



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Simulación de la actividad eléctrica del corazón usando el
modelo de monodominio acoplado con el modelo iónico de
FitzHugh-Nagumo

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

María Guadalupe Ortiz Velázquez

Asesorada por

Dra. Beatriz Bonilla Capilla

Puebla Pue.
30 de enero de 2023



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Simulación de la actividad eléctrica del corazón usando el
modelo de monodominio acoplado con el modelo iónico de
FitzHugh-Nagumo

Tesis presentada al

Colegio de Física

como requisito parcial para la obtención del grado de

LICENCIADO EN FÍSICA

por

María Guadalupe Ortiz Velázquez

Asesorada por

Dra. Beatriz Bonilla Capilla

Puebla Pue.
30 de enero de 2023

Título: Simulación de la actividad eléctrica del corazón usando el modelo de monodominio acoplado con el modelo iónico de FitzHugh-Nagumo

Estudiante: MARÍA GUADALUPE ORTIZ VELÁZQUEZ

COMITÉ

Dr. Jorge Velázquez Castro
Presidente

Dr. José Jacobo Oliveros Oliveros
Secretario

Dra. Maribel Reyes Romero
Vocal

Vocal

Dra. Beatriz Bonilla Capilla
Asesor

Índice general

1. Conceptos básicos de la actividad eléctrica del corazón	5
1.1. Componentes del Sistema de Conducción Cardíaco	5
1.2. Potencial de Acción Cardíaca y Electrocardiograma.	7
1.3. Potencial de Acción Cardíaco.	7
1.4. Electrocardiograma.	8
1.5. Derivaciones y planos.	9
1.6. Triángulo de Einthoven.	10
1.7. Componentes de las formas de onda del ECG.	10
1.8. Limitaciones del Electrocardiograma.	12
2. Modelos Iónicos	13
2.1. Modelo FitzHugh-Nagumo.	13
2.2. Modelo Noble.	14
2.3. Modelo Bernus et al.	16
2.4. Modelo Bernus et al.aplicado en la Tesis: Consideraciones desde un enfoque matemático sobre el Síndrome de Brugada y la Hipótesis de Antzelevitch [1]	18
3. Canalopatías Cardíacas	19
3.1. ¿Qué son?	19
3.2. Síntomas de las canalopatías cardíacas	19
3.3. Causas de las canalopatías cardíacas	19
3.4. Síndrome de QT corto congénito:Canalopatía por mutaciones en los canales de potasio.	20
3.5. Síndrome de QT largo.	20
4. Método de Elemento Finito	21
4.1. ¿Qué es?	21
4.2. ¿Cómo funciona?	21
5. ¿Cómo programar en COMSOL Multiphysics?	25
5.1. ¿Qué es?	25
5.2. ¿Cómo funciona?	25
6. Resultados	31
7. Conclusiones	39
Bibliografía	41

Introducción

De acuerdo con la OMS las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, y "se calcula que para el 2030 el número de defunciones provocadas por enfermedades cardiovasculares ascenderá a 23.6 millones"[49] . En México esto es suma importancia ya que el 19% de hombres y mujeres de 30 a 69 años mueren de enfermedades cardiovasculares y se estima que el 70.3% de la población adulta vive con al menos un factor de riesgo cardiovascular; la segunda causa de muerte en nuestro país (México) hasta el año 2022 es debido a enfermedades del corazón. La importancia de realizar estudios de este órgano radica en que pueden ayudar a encontrar nuevas formas de prevenir, detectar o tratar enfermedades de manera que sean seguras y efectivas.

En este trabajo nos enfocaremos principalmente en las canalopatías cardíacas, que son anomalías genéticas en proteínas de las células cardíacas que controlan la actividad eléctrica del corazón, y que por lo tanto pueden causar alteraciones del ritmo cardíaco.

La simulación con los años se ha convertido en una herramienta con la cual favorecemos la adquisición de habilidades previo al contacto real, con este método podemos disminuir la posibilidad de cometer errores o de tener complicaciones; también sabemos que la simulación provee a los profesionales la oportunidad de conocer nuevos avances o procedimientos. Por la importancia del tema y las razones antes mencionadas en este trabajo se realizará una simulación de la actividad eléctrica del corazón usando el modelo de monodominio acoplado con el modelo iónico de FitzHugh-Nagumo, y mostraremos como al modificar los valores del modelo de FitzHugh-Nagumo se asemeja a los potenciales de acción que se presentan en las canalopatías de QT largo y QT corto.

En el capítulo 1 podremos encontrar una introducción a la actividad eléctrica del corazón así como sus componentes y el potencial de acción, también los puntos fuertes y limitaciones del electrocardiograma. En el capítulo 2 nos introduciremos a lo que son los modelos iónicos (Bernus et al., Noble, FitzHugh-Nagumo, entre otros) como están definidos y como nos ayudaran a cumplir el objetivo del trabajo. En el capítulo 3 veremos que son las canalopatías cardíacas, su definición, sus síntomas y las canalopatías más frecuentes. Proseguiremos con el capítulo 4 revisando el Método de Elemento Finito. Por último revisaremos el capítulo 6 para ver que es COMSOL Multiphysics y como se simula utilizando este software, en este capítulo veremos como lo aplicaremos a nuestro problema a resolver y como estudia la actividad del corazón. Al finalizar tendremos nuestras conclusiones.

Objetivos

Objetivo General

Observar los cambios en la simulación de un paro cardíaco cuando cambiamos los valores de las variables del modelo Fitzhug-Nagumo suponiendo que es un cambio en los canales iónicos, lo anterior como un primer trabajo para posteriormente prevenir y en un futuro poder dar un tratamiento adecuado y a tiempo a personas con estas enfermedades cardíacas.

Objetivo Específico

- Revisar el Modelo de Monodominio.
- Revisar modelos iónicos en especial FitzHugh-Nagumo.
- Conocer las bases del Método de Elemento Finito.
- Simular usando el software COMSOL Multiphysics .

Agradecimientos

Agradezco a Dios y a la Virgen María por permitirme disfrutar mi carrera la cual siempre soñé y por darme una familia que me ha apoyado en cada decisión y proyecto.

Agradezco a mis padres Raquel y José Luis que nunca me han dejado sola y siempre me han acompañado en mis sueños, cada desvelo y cada esfuerzo valieron la pena.

Agradezco a la Dra. Bety por no abandonarme y ayudarme a lograr este sueño, pese a tantas adversidades.

Agradezco a mis hermanas Ale y Denisse que me dieron palabras de aliento cuando ya no podía más y por nunca dejarme sola.

Agradezco a mis abuelos, a mi mamá Chelo por sus oraciones y su apoyo incondicional, a mi papá Juan que esta en el cielo, a mi papá Luis y mamá Yeya por su motivación y por siempre creer en mí.

Agradezco al Padre Lalo por sus oraciones, sus consejos y su apoyo durante toda mi vida.

Y agradezco a todos mis profesores, a mis amigos y familiares que hicieron este sueño posible.

Capítulo 1

Conceptos básicos de la actividad eléctrica del corazón

El corazón es el motor del cuerpo y también es llamado órgano noble o vital, esta situado en el centro del pecho (inclinado generalmente hacia la izquierda), en el quinto espacio intercostal izquierdo, está dentro de una estructura llamada saco pericárdico, esta estructura tiene doble membrana y contiene un líquido seroso que reduce la fricción durante las contracciones del corazón.

Tiene 3 capas principales llamadas: endocardio, miocardio y pericardio.

El corazón es el encargado de bombear sangre hacia el resto del cuerpo y goza de cierta autonomía ya que tiene un marcapasos natural llamado Sistema de Conducción Cardíaco, el cual tiene células especiales que tienen la habilidad de lanzar descargas o impulsos repetidamente haciendo que dicho órgano se contraiga.

1.1. Componentes del Sistema de Conducción Cardíaco

Nodo Sinoauricular (SA): Es llamado el Marcapasos principal del corazón. Este nodo situado en la aurícula derecha, en el punto en el que la vena cava superior se une a la masa del tejido auricular [6]. Su característica principal son sus células autómatas que generan una estimulación eléctrica. Aquí se inicia el estímulo eléctrico y se controla el ritmo cardíaco (60 a 100 latidos/min).

Vías internodales y fascículo de Bachmann: A partir del nodo SA, el impulso se desplaza a través de las aurículas derecha e izquierda. En la primera, el impulso puede transmitirse a lo largo de tres fascículos internodales (conocidos como vías intraauriculares), la vía anterior, media y posterior. El impulso se desplaza a través de la aurícula izquierda por el fascículo de Bachmann [6].

Nodo Auricuventricular (AV): También llamado nodo de Aschoff-Tawara. Se encuentra en la base del septo interauricular (en uno de los vértices del triángulo de Koch).

El nodo AV no posee células de marcapaso, pero el tejido de la unión que lo rodea sí las contiene [6]. Tiene como función principal transmitir estímulos de las aurículas a los ventrículos. Realiza también funciones importantes como: Limitar la cantidad de estímulos que llegan a los ventrículos y retrasar el impulso cardíaco. Al conducir el nodo AV el impulso auricular a los ventrículos, causa una demora de 0.04 segundos. Esto permite que los ventrículos relajados se llenen con sangre mientras las aurículas se contraen [6].

Fascículo de His: El fascículo de His es la continuación del nodo AV.

Se divide en dos ramas, la rama derecha y la rama izquierda. Ambas ramas recorren el septo intraventricular. La rama izquierda del fascículo se divide entonces en dos ramas o fascículos: el fascículo anterior izquierdo, el cual se extiende a través de la porción anterior del ventrículo izquierdo y, el fascículo posterior izquierdo el cual se dirige hacia la porción posterior y lateral del ventrículo. Los impulsos viajan más rápido hacia abajo por la rama izquierda del fascículo que

CAPÍTULO 1. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

1.1. COMPONENTES DEL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDIACO

alimenta la pared gruesa del ventrículo izquierdo que es la más grande, en comparación con la rama derecha del fascículo que alimenta la más pequeña que es la pared delgada del ventrículo derecho. El fascículo de His tiene frecuencia de descarga de 40 a 60 latidos/minuto. De ordinario descarga cuando el nodo SA no genera un impulso a la frecuencia normal o cuando el impulso no alcanza la unión AV [6].

Fibras de Purkinje: Se encargan de provocar la despolarización de los ventrículos y también transmiten los impulsos eléctricos que se originan en el nodo sinusal.

Las Fibras de Purkinje se componen de Células especializadas en la conducción rápida del estímulo eléctrico.

Vías Accesorias: En algunas personas, las vías accesorias se convierten en parte del sistema de conducción intrínseco [6]. Las Vías Accesorias permiten la conducción del impulso eléctrico entre las aurículas y los ventrículos. Las vías accesorias se consideran el ultimo componente del Sistema de Conducción Cardíaco, también se considera que participan en algunas arritmias.

Sistema de conducción eléctrica del corazón.

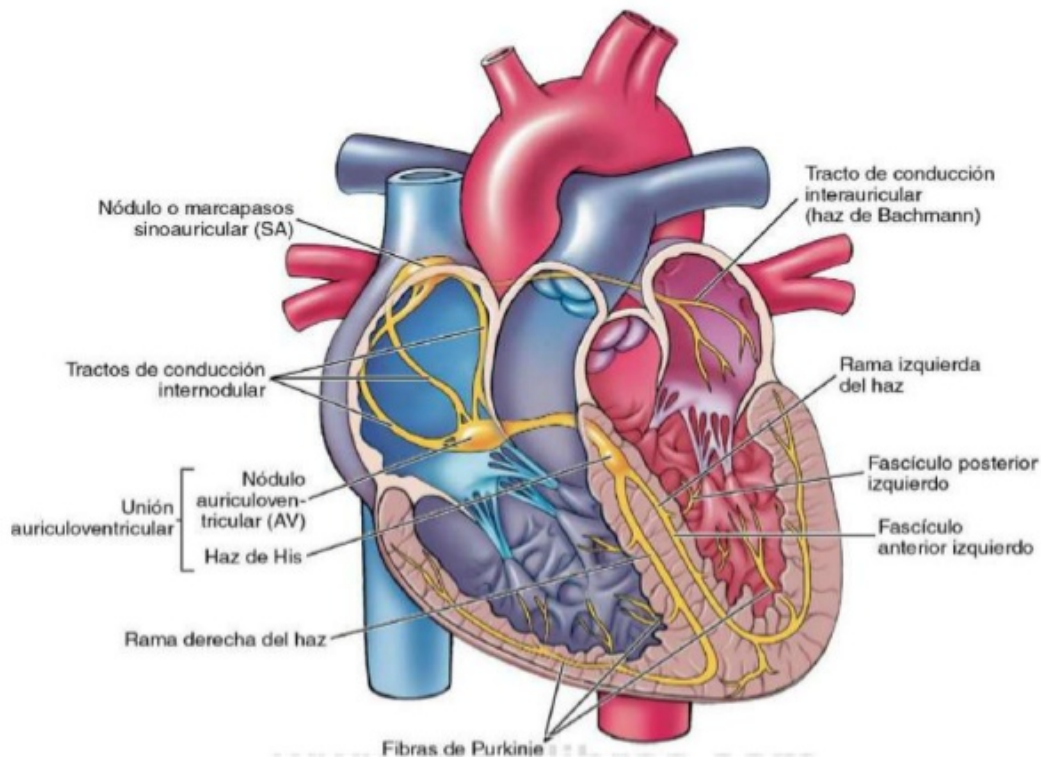


Figura 1.1: El corazón y su sistema de conducción eléctrico, (Reproducido de Portafolio de UCI).

CAPÍTULO 1. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

1.2. POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACA Y ELECTROCARDIOGRAMA.

1.2. Potencial de Acción Cardíaca y Electrocardiograma.

El comportamiento eléctrico concentrado del corazón se puede medir de forma no invasiva mediante el electrocardiograma (ECG).

A través de grabaciones eléctricas de pares de electrodos externos colocados en la superficie del cuerpo.

El ECG sirve como una técnica común para el cribado cardiovascular y como inicial herramienta para diagnosticar arritmias cardíacas [6].

Para un diagnóstico en profundidad y para obtener herramientas para diagnosticar arritmias cardíacas en las clínicas especializadas en electrofisiología intracardiaca se obtienen señales, mediante la inserción de catéteres especializados en el corazón, que pueden registrar la actividad eléctrica y entregue radiofrecuencias o ablación criogénica para tratar el arritmia.

La actividad eléctrica del corazón produce corrientes que se propagan a través de los tejidos circundantes hasta la piel. Los electrodos colocados sobre ésta, captan dichas corrientes eléctricas y las transmiten al electrocardiógrafo. La actividad captada por cada derivación es transformada por el electrocardiógrafo en una serie de trazos de onda que corresponden a la despolarización y repolarización del corazón. La gráfica resultante se conoce como electrocardiograma.

1.3. Potencial de Acción Cardíaco.

Las células musculares cardíacas también llamadas cardiomiocitos son células excitables que responden a un estímulo generando un potencial de acción (PA) asociado a una respuesta contráctil.

Un típico potencial transmembrana en reposo del corazón los miocitos estarían alrededor 70 a 85 mV. Si se supera el umbral, se activa un potencial de acción [6].

El potencial de acción (PA) se divide en 5 fases como se describe a continuación:

Descanso (Fase 4):Reposo Eléctrico. Aquí se aplica la extrusión activa de sodio y la recuperación del Potasio que salió anteriormente gracias a la bomba Sodio-Potasio. Está polarizado excitable y sensible a los estímulos [6].

Despolarización rápida o Upstroke (Fase 0): Ascenso rápido. Debido al ingreso rápido de Sodio por la activación de los canales rápidos [Interpretación EKG].

Repolarización inicial (Fase 1):Repolarización temprana que se da por la inactivación de la corriente de Sodio y la activación de corrientes transitorias de Potasio hacia fuera y Cloro hacia adentro.

Meseta (Fase 2):El evento iónico principal es la corriente lenta de ingreso de Calcio. El ingreso de calcio activa la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico, evento fundamental para el acoplamiento electromecánico.

Repolarización rápida (Fase 3):Esta fase es de repolarización rápida debido a la activación de canales de Potasio, permitiendo una corriente hacia fuera.

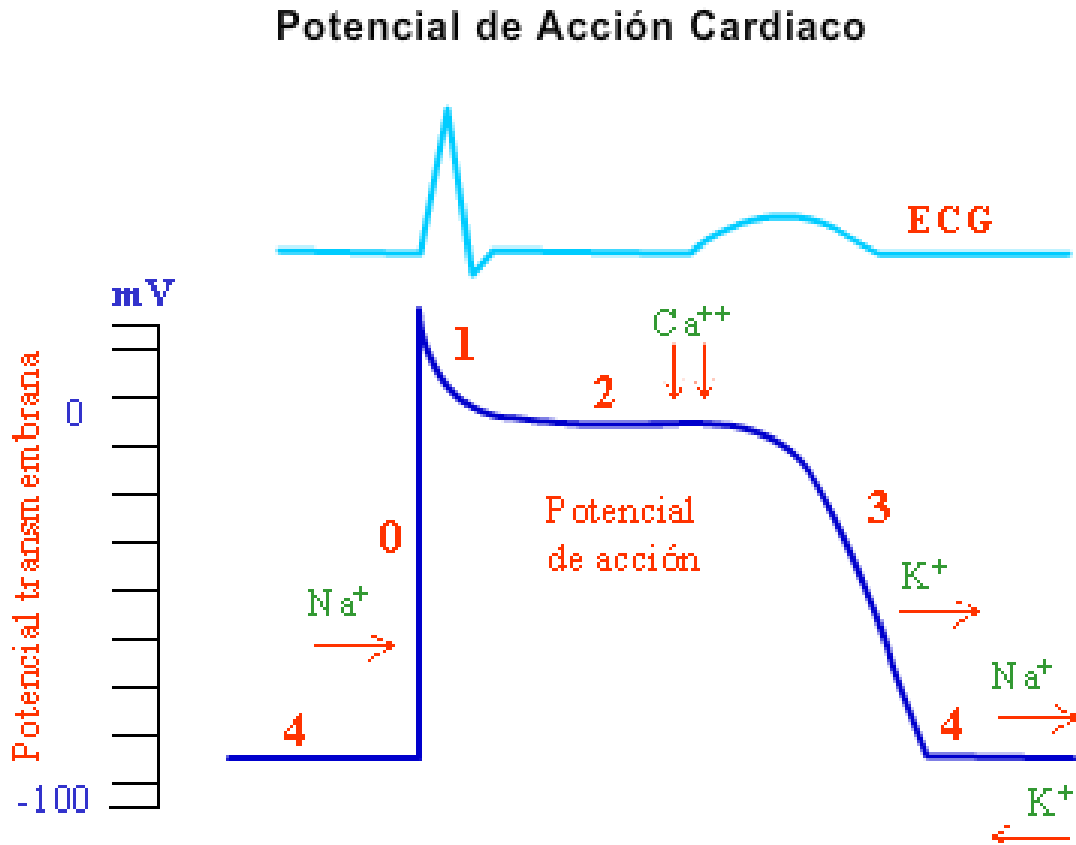


Figura 1.2: Potencial de Acción Cardíaco, (Reproducido de Interpretación EKG).

1.4. Electrocardiograma.

Un electrocardiograma es una prueba frecuente que es utilizada para detectar problemas cardíacos y controlar el estado del corazón, es una prueba indolora y no invasiva y sus resultados son rápidos. Con el electrocardiograma se pueden diagnosticar las siguientes enfermedades:

- Irregularidades en el ritmo cardíaco (arritmias).
- Si las arterias obstruidas o estrechadas del corazón (enfermedad de las arterias coronarias) están ocasionando dolor de pecho o un ataque cardíaco.
- Problemas estructurales en las cavidades cardíacas.
- Un ataque cardíaco anterior.

La actividad eléctrica del corazón produce corrientes que se propagan a través de los tejidos circundantes hasta la piel. Al paciente se le colocan electrodos (sobre la piel), estos captan las corrientes eléctricas y se las transmiten al electrocardiógrafo, cuando las capta las transforma en una serie de trazos de onda, y esto corresponde a la despolarización y repolarización del corazón. La gráfica resultante de esto es lo que se conoce como electrocardiograma (ECG). Un electrocardiograma es un procedimiento muy seguro. Los electrodos solo registran la actividad eléctrica del corazón, no transmiten electricidad.

El especialista buscará un ritmo cardíaco uniforme y constante y una frecuencia cardíaca entre 50 y 100 latidos por minuto. Al obtener latidos del corazón ya sean más acelerados, más lentos o

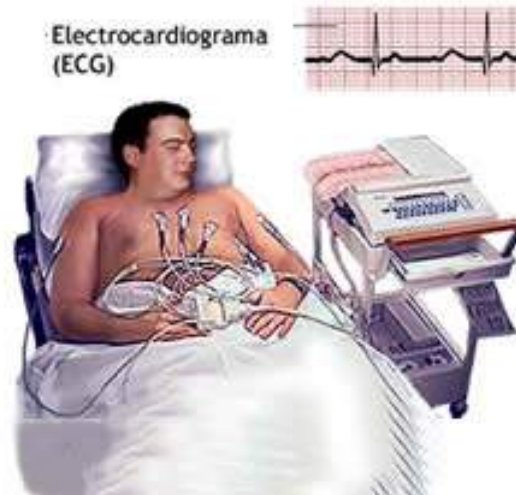


Figura 1.3: Electrocardiograma y electrocardiógrafo, (Reproducido de ApliMed).

irregulares nos permite saber un poco acerca de la salud de nuestro corazón, así como: Frecuencia cardíaca.

- Ritmo cardíaco.
- Ataque cardíaco.
- Suministro de sangre y oxígeno al corazón.
- Anomalías estructurales.

Hay varios tipos de electrocardiogramas por ejemplo ECG en reposo (se practica cuando el sujeto esta recostado tranquilamente y ayuda a identificar pericarditis, hipertrofia, magnitud de IM, etc...), ECG de ejercicio (se realiza mientras se practica ejercicio en bicicleta o en alguna banda sin fin, detecta los cambios en el funcionamiento cardiovascular, identifica arritmias etc...), ECG ambulatorio entre otros, cada uno tiene diferente objetivo.

1.5. Derivaciones y planos.

Como las corrientes eléctricas procedentes del corazón se propagan hacia la piel en muchas direcciones, es necesario aplicar electrodos en distintas localizaciones para obtener un cuadro total de la actividad eléctrica del corazón. El ECG puede entonces registrar información desde distintas perspectivas, que se conocen como derivaciones y planos [6].

DERIVACIONES:

En el electrocardiograma, las derivaciones cardiacas son el registro de la diferencia de potenciales eléctricos entre dos puntos. Estas se usan para vigilar cambios en la actividad eléctrica del corazón, también ayudan a localizar y determinar el grado de lesión en el miocardio. Cabe mencionar que las derivaciones no se deben analizar separadamente, si no en el conjunto del todo el electrocardiograma, ya que una derivación es analógicamente un punto de vista distinto del estímulo eléctrico.

Cada derivación está constituida por un polo positivo(+) y un polo negativo(-). Entre los polos positivo y negativo hay una línea imaginaria que representa el eje de la derivación. Cada derivación mide el potencial eléctrico del corazón desde diferentes direcciones, así que cada una genera sus propios trazos característicos [6].

CAPÍTULO 1. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

1.6. TRIÁNGULO DE EINTHOVEN.

PLANO:

Se le llama plano a un corte transversal del corazón, y este plano nos da una vista diferente de la actividad eléctrica del corazón. Existe el plano frontal y el plano horizontal.

DERIVACIONES DI y DIII:

La derivación DI, DII y DIII son llamadas (en conjunto) Derivaciones bipolares de los miembros. Estas derivaciones miden el potencial entre un electrodo positivo(+) y un electrodo negativo (-).

Derivación DI: Registra la actividad eléctrica entre el brazo derecho y el brazo izquierdo.

Derivación DII: Registra la actividad eléctrica entre el brazo derecho y la pierna izquierda.

Derivación DIII: Registra la actividad eléctrica entre la pierna izquierda y el brazo izquierdo.

1.6. Triángulo de Einthoven.

Cuando se colocan los electrodos para las derivaciones DI, DII, DIII, se forma el triángulo de Einthoven.

Esta ley establece que en cualquier momento específico, la suma de los potenciales eléctricos registrados en las derivaciones DI y DIII equivale al potencial eléctrico registrado en la derivación DII [6]. Esta ley puede usarse para detectar si los electrodos se colocaron correctamente, para aclarar datos confusos en alguna de las tres derivaciones y para evaluar trazos ECG seriados.

1.7. Componentes de las formas de onda del ECG.

Habitualmente el electrocardiograma consta de 5 ondas: P, Q R, S y T. Regularmente se prefiere llamar ondas a los grafo elementos de curso lento: P y T y denominar como deflexión a los fenómenos de curso rápido: Q, R y S. Estas ondas siempre aparecen en el mismo orden en el electrocardiograma.

ONDA P:

Es la primera onda del ECG normal y representa la despolarización auricular.

El impulso eléctrico que origina a la onda P por lo general se origina en el nodo sinoauricular (SA), las aurículas o en el tejido auriculoventricular. Cuando se evalúa la onda P es necesario observar y resaltar tres características importantes, como lo es la localización, la configuración y la deflexión. Cualquier afección auricular la podemos resumir en los cambios de P.

Su localización es precedente al complejo QRS, su amplitud no es mayor de 0.25mV, su duración es de 0.06 a 0.11 segundos, su configuración es redondeada y hacia arriba. Esta onda no debe rebasar las dimensiones máximas de 0.10 s de anchura ni de 2.5 mm de altura. Los trastornos del ritmo cardíaco y la ausencia de P con respecto al complejo ventricular son mejor diagnosticados en la derivación precordial derecha V1 y en la derivación estándar D2.

INTERVALO PR:

Éste intervalo representa el inicio de la despolarización auricular hasta el inicio de la despolarización ventricular. Es útil para el diagnóstico de algunos síndromes como Wolff-Parkinson-White; también podemos evaluar el manejo de la dosis de compuestos digitálicos (son medicamentos que se utilizan para tratar ciertas afecciones cardíacas) y el curso evolutivo de la fiebre reumática.

Sus características normales son las siguientes: su localización se extiende desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, la amplitud así como la configuración y la deflexión no son aplicables, y su duración es de 0.12 a 0.20 segundos.

CAPÍTULO 1. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

1.7. COMPONENTES DE LAS FORMAS DE ONDA DEL ECG.

COMPLEJO QRS:

Está formado por la sucesión de 3 ondas de curso rápido, que representan la despolarización ventricular, aunque también suele ocurrir la repolarización auricular, es casi indistinguible en el ECG normal. Su identificación (del complejo QRS) correcta es necesaria para evaluar la actividad de las células miocárdicas ventriculares. Consiste en tres ondas: la onda Q, que es la primera deflexión negativa; la onda R que es la deflexión positiva, y la onda S, o sea la deflexión negativa después de la onda R. Téngase presente que no siempre se pueden ver las tres ondas del complejo QRS. *Deflexión: Positiva (con la mayor parte del complejo por encima del nivel basal), negativa (con la mayor parte del complejo por debajo del nivel basal) o bifásico [6].

SEGMENTO ST Y ONDA T:

Este segmento nos representa el final de la despolarización y el comienzo de la repolarización ventricular. Se conoce como punto J la finalización del complejo QRS y el inicio del segmento ST.

Un cambio en el segmento ST nos puede indicar una lesión miocárdica.

La onda T concretamente representa la repolarización de los ventrículos.

INTERVALO QT: Este intervalo muestra el tiempo necesario para el ciclo ventricular de despolarización-repolarización.

ONDA U:

Onda habitualmente positiva, de escasa amplitud, que aparece sobre todo en derivaciones precordiales inmediatamente detrás de la onda T. Se desconoce su origen, podría significar la repolarización de los músculos papilares.

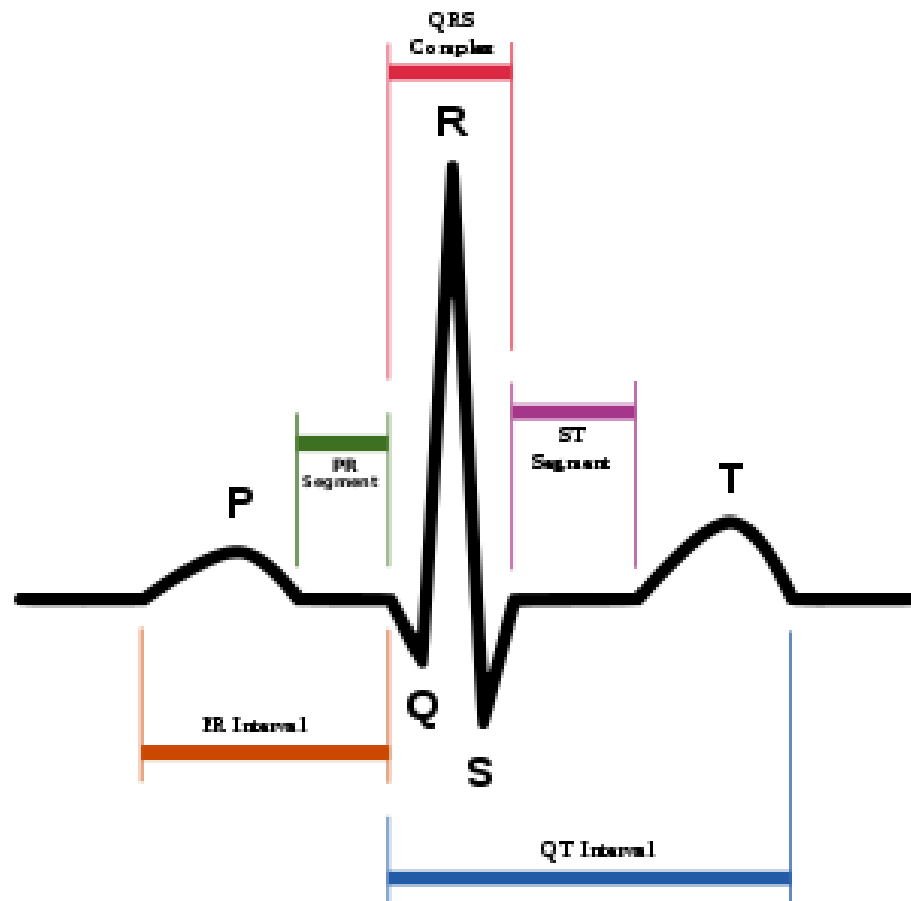


Figura 1.4: Componentes del electrocardiograma, (Reproducido de Laboratorio FISIOLÓGÍA).

1.8. Limitaciones del Electrocardiograma.

El ECG siempre debe estar relacionado con estudios serios y con las condiciones clínicas del paciente. Debe recordarse que una persona con un corazón sano puede presentar alteraciones ECG, graves o no, mientras que una persona con problemas cardiacos importantes puede tener un ECG normal. Además el electrocardiógrafo sólo mide actividad eléctrica, no fenómenos mecánicos o respuestas hemodinámicas [6].

Capítulo 2

Modelos Iónicos

2.1. Modelo FitzHugh-Nagumo.

Éste modelo es una simplificación bidimensional del modelo de Hodgkin-Huxley, el cual fue basado en el estudio de los picos en los axones gigantes de calamar.

El modelo FitzHugh-Nagumo nació para aislar conceptualmente propiedades matemáticas de excitación y propagación de las propiedades electroquímicas del flujo de iones de sodio y potasio. Si bien el modelo Hodgkin-Huxley es más realista y biofísicamente sólido, solo se pueden observar proyecciones de sus trayectorias de fase de cuatro dimensiones. La simplicidad del modelo FitzHugh-Nagumo permite ver la solución completa de una vez. Esto permite una explicación geométrica de importantes fenómenos biológicos relacionados con la excitabilidad neuronal y el mecanismo de generación de picos.

El modelo de FitzHugh-Nagumo explicó la ausencia de picos de todo o nada en el modelo de Hodgkin-Huxley en respuesta a estímulos, es decir, pulsos de la corriente inyectada; también explica el fenómeno del bloqueo de excitación, es decir el cese de los picos repetitivos a medida que aumenta la amplitud de la corriente del estímulo; así mismo explica el mecanismo dinámico de acomodación de picos en modelos de tipo Hodgkin-Huxley.

Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo se convirtieron en un modelo favorito para los sistemas de reacción-difusión que simulan la propagación de ondas en medios excitables, como tejido cardíaco o fibra nerviosa.

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= C_1V(V - a)(1 - V) - C_2W + i_{app} \\ \frac{dW}{dt} &= b(V - C_3W)\end{aligned}\tag{2.1}$$

a	b	C ₁	C ₂	C ₃	i _{app}	5 < t < 20
0.13	0.013	0.26	0.1	1.0	0.03	

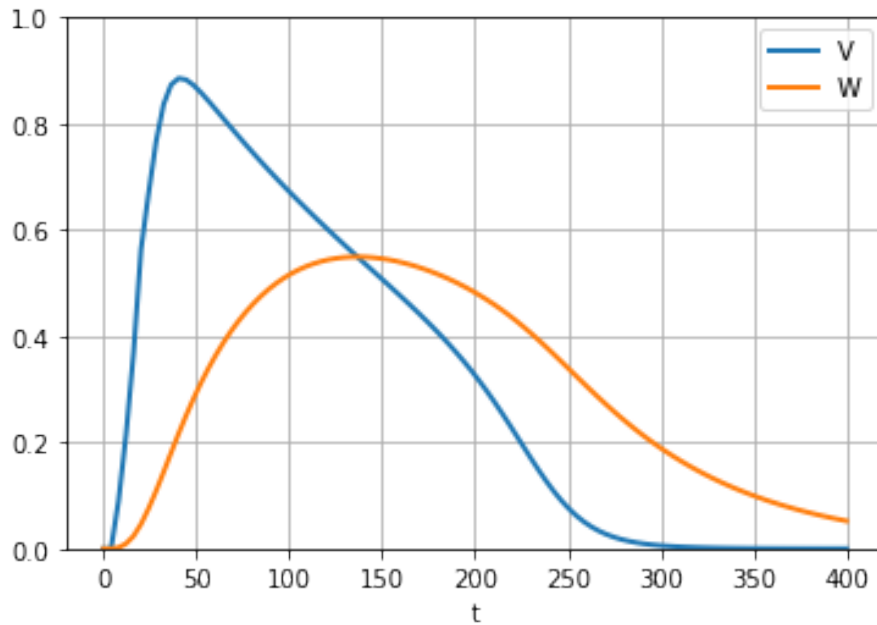


Figura 2.1: Modelo FitzHugh-Nagumo.

2.2. Modelo Noble.

El modelo Noble de una célula de Purkinje genérica es el primer modelo de una célula cardiaca. Éste modelo creado en 1962 fue el primer modelo matemático de potenciales de acción cardiacos y ritmo de marcapasos, basado en registros experimentales de corrientes iónicas. Fue un desarrollo del modelo de Hodgkin-Huxley del potencial de acción en el axón gigante del calamar.

ORIGEN DEL MODELO:

Éste modelo se desarrollo usando la formulación del modelo matemático para canales iónicos de Hodgkin-Huxley. El trabajo experimental se realizó utilizando la técnica de pinza de corriente con dos microelectrodos empalados en fibras de Purkinje de corazones de oveja y perro, uno para el paso de corriente y el otro para medir cambios en el potencial de membrana.

Se encontraron dos tipos de corrientes de potasio, el rectificador interno y el rectificador retardado. El rectificador de entrada lleva una gran corriente de entrada a potenciales negativos, pero durante la despolarización la corriente cae hacia cero. La corriente rectificadora retardada luego se activa lentamente, induciendo así la repolarización del potencial de acción.

Tiene tres corrientes primarias: una de sodio, una de potasio y una corriente que se supone esta mediada por iones de cloruro.

Este modelo utiliza cuatro variables: el voltaje, las puertas de activación e inactivación de la corriente de sodio y una puerta de activación de la corriente de potasio; las ecuaciones son las siguientes:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= \left[\frac{((-G_{na})(m^3)(h) + (G_i))(V - V_{na}) - ((G_{k1} + G_{k2})(n^4))(V - V_k) + (i_{app})}{C_m} \right] \\
 \frac{dm}{dt} &= [((\alpha_m)(1 - m) - (\beta_m)(m))] \\
 \frac{dh}{dt} &= [((\alpha_h)(1 - h) - (\beta_h)(h))] \\
 \frac{dn}{dt} &= [((\alpha_n)(1 - n) - (\beta_n)(n))] \\
 \alpha_m &= \frac{(100)(V - (-48))}{1 - e^{\frac{-1}{15}(V - (-48))}} \\
 \beta_m &= \frac{(-120)(V - (-8))}{1 - e^{((0.2)(V - (-8))}} \\
 \alpha_h &= 170e^{\frac{-1.0}{20.0}(V - (-90))} \\
 \beta_h &= \frac{1000}{1 + e^{(-0.1)(V - (-42.0))}} \\
 \alpha_n &= \frac{(0.1)(-V - 50)}{e^{\frac{-V - 50}{10.0}} - 1} \\
 \beta_n &= (2)(e^{\frac{-1}{80}(V - (-90))})
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

$$\begin{aligned}
 C_m &= 12.0 \\
 G_{na} &= 400000.0 \\
 G_{k1} &= 1200(e^{\frac{-(V+90)}{50}}) + 15(e^{\frac{(V+90)}{60}}) \\
 G_{k2} &= 1200.0 \\
 G_i &= 140.0 \\
 V_{na} &= 40.0 \\
 V_k &= -100.0
 \end{aligned}$$

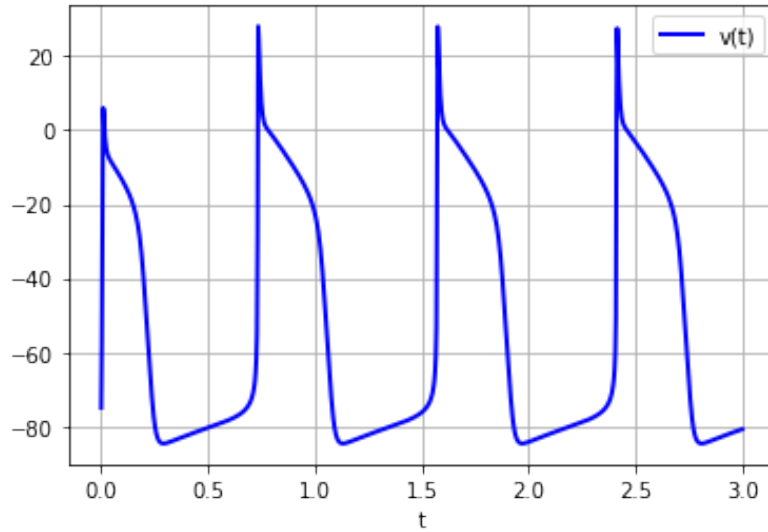


Figura 2.2: Modelo Noble.

ÉXITOS DEL MODELO:

- Reconstrucción del fenómeno de la repolarización.
- Alternancia de la duración del potencial de acción durante disparos repetidos, entre otros.

2.3. Modelo Bernus et al.

El modelo de Bernus et al. es un modelo para las células ventriculares.

Es una reducción del modelo de Priebe-Beuckelmann, se incluyeron las mismas corrientes, excepto que el rectificador retardado se trató como una sola corriente en lugar de componentes rápidos y retardados. Sin embargo, el número de variables se redujo considerablemente, a un total de seis. El modelo también incluye variaciones para reproducir los potenciales de acción correspondientes a las células epicárdicas, endocárdicas y miocárdicas.

Las seis ecuaciones por las que se compone son ecuaciones diferenciales ordinarias, y son las siguientes:

$$\begin{aligned}
 g_{Na} &= 16.0 \frac{nS}{pF} \\
 g_{Ca} &= 0.064 \frac{nS}{pF} \\
 g_{to} &= 0.4 \frac{nS}{pF} \\
 g_K &= 0.019 \frac{nS}{pF} \\
 g_{k1} &= 3.9 \frac{nS}{pF} \\
 g_{Ca,b} &= 0.00085 \frac{nS}{pF} \\
 g_{Na,b} &= 0.001 \frac{nS}{pF} \\
 g_{Na,k} &= 1.3 \frac{nS}{pF} \\
 g_{Na,Ca} &= 1000.0 \frac{nS}{pF} \\
 Na_e &= 138.0mM \\
 Na_i &= 10.0mM \\
 Ca_e &= 2.0mM \\
 Ca_i &= 0.0004mM \\
 K_i &= 140.0mM \\
 K_e &= 4.0mM \\
 R &= 8314.5 \text{ J/molK} \\
 T &= 310.0 \text{ K} \\
 F &= 96500.0 \text{ c/mol} \\
 p &= 1 \\
 V_{shift} &= 0
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 E_{Na} &= \left(\frac{RT}{F}\right) \ln\left(\frac{Na_e}{Na_i}\right) \\
 E_{Ca} &= \left(\frac{RT}{2F}\right) \ln\left(\frac{Ca_e}{Ca_i}\right) \\
 E_{to} &= \left(\frac{RT}{F}\right) \ln\left(\frac{(0.043)(Na_e) + (K_e)}{(0.043)(Na_i) + (K_i)}\right) \\
 E_K &= \left(\frac{RT}{F}\right) \ln\left(\frac{K_e}{K_i}\right)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 d_\infty &= \left(\frac{\alpha_d}{\alpha_d + \beta_d}\right) \\
 r_\infty &= \left(\frac{\alpha_r}{\alpha_r + \beta_r}\right) \\
 k_{1\infty} &= \left(\frac{\alpha_k 1}{\alpha_k 1 + \beta_k 1}\right) \\
 \delta &= (0.1428) \left(e^{\left(\frac{Na_e}{67.3}\right)} - 1\right)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 f_{Ca} &= \frac{1}{1 + \left(\frac{Ca_i}{0.0066}\right)} \\
 f_{Na,K} &= \left(\frac{1}{(1 + 0.1254) \left(e^{(-0.0037)(Vm)}\right) + 0.0365} \delta\right) \left(e^{(-0.037)(Vm)}\right) \\
 f_{Na,K,prima} &= \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{10}{Na_i}\right)^{1.5}}\right) \left(\frac{K_e}{K_e + 1.5}\right) \\
 f_{NaCa} &= \left((87.5^3 + Na_e^3)(1.38 + Ca_e)\right)^{-1} \left(1 + 0.1 \left(e^{(-0.024)(Vm)}\right)\right)^{-1} \left(Na_i^3 Ca_e \left(e^{(0.013)(Vm)}\right) - Na_e^3 Ca_i \left(e^{(-0.024)(Vm)}\right)\right)
 \end{aligned}$$

CAPÍTULO 2. MODELOS IÓNICOS
2.3. MODELO BERNUS ET AL.

$$\begin{aligned}
 I_{ion} &= I_{Na} + I_{Ca} + I_{to} + I_K + I_{K1} + I_{Na,b} + I_{Ca,b} + I_{Na,K} + I_{NaCa} \\
 I_{Na} &= (g_{Na})(m^3)(v^2)(Vm - E_{Na}) \\
 I_{Ca} &= (g_{Ca})(d_{inf})(f)(f_{Ca})(Vm - E_{Ca}) \\
 I_{to} &= (g_{to})(r_{inf})(to)(Vm - E_{to}) \\
 I_K &= (g_K)(X^2)(Vm - E_K) \\
 I_{K1} &= (g_{K1})(K_{1inf})(Vm - E_K) \\
 I_{Ca,b} &= (g_{Ca,b})(Vm - E_{Ca}) \\
 I_{Na,b} &= (g_{Na,b})(Vm - E_{Na}) \\
 I_{Na,K} &= (g_{Na,K})(f_{NaK})(f_{Na}, K_{prima}) \\
 I_{Na,Ca} &= (g_{Na,Ca})(f_{Na,Ca})
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \alpha_d &= \frac{(14.98)(e^{-0.5(\frac{Vm-22.36}{16.68} - 2)})}{16.68\sqrt{2\pi}} \\
 \beta_d &= 0.1471 - \frac{(5.3)(e^{-0.5(\frac{Vm-6.27}{14.93} - 2)})}{14.93\sqrt{2\pi}} \\
 \alpha_r &= \frac{(0.5266)(e^{(-0.0166)(Vm-42.2912)})}{1+e^{(-0.0943)(Vm-42.2913)}} \\
 \beta_r &= \frac{(5.186)(10^{-5})(Vm)+0.5149e^{(-0.1344)(Vm-5.0027)}}{1+e^{(-0.1348)(Vm-(5.186)(10^{-5}))}} \\
 \alpha_{K1} &= \frac{0.1}{1+e^{(0.06)(Vm-E_K-200)}} \\
 \beta_{K1} &= \frac{(3)(e^{(0.0002)(Vm-E_K+100)})+(e^{(0.1)(Vm-E_{K1}-10)})}{1+e^{(-0.5)(Vm-E_K)}}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \alpha_m &= \frac{0.32(Vm+47.13)}{1-e^{(-0.1)(Vm+47.13)}} \\
 \beta_m &= 0.08(e^{-\frac{Vm}{11}}) \\
 V_\infty &= 0.5(1 - \tanh(7.74 + 0.12(Vm))) \\
 \tau_v &= 0.25 + 2.24 \frac{1 - \tanh(7.74 + 0.12(Vm))}{1 - \tanh((0.07)(Vm + 92.4))} \\
 \tau_{to} &= \frac{1}{p\alpha_{to} + p\beta_{to}} \\
 to_\infty &= \frac{\alpha_{to}(Vm - V_{shift}) + \beta_{to}(Vm - V_{shift})}{0.988} \\
 X_\infty &= \frac{1}{1+e^{-0.861-0.0620(Vm)}} \\
 \tau_x &= 240(e^{\frac{(25.5+Vm)^2}{156}}) + 182(1 + \tanh(0.154 + 0.0116(Vm))) + \tau_{x\infty} \\
 \tau_{x\infty} &= 40(1 - \tanh(160 + 2(Vm))) \\
 \alpha_f &= \frac{6.87(10^{-3})}{1+e^{-\frac{(6.1546-Vm)}{6.12}}} \\
 \beta_f &= \frac{0.069e^{-0.11(Vm+9.825)} + 0.011}{1+e^{-0.278(Vm+9.825)} + 5.75(10^{-4})} \\
 \alpha_{to} &= \frac{5.612(10^{-5})Vm + 0.0721e^{-0.173(Vm+34.2531)}}{1+e^{-0.1732-(Vm+34.2531)}} \\
 \beta_{to} &= \frac{1.215(10^{-4})Vm + 0.0767e^{-1.66(10^{-9})(Vm+34.0235)}}{1+e^{-0.1604-(Vm+34.0235)}} \\
 \alpha_{toVshift} &= \frac{5.612(10^{-5})(Vm - V_{shift})(0.0721)e^{-0.173*((Vm - V_s) + 34.2531)}}{1+e^{(-0.1732 - ((Vm - V_s) + 34.2531))}} \\
 \beta_{toVshift} &= \frac{1.215(10^{-4})(Vm - V_{shift})(0.00767)e^{-0.166(10^{-9})(Vm - V_s) + 34.0235}}{1+e^{(-0.1604 - ((Vm - V_s) + 34.0235))}}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m(m) \\
 \frac{df}{dt} &= \alpha_f(1 - f) - \beta_f(f) \\
 \frac{dv}{dt} &= \frac{v_\infty - v}{\tau_v} \\
 \frac{dX}{dt} &= \frac{X_\infty - X}{\tau_X}
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

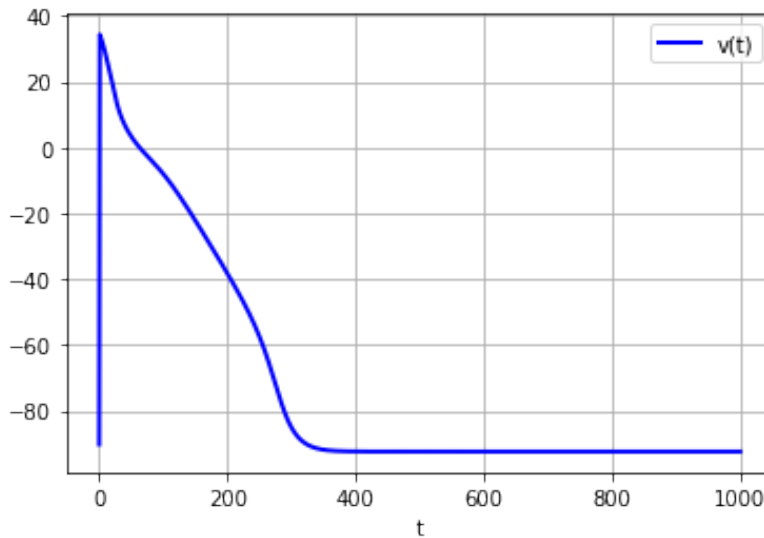


Figura 2.3: Modelo de Bernus et al.

2.4. Modelo Bernus et al. aplicado en la Tesis: Consideraciones desde un enfoque matemático sobre el Síndrome de Brugada y la Hipótesis de Antzelevitch [1]

En la Tesis de la alumna Anahí Salazar podemos ver que se enfoca en la elección de una combinación de parámetros del modelo de Bernus et al. para células miocárdicas sanas y simulando el Síndrome de Brugada (según la hipótesis de Antzelevitch). La alumna hizo una comparación en la que al mover algunos parámetros del modelo de FitzHugh-Nagumo empataba con el modelo de Bernus et al., es por esto que se revisó el modelo de Bernus et al.

Capítulo 3

Canalopatías Cardíacas

3.1. ¿Qué son?

Las canalopatías cardíacas son anomalías genéticas en proteínas de las células cardíacas que controlan la actividad eléctrica del corazón, y que por lo tanto pueden causar alteraciones del ritmo cardíaco.

Las canalopatías cardíacas son una de las condiciones menos frecuentes en el ser humano.

Una de las características de esta patología es que los pacientes que la padecen no padecen otros trastornos cardiovasculares como infartos o enfermedad de la válvula cardíaca. A lo que, si se enfrentan los pacientes con esta alteración, es a mutaciones genéticas que marcan la composición y la regulación de los canales de la membrana cardíaca. Asimismo, presentan más vulnerabilidad a padecer trastornos en el ritmo cardíaco.

3.2. Síntomas de las canalopatías cardíacas

Si aparece taquicardia ventricular en presencia del síndrome, pueden sentirse palpitaciones (ser consciente de los latidos del corazón), además de mareos o desmayos. La fibrilación ventricular produce paro cardíaco y síncope repentino.

3.3. Causas de las canalopatías cardíacas

Los principales causantes de esta patología están relacionados a padecer otras condiciones cardíacas como:

Síndrome de QT largo: El Síndrome de QT largo es la canalopatía más frecuente. Se puede heredar. Se llaman Canalopatías porque estas enfermedades arritmogenéticas que pueden heredarse están ocasionadas por mutaciones en genes que codifican proteínas muy importantes llamadas canales iónicos, se encuentran en la membrana celular de los cardiomiocitos, su función es abrir y cerrar para que iones importantes como sodio, potasio y el calcio pasen hacia adentro y hacia afuera de la membrana celular y participen en la generación del potencial eléctrico transmembrana del cardiomiocito (Los cardiomiocitos son células del músculo cardíaco capaces de contraerse de forma espontánea e individual. Estas células muestran además especialización en excitación y conducción de los potenciales de acción. El cardiomiocito representa la unidad contráctil del miocardio.) Cuando existen mutaciones en estas proteínas los pacientes pueden desarrollar arritmias. Las arritmias que ocasionan el síndrome de QT largo son arritmias muy peligrosas. Cuando los síntomas aparecen, pueden ser graves y además, incluir desmayos repentinos, convulsiones o incluso, la muerte súbita.

CAPÍTULO 3. CANALOPATÍAS CARDÍACAS

3.4. SÍNDROME DE QT CORTO CONGÉNITO: CANALOPATÍA POR MUTACIONES EN LOS CANALES DE POTASIO.

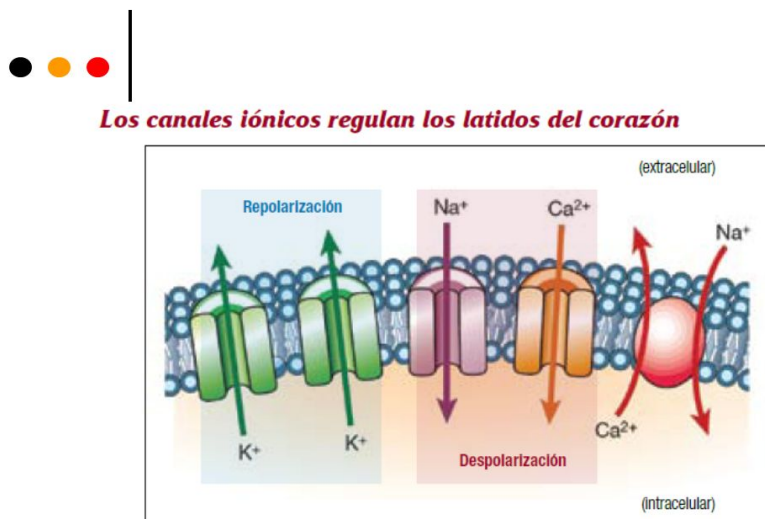


Figura 3.1: Canales Iónicos.

3.4. Síndrome de QT corto congénito: Canalopatía por mutaciones en los canales de potasio.

Es una canalopatía muy infrecuente. Se debe a mutaciones del canal de potasio que hacen que éste funcione más de lo normal, lo cual hace que se acorte la repolarización ventricular y se manifiesta en el ECG como un intervalo QT corto. Esta alteración de la repolarización favorece la aparición de arritmias malignas que pueden producir síncope o muerte súbita. Se pueden utilizar algunos fármacos (quinidina), pero en casos de alto riesgo, el desfibrilador es el tratamiento preventivo de muerte súbita más eficaz.

3.5. Síndrome de QT largo.

El Síndrome de QT largo es un trastorno de señalización cardíaca que puede hacer que el corazón lata rápido y de manera caótica (arritmias).

Algunas personas nacen con un ADN modificado que causa el síndrome de QT largo y otras personas lo adquieren más tarde como consecuencia de algunas afecciones médicas, ciertos medicamentos o desequilibrios minerales.

El síndrome de QT largo puede provocar convulsiones o desmayos repentinos.

Capítulo 4

Método de Elemento Finito

4.1. ¿Qué es?

El método de elementos finitos es un método numérico general para la aproximación de soluciones de ecuaciones diferenciales parciales las cuales pueden ser desde muy simples a muy complejas, utilizado en diversos problemas de ingeniería y sobre todo en física.

Una ventaja de este método es que las geometrías irregulares se pueden acomodar fácilmente, esta característica es particularmente útil para la modelación de órganos, tejidos y otras estructuras que exhiben anatomías complejas.

4.2. ¿Cómo funciona?

Empezaremos a explicarlo de manera general para que vayamos comprendiendo paso a paso.

Existe en particular un tipo de funciones polinomiales las cuales podemos usar para aproximar funciones más generales y aunado a esto son más fáciles para trabajar en los software de PC.

Sea

$$I = [x_0, x_1] \quad (4.1)$$

un intervalo en el eje real y sea $P_1(I)$ el espacio vectorial de funciones lineales en I definido por

$$P_1(I) = \{v : v(x) = c_0 + c_1x, x \in I, c_0, c_1 \in \mathbb{R}\} \quad (4.2)$$

$P_1(I)$ contiene todas las funciones de forma $v(x) = \{c_0 + c_1x \in I\}$ y tenemos una base monomial $\{1, x\}$ porque cualquier función "v" en $P_1(I)$ se puede escribir como una combinación lineal de 1 y x, tengamos en cuenta que c_0 y c_1 son coeficientes de combinación lineal y que en este caso v tiene dos grados de libertad; v se puede determinar de forma única por sus valores $\alpha_0 = v(x_0)$ y $\alpha_1 = v(x_1)$ en los puntos finales x_0 y x_1 en I .

Para demostrar esto se dan $\alpha_0 = v(x_0)$ y $\alpha_1 = v(x_1)$ insertando $x = x_0$ y $x = x_1$ en $v(x) = \{c_0 + c_1x\}$ obtenemos el siguiente sistema lineal:

$$\begin{bmatrix} 1 & x_0 \\ 1 & x_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_0 \\ c_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

CAPÍTULO 4. MÉTODO DE ELEMENTO FINITO

4.2. ¿CÓMO FUNCIONA?

para $c_i, i = 1, 2, \dots$

Calculando el determinante obtenemos $x_1 - x_0$ y esto es la longitud de I , por lo tanto el determinante es positivo y (5.3) tiene solución única para cualquier vector de lado derecho.

Una consecuencia de esto es una función v en $P_1(I)$ que tiene valores α_0 y α_1 en x_0 y x_1 respectivamente, de ahora en adelante x_0 y x_1 serán llamados nodos.

Ahora, podemos especificar cualquier función en $P_1(I)$ por sus valores de nodo α_0 y α_1 , introducimos una nueva base, a la cual le daremos el nombre de Base Nodal.

λ_0, λ_1 para $P_1(I)$

$$\lambda_j(x_i) = \begin{cases} 0 & \text{si } i = j \\ 1 & \text{si } i \neq j \end{cases} \quad (4.4)$$

$i, j = 0, 1$

De la definición anterior observamos que cada función base $\lambda_j, j = 0, 1$ es una función lineal que toma el valor de 1 en el nodo x_j y cero en otro nodo.

La razón para introducir la Base Nodal es que nos permite expresar cualquier función v en $P_1(I)$ como una combinación lineal de λ_0 y λ_1 con coeficientes α_0 y α_1 . A continuación se enunciarán las Funciones de la Base Nodal en forma explícita:

$$\lambda_0(x) = \frac{x_1 - x}{x_1 - x_0}, \lambda_1(x) = \frac{x - x_0}{x_1 - x_0} \quad (4.5)$$

MALLA:

Una extensión de las funciones lineales son las funciones lineales por partes: «En la construcción de una función lineal por partes "v" la idea básica es subdividir primero el dominio de v en subintervalos más pequeños», en cada subintervalo v viene dado por una función lineal.

Sean $I = [0, 1]$ un intervalo y $n + 1$ puntos de nodos.

Definimos la partición de I en n -subintervalos como: $I : 0 = x_0 < x_1 < x_2 < \dots < x_{n-1} < x_n =$

L

$I_i = [x_{i-1}, x_i]$ con $i = 1, 2, \dots, n$ de longitud $h_i = x_i - x_{i-1}$

La partición I es la malla; definiremos el espacio V_h de las funciones lineales continuas a trozos como:

$$V_h = \{v : v \in C^0(I), v|_{I_i} \in P_1(I_i)\} \quad (4.6)$$

C^0 es el espacio de funciones continuas en I , $P_1(I_i)$ denota el espacio de funciones lineales en I_i , por lo anterior tenemos que las funciones en V_h son lineales en cada intervalo I_i y continuas en todo el intervalo I . Sabemos que cualquier conjunto de valores nodales dados $\{v(x_i)\}_{i=0}^n$ y por lo tanto los valores nodales van a definir nuestros grados de libertad e introduciremos una base $\{\varphi_j\}_{j=0}^n$ para V_h asociado con los nodos, tal que

$$\varphi_j(x_i) = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ 0 & \text{si } i \neq j \end{cases} \quad (4.7)$$

Estas funciones base son llamadas también «funciones sombrero» o «funciones medio sombrero» por su forma.

«Cada función sombrero es continua, lineal por partes y toma un valor unitario en su propio nodo x_i , siendo cero en todos los demás nodos. En consecuencia φ_i es solo distinto de cero en los dos intervalos I_i y I_{i+1} que contienen al nodo x_i .»

Cualquier función v en V_h se puede escribir como una combinación lineal de las funciones sombrero $\{\varphi_i\}_i = 0$ y los coeficientes correspondientes $\{\alpha_i\}_i = 0$ con $\alpha_i = v(x_i)$ con $i = 0, 1, \dots, n$ es decir $v(x) = \sum_{i=0}^n \alpha_i \varphi_i(x)$.

CAPÍTULO 4. MÉTODO DE ELEMENTO FINITO

4.2. ¿CÓMO FUNCIONA?

A continuación enunciaremos las expresiones para las funciones sombrero:

$$\varphi_j = \begin{cases} (x - x_{i-1})/h_i & \text{si } x \in I_i \\ (x_{i+1} - x)/h_{i+1} & \text{si } x \in I_{i+1} \end{cases} \quad (4.8)$$

MONTAJE DE LA MATRIZ DE MASAS

Con lo anterior ya explicado y comprendido veremos la implementación informática, conociendo los detalles de como ensamblar una matriz de masa M (entiendase Matriz de masa como "Modelo de masa más sencillo y comúnmente utilizado para el cálculo de estructuras simplificadas la misma considera que la masa del sistema está concentrada en cada una de los nodos") y un vector de carga "b".

Comenzaremos calculando las entradas de $M_{ij} = \int_I \varphi_i \varphi_j \cdot dx$ de la matriz de masas.

Cada función sombrero φ_i es un polinomio lineal, utilizaremos la fórmula de Simpson la cual es un método de integración numérico o mejor dicho es la aproximación numérica de integrales definidas para comprobar lo anterior y esta fórmula se enuncia a continuación: En el intervalo $I = [x_0, x_1]$

$$J \approx \left(\frac{f(x_0) + 4f(m) + f(x_1)}{6} \right) h$$

con $m = \frac{1}{2}(x_0 + x_1)$ y $h = x_1 - x_0$ integramos M_{ij} . Las funciones sombrero φ_i y φ_j carecen de apoyo común para $|i - j| > 1$ solo $M_{ii}, M_{ii+1}, M_{i+1i}$ necesitan ser calculados, las demás entradas de la matriz son cero.

Con las entradas diagonales M_{ii} y aplicando la fórmula de Simpson tenemos:

$$M_{ii} = \int_I \varphi_i^2 \cdot dx \quad (4.9)$$

$$= \int_{x_{i-1}}^{x_i} \varphi_i^2 \cdot dx + \int_{x_i}^{x_{i+1}} \varphi_i^2 \cdot dx \quad (4.10)$$

$$= \frac{0 + 4(\frac{1}{2})^2 + 1}{6} h_i + \frac{1 + 4(\frac{1}{2})^2 + 0}{6} h_{i+1} \quad (4.11)$$

$$= \frac{h_i}{3} + \frac{h_{i+1}}{3} \quad (4.12)$$

con $i = 1, 2, \dots, n - 1$ donde $x_i - x_{i-1} = h_i$ y $x_{i+1} - x_i = h_{i+1}$ "La primer y la última diagonal son respectivamente $M_{00} = \frac{h_1}{3}$ y $M_{nn} = \frac{h_n}{3}$ ya que las funciones sombrero φ_0 y φ_n son solo la mitad". Realizando el cálculo de M_{i+1i} con la fórmula de Simpson tenemos:

$$M_{i+1i} = \frac{h_{i+1}}{6} \quad (4.13)$$

con $i = 0, 1, \dots, n$ Así la matriz de masa global M se puede escribir como una suma de n matrices:

$$M = \begin{bmatrix} \frac{h_1}{3} & \frac{h_1}{6} \\ \frac{h_1}{6} & \frac{h_1}{3} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} & & & \\ & \frac{h_2}{3} & \frac{h_2}{6} & \\ & \frac{h_2}{6} & \frac{h_2}{3} & \\ & & & \end{bmatrix} + \dots + \begin{bmatrix} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \frac{h_n}{3} & \frac{h_n}{6} \\ & & & & \frac{h_n}{6} & \frac{h_n}{3} \end{bmatrix} \quad (4.14)$$

$$M = M^{I_1} + M^{I_2} + \dots + M^{I_n}$$

CAPÍTULO 4. MÉTODO DE ELEMENTO FINITO

4.2. ¿CÓMO FUNCIONA?

"La suma de las matrices de masa de elementos en la matriz de masa global es llamado ensamblaje, el proceso de ensamblaje se encuentra en el corazón de los elementos finitos porque permite la formación de la matriz de masa mediante el uso de un bucle único sobre los elementos.

También se generaliza a dimensiones superiores."

RESUMEN

A continuación se resumen los puntos básicos para calcular la solución del elemento finito u_h :

1-Creamos una malla con n elementos en el intervalo I y definimos el espacio correspondiente de funciones lineales continuas por partes $V_{h,0}$.

2-Calculamos $(n-1) \times (n-1)$ matriz A y el $(n-1) \times 1$ vector b con entradas:

$$A_{i,j} = \int_I \varphi'_j \varphi'_i \cdot dx \quad (4.15)$$

$$b_i = \int_I \varphi_i \cdot dx \quad (4.16)$$

3-Resolvemos el sistema lineal:

$$A\varepsilon = b \quad (4.17)$$

4-Establecer

$$u_h = \sum_{j=1}^{n-1} \varepsilon_j \varphi_j \quad (4.18)$$

Capítulo 5

¿Cómo programar en COMSOL Multiphysics?

5.1. ¿Qué es?

Es un paquete de software de análisis y resolución por elementos finitos para varias aplicaciones físicas y de ingeniería, especialmente fenómenos acoplados, o multifísicos.

5.2. ¿Cómo funciona?

Funciona a base de la resolución de la ecuación con el método de elemento finito, ya que "La estructura sobre la que COMSOL Multiphysics trabaja es un sistema de Ecuaciones Diferenciales Parciales (PDEs), una descripción matemática de varios fenómenos físicos basados en las leyes de la ciencia."

A continuación mostraremos una parte de la programación que realizamos, primeramente elegimos el modelo sobre el cual trabajaríamos, elegimos la dimensión y características en específico que debe tener el modelo.

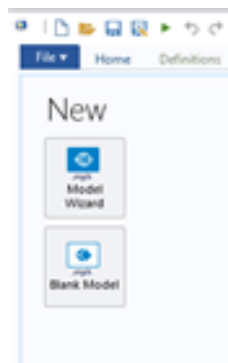


Figura 5.1: Elección de modelo.

Proseguimos a escribir nuestros parámetros y nuestras variables.

La siguiente imagen lo ejemplifica, elegimos la ecuación a programar.

Posteriormente se elige la geometría y la figura que se quiera programar, en nuestro caso estamos programando un corazón en 3D, por lo que la geometría es diversa. Se comenzó programando una

CAPÍTULO 5. ¿CÓMO PROGRAMAR EN COMSOL MULTIPHYSICS?
5.2. ¿CÓMO FUNCIONA?

Parameters			
Name	Expression	Value	Description
alpha	0.1	0.1	excitation threshc
epsilon	0.01	0.01	excitability
beta	0.5	0.5	system parameter
gamma	1	1	system parameter
delta	0	0	system parameter
V0	1	1	elevated potential
nu0	0.3	0.3	elevated inhibitor
d	1e-5	1E-5	off-axis shift dista
c1	2	2	PDE parameter
c3	-0.2	-0.2	PDE parameter

Figura 5.2: Parámetros y variables.

Show equation assuming:

Study 1, Time Dependent

$$e_a \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2} + d_a \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \nabla \cdot \Gamma = f$$

$$\mathbf{u} = [u1, u2]^T$$

$$\nabla = \left[\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right]$$

Figura 5.3: Ecuación.

esfera, un elipsoide, un cubo y un cilindro(ya que estamos trabajando en 3D), a esto se le fueron realizando uniones para que se pudiera dar "forma", a un corazón con sus cavidades y su forma ovalada.

Podemos darle a nuestra figura la opción de poder verla en malla y así apreciar cada punto. Existen diferentes tipos de mallas, depende lo que quiera el programador a continuación mostraremos algunas que se formaron con el mismo programa. Cabe destacar que entre mas "fina" sea la malla más tiempo requiere la computadora para computarlo.

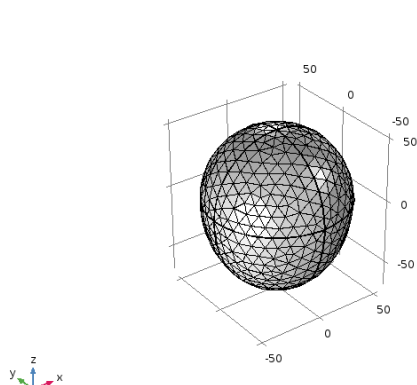


Figura 5.4: Malla denominada Coarse.

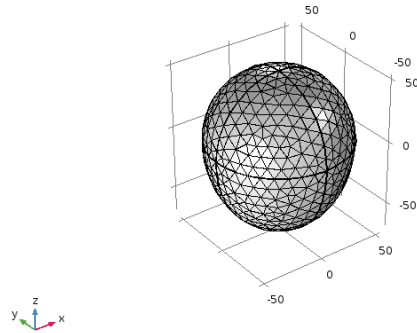


Figura 5.5: Malla denominada fina.

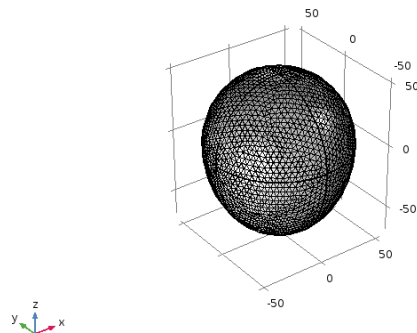


Figura 5.6: Malla denominada extra fina.

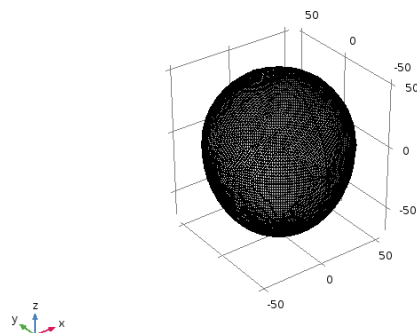


Figura 5.7: Malla denominada extremadamente fina.

CAPÍTULO 5. ¿CÓMO PROGRAMAR EN COMSOL MULTIPHYSICS?

5.2. ¿CÓMO FUNCIONA?

Se agregan más condiciones si así se requiere y se computa, podemos ver la figura por rebanadas para verla mejor.

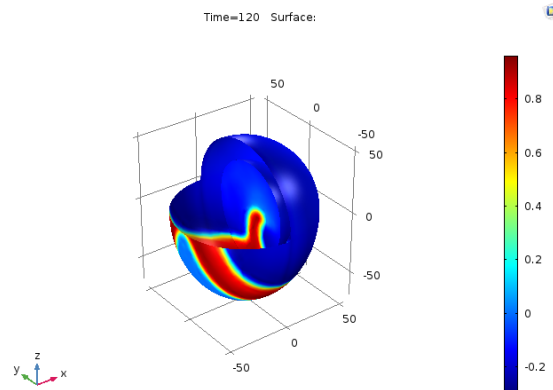


Figura 5.8: La figura se puede observar a fondo.

CONDICIONES DE FRONTERA

DIRICHLET

"Las condiciones de contorno de Dirichlet prescriben el valor de la solución en el perímetro. Pongamos el siguiente ejemplo $T(L) = 0$. Desde un punto de vista físico, esto corresponde a enfriar el punto final derecho $x = L$ de una varilla, para que siempre se mantenga constante la temperatura cero".

NEUMANN

"solución de la derivada en el límite. $T' = \frac{-q}{K}$ esto corresponde a prescribir el flujo de calor q en el límite. De hecho $T'(0) = 0$ significa que el punto final izquierdo de la varilla está aislada térmicamente".

Capítulo 6

Resultados

A continuación describiremos los resultados obtenidos de la programación en COMSOL Multiphysics.

Tenemos la siguiente imagen, la cual tomaremos como nuestra referencia, en ella se aprecia un corazón enfermo justo cuando está entrando en un paro cardíaco, se pueden apreciar las elipses en movimiento ya que el corazón está excitado y eleva su potencial esperando regresar a su estado normal y de corazón saludable y también tenemos una imagen programada en python, la cual se programó usando los parámetros abajo descritos y la tendremos de referencia para observar cambios en el potencial de acción.

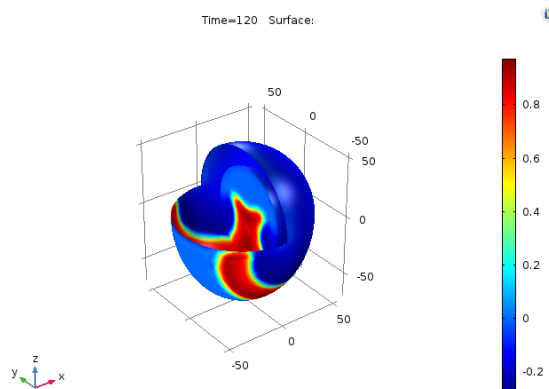


Figura 6.1: Imagen de un corazón en paro cardíaco.

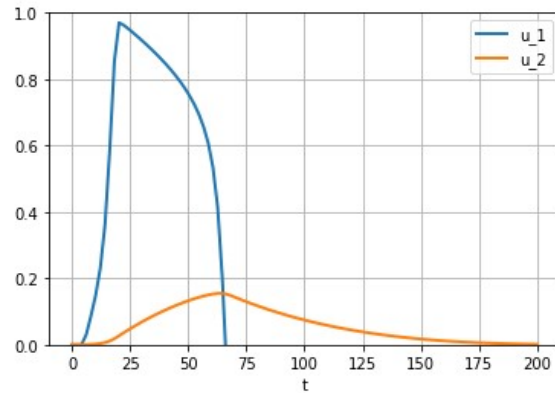


Figura 6.2: Imagen del potencial de acción de un corazón programado en Python utilizando el modelo de FitzHugh-Nagumo .

Para programar el corazón anterior se utilizaron los siguientes parámetros.

Parameters			
Name	Expression	Value	Description
alpha	0.1	0.1	excitation threshc
epsilon	0.01	0.01	excitability
beta	0.5	0.5	system parameter
gamma	1	1	system parameter
delta	0	0	system parameter
V0	1	1	elevated potential
nu0	0.3	0.3	elevated inhibitor
d	1e-5	1E-5	off-axis shift dista
c1	2	2	PDE parameter
c3	-0.2	-0.2	PDE parameter

Figura 6.3: Parámetros de la imagen de un corazón en paro cardíaco.

Como queremos ver cual es el canal iónico (Na,K,Ca,corriente fuga, etc...) que al cambiar hace que el corazón modifique las espirales de reentrada dejaremos fijos los valores de las variables y elegiremos una, la cual iremos cambiando y viendo como se comportan las elipses y su gráfica programada en Python para así poder asociarla con alguna canalopatía.

ALPHA

Comenzamos cambiando el parámetro de Alpha a 0.15, observamos que las elipses de reentrada van más rápido en comparación con Alpha 0.1, la imagen nos hace apreciar que el voltaje esta cerca de 0 milivolts.

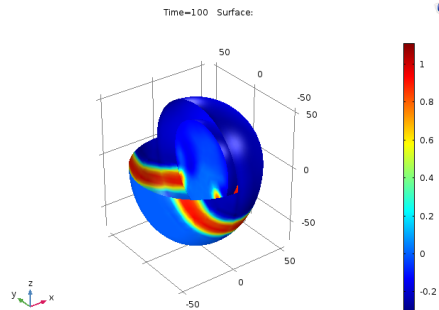


Figura 6.4: Parámetro de Alpha modificado a 0.15 en el tiempo de 100 milisegundos.

Seguimos cambiando el parámetro de Alpha a 0.2 y en comparación con el programa de referencia las elipses de reentrada se perciben muy poco, la mayoría del tiempo se encuentra cerca de 0 milivolts y la figura se torna color azul.

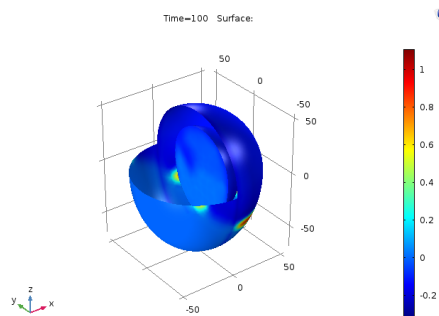


Figura 6.5: Parámetro de Alpha modificado a 0.2 en el tiempo de 100 milisegundos.

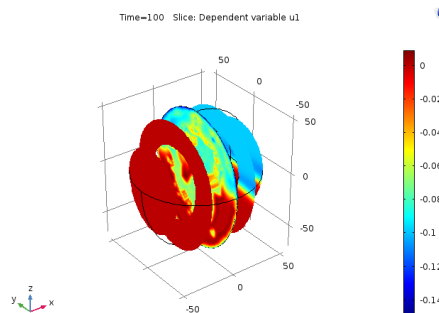


Figura 6.6: Parámetro de Alpha modificado a 0.25 en el tiempo de 100 milisegundos.

Al cambiar el parámetro de alpha a 0.25 observamos que las elipses de reentrada ya no se perciben, la figura se torna color roja alcanzando los 0mV.

Hemos programado en Python el modelo de FitzHugh-Nagumo y procedemos a cambiar el parámetro de Alpha como lo realizamos en Comsol Multiphysics, la gráfica esta normalizada con el voltaje dado en milivolts y el tiempo en milisegundos, siendo u_1 la variable activadora. Vemos que al cambiar Alpha a 0.15 la gráfica llega cerca del tiempo 75 milisegunds y alcanza casi el voltaje de 1 milivolts.

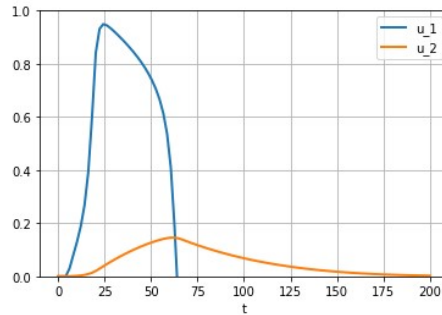


Figura 6.7: Gráfica del modelo de FitzHugh-Nagumo progamada en Python con el párametro de alpha en 0.15

Cambiamos el valor de Alpha a 0.2 y observamos que el tiempo ya esta cerca de 50 y 75 milisegundos, la gráfica se va reduciendo, podemos empezar a asociarla con alguna canalopatía.

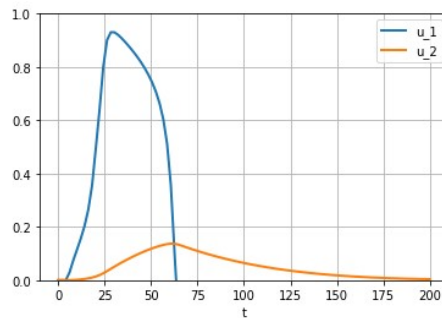


Figura 6.8: Gráfica del modelo de FitzHugh-Nagumo progamada en Python con el párametro de alpha en 0.2

Al cambiar Alpha a 0.25 la gráfica disminuye drásticamente, pasa a un tiempo cercano a 25 milisegundos con un voltaje de 0.2 milivolts. Al hacer comparaciones y revisar las canalopatías cardíacas podemos asociar el cambio en este canal con la enfermedad del Síndrome de QT corto, por todo lo leído anteriormente.

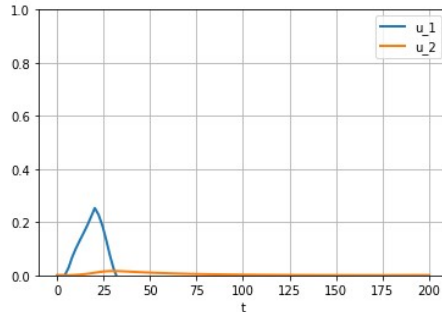


Figura 6.9: Gráfica del modelo de FitzHugh-Nagumo programada en Python con el parámetro de alpha en 0.25

GAMMA

Cambiamos el parámetro de Gamma a 1.2, observamos que las elipses de reentrada van más lento en comparación con Gamma 1, la imagen nos hace apreciar que las elipses son más gruesas y el voltaje es cercano a los 0 mV.

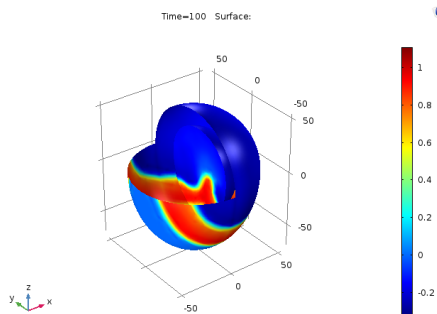


Figura 6.10: Parámetro de Gamma modificado a 1.2 en el tiempo 100 milisegundos.

Nuevamente modificamos el parámetro de Gamma ahora a 1.5, las elipses son un poco más gruesas, corren más lento aun que la figura pasada y el voltaje es cercano a 0 mV.

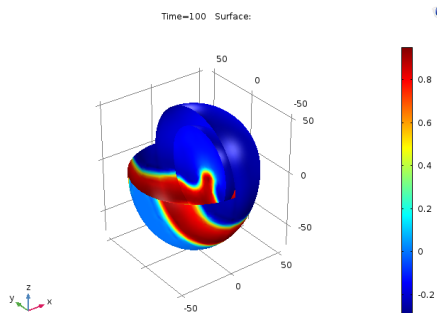


Figura 6.11: Parámetro de Gamma modificado a 1.5 en el tiempo 100 milisegundos.

Al modificar Gamma a 2 las elipses son gruesas y el voltaje cada vez es más cercano a cero.

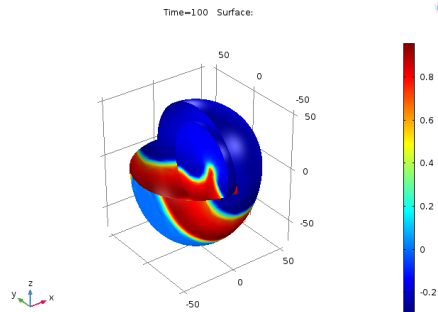


Figura 6.12: Parámetro de Gamma modificado a 2 en el tiempo 100 milisegundos.

Hemos programado en Python el modelo de FitzHugh-Nagumo y procedemos a cambiar el parámetro de Gamma como lo realizamos en Comsol Multiphysics, la gráfica esta normalizada con el voltaje dado en milivolts y el tiempo en milisegundos, siendo u_1 la variable activadora. Vemos que al cambiar Gamma a 1.2 la gráfica llega cerca del tiempo 75 milisegundos y alcanza casi el voltaje de 1 milivolts.

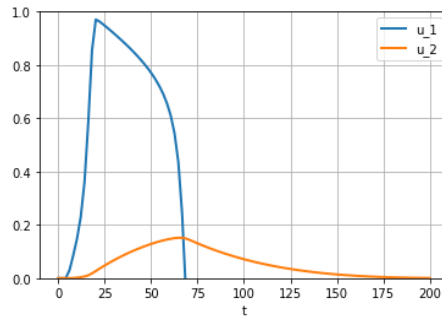


Figura 6.13: Gráfica del modelo de FitzHugh-Nagumo programada en Python con el parámetro de gamma en 1.2

Cambiamos Gamma a 1.5 y vemos que la gráfica alcanza 75 milisegundos, por la imagen podemos apreciar que se va haciendo más ancha la gráfica en comparación con todas las anteriores e inclusive con la de referencia.

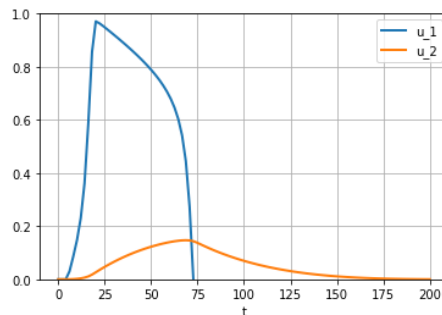


Figura 6.14: Gráfica del modelo de FitzHugh-Nagumo programada en Python con el parámetro de gamma en 1.5

CAPÍTULO 6. RESULTADOS

Procedemos a cambiar nuevamente el valor de Gamma y nos encontramos que el tiempo ahora es mayor de 75 milisegundo, el voltaje es cercano a 1 mV, por lo que, con lo anterior expuesto podemos asociarlo con una canalopatía, en este caso es Síndrome de QT largo.

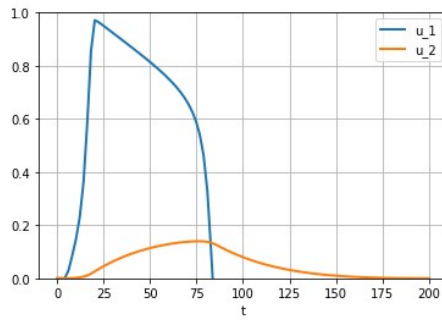


Figura 6.15: Gráfica del modelo de FitzHugh-Nagumo programada en Python con el parámetro de gamma en 2

Capítulo 7

Conclusiones

En conclusión, el modelo de monodominio acoplado con el modelo iónico de FitzHugh-Nagumo usando el método de elemento finito es una forma de distinguir y poder llegar a observar cómo va cambiando el corazón con diferentes iones y diferentes cantidades de ellos, por lo que podemos decir que se cumplió el objetivo.

Pudimos notar con las gráficas y con las simulaciones como es que va cambiando un corazón enfermo y con esto pudimos asociar algunas canalopatías, todo lo anterior con el fin de en un futuro poder dar mejor ayuda y a tiempo a personas que se encuentren padeciendo alguna de estas enfermedades.

Para los nuevos estudiantes interesados en estudiar medicina o alguna carrera relacionada es de gran ayuda ya que lo ven más palpable y lo pueden entender mucho mejor. Aunado a esto podemos agregar que lo más novedoso del trabajo anterior es poder hacer el modelo más accesible mediante COMSOL Multiphysics y con esto llevarlo a que cualquier persona lo pueda reproducir de una manera sencilla y entenderlo fácilmente.

Bibliografía

- [1] Salazar Villalba Selene Anahí, Dr.Moisés Soto Bajo, Dra.Beatriz Bonilla Capilla: Consideraciones desde un enfoque matemático sobre el Síndrome de Brugada y la Hipótesis de Antzelevitch. Tesis de Maestría, Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benémerita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México, 2022.
- [2] Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. Rev Esp Cardiol. 2012;7pag:656–667.
- [3] Goldberger A, Goldberger Z, Schvilkin A. Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006.
- [4] Castellano C, Pérez de Juan MA, Attie F. Electrocardiografía Clínica, 2ª Ed. Madrid: Elsevier España S. A. ; 2004.
- [5] Brignole M, Auricchio A et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J; 2013.
- [6] Collette Bishop Hendler,RN, CCRN. ECG Interpretación Clínica,3ª Ed. El Manual Moderno; 2001.
- [7] Mayo Clinic Family Health Book (Libro de Salud Familiar de Mayo Clinic) 5.ª edición
- [8] <http://www.scholarpedia.org/article/Noble-model>
- [9] <http://scholarpedia.org/article/Models-of-cardiac-cellNoble-model-.281962.29-.5B4-variables.5D>
- [10] O.Bernus et al.,RN, CCRN. ECG Interpretación Clínica,3ª Ed. El Manual Moderno; 2001.
- [11] <https://cardiopatiascongenitas.net/cardiopatias-familiares/canalopatias/>
- [12] Begoña Benitoa, Josep Brugada, Ramón Brugada, Pedro Brugada.Brugada Syndrome.b Servicio de Cardiología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.
- [13] Manuel López-Pérez, Juan Jiménez-Jáimez.Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica: una entidad de diagnóstico difícil.
- [14] Begoña, B., J. Brugada, R. Brugada y P. Brugada: Síndrome de Brugada. Rev Esp Cardiol, páginas 62(11):1297-315, 2009.
- [15] Benjamin, E. J. y et al.: Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association. American Heart Association, Inc., páginas 135:e146-e603, 2017.

- [16] Beeler, G. W. y H. Reuter: Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J. Physiol*, 1977.
- [17] Bernus, O., R. Wilders, C. W. Zemlin, H. Verschelde y A. V. Panfilov: A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, páginas H2296-H2308, 2002.
- [18] Breierova, L. y M. Choudhari: *An Introduction to Sensitivity Analysis*. 1996.
- [19] Bueno, A.: *Mathematical modeling and spectral simulation of genetic diseases in the human heart*. Tesis de Doctorado, Department of Mathematics University of Castilla-La Mancha, 2007.
- [20] Clayton, R. H., O. Bernus, E.M Cherry, H. Dierckx, F.H. Fenton, L. Mirabella, A.V. Panlov, F.B. Sachse, G. Seemann y H. Zhang: *Models of cardiac tissue electrophysiology: Progress, challenges and open questions*. ELSEVIER, 2010.
- [21] Drake, R., W. Vogl y A. Mitchell: *Gray's Anatomy for Students*. Elsevier, 2005.
- [22] EKG, My: Derivaciones cardiacas del electrocardiograma. <http://www.my-ekg.com/>. Accessed: 2018-11-13.
- [23] Fenton, F. y A. Karma: Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. *J. Physiol*, 1998.
- [24] Fenton, F. H. y E. M. Cherry: *Models of cardiac cell*. Scholarpedia, 2008.
- [25] Guyton, A. y J. Hall: *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier, 2006.
- [26] J., Nagumo, Arimoto S. y Yoshizawa S.: An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE.*, páginas 50:2061-2070, 1962.
- [27] Keener, J. y J. Sneyd: *Mathematical Physiology II: Systems Physiology*. Springer, New York, 2009.
- [28] Morgan, J.M., D. Cunningham y E. Rowland: Electrical restitution in the endocardium of the intact human right ventricle. *Br Heart J*, páginas 67:42-46, 1992.
- [29] Perko, L.: *Differential equations and dynamical systems*. Springer, Pasadena, USA, 2000.
- [30] Priebe, L. y D.J. Beuckelmann: Simulation Study of Cellular Electric Properties in Heart Failure. *Circ Res*, páginas 82:1206-1223, 1998.
- [31] Priest, B.T. y J.S. McDermott: Cardiac ion channels. *Channels*, páginas 9(6):352-359, 2015.
- [32] R., FitzHugh: Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical J*.
- [33] Rodriguez, E. M. y F. M. Castellanos: *Algunos aspectos de la actividad eléctrica en el tejido cardiaco utilizando elementos finitos*. Tesis de Doctorado, Universidad EAFIT, 2012.
- [34] Rogers, J. M. y A. D. McCulloch: A collocation-galerkin fem of cardiac action potential propagation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, páginas 41:743-757, 1994.
- [35] Saks, S.: *Theory of the Integral*. 1937.
- [36] Saltelli, A., S. Tarantola, F. Campolongo y M. Ratto: *Sensitivity Analysis in Practice. A Guide to Assessing Scientific Models*. Wiley, 2004.

- [37] Sarai, Nobuaki y et al.: Role of Individual Ionic Current Systems in the SA Node Hypothesized by a Model Study. *Japanese Journal of Physiology*, 2003.
- [38] Spivak, Michael: *Calculus, Publish or Perish*. Inc., Houston, 1980.
- [39] Sundnes, J. et al.: *Computing the electrical activity in the heart*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2006.
- [40] Thom, T., N. Haase, W. Rosamod, V.J. Howard, J. Rumsfeld y et al.: Heart disease and stroke statistics - 2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, páginas 113:e85e151, 2006.
- [41] Watanabe, Atsuyuki, Hiroshi Morita, Sho Tsushima, Koji Nakagawa, Nobuhiro Nishii y Hiroshi Ito: Recording of isolated very delayed potentials on the right ventricular epicardium in a patient with Brugada syndrome. *HeartRhythm case reports*, 3(7):344347, 2017.
- [42] Wilde, A., C. Antzelevitch, M. Borggrefe y et al.: Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome. Consensus Report. American Heart Association, Inc., páginas 106:2514-2519, 2002.
- [43] Yáñez, R., Soto M. Fraguera A.: Electrocardiogram Fiducial Points Detection and Estimation Methodology for Automatic Diagnose. *The Open Bioinformatics Journal*, páginas 11:208-230, 2018.
- [44] Zipes, D. P. y H. J.J. Wellens: Sudden Cardiac Death. American Heart Association, Inc., páginas 98:2334-2351, 1998.
- [45] Yan, G. X. y C. Antzelevitch: Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*, páginas 93:372-379, 1996.
- [46] Veerakul, G. y K. Nademanee: Brugada Syndrome. Two Decades of Progress. *Circulation Journal*, páginas 76:2713-2722), 2012.
- [47] Vatta, M., R. Dumaine, G. Varghese, T.A. Richard, W. Shimizu, N. Aihara y et al.: Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*, páginas 2002;11:337-45, 2002.
- [48] Tusscher, J. ten, D. Noble, P. J. Noble y A.V. Pafilov: *A model for human ventricular tissue*. American Physiological Society, 2004.
- [49] <https://asociacionale.org.mx/enfermedades-cardiovasculares-principal-causa-de-muerte-entre-los-mexicanos/>: :text=Se