

CORAZÓN VIRTUAL: APLICACIÓN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS EN EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS

Discurso de entrada como Académico Correspondiente

Francisco Javier Saiz Rodríguez



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Ingeniería Biomédica

Es un área científico-tecnológica en la que se aplican los **principios y métodos propios de la ingeniería** a la definición, análisis y resolución de problemas en biología y medicina, y a la mejora de los métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Modelos matemáticos

Matemáticas

Ciencias de la Computación



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



Ventajas

Ayudar a entender el comportamiento de un sistema

Someter al sistema a diferentes condiciones, incluso extremas

Sugerir nuevos experimentos o estudios clínicos

Limitaciones

Es una aproximación de la realidad

En ciertos casos, el coste computacional es importante



No se debe olvidar que....

*Essentially, all models are wrong
but some are usefull.*

Prof. George E.P. Box



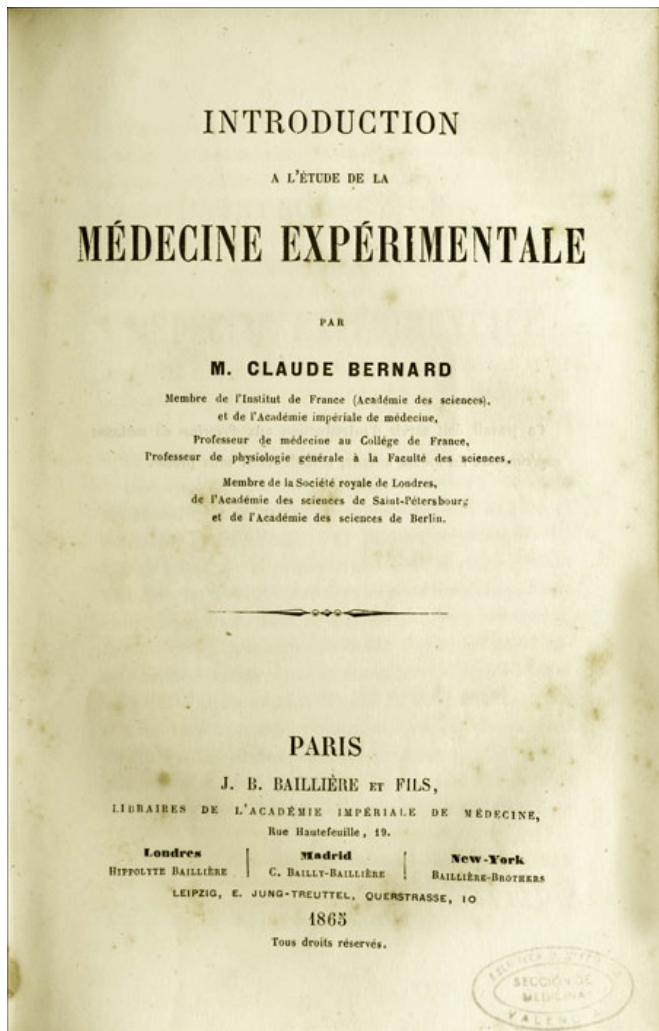
UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA



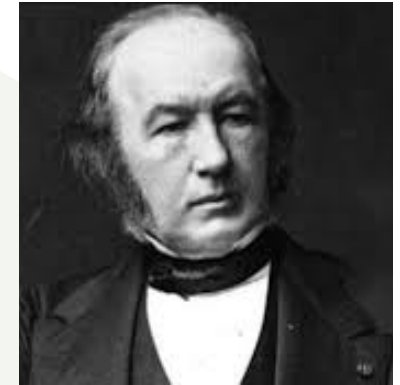
Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



BREVE RESEÑA HISTORICA



Claude Bernard



“Cette application des mathématiques aux phénomènes naturels est le but de toute science, parce que l’expression de la loi des phénomènes doit toujours être mathématique”

“Or je pense que les tentatives de ce genre sont prématurées dans la plupart des phénomènes de la vie, précisément parce que ces phénomènes sont tellement complexes.....”



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA



Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



BREVE RESEÑA HISTORICA

J. Physiol. (1952) 117, 500-544

A QUANTITATIVE DESCRIPTION OF MEMBRANE CURRENT AND ITS APPLICATION TO CONDUCTION AND EXCITATION IN NERVE

By A. L. HODGKIN AND A. F. HUXLEY

From the Physiological Laboratory, University of Cambridge

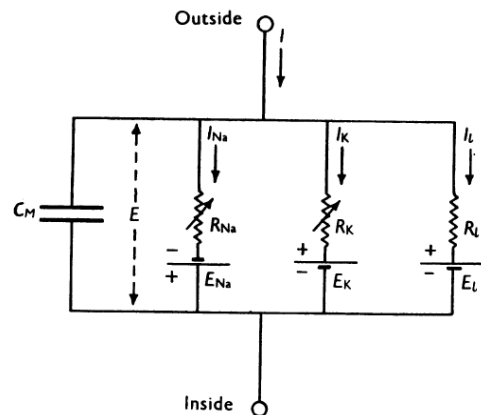
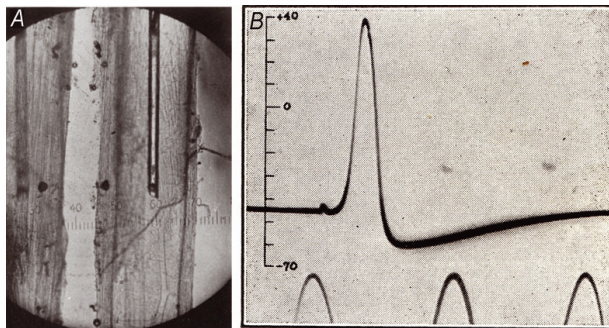
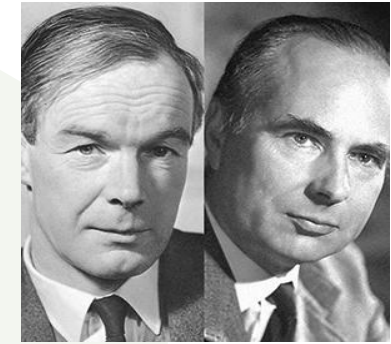


Fig. 1. Electrical circuit representing membrane. $R_{Na}=1/g_{Na}$; $R_K=1/g_K$; $R_L=1/g_L$. R_{Na} and R_K vary with time and membrane potential; the other components are constant.

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_L (V - V_L),$$

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

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

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h,$$

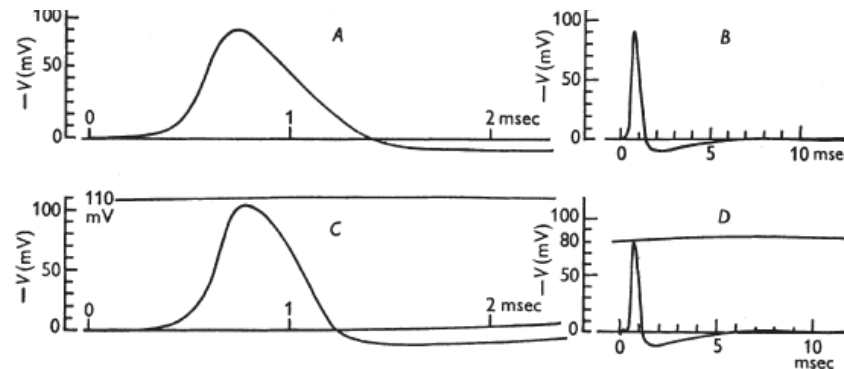
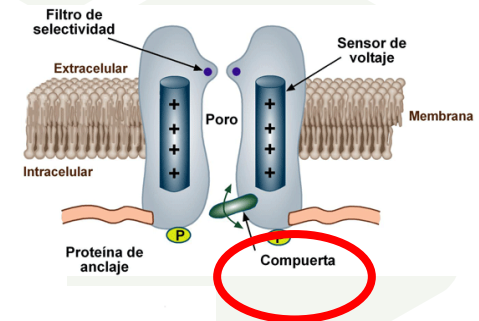


Fig. 15. A, solution of eqn. (31) calculated for K of 10.47 msec^{-1} and temperature of 18.5°C . B, same solution plotted on slower time scale. C, tracing of propagated action potential on same vertical and horizontal scales as A. Temperature 18.5°C . D, tracing of propagated action potential from another axon on approximately the same vertical and horizontal scales as B. Temperature 19.2°C . This axon had been used for several hours; its spike was initially 100 mV. Reprinted from Hodgkin & Huxley (1952).

BREVE RESEÑA HISTORICA

NO 4749 November 5, 1960 NATURE

Cardiac Action and Pacemaker Potentials based on the Hodgkin-Huxley Equations



Células musculares cardiacas

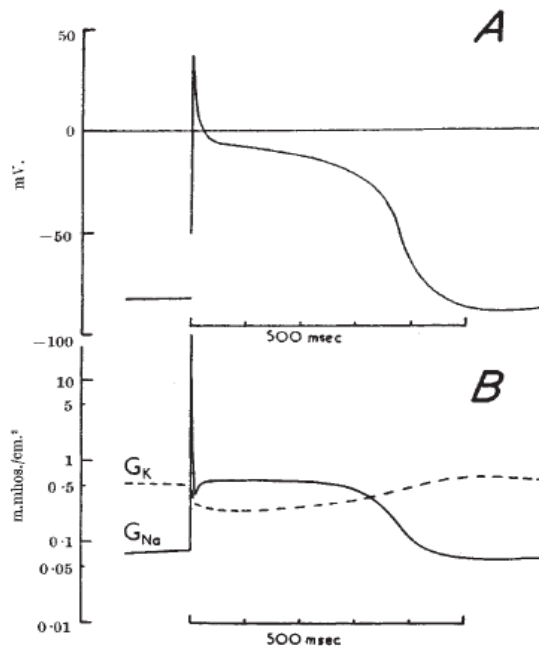


Fig. 1. A, Computed action potential. The integration was started by displacing the membrane potential to -50 mV., which is equivalent to a very short cathodal pulse of 3.6×10^{-3} coulombs/cm.². B, Time course of computed conductance changes on a logarithmic scale. G_K , potassium conductance; G_{Na} , sodium conductance. The potassium and sodium equilibrium potentials were set at -100 mV. and $+40$ mV. respectively

Células marcapasos

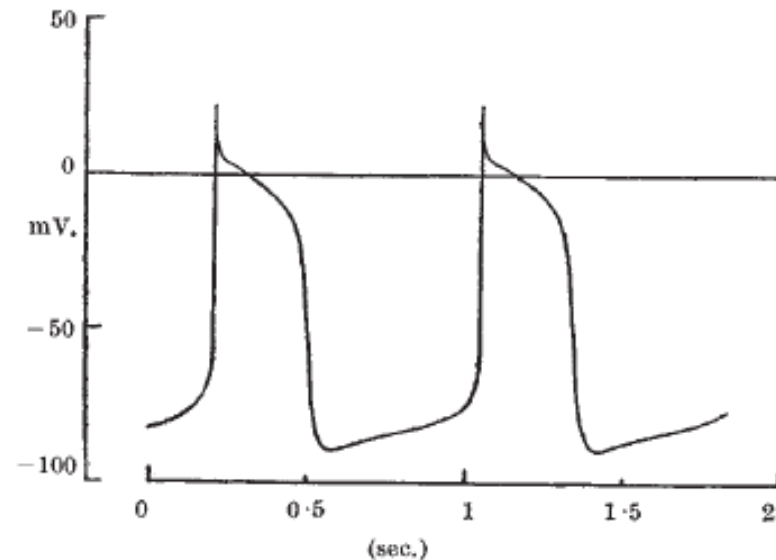


Fig. 2. Solution to equations in which the membrane potential is unstable in diastole so that pacemaker activity occurs. In this case, the potential at which the steady state sodium and potassium currents are equal and opposite is -38 mV. and an unstable state at this potential corresponds to a second solution to the equations



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



BREVE RESEÑA HISTORICA



A computer model of atrial fibrillation

Gordon K. Moe, M.D.*

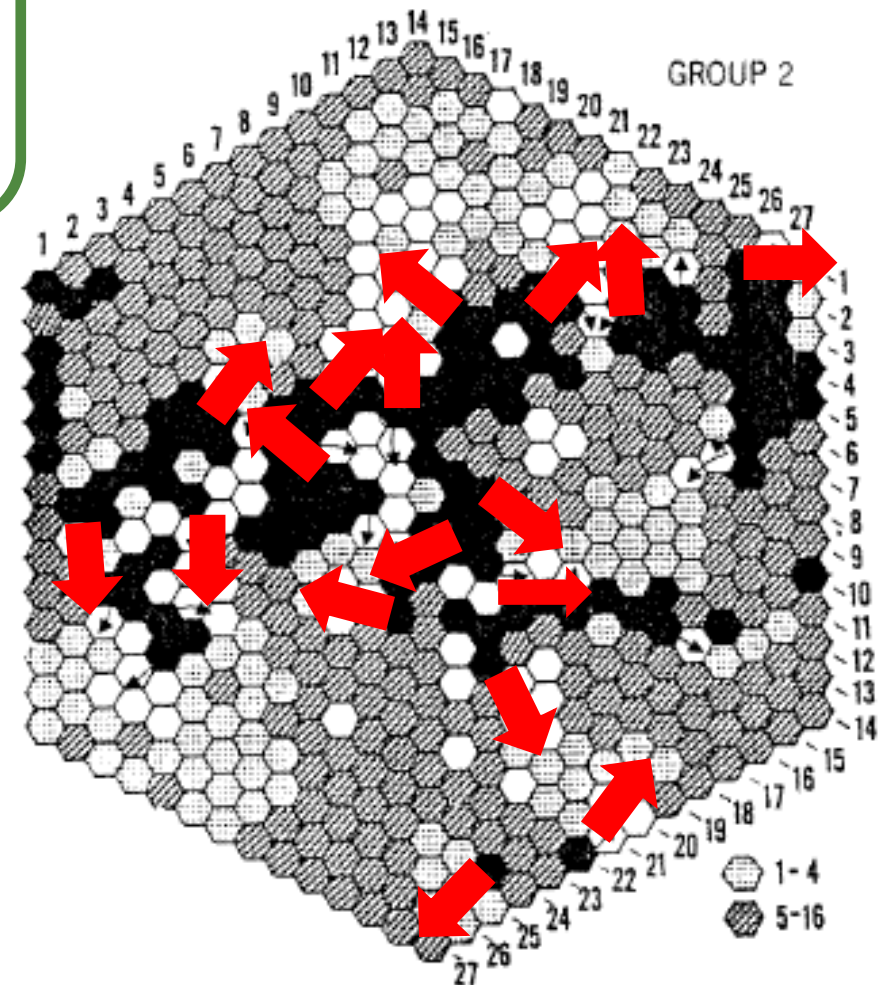
Werner C. Rheinboldt, Ph.D.**

J. A. Abildskov, M.D.***

Utica, N. Y.

Methods

A. The mathematical model. The model was designed on the basis of a number of simplifying assumptions: (1) The piece of atrial tissue under consideration consists of a finite number of discrete "units." No fine structure is considered within a unit.



G K. Moe y col, 1964



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



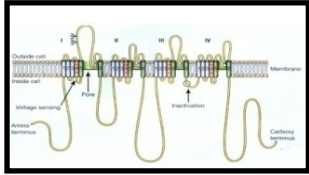
Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



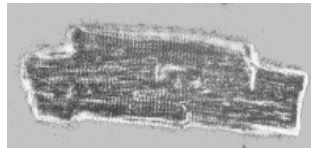
MOBILIZACIÓN VIRTUAL ESCALA DEL CORAZÓN

[farm., gen., pat.]

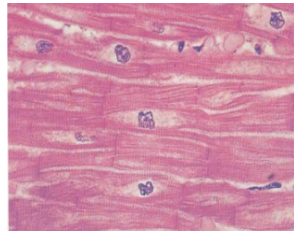
Canal



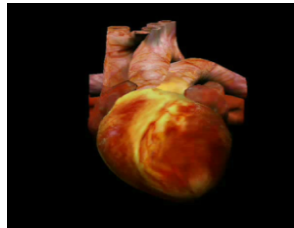
Célula



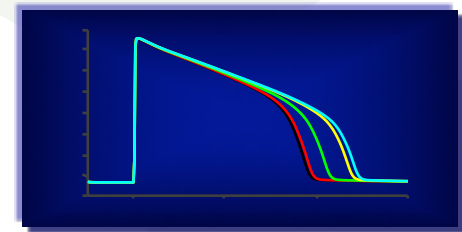
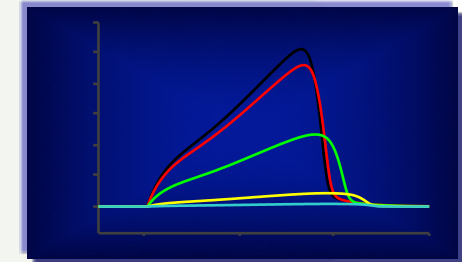
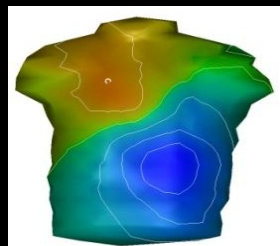
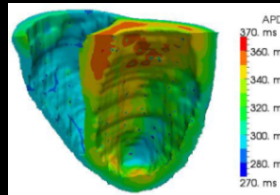
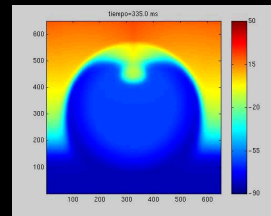
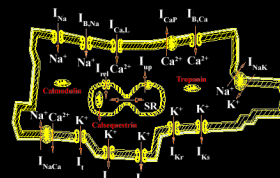
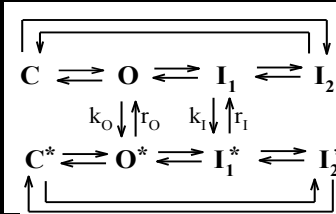
Tejido



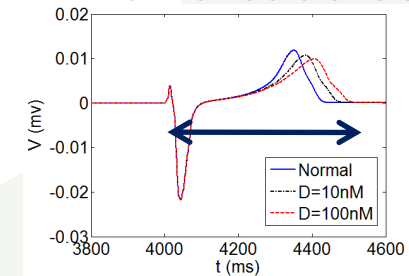
Órgano



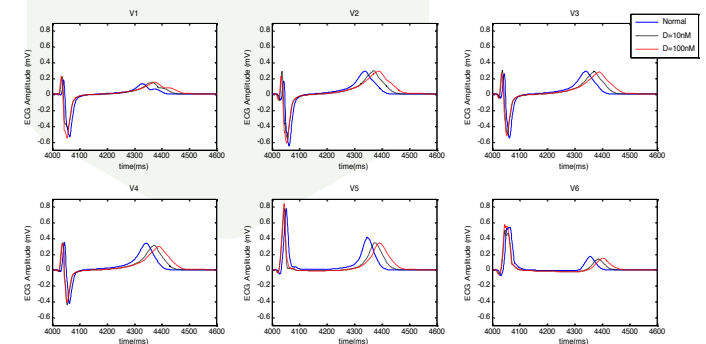
Cuerpo



Biomarcadores



QT



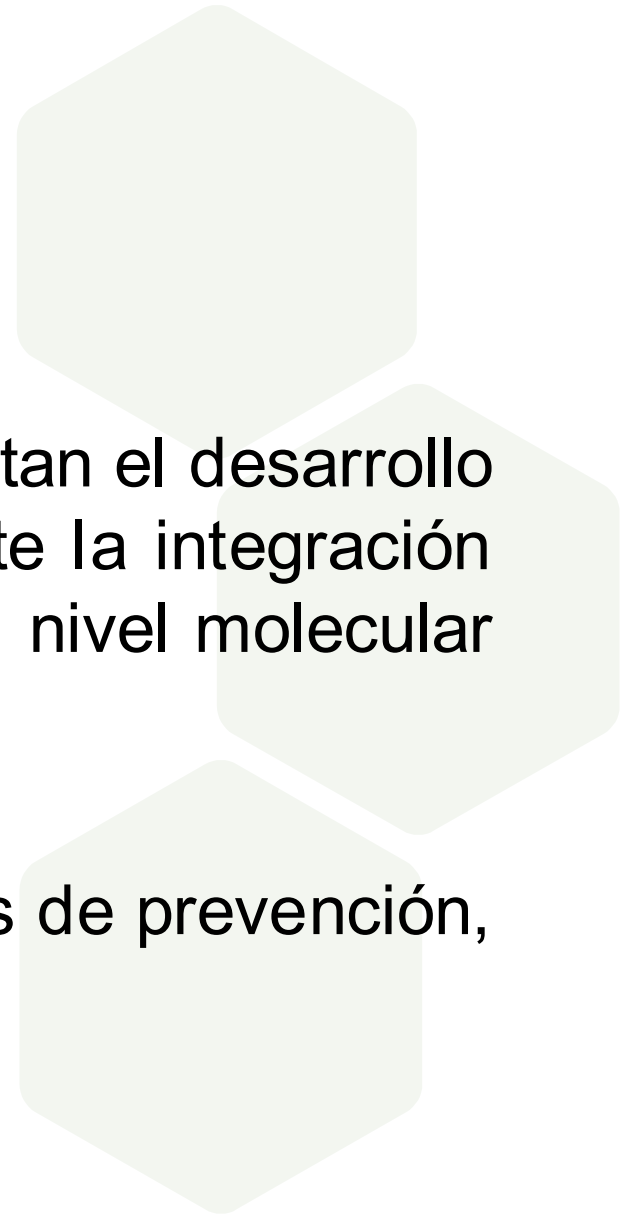
CORAZÓN VIRTUAL

Objetivos:

Ayudar a

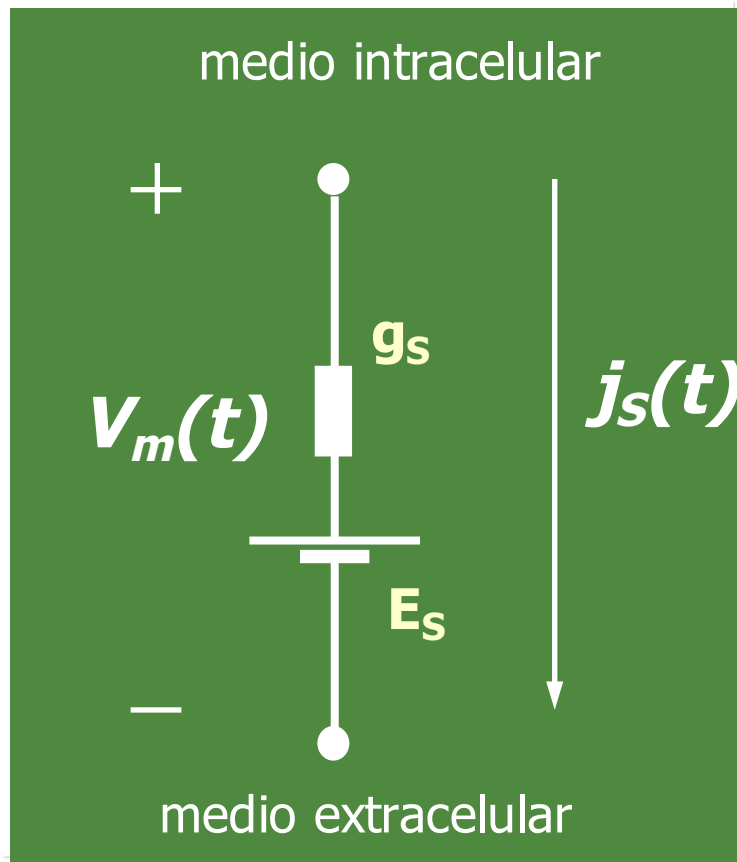
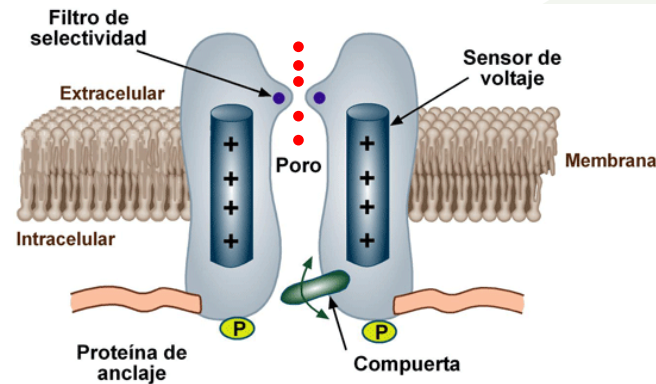
Entender las condiciones que facilitan el desarrollo de las arritmias cardiacas mediante la integración de información disponible desde el nivel molecular hasta el torso.

Diseñar nuevos y seguros métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento.



CORAZÓN VIRTUAL

⬡ Nivel canal



$$E_S = -\frac{RT}{Fz_S} \ln \frac{[S]_i}{[S]_e}$$

$$g_S = g_S(V_m, t, [X]_i, [X]_e, T, pH, \text{far...})$$

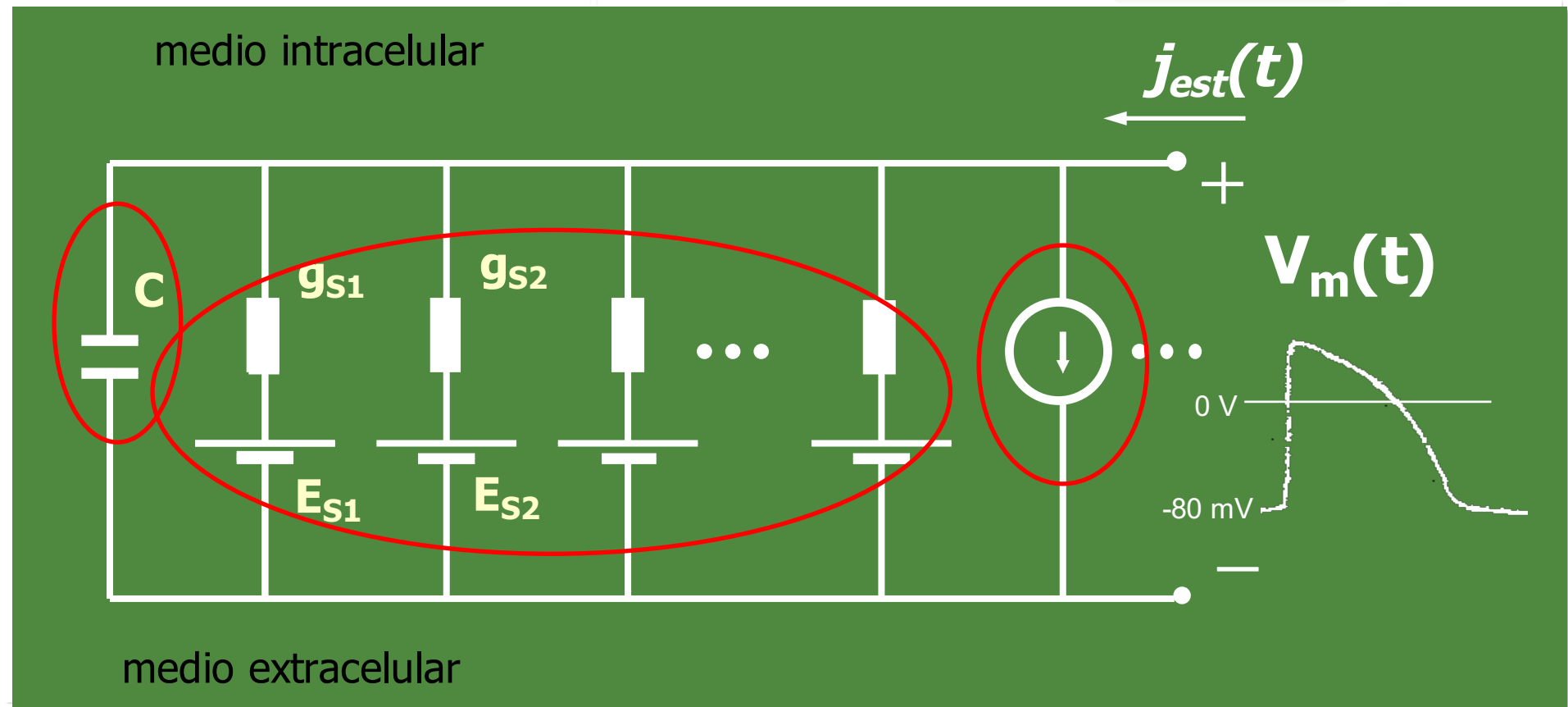
$$j_S = g_S (V_m - E_S) \quad V_m = u_i - u_e$$

CORAZÓN VIRTUAL

⬡ Nivel celular

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_i j_{Si}(V_m, t) - \sum_p j_p(V_m) - j_{est}(t) = 0$$

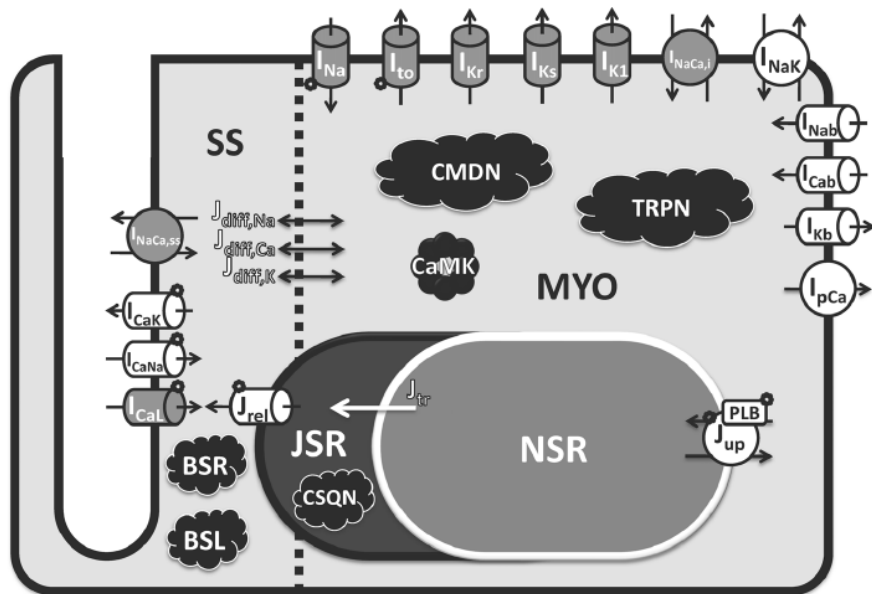
Capacidad de membrana iónica - Bombas e intercambiadores iónicos



CORAZÓN VIRTUAL

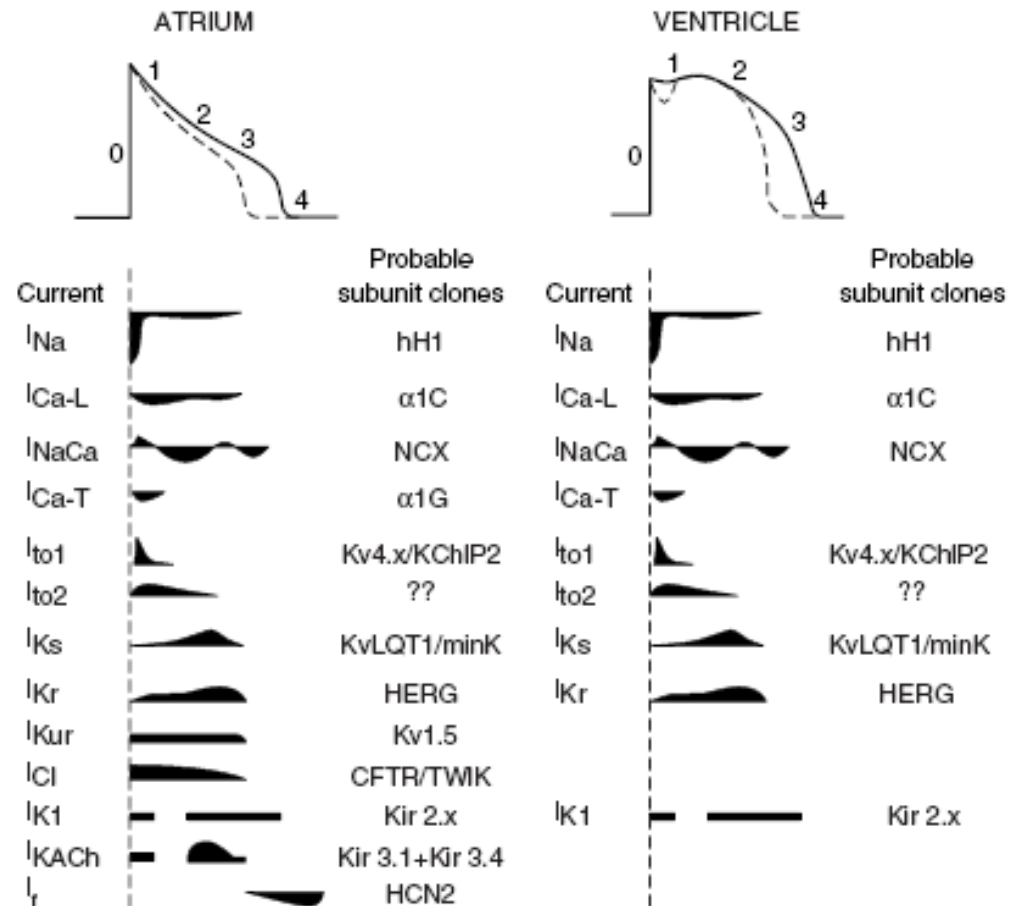
◻ Nivel celular

Modelo de célula del músculo ventricular humano



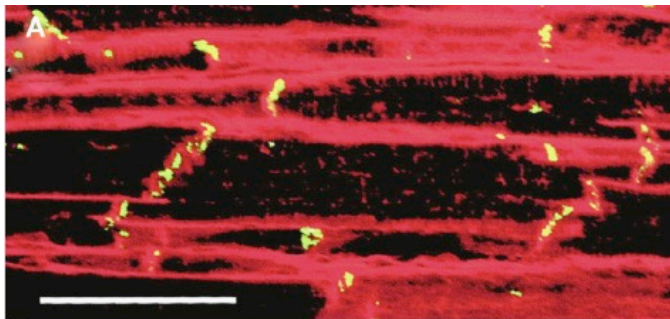
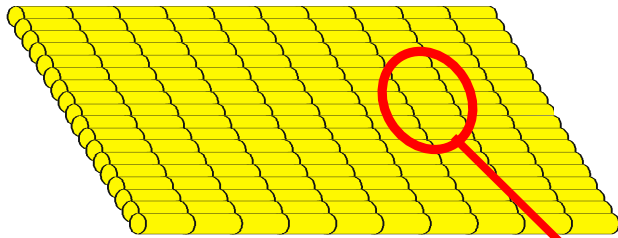
O'Haray col. 2011

Heterogeneidad electrofisiológica



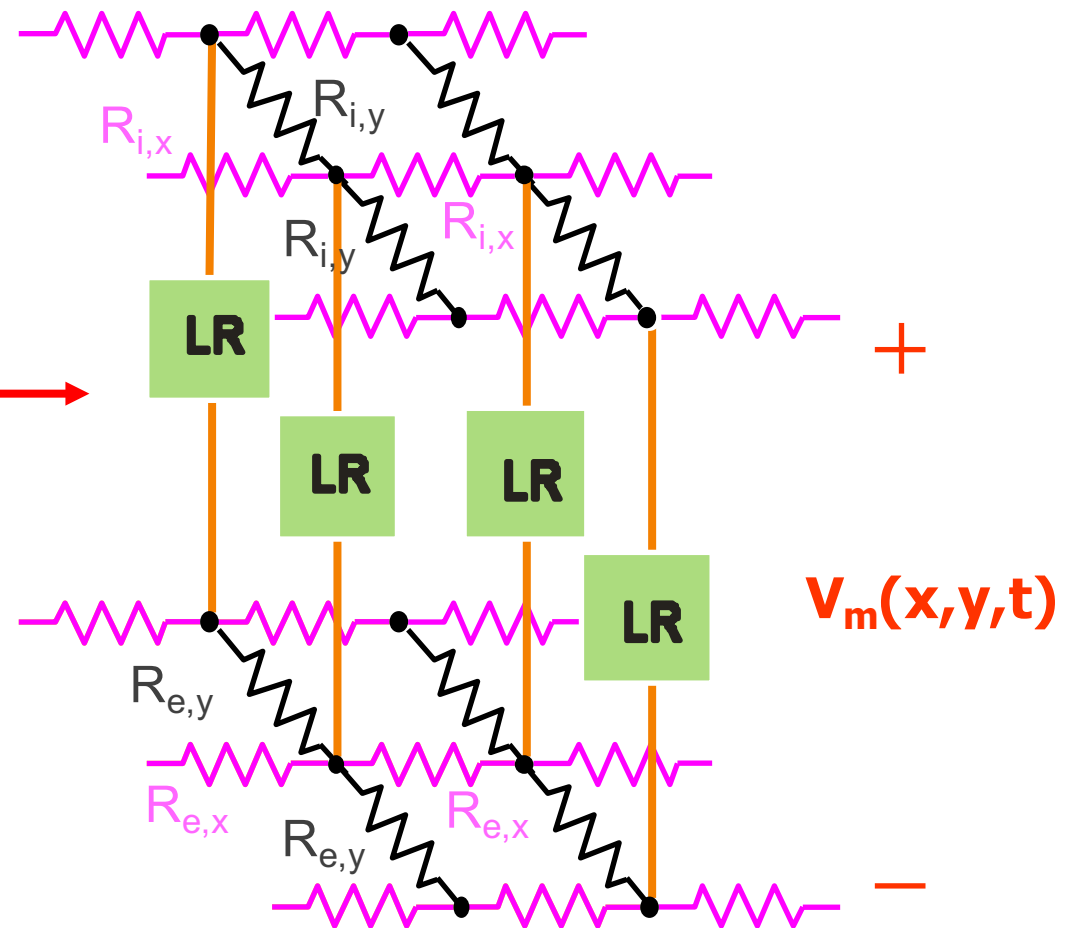
CORAZÓN VIRTUAL

◻ Nivel tejido



Valderrábano, 2007

tejido anisótropo



$$\frac{1}{S_V} \left(\frac{1}{\rho_{ix}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{1}{\rho_{iy}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} \right) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \sum_i I_{S,i} + \sum_{B,I} I_{B,I} + I_{est}$$



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

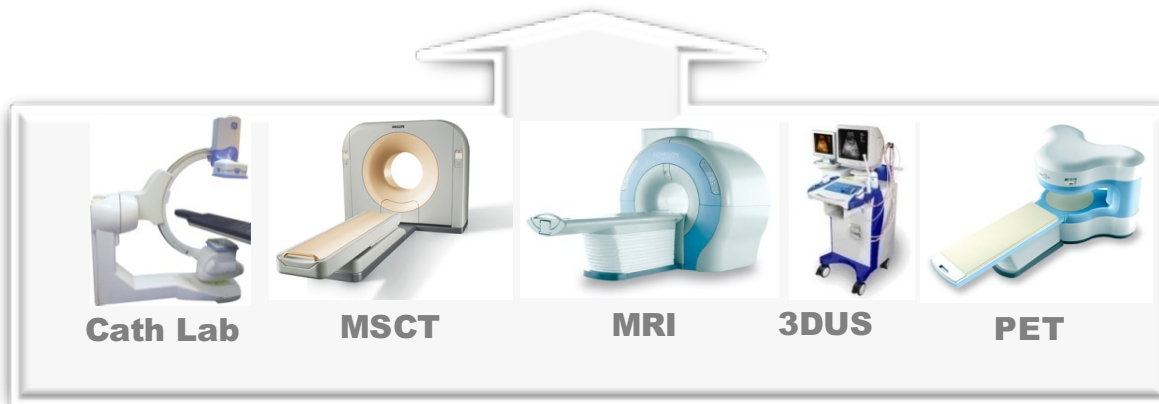
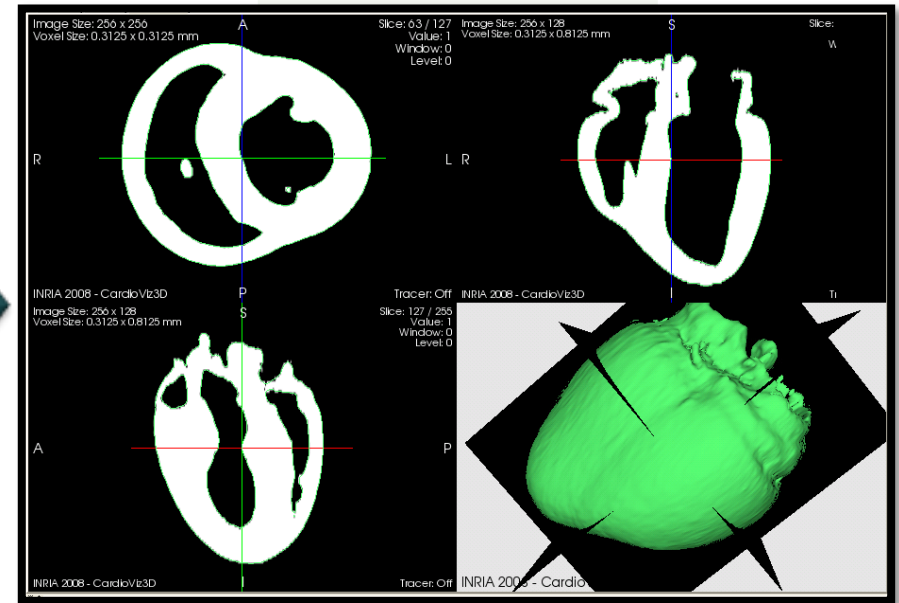
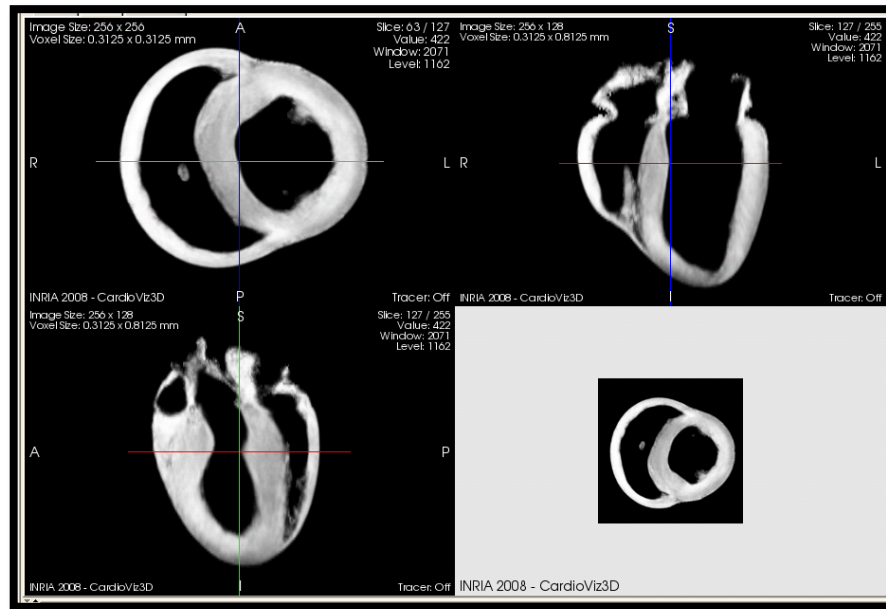


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CORAZÓN VIRTUAL

◻ Nivel de órgano. Geometría realista



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

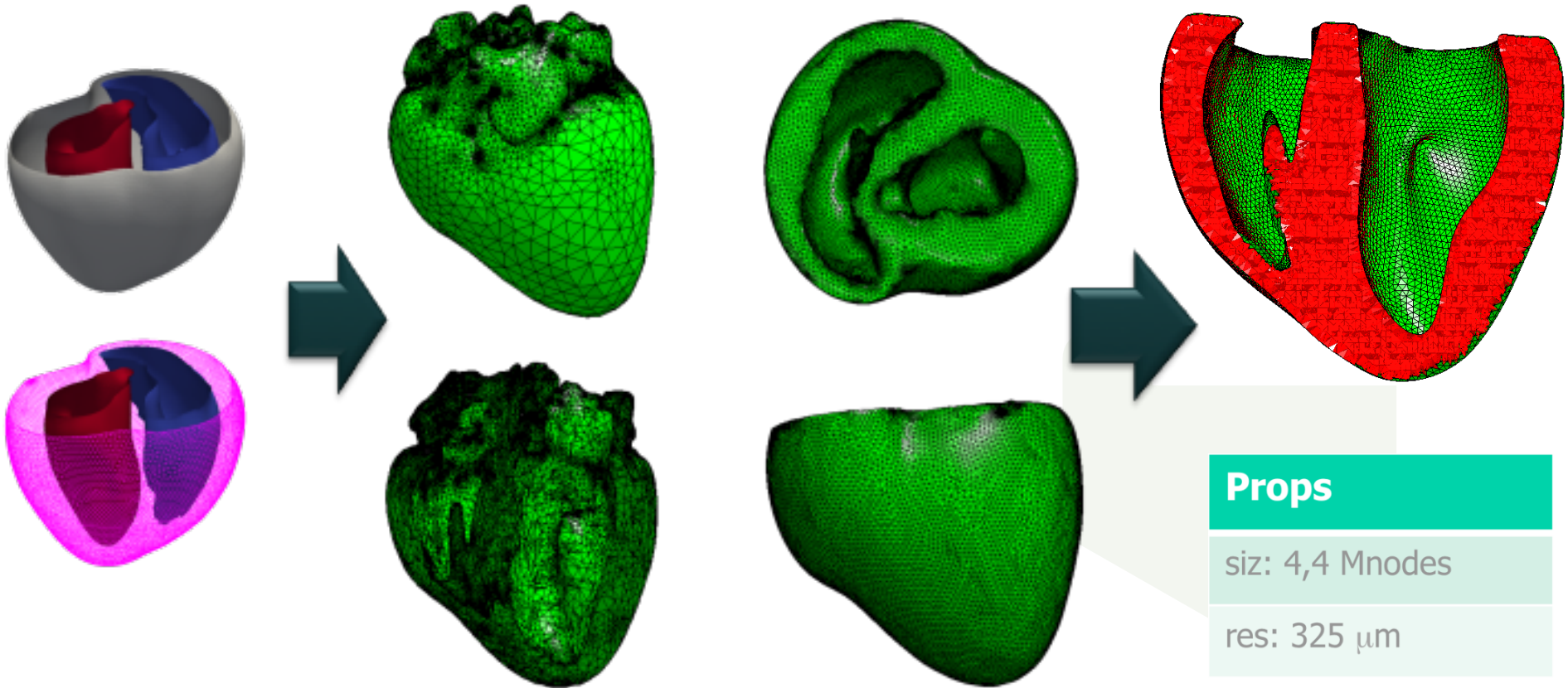


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CORAZÓN VIRTUAL

⬡ Nivel de órgano. Geometría realista



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

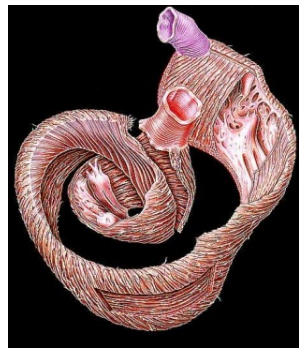
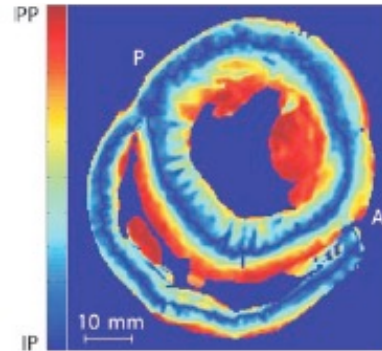


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CORAZÓN VIRTUAL

◻ Nivel de órgano. Geometría realista

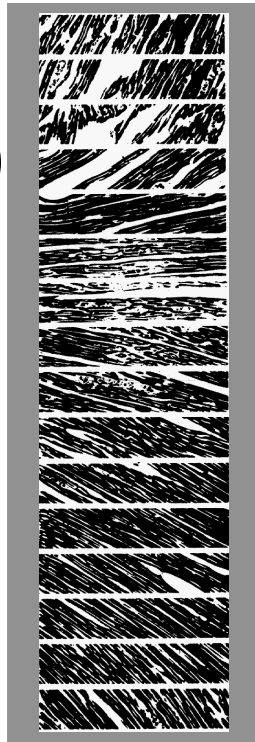


Torrent-Guasp, 1950

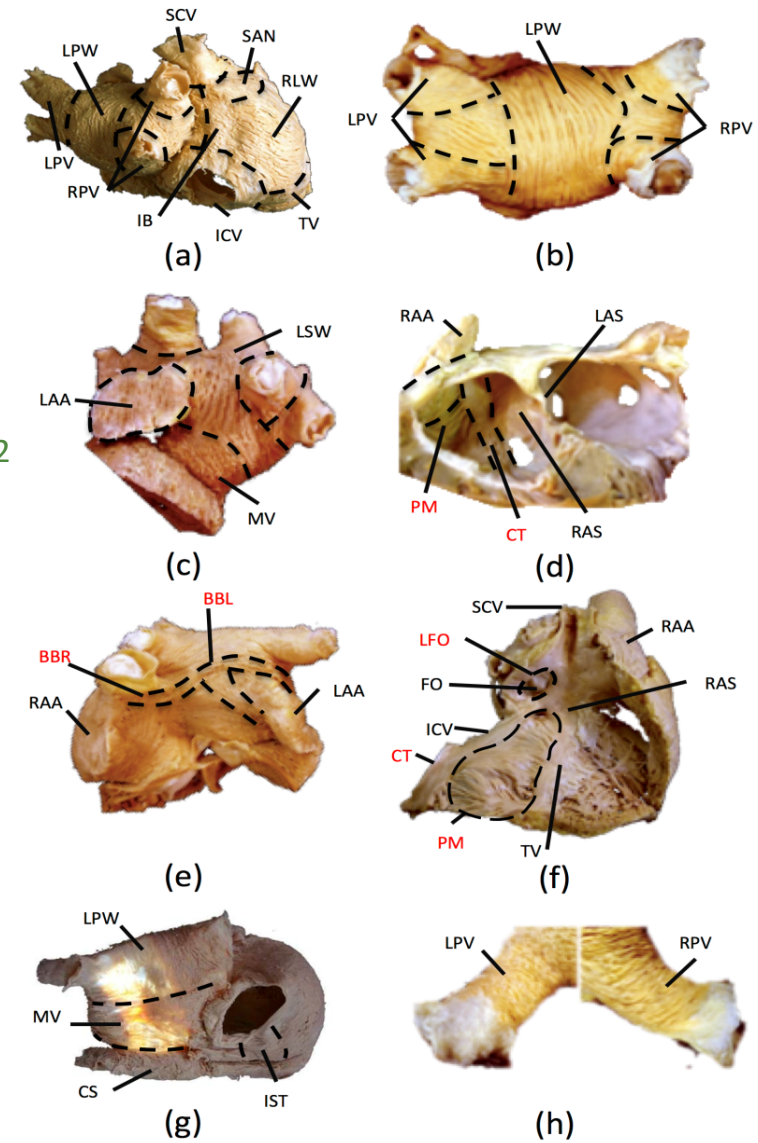
Endo
+ 60

- 60

Epi



Geerts y col 2002

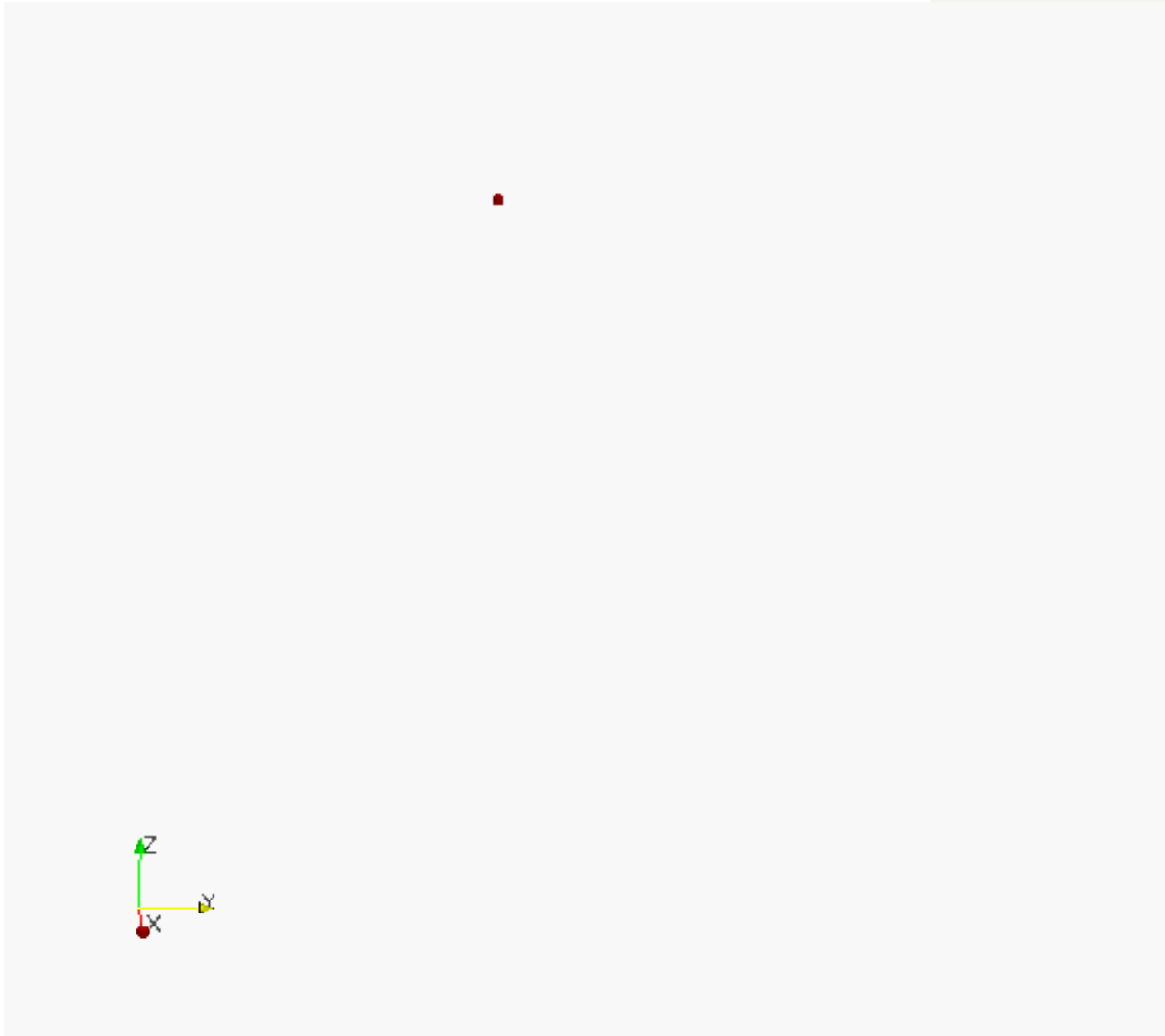


Streeter y col, 1969

Sanchez-Quintana y col

CORAZÓN VIRTUAL

⬡ Fibras de purkinje



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



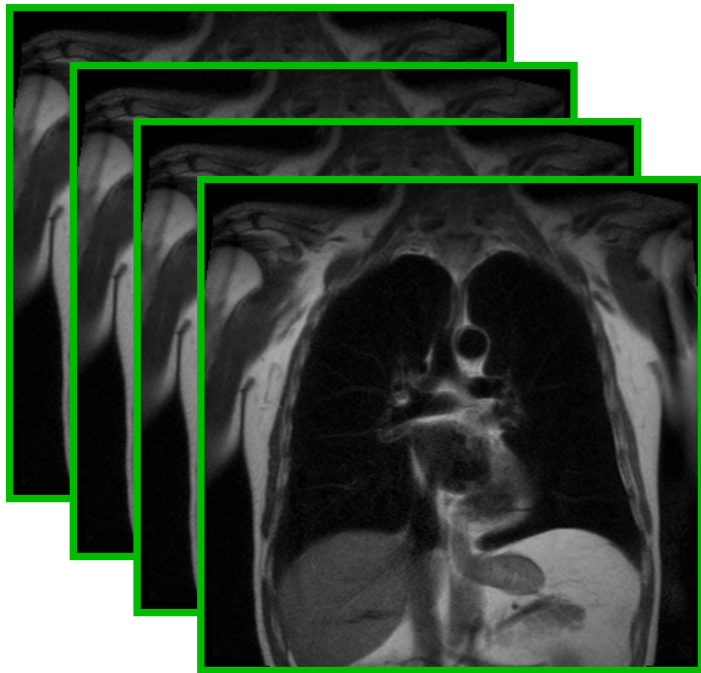
Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



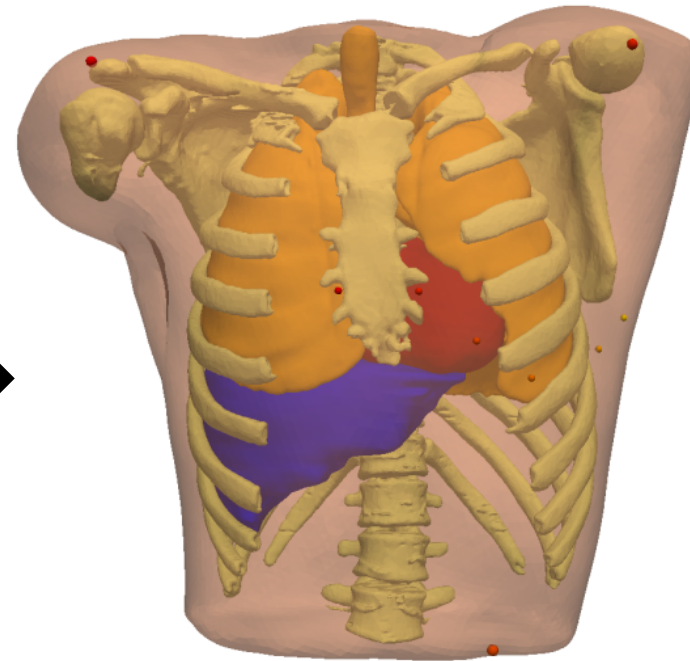
CORAZÓN VIRTUAL

⬡ Nivel torso

Imágenes RMN



Modelo de torso
Específico del paciente



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

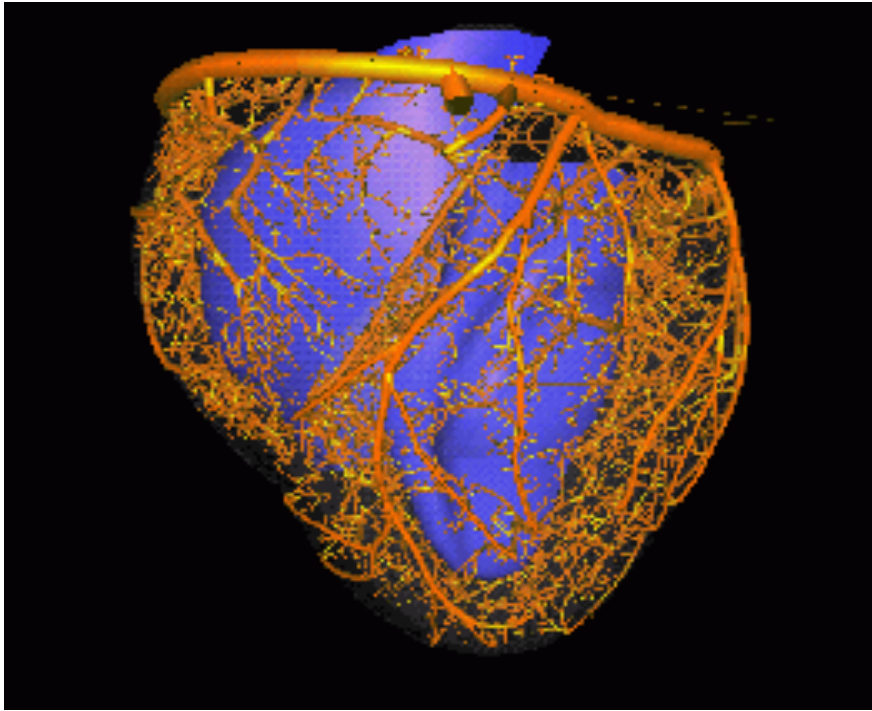


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es

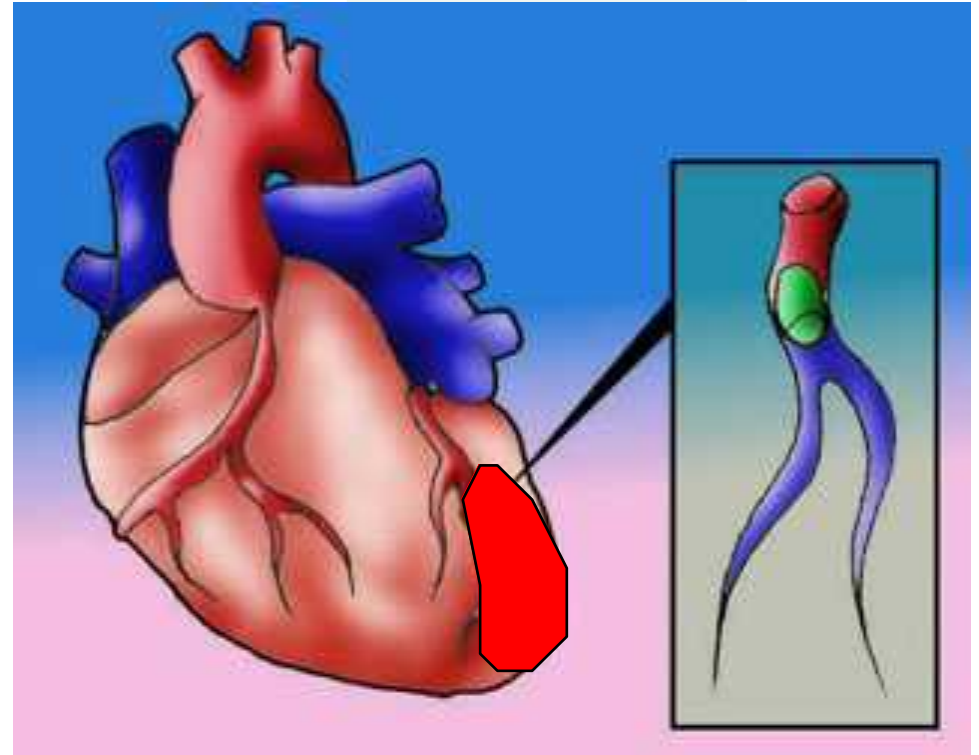


CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

Arritmias en isquemia



Arterias coronarias

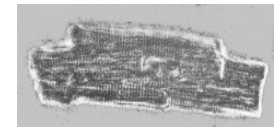


Oclusión coronaria (infarto)

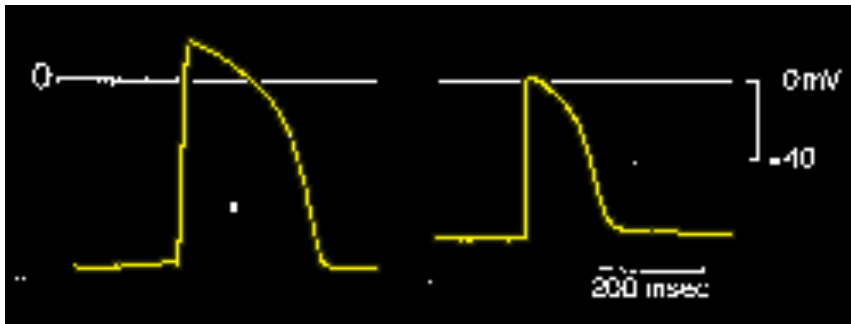
Isquemia: anemia local y temporal en el miocardio causada por la falta de riego sanguíneo.

CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

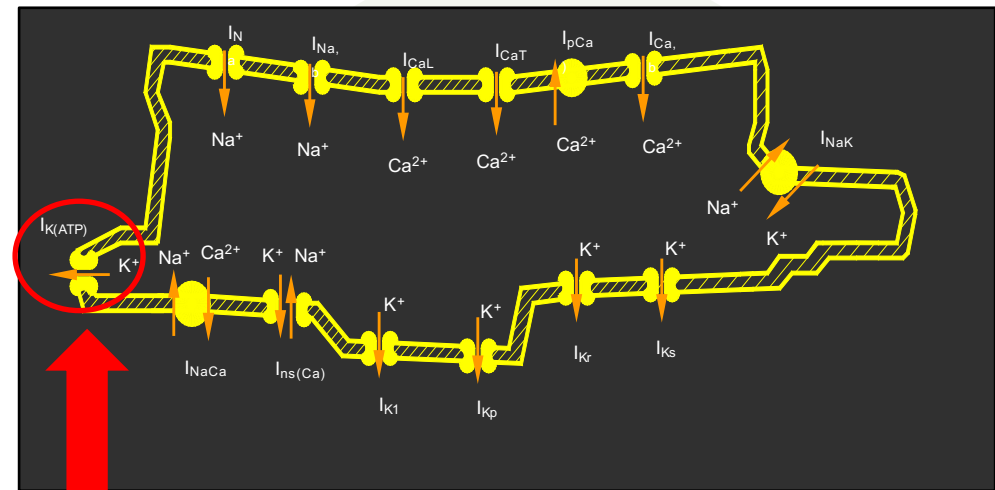
Arritmias en isquemia



Control 10' Hypoxia



Morena y col 1980

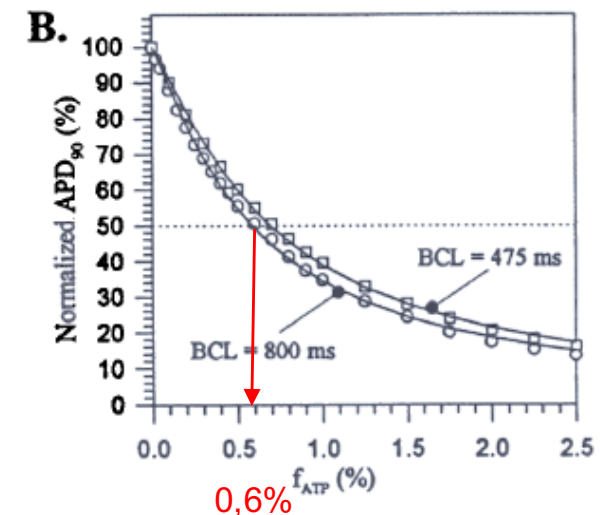


$$I_{K(ATP)} = g_{K(ATP)} f_{ATP} (V_m - E_K)$$

$$g_{K(ATP)} = 35.3 \cdot \left(\frac{[K^+]_o}{5.4} \right)^{0.24} \cdot \frac{1}{1 + \frac{[Ca^{2+}]_i^2}{K_{h,Mg}(V_m, [K^+]_o)}} \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_{h,Na}(V_m)} \right)^2}$$

¿Papel de la corriente $I_{K(ATP)}$?

$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_{h,Mg}([ADP]_i)} \right)^{H([ADP]_i)}}$$

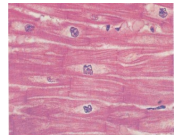


Ferrero J.M., Saiz J., Ferrero J.M., Thakor N. V.

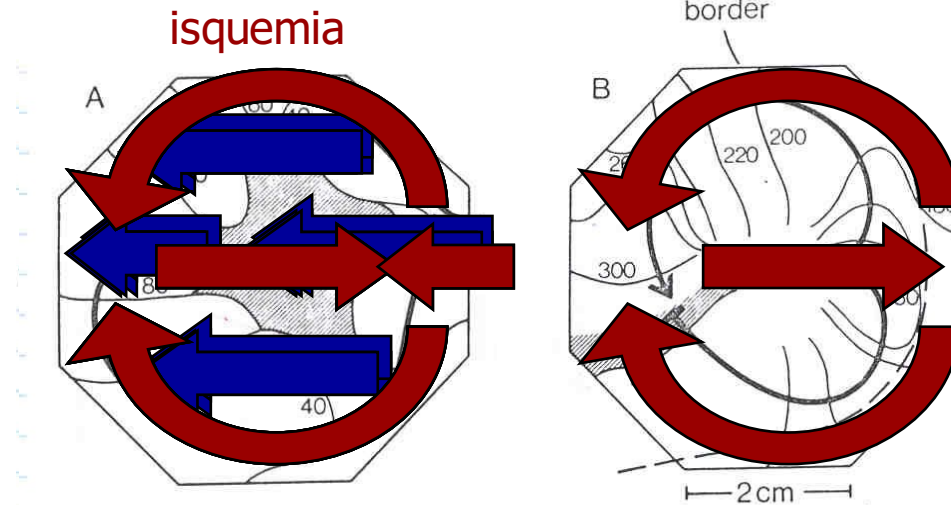
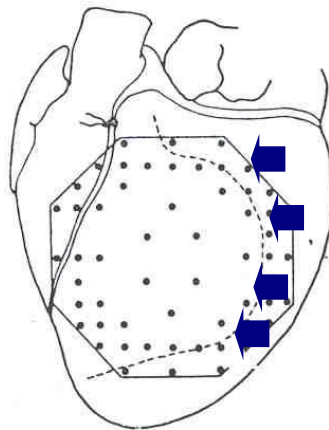
Simulation of Action Potentials From Metabolically Impaired Cardiac myocytes,
Circulation Research 1996

CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

Arritmias en isquemia



[Janse et al, 1978]



✓ Es posible registrar la actividad eléctrica en el tejido miocárdico, sin embargo...

✓ “*In vivo*” durante la isquemia es imposible registrar los PA, corrientes iónicas y concentraciones.



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

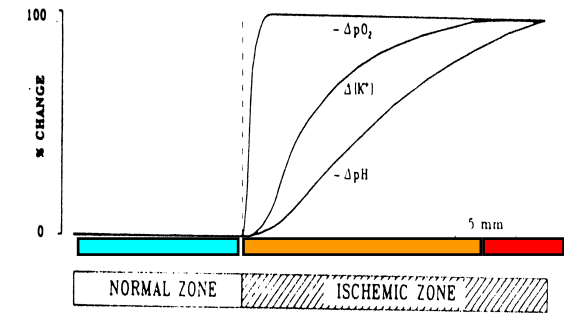
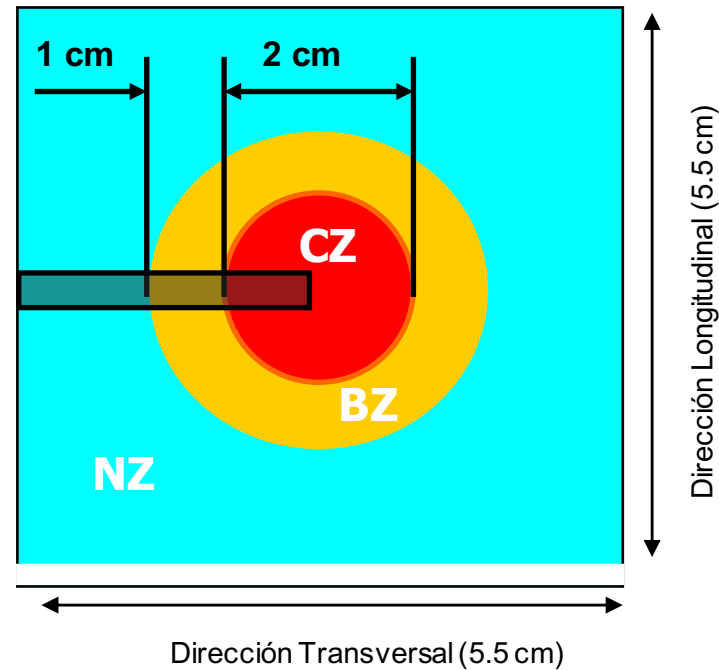
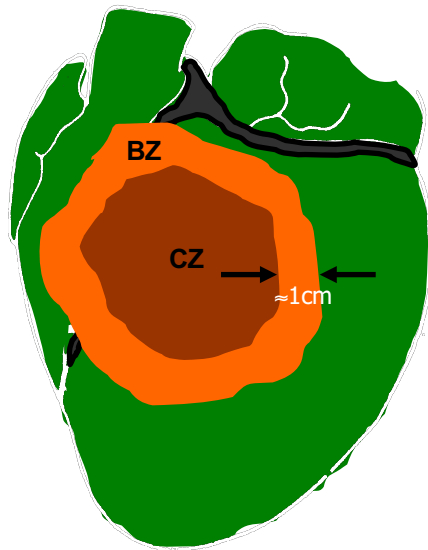
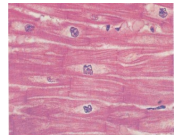


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

Arritmias en isquemia



Coronel et al, 1988

*tejido
isquémico*

*tejido
normal*

*Zona
de transición*

1 cm

- Hiperkalemia
- Acidosis
- Hipoxia

NZ (Zona Normal)

BZ (Zona de Borde)

CZ (Zona Central)



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

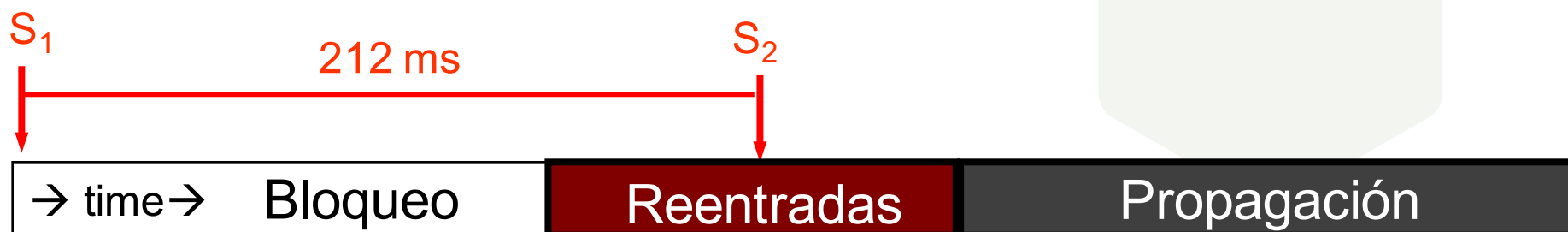
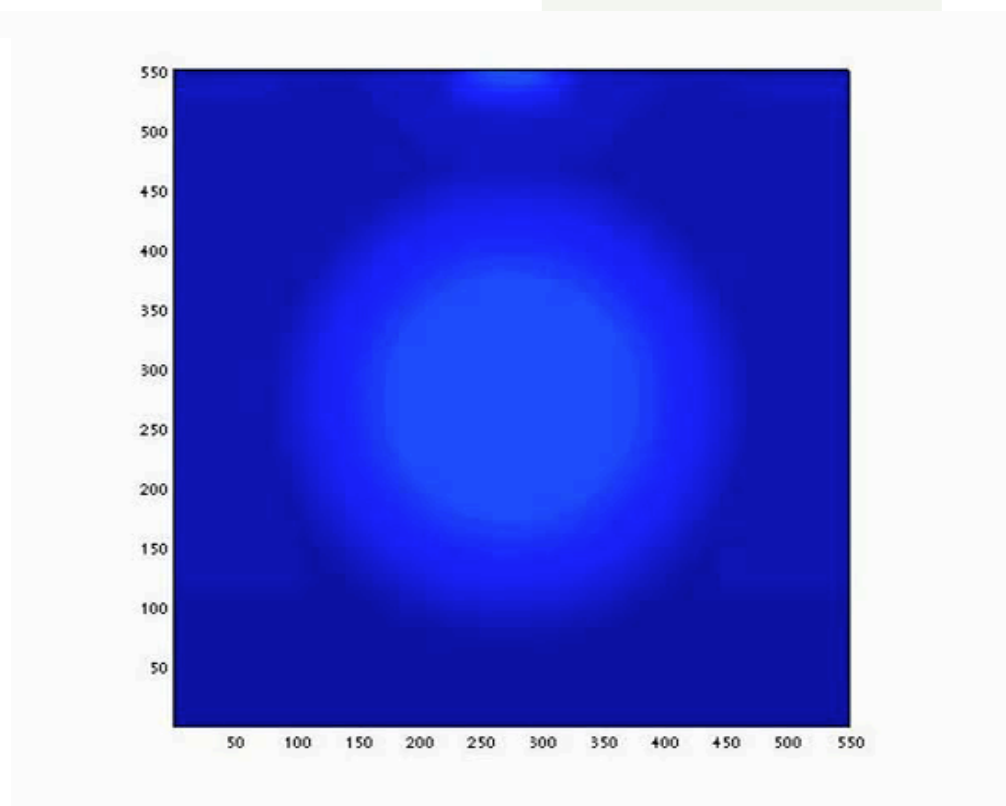
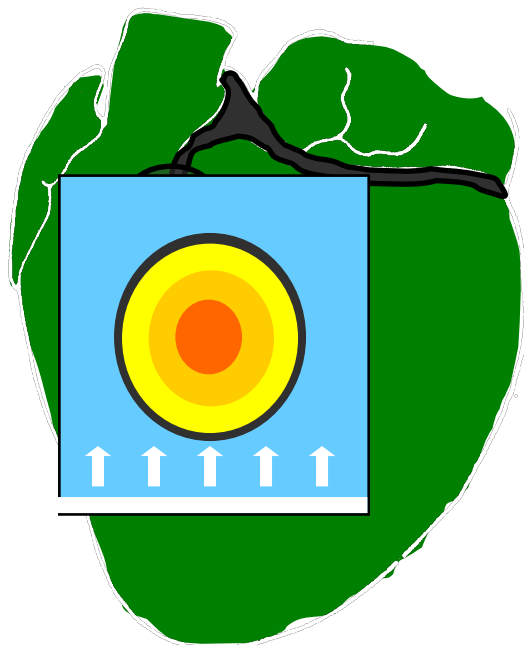
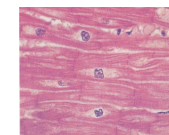


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es

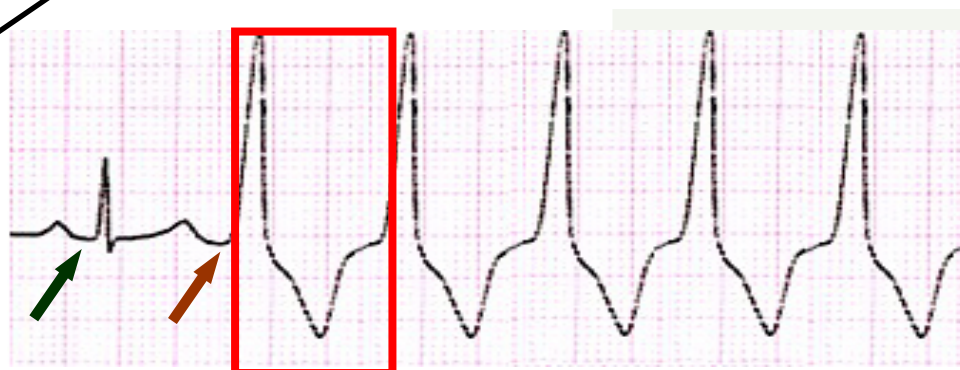
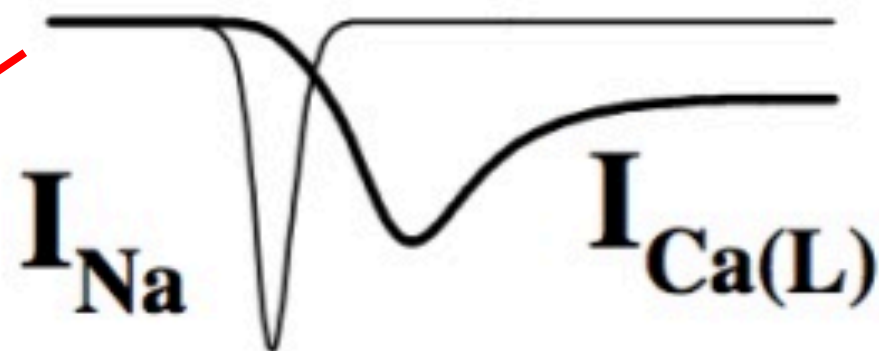
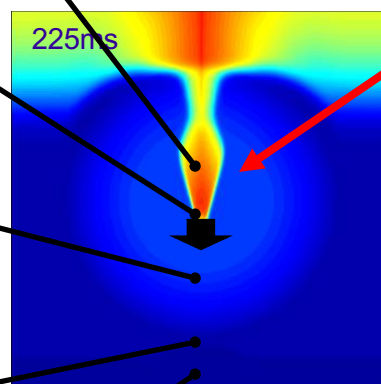
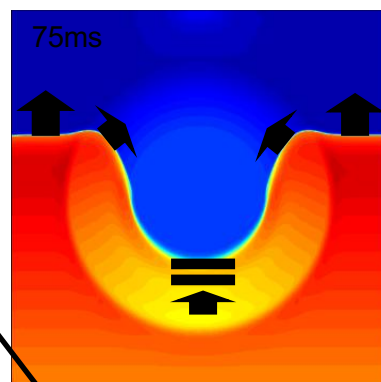
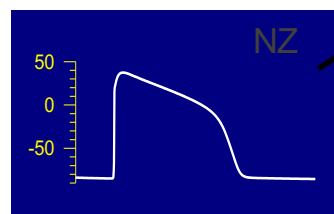
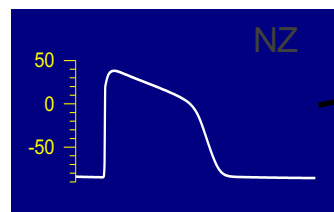
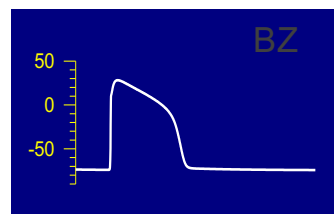
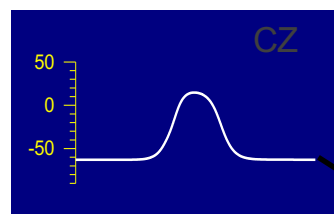
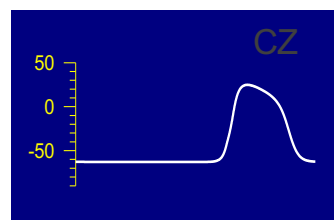
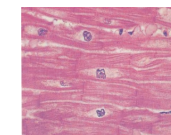


CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

Arritmias en isquemia



CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



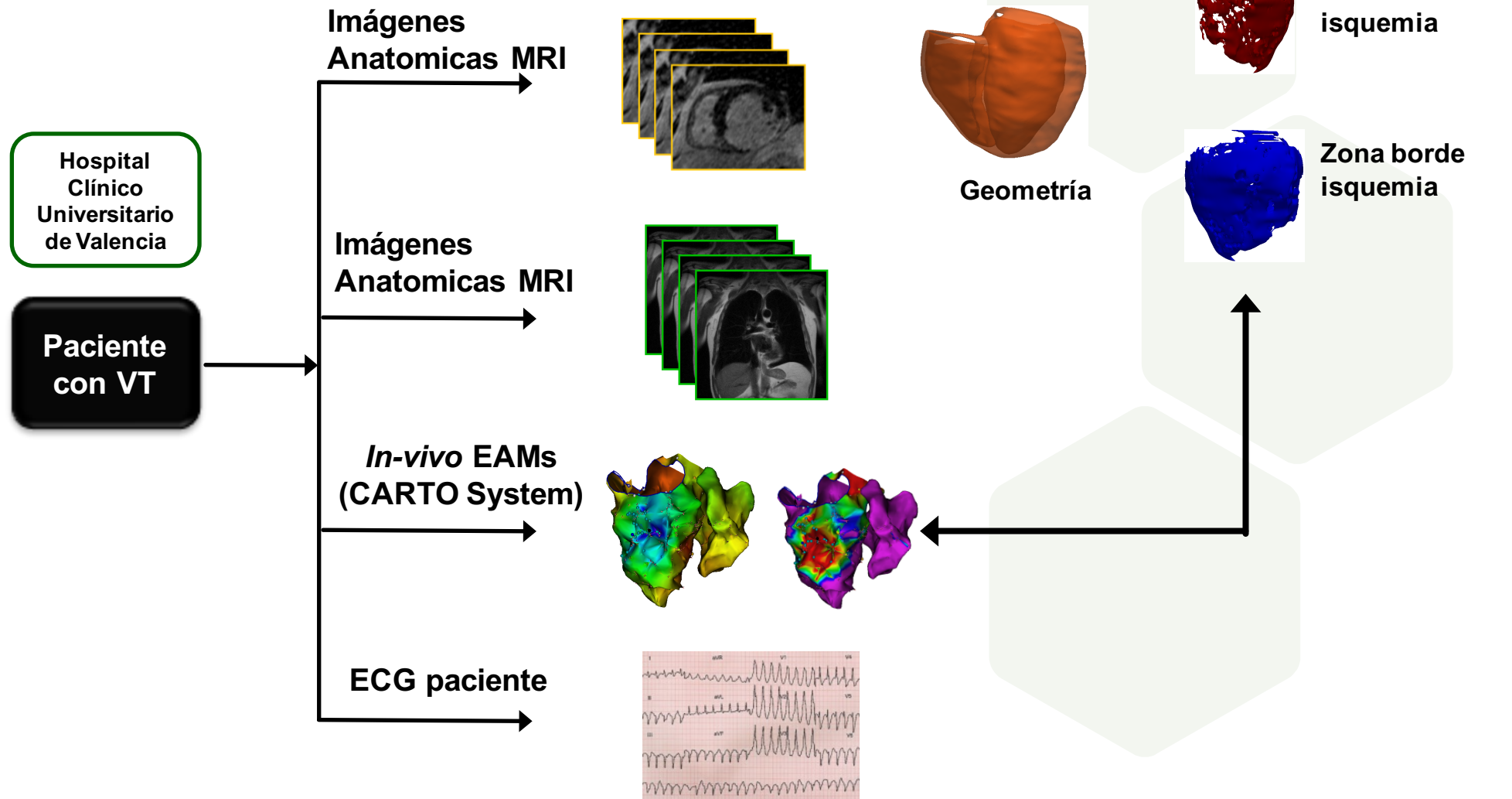
Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

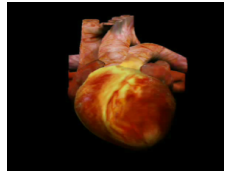
Papel de los canales de conducción

◊ Desarrollo del modelo personalizado a paciente

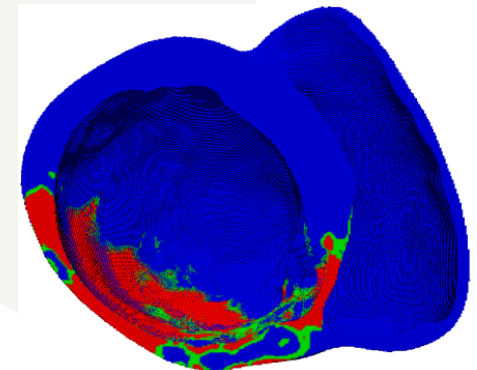
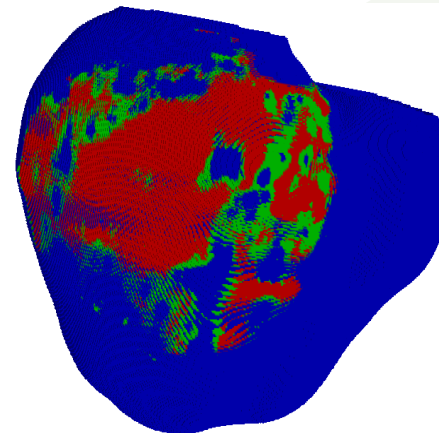
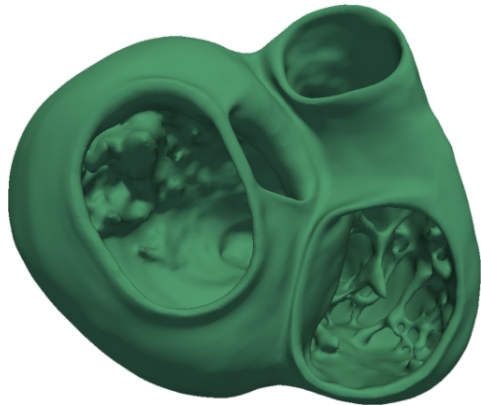
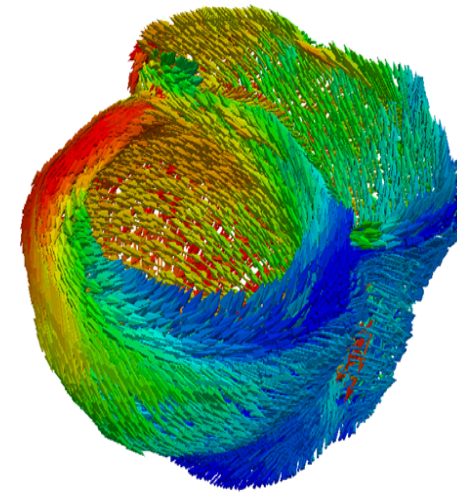
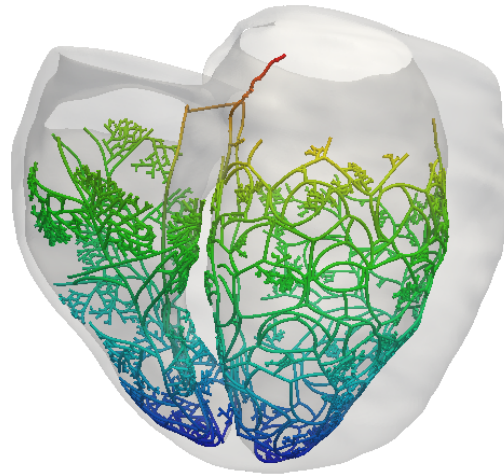
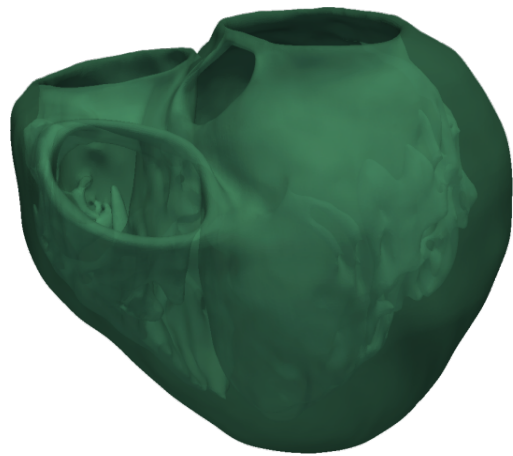


CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

Papel de los canales de conducción



◇ Desarrollo del modelo personalizado a paciente



Anatomía cardíaca



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

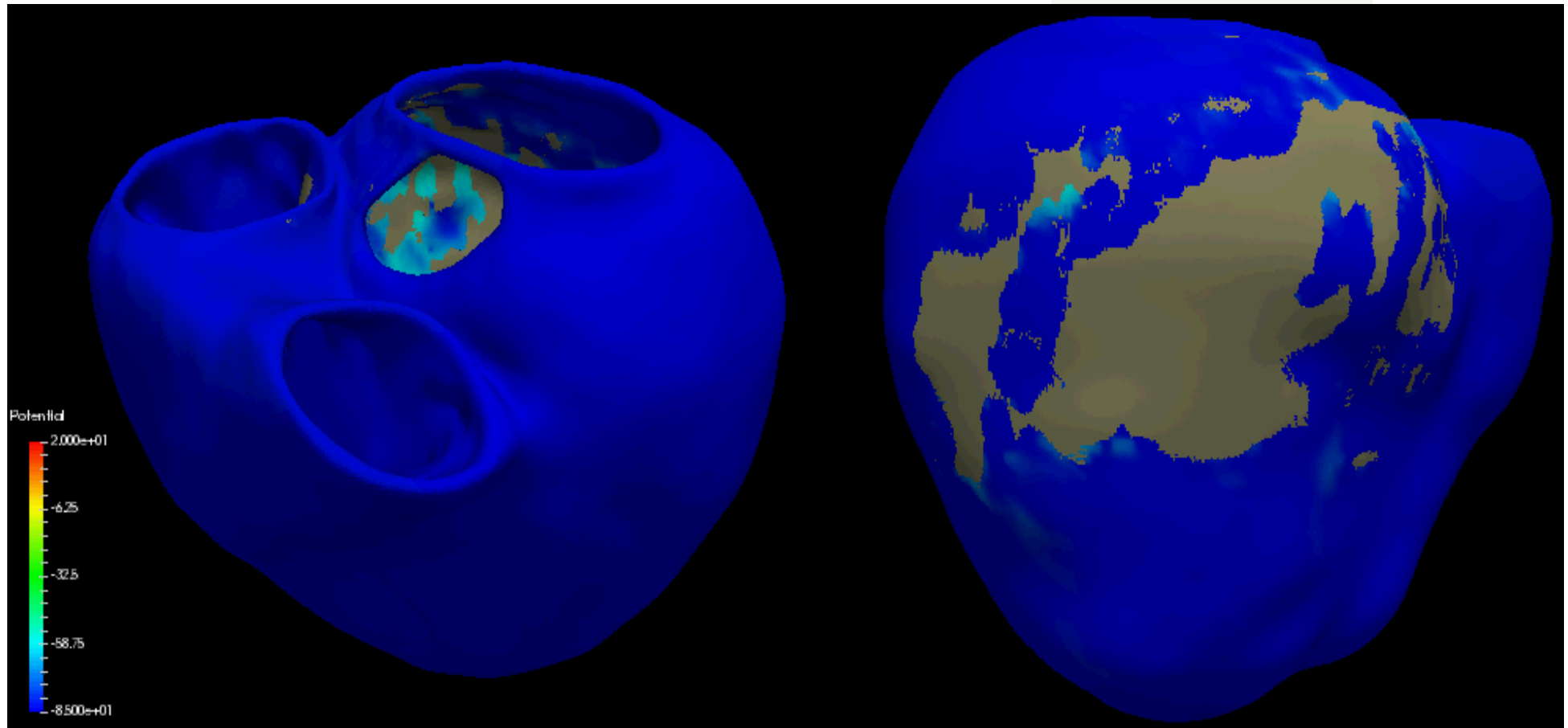
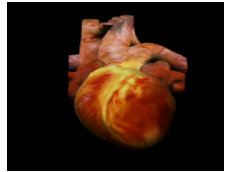


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 1. ARRITMIAS VENTRICULARES

Papel de los canales de conducción



López A. Tesis Doctoral. No publicado



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

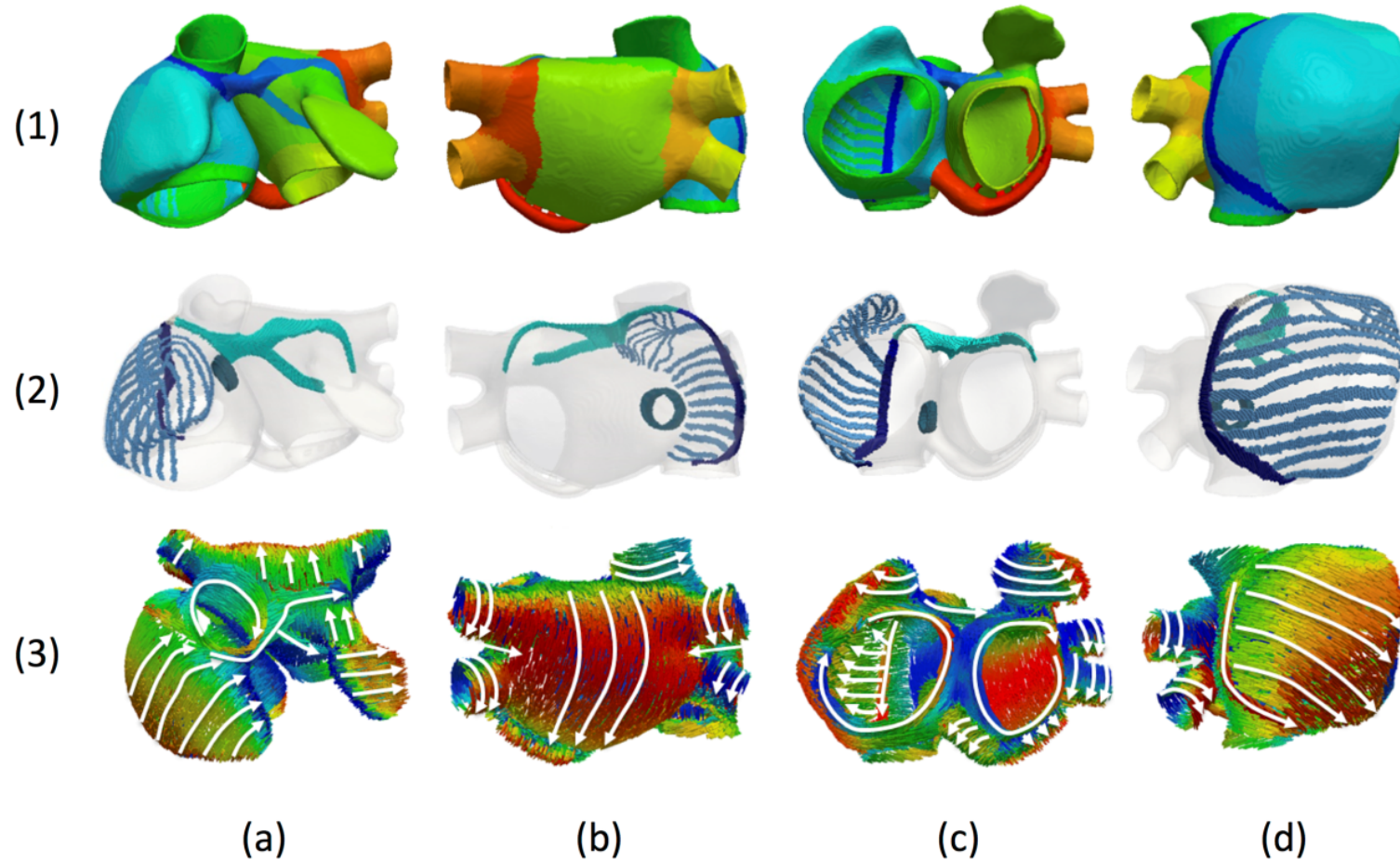
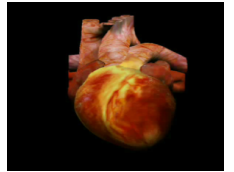


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Modelo realista de las aurículas



Ferrer A., Sebastián R., Sánchez-Quintana D., Rodríguez J. F., Godoy E.J., Martínez L., Saiz J.,
*Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso for the
Simulation of Atrial Activation* PLOS ONE, 2015



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

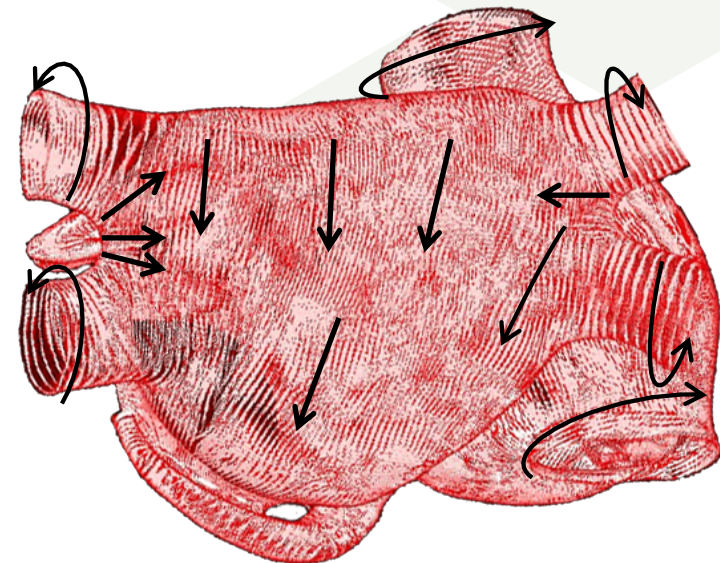
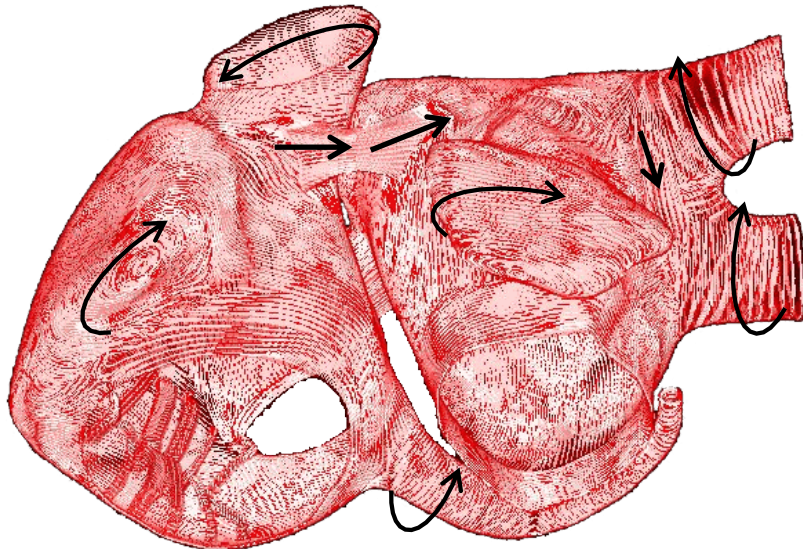
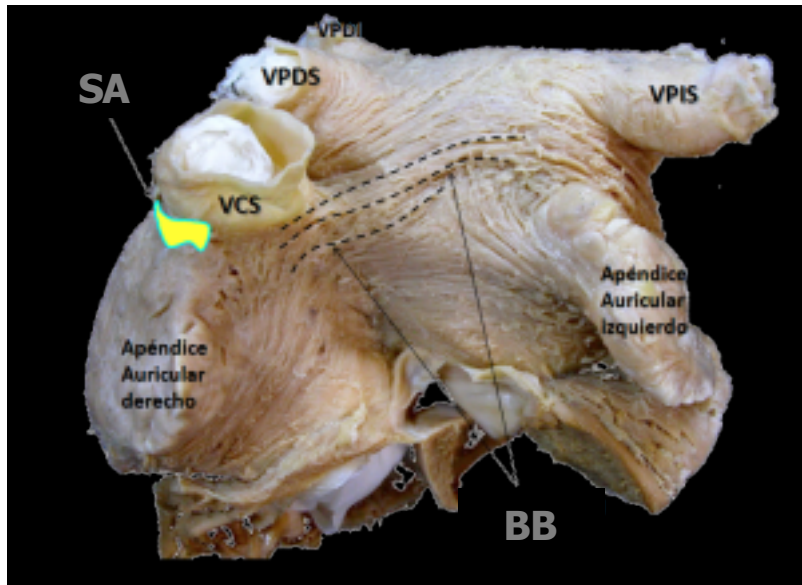
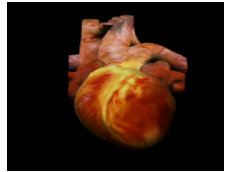


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Modelo realista de las aurículas



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

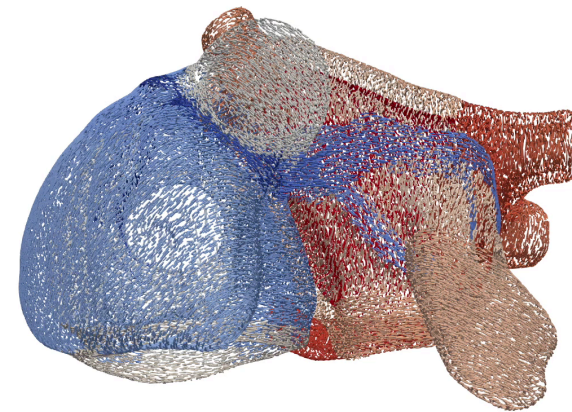
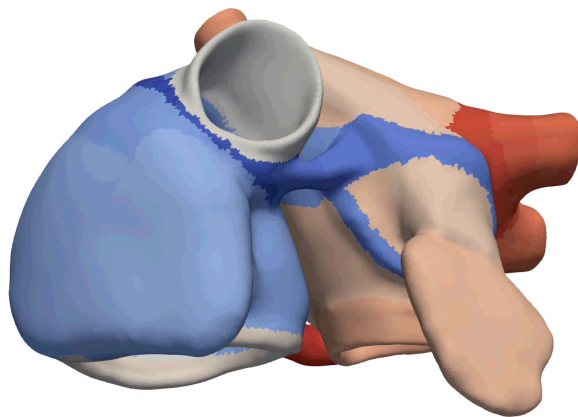
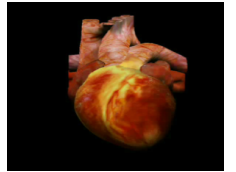


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Modelo realista de las aurículas



Rocher S. Tesis Fin Master. No publicado



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

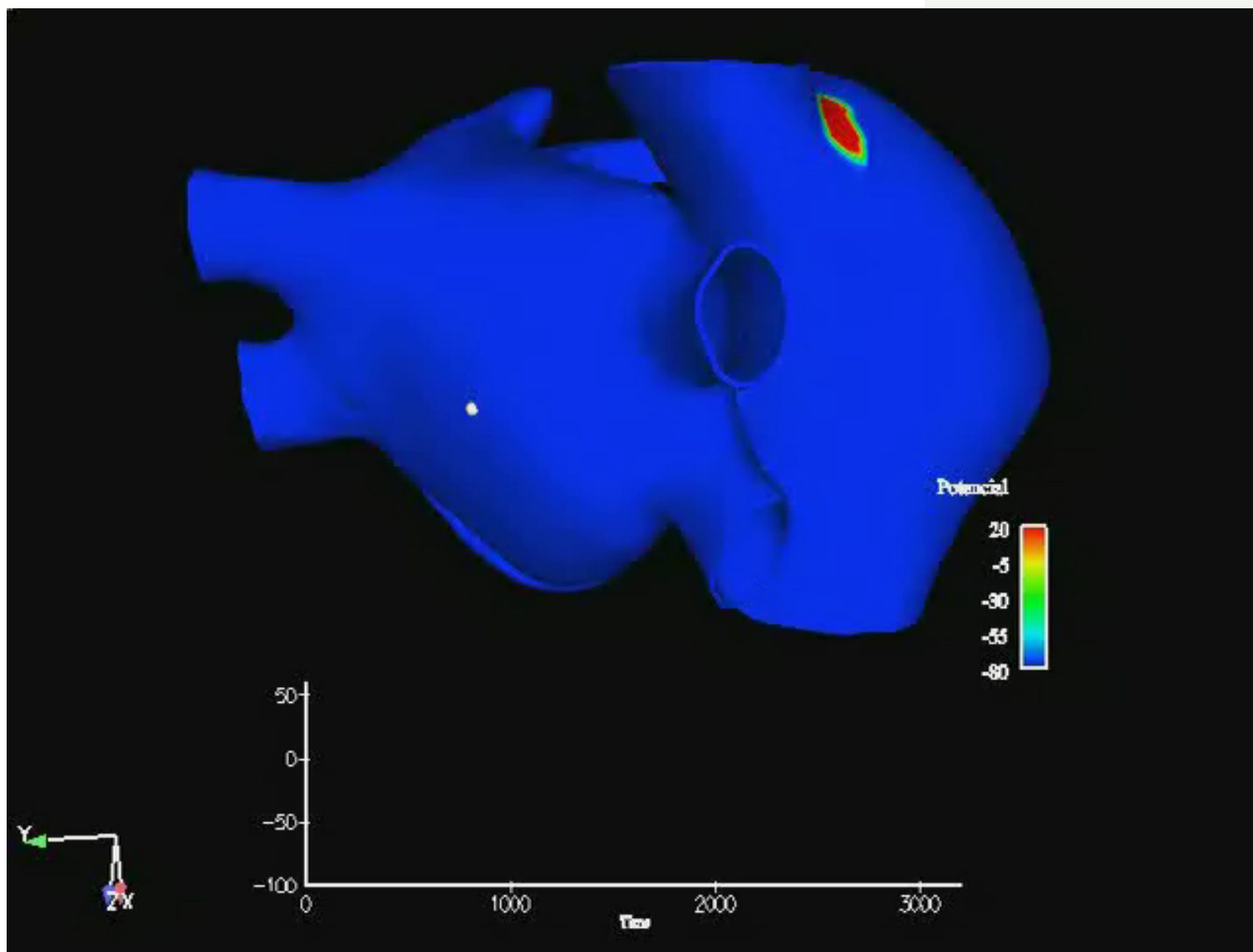
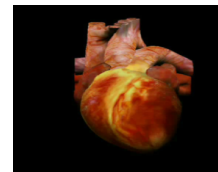


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Propagación normal cAF



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

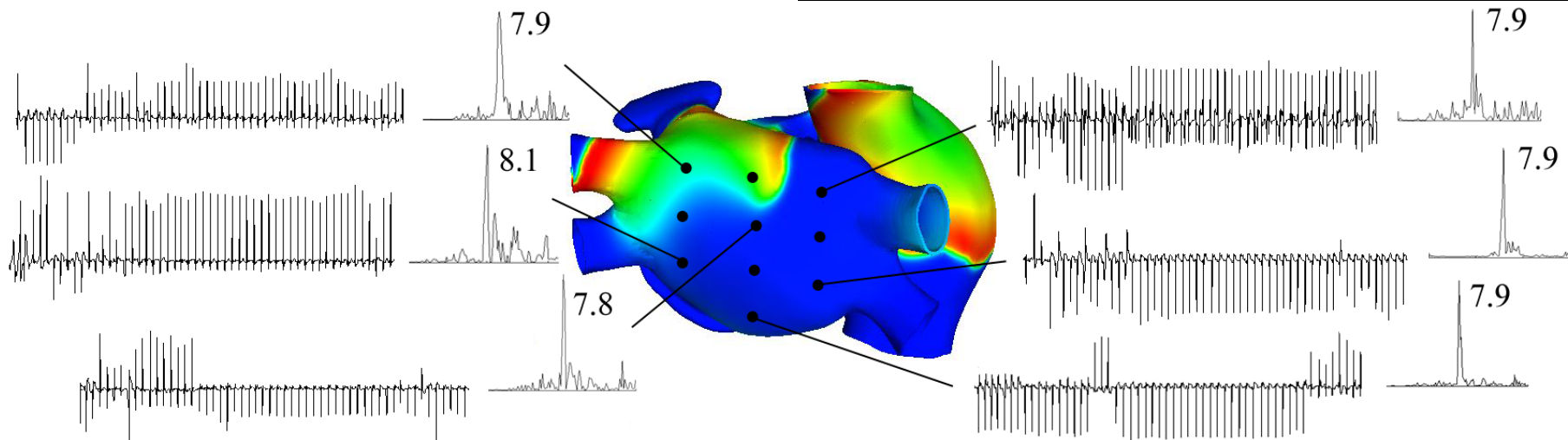
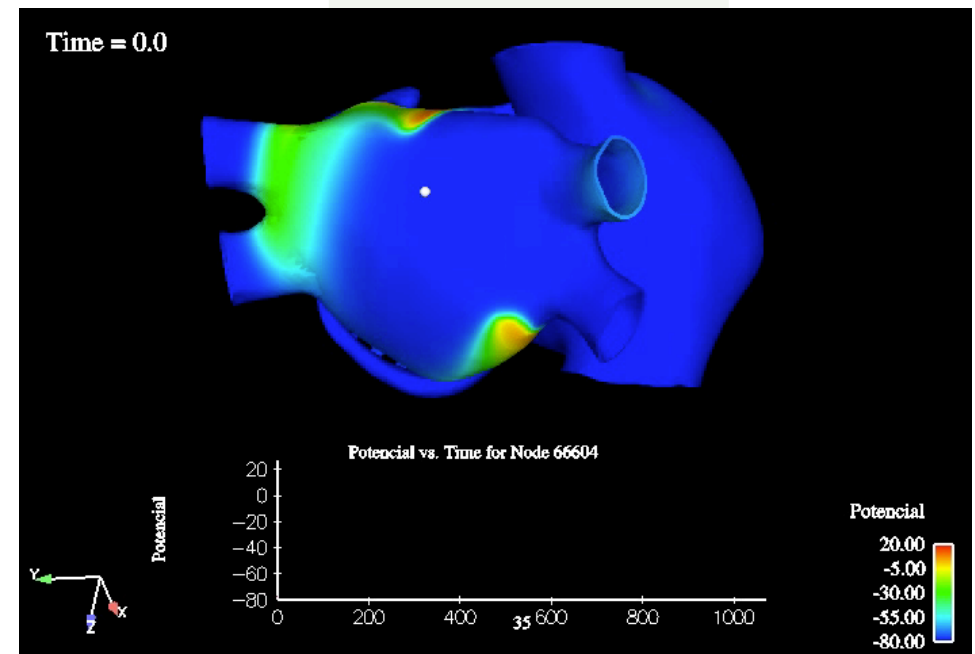
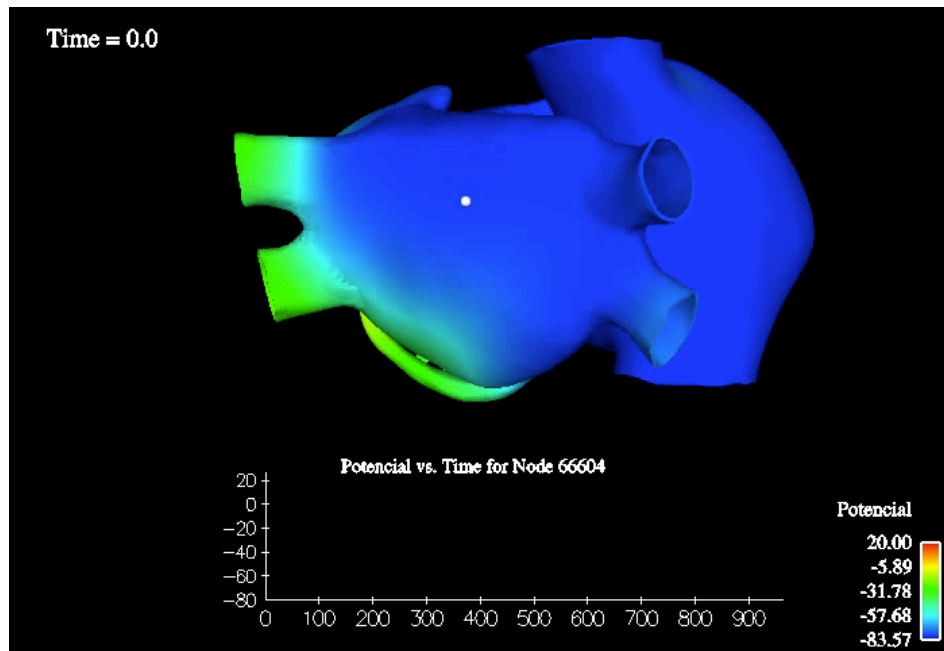
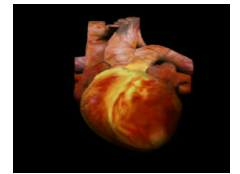


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Fibrilación auricular



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

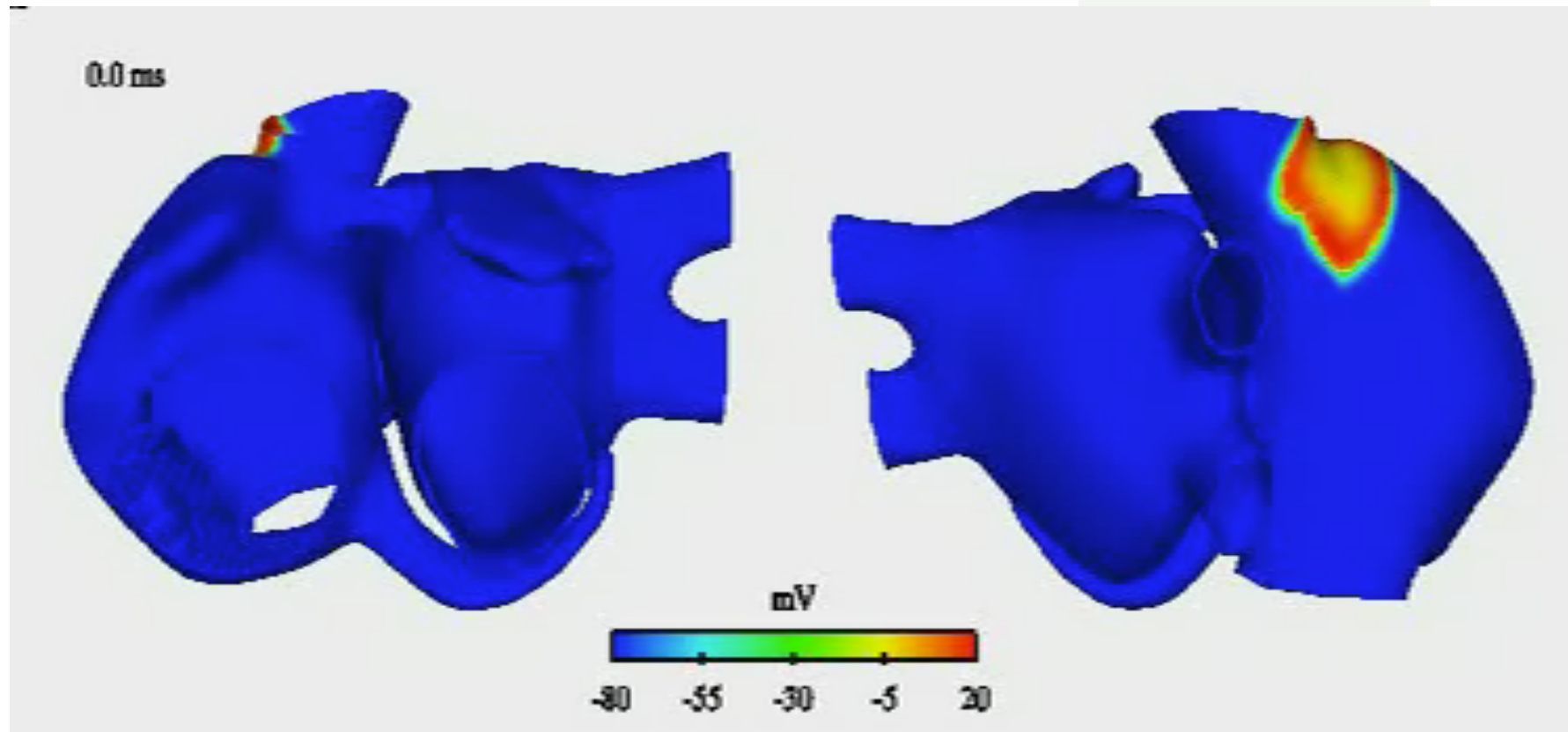
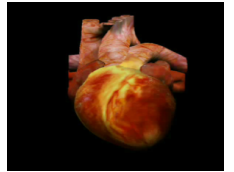


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



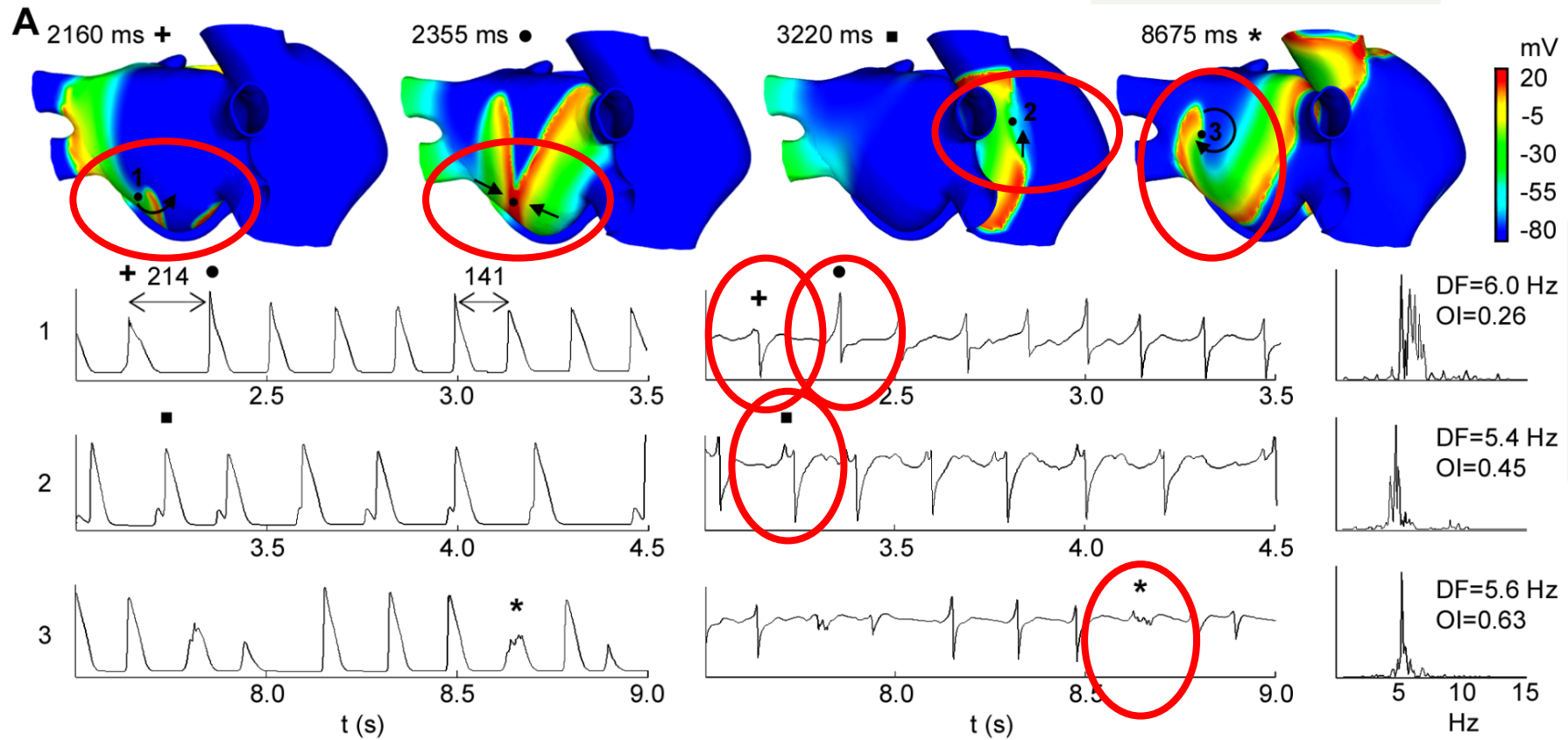
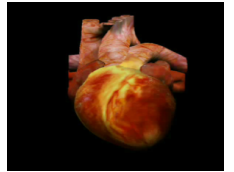
CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Foco ectópico en VPD



CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Foco ectópico en VPD



Tobón C., Ruiz-Villa C.A., Heidenreich E., Romero L., Hornero F., Saiz J.
A Three-Dimensional Human Atrial Model with Fiber Orientation. Electrograms and Arrhythmic Activation Patterns Relationship PLOS ONE, 2010



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

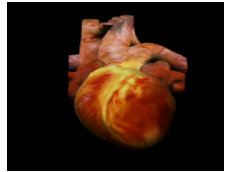


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es

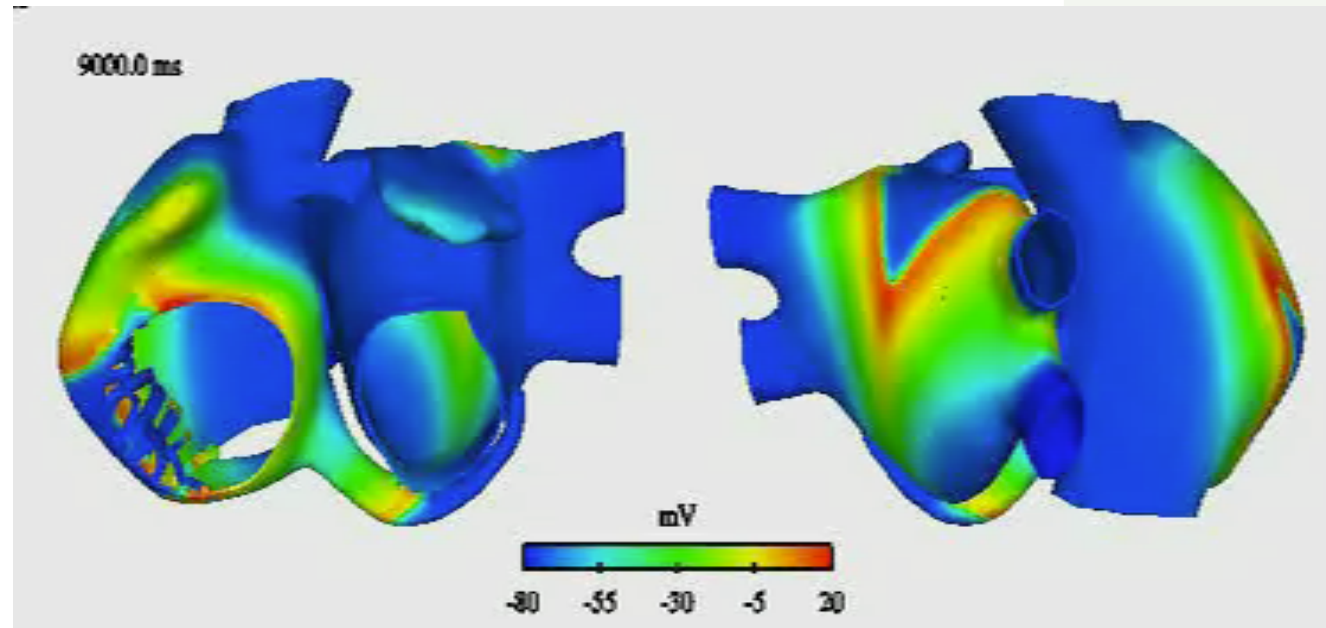
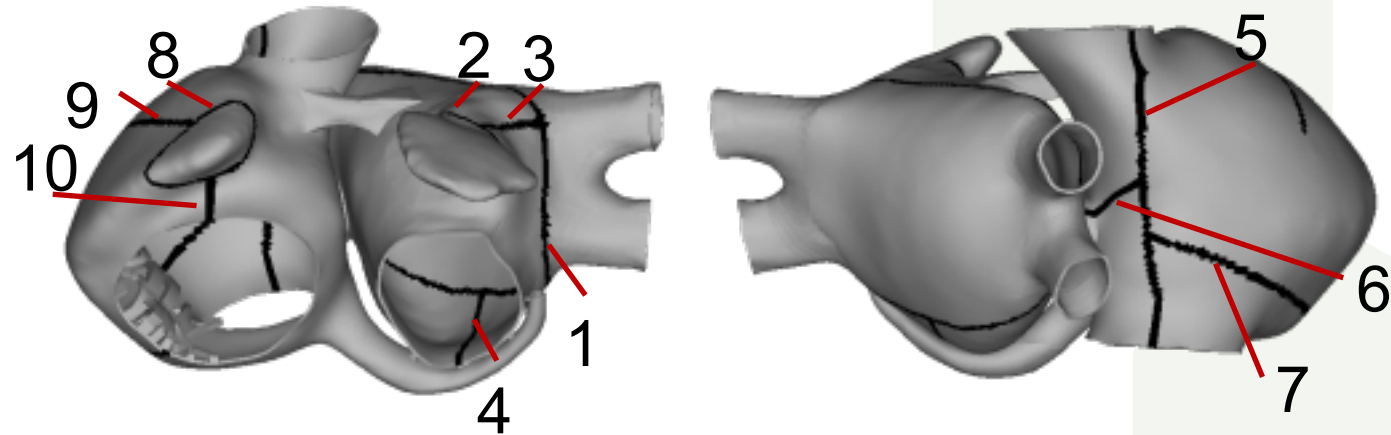


CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Foco ectópico en VPD



Maze III



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

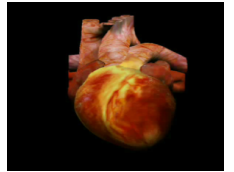


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es

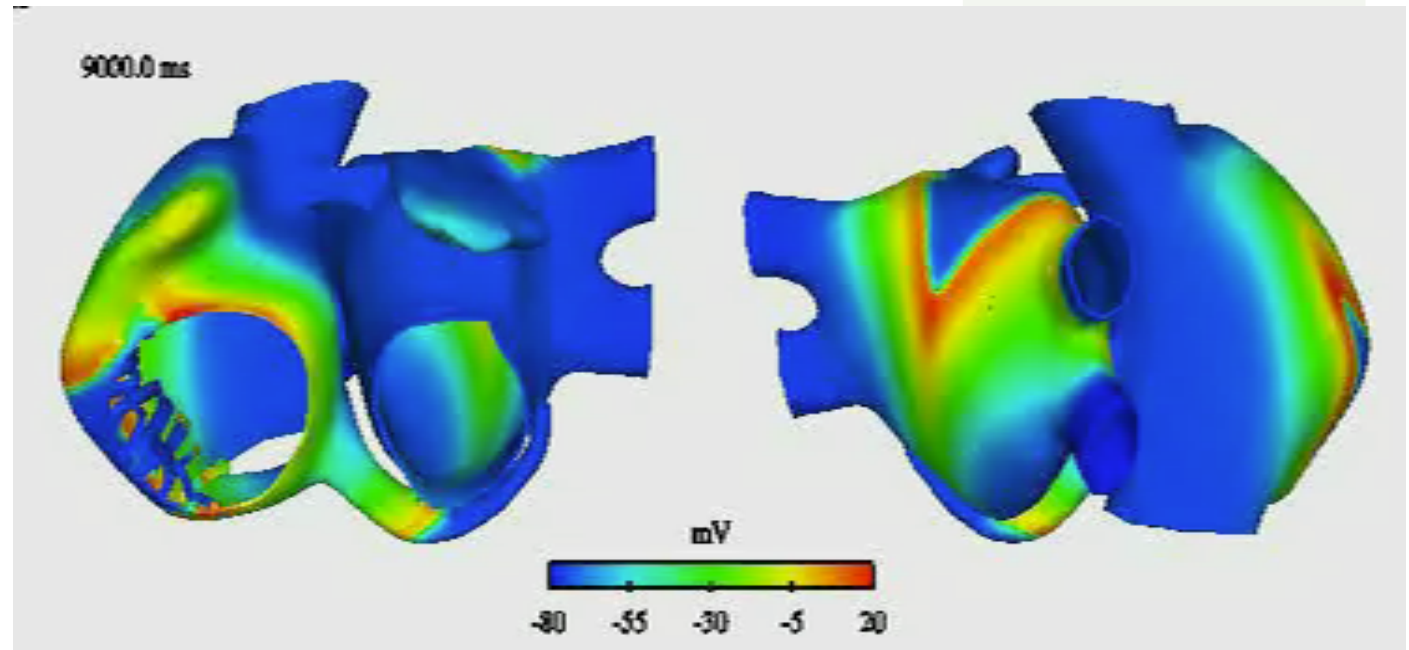
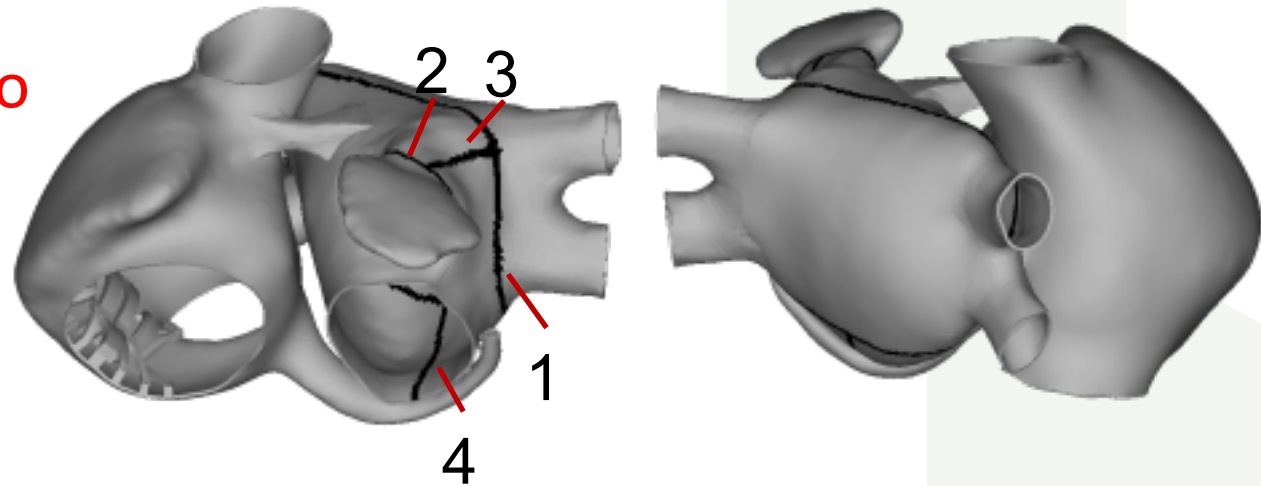


CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Foco ectópico en VPD



Maze parcial izquierdo



Saiz J.,Tobón C.,
*Supraventricular Arrhythmias in a
realistic 3D Model of the Human
Atria.*

Carliac Electrophysiology. From Cell
to Bedside. 6th Edition.
Ed. Dr Zipes and Dr Jalife



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

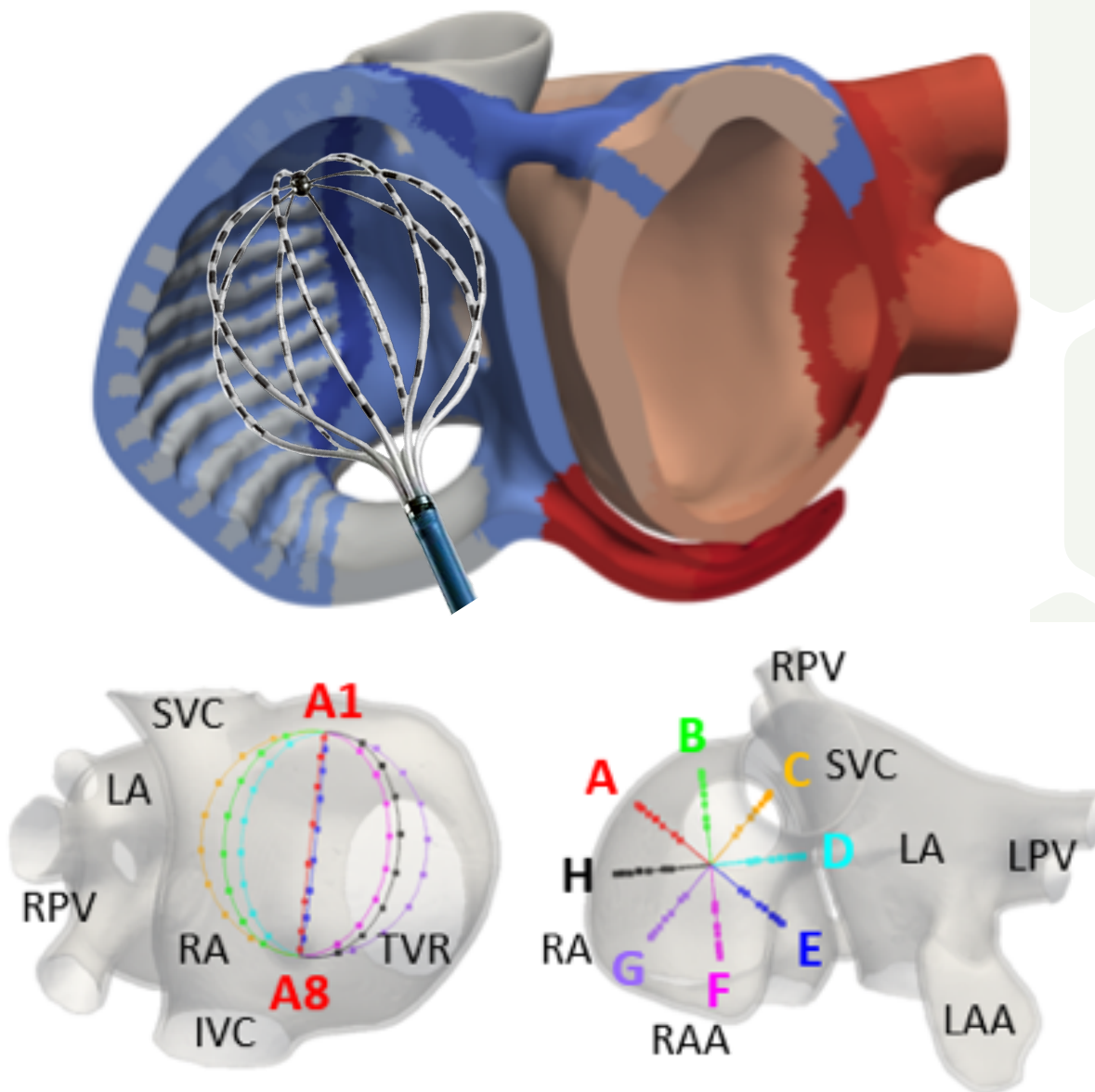
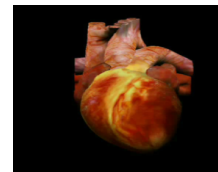


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



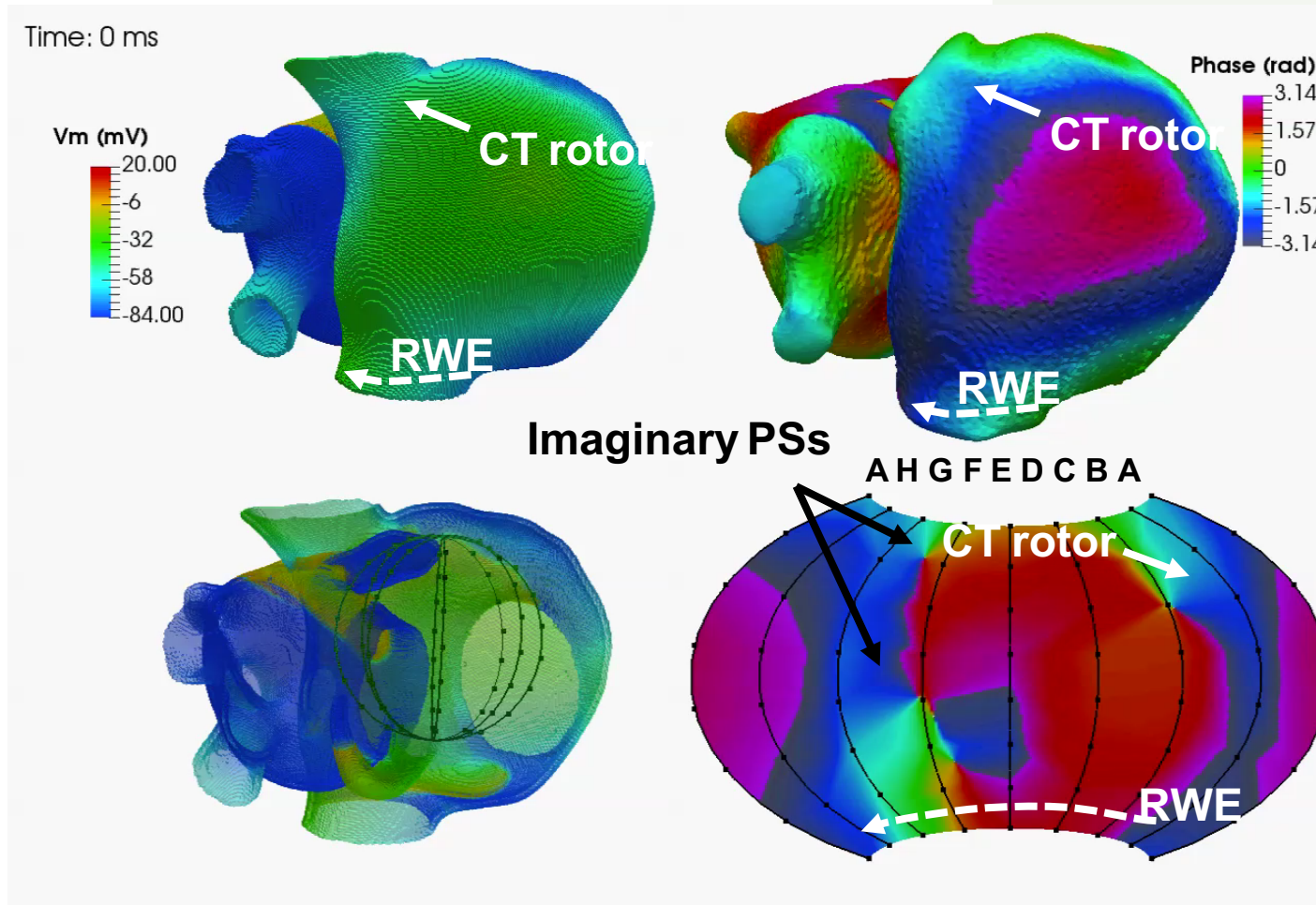
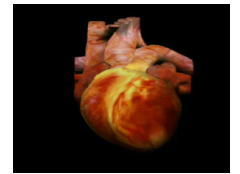
CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Maapeo de rotores



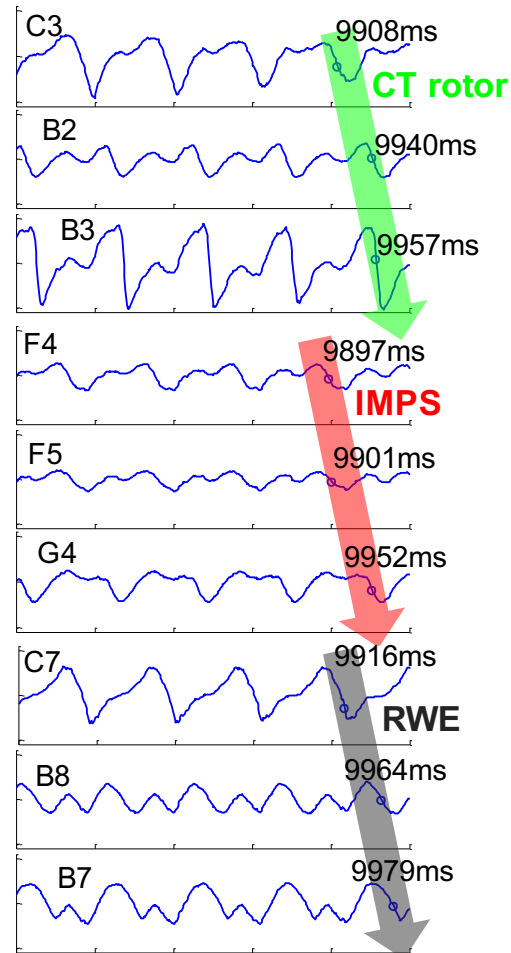
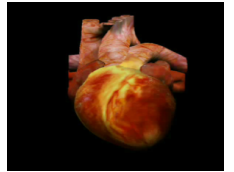
CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Maapeo de rotores

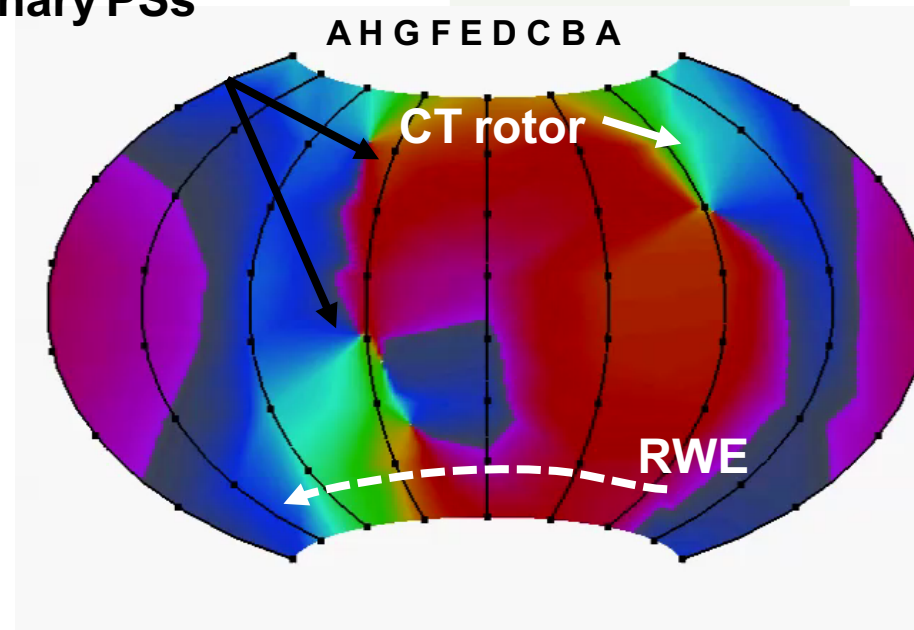


CASO 2. ARRITMIAS AURICULARES

Maapeo de rotores



Imaginary PSs



Martinez-Mateu L., Romero L., Ferrer-Albero A., Sebastian R., Rodriguez-Matas J.F., Jalife J., Berenfeld O., Saiz J.
Factors affecting basket catheter detection of real and phantom rotors in the atria: A computational study.
PLOS Computational Biology, en revision.



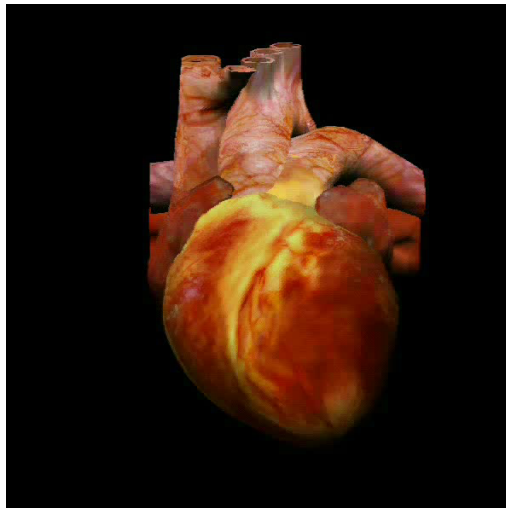
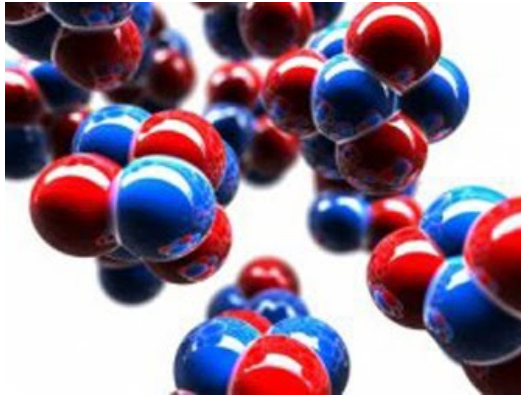
UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

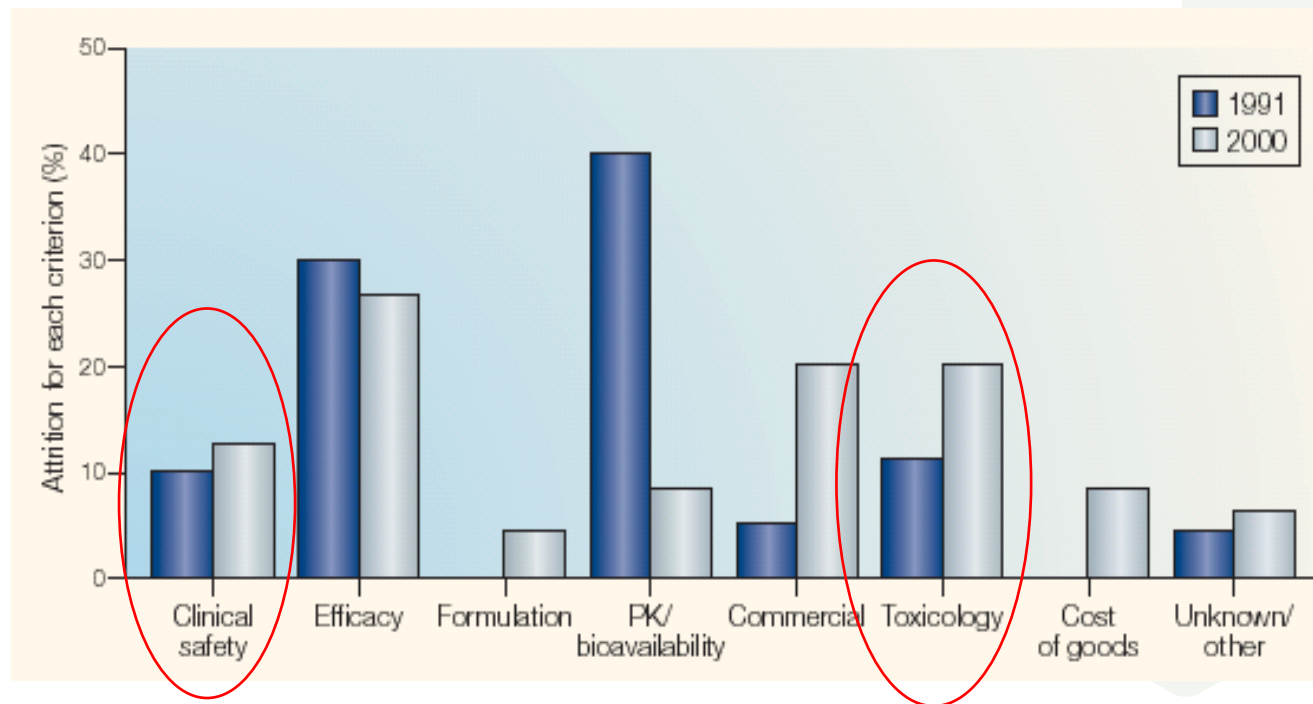


- ◆ La utilización de fármacos es una de las terapias más extendidas en el tratamiento de diferentes patologías.
- ◆ Sin embargo, muchos de estos fármacos pueden inducir arritmias cardiacas, incrementando el riesgo de mortalidad.



CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

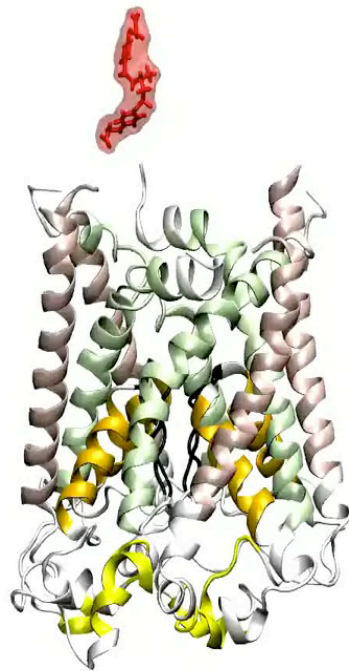
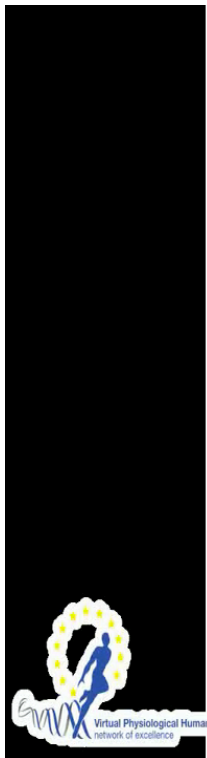
- ◆ Biomarcadores obtenidos en ensayos preclínicos y clínicos
- ◆ Estos **biomarcadores** tienen limitaciones y presentan FN (fármacos peligrosos alcanzan el mercado) y FP (fármacos beneficiosos no alcanzan el mercado).



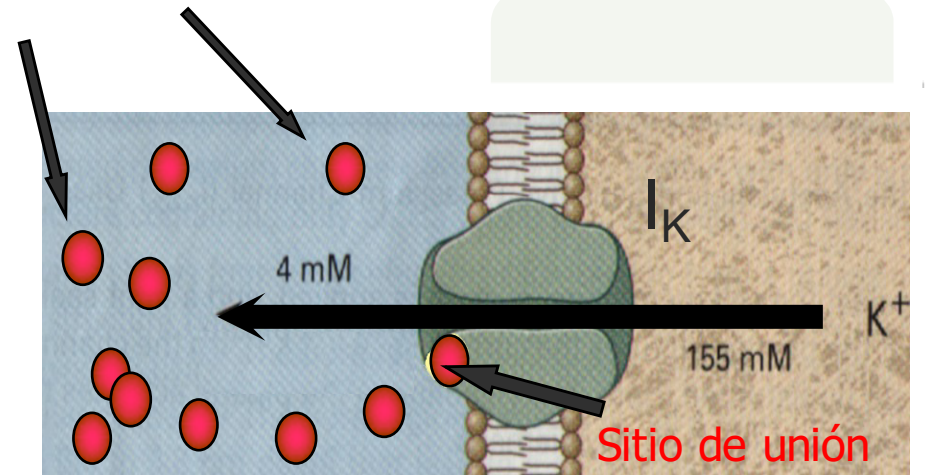
Kola and Landis 2004

CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Ensayos virtuales



Moléculas de fármaco



Fármacos modifican la conductancia de los canales



RESEARCH
PROGRAMME
ON BIOMEDICAL
INFORMATICS



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA

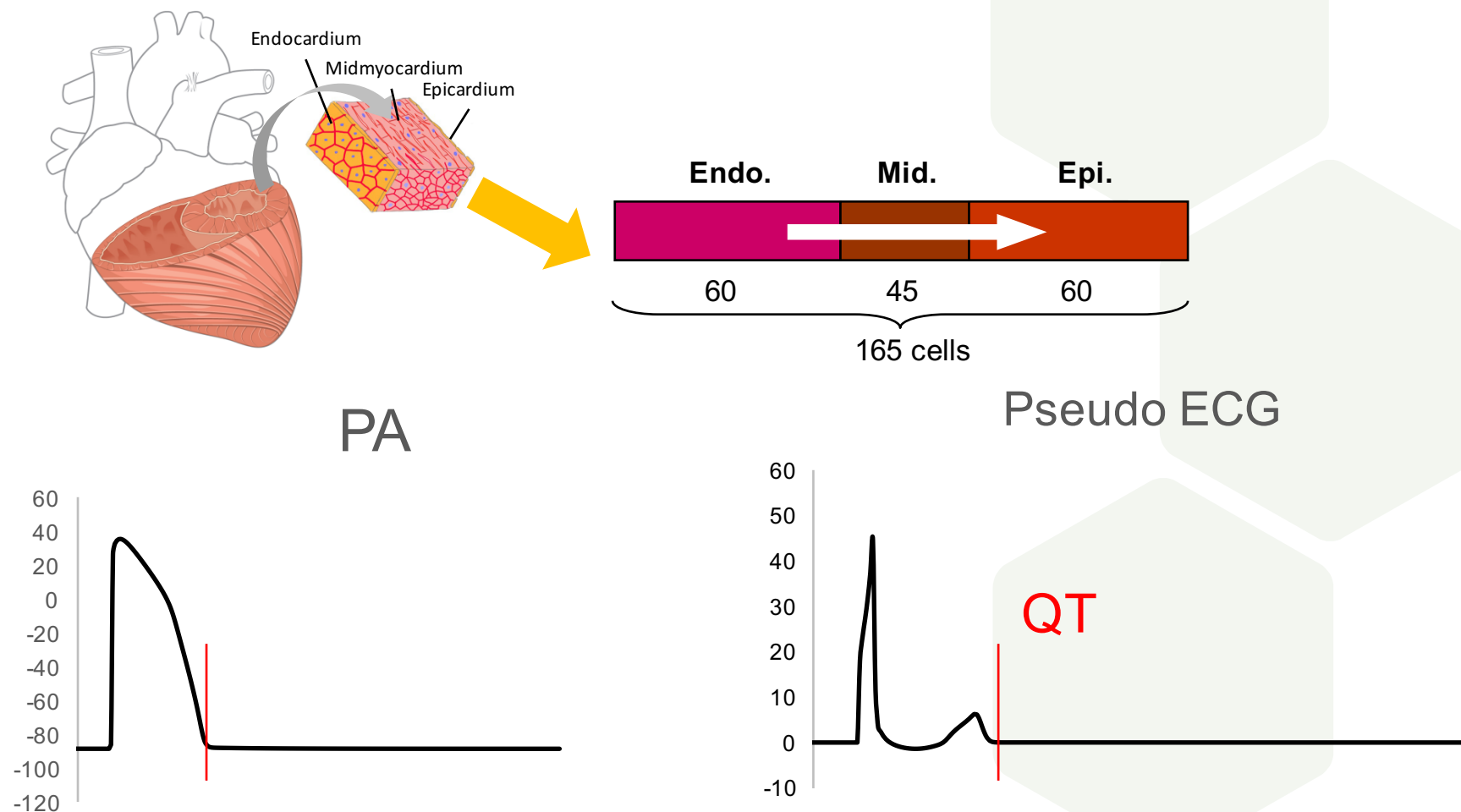
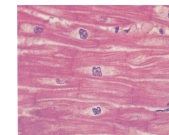


Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



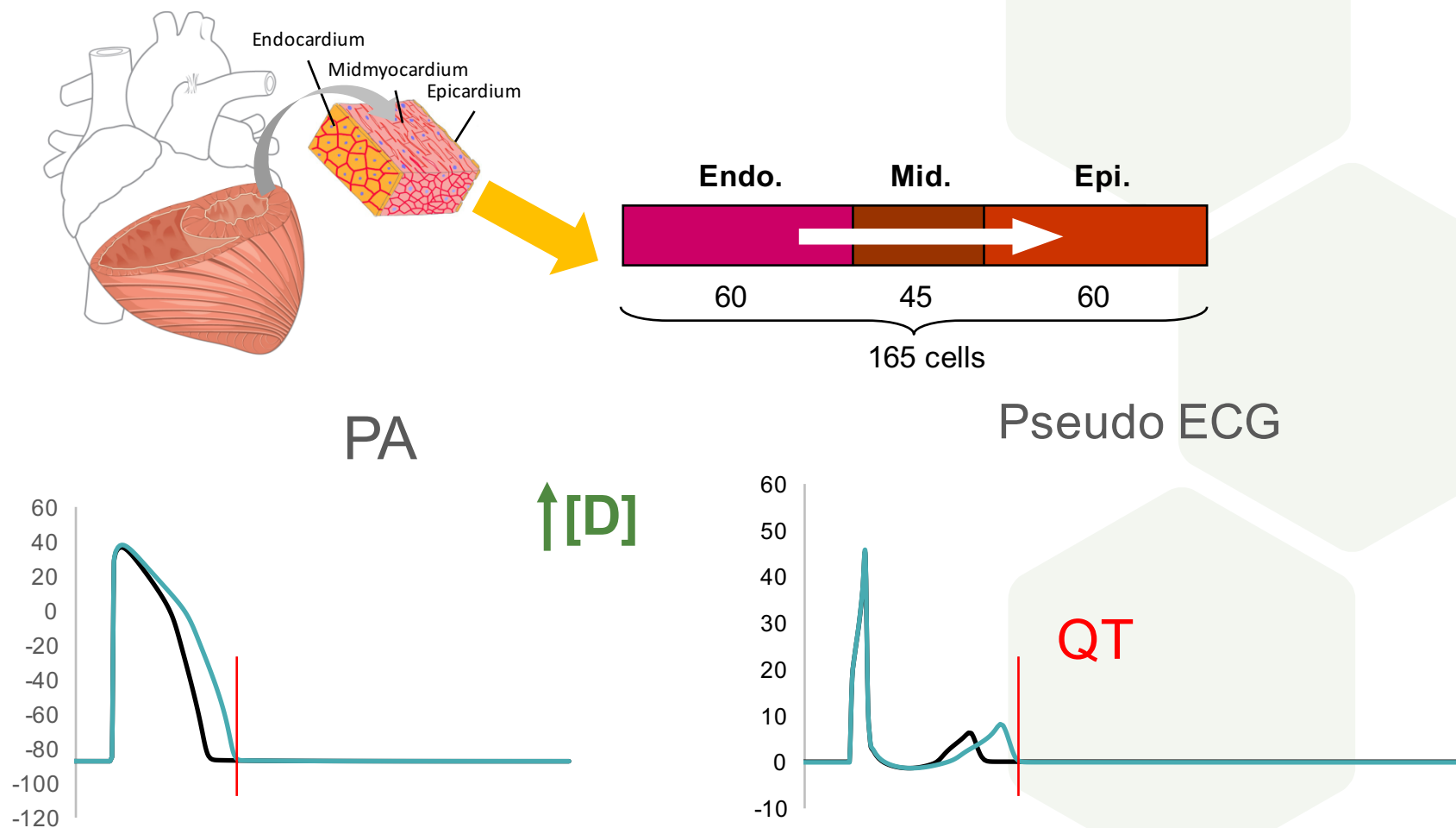
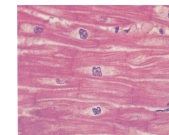
CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Ensayos virtuales



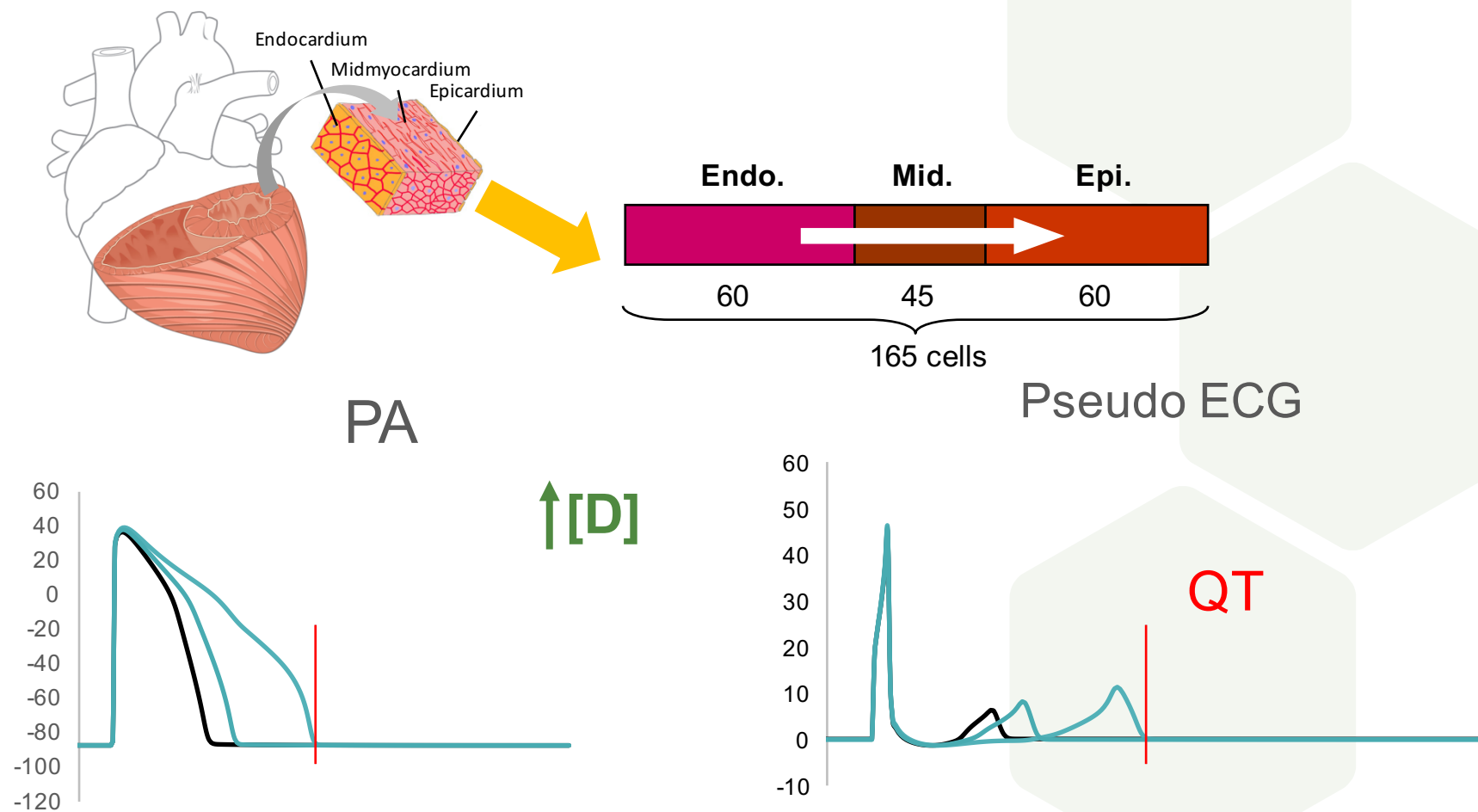
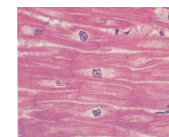
CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Ensayos virtuales



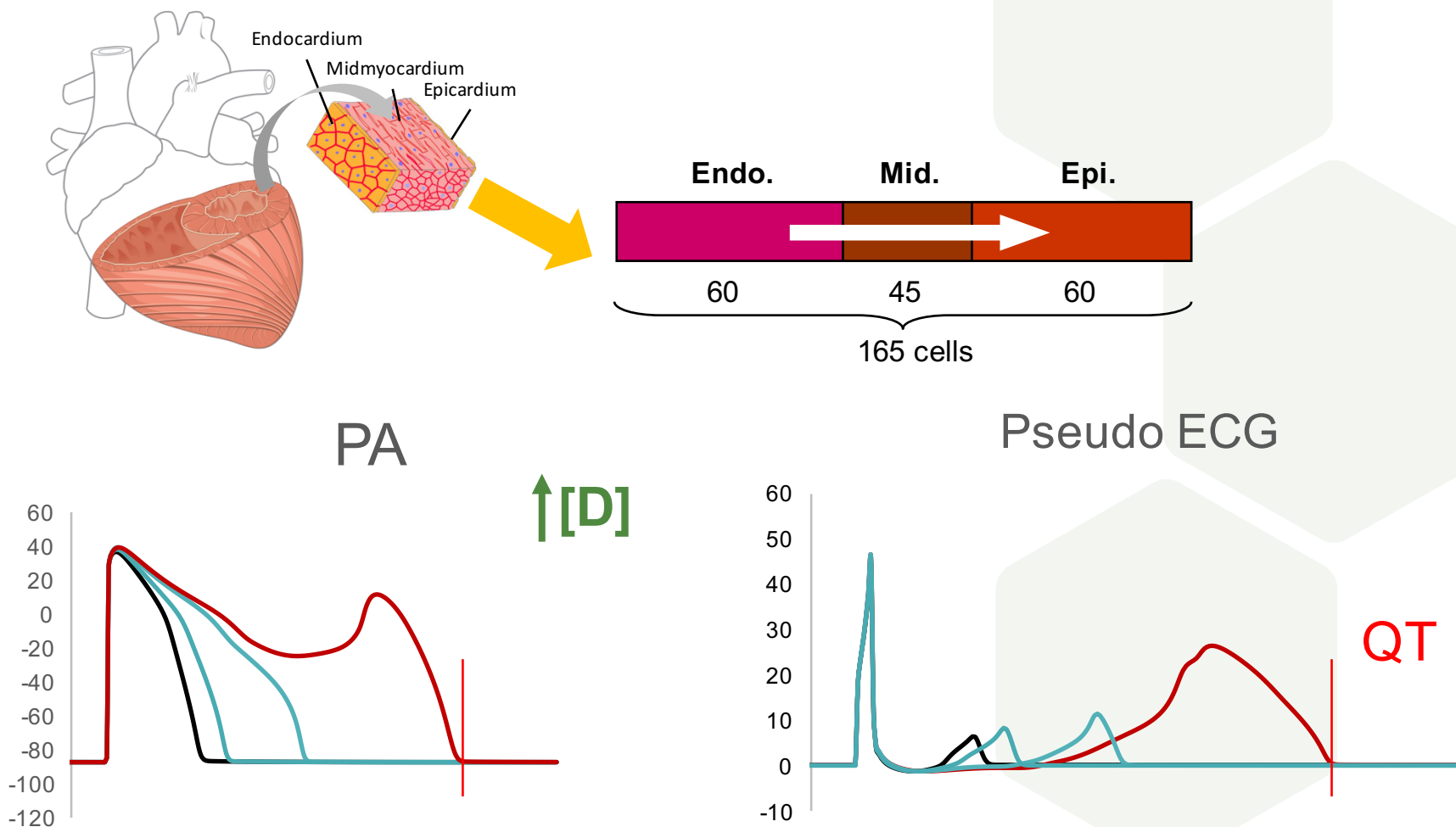
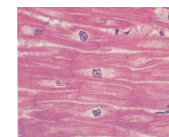
CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Ensayos virtuales



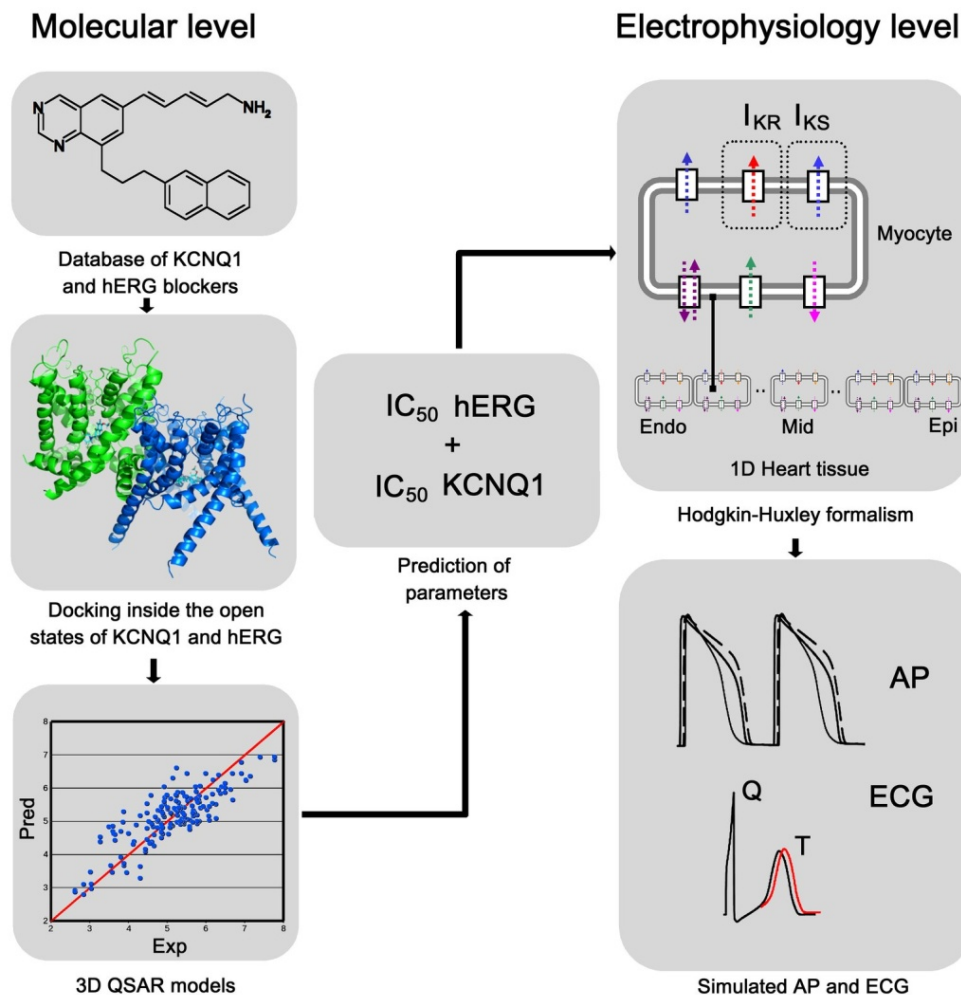
CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Ensayos virtuales



CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS

Desarrollo virtual de fármacos



Obiol-Pardo C., Gomis-Tena J., Sanz F., Saiz J., Pastor M
A Multiscale Simulation System for the Prediction of Drug-Induced Cardiotoxicity
 Journal of Chemical Information and Modelling 2011, 51:483-492



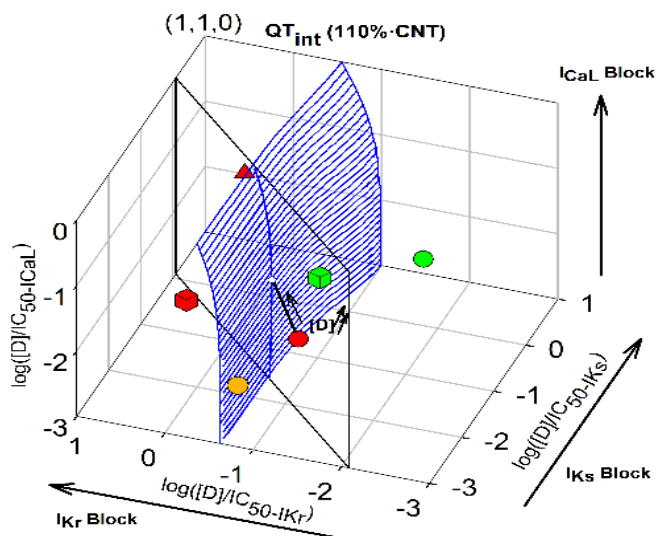
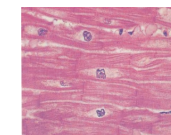
UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS



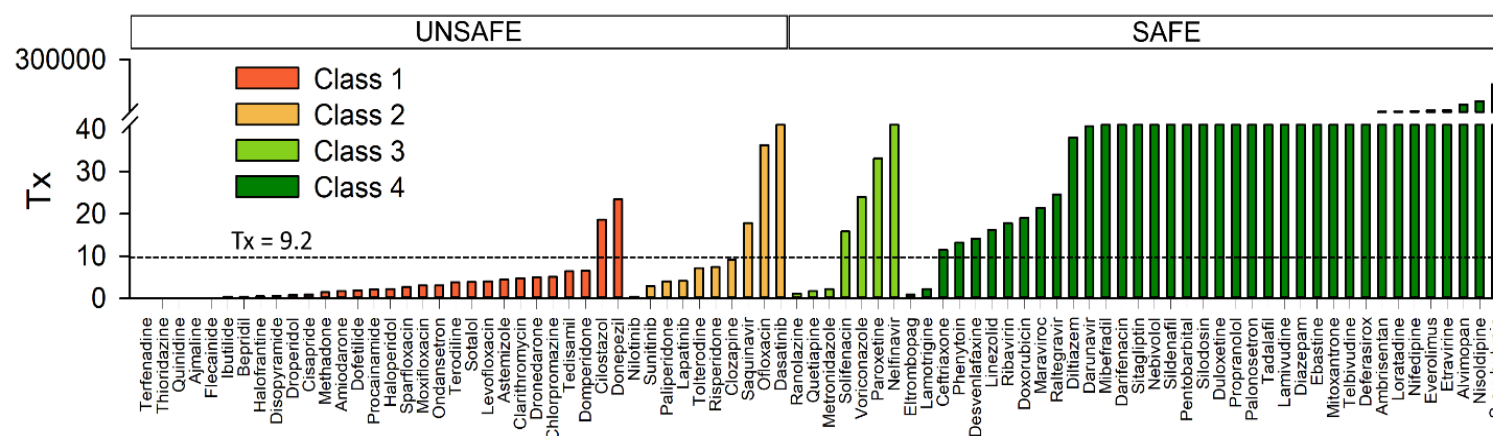
Tx	TdP+	TdP-
+	34	5
-	6	39
A	TPR	TNR
0.87	0.85	0.89

Riesgo basado en Tx
Seguro Tx >9.2

	TdP+	TdP-
+	22	5
-	18	39
A	TPR	TNR
0.73	0.55	0.89

Riesgo basado en hERG
Seguro pIC50 <6

Tx-QT



Romero L, Cano J., Gomis-Tena J., Trenor B., Sanz J., Pastor M., Saiz J.
In silico QT and APD Prolongation Assay for Early Screening of Drug-Induced Proarrhythmic Risk
Journal of Chemical Information and Modelling, segunda revisión



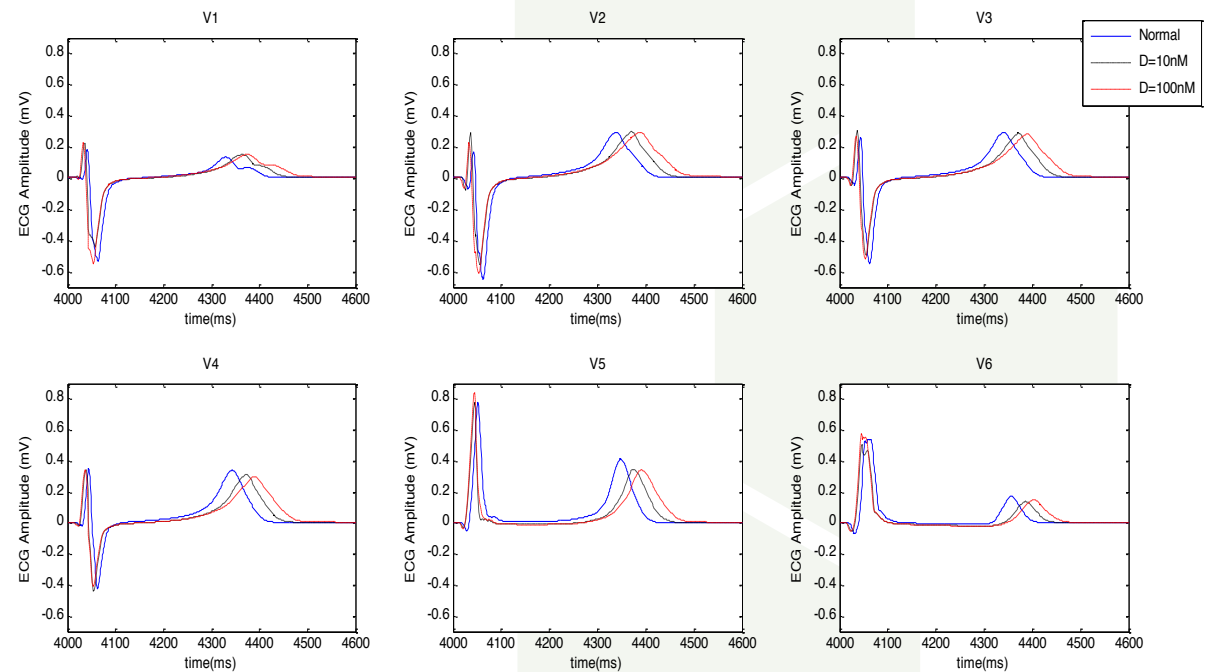
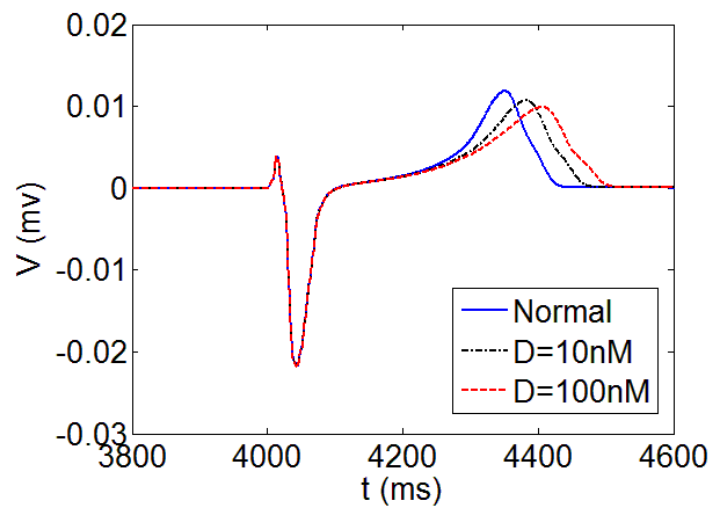
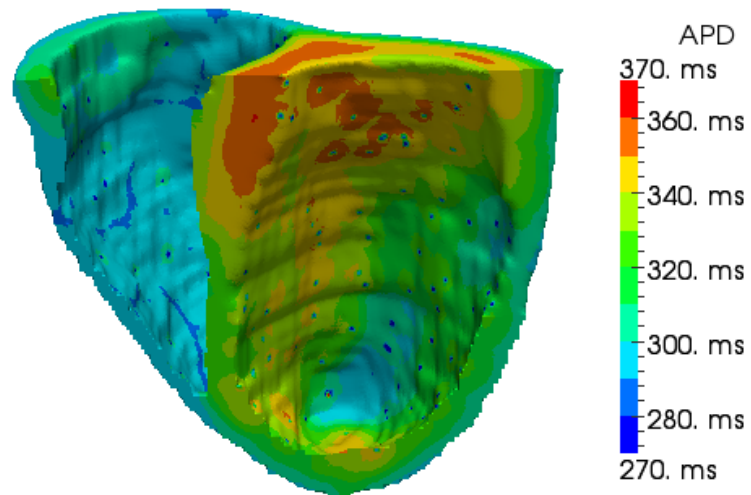
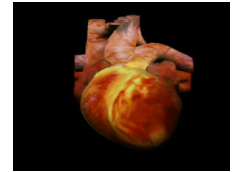
UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



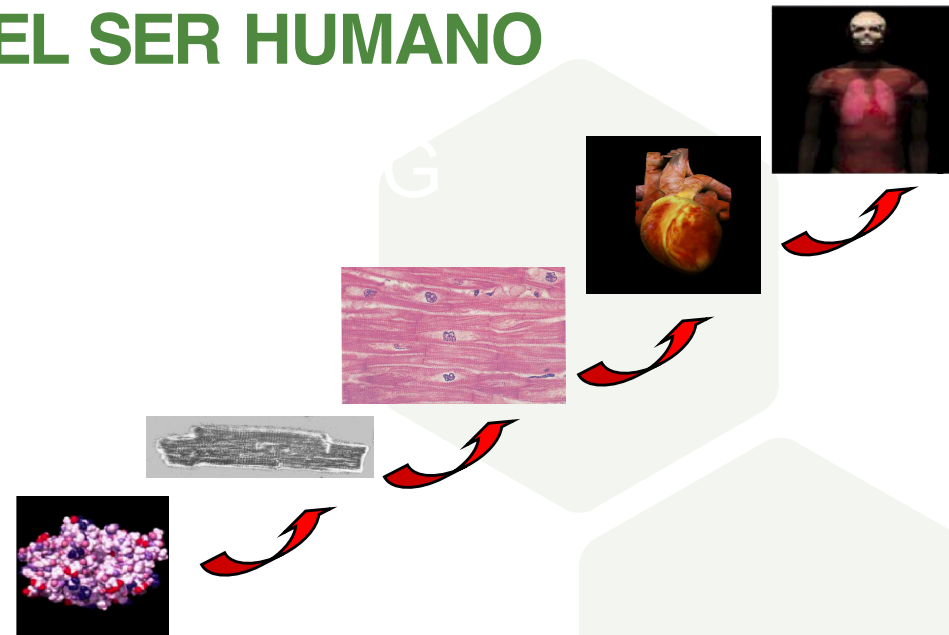
Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



CASO 3. PRO-ARRITMICIDAD DE LOS FÁRMACOS



MODELO MULTIESCALA DEL SER HUMANO



Medicina Computacional

Virtual Physiological Human

International Union of Physiological Societies (IUPS)



UNIVERSITAT
POLITÉCNICA
DE VALÈNCIA



Centro de Investigación e
Innovación en Bioingeniería
www.ci2b.upv.es



AGRADECIMIENTOS

Miembros Ci²B

Chema Ferrero
Beatriz Trenor
Lucia Romero
Julio Gómis-Tena
Rafael Sebastián

Alumnos

Sara Rocher
Alejandro López
Maite Mora
Jordi Cano
Jorge Sánchez
Laura Martínez
Ana Ferrer
Juan F. Gómez
Catalina Tobón
Rodolfo González
Oscar A. Henao
Carlos A. Ruiz
Esteban Ramírez
Marta Monserrat
Vicente Torres
Edison Carpio
Karen Cardona

Colaboradores Externos

José Jalife
Omer Berenfeld
Denis Noble
Wayne Giles
Collen Clancy
Igor Efimov
Andras Varro
Blanca Rodríguez
Javier Chorro
Felipe Atienza
Jesús Almendral
Fernando Hornero
Damián Sánchez-Quintana
Ricardo Ruiz
Manuel Pastor



CORAZÓN VIRTUAL: APLICACIÓN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS EN EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS

Discurso de entrada como Académico Correspondiente

Francisco Javier Saiz Rodríguez



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA