

Modelos Matemáticos para estudiar el Potencial de Acción de las Células Cardiacas

Bárbara Pérez de Diego

Trabajo de Fin de Máster

Máster de Matemáticas y Computación Facultad de Ciencias Universidad de Cantabria

Directora: Amparo Gil Gómez

Enero de 2023

Índice general

1.	Intr	oducción	5			
2.	Mod	Modelos para celulas cardiacas				
	2.1. Modelos de Hodgkin-Huxley para corrientes iónicas					
	2.2. Modelos de célula cardíaca					
		2.2.1. Fibras de Purkinje. Noble 1962	11			
		2.2.2. Modelo mejorado para fibras de Purkinje. Noble 1975	14			
		2.2.3. Células sinoariculares. Yanagihara y colaboradores 1980	16			
		2.2.4. Células ventriculares miocárdicas. Beeler-Reuter 1977	19			
		2.2.5. Otros modelos	20			
3.	Modelización del efecto de fármacos en células cardíacas					
	3.1.	Modelización mediante el bloqueo de la conductancia del canal iónico	25			
	3.2.	Modelización mediante modelos de Markov	25			
		3.2.1. Modelos de Markov para canales iónicos	25			
		3.2.2. Obtención de la corriente de sodio utilizando el modelo de Clancy y Rudy				
		de 2002 \ldots	29			
		3.2.3. Incorporación del efecto de fármacos en modelos de Markov	30			
	3.3.	Ejemplos de efecto de fármacos sobre la corriente I_{Kr}	31			
Aŗ	péndi	ice	39			
A.	Cód	igos Matlab	42			
	A.1.	Modelo de Noble (1962)	42			
	A.2.	Modelo de YNI (1980)	43			
	A.3.	Modelo de Beeler-Reuter (1977)	45			
Bi	Bibliografía 4					

Agradecimientos

Este trabajo no habría sido posible sin la gran ayuda de mi tutora Amparo, gracias por presentarme un tema tan ajustado a mis intereses, tan bonito y tan distinto a lo que solemos ver en matemáticas, ha sido un placer ser tu alumna.

A todos mis amigos, que me han acompañado y apoyado durante este ultimo curso. Y no me puedo olvidar de Pedro, un tesoro que me llevo de todos este tiempo en la facultad, solo puedo darte las gracias. Y en especial a Jesús, por ver siempre lo mejor en mi, apoyarme y cuidarme todos los días, eres un verdadero regalo.

Y en especial a mis padres, Pedro y Marietta, a mi hermana Estela, y a toda mi familia, sin vosotros no habría llegado hasta aquí, gracias por apoyarme en todos los momentos de mi vida, en especial, en todos este año de master, gracias a vosotros soy lo que soy hoy en día.

Título: Modelos Matemáticos para estudiar el Potencial de Acción de las Células Cardiacas

Resumen

En este trabajo, estudiaremos distintos modelos matemáticos útiles para representar el comportamiento del potencial de acción de células excitables, en nuestro caso, células cardiacas. Para ello, consideraremos distintos tipos de células cardíacas (fibras de Purkinje, células sinoariculares y células ventriculares miocárdicas) así como algunos modelos propuestos a lo largo de la historia para su modelización, todos ellos basados en el estudio del potencial de acción realizado por Hodgkin y Huxley. Para cada caso plantearemos y resolveremos los sistemas de ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento del potencial de acción en cada célula. Del mismo modo, estudiaremos la modelización del efecto de diferentes tipos de fármacos en algunas células cardíacas, analizando para ello cómo modelizar el potencial de acción mediante el bloqueo de la conductancia del canal sobre el que actúan, asi como la modelización mediante modelos probabilisticos de Markov.

Para finalizar, presentaremos distintos ejemplos de fármacos y su efecto en la corriente de potasio, analizando el sistema de ecuaciones que lo describe, y resolviéndolo posteriormente.

Palabras clave: Ecuaciones de Hodking-Huxley. Modelos de Markov. Modelización del Efecto de Fármacos en Células Cardíacas.

Title: Mathematical Models to study the Action Potential of Cardiac Cells

Abstract

In this work, we will study different mathematical models useful to represent the action potential behavior of excitable cells which, in our case, will be cardiac cells.

For this purpose, we will consider different types of cardiac cells (Purkinje fibers, sinoatrial cells and myocardial ventricular cells) as well as few of the models proposed throughout history for their modeling, all of them based on the study of the action potential by Hodgkin and Huxley. For each case we will propose and solve the systems of differential equations that describe the behavior of the action potential in each cell.

Similarly, we will study the modeling of the effect of different types of drugs on some cardiac cells, analyzing how to model the action potential by blocking the conductance, as well as the modeling by means of probabilistic Markov models.

Finally, we will present different examples of drugs and their effect on the potassium current, analyzing the system of equations that describes it, and then solving it.

Keywords: Hodking-Huxley Equations. Markov Models. Modeling the Effect of Drugs in Cardiac Cells.

Capítulo 1

Introducción

Para ponernos en contexto, es necesario describir brevemente y en primer lugar, las distintas partes del corazón, las células que forman parte de éste, así como las diferentes funciones que deben cumplir. Del mismo modo, presentaremos en este primer capítulo qué es el potencial de acción de las células excitables y veremos los distintos elementos que intervienen en su generación introduciendo el modelo de Hodgkin-Huxley.

Aunque parezca un órgano complejo, el corazón es realmente de los órganos más sencillos, siendo su tarea principal la de bombear sangre al resto del cuerpo. Este bombeo se realiza contrayéndose y expandiéndose aproximadamente 2700 millones de veces durante toda la vida que tiene un corazón hasta que deja de latir (asumiendo un ritmo medio de 65 latidos por minuto y una media de vida de 80 años). Se trata de un órgano estudiado muy en detalle, lo que resulta comprensible ya que las distintas patologías cardíacas son una de las primeras causas de fallecimiento actualmente.

Para comenzar, es importante conocer la estructura del corazón (la podemos ver en la figura 1.1). El corazón tiene cuatro cámaras y dos bombas. Una de las bombas, concretamente la situada en el lado derecho, es la encargada de la circulación pulmonar, es decir, bombea la sangre a través de los pulmones. Del mismo modo, el lado izquierdo del corazón será el encargado de la circulación sistémica, que consiste en el transporte de la sangre ya oxigenada por el resto del cuerpo.

Para el buen funcionamiento de este órgano, es imprescindible una correcta coordinación de la actividad mecánica que realiza éste a través de señales eléctricas. El tejido que encontramos en el corazón está formado por un conjunto de células musculares cardíacas (células cardíacas para abreviar), de tal manera que cada una de estas células será contráctil, es decir que las células serán capaces de disminuir su tamaño y volver posteriormente a su longitud inicial, y excitable, es decir que generan ciertas señales o impulsos eléctricos, modificando así el potencial de acción de la membrana, esto hará que las células se contraigan para bombear así la sangre.

Estos impulsos eléctricos se generan en una parte del corazón llamada nodo sinoauricular (SA) (indicado en la figura 1.1) y el potencial de acción que se genera en este nodo se transportará por las aurículas a través de las células de la misma. Como bien podemos ver en la figura 1.1 las aurículas y los ventrículos están separados por un tabique. Las células de este tabique no son excitables, por lo tanto no son conductores del potencial de acción, luego ese potencial



Figura 1.1: Estructura del corazón.

de acción continuará su camino a través de las células del nodo atrioventricular (AV), siendo éstas excitables, aunque la conducción por este nodo es lenta. Una vez que sale de este nodo se transportará a través de las fibras de Purkinje. Cuando los impulsos eléctricos salen de las fibras de Purkinje, se activa el músculo ventricular, de tal manera que los potenciales de acción se propagarán por la superficie epicárdica.

En este trabajo presentaremos distintos modelos que estudian el comportamiento de estas células y el potencial de acción en las mismas. Para ello, es necesario conocer el modelo de Alan Hodgkin y Andrew Huxley (que obtuvieron el premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1963), el cuál se formuló a partir de una analogía de tipo eléctrico para el comportamiento de la membrana del axón del calamar. Antes de comentar los detalles del modelo, conviene mencionar que la diferencia de potencial en la membrana celular se produce como consecuencia de la diferencia de concentración iónica entre el interior y el exterior celular. El mantenimiento de la diferencia de potencial involucra también el flujo de iones a través de la membrana celular y la permeabilidad selectiva a estos iones. Los principales tipos de iones a un lado y a otro de la membrana celular son Na^+ , K^+ y Cl^- . La concentración de iones de K^+ en el interior celular es un factor diez más grande que en el exterior; por el contrario, las concentraciones de Na^+ y Cl^- son mucho más grandes en el exterior que en el interior celular. La doble capa de lípidos que forma la membrana celular es una pobre conductora de corrientes iónicas ya que no es permeable a iones. Sin embargo, la membrana contiene canales formados por proteínas que permiten el paso de corrientes iónicas. Hay dos tipos de canales en la membrana: los que están siempre abiertos y los que pueden estar abiertos o cerrados dependiendo, en la mayoría de casos del potencial de la membrana. Este segundo tipo de canales se denominan canales dependientes de voltaje y suelen ser selectivos a un tipo particular de ión.

En el modelo de Hodgkin-Huxley [10] los canales iónicos actúan como conductores o resistores, de tal manera que la capacidad que tiene la membrana para guardar esa carga se representa a través de capacitores (ver la equivalencia en la Figura 1.2). Los canales más importantes son los de potasio K y sodio Na, aunque tambien tendremos canal de cloro Cl, y otros que se agrupan



Figura 1.2: Diagrama de circuito eléctrico para la membrana celular utilizado en el modelo de Hodgkin-Huxley.

conjuntamente y denotaremos como L (de *leak*, fuga).

Para obtener las ecuaciones del modelo de Hodgkin-Huxley, es necesario utilizar la ley de Ohm $(V = IR = \frac{I}{g})$, donde V denota el voltaje, R la resistencia y g la conductividad. Usaremos a su vez la ley de Faraday $(V = \frac{q}{C})$, donde C es la capacidad del capacitor y q es la carga. Derivando la ley de Faraday respecto al tiempo obtenemos la siguiente expression,

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C}\frac{dq}{dt} = \frac{1}{C}I.$$
(1.1)

Además sabemos que la intensidad de corriente en un determinado circuito paralelo será la suma de las corrientes, por lo tanto obtendríamos la siguiente expresión,

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ionicas},\tag{1.2}$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana celular, I es la corriente externa e $I_{ionicas} = I_K + I_{Na} + I_L$. Esta ecuación es la base del modelo de Hodgkin-Huxley y constituirá también el punto de partida de los modelos de células cardíacas que discutiremos en el siguiente capítulo.

Las distintas células cardíacas son excitables, y presentan una gran variabilidad. Entre ellas, destacan las células del nodo sinoatrial (SA), células del nodo atrioventricular (AV), células de Purkinje, así como células del miocardio. Cada una de ellas se caracteriza por generar potenciales de acción con diferentes aspectos, tal y como podemos ver esquemáticamente en la Figura 1.3, y son estos potenciales de acción los que generan los registros que se observan en los electrocardiogramas. En el siguiente capítulo nos centraremos en analizar algunos modelos que generan los potenciales de acción de estas células, cuyo estudio computacional será el objeto de este trabajo Fin de Máster. Sin embargo, antes de concluir este capítulo de introducción conviene mencionar que existe un amplísimo número de referencias que abarcan otros aspectos relacionados con la modelización matemática de células cardíacas, tales como el análisis cualitativo de las ecuaciones que componen los modelos (ver, por ejemplo [6, 12, 8, 7] o el estudio de la propagación de los potenciales de acción en tejidos (ver, por ejemplo [5, 11]).



Figura 1.3: Representación esquemática de los potenciales de acción generados por células cardíacas de distinto tipo.

Capítulo 2

Modelos para celulas cardiacas

2.1. Modelos de Hodgkin-Huxley para corrientes iónicas

En los diferentes modelos para generar potenciales de acción, las corrientes iónicas vienen dadas por la siguiente ecuación:

$$I_x = g_x (V_m - V_x), (2.1)$$

donde I_x es la corriente iónica del ión x, g_x la conductancia del canal iónico y V_x el potencial del ión x. De crucial importancia para generar los potenciales de acción de forma correcta, será por tanto establecer un buen modelo para las conductancias de los canales. En el modelo de Hodgin-Huxley (que ya hemos descrito brevemente en el capítulo anterior) para el potencial de membrana del axón gigante del calamar del Atlántico, las conductancias iónicas se establecieron del siguiente modo:

Realizando distintos experimentos, se pudo observar que en la célula hay una corriente de entrada dada por los iones de sodio, y una corriente de salida provocada por los iones de potasio, aunque se podían encontrar otros iones pero en proporciones mucho más pequeñas. A su vez pudieron observar que los iones de sodio despolarizaban a la célula, mientras que los de potasio la repolarizaban.

El modelo que presentaron Hodgkin y Huxley, estaba formado por cuatro elementos:

- La corriente que genera los iones de sodio, que denotaremos como I_{Na} .
- La corriente que genera los iones de potasio, que denotaremos como I_K .
- La corriente generada por otros iones, principalmente cloro, que denotaremos como I_L .
- La corriente capacitiva asociada a la membrana.

Según Hodgkin y Huxley, las conductancias para los canales de sodio y potasio $(g_{Na} \ y \ g_K)$ dependían tanto del voltaje como del tiempo. Para dar una explicación a esto, supusieron la existencia de algunas partículas cargadas que gestionan las compuertas del canal. Estas se comportan siguiendo una probabilidad, ya que la compuerta puede estar abierta con probabilidad p y cerrada con probabilidad (1 - p), de esta manera cada una de las compuertas verificará la siguiente expresión:

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p (1-p) - \beta_p p, \qquad (2.2)$$



Figura 2.1: Dependencia en voltaje y tiempo de las conductancias iónicas de los canales de sodio (b) y potasio (c); comparación del modelo de Hodgkin-Huxley con el experimento. Figuras extraídas del artículo original de Hodgkin y Huxley.

de tal manera que α_p y β_p dependen del voltaje, y representan el tiempo de apertura y cierre del canal, respectivamente.

Teniendo en cuenta los datos experimentales de los que disponían, en el modelo de Hodgkin y Huxley se dieron las siguientes expresiones para las corrientes:

$$I_{Na} = \tilde{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h(V_m - V_{Na}), \qquad (2.3)$$

$$I_K = \tilde{g}_K \cdot n^4 (V_m - V_K), \qquad (2.4)$$

$$I_L = g_L(V_m - V_L), (2.5)$$

siendo m, n, h las variables de compuerta mencionadas anteriormente, donde las constantes α y β de 2.2, vienen dadas de la siguiente forma:

$$\alpha_m = 0.1 \frac{(-40 - V_m)}{e^{(-40 - V_m)/10} - 1},$$
(2.6)

$$\beta_m = 4e^{(-65 - V_m)/18}, \qquad (2.7)$$

$$\alpha_h = 0.07 e^{(-65 - V_m)/20}, \qquad (2.8)$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{(-35-V_m)/10}+1},$$
(2.9)

$$\alpha_n = 0.01 \frac{(-55 - V_m)}{e^{(-55 - V_m)/10} - 1},$$
(2.10)

$$\beta_n = 0.125 e^{(-65 - V_m)/80}. \tag{2.11}$$

En la figura 2.1 se puede observar el buen acuerdo alcanzado entre los modelos de Hodgkin-Huxley de conductancias de los canales y los datos experimentales.

2.2. Modelos de célula cardíaca

En esta sección estudiaremos algunos de los modelos que se han propuesto a lo largo de la historia para diferentes tipos de células cardíacas, siendo las más importantes las células que encontramos en los nodos SA y AV, asi como las células de las fibras de Purkinje, de tal manera que cada una de ellas tendrá una tarea asignada en el funcionamiento del corazón.

La función básica de las células del nodo sinoatrial SA, será actuar como marcapasos para el resto del corazón; del mismo modo, las células del nodo atrioventricular AV, serán las encargadas de transmitir el impulso eléctrico de las aurículas a los ventrículos del corazón, y en el caso de las células de las fibras de Purkinje, su tarea principal será conducir el potencial de acción de manera rápida, para la activación del miocardio, siendo todas estas células excitables y contráctiles como comentabamos en la introducción.

Es evidente que al tratarse de células distintas, cada una de ellas con una función diferente, el potencial de acción se generará de manera distinta en cada una de ellas. Para su estudio, como ya hemos comentado anteriormente, nos basaremos en las ecuaciones de Hodgkin-Huxley, teniendo en cuenta las particularidades de cada una de estas células cardíacas. A modo de resumen, las células del nodo SA tendrán un potencial de acción más bien corto, mientras que en el caso de las fibras de Purkinje y las células del nodo AV será más extendido, para así tener un cierto control sobre la contracción del tejido muscular del corazón. En general, las células cardíacas presentan bastante variabilidad entre si, por lo que se clasifican en grupos más pequeños atendiendo a sus características particulares. En este trabajo consideraremos algunos de los tipos más representativos de células cardíacas.

2.2.1. Fibras de Purkinje. Noble 1962

El primer modelo que encontramos basado en el método de Hodgkin-Huxley para el caso de células cardíacas es el modelo de Noble en 1962 [16]. Este modelo describe el potencial de acción de las células de las fibras de Purkinje, pretendiendo mostrar las similitudes con el modelo presentado por Hodgkin y Huxley previamente. Por lo tanto será un modelo presentado en términos de corrientes iónicas, asi como conductancias iónicas, encontrando en este caso tres tipos de corrientes, una corriente entrante de sodio Na^+ , una corriente de salida de potasio K^+ , así como una corriente que denominaremos de fuga de cloro Cl^- que será extremadamente pequeña y que, por tanto, no la tendremos en cuenta. Todas las corrientes cumplen la relación lineal de corriente-potencial $g_x = \frac{I_x}{V_x}$, siendo g_x la conductancia, I_x la corriente iónica y V_x el potencial de acción.

Vamos a comenzar describiendo la corriente de potasio: en este caso es de utilidad suponer que los iones de potasio pueden desplazarse por dos tipos de canal dentro de la membrana. En uno de ellos, que denotaremos K_1 , la conductancia g_{K_1} se supone que será un función instantánea del potencial de membrana que depende del potencial de acción V_m , de tal manera que esta conductancia disminuye cuando la membrana de despolariza; en el caso del otro canal K_2 , la conductancia g_{K_2} será una función del tiempo (cuya forma es similar a la del modelo de Hodgkin-Huxley). Por lo tanto, las conductancias de estos canales verificarán las siguientes expresiones:

$$g_{K_1} = 1.2 \cdot \exp[(-V_m - 90)/50] + 0.015 \cdot \exp[(V_m + 90)/60], \qquad (2.12)$$

$$g_{K_2} = 1,2n^4, (2.13)$$

siendo n una variable de compuerta que verifica que,

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n, \qquad (2.14)$$

$$\alpha_n = \frac{0,0001(-V_m - 50)}{\exp[(-V_m - 50)/10] - 1},$$
(2.15)

$$\beta_n = 0.002 \exp[(-V_m - 90)/80].$$
 (2.16)

El potencial de acción en equilibro para el potasio V_K , será de -100 mV, por lo tanto la corriente para el potasio, teniendo en cuenta que verifica la relación I-V, vendrá dada por la siguiente expresión,

$$I_K = (g_{K_1} + g_{K_2})(V_m + 100). (2.17)$$

En el caso de la corriente de sodio, Hodgkin y Huxley suponen en su modelo que la conductancia del sodio g_{Na} viene determinada por dos variables m y h, (que se comportan de manera similar a n que vemos en la ecuación 2.14). En el modelo de Noble, la conductancia para el sodio satisface la siguiente ecuación

$$g_{Na} = 400m^3h + 0.14. (2.18)$$

Y como comentabamos anteriormente, las variables m y h se comportan de manera muy similar a la variable n, luego verificarán expresiones análogas, de tal manera que:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1-m) - \beta_m m, \qquad (2.19)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1-h) - \beta_h h. \qquad (2.20)$$

Las funciones $\alpha_m, \alpha_h, \beta_m, \beta_h$ serán funciones que dependen del potencial de acción V_m , y verificarán las siguientes expresiones,

$$\alpha_h = 0.17 \exp[(-V_m - 90)/20], \qquad (2.21)$$

$$\beta_h = \left[\exp\left(\frac{-V_m - 42}{10}\right) + 1 \right]^{-1}, \qquad (2.22)$$

$$\alpha_m = \frac{0,1(-V_m - 48)}{\exp[(-V_m - 48)/15] - 1},$$
(2.23)

$$\beta_m = \frac{0.12(V_m + 8)}{\exp[(V_m + 8)/5] - 1}.$$
(2.24)

Por lo tanto, al igual que en el caso de la corriente del potasio, se verifica la relación I-V. Además, dado que el potencial de acción en equilibrio para el sodio es $V_{Na} = 40 mV$, la corriente asociada al sodio I_{Na} seguirá la siguiente expresión,

$$I_{Na} = (400m^3h + 0.14)(V_m - 40).$$
(2.25)



Figura 2.2: Resultados obtenidos con el modelo de Noble de 1962: evolución temporal de las compuertas m, n, h y del potencial de acción.

Por lo tanto, la corriente total de la membrana vendrá dada por la siguiente expresión,

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K,$$
 (2.26)

donde C_m es la capacitancia de la membrana celular, que en el modelo de Noble de 1962 toma el valor de $12\mu F$.

En las figuras 2.2 y 2.3 se pueden ver algunos resultados que se obtienen cuando se resulven las ecuaciones de Hodgkin-Huxley (2.26) con este modelo. En los cálculos, no estamos considerando ninguna corriente externa aplicada ($I_m = 0$). Para resolver numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales que resulta, se ha utilizado un método apropiado para problemas rígidos (conviene hacerlo, dadas las características de las soluciones). En particular, se ha utilizado el integrador de Matlab **ode15s**.

En la figura 2.2 se puede apreciar el comportamiento oscilatorio del potencial de acción y la evolución temporal de las compuertas; éstas representan probabilidades de transición entre estados y,por tanto, toman valores entre 0 y 1 como se puede apreciar en la figura. Es interesante también mostrar de forma comparativa el potencial de acción y las corrientes de sodio y potasio; esta comparación se muestra en la figura 2.3. Como se puede apreciar, el pico inicial del potencial de acción es causado por la fase inicial de la corriente de sodio (de entrada, como se puede apreciar en la figura). La corriente de potasio (que es de salida) actúa con posterioridad y es la responsable de repolarizar la membrana (volver a valores negativos elevados del potencial d acción) como también se ve en la figura. Esta acción combinada se expresa frecuentemente en la literatura como que "la corriente de sodio despolariza, mientras que la corriente de potasio



Figura 2.3: Resultados obtenidos con el modelo de Noble de 1962: evolución temporal del potencial de acción y de las corrientes de sodio (I_{Na}) y potasio (I_K) .

repolariza".

2.2.2. Modelo mejorado para fibras de Purkinje. Noble 1975

En 1975 McAllister, Noble y Tsien presentan un modelo mejorado para el estudio del potencial de acción de las células de las fibras de Purkinje. Este modelo es bastante más complejo que el modelo anterior, ya que contará con la presencia de muchas más variables: tendrá nueve corrientes iónicas y nueve variables de compuerta. Por completitud, damos las ecuaciones asociadas a este modelo aunque no presentaremos resultados computacionales del mismo.

En este modelo, hay dos corrientes iónicas de entrada I_{Na} e I_{si} ; esta última será una corriente de entrada lenta vinculada principalmente a iones de calcio. En el caso de la corriente de sodio, se parece bastante a la planteada en el modelo de Hodgkin-Huxley, y la expresión para representarla sería la siguiente:

$$I_{Na} = g_{Na}m^{3}h(V_{m} - V_{Na}), (2.27)$$

donde, como en los casos anteriores m y h serán variables de activación e desactivación, además tomaremos el potencial en equilibrio del sodio $V_{Na} = 40$ mV. La corriente de entrada I_{si} como habíamos mencionado antes es más lenta que la corriente del sodio (debido a los iones Ca²⁺ que transporta) de tal manera que la corriente verificará la siguiente expresión,

$$I_{si} = (0.8df + 0.04d')(V_m - V_{si}), \qquad (2.28)$$

donde $V_{si} = 70$ mV. La variable de activación d y la variable de desactivación f dependen ambas del tiempo, mientras que d' dependerá del potencial de acción, de tal manera que,

$$d' = \frac{1}{1 + \exp(-0.15(V_m + 40))}.$$
(2.29)

En este modelo tendremos 3 corrientes de salida asociadas al potasio y todas ellas dependerán del tiempo. Éstas serán I_{K_2} , I_{x_1} y, I_{x_2} . Además a la corriente I_{K_2} la denominaremos corriente de marcapasos, ya que su principal función será iniciar el potencial de acción de manera periódica, y verificará la siguiente expresión,

$$I_{K_2} = 2,8I_{K_2}s,\tag{2.30}$$

donde,

$$\bar{I}_{K_2} = \frac{\exp(0.04(V_m + 110)) - 1}{\exp(0.08(V_m + 60)) + \exp(0.04(V_m + 60))}.$$
(2.31)

A continuación, presentamos las corrientes I_{x_1} e I_{x_2} , que denominaremos corrientes de meseta, y verifican las siguientes expresiones,

$$I_{x_1} = 1,2x_1 \frac{\exp(0,04(V_m + 95)) - 1}{\exp(0,04(V_m + 45))},$$
(2.32)

$$I_{x_2} = x_2(25 + 0.385V_m). (2.33)$$

Encontramos tambien en este modelo una corriente de salida que transportará los iones de cloro Cl^- y cuya expresión vendrá definida de la siguiente manera,

$$I_{Cl} = 2,5qr(V_m - V_{Cl}), (2.34)$$

donde q y r serán variables de activación y desactivación, y además el potencial de acción en equilibrio del cloro será V_{Cl} = -70 mV.

Para finalizar, habrá diferentes corrientes de fuga, que no dependerán del tiempo. En primer lugar, tendremos una corriente de salida de iones K^+ , que verifica la siguiente expression,

$$I_{K_1} = \bar{I}_{K_2} + 0.2 \frac{V_m + 30}{1 - \exp(-0.04(V_m + 30))}.$$
(2.35)

Tendremos a su vez, una corriente de entrada de sodio Na^+ descrita por

$$I_{Na,b} = 0.105(V_m - 40), (2.36)$$

y para finalizar, una corriente de cloro cuya expresión será la siguiente,

$$I_{Cl,b} = 0.01(V_m + 70). (2.37)$$

Como mencionábamos al principio de esta sección, en este modelo, tendremos nueve variables de compuerta que serán $m, d, s, x_1, x_2, h, f, q \ge r$. Todas ellas satisfacen la siguiente expresión,

$$\frac{dw}{dt} = \alpha_w (1 - w) - \beta_w w, \qquad (2.38)$$

es decir, la misma que veíamos para las variables en el modelo de Noble de 1962. Para describir las variables α_w y β_w , se puede ver que verifican las siguiente expresión que presentamos de manera generalizada,

$$\frac{C_1 \exp\left(\frac{V_m - V_0}{C_2}\right) + C_3(V_m - V_0)}{1 + C_4 \exp\left(\frac{V_m - V_0}{C_5}\right)},$$
(2.39)

donde las constantes para cada uno los casos las podemos encontrar en la tabla 2.1.

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	V_0
α_m	0	-	1	-1	-10	-47
β_m	40	-17.86	0	0	-	-72
α_h	0.0085	-5.43	0	0	-	-71
β_h	2.5	∞	0	1	-12.2	-10
α_d	0	-	0.002	-1	-10	-40
β_d	0.02	-11.26	0	0	-	-40
α_f	0.000987	-25	0	0	-	-60
β_f	1	∞	0	1	-11.49	-26
α_q	0	-	0.008	-1	-10	0
β_q	0.08	-11.26	0	0	-	0
α_r	0.00018	-25	0	0	-	-80
β_r	0.02	∞	0	1	-11.49	-26
α_s	0	-	0.001	-1	-5	-52
β_s	$5,0 \times 10^{-5}$	-14.93	0	0	-	-52
α_{x_1}	0.0005	12.1	0	1	17.5	-50
β_{x_1}	0.0013	-16.67	0	1	-25	-20
α_{x_2}	$1,27 \times 10^{-4}$	∞	0	1	-5	-19
β_{x_2}	0.0003	-16.67	0	1	-25	-20

Tabla 2.1: Valores contantes del modelo mejorado de Noble 1975.

2.2.3. Células sinoariculares. Yanagihara y colaboradores 1980

En esta sección estudiaremos un modelo propuesto en 1980 para las células del nodo sinoauricular [18], cuya función principal será hacer de marcapasos para el corazón.

Una de las principales características del potencial de acción de estas células, es que no tienen potencial de reposo, es decir que son regulares y espontáneos. En este caso la corriente de despolarización será transportada por una corriente de iones de tipo Ca^{2+} , luego la despolarización en la fase inicial vendrá dada por el incremento de la conductancia de estos iones. Cabe destacar que a diferencia de otras células cardíacas, la corriente de Ca^{2+} será lenta, luego la despolarización también lo será. En este tipo de células, la repolarización se produce cuando disminuye la conductancia del canal de Ca^{2+} , y aumenta la de potasio K^+ , además contaremos con una corriente lenta de entrada de sodio Na^+ . Por lo tanto cuando la despolarización alcanza aproximadamente $-40 \, mV$, se genera un nuevo potencial de acción.

Es en el año 1980 cuando Yanagihara y colaboradores proponen un modelo (lo denotaremos modelo YNI) para estudiar el potencial de acción de este tipo de células, basandose al igual que los modelos anteriores, en el modelo de Hodgkin-Huxley. En este caso, nos encontramos con cuatro corrientes iónicas que dependerán del tiempo: una corriente de entrada de sodio I_{Na} , la corriente de potasio I_K , una corriente de entrada lenta I_s y una corriente de entrada que vendrá activada por un proceso de hiperpolarización I_h . Para finalizar tendremos una corriente que llamaremos de fuga, esta es independiente del tiempo I_l . Con estas observaciones obtenemos la expresión de conservación de corriente en la membrana:

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_l + I_s + I_h = I_{ex}, \qquad (2.40)$$

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	V_0
α_m	0	-	1	-1	-10	-37
β_m	40	-17.8	0	0	-	-62
α_h	$1,209 \times 10^{-3}$	-6.53	0	0	-	-20
β_h	1	∞	0	1	-10	-30
β_p	0	-	$-2,25 \times 10^{-4}$	-1	13.3	-40
β_d	0	-	$-4,21 \times 10^{-3}$	-1	2.5	5
α_f	0	-	$-3,55 \times 10^{-4}$	-1	5.633	-20

Tabla 2.2: Valores constantes en el modelo de YNI.

donde I_{ex} representa la corriente externa aplicada y cada una de las corrientes verifica las expresiones,

$$I_{Na} = 0.5m^3h(V_m - 30), (2.41)$$

$$I_K = 0.7p \frac{\exp(0.0277(V_m + 90)) - 1}{\exp(0.0277(V_m + 40))},$$
(2.42)

$$I_l = 0.8 \left(1 - \exp\left(-\frac{V_m + 60}{20}\right) \right),$$
 (2.43)

$$I_s = 12,5(0,95d+0,05)(0,95f+0,05)\left(\exp\left(\frac{V_m-10}{15}\right)-1\right),$$
(2.44)

$$I_h = 0.4q(V_m + 45). (2.45)$$

En el caso de las variables de compuerta α y β , algunas tendrán expresiones bastante específicas y otras seguirán la forma de la ecuación 2.39. En este último caso, los valores de los parámetros vienen dados en la tabla 2.2. Las variables de compuerta m, h, p, d, f, q verifican la ecuación 2.38, y vemos a continuación las expresiones que no encajan con la ecuación 2.39,

$$\alpha_p = 9 \times 10^{-3} \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 3.8}{9.71}\right)} + 6 \times 10^{-4}, \qquad (2.46)$$

$$\alpha_q = 3.4 \times 10^{-4} \frac{V_m + 100}{\exp\left(\frac{V_m + 100}{4.4}\right) - 1} + 4.95 \times 10^{-5}, \qquad (2.47)$$

$$\beta_q = 5 \times 10^{-4} \frac{V_m + 40}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 40}{6}\right)} + 8,45 \times 10^{-5}, \qquad (2.48)$$

$$\alpha_d = 1.045 \times 10^{-2} \frac{V_m + 35}{1 - \exp\left(-\frac{V_m + 35}{2.5}\right)} + 3.125 \times 10^{-2} \frac{V_m}{1 - \exp\left(-\frac{V_m}{4.8}\right)}, \qquad (2.49)$$

$$\beta_f = 9,44 \times 10^{-4} \frac{V_m + 60}{1 + \exp\left(-\frac{V_m + 29,5}{4,16}\right)}.$$
(2.50)

En las Figuras 2.4, 2.5 vemos un ejemplo del potencial de acción y las corrientes asociadas a este modelo de células sinoauriculares.



Figura 2.4: Resultados obtenidos con el modelo YNI: evolución temporal del potencial de acción y compuertas de los canales implicados.



Figura 2.5: Resultados obtenidos con el modelo YNI: evolución temporal de las corrientes que participan en el modelo.

2.2.4. Células ventriculares miocárdicas. Beeler-Reuter 1977

En esta sección estudiaremos los modelos para el comportamiento de las células ventriculares miocárdicas, que como en los casos anteriores se basará en los modelos de Hodgkin-Huxley. No todas las corrientes iónicas de las fibras de Purkinje están presentes en el tejido ventricular, por tanto este modelo es más simple que el visto en la sección 2.2.2. La principal novedad del modelo de Beeler-Reuter es la representación de la corriente intracelular de calcio. En el modelo de Beeler-Reuter sólo encontraremos cuatro corrientes: dos corrientes de entrada, y dos de salida, siendo una independiente del tiempo y la otra dependiente de éste.

Para comenzar tenemos la corriente de sodio Na^+ cuya expresión en este modelo viene dada de la siguiente forma:

$$I_{Na} = (4m^3hj + 0.003)(V_m - 50), \qquad (2.51)$$

que como podemos observar tendrá tres variables de compuerta $m, h \neq j$, esta ultima variable se incluyó ya que el proceso inactivación era mucho más rápido que el proceso de reactivación, por lo que no era sufiente con la variable h. De tal manera que así la corriente de sodio Na^+ , será activada por la variable m, inactivada por la variable h, y reactivada por la variable j.

En el caso de la corriente de potasio K^+ tendrá dos componentes de tal manera que,

$$I_{K} = 1,4 \frac{\exp(0,04(V_{m}+85)) - 1}{\exp(0,08(V_{m}+53)) + \exp(0,04(V_{m}+53))} + 0,07 \frac{V_{m}+23}{1 - \exp(-0,04(V_{m}+23))} (2.52)$$

$$I_{x} = 0,8x \frac{\exp(0,04(V_{m}+77)) - 1}{\exp(0,04(V_{m}+35))}.$$
(2.53)

En este modelo, la corriente de potasio K^+ que se utiliza de marcapasos en otros modelos, no está presente en el tejido del miocardio.

En el modelo de Beeler-Router, la corriente de entrada de Ca^{2+} es lenta, y viene dada por la siguiente expresión,

$$I_s = 0.09 f d(V_m + 82.3 + 13.0287 \ln[Ca]_i), \qquad (2.54)$$

de tal manera que la corriente se activa con la variable de compuerta d y se desactiva con la variable f. Además como la corriente en I_s depende de Ca^{2+} , la variación de la concentración se expresa de la siguiente manera,

$$\frac{dc}{dt} = 0.07(1-c) - I_s, \tag{2.55}$$

donde $c = 10^7 [Ca]_i$.

En este modelo las variables de compuerta verifican la expresión dada por la ecuación (2.38), donde las constantes α y β vendrán dadas por la expresión (2.39), y los valores dados en la Tabla 2.3.

En la Figura 2.7 vemos un primer ejemplo del potencial de acción asociado a este modelo de células ventriculares. Se ha considerado un estímulo (corriente externa) de amplitud $I_{ex} = 0.5 \,\mu A/mm^2$ que se aplica en $t = 20 \,ms$ y dura $1 \,ms$ (en este tipo de células se requiere un estímulo para iniciar el potencial de acción, a diferencia de lo que ocurre con las células de

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	V_0
α_m	0	-	1	-1	-10	-47
β_m	40	-17.8	0	0	-	-72
α_h	0.126	-4	0	0	-	-77
β_h	1.7	∞	0	1	-12.2	-22.5
α_j	0.055	-4	0	1	-5	-78
β_j	0.3	∞	0	1	-10	-32
α_d	0.095	-100	0	1	-13.9	5
β_d	0.07	-58.5	0	1	20	-44
α_f	0.012	-125	0	1	6.67	-28
β_f	0.0065	-50	0	1	-5	-30
α_x	0.0005	12	0	1	17.5	-50
β_x	0.0013	-16.67	0	1	-25	-20

Tabla 2.3: Valores constantes en el modelo de Beeler-Reuter

Purkinje). Como en los casos anteriores, para la resolución numérica de los sistemas de ecuaciones diferenciales (involucra 8 EDOs en este modelo) se ha optado por el solver de Matlab **ode15s**, adecuado para sistemas rígidos.

Es interesante estudiar cómo varía la forma del potencial de acción en función del estímulo. Por ejemplo, si se considera un estímulo de duración 5 veces superior al anteriormente considerado, el pico inicial del potencial es mucho más pronunciado como se puede apreciar en la Figura 2.8. Otro aspecto a analizar es la posibilidad de generar patrones de oscilación del potencial de acción: este estudio fue abordado en el artículo de Beeler y Reuter motivado por el hecho de que, bajo determinadas condiciones experimentales, se observaban oscilaciones en el potencial de acción de las células ventriculares aunque no hay exista el mecanismo marcapasos presente en las células de Purkinje.

Efectivamente, con el modelo de Beeler y Reuter es posible generar patrones de oscilación cuando se considera la aplicación de forma constante de corrientes externas de pequeña amplitud. Esto puede verse en las Figuras 2.9 y 2.10. En la primera figura, se ha considerado un estímulo externo constante de amplitud $I_{ex}^1 = 0,021 \,\mu A/mm^2$. Como se puede apreciar, se genera un patrón de oscilación donde se mantiene la amplitud del potencial. Cuando se aumenta ligeramente el estímulo $(I_{ex}^1 = 0,027 \,\mu A/mm^2)$, ese patrón de oscilación muestra una amplitud decreciente del potencial.

2.2.5. Otros modelos

Los modelos discutidos anteriormente son los considerados como referencias originales para describir el potencial de acción de las distintas células cardíacas para los que se aplican. Por supuesto, han surgido bastantes más modelos con posterioridad a los mismos, la gran mayoría de ellos mucho más sofisticados e involucrando un número creciente de corrientes (y, por tanto, de ecuaciones diferenciales a resolver). Conviene mencionar los modelos de Luo y Rudy [13], [14] para células ventriculares y posteriores mejoras de los mismos, que se han convertido en los modelos más utilizados para la modelización de este tipo de células.



Figura 2.6: Resultados obtenidos con el modelo de Beeler y Reuter de 1977: evolución temporal del potencial de acción, estímulo aplicado y compuertas de los canales de sodio y calcio. Se ha considerado una $I_{ex} = 0.5 \,\mu A/mm^2$ que se aplica en $t = 20 \, ms$ y dura $1 \, ms$.



Figura 2.7: Resultados obtenidos con el modelo de Beeler y Reuter de 1977: evolución temporal de las corrientes que intervienen en el modelo.



Figura 2.8: Resultados obtenidos con el modelo de Beeler y Reuter de 1977: evolución temporal del potencial de acción, estímulo aplicado y compuertas de los canales de sodio y calcio. Se ha considerado una $I_{ex} = 0.5 \,\mu A/mm^2$ que se aplica en $t = 20 \, ms$ y dura $5 \, ms$.



Figura 2.9: Resultados obtenidos con el modelo de Beeler y Reuter de 1977: evolución temporal del potencial de acción, estímulo aplicado y compuertas de los canales de sodio y calcio. Se ha considerado una $I_{ex} = 0.021 \, \mu A/mm^2$ constante.



Figura 2.10: Resultados obtenidos con el modelo de Beeler y Reuter de 1977: evolución temporal del potencial de acción, estímulo aplicado y compuertas de los canales de sodio y calcio. Se ha considerado una $I_{ex} = 0.027 \, \mu A/mm^2$ constante.

Capítulo 3

Modelización del efecto de fármacos en células cardíacas

Las arritmias son uno de los problemas de salud más frecuentes en la población adulta. Los fármacos antiarrítmicos (FA) son un grupo muy amplio de sustancias que, junto con la implantación de marcapasos, la realización de ablaciones, cardioversiones o desfibrilaciones, son uno de los elementos clave de la terapéutica antiarrítmica actual. La clasificación más utilizada de los FA es la realizada en el año 1984 por Vaughan Williams [17]. Según esta clasificación, se agrupan en 4 clases:

- 1. Clase I: FA que inhiben la corriente de sodio. Algunos ejemplos de estos fármacos son: Procainamida(clase IA), Lidocaína (clase IB) y Propafenona (clase IC). La Figura 3.1 muestra gráficamente el efecto de algunos de estos fármacos sobre el potencial de acción de la célula cardíaca. Las fases del potencial de acción indicadas en la figura corresponden a: a) fase de despolarización del potencial de membrana (Fase 0) que es consecuencia del flujo rápido de iones de sodio al interior celular tras la apertura del canal; b) fase de inactivación del canal (Fase 1, Fase 2, principios de la Fase 3); c) fase de repolarización de la membrana celular (Fase 3, Fase 4) consecuencia del cierre de los canales de sodio. Los FA de clases IA y IC actúan sobre los estados de activación e inactivación del canal de sodio, mientras que los fármacos de clase IB sólo actúan sobre el estado de inactivación. El efecto de bloqueo del canal de sodio más fuerte se obtiene con los FA de clase IC (esto se observa principalmente en la Fase 0), mientras que los FA de clase IA son los tienen mayor efecto tienen sobre el periodo refractario (la anchura del potencial de acción).
- 2. Clase II: FA que actúan bloqueando receptores β -adrenérgicos (betabloqueantes). Estos fármacos bloquean muchos efectos de la adrenalina en el cuerpo, en particular el estimulante sobre el corazón. Algunos ejemplos: Propranolol y Metoprolol.
- 3. Clase III: FA que ejercen su efecto prolongando la duración del potencial de acción cardíaco (bloquean los canales de potasio). Algunos ejemplos: Amiodarona, Sotalol y Azimilida.
- 4. Clase IV: FA bloqueantes de canales de calcio tipo L. Algunos ejemplos: Verapamilo y Diltiazem.



Figura 3.1: Representación del efecto de fármacos típicos de Clase I (que bloquean el canal de sodio) sobre el potencial de acción de la célula.

3.1. Modelización mediante el bloqueo de la conductancia del canal iónico

Una forma simple de modelizar el efecto de fármacos en células cardíacas es incorporando un factor de bloqueo b (0 < b < 1) en la conductancia del canal. Este factor de bloqueo (que representa la fracción de canales bloqueados por el fármaco) debe depender de la afinidad específica del fármaco por el canal que se está considerando y de la concentración del fármaco. Se define como

$$b = 1 - \frac{1}{1 + \left(\frac{[FA]}{[IC_{50}]}\right)^n}.$$
(3.1)

En la ecuación anterior, [FA] es la concentración de fármaco. La afinidad del fármaco por el canal iónico se estima experimentalmentalmente y vienen expresados en la ecuación por $[IC_{50}]$ (corresponde a la concentración del fármaco para la cuál se obtiene un bloqueo del 50 % de la corriente iónica que fluye a través del canal) y el coeficiente n (que, de forma aproximada, representa el número de moléculas de fármaco necesarias para bloquear el canal).

3.2. Modelización mediante modelos de Markov

Una forma alternativa y más precisa de modelizar el efecto de fármacos, es utilizar modelos de Markov para canales iónicos que incorporen estados bloqueados por el efecto del fármaco. Veamos en primer lugar en qué consisten los modelos de Markov.

3.2.1. Modelos de Markov para canales iónicos

El modelo de Hodgkin-Huxley [10] para las conductancias de los canales iónicos es de tipo fenomenológico (se obtiene a partir de conductancias experimentales) y, por tanto, no refleja los detalles de la estructura de los canales. Los modelos que reproducen mejor las características intrínsecas de los canales son los denominados modelos de Markov. Antes de explicar en qué consisten estos modelos, es interesante conocer los componentes de un canal iónico (cada uno tiene una tarea específica asignada):

- Un filtro selectivo, cuya tarea principal como su nombre indica es permitir la circulación de un determinado ion.
- Un poro formado por agua, que será el canal por el que pasan los iones.
- Un sensor para el voltaje, que como su nombre indica podrá detectar los distintos cambios en el voltaje dentro del canal.
- Una compuerta, cuya función será abrirse o cerrarse para permitir el paso de iones (son las compuertas descritas por Hodgkin y Huxley).
- Un receptor, cuya función será controlar cuando se activa y desactiva el canal.

Se demostró que la corriente de iones pasa por un único canal iónico y ésta cambia de acuerdo a transiciones aleatorias, de tal manera que dichas transiciones realmente serán dos estados del canal; es decir, circulación de iones o no circulación de éstos.

Sin embargo, esto puede presentar algunos problemas, es por eso que se comienzan a utilizar los procesos de Markov, ya que los cambios que se producen en los canales de iónes verifican la propiedad de Markov: para cualquier instante de tiempo s > t > 0, la distribución del proceso en el instante s, sabiendo lo que sucede hasta el instante t, dependerá sólo del estado en el momento t.

Vamos a denotar como I(t) la corriente en un canal, de tal manera que éste depende de los estados del canal, además para cada uno de los posibles estados que denotamos como s, la corriente I_s , sólo podrá tomar dos valores, 0 ó I_{max} , dado V_m fijo.

Como hemos dicho, el proceso del canal sigue un modelo de Markov continuo, es por eso que podemos conocer una expresión para la probabilidad $p_s(t)$ de encontrarse en un determinado estado s,

$$\frac{dp_s(t)}{dt} = \sum_{j,j\neq s}^{N} [k_{js} \cdot p_j(t)] - p_s(t) \cdot \sum_{j,j\neq s}^{N} k_{sj},$$
(3.2)

de tal manera que k_{sj} indica la probabilidad de salir del estado s para pasar al estado j.

Sabemos que la corriente de iones de un canal que habíamos denotado como I(t), será una variable aleatoria, por lo tanto la corriente media vendrá dada por la siguiente expresión:

$$I(t) = \sum_{s}^{N} p_{s}(t)I_{s} = I_{canal}.$$
(3.3)

Utilizando la ley de los grandes números podemos calcular la corriente para la membrana, de tal manera que:

$$I_{membrana}(t) = \#\{canales\} \cdot I_{canal}(V_m), \qquad (3.4)$$

y ahora utilizando la ecuación 3.3 obtenemos lo siguiente:

$$I_{canal}(V_m) = \sum_{s}^{N} p_s(t) I_s = I_{max}(V_m) \sum_{s}^{N} p_s(t) = g_x(V_m - V_x) \sum_{k}^{N} p_k(t), \qquad (3.5)$$

de tal manera que k denota los distintos estados, g al igual que antes representa la conductancia para el canal y V, denota el potencial de acción en equilibrio.

Ahora agrupando algunas de las ecuaciones vistas anteriormente, obtenemos lo siguiente:

$$I_{membrana}(t) = \#\{canales\}p_0(t)g_x(V_m - V_x),\tag{3.6}$$

de tal manera que $p_0(t)$ es la probabilidad de que el canal esté abierto en el momento t.

A continuación denotando la cantidad de canales en estado abierto como, $P_0(t) = \#\{canales\}p_0(t)$, uniendo lo visto obtenemos que:

$$I_{membrana}(t) = g_x P_0(t) (V_m - V_x).$$
(3.7)

Como bien podemos observar, hay una gran similitud entre las expresiones finales del modelo propuesto por Hodgkin y Huxley, y el modelo de Markov, incluso en algunas situaciones serán iguales, sin embargo el proceso de modelización de eéstos es distinto.

El modelo de Hodgkin-Huxley, como comentamos en el capítulo anterior, se obtiene mediante curvas experimentales, mientras que el modelo de Markov lo hace a partir de componentes de un modelo basado en la descripción estadística de la estructura del canal. Es por esto que los modelos de Markov modelizan con más exactitud el comportamiento de los canales de iónes.

Ejemplos de estos modelos para el canal de sodio pueden observarse en la Figura 3.2. Esta figura (extraída del reciente artículo [1]) recoge modelos de Markov para el canal de sodio que pueden encontrarse en la literatura. Precisamente y como un primer ejemplo de cálculo de corrientes utilizando modelos de Markov, veamos a continuación cómo plantear y resolver las ecuaciones asociadas al modelo de Clancy y Rudy (figura 3.2 E) que se describe en la referencia [3].



Figura 3.2: Distintos modelos de Markov propuestos en la literatura para el canal cardíaco de sodio (representado en la figura superior). La figura está obtenida del artículo [1].

3.2.2. Obtención de la corriente de sodio utilizando el modelo de Clancy y Rudy de 2002

El sistema de EDOs asociado a este modelo de Markov es el siguiente:

$$\frac{dIC_3}{dt} = \beta_{11}IC_2 + C_3\beta_3 - (\alpha_3 + \alpha_{11})IC_3,
\frac{dIC_2}{dt} = \alpha_{11}IC_3 + \beta_{12}IF + \beta_3C_2 - (\beta_{11} + \alpha_{12} + \alpha_3)IC_2,
\frac{dIF}{dt} = \alpha_{12}IC_2 + \beta_4IM_1 + \beta_3C_1 + \alpha_2O - (\beta_{12} + \alpha_4 + \alpha_3 + \beta_2)IF,
\frac{dIM_1}{dt} = \alpha_4IF + \beta_5IM_2 - (\beta_4 + \alpha_5)IM_1,
\frac{dIM_2}{dt} = \alpha_5IM_1 - \beta_5IM_2,$$
(3.8)
$$\frac{dC_3}{dt} = \alpha_3IC_3 + \beta_{11}C_2 - (\beta_3 + \alpha_{11})C_3,
\frac{dC_2}{dt} = \alpha_{11}C_3 + \beta_{12}C_1 + \alpha_3IC_2 - (\beta_{11} + \alpha_{12} + \beta_3)C_2,
\frac{dC_1}{dt} = \alpha_{12}C_2 + \beta_{13}O + \alpha_3IF - (\beta_{12} + \alpha_{13} + \beta_3)C_1,
\frac{dO}{dt} = \alpha_{13}C_1 + \beta_2IF - (\beta_{13} + \alpha_2)O.$$

O representa el estado en el que el canal está abierto (*open*) y es el que aparecerá en la expresión de la corriente como veremos a continuación. Los parámetros de transición del modelo, vienen dados por las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned} \alpha_{11} &= 3,802/(0,1027e^{(-V/17)} + 0,20e^{(-V/150)}), \\ \alpha_{12} &= 3,802/(0,1027e^{(-V/15)} + 0,23e^{(-V/150)}), \\ \alpha_{13} &= 3,802/(0,1027e^{(-V/12)} + 0,25e^{(-V/150)}), \\ \beta_{11} &= 0,1917e^{(-V/20,3)}, \\ \beta_{12} &= 0,20e^{(-(V-5)/20,3)}, \\ \beta_{13} &= 0,22e^{((-V-10)/20,3)}, \\ \alpha_{2} &= 9,178e^{(V/29,68))}, \ \beta_{2} &= (\alpha_{13}\alpha_{2}\alpha_{3})/(\beta_{13}\beta_{3}), \\ \alpha_{3} &= 3,739910^{-7}e^{(-V/7,7)}, \ \beta_{3} &= 0,0084 + 0,00002V, \\ \alpha_{4} &= \alpha_{2}/100, \ \beta_{4} &= \alpha_{3}, \\ \alpha_{5} &= \alpha_{2}/(9,5 \cdot 10^{4}), \ \beta_{5} &= \alpha_{3}/50. \end{aligned}$$

La corriente de sodio vendrá dada por

$$I_{Na} = g_{Na}O(V - V_{Na}), (3.10)$$

siendo g_{Na} la conductancia máxima de la corriente de sodio, O la variable que representa el estado abierto en el sistema de EDOs (3.8) y V_{Na} el potencial de membrana de equilibrio del



Figura 3.3: Izquierda: Corriente de sodio que se obtiene con el modelo (3.8) para distintos diferentes potenciales. Derecha: Evolución de los estados del modelo de Markov para uno de los potenciales considerados (V = -30 mV)

sodio. Tomaremos un valor de 60mV para V_{Na} , que es un valor habitual en la literatura. Tomaremos la conductancia (g_{Na}) normalizada a 1 por simplicidad. La figura 3.3 muestra la corriente de sodio que se obtiene con el modelo (3.8). Se han considerado diferentes potenciales para comparar. Como estado inicial para resolver el sistema de EDOs, se ha tomado el correspondiente al estado estacionario que hemos calculado, en este caso, numéricamente dejando evolucionar el sistema a tiempos muy grandes. En secciones posteriores veremos cómo obtener analíticamente este estado estacionario para modelos de Markov para el canal de potasio. De los resultados de la figura observamos que, en todos los casos, el pico de las corrientes tiene lugar en los dos primeros milisegundos para luego decaer. En la figura también se muestra la evolución de los estados del modelo de Markov para uno de los potenciales considerados (V = -30 mV).

3.2.3. Incorporación del efecto de fármacos en modelos de Markov

La idea que se sigue para modelizar el efecto de fármacos es que todos los estados del modelo de Markov en los que se piensa que el fármaco puede ligarse al canal, incluyen una representación adicional para el estado bloqueado. Como ejemplo, si se asume que el fármaco puede bloquear un canal de sodio cuando se encuentra en el estado abierto y en el último estado inactivado, entonces se puede proponer el modelo de Markov modificado que se muestra en la figura 3.4 para describir la interacción fármaco-ión.

Como hemos mencionado anteriormente este tipo de modelos son más precisos que los que bloquean de la conductancia del canal iónico, ya que los primeros tienen una característica dinámica de la que carecen los segundos. Además, la aproximación basada en modelos de Markov permite describir (mediante los parámetros cinéticos) el ritmo de uso del fármaco, que



Figura 3.4: Ejemplo de modelo de Markov de Clancy y Rudy [4] para el canal de sodio que incluye la interacción con un fármaco que bloquea el canal cuando se encuentra en un estado abierto (O_{Na}) y en el último estado inactivado $(I2_{Na})$.



Figura 3.5: Ejemplo de modelo de Markov de Clancy y Rudy para la corriente de potasio I_{Kr}

es un factor muy importante a tener en cuenta para estudiar sus efectos.

3.3. Ejemplos de efecto de fármacos sobre la corriente I_{Kr}

Vamos a considerar la corriente de potasio rectificada tardía de activación rápida (I_{Kr} , para abreviar) y ejemplos del efecto de incorporación de fármacos utilizando: a) el bloqueo de la conductancia del canal y b) modificación del modelo de Markov del canal. La corriente de potasio rectificada tardía es de especial importancia porque su bloqueo selectivo parece ser el único clínicamente probado que puede suprimir de forma eficiente la fibrilación auricular. Además, parece tener una función relevante en el denominado síndrome QT largo, que es una de las causas de la muerte súbita por problemas cardíacos.

Para la modelización de la corriente vamos a utilizar el modelo de Markov de la figura 3.5 de Clancy y Rudy [2]. El modelo incluye tres estados cerrados (C_3, C_2, C_1) , un estado abierto (O) y un estado inactivado (I). La transición entre los estados C_2 and C_1 es independiente del voltaje.

El sistema de EDOs asociado a este modelo de Markov es el siguiente:

$$\frac{dC_3}{dt} = \beta_4 C_2 - \alpha_4 C_3,
\frac{dC_2}{dt} = \beta_3 C_1 + \alpha_4 C_3 - (\alpha_3 + \beta_4) C_2,
\frac{dC_1}{dt} = \alpha_3 C_2 + \beta_1 O + \beta_5 I - (\beta_3 + 2\alpha_1) C_1,
\frac{dO}{dt} = \beta_2 I + \alpha_1 C_1 - (\alpha_2 + \beta_1) O,
\frac{dI}{dt} = \alpha_1 C_1 + \alpha_2 O - (\beta_2 + \beta_5) I.$$
(3.11)

Los parámetros de transición del modelo (algunos dependientes del voltaje) vienen dados por

$$\begin{aligned}
\alpha_1 &= p_1 e^{p_2(V-36)}, \ \beta_1 = p_3 e^{p_4 V}, \\
\alpha_2 &= p_7 e^{p_8 V}, \ \beta_2 = p_9 e^{p_{10}(V+25)}, \\
\alpha_3 &= p_5, \ \beta_3 = p_6, \\
\alpha_4 &= p_{11} e^{p_{12}(V-12)}, \ \beta_4 = p_{13} e^{p_{14} V}, \\
\beta_5 &= \frac{\beta_1 \beta_2}{\alpha_2},
\end{aligned}$$
(3.12)

donde

$$p_{1} = 0.0655, p_{2} = 0.05547153, p_{3} = 0.0029357, p_{4} = -0.02158, p_{5} = 2.172, p_{6} = 1.077, p_{7} = 0.6796, p_{8} = 0.000942, p_{9} = 0.4939, p_{10} = -0.02352, p_{11} = 0.0555, p_{12} = 0.05547153, p_{13} = 0.002357, p_{14} = -0.036588.$$

$$(3.13)$$

De manera análoga al caso resuelto anteriormente para la corriente del canal sodio, tendremos que la corriente de potasio vendrá dada por

$$I_{Kr} = g_{Kr}O(V - V_{Kr}), (3.14)$$

siendo g_{Kr} la conductancia máxima de esta corriente de potasio, O la variable que representa el estado abierto en el sistema de EDOs (3.11) y V_{Kr} el potencial de equilibrio del potasio.

En la figura 3.6 se puede observar cómo es la evolución de la corriente de potasio I_{Kr} para distintos potenciales que proporciona la resolución numérica del modelo de Markov de la figura 3.5. Hemos tomado un potencial de equilibrio del potasio $V_{Kr} = -94 \, mV$ y un valor de la conductancia (g_{Kr}) normalizado a 1.

Es interesante conocer cuál es el efecto sobre la corriente I_{Kr} de tres fármacos que se han utilizado o se utilizan en las terapias antiarrítmicas (Amiodarona y Dofetilida) y un fármaco que se utiliza para tratar trastornos severos gastrointestinales (Cisaprida). Estos fármacos actúan sobre el estado abierto del canal y para su modelización se obtienen resultados razonables considerando la reducción de la conductividad mediante el bloqueo del canal (es lo que vamos a utilizar en este ejemplo). Vamos a utilizar los datos de la Tabla 3.1, que ha sido extraída de [15]. Asumimos en los tres casos que n = 1 en la ecuación (3.1).

En la figura 3.7 se muestran los resultados obtenidos para la corriente I_{Kr} para distintos potenciales cuando se incluye la acción de bloqueo de los fármacos de la Tabla 3.1. Como se



Figura 3.6: Corriente de potasio rectificada tardía de activación rápida I_{Kr} para distintos potenciales que proporciona la resolución numérica del modelo de Markov de la Figura 3.5.

Nombre genérico del fármaco	$[IC_{50}](nM)$	Dosis recomendadas (nM)
Amiodarona	30	0,1-0,5
Dofetilida	5	0,4-2
Cisaprida	6,5	2,6-4,9

Tabla 3.1: Fármacos considerados en el ejemplo de modelización por bloqueo de conductancia para la corriente I_{Kr} . Se muestran los parámetros $[IC_{50}]$ para cada uno de ellos, asi como sus dosis recomendadas.

puede apreciar, de los tres fármacos en comparación, el efecto más importante se obtiene para la cisaprida (que, paradójicamente, no es un fármaco antirrítmico). Debido a esta interacción tan importante con la corriente I_{Kr} (que puede provocar importantes arritmias), la prescripción de este fármaco se aconseja sólo en los casos graves de trastornos gastrointestinales y cuando han fallado terapias alternativas.

Otro ejemplo vinculado con la corriente I_{Kr} es el estudio del efecto del sotalol utilizando, como punto de partida, el modelo de Markov de Fink de 2008 [9]. Este modelo puede verse en la figura 3.8 A. Igual que en el caso anterior el modelo incluye tres estados cerrados (C_3, C_2, C_1) , un estado abierto (O) y un estado inactivado (I).

El sistema de EDOs asociado a este problema es el siguiente:

$$\frac{dC_3}{dt} = \beta_4 C_2 - \alpha_4 C_3,
\frac{dC_2}{dt} = \beta_3 C_1 + \alpha_4 C_3 - (\alpha_3 + \beta_4) C_2,
\frac{dC_1}{dt} = \alpha_3 C_2 + \beta_1 O - (\beta_3 + \alpha_1) C_1,
\frac{dO}{dt} = \beta_2 I + \alpha_1 C_1 - (\alpha_2 + \beta_1) O,
\frac{dI}{dt} = \alpha_2 O - \beta_2 I.$$
(3.15)

Los parámetros de transición del modelo de Fink vienen dados por las siguientes expresiones,



Figura 3.7: Corriente de potasio rectificada tardía de activación rápida I_{Kr} para distintos potenciales que proporciona la resolución numérica del modelo de Markov de la Figura 3.5 y donde se considera la acción de bloqueo de los fármacos de la Tabla 3.1.



Figura 3.8: A) Modelo de Markov de Fink y colaboradores para la corriente de potasio I_{Kr} . B) Modelo de Markov modificado para incluir el efecto del fármaco Sotalol.

$$\alpha_{1} = \frac{T}{310} e^{p_{2}V - p_{1}}, \quad \beta_{1} = \frac{T}{310} e^{p_{4}V - p_{3}},
\alpha_{2} = \frac{T}{310} e^{p_{5}}, \quad \beta_{2} = \frac{T}{310} e^{p_{6}},
\alpha_{3} = \frac{T}{310} \left(\frac{5.4}{4}\right)^{0.4} e^{p_{8}V - p_{7}}, \quad \beta_{3} = \frac{T}{310} e^{p_{10}V - p_{9}},
\alpha_{4} = \frac{T}{310} e^{p_{12}V - p_{11}}, \quad \beta_{4} = \frac{T}{310} e^{p_{14}V - p_{13}},$$
(3.16)

siendo T = 293K la temperatura expresada en Kelvin y donde,

$$p_1 = 5,1198, p_2 = 0,0383, p_3 = 9,1843, p_4 = -0,0419, p_5 = -4,4718, p_6 = -3,3043, p_7 = 2,4261, p_8 = 0,0234, p_9 = 4,8546, p_{10} = -0,0328, p_{11} = 2,8828, p_{12} = 0,0118, p_{13} = 2,8093, p_{14} = -0,0633.$$
(3.17)

Por lo tanto, la corriente vendrá dada por la siguiente expresión,

$$I_{Kr} = g_{Kr}O(V - V_{Kr}), (3.18)$$

donde, como en casos anteriores, g_{K_r} es la conductancia máxima de la corriente de potasio (tomamos valor 1), O es la variable que representa el estado abierto en el sistema de EDOs (3.15), y V_{K_r} el potencial de equilibrio del potasio.

Para este modelo, es sencillo obtener de forma explícita el estado estacionario que utilizaremos para establecer las condiciones iniciales del sistema de EDOs. Veamos cómo proceder:

El sistema (3.15) se puede escribir en forma matricial como

$$\frac{d}{dt}\vec{x} = A\vec{x} \tag{3.19}$$

donde $\vec{x} = [C_3, C_2, C_1, O, I]^T$, $\sum x_i = 1$ y,

$$A = \begin{pmatrix} -\alpha_4 & \beta_4 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_4 & -\beta_4 - \alpha_3 & \beta_3 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_3 & -\beta_3 - \alpha_1 & \beta_1 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_1 & -\beta_1 - \alpha_2 & \beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_2 & -\beta_2 \end{pmatrix}$$
(3.20)

Como se ha de verificar que $C_1 + C_2 + C_3 + O + I = 1$, podemos eliminar una de las ecuaciones calculando, por ejemplo, el primer estado (C_3) a partir de los otros, de tal manera que $C_3 = 1 - C_2 - C_1 - O - I$. El sistema pasa entonces a tener la siguiente expresión,

$$\frac{d}{dt}\vec{y} = B\vec{y} + \vec{b}, \qquad (3.21)$$

donde, $\vec{y} = [C_2, C_1, O, I]^T$, $\vec{b} = [\alpha_4, 0, 0, 0]^T$, y,

$$B = \begin{pmatrix} -\beta_4 - \alpha_3 - \alpha_4 & -\alpha_4 + \beta_3 & -\alpha_4 & -\alpha_4 \\ \alpha_3 & -\beta_3 - \alpha_1 & \beta_1 & 0 \\ 0 & \alpha_1 & -\beta_1 - \alpha_2 & \beta_2 \\ 0 & 0 & \alpha_2 & -\beta_2 \end{pmatrix}$$
(3.22)

Ahora podemos utilizar operaciones elementales de fila para obtener el estado estacionario $(\frac{d}{dt}\vec{y}=0)$ del sistema (3.21). Obtenemos,

$$\begin{pmatrix} -\beta_4 - \alpha_3 - \alpha_4 & -\alpha_4 + \beta_3 & -\alpha_4 & -\alpha_4 & -\alpha_4 \\ \alpha_3 & -\beta_3 - \alpha_1 & \beta_1 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_1 & -\beta_1 - \alpha_2 & \beta_2 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2 & -\beta_2 & 0 \end{pmatrix} \Leftrightarrow \dots \\ \begin{pmatrix} -\beta_4 - \alpha_3 - \alpha_4 & -\alpha_4 + \beta_3 & -\alpha_4 & -\alpha_4 & -\alpha_4 \\ \alpha_3 & -\beta_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_1 & -\beta_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2 & -\beta_2 & 0 \end{pmatrix},$$

Definiendo $\gamma_i = \frac{\alpha_i}{\beta_i}$, obtenemos

$$C_{3}^{est} = \frac{1}{X},$$

$$C_{2}^{est} = \frac{\gamma_{4}}{X},$$

$$C_{1}^{est} = \frac{\gamma_{4}\gamma_{3}}{X},$$

$$O^{est} = \frac{\gamma_{4}\gamma_{3}\gamma_{1}}{X},$$

$$I^{est} = \frac{\gamma_{4}\gamma_{3}\gamma_{1}\gamma_{2}}{X},$$
(3.23)

donde $X = 1 + \gamma_4 + \gamma_3\gamma_4 + \gamma_1\gamma_3\gamma_4 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\gamma_4$.

En la figura 3.9 se ha representado la variación del estado estacionario como función del potencial. Como hemos comentado anteriormente, utilizaremos estos valores como estado inicial del sistema de EDOs (3.15) a resolver.

Para obtener la evolución de la corriente de potasio I_{K_r} con el modelo de Markov de Fink, resolvemos el sistema (3.15) usando como valor inicial el que se obtiene fijando $V = -40 \, mV$ en el estado estacionario (3.23). En la figura 3.11 podemos observar los resultados obtenidos para la corriente para distintos potenciales: V = -30, -20, -10, 0.10, 20, 30.

Del mismo modo, es interesante estudiar el efecto sobre esta corriente I_{K_r} del fármaco Solatol, que es un medicamento se utiliza para tratar las irregularidades en la frecuencia cardíaca, perteneciendo al grupo de medicamentos llamados antiarrítmicos de clase III. El efecto de este fármaco en la corriente I_{K_r} puede modelizarse utilizando el modelo de Markov que podemos ver en la figura 3.8 B. Para resolverlo tomaremos $k_1 = 0,005\mu M s^{-1}$ y $k_2 = 0,00125s^{-1}$, y veremos el efecto de distintas concentraciones de este fármaco en nuestra corriente.



Figura 3.9: Variación del estado estacionario (3.23) del sistema dado en la Ec. (3.19 como función del potencial para el modelo de Markov de la figura 3.8 A.

El sistema de EDOs asociado a este modelo de Markov sería el siguiente (3.24):

$$\begin{aligned} \frac{dC_3}{dt} &= \beta_4 C_2 - \alpha_4 C_3, \\ \frac{dC_2}{dt} &= \beta_3 C_1 + \alpha_4 C_3 - (\alpha_3 + \beta_4) C_2, \\ \frac{dC_1}{dt} &= \alpha_3 C_2 + \beta_1 O - (\beta_3 + \alpha_1) C_1, \\ \frac{dO}{dt} &= \beta_2 I + \alpha_1 C_1 + k_2 D - (\alpha_2 + \beta_1 + k_1 [S]) O, \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha_2 O - \beta_2 I, \\ \frac{d\overline{C_3}}{dt} &= \beta_4 \overline{C_2} - \alpha_4 \overline{C_3}, \\ \frac{d\overline{C_2}}{dt} &= \beta_3 \overline{C_1} + \alpha_4 \overline{C_3} - (\alpha_3 + \beta_4) \overline{C_2}, \\ \frac{d\overline{C_1}}{dt} &= \alpha_3 \overline{C_2} + \beta_1 D - (\beta_3 + \alpha_1) \overline{C_1}, \\ \frac{dD}{dt} &= \beta_2 \overline{I} + \alpha_1 \overline{C_1} + k_1 [S] O - (\alpha_2 + \beta_1 + k_2) D, \\ \frac{d\overline{I}}{dt} &= \alpha_2 D - \beta_2 \overline{I}. \end{aligned}$$
(3.24)

donde [S] indica la concentración del fármaco Solatol. Los parámetros de transición del modelo de Fink con efecto de fármaco vienen dados por las siguientes expresiones

$$\alpha_{1} = \frac{T}{310} e^{p_{2}V - p_{1}}, \quad \beta_{1} = \frac{T}{310} e^{p_{4}V - p_{3}},
\alpha_{2} = \frac{T}{310} e^{p_{5}}, \quad \beta_{2} = \frac{T}{310} e^{p_{6}},
\alpha_{3} = \frac{T}{310} (\frac{5,4}{4})^{0,4} e^{p_{8}V - p_{7}}, \quad \beta_{3} = \frac{T}{310} e^{p_{10}V - p_{9}},
\alpha_{4} = \frac{T}{310} e^{p_{12}V - p_{11}}, \quad \beta_{4} = \frac{T}{310} e^{p_{14}V - p_{13}},$$
(3.25)

siendo T = 293K la temperatura expresada en Kelvin, donde

$$p_1 = 5,1198, p_2 = 0,0383, p_3 = 9,1843, p_4 = -0,0419, p_5 = -4,4718, p_6 = -3,3043, p_7 = 2,4261, p_8 = 0,0234, p_9 = 4,8546, p_{10} = -0,0328, p_{11} = 2,8828, p_{12} = 0,0118, p_{13} = 2,8093, p_{14} = -0,0633.$$
(3.26)

Como en el caso anterior, podemos plantearnos la obtención de forma explícita del estado estacionario para la solución del sistema de EDOs (3.24). Para ello, escribimos el sistema en la forma dada en la ecuación escrita en forma matricial (3.21) donde ahora (haciendo uso que $C_3 = 1 (C_2 + C_1 + O + I + \overline{C_3} + \overline{C_2} + \overline{C_1} + D + I)$ se tiene que $\vec{y} = [C_2, C_1, O, I, \overline{C_3}, \overline{C_2}, \overline{C_1}, D, I]^T,$ $\vec{b} = [\alpha_4, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]^T, y, y B$ está dada por

$$B = \begin{pmatrix} -\beta_4 - \alpha_3 - \alpha_4 & -\alpha_4 + \beta_3 & -\alpha_4 \\ \alpha_3 & -\beta_3 - \alpha_1 & \beta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_1 & M & \beta_2 & 0 & 0 & 0 & k_2 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2 & -\beta_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_4 & \beta_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_4 & -\beta_4 - \alpha_3 & \beta_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_3 & -\beta_3 - \alpha_1 & \beta_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_1[S] & 0 & 0 & 0 & \alpha_1 & N & \beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_2 & -\beta_2 \end{pmatrix}$$
(3.27)

donde $M = -\beta_1 - \alpha_2 - k_1[S]$ y $N = -\alpha_2 - \beta_1 - k_2$. Resolviendo el sistema de ecuaciones $B\overrightarrow{y} + \overrightarrow{b} = 0$ y definiendo $\kappa = k_1/k_2, \gamma_i = \frac{\alpha_i}{\beta_i}$, obtenemos la solución para el estado estacionario

$$\begin{split} C_3^{est} &= \frac{1}{\Omega}, \\ C_2^{est} &= \frac{\gamma_4}{\Omega}, \\ C_1^{est} &= \frac{\gamma_4 \gamma_3}{\Omega}, \\ O^{est} &= \frac{\gamma_4 \gamma_3 \gamma_1}{\Omega}, \\ I^{est} &= \frac{\gamma_4 \gamma_3 \gamma_1 \gamma_2}{\Omega}, \\ \overline{C}_3^{est} &= \frac{[S]\kappa}{\Omega}, \\ \overline{C}_2^{est} &= \frac{[S]\kappa \gamma_4}{\Omega}, \\ \overline{C}_1^{est} &= \frac{[S]\kappa \gamma_4 \gamma_3}{\Omega}, \\ \overline{D}^{est} &= \frac{[S]\kappa \gamma_4 \gamma_3 \gamma_1}{\Omega}, \\ \overline{I}^{est} &= \frac{[S]\kappa \gamma_4 \gamma_3 \gamma_1}{\Omega}, \\ \overline{I}^{est} &= \frac{[S]\kappa \gamma_4 \gamma_3 \gamma_1 \gamma_2}{\Omega}, \end{split}$$

donde $\Omega = ([S]\kappa + 1)X$ y siendo $X = 1 + \gamma_4 + \gamma_3\gamma_4 + \gamma_1\gamma_3\gamma_4 + \gamma_1\gamma_2\gamma_3\gamma_4$, al igual que pasaba en el caso anterior.

En la figura 3.10 se ha representado la variación del estado estacionario como función del potencial y para tres concentraciones distintas de Solatol. Como se puede observar en la figura, para $[S] = 0\mu M$ no hay contribución de los estados $\overline{C_3}, \overline{C_2}, \overline{C_1}, D, \overline{I}$ (como era de esperar). Sin embargo, cuando la concentración de fármaco aumenta, la contribución de estos estados puede ser significamente más importante que la de los estados C_2, C_1, O, I .

En la figura 3.12 se muestran los resultados obtenidos para la corriente de activación rápida de potasio I_{K_r} para cuatro concentraciones de Solatol ($[S]_1 = 0,1 \mu M$, $[S]_2 = 0,5 \mu M, [S]_3 = 1 \mu M$, $[S]_4 = 3 \mu M$) y a su vez para distintos potenciales. Es interesante observar que con una concentración de fármaco de $0,1 \mu M$ ya se obtiene una reducción casi del 30 % de la amplitud de corriente.



Figura 3.10: Variación del estado estacionario (3.28) como función del potencial para el modelo de Markov de la figura 3.8 B. Se consideran tres concentraciones distintas de Solatol.



Figura 3.11: Corriente de potasio rectificada tardía de activación rápida de I_{Kr} para distintos potenciales de potasio que proporciona la resolución numérica del modelo de la figura 3.8 A.



Figura 3.12: Corriente de potasio rectificada tardía de activación rápida I_{Kr} para distintos potenciales que proporciona la resolución numérica del modelo de Markov de la figura 3.8 B y donde se considera la acción de bloqueo del fármaco Solatol. Para comparar, se consideran cuatro concentraciones distintas de Solatol.

Apéndice A

Códigos Matlab

Por completitud, se incluyen los scripts de Matlab correspondientes a los modelos de Noble (1962), YNI (1980) y Beeler-Reuter (1977).

A.1. Modelo de Noble (1962)

```
1 %------
  %Script del Modelo de Noble de 1962
2
  <u>%_____</u>
3
4 clear all
5 clc
6 global Iex
7 Iex=0;
8 tspan=[0 1500];
  %Partimos de un potencial de -70 mV
9
10 \ v0 = -70;
  %Valores iniciales (correspondientes al estado estacionario)
11
12 am0=0.1*((-48-v0)/(-1+exp((-48-v0)./15)));
13 bm0=0.12 \times (v0+8) / (exp((v0+8)./5)-1);
14 m0=am0/(am0+bm0);
15 ah0=0.17*exp((-90-v0)./20);
16 bh0=1./(exp((-42-v0)/10)+1);
17 h0=ah0/(ah0+bh0);
  an0=0.0001*((-50-v0)/(exp((-50-v0)./10)-1));
18
19 bn0=0.002 \times exp((-90-v0)/80);
20 n0=an0/(an0+bn0);
21 y0=[v0;m0;n0;h0];
22 options = odeset('RelTol', 1e-5);
23 %utilizamos un solver para EDOS rigidas
24 [t1,y1]=ode15s('fNoble',tspan,y0,options);
25 %Potencial (v0) y corrientes de sodio (INa) y potasio (IK)
26 v0=y1(:,1);
27 m=y1(:,2);
28 n=y1(:,3);
29 h=y1(:,4);
_{30} gK1=1.2.*exp((-v0-90)./50) + 0.015.*exp((v0+90)./60);
31 gK2=1.2.*n.^4;
```

```
32 IK=(gK1+gK2).*(v0+100);
33 gNa=400.*m.^3.*h+0.14;
34 INa=gNa.*(v0-40);
35 end
36
  8---
37
  %Funcion Modelo Noble 1962
38 %necesaria para ejecutar el script
39 %-----
40 function yp=fNoble(t,dY)
41 global Iex
42 v0=dY(1);
  am=0.1*((-48-v0)/(-1+exp((-48-v0)./15)));
43
44 bm=0.12*(v0+8)/(exp((v0+8)./5)-1);
45 ah=0.17*exp((-90-v0)./20);
46 bh=1./(exp((-42-v0)/10)+1);
47 an=0.0001*((-50-v0)/(exp((-50-v0)./10)-1));
48 bn=0.002 \times exp((-90-v0)/80);
49 gK1=1.2.*exp((-v0-90)./50) + 0.015.*exp((v0+90)./60);
50 gK2=1.2.*dY(3).^4;
51
  IK = (qK1 + qK2) \cdot (v0 + 100);
52 gNa=400.*dY(2).^3.*dY(4)+0.14;
53 INa=gNa.*(v0-40);
_{54} yp=[-(IK+INa)/12 + Iex;
      am.*(1-dY(2))-bm.*dY(2);
55
      an. *(1-dY(3)) - bn \cdot *dY(3);
56
      ah.*(1-dY(4))-bh.*dY(4)];
57
```

A.2. Modelo de YNI (1980)

```
1 % -----
2 % Script del modelo YNI de 1980
3 % -----
4 clear all
5 clc
6 %Intervalo temporal
7 \text{ tspan} = [0, 3000];
8 %Valor inicial del potencial
9 v0 = -65;
10 %Determinacion del estado estacionario que tomaremos como valor inicial
am0 = (1.*(v0+37))./(1-exp((-v0-37)./10));
12 \text{ bm0} = (40. \text{exp}((v0+62)./(-17.8)));
13 \text{ m0} = \text{am0}/(\text{am0+bm0});
ah0 = (0.001209. *exp((v0+20)./(-6.534)));
15 bh0 = (1. \exp(0)) \cdot / (1+1. \exp((v0+30)) \cdot / (-10)));
16 h0 = ah0/(ah0+bh0);
ap0 = 0.009 * (1./(1+exp((-v0-3.8)./9.71))) + 0.0006;
18 bp0 = (-0.000225.*(v0+40))./(1-exp((v0+40)./13.3));
19 \ p0 = ap0/(ap0+bp0);
aq0 = 0.00034.*((v0+100)./(exp((v0+100)./4.4)-1)) + 0.0000495;
p_{1} bq0 = 0.0005.*((v0+40)./(1-exp((-v0-40)./6))) + 0.0000845;
22 q0 = aq0 / (aq0+bq0);
ad0 = 0.01045.*((v0+35)./(1-exp((-v0-35)./2.5))) + \dots
      0.03125.*((v0./(1-exp(-v0./4.8))));
```

```
_{24} bd0 = (-0.00412.*(v0-5))./(1-exp((v0-5)./2.5));
_{25} d0 = ad0/(ad0+bd0);
af0 = (-0.000355.*(v0+20))./(1-exp((v0+20)./5.633));
27 \text{ bf0} = 0.000944.*((v0+60)./(1+exp((-v0-29.5)./4.16)));
28 f0=af0/(af0+bf0);
29 estado_ini=[v0 m0 h0 p0 q0 d0 f0];
30 %Opciones para el solver del sistema de EDOs
31 options = odeset('RelTol', 1e-06, 'AbsTol', 1e-06, 'MaxStep', 1);
32 [t1,y1] = ode15s('fYNImod',tspan, estado_ini,options);
33 %Potencial y corrientes
34 v0 = y1(:, 1);
35 m = y1(:, 2);
_{36} h = y1(:,3);
37 p = y1(:,4);
38 d = y1(:, 5);
39 f = y1(:, 6);
40 q = y1(:, 7);
41 INa = 0.5.*m.^3.*h.*(v0-30);
42 IK = 0.8 \cdot \text{p.*}((\exp(0.0277 \cdot (v0+90)) - 1)) / (\exp(0.0277 \cdot (v0+40))));
43 Il = 0.8. \times (1 - \exp((-v0 - 60)./20));
44 Is = 12.5.*(0.95.*d + 0.05).*(0.95.*f + 0.05).*(exp((v0-10)./15)-1);
45 Ih = 0.4.*q.*(v0+45);
46 %-----
47 %Funcion Modelo YNI 1980
48 %necesaria para ejecutar el script
49 %-----
                  ____
50 function yp=fYNImod(t,dY)
51 global Iex;
_{52} v0 = dY(1);
53 m = dY(2);
_{54} h = dY(3);
55 p = dY(4);
_{56} d = dY(5);
57 f = dY(6);
_{58} q = dY(7);
59 INa = 0.5.*m.^3.*h.*(v0-30);
60 \quad \text{IK} = 0.8 \cdot \text{p.*}((\exp(0.0277 \cdot (v0+90))-1)) \cdot (\exp(0.0277 \cdot (v0+40))));
61 Il = 0.8.*(1-\exp((-v0-60)./20));
62 \text{ Is} = 12.5 \cdot (0.95 \cdot d + 0.05) \cdot (0.95 \cdot f + 0.05) \cdot (exp((v0-10)./15)-1);
63 Ih = 0.4 \cdot (v0+45);
K = (0.700000.*p.*(exp(0.0277000.*(v0+90.0000))...
       -1.00000)./exp(0.0277000.*(v0+40.0000));
65
  %Parametros de transicion
66
  am = (1.*(v0+37))./(1-exp((-v0-37)./10));
67
68 bm = (40. \exp((v0+62)./(-17.8)));
ah = (0.001209. *exp((v0+20)./(-6.534)));
70 bh = (1. \exp(0)) \cdot / (1+1. \exp((v0+30) \cdot / (-10)));
ap = 0.009 \cdot (1./(1+exp((-v0-3.8)./9.71))) + 0.0006;
72 \text{ bp} = (-0.000225.*(v0+40))./(1-\exp((v0+40)./13.3));
73 \text{ aq} = 0.00034 \cdot ((v0+100) \cdot (exp((v0+100) \cdot (4.4) - 1)) + 0.0000495;
74 \text{ bq} = 0.0005.*((v0+40)./(1-\exp((-v0-40)./6))) + 0.0000845;
75 \text{ ad} = 0.01045.*((v0+35)./(1-exp((-v0-35)./2.5))) + \dots
      0.03125.*((v0./(1-exp(-v0./4.8))));
76 bd = (-0.00412.*(v0-5))./(1-exp((v0-5)./2.5));
r_7 af = (-0.000355.*(v0+20))./(1-exp((v0+20)./5.633));
78 bf = 0.000944.*((v0+60)./(1+exp((-v0-29.5)./4.16)));
```

```
%Ecuaciones
79
  yp = [-(INa + IK + II + Is + Ih);
80
       am.*(1-m) - bm.*m;
81
       ah.*(1-h) - bh.*h;
82
       ap.*(1-p) - bp.*p;
83
       ad.*(1-d) - bd.*d;
84
       af.*(1-f) - bf.*f;
85
       aq.*(1-q) - bq.*q];
86
87 end
```

A.3. Modelo de Beeler-Reuter (1977)

```
1 % -----
  % Script del modelo Beeler-Reuter de 1977
2
3 % -----
4 clear all
5
  format long e
  %Comentario: para iniciar el potencial de estas celulas es necesario ...
6
      considerar
7 %un estimulo externo, a diferencia de las celulas de Purkinje.
8 %Se considera una Iex en la funcion fBeeler
9 \text{ tspan} = [0 500];
10 %Valor inicial del potencial
11 v0 =-84.624;
am0 = (-1.*(v0+47))./(exp(-0.1.*(v0+47))-1);
13 bm0 = (40. *exp(-(v0+72)/17.8));
14 m0=am0/(am0+bm0);
ah0 = (0.126 \cdot \exp(-0.25 \cdot (v0+77)));
16 bh0 = 1.7/(\exp(-(v0+22.5)/12.2)+1);
17 h0=ah0/(ah0+bh0);
18 aj0 = (0.055.*(\exp(-0.25.*(v0+78))))./(\exp(-0.2.*(v0+78))+1);
19 bj0 = 0.3/(\exp(-0.1.*(v0+32))+1);
20
  j0=aj0/(aj0+bj0);
ad0 = (0.095. \exp(-0.01. (v0-5)))./(\exp(-0.072. (v0-5))+1);
22 \quad bd0 = (0.07 \cdot \exp(-0.017 \cdot (v0+44))) \cdot / (\exp(0.05 \cdot (v0+44))+1);
23 d0=ad0/(ad0+bd0);
af0 = (0.012 \cdot (\exp(-0.008 \cdot (v0+28)))) \cdot (\exp(0.15 \cdot (v0+28))+1);
_{25} bf0 = (0.0065.*(exp(-0.02.*(v0+30))))./(exp(-0.2.*(v0+30))+1);
26 f0=af0/(af0+bf0);
ax0 = (0.0005 \cdot exp(0.083 \cdot (v0+50))) \cdot (exp(0.057 \cdot (v0+50))+1);
28 \text{ bx0} = (0.0013. \text{ exp}(-0.06. \text{ (v0+20)}))./(\text{exp}(-0.04. \text{ (v0 + 20)})+1);
x0=ax0/(ax0+bx0);
30 %Valor de la concentracion inicial de calcio en mM
31 c0=1e-4;
32 y0=[v0;m0;h0;j0;d0;f0;x0;c0];
33 %Resolucion del sistema de EDOs
34 options = odeset('RelTol', 1e-6);
  [t1,y1] = ode15s('fBeeler',tspan,y0,options);
35
36 v0=v1(:,1);
37 m=y1(:,2);
38 hh=y1(:,3);
39 j=y1(:,4);
40 d=y1(:,5);
```

```
41 f=y1(:,6);
42 x=y1(:,7);
43 c=y1(:,8);
44 %Corrientes
45 cons2=4e-2;
46 cons3=50;
47 cons4= 3e-5;
48 \text{ cons5} = 9e-4;
49 Ix = (x.*0.008.*(exp(0.04*(v0+77)) - 1))...
      ./\exp(0.04*(v0+35));
50
  IK = 0.0035*((4*(exp(0.04*(v0+85)) - 1))...
51
       ./(exp( 0.08*(v0+53))+exp(0.04*(v0+53)))...
52
      +(0.2*(v0+23))./(1 - exp(-0.04*(v0+23))));
53
_{54} resto = - 82.3000 - 13.0287*log(c*0.001);
55 Is = cons5*d.*f.*(v0 - resto);
56 INa = (cons2*m.^3.*hh.*j+cons4).*(v0 - cons3);
57 %Esta es la corriente externa que se aplica (se aplica un pico
58 % de corriente en t=ti
59 ti= 20; %Comienzo del estimulo
                                    (ms)
60 tf= 50000; %Final del estimulo
                                    (ms)
61 Amplitud= 0.5; %microAmperios/mm<sup>2</sup>
62 tperiod= 500; %Periodo del estimulo (ms)
63 tdura= 1; %Duracion del pulso (ms)
64 %Corriente externa aplicada
65 Iex= piecewise({t1≥ti&t1≤tf&(t1 - ti) ...
       - floor((t1 - ti)./tperiod).*tperiod≤tdura,Amplitud}, 0);
66
  0
67
  %Funcion Modelo Beeler-Reuter 1977
68
  %necesaria para ejecutar el script
69
70 %-----
71 function yp=fBeeler(t,dY)
72 cons1=0.01; %Valor de Cm
73 cons2=4e-2; %Parametro de corriente de Na
74 cons3=50; %Parametro de corriente de Na
75 cons4= 3e-5; %Parametro de corriente de Na
76 cons5 = 9e-4; %Parametro de corriente de Ca
77 ti= 20; %Comienzo del estimulo
                                  (ms)
78 tf= 50000; %Final del estimulo
                                    (ms)
79 Amplitud= 0.5; %microAmperios/mm^2
so tperiod= 1000; %Periodo del estimulo (ms)
81 tdura= 1; %Duracion del pulso (ms)
82 %Corriente externa aplicada
83 Iex= piecewise ({t≥ti&t≤tf&(t - ti) ...
      - floor((t - ti)./tperiod).*tperiod≤tdura,Amplitud}, 0);
84
v_{0} = dY(1);
m = dY(2);
h = dY(3);
ss = dY(4);
x = dY(5);
90 f = dY(6);
g_1 d = dY(7);
_{92} c = dY(8);
93 %Corrientes
94 Ix = (x \cdot *0.008 \cdot (exp(0.04 \cdot (v0+77)) - 1)) \dots
      ./exp( 0.04*(v0+35));
95
96 IK = 0.0035 * ((4 * (exp(0.04 * (v0+85)) - 1))...
```

```
97
       ./(exp( 0.08*(v0+53))+exp(0.04*(v0+53)))...
       +(0.2*(v0+23))./(1 - exp(-0.04*(v0+23))));
98
99 \text{ resto} = -82.3000 - 13.0287 \times \log(c \times 0.001);
100 Is = cons5*d.*f.*(v0 - resto);
101 INa = (cons2*m.^3.*h.*j+cons4).*(v0 - cons3);
102 %Constantes de transicion
103 am = (-1.*(v0+47))./(exp(-0.1.*(v0+47))-1);
104 bm = (40. \exp(-(v0+72)/17.8));
105 ah = (0.126.*exp(-0.25.*(v0+77)));
106 bh = 1.7/(\exp(-(v0+22.5)/12.2)+1);
107 aj = (0.055.*(exp(-0.25.*(v0+78))))./(exp(-0.2.*(v0+78))+1);
108 \text{ bj} = 0.3/(\exp(-0.1.*(v0+32))+1);
ad = (0.095. * \exp(-0.01. * (v0-5)))./(\exp(-0.072. * (v0-5))+1);
110 bd = (0.07. \exp(-0.017. (v0+44)))./(\exp(0.05. (v0+44))+1);
111 af = (0.012.*(exp(-0.008.*(v0+28))))./(exp(0.15.*(v0+28))+1);
112 bf = (0.0065.*(\exp(-0.02.*(v0+30))))./(\exp(-0.2.*(v0+30))+1);
113 ax = (0.0005.*exp(0.083.*(v0+50)))./(exp(0.057.*(v0+50))+1);
114 bx= (0.0013.*exp(-0.06.*(v0+20)))./(exp(-0.04.*(v0 + 20))+1);
    yp = [(Iex-(IK + Ix + INa + Is))/cons1;
115
116
       am.*(1-m) - bm.*m;
       ah.*(1-h) - bh.*h;
117
       aj.*(1-j) - bj.*j;
118
119
       ax.*(1-x) - bx.*x;
       af.*(1-f) - bf.*f;
120
       ad.*(1-d) - bd.*d;
121
        - 0.01*Is+ 0.07*(0.0001 -c)];
122
123 end
```

Bibliografía

- T.N. Asfaw and V.E. Bondarenko. A Mathematical Model of the Human Cardiac Na+ Channel. J Membr Biol, 252(1):77–103, 2019.
- [2] C. Clancy and Y. Rudy. Cellular consequences of herg mutations in the long qt syndrome: Precursors to sudden cardiac death. *Cardiovascular Research*, 50(2):301–313, 2001.
- [3] C. Clancy and Y. Rudy. Na+ channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: A simulation study of mechanism. *Circulation*, 105:1208–1213, 2002.
- [4] C. E. Clancy, Z. I. Zhu, and Y. Rudy. Pharmacogenetics and anti-arrhythmic drug therapy: a theoretical investigation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(1):H66–H75, 2007.
- [5] R. Clayton, O. Bernus, E. Cherry, H. Dierckx, F. Fenton, L. Mirabella, A. Panfilov, F. Sachse, G. Seemann, and H. Zhang. Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 104(5):22–48, 2011.
- [6] M. Courtemanche. Complex spiral wave dynamics in a spatially distributed ionic model of cardiac electrical activity. *Chaos*, 6:579–600, 1996.
- [7] J. M. Davidenko, P. Kent, and J. Jalife. Spiral waves in normal isolated ventricular muscle. *Physica D*, 49:182–197, 1991.
- [8] I. R. Efimov, V. I. Krinsky, and J. Jalife. Dynamics of rotating vortices in the Beeler-Reuter model of cardiac tissue. *Chaos, Solitons & Fractals*, 5:513–526, 1995.
- [9] M. Fink, D. Noble, L. Virag, A. Varro, and W. R. Giles. Contributions of herg k+ current to repolarization of the human ventricular action potential. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 96(1):357–376, 2008.
- [10] A. Hodgkin and A. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol., 117:500–544, 1952.
- [11] J. P. Keener. An eikonal-curvature equation for action potential propagation in myocardium. Journal of Mathematical Biology, (29):629–651, 1991.
- [12] V. I. Krinsky and I. R. Efimov. Vortices with linear cores in mathematical models of excitable media. *Physica A*, 88:55–60, 1992.

- [13] C.H. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action-potential depolarization, repolarization, and their interaction. *Circulation Research*, 68(6):1501–1526, JUN 1991.
- [14] C.H. Luo and Y. Rudy. A dynamic-model of the cardiac ventricular action-potential .1. simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, 74(6):1071– 1096, JUN 1994.
- [15] G.R. Mirams et al. Simulation of multiple ion channel block provides improved early prediction of compounds' clinical torsadogenic risk. *Cardiovasc Research*, 91(1):53–61, 2011.
- [16] D. Noble. A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. J. Physiol., 160(2):317–352, 1962.
- [17] E. Vaughan Williams. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol, 24:129–147, 1984.
- [18] K. Yanagihara, A. Noma, and H. Irisawa. Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments. *The Japanese Journal of Physiology*, 30:841–857, 1980.