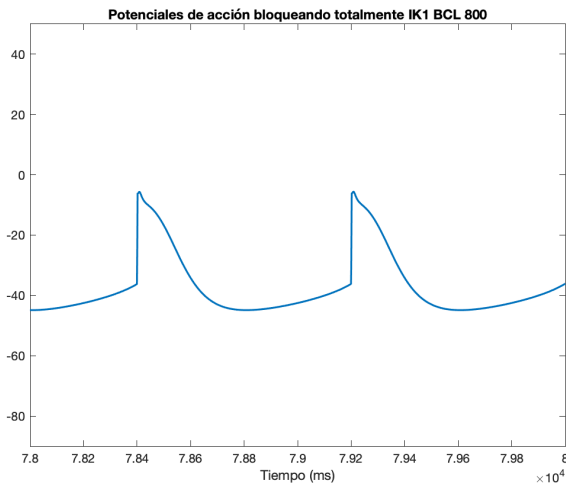
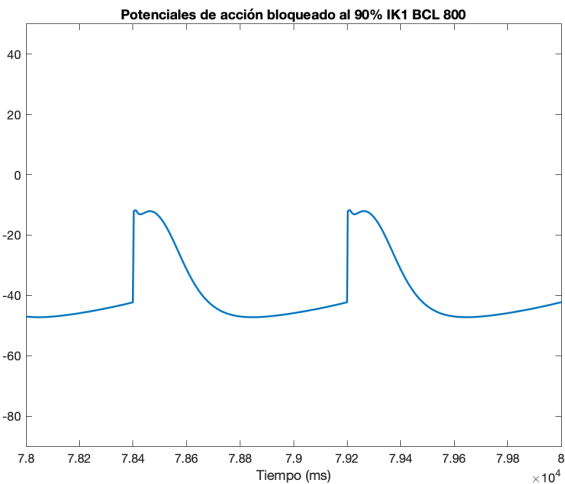
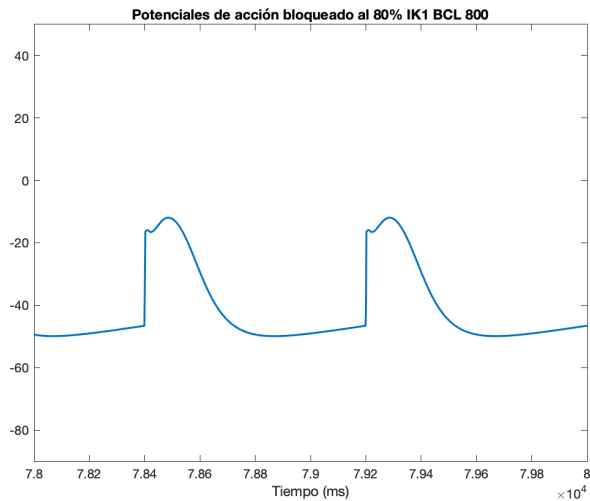
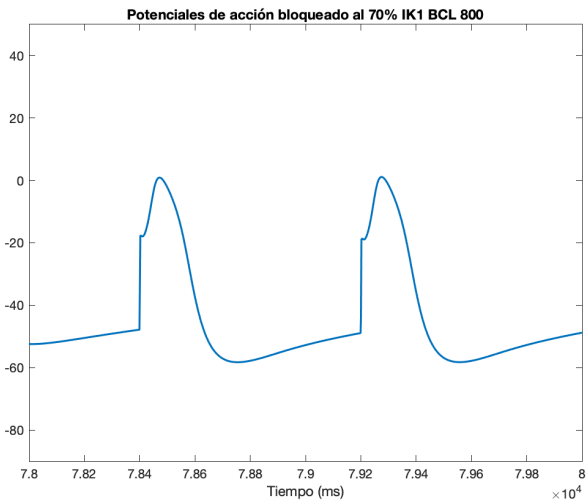
IK1 BCL 500



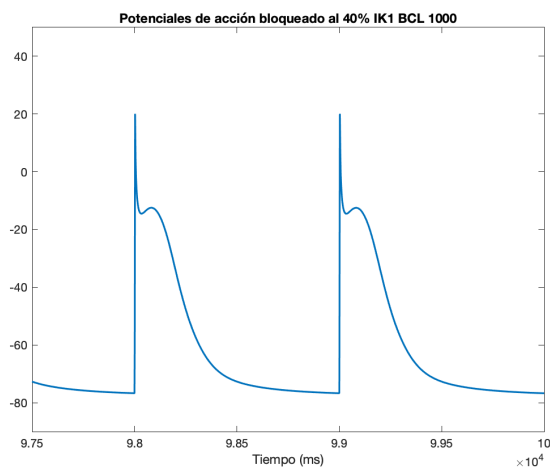
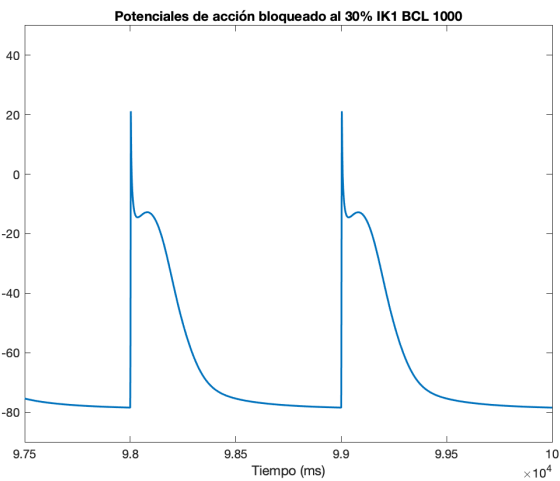
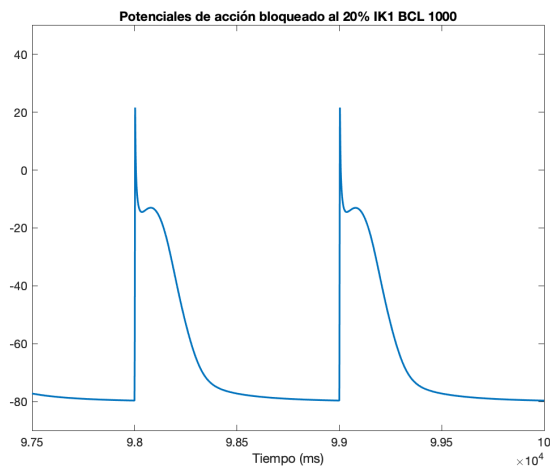
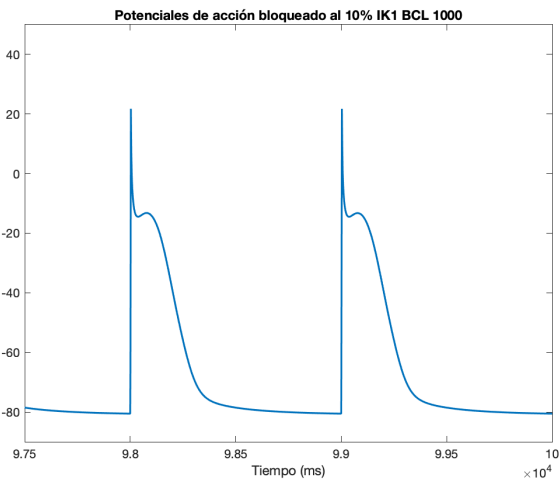


### IK1 BCL 800

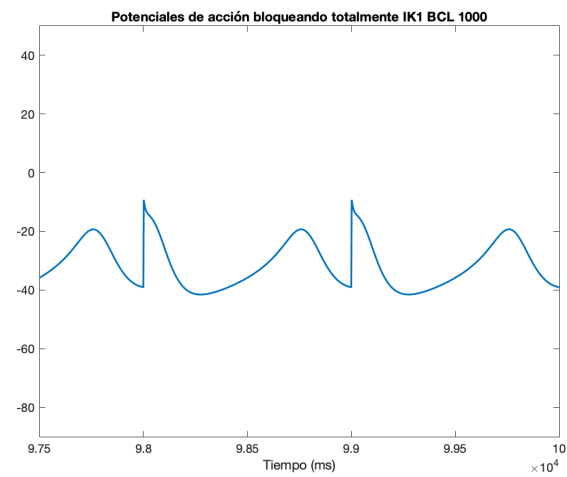
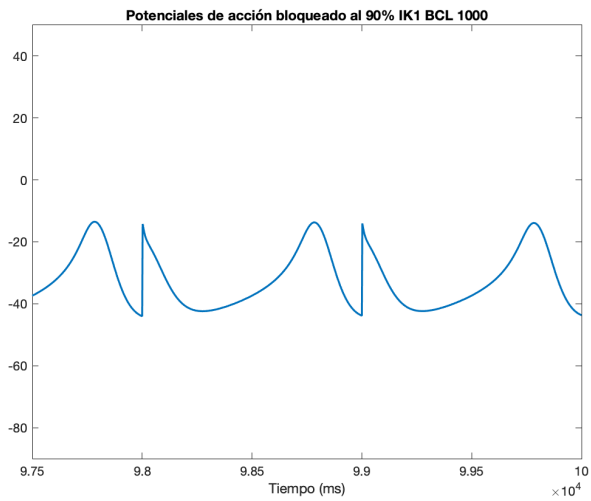
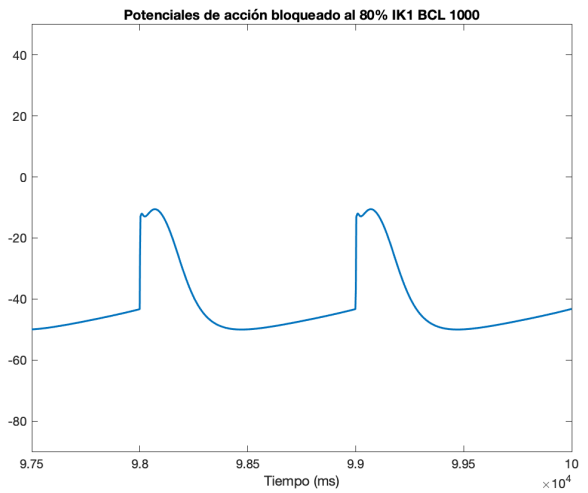
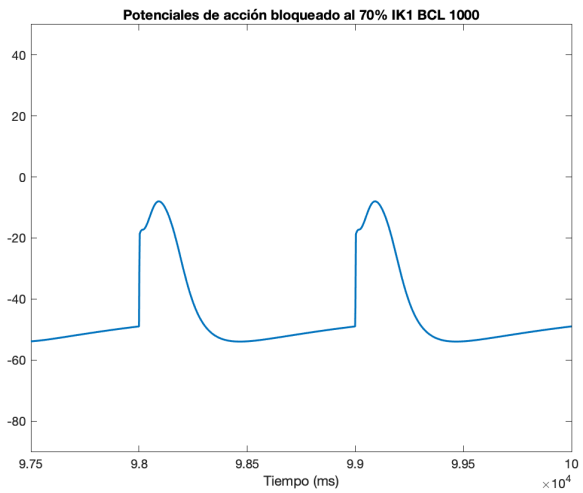
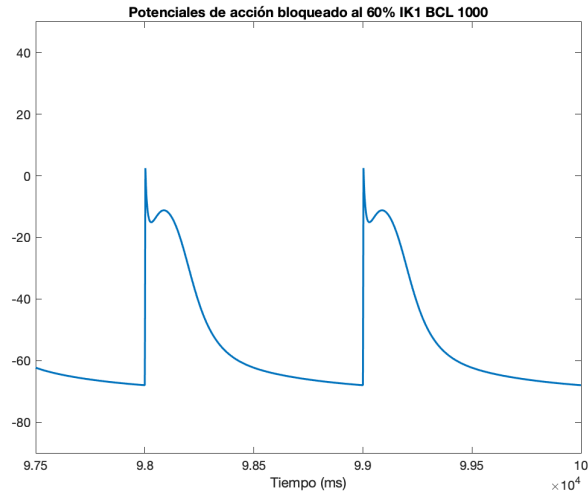
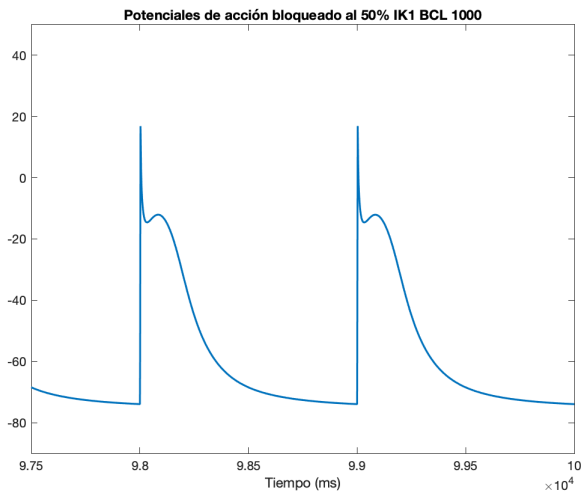




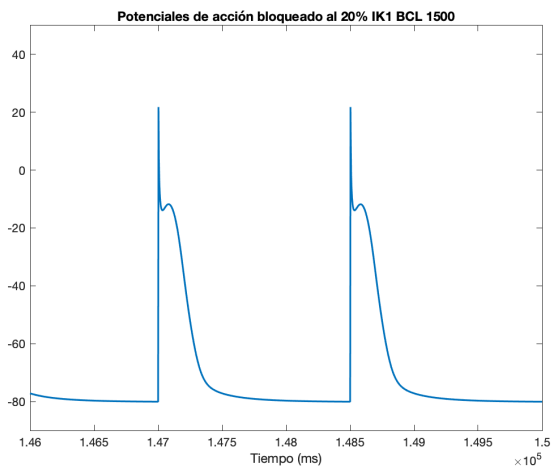
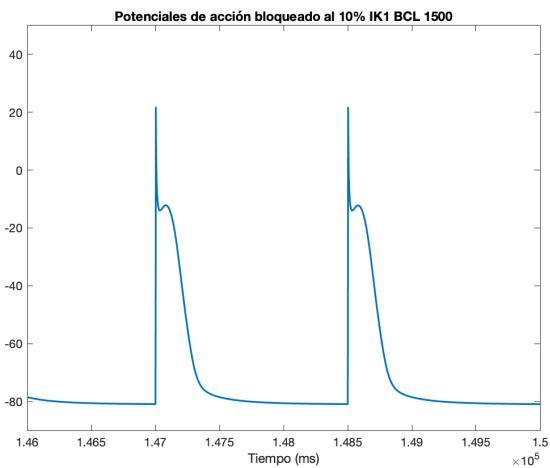
### IK1 BCL 1000

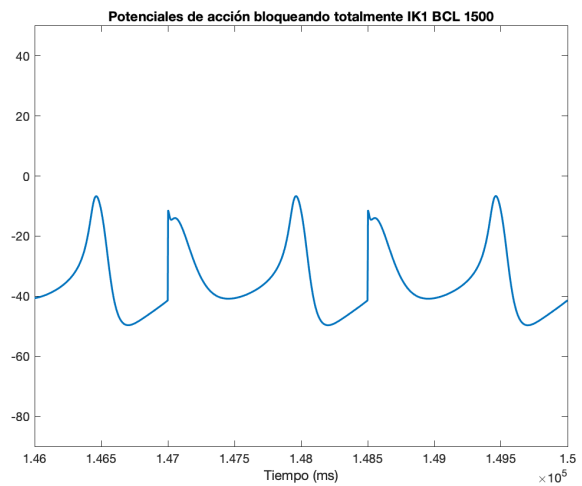
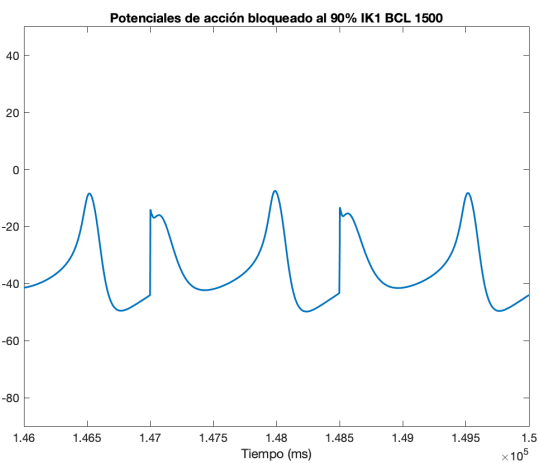
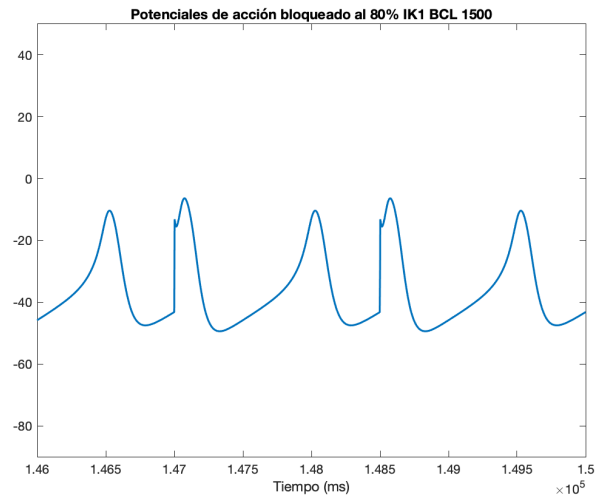
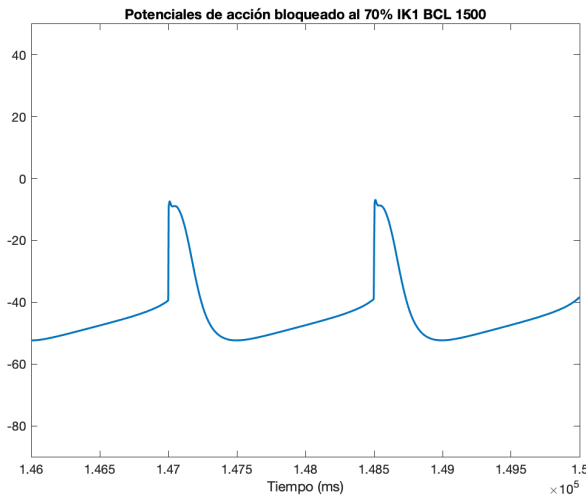
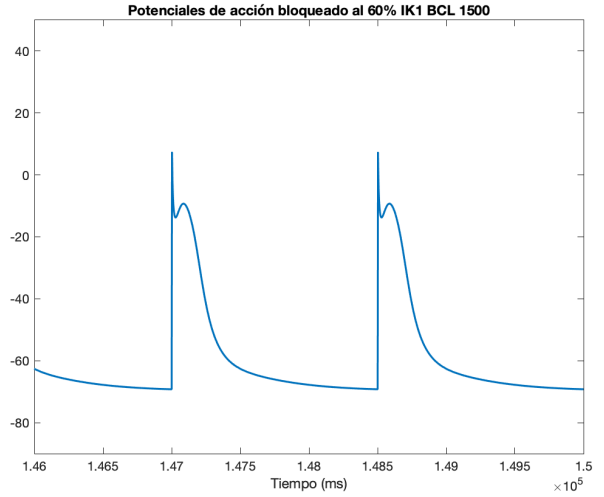
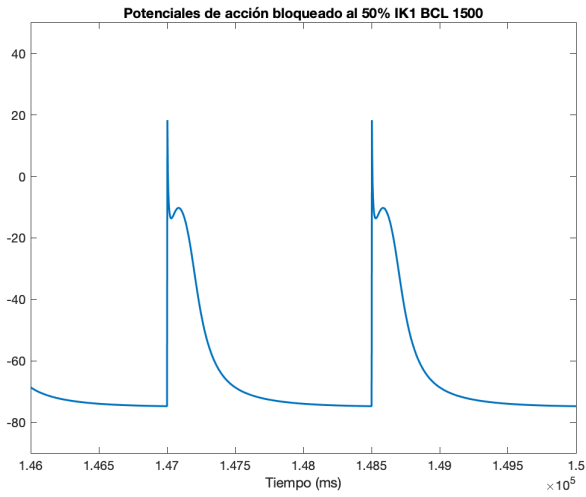
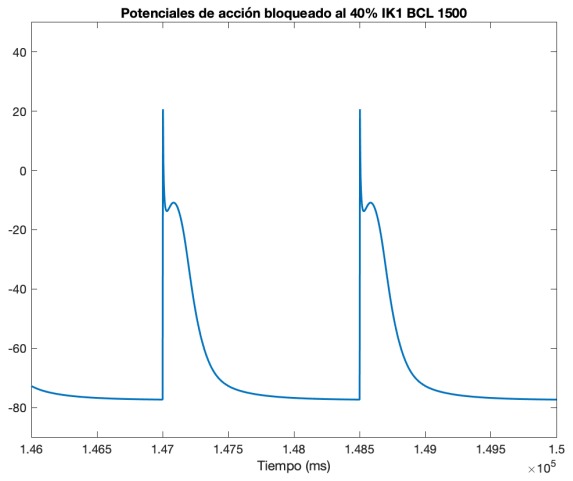
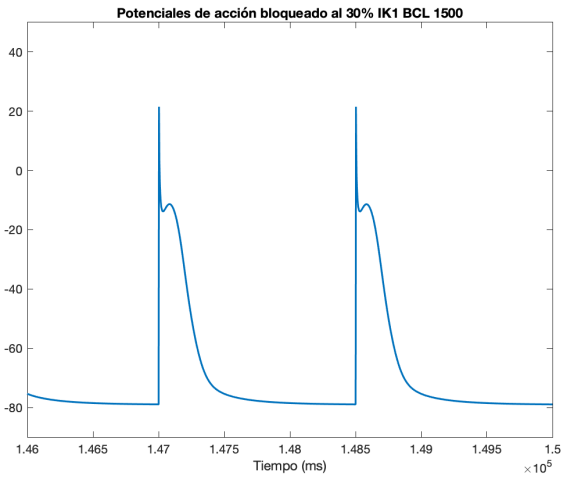




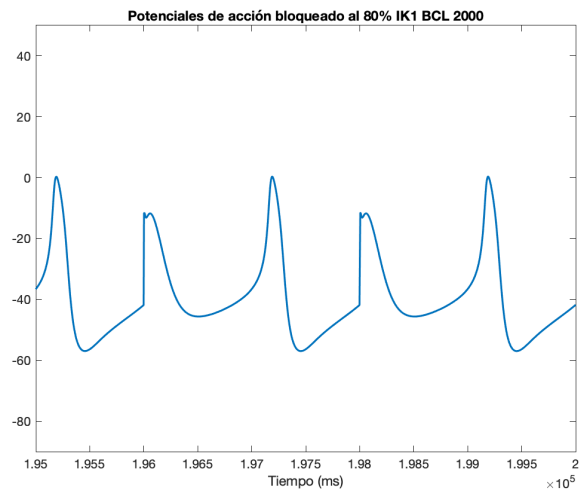
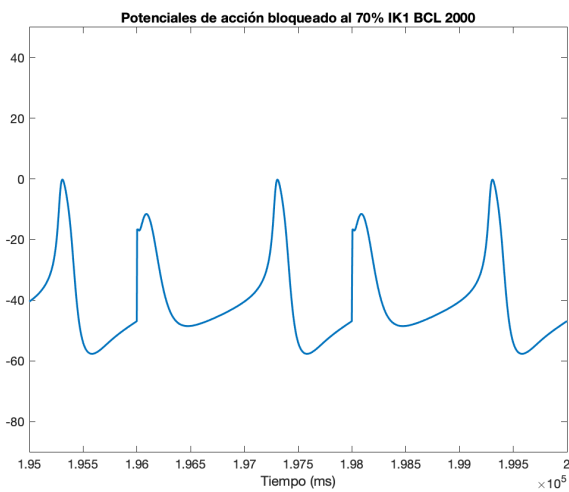
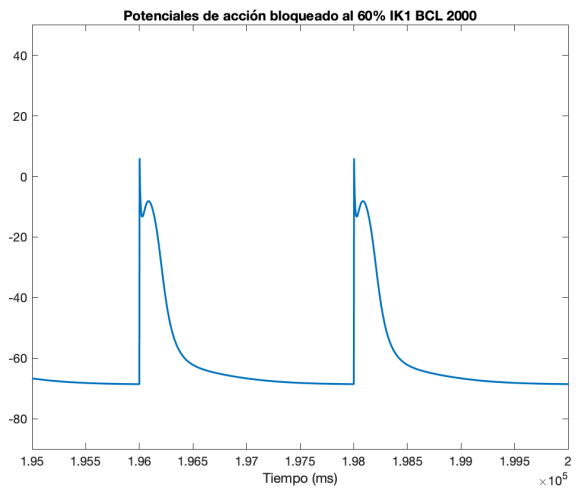
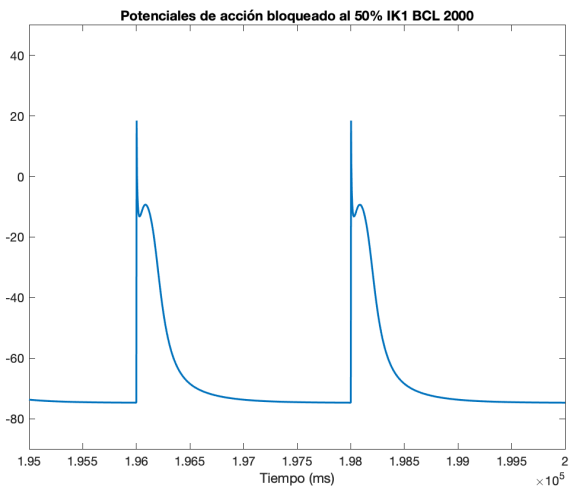
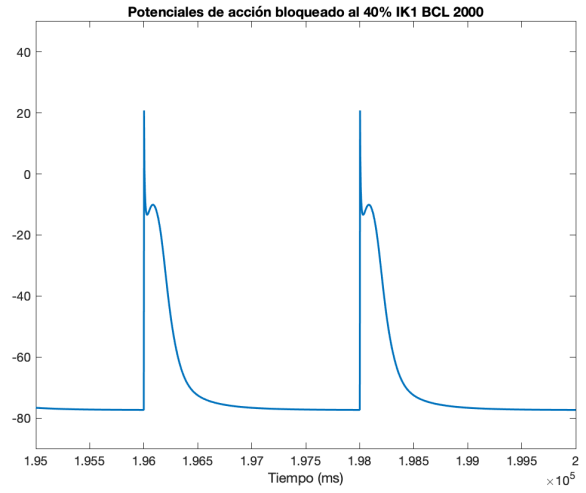
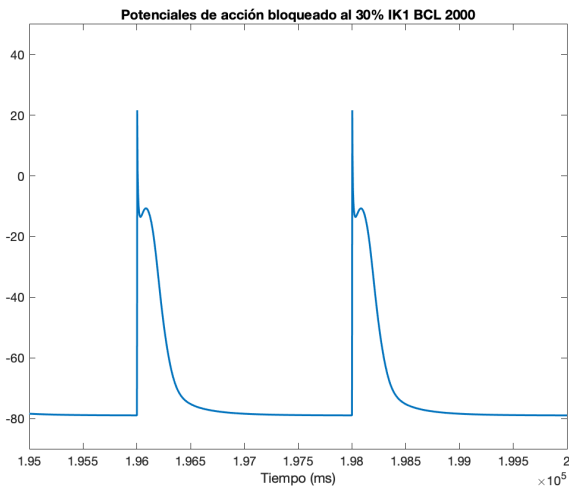
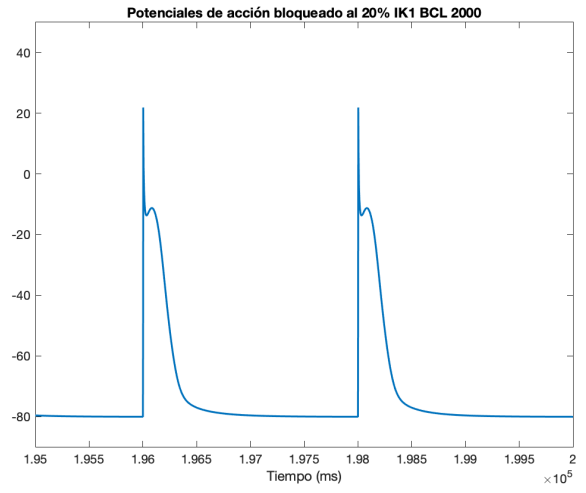
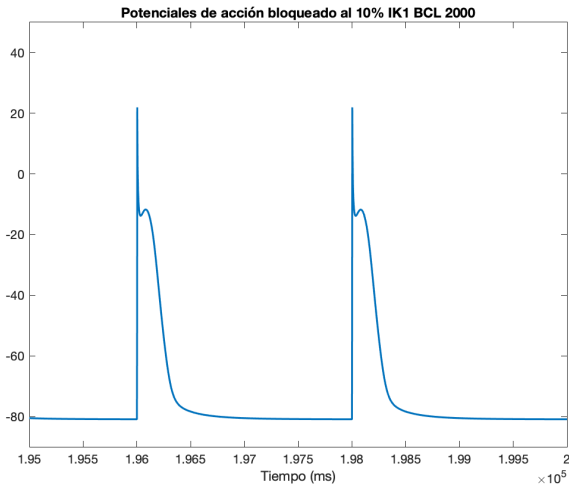


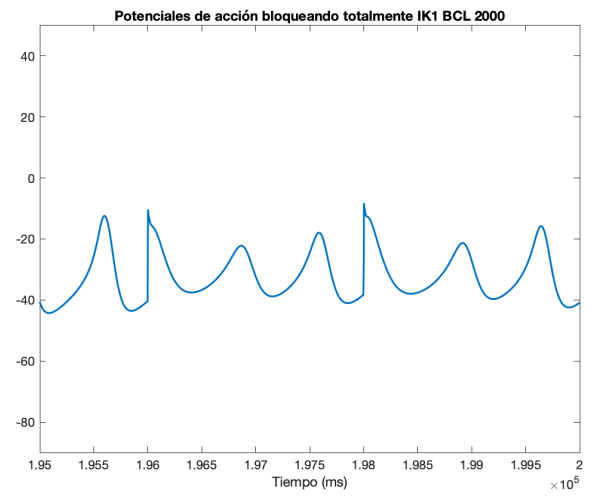
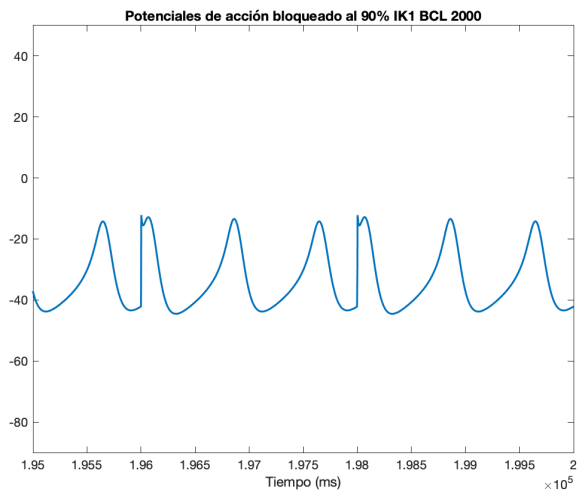
IK1 BCL 1500



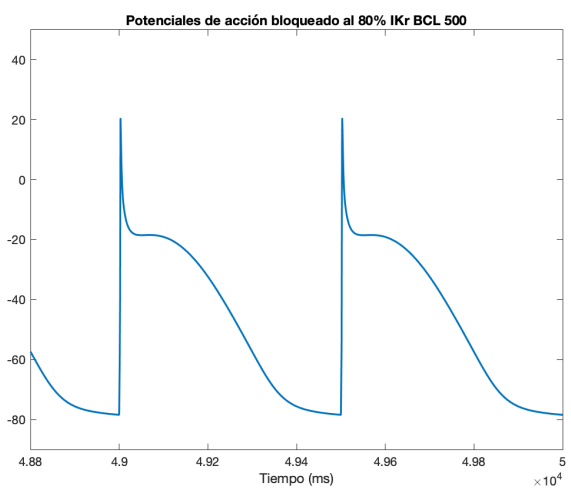
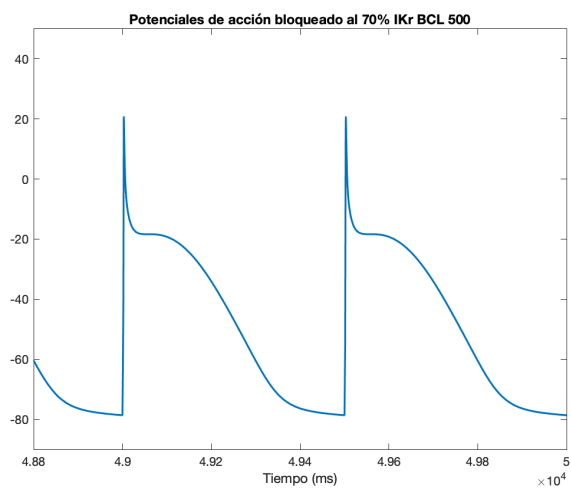
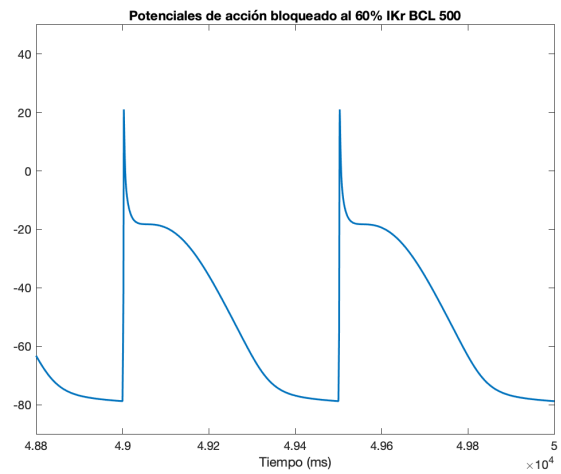
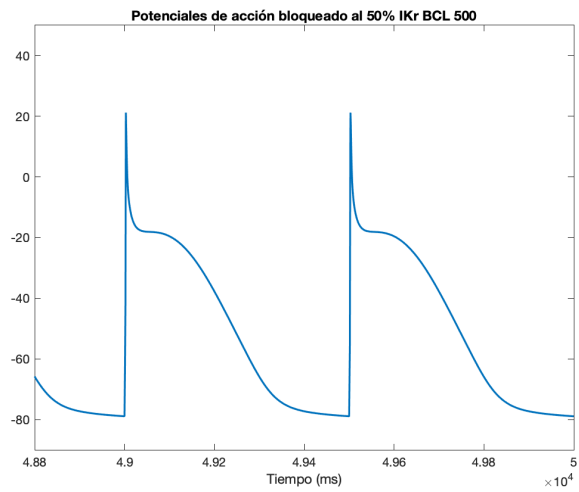
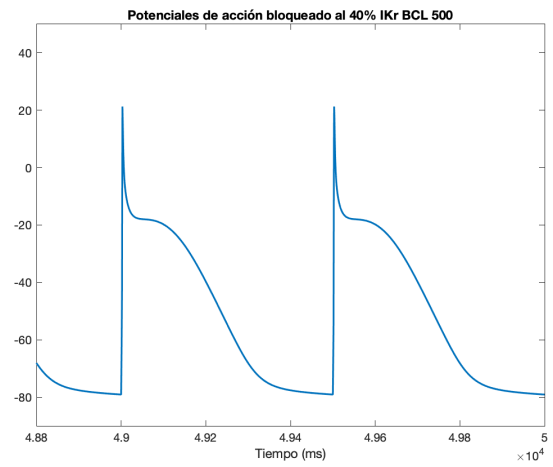
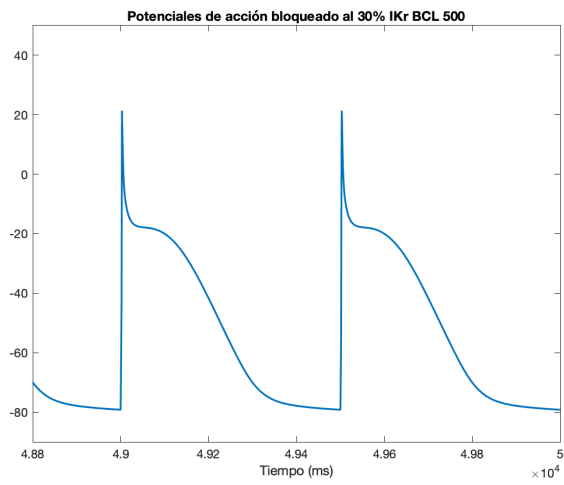
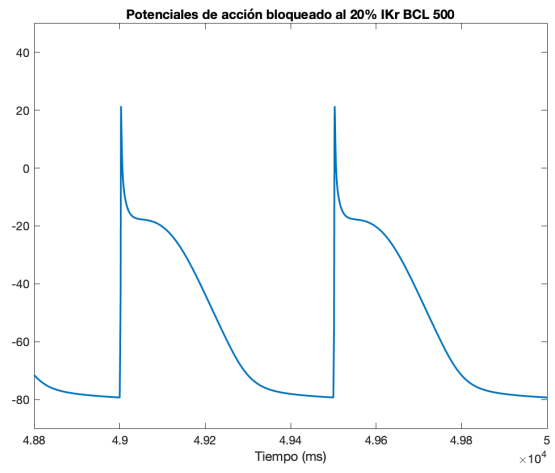
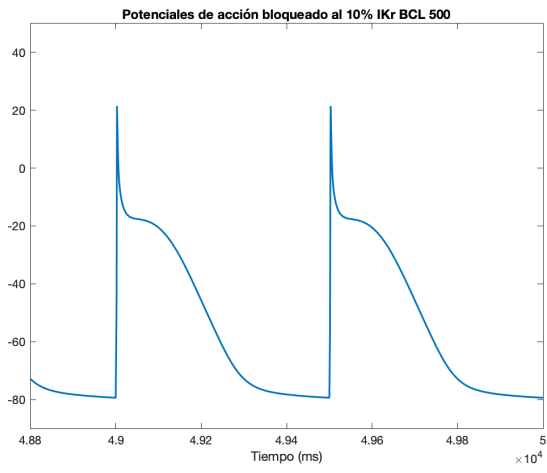


IK1 BCL 2000

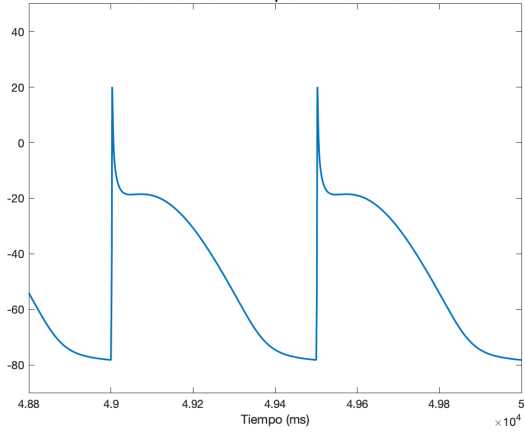




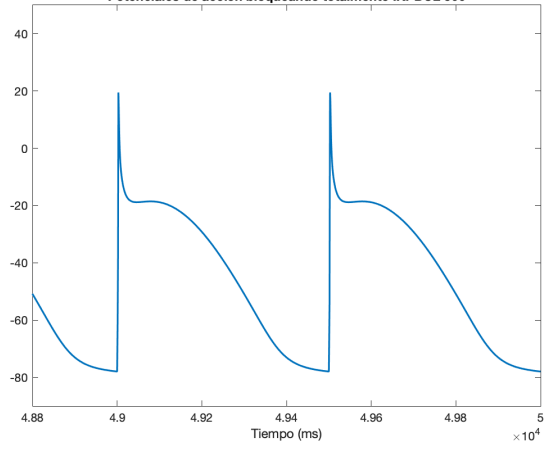
## IKr BCL 500



Potenciales de acción bloqueado al 90% IKr BCL 500

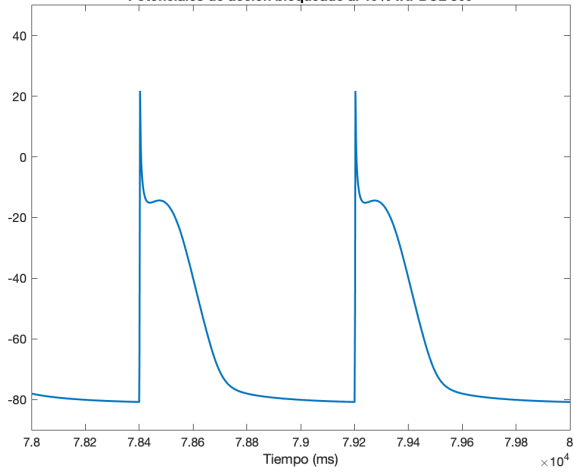


Potenciales de acción bloqueando totalmente IKr BCL 500

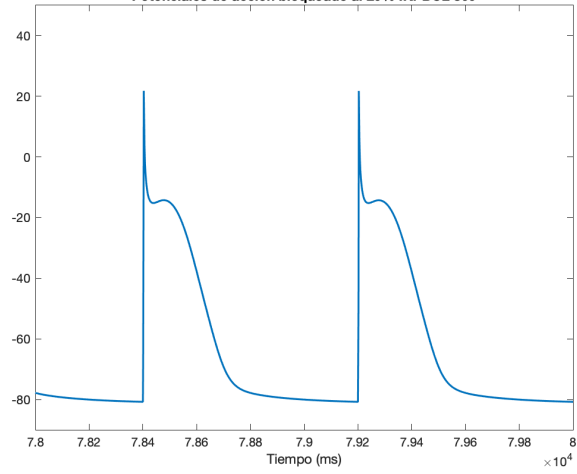


IKr BCL 800

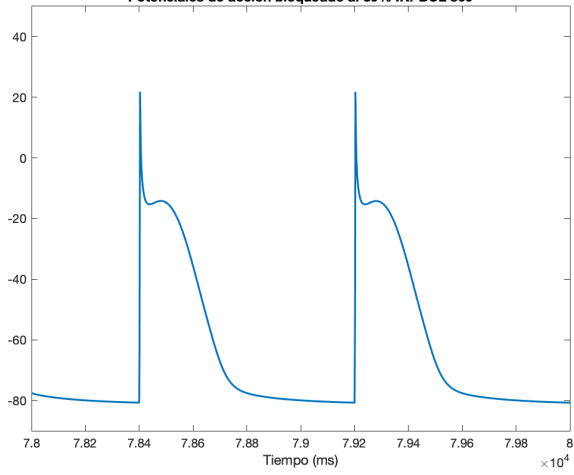
Potenciales de acción bloqueado al 10% IKr BCL 800



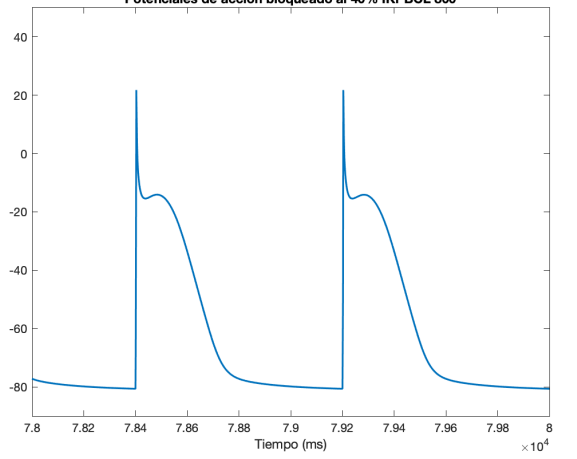
Potenciales de acción bloqueado al 20% IKr BCL 800



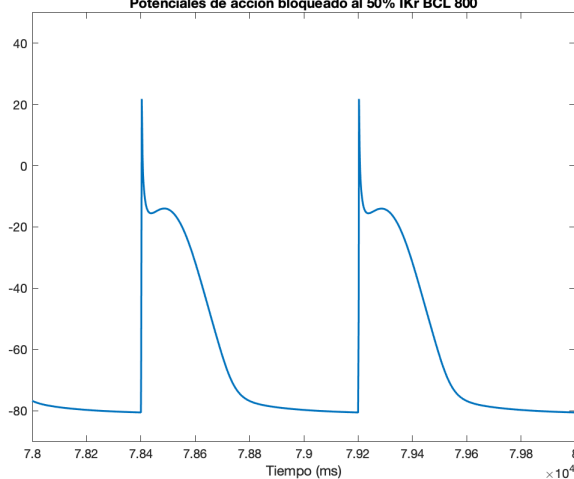
Potenciales de acción bloqueado al 30% IKr BCL 800



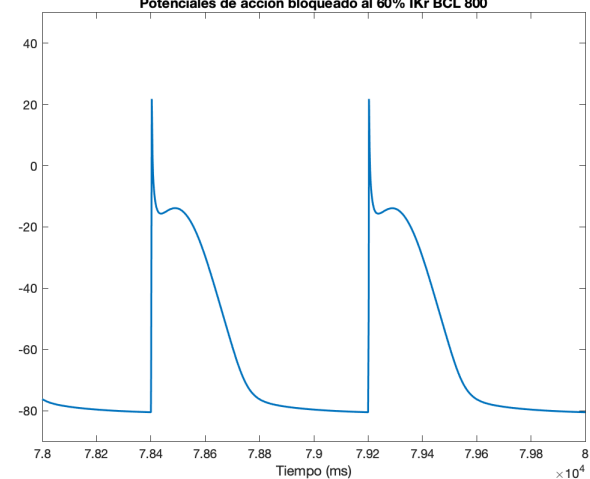
Potenciales de acción bloqueado al 40% IKr BCL 800



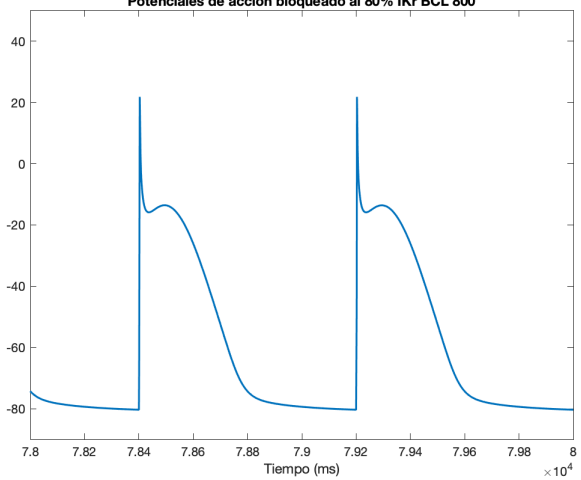
Potenciales de acción bloqueado al 50% IKr BCL 800



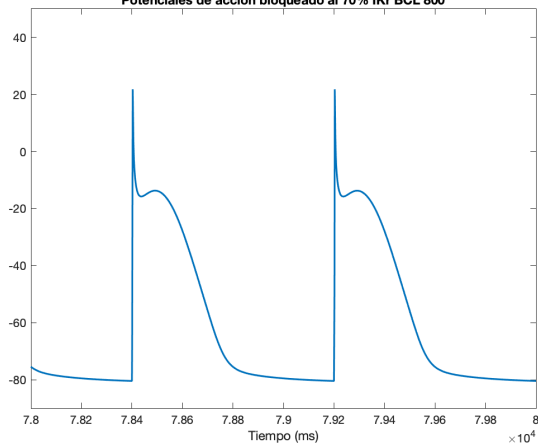
Potenciales de acción bloqueado al 60% IKr BCL 800



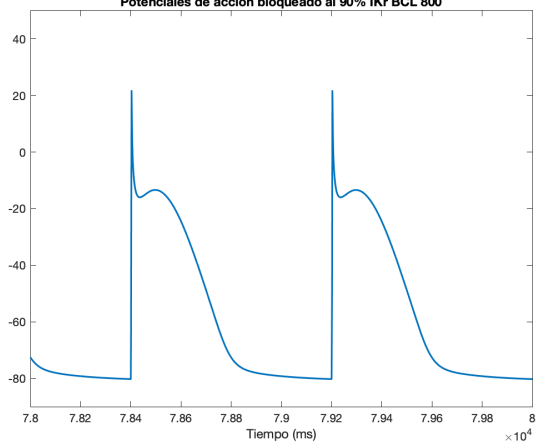
Potenciales de acción bloqueado al 80% IKr BCL 800



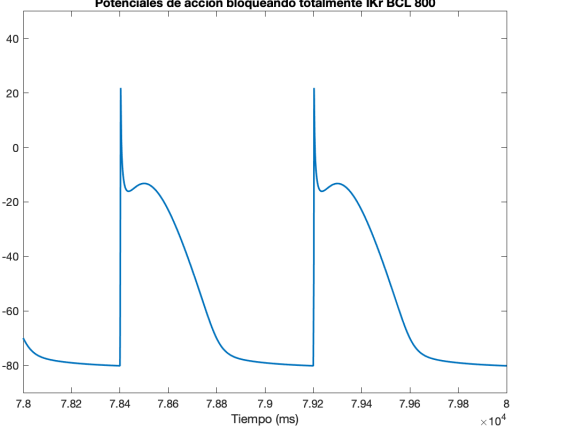
Potenciales de acción bloqueado al 70% IKr BCL 800



Potenciales de acción bloqueado al 90% IKr BCL 800

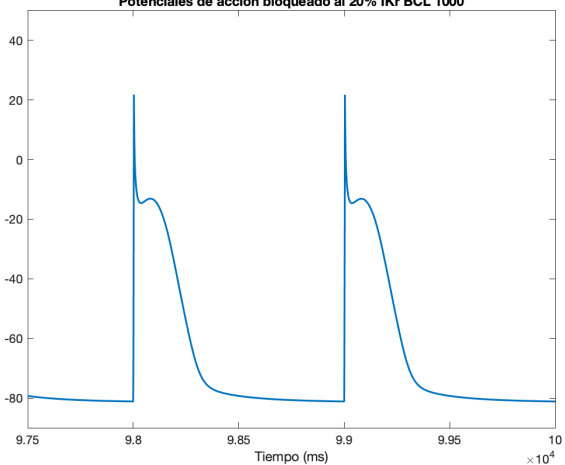


Potenciales de acción bloqueando totalmente IKr BCL 800

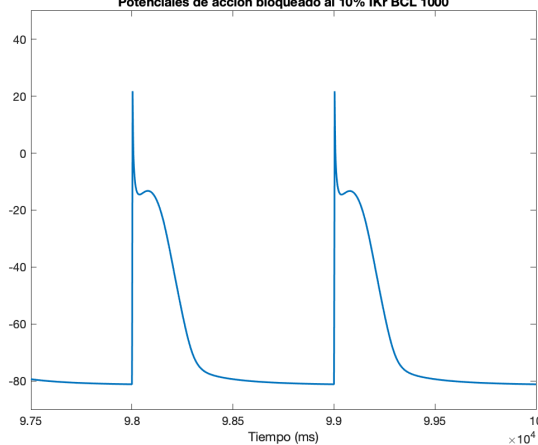


IKr BCL 1000

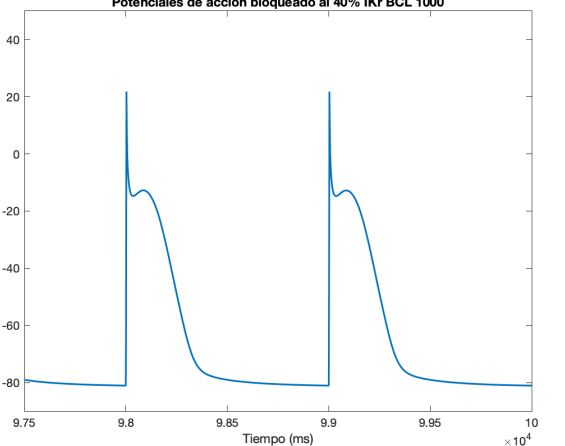
Potenciales de acción bloqueado al 20% IKr BCL 1000



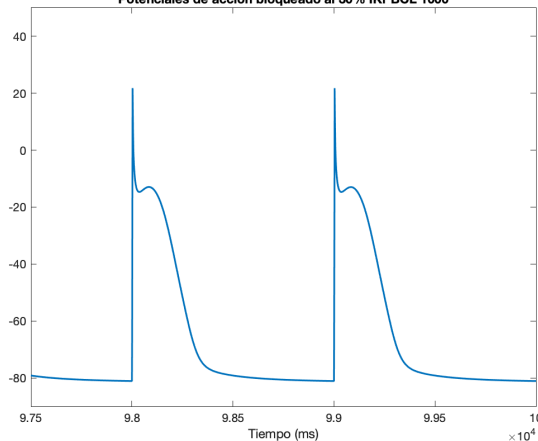
Potenciales de acción bloqueado al 10% IKr BCL 1000

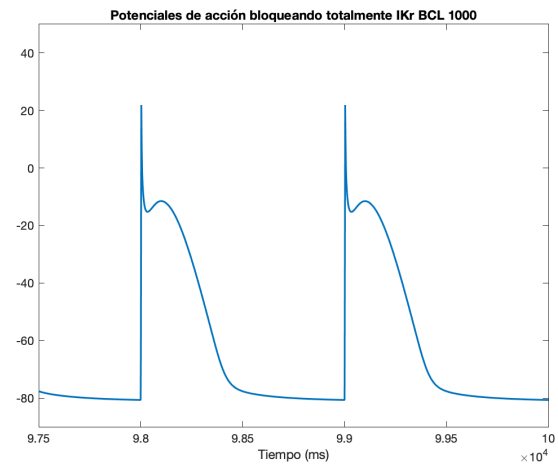
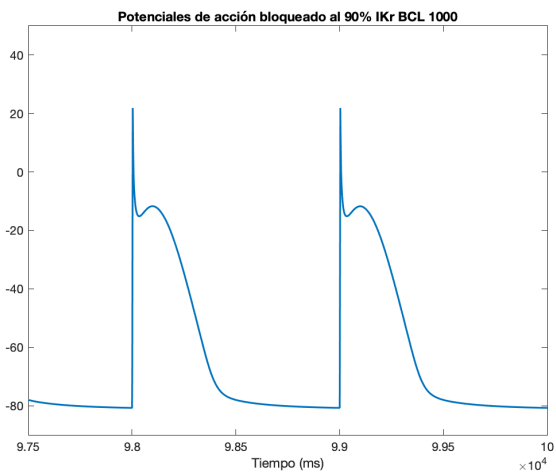
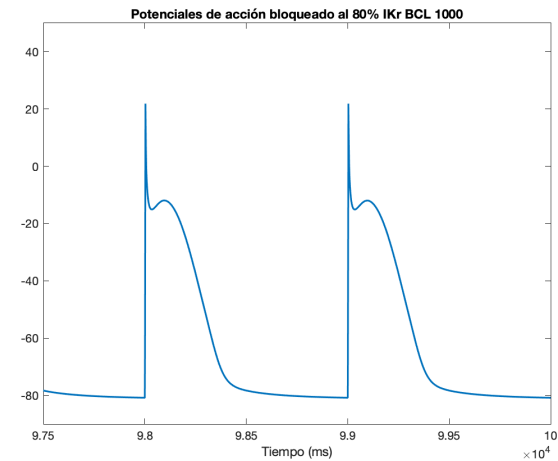
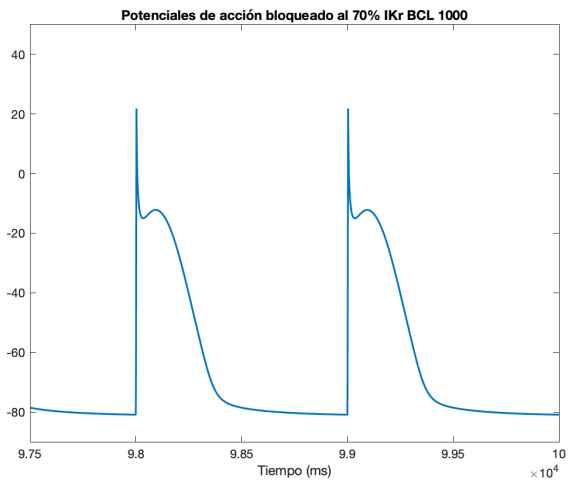
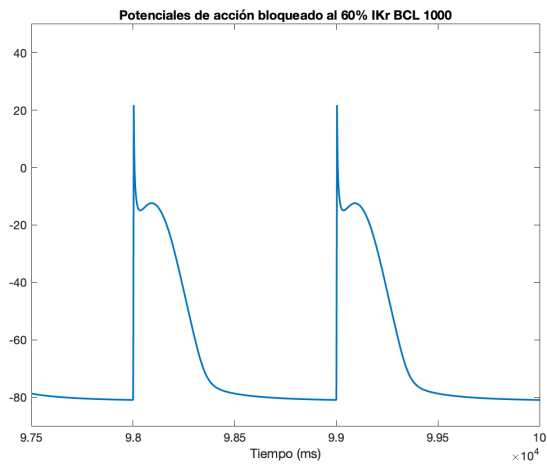
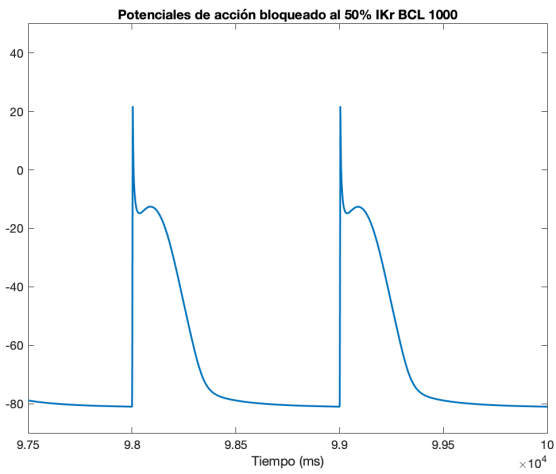


Potenciales de acción bloqueado al 40% IKr BCL 1000

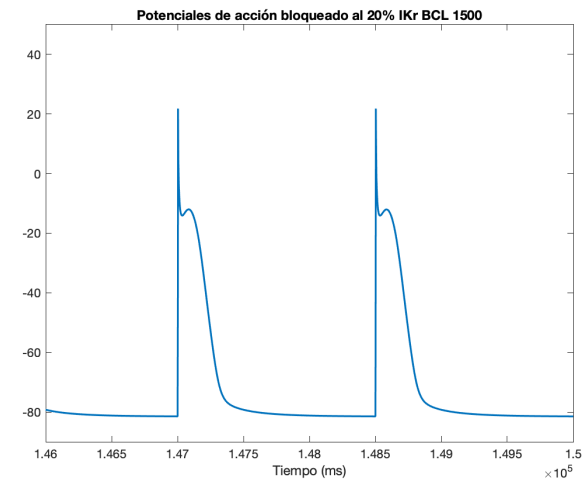
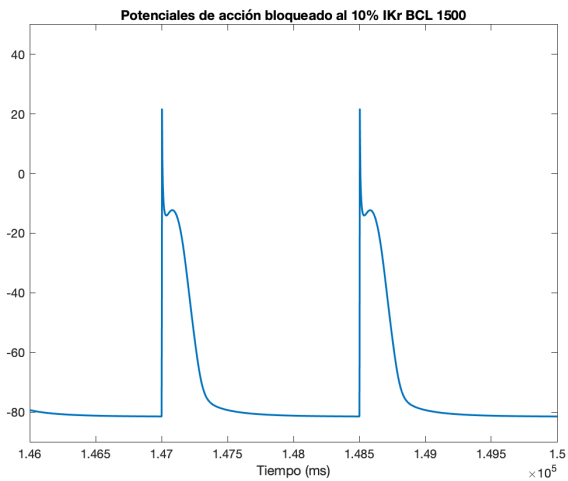


Potenciales de acción bloqueado al 30% IKr BCL 1000

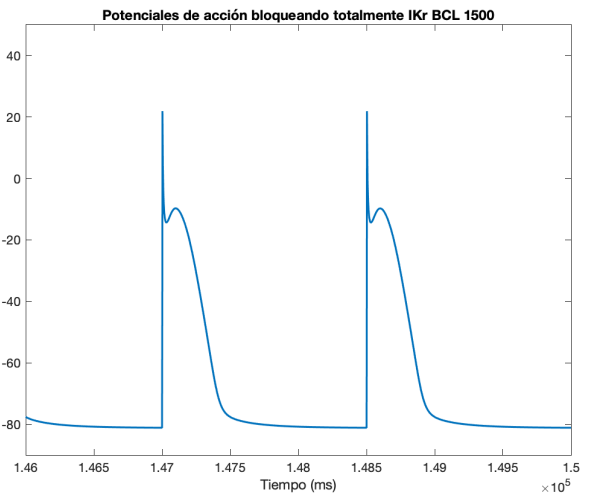
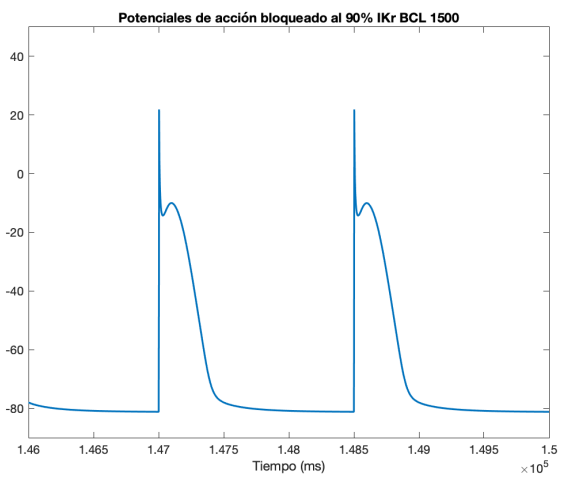
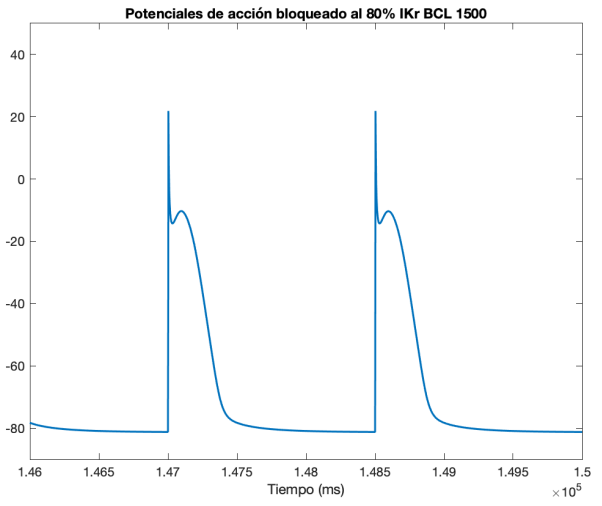
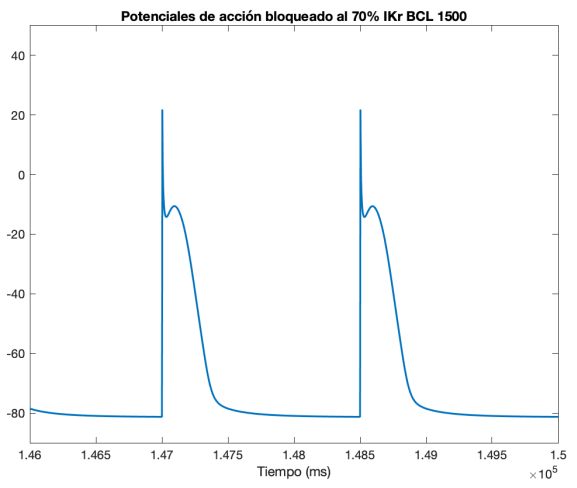
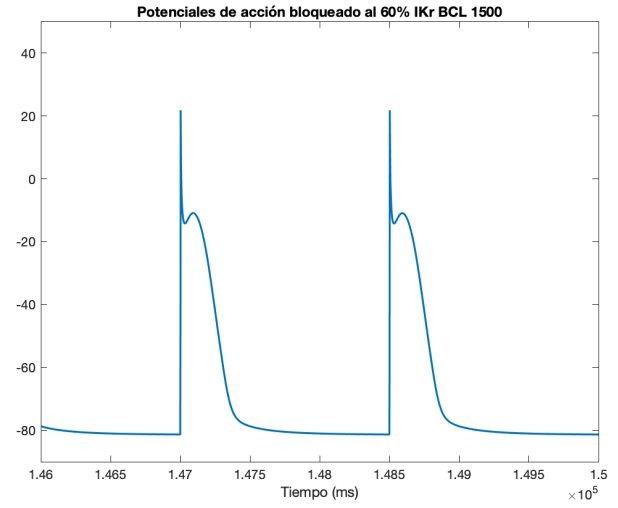
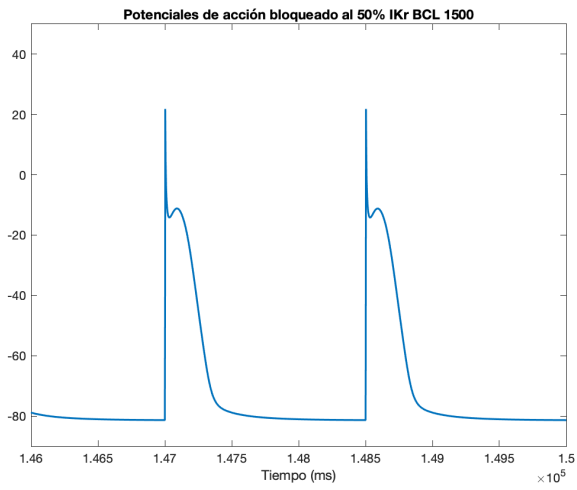
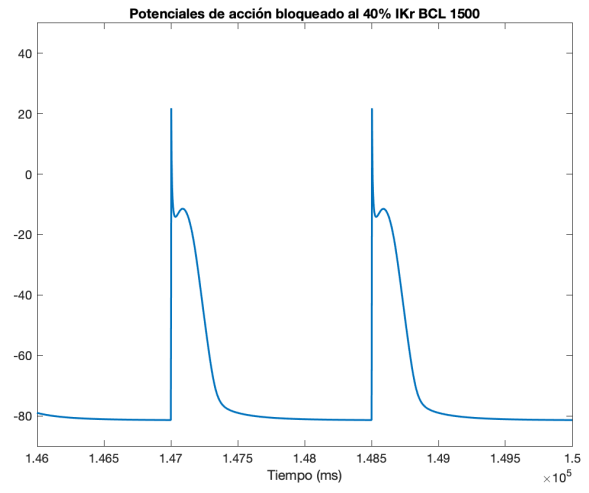
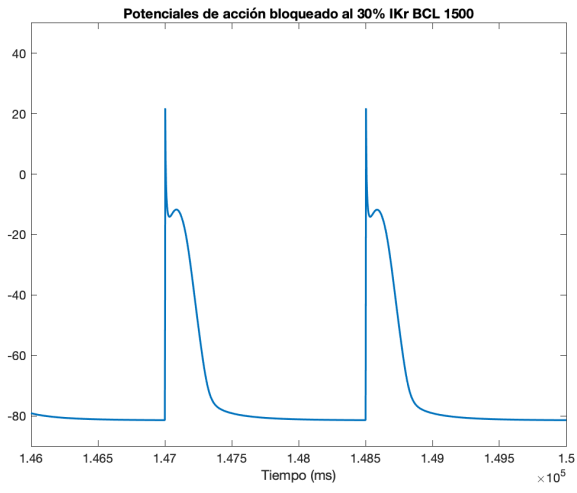




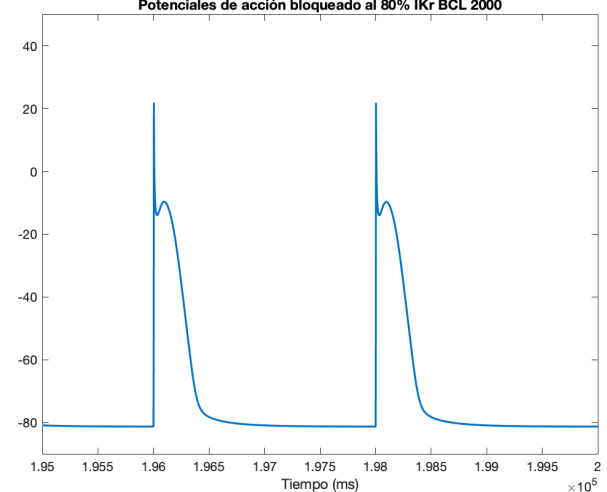
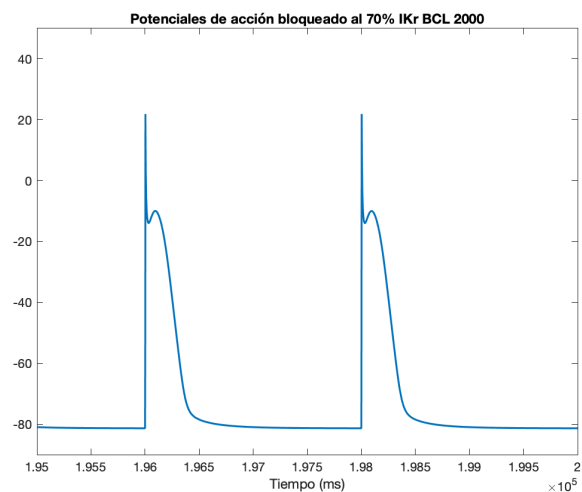
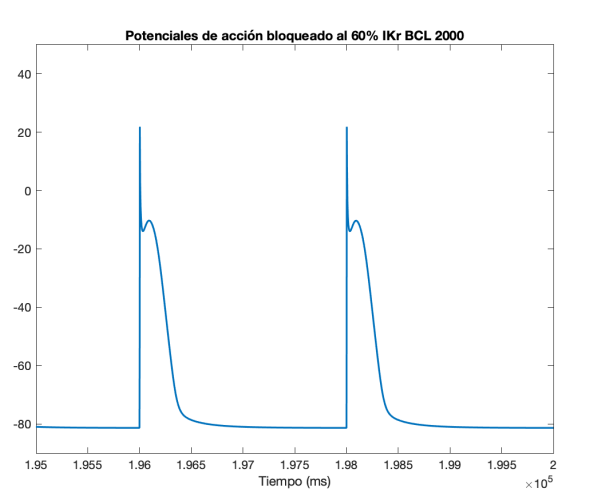
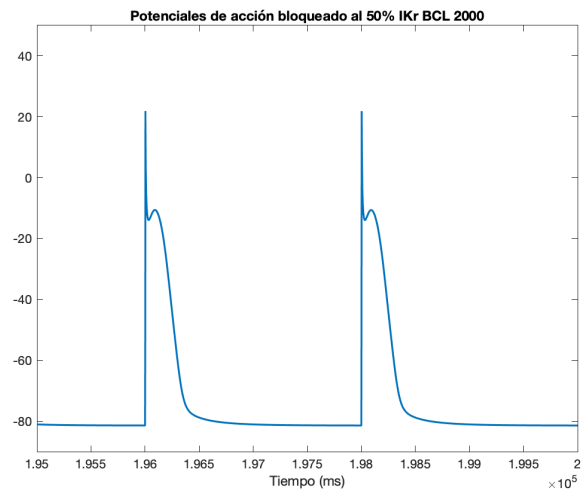
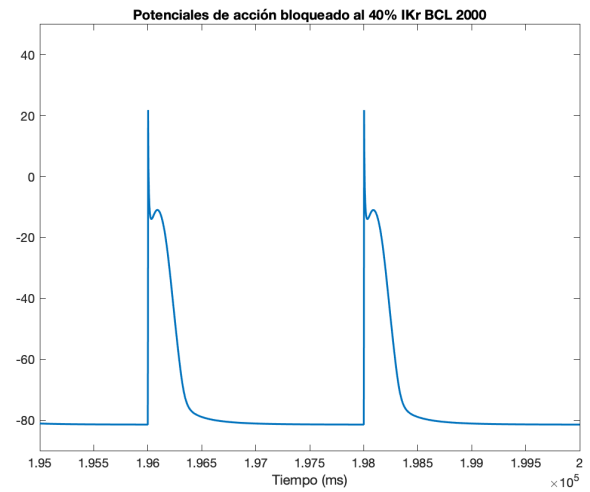
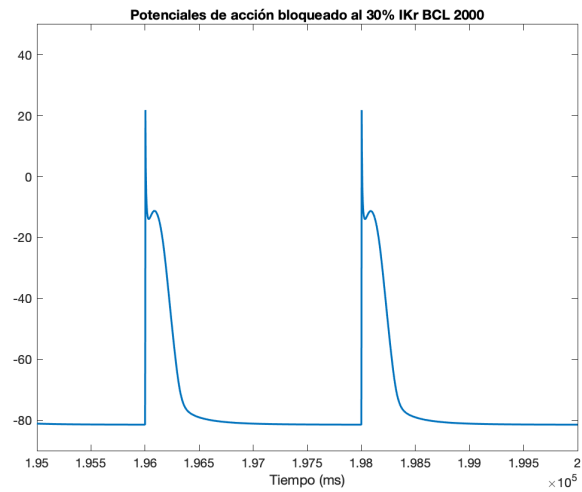
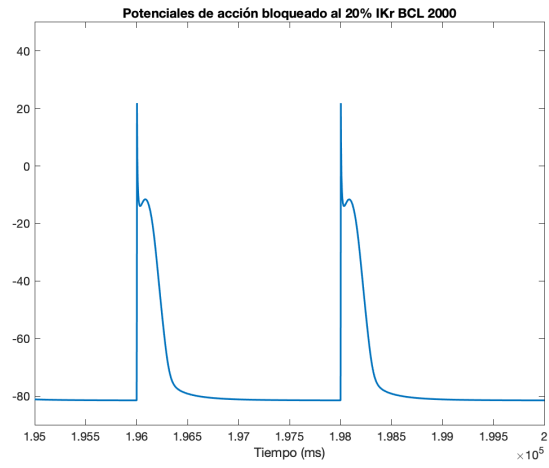
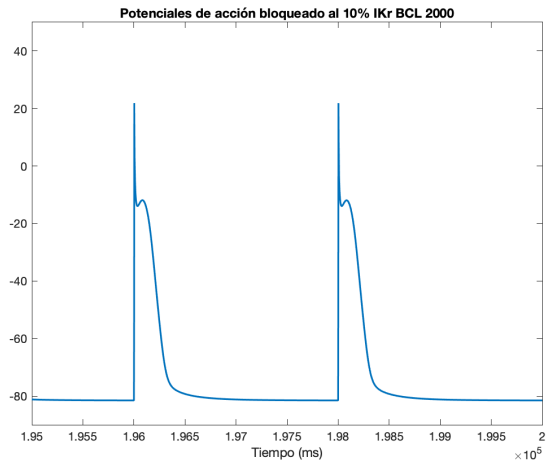
IKr BCL 1500

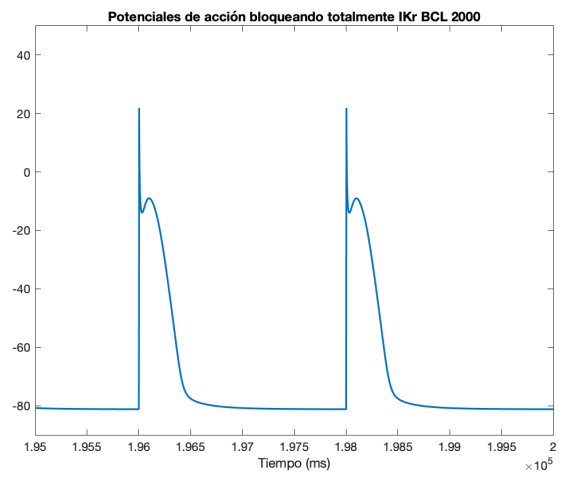
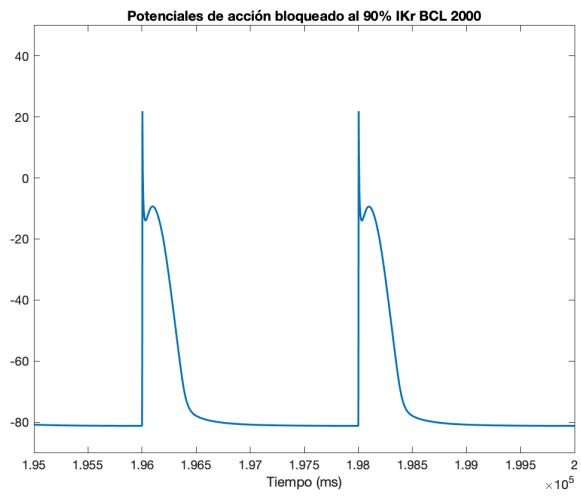




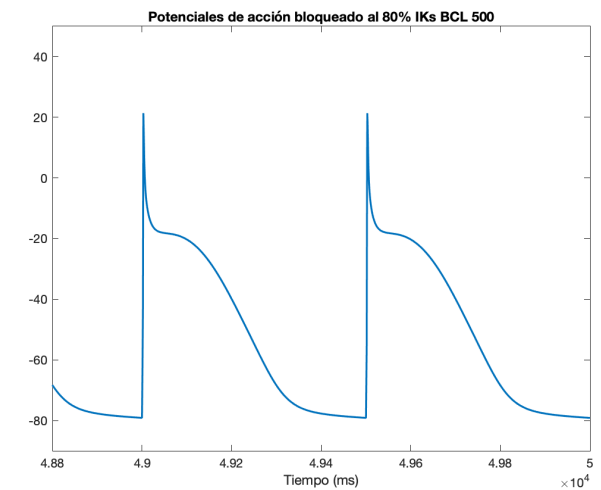
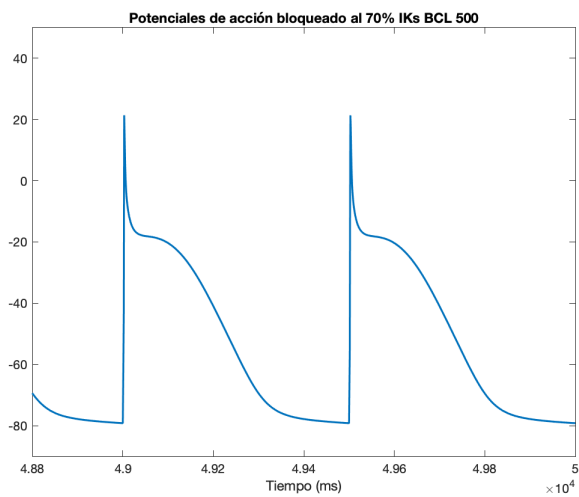
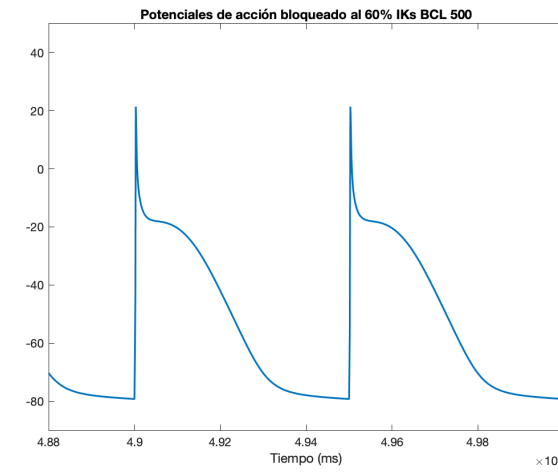
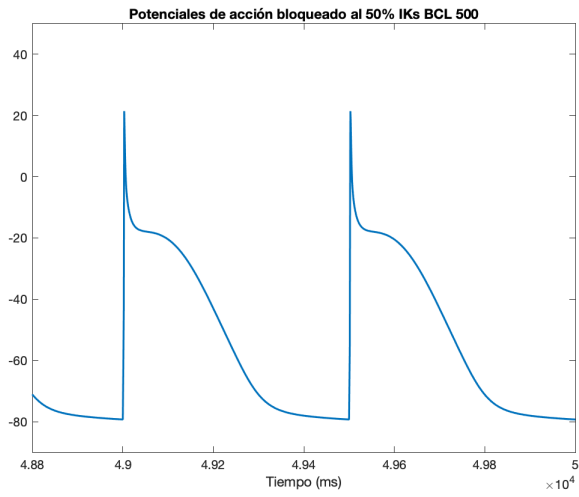
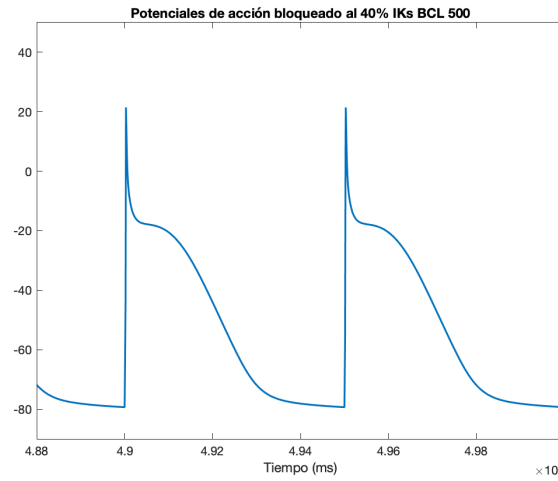
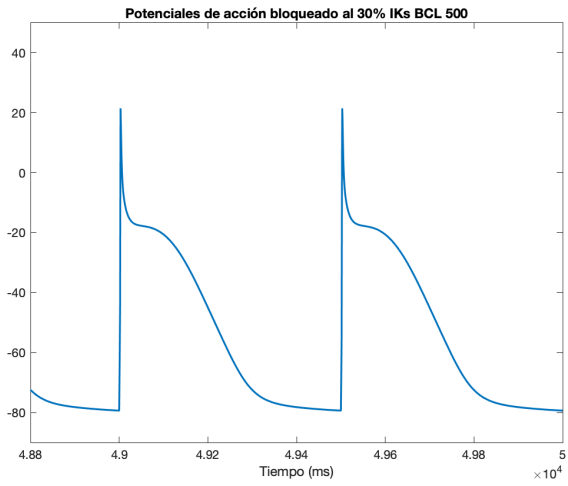
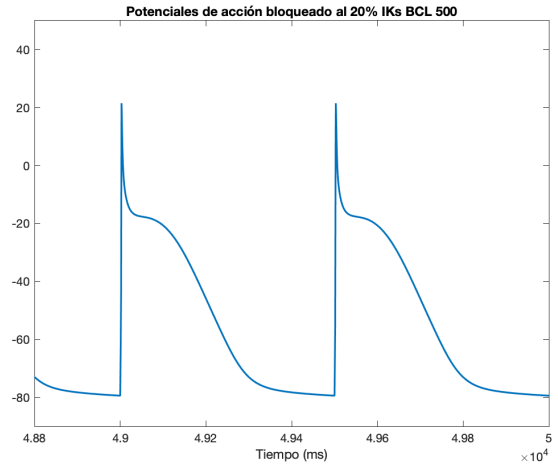
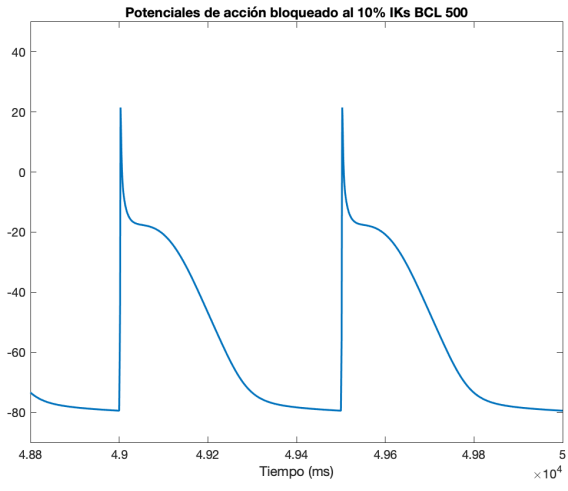


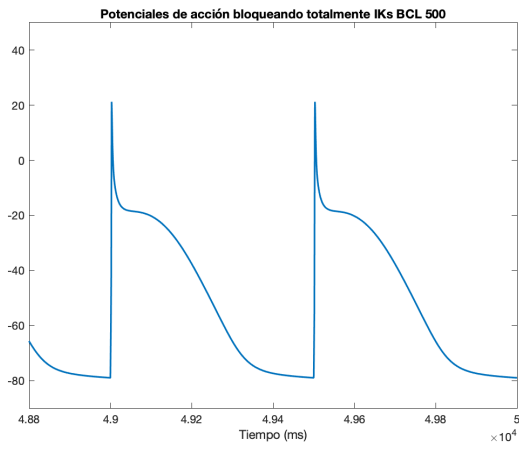
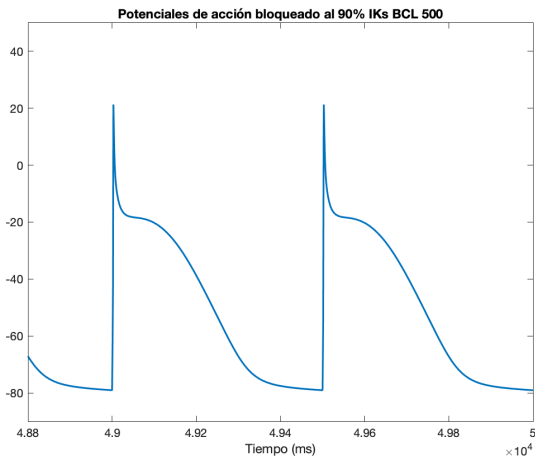
## IKr BCL 2000



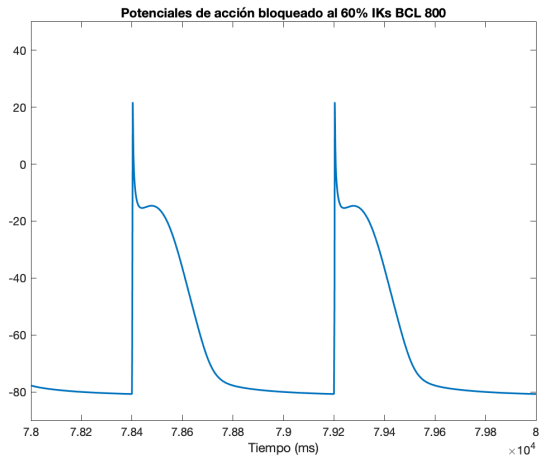
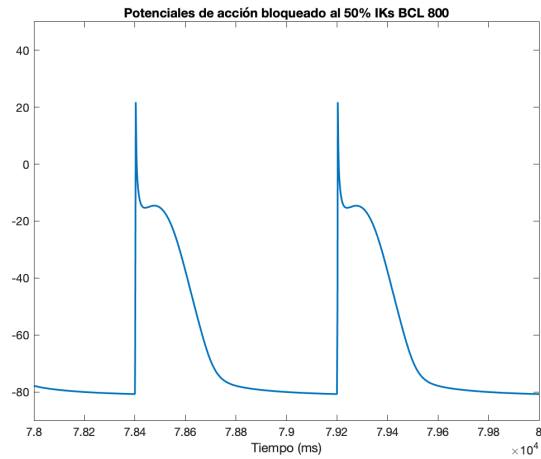
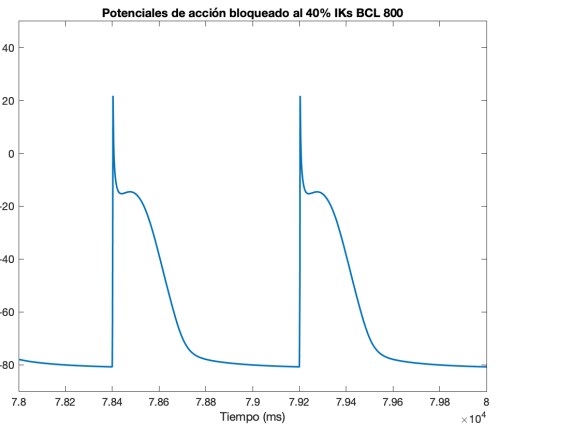
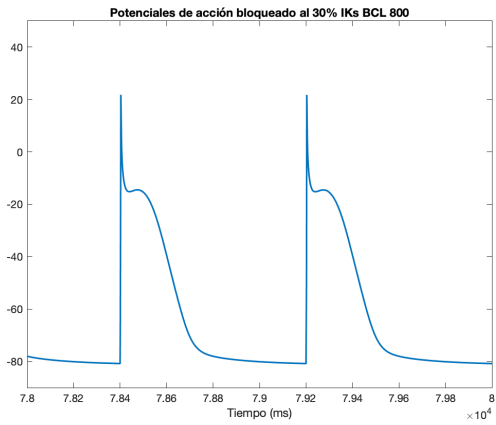
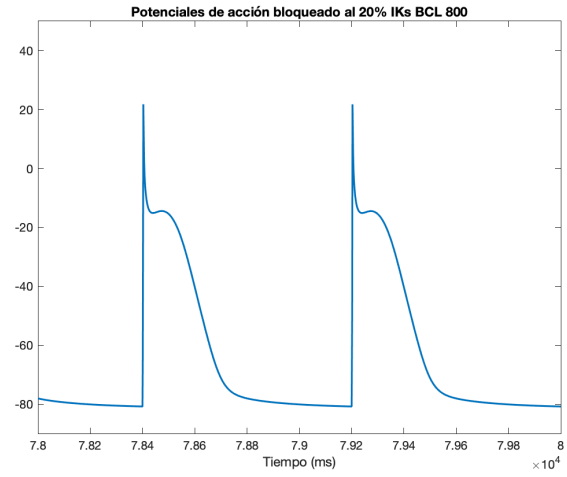
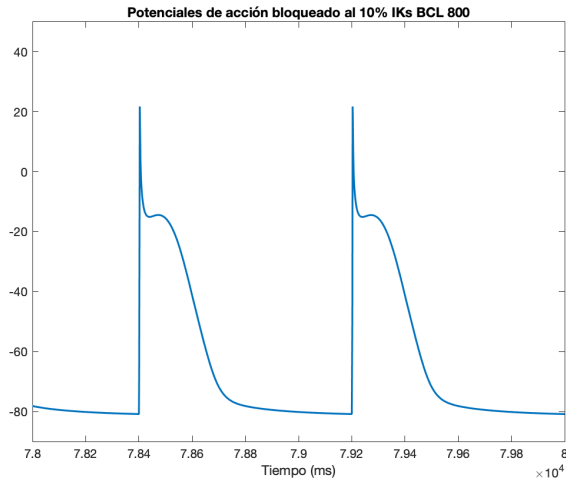


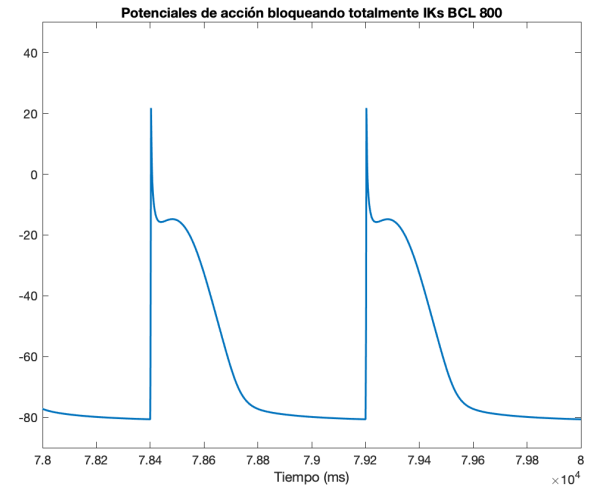
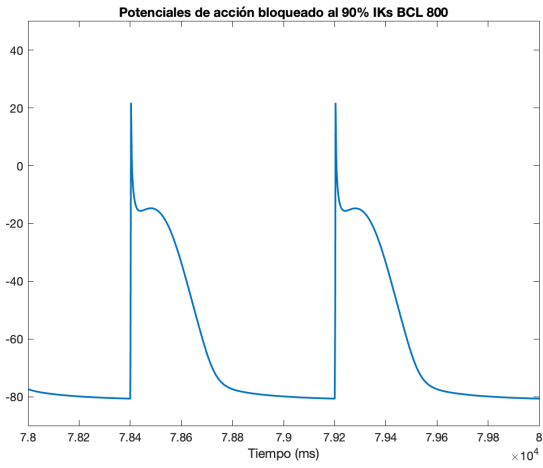
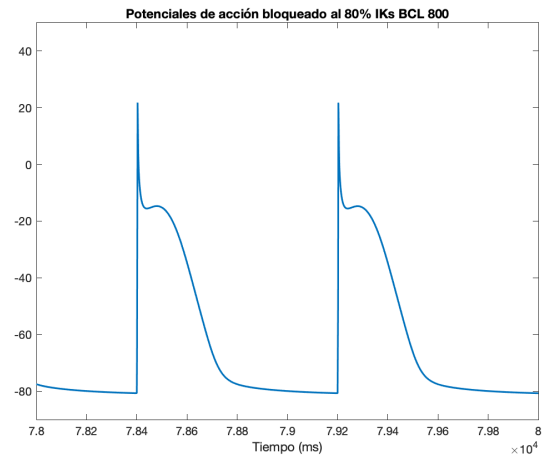
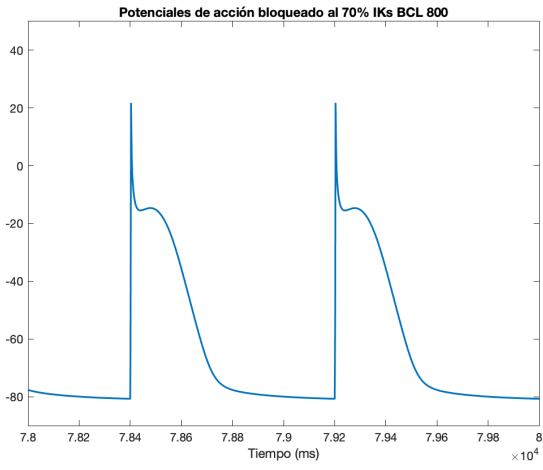
# IKs BCL 500



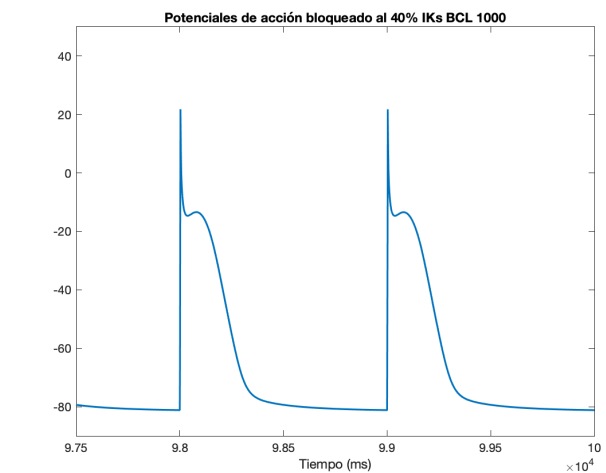
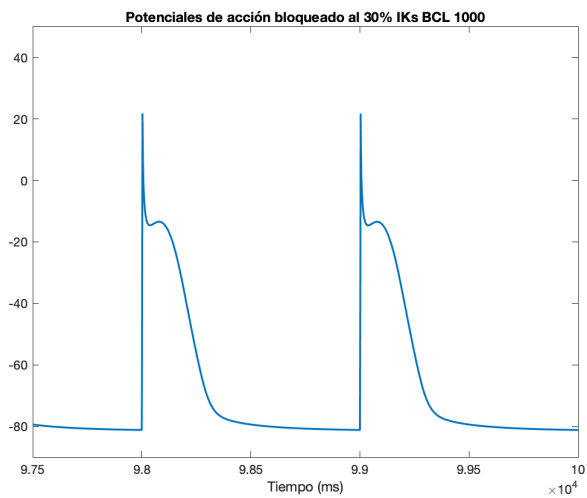
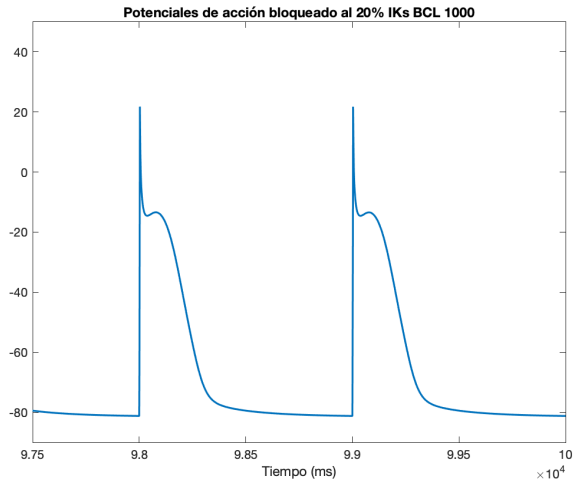
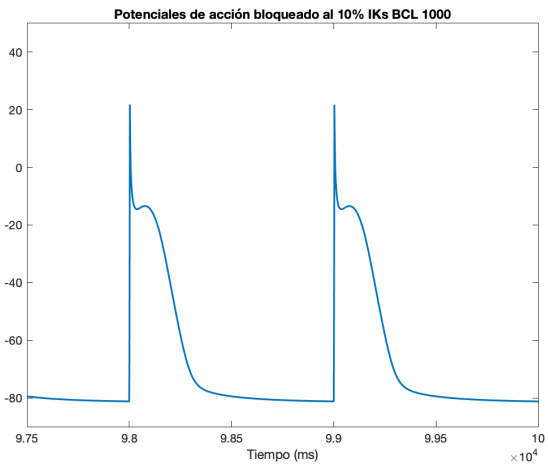


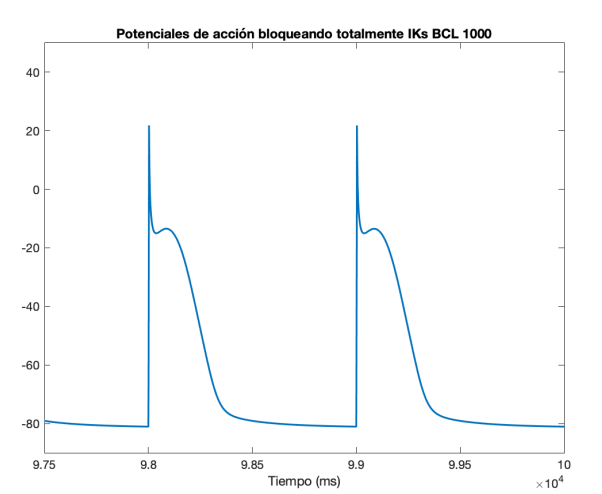
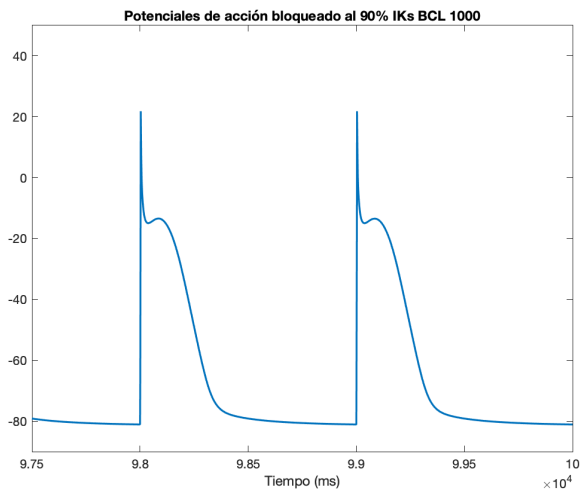
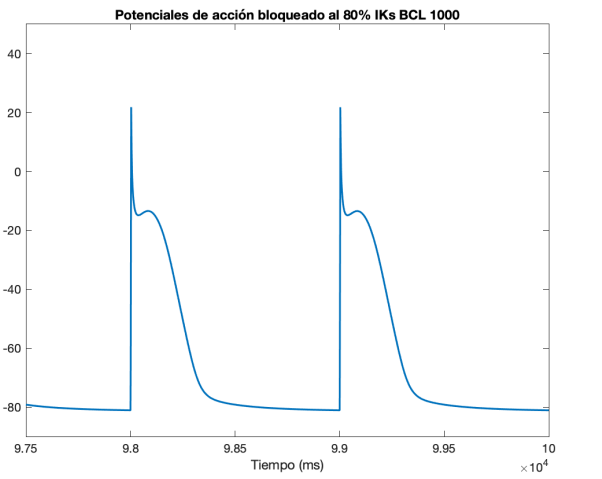
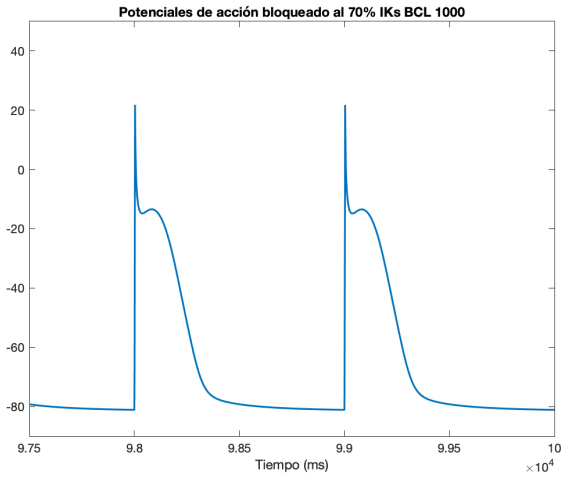
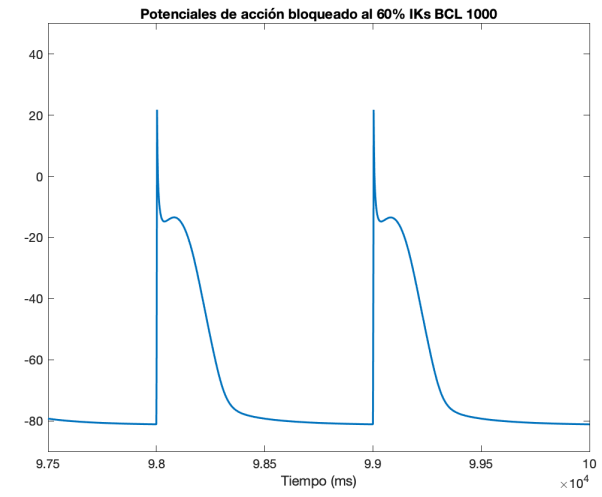
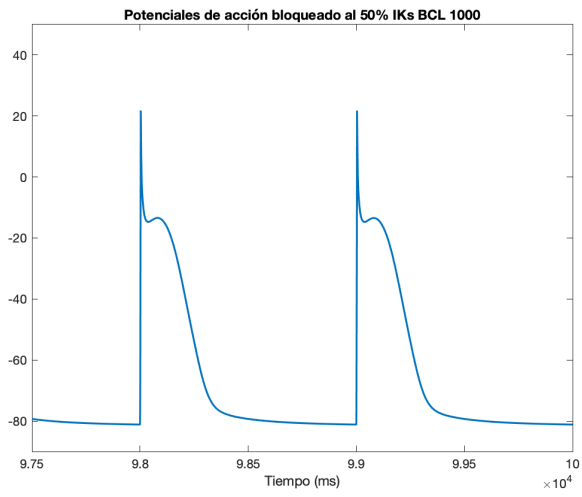
### IKs BCL 800



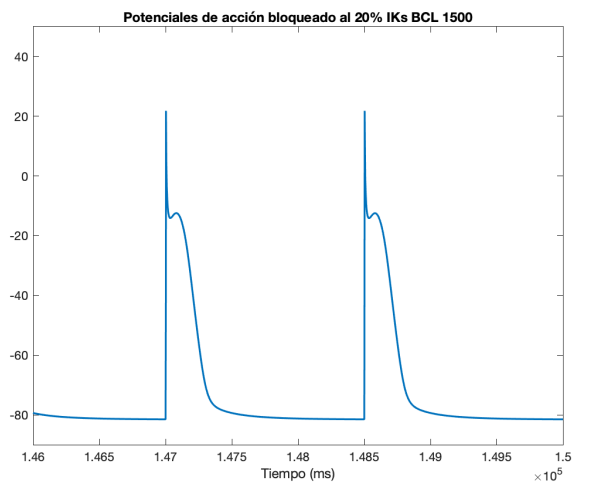
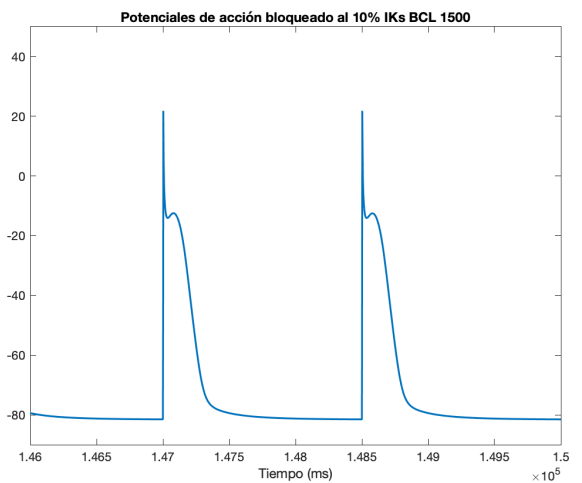


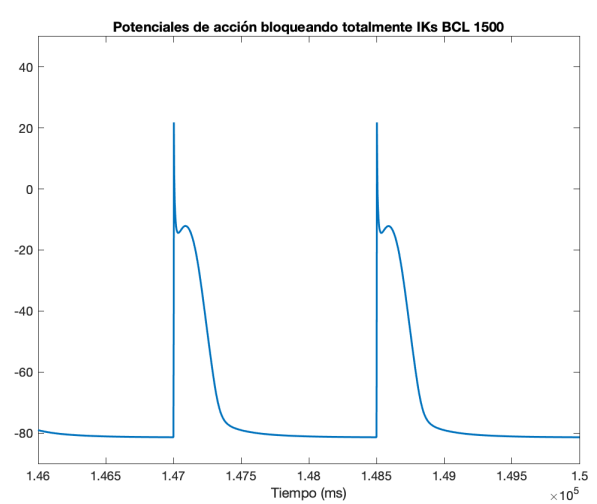
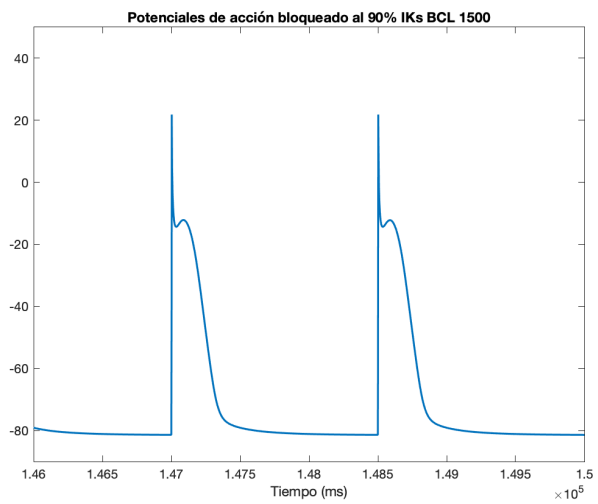
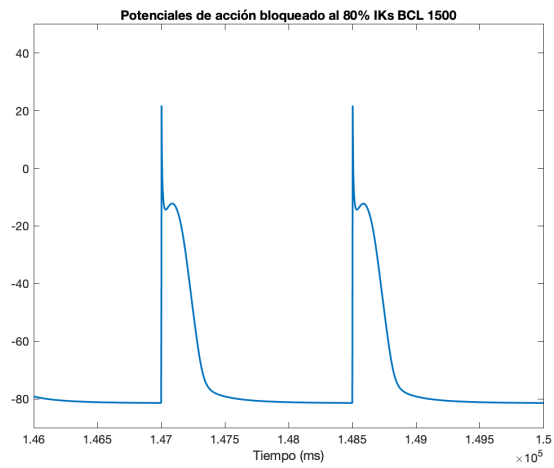
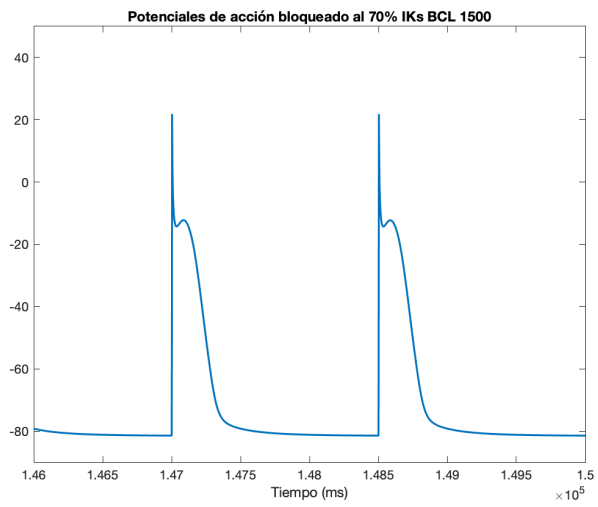
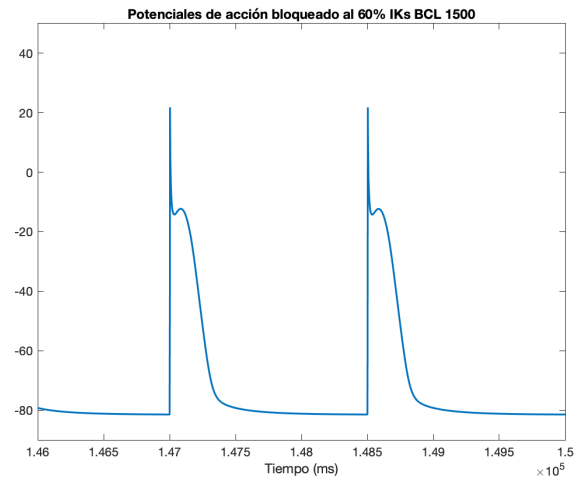
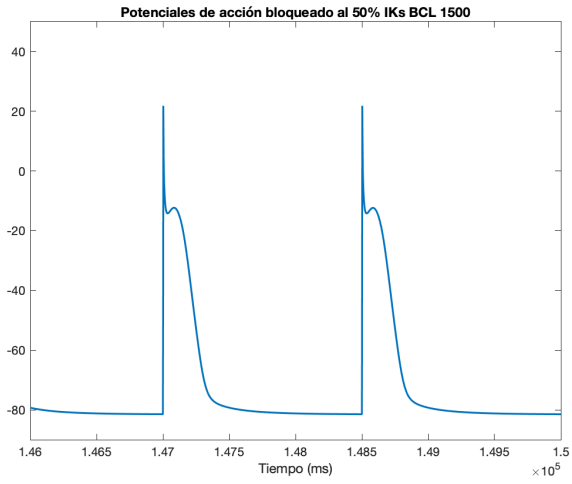
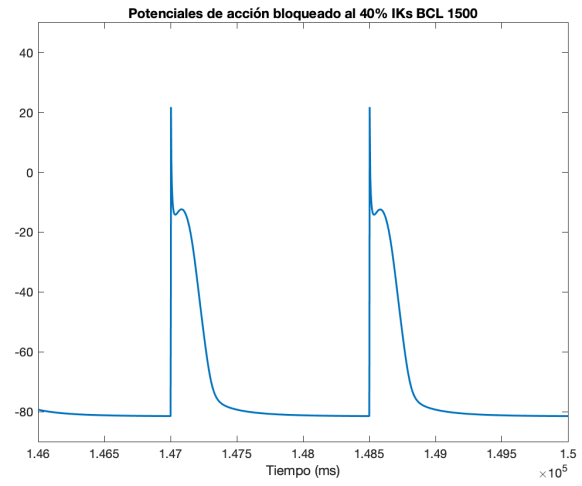
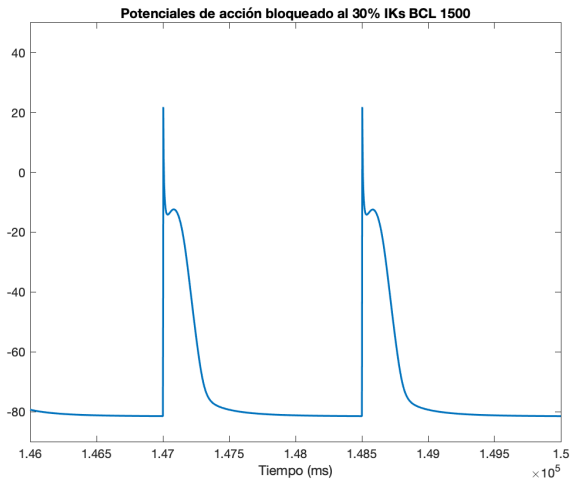
IKs BCL 1000





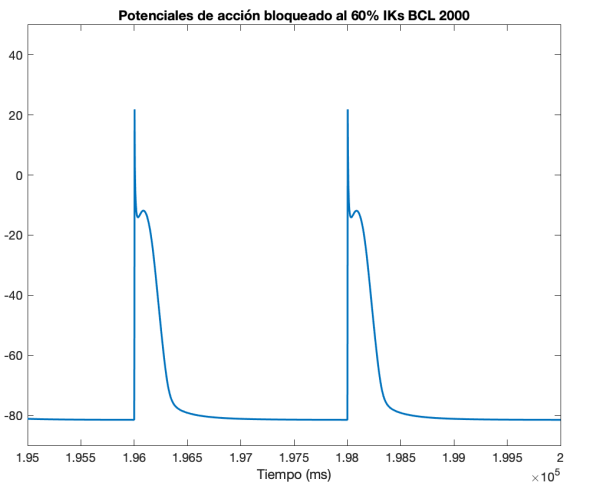
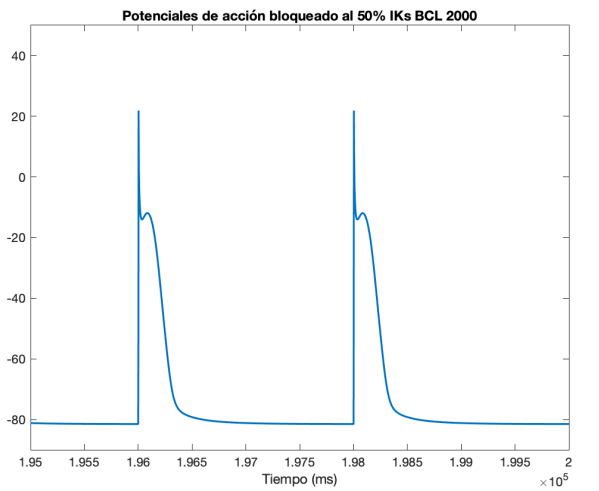
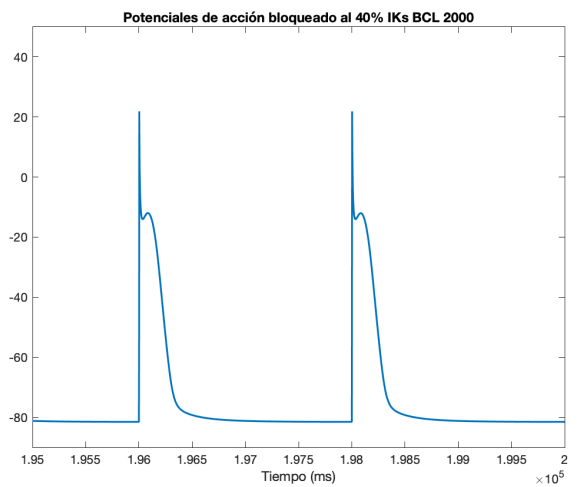
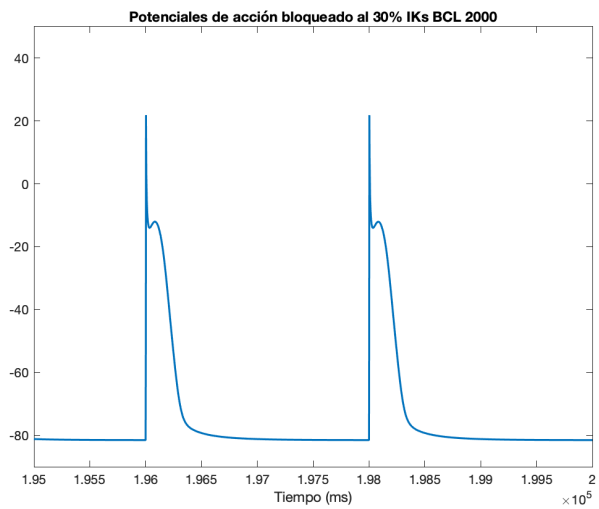
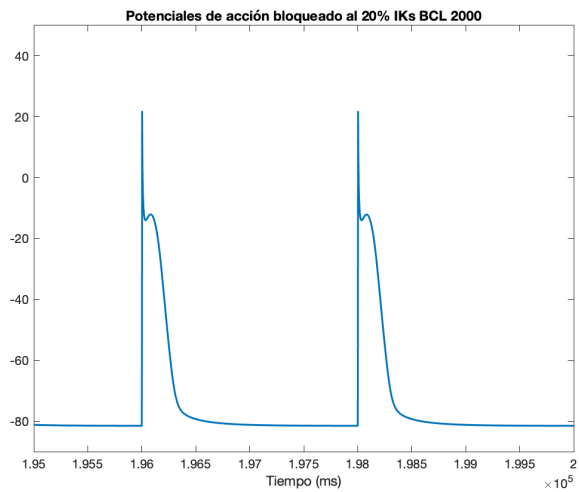
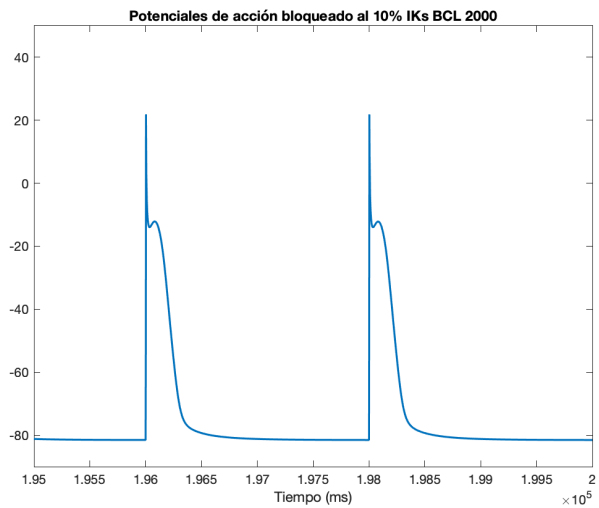
### IKs BCL 1500

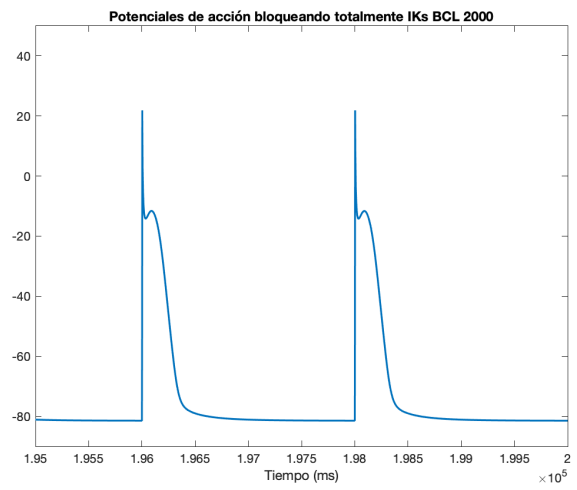
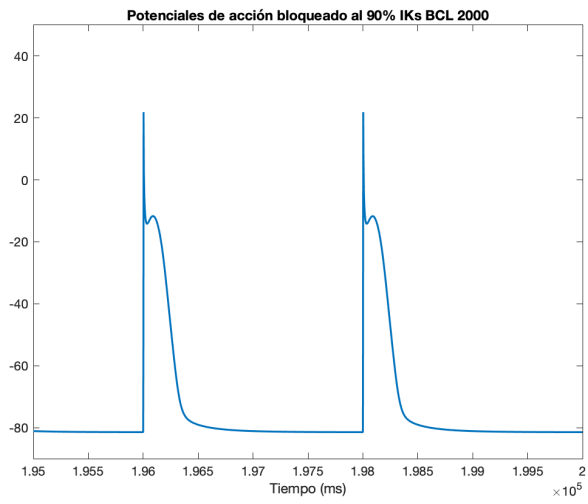
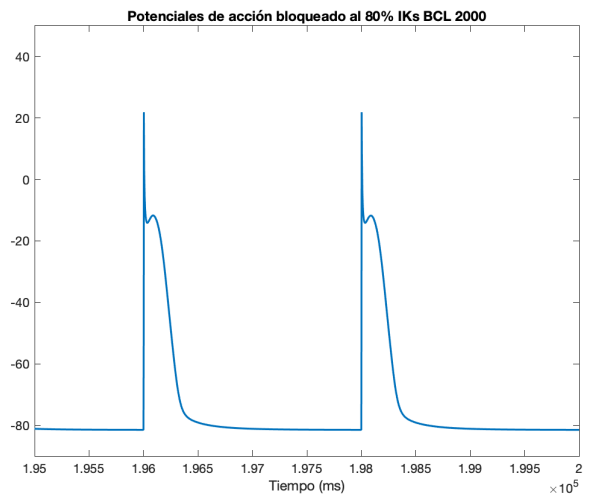
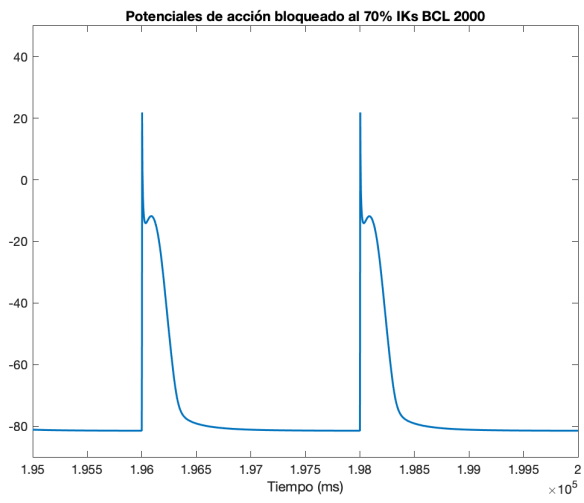




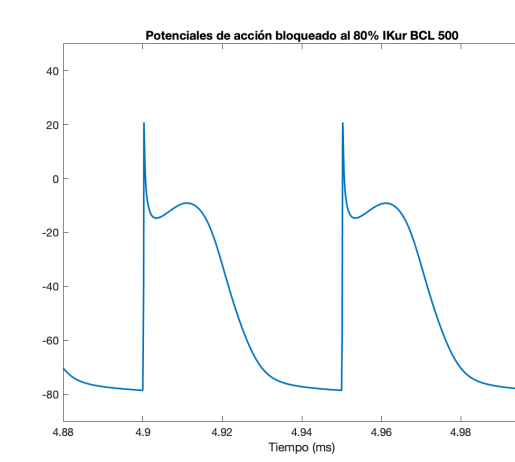
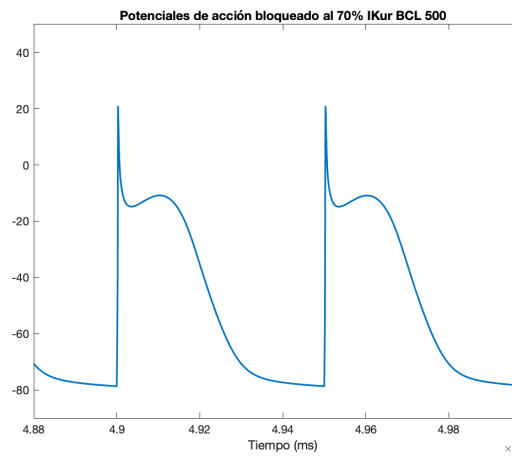
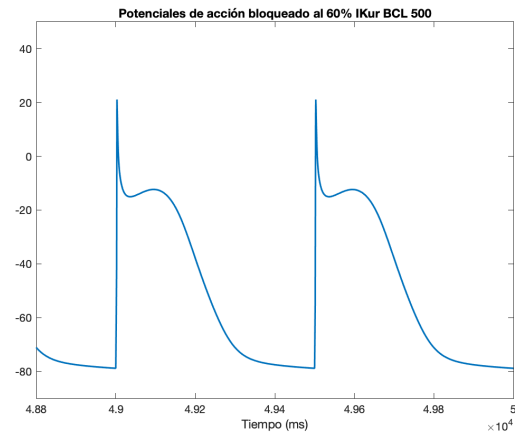
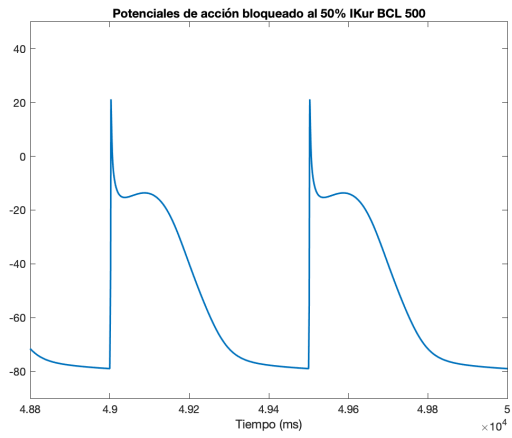
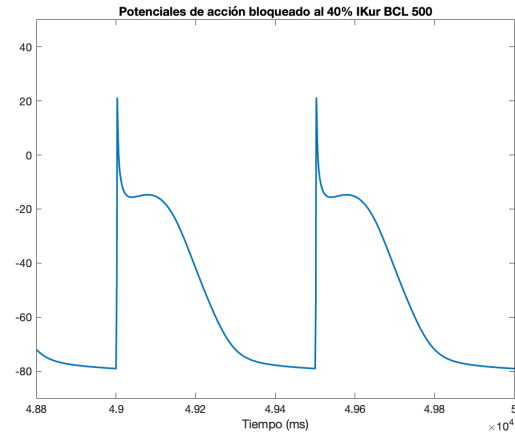
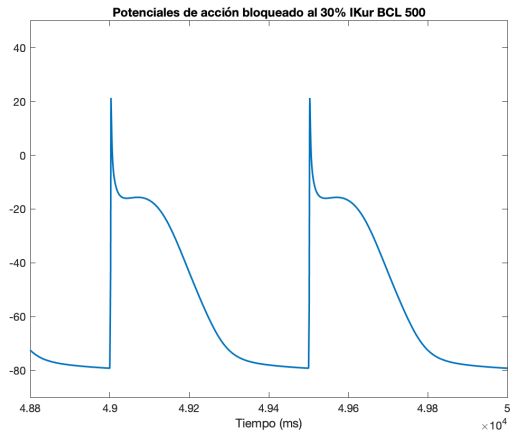
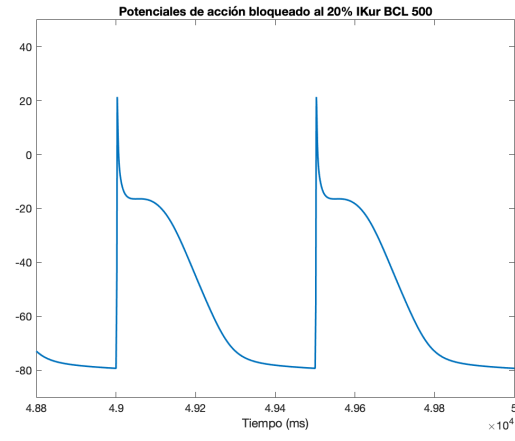
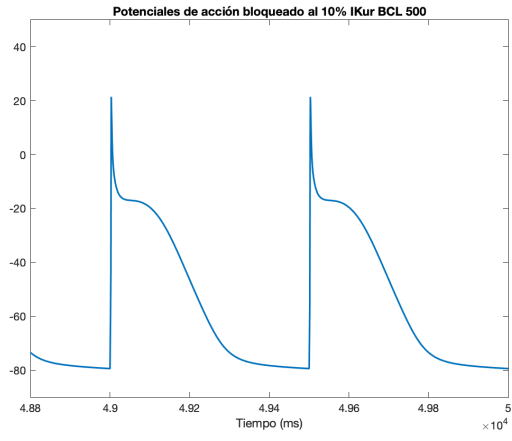


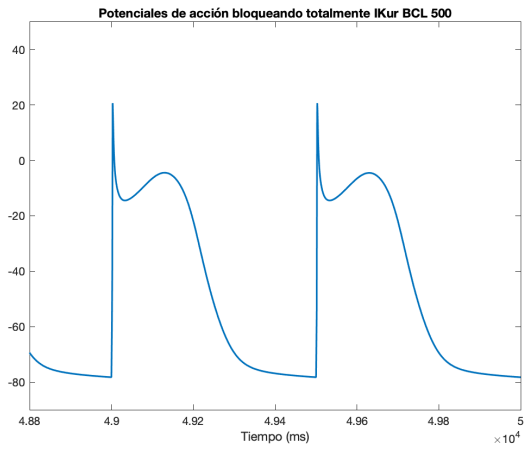
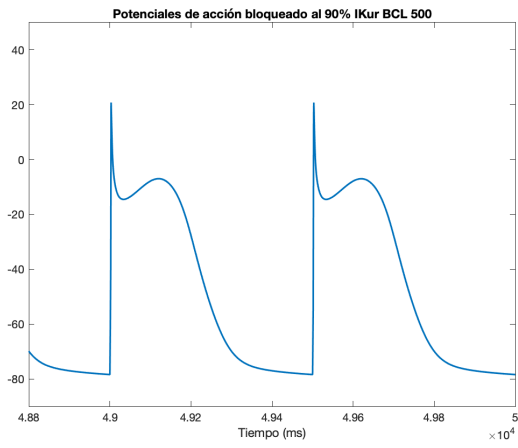
IKs BCL 2000



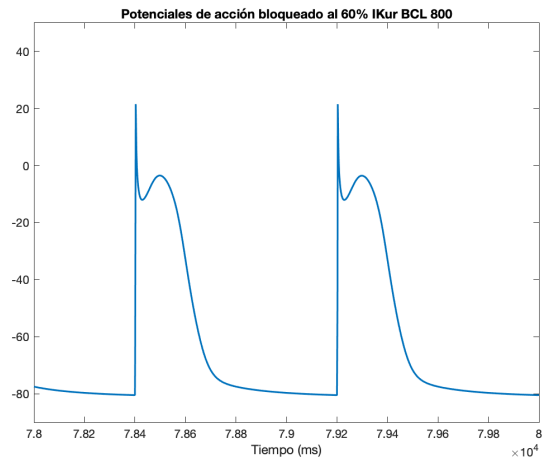
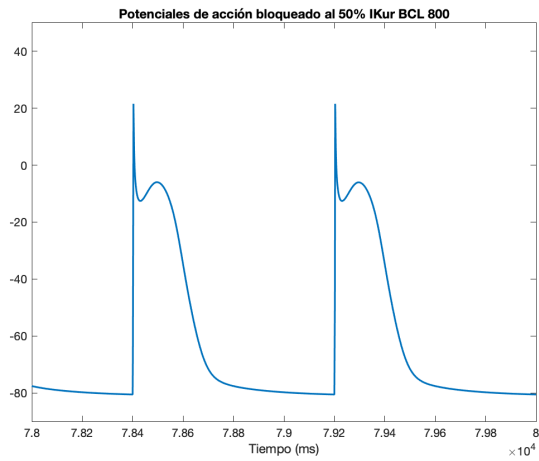
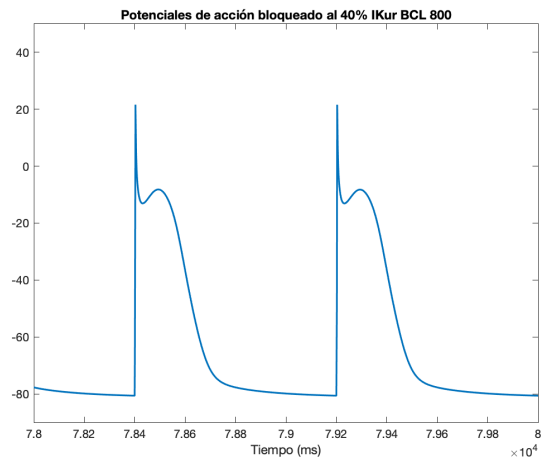
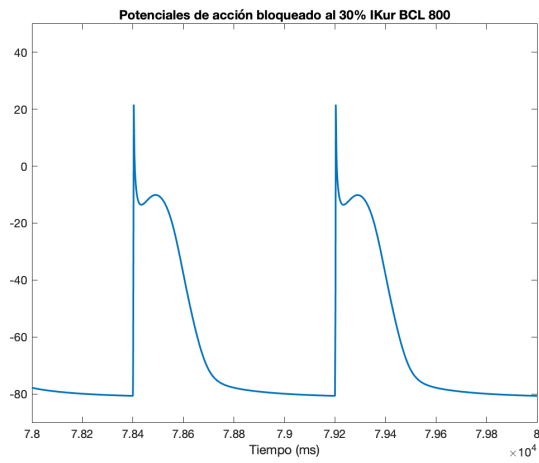
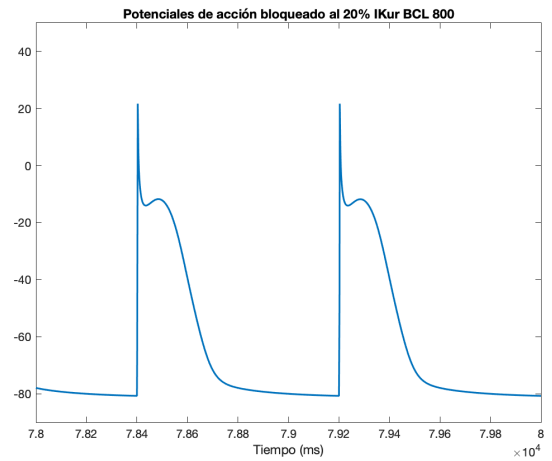
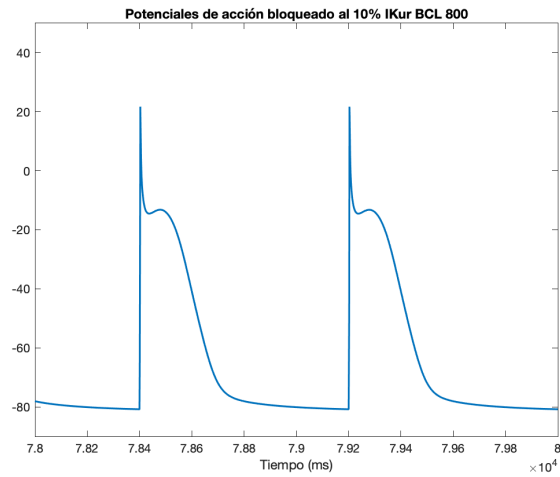


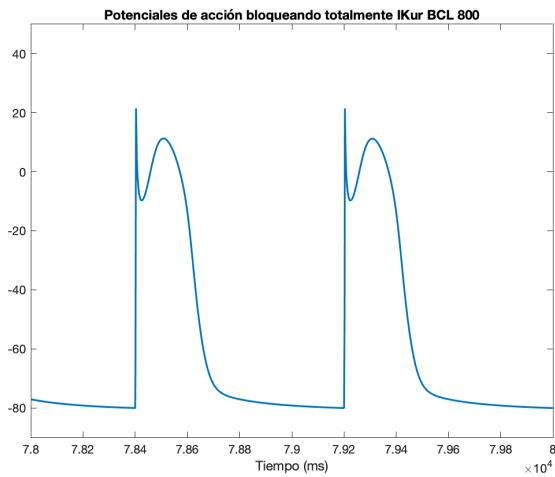
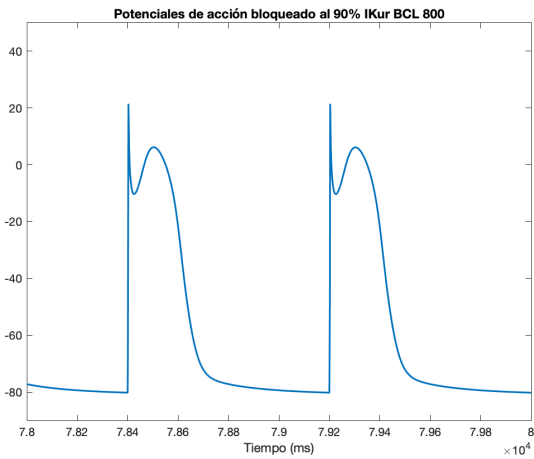
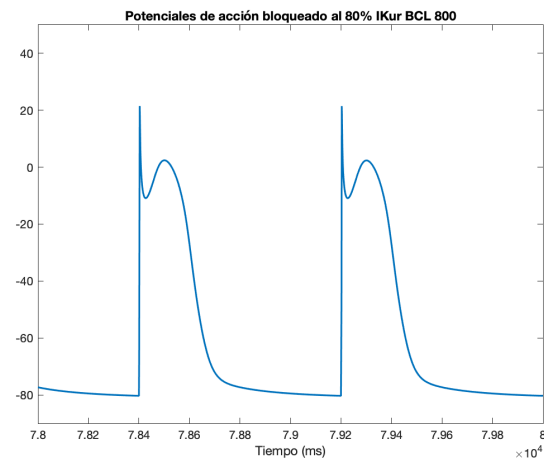
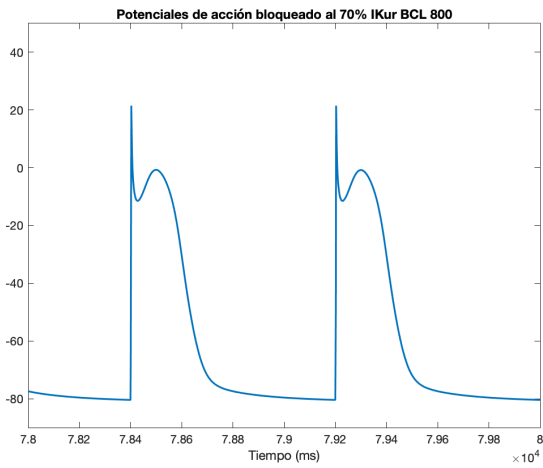
# IKur BCL 500



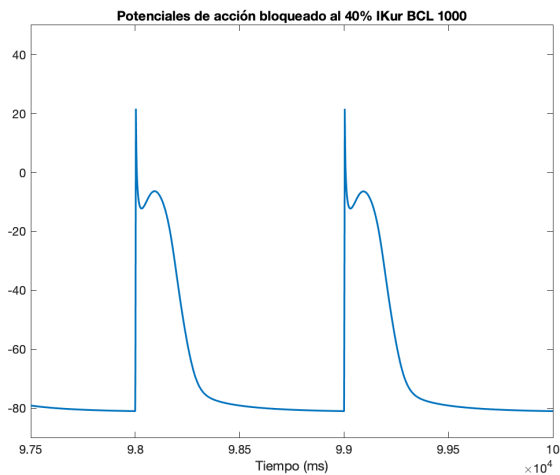
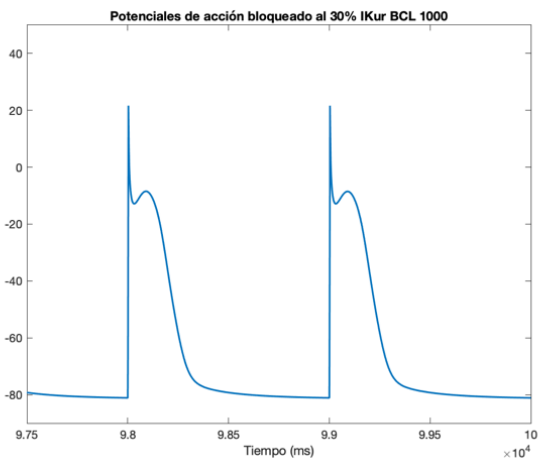
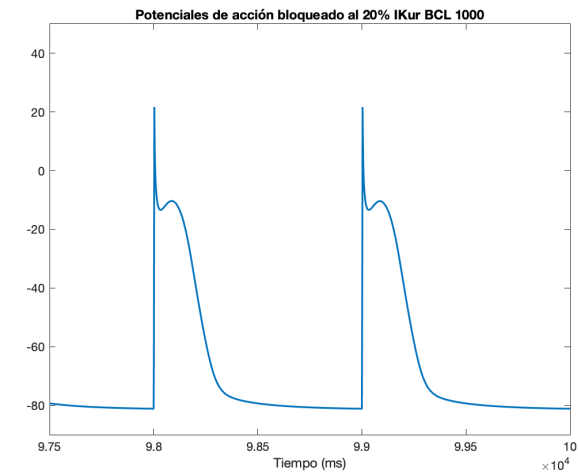
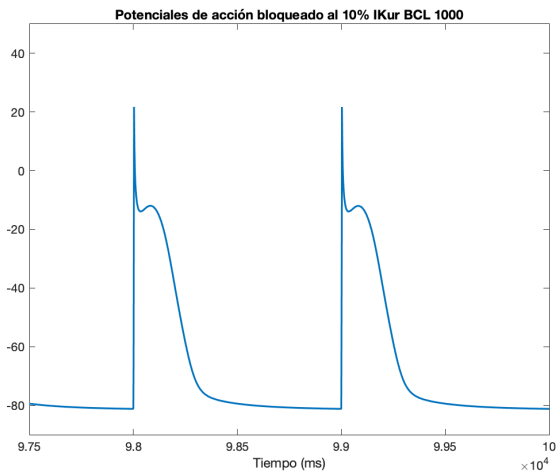


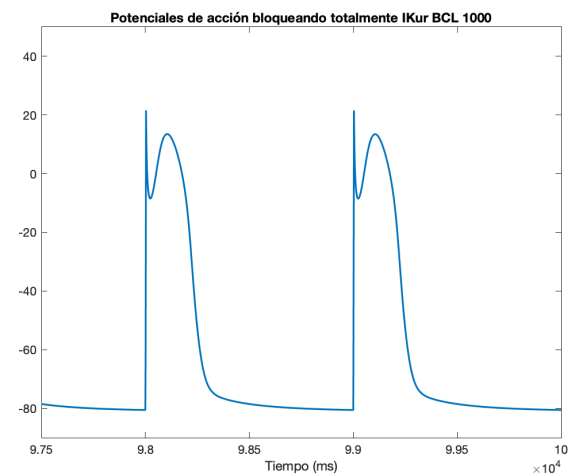
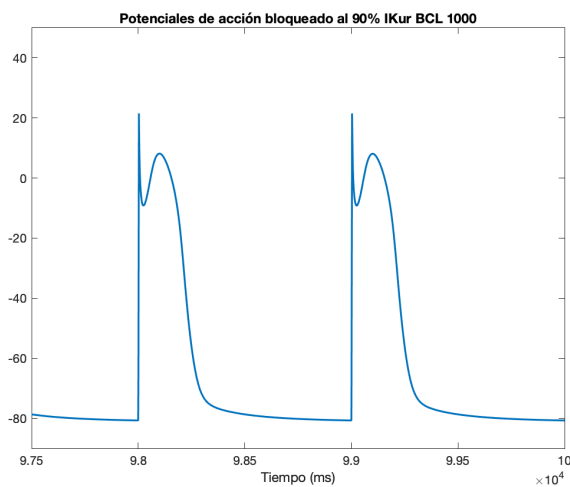
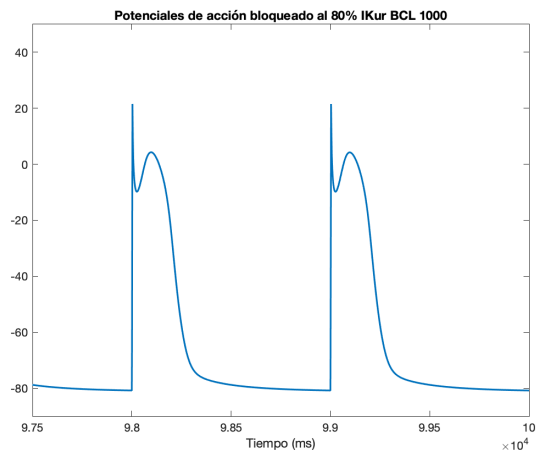
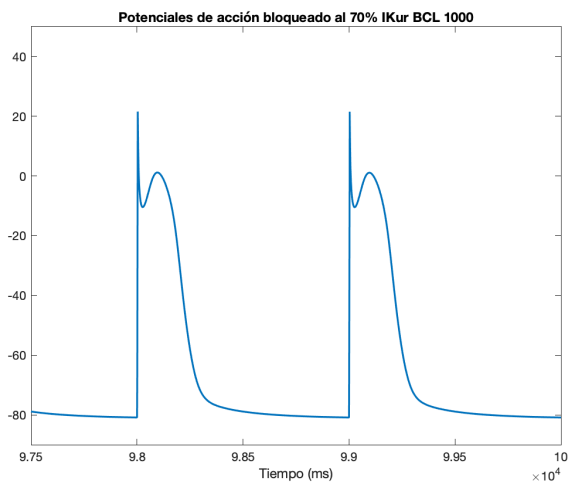
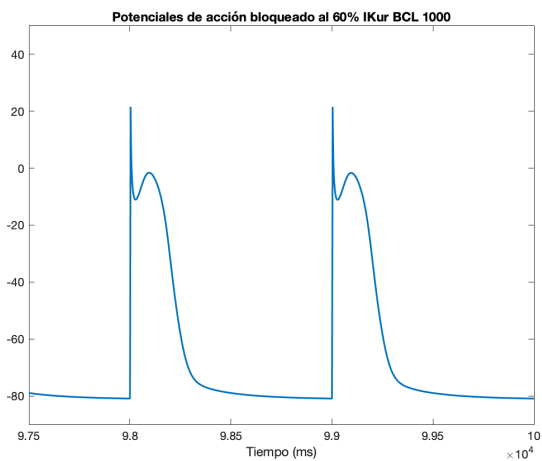
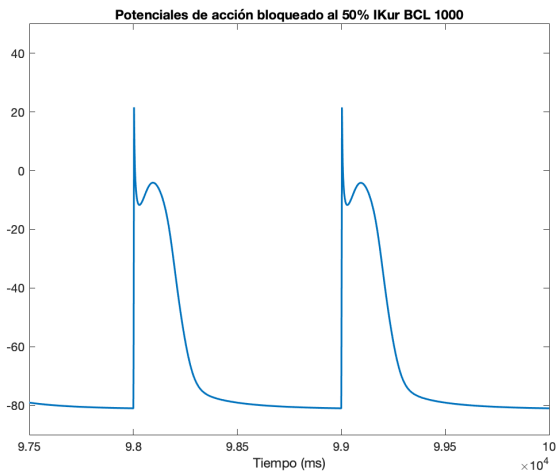
**IKur BCL 800**



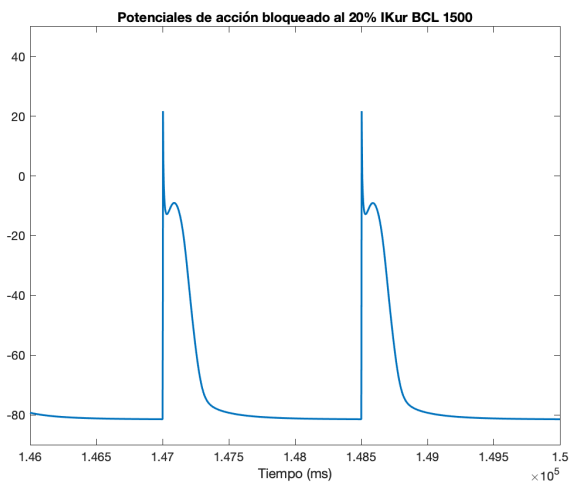
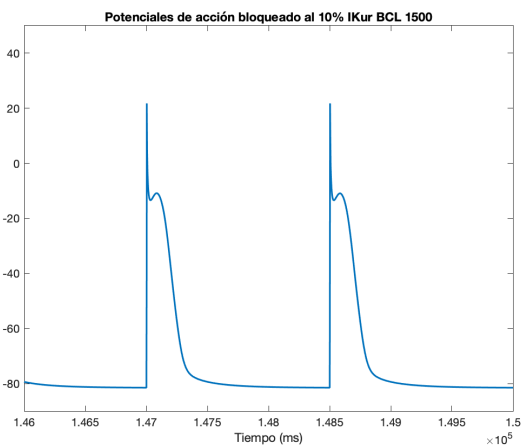


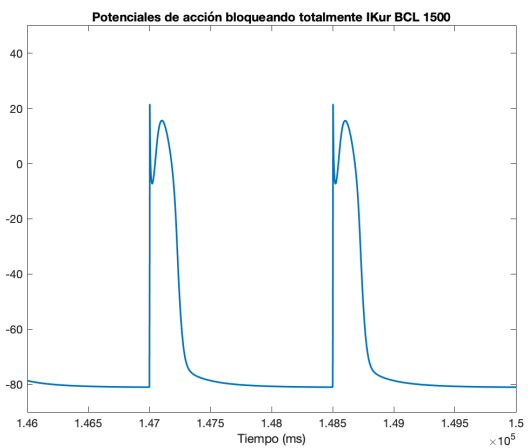
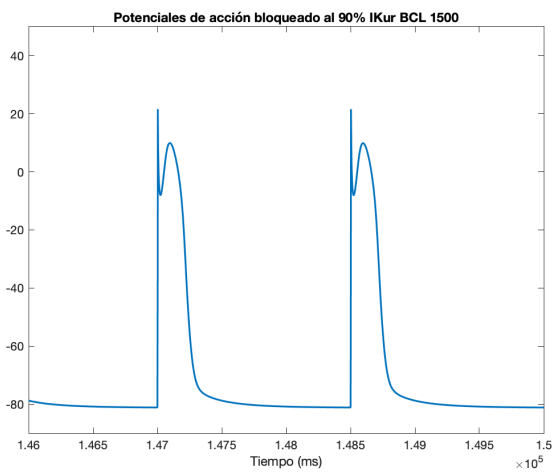
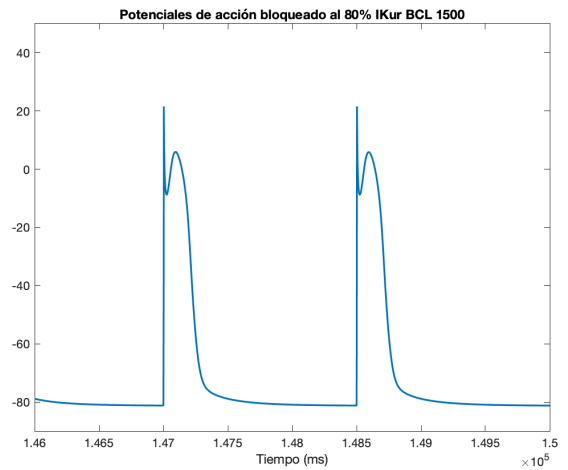
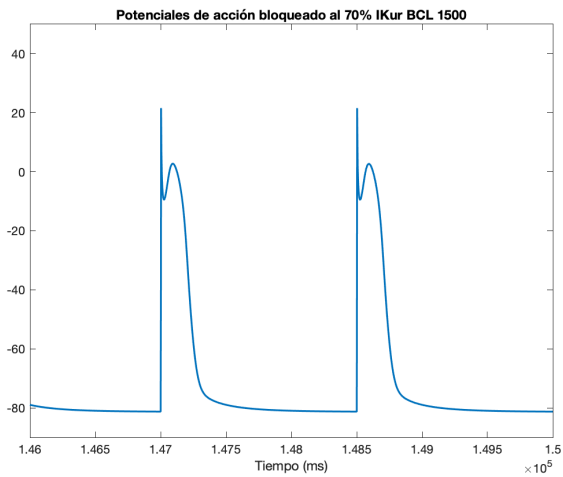
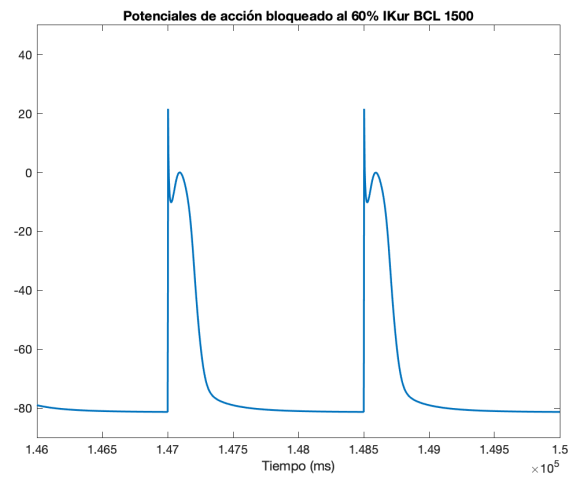
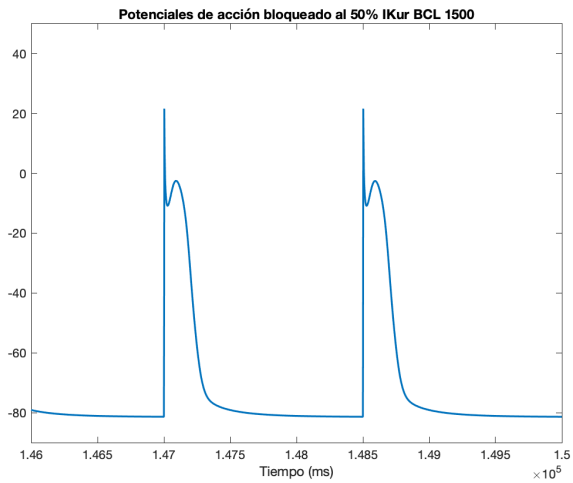
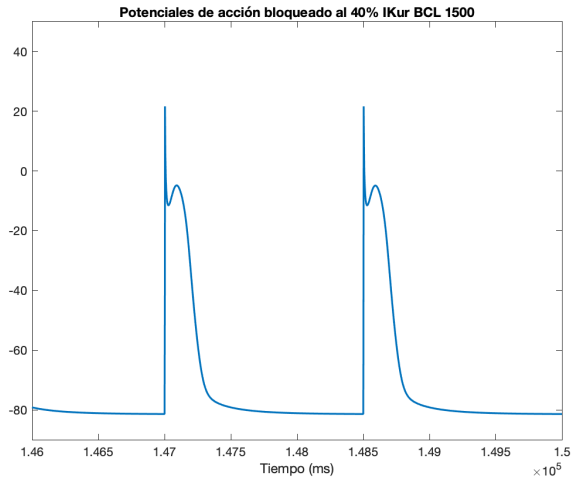
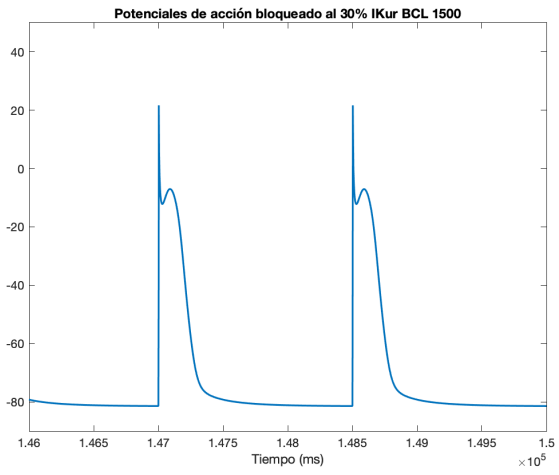
### IKur BCL 1000



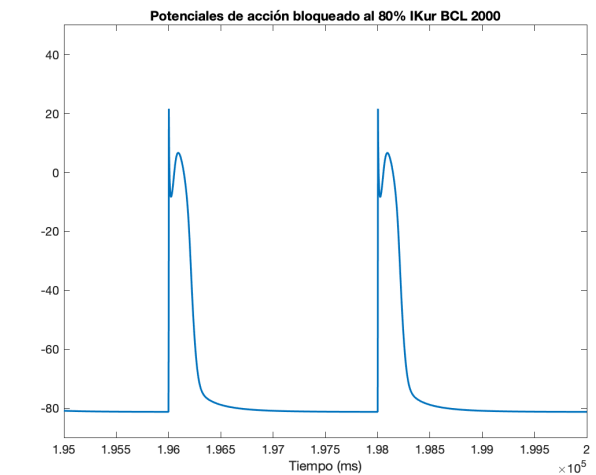
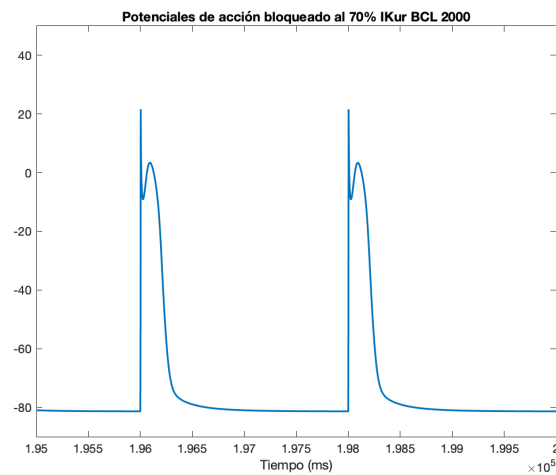
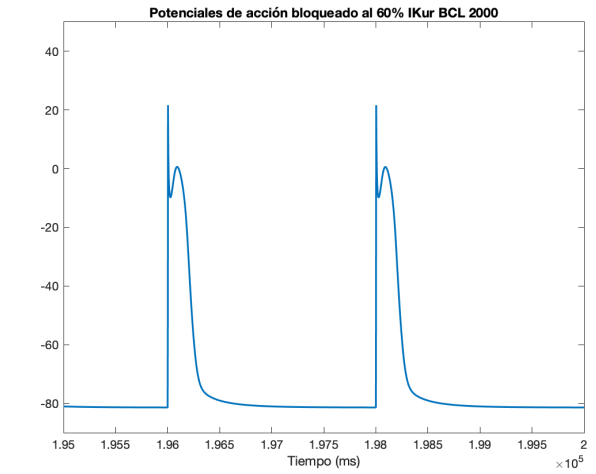
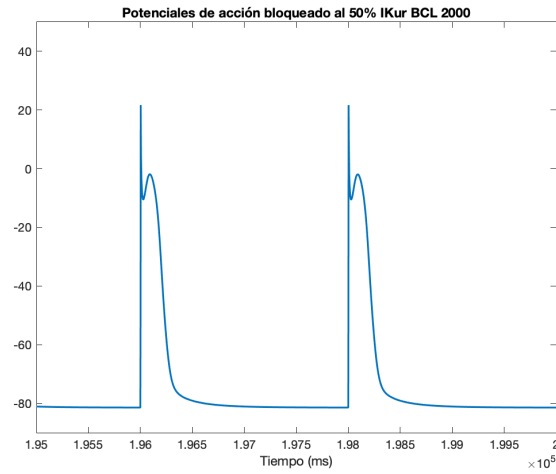
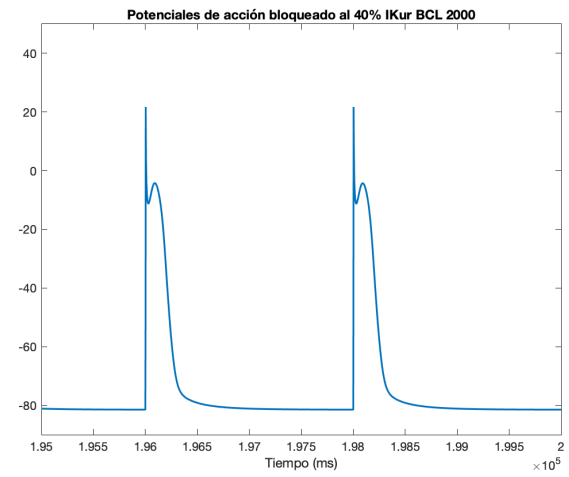
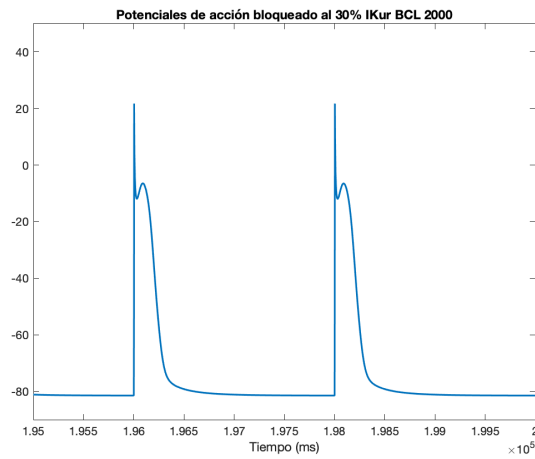
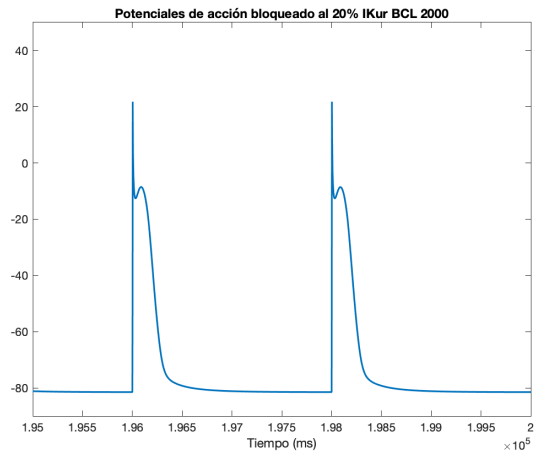
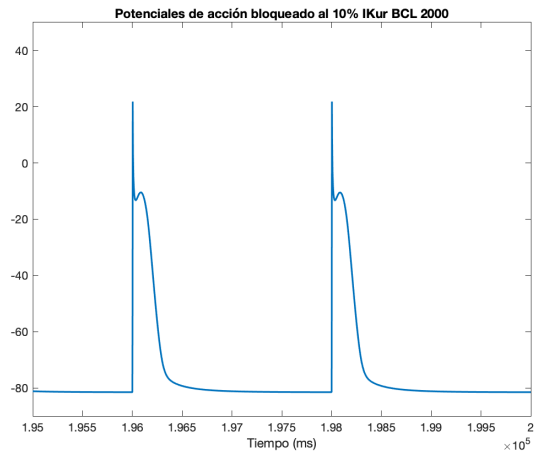


### IKur BCL 1500

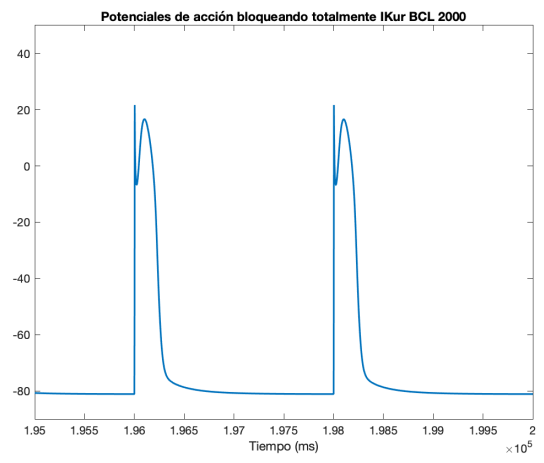
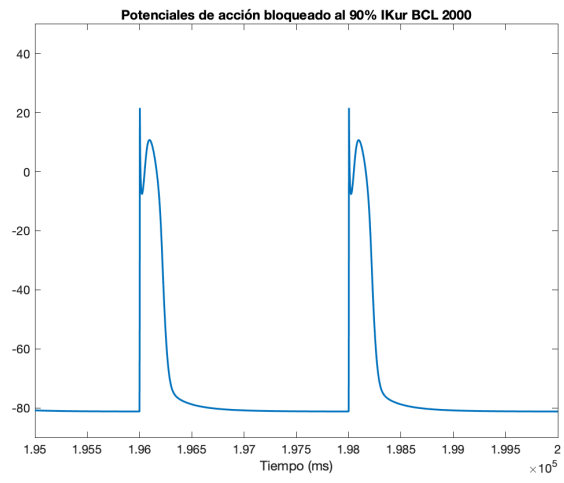




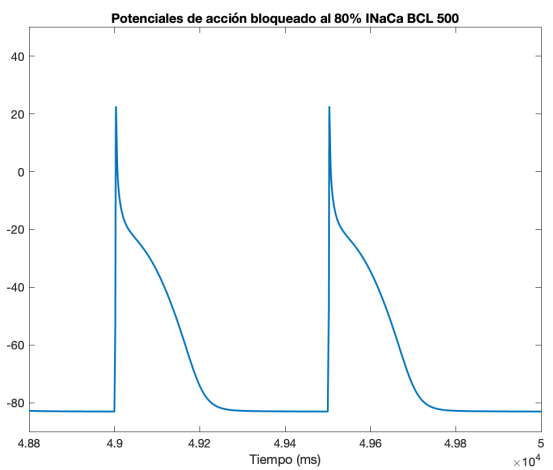
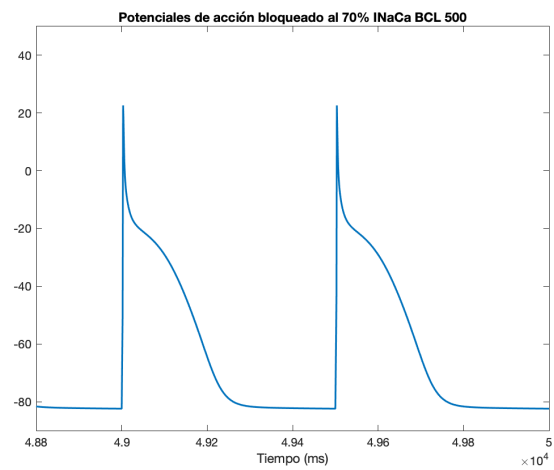
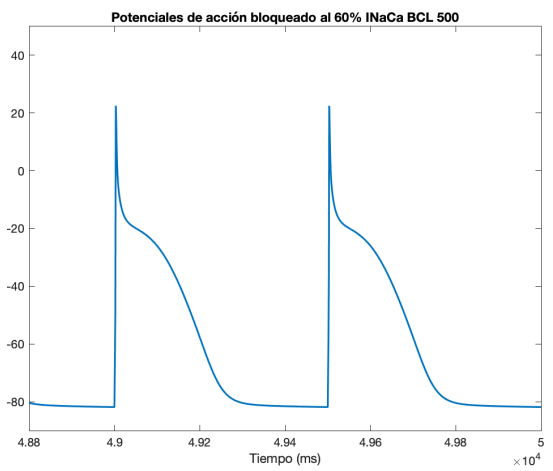
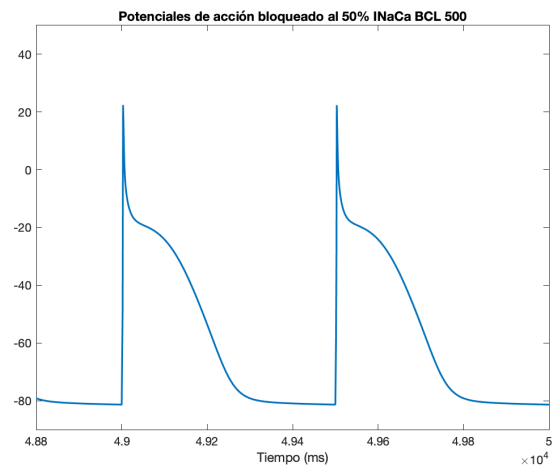
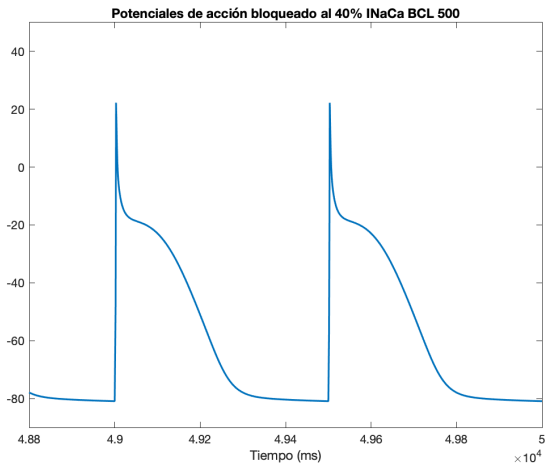
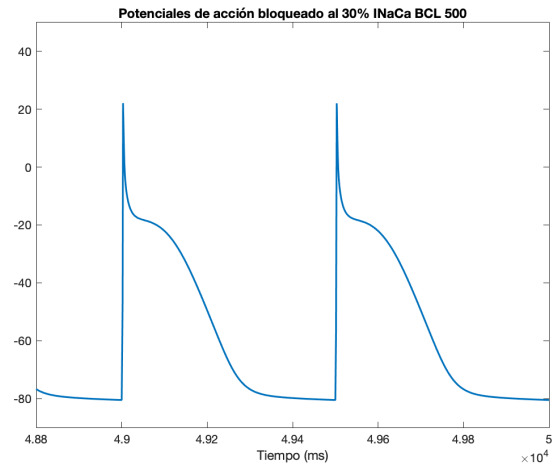
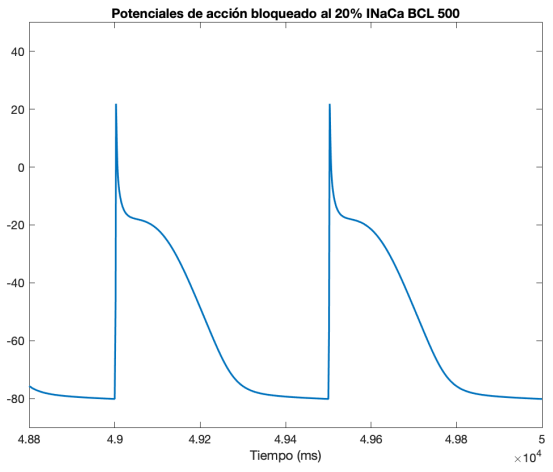
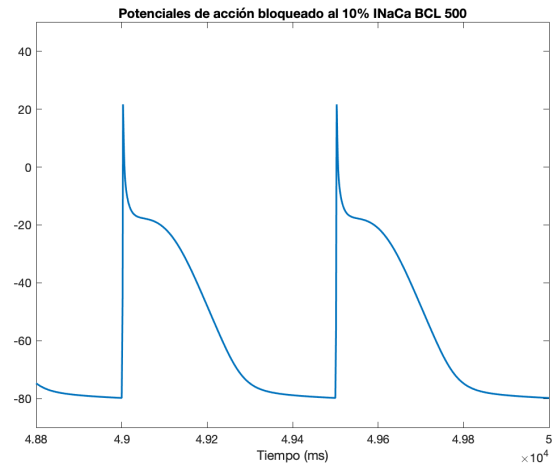
IKur BCL 2000

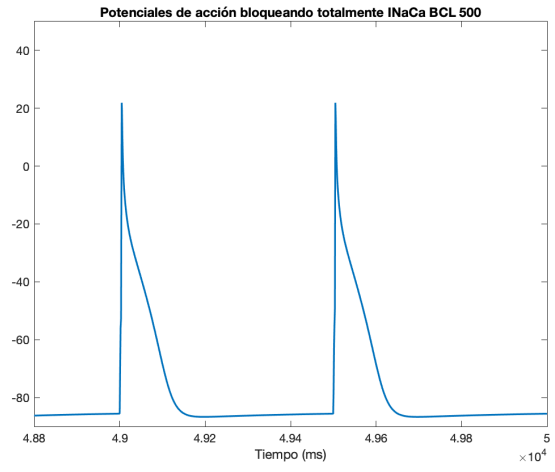
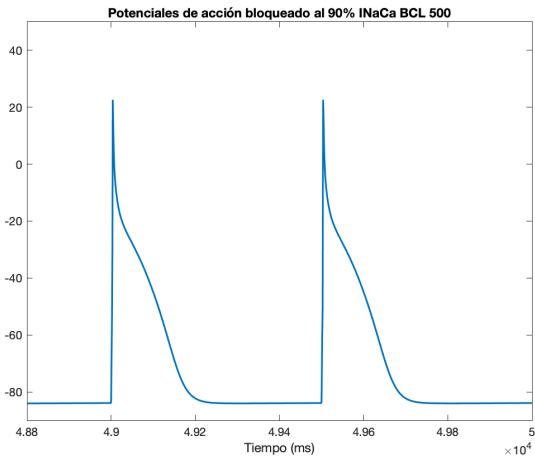




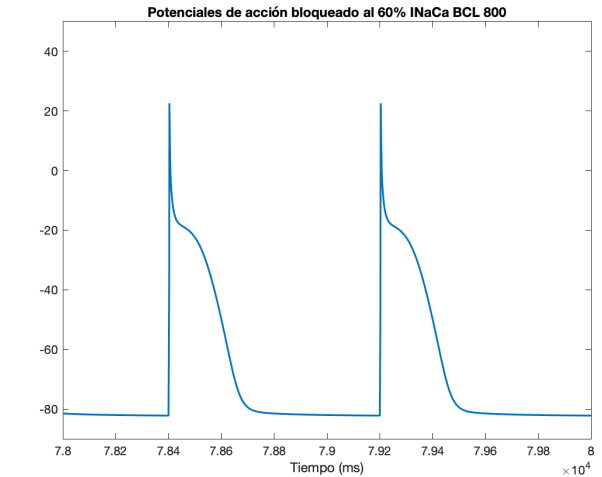
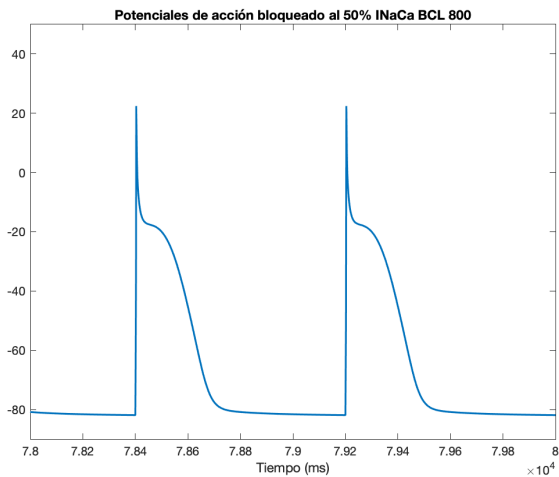
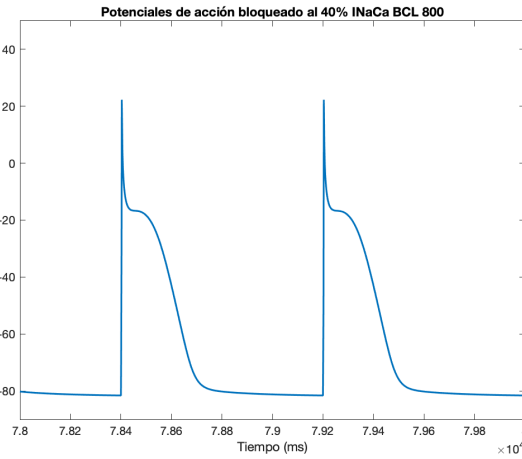
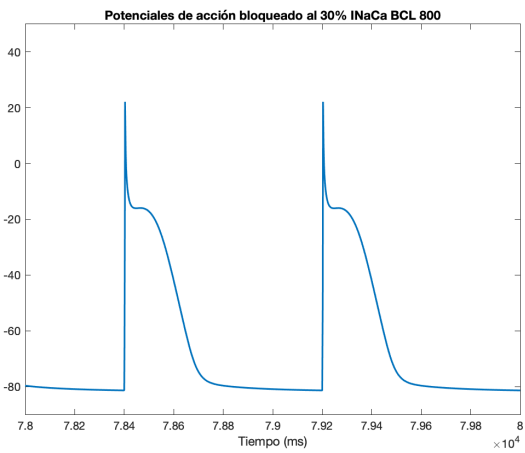
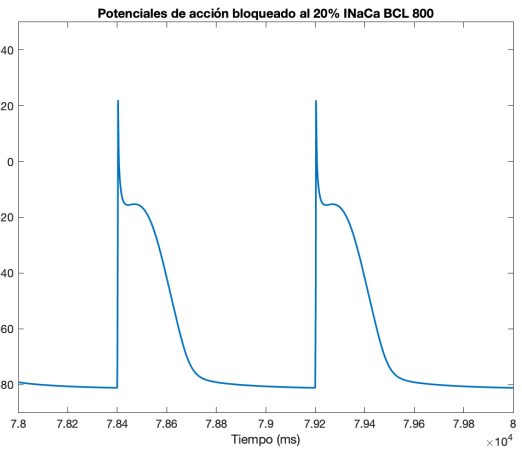
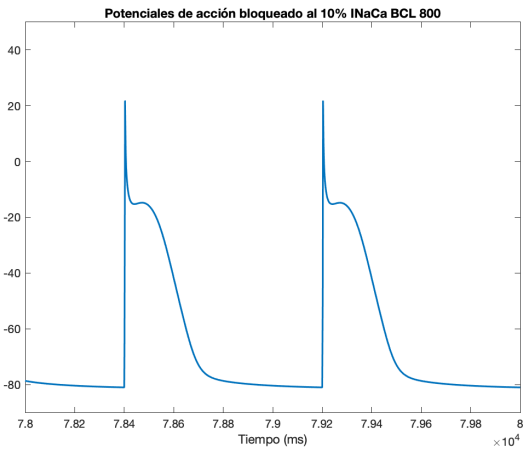


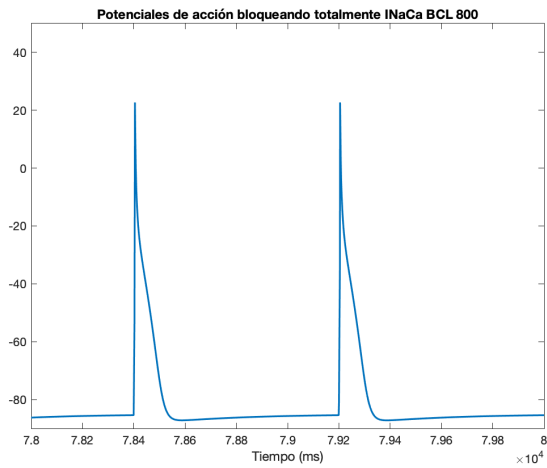
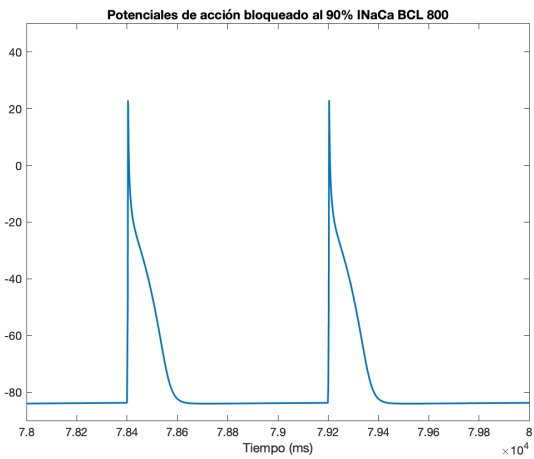
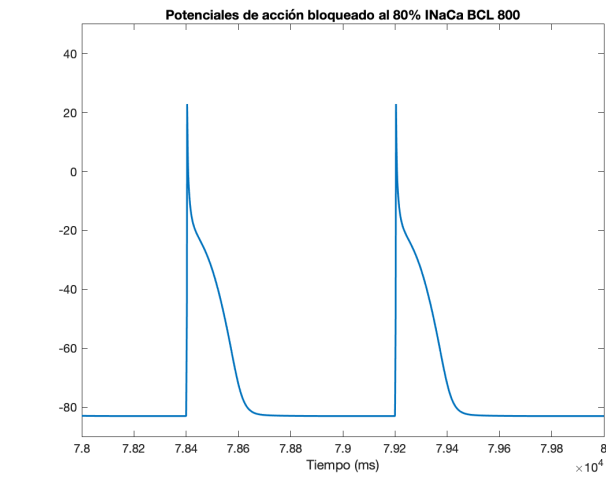
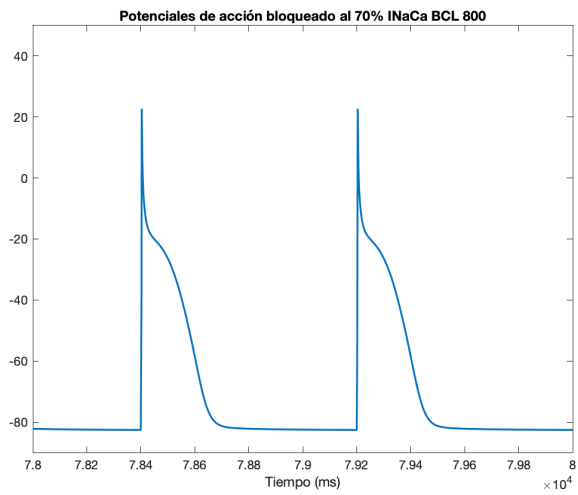
## INaCa BCL 500



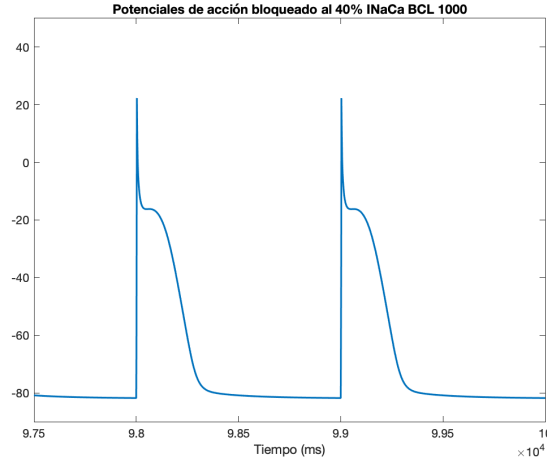
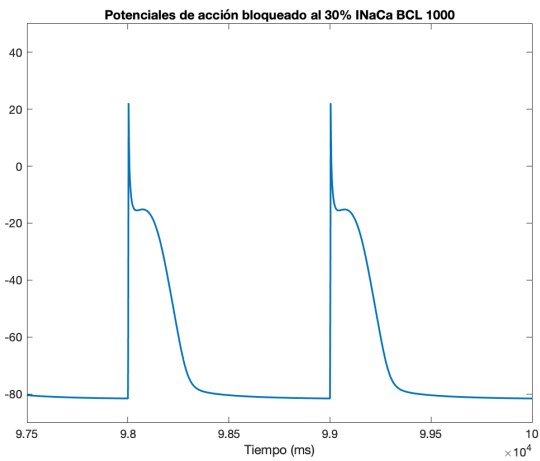
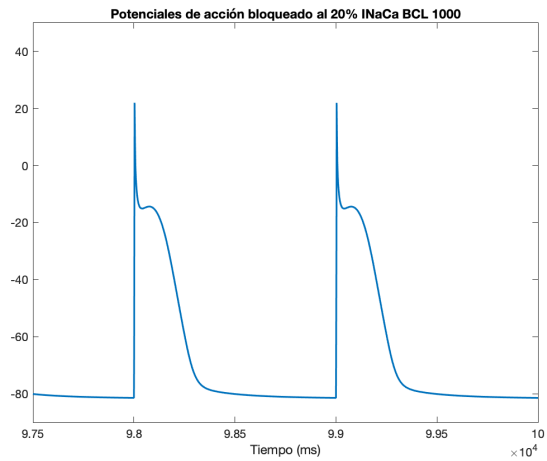
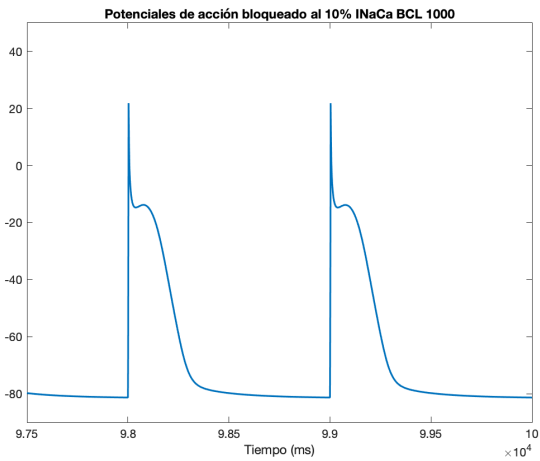


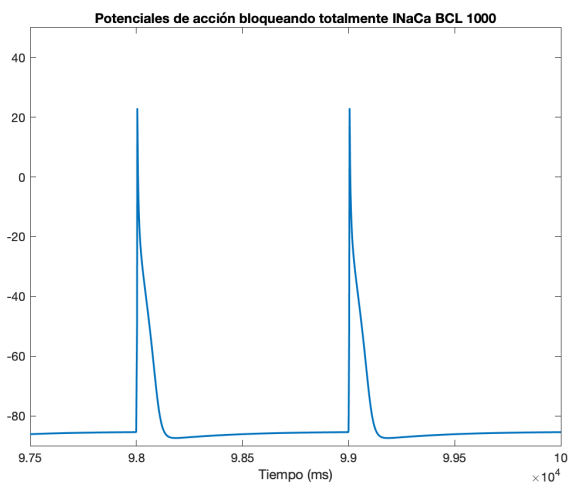
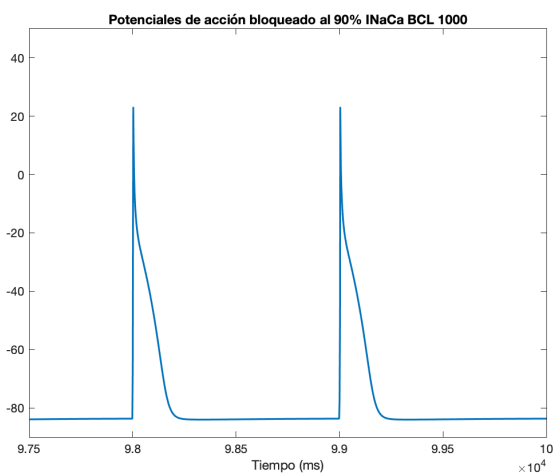
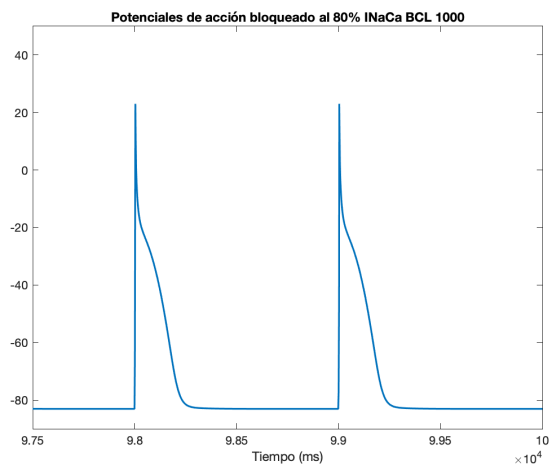
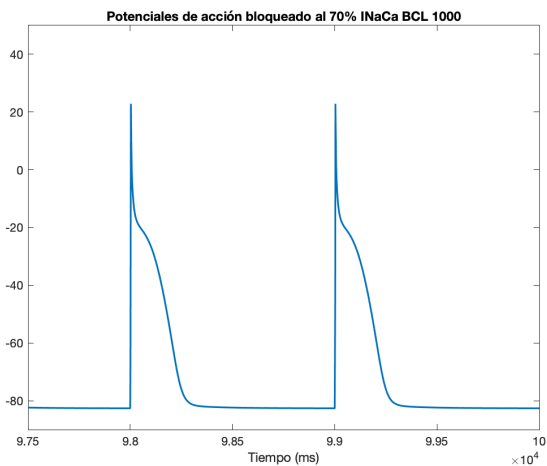
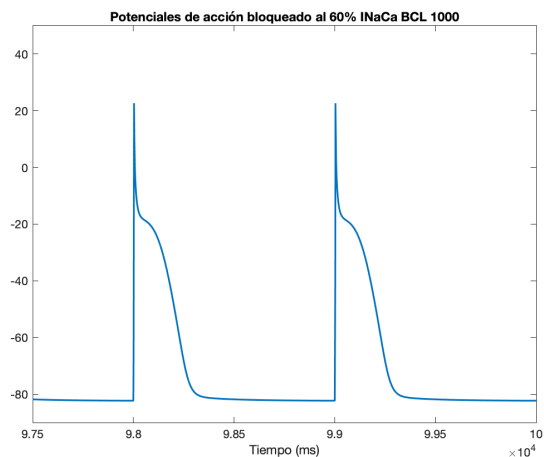
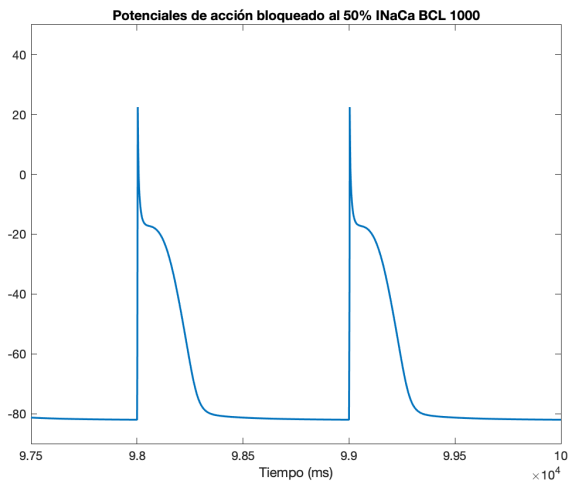
**INaCa BCL 800**



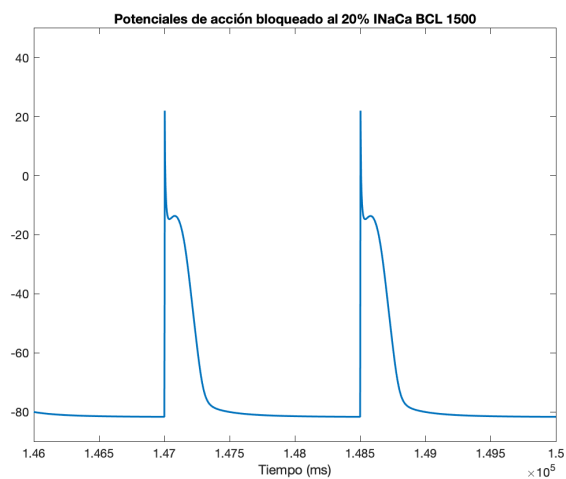
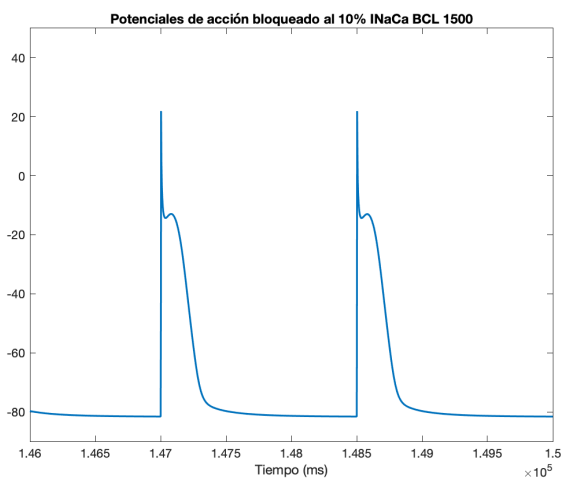


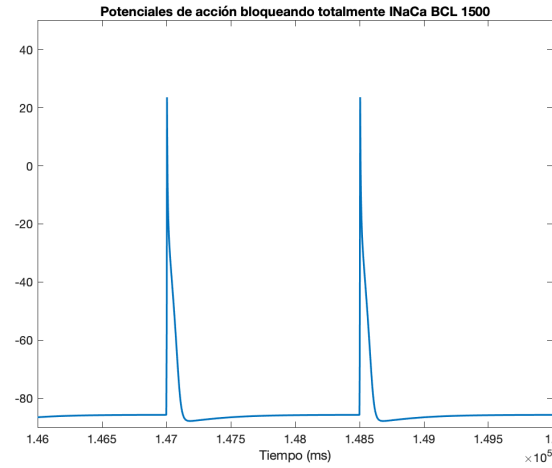
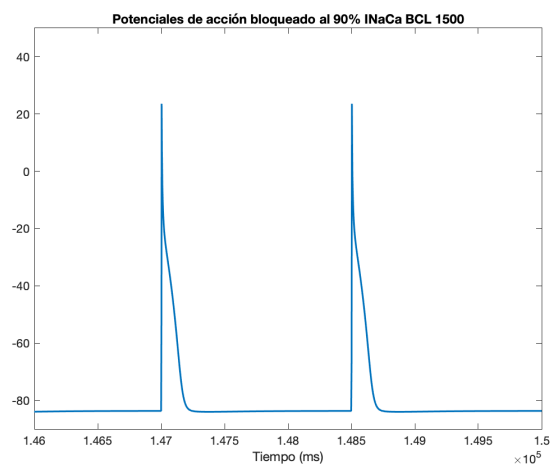
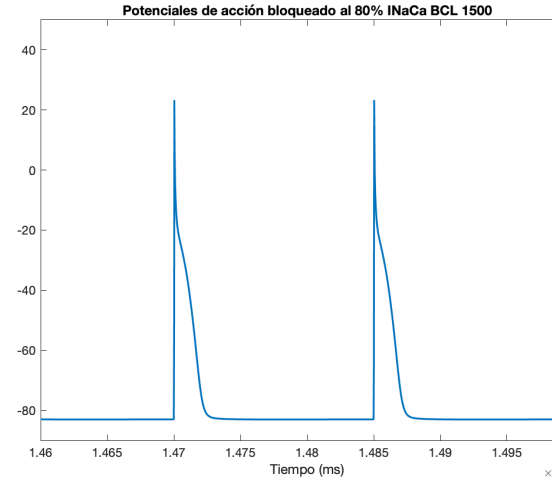
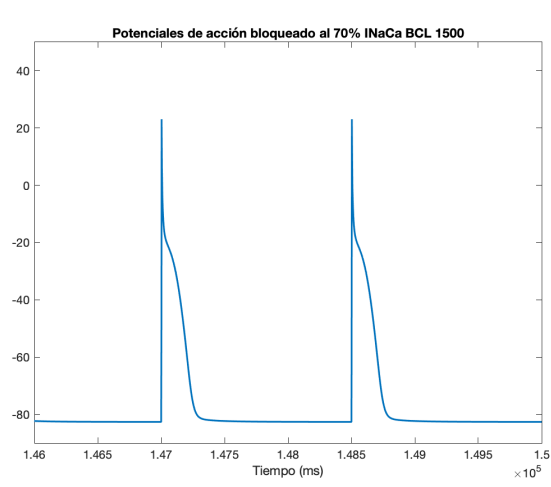
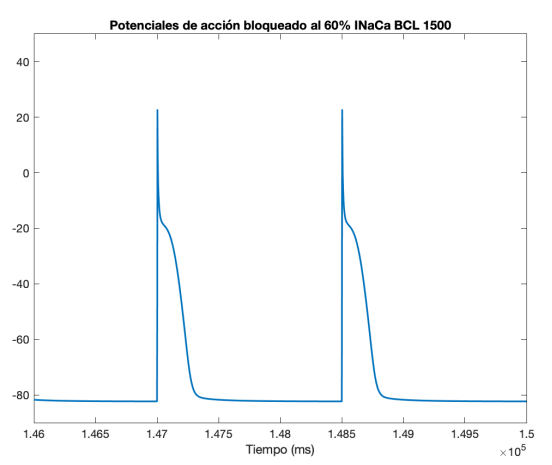
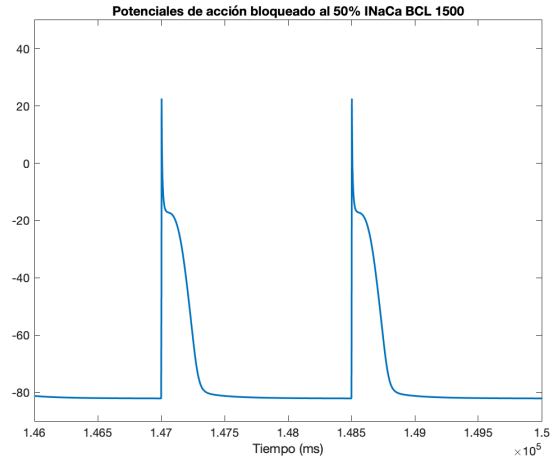
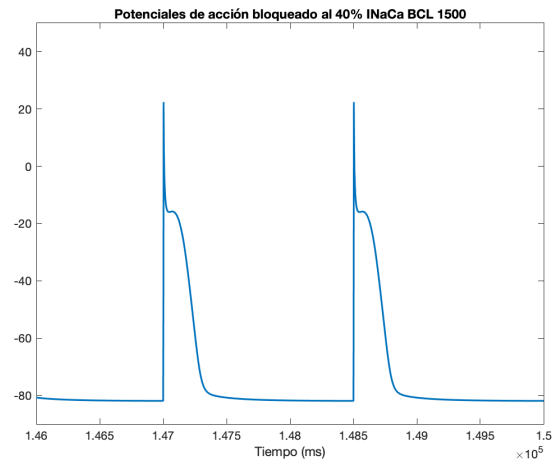
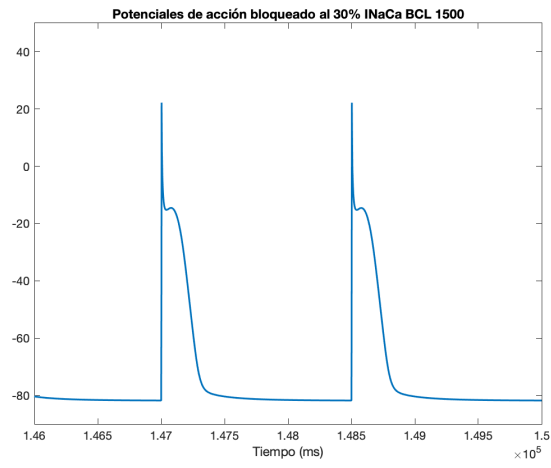
### INaCa BCL 1000



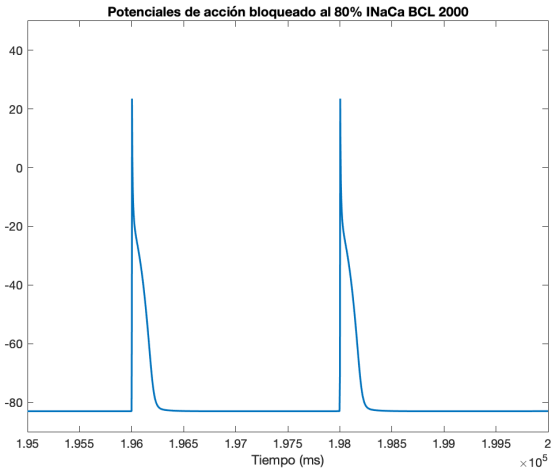
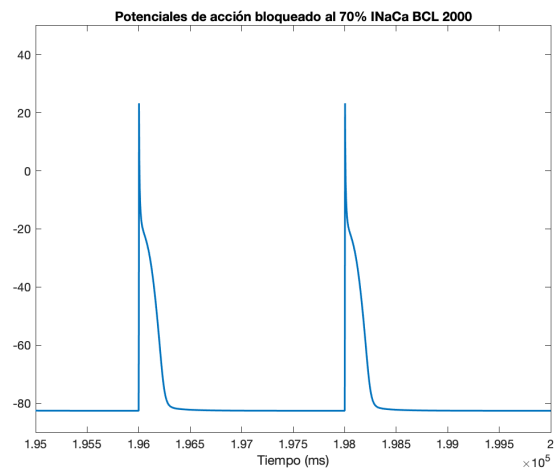
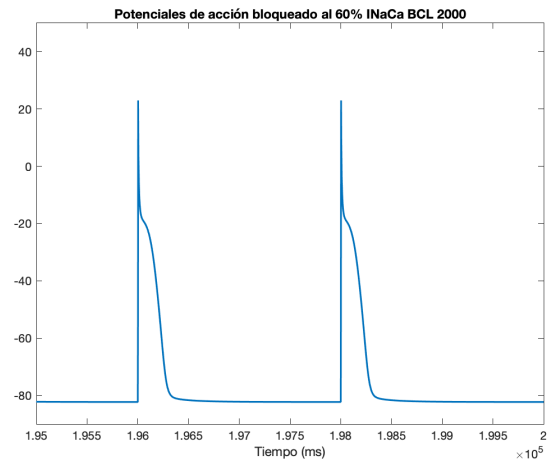
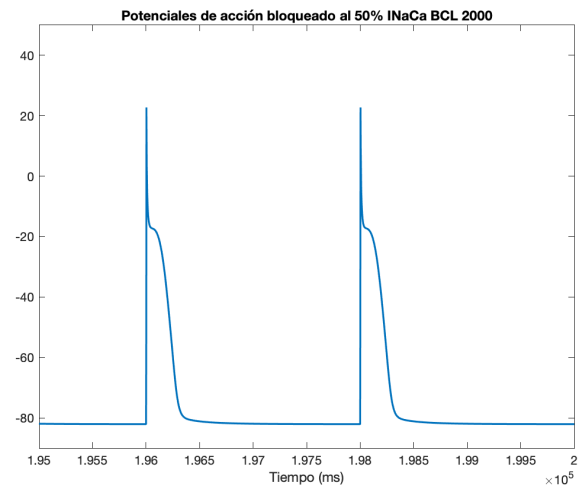
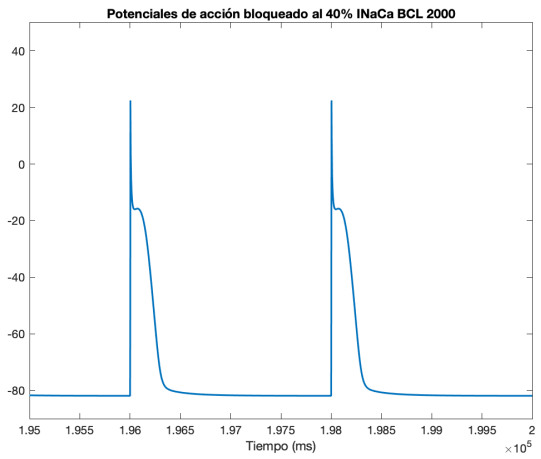
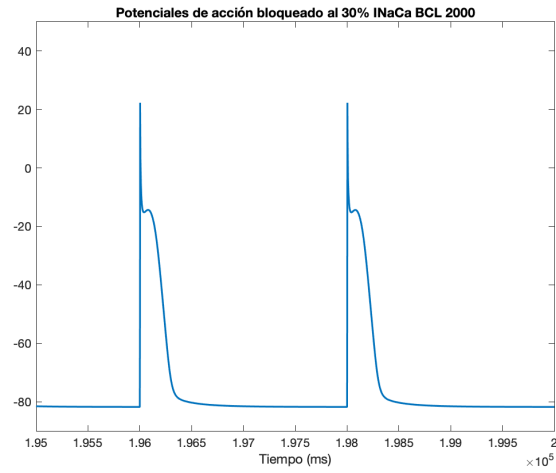
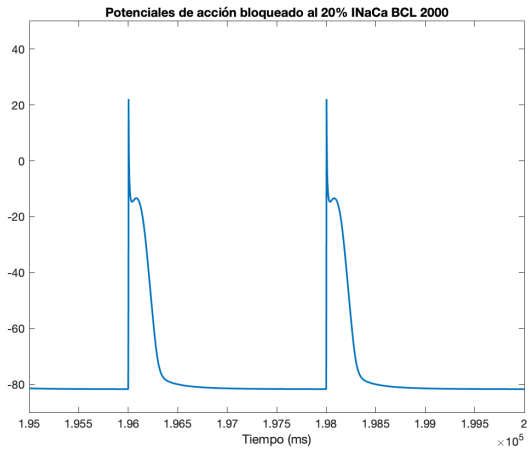
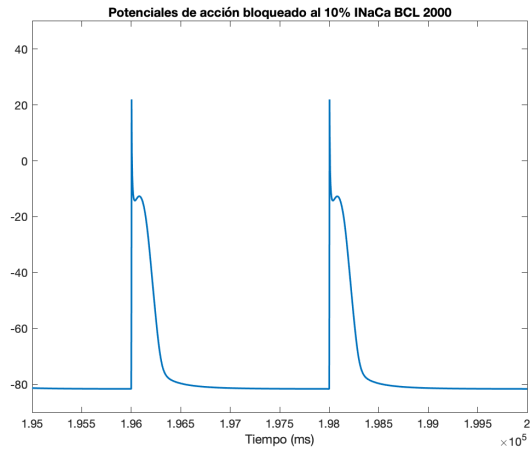


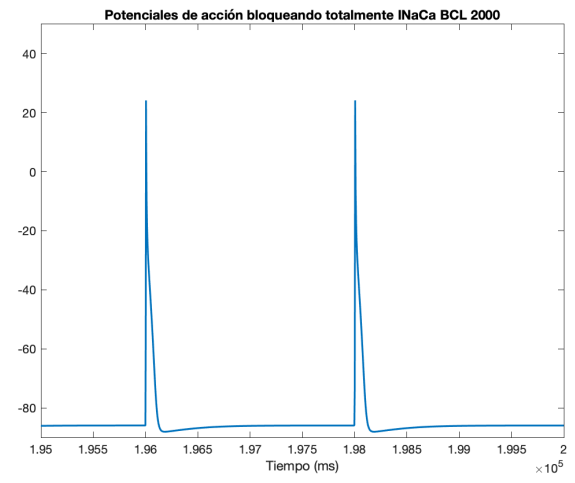
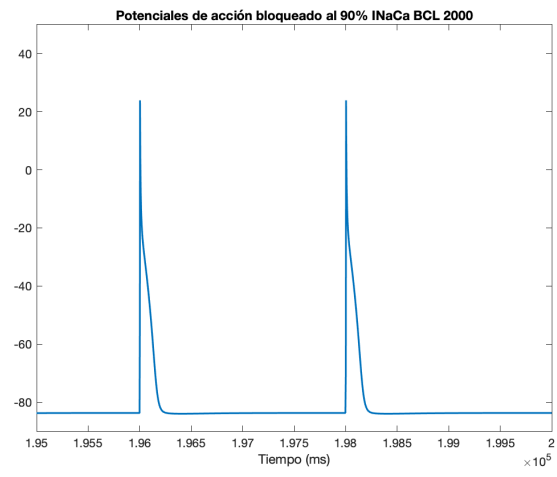
**INaCa BCL 1500**





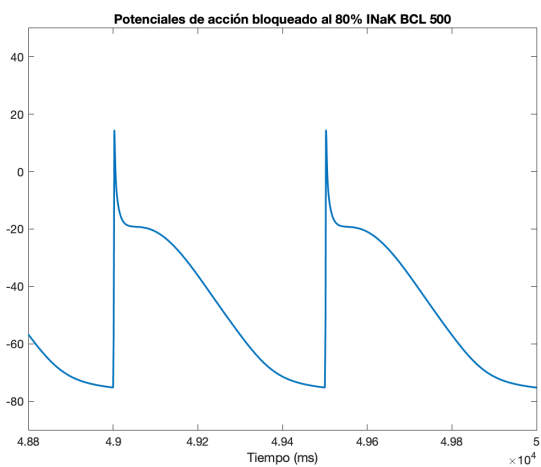
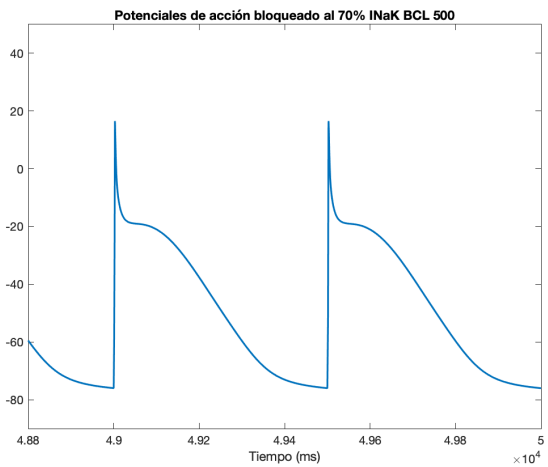
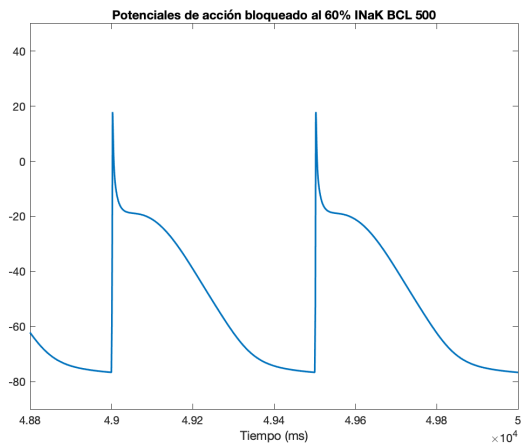
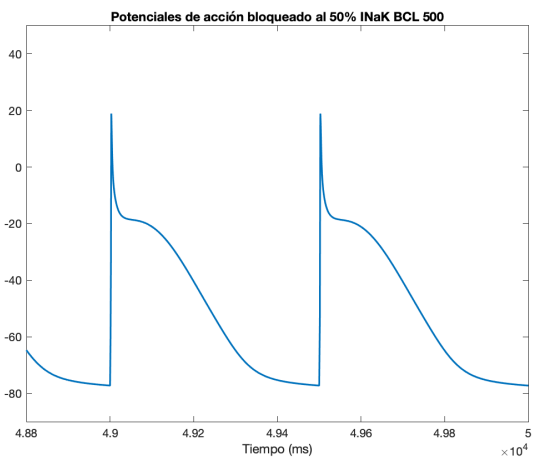
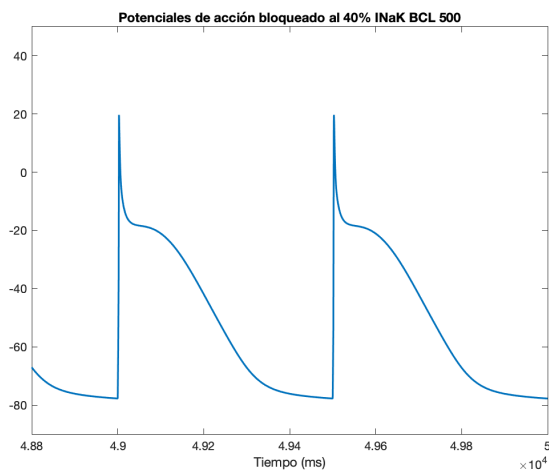
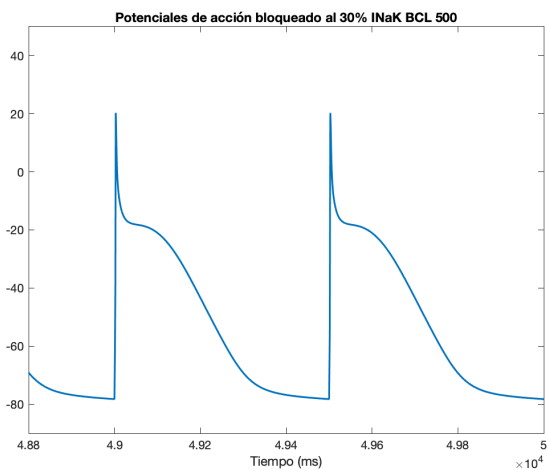
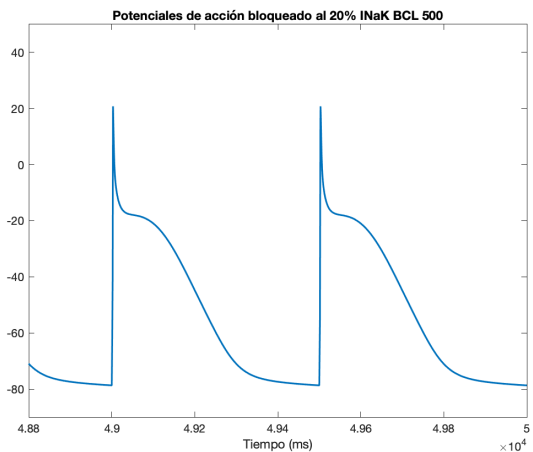
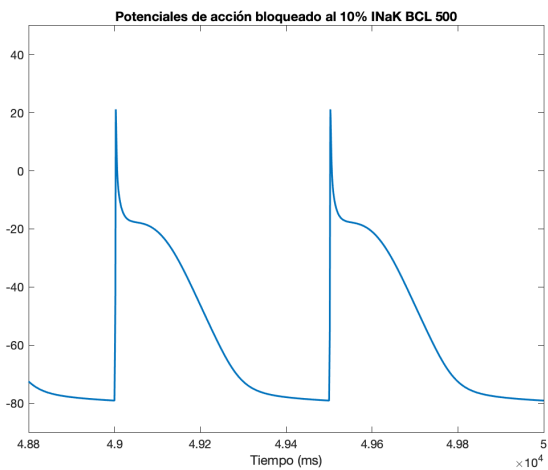
# INaCa BCL 2000

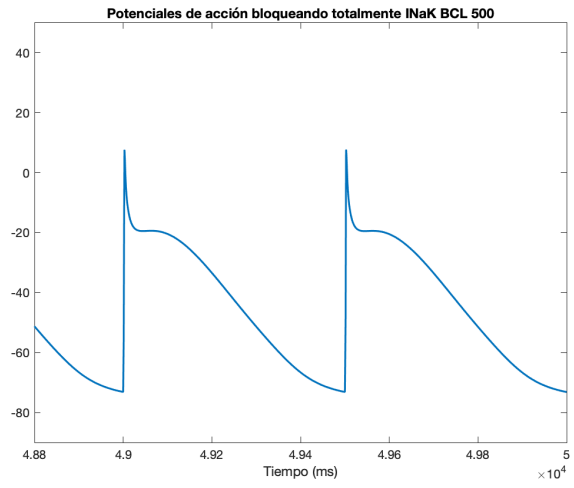
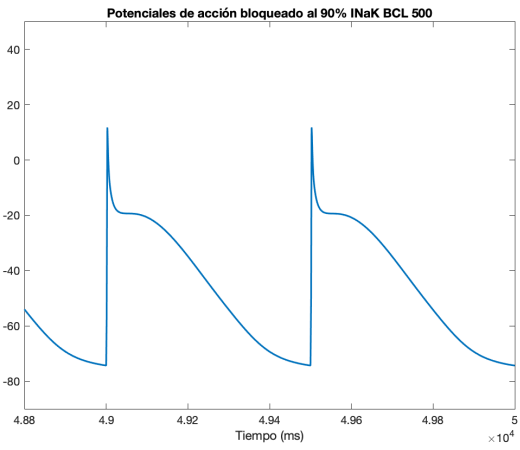




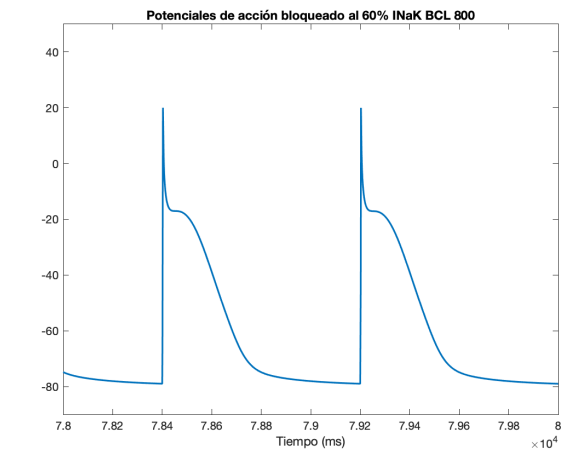
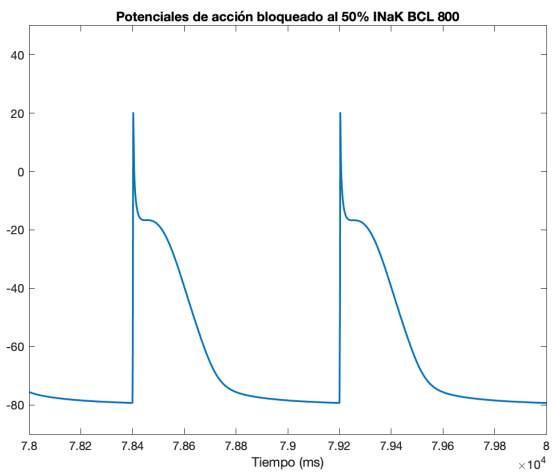
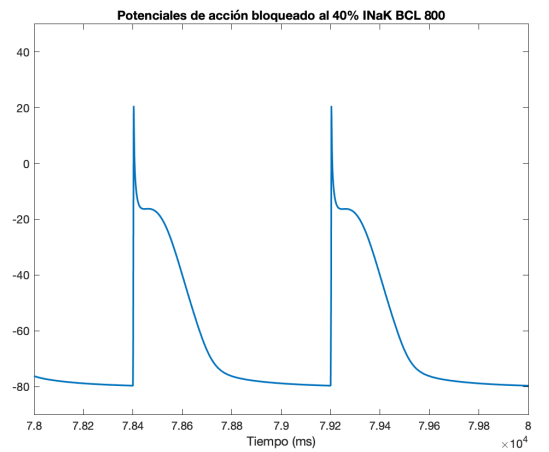
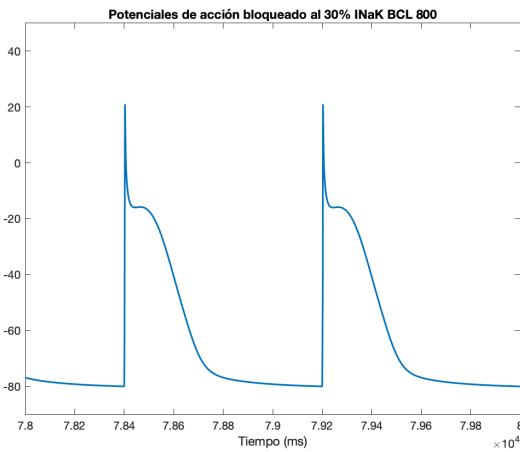
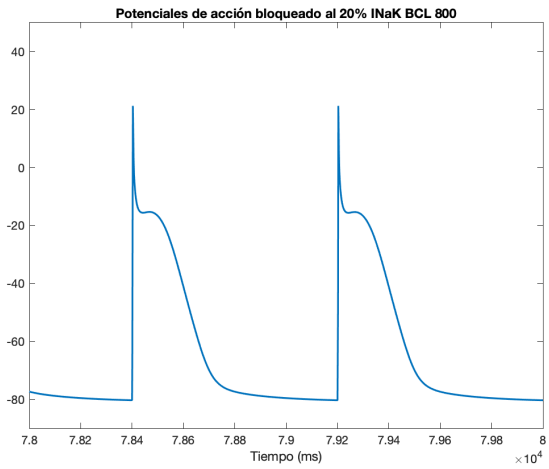
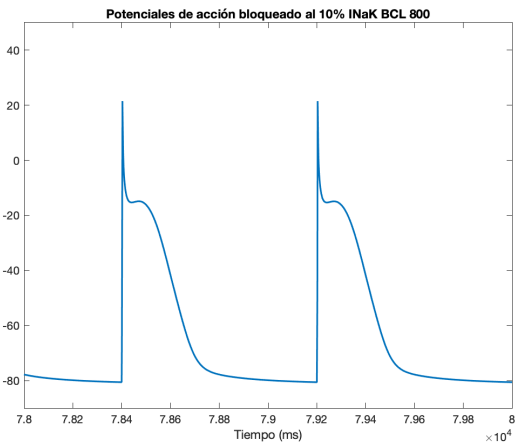


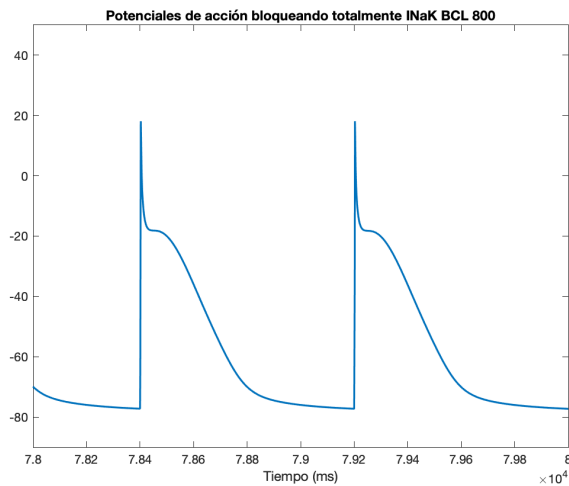
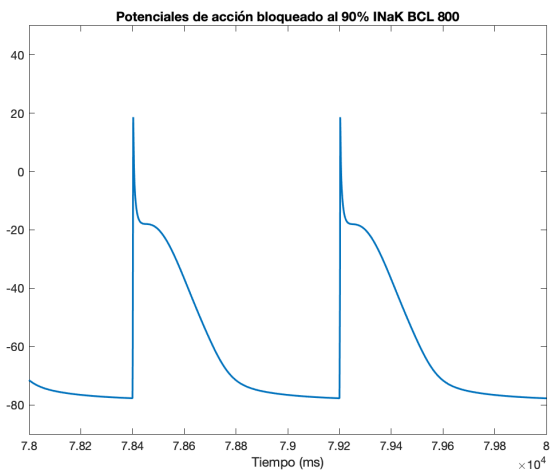
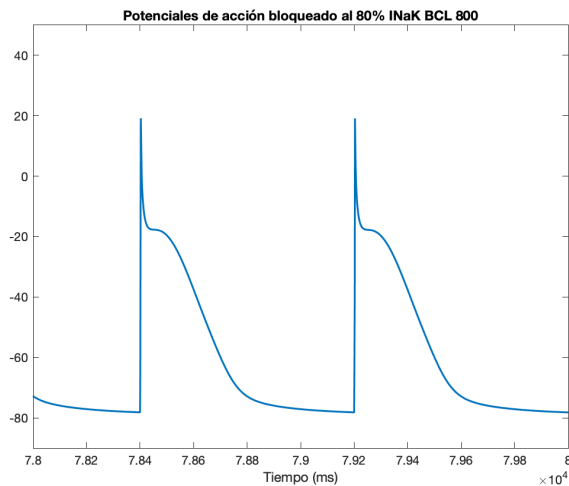
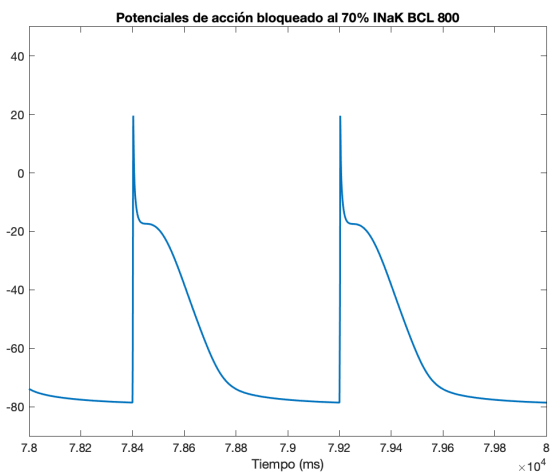
# INaK BCL 500



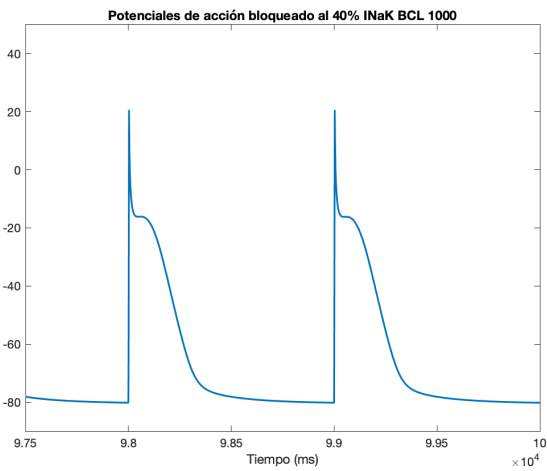
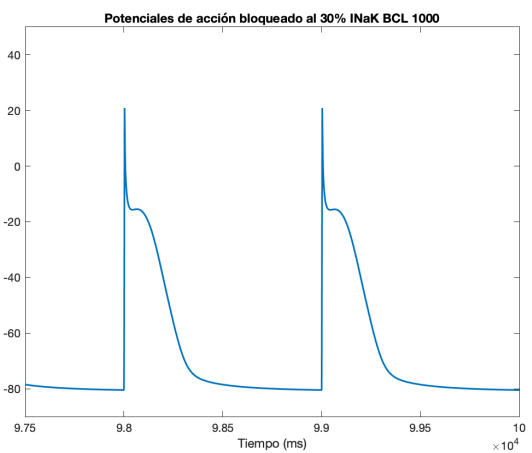
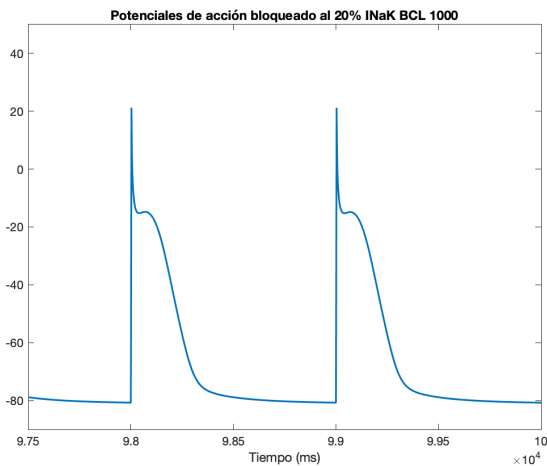
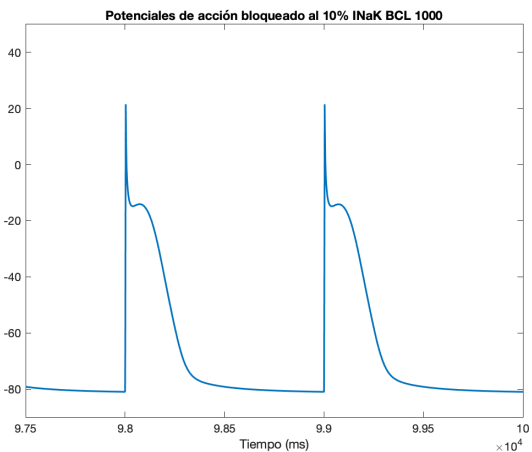


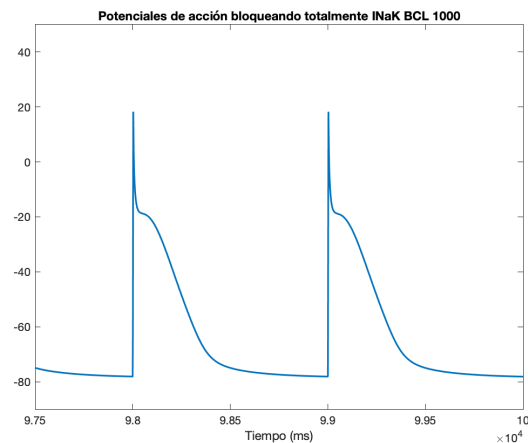
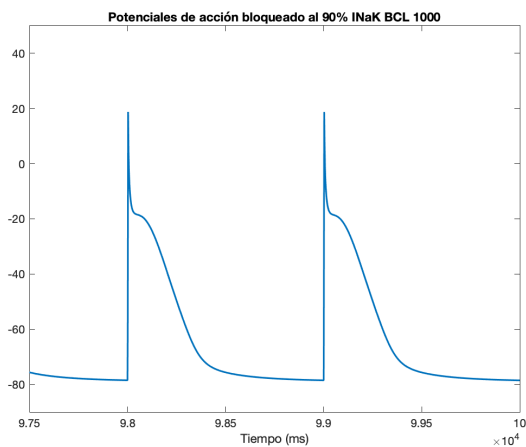
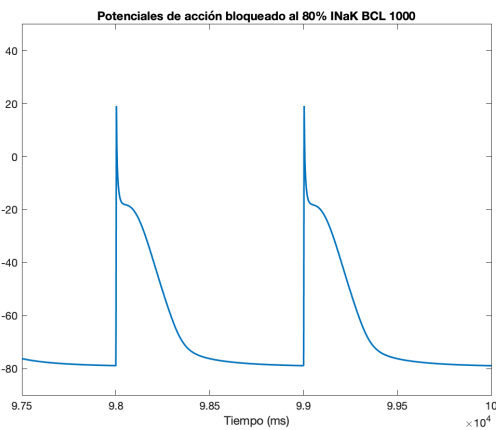
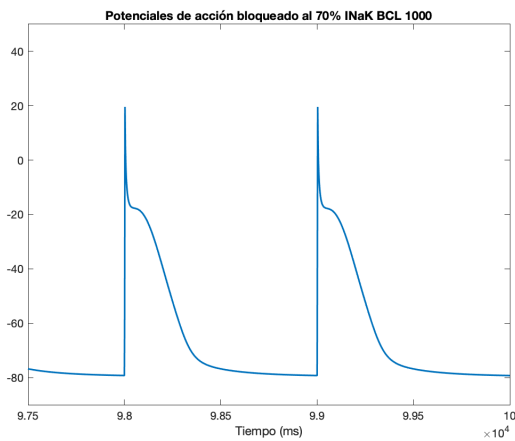
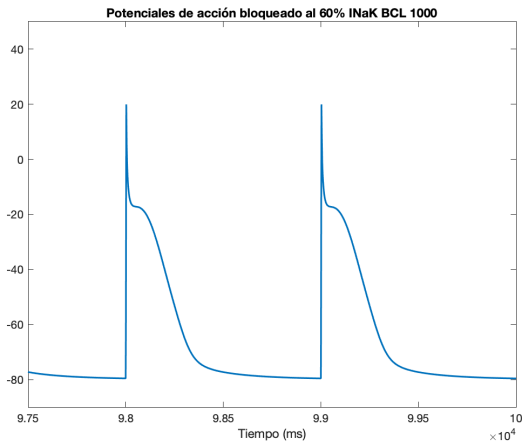
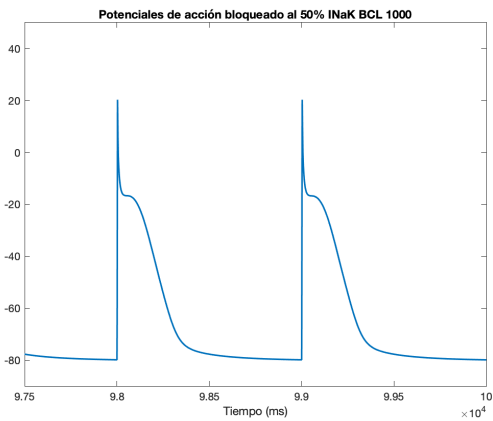
### INaK BCL 800



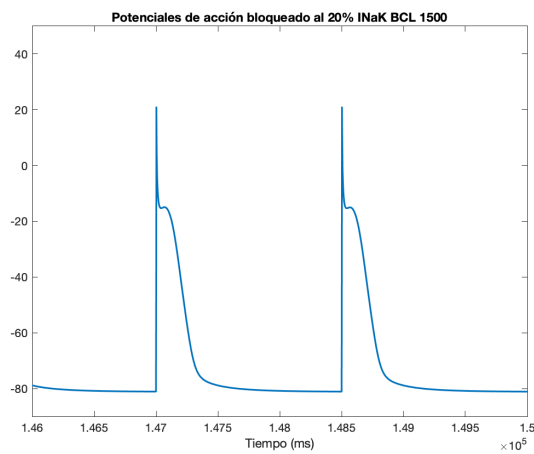
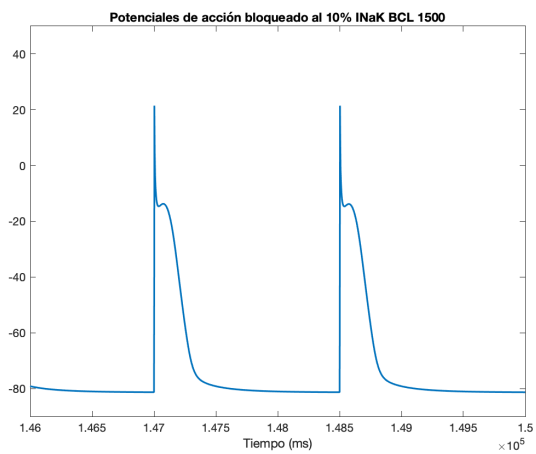


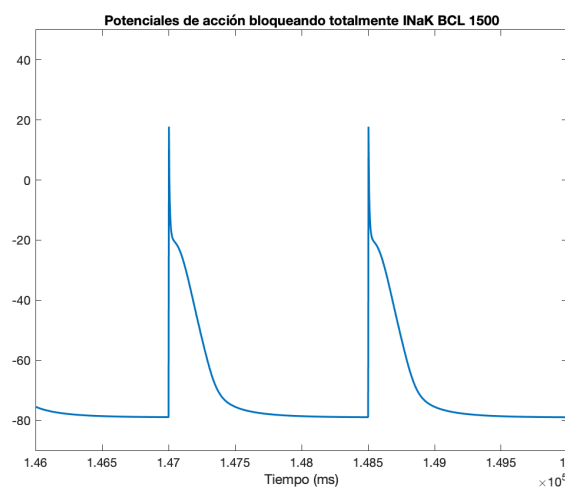
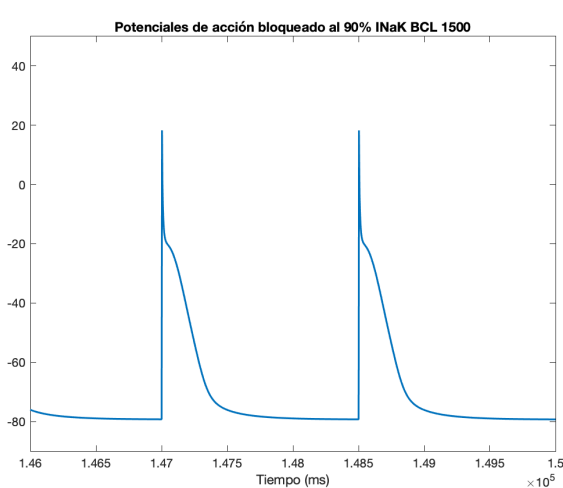
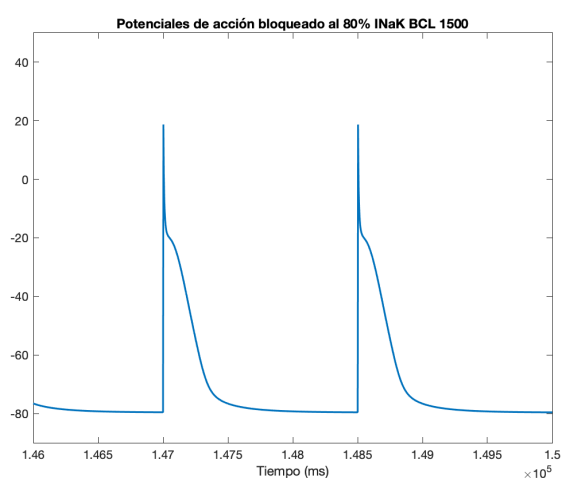
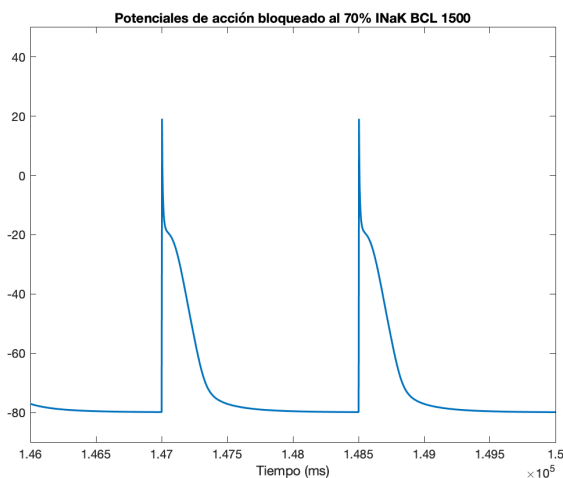
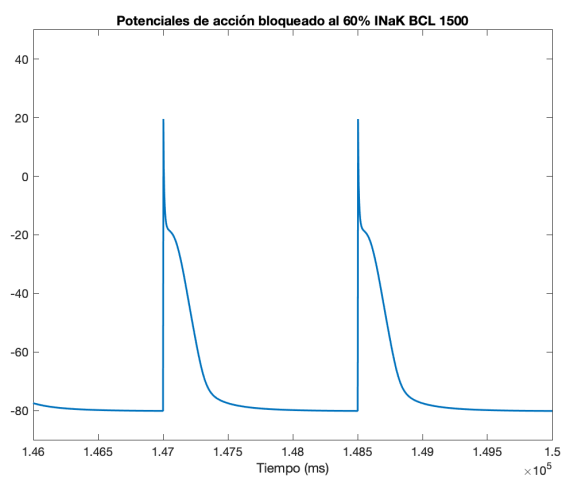
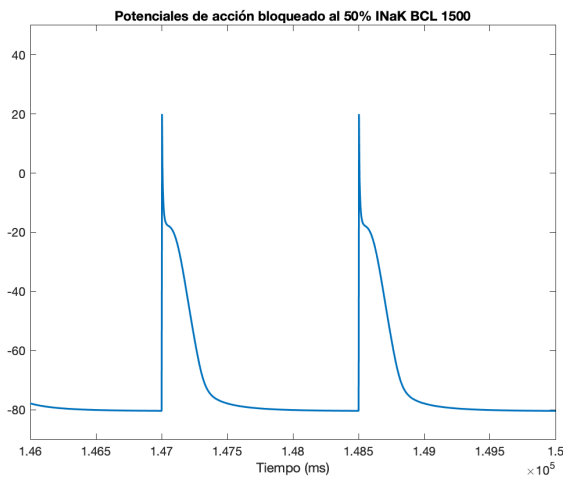
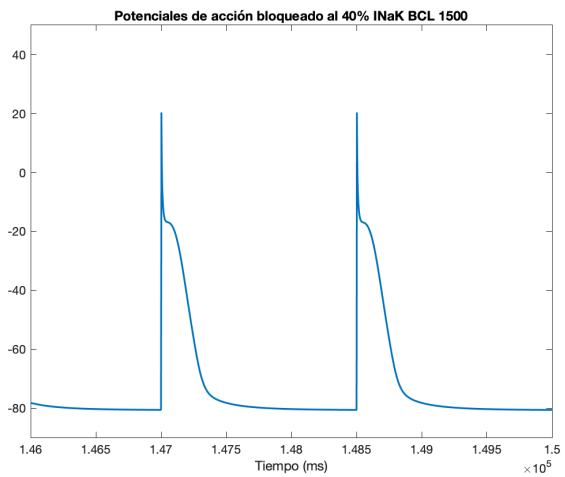
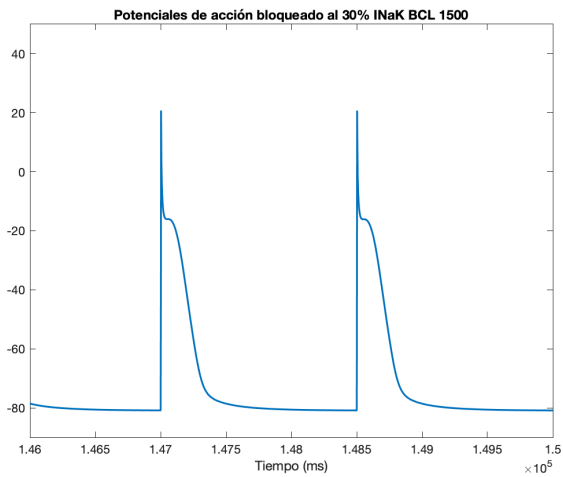
### INaK BCL 1000



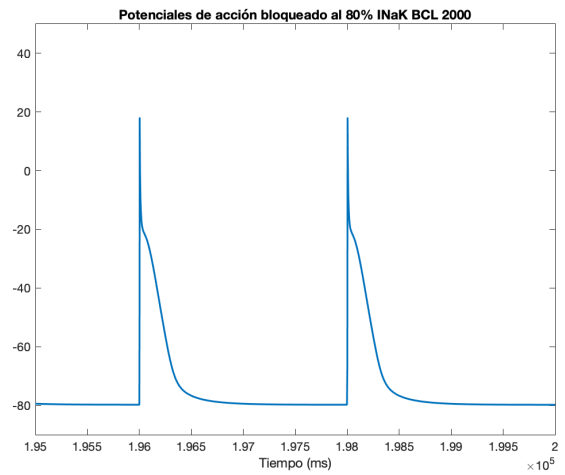
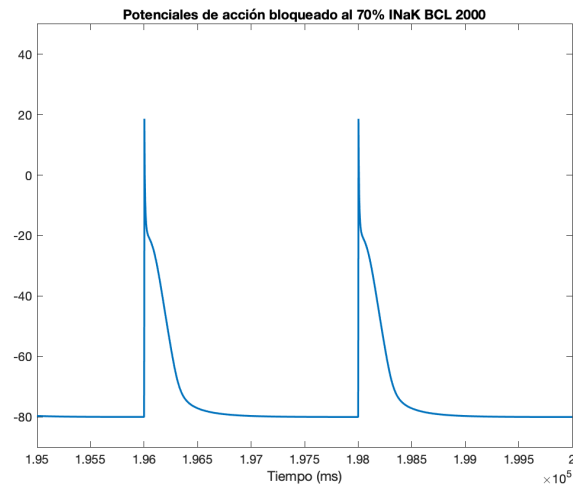
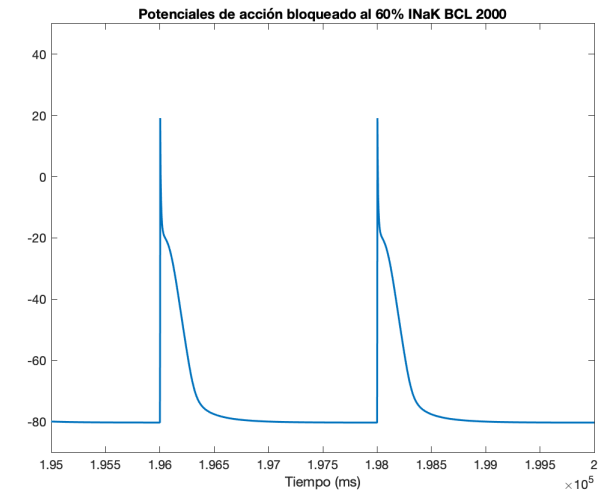
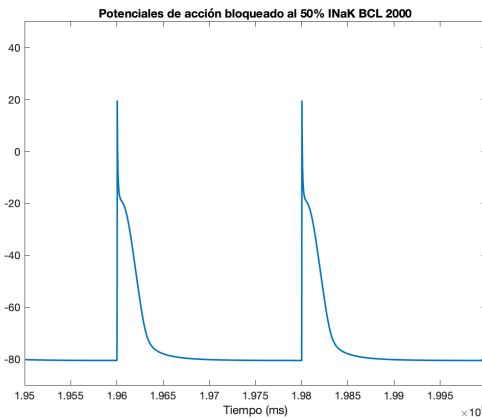
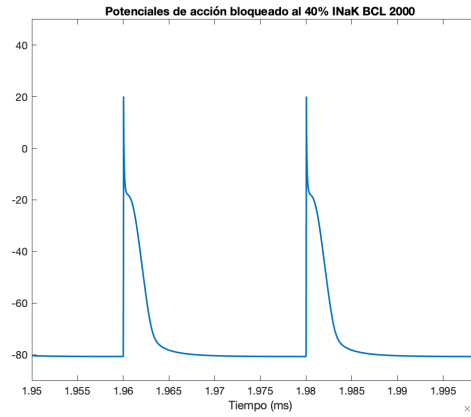
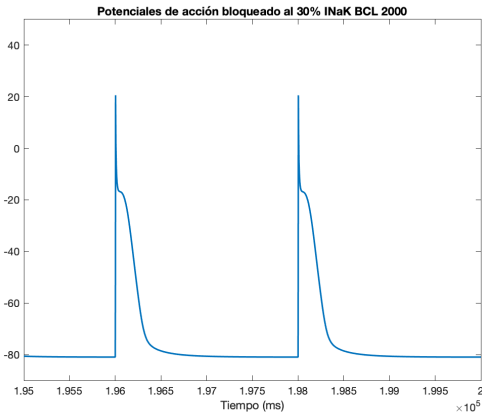
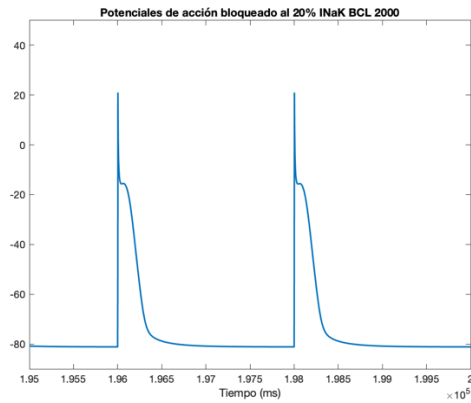
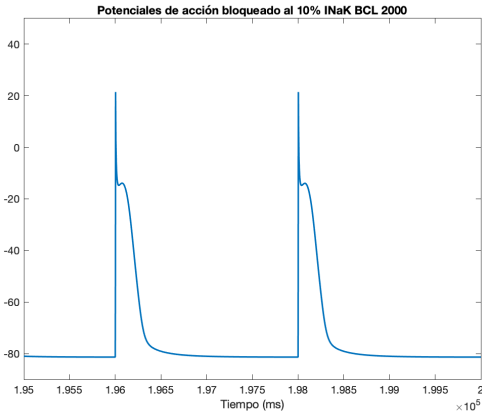


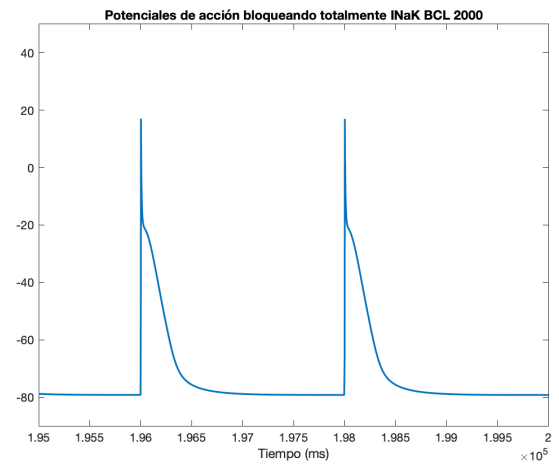
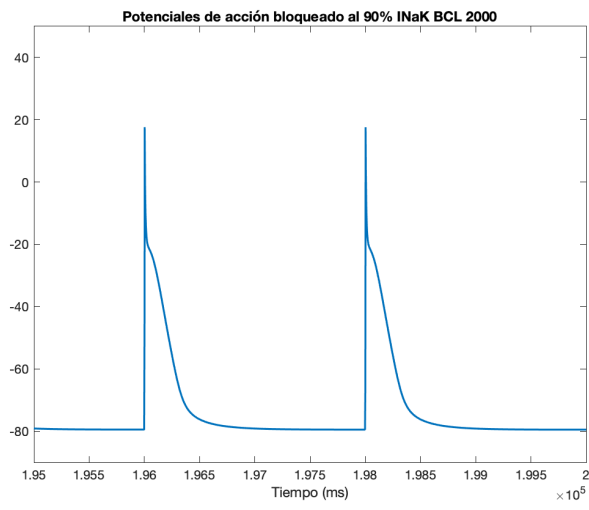
### INaK BCL 1500



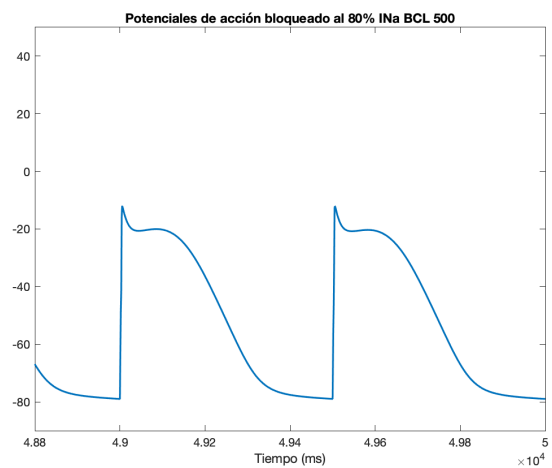
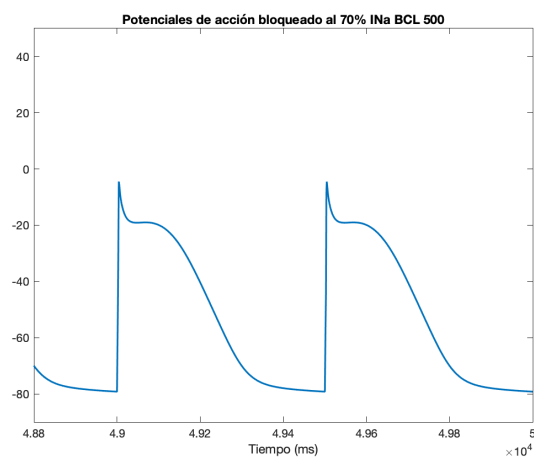
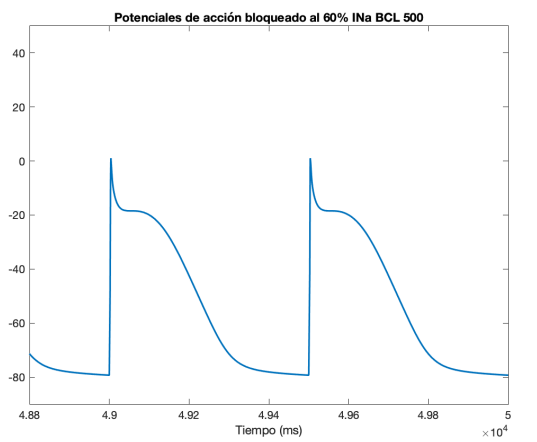
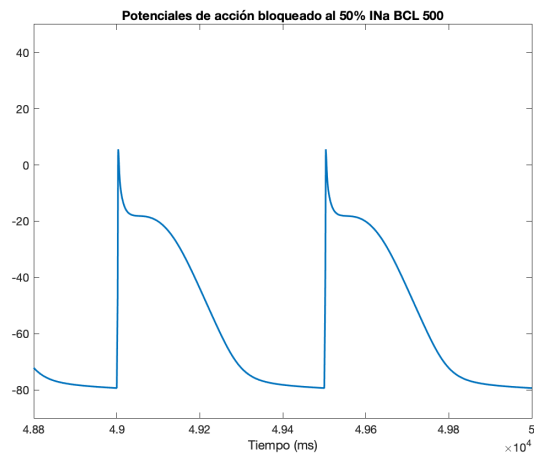
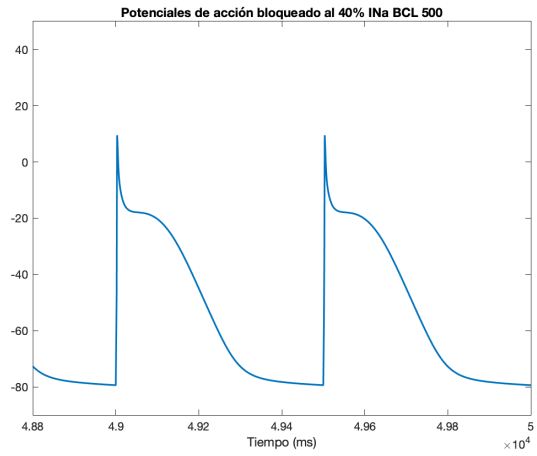
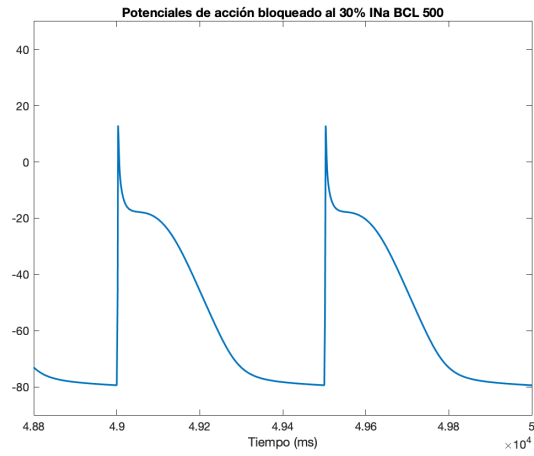
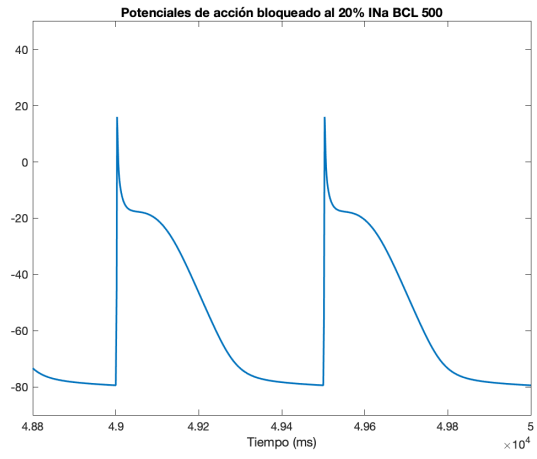
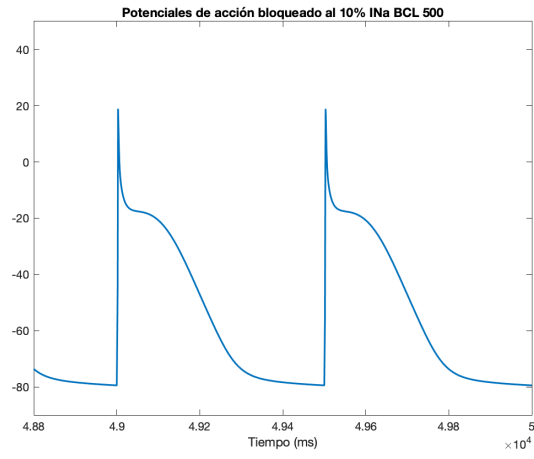


# INaK BCL 2000

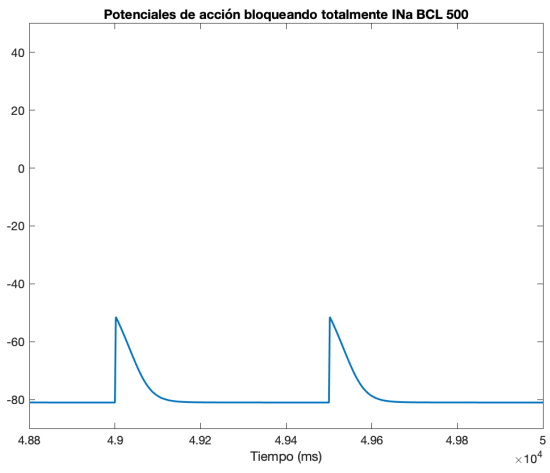
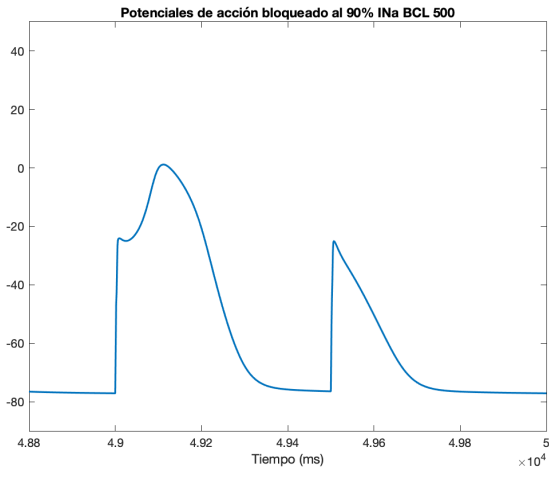




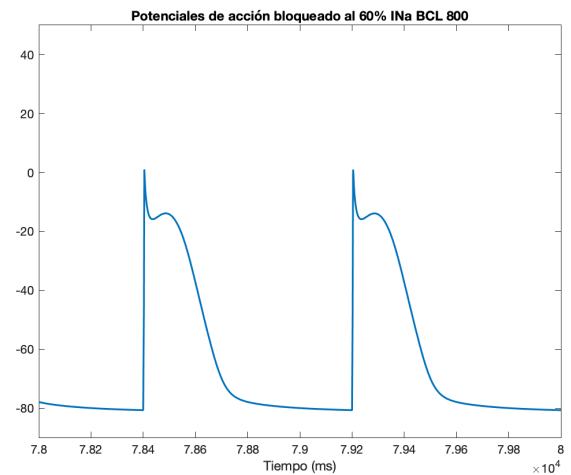
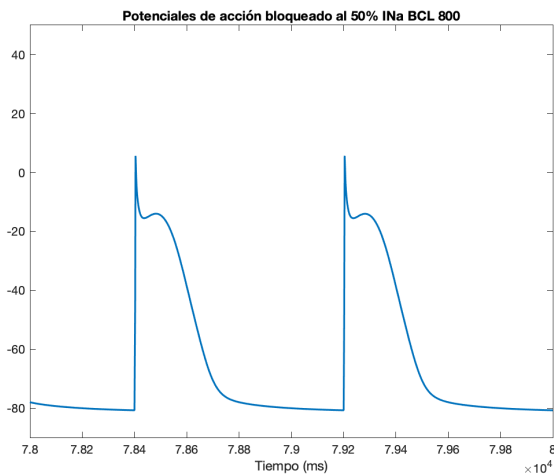
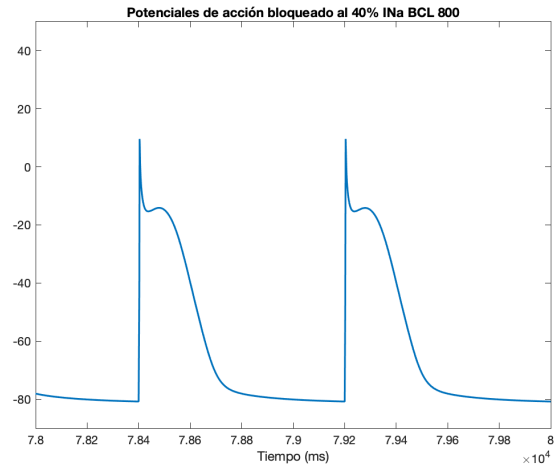
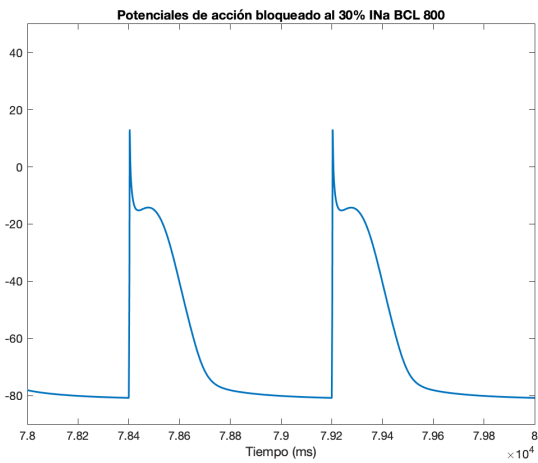
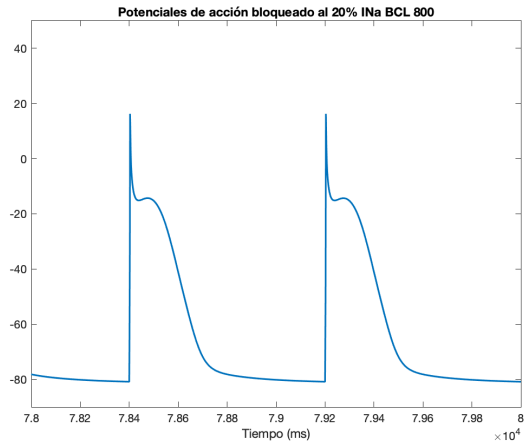
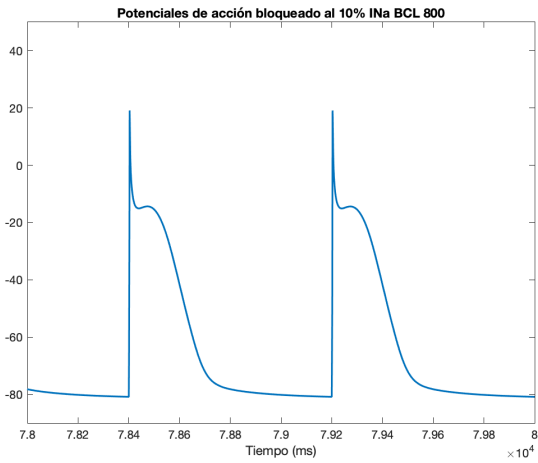
## INa BCL 500

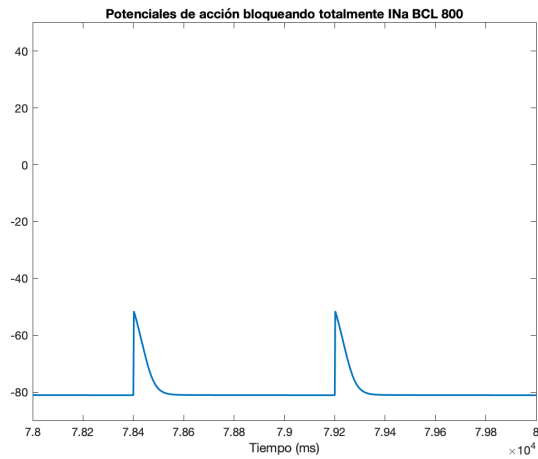
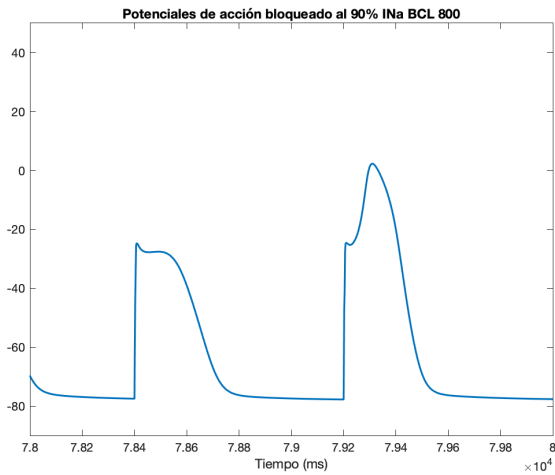
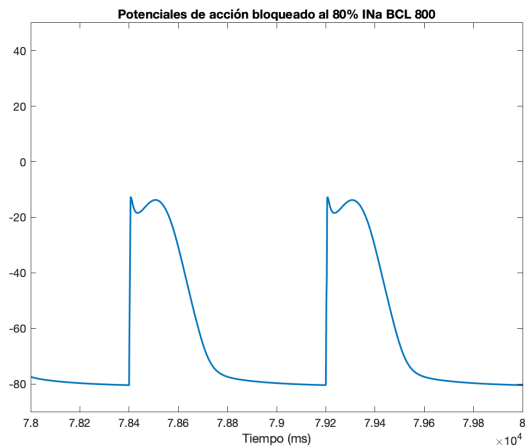
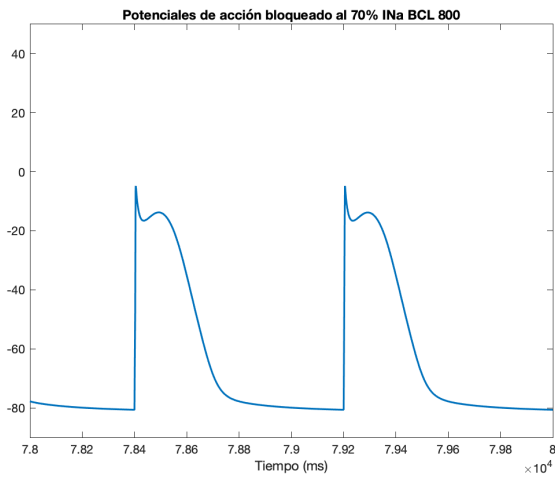




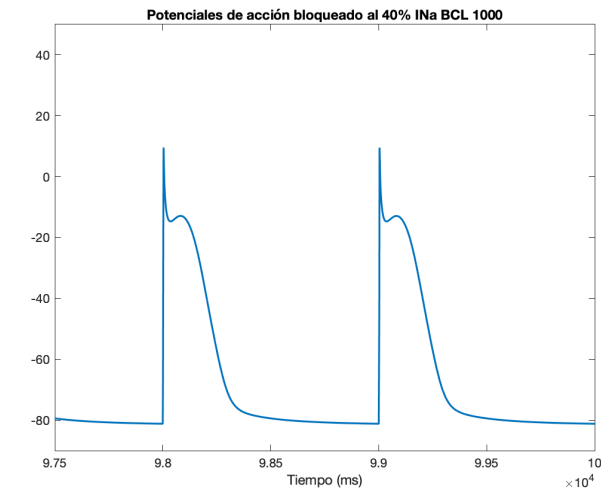
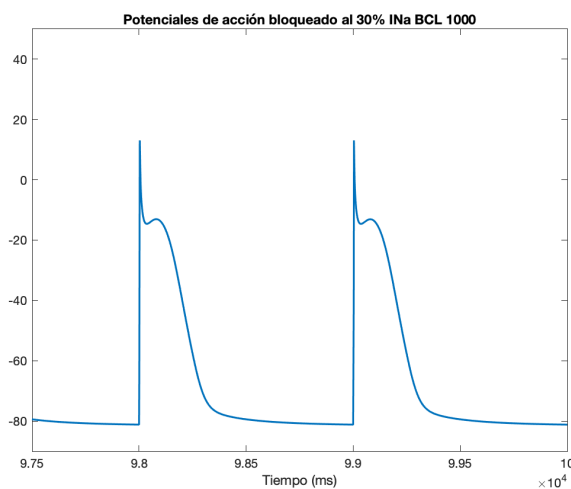
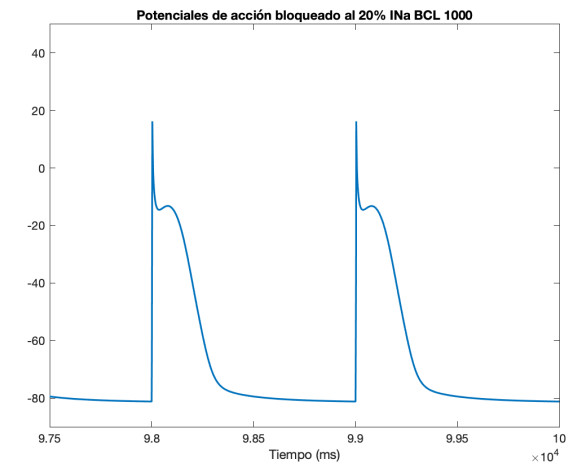
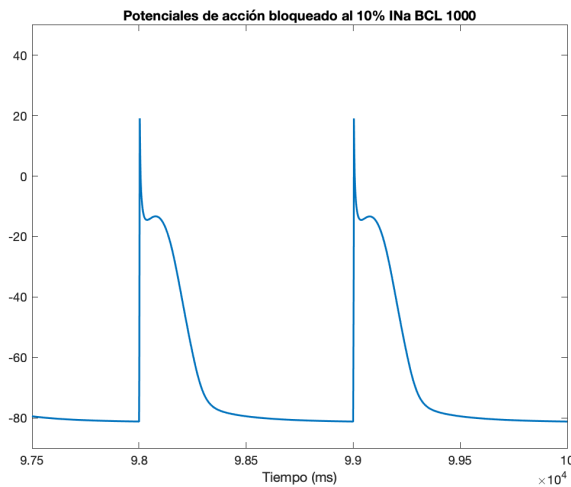


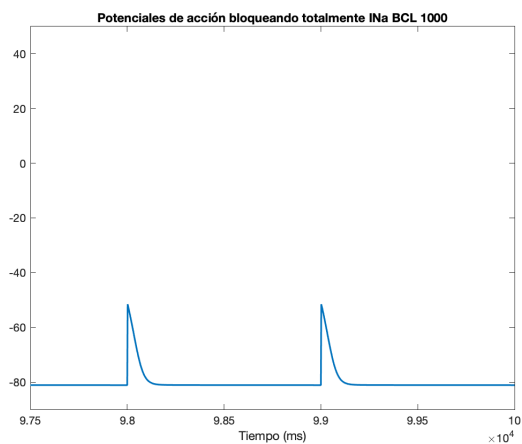
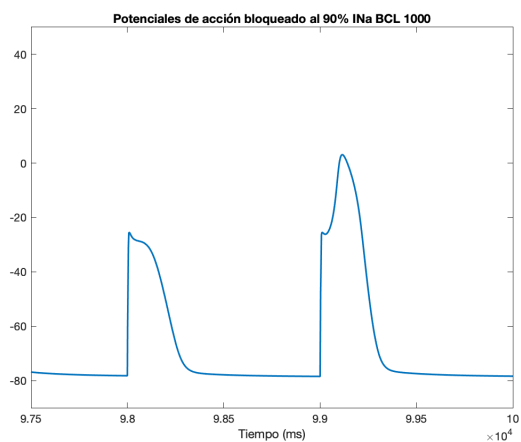
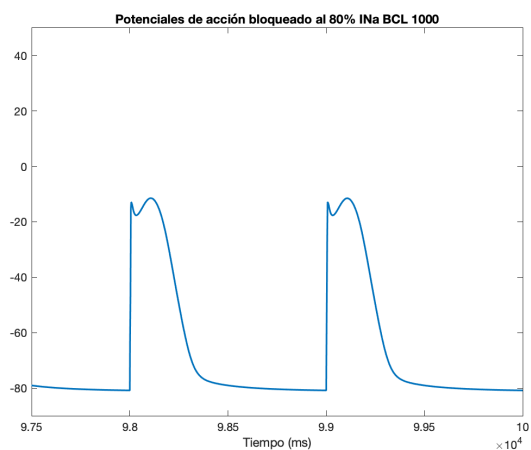
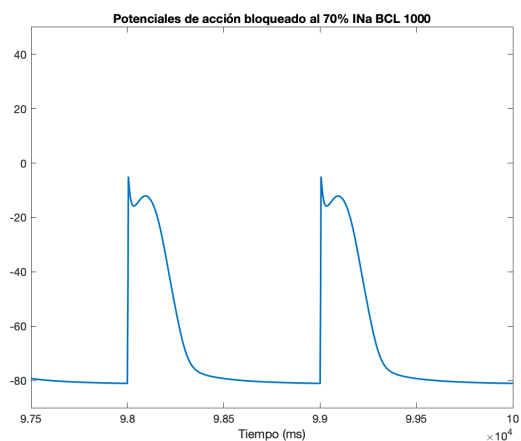
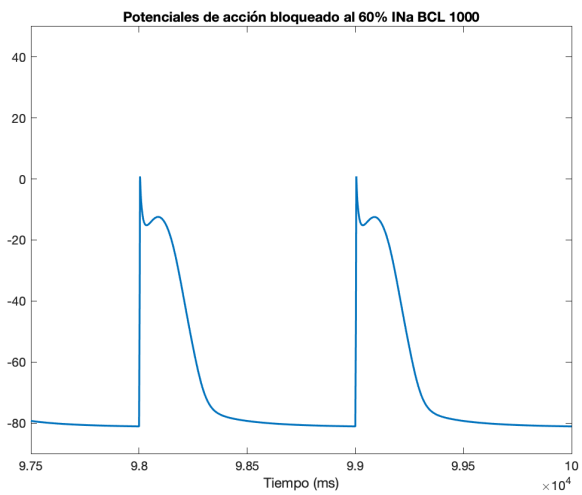
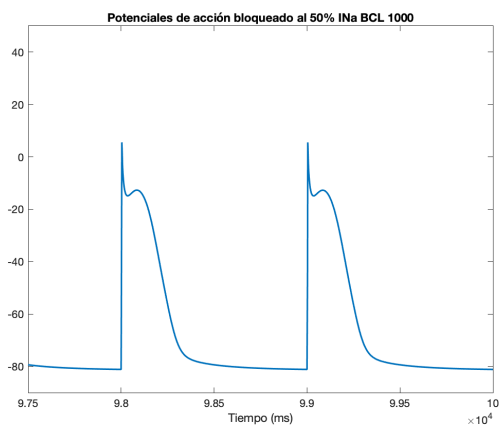
### INa BCL 800



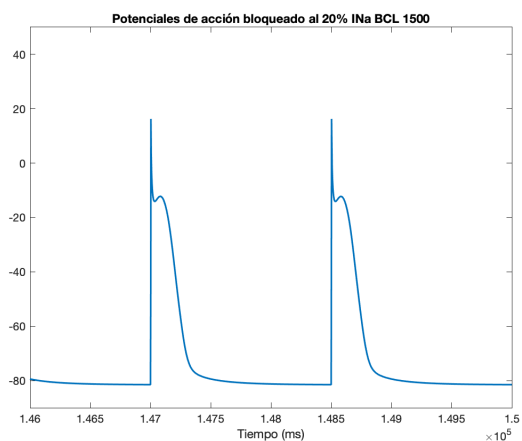
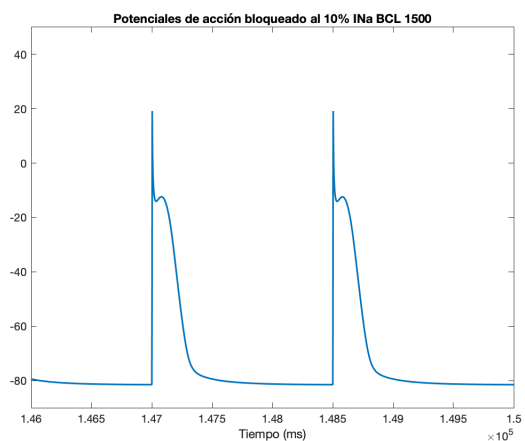


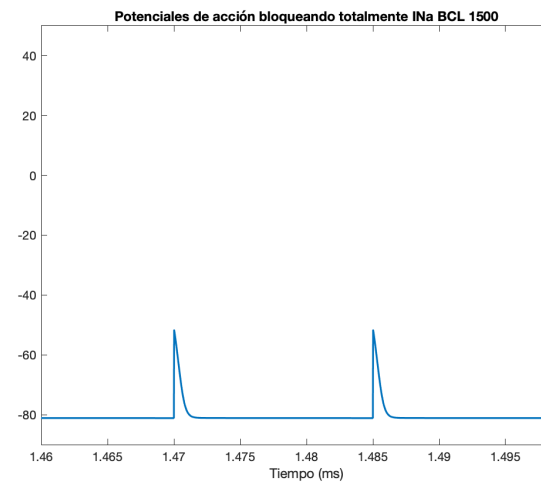
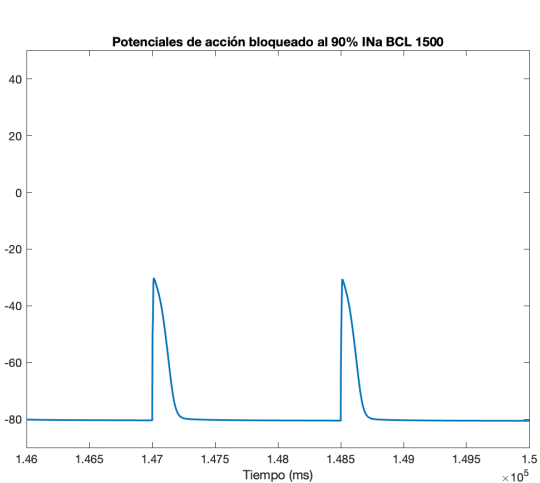
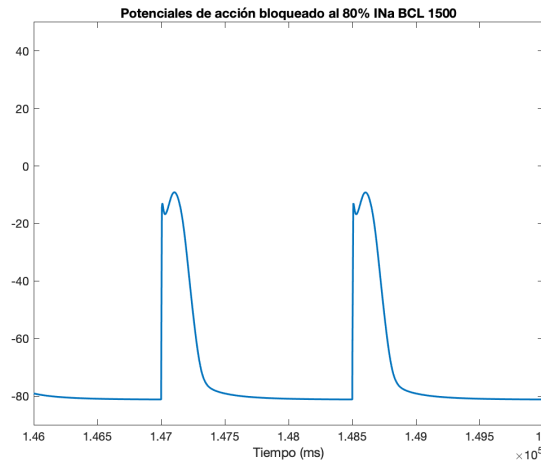
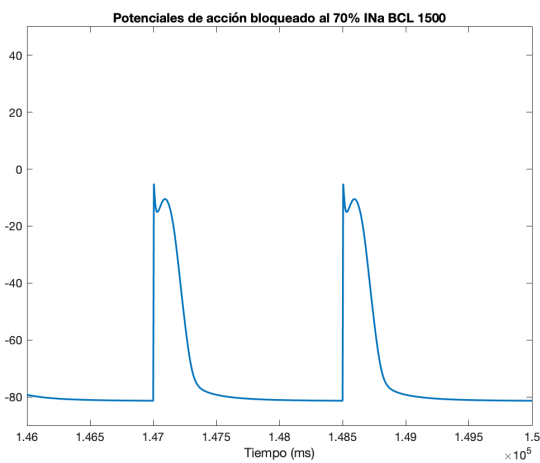
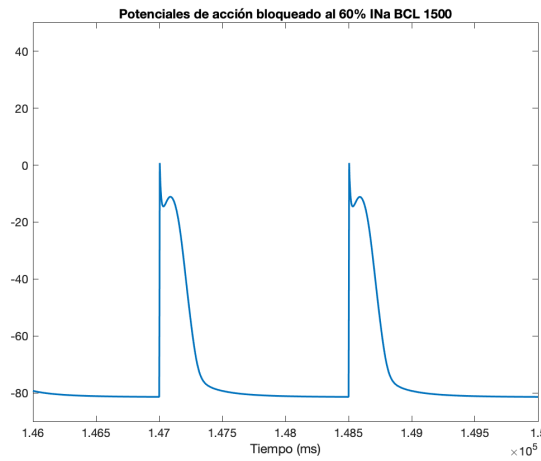
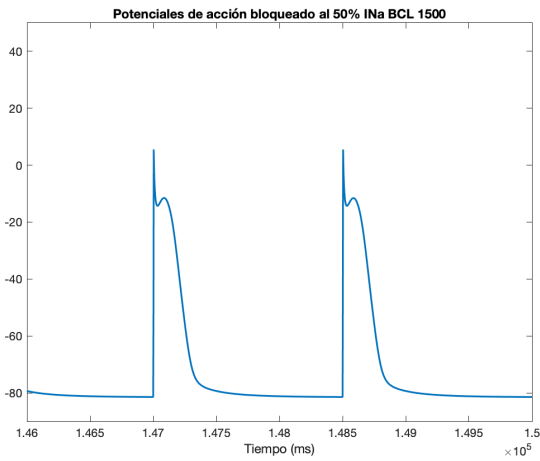
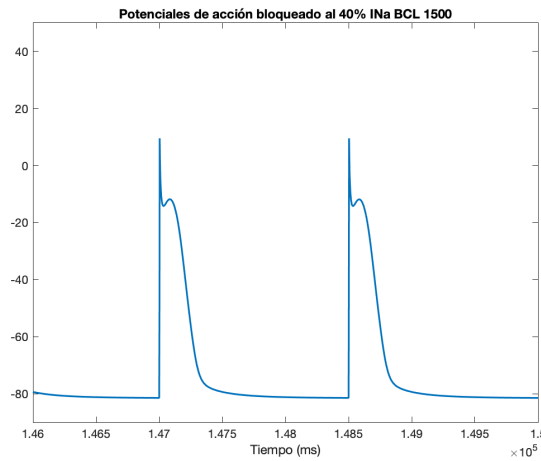
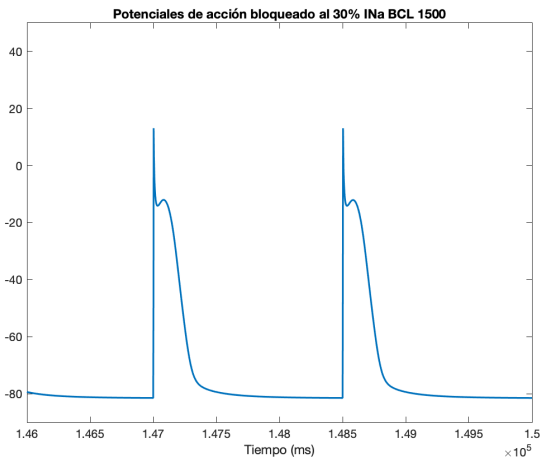
INa BCL 1000



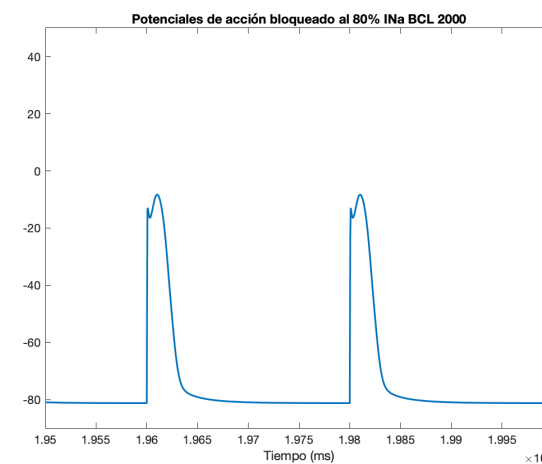
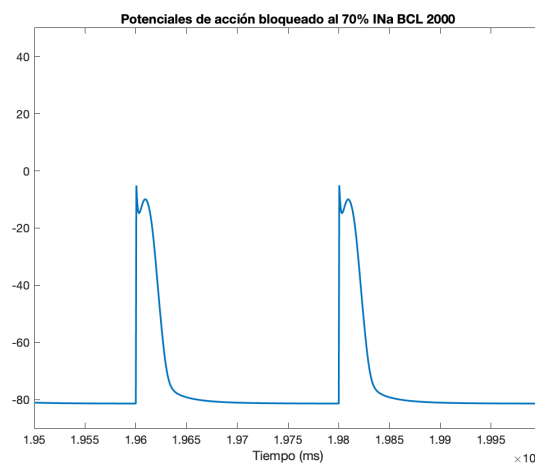
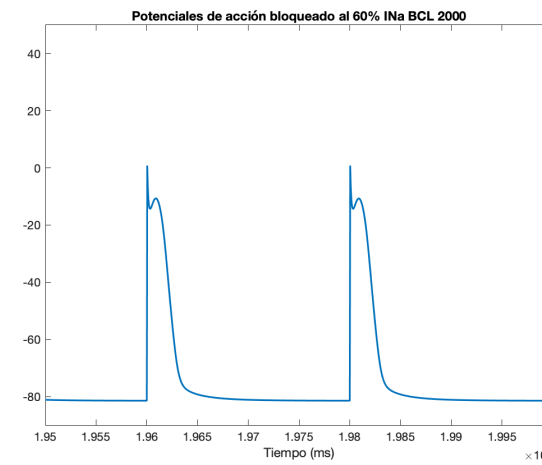
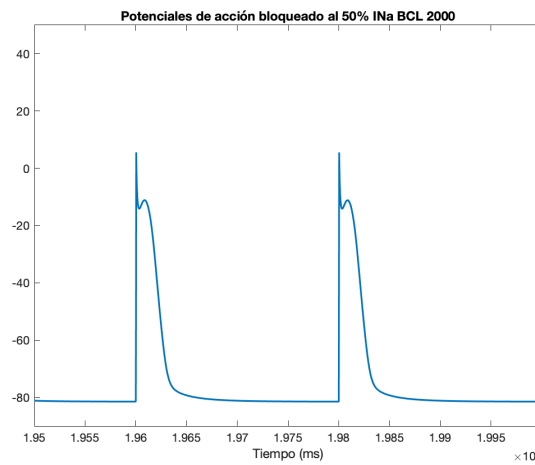
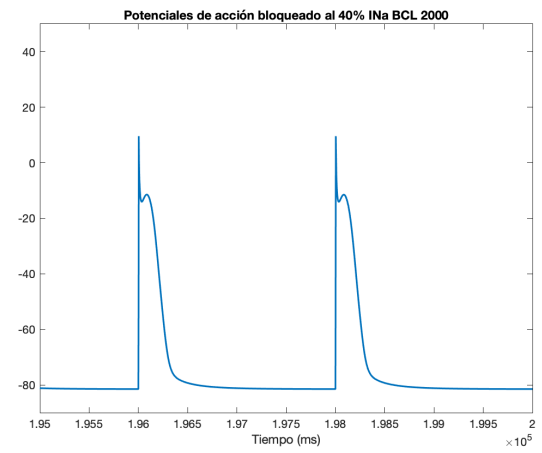
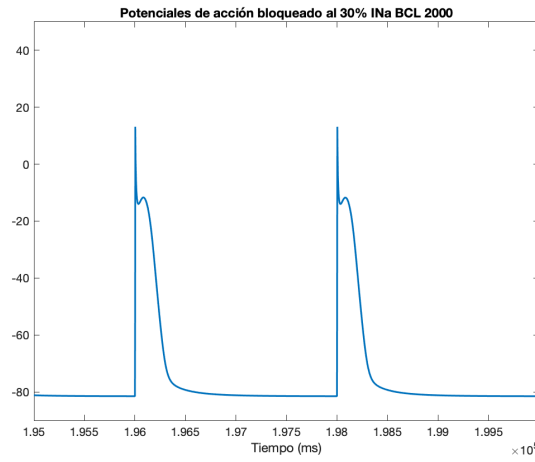
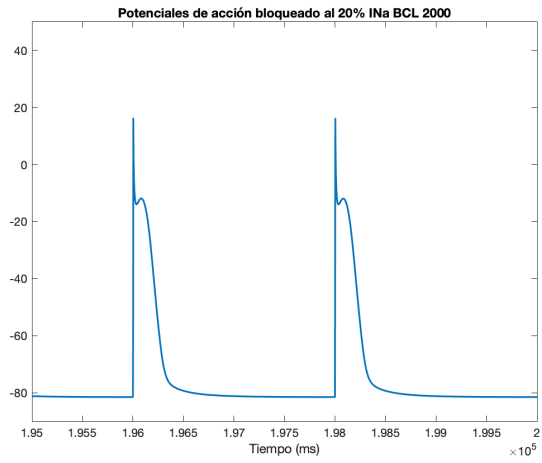
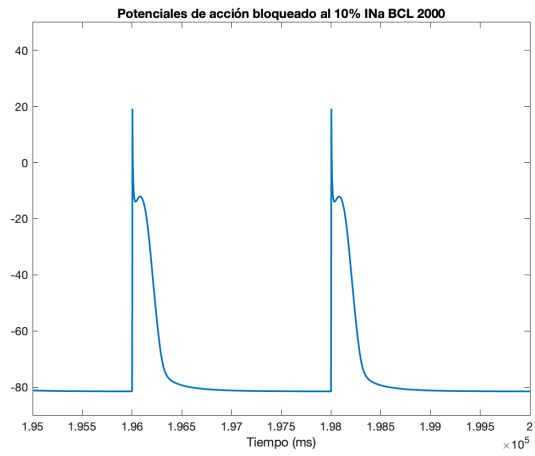


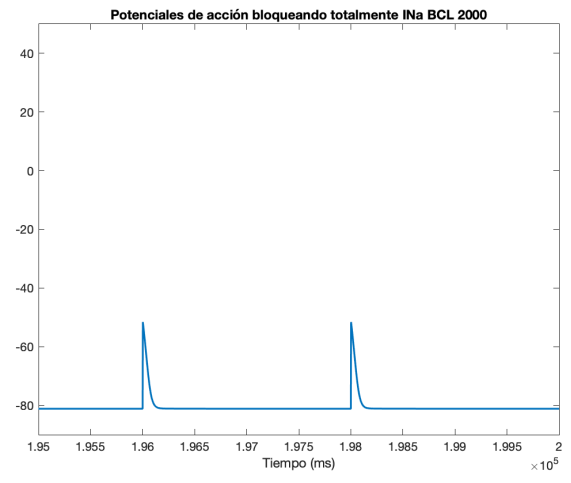
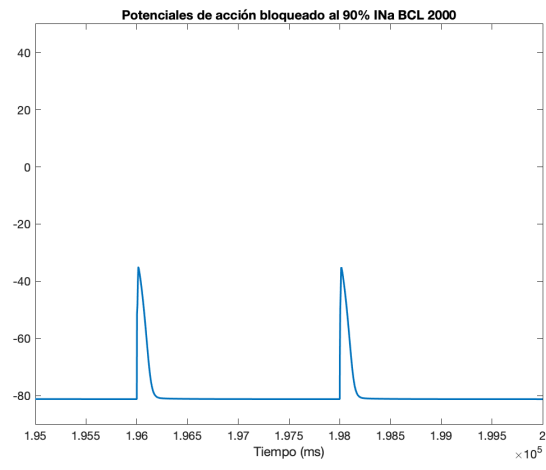
INa BCL 1500



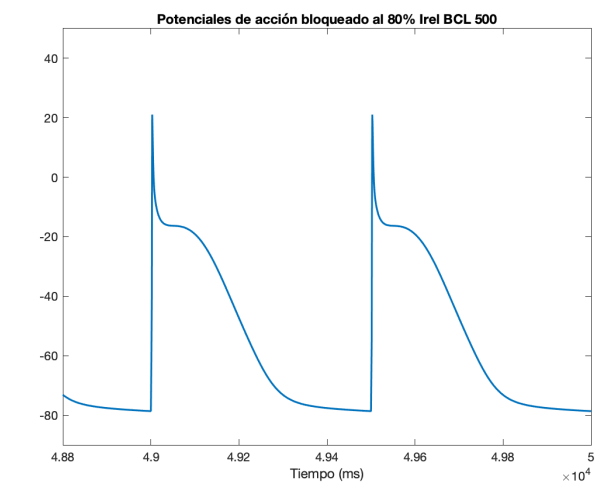
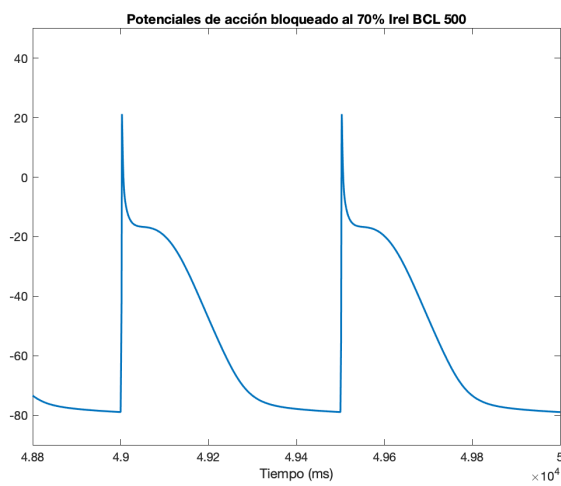
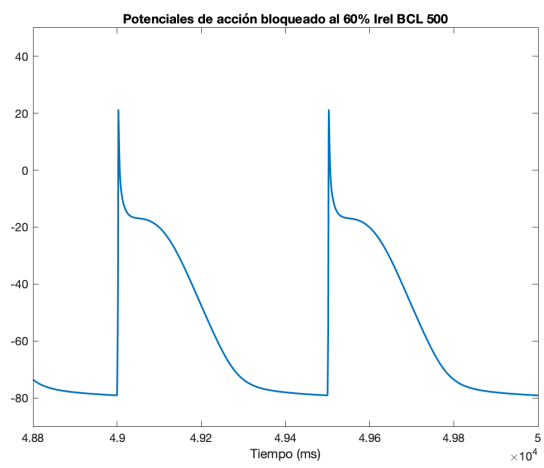
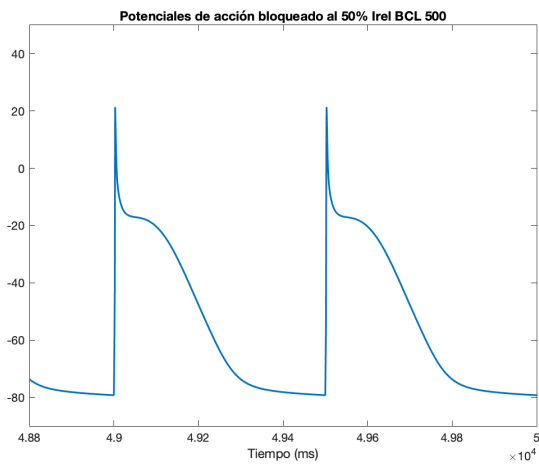
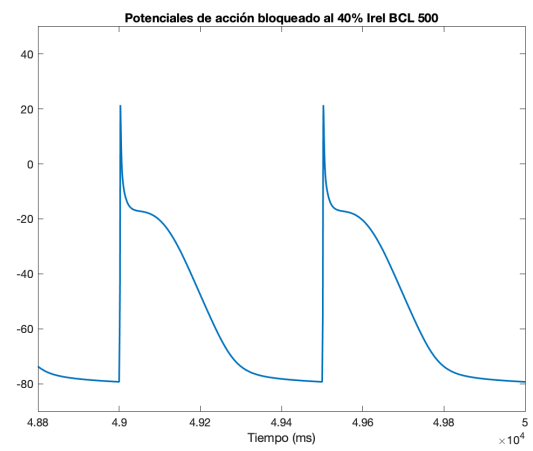
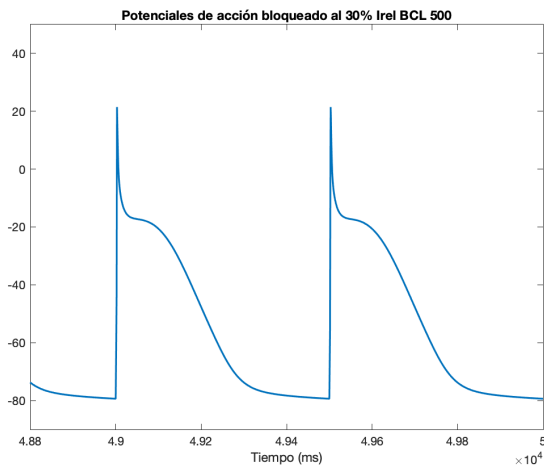
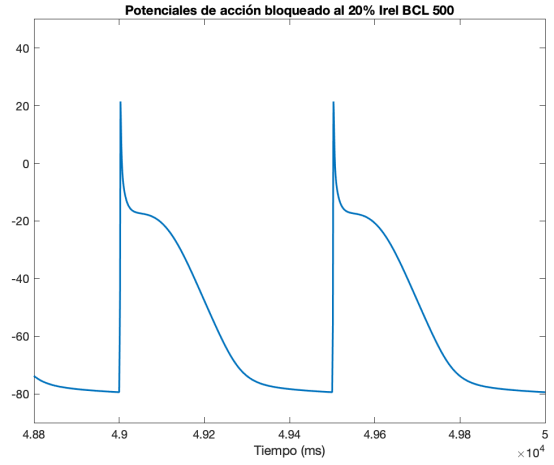
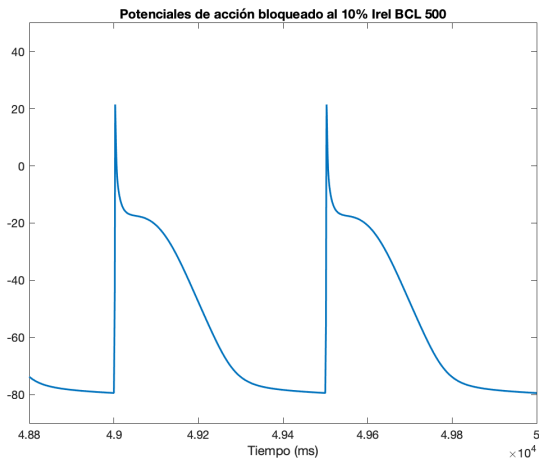


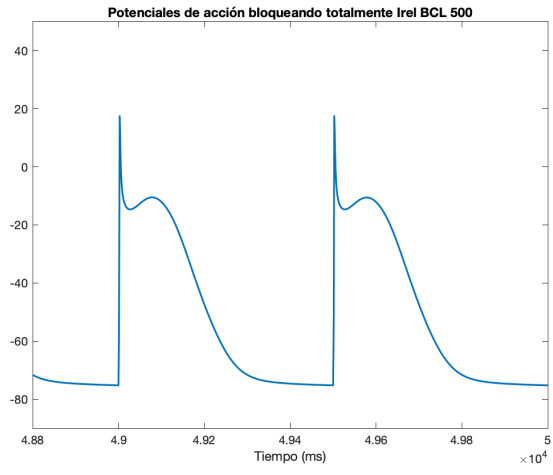
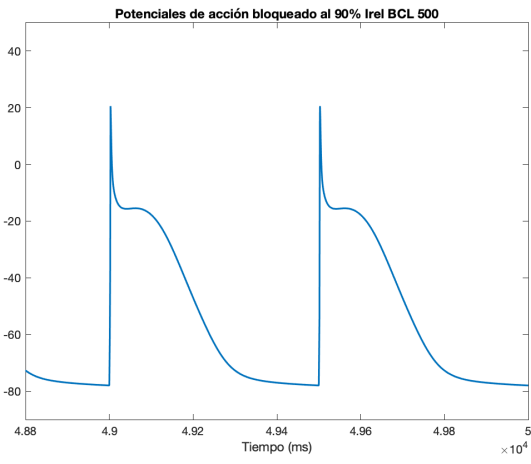
INa BCL 2000



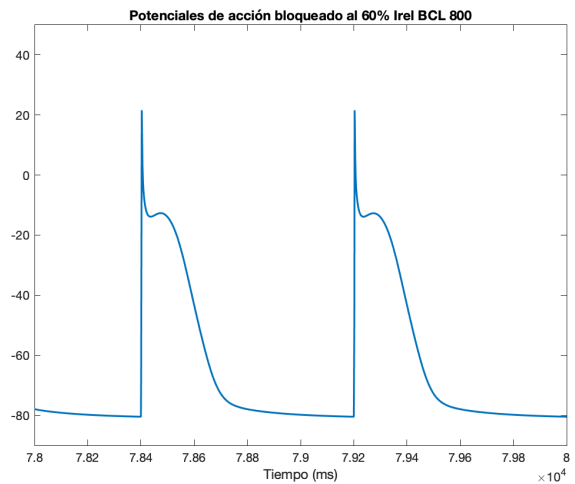
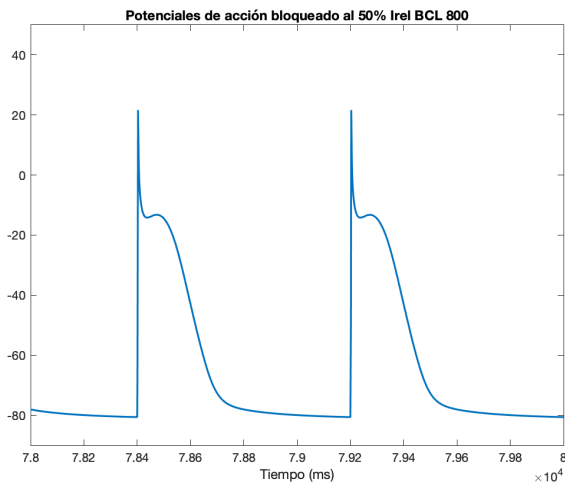
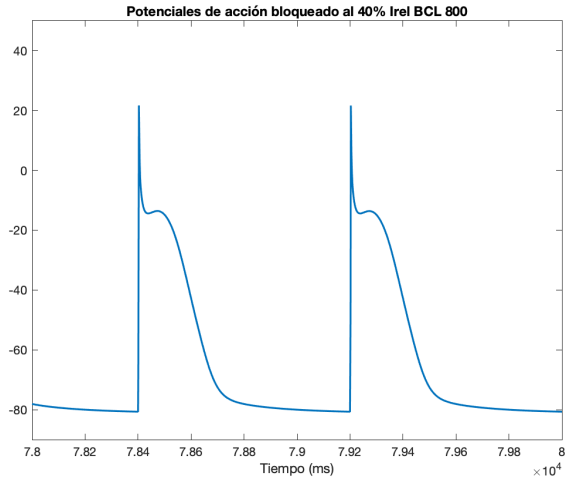
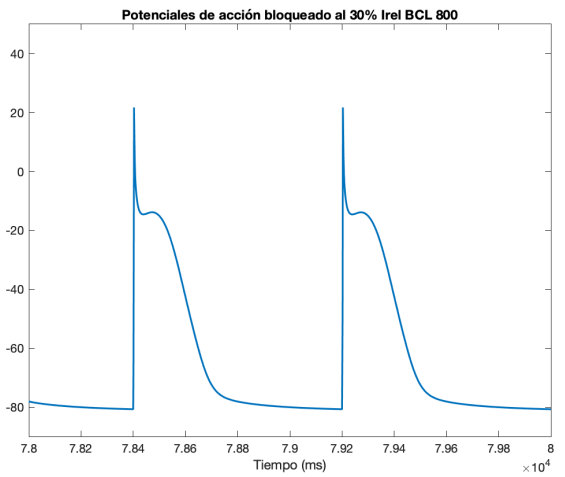
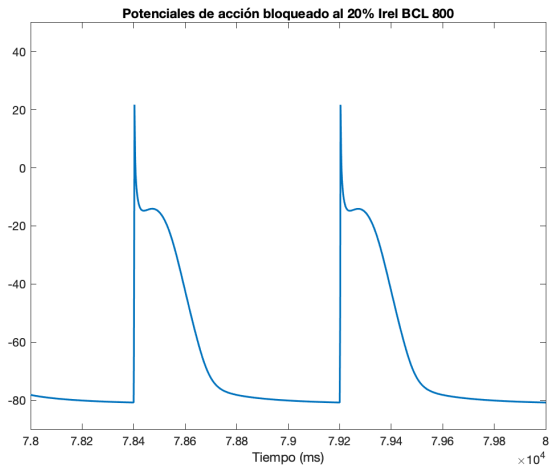
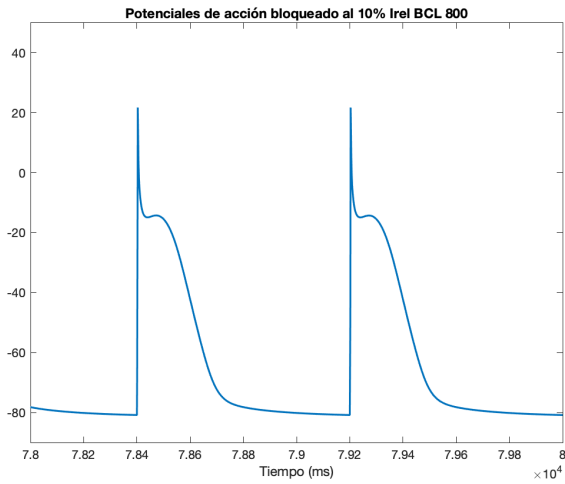


## Irel BCL 500

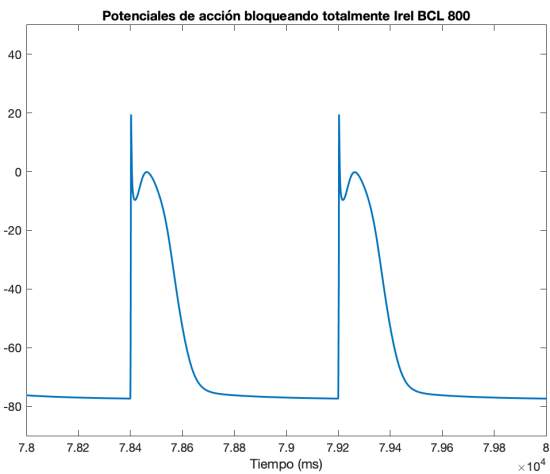
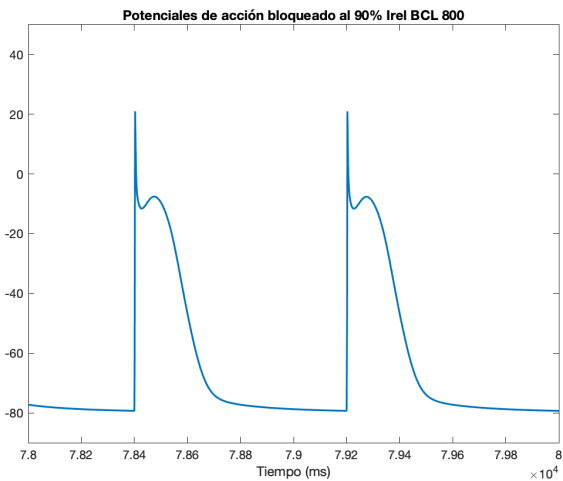
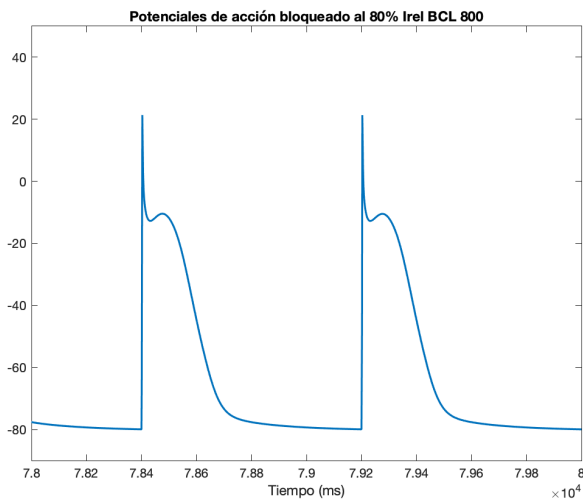
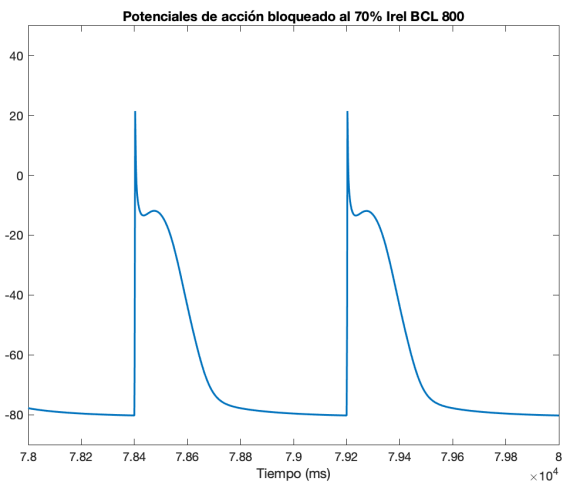




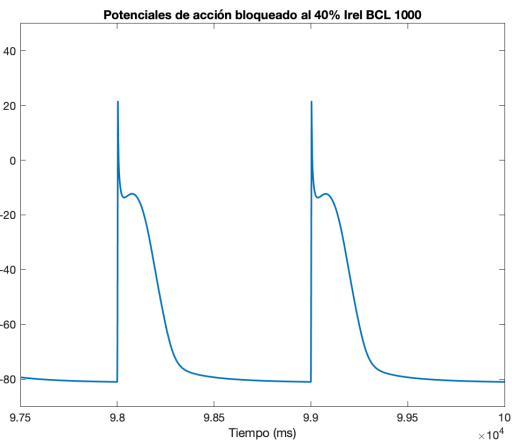
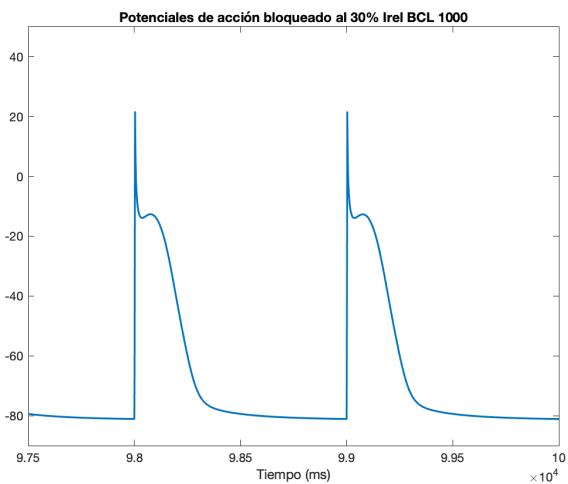
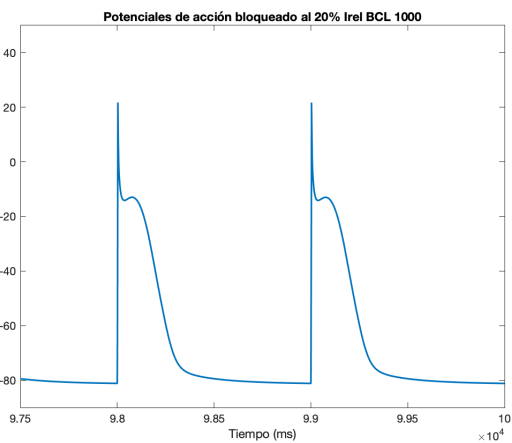
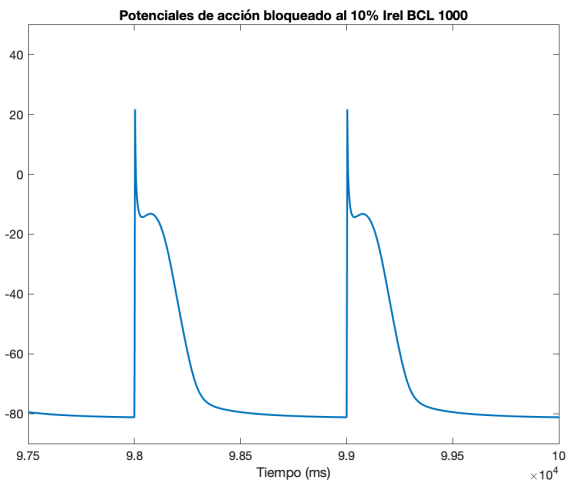
### Irel BCL 800

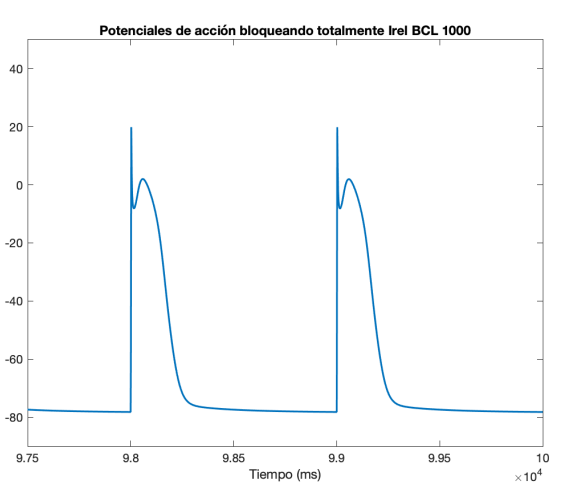
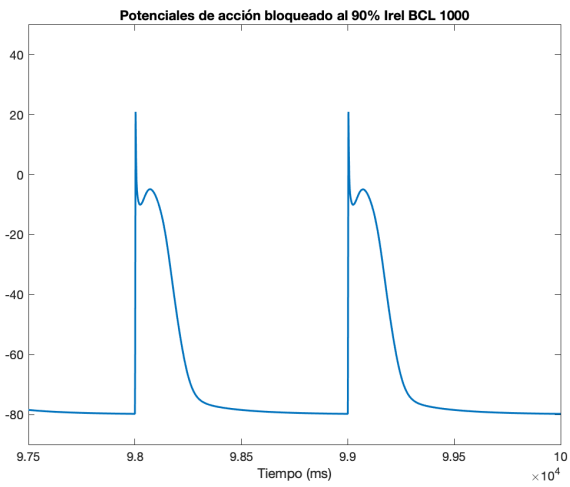
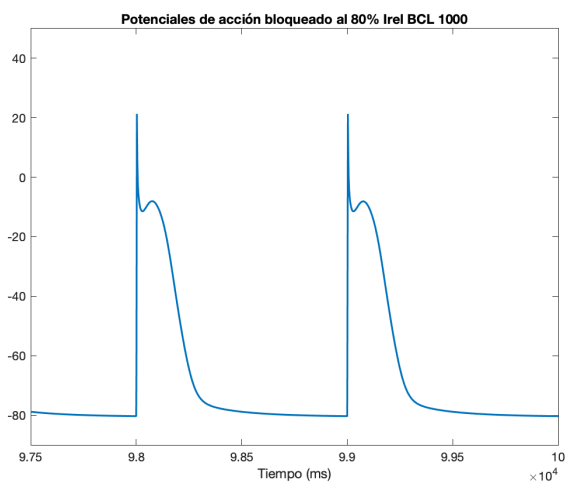
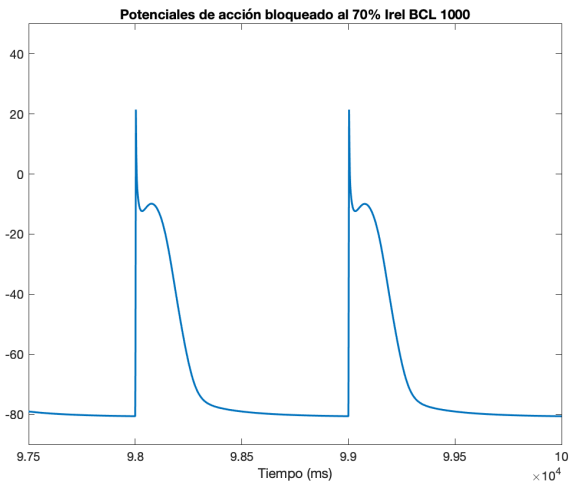
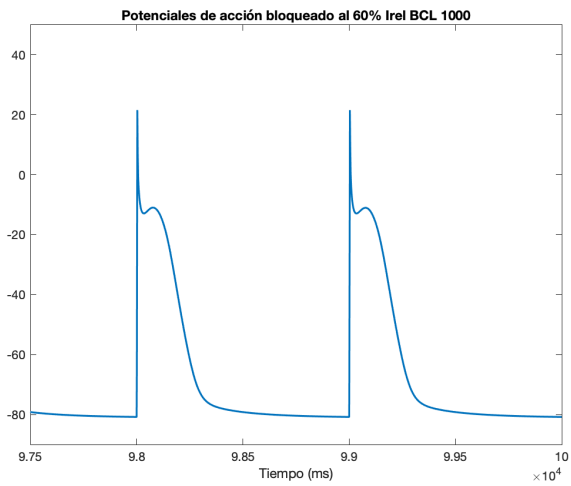
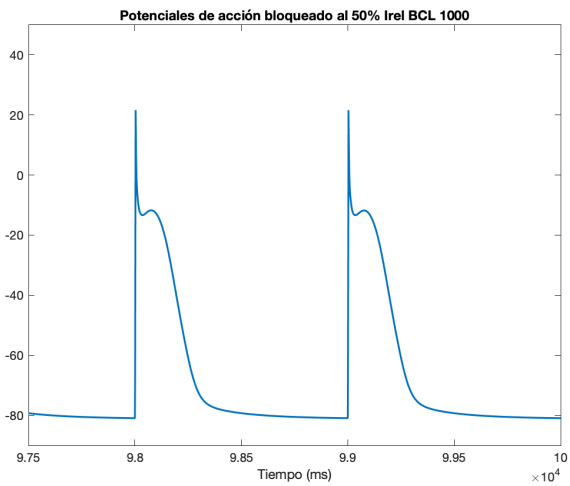




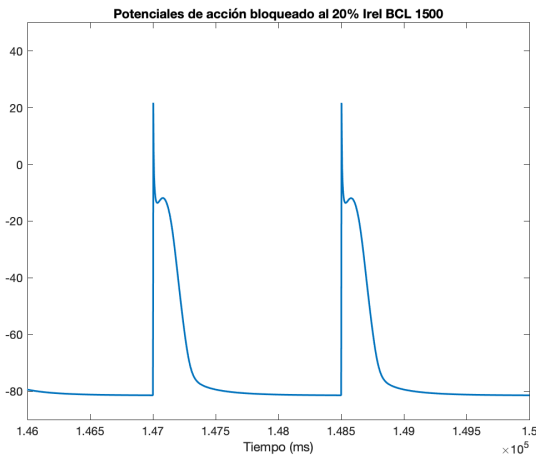
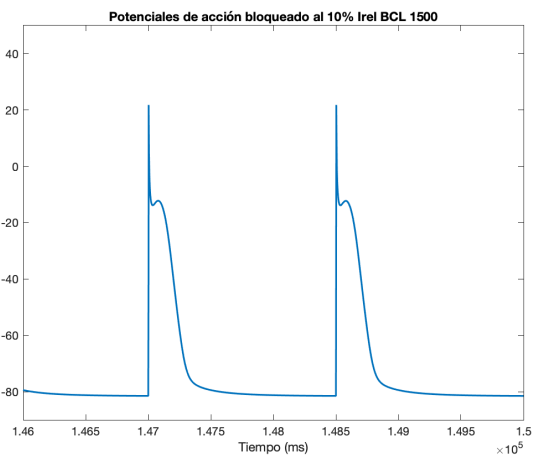


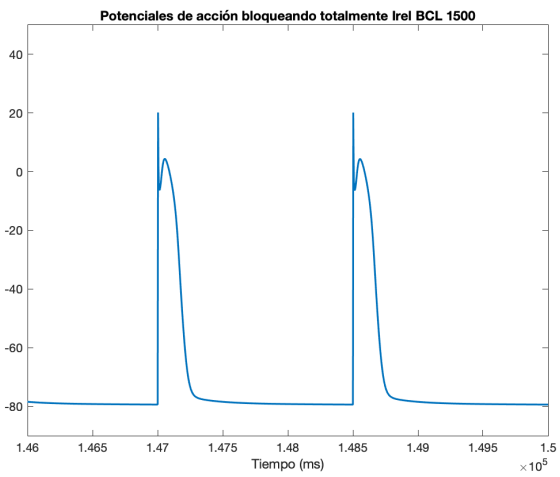
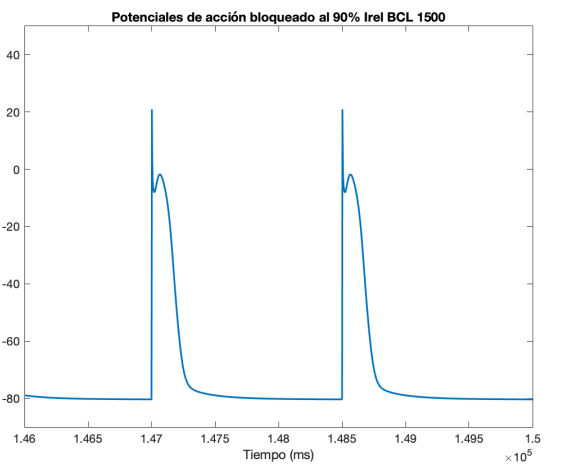
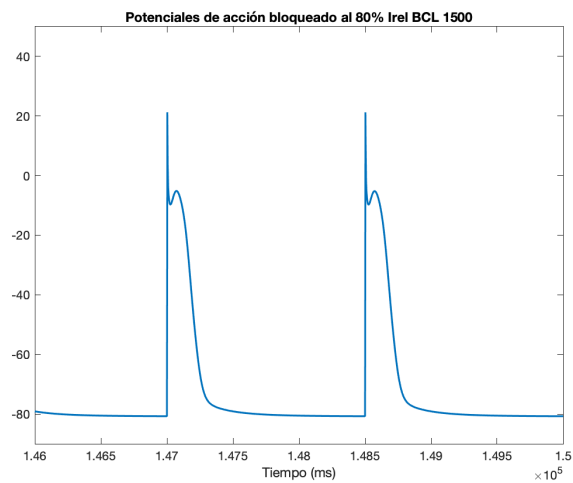
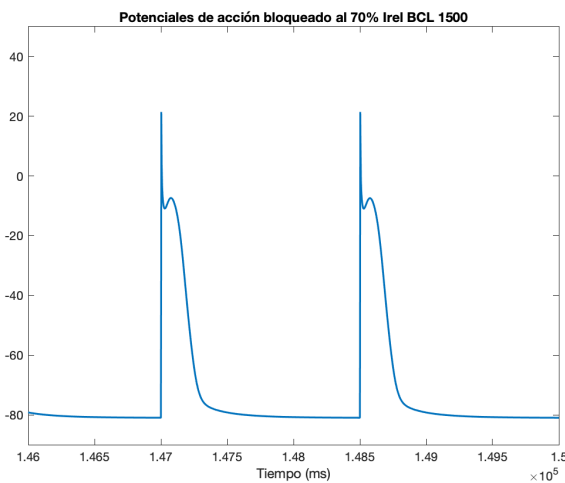
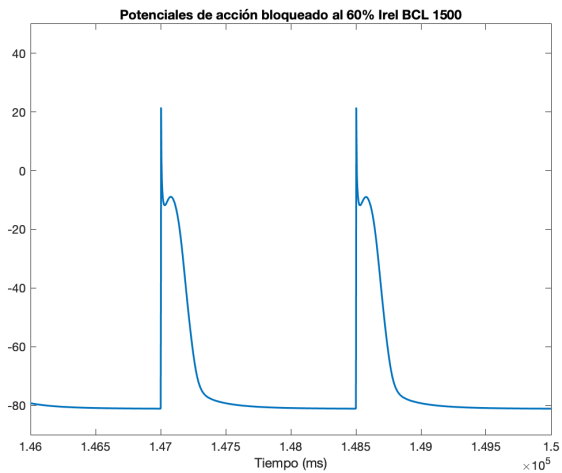
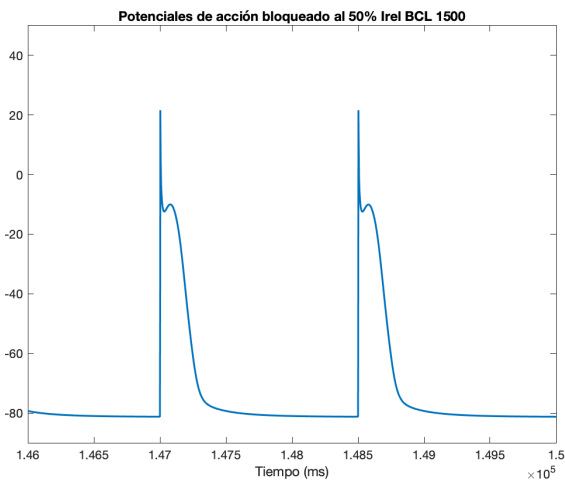
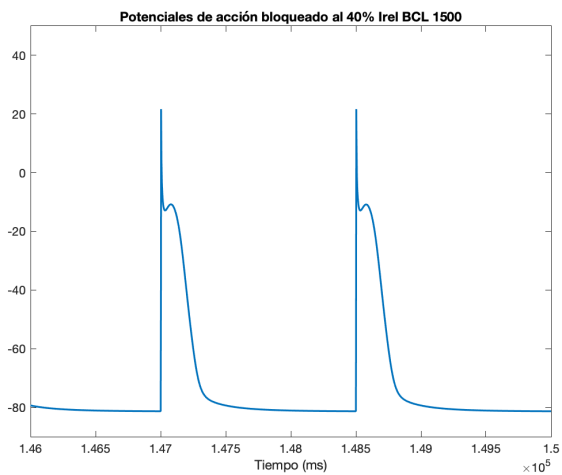
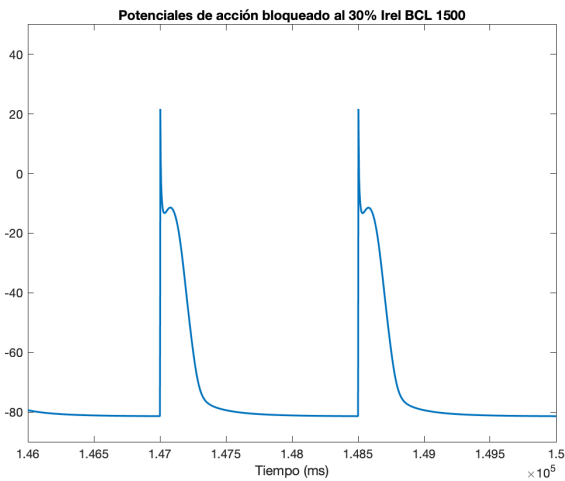
### Irel BCL 1000



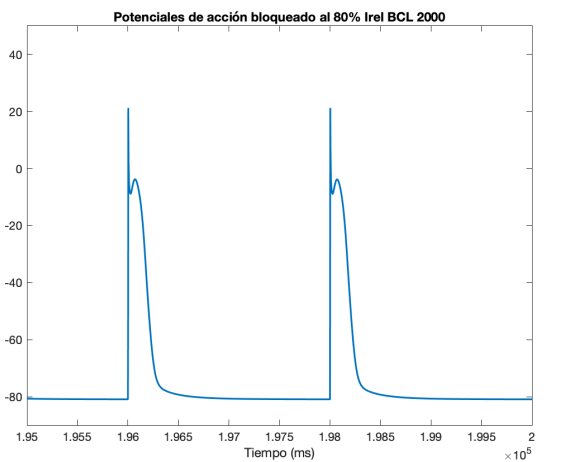
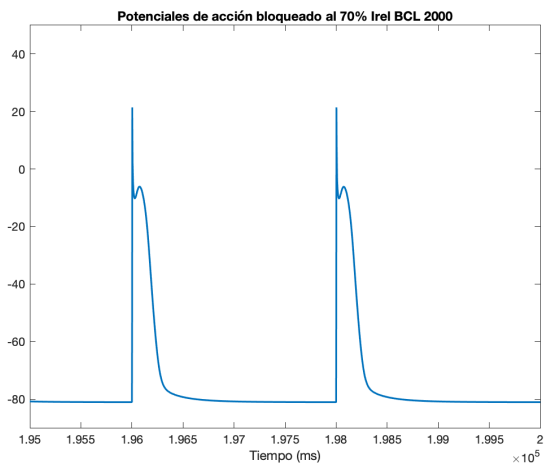
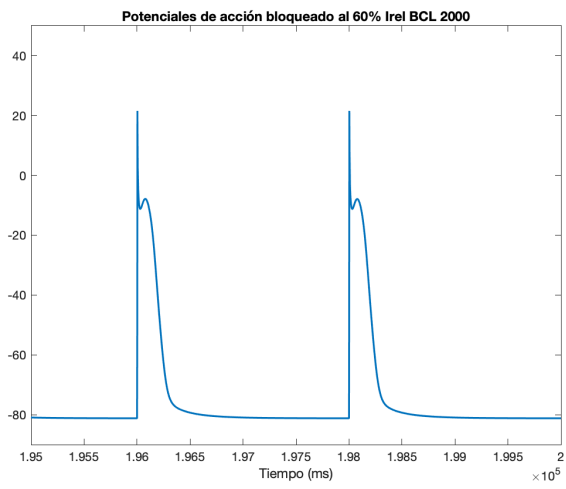
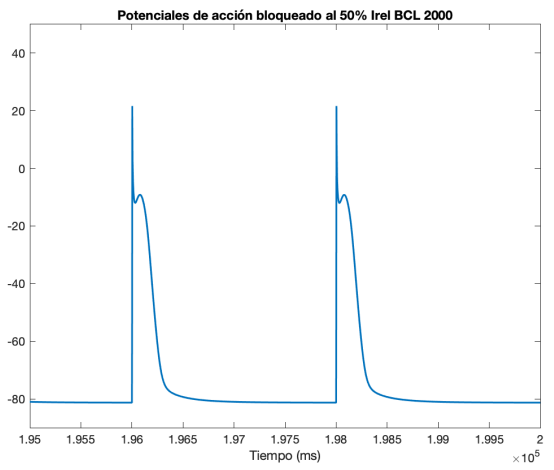
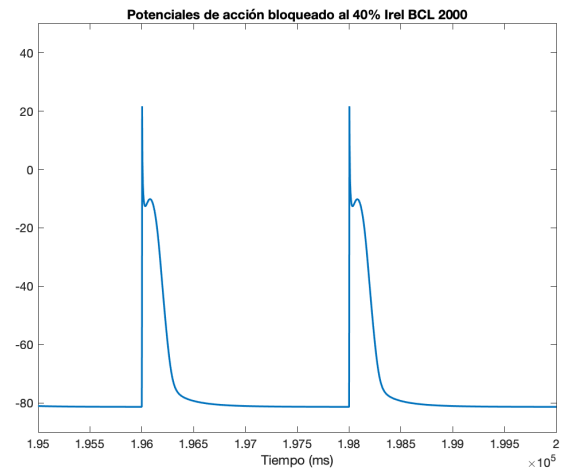
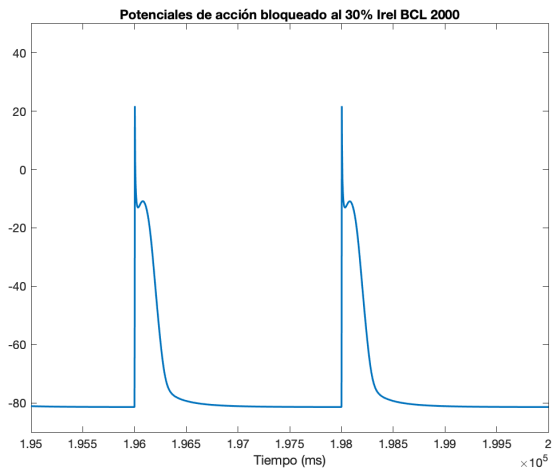
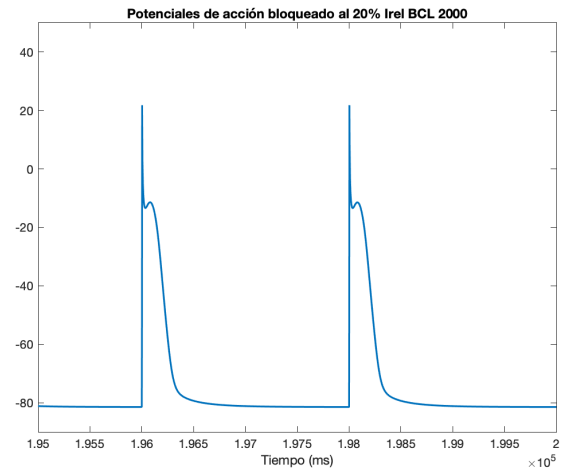
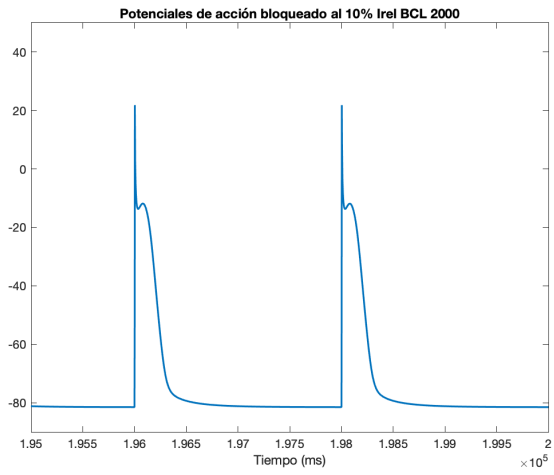


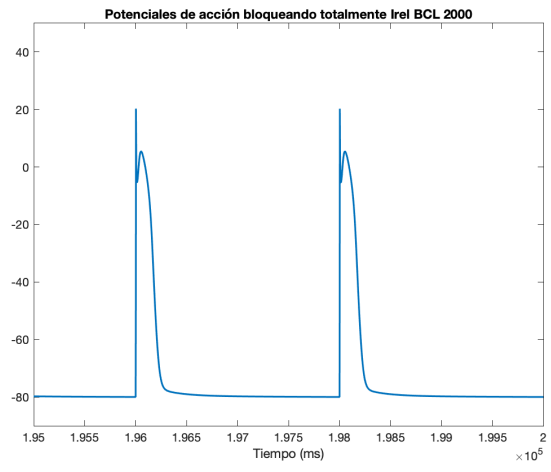
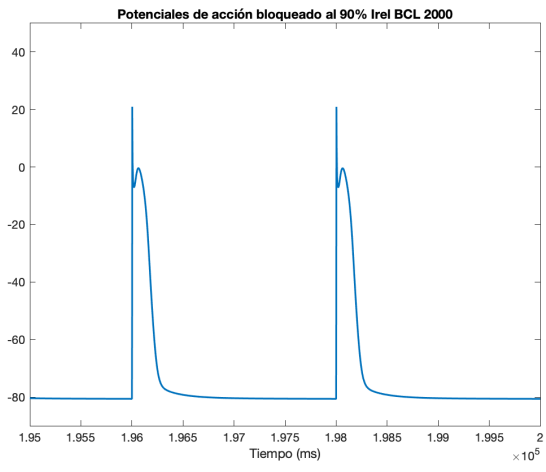
### Irel BCL 1500



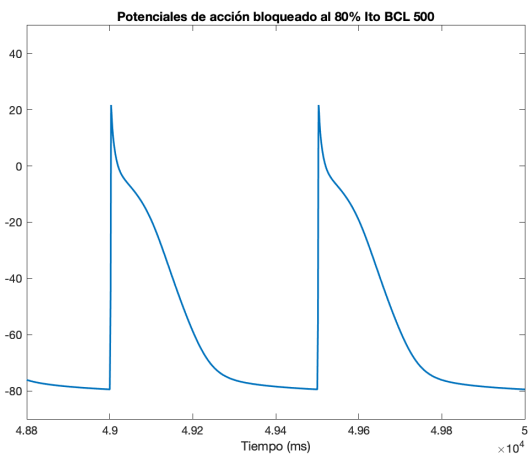
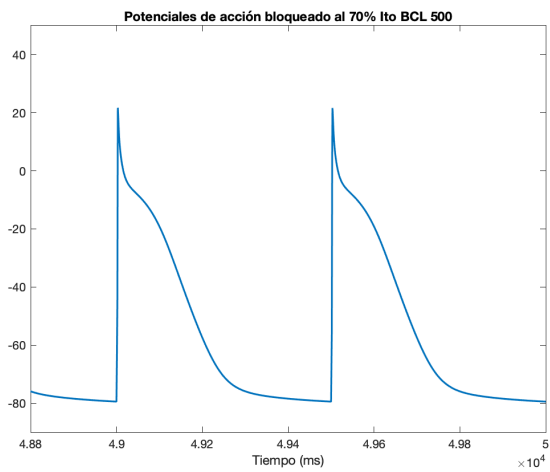
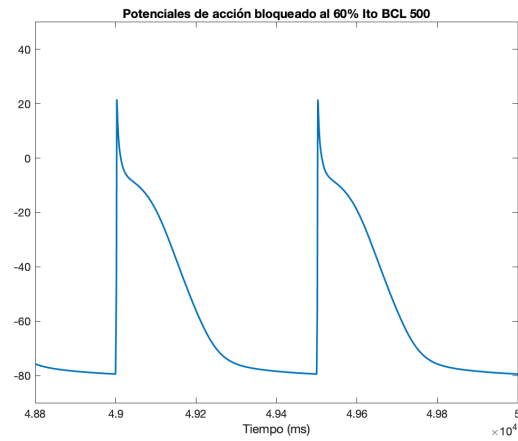
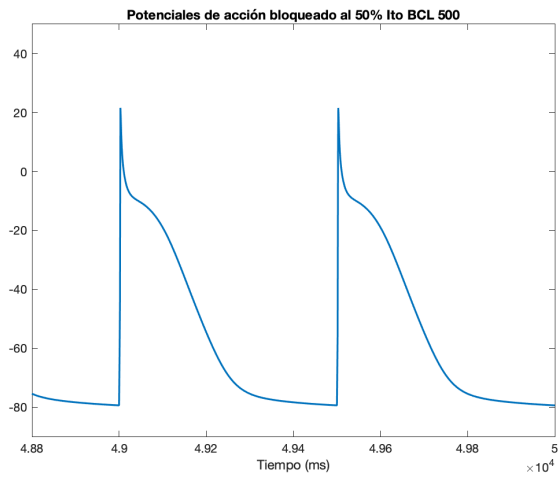
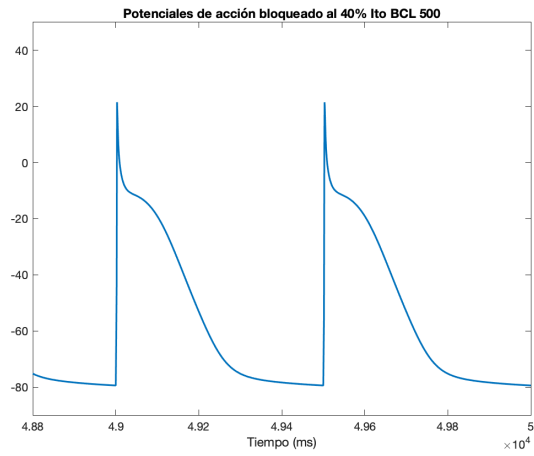
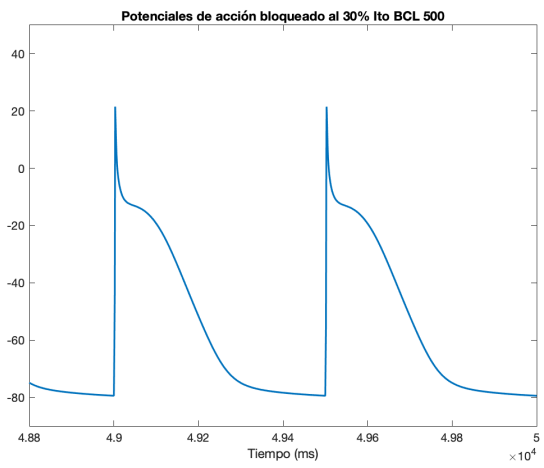
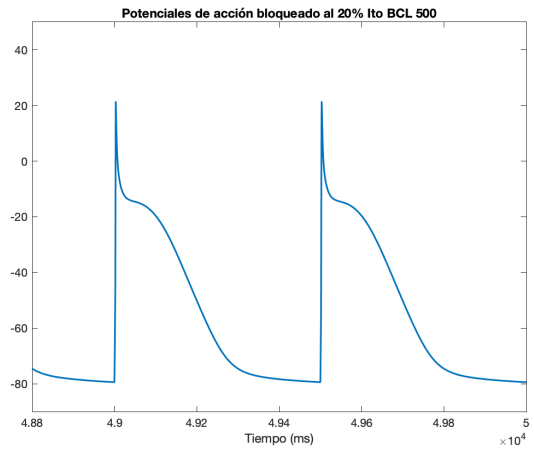
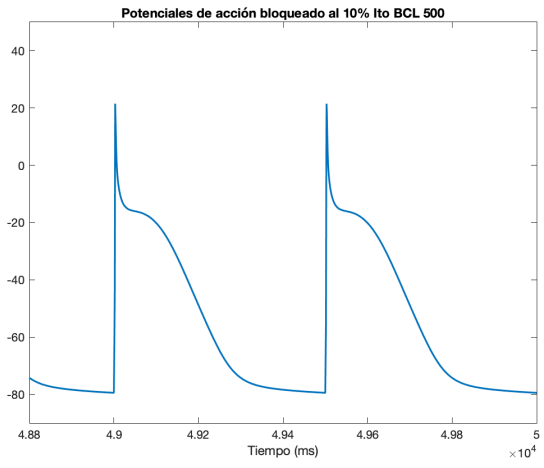


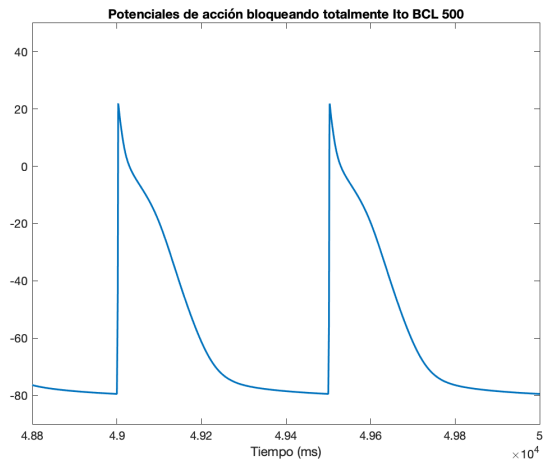
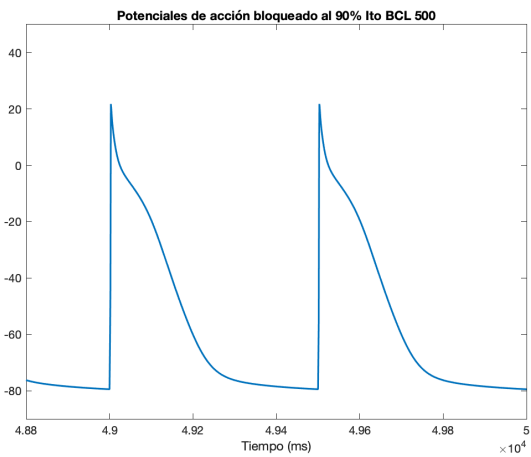
## Irel BCL 2000



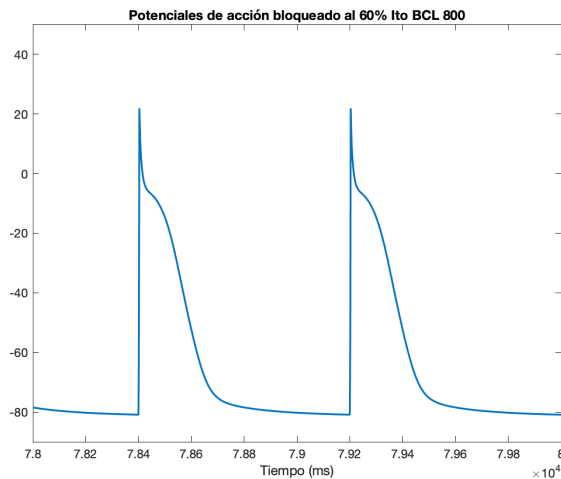
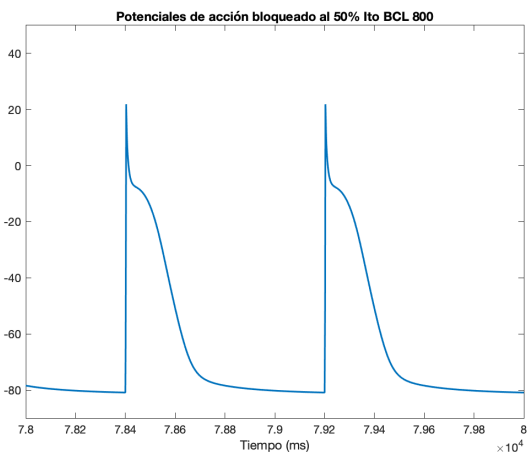
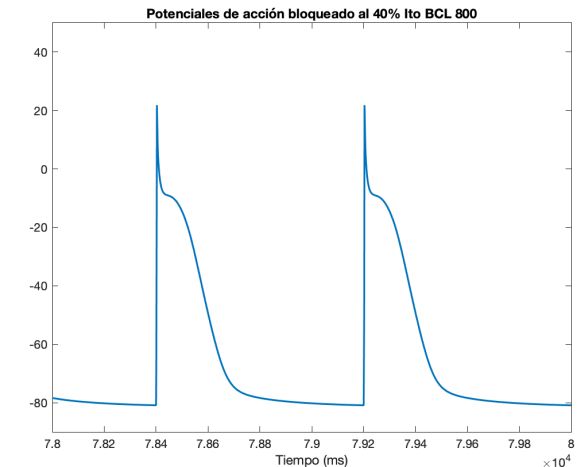
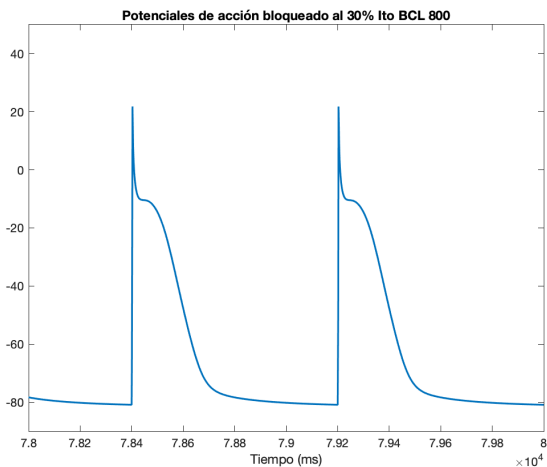
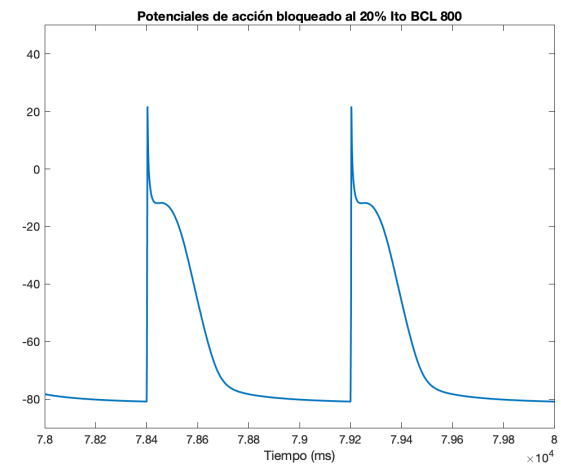
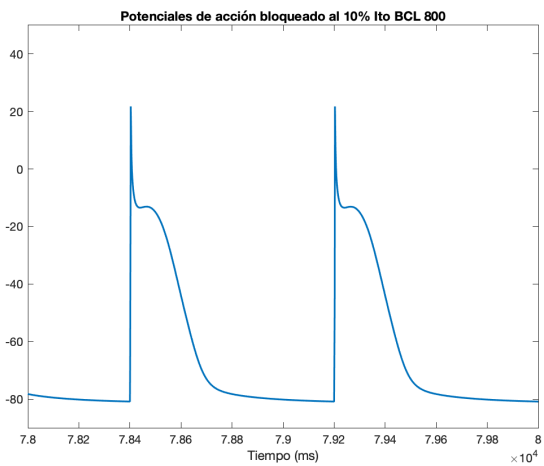


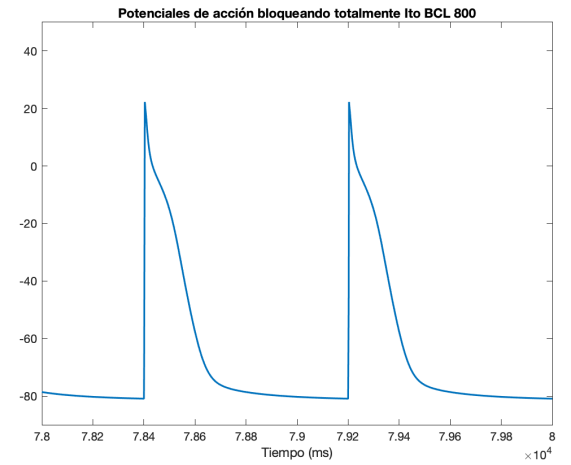
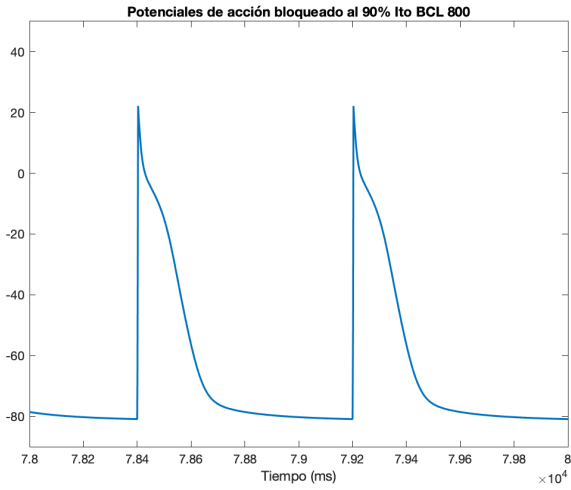
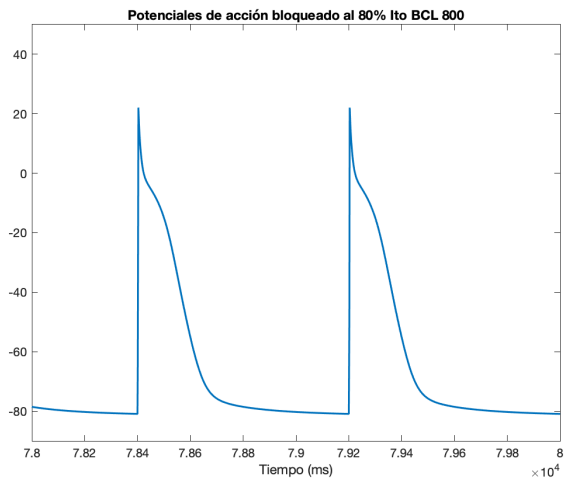
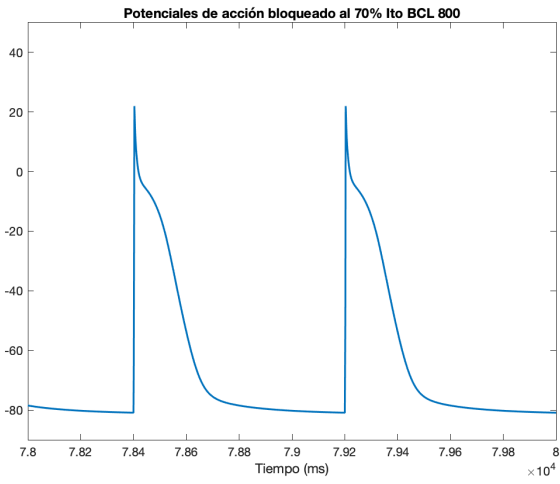
## Ito BCL 500



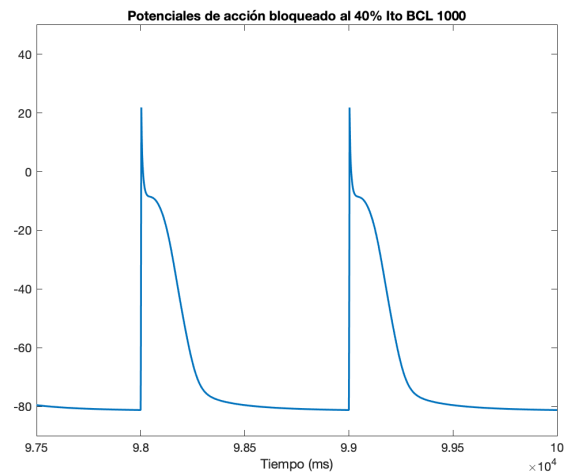
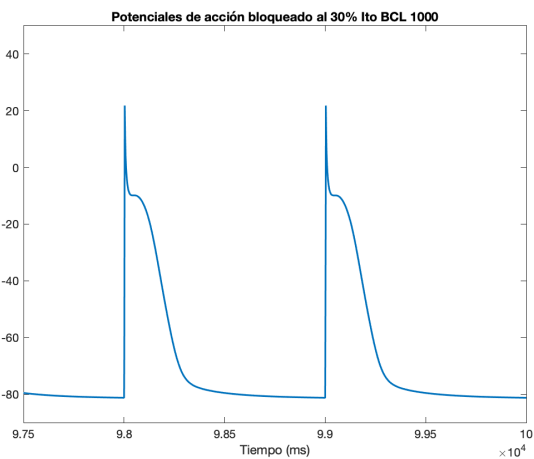
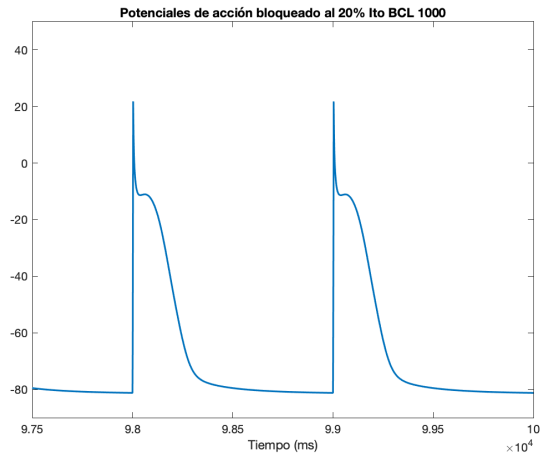
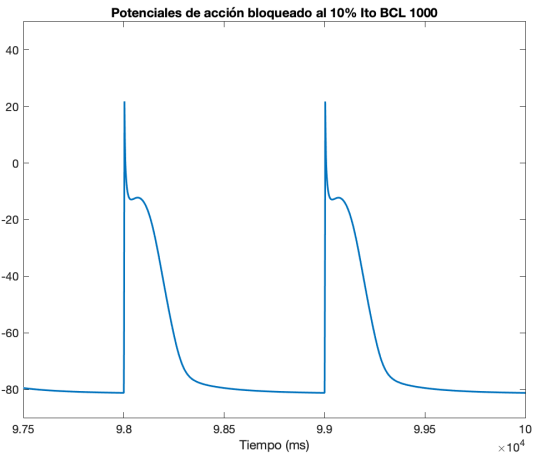


### Ito BCL 800

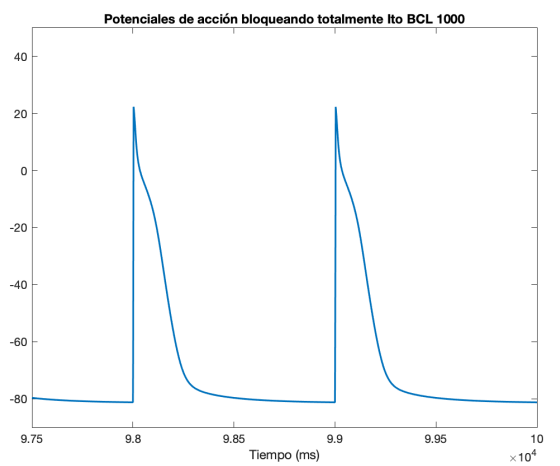
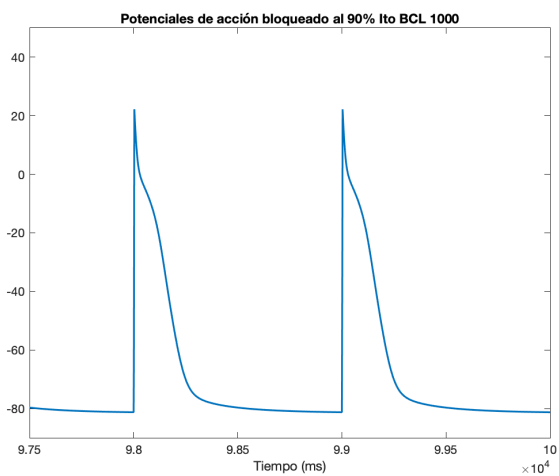
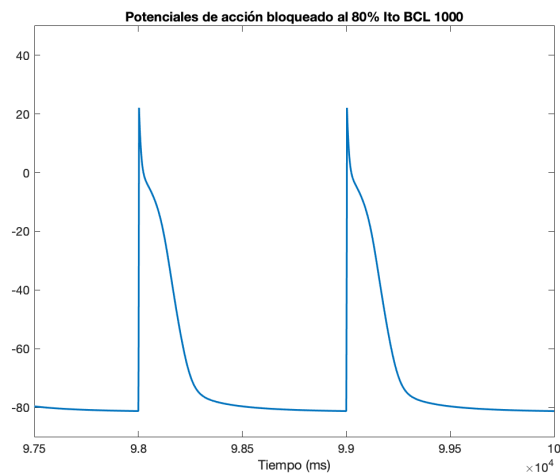
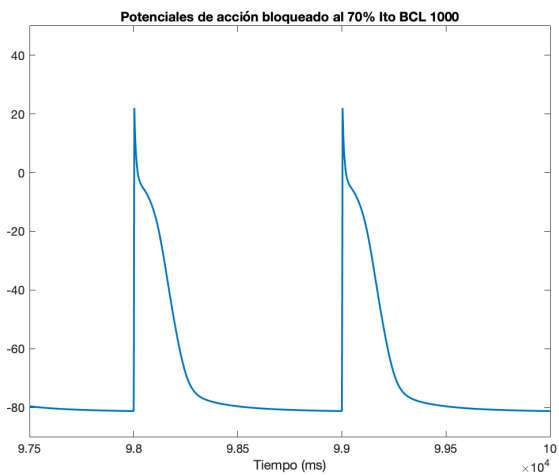
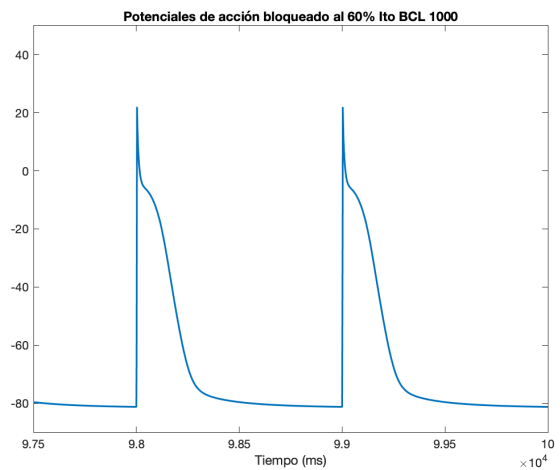
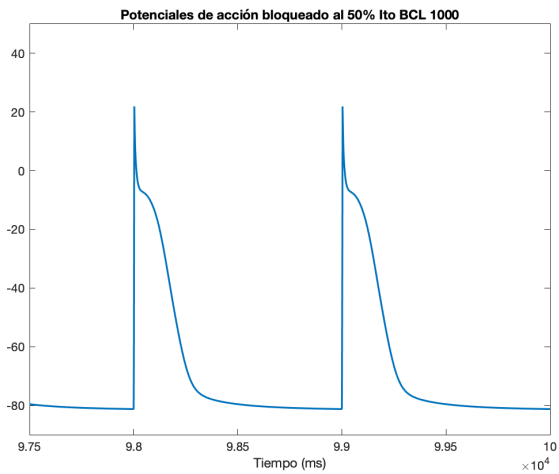




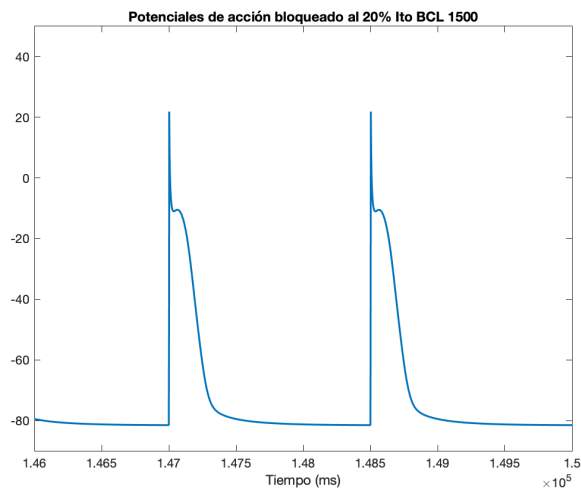
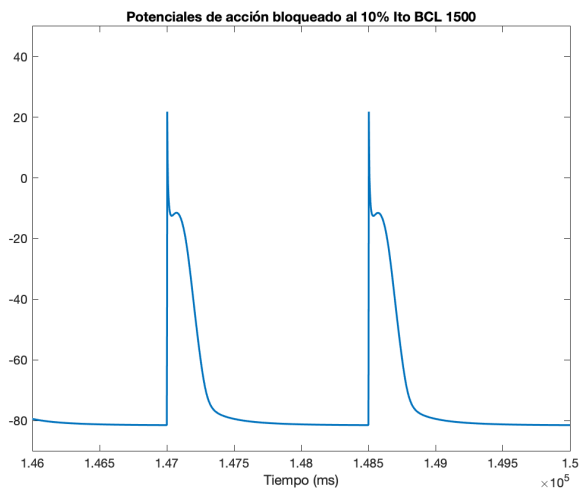
Ito BCL 1000

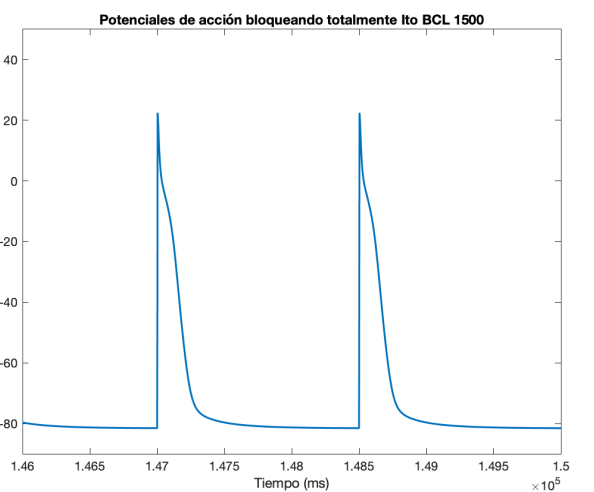
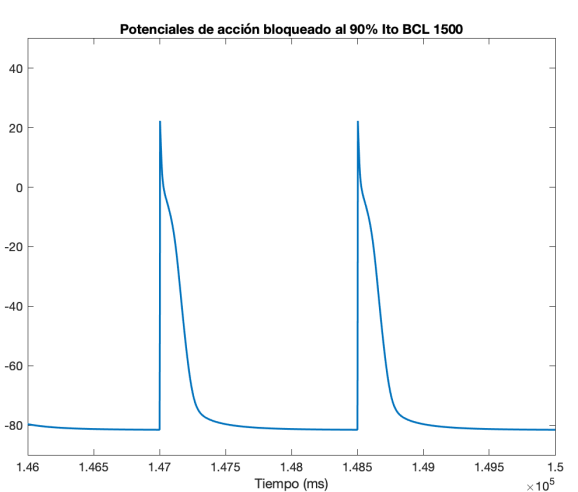
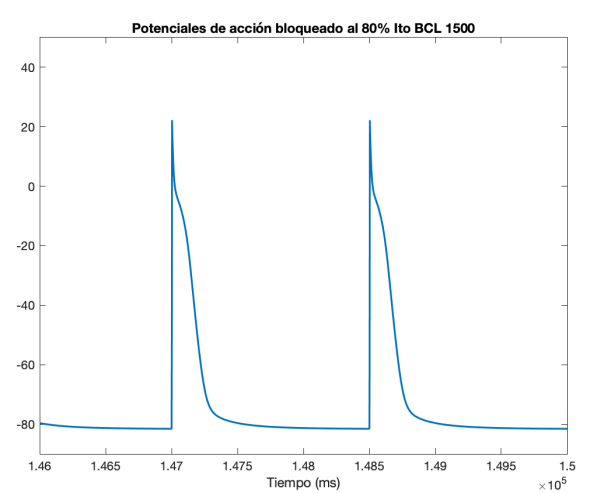
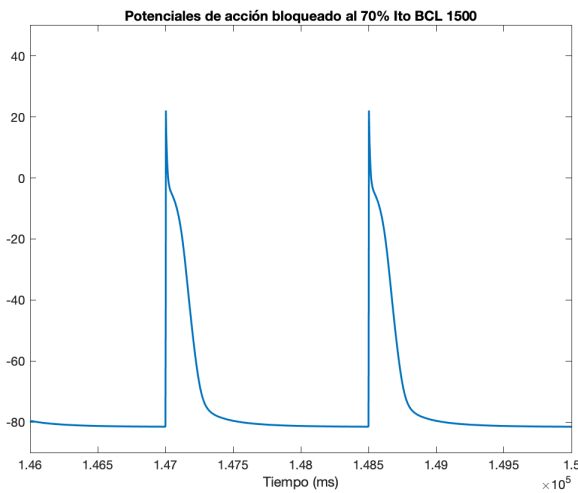
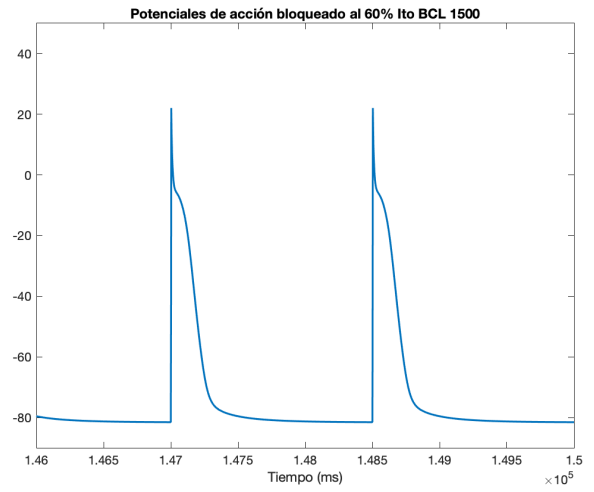
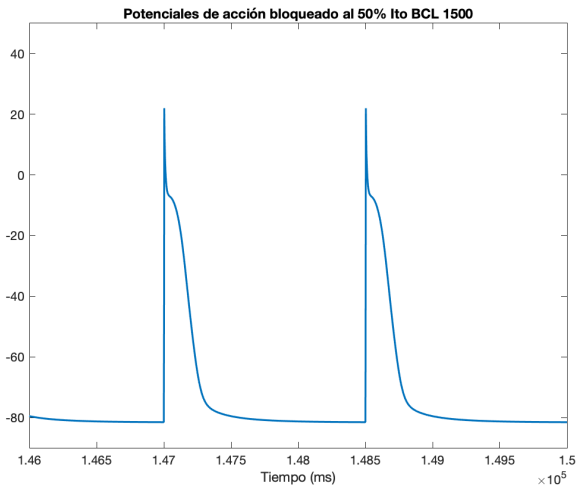
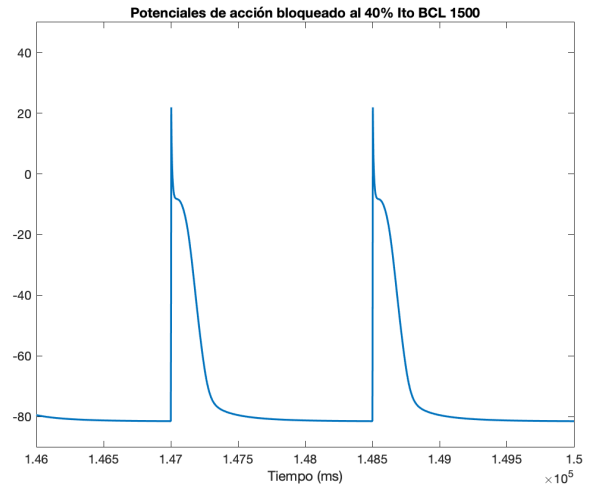
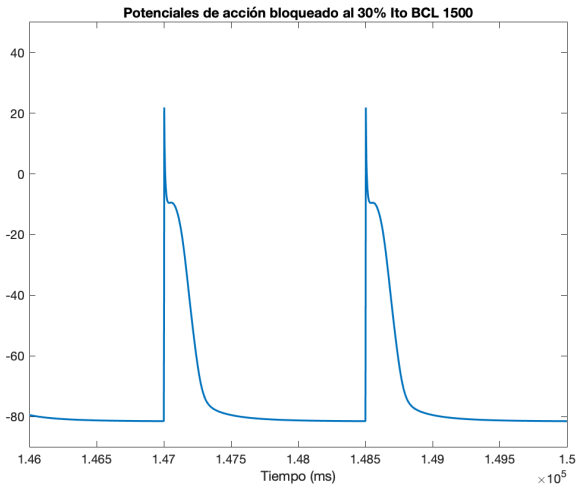




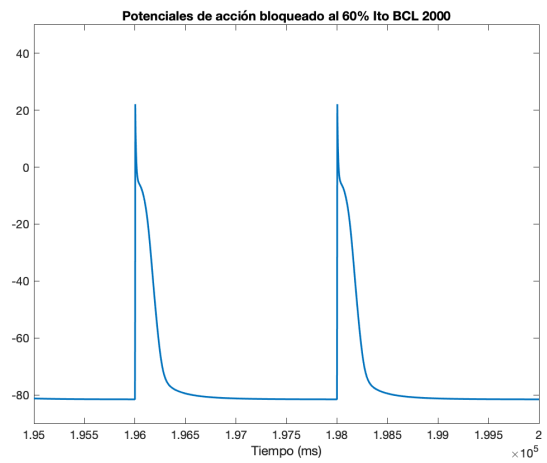
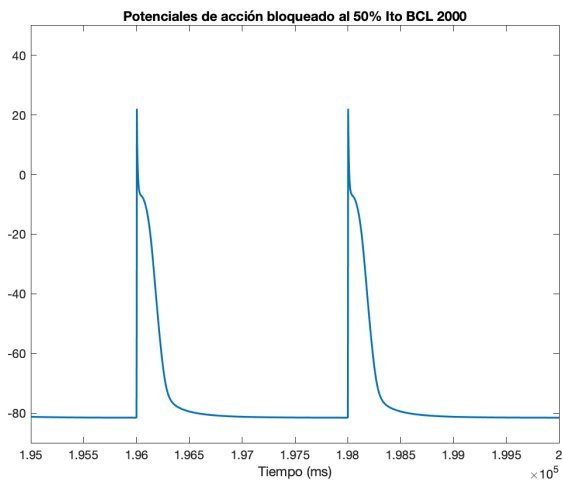
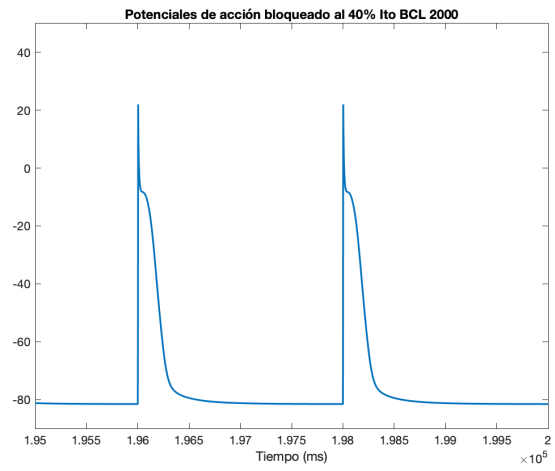
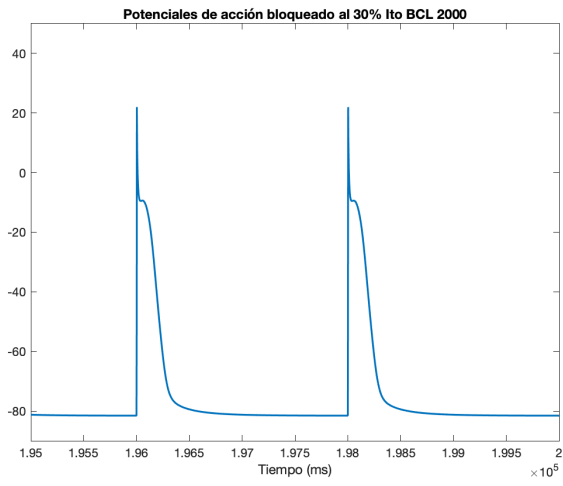
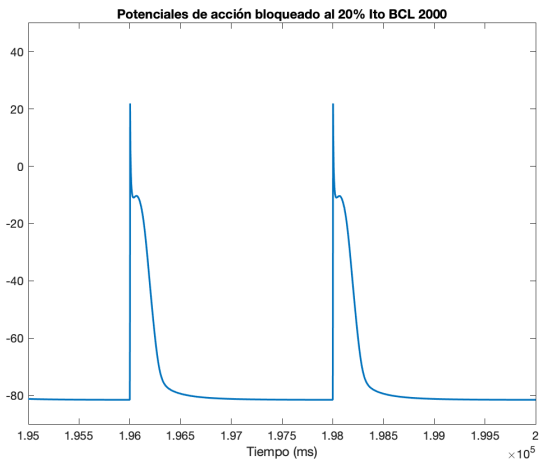
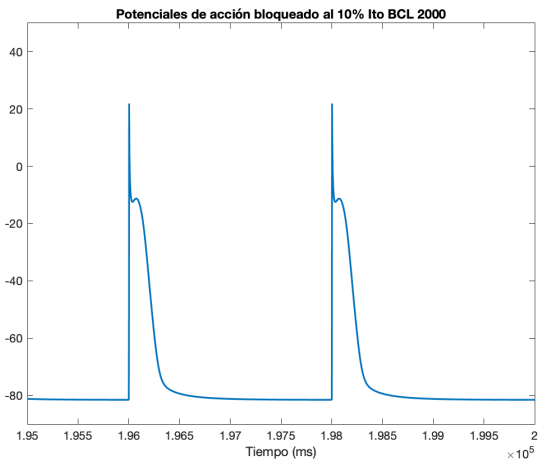


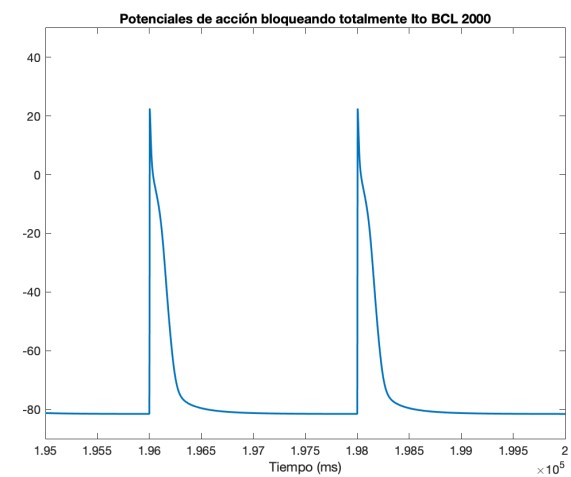
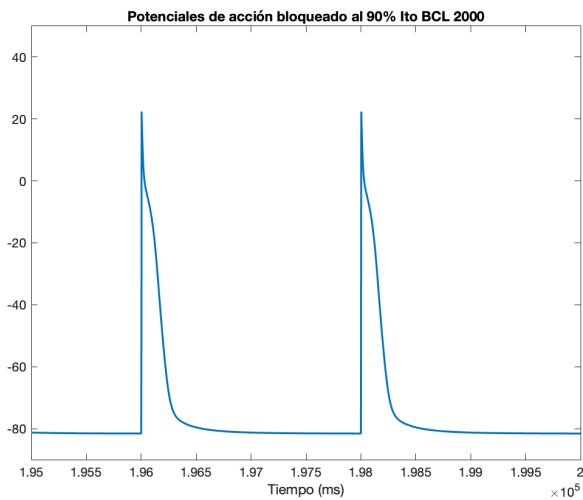
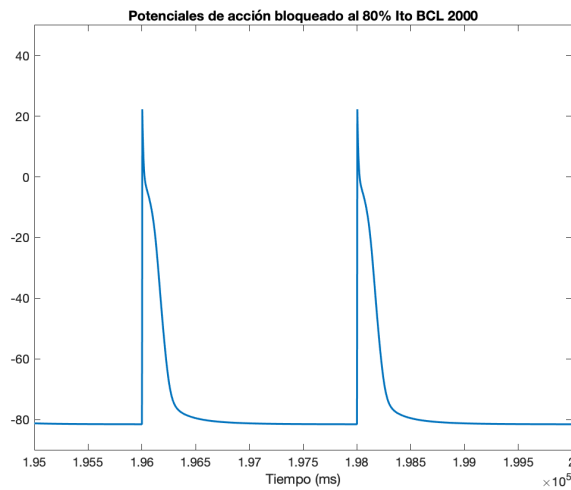
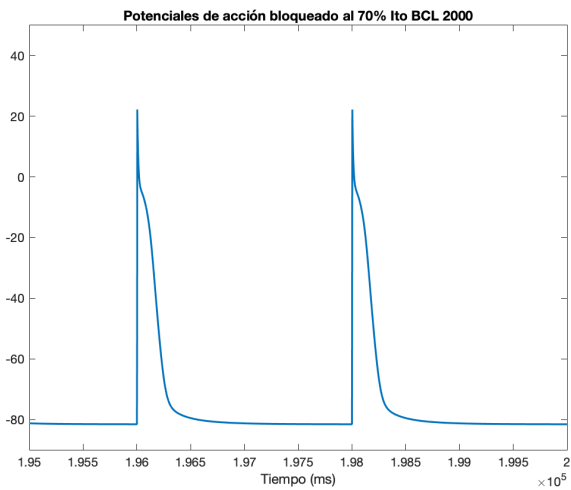
Ito BCL 1500





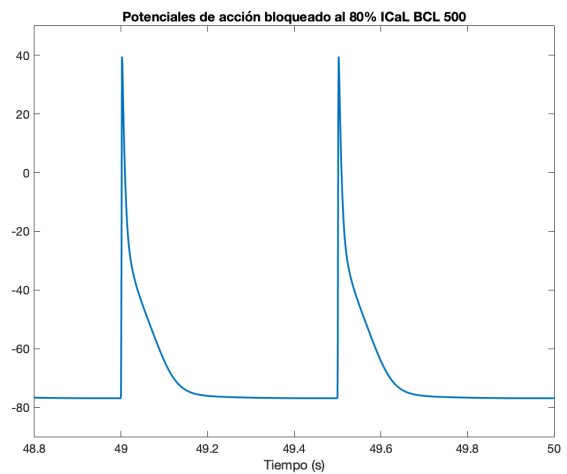
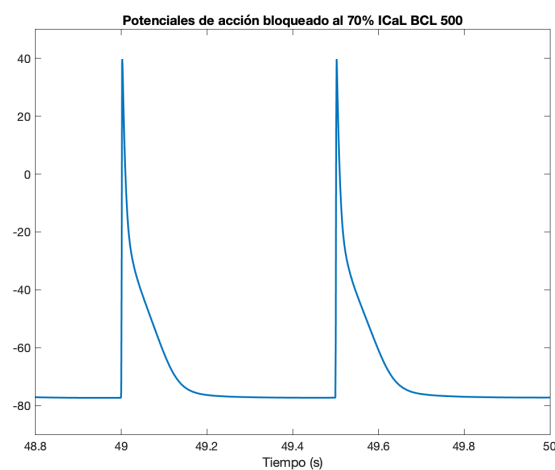
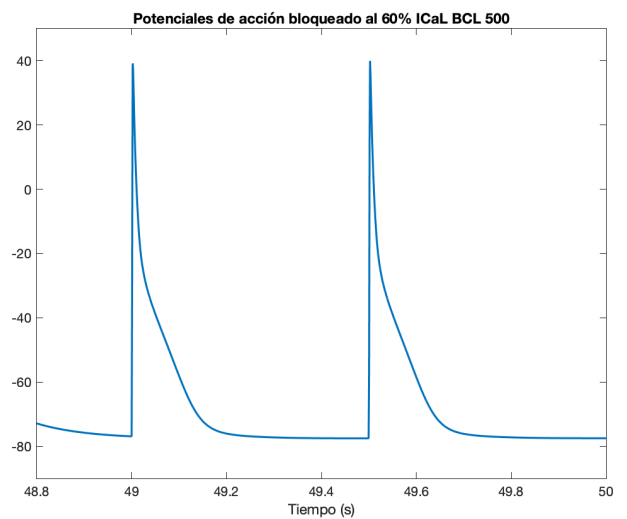
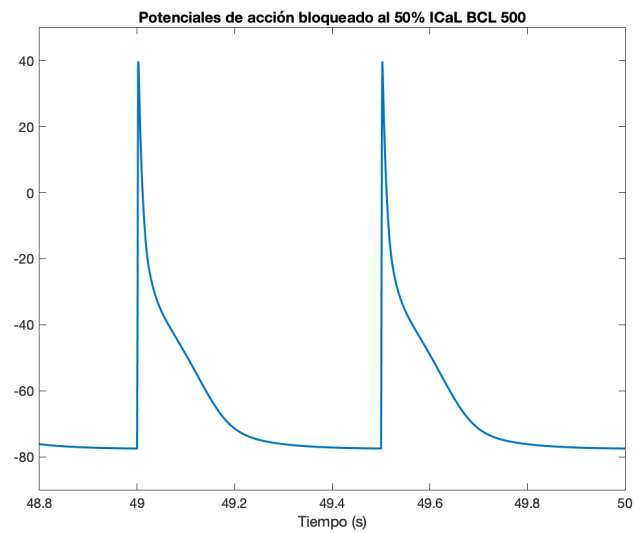
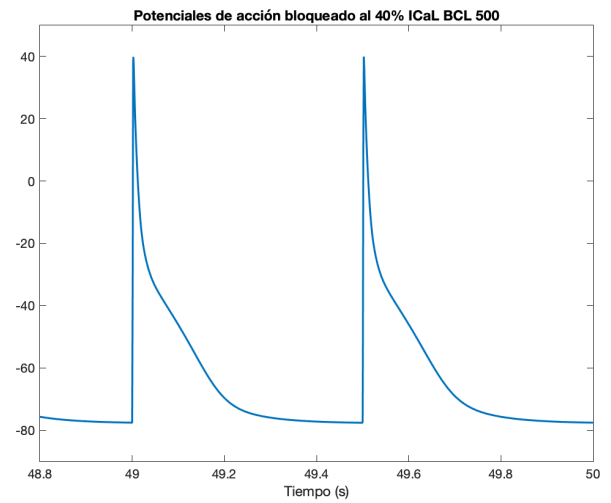
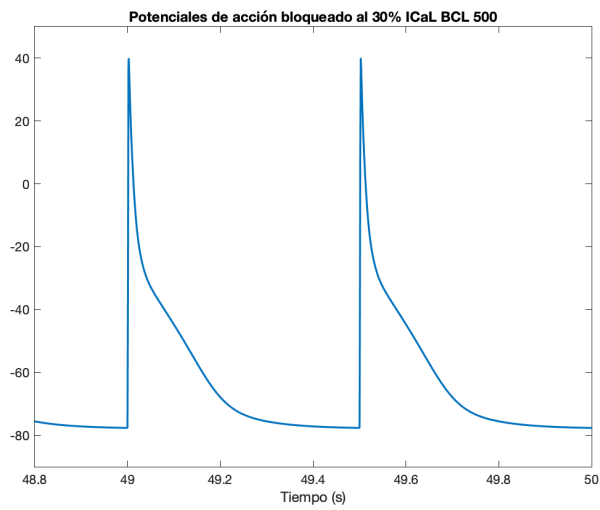
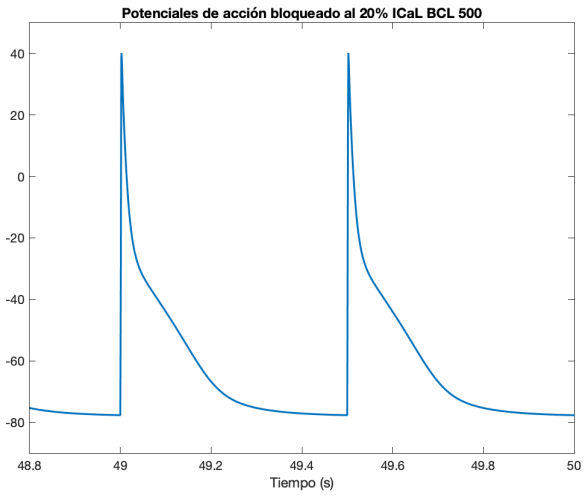
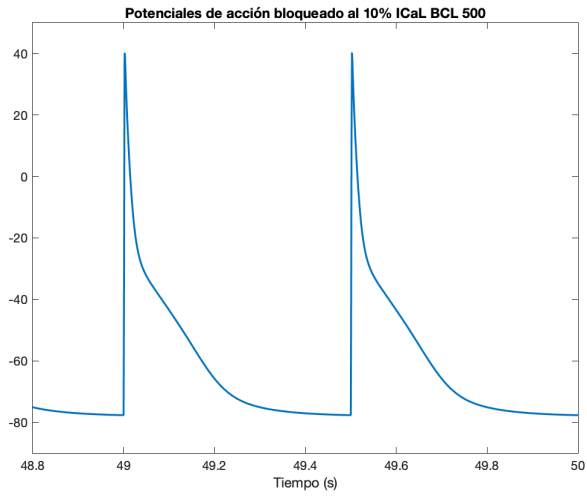
# Ito BCL 2000



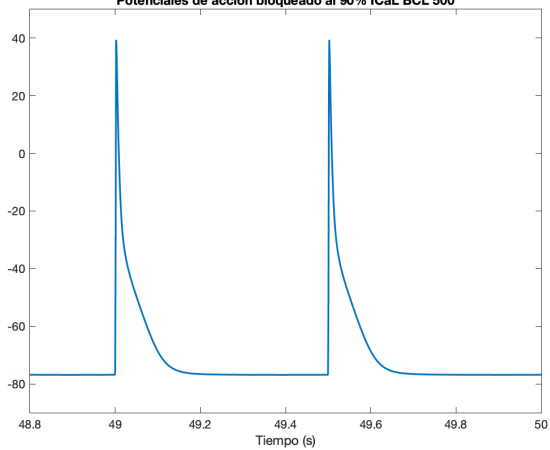


ICaL

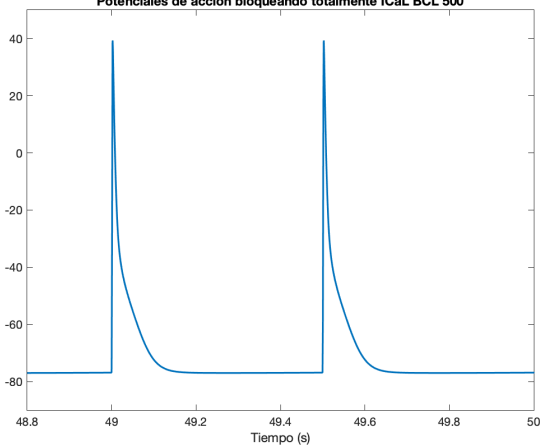
BCL 500



Potenciales de acción bloqueado al 90% ICaL BCL 500

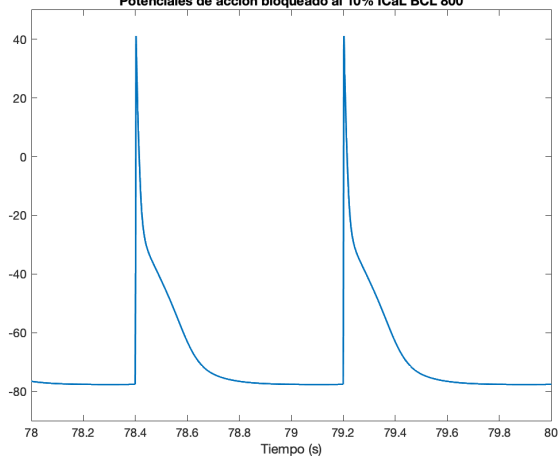


Potenciales de acción bloqueando totalmente ICaL BCL 500

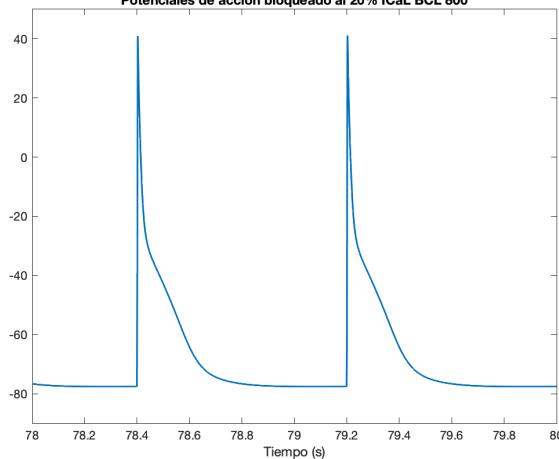


### ICaL BCL 800

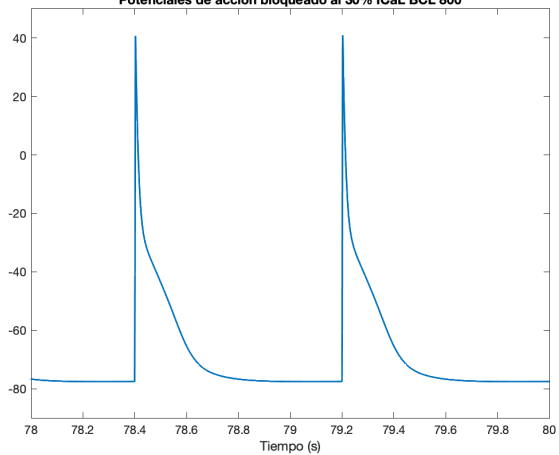
Potenciales de acción bloqueado al 10% ICaL BCL 800



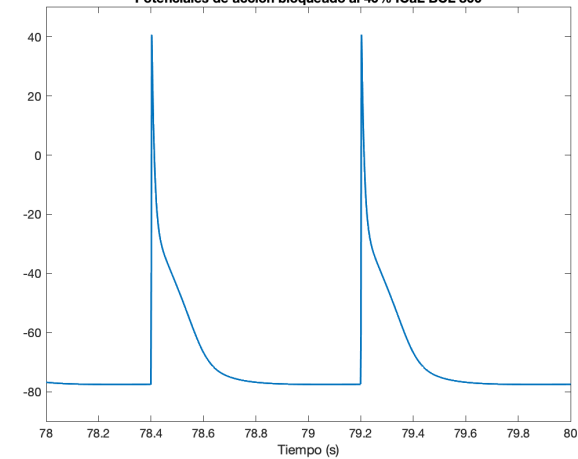
Potenciales de acción bloqueado al 20% ICaL BCL 800



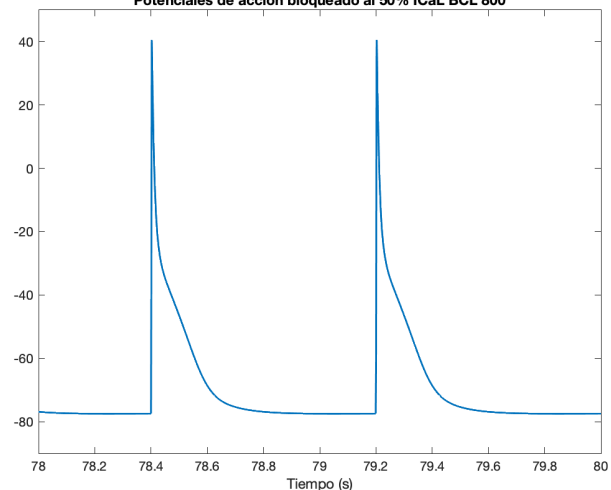
Potenciales de acción bloqueado al 30% ICaL BCL 800



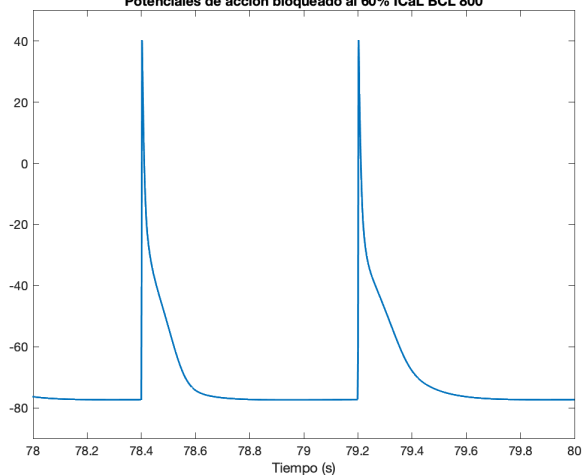
Potenciales de acción bloqueado al 40% ICaL BCL 800

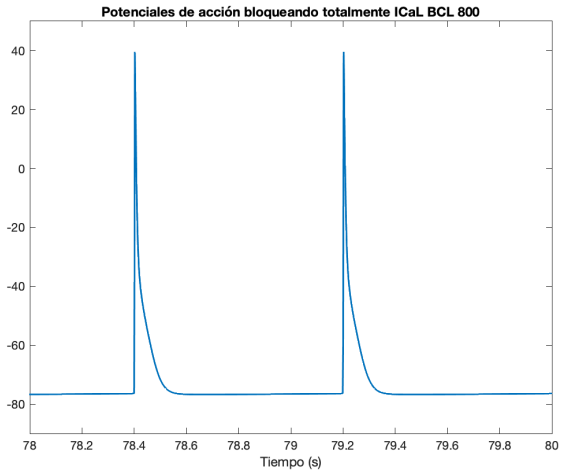
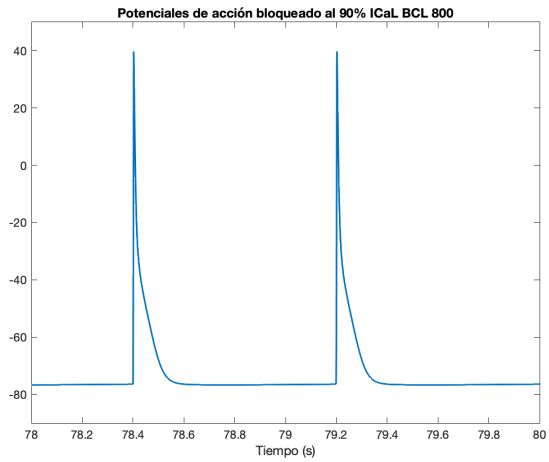
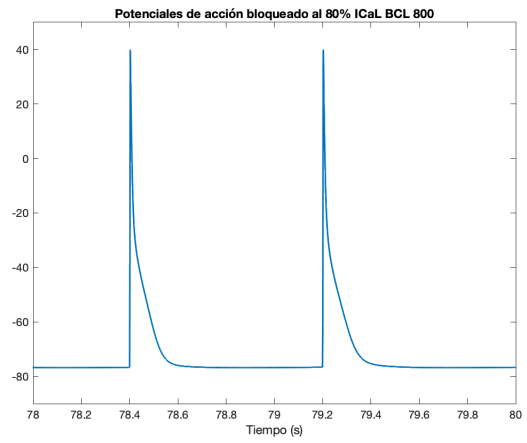
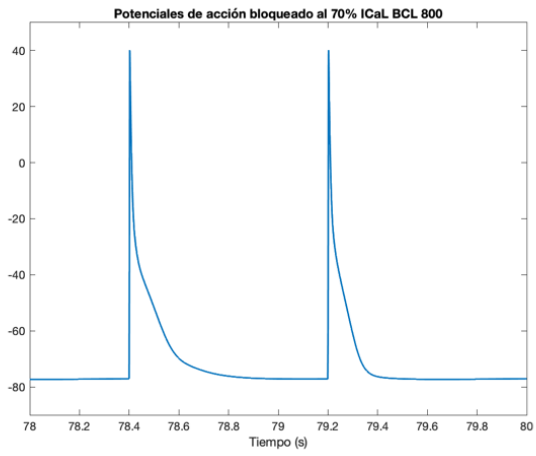


Potenciales de acción bloqueado al 50% ICaL BCL 800

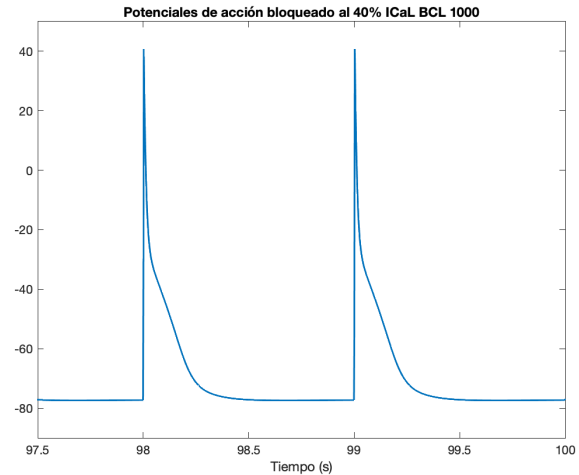
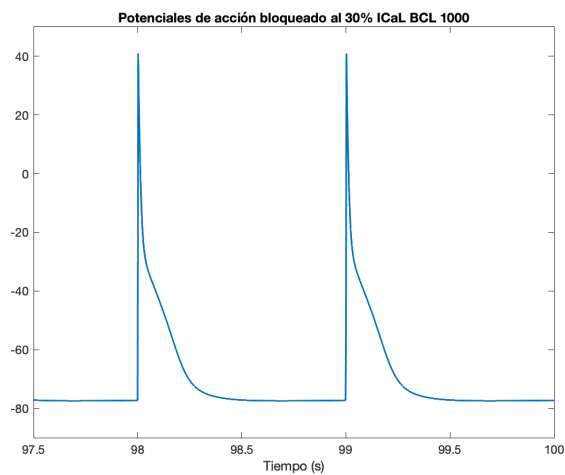
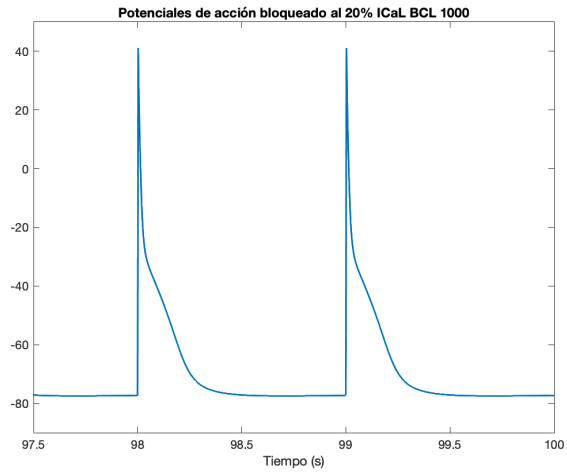
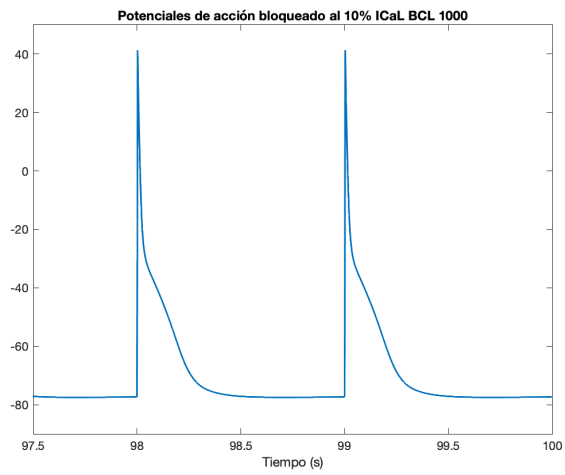


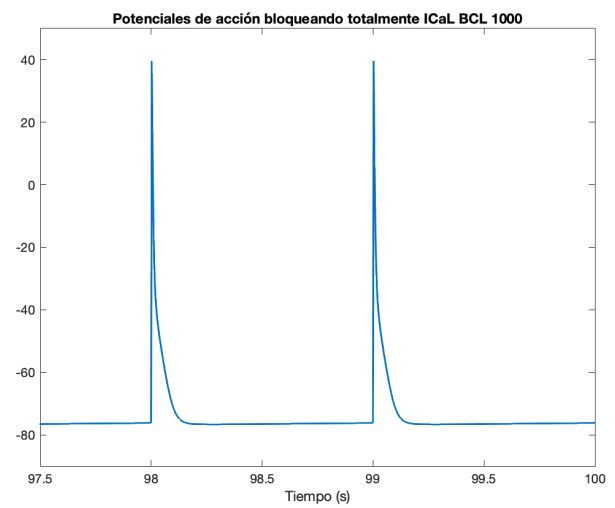
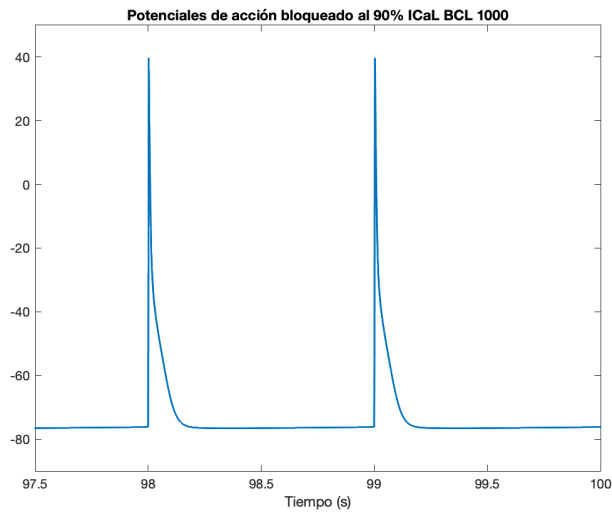
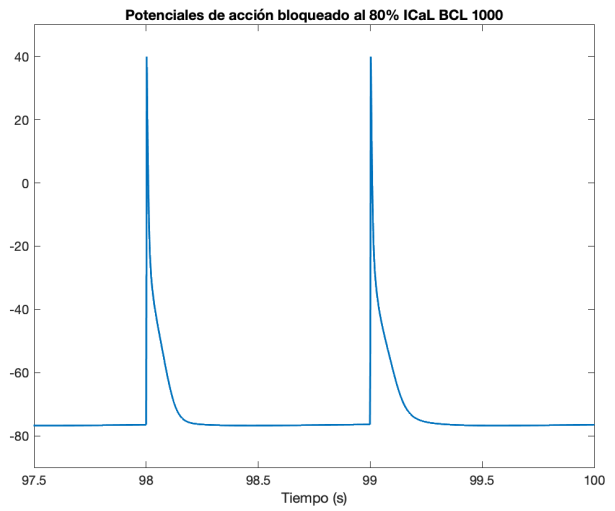
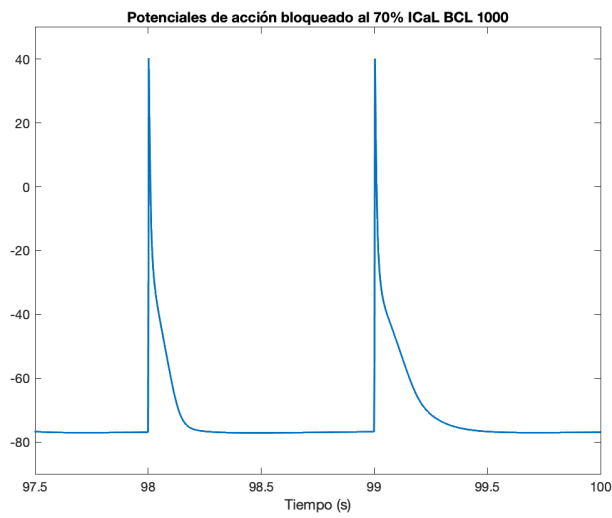
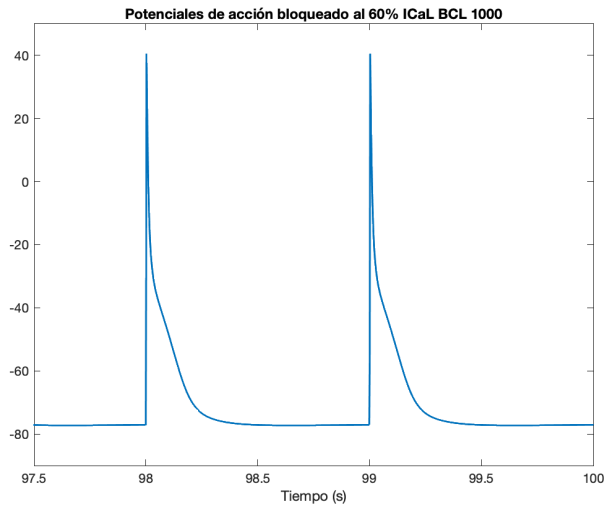
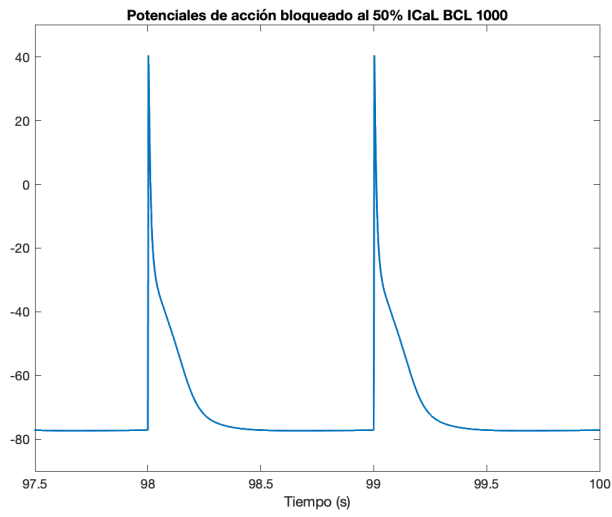
Potenciales de acción bloqueado al 60% ICaL BCL 800



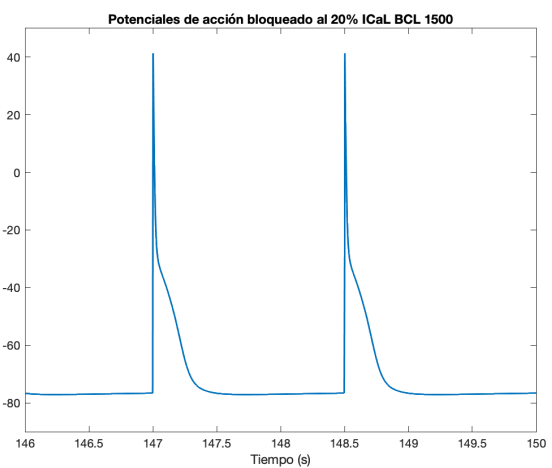
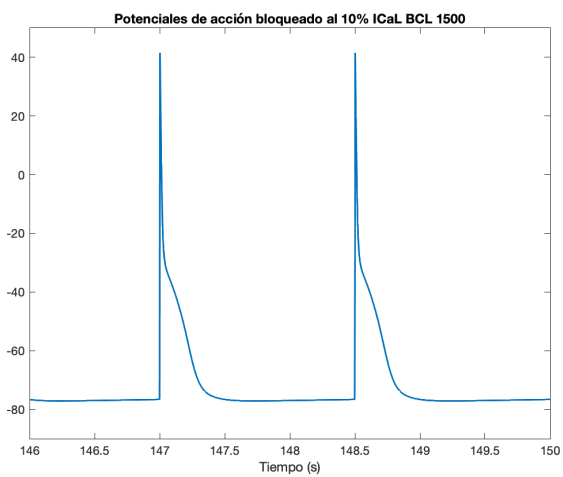


### ICaL BCL 1000

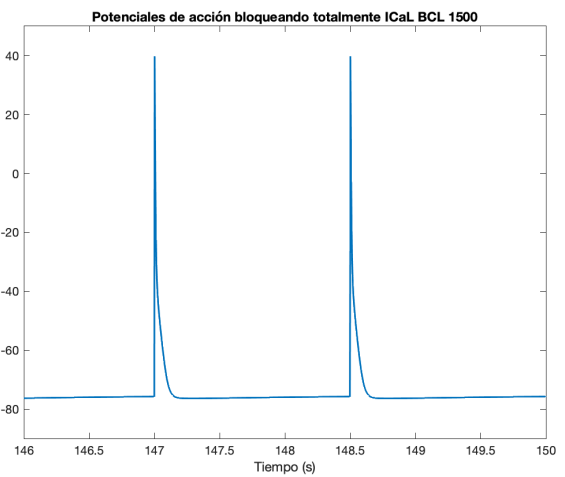
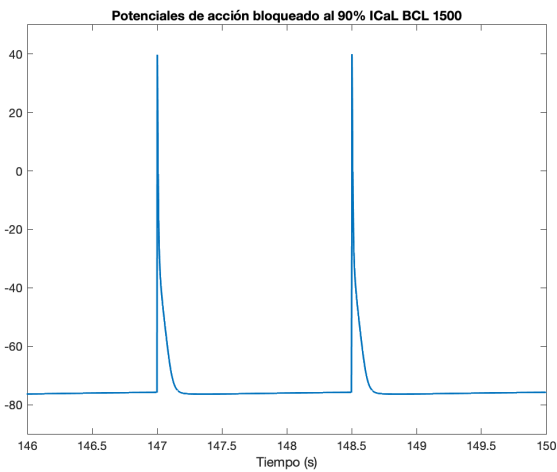
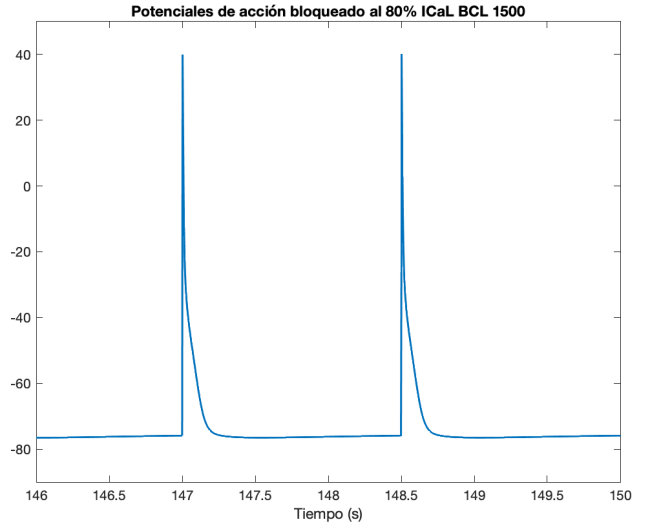
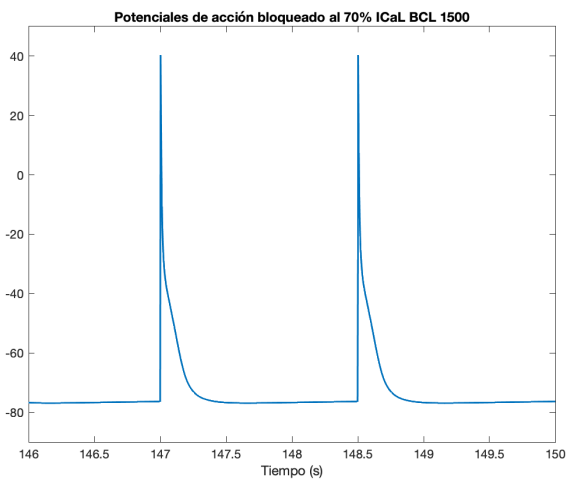
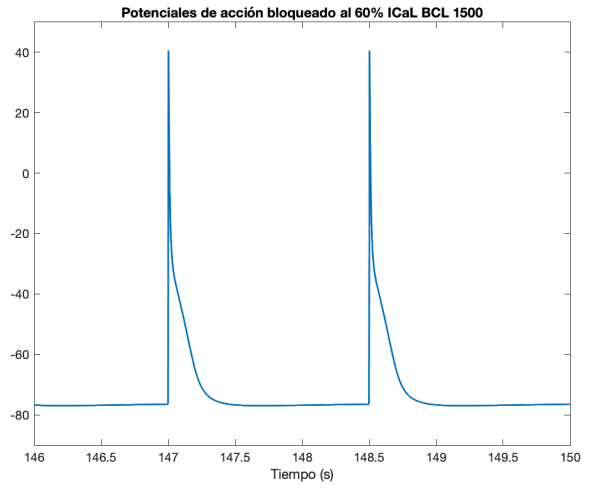
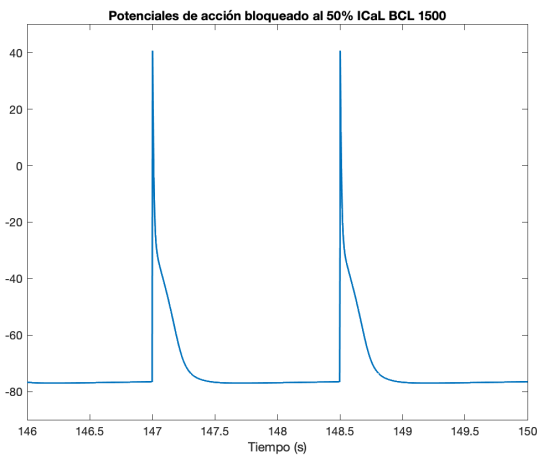
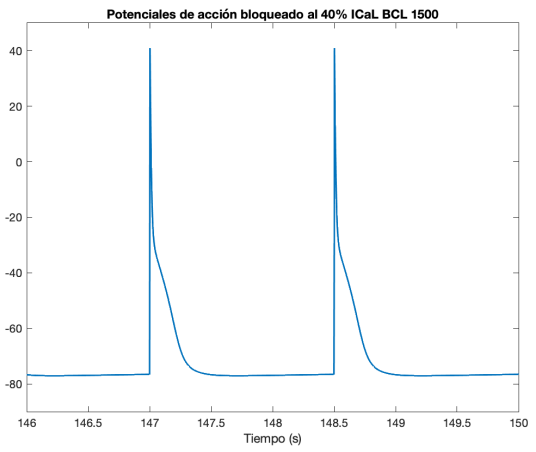
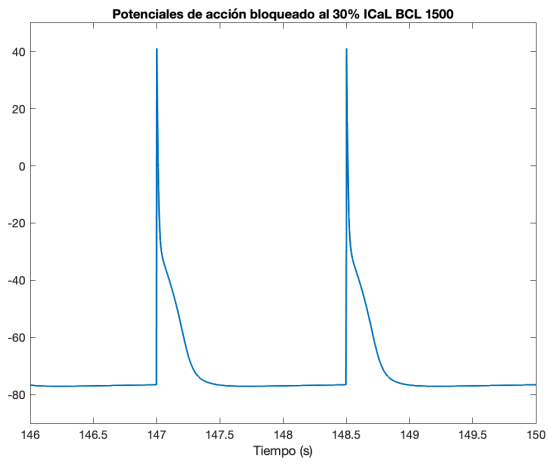




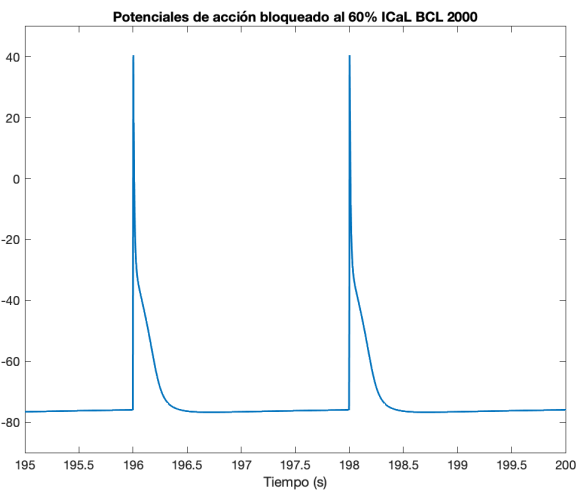
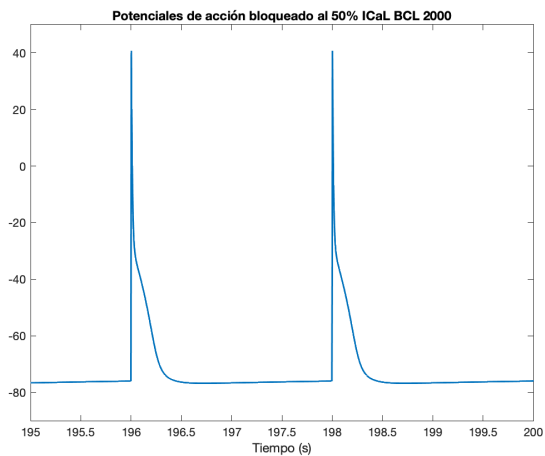
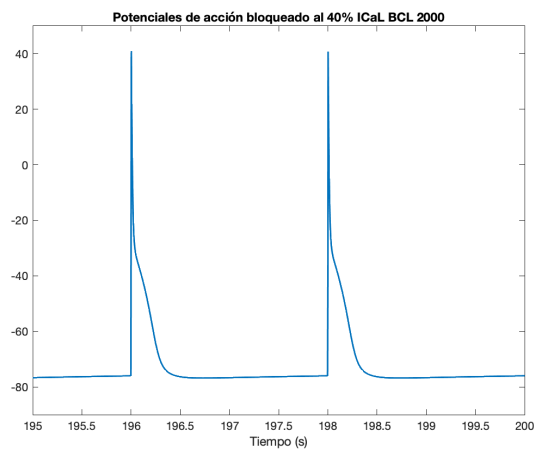
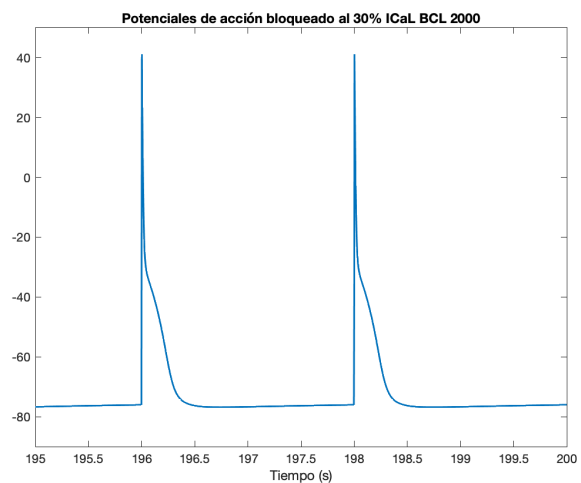
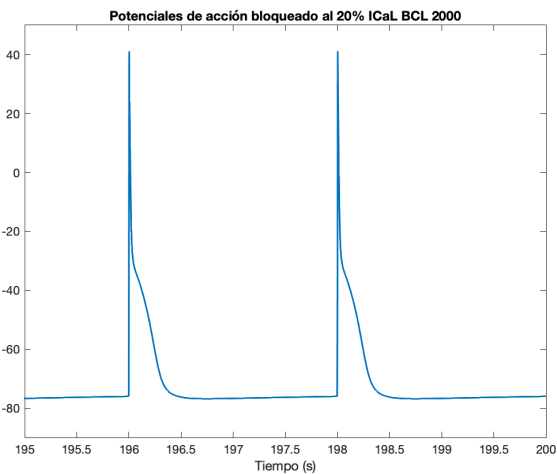
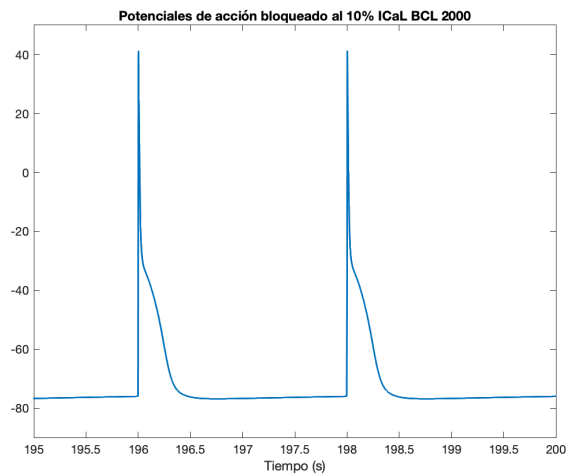
ICaL BCL 1500

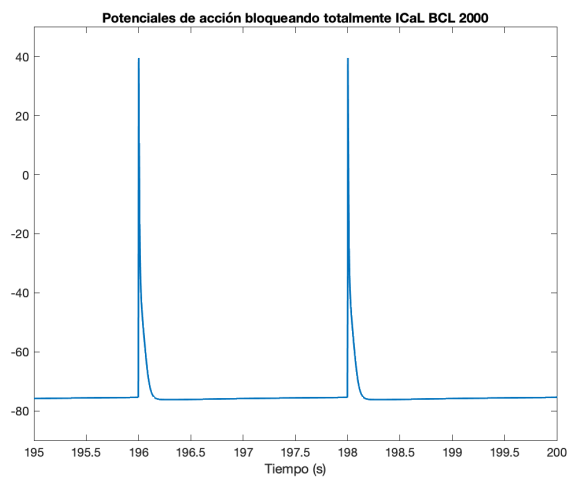
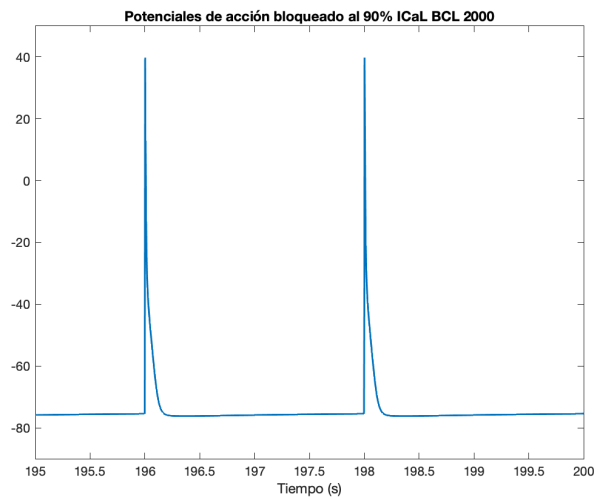
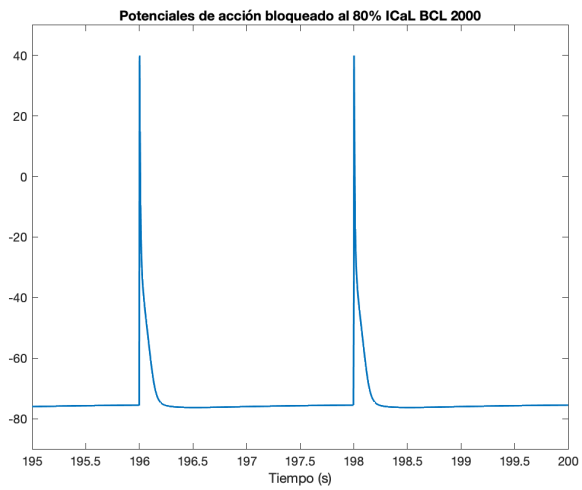
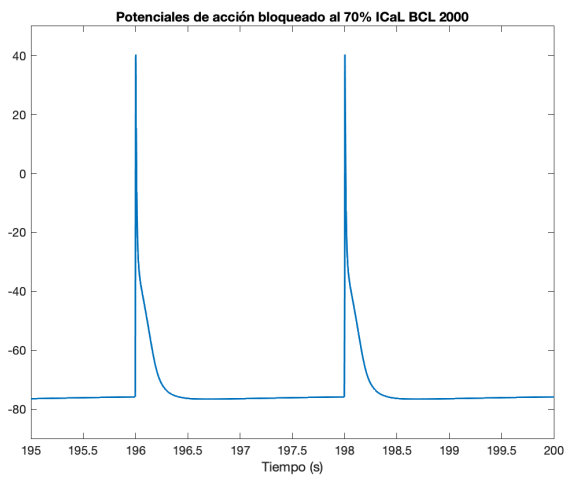






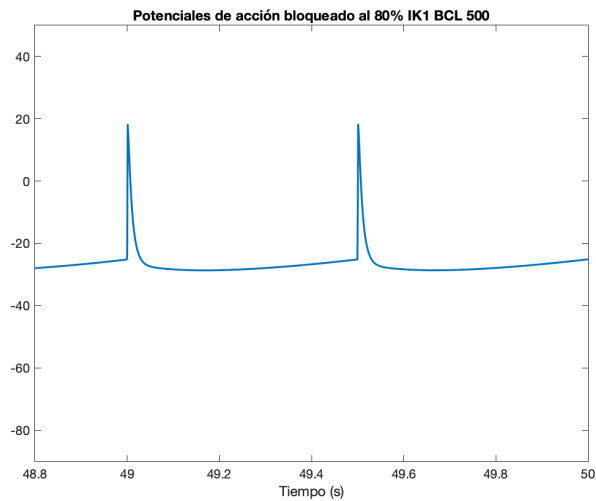
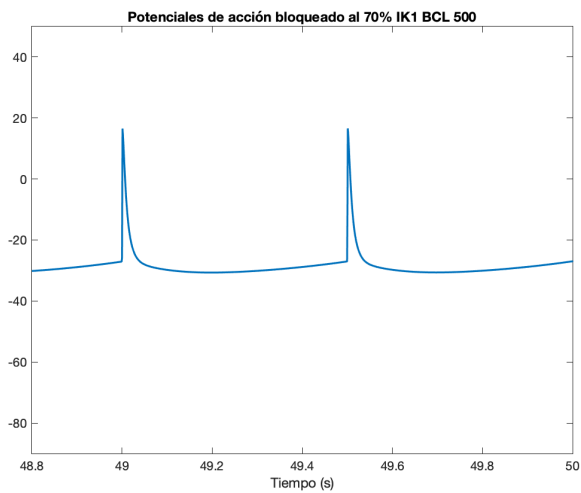
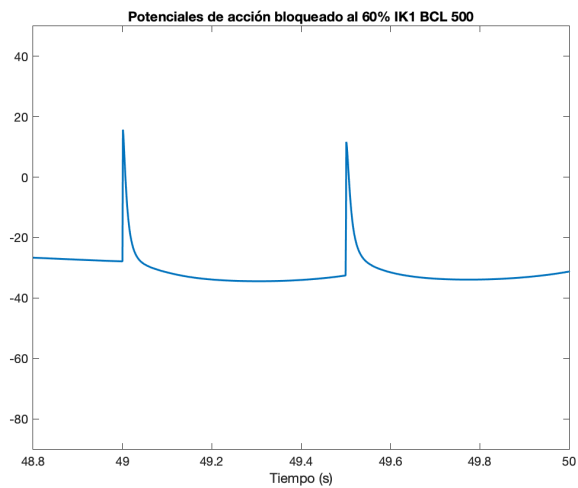
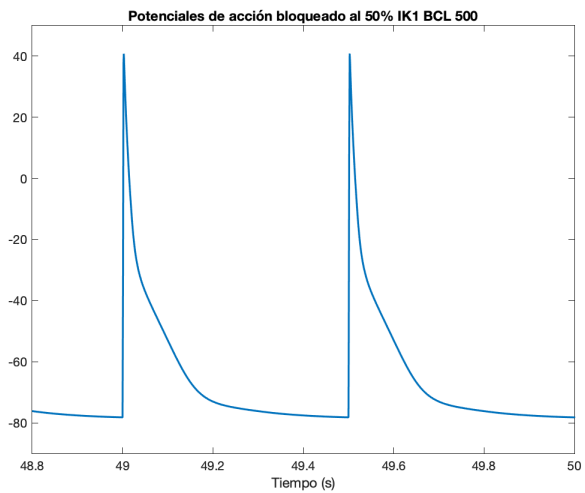
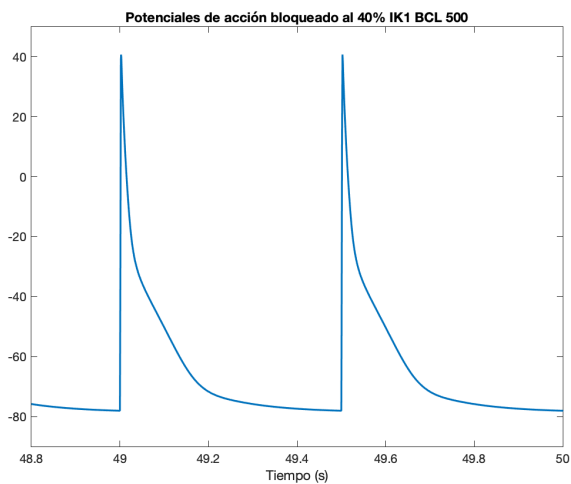
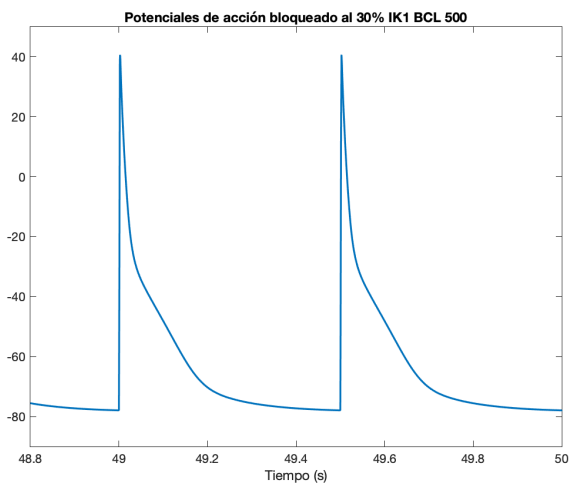
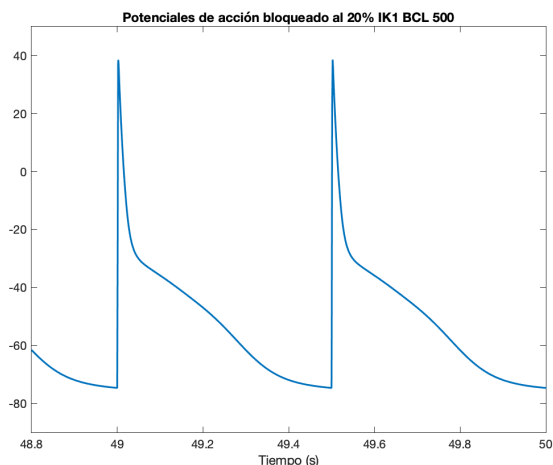
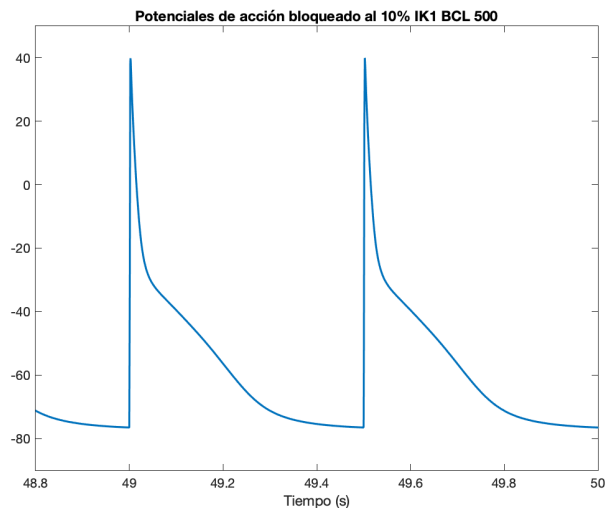
ICaL BCL 2000

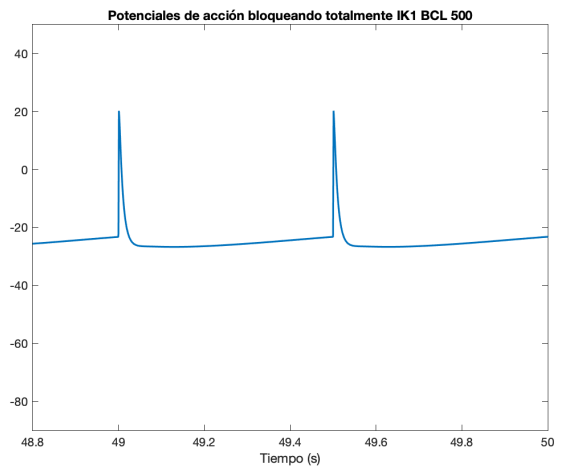
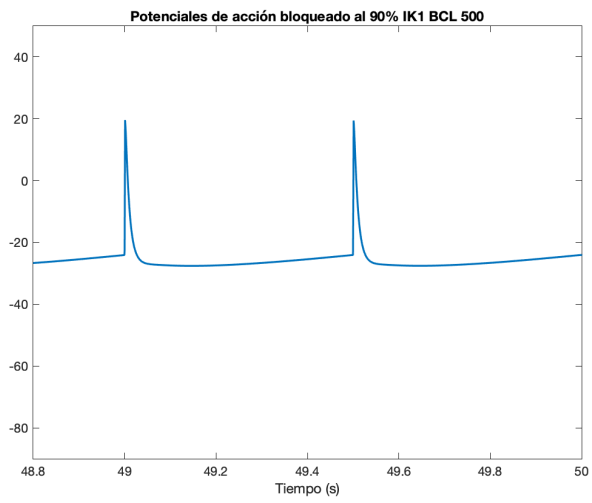




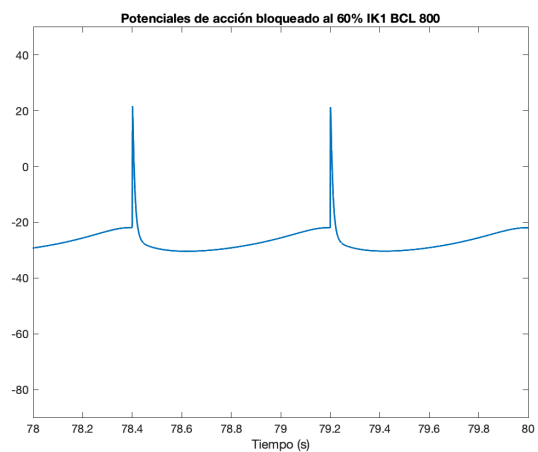
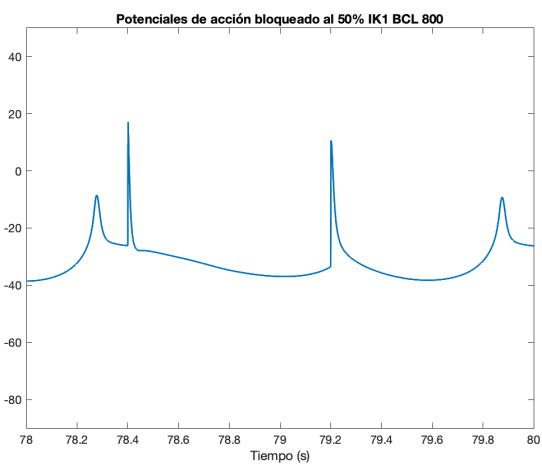
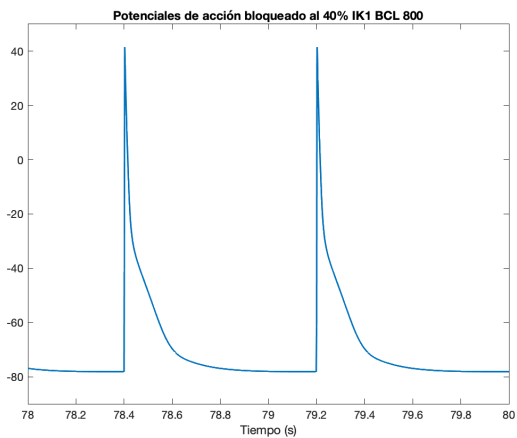
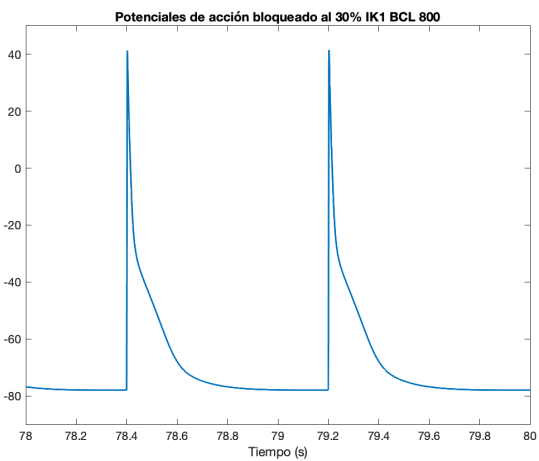
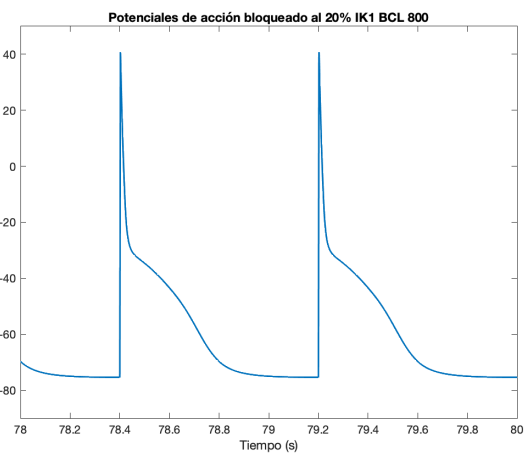
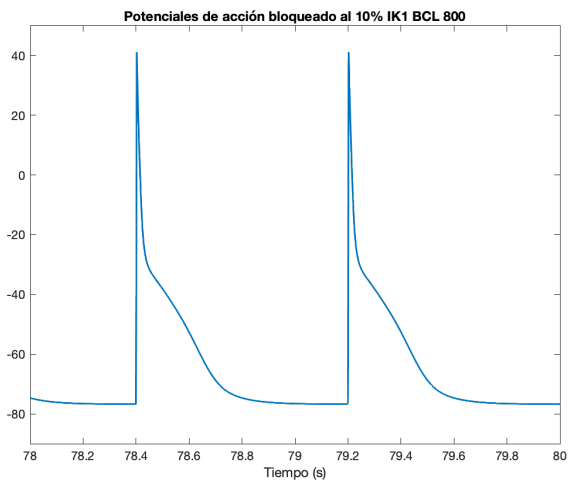
IK1

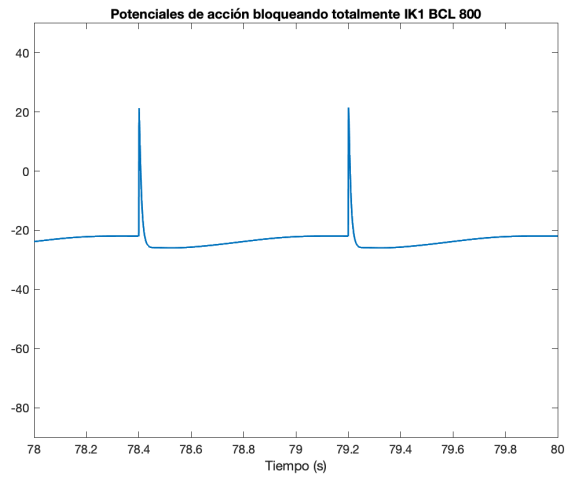
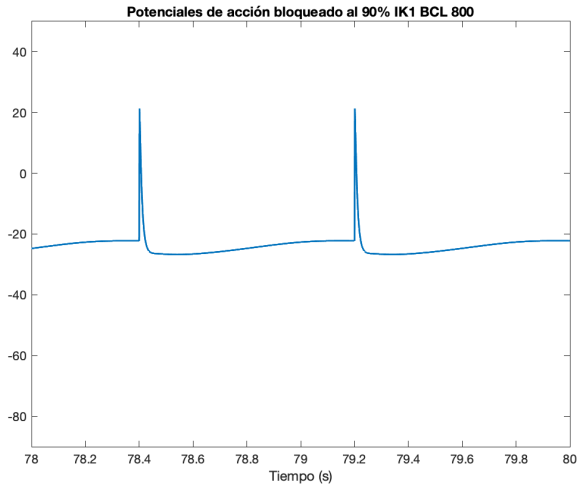
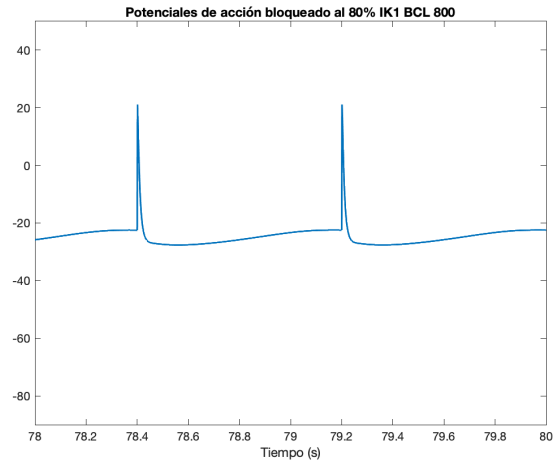
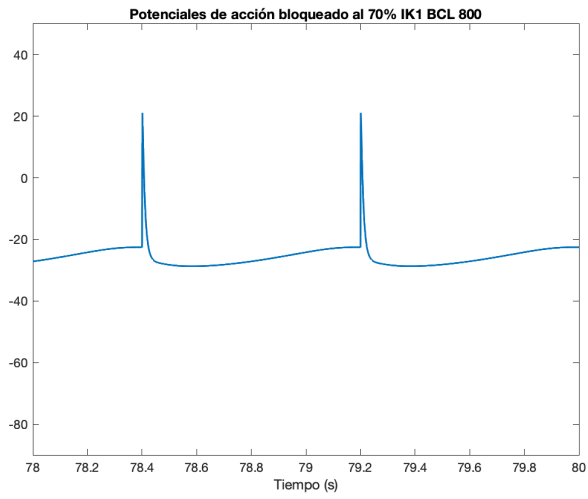
BCL 500



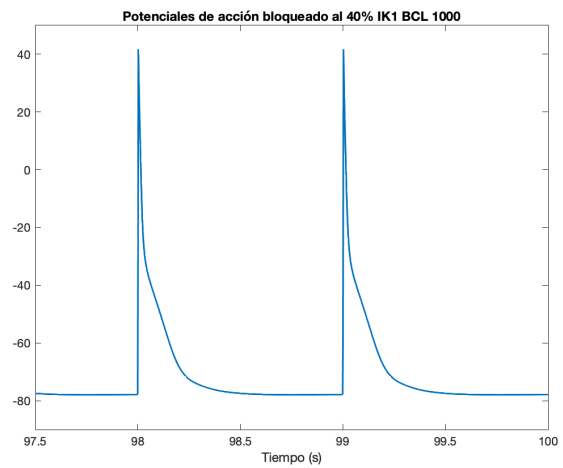
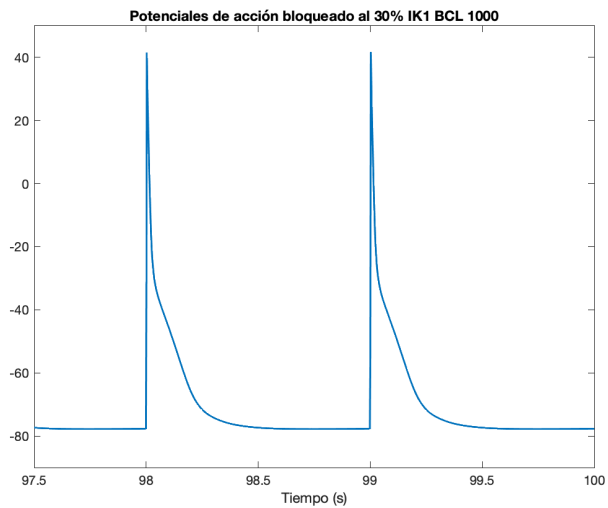
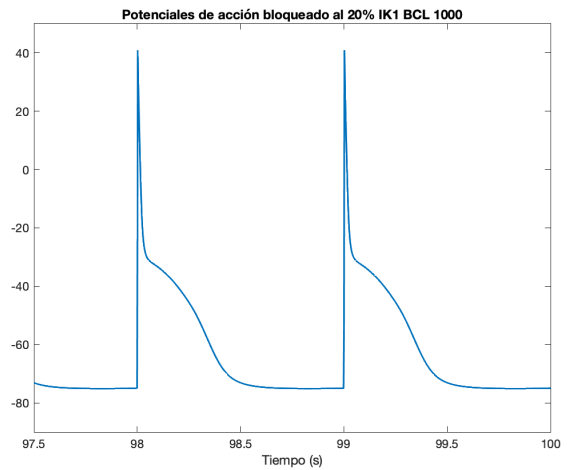
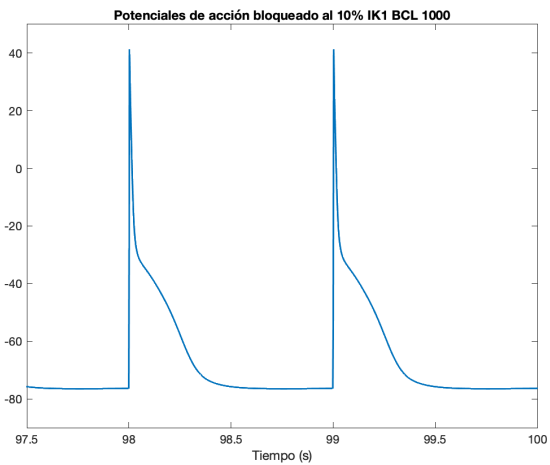


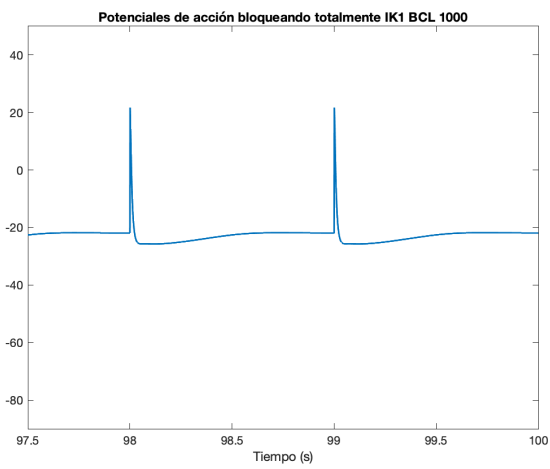
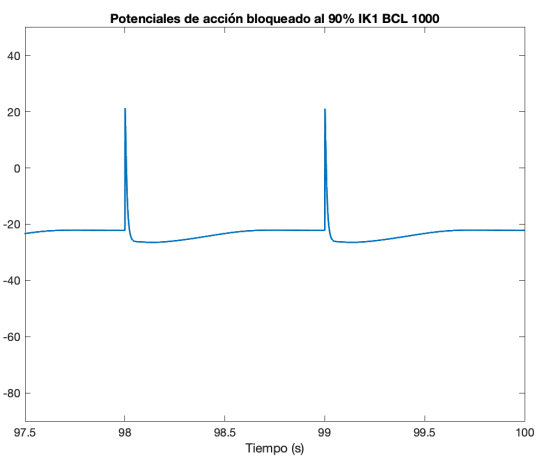
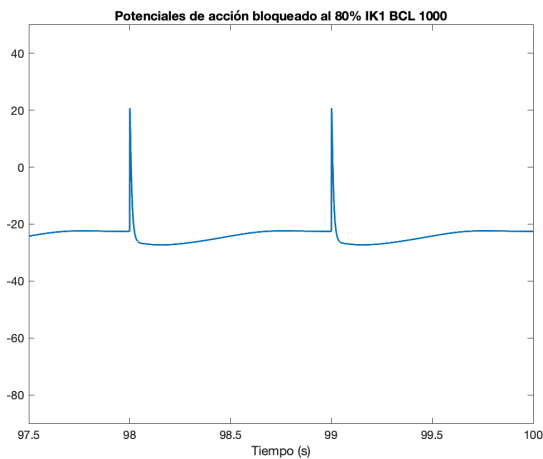
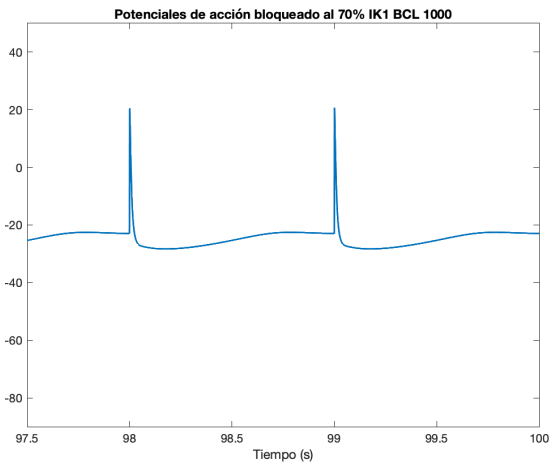
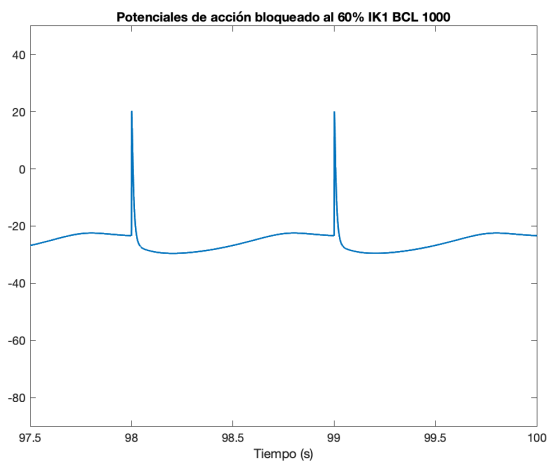
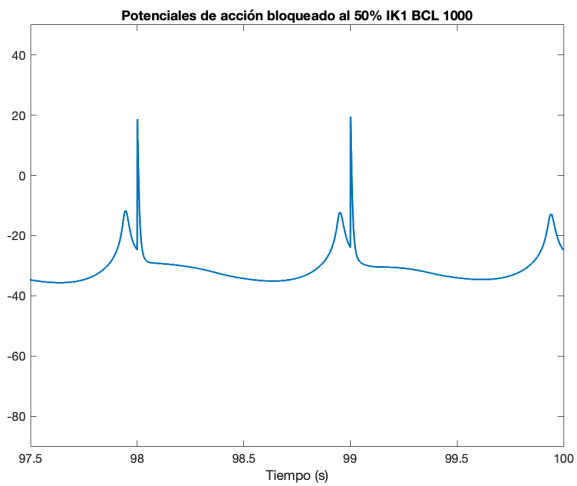
### IK BCL 800



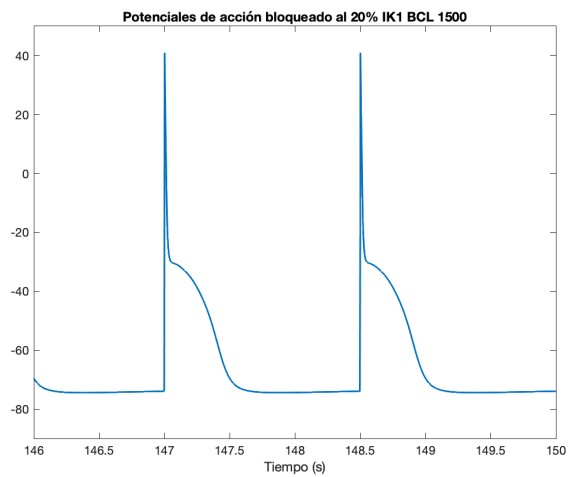
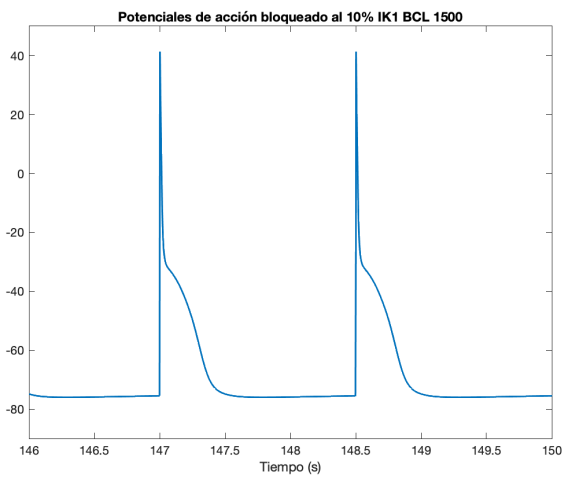


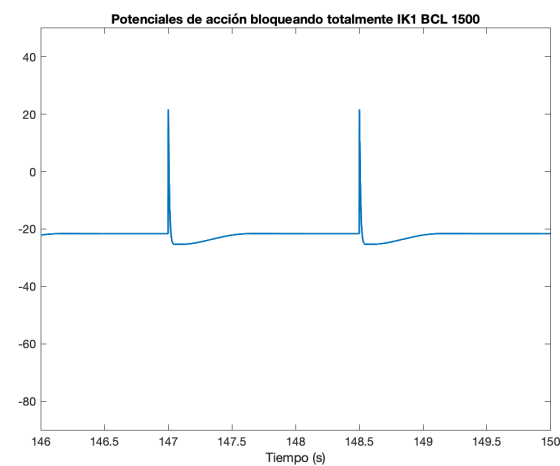
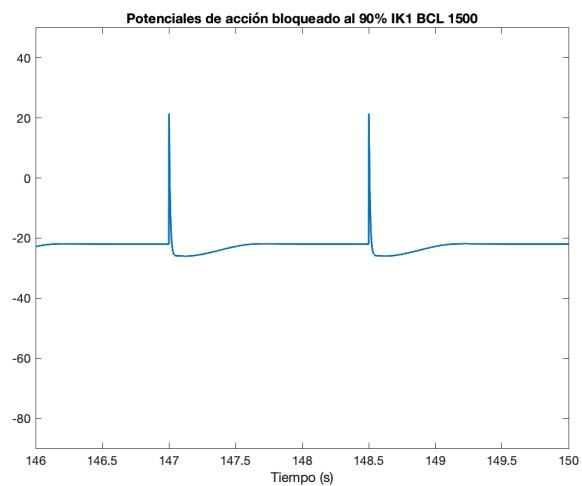
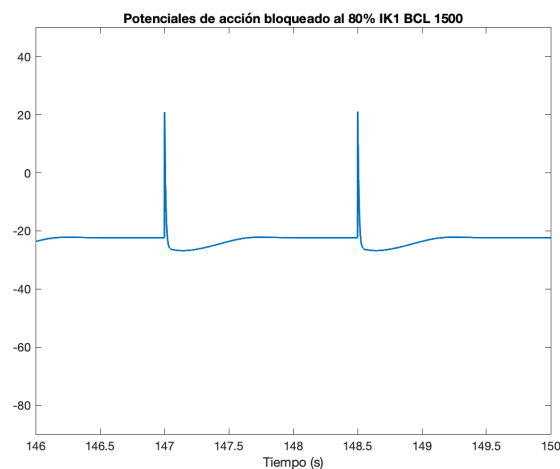
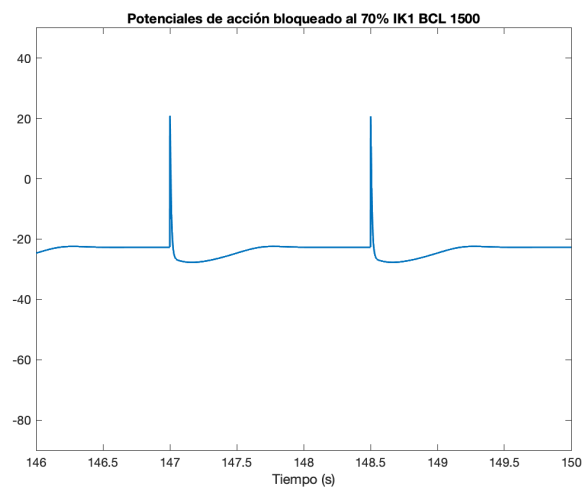
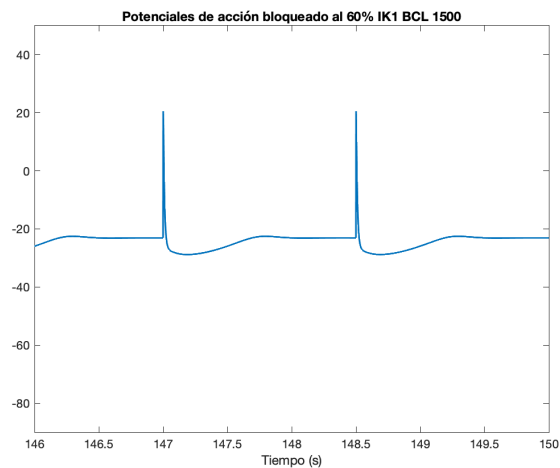
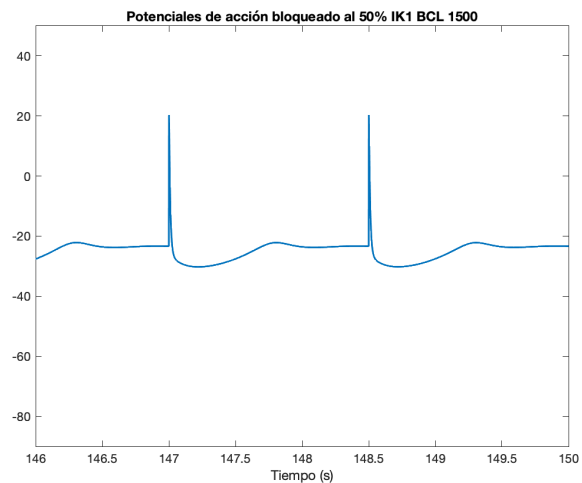
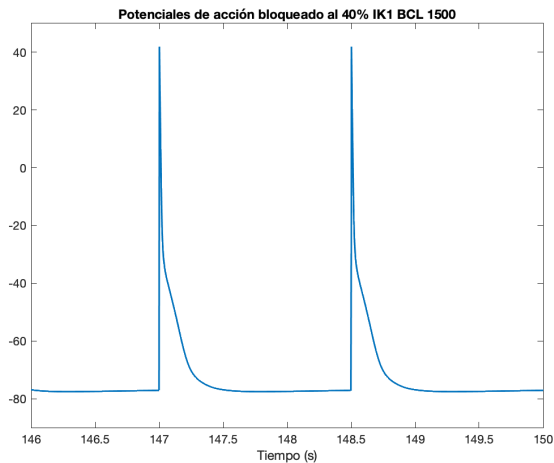
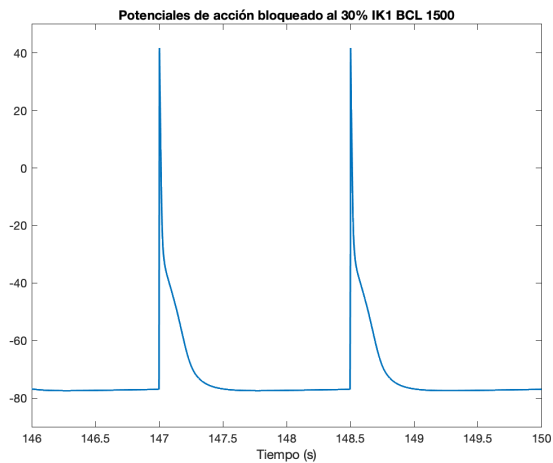
### IK1 BCL 1000





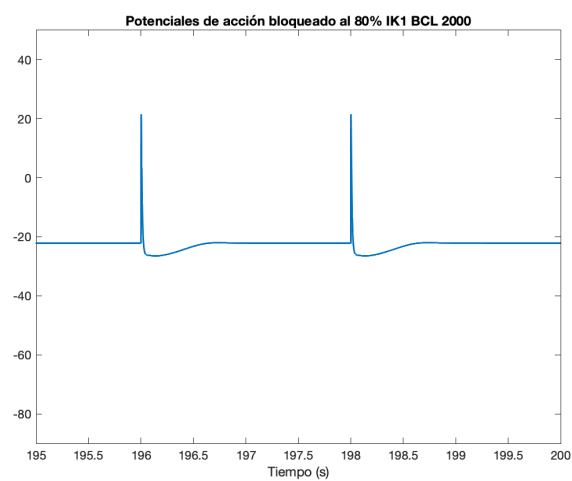
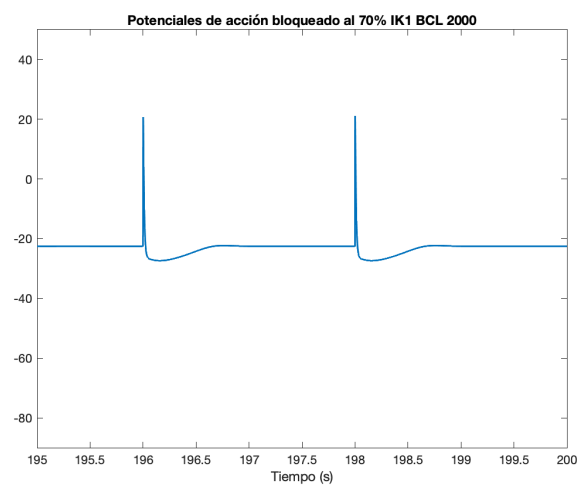
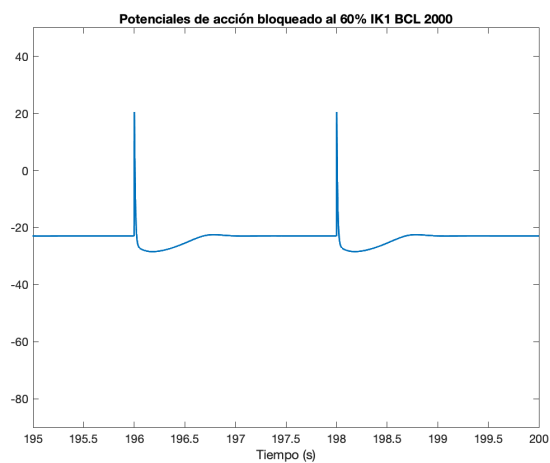
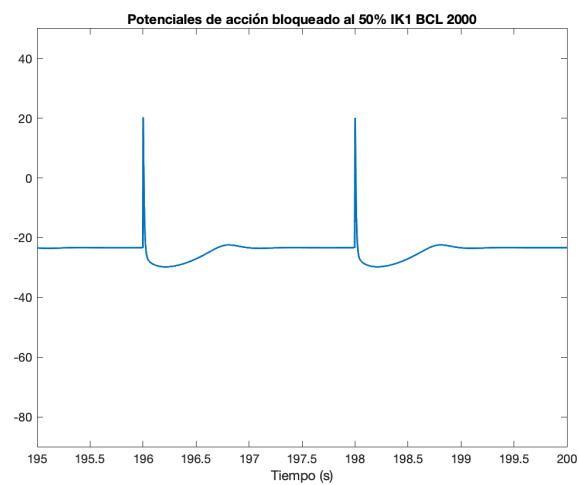
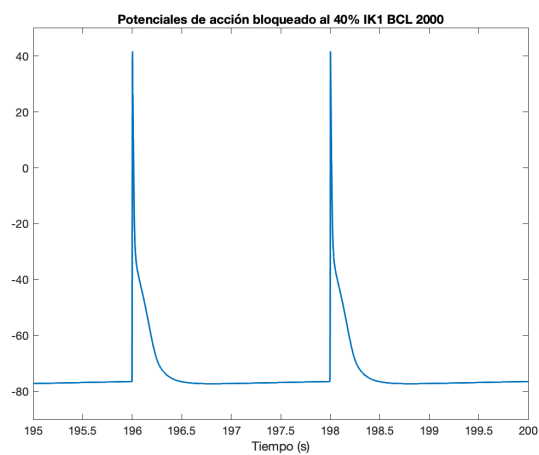
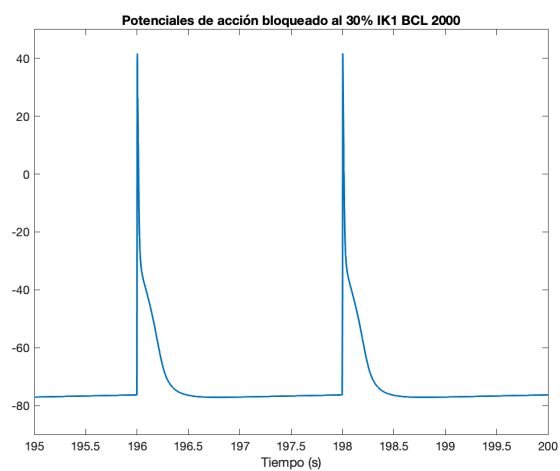
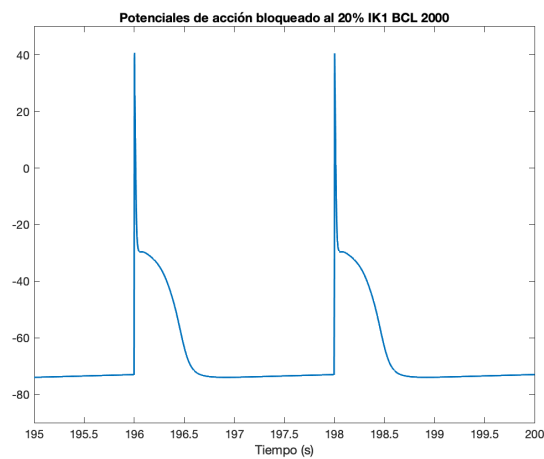
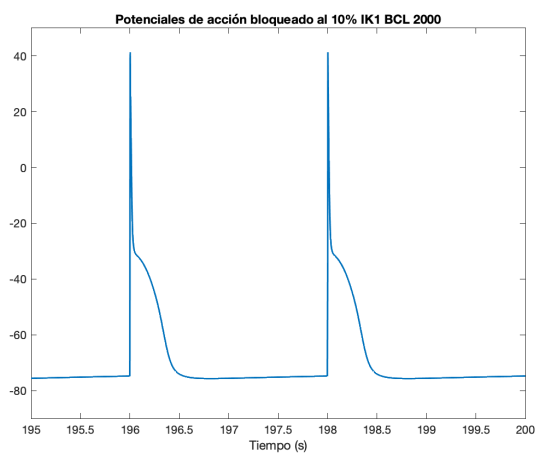
IK1 BCL 1500

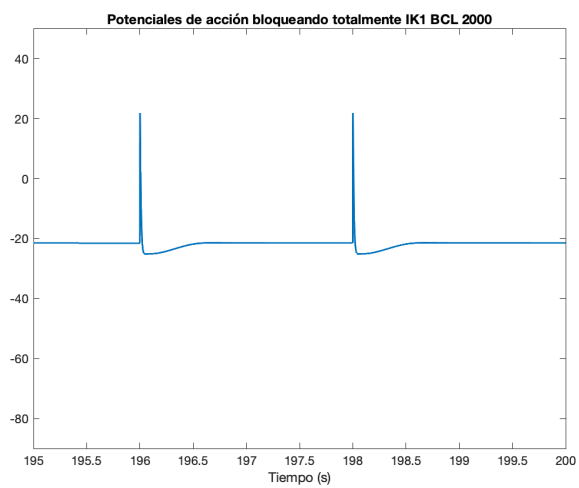
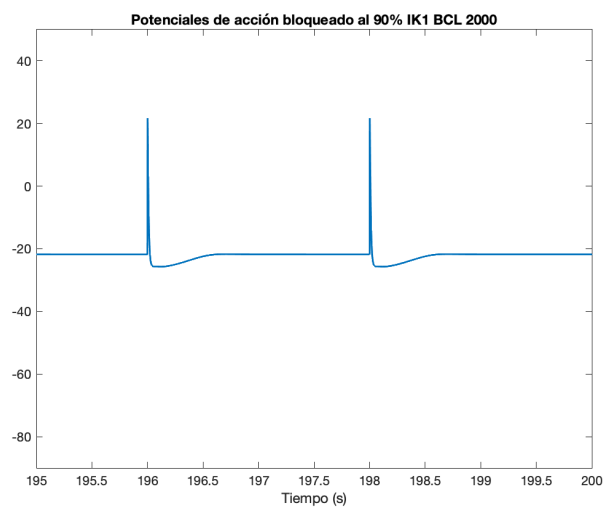






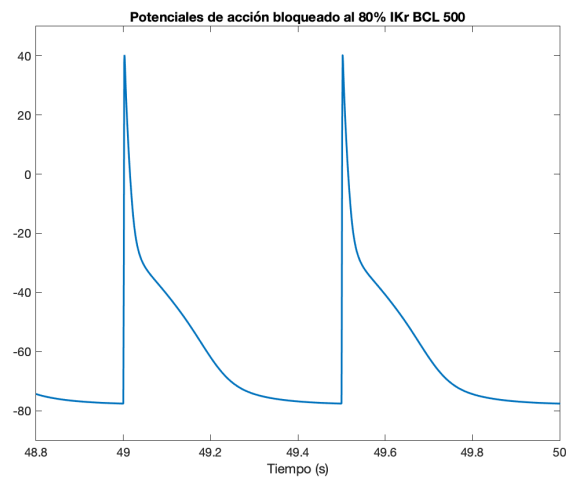
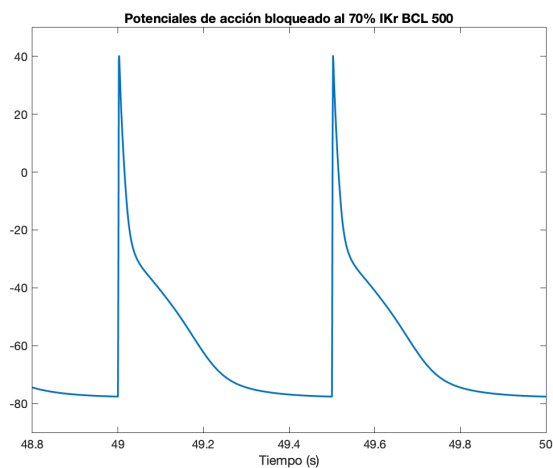
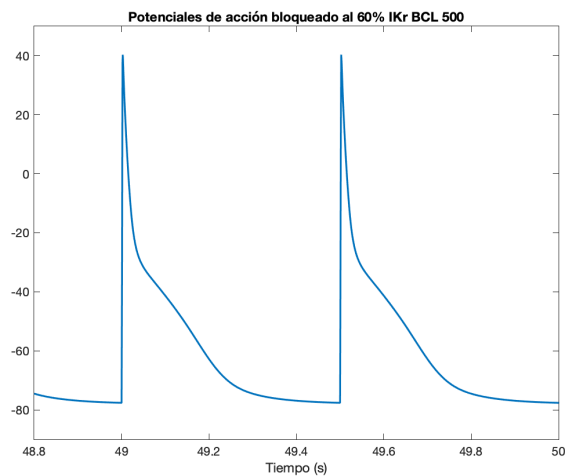
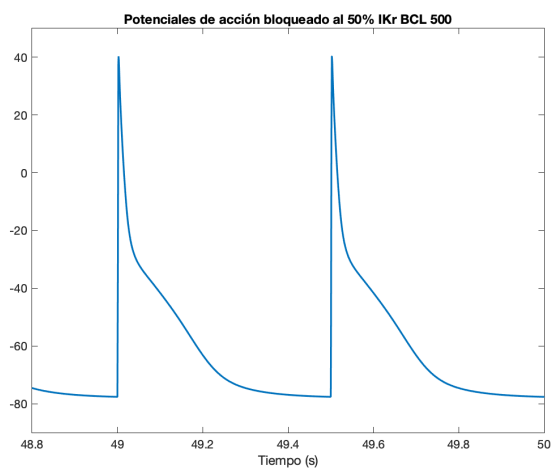
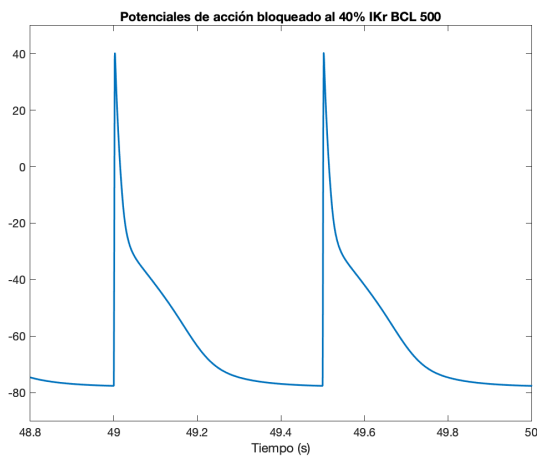
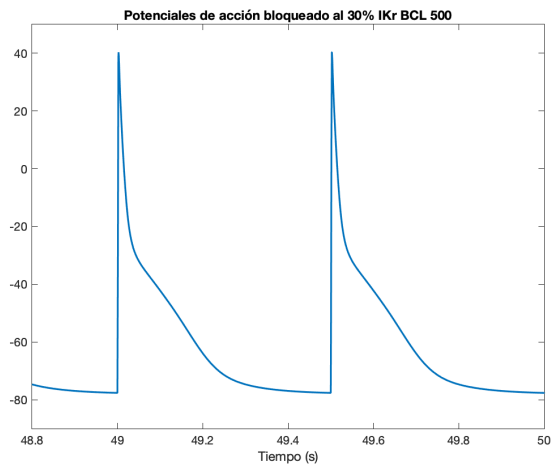
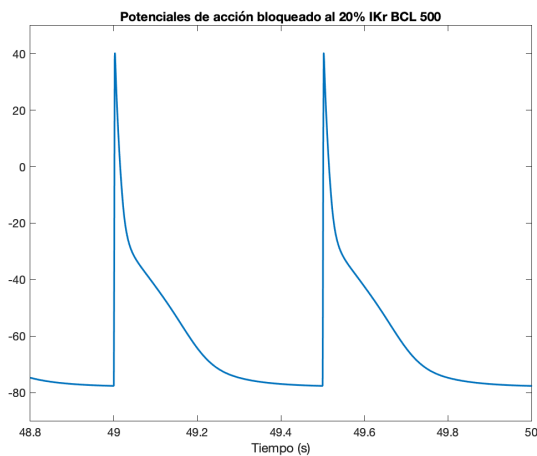
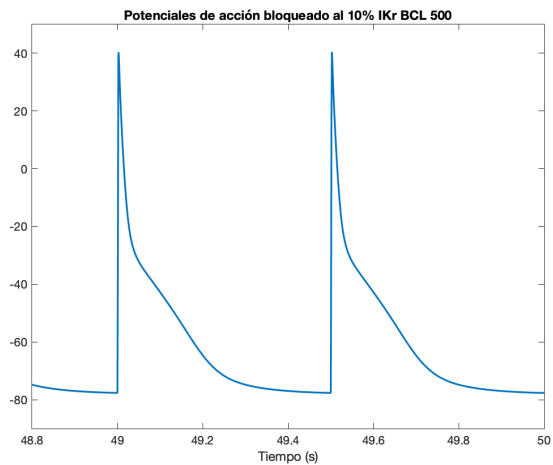
## IK1 BCL 2000

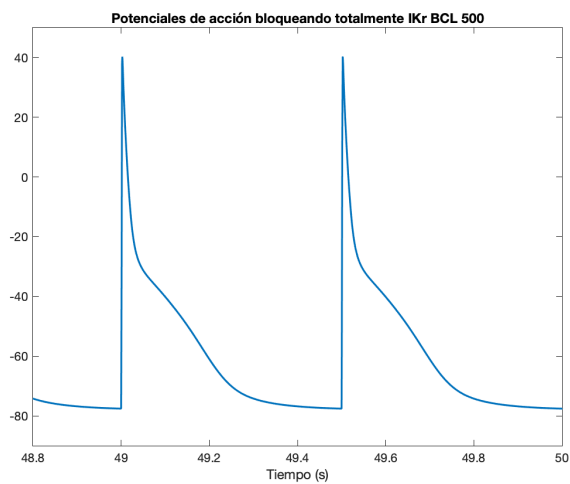
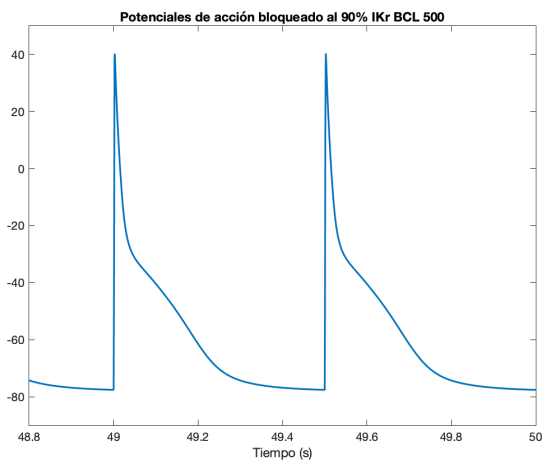




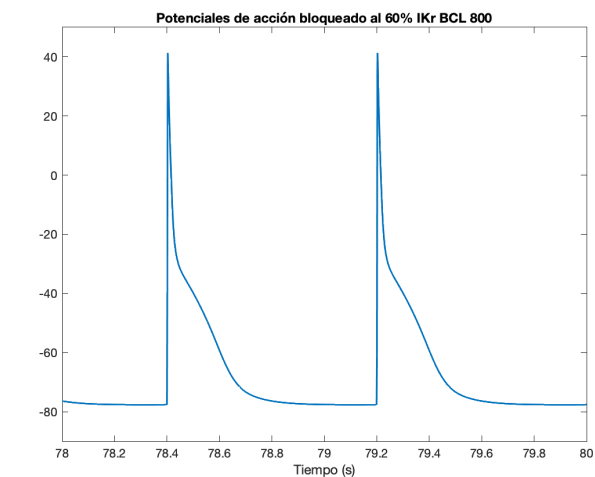
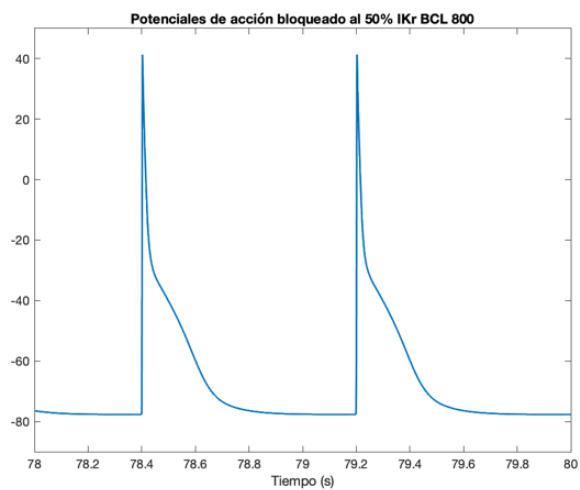
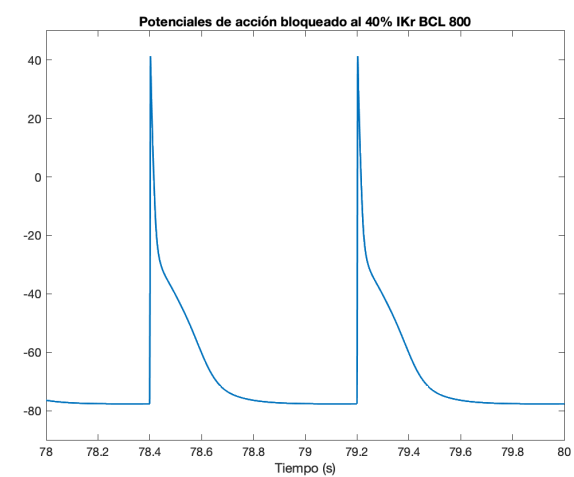
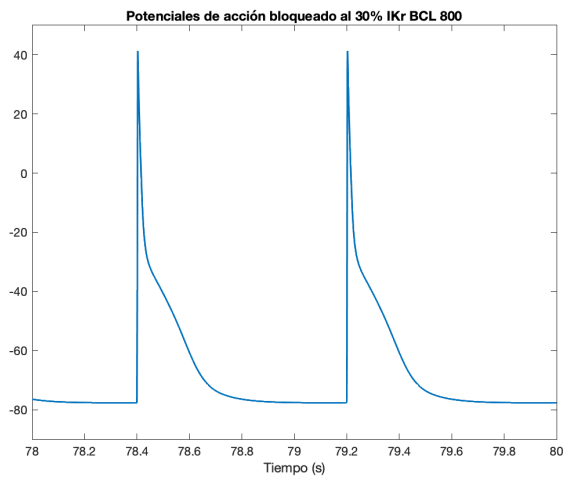
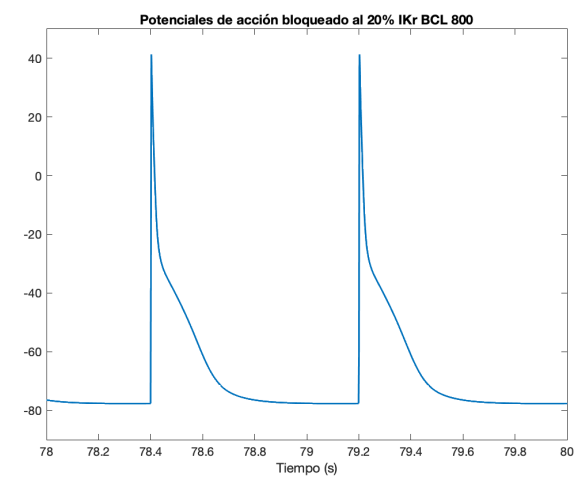
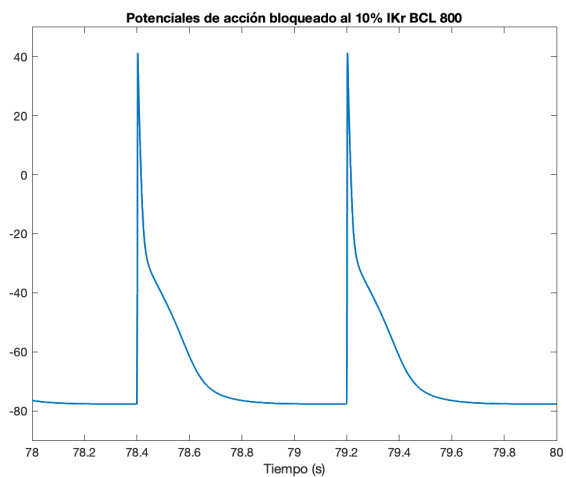
IKr

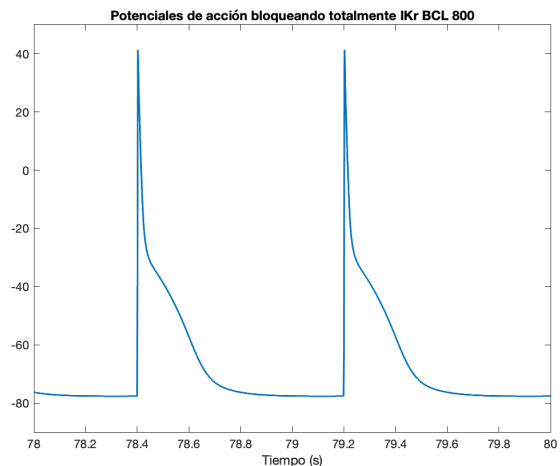
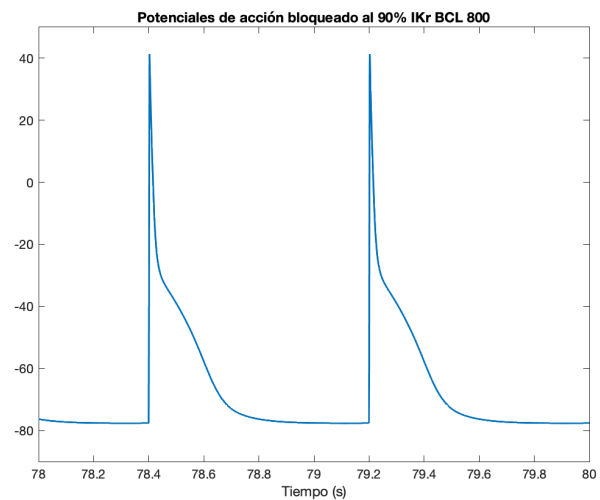
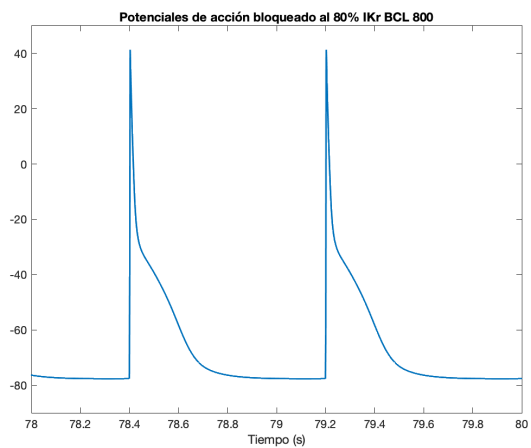
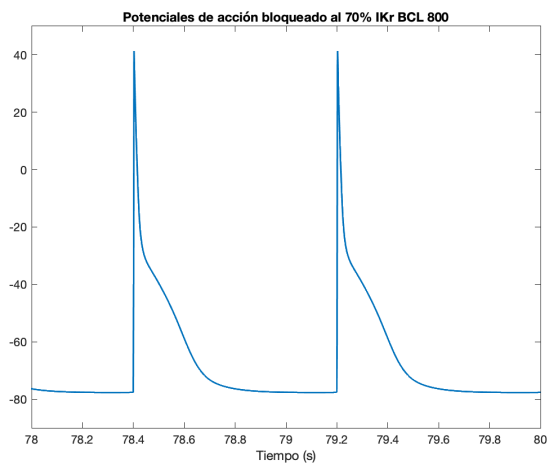
BCL 500



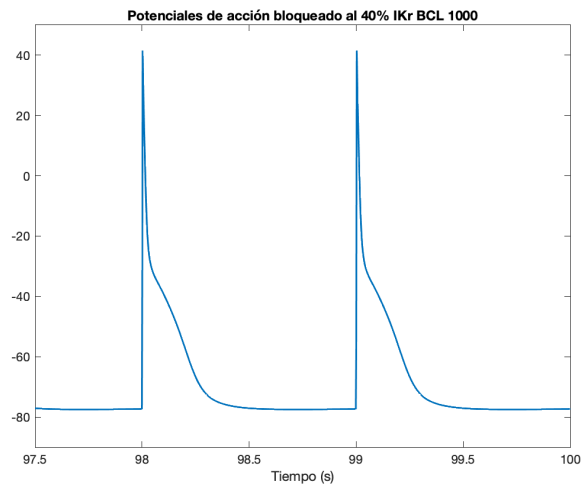
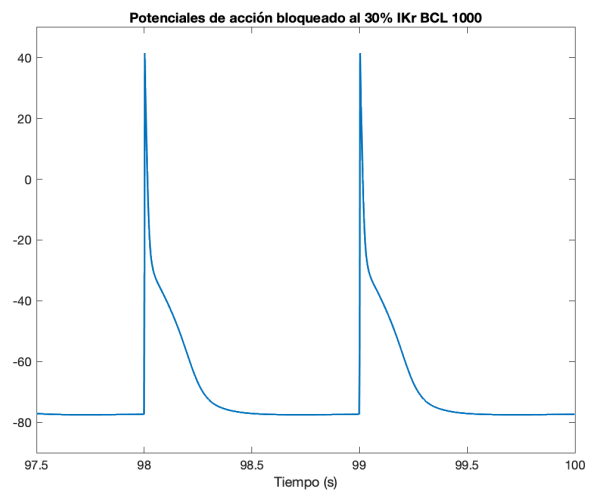
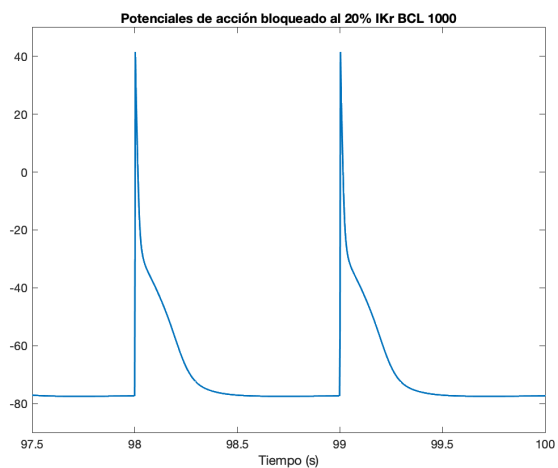
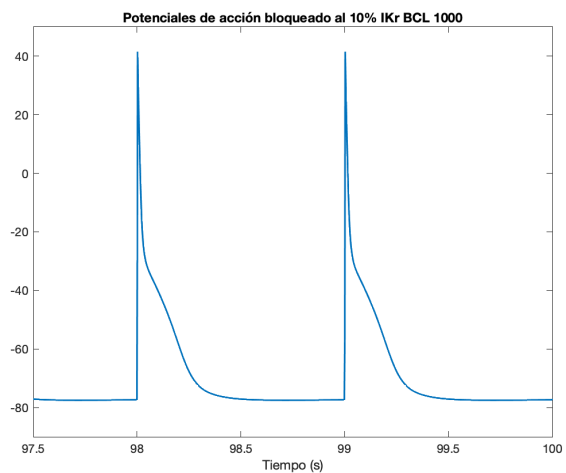


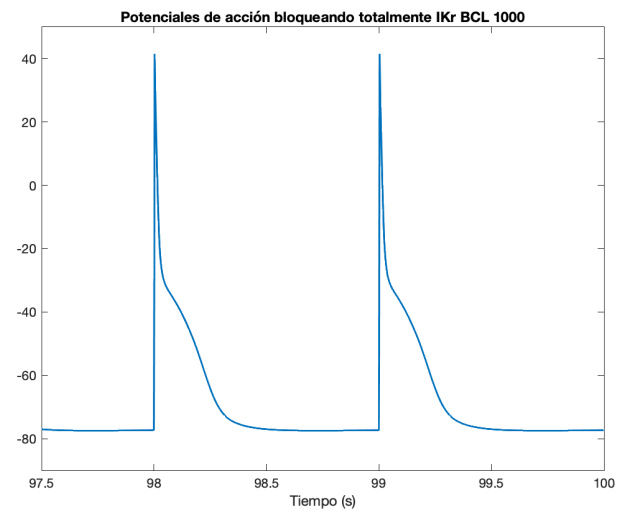
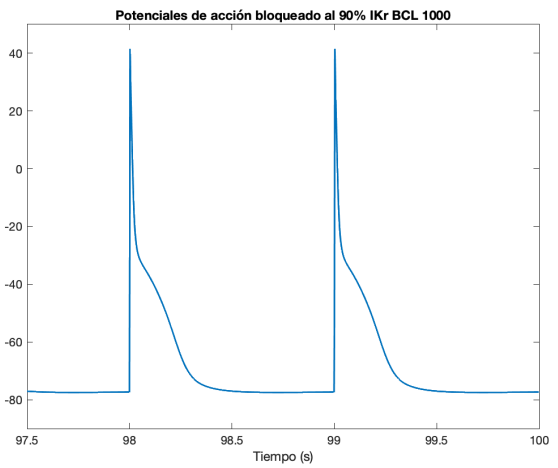
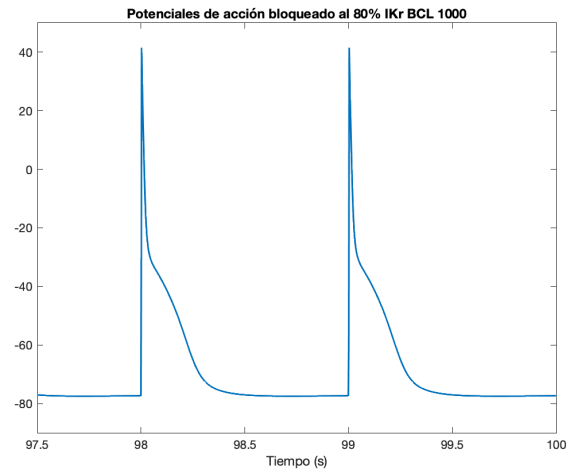
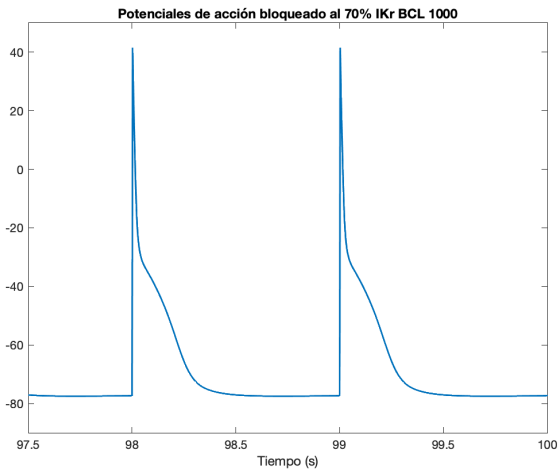
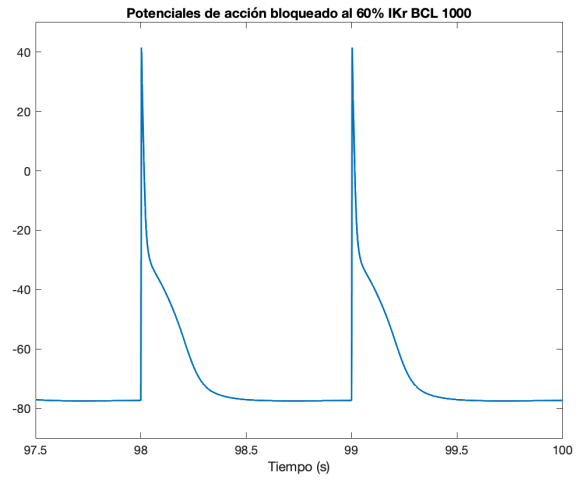
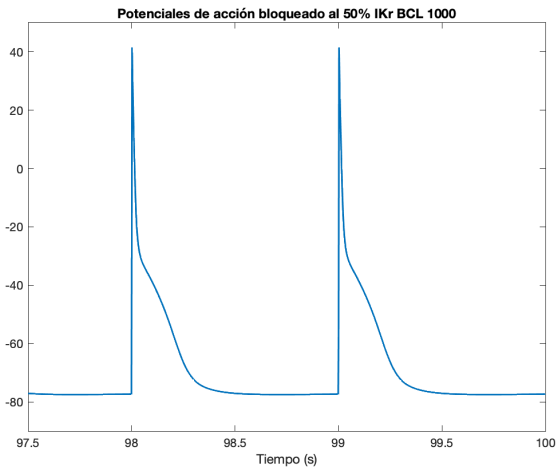
IKr BCL 800



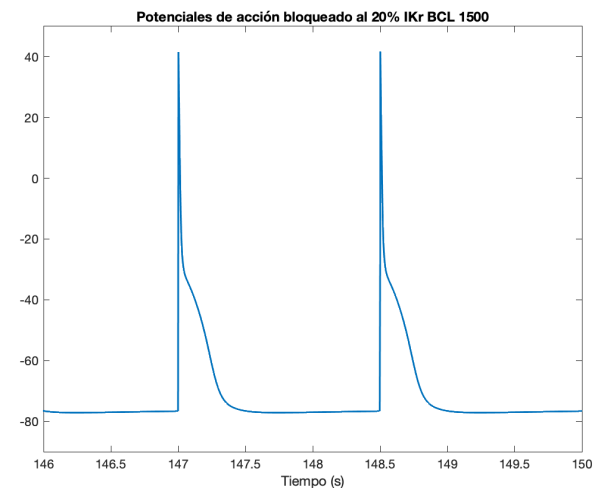
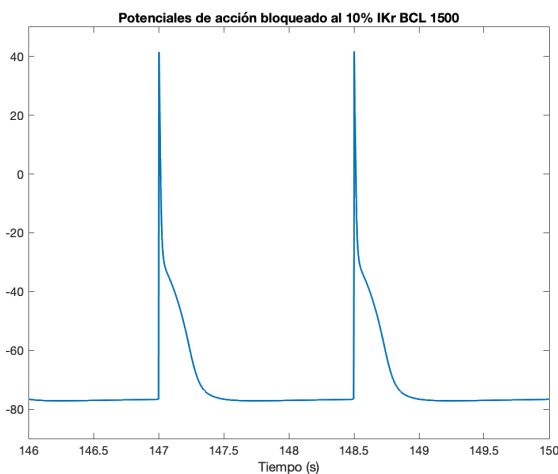


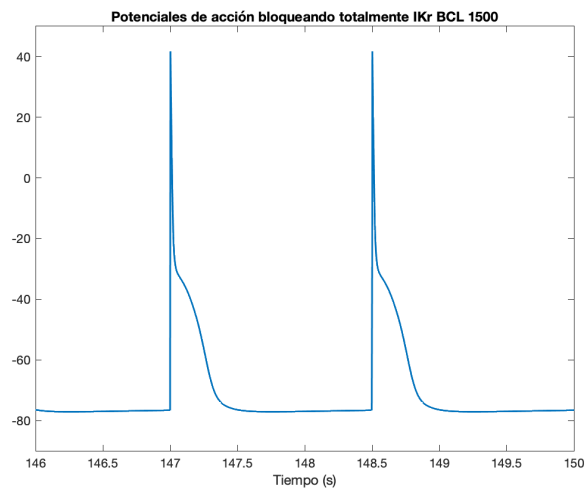
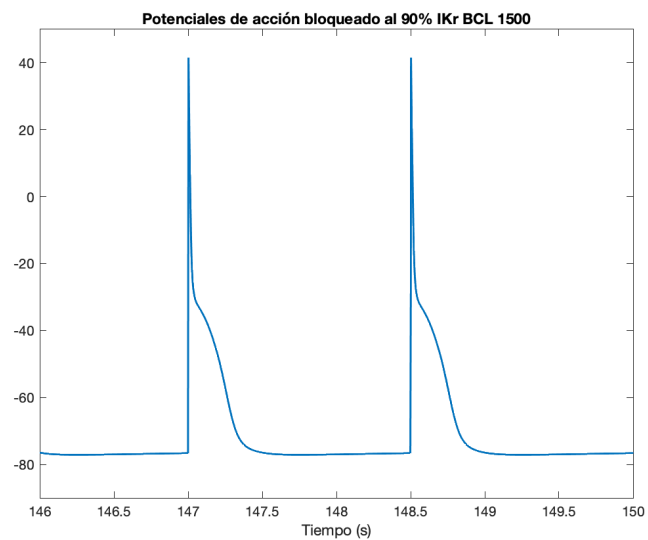
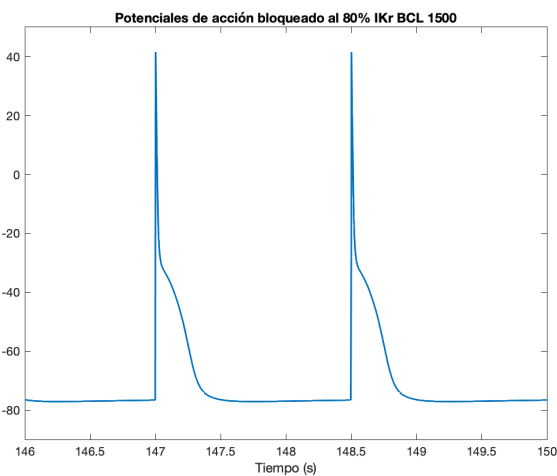
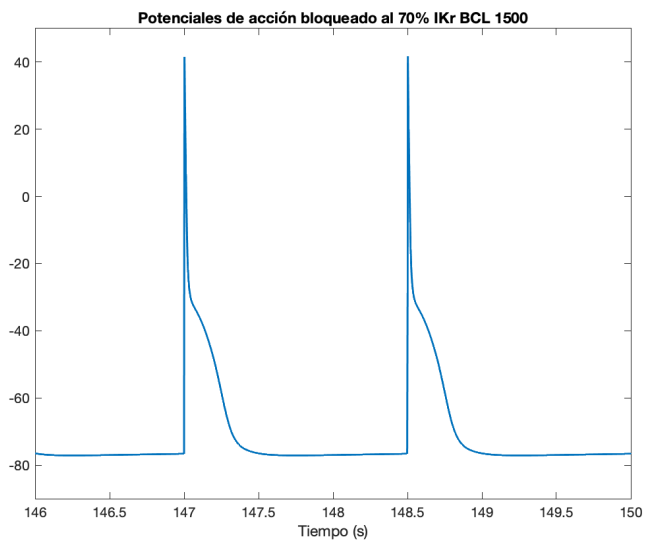
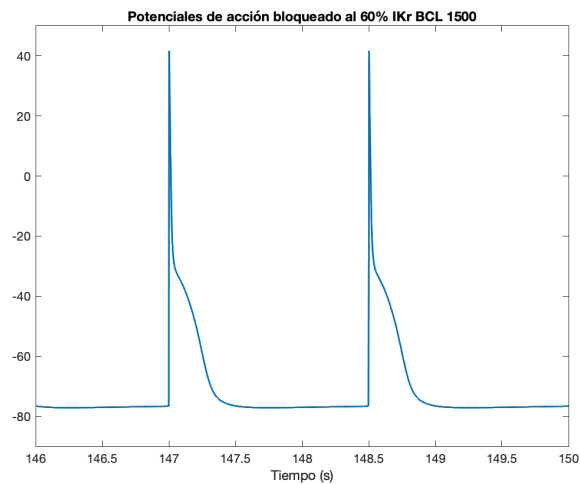
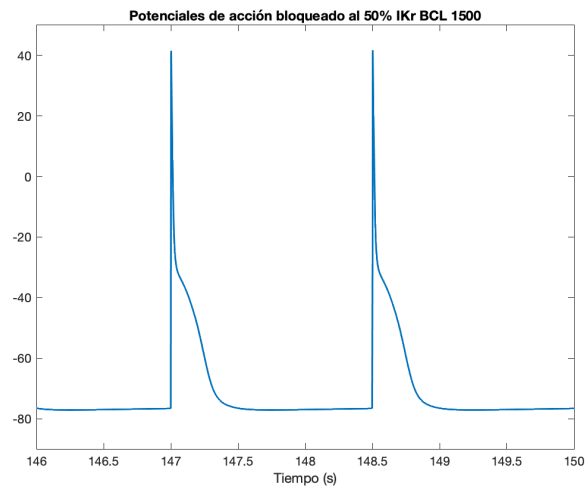
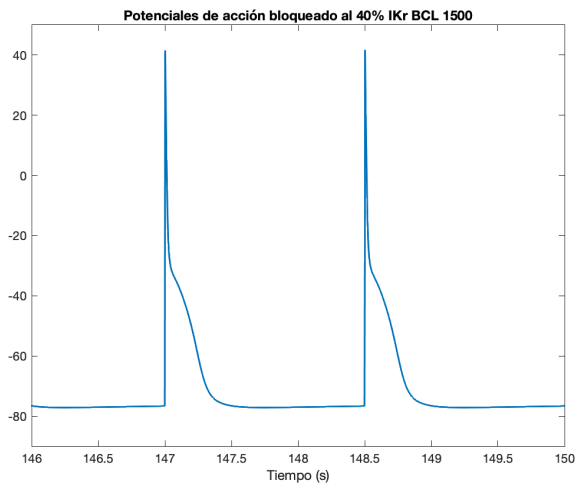
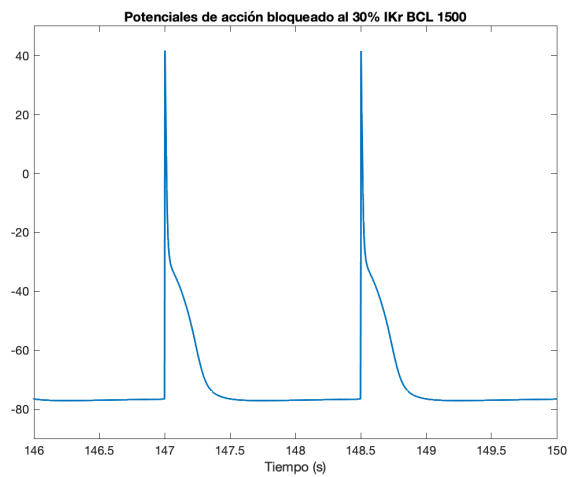
**IKr BCL 1000**



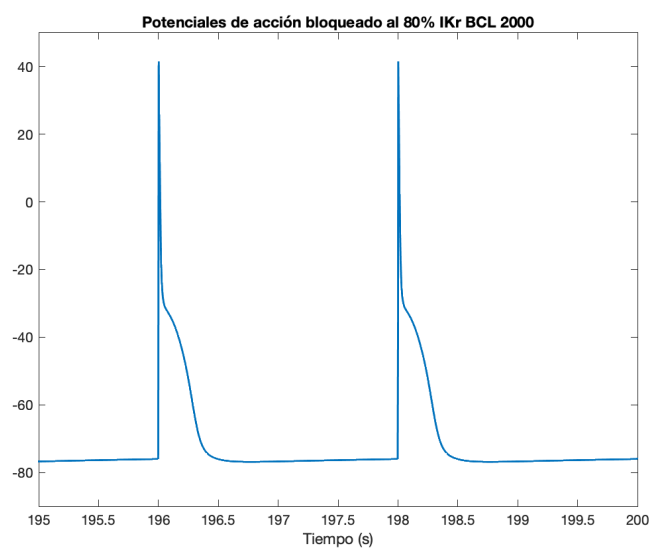
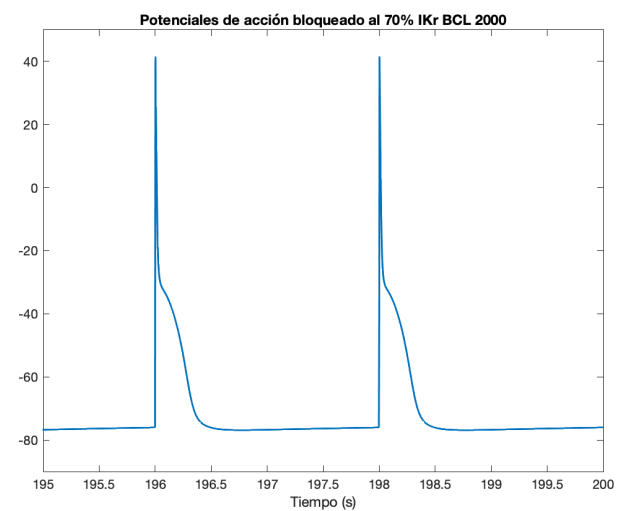
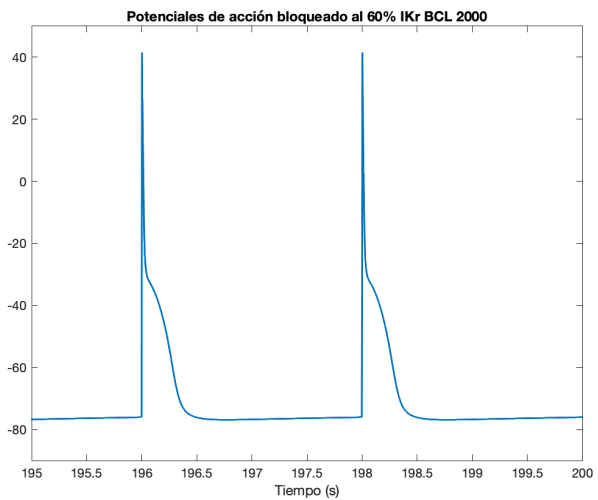
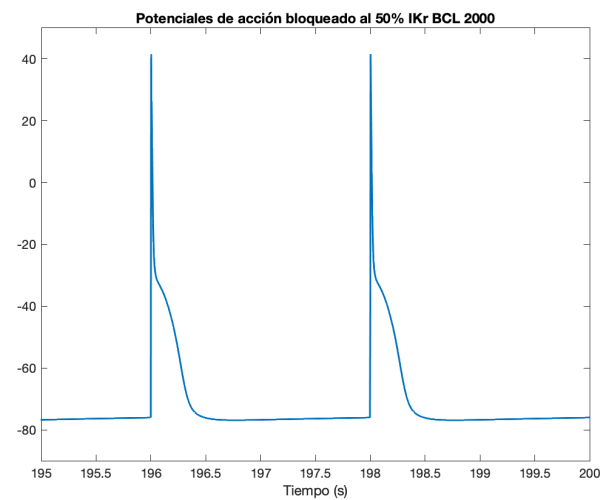
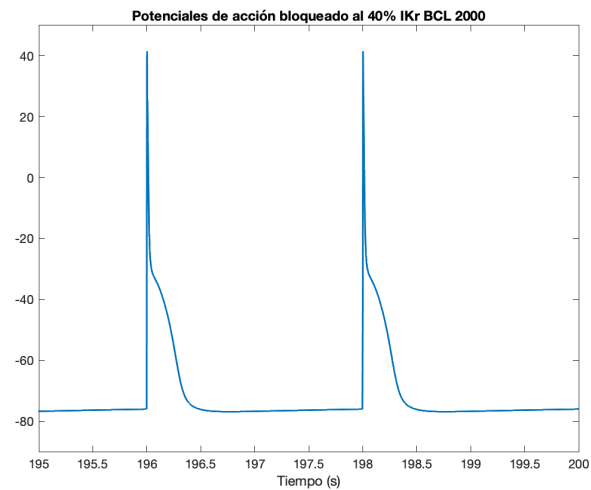
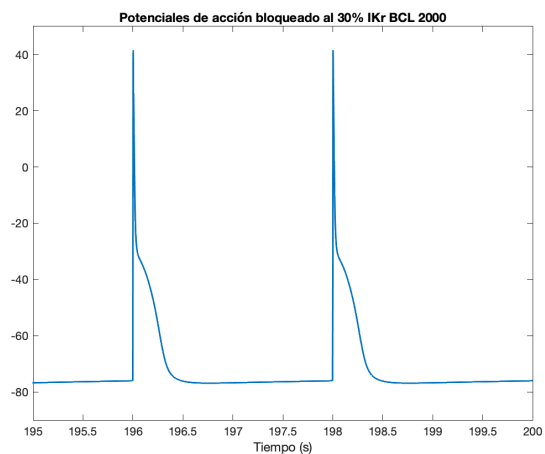
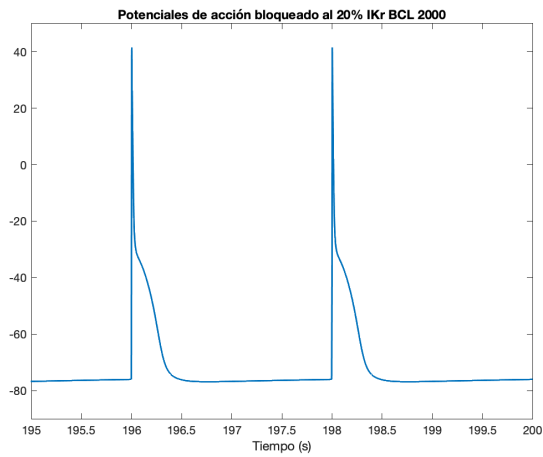
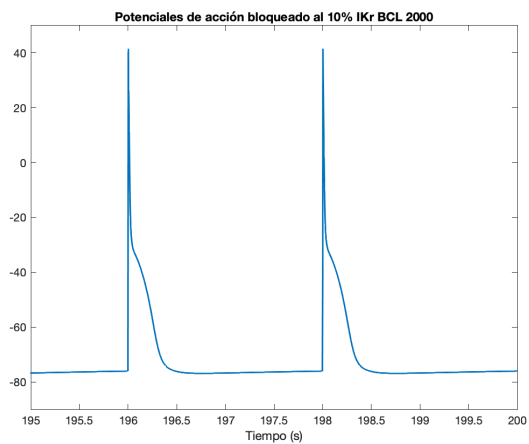


**IKr BCL 1500**

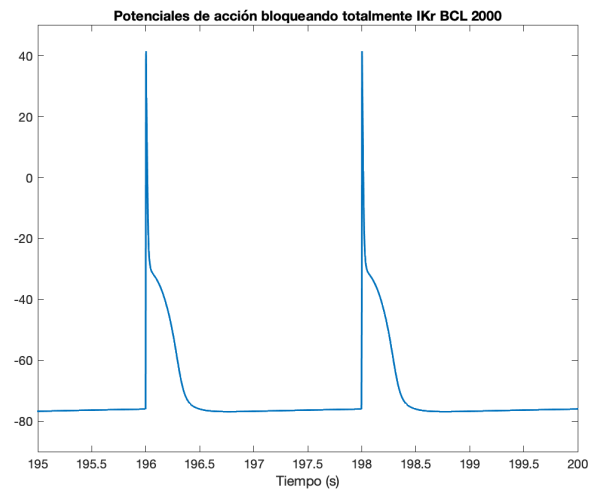
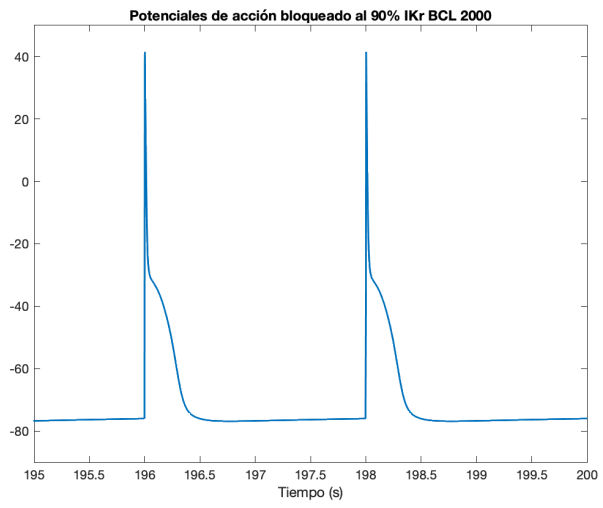




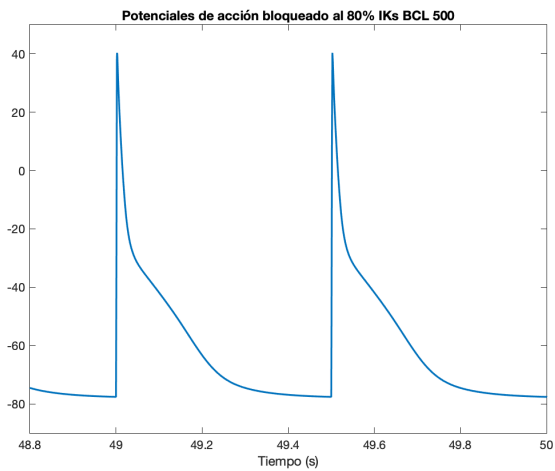
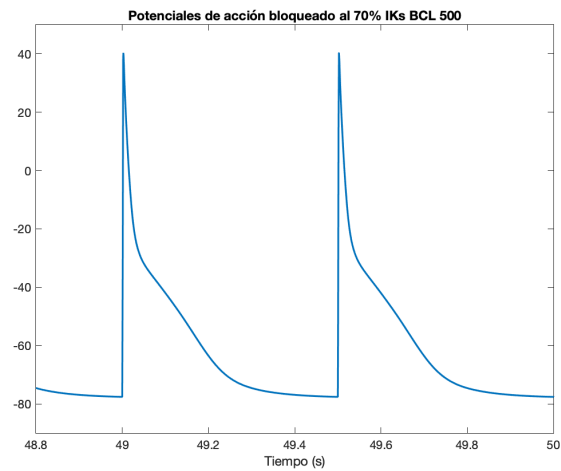
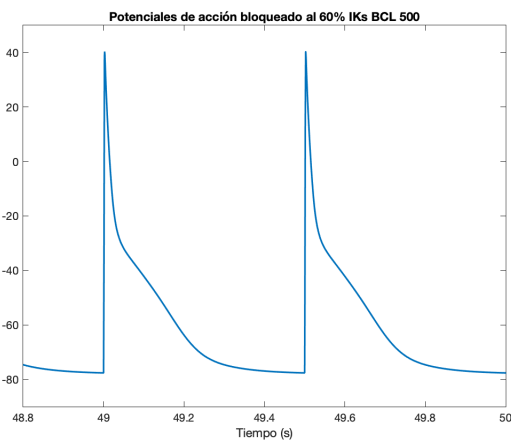
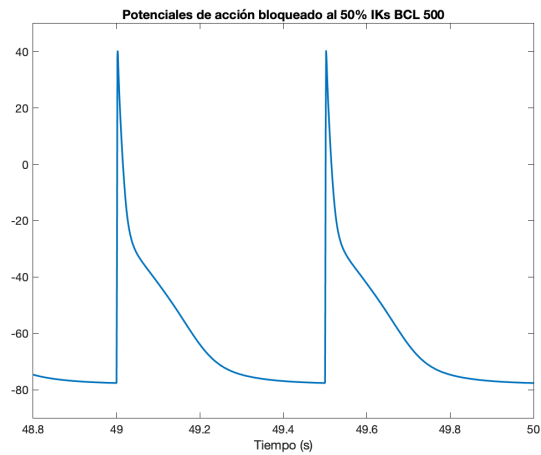
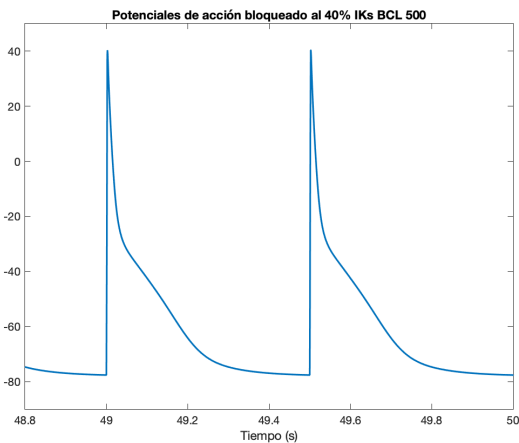
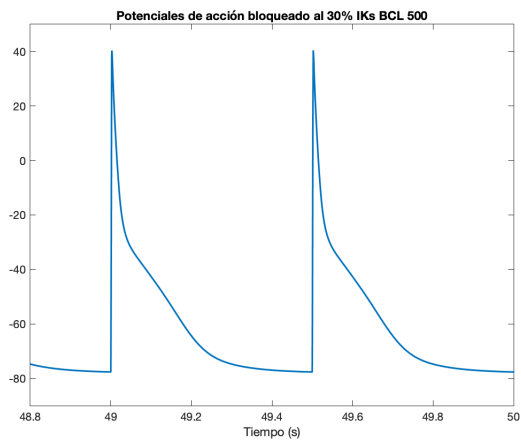
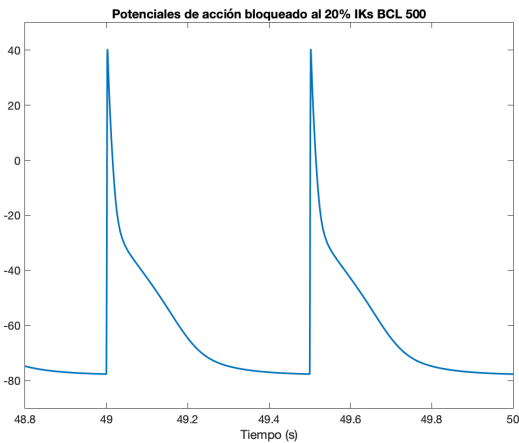
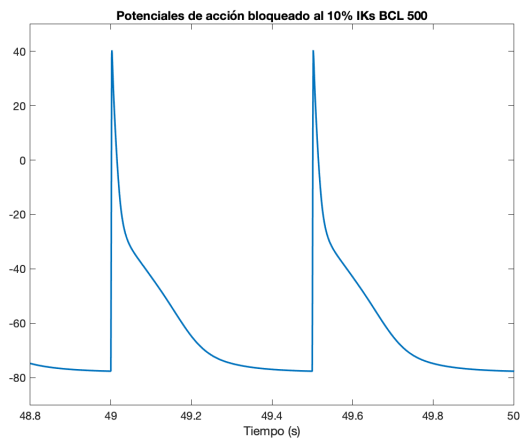
# IKr BCL 2000

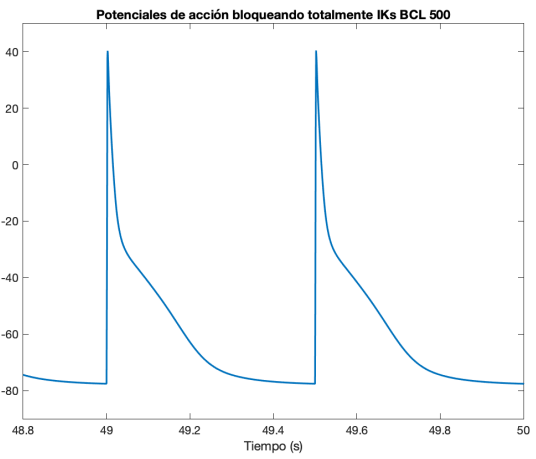
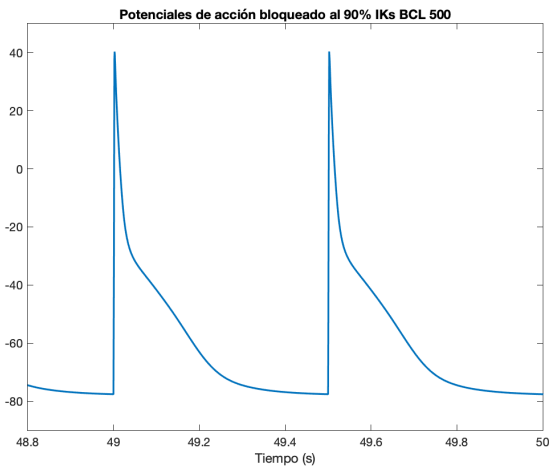




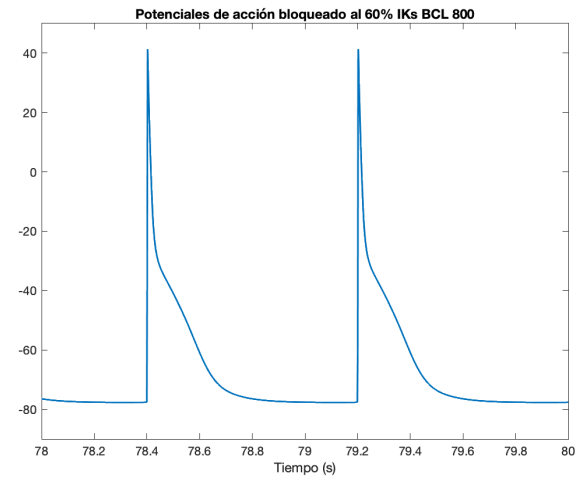
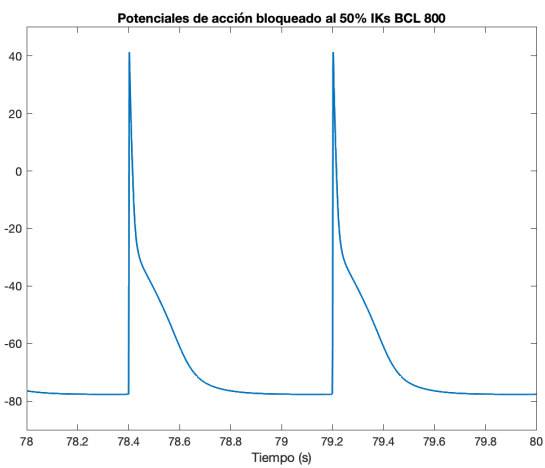
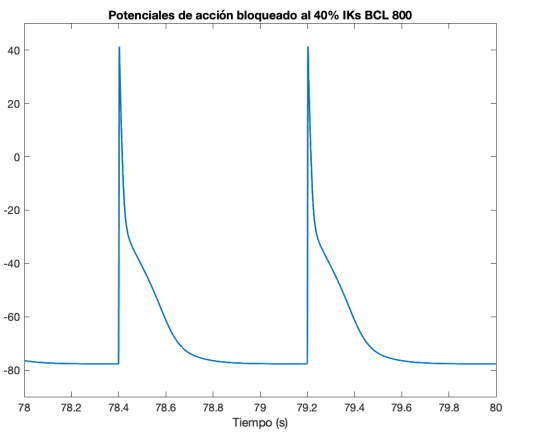
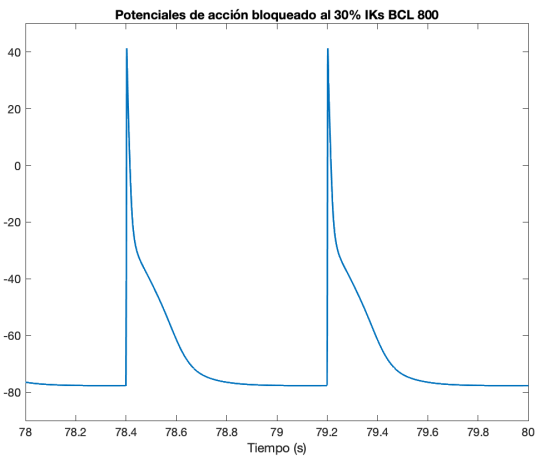
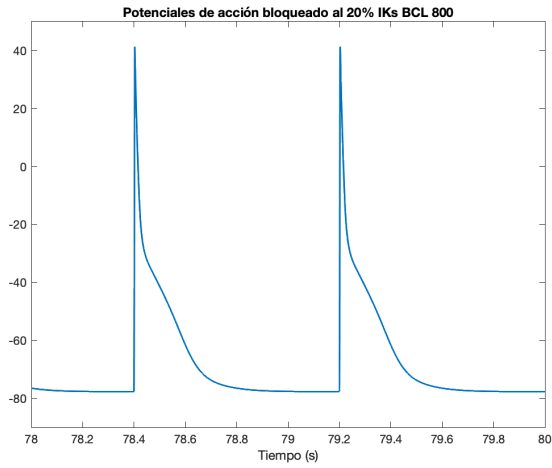
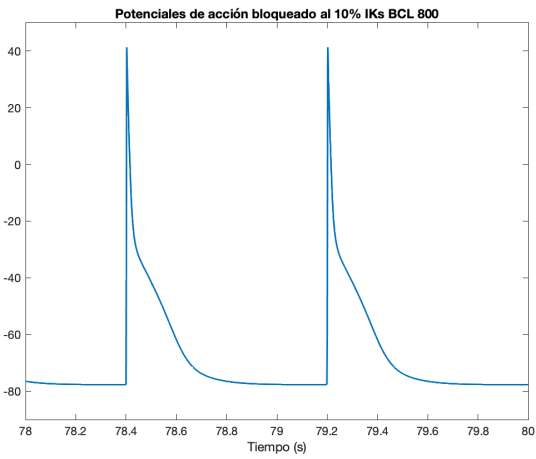


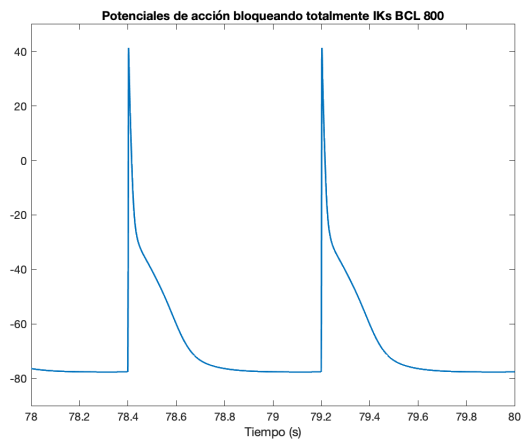
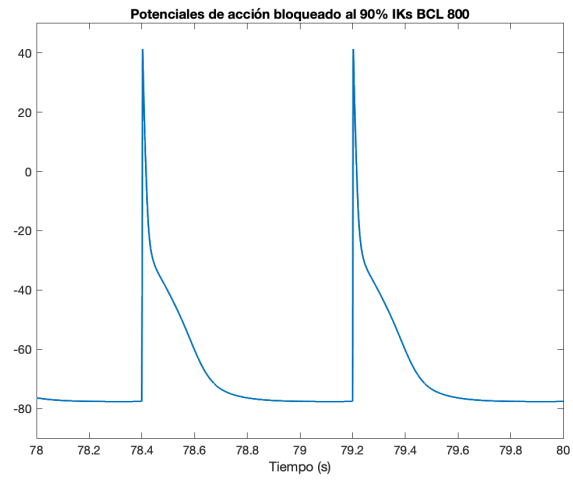
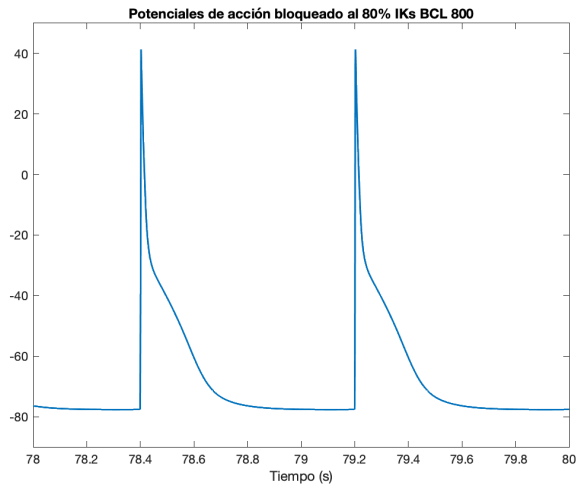
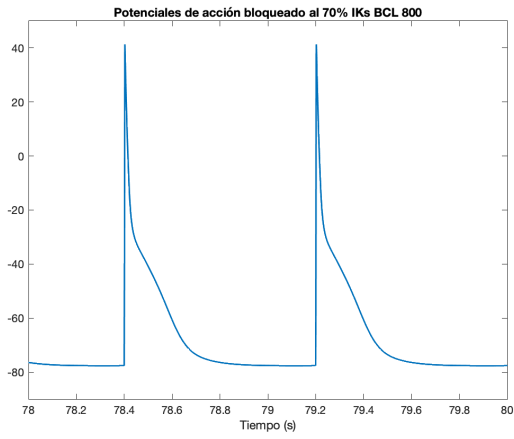
# IKs BCL 500



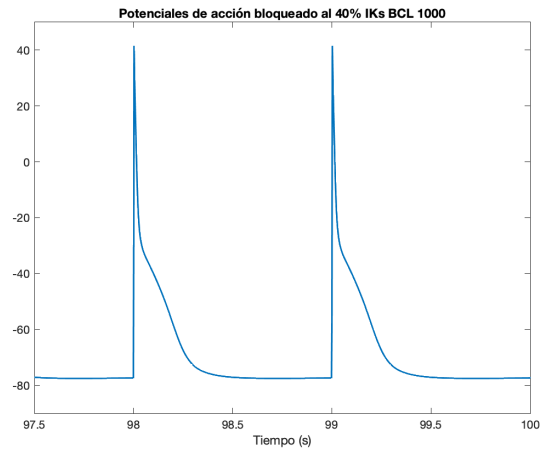
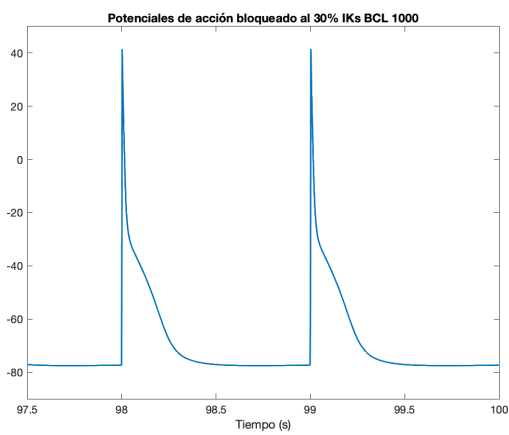
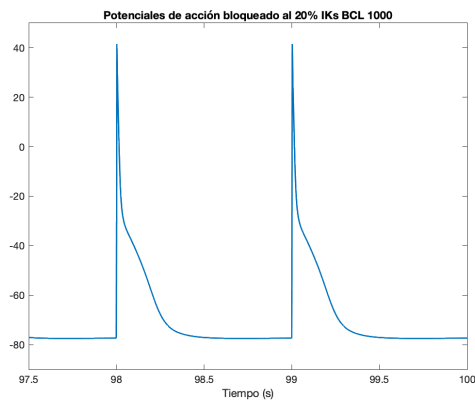
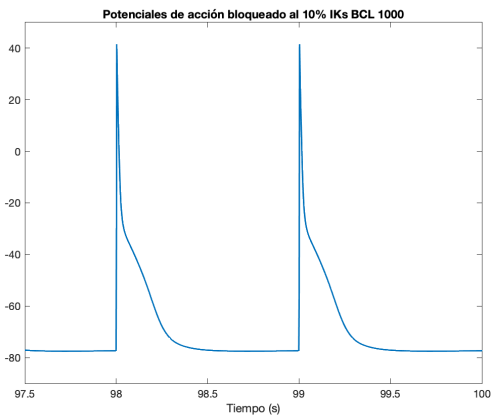


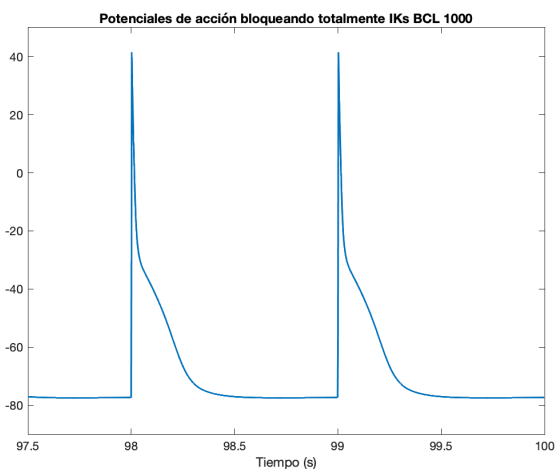
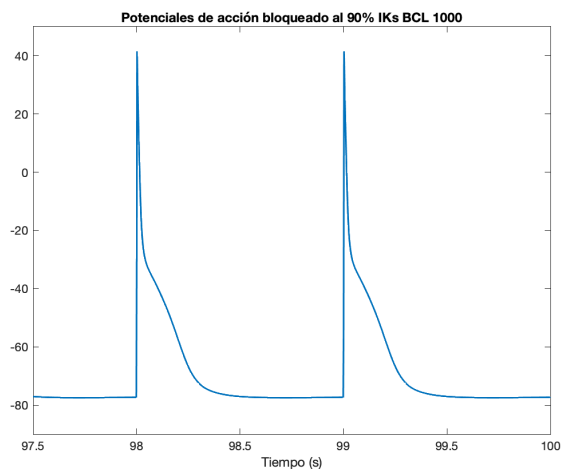
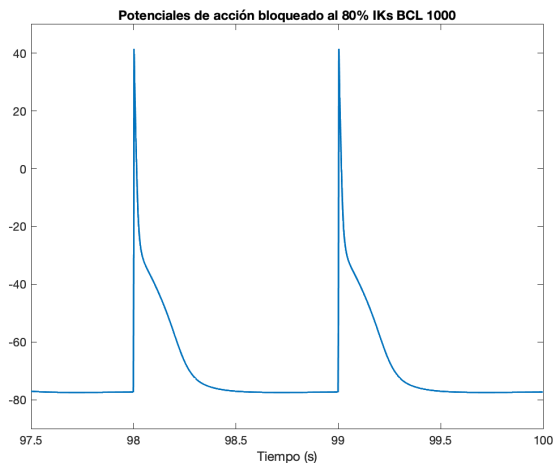
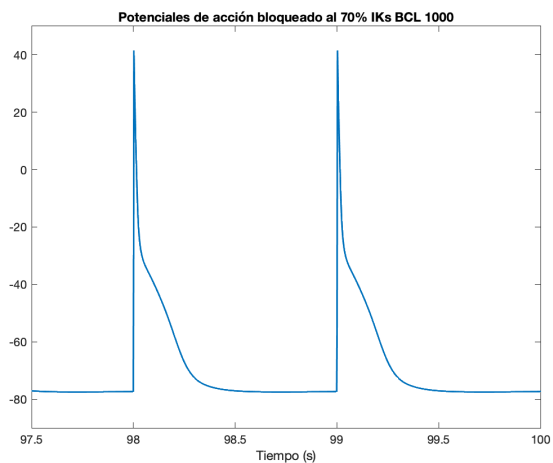
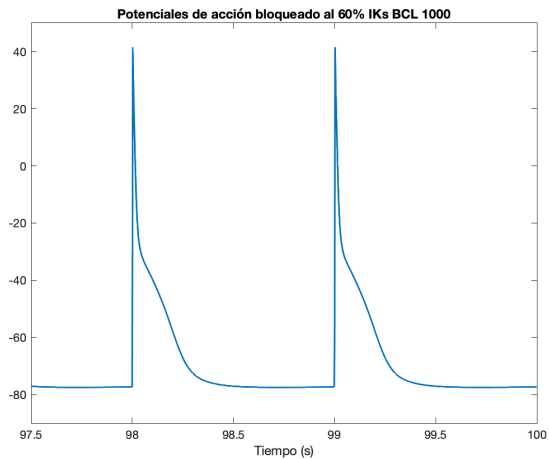
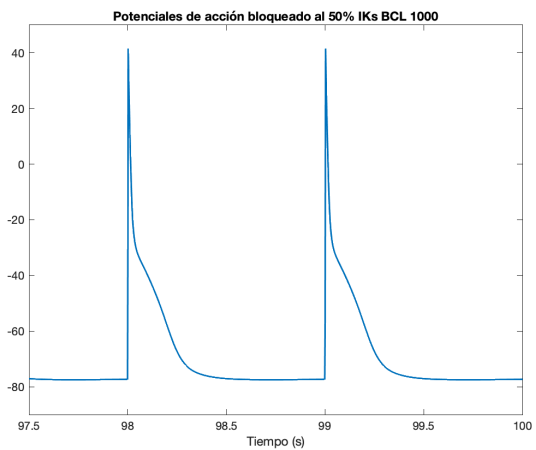
IKs BCL 800



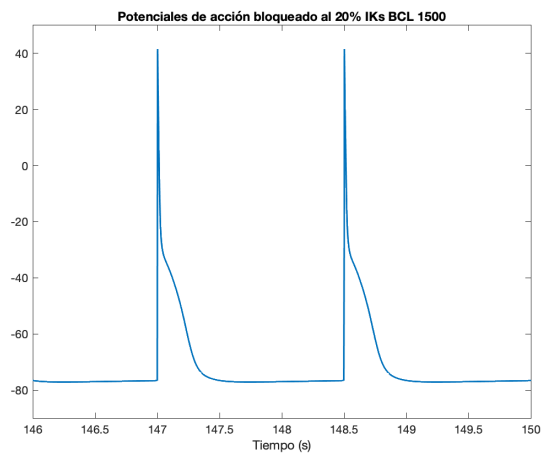
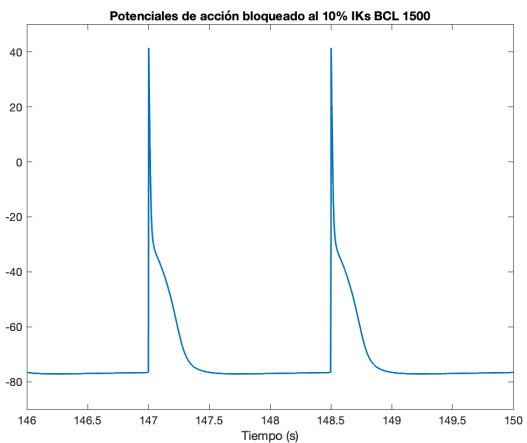


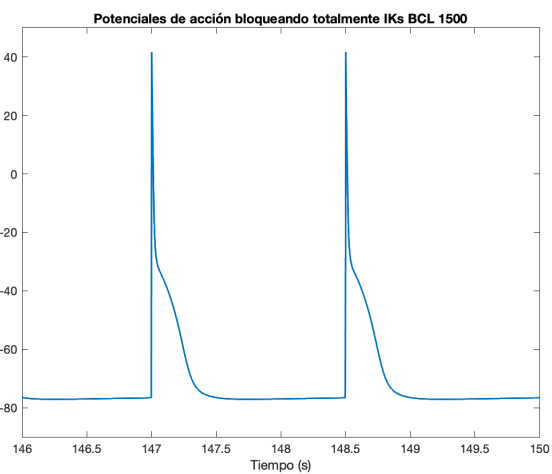
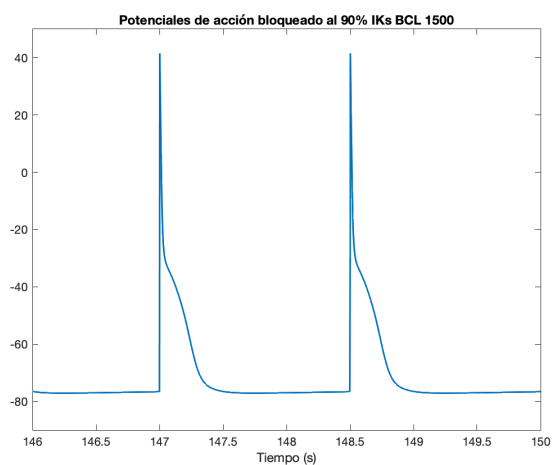
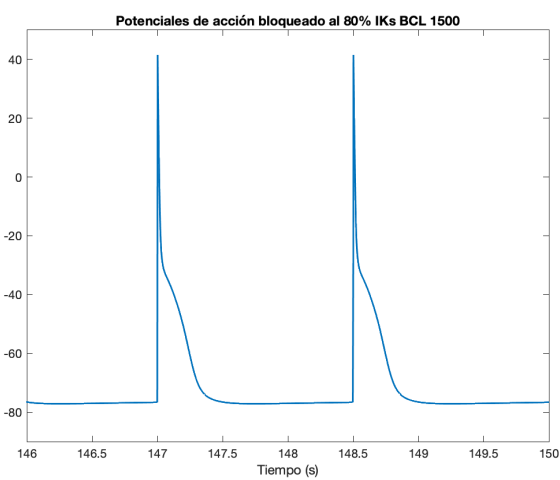
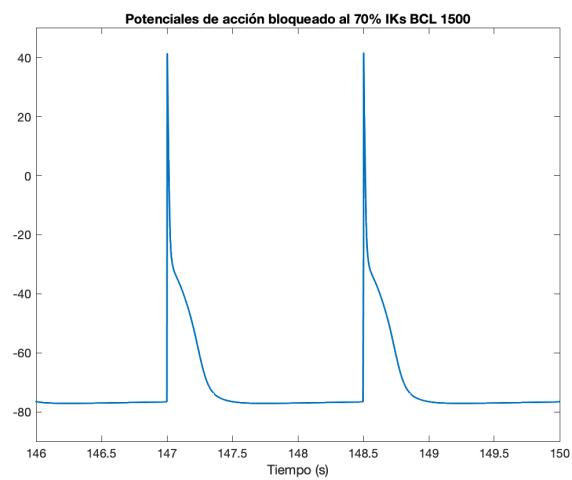
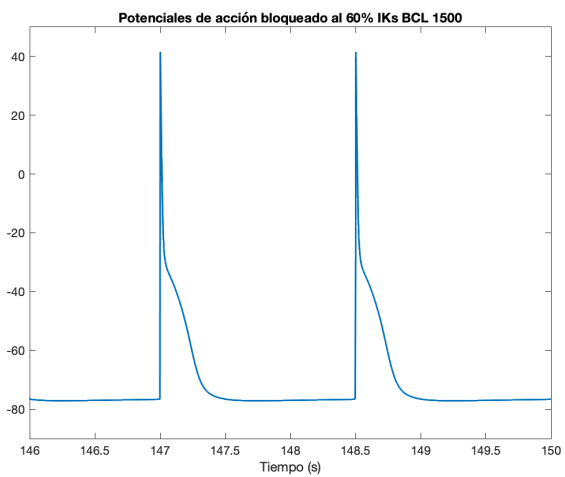
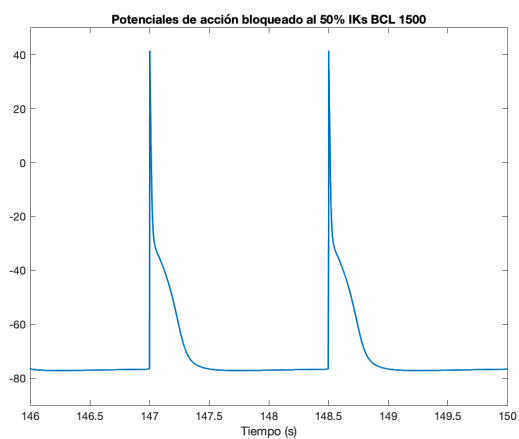
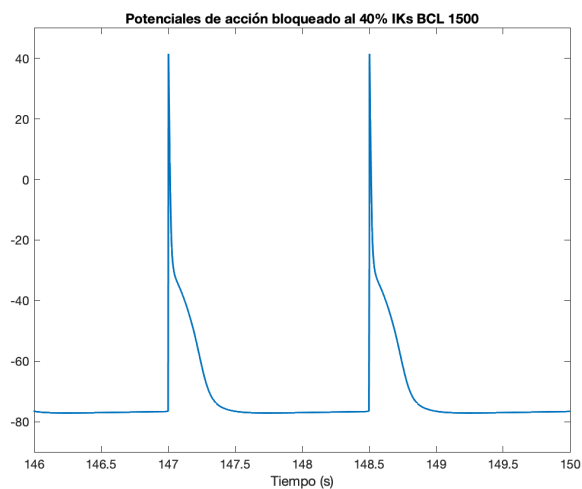
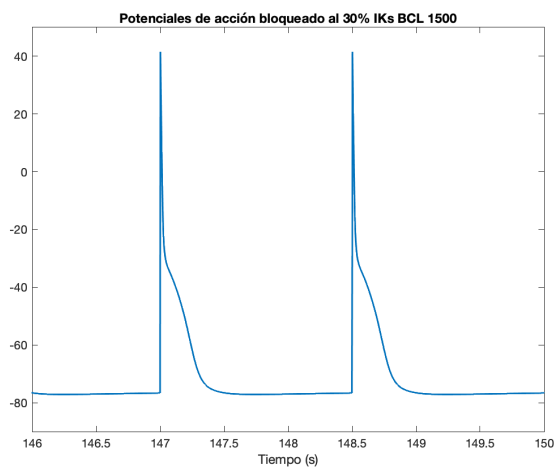
### IKs BCL 1000



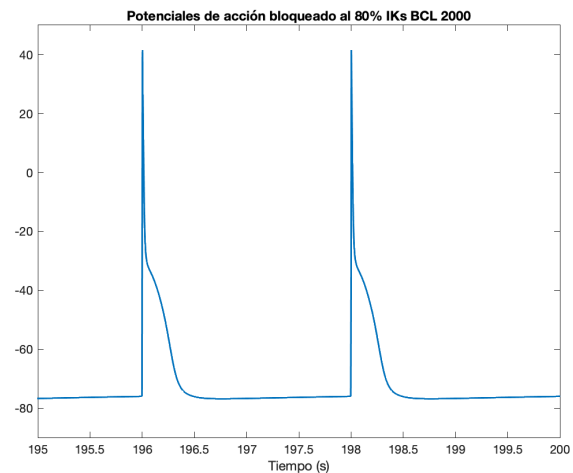
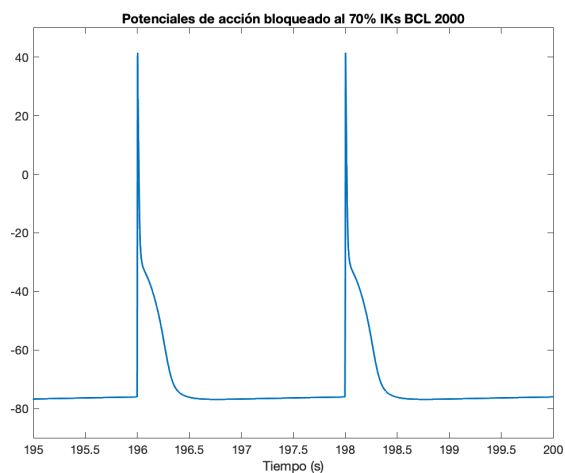
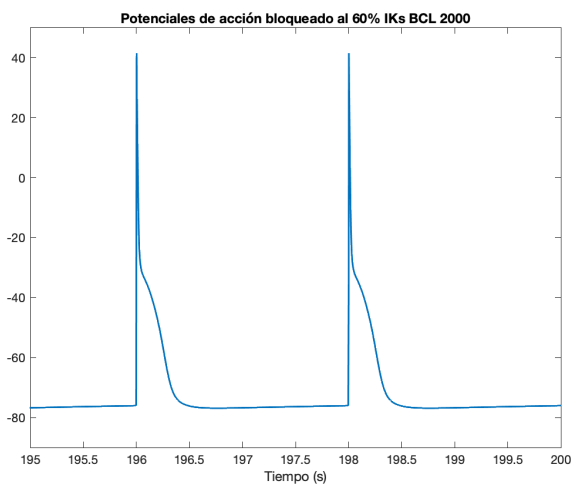
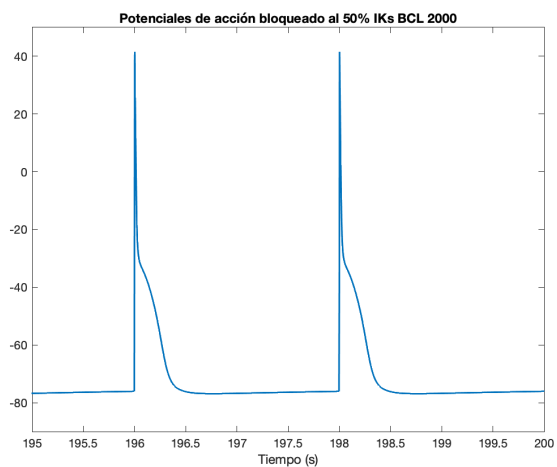
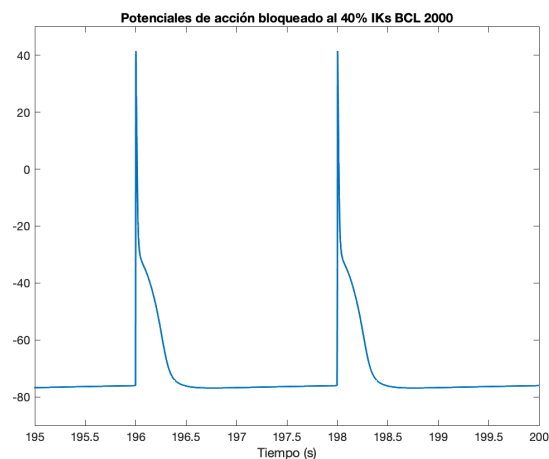
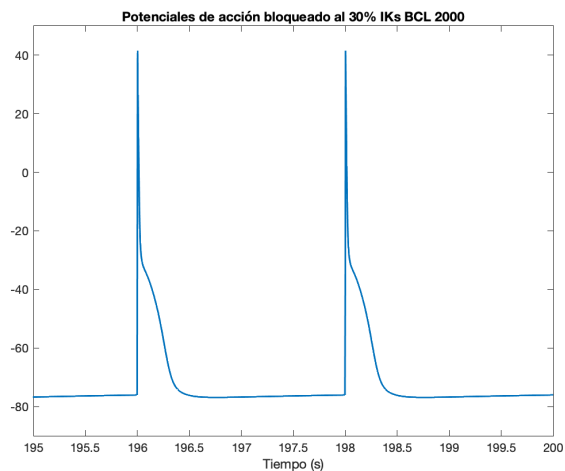
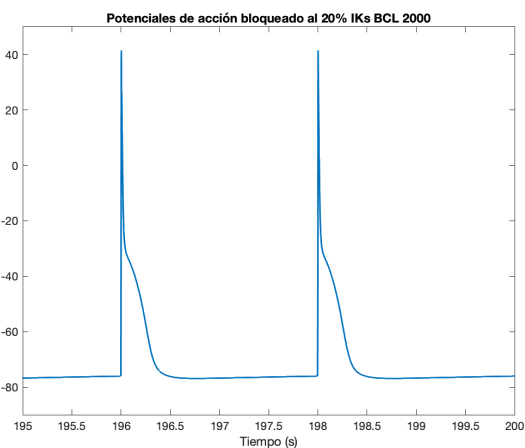
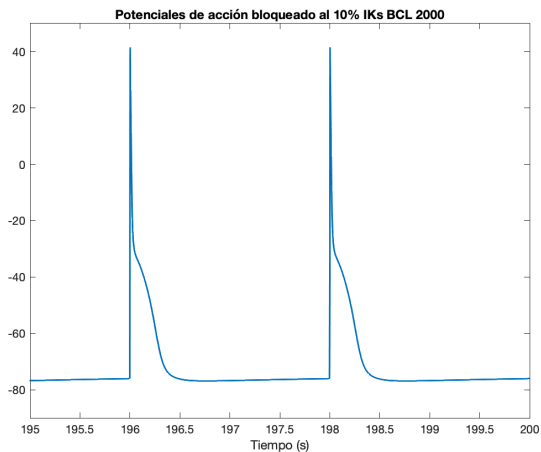


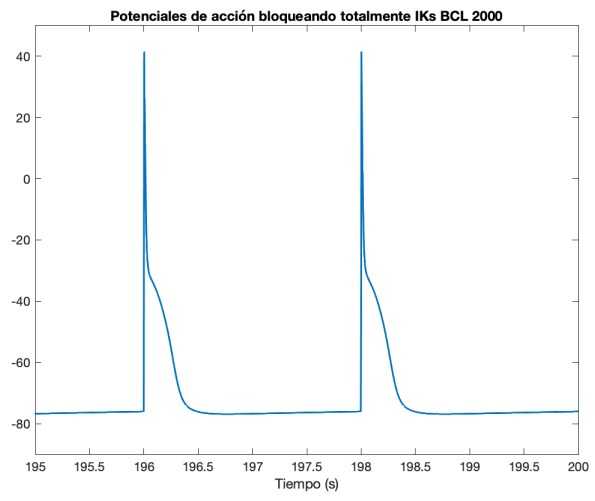
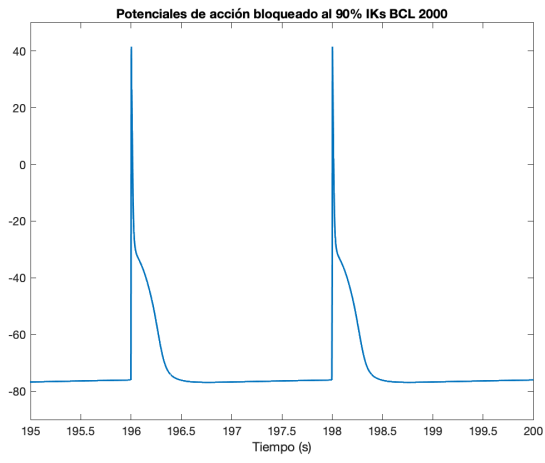
IKs BCL 1500





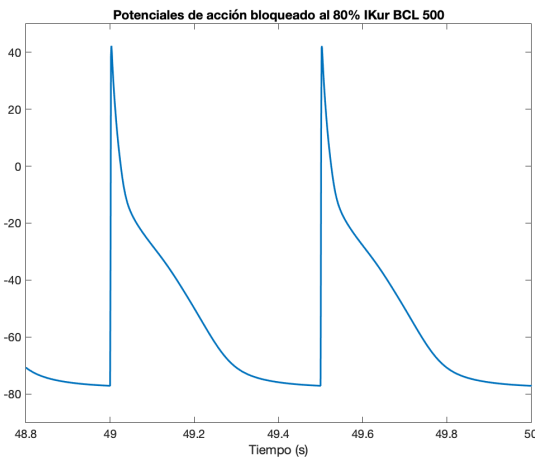
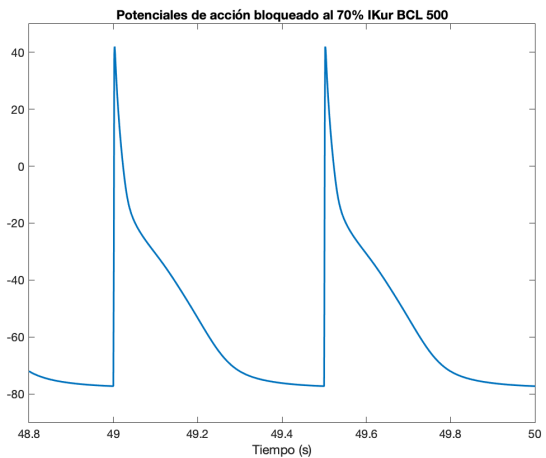
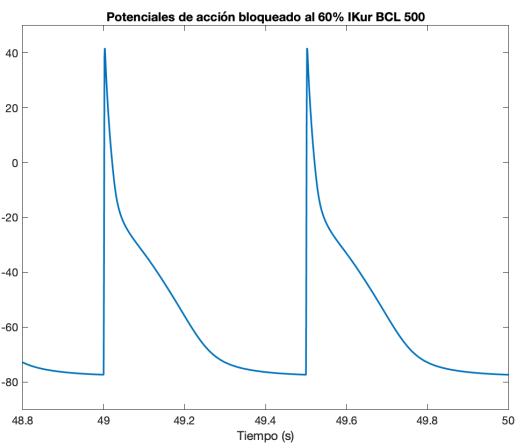
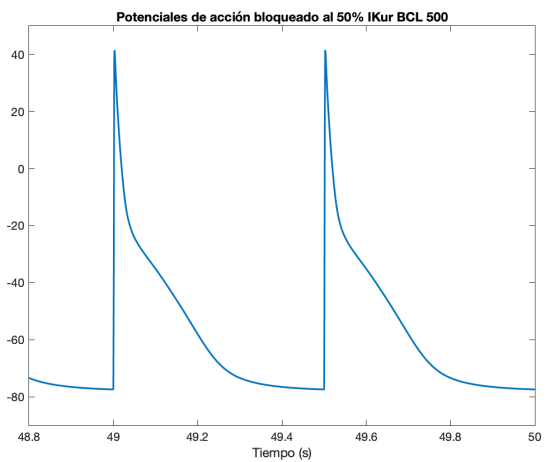
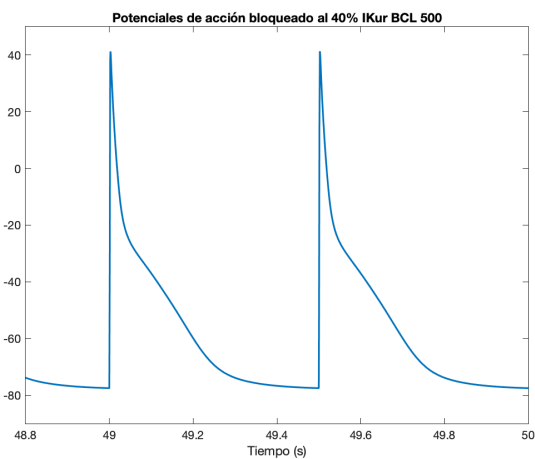
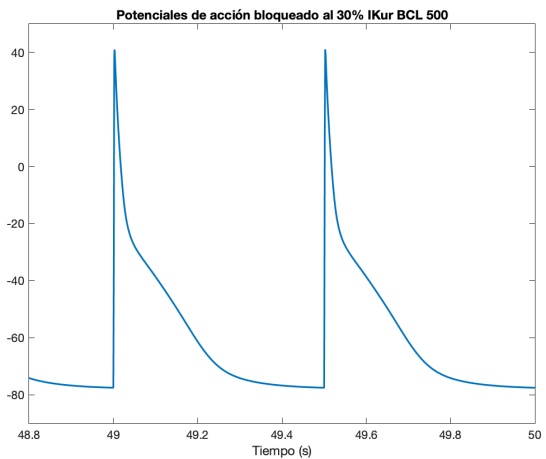
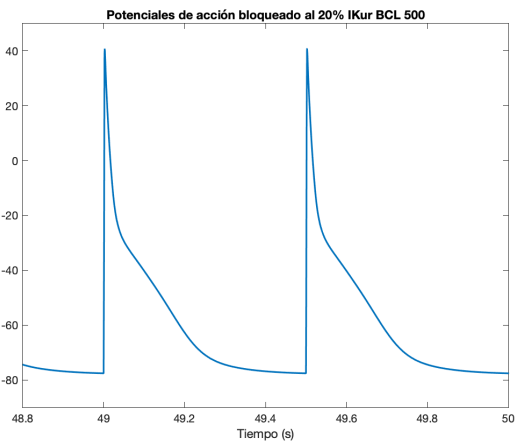
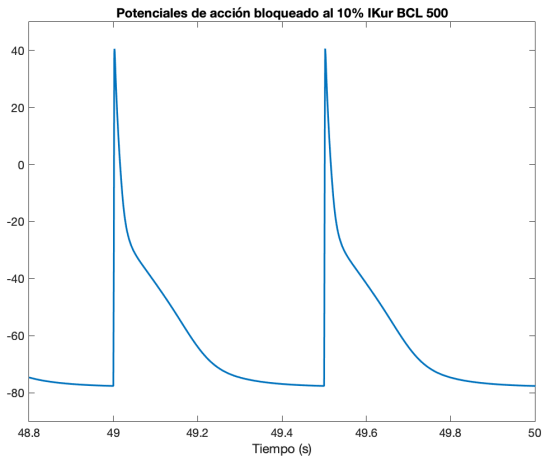
IKs BCL 2000

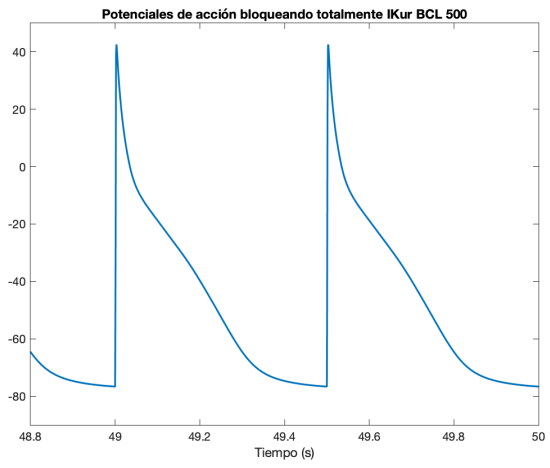
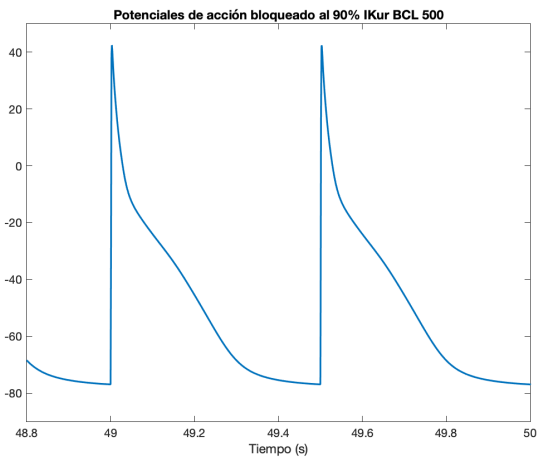




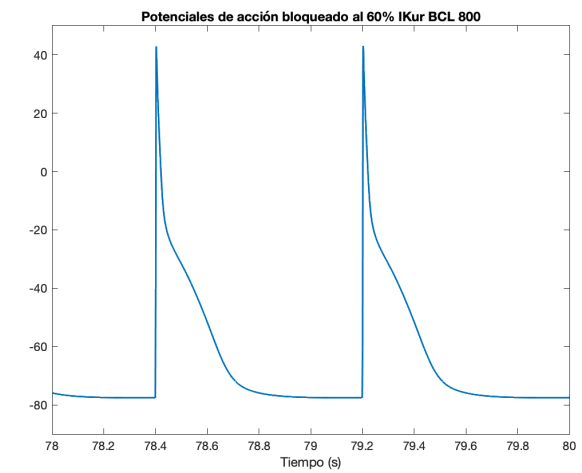
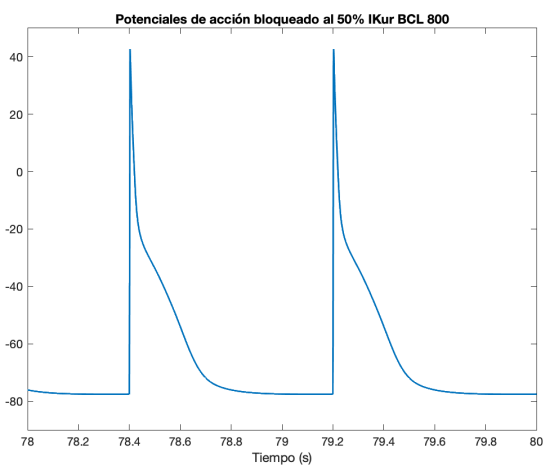
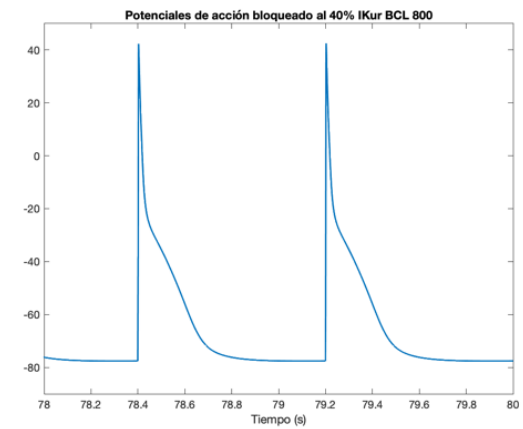
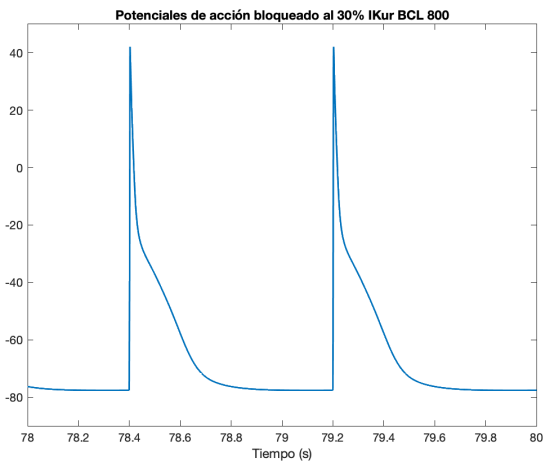
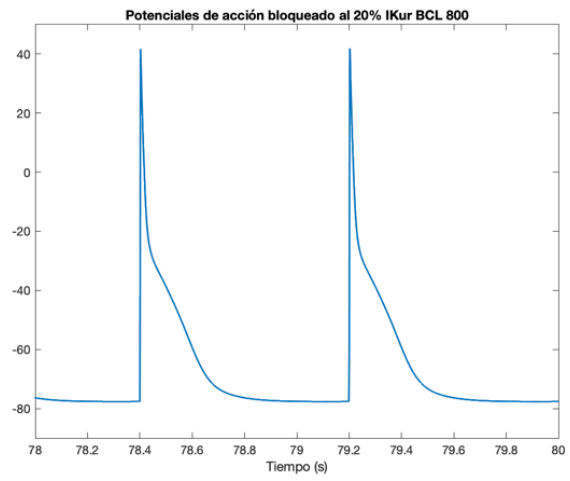
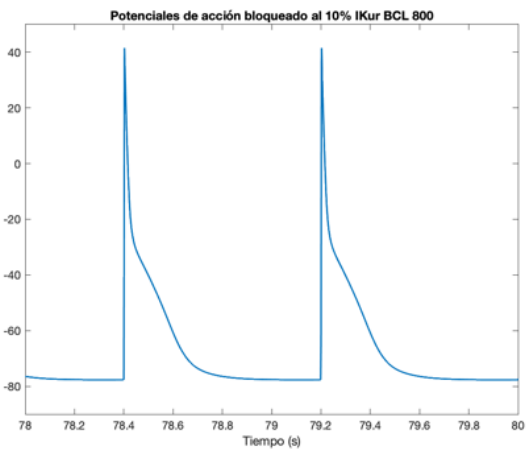


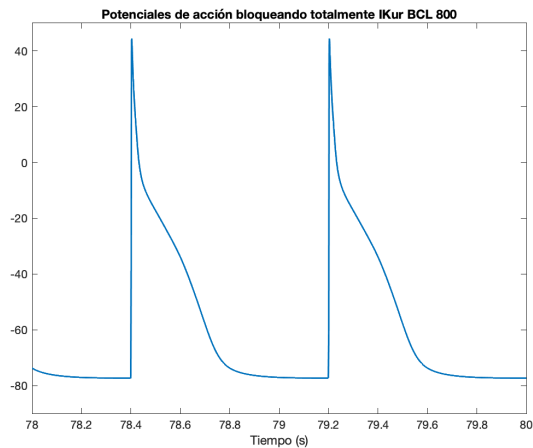
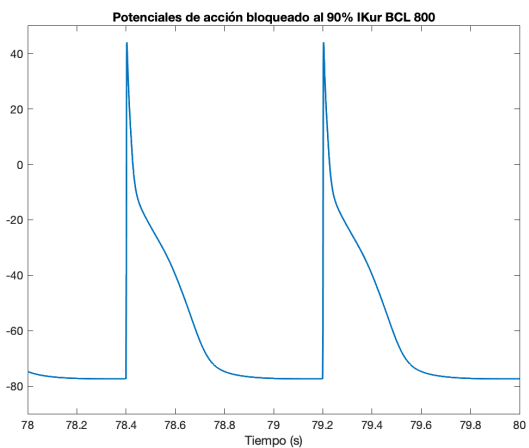
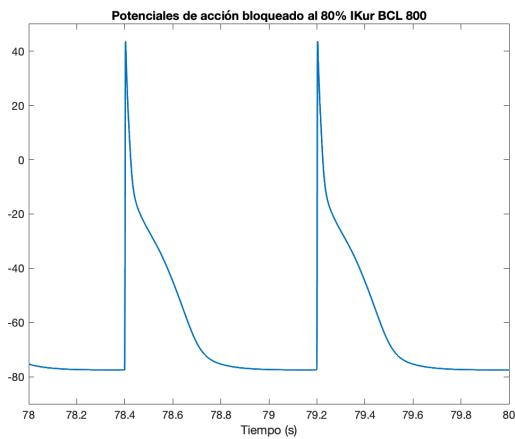
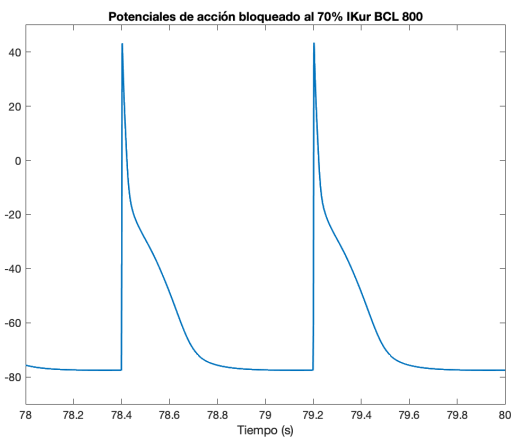
# IKur BCL 500



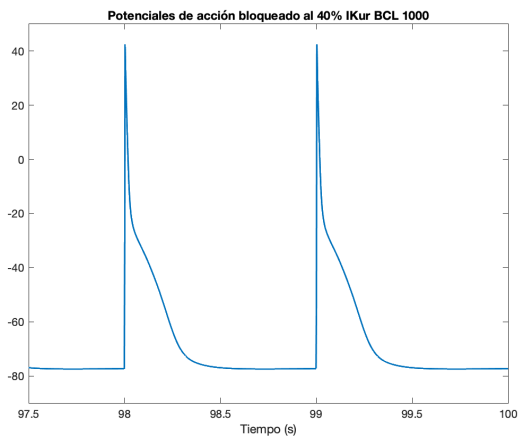
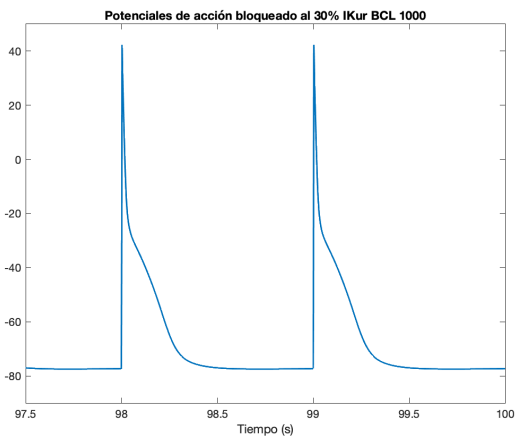
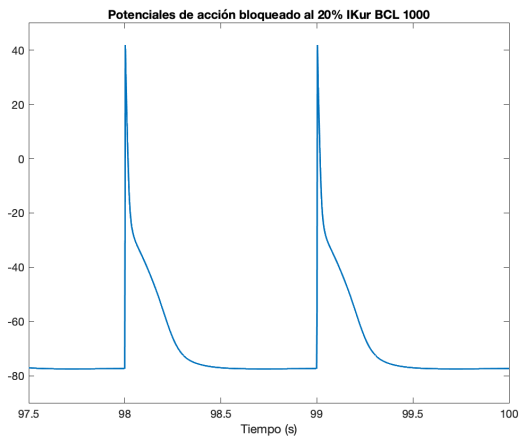
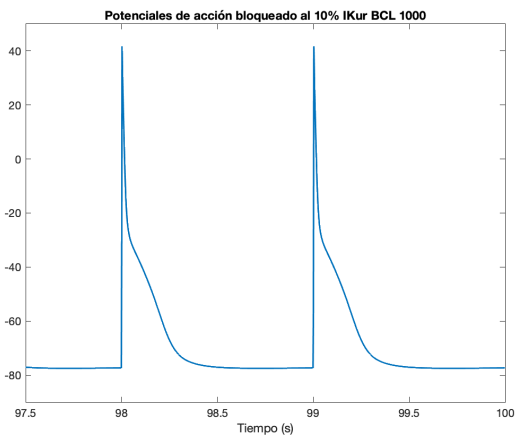


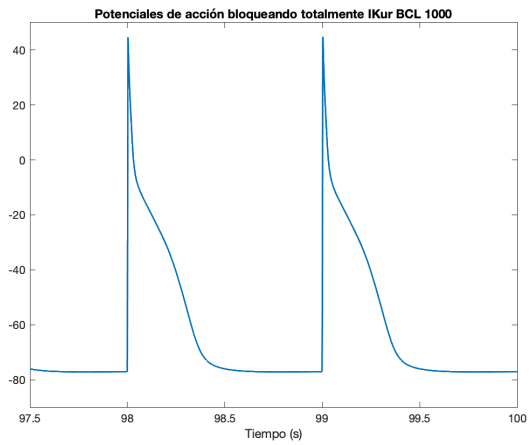
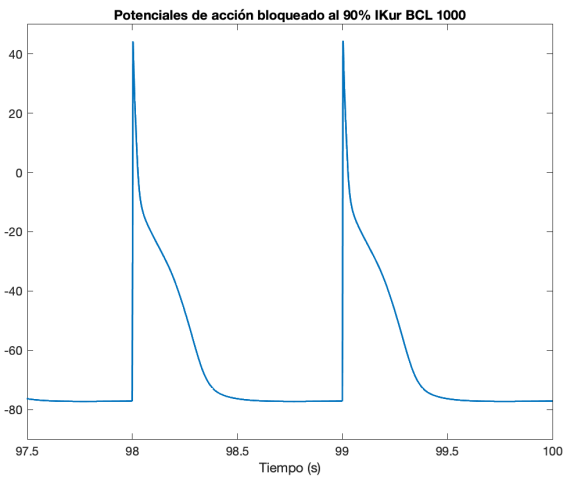
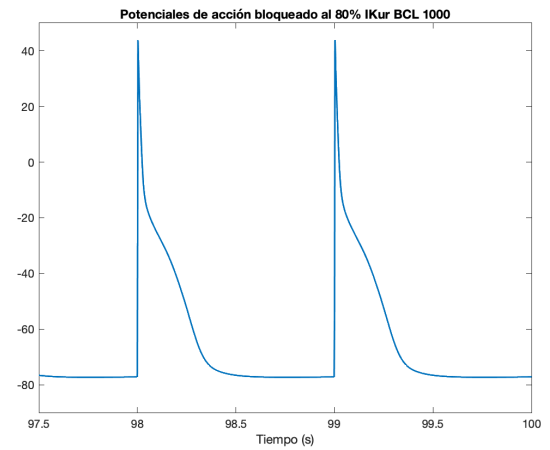
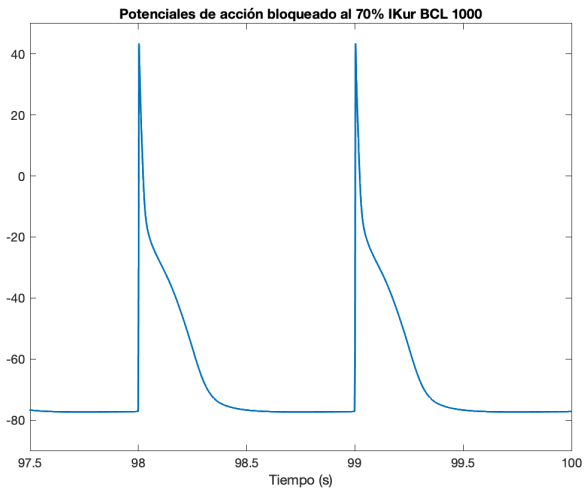
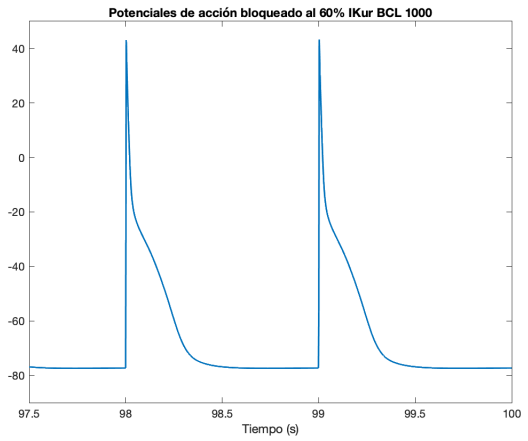
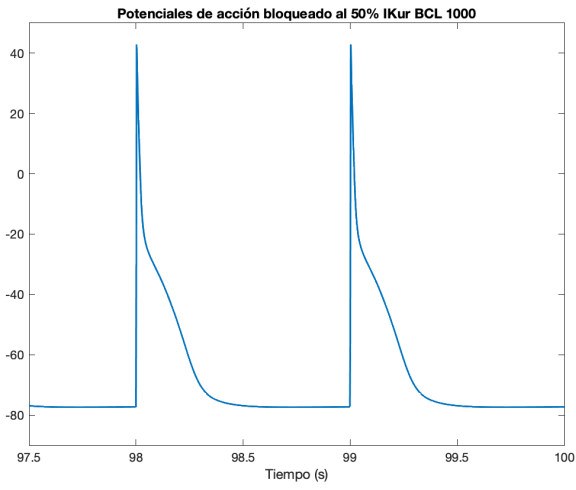
### IKur BCL 800



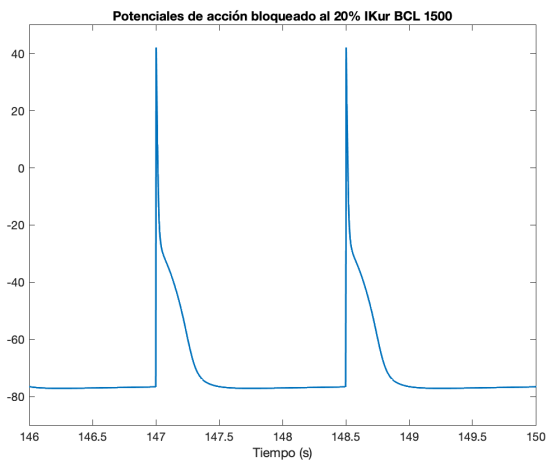
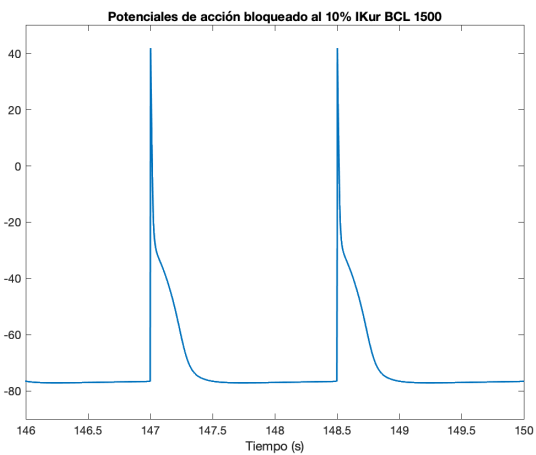


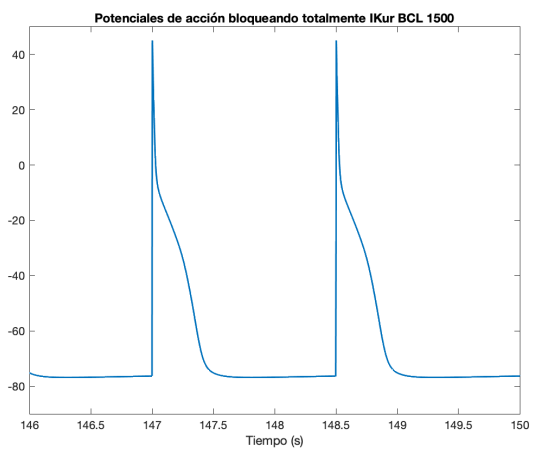
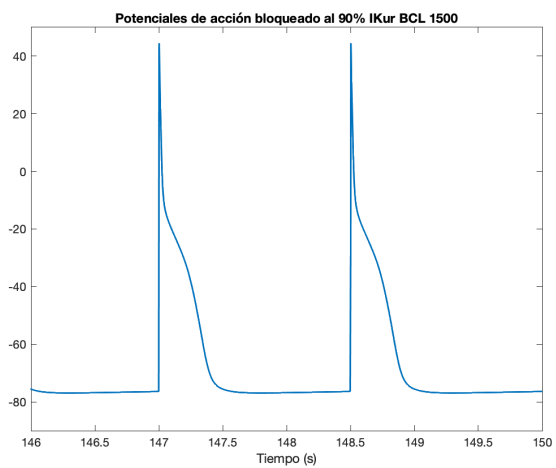
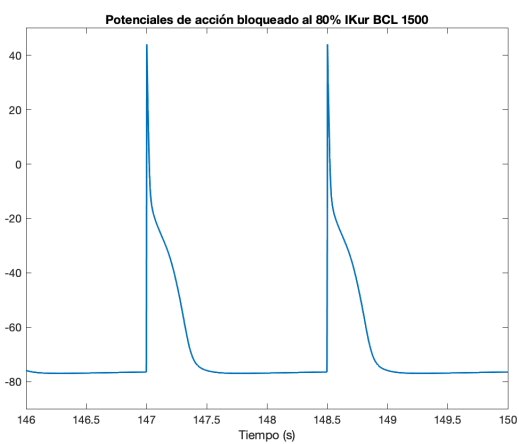
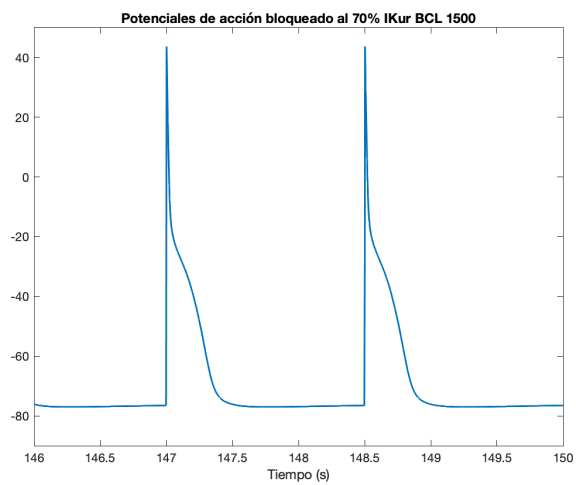
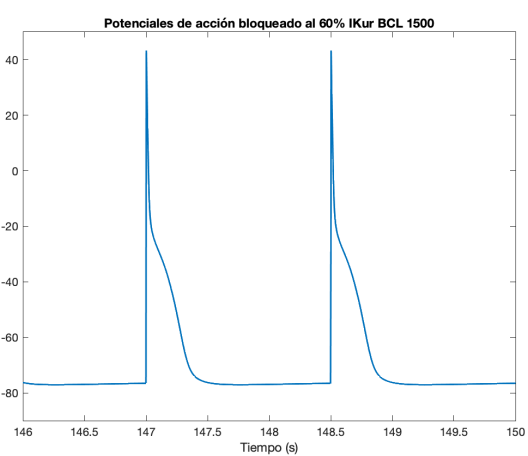
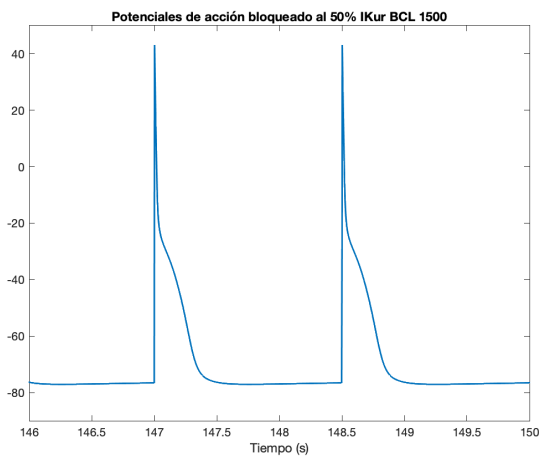
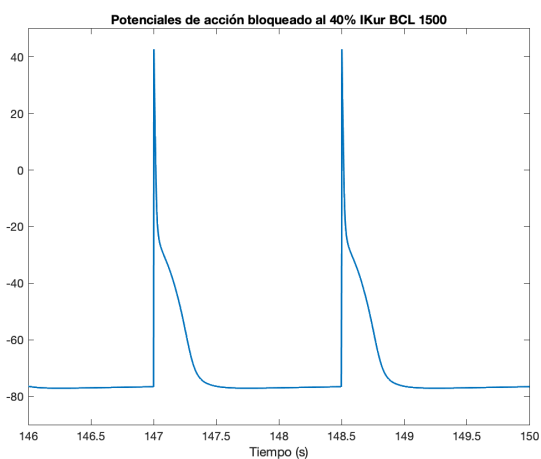
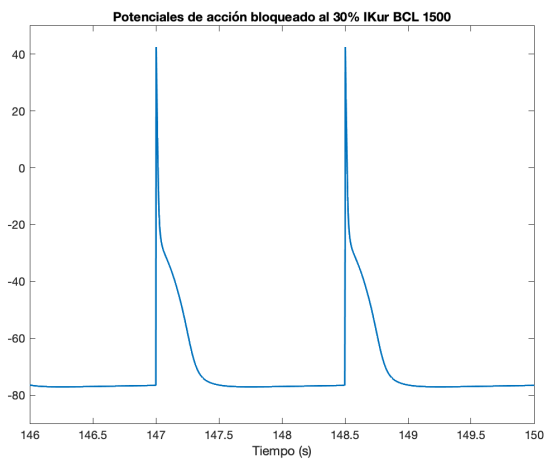
IKur BCL 1000



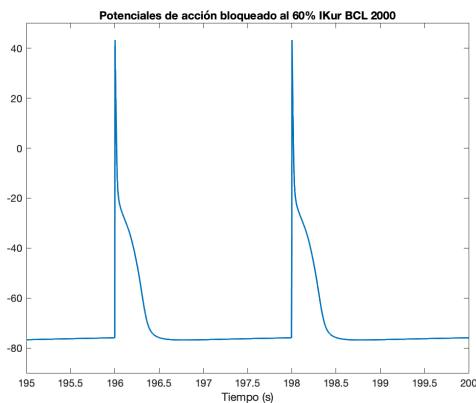
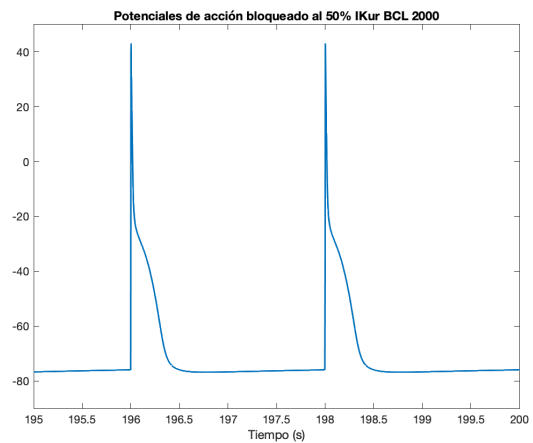
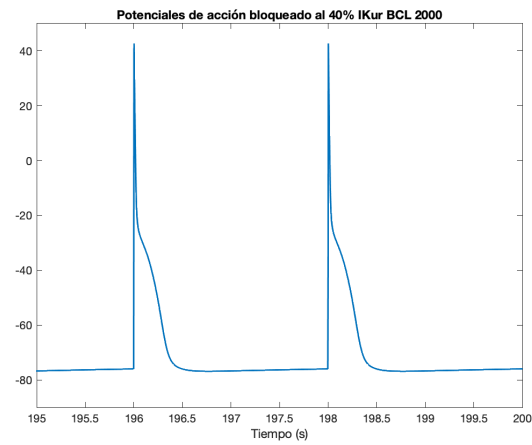
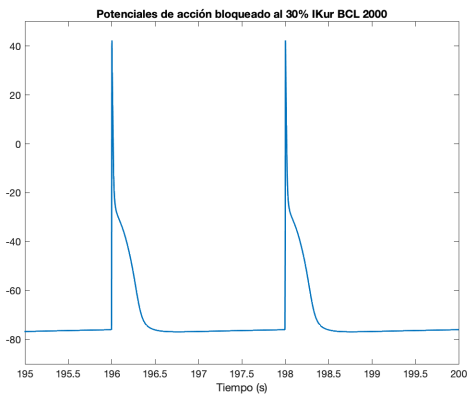
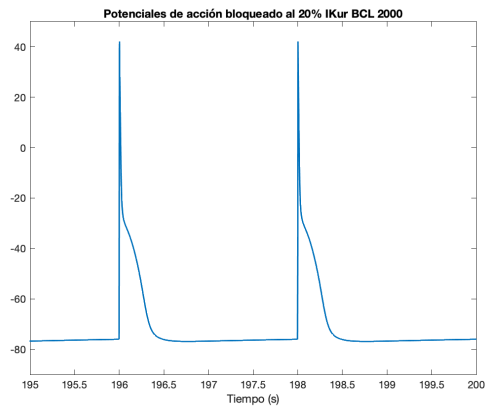
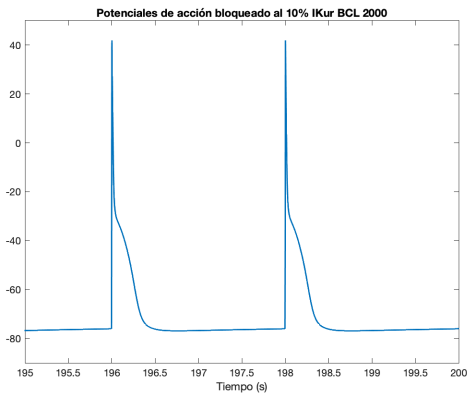


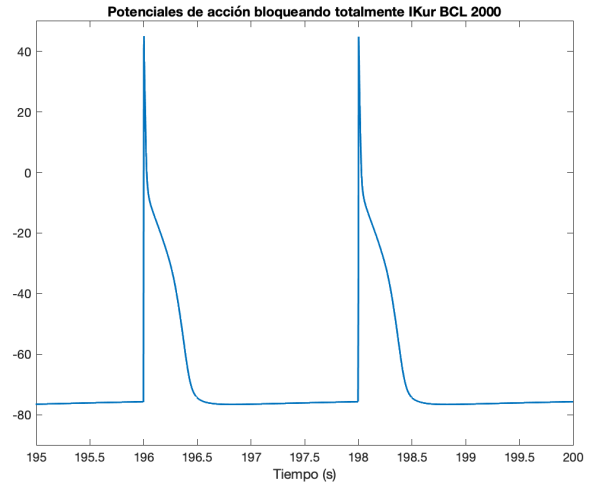
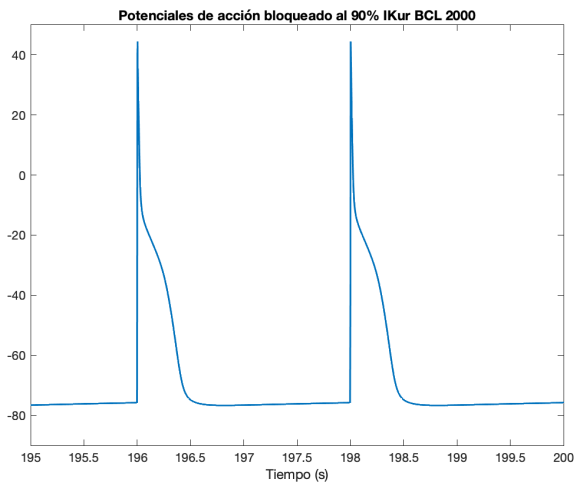
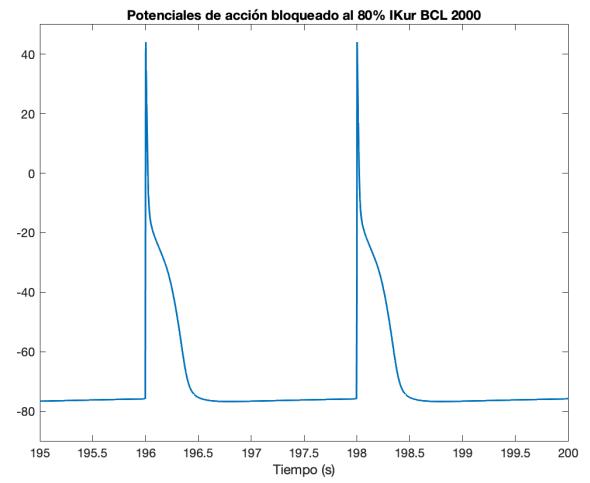
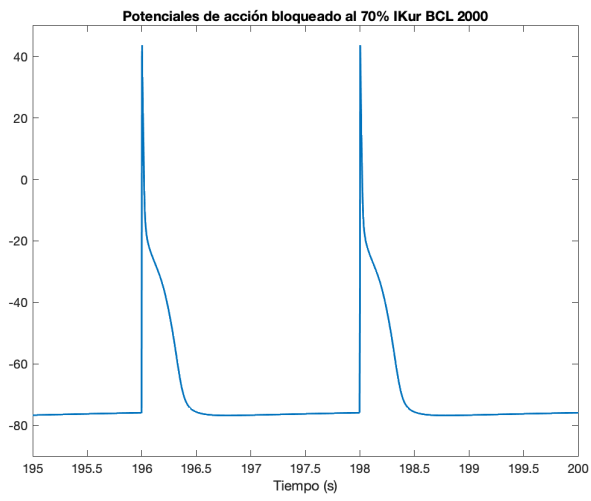
### IKur BCL 1500



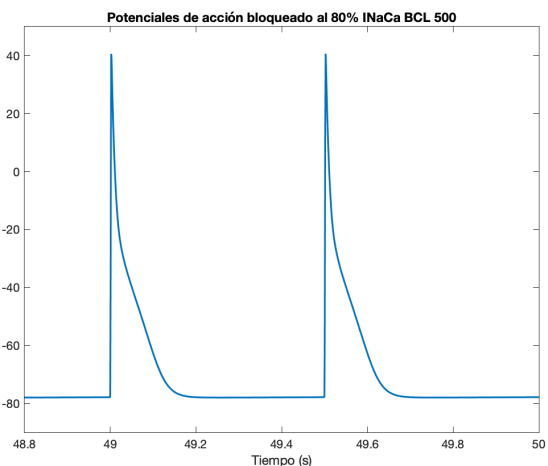
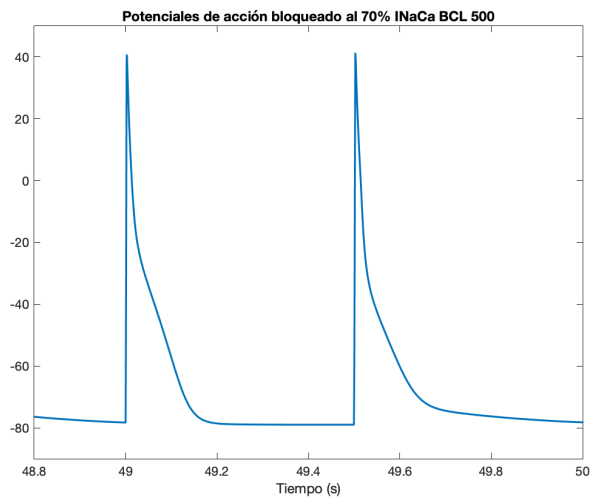
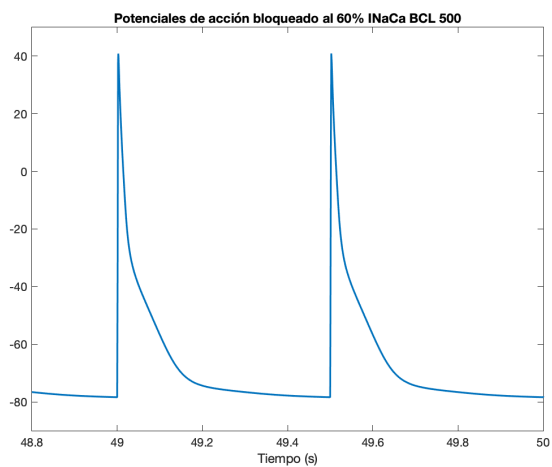
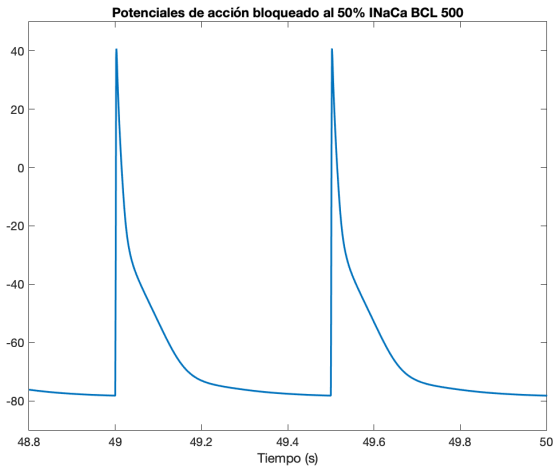
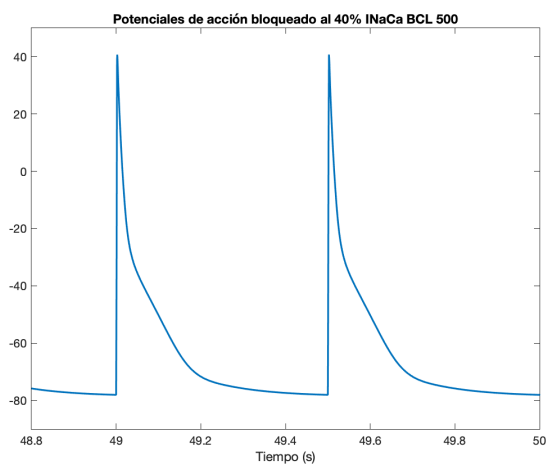
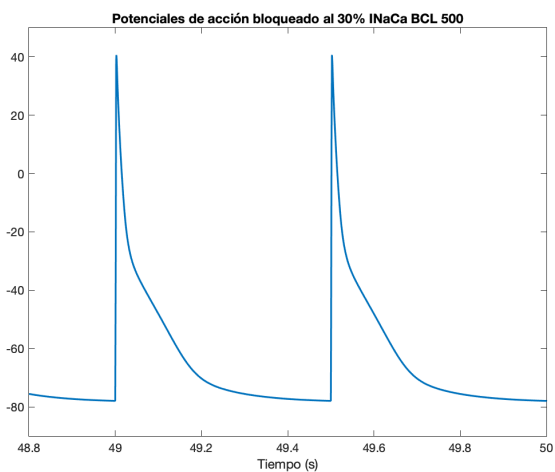
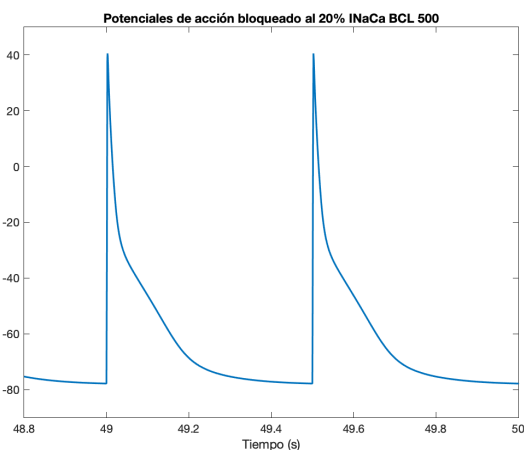
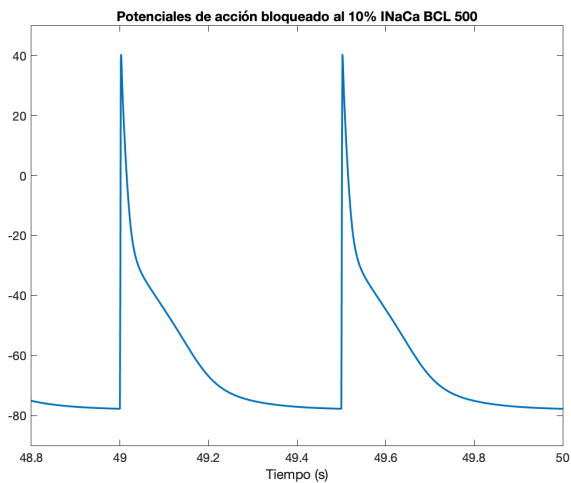


# IKur BCL 2000

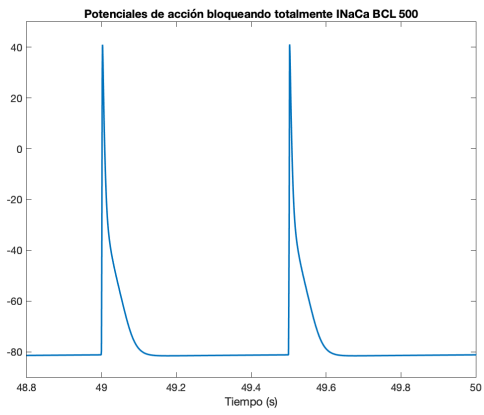
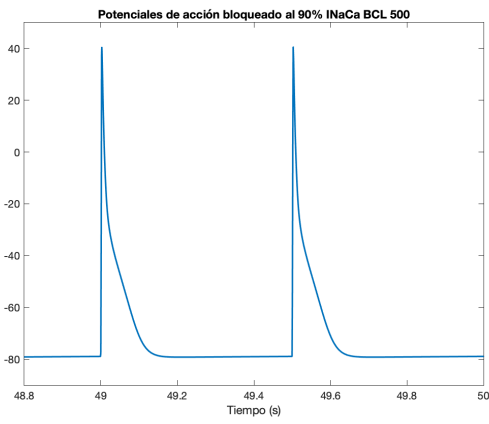




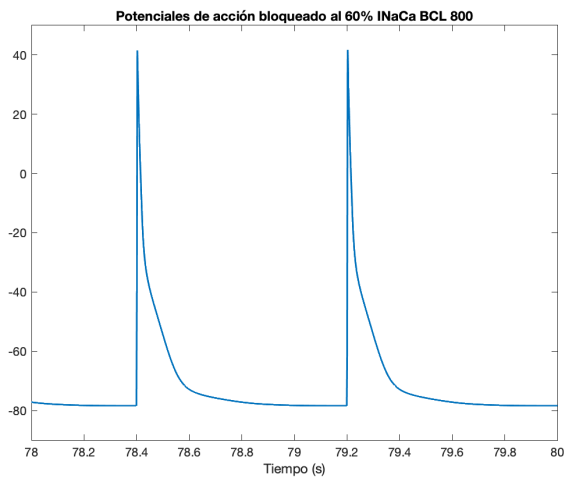
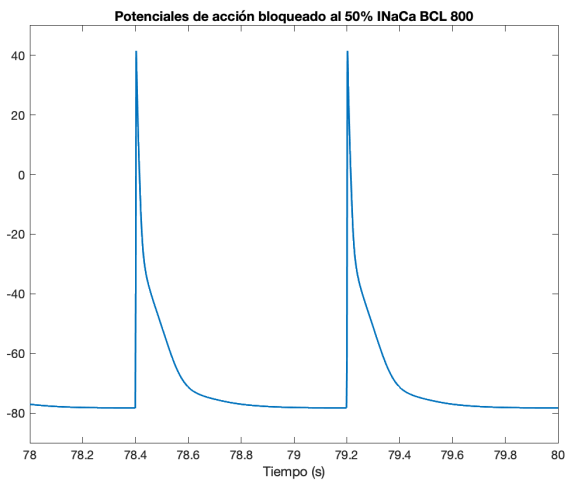
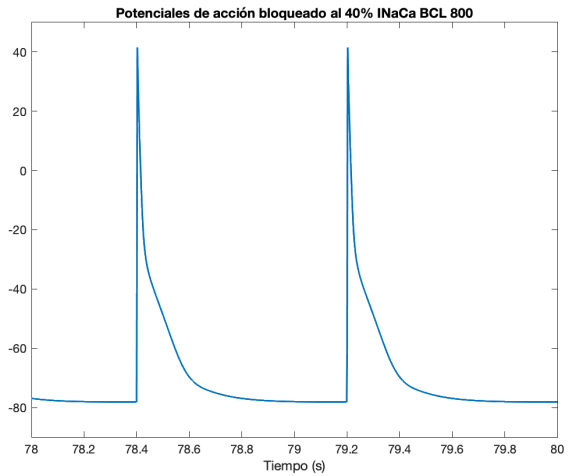
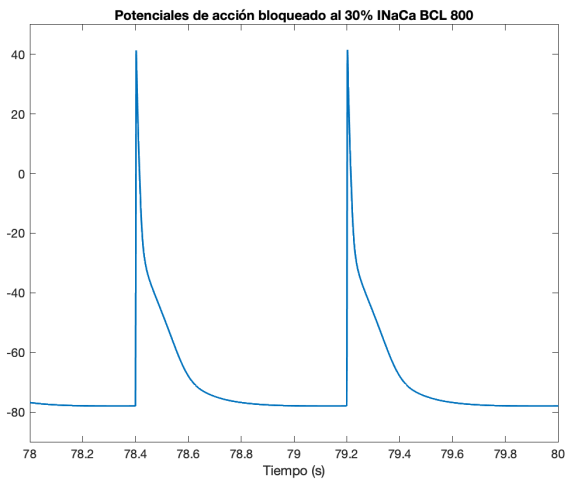
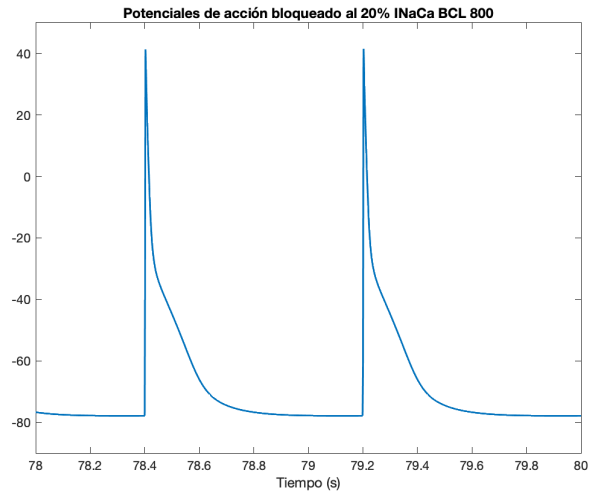
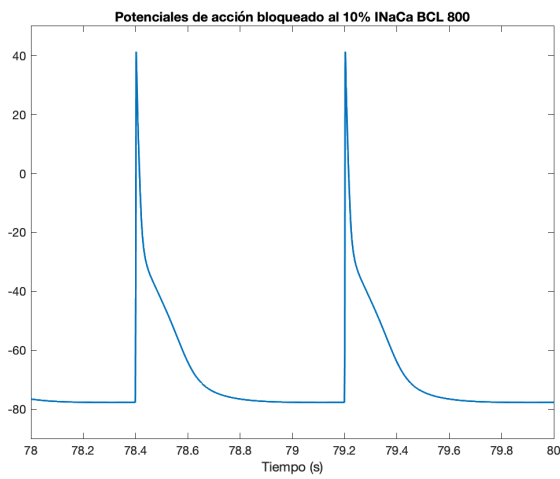
## INaCa BCL 500

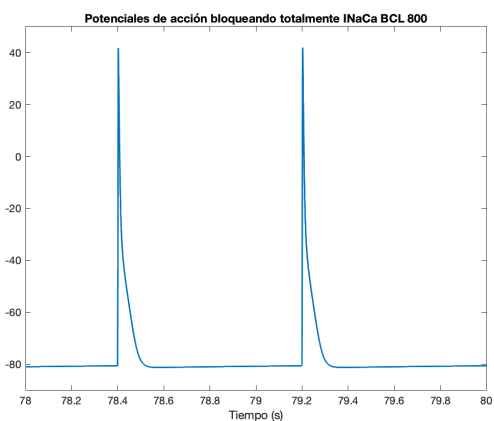
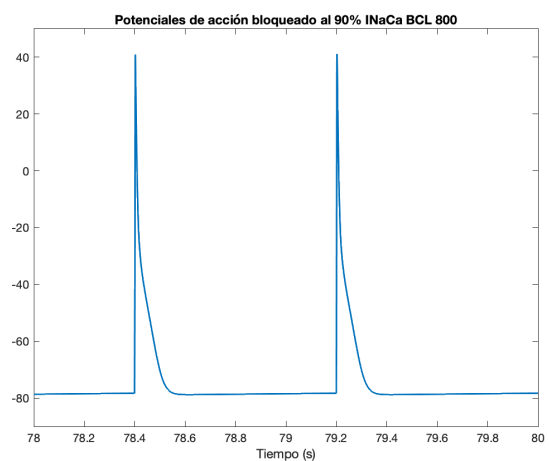
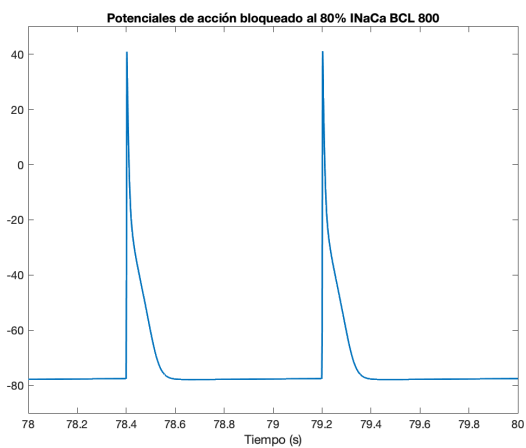
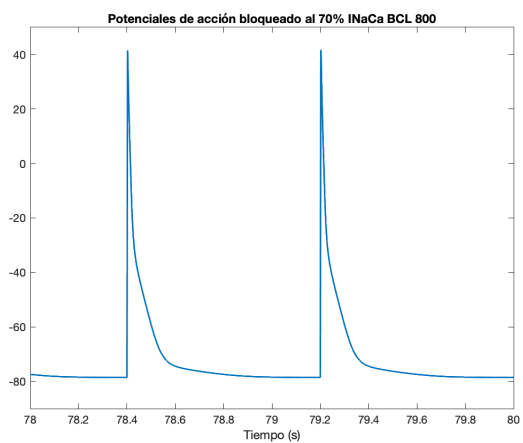




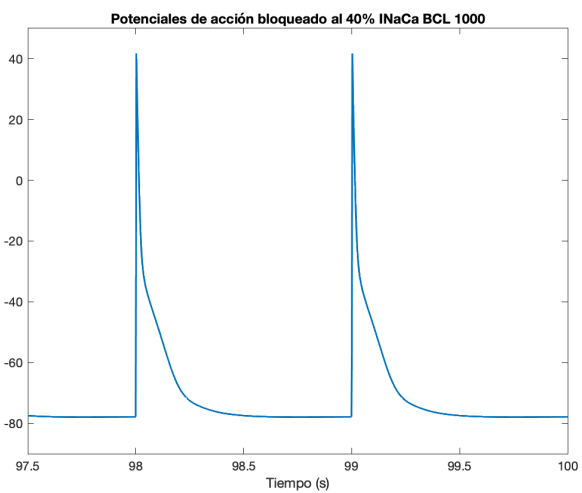
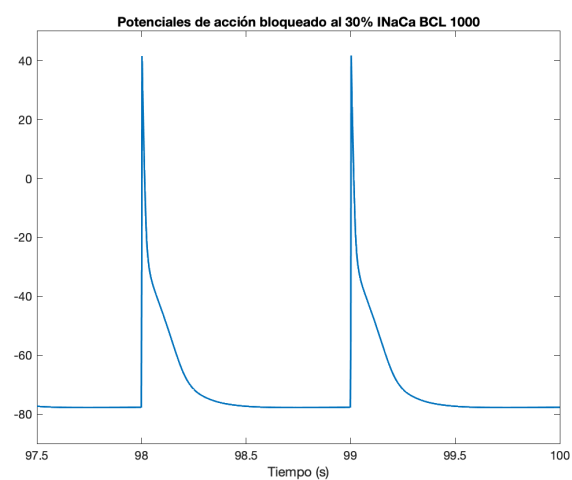
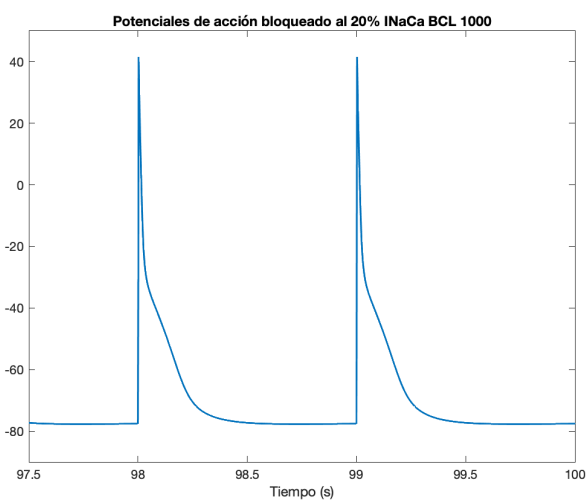
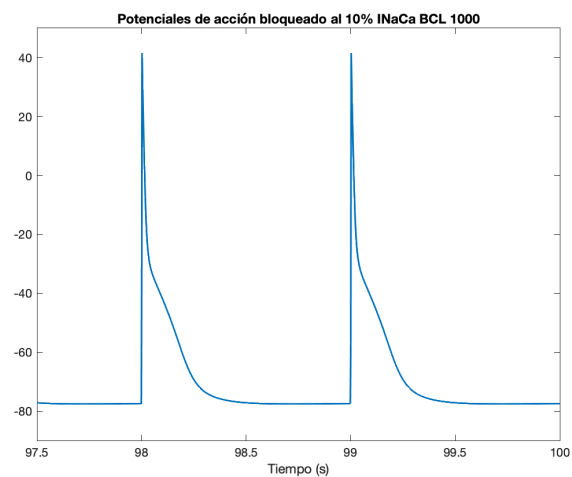


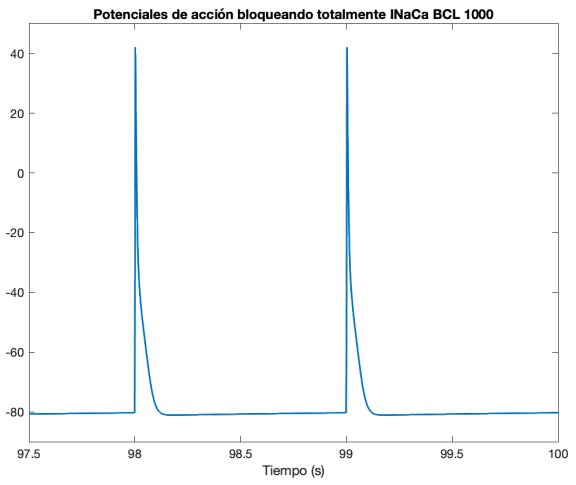
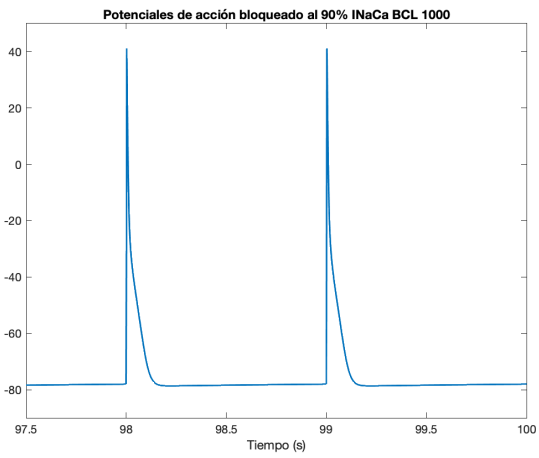
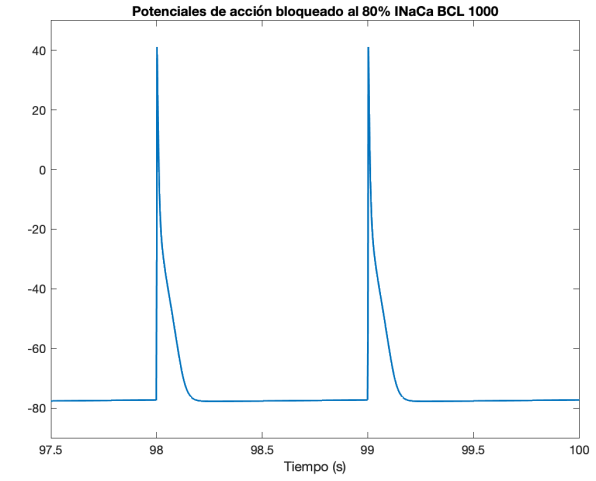
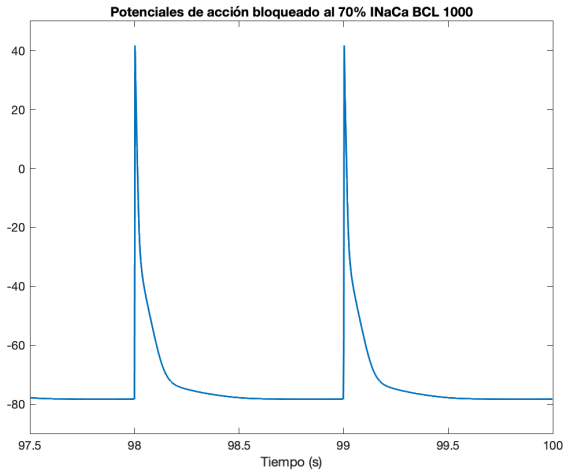
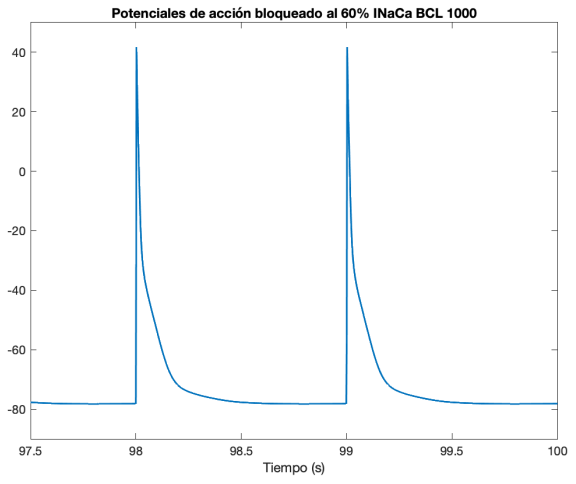
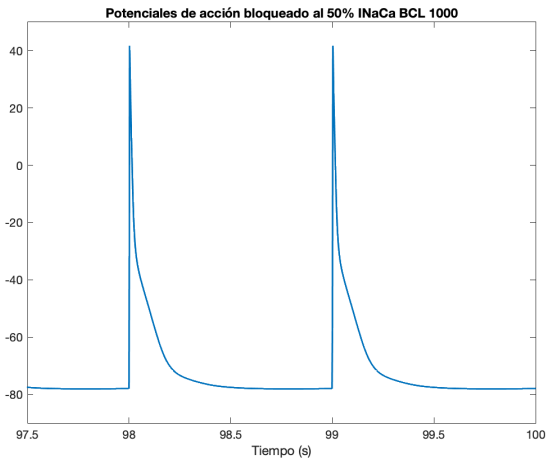
## INaCa BCL 800



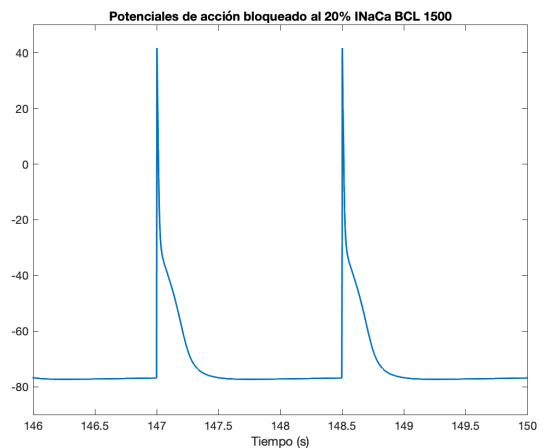
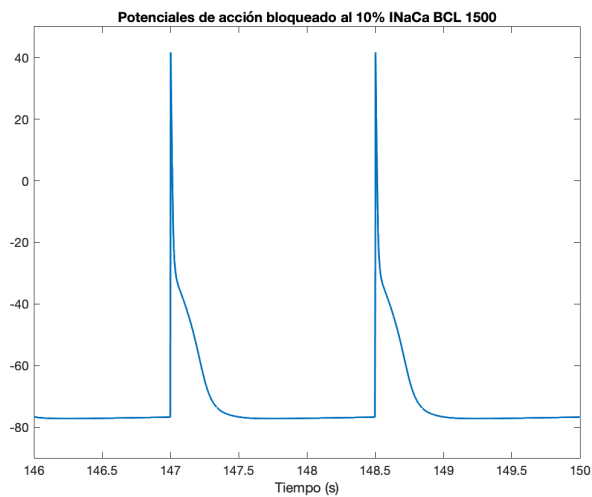


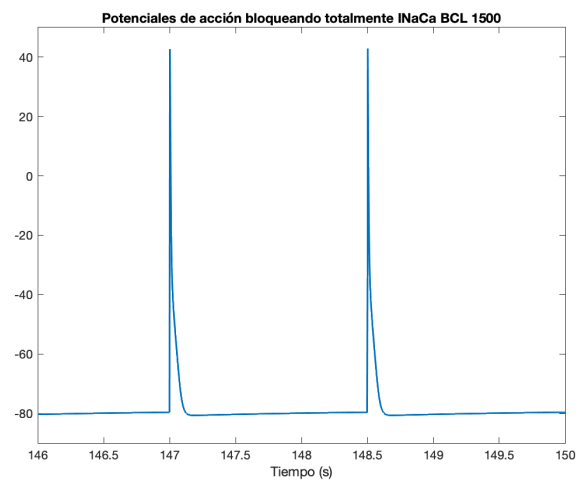
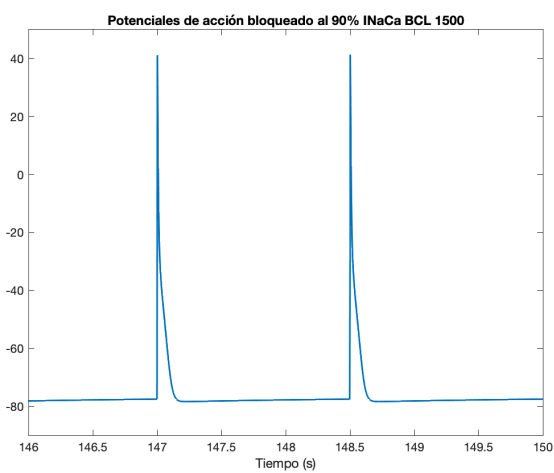
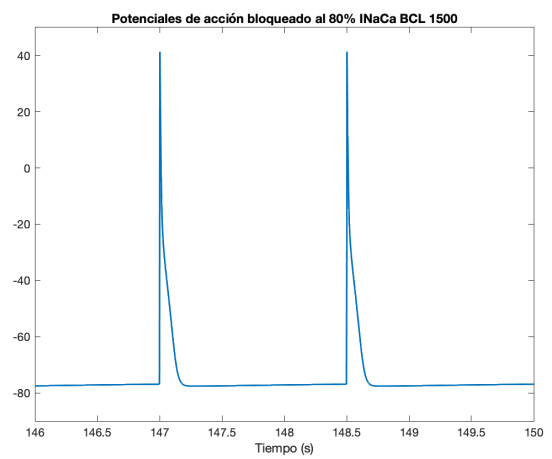
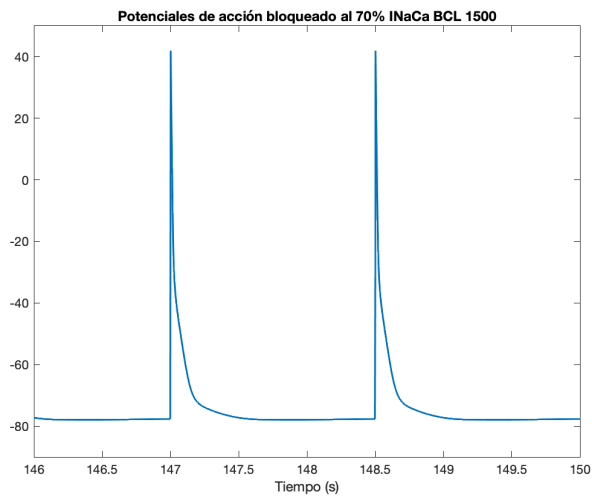
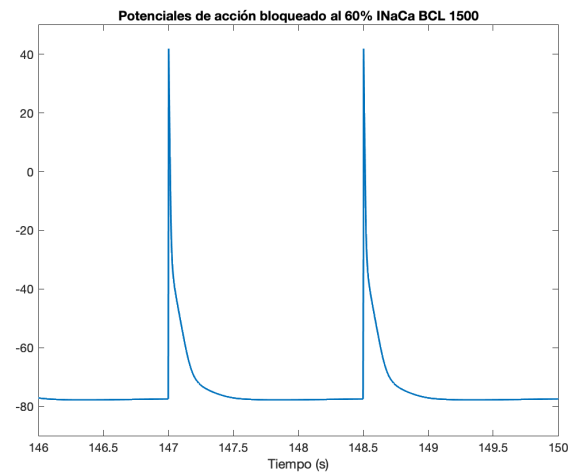
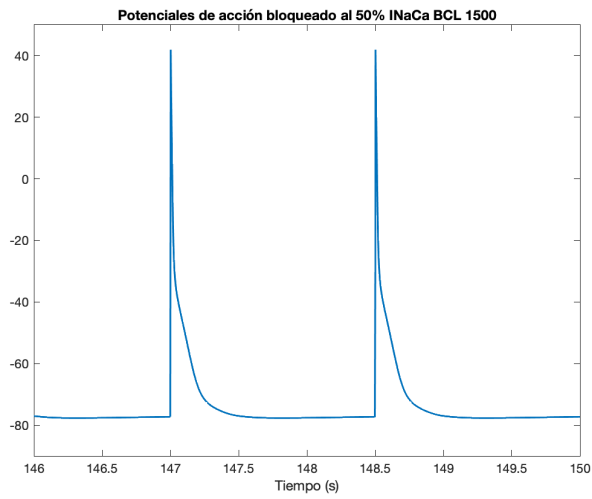
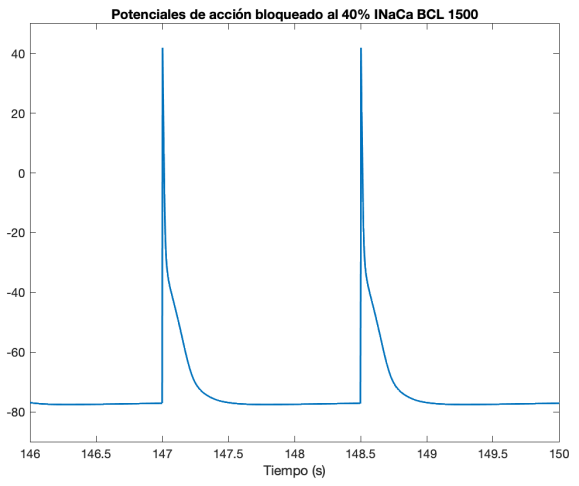
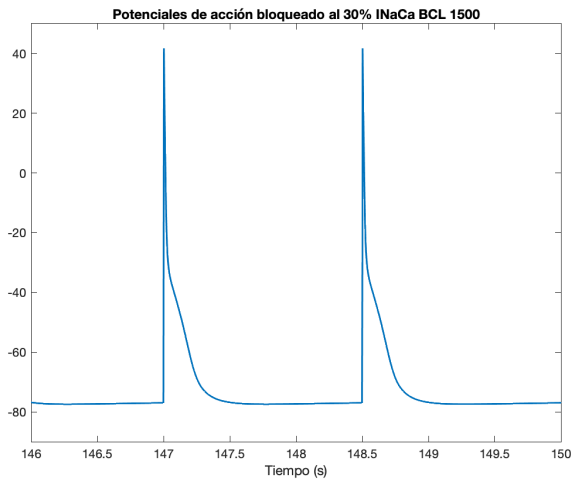
## INaCa BCL 1000



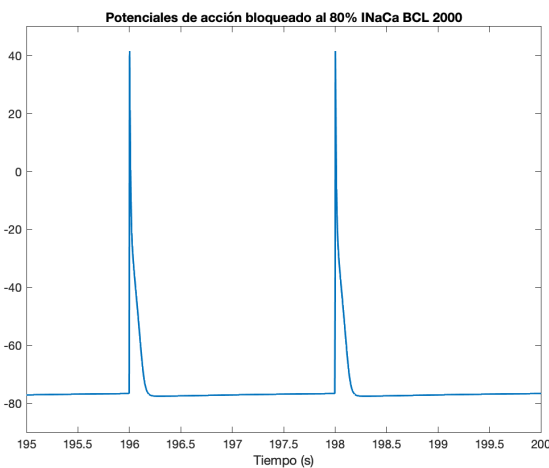
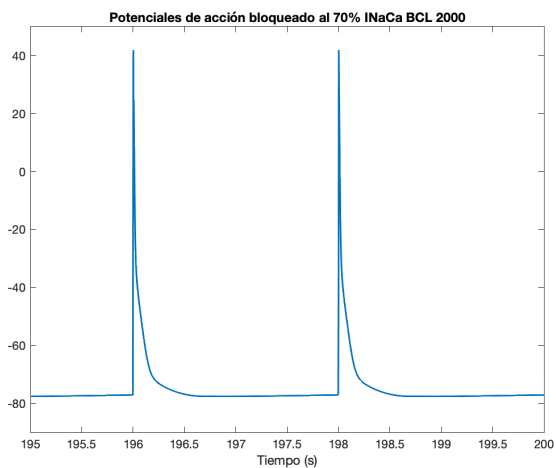
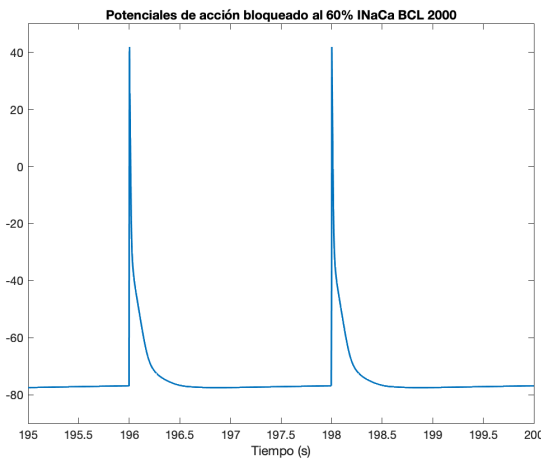
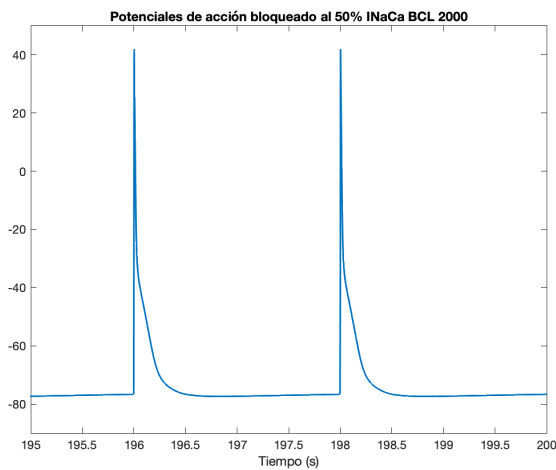
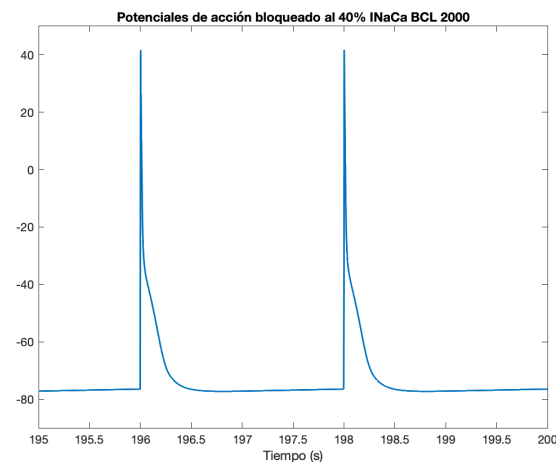
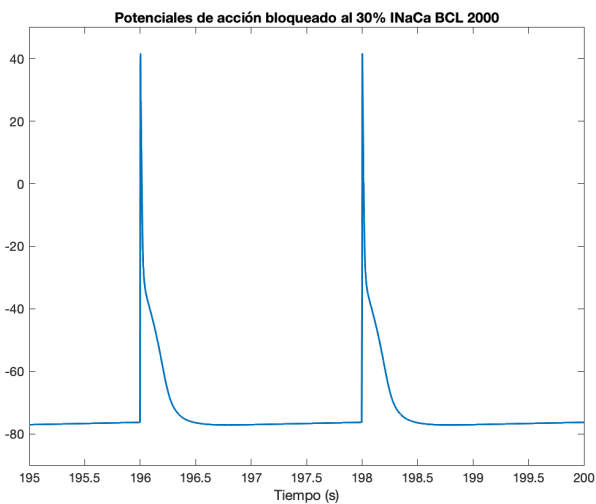
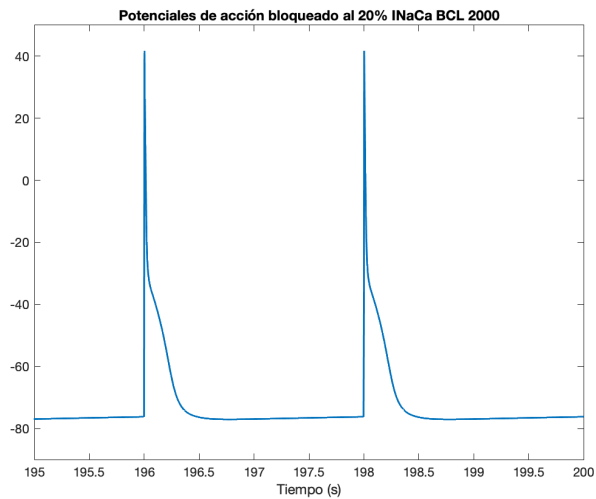
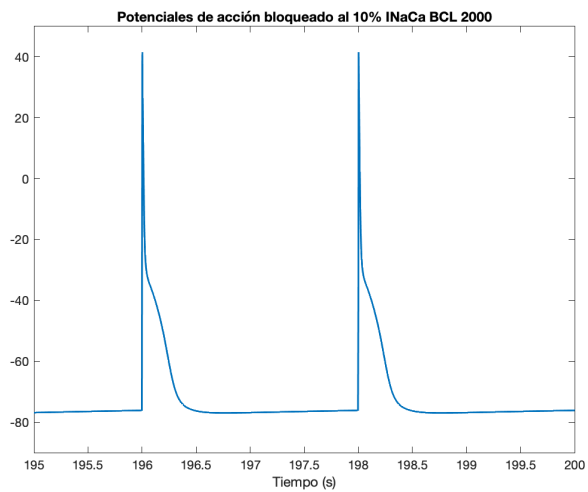


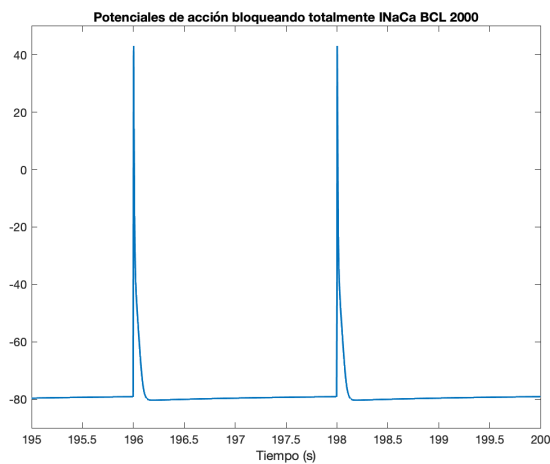
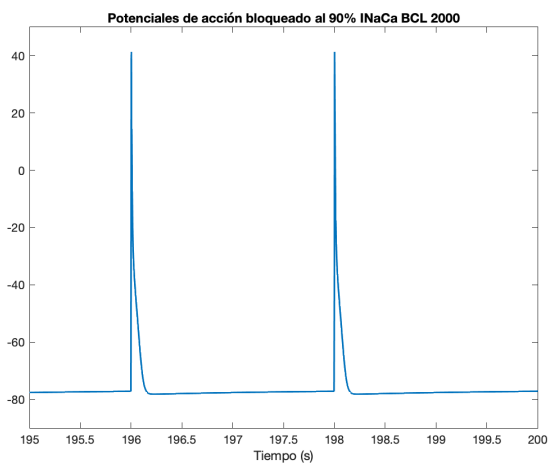
**INaCa BCL 1500**



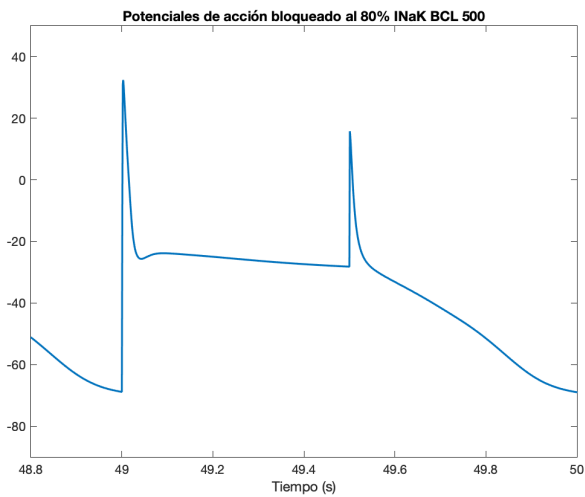
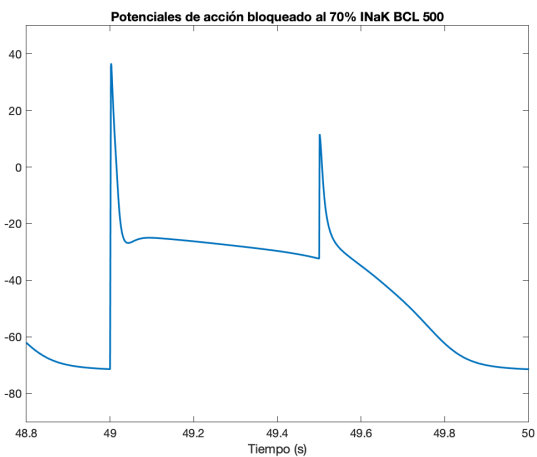
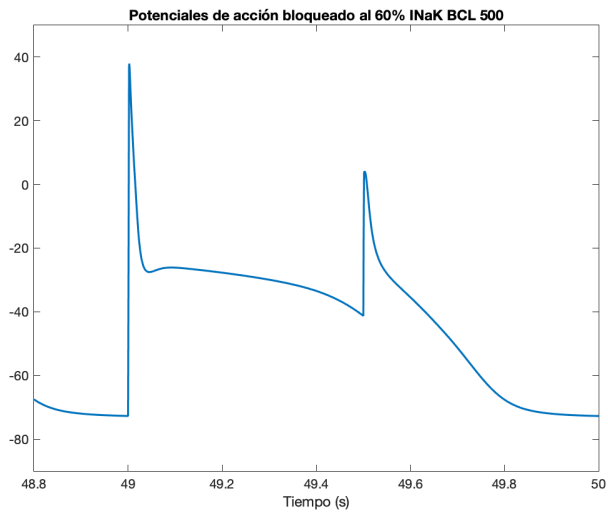
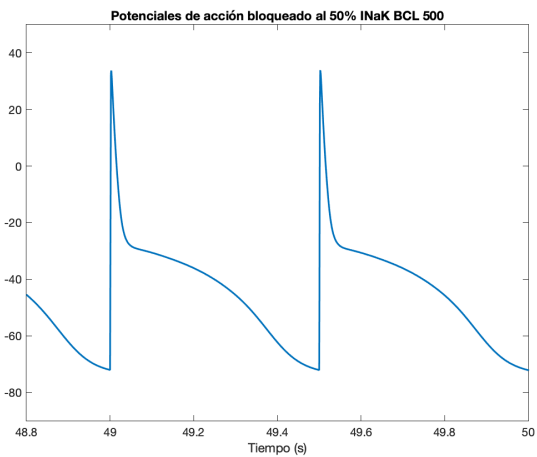
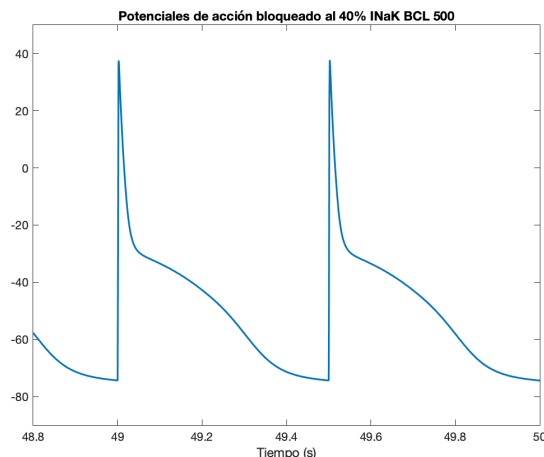
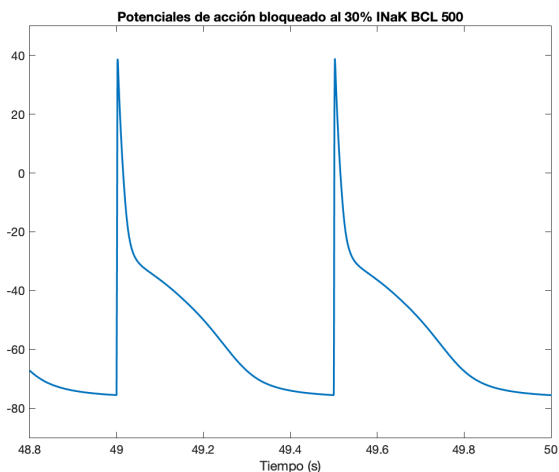
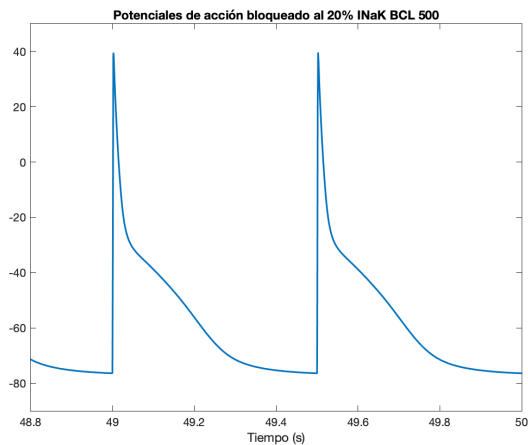
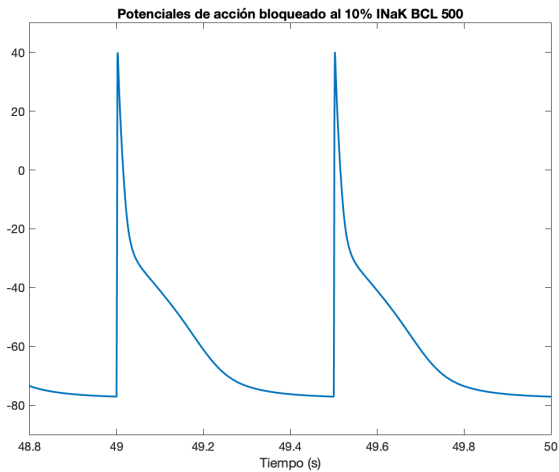


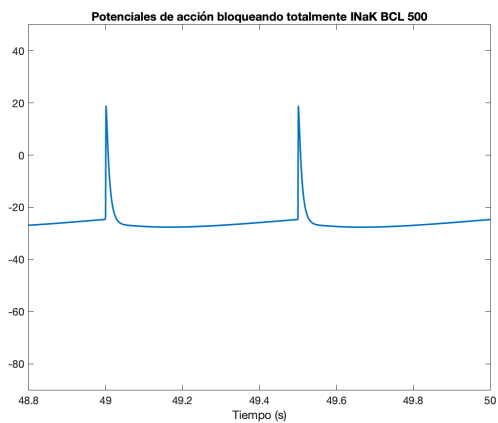
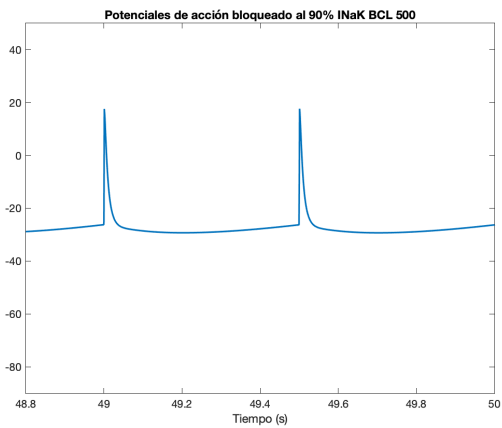
# INaCa BCL 2000



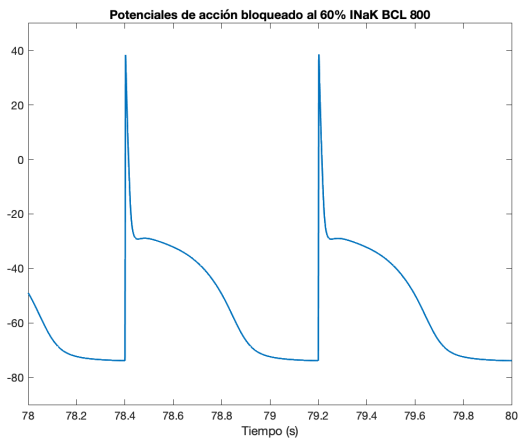
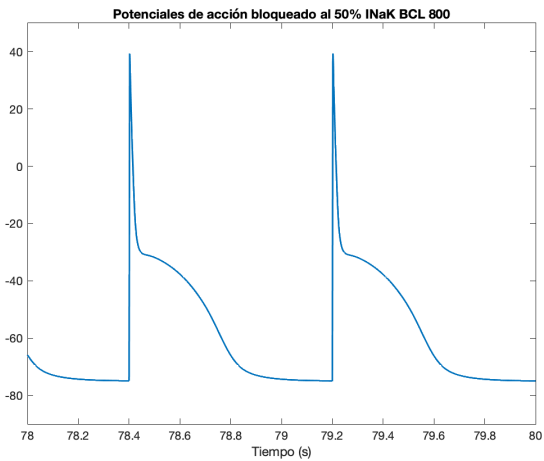
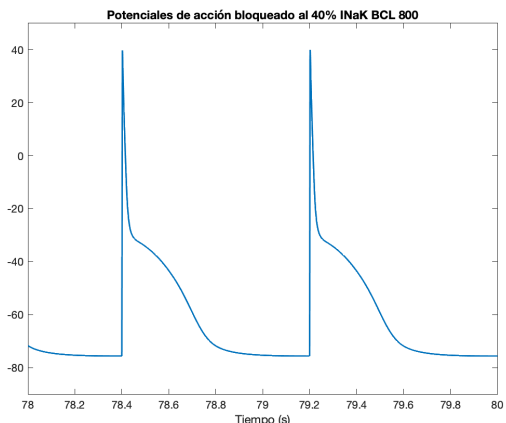
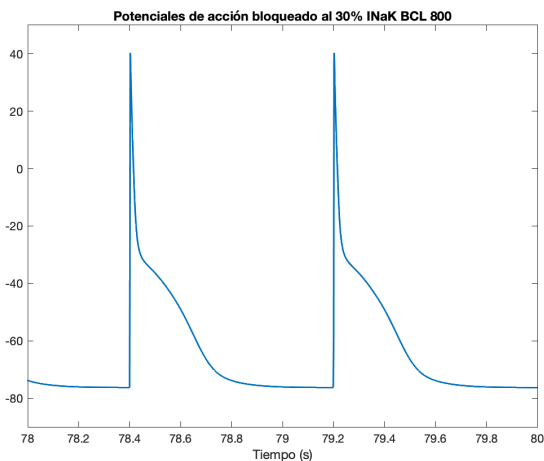
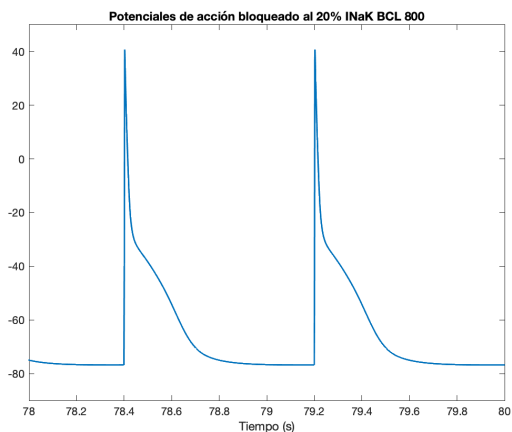
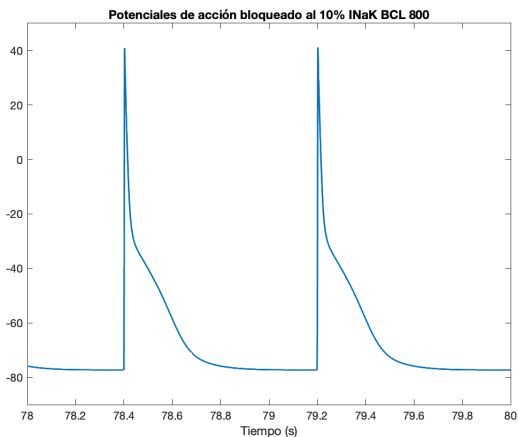


INaK BCL 500

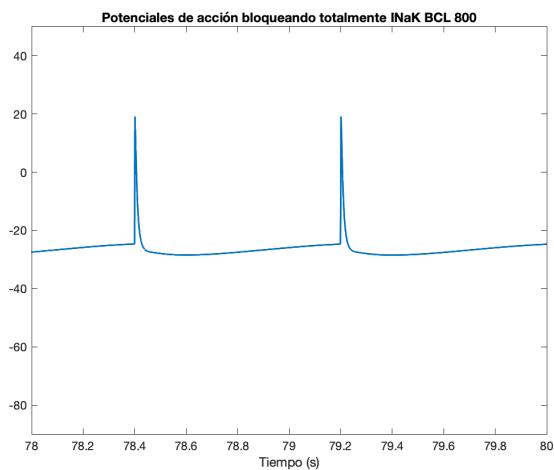
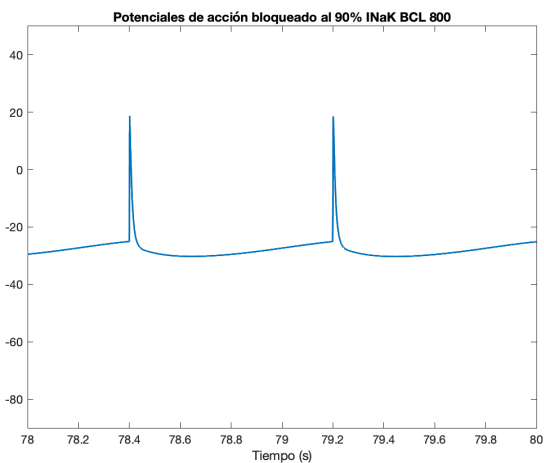
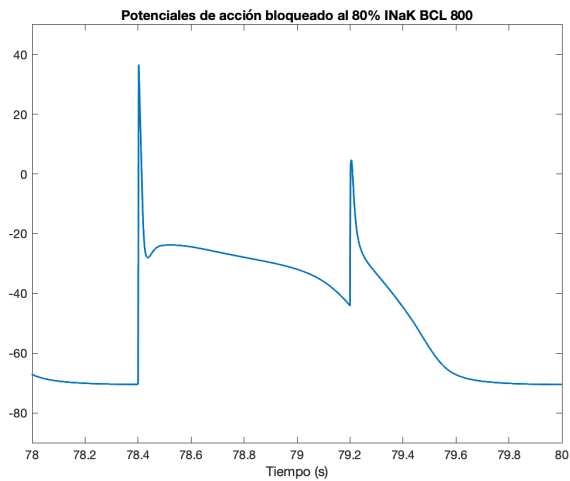
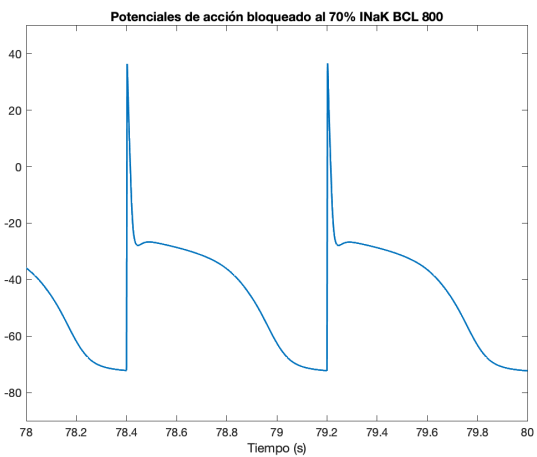




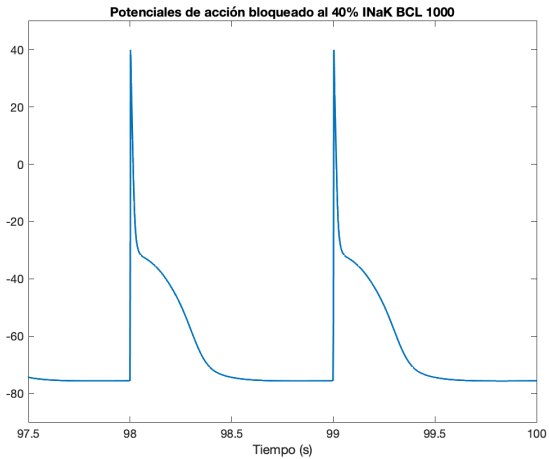
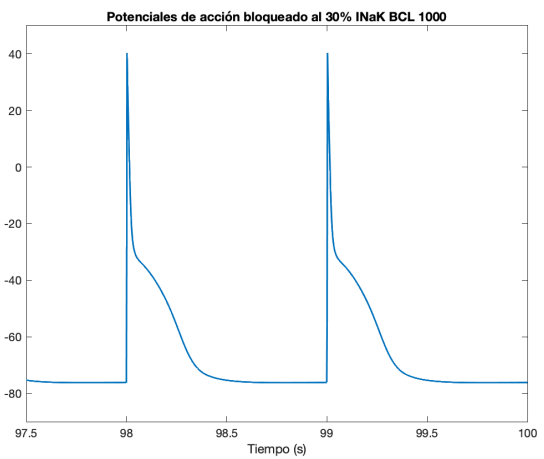
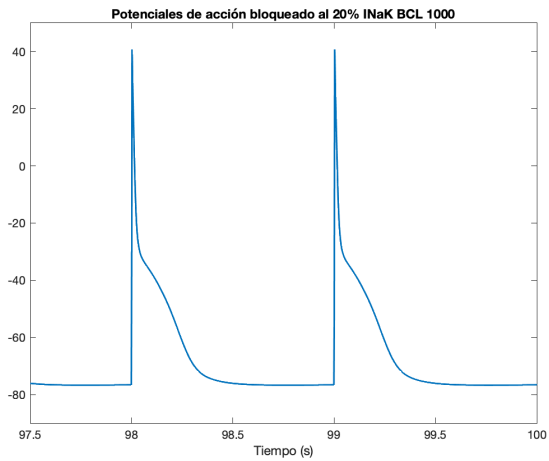
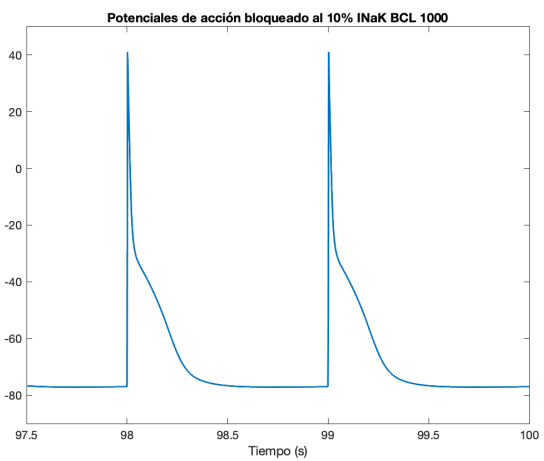
INaK BCL 800

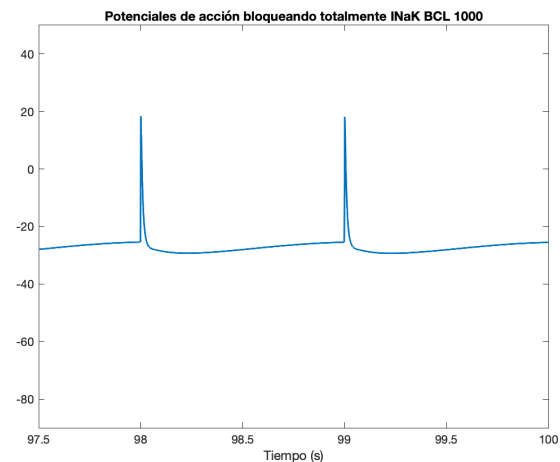
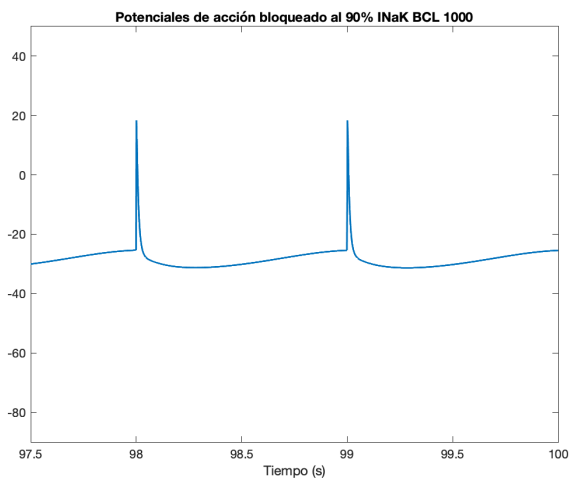
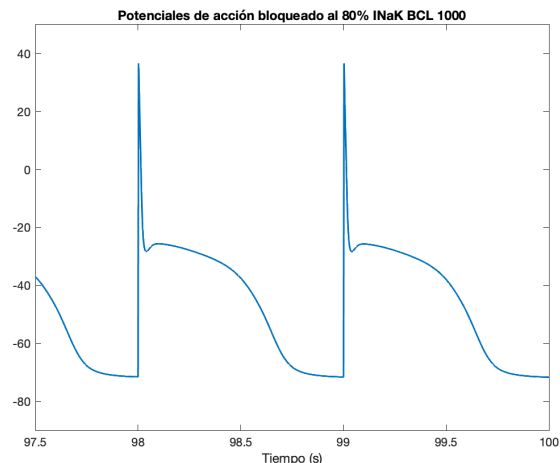
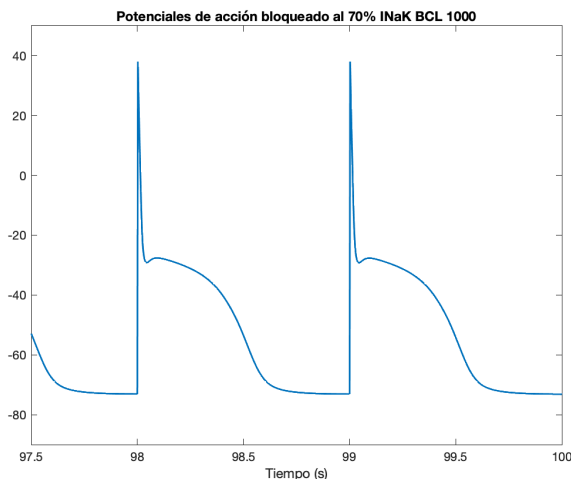
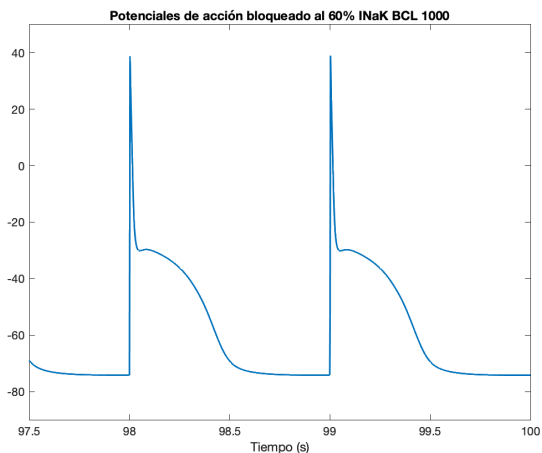
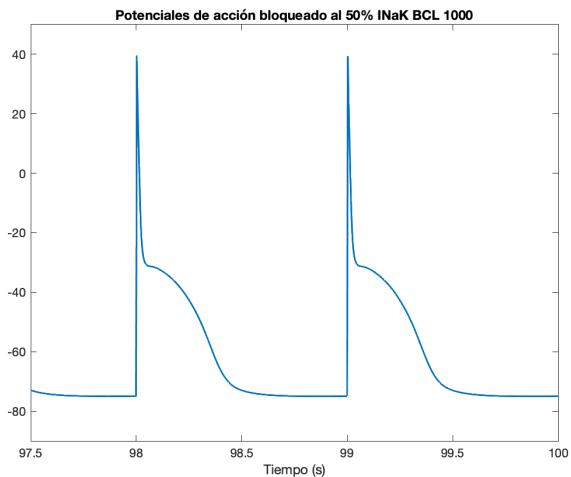




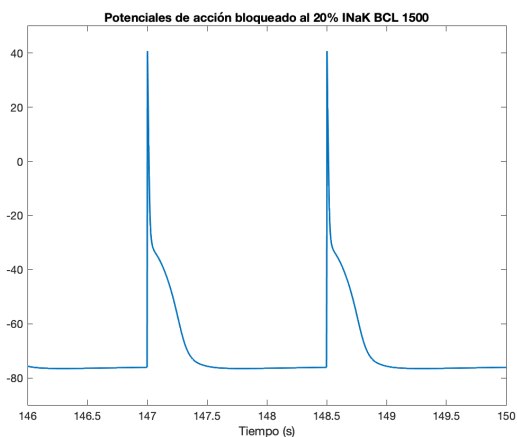
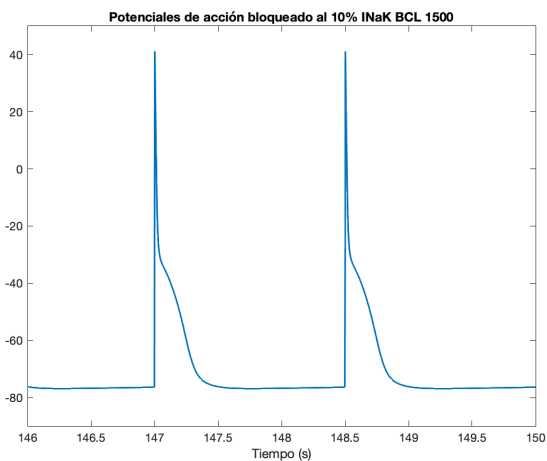


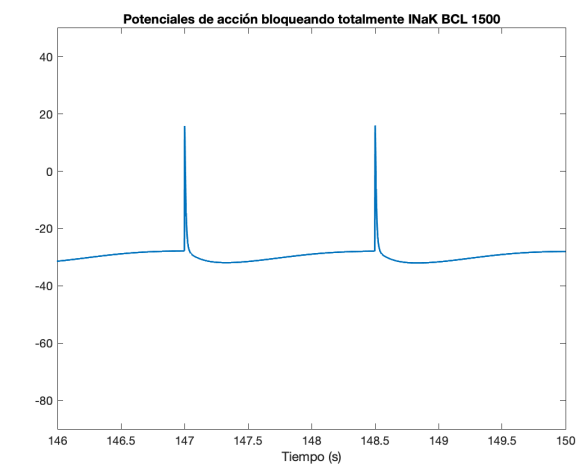
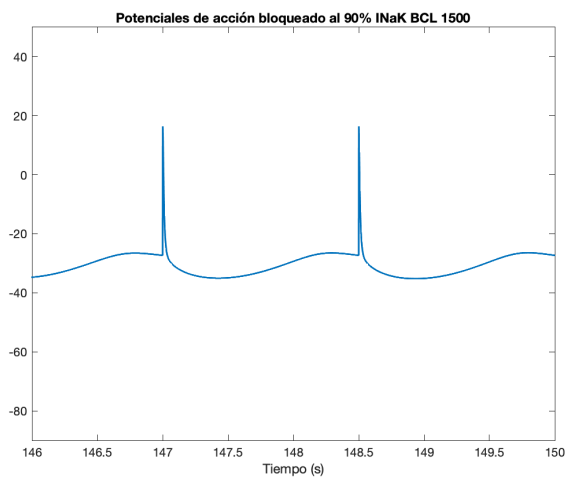
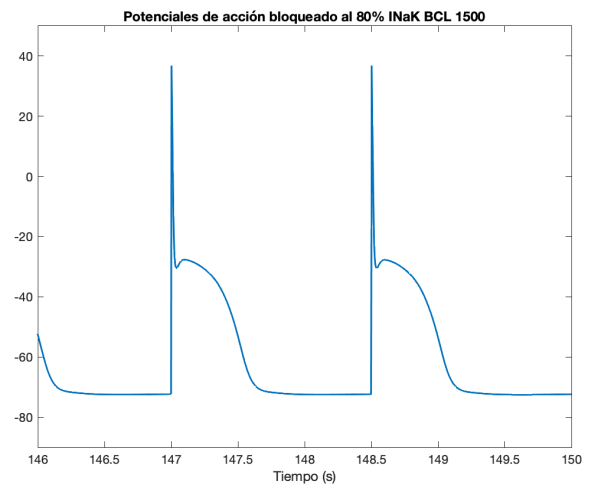
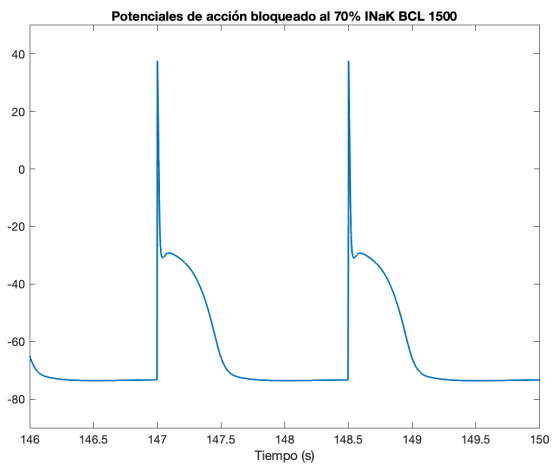
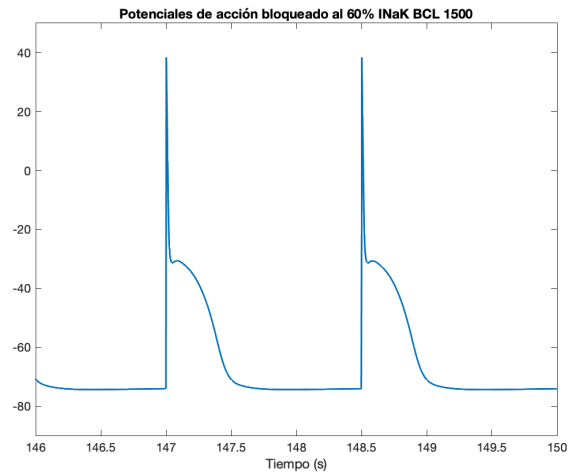
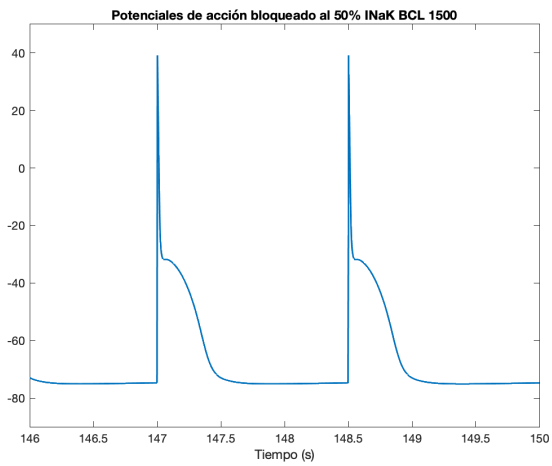
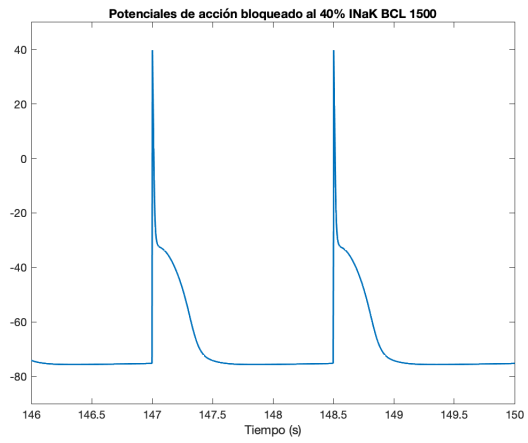
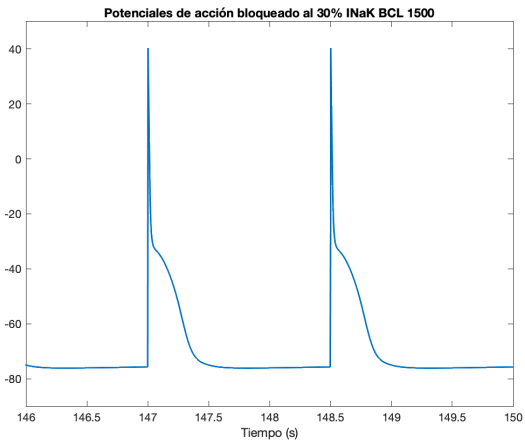
**INaK BCL 1000**

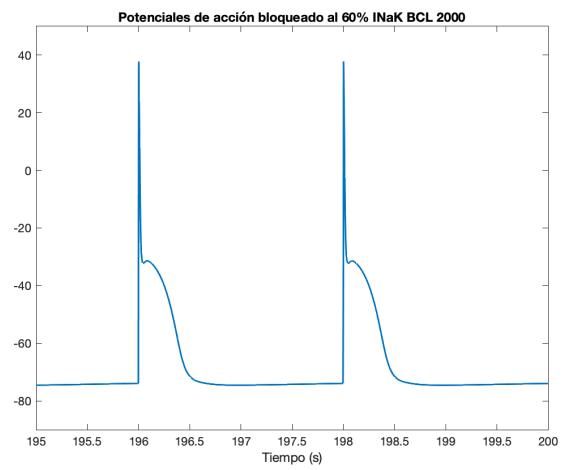
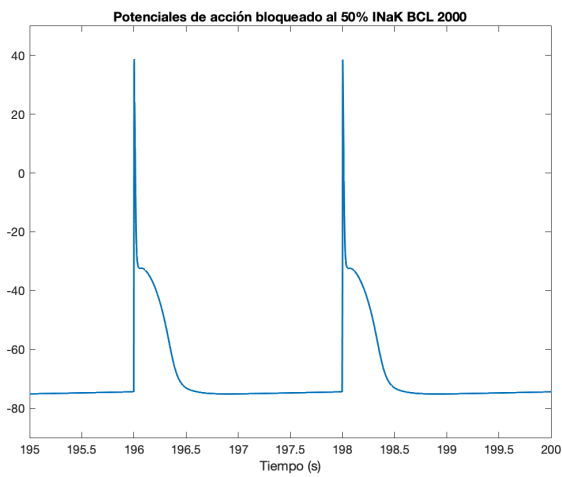
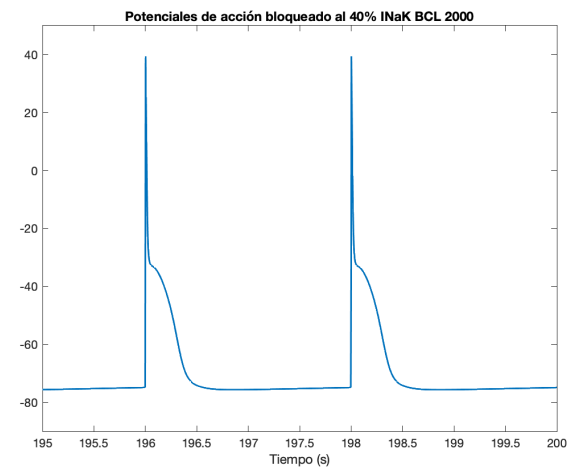
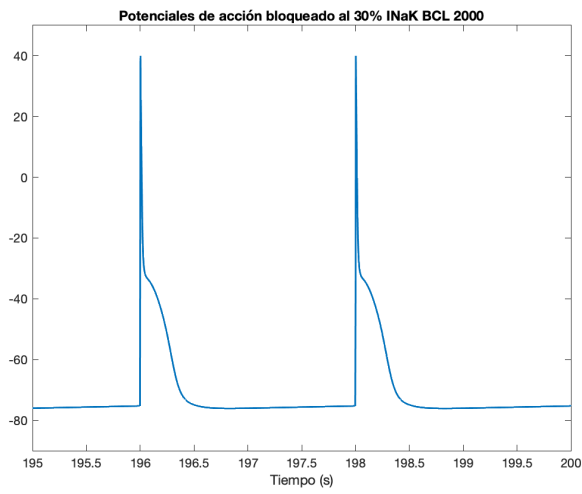
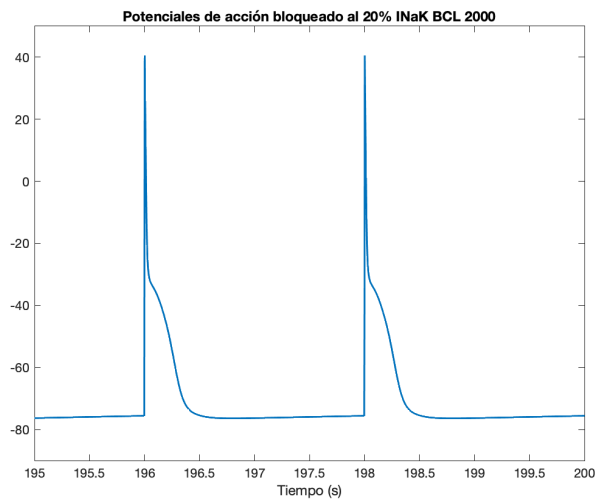
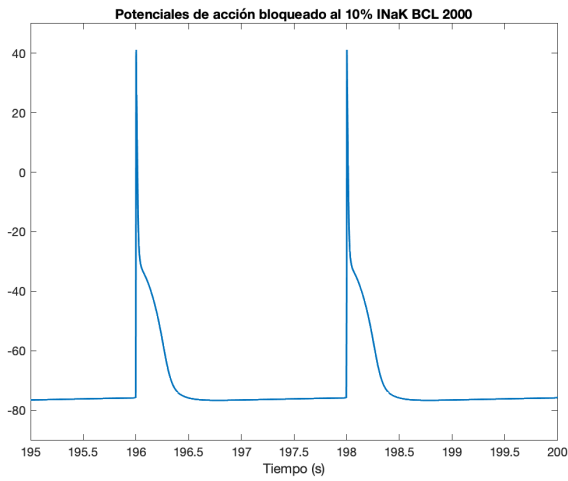


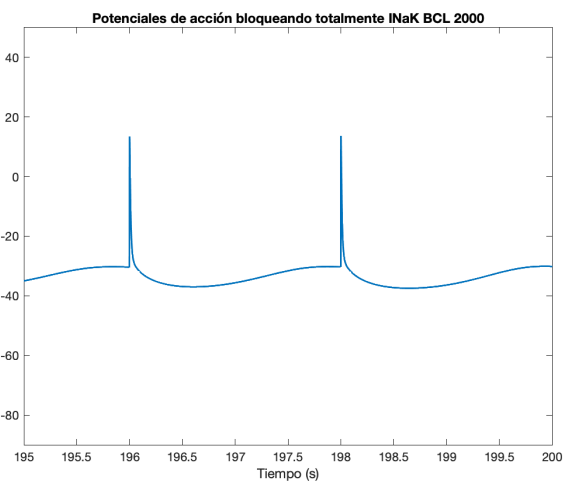
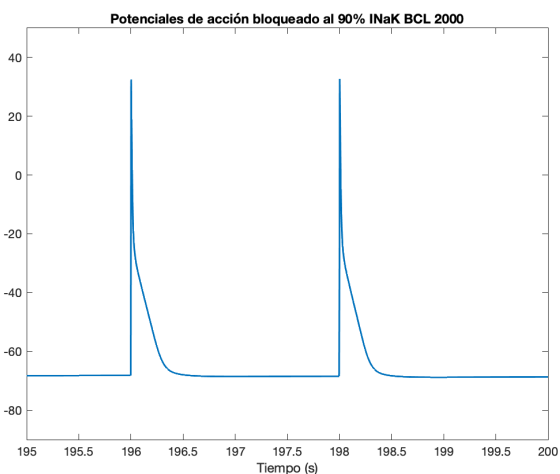
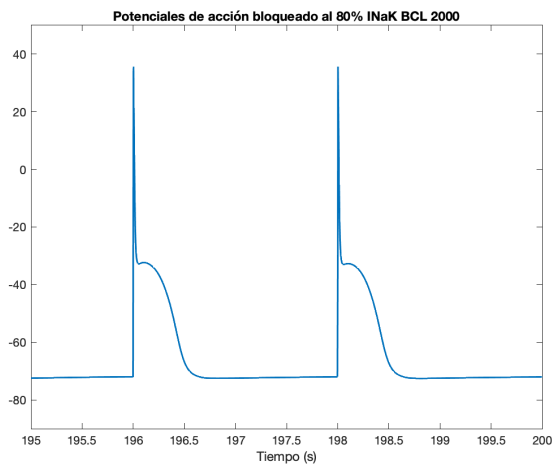
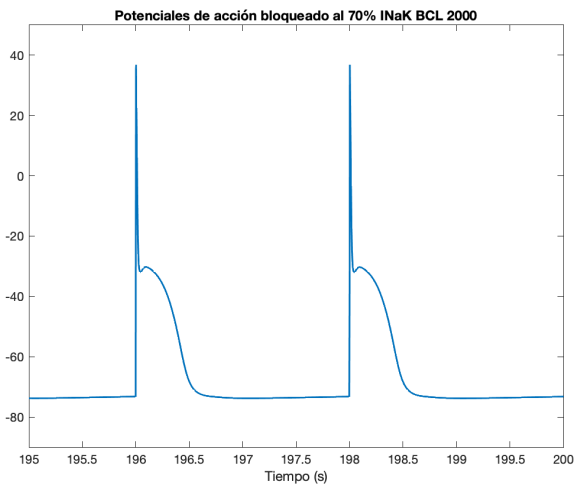


### INaK BCL 1500

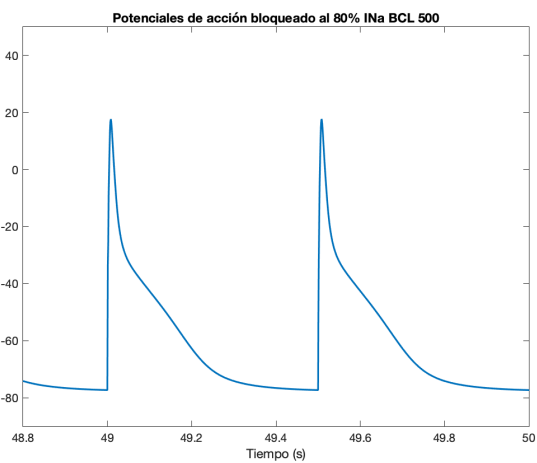
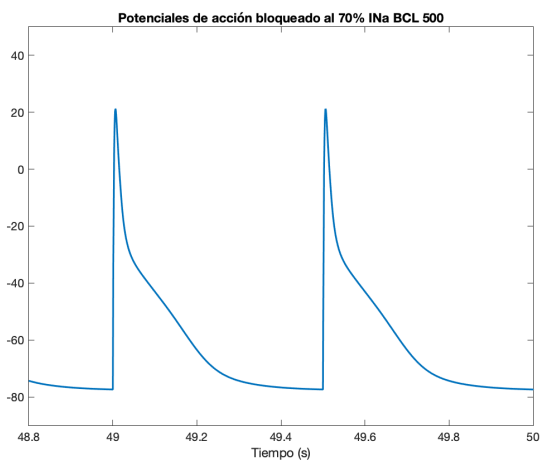
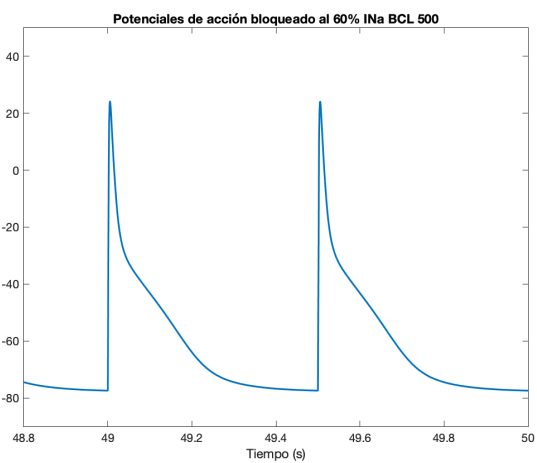
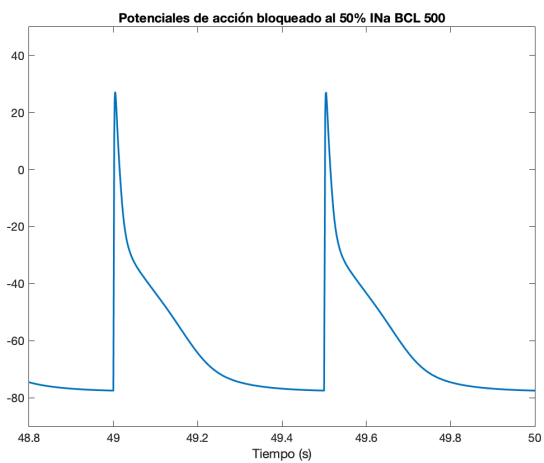
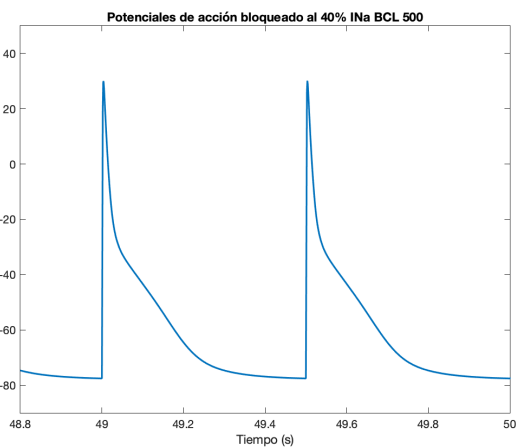
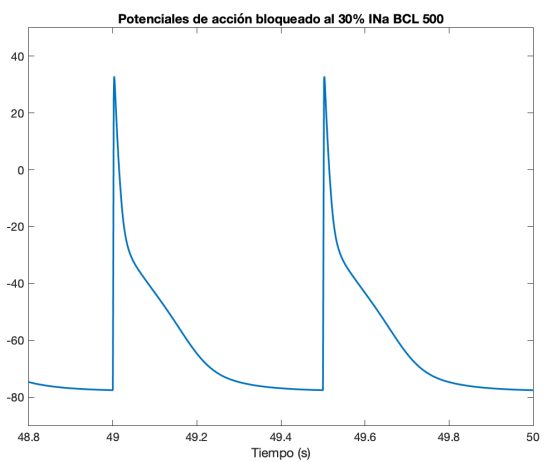
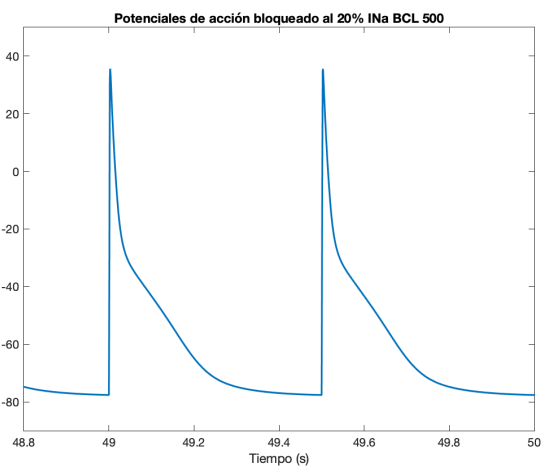
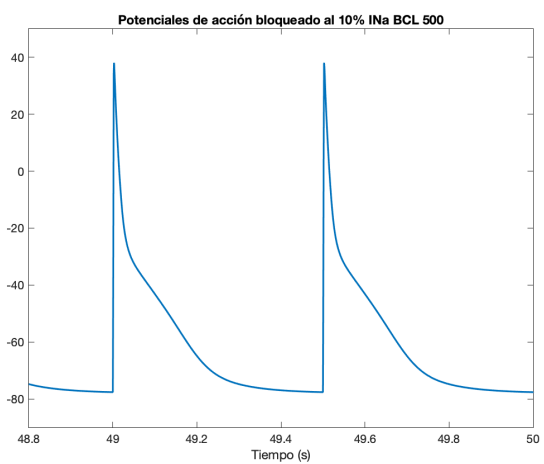


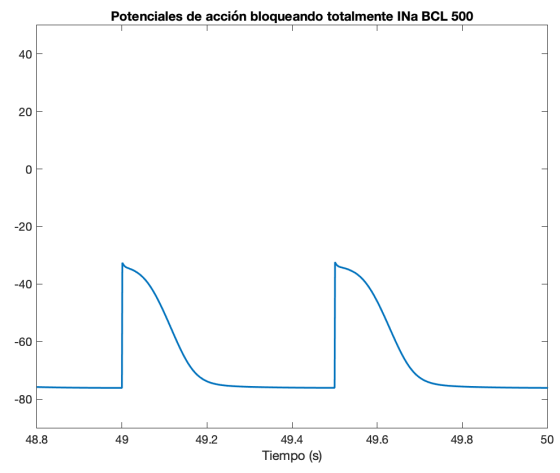
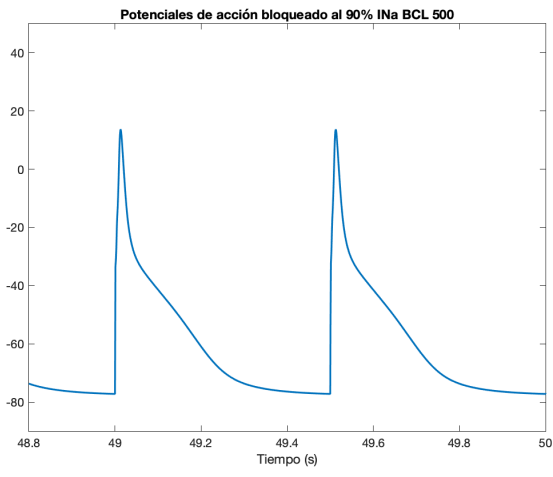




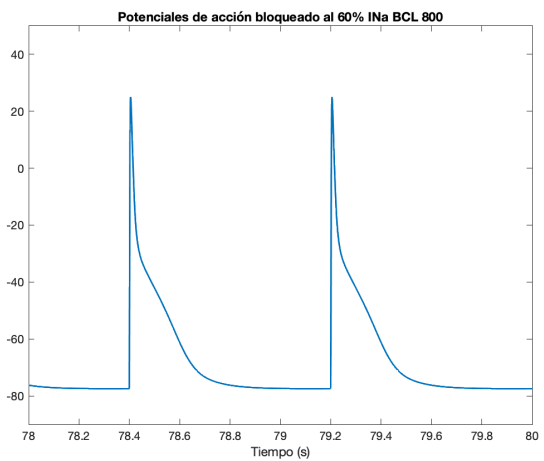
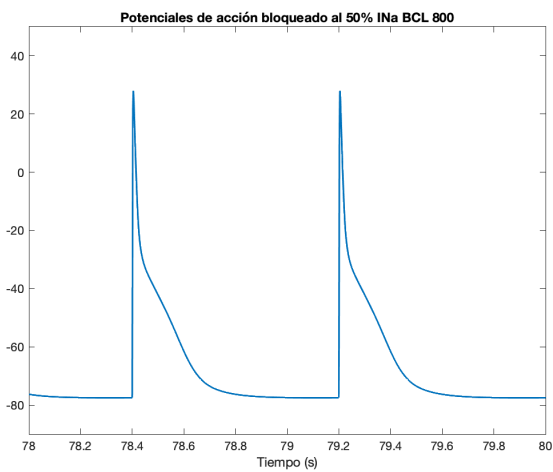
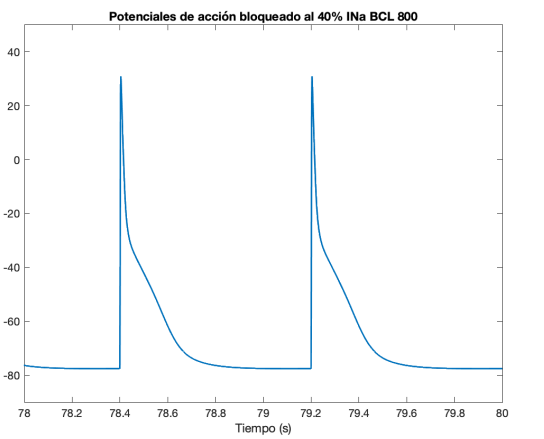
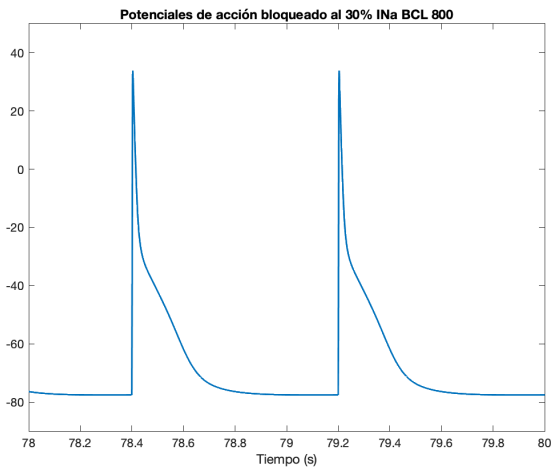
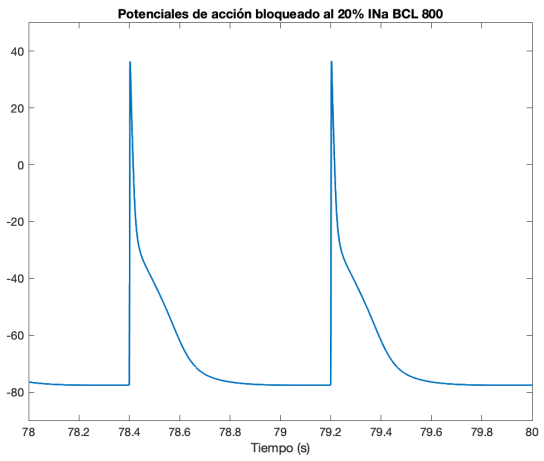
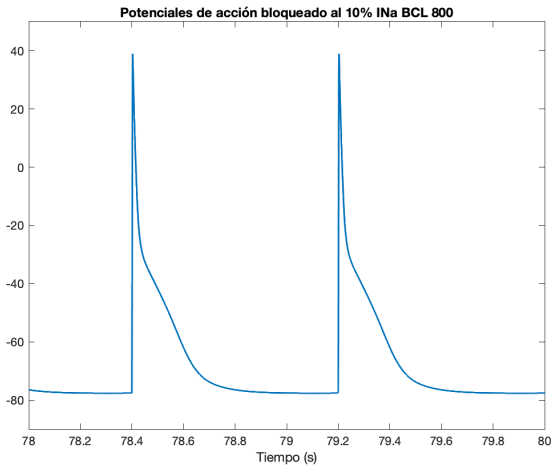


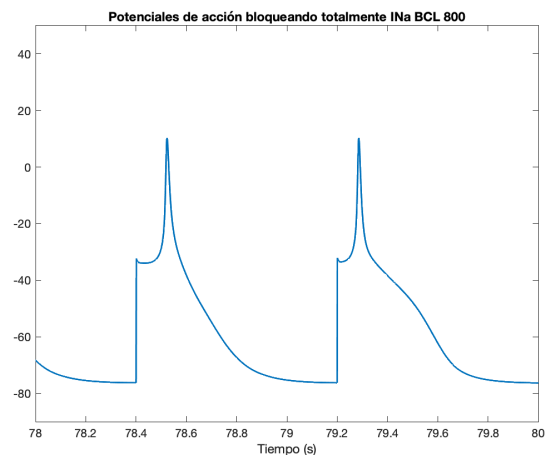
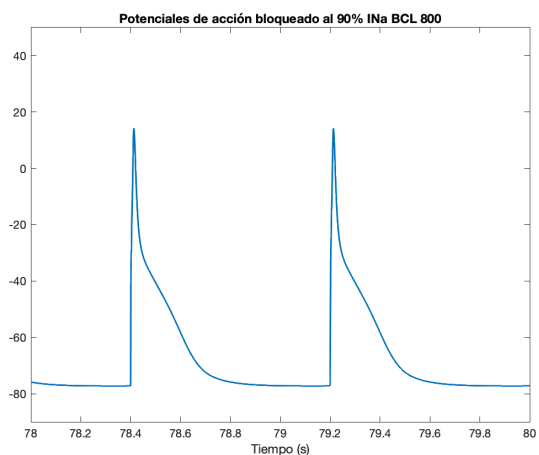
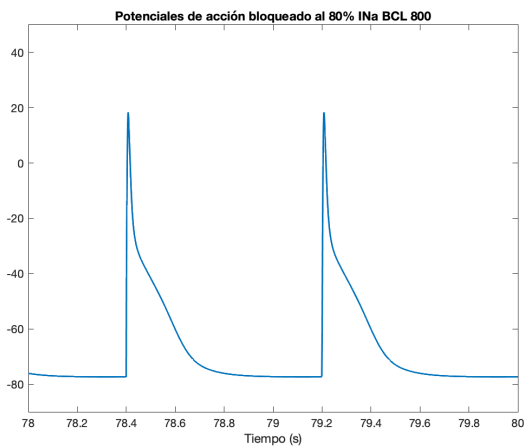
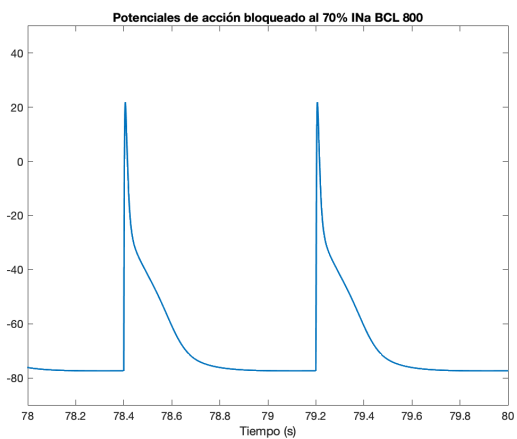
## INa BCL 500



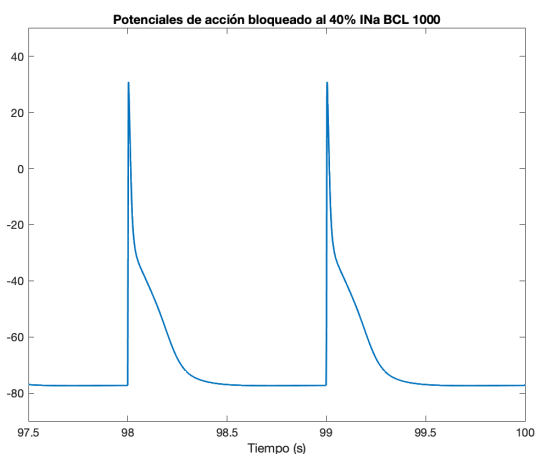
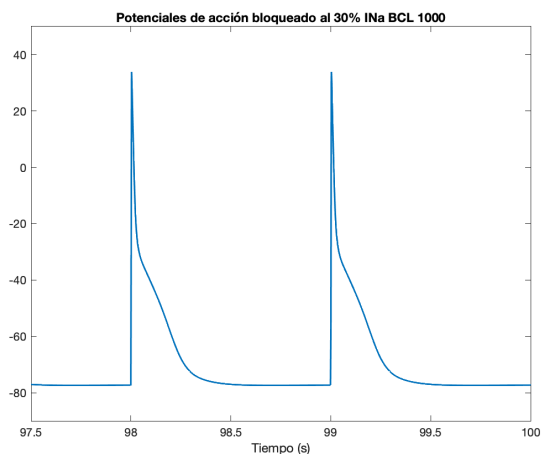
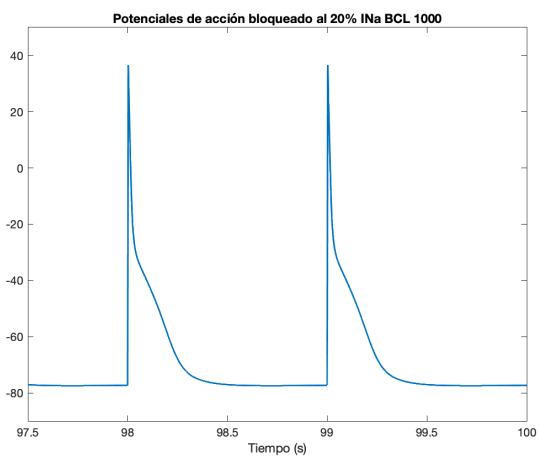
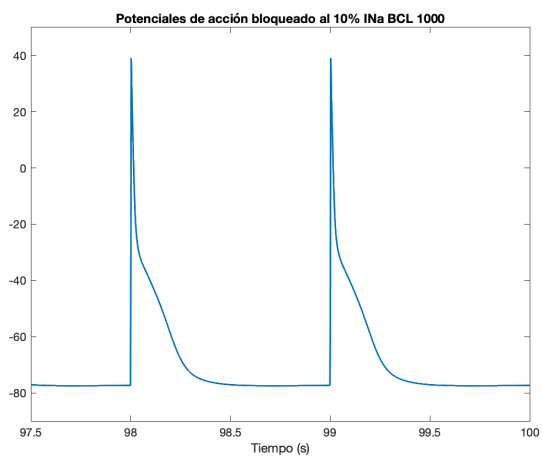


### INa BCL 800

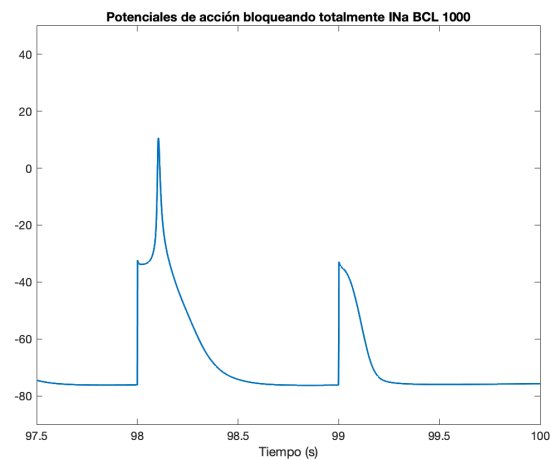
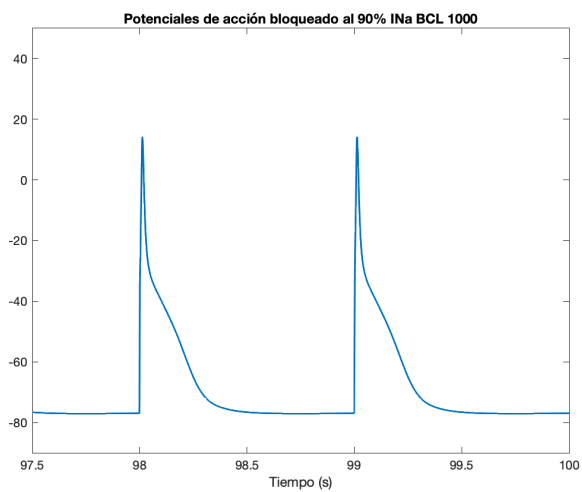
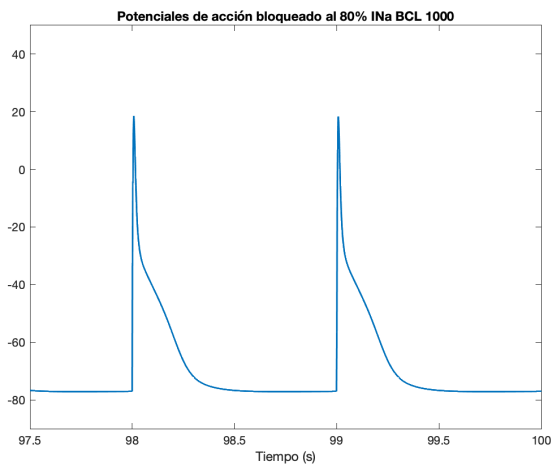
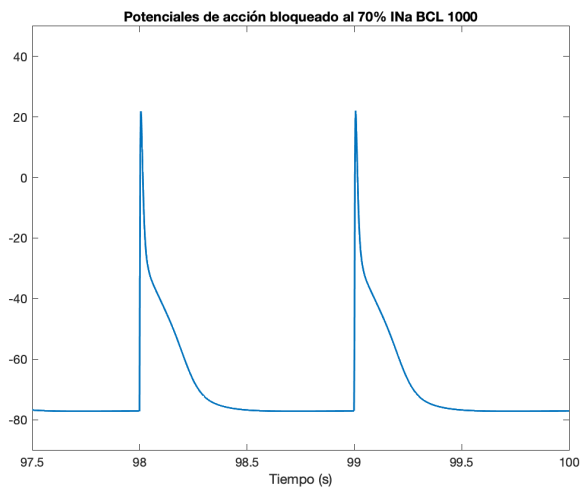
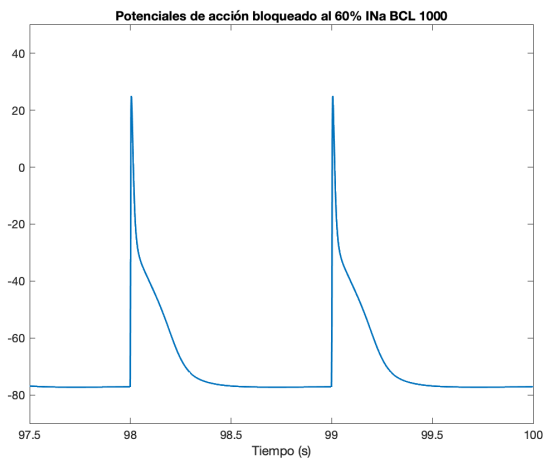
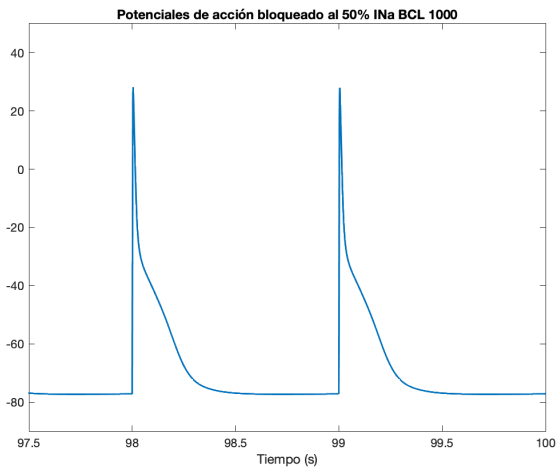




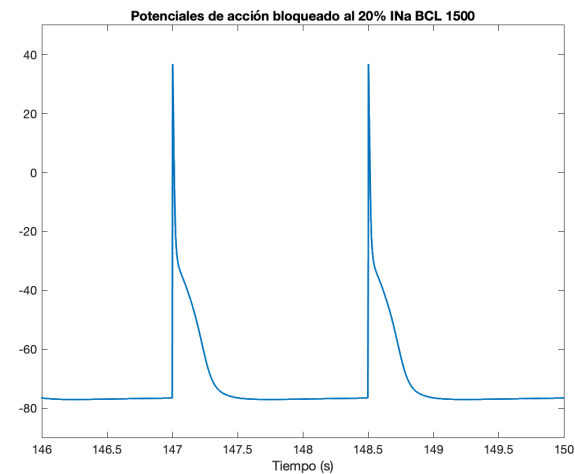
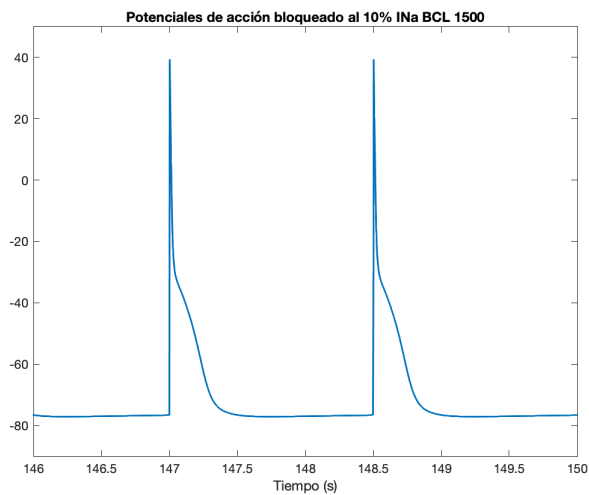
INa BCL 1000

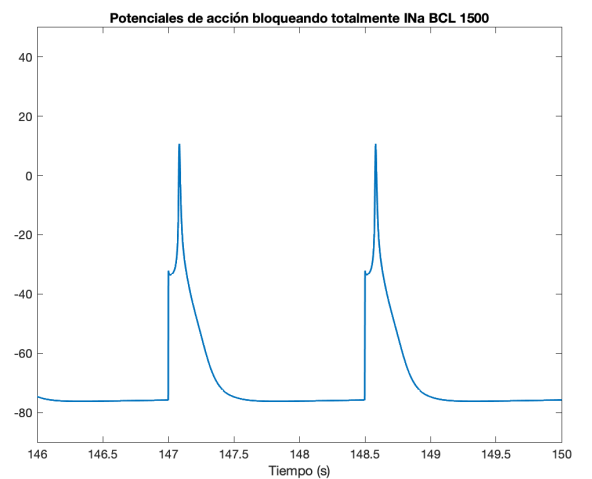
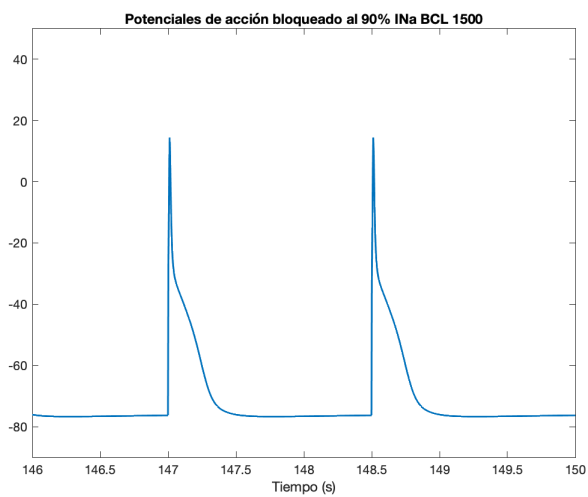
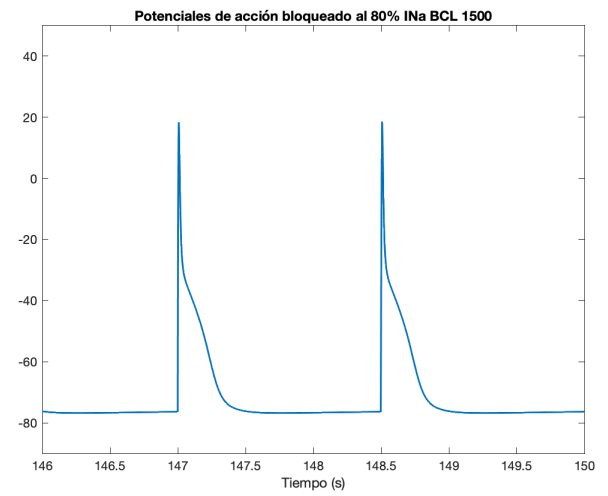
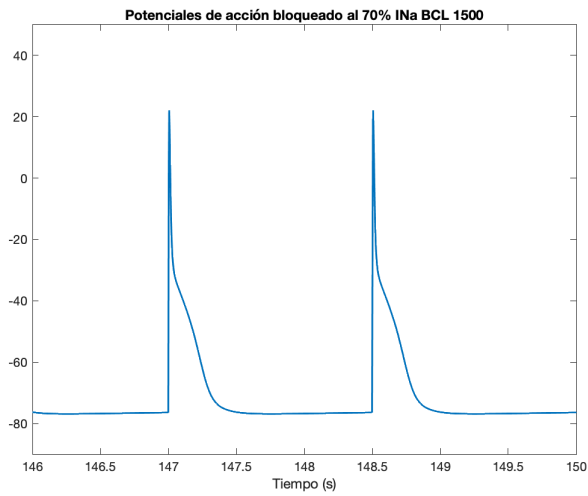
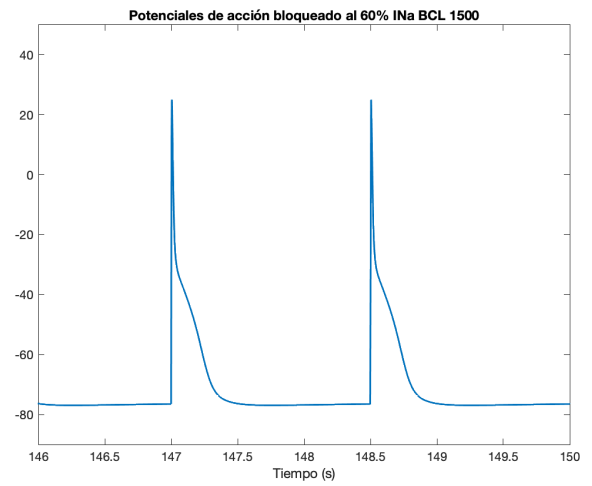
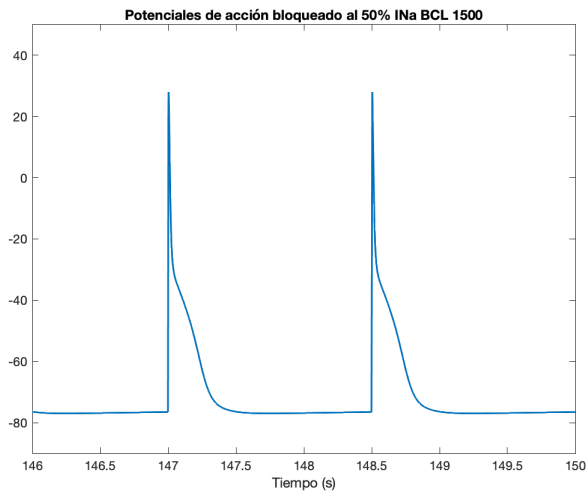
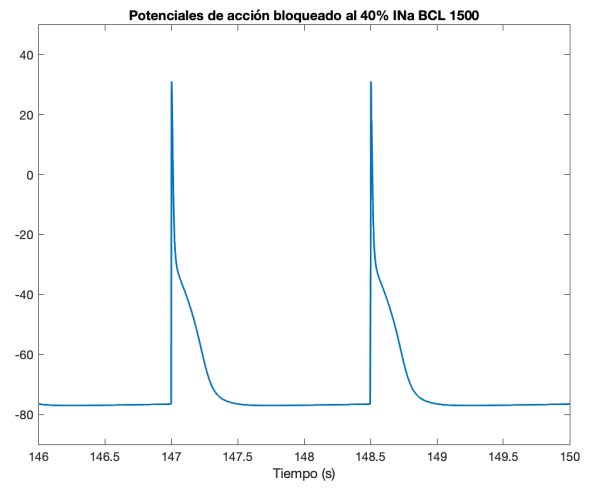
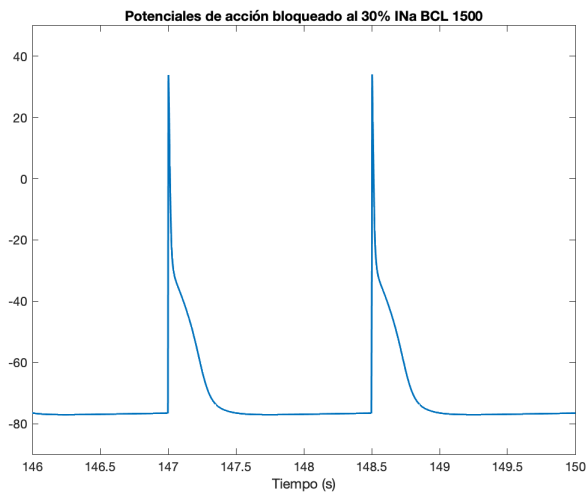




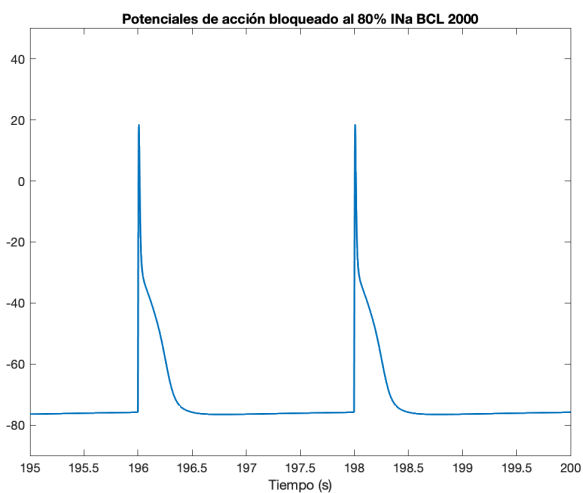
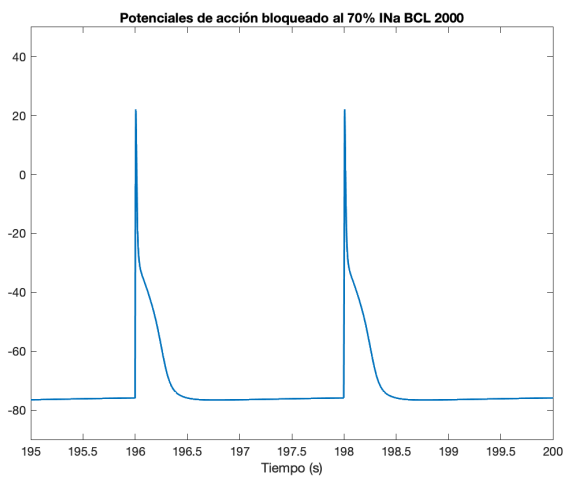
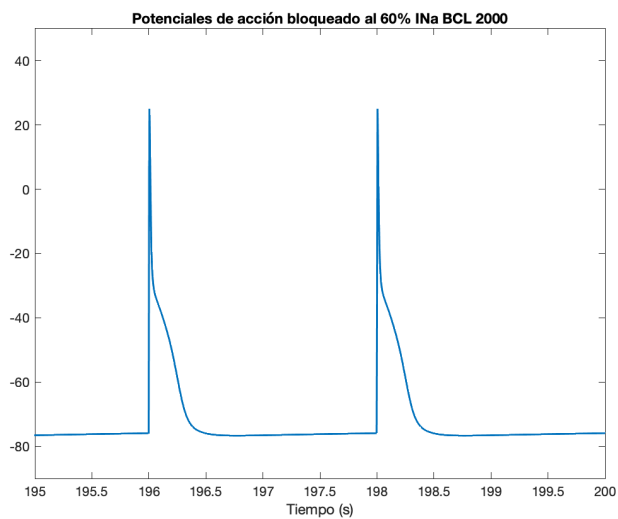
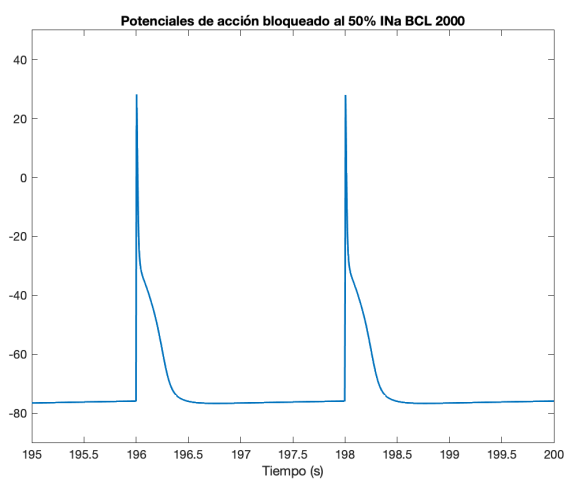
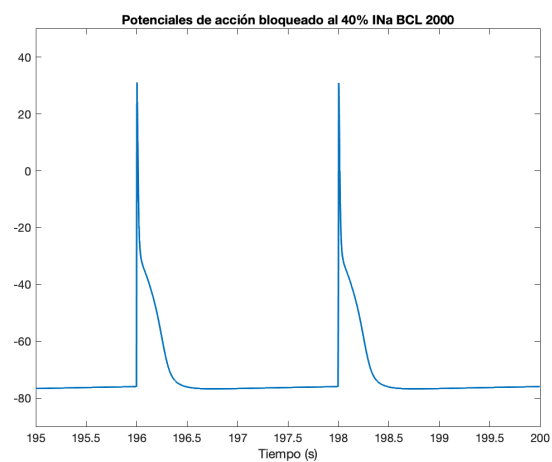
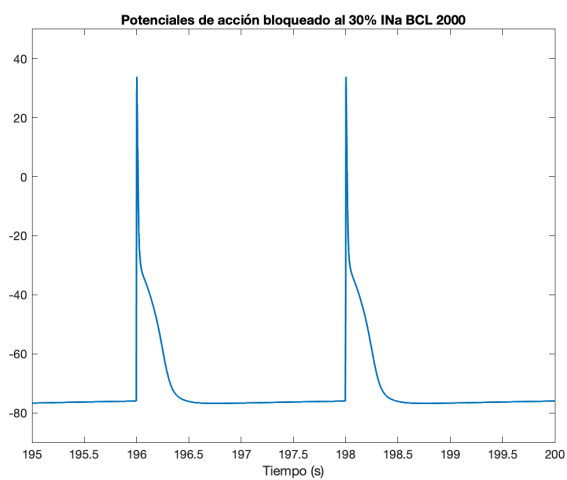
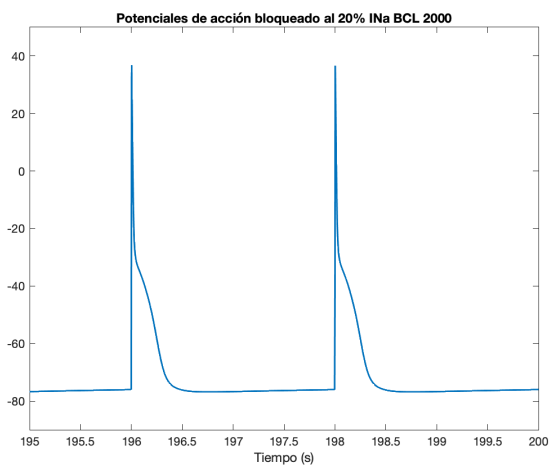
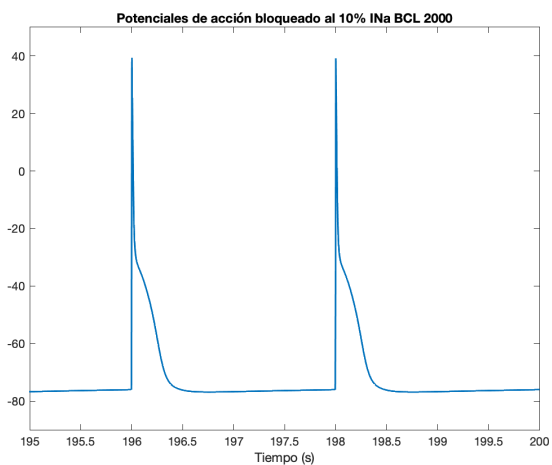


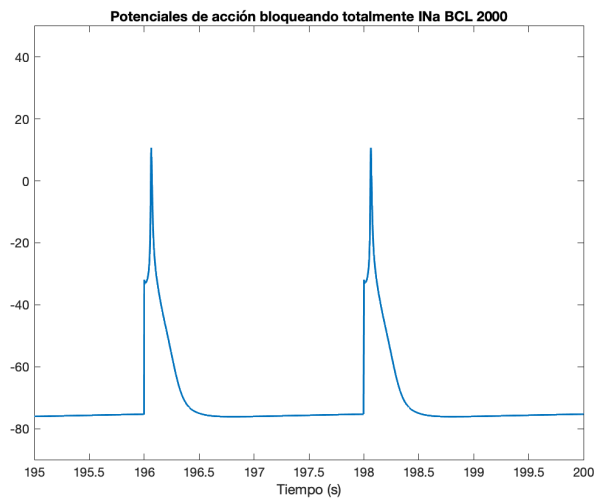
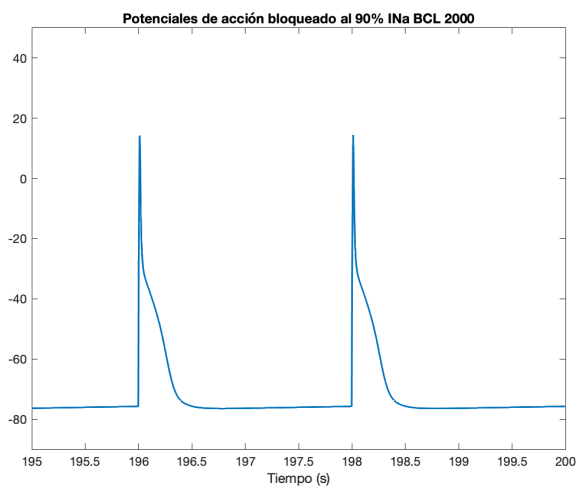
**INa BCL 1500**



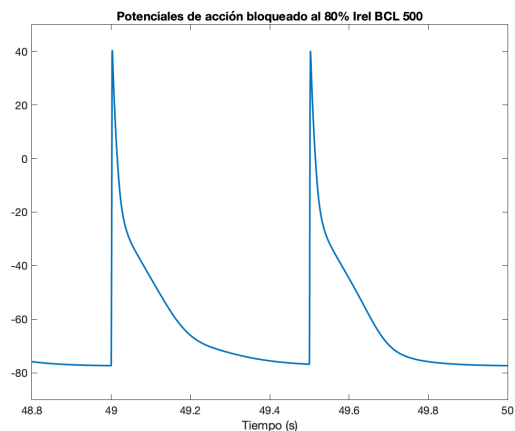
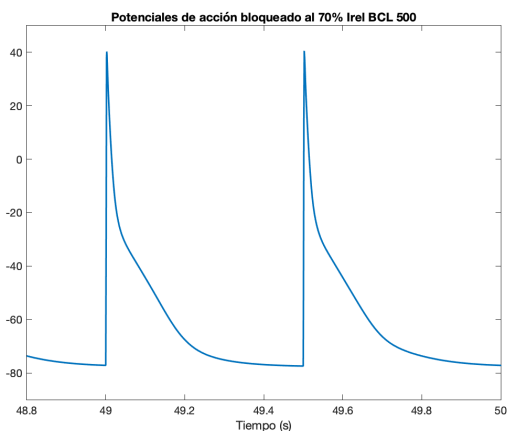
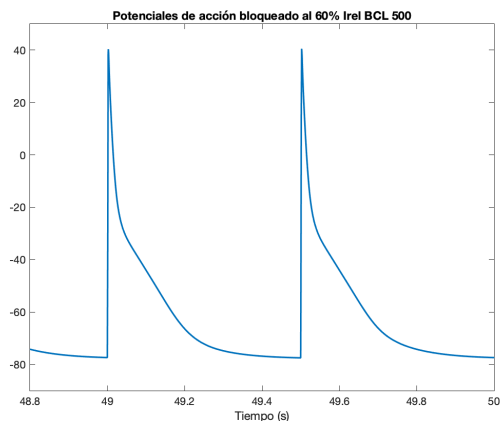
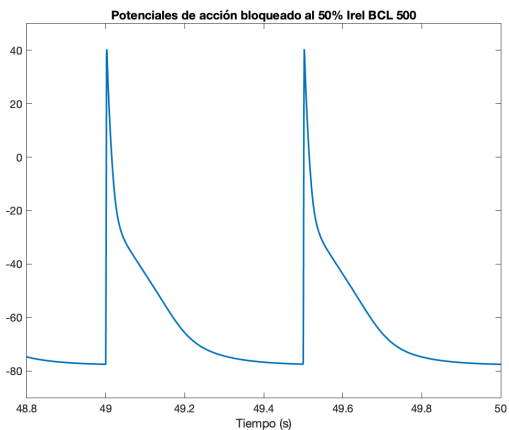
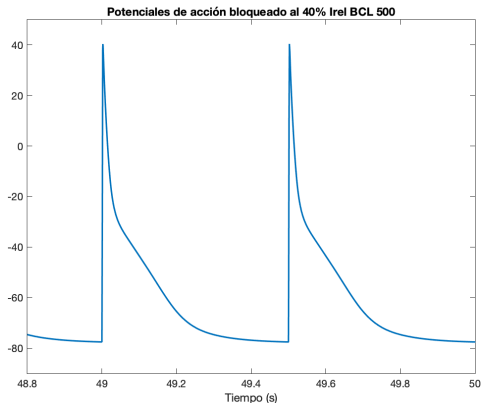
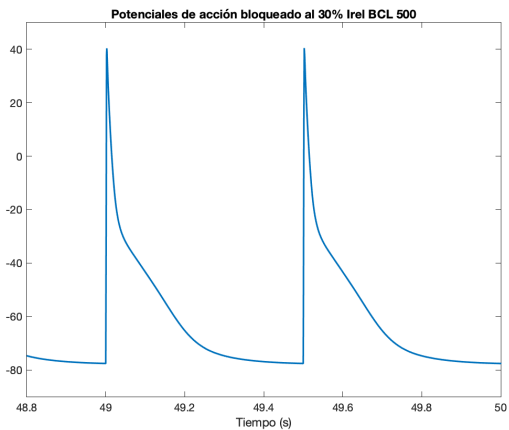
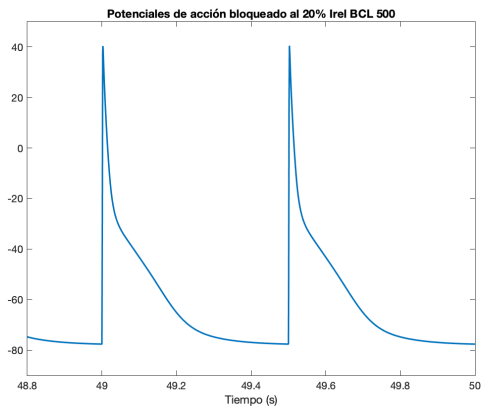
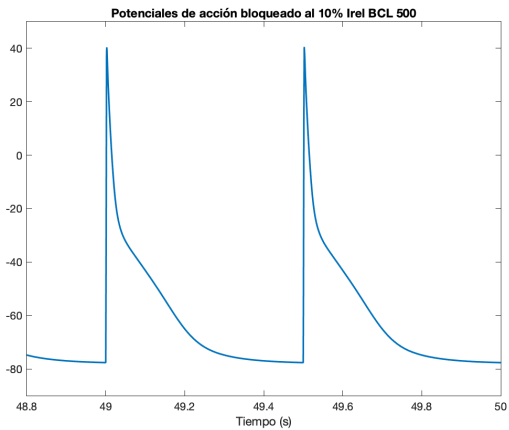


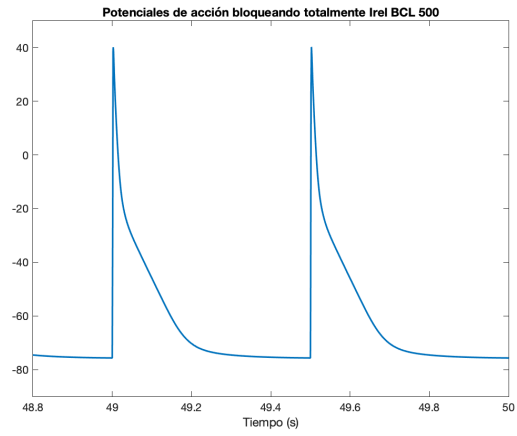
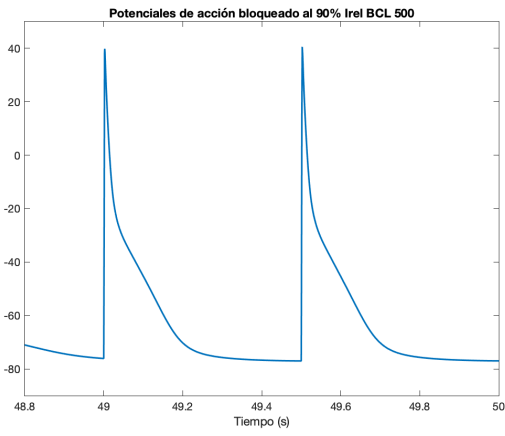
## INa BCL 2000



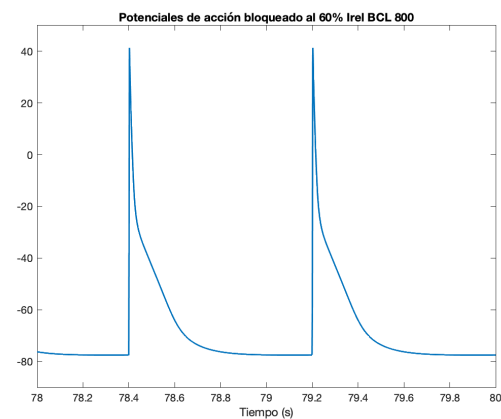
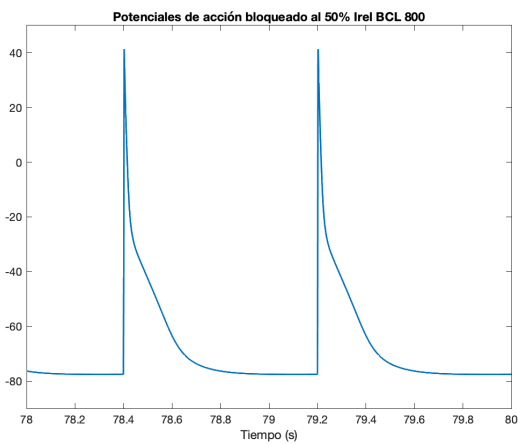
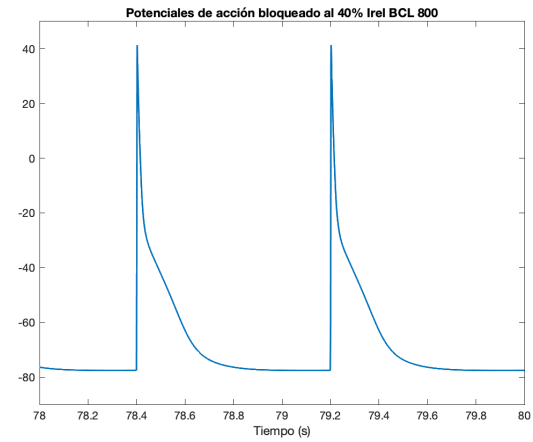
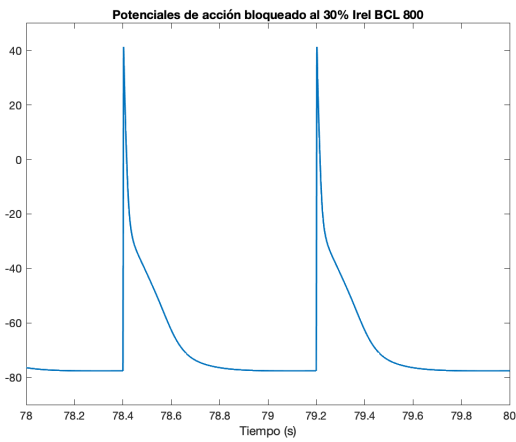
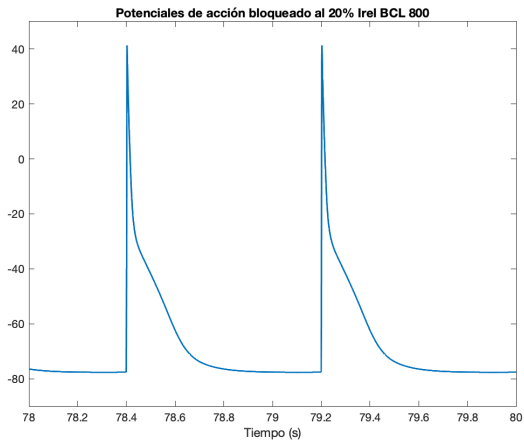
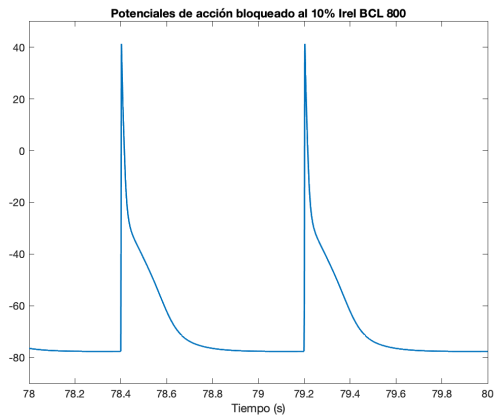


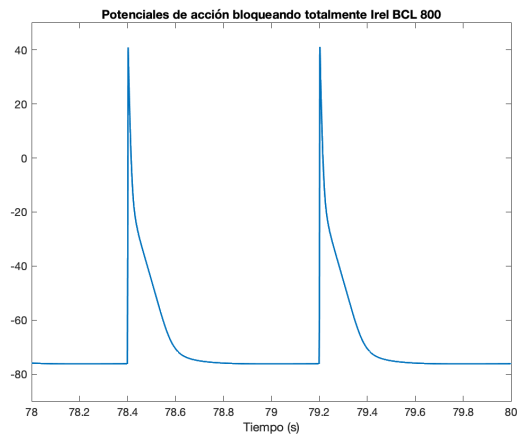
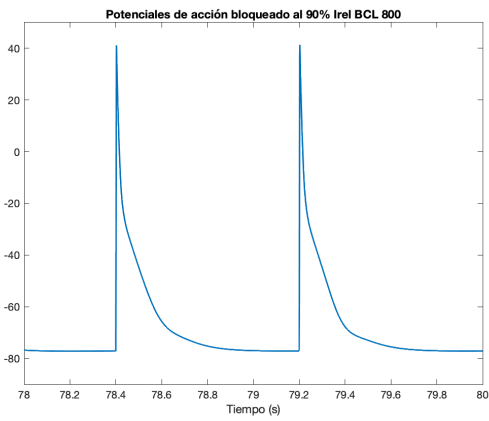
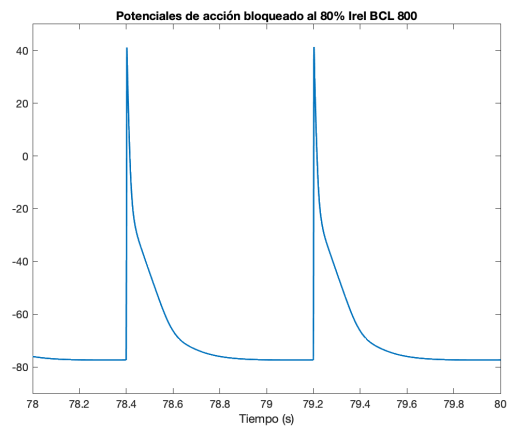
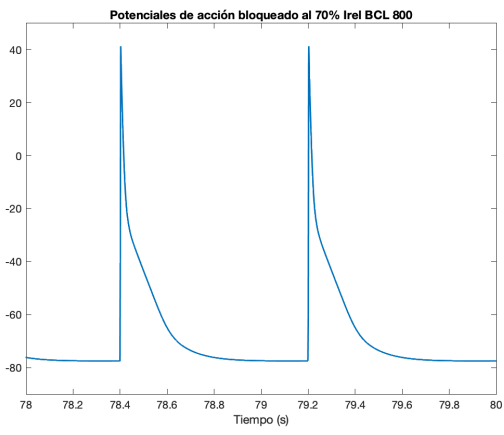
# Irel BCL 500



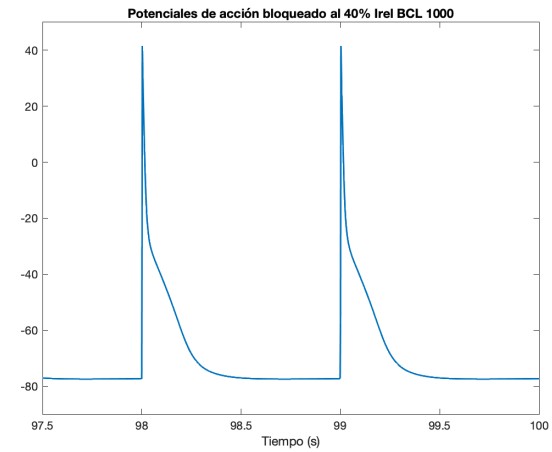
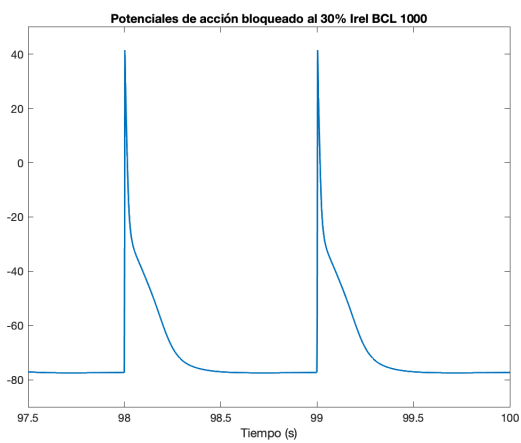
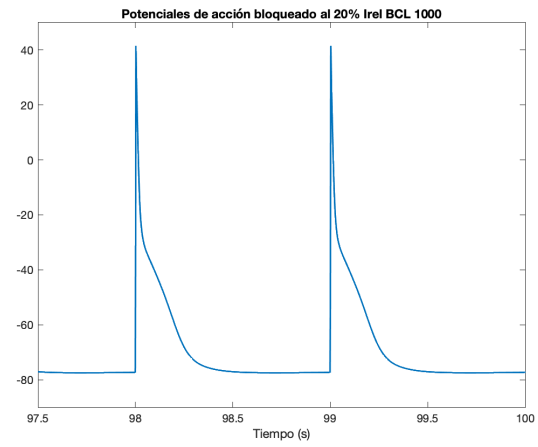
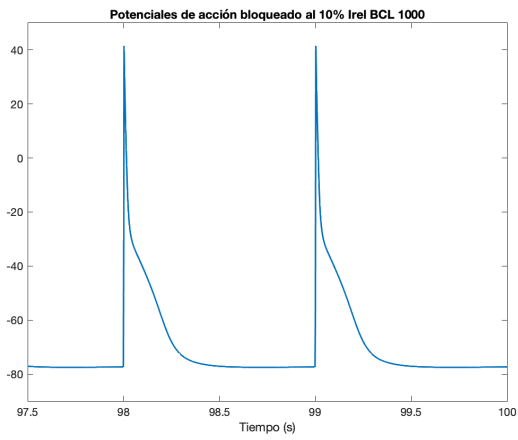


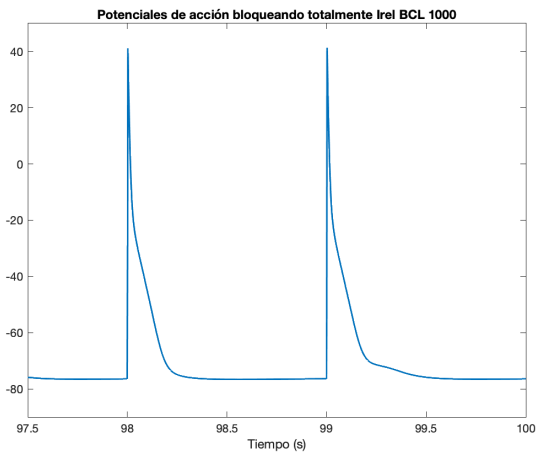
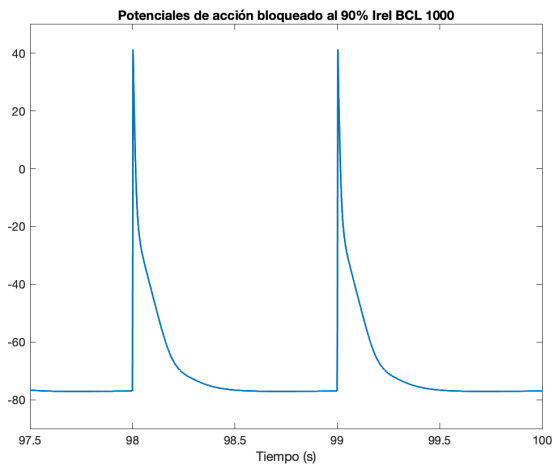
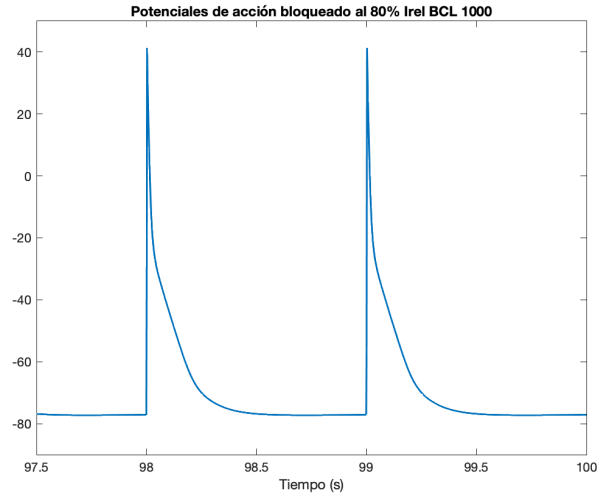
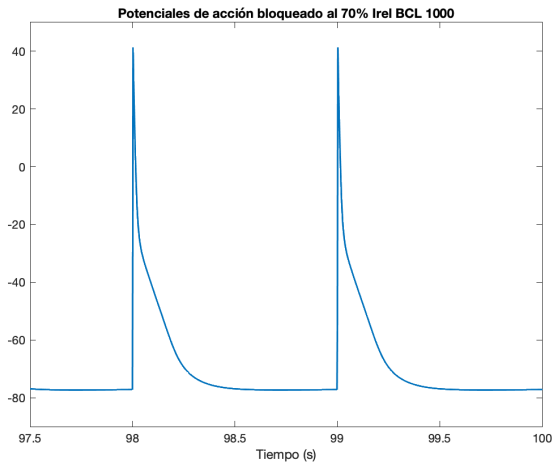
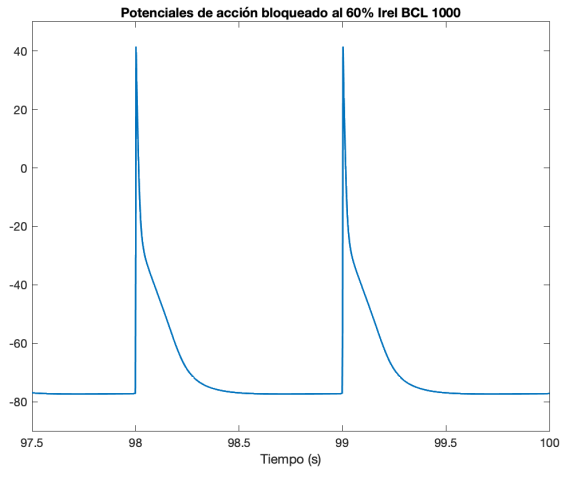
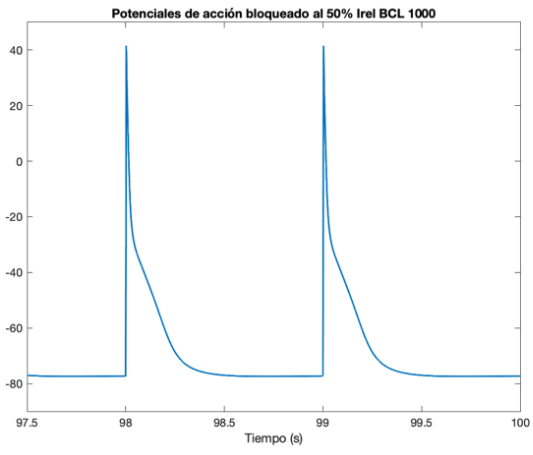
### Irel BCL 800





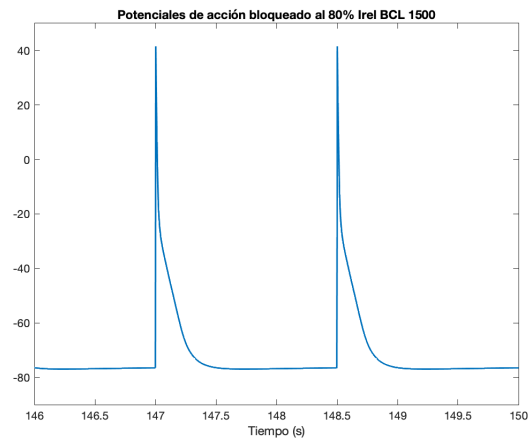
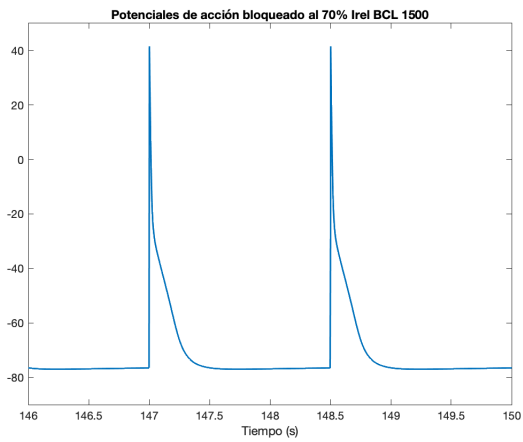
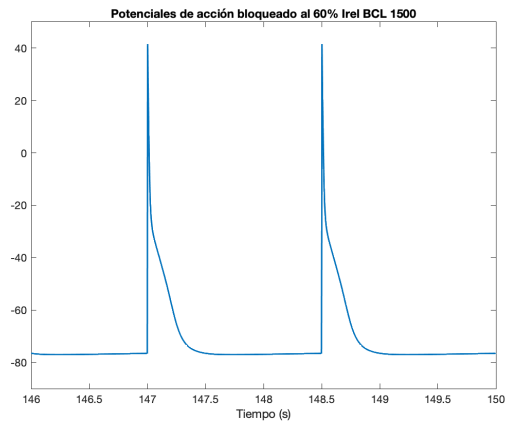
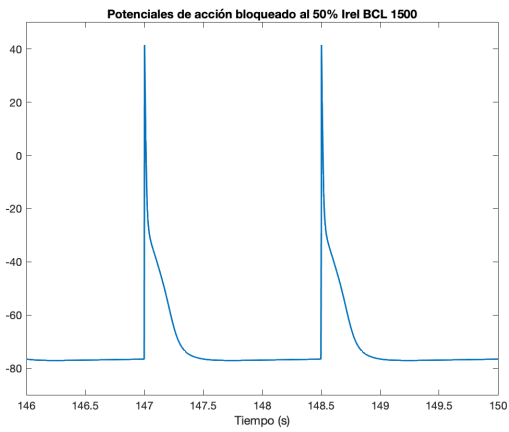
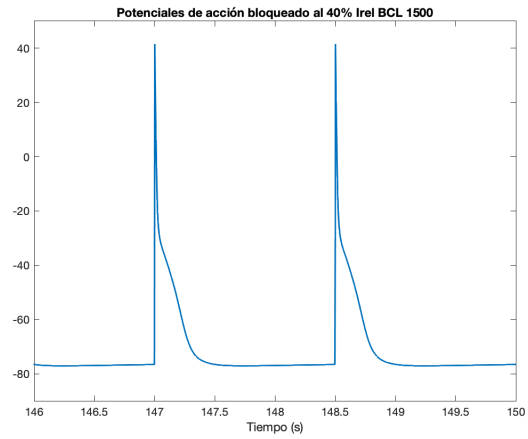
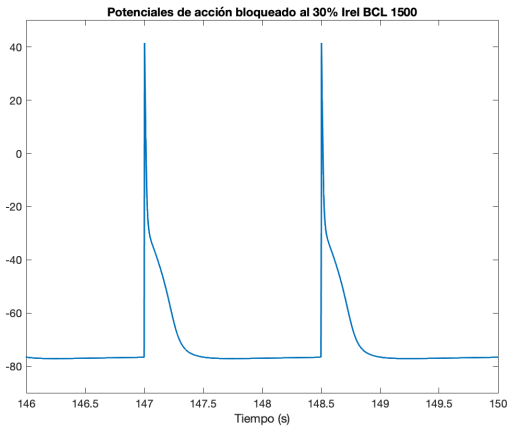
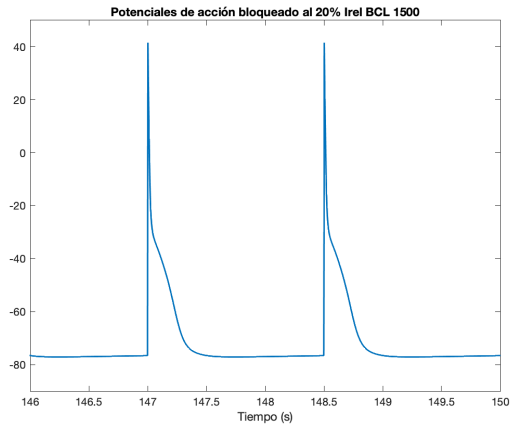
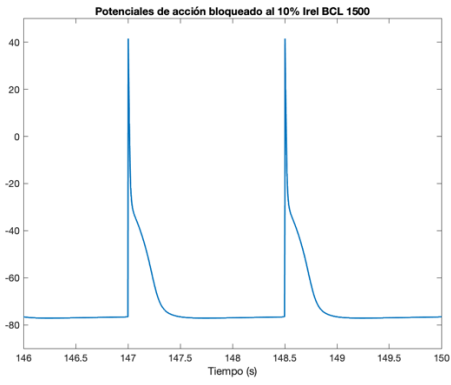
Irel BCL 1000

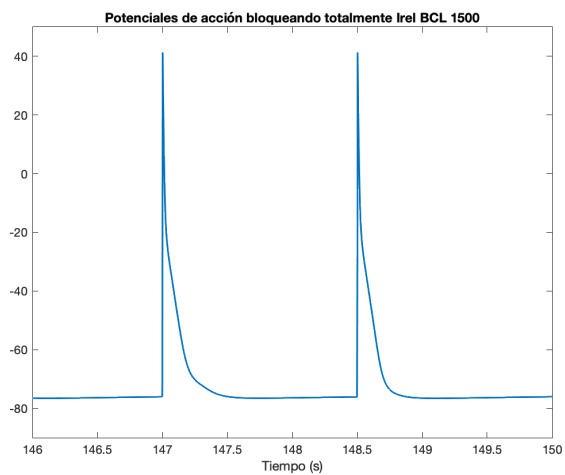
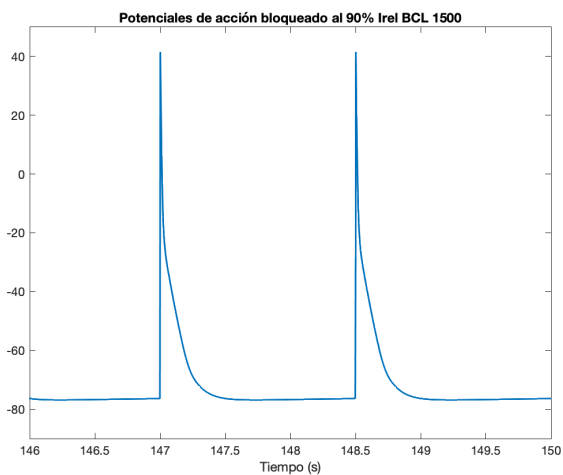




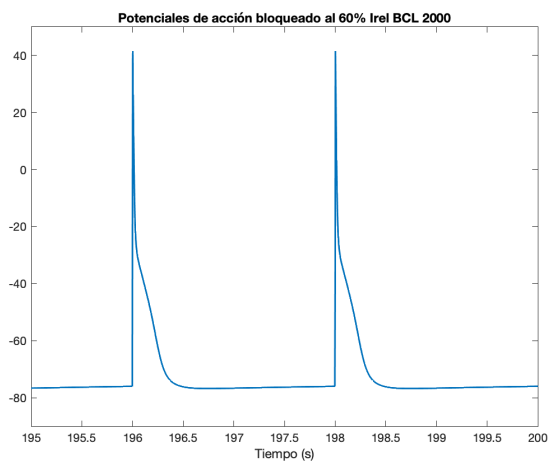
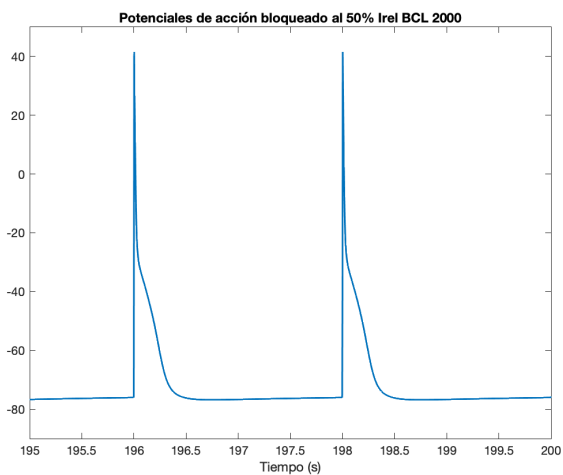
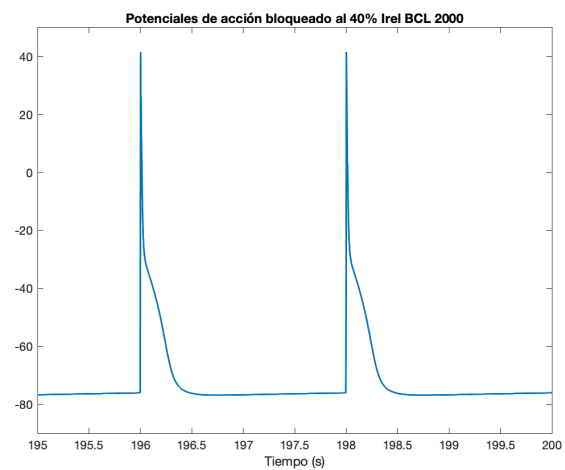
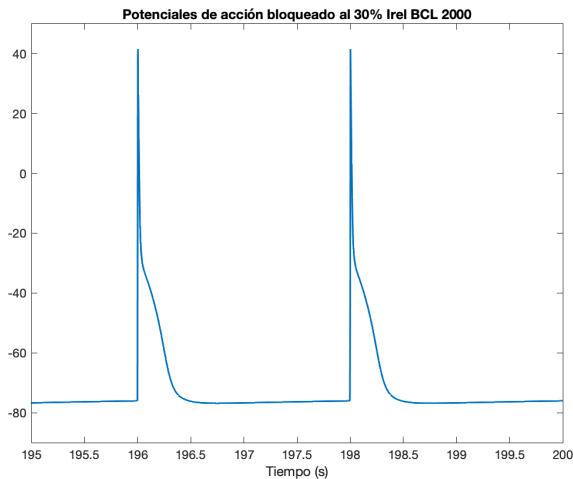
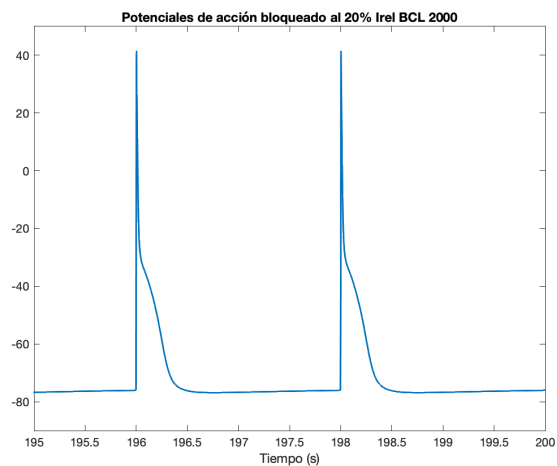
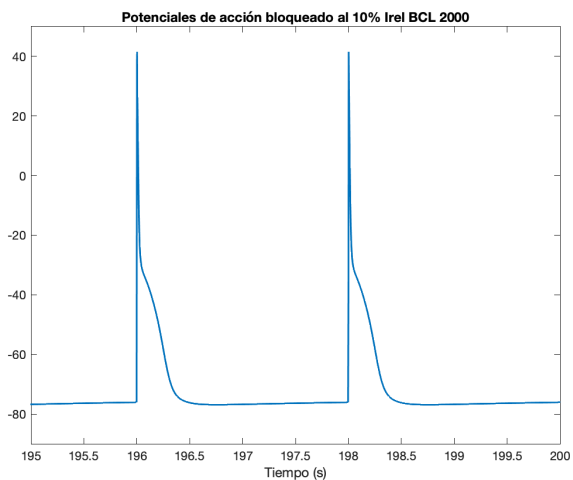
Irel BCL 1500

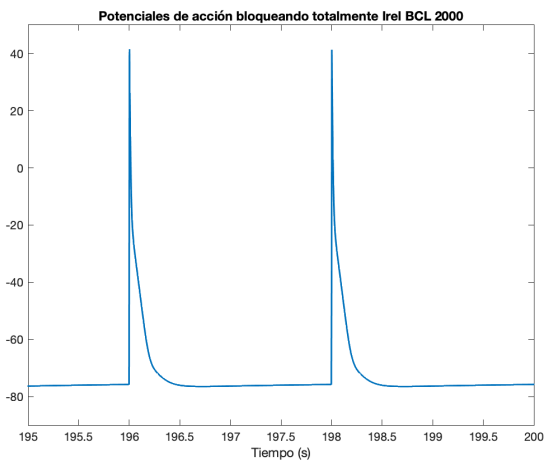
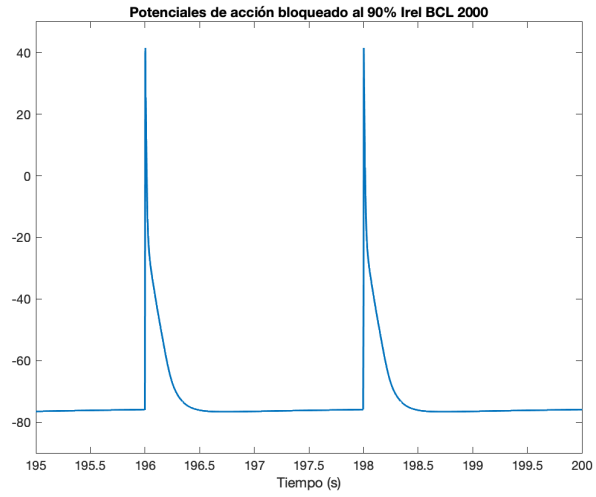
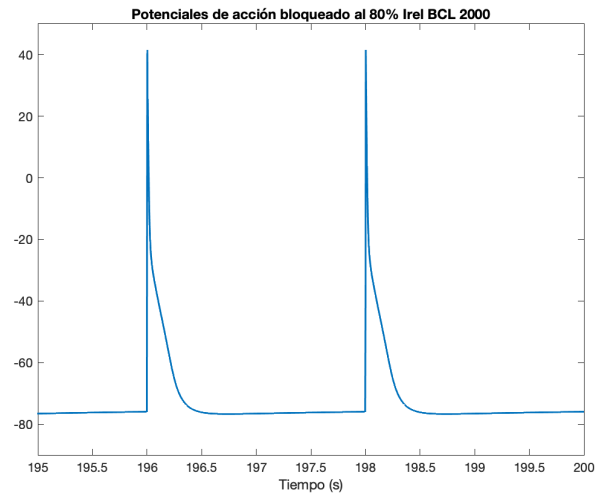
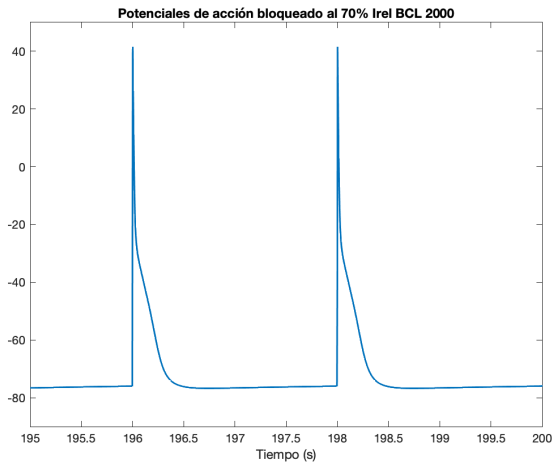




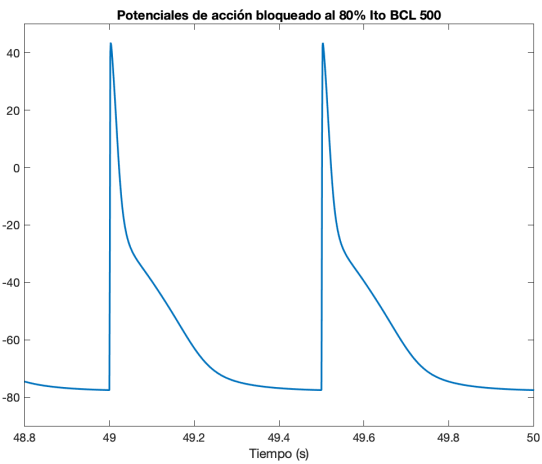
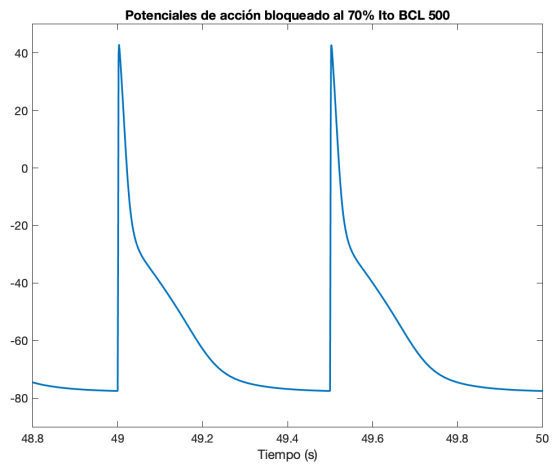
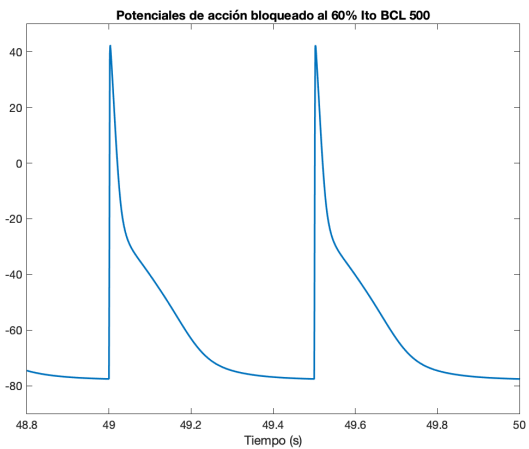
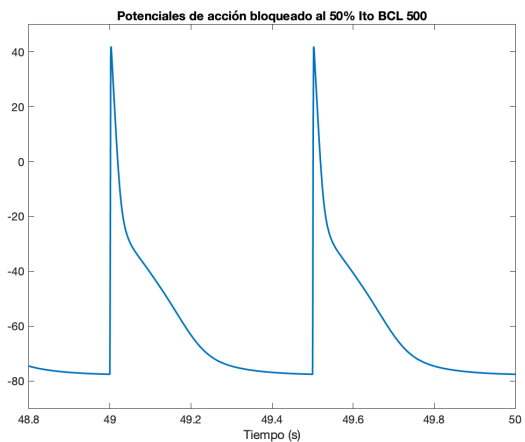
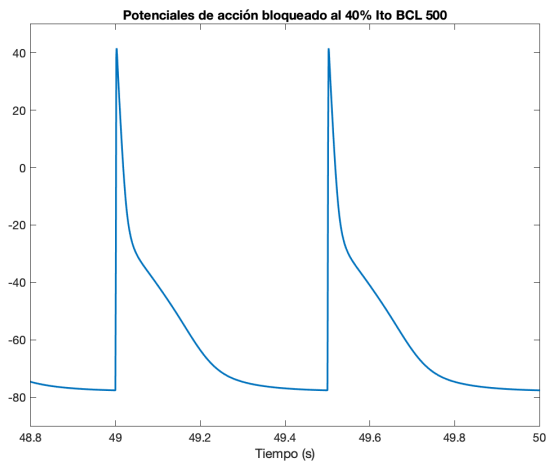
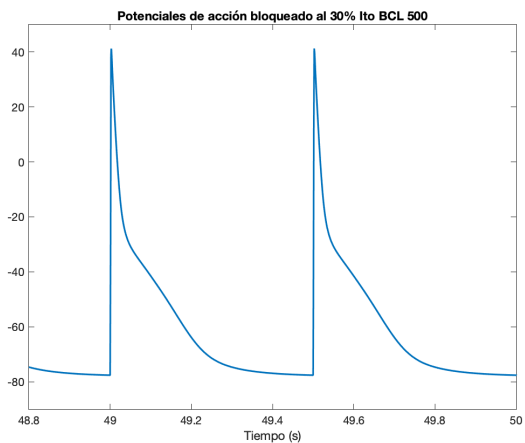
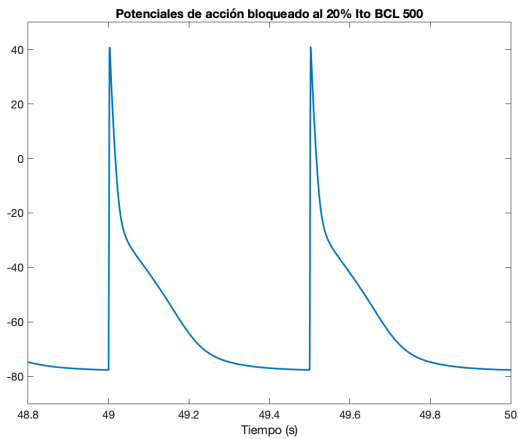
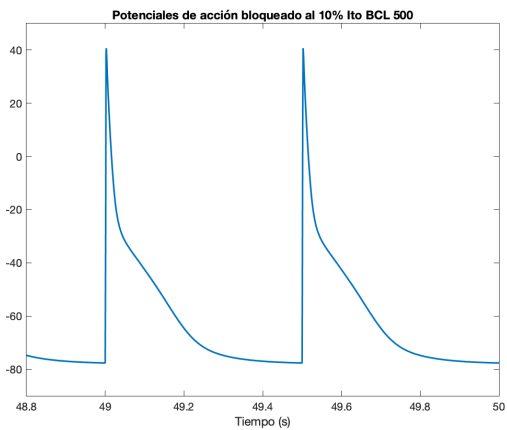


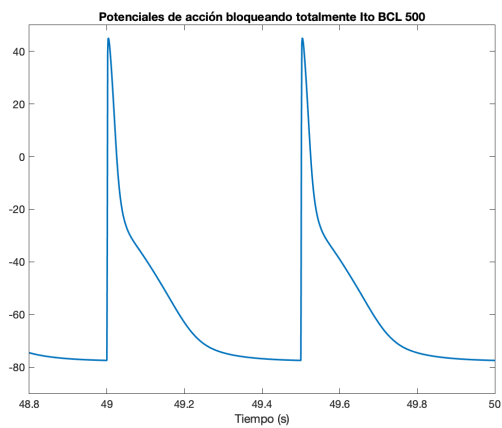
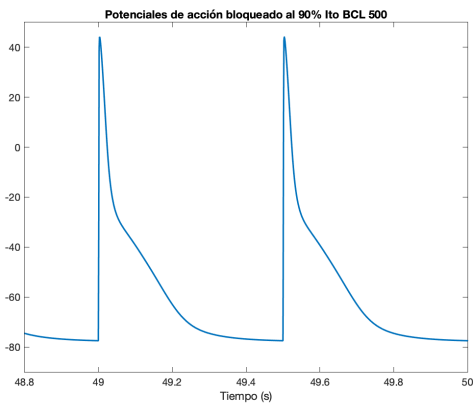
### Irel BCL 2000



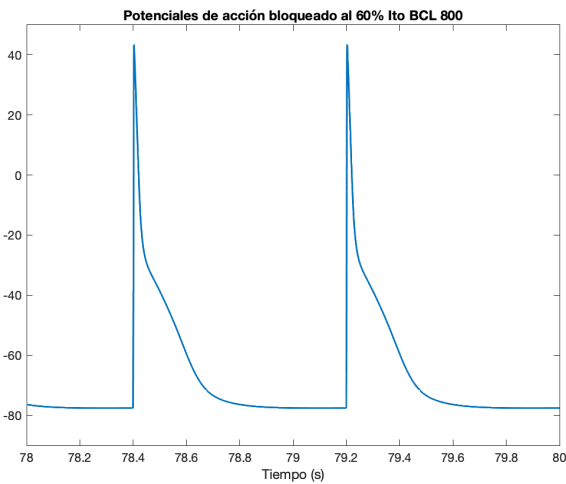
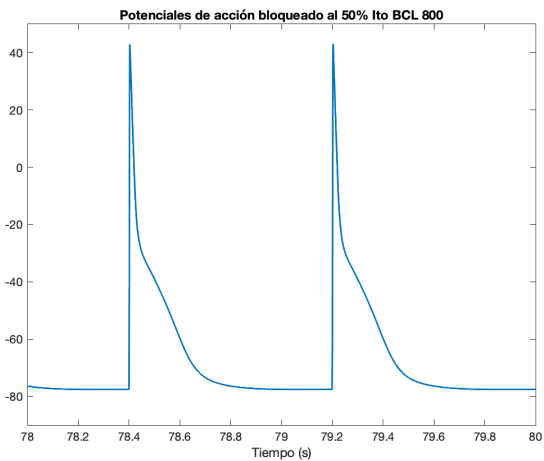
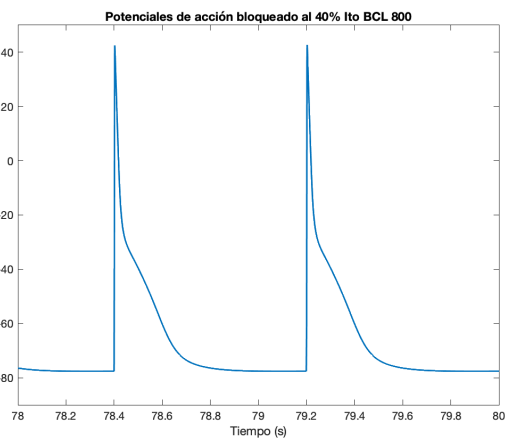
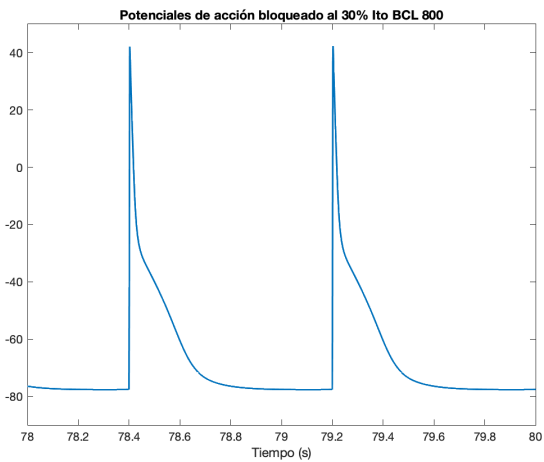
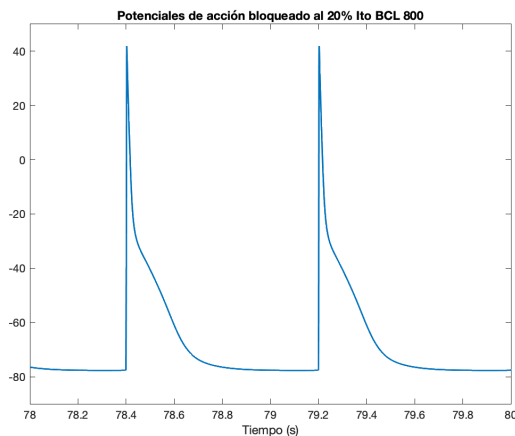
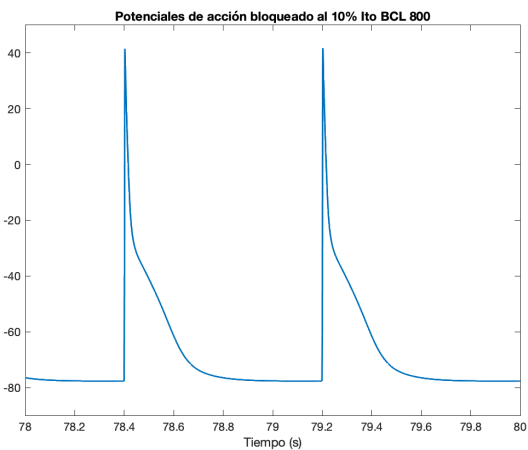


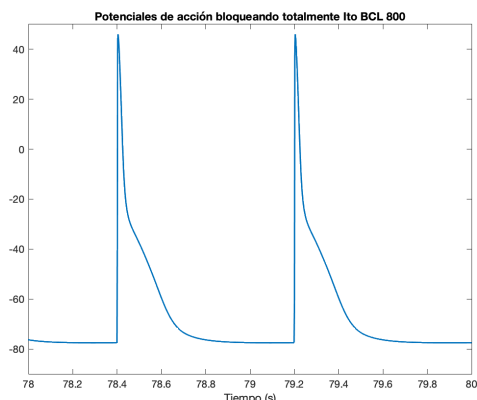
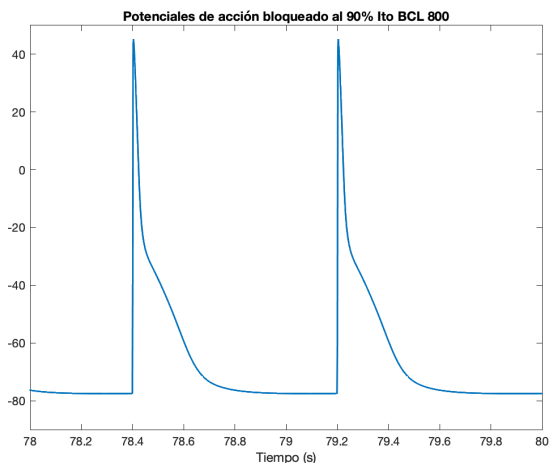
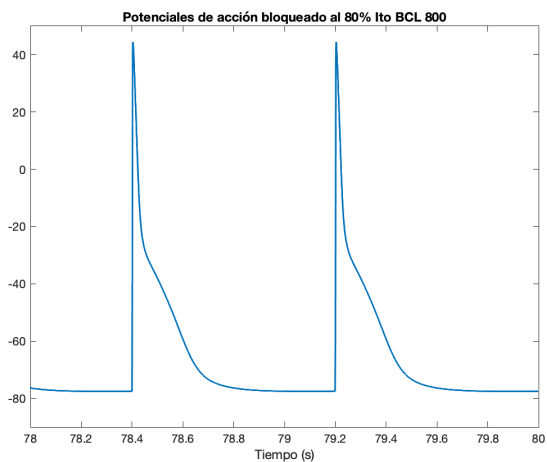
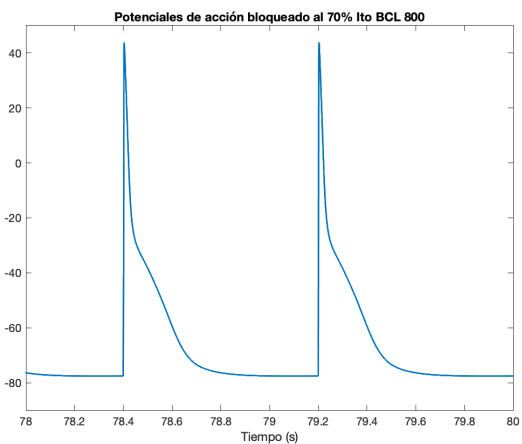
# Ito BCL 500



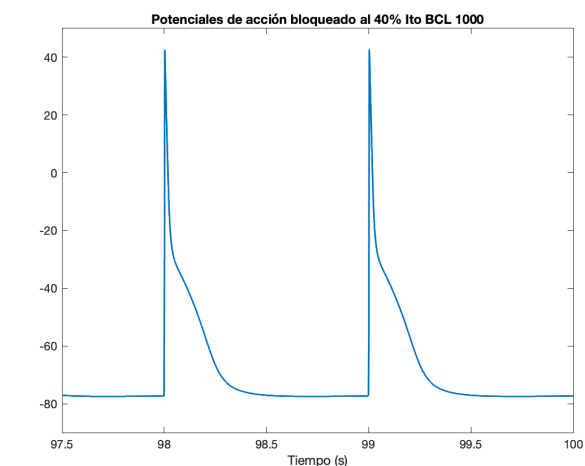
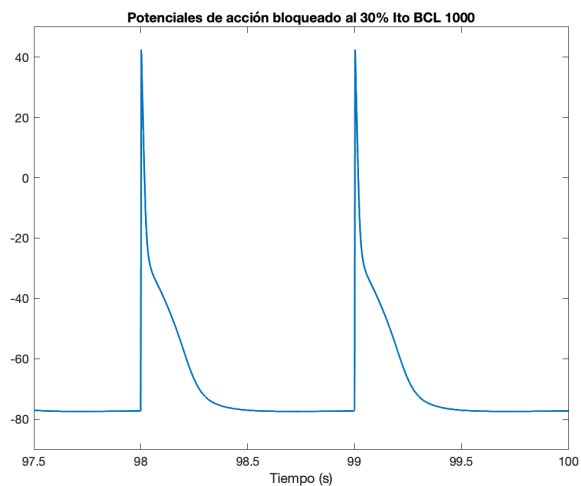
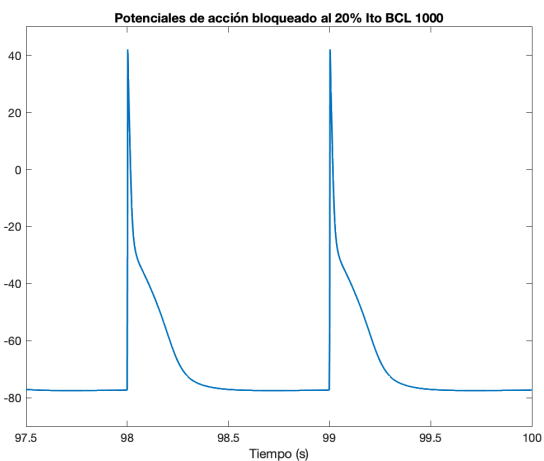
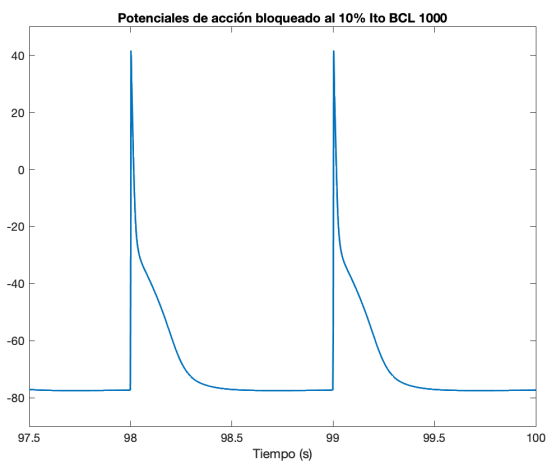


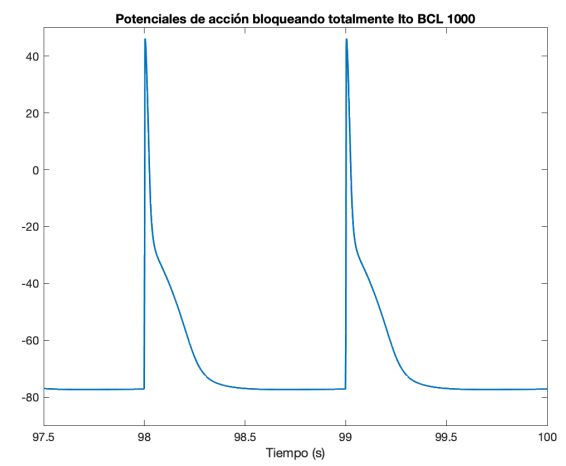
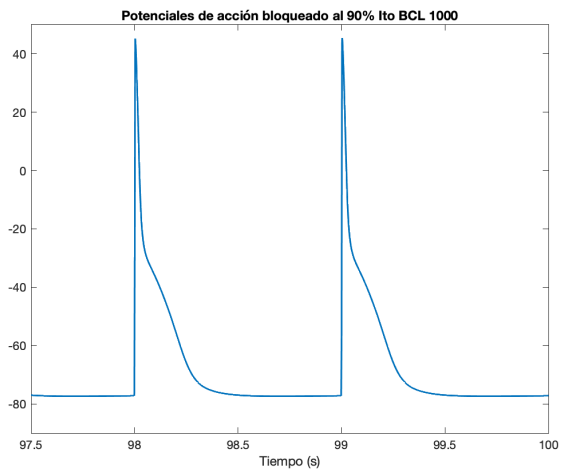
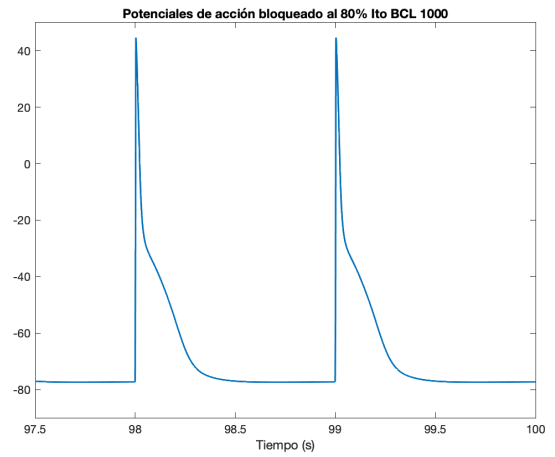
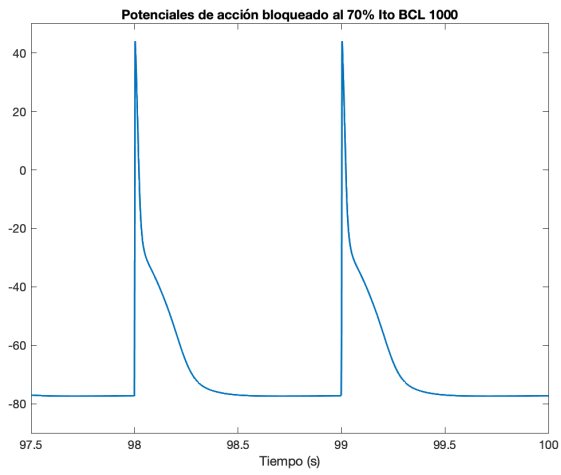
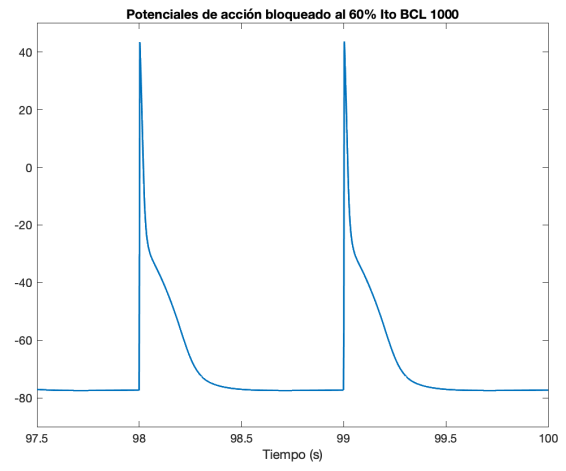
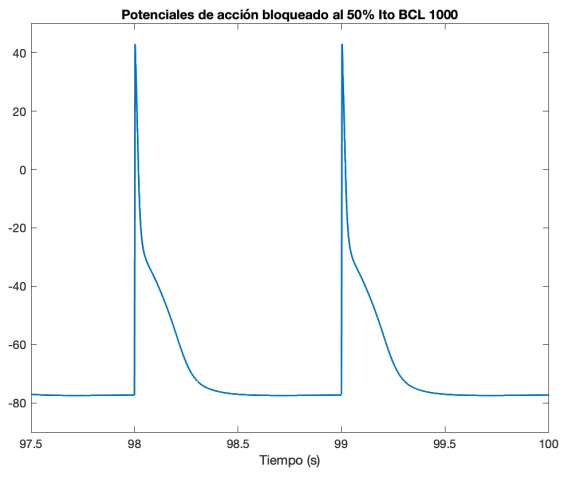
Ito BCL 800



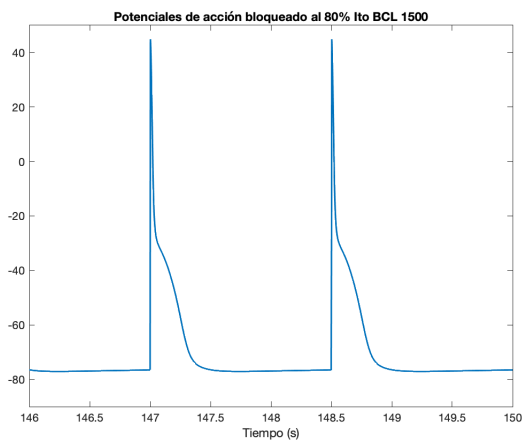
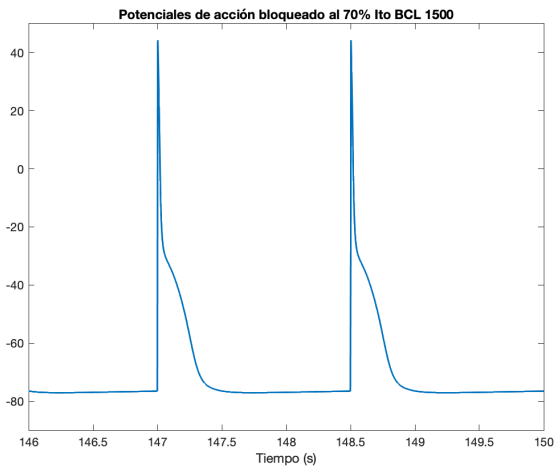
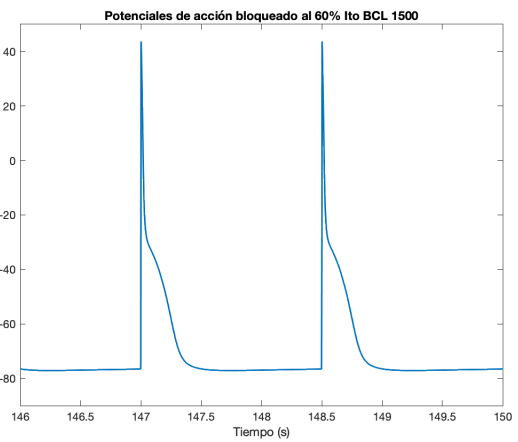
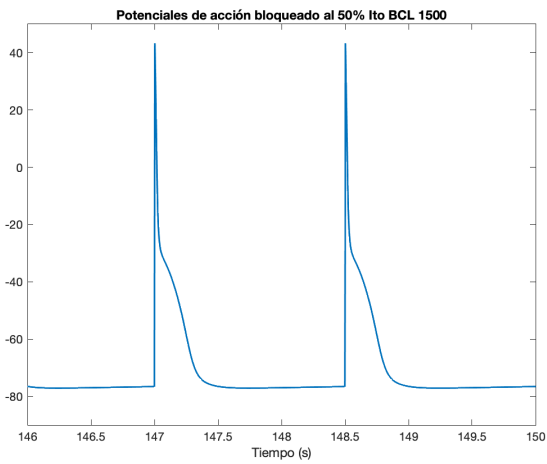
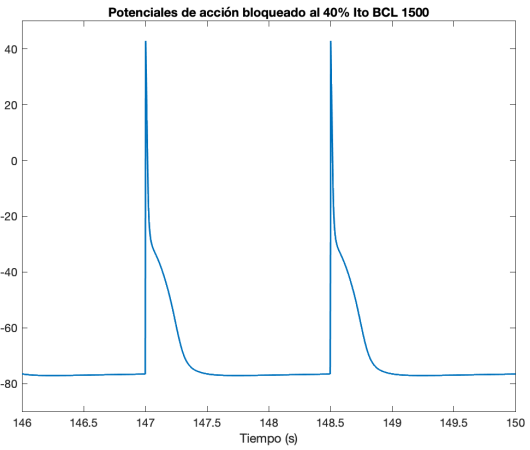
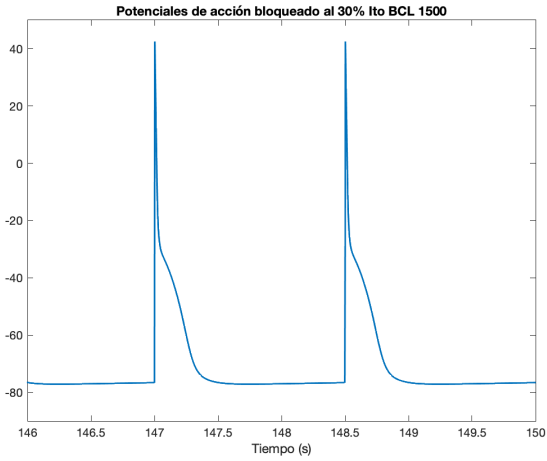
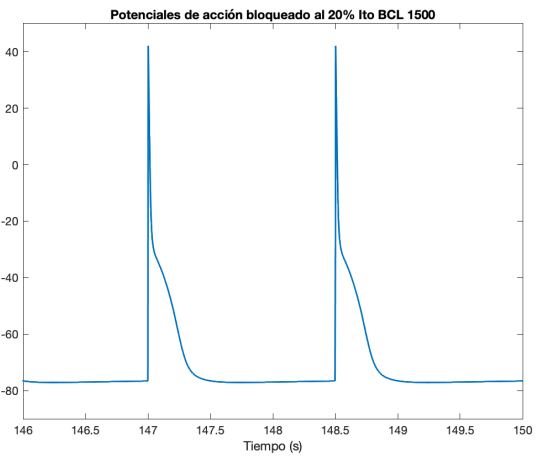
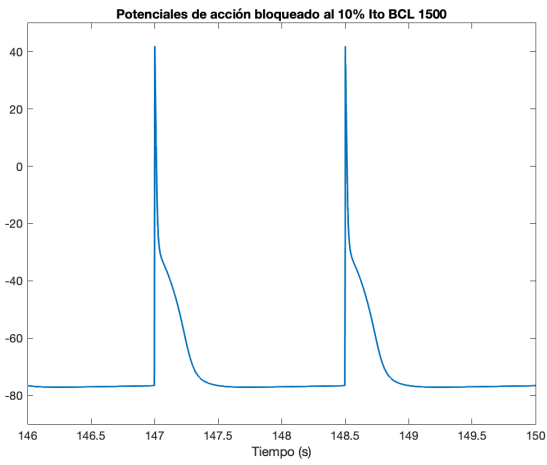


**Ito BCL 1000**

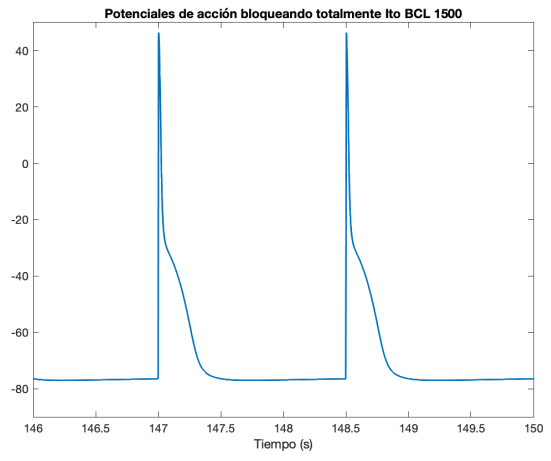
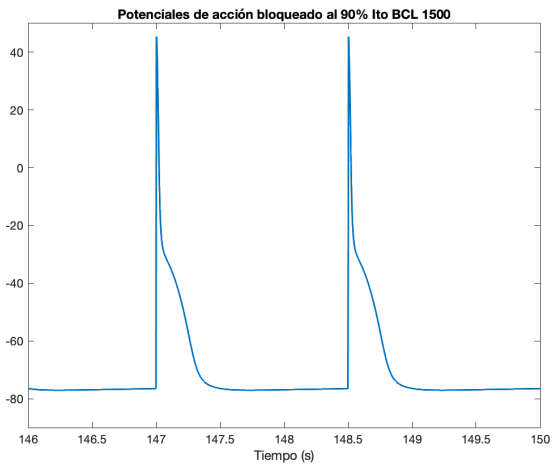




Ito BCL 1500







Ito BCL 2000

