

Modelización matemática y simulación computacional de la variabilidad espacio-temporal en la actividad eléctrica cardíaca

Esther Pueyo

Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, España y
CIBER-BBN, España
epueyo@unizar.es

Premio a la Investigación de la Academia 2021. Sección de Exactas

Abstract

The electrical activity of the heart is the result of complex biophysical and biochemical processes occurring at different scales ranging from submicroscopic to macroscopic. The variability arising from these processes has important effects on cardiac function under both physiological and pathological conditions. In this review, mathematical modeling and simulation of cardiac electrical variability at the level of the cell, tissue and whole organ will be reviewed. A set of studies will be presented, which investigate the role that the stochastic gating of ion channels of cardiac cell membranes plays in the generation of electrical voltage variations along time. Also, methodologies for the development, calibration and evaluation of populations of mathematical models able to represent variations in cardiac electrophysiology across space, i.e. among cells, tissues or individuals, will be described. In particular, methods based on state-space representations, dimension reduction techniques and nonlinear adaptive filtering will be presented and their capacity to replicate experimentally measured spatio-temporal variability will be illustrated. The importance of these methodologies will be shown as a means to ascertain the mechanisms underlying variability, to establish the link between variability and cardiac arrhythmias (irregularities in heart beating) and to propose clinical markers for diagnosis, monitoring and treatment of cardiac diseases.

Resumen

La actividad eléctrica del corazón es el resultado de complejos procesos biofísicos y bioquímicos que ocurren a muy distintos niveles, desde el submicrométrico al macroscópico. La variabilidad que se origina en estos procesos tiene importantes repercusiones en la función cardíaca tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. En este trabajo de revisión se abordará el modelado matemático y la simulación computacional de la variabilidad eléctrica a escalas que abarcan la célula, el tejido y el órgano completo. Se presentará un conjunto de estudios que investigan el papel que desempeña la estocasticidad, presente en la apertura y cierre de los canales iónicos de la membrana celular, en la generación de variaciones del potencial eléctrico cardíaco a lo largo del tiempo. Asimismo se describirán metodologías para el desarrollo, calibración y evaluación de poblaciones de modelos matemáticos capaces de representar variaciones en la electrofisiología cardíaca a lo largo del espacio, esto es, entre distintas células, tejidos o individuos. Se profundizará en la revisión de métodos basados en representaciones estado-espacio, técnicas de reducción de dimensiones y filtrado adaptativo no lineal para la replicación de la variabilidad espacio-temporal cuantificada experimentalmente. Se expondrá cómo la utilización de estas metodologías permite una investigación robusta de los mecanismos que subyacen a la variabilidad, su conexión con el riesgo de sufrir arritmias (irregularidades en el latir del corazón) y la propuesta de marcadores con potencial uso para el diagnóstico, monitorización y terapia de enfermedades cardíacas.

1. La función eléctrica del corazón

1.1. Motivación

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en el mundo según los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud. Se estima que aproximadamente 18 millones de personas mueren al año por este tipo de enfermedades, lo que representa un 32 % de todas las muertes en el mundo. Entre las enfermedades cardiovasculares, una fracción relevante de ellas está relacionada con el desarrollo de arritmias, algunas de las cuales pueden llevar a la muerte súbita cardíaca. Las arritmias se definen como irregularidades en la forma de latir del corazón y pueden deberse a defectos en la generación del impulso eléctrico, en la transmisión de dicho impulso a lo largo del corazón o en ambas.

Una característica de las arritmias cardíacas es su naturaleza impredecible. Hoy en día sigue siendo imposible explicar en muchos casos por qué un paciente muere en un momento en particular debido a una arritmia. Los corazones de distintas personas presentan comportamientos muy diferentes ante un mismo evento, observándose en algunos de ellos la generación de arritmias pero no así en otros. Incluso el mismo corazón, el mismo tejido o la misma célula cardíaca pueden reaccionar de manera diferente a un evento dependiendo del instante de tiempo debido a la elevada variabilidad temporal existente y a la estocasticidad que subyace a dicha variabilidad. Para investigar este tipo de fenómenos se requiere disponer de un profundo conocimiento del funcionamiento del corazón desde el nivel subcelular hasta el órgano completo.

El corazón es el órgano más importante del sistema circulatorio y se encarga de bombear sangre rica en oxígeno al resto del cuerpo de manera que el organismo pueda realizar sus funciones. El corazón está dividido en dos partes, izquierda y derecha, cada una de las cuales comprende una aurícula (cavidad superior) y un ventrículo (cavidad inferior). En el corazón hay cuatro válvulas que controlan el flujo de sangre entre las aurículas y los ventrículos y entre los ventrículos y las arterias que llevan la sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. En condiciones normales, la sangre pobre en oxígeno llega al corazón a través de la aurícula derecha, que se contrae tras su excitación eléctrica y pasa la sangre al ventrículo derecho. Desde allí, la contracción ventricular bombea la sangre a los pulmones para ser oxigenada. Mientras tanto, en la parte izquierda, la sangre rica en oxígeno entra en la aurícula izquierda desde los pulmones y, tras la contracción auricular que sucede a su activación eléctrica, pasa al ventrículo izquierdo. La contracción de este es la responsable del bombeo de sangre rica en oxígeno a todos los órganos del cuerpo. Considerando esta forma de acción del corazón, puede comprenderse que para que la circulación sanguínea sea apropiada se requiere de una interacción muy estrecha entre la función eléctrica y mecánica del corazón, siendo la activación eléctrica la desencadenante de la contracción mecánica.

Dada la complejidad del funcionamiento del corazón como sistema en el que interactúan una gran cantidad de elementos que ocurren a muy distintas escalas espaciales y temporales, la modelización matemática y la simulación computacional de la actividad eléctrica del corazón, combinada con el procesado de las señales generadas, proporcionan un marco ideal en el que incorporar la información recogida mediante métodos experimentales y clínicos e investigar acerca de las causas y consecuencias de distintos fenómenos eléctricos.

En particular, la modelización matemática permite testar hipótesis difíciles de probar en el laboratorio y predecir comportamientos anómalos. Los avances realizados en las últimas décadas permiten augurar que en un futuro cercano la modelización matemática y la simulación del funcionamiento del corazón podrían convertirse en herramientas complementarias a las habitualmente empleadas en el entorno clínico para mejorar la prevención, diagnóstico y monitorización de enfermedades cardíacas y optimizar sus tratamientos.

1.2. *Electrofisiología celular cardíaca*

La actividad eléctrica de las células cardíacas puede explicarse a través de la presencia de una serie de proteínas insertadas en la membrana celular, principalmente de tres tipos: canales iónicos, intercambiadores y bombas. Los canales iónicos permiten el paso de iones de forma selectiva entre el interior y el exterior de la célula mediante cambios conformacionales, esto es, en la forma de la proteína, que hacen que el canal se abra y conduzca los iones o se cierre y restrinja el movimiento de los mismos a través de la membrana [5]. La Figura 1 ilustra el movimiento de apertura y cierre de un canal iónico. Los principales iones en los medios intracelular y extracelular son sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) y cloro (Cl^-) y su movimiento pasivo a través de los canales iónicos viene determinado por dos fuerzas: el gradiente eléctrico (diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula) y el gradiente químico (diferencia de concentraciones entre ambos medios). Por otra parte, el intercambiador sodio-calcio representa un elemento muy relevante para la extrusión de Ca^{2+} de la célula, mientras que la bomba sodio-potasio es el principal mecanismo de transporte activo de iones y es responsable del mantenimiento de los gradientes en las concentraciones de Na^+ y K^+ a ambos lados de la membrana celular.

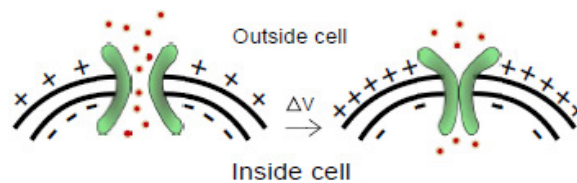


Figura 1: Representación de la dinámica de compuerta de un canal iónico en respuesta a cambios en el potencial transmembrana.

Cuando las células auriculares y ventriculares reciben un estímulo externo por encima del umbral mínimo requerido, el cual se ha generado en circunstancias normales en el

nodo seno-auricular o marcapasos natural del corazón y se ha transmitido a lo largo del corazón, el potencial transmembrana de la célula experimenta un rápido crecimiento (fase de activación o despolarización) seguido de un decrecimiento mucho más lento durante el cual la célula vuelve a su estado de reposo (fase de relajación o repolarización). El cambio en el potencial transmembrana a lo largo del tiempo correspondiente a un ciclo o latido cardíaco se denomina potencial de acción (AP, por sus siglas en inglés). Mientras que la fase de despolarización se asocia fundamentalmente con la entrada de iones de sodio a través de los canales de sodio, en la posterior vuelta al estado de reposo intervienen múltiples iones que circulan a través de distintas familias de canales iónicos, tal como se representa en la Figura 2. El calcio que entra en la célula a través de los canales de Ca^{2+} desencadena la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico situado en el interior de la célula. Parte del calcio liberado se une a una proteína, la troponina, permitiendo la interacción de dos proteínas contráctiles, actina y miosina, lo que termina dando lugar a la contracción mecánica.

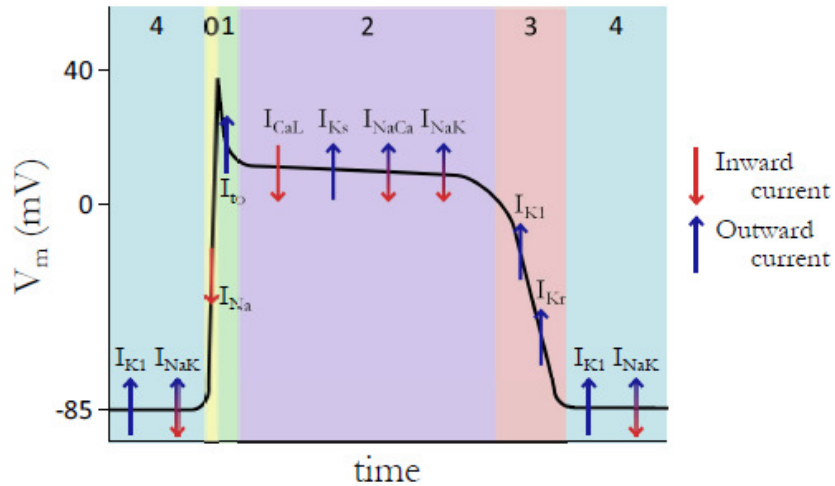


Figura 2: Potencial de acción de una célula cardíaca y representación de las principales corrientes iónicas de entrada y salida de la célula en cada una de las fases del potencial de acción. Las flechas con la punta hacia abajo indican que la corriente es de entrada a la célula, las flechas con la punta hacia arriba indican que la corriente es de salida de la célula y las flechas con doble punta indican que la corriente se mueve tanto en sentido de entrada como de salida.

Puesto que los canales iónicos son moléculas discretas, los cambios conformacionales de estas proteínas y sus mecanismos de apertura y cierre son estocásticos. A modo de confirmación, se han llevado a cabo estudios experimentales sobre canales iónicos individuales

utilizando la técnica de *patch-clamp*. Estos estudios han mostrado que, tras aplicar una corriente de despolarización fija, cada medición de la corriente que atraviesa un canal individual genera un patrón distinto de apertura del mismo. Esta comprobación acerca del movimiento aleatorio de los canales iónicos sugiere que solo puede predecirse la dinámica del movimiento de compuerta de estos canales a través de la teoría de la probabilidad. Cada familia de canales iónicos presente en la membrana de una célula posee dinámicas de compuertas distintas con mecanismos muy variados a nivel estructural y funcional que permiten explicar dichas dinámicas [30]. Además, cada una de estas familias es altamente permeable a un tipo particular de ion. Cuando este tipo específico de ion entra en contacto con el canal, interacciona con elementos específicos del mismo y esta interacción permite su paso, lo cual no sucede con otros tipos de iones. Esta propiedad de selectividad de los canales garantiza el control del flujo de corrientes iónicas de tal forma que se genere y mantenga el AP y la célula pueda realizar sus funciones convenientemente.

Una característica muy relevante de la función cardíaca es su repolarización eléctrica. Esta comprende: la fase 1, en la que se produce una disminución transitoria del potencial transmembrana inmediatamente posterior a la despolarización producida en la fase 0; la fase 2 o de meseta, durante la cual el potencial decrece muy lentamente; y la fase 3 o de repolarización rápida, en la que el potencial cae rápidamente hasta alcanzar nuevamente el estado de reposo en el que permanece durante la fase 4. La Figura 3 muestra las distintas fases del AP de una célula ventricular, entre las que pueden apreciarse las fases 1, 2 y 3 que conforman la repolarización eléctrica. Tal como se ha descrito anteriormente, la repolarización celular no viene determinada por una única corriente iónica como en el caso de la despolarización, que está controlada en gran medida por el flujo rápido de entrada de iones de sodio a través de canales de sodio (I_{Na}). En el caso de la repolarización intervienen diversas familias de canales iónicos, bombas e intercambiadores, algunos de los cuales tienen un papel redundante [86]. Esta redundancia, acuñada como reserva de la repolarización [66], garantiza que, aunque algunos de los mecanismos fallen, sea todavía posible mantener en gran medida la forma normal de retorno de la célula a su estado de reposo. Cuatro de las corrientes iónicas con un papel crucial en la fase de repolarización son la corriente transitoria de salida de potasio (I_{to}), la corriente rectificadora tardía de potasio de activación rápida (I_{Kr}), la corriente rectificadora tardía de potasio de activación lenta (I_{Ks}) y la corriente de entrada de calcio de tipo L (I_{CaL}).

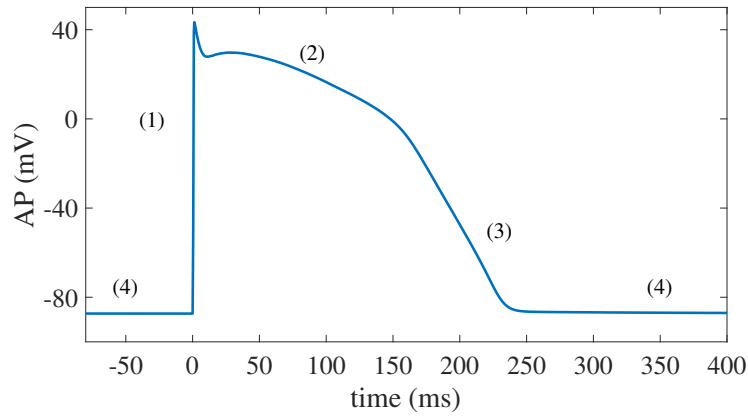


Figura 3: Fases del potencial de acción de una célula ventricular.

1.3. Propagación eléctrica en el tejido cardíaco y a lo largo del corazón

El corazón es un órgano muscular compuesto mayoritariamente por tejido muscular especializado denominado miocardio, el cual varía en grosor, siendo, por ejemplo, más grueso en el ventrículo izquierdo debido a que se encarga de bombear la sangre al resto del cuerpo y más fino en el ventrículo derecho al tener que bombear la sangre solamente a los pulmones. La capa más interna del miocardio se conoce como epicardio, la más interna como endocardio y la parte central como miocardio medio. La mayor parte del miocardio se encuentra ocupado por los cardiomiocitos, que son células cardíacas con capacidad para transmitir el impulso eléctrico a través de las llamadas uniones gap existentes entre células contiguas. Los cardiomiocitos presentes en algunas regiones del corazón tienen capacidad para generar de forma espontánea los impulsos eléctricos. Además de los cardiomiocitos, cuyo comportamiento se ha descrito en el apartado 1.2, existen también otros tipos celulares como los fibroblastos o las células endoteliales. La arquitectura del miocardio es muy heterogénea y se encuentra formada por láminas de tejido interconectadas entre sí. En cada una de estas láminas, las células están organizadas longitudinalmente formando fibras, tal como se muestra en la Figura 4. Estas fibras presentan rotaciones en su orientación. En el ventrículo izquierdo, se ha demostrado que estas rotaciones tienen un patrón que es función de la distancia transmural de endocardio a epicardio y de la altura en el eje ápex-base. La mencionada rotación de las fibras permite al corazón girar cuando se contrae, lo que da lugar a un bombeo más eficiente.

La propagación del impulso eléctrico a lo largo de todo el corazón proporciona el estímulo

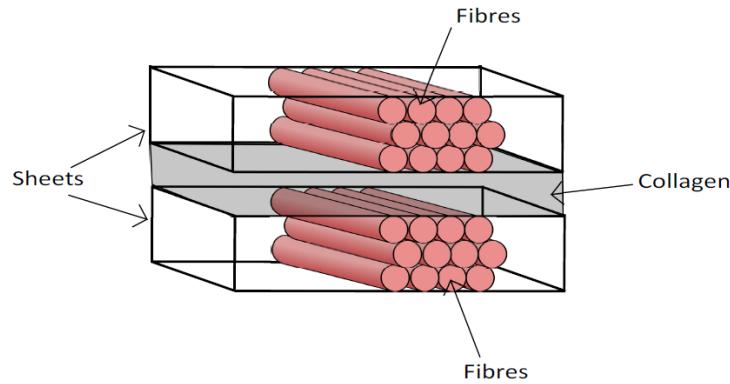


Figura 4: Esquema de láminas y fibras miocárdicas.

a las células para que se contraigan, lo que hace que el corazón lata. La actividad eléctrica se inicia cuando el nodo sinoauricular, que es un grupo de células situadas en la parte superior de la aurícula derecha y actúa como marcapasos natural del corazón, genera un AP. Este AP se propaga desde el nodo sinoauricular hasta las aurículas, activando primero la aurícula derecha y posteriormente la izquierda. Posteriormente el impulso se transmite hasta el nodo aurículoventricular, donde sufre un retardo para permitir que la sangre pase de las aurículas a los ventrículos. A continuación, el impulso llega al haz de His, que se divide en sus ramas izquierda y derecha y estas, a su vez, se ramifican en las fibras de Purkinje, que están conectadas con los ventrículos y permiten que el impulso eléctrico se distribuya rápidamente a ellos. Tras su despolarización eléctrica, los ventrículos se contraen y bombean la sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. La Figura 5 muestra los APs correspondientes a diferentes regiones cardíacas, donde pueden observarse los retardos existentes en función del momento en que el impulso llega a cada una de ellas. A partir de la figura puede comprobarse que no solo el tiempo de inicio, sino también la forma del AP y su duración, denotada por APD (por las siglas en inglés de *Action Potential Duration*), cambia de una región del corazón a otra.

Además de mediante el análisis del potencial transmembrana y marcadores derivados del AP como su forma, duración y tiempo de activación, también puede evaluarse la actividad eléctrica del corazón a partir del registro de electrogramas (EGMs) y electrocardiogramas (ECGs). Un EGM intracardiaco es una señal obtenida colocando electrodos directamente sobre la superficie del corazón para medir la actividad eléctrica en la región donde se colocan los electrodos. Los EGMs son registros invasivos que cuantifican la diferencia entre las

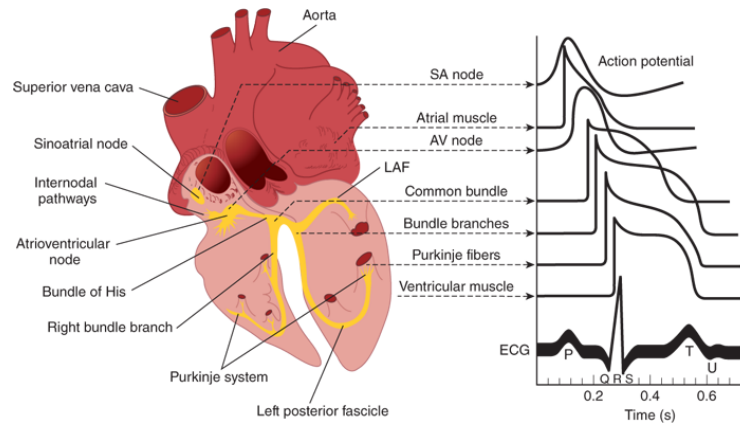


Figura 5: APs correspondientes a células de distintas regiones cardíacas, con retardos entre ellos en función del tiempo en que se despolarizan. Adaptada de [4].

señales eléctricas captadas por dos electrodos, ya sean dos electros intracardiácos colocados en una región cardíaca o bien un electrodo intracardiáco colocado en la región de interés y otro posicionado remotamente. Por otra parte, un ECG es una señal obtenida colocando electrodos en localizaciones específicas de la superficie corporal para medir la actividad eléctrica generada por el corazón. Para registrar un ECG estándar de doce derivaciones se colocan electrodos en los brazos, las piernas y el pecho y se cuantifican diferencias de potencial entre dos electrodos, ya sean dos electrodos físicos colocados sobre el cuerpo o bien un electrodo colocado sobre el cuerpo y otro electrodo virtual representativo de una combinación de medidas obtenidas a partir de otros electrodos físicos. El ECG contiene una serie de ondas e intervalos característicos, tal como se muestra en la Figura 5. La onda T representa la repolarización de los ventrículos. El intervalo QT, comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T, mide el tiempo correspondiente a la despolarización y la repolarización de los ventrículos.

1.4. Modulación de la actividad eléctrica cardíaca por el Sistema Nervioso Autónomo

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) regula la actividad del corazón al igual que la de otros órganos internos. El corazón se encuentra inervado por las dos ramas del SNA, simpática y parasimpática, que en cierta medida puede considerarse que actúan de forma antagónica. La activación del sistema simpático lleva a incrementos en el ritmo cardíaco, en la velocidad de conducción del impulso eléctrico, en la contractilidad y en la relajación de los cardiomiocitos, mientras que la activación del sistema parasimpático tiene efectos

opuestos. La acción del SNA sobre la función cardíaca ocurre a través de la liberación de neurotransmisores. Los nervios simpáticos liberan norepinefrina, que se une a los receptores adrenérgicos de las células cardíacas y activa cascadas de señalización que modulan la respuesta celular. Por su parte, los nervios parasimpáticos liberan acetilcolina, la cual se une a los receptores muscarínicos para regular la actividad del corazón.

La activación de los receptores adrenérgicos inducida por un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático favorece el aumento de adenosín monofosfato cíclico y, por consiguiente, la activación de la proteína quinasa A (PKA, por sus siglas en inglés). Esta activación de la proteína PKA lleva a la fosforilación de múltiples sustratos celulares implicados en la excitación y contracción de los cardiomiocitos. Algunos de estos sustratos incluyen las corrientes I_{CaL} , I_{Ks} , I_{Na} , la corriente asociada a la bomba sodio-potasio I_{NaK} , los receptores de rianodina, fosfolambán y troponina I. Además, la activación de PKA incrementa la amplitud y tasa de caída de la concentración intracelular de calcio. Los efectos de la fosforilación de estos sustratos tienen profundas implicaciones a nivel celular y tisular, alterando la forma y duración del AP de forma heterogénea a lo largo del corazón. También la relación entre las propiedades del AP y el ritmo cardíaco se ven afectados por los cambios en la actividad del sistema nervioso simpático. Diversos estudios han demostrado que la estimulación β -adrenérgica de los cardiomiocitos ventriculares asociada a la activación simpática puede contribuir al desarrollo de arritmias que podrían eventualmente desembocar en muerte súbita cardíaca [60, 68, 69, 80].

2. Modelización matemática de la actividad eléctrica cardíaca

2.1. Modelización matemática como complemento a la investigación experimental y clínica

Tal como se ha descrito anteriormente, la actividad eléctrica del corazón es altamente compleja, siendo el resultado de un gran número de procesos biofísicos y bioquímicos que ocurren a muy distintas escalas, desde el nivel submicrométrico al macroscópico. Como en muchos otros campos de la ciencia, la investigación de este tipo de fenómenos únicamente mediante experimentación en el laboratorio puede resultar difícil. Ello explica que, en las últimas décadas, la investigación *in silico*, es decir, mediante modelización matemática y simulación numérica, se haya convertido en una herramienta con gran capacidad para complementar los estudios *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*. Además, los recientes avances en las prestaciones computacionales permiten llevar a cabo estudios *in silico* que antes resultaban

inabordables. El primer modelo matemático de un AP fue formulado por Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley en 1952 para el axón gigante de calamar, lo que les valió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina [32]. Este modelo describía la apertura y cierre de los canales iónicos presentes en la neurona a través de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) no lineales. Dedujeron los valores de los parámetros de dichas ecuaciones a partir del ajuste de medidas experimentales de corrientes iónicas obtenidas mediante la técnica de *voltage-clamp*. Unos años más tarde, Denis Noble adaptó las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley y propuso el primer modelo matemático de una célula cardíaca [46]. El modelo de Noble ha sido la base para el posterior desarrollo de múltiples modelos matemáticos de células cardíacas para distintas regiones del corazón, distintas especies y distintas condiciones de enfermedad o de acción de terapias. En la actualidad existen modelos computacionales para describir la actividad eléctrica cardíaca de células, tejidos, órgano y organismo.

2.2. Modelos matemáticos de la electrofisiología de una célula cardíaca

En el modelo de Hodgkin y Huxley, así como en muchos otros modelos matemáticos posteriores de APs cardíacos, la célula se describe como un circuito eléctrico que contiene resistencias (canales iónicos), un condensador (membrana celular) y fuentes de voltaje. La actividad eléctrica del axón gigante de calamar se describía en el modelo original de Hodgkin y Huxley utilizando cuatro corrientes, tal como se representa en la Figura 6. Estas cuatro corrientes son: la corriente capacitiva (I_C), la corriente de sodio (I_{Na}), la corriente de potasio (I_K) y la corriente de fuga (I_{leak}) generada por el resto de iones.

El movimiento de iones a través de la membrana celular está determinado por fuerzas eléctricas y de difusión. Para cada tipo de ion se cumple que, cuando estas dos fuerzas son iguales en magnitud pero opuestas en signo, el ion se encuentra en equilibrio. El potencial de equilibrio de un ion se denomina potencial de Nernst y se define como [45]:

$$V_x = -\frac{RT}{z_x F} \log \left(\frac{[x]_i}{[x]_e} \right), \quad (1)$$

donde V_x es el potencial de Nernst para el ion x , R es la constante de gas, T es la temperatura absoluta, z_x es la valencia del ion x , F es la constante de Faraday, $[x]_i$ es la concentración intracelular del ion k y $[x]_e$ es la concentración extracelular del ion x . La fuerza de difusión se modeliza como una fuente de voltaje (batería) en la que se utiliza el potencial V_x calculado de acuerdo con la ecuación (1). Por otra parte, utilizando la ley de Ohm se obtiene la

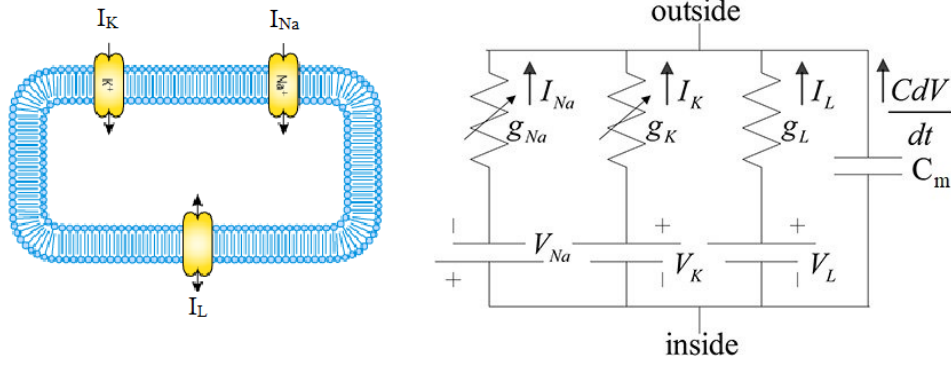


Figura 6: Panel izquierdo: esquema del diagrama del modelo de Hodgkin y Huxley en el que se muestran los tres distintos tipos de canales iónicos considerados. Panel derecho: esquema del circuito equivalente del modelo de Hodgkin y Huxley con las corrientes de sodio, potasio y de fuga. Figura adaptada a partir de la mostrada en [2].

conductancia por unidad de área, g_x , para el ion x como:

$$g_x = \frac{I_x}{V - V_x}, \quad (2)$$

donde I_x es la corriente a través de los canales iónicos de tipo x , V es el potencial transmembrana y V_x es el potencial de Nernst para el ion x . Considerando que los canales son selectivos para un tipo particular de ion y que estos lo atraviesan solo cuando se encuentra abierto, la conductancia g_x se calcula como:

$$g_x = G_{x,m\acute{a}x} p_{x,o} \quad (3)$$

donde $G_{x,m\acute{a}x}$ es la máxima corriente cuando todos los canales están abiertos y $p_{x,o}$ es la proporción de canales de tipo x que están abiertos.

Cuando Hodgkin y Huxley desarrollaron inicialmente su modelo, no tenían el conocimiento del que se dispone hoy en día acerca de la estructura y comportamiento de los canales iónicos y postularon que estos comprendían una serie de compuertas hipotéticas. Cada compuerta podía estar en estado abierto o cerrado y experimentaba transiciones entre estos estados a lo largo del tiempo, siendo las tasas de transición dependientes del potencial transmembrana. Consideraban que un canal estaba abierto cuando todas sus compuertas estaban abiertas. En su modelo, Hodgkin y Huxley definieron los canales de sodio a través de tres compuertas de activación idénticas denotadas con la letra m y una compuerta de inactivación denotada con la letra h . Para los canales de potasio formularon cuatro compuertas

de activación denotadas con la letra n . En el caso de la corriente de fuga, consideraron que su conductancia no variaba con el potencial transmembrana. Las compuertas de activación se abren cuando el potencial transmembrana aumenta y permanecen cerradas mientras este se encuentra en su valor de reposo. Las compuertas de inactivación, por su parte, permanecen abiertas en el reposo y se cierran cuando aumenta el potencial transmembrana. Asumiendo que las compuertas se abren y cierran independientemente unas de otras, la proporción de canales abiertos resulta igual al producto de las proporciones de compuertas abiertas para los distintos tipos de compuertas que conforman el canal. En particular, para los canales de sodio y potasio se tiene:

$$p_{\text{Na},o} = m^3 h \quad (4)$$

$$p_{\text{K},o} = n^4. \quad (5)$$

De esta forma, las corrientes de sodio y potasio en el modelo de Hodgkin-Huxley se calculan mediante:

$$I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} (V - V_{\text{Na}}) = G_{\text{Na},\text{máx}} m^3 h (V - V_{\text{Na}}) \quad (6)$$

$$I_{\text{K}} = g_{\text{K}} (V - V_{\text{K}}) = G_{\text{K},\text{máx}} n^4 (V - V_{\text{K}}) \quad (7)$$

donde $G_{\text{Na},\text{máx}}$ y $G_{\text{K},\text{max}}$ representan las conductancias máximas de sodio y potasio, respectivamente, cuando todos los canales de cada uno de estos tipos se encuentran abiertos y m , h y n representan las compuertas que se utilizan para calcular la probabilidad de apertura de los canales de sodio y potasio.

Teniendo en cuenta las ecuaciones hasta ahora descritas y denotando por \mathbf{u} al vector que contiene todas las variables definidas a través de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs), esto es, las variables de compuerta m , h y n , puede calcularse la corriente total a través de la membrana, denotada por $I_{\text{tot}}(\mathbf{u}, V)$. En concreto, $I_{\text{tot}}(\mathbf{u}, V)$ se calcula como suma de las corrientes iónicas, que denotaremos globalmente como $I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V)$, y la corriente capacitiva:

$$I_{\text{tot}}(\mathbf{u}, V) = C_m \frac{dV}{dt} + I_{\text{K}}(\mathbf{u}, V) + I_{\text{Na}}(\mathbf{u}, V) + I_{\text{leak}}(\mathbf{u}, V) \quad (8)$$

En las expresiones anteriores, la proporción de compuertas abiertas de un tipo en particular y , donde y puede ser m , h o n en el modelo de Hodgkin y Huxley, se calcula a partir de una EDO de la forma:

$$\frac{dy}{dt} = a(1 - y) + b y \quad (9)$$

donde a es la tasa de transición del estado cerrado al abierto y b es la tasa de transición del estado abierto al cerrado. Estas tasas de transición, que dependen del potencial transmembrana, se determinan a partir del ajuste de medidas experimentales de corrientes iónicas en respuesta a cambios de tipo escalón en el potencial. Por otra parte, C_m representa la capacidad de la membrana.

El modelo de Hodgkin y Huxley sigue siendo hoy en día la base de muchos modelos de AP cardíacos y neuronales. Aunque la estructura básica de estos modelos es la misma, las corrientes iónicas varían entre modelos e incluyen un conjunto u otro de canales iónicos, bombas e intercambiadores en función de las características de la célula que se quiere modelizar y de los datos disponibles para la representación de las corrientes correspondientes. En el caso de células que requieren un estímulo externo para despolarizar el potencial transmembrana, es decir, células que no poseen la propiedad de automaticidad, la corriente total I_{tot} incluye un término adicional que representa la corriente de estimulación aplicada a la célula.

A pesar de los avances que los modelos matemáticos de tipo Hodgkin-Huxley han permitido alcanzar en el campo de la electrofisiología, en algunas situaciones particulares resultan insuficientes para incorporar, por ejemplo, defectos en la estructura del canal que son específicos de su estado. Es por ello que se ha propuesto en la literatura otro tipo de modelos para describir la dinámica de los canales iónicos denominado formulación de Markov [14]. Aunque la terminología de modelos de Markov suele utilizarse en la comunidad matemática para referirse a modelos estocásticos, el formalismo de Markov aplicado a la descripción de canales iónicos que ha venido utilizándose habitualmente en la literatura no es estocástico. Este formalismo elimina la asunción del modelo de Hodgkin y Huxley de que el canal se describe mediante compuertas independientes que se abren y cierran y, en su lugar, considera que el canal puede estar en M posibles estados diferentes que se asocian con distintas conformaciones de la proteína (canal iónico). Estas formulaciones de Markov se representan habitualmente a través de un diagrama, que en el caso más sencillo de un canal que puede estar en el estado abierto o en el estado cerrado sería el que se muestra en la Figura 7.

En el diagrama para este caso sencillo a y b denotan las tasas de transición del estado cerrado al estado abierto y del estado abierto al estado cerrado, respectivamente. En general, cada variable de estado x_i , $i = 1, \dots, M$, denota la proporción de canales en el estado i , la cual va variando a lo largo del tiempo. Se considera que la posibilidad de que el canal

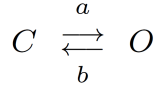


Figura 7: Diagrama de un canal iónico con solo dos estados: cerrado (C) y abierto (O) y tasas de transición a y b .

experimente una transición del estado i al estado j depende solo del estado actual del canal, es decir, posee la propiedad de Markov. Para un canal con M estados, la proporción de canales en el estado i , x_i para $i = 1, \dots, M$, puede describirse mediante la siguiente ecuación determinista:

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^M k_{ji}x_j - k_{ij}x_i \quad (10)$$

donde k_{ij} es la tasa de transición del estado i al estado j , que es dependiente del potencial transmembrana. En este caso, la probabilidad de apertura del canal se calcula como la suma de las proporciones de canales en cada uno de los estados abiertos del modelo calculadas de acuerdo con la ecuación (10). Utilizando esta probabilidad de apertura así calculada puede obtenerse la conductancia del canal de modo análogo a como se obtenía en la formulación de Hodgkin-Huxley. En la electrofisiología cardíaca se ha utilizado el formalismo de Markov para estudiar el efecto de inhibiciones farmacológicas de corrientes iónicas y para investigar los mecanismos subyacentes a enfermedades asociadas a defectos genéticos [14, 15, 67].

2.3. Modelos matemáticos de propagación eléctrica en el corazón

Para modelizar matemáticamente la electrofisiología cardíaca a nivel de tejido es habitual utilizar las ecuaciones bidominio, definidas como un sistema acoplado de ecuaciones que describe el potencial eléctrico en los dominios intracelular y extracelular a lo largo del tejido cardíaco [54]. Este tejido se representa mediante dos dominios continuos, el dominio intracelular y el dominio extracelular, los cuales coexisten en el espacio aunque separados por la membrana celular, a diferencia de lo que ocurre en un tejido cardíaco real donde cada uno de los dominios ocupa físicamente una fracción del volumen total. En el modelo bidominio, los dos dominios actúan como volúmenes conductores con distinto tensor de conductividad y potencial eléctrico y hay un flujo de corriente iónica entre uno y otro dominio a través de la membrana celular. La Figura 8 muestra una representación del modelo bidominio de un tejido cardíaco bidimensional.

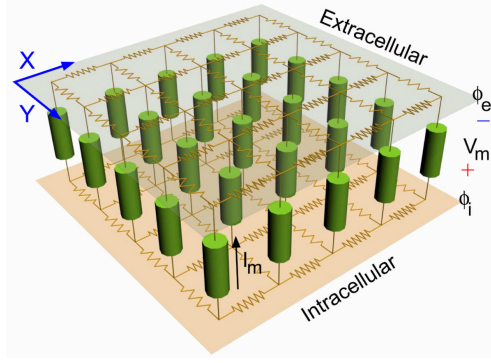


Figura 8: Representación bidominio de un tejido cardíaco bidimensional en el que se muestra el dominio intracelular en el plano inferior y el dominio extracelular en el plano superior. Cada punto en el dominio intracelular tiene asociado un potencial eléctrico ϕ_i y un punto correspondiente en el dominio extracelular con potencial eléctrico ϕ_e . Cada cilindro representa una sección de la membrana, cuyo comportamiento se define a través de un modelo matemático que relaciona el potencial con la corriente. Tomada de [87].

El sistema definido por las ecuaciones bidominio comprende dos ecuaciones en derivadas parciales (EDPs) acopladas en cada punto del espacio con un sistema de EDOs [35]. Las EDPs modelan el campo eléctrico en el espacio intracelular y en el espacio extracelular como un sistema de reacción-difusión. El sistema de EDOs representa las concentraciones de iones y la proporción de canales en los posibles distintos estados para cada familia de canales a nivel celular.

Si Ω denota la región ocupada por el tejido cardíaco, la forma parabólica-parabólica de las ecuaciones bidominio viene dada por:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla \phi_i) = \chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - I_i^{(\text{vol})}, \quad (11)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla \phi_e) = -\chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - I_e^{(\text{vol})}, \quad (12)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, V), \quad (13)$$

donde \mathbf{D}_i es el tensor de conductividad intracelular, \mathbf{D}_e es el tensor de conductividad extracelular, ϕ_i es el potencial eléctrico intracelular, ϕ_e es el potencial eléctrico extracelular, χ es la relación de área de membrana celular por unidad de volumen y C_m es la capacidad de la membrana por unidad de área. El vector \mathbf{u} contiene variables definidas a nivel celular, como las concentraciones de iones y las variables de compuerta o proporción de canales en distintos estados. I_{ion} representa la corriente iónica por unidad de área y se determina,

junto con \mathbf{f} , según el modelo matemático utilizado para representar la electrofisiología celular en cada punto del espacio. Los términos $I_i^{(\text{vol})}$ y $I_e^{(\text{vol})}$ son los estímulos intracelular y extracelular por volumen unitario. Las ecuaciones (11) y (12) representan la conservación local de la corriente en los espacios intracelular y extracelular, respectivamente.

La forma parabólica-elíptica de las ecuaciones bidominio se obtiene considerando la ecuación (11) junto con la suma de las ecuaciones (11) y (12) [54]:

$$\chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla (V + \phi_e)) = I_i^{(\text{vol})}, \quad (14)$$

$$\nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla \phi_e + \mathbf{D}_i \nabla V) = -I_s^{(\text{vol})}, \quad (15)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, V), \quad (16)$$

donde $I_s^{(\text{vol})} = I_i^{(\text{vol})} + I_e^{(\text{vol})}$.

Las condiciones de contorno para las ecuaciones (14) y (15) especifican la corriente aplicada a lo largo de la frontera:

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_i \nabla (V + \phi_e)) = I_i^{(\text{sur})}, \quad (17)$$

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_e \nabla \phi_e) = I_e^{(\text{sur})}, \quad (18)$$

donde \mathbf{n} es el vector normal unitario al tejido orientado hacia fuera e $I_i^{(\text{sur})}$ e $I_e^{(\text{sur})}$ son las corrientes intracelular y extracelular por área unitaria aplicadas a lo largo de la frontera.

El sistema de ecuaciones (14) a (18) queda completamente definido especificando las condiciones iniciales para el potencial transmembrana V y para las variables contenidas en el vector \mathbf{u} en todos los puntos del dominio Ω .

En el caso en que se considere proporcionalidad entre los tensores de conductividad intracelular y extracelular, esto es, $\mathbf{D}_i = \lambda \mathbf{D}_e$, donde λ es un escalar, pueden simplificarse las expresiones anteriores para dar lugar a las ecuaciones monodominio. En este caso, se resuelve una EDP parabólica cuya única incógnita es el potencial transmembrana y posteriormente se resuelve la segunda ecuación del modelo para calcular el potencial extracelular. La EDP parabólica dependiente del potencial transmembrana es:

$$\chi \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) = I^{(\text{vol})}, \quad (19)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, V), \quad (20)$$

donde \mathbf{D} es el tensor de conductividad e $I^{(\text{vol})}$ es la corriente de estimulación. Esta ecuación modela un fenómeno de reacción-difusión, donde el término que contiene la corriente iónica I_{ion} definida a partir del modelo celular representa la reacción y el término que contiene las derivadas espaciales del potencial transmembrana describe la propagación del AP y representa la difusión. En la mayoría de situaciones en las que se simula la transmisión del impulso eléctrico en el corazón el modelo monodominio es capaz de reproducir los fenómenos que se han observado experimentalmente y es, por tanto, el modelo elegido habitualmente. Sin embargo, en situaciones particulares, como cuando quiere simularse la desfibrilación a través de la inyección de corriente en el espacio extracelular, la distinta anisotropía de los dominios intracelular y extracelular da lugar a patrones eléctricos que solo pueden reproducirse mediante el modelo bidominio [85].

A la hora de definir el tensor de conductividad \mathbf{D} en la ecuación anterior debe tenerse en cuenta que el músculo cardíaco es inherentemente anisotrópico debido a múltiples factores, como la forma elongada de los cardiomiocitos, su organización en el tejido definida a partir de la orientación de las fibras cardíacas y la distribución espacial de las uniones gap en las membranas celulares, que se concentran en mayor medida en los extremos terminales de los cardiomiocitos que en los laterales. Todo ello hace que la corriente fluya entre tres y cuatro veces más rápidamente en la dirección del eje longitudinal de los cardiomiocitos.

Además, es importante considerar que el corazón presenta un alto nivel de heterogeneidad en el comportamiento eléctrico de sus distintas regiones, por lo que, dependiendo del tejido que se esté modelizando, puede ser necesario asignar distintos modelos celulares a lo largo del tejido para representar dicha heterogeneidad.

Para resolver las ecuaciones de propagación de la actividad eléctrica en el corazón se consideran representaciones discretas en espacio y tiempo de las ecuaciones bidominio y monodominio continuas utilizando distintos tipos de mallas para representar la geometría del tejido cardíaco. En lo que se refiere a las técnicas numéricas de discretización espacial, las más comúnmente utilizadas para resolver las EDPs de los modelos de propagación, como son el método de diferencias finitas, el método de volúmenes finitos o el método de elementos finitos, transforman las ecuaciones de los modelos bidominio y monodominio en sistemas lineales de ecuaciones [16]. En cuanto a las técnicas numéricas de discretización temporal, se utilizan métodos explícitos, implícitos y semi-implícitos para resolver las ecuaciones que describen la dependencia temporal de la propagación del AP. La elección del método

numérico dependerá de criterios de estabilidad, coste computacional y precisión, que varían en función de las características del problema que se quiere resolver [87]. Es asimismo importante elegir adecuadamente la resolución espacial y temporal que garanticen que la solución proporcionada no introduce diferencias ni cuantitativas ni cualitativas con respecto a la que se obtendría utilizando resoluciones más finas.

Una vez calculados el potencial transmembrana y el potencial extracelular en el corazón, puede resultar de interés calcular el potencial extracelular en el torso. Para ello será necesario definir un modelo de torso y, a partir de él, calcular el potencial extracelular a través de distintos métodos en función de los requisitos de precisión y coste computacional [56].

2.4. Modelos matemáticos de modulación de la actividad eléctrica cardíaca por el Sistema Nervioso Autónomo

Los modelos matemáticos resultan particularmente útiles para ayudar a comprender los mecanismos a través de los cuales el SNA regula la actividad eléctrica cardíaca en corazones sanos y en corazones enfermos. Esto es así debido a la alta complejidad de los procesos bioquímicos y biofísicos que se desencadenan cuando los neurotransmisores liberados por los nervios de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático se unen a los correspondientes receptores en las membranas de las células cardíacas. En la literatura se han propuesto modelos que utilizan EDOs para calcular la cantidad de neurotransmisores liberados en función de la actividad de descarga neuronal simpática y parasimpática [90]. Asimismo se han propuesto modelos basados en EDOs y ecuaciones algebraicas para describir la difusión de los transmisores, su unión a los receptores de membrana y el efecto que producen en las proteínas intracelulares [25, 44, 76, 88].

De entre los modelos matemáticos que describen los efectos inducidos en las células cardíacas por la liberación de norepinefrina, liberada por los nervios simpáticos, cabe destacar un primer modelo que integró la vía de señalización cAMP/PKA en un modelo de miocito ventricular [73]. Los mismos autores propusieron posteriormente un modelo matemático que incluía las vías de señalización PKA y calmodulina quinasa II (CaMKII) [76], cuyas ecuaciones fueron actualizadas en años posteriores de acuerdo con nuevas evidencias experimentales acerca de las dinámicas de fosforilación y defosforilación de algunas proteínas tales como los canales iónicos asociados a la corriente I_{Ks} así como para incluir descripciones detalladas de la fosforilación de otras proteínas [88]. En un trabajo más reciente,

se ha propuesto un modelo matemático de estimulación adrenérgica de células ventriculares humanas que permite discernir los efectos sobre la actividad celular debidos a la modulación de proteínas contráctiles y a la modulación de flujos y corrientes iónicas [44]. Utilizando modelos matemáticos que incluyen descripciones de dominios de señalización localizados, se han propuesto otros modelos en la literatura que integran diversas vías de señalización y representan los efectos de la estimulación adrenérgica sobre poblaciones separadas de proteínas fosforiladas y no fosforiladas [25].

En cuanto a los modelos matemáticos que describen los efectos en las células cardíacas derivados de la liberación de acetilcolina por los nervios parasimpáticos, existen diversos modelos, si bien los más utilizados son los que modelizan el efecto de la estimulación colinérgica a través de la formulación de una corriente rectificadora de potasio cuya activación depende de la concentración de acetilcolina [12, 78].

3. Modelización matemática de la variabilidad temporal y espacial en la actividad eléctrica cardíaca

3.1. Variabilidad espacio-temporal en la electrofisiología cardíaca

La actividad eléctrica del corazón presenta altos niveles de heterogeneidad. Diferentes individuos muestran reacciones distintas ante unas mismas condiciones, dando así cuenta de la elevada variabilidad inter-individual. Incluso células de un mismo individuo pueden presentar respuestas muy diferentes bajo las mismas circunstancias, lo que indica que los niveles de variabilidad intra-individual son también elevados. Además, hay muchos procesos involucrados en la electrofisiología cardíaca, tales como la apertura y cierre de los canales iónicos en la membrana celular, que son intrínsecamente estocásticos. La aleatoriedad asociada a estos factores extrínsecos e intrínsecos contribuye a la variabilidad temporal y espacial de la dinámica eléctrica cardíaca [58].

Una forma de variabilidad temporal es la que puede observarse en estudios clínicos y experimentales que cuantifican variaciones en la duración de los APs de latidos cardíacos consecutivos durante un período corto de registro, tanto cuando dicha actividad se evalúa a nivel del organismo completo como cuando se evalúa a escalas inferiores, por ejemplo en una porción de tejido o en una célula cardíaca [1, 31]. El grado de variabilidad temporal así cuantificado ha demostrado estar asociado con el riesgo de un individuo de desarrollar arritmias [48, 49] y también ser predictor del potencial cardiotóxico de compuestos farma-

cológicos a nivel celular, tisular y de órgano [1, 82, 83]. Algunos estudios han postulado que esta forma de variabilidad temporal podría ser la manifestación del comportamiento estocástico del movimiento de apertura y cierre de los canales iónicos [38, 57, 89]. Esto resulta difícil de demostrar experimentalmente dada la naturaleza multi-escala de la actividad eléctrica cardíaca. Utilizando modelos matemáticos de electrofisiología que incorporen la dinámica estocástica de los canales iónicos podría arrojar luz sobre los mecanismos de la variabilidad temporal en la duración de latidos cardíacos consecutivos y determinar las razones por las que se relaciona con la generación de arritmias [68].

Por otra parte, se ha sugerido que la variabilidad espacial representada mediante diferencias de unas células con otras puede, al menos parcialmente, estar mediada por el hecho de que cada célula presenta distintas contribuciones de las familias de canales iónicos presentes en la membrana [39, 40, 57, 77]. En este sentido, se ha establecido que las variaciones en el número de canales iónicos de cada tipo tienen un efecto muy relevante sobre la electrofisiología celular cardíaca, mientras que las variaciones en otras características relacionadas con la activación o inactivación de los canales requieren mayor investigación para poder determinar su aportación a las diferencias inter-celulares.

3.2. Modelización matemática de la variabilidad temporal: perspectiva general

El comportamiento estocástico de los canales iónicos suele ignorarse en los modelos matemáticos de electrofisiología cardíaca, lo que explica que casi todos los modelos propuestos en la literatura sean modelos deterministas. Cuando el número de canales es suficientemente alto, estos modelos pueden resultar una buena aproximación a la dinámica del sistema, ya que la adición o sustracción de un canal tiene un efecto muy pequeño en dicha dinámica. Sin embargo, cuando el número de canales no es tan elevado, la naturaleza estocástica discreta del sistema tiene un efecto relevante sobre su dinámica y los modelos deterministas no resultan apropiados para reflejarlo.

Es habitual considerar que un canal iónico experimenta transiciones entre un conjunto discreto de estados con tasas de transición que dependen del potencial transmembrana. Se asume que la probabilidad de que el canal esté en un estado en particular en el futuro depende únicamente del estado actual del canal [30]. Para N canales, la evolución del número de canales en cada estado puede modelarse como una cadena de Markov de estados discretos y tiempo continuo [24]. El cambio en la probabilidad de este proceso se describe

por una EDP denominada ecuación maestra o ecuación *forward Kolmogorov*. En los modelos matemáticos de electrofisiología celular basados en la formulación de Hodgkin-Huxley se ha probado que, en el límite cuando $N \rightarrow \infty$, la ecuación maestra converge a las ecuaciones deterministas convencionales [3]. La ecuación maestra puede resolverse directamente [21,33] o bien pueden simularse realizaciones individuales del proceso utilizando el algoritmo de Gillespie, también llamado algoritmo de simulación estocástica [13]. Aunque este método suele considerarse como la referencia o *gold standard*, su coste computacional resulta muy elevado cuando el número N de canales está por encima de unos pocos cientos. Además, como el sistema es aleatorio, se requiere un número alto de simulaciones para poder inferir el comportamiento general del sistema, lo que hace que este método resulte inabordable desde el punto de vista de coste computacional, particularmente si desean evaluarse múltiples escalas hasta llegar, por ejemplo, al nivel del tejido o el órgano completo [18].

Las limitaciones señaladas han hecho que cada vez más se utilicen ecuaciones diferenciales estocásticas (EDEs) para describir el comportamiento de los canales iónicos en investigaciones encaminadas a estudiar el efecto de la estocasticidad en su comportamiento. Algunos primeros estudios propusieron convertir las ODEs que definen las variables de compuerta del modelo de Hodgkin-Huxley en EDEs, para lo cual incorporaron un término de ruido a dichas ecuaciones. Aunque los tiempos de simulación se redujeron considerablemente utilizando este método, otros estudios han demostrado que existen discrepancias entre los resultados obtenidos mediante estas EDEs y los obtenidos con el modelo de cadenas de Markov de estados discretos [11, 74]. Posteriormente se ha probado que las discrepancias señaladas se deben a la forma de formular las EDEs y que si estas se formulan en términos del comportamiento dinámico del canal en lugar de las variables de compuerta, los resultados son similares a los del modelo de cadenas de Markov de estados discretos [22].

Existe un aspecto adicional que debe tenerse en cuenta a la hora de modelar el comportamiento estocástico de los canales iónicos. Aunque el método que formula EDEs para describir la evolución de la proporción de canales en cada uno de los posibles estados resulta preciso, no garantiza que la solución sea no negativa. Más aún, como el término de ruido que se añade al formular las EDEs contiene la raíz de una función de una variable de estado, podría llegar a ocurrir que la solución fuera imaginaria [17]. Aunque podrían aplicarse métodos basados en remuestrear continuamente el incremento de Wiener de la EDE o en reemplazar la variable del término de ruido de la EDE por su valor de equilibrio, estas

modificaciones podrían sesgar los resultados y en el segundo caso podrían incluso seguir ocasionando que la proporción de canales en un cierto estado resultase negativa. Se han propuesto también soluciones híbridas que cambian de la formulación con EDEs a la del modelo de cadenas de Markov de estados discretos cuando la probabilidad de obtener soluciones negativas es alta. Esta solución aumenta la posibilidad de tener resultados realistas desde el punto de vista biológico a la vez que reduce el coste computacional, si bien requiere todavía de mejoras en la estimación del tiempo en el que debe cambiarse de un tipo de modelo a otro así como en el incremento de eficiencia computacional [17]. En estudios más recientes se ha propuesto el uso de EDEs reflejadas como método para incorporar límites en los resultados de las EDEs y se ha probado que las soluciones proporcionadas son realistas y consistentes con las del modelo de cadenas de Markov de estados discretos [18].

3.3. Modelización matemática de la variabilidad temporal: canales iónicos con solo dos estados

El modelo más sencillo de un canal iónico es aquel en el que el canal puede estar, en cada tiempo t , en uno de dos posibles estados, abierto O o cerrado C , tal como se muestra en el diagrama de la Figura 7 descrito en la sección 2.2. Utilizaremos las letras mayúsculas para denotar variables aleatorias y letras minúsculas para denotar realizaciones de dichas variables. Para un conjunto de N canales del tipo más sencillo, denotaremos por $\mathbf{X}(t) = (\mathbf{X}_1(t), \mathbf{X}_2(t))^T$ al vector que contiene el número de canales en los estados abierto y cerrado en el tiempo t , respectivamente. Si el sistema se encuentra en el estado $\mathbf{x}(t)$ en el tiempo t , las probabilidades de experimentar una transición del estado cerrado al abierto y del estado abierto al cerrado en un pequeño intervalo de tiempo $(t, t + \Delta_t)$ son $ax_2\Delta_t$ y $bx_1\Delta_t$, respectivamente. Las tasas de transición a y b son función del potencial transmembrana V , el cual puede considerarse que permanece constante durante el tiempo Δ_t si este paso de tiempo es pequeño. El número total de canales N se considera constante y, por tanto, $\mathbf{X}_2(t) = N - \mathbf{X}_1(t)$. En consecuencia, solo es necesario considerar el número de canales en el estado abierto, que para simplificar denotaremos en lo que sigue por $X(t)$.

Dado un estado inicial $x_0(t)$, la probabilidad de que el sistema se encuentre en el estado x en el tiempo t , donde x toma valores enteros, se denota por $P(x, t)$ y su evolución en el

tiempo se describe a través de la ecuación maestra o ecuación *forward Kolmogorov*:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} &= a [N - (x - 1)] P(x - 1, t) \\ &+ b(x + 1)P(x + 1, t) - [bx + a(N - x)] P(x, t), \end{aligned} \quad (21)$$

para $0 < x < N$, $x \in \mathbb{N}$. Como N es constante, debe además cumplirse la siguiente condición:

$$\sum_{x=0}^N \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = 0. \quad (22)$$

Teniendo en cuenta, además, que $X(t)$ no puede ser menor que 0 ni mayor que N , la probabilidad $P(x, t)$ debe cumplir las siguientes condiciones en las fronteras del intervalo $[0, N]$:

$$\frac{\partial P(0, t)}{\partial t} = bP(1, t) - aNP(0, t), \quad (23)$$

$$\frac{\partial P(N, t)}{\partial t} = aP(N - 1, t) - bNP(N, t). \quad (24)$$

Simular la dinámica de esta cadena de Markov de estados discretos no resulta factible cuando el número N de canales es algo elevado, particularmente si se desea incorporar estos métodos a modelos multi-escala de la actividad eléctrica cardíaca.

Considerando la intratabilidad computacional del modelo de cadena de Markov con estados discretos, se ha propuesto aproximar este modelo por un modelo de estados continuos. Para N elevado, puede considerarse la descripción del estado del sistema en términos de proporciones de canales en cada estado en lugar de como números discretos. Así, se define $Y(t) = \frac{X(t)}{N}$. Para simplificar la notación, se introducen las siguientes definiciones: $\tilde{y} = y - \frac{1}{N}$ e $\hat{y} = y + \frac{1}{N}$. Sustituyendo en la ecuación (21), se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(y, t)}{\partial t} &= N [a(1 - \tilde{y})P(\tilde{y}, t) + b\hat{y}P(\hat{y}, t)] \\ &- N [by + a(1 - y)] P(y, t), \end{aligned} \quad (25)$$

para $0 < y < 1$, $y \in \mathbb{R}$. Para los dos primeros términos de la expresión anterior se realiza un desarrollo en serie de Taylor alrededor del punto y y se desprecian los términos de orden superior a 2 bajo la consideración de que, para N suficientemente alto, su valor resulta muy pequeño. Estos dos términos se aproximan, pues, por las siguientes expresiones:

$$a(1 - \tilde{y})P(\tilde{y}, t) \approx a(1 - y)P(y, t) - \frac{1}{N} \frac{\partial}{\partial y} [a(1 - y)P(y, t)] + \frac{1}{2N^2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [a(1 - y)P(y, t)], \quad (26)$$

$$b\hat{y}P(\hat{y}, t) \approx byP(y, t) + \frac{1}{N} \frac{\partial}{\partial y} [byP(y, t)] + \frac{1}{2N^2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [byP(y, t)]. \quad (27)$$

Llevando estas expresiones a la ecuación (25) se obtiene la siguiente EDP llamada ecuación de Fokker-Planck:

$$\frac{\partial P(y, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial y} [(a - \alpha y)P(y, t)] + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [(a + \beta y)P(y, t)], \quad (28)$$

donde $\alpha = a + b$, $\beta = b - a$. Esta ecuación describe la evolución temporal de la probabilidad de un modelo de cadena de Markov de estados continuos y tiempo continuo, que suele denominarse proceso de difusión [6].

Las trayectorias muestrales de un proceso de difusión pueden describirse mediante una EDE, que, en el caso del conjunto de N canales descrito anteriormente, tiene la forma de la siguiente ecuación de Langevin [18]:

$$dY = (a - \alpha Y)dt + \frac{1}{\sqrt{N}} \sqrt{a + \beta Y} dW, \quad (29)$$

donde $W(t)$ es un proceso de Wiener cuyos incrementos $dW = W(t + \Delta_t) - W(t)$ son independientes y distribuidos normalmente con media 0 y varianza Δ_t . En este caso, puede simularse una trayectoria muestral de la EDE con la misma eficiencia computacional con la que se simula la de una ODE, lo que supone una mejora muy sustancial con respecto al modelo de cadena de Markov de estados discretos. Un método sencillo para la resolución de EDEs es el método de Euler-Maruyama, que aplicado a la ecuación (29) llevaría a la siguiente expresión:

$$y(t + \Delta_t) = y(t) + [a - \alpha y(t)] \Delta_t + \frac{1}{\sqrt{N}} \sqrt{a + \beta y(t)} \Delta W_t, \quad (30)$$

donde Δ_t es el intervalo temporal y ΔW_t es un incremento de Wiener.

En las ecuaciones anteriores es necesario garantizar que el proceso de difusión $Y(t)$ permanece en el intervalo $[0, 1]$ en todos los instantes de tiempo t . Esto, junto con el hecho de que la integral de $P(y, t)$ debe ser 1, lleva a que $\int_0^1 P(y, t) dy = 1$ y, por tanto, $\frac{\partial}{\partial t} \int_0^1 P(y, t) dy = 0$. Tal como se ha descrito en [18], si se intercambian la integral y la derivada con respecto a t y se utiliza la relación dada en la ecuación (28), se tiene que:

$$(a - \alpha y(t))P(y, t) - \frac{1}{2N} \frac{\partial}{\partial y} [(a + \beta y)P(y, t)] = 0, \quad (31)$$

en las fronteras del intervalo $[0, 1]$, esto es, para $y = 0$ e $y = 1$ [34]. Al proceso $Y(t)$ que resulta como solución de esta ecuación se le denomina difusión reflejada y la probabilidad de que tome valores fuera del intervalo $[0, 1]$ es 0. No obstante, las soluciones de la EDE

que describe las trayectorias individuales, tal como se ha formulado en la ecuación (29), podrían tomar valores fuera de $[0, 1]$ con probabilidad positiva. Para imponer límites a las soluciones de esta EDE, se ha propuesto expresar $Y(t) = X(t) + K(t)$ [18], donde $X(t)$ está definida según (29) y determina el comportamiento de $Y(t)$ en $(0, 1)$ y $K(t)$ puede entenderse como el mínimo proceso que fuerza a $Y(t)$ a permanecer en el intervalo $[0, 1]$. Para garantizar que $K(t)$ solo cambia en aquellos instantes donde $Y(t)$ se encuentra en la frontera del intervalo $[0, 1]$ y lo hace de tal forma que refleja el proceso $Y(t)$ hacia el interior del intervalo (es decir, en sentido positivo cuando $Y(t) = 0$ y en sentido opuesto cuando $Y(t) = 1$), se imponen condiciones como las que se definen en [18]. La EDE que satisface $Y(t)$ es:

$$dY = (a - \alpha Y)dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\sqrt{a + \beta Y}dW + dK, \quad (32)$$

con condición inicial $Y(0) = y_0 \in [0, 1]$. Esta ecuación se denomina EDE reflejada, ya que $Y(t)$ es reflejado cuando alcanza los límites del intervalo. En la resolución de esta EDE, el proceso $K(t)$ se aproxima numéricamente.

3.4. Modelización matemática de la variabilidad temporal: canales iónicos con múltiples estados

Los canales iónicos de las células cardíacas presentan, en general, múltiples estados conformacionales y experimentan transiciones de unos a otros. Se hace, por tanto, necesario considerar la extensión de las EDEs descritas en el apartado anterior para el caso de un canal que puede estar en uno de M posibles estados diferentes en cada tiempo t . Para un número total N de canales, donde N es constante en el tiempo, el vector de estados del sistema es $\mathbf{Y}(t) = (Y_1(t), \dots, Y_M(t))^T$, donde $Y_i(t)$, $i = 1, \dots, M$, es la proporción de canales en el estado i en el tiempo t .

De la misma forma que para el modelo sencillo de un canal con dos estados, en este caso las trayectorias individuales del proceso de estados continuos vienen dadas por la siguiente EDE de Langevin:

$$d\mathbf{Y} = \mathbf{A}(\mathbf{Y})dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\sqrt{\mathbf{B}(\mathbf{Y})}d\mathbf{W}, \quad (33)$$

donde $d\mathbf{W}$ es un vector de incrementos de Wiener y las matrices $\mathbf{A}(\mathbf{Y})$ y $\mathbf{B}(\mathbf{Y})$ toman formas específicas en función del modelo de múltiples estados con el que se trabaja. Como la ecuación anterior contiene la raíz cuadrada de una matriz y presenta limitaciones en

términos de eficiencia computacional, algunos trabajos han considerado simplificaciones, por ejemplo extendiendo la definición de las compuertas del modelo de Hodgkin-Huxley mediante EDEs de este tipo. Aunque esta formulación se asocia con tiempos de cálculo mucho menores, los resultados que proporciona son inconsistentes con respecto a los del modelo de cadena de Markov de estados discretos, mientras que la ecuación (33) sí que es consistente.

Debido a la estructura especial del sistema, en [43] se demuestra que puede descomponerse la matriz $\mathbf{B}(\mathbf{Y})$ como producto de dos matrices y la ecuación (33) puede escribirse de la siguiente forma:

$$d\mathbf{Y} = \mathbf{A}(\mathbf{Y})dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\mathbf{E}\mathbf{F}(\mathbf{Y})d\mathbf{W}, \quad (34)$$

donde \mathbf{E} es una matriz que contiene valores 0, 1 y -1 y $\mathbf{F}(\mathbf{Y})$ es una matriz diagonal cuyos elementos de la diagonal son de la forma $\sqrt{k_{ij}y_i + k_{ji}y_j}$, siendo k_{ij} la tasa de transición del estado i al estado j . En [18, 58, 70] se muestran ejemplos de las matrices \mathbf{E} y $\mathbf{F}(\mathbf{Y})$ para un modelo de célula ventricular humana, un modelo de célula ventricular canina y el modelo de Hodgkin-Huxley, respectivamente.

Al igual que en el caso del modelo sencillo de canales con dos estados, en este caso se hace también necesario garantizar que $\mathbf{Y}(t)$ tiene sentido biológico, para lo cual debe cumplirse que $Y_i(t)$ pertenezca al intervalo $[0, 1]$, $i = 1, \dots, M$, ya que $Y_i(t)$ representa la proporción de canales en el estado i en el tiempo t . La extensión al caso de múltiples canales implica que las trayectorias individuales del proceso, que se calculan según la ecuación (33), deben estar en un hipercubo M -dimensional limitado por intervalos $[0, 1]$. Además, como el número N de canales es constante, la suma de las proporciones de canales en cada uno de los estados debe ser 1 y, por tanto, $\mathbf{Y}(t)$ está en el hiperplano dado por $\sum_{i=1}^M Y_i(t) = 1$ dentro del hipercubo. Si D denota el dominio reflejado del proceso $\mathbf{Y}(t)$ y quiere garantizarse que las soluciones de la ecuación (33) estén en D , puede descomponerse el proceso $\mathbf{Y}(t)$ mediante $\mathbf{Y}(t) = \mathbf{X}(t) + \mathbf{K}(t)$, donde $\mathbf{X}(t)$ define el comportamiento de $\mathbf{Y}(t)$ en el interior de D y $\mathbf{K}(t)$ refleja $\mathbf{Y}(t)$ hacia D . De forma análoga al caso de canales de dos estados, en este caso las realizaciones individuales del proceso están definidas por:

$$d\mathbf{Y} = \mathbf{A}(\mathbf{Y})dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\mathbf{E}\mathbf{F}(\mathbf{Y})d\mathbf{W} + d\mathbf{K}, \quad (35)$$

Las condiciones que se imponen al proceso $\mathbf{K}(t)$ son una extensión de las que se exigen para canales de dos estados. Hay distintas técnicas numéricas utilizadas en la literatura para

resolver EDEs reflejadas. En [18] se ha propuesto la utilización del método de proyección, que aproxima la solución a la EDE sin reflejar y, si la solución numérica cae fuera del dominio D , la proyecta en este dominio. Este método garantiza que las soluciones numéricas a las EDEs reflejadas permanecen siempre en el dominio de interés.

3.5. Modelización matemática de la variabilidad temporal: ecuaciones para un modelo de célula cardíaca

El modelo matemático de Hodgkin-Huxley para una célula asume que el número de canales es tan grande que las fluctuaciones en las corrientes iónicas asociadas son despreciables. Bajo esa asunción, el modelo expresa la proporción de canales abiertos como el producto de las proporciones de compuertas abiertas, donde la dinámica de cada una de las variables de compuerta se expresa a través de una ODE, tal como se ha descrito en la sección 2.2. Cuando las fluctuaciones iónicas son relevantes, las dinámicas de cada canal pueden modelarse a través de las ecuaciones formuladas en las secciones 3.3 y 3.4. Si cada posible configuración de compuertas abiertas y cerradas se representa mediante un estado distinto del canal, las dinámicas de los canales de sodio y potasio en el modelo de Hodgkin-Huxley vienen dadas por los diagramas que se muestran en la Figura 9.

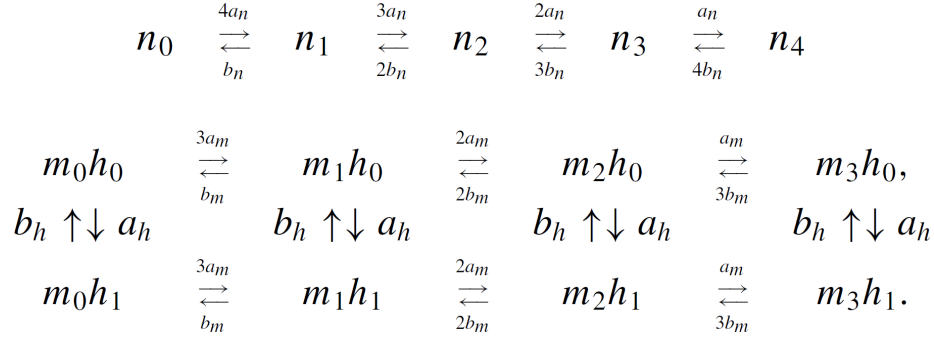


Figura 9: Diagramas de estado para los canales de potasio (arriba) y sodio (abajo). Tomada de [18].

Denotando por y_{ij} a la proporción de canales de sodio con i compuertas de tipo m abiertas y j compuertas de tipo h abiertas en el tiempo t y por x_i a la proporción de canales de potasio con i compuertas abiertas de tipo n en el tiempo t , se cumplirá que $p_{Na,o} = y_{31}(t)$ y $p_{K,o} = x_4(t)$, ya que un canal estará abierto cuando todas sus compuertas lo estén. El estado de los canales de potasio en el tiempo t está dado por el vector $\mathbf{x}(t) = (x_4, x_3, x_2, x_1, x_0)^T$ y el estado de los canales de sodio, por $\mathbf{y}(t) = (y_{31}, y_{21}, y_{11}, y_{01}, y_{30}, y_{20}, y_{10}, y_{00})^T$.

Las correspondientes EDEs reflejadas para ambos canales son:

$$d\mathbf{y} = \mathbf{H}_{\text{Na}}(\mathbf{y})dt + \frac{1}{\sqrt{N_{\text{Na}}}}\mathbf{E}_{\text{Na}}\mathbf{F}_{\text{Na}}(\mathbf{y})d\mathbf{W}^{\text{Na}} + d\mathbf{K}^{\text{Na}}, \quad (36)$$

$$d\mathbf{y} = \mathbf{H}_{\text{K}}(\mathbf{y})dt + \frac{1}{\sqrt{N_{\text{K}}}}\mathbf{E}_{\text{K}}\mathbf{F}_{\text{K}}(\mathbf{y})d\mathbf{W}^{\text{K}} + d\mathbf{K}^{\text{K}}, \quad (37)$$

donde \mathbf{E}_{Na} , \mathbf{E}_{K} , \mathbf{F}_{Na} , \mathbf{F}_{K} , \mathbf{H}_{Na} y \mathbf{H}_{K} son las matrices que definen los términos estocásticos y deterministas cuyas definiciones pueden encontrarse en [18] y \mathbf{K}_{Na} y \mathbf{K}_{K} son los procesos que reflejan las soluciones de las EDE hacia el dominio de interés.

Para modelos celulares más complejos, como el modelo de Decker [19] de un cardiomiocito ventricular canino, los diagramas de estado, las EDEs reflejadas y las correspondientes matrices \mathbf{F} , \mathbf{E} y \mathbf{H} que definen las dinámicas de los canales I_{CaL} , I_{Ks} , I_{Kr} e I_{to} pueden encontrarse en [58]. De manera similar, los digramas, definiciones y ecuaciones para el modelo de cardiomiocito ventricular humano de O'Hara [47] se proporcionan en [70].

3.6. Modelización matemática de la variabilidad temporal: estimación del número de canales

Las ecuaciones estocásticas descritas en los apartados anteriores dependen del número de canales de cada una de las familias de canales presentes en la membrana de la célula que se está modelizando matemáticamente. Este número de canales debe estimarse a partir de datos experimentales disponibles, fundamentalmente de corrientes macroscópicas, esto es, de corrientes que representan la suma de las corrientes a través de todos los canales de un mismo tipo en la célula. Uno de los métodos más habitualmente empleados para estimar el número de canales se basa en la realización de un análisis de fluctuaciones [30]. Mediante la técnica de *patch-clamp* es posible obtener medidas de corrientes iónicas macroscópicas tras la inducción de cambios de tipo escalón en el potencial transmembrana, a partir de los cuales se alcanzan niveles de potencial estables desde un valor inicial prefijado. Considerando que los canales individuales de cada familia de canales tienen comportamientos independientes unos de otros y que la corriente que circula a través de cada uno de estos canales individuales es i_k si el canal está abierto y 0 si está cerrado, puede demostrarse que la relación entre la media m_k y la varianza σ_k de la corriente iónica macroscópica sigue una ecuación parabólica [30, 57]. Ajustando este modelo parabólico a los datos experimentales obtenidos mediante *patch-clamp*, puede obtenerse una estimación del número de canales asociados a la familia estudiada.

En otras ocasiones se dispone, a partir de estudios experimentales disponibles en la literatura, de estimaciones de la conductancia unitaria, esto es, la conductancia asociada a cada canal individual. Si se conoce el valor de la conductancia global asociada a todos los canales de esa misma familia a partir del modelo matemático celular empleado, puede estimarse el número de canales como el cociente entre la conductancia global celular y la conductancia unitaria por canal [57].

3.7. Modelización matemática de la variabilidad espacial

Además de la variabilidad temporal en la dinámica de la actividad eléctrica de una célula cardíaca, existe también variabilidad entre distintas células de un mismo corazón e incluso entre distintos corazones, tal como se ha descrito en el apartado 3.1. Esta variabilidad se debe a fluctuaciones o variaciones externas a la dinámica celular que llevan a que distintas células presenten comportamientos diferentes frente a un mismo estímulo. Al igual que en el caso de la variabilidad temporal, la mayoría de modelos matemáticos cardíacos publicados en la literatura no tienen en cuenta la variabilidad espacial y se centran en describir un modelo único representativo de la población global analizada. No obstante, en los últimos años se ha publicado un número considerable de trabajos que analizan poblaciones de modelos matemáticos en lugar de un modelo único, es decir, generan múltiples réplicas del mismo modelo matemático pero con distintos valores de los parámetros. La utilización de estas poblaciones de modelos puede ser muy relevante en estudios de arritmias cardíacas para comprender por qué, ante unas mismas condiciones, algunas células presentan comportamientos eléctricos irregulares y otras, no.

La forma de modelizar matemáticamente la variabilidad espacial varía notablemente de unos estudios a otros. En algunos estudios se incorpora la variabilidad en una población celular mediante la variación del número de canales asociados a cada familia presente en la membrana celular [26, 38, 57]. En concreto, se asume que dicho número de canales sigue una distribución estadística concreta, estimada a partir de datos experimentales, y se simulan distintas células generando aleatoriamente el número de canales a partir de dicha distribución.

En otros estudios se construyen poblaciones de modelos variando las conductancias de las distintas corrientes iónicas utilizando técnicas como *Latin Hypercube sampling* o métodos de Monte-Carlo [58, 71]. Una vez construida esta población, se calibra mediante datos

experimentales para garantizar que ciertas propiedades de las respuestas eléctricas celulares de la población simulada se encuentran dentro de rangos fisiológicamente plausibles [10, 58] o reproducen distribuciones de probabilidad evaluadas experimentalmente [37, 84].

Los métodos que acaban de describirse proporcionan estimaciones de los valores de los parámetros de un modelo matemático para una población completa de células, pero no permiten identificar los parámetros que corresponden a cada célula individualmente de forma que puedan replicarse sus propias medidas eléctricas. En trabajos más recientes se han propuesto métodos que, partiendo de las señales eléctricas registradas en células individuales, son capaces de estimar los valores específicos de los parámetros de un modelo matemático para reproducir las señales correspondientes a cada una de dichas células. Estos métodos utilizan filtros no lineales adaptativos, como el filtro de Kalman Unscented (UKF), para inferir los valores de los parámetros y las variables de estado del modelo matemático celular [20, 70]. En concreto, la integración numérica de la ecuación (35) se transforma en una representación estado-espacio de la forma:

$$\mathbf{x}_b(k) = f(\mathbf{x}_b(k-1), \mathbf{q}(k-1), \theta) \quad (38)$$

$$y_b(k) = h(\mathbf{x}_b(k)) + r(k). \quad (39)$$

En esta representación estado-espacio, la ecuación (38) es la ecuación de proceso y recoge el conjunto discretizado de ecuaciones que definen las variables de estado del modelo eléctrico celular, representadas en el vector $\mathbf{x}_b(k)$. Este vector contiene, pues, el potencial transmembrana, las concentraciones iónicas intracelulares y la proporción de canales en cada posible estado para cada una de las familias de canales en la membrana celular. La función no lineal f tiene tres vectores de entrada: el vector $\mathbf{x}_b(k)$ de variables de estado del modelo; el vector $\mathbf{q}(k)$ de ruidos de proceso no aditivos, que están relacionados con los incrementos de Wiener; y el vector θ de parámetros del modelo. En [70] puede encontrarse una descripción completa de estos vectores para un modelo de célula ventricular humana. En la ecuación (39), llamada ecuación de medida, $y_b(k)$ es la variable que contienen las mediciones de la señal eléctrica registrada. En el caso de que la señal registrada sea el potencial transmembrana, $y_b(k) = v(k) + r(k)$, donde $v(k)$ representa el potencial transmembrana sin ruido de registro y $r(k)$ es ruido aditivo blanco Gaussiano. Por tanto, en ese caso, la función h en la ecuación (39) es lineal, ya que solo consiste en la componente de $\mathbf{x}_b(k)$ correspondiente al potencial transmembrana $v(k)$.

Para estimar conjuntamente los valores de los parámetros y las variables de estado

del modelo estocástico celular cuando se parte de una señal eléctrica de potencial transmembrana registrada en una célula, en [70] se propone utilizar un método de aumento de estados en el que el vector θ se reemplaza por un vector de variables que varían a lo largo del tiempo y se incorporan los ruidos de proceso $\mathbf{q}(k)$ como variables de estado adicionales. Los detalles acerca de las ecuaciones correspondientes a la nueva formulación estado-espacio pueden encontrarse en [70]. Para la estimación de las variables de la representación estado-espacio aumentada se utiliza el filtro UKF, que, para problemas no lineales, presenta mejores prestaciones que otros filtros como el *Extended Kalman Filter* sin suponer una carga computacional tan elevada como la de otros métodos de Monte-Carlo tales como los Filtros de Partículas.

En otros trabajos el método que acaba de describirse se ha extendido para combinar el filtro UKF con técnicas de reducción de dimensiones, como *Double Greedy Dimension Reduction* (DGDR). Esta técnica DGDR se utiliza en primer lugar para extraer unas primeras estimaciones de los parámetros mediante la proyección de los datos disponibles en un subespacio de dimensión reducida a través de una combinación lineal de propiedades tales como la duración, amplitud y variabilidad entre latidos cuantificadas a partir de las señales eléctricas [71]. Estas estimaciones obtenidas mediante DGDR se utilizan para inicializar o para actualizar las estimaciones que proporciona la metodología anteriormente descrita basada en representaciones estado-espacio y la utilización del filtro UKF.

4. Aplicaciones

4.1. Variabilidad espacio-temporal y riesgo de arritmias

Diversos estudios de la literatura han investigado la modelización matemática de la estocasticidad en la apertura y cierre de los canales iónicos de las membranas celulares cardíacas y, en algunos casos, han determinado su impacto sobre la actividad eléctrica y su relación con el riesgo de arritmias. Estos estudios han utilizado metodologías consistentes en la incorporación de una corriente global de fluctuación [55], en la determinación de los estados y tiempos característicos de las compuertas de los canales [39] o en la utilización de EDEs [36, 57, 72, 81]. Solo algunos de los estudios publicados llevan a cabo un análisis de señales eléctricas recogidas experimentalmente y ajustan los modelos matemáticos a los resultados del procesamiento de dichas señales para dar sentido biológico a las implicaciones que pueden derivarse.

En [57] se introduce la estocasticidad en la corriente I_{Ks} , que contribuye a la repolarización de las células cardíacas, formulando una EDE en sustitución de la ODE que define la compuerta asociada a este canal en los modelos de células humanas y de cobaya empleadas en estudios previos. De todas las corrientes iónicas presentes en las membranas de los cardiomiocitos ventriculares, la dinámica lenta y el menor número de canales asociados a I_{Ks} hacen que las fluctuaciones en esta corriente puedan ser de mayor magnitud que las de otras con números mayores de canales. Además, I_{Ks} juega un papel muy importante en la estabilidad de la repolarización, particularmente en condiciones con reserva de la repolarización reducida, es decir, donde otras corrientes que contribuyen a la repolarización presentan contribuciones atenuadas. Para que la introducción de la estocasticidad en I_{Ks} sea fisiológicamente realista, en [57] se realiza un análisis de fluctuaciones como el descrito en el apartado 3.6 a partir del cual se obtiene una estimación del número de canales asociados basada en datos experimentales que se procesan como parte del estudio. Además, para modelizar no solo la variabilidad temporal sino también la variabilidad espacial, se consideran distintos números de canales para distintas células, los cuales se extraen de una distribución estadística acorde con datos experimentales disponibles. Se demuestra que las fluctuaciones estocásticas en I_{Ks} y la variación en su número de canales genera notable variabilidad temporal y espacial en los APs de células aisladas, tal como se muestra en la Figura 10. Cuando las células se acoplan entre sí formando parte de un tejido, las interacciones electrotónicas existentes entre ellas enmascaran el efecto de la estocasticidad en I_{Ks} , disminuyendo de forma importante la variabilidad temporal y espacial en comparación con las células aisladas (Figura 10).

Bajo condiciones patológicas que implican desacoplamiento inter-celular o reducción en la reserva de repolarización, se magnifica el efecto de las variaciones en I_{Ks} , tanto a nivel celular como de tejido, dando lugar a niveles de variabilidad exageradamente altos y a anomalías pro-arrítmicas como despolarizaciones y alternancias [57]. La Figura 11 presenta un ejemplo de irregularidades eléctricas que solo ocurren en células aisladas y bajo condiciones patológicas como consecuencia de la estocasticidad introducida en los modelos matemáticos de células cardíacas. Estas conclusiones se han confirmado en otros trabajos que han introducido estocasticidad en otras corrientes iónicas [26, 38].

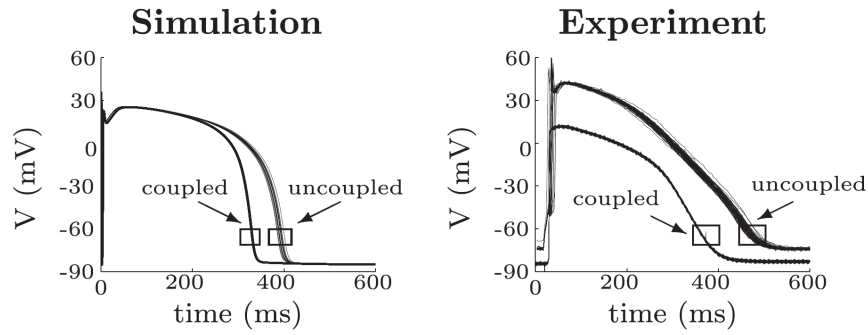


Figura 10: Variabilidad temporal y espacial en la duración del AP tanto en células aisladas como en células acopladas formando parte de un tejido. Se observa concordancia entre los resultados de las simulaciones con modelos matemáticos que incorporan estocasticidad y las señales registradas experimentalmente. Tomada de [57].

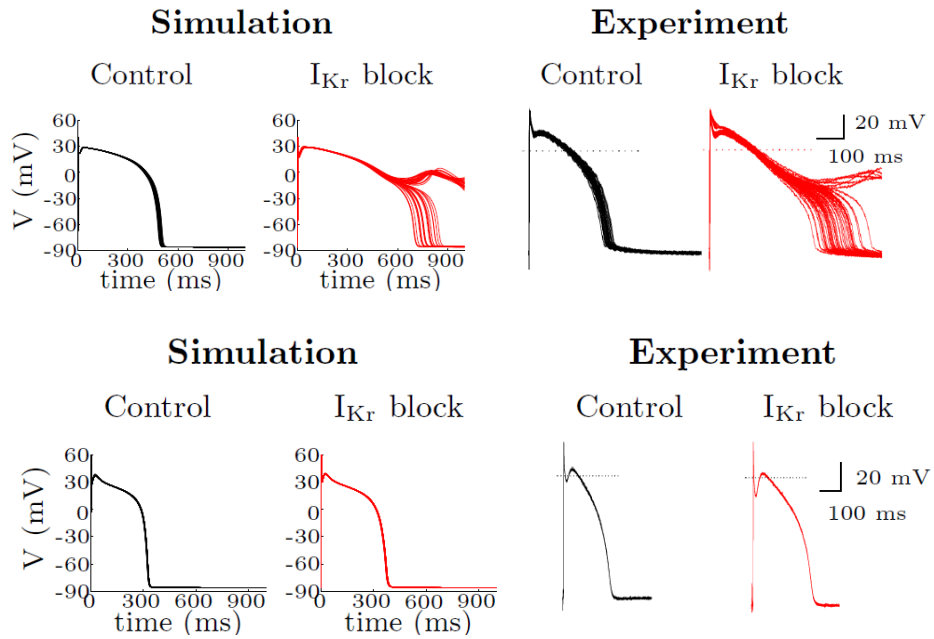


Figura 11: Variabilidad temporal y presencia / ausencia de posdespolarizaciones pro-arrítmicas en los APs de células aisladas y células acopladas. Puede comprobarse la concordancia entre las simulaciones realizadas con los modelos matemáticos estocásticos y las señales eléctricas recogidas experimentalmente. Tomada de [57].

4.2. Variabilidad espacio-temporal y predicción del efecto de fármacos

Los trabajos descritos en el apartado anterior modelizan matemáticamente la variabilidad espacial en la función eléctrica cardíaca asignando a cada célula un número de canales extraído de una distribución estadística representativa de datos experimentales adquiridos para cada una de las familias de canales consideradas. Para hacer más realista la modelización, en otros estudios se ha propuesto que, en lugar de considerar un tipo de distribución prefijada, por ejemplo, Gaussiana, Gaussiana truncada o de Poisson, podría considerarse una calibración de la población de modelos celulares que garantice que las propiedades de los APs simulados permanecen dentro de rangos experimentales [10, 58] o que reproducen densidades de probabilidad obtenidas experimentalmente [37, 84].

En [58] se introduce estocasticidad en los estados de cuatro familias de canales iónicos que presentan actividad durante la fase de repolarización, como son las asociadas a las corrientes I_{to} , I_{Kr} , I_{Ks} e I_{CaL} . Para ello se proponen nuevas EDEs reflejadas de la forma descrita en el apartado 3.4 y se estima la corriente unitaria que circula por cada canal individual mediante el procesamiento de señales de corrientes eléctricas y la aplicación de los métodos de análisis de fluctuaciones descritos en el apartado 3.6. Además de la variabilidad temporal así introducida, se incorpora también variabilidad espacial a través de la construcción de una población de modelos matemáticos representativos de un amplio conjunto de células. Se comienza construyendo una población generada variando las conductancias máximas de las corrientes del modelo de Decker [19] para células ventriculares caninas utilizando la técnica de *Latin Hypercube sampling*. El número de canales asociado a cada una de las corrientes se considera que varía en la misma proporción que la conductancia, ya que se ha mostrado en estudios experimentales que la corriente unitaria por canal no varía de una célula a otra. La población construida se calibra posteriormente de forma que solo se retienen aquellos modelos que presentan propiedades eléctricas dentro de límites experimentales, tanto en condiciones basales como en respuesta a la administración de fármacos que inhiben corrientes iónicas. Utilizando la población calibrada se demuestra que es posible reproducir los rangos de variabilidad temporal y espacial reportados experimentalmente. Además, mediante análisis de correlación parcial pueden identificarse los mecanismos que llevan a incrementos sustanciales en dicha variabilidad, los cuales podrían asociarse con una mayor vulnerabilidad a sufrir eventos arrítmicos inducidos por acciones farmacológicas. La Figura 12 ilustra ejemplos de células reales y simuladas con distintos

grados de variabilidad y, en consecuencia, distintos grados de riesgo arrítmico.

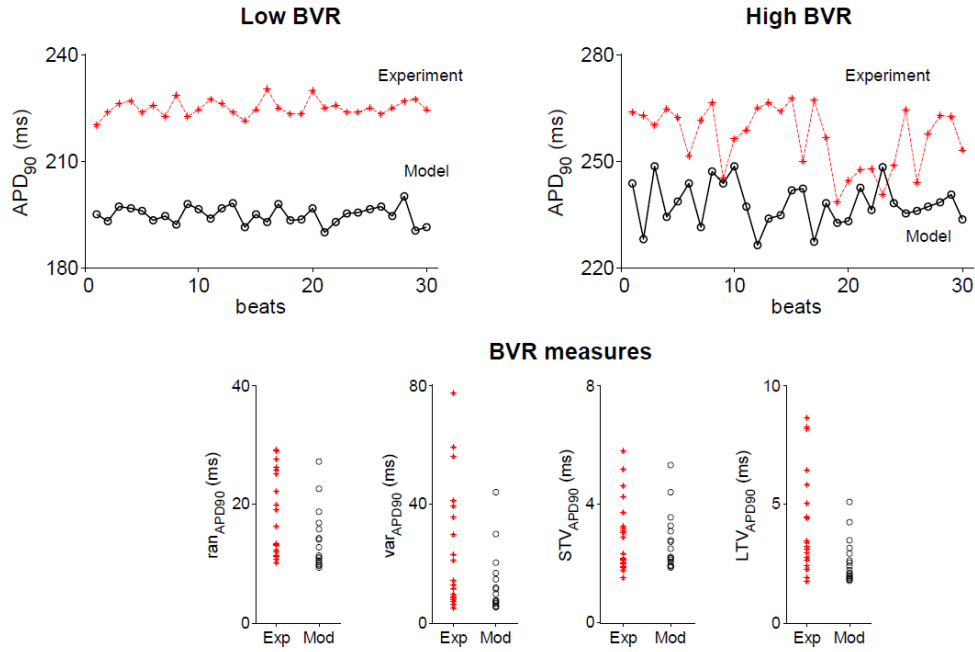


Figura 12: Panel superior: Series temporales de APD en células reales y simuladas con distintos grados de variabilidad temporal. Panel inferior: Medidas de variabilidad temporal en experimentos y simulaciones. Tomada de [58].

Trabajos posteriores basados en metodologías similares han probado que las poblaciones de modelos calibradas con datos experimentales pueden predecir efectos adversos de terapias farmacológicas y de otros tipos [10, 41, 51, 78, 79]. En otros estudios se han desarrollado metodologías que calibran las poblaciones de modelos de acuerdo con las distribuciones estadísticas de un conjunto de medidas experimentales, de forma que permiten replicar de manera más precisa la variabilidad experimental que si se utilizara únicamente la información presente en los límites superior e inferior de las medidas experimentales [37, 84]. En este sentido, la calibración basada en distribuciones permite estratificar mejor los conjuntos de datos de corazones sanos y enfermos según sus características iónicas subyacentes [37].

4.3. Variabilidad espacio-temporal y respuesta a cambios en el SNA

Las poblaciones de modelos referidas en los apartados anteriores se han calibrado a partir de rangos o distribuciones de probabilidad de propiedades eléctricas definidas a

partir de la duración, morfología o amplitud del AP. Aunque estas poblaciones permiten obtener conclusiones muy relevantes acerca del impacto de la variabilidad eléctrica en la generación de arritmias, el método empleado en su construcción no permite asegurar que cada modelo de la población represente las características de un cardiomiocito. Es por ello que otros trabajos han desarrollado modelos de AP que se ajustan exactamente a los datos de una célula individual. Entre estos, cabe destacar los basados en la formulación de representaciones estado-espacio y el uso de filtros adaptativos no lineales para estimar las conductancias de las corrientes iónicas de un modelo partiendo únicamente del potencial eléctrico registrado en una célula, tal como se ha descrito en el apartado 3.7. Utilizando esta metodología, en [70] se prueba que es posible reproducir no solo las características en estado estacionario sino también las dinámicas a lo largo del tiempo de manera personalizada para cada registro eléctrico disponible, como se ilustra en la Figura 13.

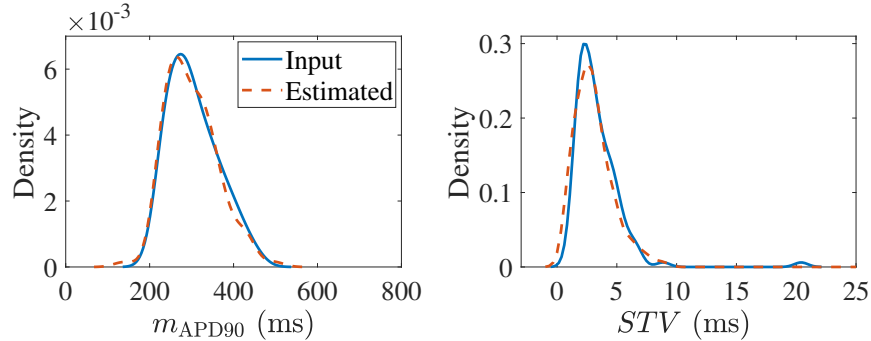


Figura 13: Distribuciones estadísticas de APD y variabilidad a corto plazo (STV) para un conjunto de datos de entrada y para la población de modelos de AP estimada a partir de estos datos. Tomada de [70].

Dada la relevancia de la regulación de la actividad eléctrica cardíaca por parte del SNA, otros trabajos han extendido la metodología que acaba de describirse para reproducir matemáticamente los datos de potencial eléctrico de una célula tanto en condiciones basales como también en respuesta a incrementos en la estimulación β -adrenérgica [71]. En este caso, se estiman los valores de las conductancias iónicas y los factores de fosforilación de los sustratos celulares afectados por la estimulación β -adrenérgica. Además, en [71] se combinan los filtros adaptativos no lineales con el método DGDR de reducción de dimensiones y se prueba que se incrementa la precisión de las estimaciones a la vez que se reduce sustancialmente el tiempo de cálculo de dichas estimaciones, tal como se ilustra en la Figura 14.

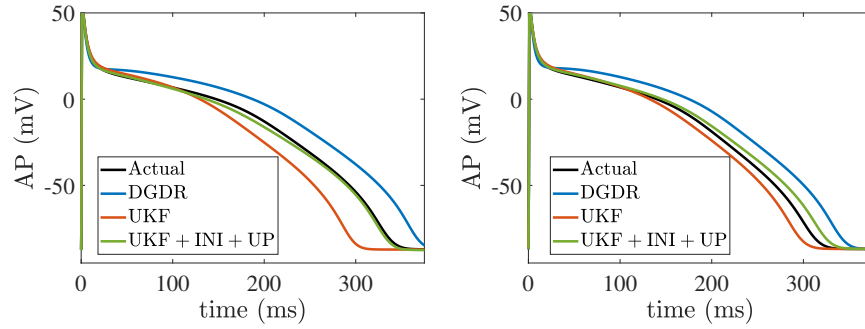


Figura 14: AP de entrada para una célula individual y para el modelo matemático de la población ajustado a dicha célula en condiciones basales (izquierda) y bajo estimulación β -adrenérgica. Tomada de [71].

4.4. Variabilidad espacio-temporal en el electrocardiograma como marcador clínico

La variabilidad temporal y espacial en los APs celulares y tisulares tiene su repercusión en la actividad del órgano completo y, por tanto, sobre la señal ECG registrada en la superficie del cuerpo. Además del análisis de la variabilidad asociada a las variaciones en el ritmo cardíaco (HRV, por las siglas en inglés de *Heart Rate Variability*) [7, 9, 27, 28], múltiples estudios han investigado la variabilidad de la repolarización ventricular cuantificada a partir de la onda T y el intervalo QT del ECG [59, 61, 62, 75]. La ventaja de estos métodos es que proporcionan marcadores no invasivos que pueden utilizarse como soporte en la toma de decisiones médicas relativas al diagnóstico, monitorización y terapia de enfermedades cardíacas.

En [23] se analiza la variabilidad temporal del intervalo QT, en particular la que sucede en forma de oscilaciones de baja frecuencia (entre 0.03 y 0.15 Hz), en pacientes con y sin enfermedad de las arterias coronarias. Como la variabilidad del intervalo QT se cuantifica durante una prueba de esfuerzo en un cicloergómetro en la que el ritmo cardíaco presenta grandes variaciones en su valor medio y en su variabilidad como reflejo de los cambios en el SNA [8], se aplica un método basado en transformaciones tiempo-frecuencia [50] para separar las fracciones linealmente relacionadas y no relacionadas con la variabilidad del ritmo cardíaco. Se demuestra que las oscilaciones lentas del intervalo QT no relacionadas con las del ritmo cardíaco permiten identificar pacientes con enfermedad coronaria utilizando únicamente los primeros minutos de la prueba de esfuerzo.

Otros trabajos han cuantificado la variabilidad en el ángulo entre los vectores de ondas T consecutivas del ECG, analizando también las oscilaciones de baja frecuencia no

relacionadas con las del ritmo cardíaco. En [29] se ha desarrollado la metodología para llevar a cabo tal cuantificación y se ha concluido que entre un 50 y un 70 % de las oscilaciones de baja frecuencia del ángulo de la onda T no están linealmente relacionadas con las del ritmo cardíaco. Estas oscilaciones aumentan con el incremento en la activación simpática inducido por el ejercicio y varían notablemente en función de características como la edad y la condición física. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, las oscilaciones de baja frecuencia del ángulo de la onda T permiten identificar pacientes con alto riesgo de sufrir muerte súbita cardíaca, particularmente cuando se combinan con otros índices de variabilidad de la repolarización ventricular como las alternancias de onda T [53]. Este mismo método ha mostrado también ser de gran utilidad para calcular el segundo umbral ventilatorio, es decir, el punto en el que el ejercicio físico de alta intensidad deja de poder mantenerse [42] así como para determinar los efectos de la microgravedad sobre el sistema cardiovascular [52].

La variabilidad de la onda T del ECG se ha cuantificado también a través del análisis de variaciones morfológicas. En [65] se propone un nuevo método basado en la técnica de deformación temporal que permite evaluar de forma robusta la variabilidad en la forma de la onda T. Este método se aplica en [63, 64] y se demuestra su valor como predictor de muerte súbita cardíaca y muerte por fallo de bombeo en pacientes con insuficiencia cardíaca.

5. Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Real Academia de Ciencias de Zaragoza y a todos sus miembros por honrarme con este premio. Agradezco también el apoyo de mi grupo de investigación *Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation*. El trabajo realizado ha sido posible gracias a la financiación recibida a lo largo del tiempo a través de proyectos de investigación, entre los que cabe citar actualmente el proyecto PID2019-105674RBI00 del Ministerio de Ciencia e Innovación, los proyectos LMP94.21 y T39_20R del Gobierno de Aragón y el Fondo Social Europeo y el proyecto ERC-638284 del *European Research Council*.

6. Referencias

- [1] N. Abi-Gerges, J.-P. Valentin, y C.E. Pollard, *Dog left ventricular midmyocardial myocytes for assessment of drug-induced delayed repolarization: short-term variability and proarrhythmic potential*, Br. J. Pharmacol. **159** (2010), no. 1, 77–92.
- [2] S. Albreiki, A. AlAli, y R.M. Shubair, *Coding brain neurons via electrical network models for neuro-signal synthesis in computational neuroscience*, 2016 5th International Conference on Electronic Devices, Systems and Applications (ICEDSA), December 2016, ISSN: 2159-2055, pp. 1–5.
- [3] T.D. Austin, *The emergence of the deterministic Hodgkin-Huxley equations as a limit from the underlying stochastic ion-channel mechanism*, Ann. Appl. Probab. **18** (2008), no. 4, 1279–1325, Publisher: Institute of Mathematical Statistics.
- [4] K. Barrett, S. Barman, S. Boitano, y H. Brooks, *Ganong’s review of medical physiology, twenty-fifth edition*, New York, NY, November 2015.
- [5] F. Bezanilla, *The voltage sensor in voltage-dependent ion channels*, Physiol. Rev. **80** (2000), no. 2, 555–592.
- [6] R.N. Bhattacharya y E.C. Waymire, *Stochastic processes with applications*, Philadelphia, 2009.
- [7] J. Bolea, R. Bailón, y E. Pueyo, *On the standardization of approximate entropy: Multidimensional approximate entropy index evaluated on short-term HRV time series*, Complexity (2018).
- [8] J. Bolea, E. Pueyo, P. Laguna, y R. Bailón, *Non-linear HRV indices under autonomic nervous system blockade*, Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference **2014** (2014), 3252–3255.
- [9] J. Bolea, E. Pueyo, M. Orini, y R. Bailón, *Influence of heart rate in non-linear HRV indices as a sampling rate effect evaluated on supine and standing*, Front. physiol. **7** (2016), 501.
- [10] O.J. Britton, A. Bueno-Orovio, K. Van Ammel, H.R. Lu, R. Towart, D.J. Gallacher, y B. Rodríguez, *Experimentally calibrated population of models predicts and explains inter-subject variability in cardiac cellular electrophysiology*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **110** (2013), no. 23, E2098–E2105.

- [11] I.C. Bruce, *Evaluation of stochastic differential equation approximation of ion channel gating models*, Ann. Biomed. Eng. **37** (2009), no. 4, 824–838.
- [12] C. Celotto, C. Sánchez, K.A. Mountris, P. Laguna, y E. Pueyo, *Location of parasympathetic innervation regions from electrograms to guide atrial fibrillation ablation therapy: An in silico modeling study*, Front. physiol. **12** (2021), 674197.
- [13] C.C. Chow y J.A. White, *Spontaneous action potentials due to channel fluctuations*, Biophys. J. **71** (1996), no. 6, 3013–3021.
- [14] C.E. Clancy y Y. Rudy, *Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia*, Nature **400** (1999), no. 6744, 566–569.
- [15] C.E. Clancy, Z.I. Zhu, y Y. Rudy, *Pharmacogenetics and anti-arrhythmic drug therapy: a theoretical investigation*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **292** (2007), no. 1, H66–75.
- [16] R.H. Clayton, O. Bernus, E.M. Cherry, H. Dierckx, F.H. Fenton, L. Mirabella, A.V. Panfilov, F.B. Sachse, G. Seemann, y H. Zhang, *Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **104** (2011), no. 1-3, 22–48.
- [17] C.E. Dangerfield, D. Kay, y K. Burrage, *Stochastic models and simulation of ion channel dynamics*, Procedia Comput. Sci. **1** (2010), no. 1, 1587–1596.
- [18] ———, *Modeling ion channel dynamics through reflected stochastic differential equations*, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. **85** (2012), no. 5 Pt 1, 051907.
- [19] K.F. Decker, J. Heijman, J.R. Silva, T.J. Hund, y Y. Rudy, *Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **296** (2009), no. 4, H1017–1026.
- [20] J. Fernández-Bes, D.A. Sampedro-Puente, y E. Pueyo, *Identification of parameters describing phenomenological cardiac action potential models using sigma-point methods*, 2017 Computing in Cardiology (CinC), September 2017, ISSN: 2325-887X, pp. 1–4.
- [21] D.T. Gillespie, *Stochastic simulation of chemical kinetics*, Annu. Rev. Phys. Chem. **58** (2007), 35–55.
- [22] J.H. Goldwyn, N.S. Imennov, M. Famulare, y E. Shea-Brown, *Stochastic differential equation models for ion channel noise in Hodgkin-Huxley neurons*, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. **83** (2011), no. 4 Pt 1, 041908.

- [23] M. González del Castillo, D. Hernando, M. Orini, P. Laguna, J. Viik, R. Bailón, y E. Pueyo, *QT variability unrelated to RR variability during stress testing for identification of coronary artery disease*, *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* **379** (2021), no. 2212, 20200261.
- [24] J.R. Groff, H. DeRemigio, y G.D. Smith, *Markov chain models of ion channels and calcium release sites*, *Stochastic Methods in Neuroscience*, Oxford University Press, Oxford, 2009.
- [25] J. Heijman, P.G.A. Volders, R.L. Westra, y Y. Rudy, *Local control of β -adrenergic stimulation: Effects on ventricular myocyte electrophysiology and Ca_2^+ -transient*, *J. Mol. Cell.* **50** (2011), no. 5, 863–871.
- [26] J. Heijman, A. Zaza, D.M. Johnson, Y. Rudy, R.L.M. Peeters, P.G.A. Volders, y R.L. Westra, *Determinants of beat-to-beat variability of repolarization duration in the canine ventricular myocyte: A computational analysis*, *PLoS Comput. Biol.* **9** (2013), no. 8, e1003202.
- [27] A. Hernández-Vicente, D. Hernando, J. Marín-Puyalto, G. Vicente-Rodríguez, N. Garatachea, E. Pueyo, y R. Bailón, *Validity of the polar H7 heart rate sensor for heart rate variability analysis during exercise in different age, body composition and fitness level groups*, *Sensors (Basel, Switzerland)* **21** (2021), no. 3, 902.
- [28] A. Hernández-Vicente, D. Hernando, A. Santos-Lozano, G. Rodríguez-Romo, G. Vicente-Rodríguez, E. Pueyo, R. Bailón, y N. Garatachea, *Heart rate variability and exceptional longevity*, *Front. physiol.* **11** (2020), 566399.
- [29] A. Hernández-Vicente, D. Hernando, G. Vicente-Rodríguez, R. Bailón, N. Garatachea, y E. Pueyo, *ECG ventricular repolarization dynamics during exercise: Temporal profile, relation to heart rate variability and effects of age and physical health*, *Int. J. Environ. Res.* **18** (2021), no. 18, 9497.
- [30] B. Hille, *Ionic channels of excitable membranes*, Sunderland, Mass, November 1991.
- [31] M. Hinterseer, B.-M. Beckmann, M.B. Thomsen, A. Pfeufer, M. Ulbrich, M.F. Sinner, S. Perz, H.-E. Wichmann, C. Lengyel, R. Schimpf, S.K.G. Maier, A. Varró, M.A. Vos, G. Steinbeck, y S. Kääb, *Usefulness of short-term variability of QT intervals as a predictor for electrical remodeling and proarrhythmia in patients with nonischemic heart failure*, *Am. J. Card.* **106** (2010), no. 2, 216–220.
- [32] A. L. Hodgkin y A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, *J. Physiol.* **117** (1952), no. 4, 500–544.

- [33] T. Jahnke y W. Huisinga, *Solving the chemical master equation for monomolecular reaction systems analytically*, J. Math. Biol. **54** (2007), no. 1, 1–26.
- [34] N.G. Van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry*, North Holland, 2007.
- [35] J. Keener y J. Sneyd, *Mathematical physiology*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998.
- [36] T. Krogh-Madsen, *Effects of single-channel noise on spontaneous beating and the phase-resetting response of cardiac oscillators*, Publisher: McGill University.
- [37] B.A.J. Lawson, C.C. Drovandi, N. Cusimano, P. Burrage, B. Rodríguez, y K. Burrage, *Unlocking data sets by calibrating populations of models to data density: A study in atrial electrophysiology*, Sci. Adv. **4** (2018), no. 1, e1701676.
- [38] M. Lemay, E. de Lange, y J.P. Kucera, *Effects of stochastic channel gating and distribution on the cardiac action potential*, J. Theor. Biol. **281** (2011), no. 1, 84–96.
- [39] C. Lerma, T. Krogh-Madsen, M. Guevara, y L. Glass, *Stochastic aspects of cardiac arrhythmias*, J. Stat. Phys. **128** (2007), no. 1-2, 347–374.
- [40] G.R. Li, J. Feng, L. Yue, y M. Carrier, *Transmural heterogeneity of action potentials and *Ito1* in myocytes isolated from the human right ventricle*, Amer J Physiol **275** (1998), no. 2, H369–377.
- [41] F. Margara, Z.J. Wang, F. Levrero-Florencio, A. Santiago, M. Vázquez, A. Bueno-Orovio, y B. Rodríguez, *In-silico human electro-mechanical ventricular modelling and simulation for drug-induced pro-arrhythmia and inotropic risk assessment*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **159** (2021), 58–74.
- [42] J. Milagro, A. Hernández-Vicente, D. Hernando, J.A. Casajús, N. Garatachea, R. Bailón, y E. Pueyo, *Estimation of the second ventilatory threshold through ventricular repolarization profile analysis*, Scand. J. Med. Sci. Sports **31** (2021), no. 2, 339–349.
- [43] B. Mélykúti, K. Burrage, y K.C. Zygalakis, *Fast stochastic simulation of biochemical reaction systems by alternative formulations of the chemical Langevin equation*, Chem. Phys. **132** (2010), no. 16, 164109, Publisher: American Institute of Physics.
- [44] J.A. Negroni, S. Morotti, E.C. Lascano, E. Gomes, A.V. Grandi, J.L. Puglisi, y D.M. Bers, *β -adrenergic effects on cardiac myofilaments and contraction in an integrated rabbit ventricular myocyte model*, J. Mol. Cell. (2015), 162–175.

- [45] W. Nernst, *Zur kinetik der in lösung befindlichen körper*, Z. Phys. Chem **2U** (1888), no. 1, 613–637, Publisher: Oldenbourg Wissenschaftsverlag.
- [46] D. Noble, *A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials*, J. Physiol. **160** (1962), no. 2, 317–352.
- [47] T. O’Hara, L. Virág, A. Varró, y Y. Rudy, *Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation*, PLoS Comput. Biol. **7** (2011), no. 5, e1002061.
- [48] P. Oosterhoff, A. Oros, y M.A. Vos, *Beat-to-beat variability of repolarization: a new parameter to determine arrhythmic risk of an individual or identify proarrhythmic drugs*, Anatol. J. Cardiol. **7 Suppl 1** (2007), 73–78.
- [49] P. Oosterhoff, L.G. Tereshchenko, M.A.G. van der Heyden, R.N. Ghanem, B.J. Fetters, R.D. Berger, y M.A. Vos, *Short-term variability of repolarization predicts ventricular tachycardia and sudden cardiac death in patients with structural heart disease: a comparison with QT variability index*, Heart Rhythm **8** (2011), no. 10, 1584–1590.
- [50] M. Orini, E. Pueyo, P. Laguna, y R. Bailón, *A time-varying nonparametric methodology for assessing changes in QT variability unrelated to heart rate variability*, IEEE Trans. Biomed. Eng. **65** (2018), no. 7, 1443–1451.
- [51] M. Paci, E. Passini, A. Klimas, S. Severi, J. Hyttinen, B. Rodríguez, y E. Entcheva, *All-optical electrophysiology refines populations of in Silico human iPSC-CMs for drug evaluation*, Biophys. J. **118** (2020), no. 10, 2596–2611.
- [52] S. Palacios, E.G. Caiani, F. Landreani, , J.P. Martínez, y E. Pueyo, *Long-term microgravity exposure increases ECG repolarization instability manifested by low-frequency oscillations of T-wave vector*, Front Physiol. **10** (2019), 1510.
- [53] S. Palacios, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, E. Pueyo, y J.P. Martínez, *Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients*, Sci. Rep. **11** (2021), no. 1, 20546.
- [54] P. Pathmanathan, M.O. Bernabeu, R. Bordas, J. Cooper, A. Garny, J.M. Pitt-Francis, J.P. Whiteley, y D.J. Gavaghan, *A numerical guide to the solution of the bi-domain equations of cardiac electrophysiology*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **102** (2010), no. 2-3, 136–155.

- [55] J.G.C. Ponard, A.A. Kondratyev, y J.P. Kucera, *Mechanisms of intrinsic beating variability in cardiac cell cultures and model pacemaker networks*, *Biophys. J.* **92** (2007), no. 10, 3734–3752.
- [56] M. Potse, *Scalable and accurate ECG simulation for reaction-diffusion models of the human heart*, *Front. physiol.* **9** (2018), 370.
- [57] E. Pueyo, A. Corrias, L. Virág, N. Jost, T. Szél, A. Varró, N. Szentandrassy, P.P. Nánási, K. Burrage, y B. Rodríguez, *A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis*, *Biophys. J.* **101** (2011), no. 12, 2892–2902.
- [58] E. Pueyo, C.E. Dangerfield, O.J. Britton, L. Virág, K. Kistamás, N. Szentandrassy, N. Jost, A. Varró, P.P. Nánási, K. Burrage, y B. Rodríguez, *Experimentally-based computational investigation into beat-to-beat variability in ventricular repolarization and its response to ionic current inhibition*, *PloS One* **11** (2016), no. 3, e0151461.
- [59] E. Pueyo, M. Malik, y P. Laguna, *A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes*, *Biomed. Signal Process. Control.* **3** (2008), 29–43.
- [60] E. Pueyo, M. Orini, J.F. Rodríguez, y P. Taggart, *Interactive effect of beta-adrenergic stimulation and mechanical stretch on low-frequency oscillations of ventricular action potential duration in humans*, *J. Mol. Cell.* **97** (2016), 93–105.
- [61] E. Pueyo, P. Smetana, P. Caminal, A. de Bayés de Luna, M. Malik, y P. Laguna, *Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction*, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **51** (2004), no. 9, 1511–1520.
- [62] J. Ramírez, V. Monasterio, A. Mincholé, M. Llamedo, G. Lenis, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, M. Malik, J.P. Martínez, P. Laguna, y E. Pueyo, *Automatic SVM classification of sudden cardiac death and pump failure death from autonomic and repolarization ECG markers*, *J. Electrocardiol* **48** (2015), no. 4, 551–557.
- [63] J. Ramírez, M. Orini, A. Mincholé, V. Monasterio, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, J.P. Martínez, P. Laguna, y E. Pueyo, *Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model*, *PloS One* **12** (2017), no. 10, e0186152.

- [64] J. Ramírez, M. Orini, A. Mincholé, V. Monasterio, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, J.P. Martínez, E. Pueyo, y P. Laguna, *T-wave morphology restitution predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure*, Am. Heart J. **6** (2017), no. 5, e005310.
- [65] J. Ramírez, M. Orini, J.D. Tucker, E. Pueyo, y P. Laguna, *Variability of ventricular repolarization dispersion quantified by time-warping the morphology of the T-waves*, IEEE Trans. Biomed. Eng. **64** (2017), no. 7, 1619–1630.
- [66] D.M. Roden, *Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes*, Pacing Clin. Electrophysiol. **21** (1998), no. 5, 1029–1034.
- [67] Y. Rudy y J.R. Silva, *Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology*, Q. Rev. Biophys. **39** (2006), no. 1, 57–116.
- [68] D.A. Sampedro-Puente, J. Fernández-Bes, B. Porter, S. van Duijvenboden, P. Taggart, y E. Pueyo, *Mechanisms underlying interactions between low-frequency oscillations and beat-to-beat variability of cellular ventricular repolarization in response to sympathetic stimulation: Implications for arrhythmogenesis*, Front. physiol. **10** (2019), 916.
- [69] D.A. Sampedro-Puente, J. Fernández-Bes, N. Szentandrassy, P.P. Nánási, P. Taggart, y E. Pueyo, *Time course of low-frequency oscillatory behavior in human ventricular repolarization following enhanced sympathetic activity and relation to arrhythmogenesis*, Front. physiol. **10** (2019), 1547.
- [70] D.A. Sampedro-Puente, J. Fernández-Bes, L. Virág, A. Varró, y E. Pueyo, *Data-driven identification of stochastic model parameters and state variables: Application to the study of cardiac beat-to-beat variability*, IEEE J. Biomed. **24** (2020), no. 3, 693–704.
- [71] D.A. Sampedro-Puente, F. Raphel, J. Fernández-Bes, P. Laguna, D. Lombardi, y E. Pueyo, *Characterization of spatio-temporal cardiac action potential variability at baseline and under β -adrenergic stimulation by combined unscented Kalman filter and double greedy dimension reduction*, IEEE J. Biomed. **25** (2021), no. 1, 13.
- [72] D. Sato, L.-H. Xie, A.A. Sovari, D.X. Tran, N. Morita, F. Xie, H. Karagueuzian, A. Garfinkel, J.N. Weiss, y Z. Qu, *Synchronization of chaotic early afterdepolarizations in the genesis of cardiac arrhythmias*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **106** (2009), no. 9, 2983–2988.
- [73] J.J. Saucerman y A.D. McCulloch, *Mechanistic systems models of cell signaling networks: a case study of myocyte adrenergic regulation*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **85** (2004), no. 2-3, 261–278.

- [74] B. Sengupta, S.B. Laughlin, y J.E. Niven, *Comparison of Langevin and Markov channel noise models for neuronal signal generation*, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. **81** (2010), no. 1 Pt 1, 011918.
- [75] P. Smetana, E. Pueyo, K. Hnatkova, V. Batchvarov, P. Laguna, y M. Malik, *Individual patterns of dynamic QT/RR relationship in survivors of acute myocardial infarction and their relationship to antiarrhythmic efficacy of amiodarone*, J. Cardiovasc. Electrophysiol **15** (2004), no. 10, 1147–1154.
- [76] A.R. Soltis y J.J. Saucerman, *Synergy between CaMKII substrates and β -adrenergic signaling in regulation of cardiac myocyte Ca_2^+ handling*, Biophys. J. **99** (2010), no. 7, 2038–2047.
- [77] N. Szentandrásy, K. Kistamás, B. Hegyi, B. Horváth, F. Ruzsnavszky, K. Váczi, J. Magyar, T. Bányász, A. Varró, y P.P. Nánási, *Contribution of ion currents to beat-to-beat variability of action potential duration in canine ventricular myocytes*, Pflugers Arch. **467** (2015), no. 7, 1431–1443.
- [78] C. Sánchez, A. Bueno-Orovio, E. Pueyo, y B. Rodríguez, *Atrial fibrillation dynamics and ionic block effects in six heterogeneous human 3D virtual atria with distinct repolarization dynamics*, Front. Bioeng. **5** (2017), 29.
- [79] C. Sánchez, A. Bueno-Orovio, E. Wettwer, S. Loose, J. Simon, U. Ravens, E. Pueyo, y B. Rodríguez, *Inter-subject variability in human atrial action potential in sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation*, PloS One **9** (2014), no. 8, e105897.
- [80] P. Taggart, E. Pueyo, S. van Duijvenboden, B. Porter, M.J. Bishop, D.A. Sampedro-Puente, M. Orini, B. Hanson, C.A. Rinaldi, J.S. Gill, y P. Lambiase, *Emerging evidence for a mechanistic link between low-frequency oscillation of ventricular repolarization measured from the electrocardiogram T-wave vector and arrhythmia*, Europace **23** (2021), no. 9, 1350–1358.
- [81] A. J. Tanskanen, J.L. Greenstein, B. O’Rourke, y R.L. Winslow, *The role of stochastic and modal gating of cardiac L-type Ca_2^+ channels on early after-depolarizations*, Biophys. J. **88** (2005), no. 1, 85–95.
- [82] M.B. Thomsen, S. Cora Verduyn, M. Stengl, J.D.M. Beekman, G. de Pater, J. van Opstal, P.G.A. Volders, y M.A. Vos, *Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs*, Circulation **110** (2004), no. 16, 2453–2459.

- [83] M.B. Thomsen, P.G.A. Volders, J.D.M. Beekman, J. Matz, y M.A. Vos, *Beat-to-Beat variability of repolarization determines proarrhythmic outcome in dogs susceptible to drug-induced torsades de pointes*, J. Am. Coll. Cardiol. **48** (2006), no. 6, 1268–1276.
- [84] E. Tixier, D. Lombardi, B. Rodríguez, y J.-F. Gerbeau, *Modelling variability in cardiac electrophysiology: a moment-matching approach*, J. R. Soc. Interface **14** (2017), no. 133, 20170238.
- [85] N. Trayanova, G. Plank, y B. Rodríguez, *What have we learned from mathematical models of defibrillation and postshock arrhythmogenesis? Application of bidomain simulations*, Heart Rhythm **3** (2006), no. 10, 1232–1235.
- [86] A. Varró, B. Baláti, N. Iost, J. Takács, L. Virág, D.A. Lathrop, L. Csaba, L. Tálosi, y J.G. Papp, *The role of the delayed rectifier component IKs in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization*, J. Physiol. **523** (2000), no. Pt 1, 67–81.
- [87] E.J. Vigmond, R. Weber dos Santos, A.J. Prassl, M. Deo, y G. Plank, *Solvers for the cardiac bidomain equations*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **96** (2008), no. 1-3, 3–18.
- [88] Y. Xie, E. Grandi, J.L. Puglisi, D. Sato, y D.M. Bers, *β -adrenergic stimulation activates early afterdepolarizations transiently via kinetic mismatch of PKA targets*, J. Mol. Cell. **58** (2013), 153–161.
- [89] M. Zaniboni, A. E. Pollard, L. Yang, y K. W. Spitzer, *Beat-to-beat repolarization variability in ventricular myocytes and its suppression by electrical coupling*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **278** (2000), no. 3, H677–687.
- [90] D.R. Šćepanović, *A model of sinoatrial node cell regulation by the autonomic nervous system*, Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2011, Accepted: 2012-01-12T19:29:19Z.