

# IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE DIFERENCIAS FINITAS EN CU- DA APLICADO A UN MODELO 2D DEL COMPORTAMIENTO ELÉCTRI- CO AURICULAR

Ivan Darío Valencia H  
Daniel Felipe Marín Sanchez

# IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE DIFERENCIAS FINITAS EN CUDA APLICADO A UN MODELO 2D DEL COMPORTAMIENTO ELÉCTRICO AURICULAR

Ivan Darío Valencia H  
Daniel Felipe Marín Sanchez

Trabajo de grado presentado como requisito  
parcial para optar al título de  
Ingeniero de sistemas y computación

Pereira, Febrero de 2016  
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
Programa de Ingeniería en Sistemas y computación  
Grupo de investigación SIRIUS



# IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE DIFERENCIAS FINITAS EN CUDA APLICADO A UN MODELO 2D DEL COMPORTAMIENTO ELÉCTRICO AURICULAR

Ivan Darío Valencia H  
Daniel Felipe Marín Sanchez



Esta obra esta bajo una licencia creative commons  
Atribucion 4.0 internacional

Director: John Haiber Osorio

Pereira, Febrero de 2016  
Programa de Ingeniería en Sistemas y computación.  
Universidad Tecnológica de Pereira  
La Julita. Pereira(Colombia)  
TEL: (+57)(6)3137122  
[www.utp.edu.co](http://www.utp.edu.co)

# Tabla de Contenido

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Planteamiento del problema . . . . .	2
1.2. Objetivos . . . . .	3
1.2.1. Objetivo general . . . . .	3
1.2.2. Objetivos específicos . . . . .	3
<b>2. Conceptos básicos</b>	<b>4</b>
2.1. Aparato cardiovascular . . . . .	4
2.2. Anatomía del corazón . . . . .	5
2.2.1. Ubicación . . . . .	5
2.2.2. Morfología . . . . .	5
2.3. Sistema eléctrico del corazón . . . . .	7
2.3.1. Sistema de conducción cardíaco . . . . .	7
2.3.2. Potencial de acción . . . . .	9
<b>3. Modelo celular</b>	<b>11</b>
3.1. Modelo auricular de Courtemanche-Ramirez-Nattel (CRN98) . . . . .	12
3.2. Propagación del potencial de acción . . . . .	13
3.2.1. Propagación del PA en 1D - Fibra . . . . .	14
3.2.2. Propagación del PA en 2D - Tejido . . . . .	14
<b>4. Método de diferencias finitas</b>	<b>16</b>
4.1. Aproximación de la derivada de una función mediante diferencias finitas . . .	17
4.2. Método de Crank Nicholson . . . . .	18
<b>5. Desarrollo</b>	<b>19</b>
5.1. D - Coeficiente de difusión . . . . .	19
5.2. Representación matemática de la propagación del PA en una Fibra . . . . .	21
5.3. Representación matemática de la propagación del PA en un tejido . . . . .	24
5.3.1. Selección de la malla del dominio . . . . .	24
5.3.2. Sustitución de las derivadas parciales . . . . .	24

*TABLA DE CONTENIDO*

III

<b>6. Resultados</b>	<b>28</b>
6.1. 1D-Fibra . . . . .	30
6.2. 2D-Tejido . . . . .	33
6.3. Análisis . . . . .	39
<b>7. Conclusiones</b>	<b>40</b>
7.0.1. Recomendaciones y trabajos futuros . . . . .	41
<b>Apéndice A</b>	<b>42</b>

# Índice de figuras

2.1.	Sistema cardiovascular. Imagen tomada de aula2005.com 2016 . . . . .	5
2.2.	Ubicacion del corazón. Imagen tomada de healthywa.wa.gov.au 2016 . . . . .	6
2.3.	componentes del corazón. Imagen tomada de texasheart.org 2016 . . . . .	7
2.4.	Sistema De conducción cardíaco. Imagen tomada de bernardodefillo.com 2016	8
2.5.	Fases del potencial de acción cardíaco, imagen tomada del libro <i>El electrocardiograma: su interpretación práctica</i> [1] . . . . .	10
3.1.	Representación esquemática. Imagen tomada de "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model" [2] . . . . .	12
3.2.	Propagación de un impulso. Imagen tomada de "A Biophysical model of atrial fibrillation and electrograms: formulation, validation and applications" [3] .	13
3.3.	Modelo eléctrico 1D. Imagen tomada de "Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación" [4] . . . . .	14
3.4.	Malla de células. Imagen tomada de "Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación" [4] . . . . .	15
5.1.	Discretización en el espacio. $x_i = a + i\Delta x$ donde $i = 0, \dots, N + 1$ . Fuente del autor . . . . .	22
5.2.	Discretización en el intervalo temporal. $t_n = t_0 + i\Delta t$ donde $n = 0, \dots, T + 1$ . fuente del autor . . . . .	22
5.3.	Discretización espacial del tejido. Fuente autores . . . . .	25
5.4.	representacion de una matriz en 2D como un Vector. imagen tomada del libro "Programming Massively parallel processors"[5] . . . . .	26
6.1.	Potencial de Accion(PA) de una célula. Fuente autores . . . . .	30
6.2.	PA fibra de 30 células. Fuente autores . . . . .	31
6.3.	Células 13,18 y 25 de una fibra de 30 células. Fuente autores . . . . .	31
6.4.	Células no afectadas por los bordes [8-23]. Fuente autores . . . . .	32

6.5. Comparación tiempos de ejecución 1D. Fuente autores . . . . .	33
6.6. Malla 30x30, fila estimulada. Fuente autores . . . . .	34
6.7. Malla 30x30, estímulo puntual. Fuente autores . . . . .	35
6.8. Propagación malla 15x15. Fuente autores . . . . .	36
6.9. Células 100-101,111-117,126-132,141-146 de una malla de 15x15. Fuente autores	36
6.10. Célula 98, malla 15x15. Fuente autores . . . . .	37
6.11. Comparación tiempos 2D. Fuente autores . . . . .	39

# Índice de tablas

5.1. Valores necesarios para calcular D . . . . .	19
6.1. Características equipo de pruebas . . . . .	28
6.2. Versiones librerías . . . . .	28
6.3. Constantes en la implementación 1D y 2D . . . . .	29
6.4. Tiempos ejecución 1D . . . . .	32
6.5. Tiempos ejecución 2D . . . . .	38
1. Constantes del modelo CRN98 . . . . .	49
2. Constantes del modelo CRN98 . . . . .	50
3. Variables de estado del PA en reposo . . . . .	51



# Capítulo 1

## Introducción

Las matemáticas han contribuido al modelado de la realidad, describiendo comportamientos complejos a través de diferentes formas, una de estas son las ecuaciones diferenciales mediante las cuales se pueden representar varios fenómenos físicos como la distribución de calor en una lámina, la propagación de una sustancia en un medio líquido o en el caso de interés de este proyecto la propagación del potencial de acción en el tejido cardíaco.

Dichas ecuaciones diferenciales son muy complejas de resolver de forma analítica motivo por el cual se usan métodos numéricos para obtener una aproximación a la solución.

Desde hace mas de medio siglo la investigación de la electrofisiología de las células cardíacas se ha intensificado. Para el año 1952 Hodgkin y Huxley presentaron el primer modelo matemático para reproducir los potenciales de acción en la membrana celular. Desde entonces, se han desarrollado diversos modelos celulares cardíacos [6] entre estos el modelo celular CRN98 [2] el cual mediante ecuaciones diferenciales modela el comportamiento eléctrico de una célula auricular.

Este modelo matemático de una célula cardíaca se adapta a representaciones de una fibra o un tejido para modelar la propagación del potencial de acción en dicho medio, obteniendo como resultado un sistema de ecuaciones diferenciales parciales las cuales al ser reemplazadas por diferencias finitas dan como resultado un sistema matricial de la forma  $AX = B$  el cual para valores grandes del orden de miles o millones de nodos se convierte en un problema de alto costo computacional.

Por otro lado desde el año 2007 con la invención de CUDA, se ha aumentado la utilización de herramientas de cómputo que permitan realizar procesamiento de datos de una forma rápida y precisa. Siendo de gran importancia en el ámbito académico el uso de unidades de procesamiento gráfico (GPU) para aprovechar el poder computacional de estas plataformas que cuentan con cientos o miles de procesadores, y así lograr un mejoramiento del desempeño de los algoritmos.

## 1.1. Planteamiento del problema

Los modelos computacionales del comportamiento eléctrico en el tejido celular cardíaco envuelven la solución de sistemas de ecuaciones diferenciales parciales las cuales luego de aplicarles un método de discretización como el de diferencias finitas, nos llevan al desarrollo de un conjunto de operaciones entre matrices muy grandes del orden de millones de datos.

La implementación de algoritmos secuenciales para la solución de dichos sistemas trae consigo grandes limitantes en el tiempo de procesamiento de los datos, lo que a su vez es motivo para presentarse como una técnica poco viable para solucionar problemas que requieran tiempos de respuesta cortos.<sup>1</sup>

A pesar de las limitantes anteriormente expresadas y de la importancia de su optimización para avanzar en la investigación del comportamiento electrofisiológico del tejido cardíaco, esta área del conocimiento ha sido poco investigada en la región, motivo por el cual se plantea la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Es posible reducir los tiempos de procesamiento de datos con la implementación de un método de diferencias finitas aplicado al comportamiento eléctrico celular del tejido auricular con CUDA?

---

<sup>1</sup>Muchos de estos problemas se encuentran en la biocomputación, astrofísica, predicción meteorológica y en general en el modelado y simulación numérica de problemas en ciencia e ingeniería.

## 1.2. Objetivos

### 1.2.1. Objetivo general

Paralelizar el algoritmo secuencial del método de diferencias finitas aplicado al modelo de comportamiento eléctrico celular auricular en dos dimensiones usando CUDA como herramienta de trabajo para programar unidades de procesamiento gráfico.

### 1.2.2. Objetivos específicos

- Estudiar los conceptos básicos de electrofisiología cardíaca.
- Implementar de forma secuencial el método de diferencias finitas en 1 y 2 dimensiones para la ecuación de la propagación del potencial de acción.
- Implementar en CUDA el método de diferencias finitas en 1 y 2 dimensiones para la ecuación de la propagación del potencial de acción.
- Evaluar el desempeño del algoritmo secuencial y el algoritmo paralelo.

# Capítulo 2

## Conceptos básicos

### 2.1. Aparato cardiovascular

El corazón y el aparato circulatorio componen el aparato cardiovascular. En esta relación el corazón está formado por dos bombas separadas por una pared longitudinal en dos mitades: una derecha y la otra izquierda. Ambas partes bombean sangre al mismo tiempo. La sangre del lado derecho del corazón va a los pulmones y la del lado izquierdo va al resto del cuerpo. Cada bomba está conformada por dos cavidades, una superior llamada aurícula y una inferior llamada ventrículo. La aurícula actúa como una débil bomba que llena el ventrículo mientras que el ventrículo desarrolla la fuerza que impulsa la sangre a través de los pulmones. [7]

La sangre proporciona oxígeno y nutrientes a cada célula y recoge el dióxido de carbono y las sustancias de desecho producidas por esas células. A su vez la sangre es transportada por medio de arterias, arteriolas y capilares desde el corazón al resto del cuerpo y a través de las venulas y venas regresa al corazón.[8]

El aparato cardiovascular constituye un enlace directo e indirecto entre cada célula individual y los órganos homeostáticos, es decir aquellos órganos que tienen la capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía, como por ejemplo los pulmones al brindar oxígeno a las células, los riñones al mantener constantes las concentraciones de iones y el intestino al proporcionar elementos nutritivos.[9]

Todas estas funciones no serían posibles sin un sistema de transporte como el aparato circulatorio, y este a su vez no sería posible sin un órgano que ponga en marcha todo este sistema mediante el bombeo periódico de la sangre.

En la siguiente ilustración del sistema cardiovascular, los vasos que transportan sangre rica en oxígeno aparecen en rojo y los que transportan sangre pobre en oxígeno aparecen en azul.

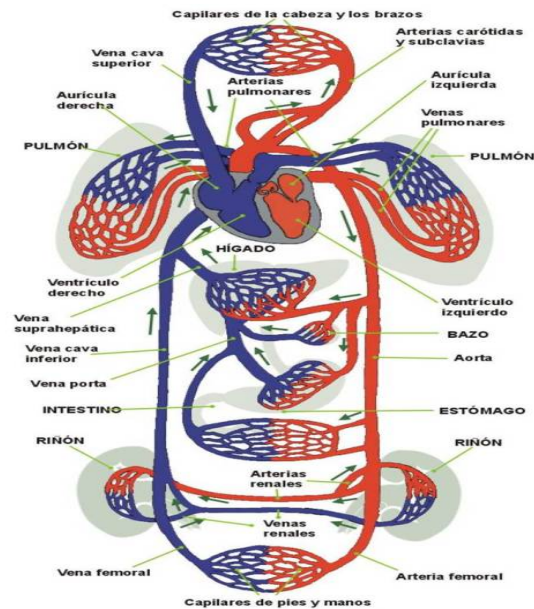


Figura 2.1: Sistema cardiovascular. Imagen tomada de aula2005.com 2016

## 2.2. Anatomía del corazón

### 2.2.1. Ubicación

El corazón está ubicado en la parte central del tórax (mediastino), entre los dos pulmones, apoyándose sobre el músculo diafragma que separa la cavidad abdominal de la cavidad torácica, tiene por delante el esternón y los cartílagos costales de la tercera, cuarta y quinta costillas derecha e izquierda. Está en una situación no totalmente medial (cerca de un cuarto a la derecha y tres cuartos a la izquierda de la línea medial), ya que en su parte inferior está ligeramente inclinado hacia el lado izquierdo. [10]

### 2.2.2. Morfología

#### Externa

El corazón tiene forma de cono invertido con la punta (ápex) dirigida hacia la izquierda. En la base se encuentran los vasos sanguíneos que llevan la sangre al corazón y también la extraen. Los vasos encargados de llevar la sangre al corazón son las venas cavas superior e inferior y las venas pulmonares. Los vasos que se ocupan de sacar la sangre del corazón son la arteria pulmonar y la aorta.

Las venas cavas, que recogen la sangre venosa de todo el cuerpo, desembocan en la aurícula derecha, y las venas pulmonares, que llevan la sangre oxigenada desde los pulmones, terminan

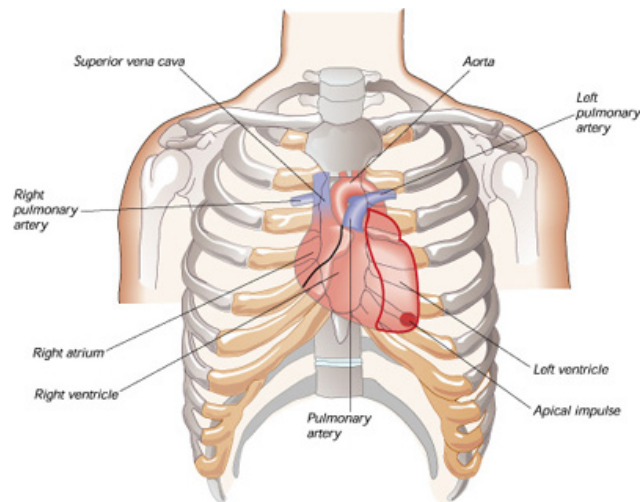


Figura 2.2: Ubicación del corazón. Imagen tomada de healthywa.wa.gov.au 2016

en aurícula izquierda. También se observan dos estructuras: una a la derecha de la aorta y otra a la izquierda de la arteria pulmonar; se denominan orejuelas y forman parte de las aurículas. El corazón tiene una cara anterior, una posterior y dos bordes: derecho e izquierdo. [10]

En la superficie cardíaca se halla la grasa por la que avanzan las arterias y las venas que irrigan el corazón, es decir, las arterias coronarias, que llevan sangre al músculo cardíaco, y las venas coronarias, que la sacan. El peso del corazón varía según el peso de la persona, la edad, y el tamaño. Así, se considera que el corazón pesa el 0,45% del peso corporal en el género masculino, y el 0,40% del peso corporal en el género femenino, de tal modo que en un adulto de estatura media el peso del corazón oscila entre 250-350 g en los hombres y entre 200-300 g en las mujeres. [11]

### Interna

La parte interna del corazón está constituida por cuatro cavidades: dos en el lado derecho y dos en el izquierdo, de ahí que sea común hablar de corazón derecho y corazón izquierdo. Las cavidades situadas en la parte superior se denominan aurículas, y las dispuestas en la parte inferior, ventrículos. [12]

En condiciones normales, las cavidades derechas no se comunican con las izquierdas, pues se hallan divididas por un tabique muscular, denominado tabique interauricular, que separa ambas aurículas; el tabique que distancia ambos ventrículos se llama interventricular.

En el tabique interauricular se observa una zona delgada sin músculo, la fosa oval, que está formada por un orificio tapado con una lámina de tejido membranoso, a modo de telón, en el lado de la aurícula izquierda. [11]

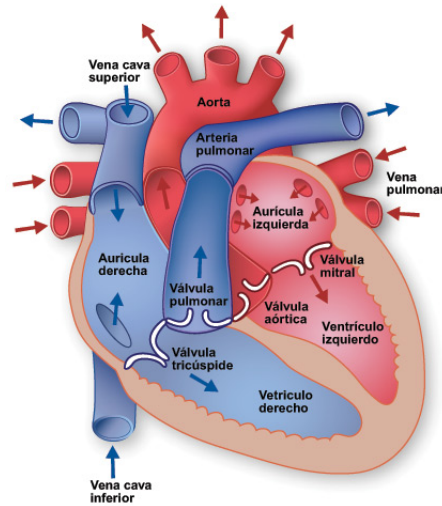


Figura 2.3: componentes del corazón. Imagen tomada de texasheart.org 2016

## 2.3. Sistema eléctrico del corazón

### 2.3.1. Sistema de conducción cardíaco

Aunque el corazón está en gran parte formado por tejido muscular, no depende del sistema nervioso para latir y bombear la sangre. El corazón posee su propio sistema de generación y conducción de impulsos eléctricos que permiten su contracción. Este sistema es capaz de iniciar automáticamente y regularmente (entre 60-100 veces por minuto) los impulsos. [11]

Los principales componentes del sistema de conducción cardíaco son:

- Nodo Sinusal(NS)
- Nodo AuriculoVentricular (AV)
- El Haz de His (HH)
- Fibras de Purkinje

#### Nodo Sinusal (NS)

El primer componente del Sistema de Conducción es el Nodo Sinusal, el cual es una estructura subepicárdica, en forma de huso situada entre la vena cava superior y la orejuela derecha. Su principal característica es el automatismo de sus células, que generan una estimulación eléctrica a una frecuencia de 60 a 100 impulsos por minuto, iniciando el estímulo eléctrico y controlando el Ritmo Cardíaco. Es por eso llamado el marcapasos natural del corazón. [11]

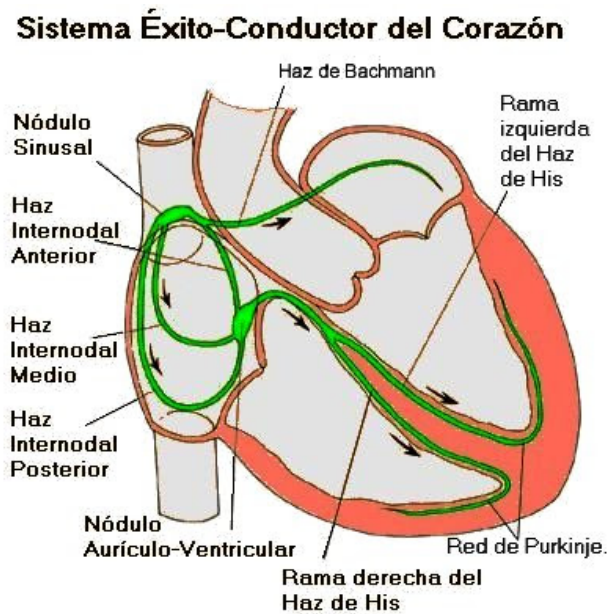


Figura 2.4: Sistema De conducción cardíaco. Imagen tomada de bernardodefillo.com 2016

### Nodo AuriculoVentricular (AV)

La siguiente estructura del Sistema de Conducción Cardíaco es el Nodo Auriculoventricular, también llamado Nodo AV o Nodo de Aschoff-Tawara.

El Nodo AV se encuentra en la base del septo interauricular, en el vértice del Triángulo de Koch. Su principal función es transmitir el estímulo de las aurículas a los ventrículos, ya que es la única conexión entre ambas estructuras.

El Nodo AV realiza otras dos funciones importantes, retrasa el impulso cardíaco (separando la sístole auricular y ventricular) y limita la cantidad de estímulos que llegan a los ventrículos, evitando que arritmias auriculares como la Fibrilación Auricular puedan transmitirse en su totalidad provocando Arritmias Ventriculares. [11]

### El Haz de His (HH)

El Haz de His es la continuación del Nodo AV que penetra en el cuerpo fibroso central. Tiene un trayecto común que varía en cada persona y posteriormente se divide en dos ramas, la Rama Derecha y la Rama Izquierda.

Ambas Ramas recorren el septo interventricular, hasta que la Rama Izquierda se dividen en dos, los fascículos anterior y posterior que se extienden desde la base de ambos músculos papilares hasta el miocardio adyacente, ramificándose posteriormente y terminando en las fibras de Purkinje. [13]

A diferencia de la Rama Izquierda, la Rama derecha permanece como un mismo haz por



la parte derecha del septo hasta dividirse en pequeños fascículos que se continúan con las fibras de Purkinje.

### Fibras de Purkinje

Las Fibras de Purkinje son el último componente del Sistema de Conducción Cardíaco. Son las encargadas de provocar la despolarización de los ventrículos, transmitiendo la activación eléctrica que se originó en el Nodo Sinusal.

Están compuesta por células especializadas en conducir rápidamente el estímulo eléctrico y forman una red subendocárdica en ambos ventrículos, garantizando su despolarización simultánea.[13]

### 2.3.2. Potencial de acción

El potencial de acción (PA) es una señal bioeléctrica que corresponde a la diferencia de potencial entre el medio intracelular y extracelular, separados por la membrana celular.

La membrana además de separar los medios, contiene canales iónicos, intercambiadores y bombas electrogénicas que permiten la movilidad tanto pasiva como activa de iones entre ambos medios. Este intercambio de iones se produce, principalmente, gracias a la diferencia de concentraciones iónicas entre los dos medios. Así, este flujo dinámico de iones a través de la membrana es el mecanismo responsable de la generación del potencial de acción[14].

### Fases del Potencial de Acción

El potencial de acción consta de 5 fases desde la 0 hasta la 4. Éstas fases se caracterizan por los diferentes iones que participan en cada una de ellas y que por lo tanto también registran diferentes actividades eléctricas.

**Fase 0:** Conocida como fase de despolarización, se caracteriza por la apertura de canales de Sodio (Na) dependientes de voltaje, también se observa una apertura de canales lentos de calcio (L-Ca).[1]

**Fase 1:** Tras la espiga o punta inicial de la Figura 2.5 se encuentra la Fase 1 y con ella la apertura de los canales de potasio K, con la cual se provoca una repolarización rápida y corta, debido a que la constante entrada de calcio por los L-Ca provoca un cierre de los canales de K.[1]

**Fase 2:** Se caracteriza por la presencia de una meseta en el potencial de acción que dura unos 0.2 segundos aproximadamente en el músculo auricular y 0.3 aproximadamente en el músculo ventricular.

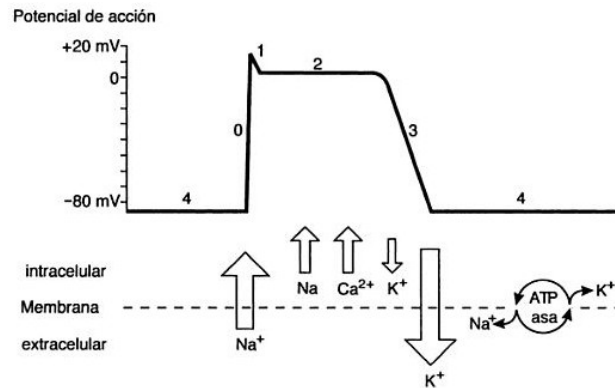


Figura 2.5: Fases del potencial de acción cardíaco, imagen tomada del libro *El electrocardiograma: su interpretación práctica*[1]

**Fase 3:** La permeabilidad de la membrana para la salida de potasio aumenta, alcanzando la célula valores del potencial cercanos al potencial de reposo.[12]

**Fase 4:** Por último se encuentra esta fase, donde la célula contiene exceso de sodio en donde la bomba sodio-potasio se encarga de bombear los iones de sodio excedentes hacia el exterior de la célula, mientras introduce potasio del exterior al interior, manteniendo así estable la concentración iónica a ambos lados de la membrana celular, provocando un potencial eléctrico negativo al interior de la célula el cual equivale al potencial de reposo.[12]

# Capítulo 3

## Modelo celular

El primer modelo matemático para describir el potencial de acción en la membrana celular fue el desarrollado por Hodgking y Huxley(H-H) en 1952 y fue obtenido a partir de un axón de calamar gigante, este modelo es usado como base en la mayoría de los modelos de membrana celular cardíaca[15].

Una breve historia de los modelos celulares cardíacos se encuentra en la tesis doctoral de Felipe Alonso Atienza[15]:

“ En 1962, Denis Noble publicó el primer modelo matemático de célula cardíaca, en el que se describía el potencial de acción de las fibras de Purkinje, a partir de la adaptación de las ecuaciones del modelo H-H. Posteriormente, en 1975, McAllister et al. mejoraron el modelo de Noble mediante la incorporación, en forma de nuevas corrientes iónicas, de nuevas evidencias experimentales sobre las propiedades de la membrana celular. Seguidamente, Beeler y Reuter desarrollaron en 1977 el primer modelo de miocito ventricular, reformulado por Luo y Rudy en 1991. Características importantes del tejido cardíaco, como la bomba iónica y la concentración de cargas, no se tuvieron en cuenta hasta el desarrollo de los modelos de DiFrancesco y Noble(para las células de Purkinje), y Luo y Rudy los incorporaron en posteriores versiones revisadas de su modelo de miocito ventricular. Si bien la mayor parte de los modelos celulares cardíacos estaban dirigidos a representar el comportamiento de las células ventriculares, unos pocos modelos fueron desarrollados también para las células auriculares. Las células del nodo sinoauricular fueron las primeras células auriculares en ser descritas matemáticamente. En 1998, Nygren et al. publicaron un modelo de miocito auricular, reformulado un año después por Courtemanche et al.”

El modelo utilizado en este proyecto es el de Courtemanche-Ramirez-Nattel(CRN98).

### 3.1. Modelo auricular de Courtemanche-Ramirez-Nattel (CRN98)

El modelo CRN98 de células auriculares humanas fue publicado en 1998 por Marc Courtemanche, Rafael J. Ramírez y Stanley Nattel, quienes tomaron como base el modelo Luo y Rudy de células ventriculares de cobaya (*Cavia porcellus*) de 1994[15].

La membrana celular se modela como un condensador conectado en paralelo con resistencias variables y fuentes de voltaje. La variación del potencial de membrana esta dado por la siguiente ecuación:[2]

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{-(I_{ion} + I_{st})}{C_m} \quad (3.1)$$

donde  $I_{ion}$  es la corriente iónica total,  $I_{st}$  es la corriente de estímulo y  $C_m$  es la capacitancia de la membrana.

La corriente iónica total (suma de todas las corrientes de  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  y  $K^+$ ) esta dada por:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{p,Ca} + I_{Na,K} + I_{NaCa} + I_{b,Na} + I_{b,Ca} \quad (3.2)$$

La Figura 3.1 muestra la representación esquemática de las corrientes, bombas e intercambiadores incluidos en el modelo CRN98.

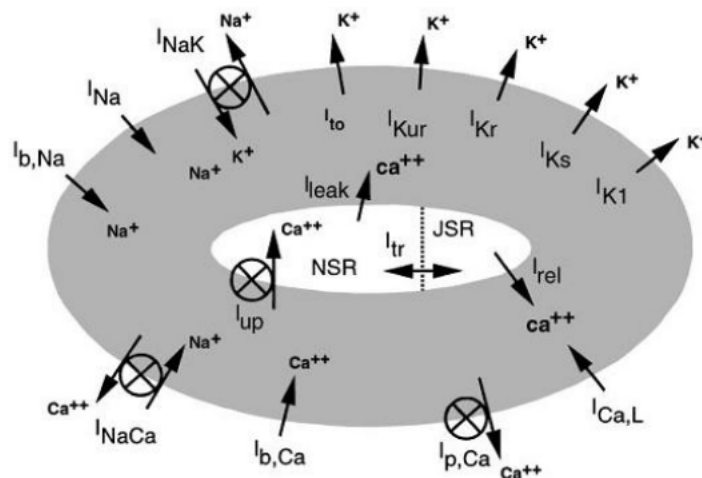


Figura 3.1: Representación esquemática. Imagen tomada de "Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model" [2]

Las corrientes se definen mediante funciones dependientes del potencial de membrana ( $V$ ), del potencial de equilibrio para el ión en cuestión ( $E_i$ ,  $i = Na^+$ ,  $Ca_{2+}$ ,  $K_+$ ), y del estado de las compuertas de activación e inactivación correspondientes a cada corriente. [16]

La formulación completa del modelo CRN98, los valores de las constantes del modelo y las variables de estado, se encuentran en el Anexo A.

## 3.2. Propagación del potencial de acción

El tejido cardíaco está constituido por fibras musculares, formadas por células de forma aproximadamente cilíndrica de unos 100  $\mu m$  de longitud y de 10 a 15  $\mu m$  de diámetro. [3] [4]

Una propiedad importante del tejido cardíaco es la propagación célula a célula del impulso eléctrico. Los medios intracelulares de células vecinas están directamente interconectados a través de gap junctions. Cuando se le aplica a una célula un estímulo eléctrico supraumbral, se activa la corriente entrante rápida de sodio (Figura 3.2, paso 1), aumentando su potencial intracelular. La diferencia de potencial resultante entre el medio intracelular de la célula recién excitada y su célula vecina genera una corriente eléctrica que circula a través del gap junction (Figura 3.2, paso 2), elevando consecuentemente el potencial interno de la célula vecina. Cuando el potencial del medio interno supera el potencial umbral, la célula se excita (Figura 3.2, paso 3) y repite el mismo proceso con sus células más cercanas, propagando así el potencial de acción de una célula a otra (Figura 3.2, paso 4). [3] [4] [15]

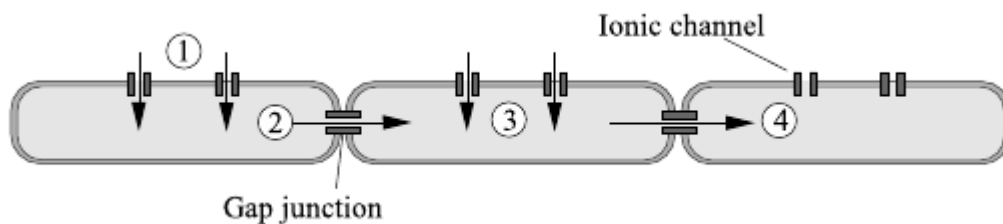


Figura 3.2: Propagación de un impulso. Imagen tomada de "A Biophysical model of atrial fibrillation and electrograms: formulation, validation and applications" [3]

En una fibra solo existe una dirección de propagación, pero en un tejido el estímulo se puede propagar en dirección longitudinal y transversal. La velocidad longitudinal es del orden de 3 a 5 veces más rápida que la velocidad transversal, esta propiedad es conocida como anisotropía [15]. En el presente proyecto se asume que el tejido es isotrópico, por lo tanto ambas velocidades tienen igual valor.

### 3.2.1. Propagación del PA en 1D - Fibra

Desde el punto de vista eléctrico, una fibra cardíaca es un conjunto de células interconectadas a través de gap junctions. Las corrientes iónicas fluyen por los gap junctions de célula a célula o a través de los canales de membrana entre el espacio intracelular y el espacio extracelular. [17]



Figura 3.3: Modelo eléctrico 1D. Imagen tomada de "Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación" [4]

La ecuación 3.1 modela la relación del voltaje de la membrana celular y las corrientes iónicas que la atraviesan [15], esta ecuación se modifica considerando ahora un término relacionado con la propagación espacial de los Potenciales de Acción (PA) [16]. Ésta ampliación del modelo está compuesto por un modelo de membrana y otro de propagación celular. [15] La siguiente ecuación de reacción-difusión describe la propagación del potencial de acción en un fibra [18]:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{-(J_{ion})}{C} + D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (3.3)$$

$$J_{ion} = \frac{I_{ion} + I_{st}}{AreaTransversal} \quad (3.4)$$

$$D = \frac{1}{\rho Sv C}, \quad Sv = \frac{Area}{Volumen} \quad (3.5)$$

Donde  $I_{ion}$  es la corriente iónica total [pA],  $I_{st}$  es la corriente de estimulación [pA],  $J_{ion}$  es la densidad de corriente [pA/cm<sup>2</sup>], D es el coeficiente de difusión [cm<sup>2</sup>/ms], Sv es la relación superficie-volumen de un cilindro [cm<sup>-1</sup>],  $\rho$  es la resistividad intracelular [ $\Omega$ cm] y C es la capacitancia por unidad de área [pF/cm<sup>2</sup>].

### 3.2.2. Propagación del PA en 2D - Tejido

El tejido cardíaco se modela como una malla de células interconectadas por medio de gap junctions [18]. En la Figura 3.4  $R_L$  y  $R_T$  representan los gap junctions.

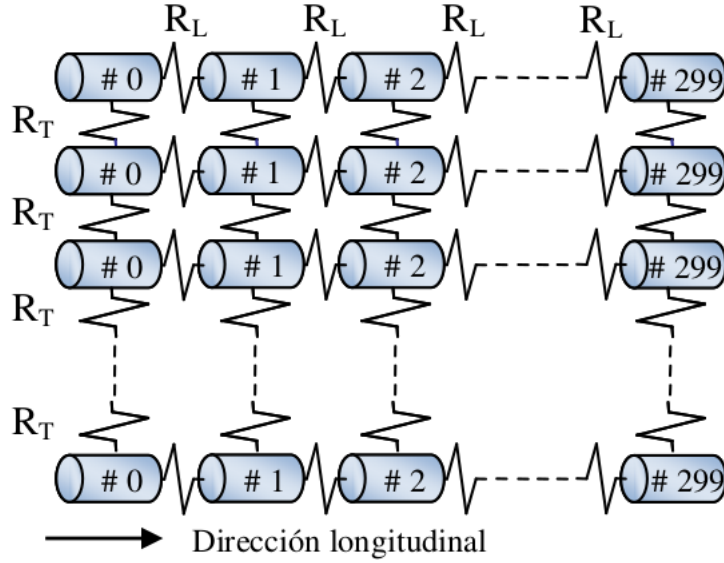


Figura 3.4: Malla de células. Imagen tomada de "Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación" [4]

La ecuación que describe la propagación del PA en un tejido bidimensional (2D) es la siguiente [19][18]:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{-(J_{ion})}{C} + D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} \quad (3.6)$$

$$J_{ion} = \frac{I_{ion} + I_{st}}{AreaTransversal} \quad (3.7)$$

$$D_i = \frac{1}{\rho_i S v C}, \quad i = x, y \quad (3.8)$$

Donde  $I_{ion}$  es la corriente iónica total [pA],  $I_{st}$  es la corriente de estimulación [pA],  $J_{ion}$  es la densidad de corriente [pA/cm<sup>2</sup>], D es el coeficiente de difusión [cm<sup>2</sup>/ms],  $D_x$  y  $D_y$  son los coeficientes de difusión [cm<sup>2</sup>/ms] en dirección longitudinal(x) y transversal(y), Sv es la relación superficie-volumen de un cilindro [cm<sup>-1</sup>],  $\rho_x$  y  $\rho_y$  son las resistividades intracelulares [ $\Omega$ cm] en dirección longitudinal y transversal, y C es la capacitancia por unidad de área [pF/cm<sup>2</sup>].

La ecuación 3.6 considera las dos direcciones de propagación: longitudinal (x) y transversal (y). [20]

# Capítulo 4

## Método de diferencias finitas

El método de diferencias finitas es un método numérico de carácter general que permite representar de forma discreta una función continua y así poder encontrar una solución aproximada de ecuaciones diferenciales mediante derivadas parciales definidas en un espacio limitado.

De ésta manera se reemplaza un problema de ecuaciones diferenciales en un número finito de ecuaciones algebraicas en términos de los valores de la variable dependiente en puntos seleccionados, el valor de los puntos seleccionados se convierten en las incógnitas. El sistema de ecuaciones algebraicas resultante normalmente es fácil de resolver por medios comunes (especialmente operaciones matriciales).

Se considera la siguiente ecuación diferencial parcial:

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \gamma(x, t) \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = f(x, t) \quad x \in [a, b] \quad t \in [t_0, t_f] \quad (4.1)$$

$$u(a, t) = \alpha(t) \text{ condición de frontera en } x = a$$

$$u(b, t) = \beta(t) \text{ condición de frontera en } x = b$$

Para usar el procedimiento general de solución numérica mediante el método de diferencias finitas, se deben seguir los siguientes pasos [21]:

1. Discretizar el dominio.
2. Sustituir las derivadas correspondiente con alguna de las formulas de diferencias finitas en cada punto donde la solución es desconocida para obtener un sistema algebraico de ecuaciones

$$AX = B$$

3. Resolver el sistema de ecuaciones y así obtener la solución aproximada en cada punto de la malla.



Existen diferentes métodos implícitos o explícitos que usan diferencias finitas para solucionar este tipo de ecuaciones siendo algunos condicionalmente estables, lo que significa que dependen del paso de tiempo seleccionado para su estabilidad. En este proyecto se usa un método incondicionalmente estable como el método Crank Nicholson que se explica mas adelante.

## 4.1. Aproximación de la derivada de una función mediante diferencias finitas

Para una función  $V(x, t)$  se discretiza el dominio temporal y espacial en intervalos  $h = \Delta x$ ,  $k = \Delta t$  respectivamente, tal que la variable dependiente existe solo en estos puntos discretos, luego las derivadas son reemplazadas mediante alguna de las siguientes opciones (por comodidad a partir de ahora se usará esta notación  $V(x, t) = V_x^t$ ).

- **Diferencia Progresiva:** Aproxima la derivada mediante el punto siguiente y el punto actual del dominio.

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} \approx \frac{V_{x+h}^t - V_x^t}{h}$$

- **Diferencia central:** Toma el punto siguiente y el punto anterior del dominio para aproximar la derivada.

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} \approx \frac{V_{x+h}^t - V_{x-h}^t}{h}$$

- **Diferencia Regresiva:** Usa el punto actual y el punto anterior para aproximar la derivada.

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} \approx \frac{V_x^t - V_{x-h}^t}{h}$$

Para una derivada de segundo orden se aplica el mismo razonamiento, entendiendo que la segunda derivada de una función es la derivada de la derivada.

A continuación un ejemplo donde se aplica diferencia progresiva.

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} \approx \frac{\frac{V_{x+h}^t - V_x^t}{h} - \frac{V_x^t - V_{x-h}^t}{h}}{h}$$

Reorganizando la ecuación se tiene:

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} \approx \frac{V_{x-h}^t - 2V_x^t + V_{x+h}^t}{h^2}$$

## 4.2. Método de Crank Nicholson

Este método numérico que usa diferencias finitas sirve para resolver ecuaciones diferenciales parciales y se caracteriza por ser un método implícito e incondicionalmente estable [22], el cual consiste en promediar la diferencia finita central para la segunda derivada de la función  $V(x, t)$  respecto al espacio  $x$  en el tiempo  $t_j$  con la correspondiente al siguiente tiempo  $t_j + k$  donde  $k = \Delta t$  [23], quedando de la siguiente manera:

Para el tiempo  $t$ :

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = \frac{V_{x-h}^t - 2V_x^t + V_{x+h}^t}{h^2}$$

Y para el siguiente punto en el tiempo:

$$\frac{\partial^2 V(x, t + k)}{\partial x^2} = \frac{V_{x-h}^{t+k} - 2V_x^{t+k} + V_{x+h}^{t+k}}{h^2}$$

Se promedian ambas ecuaciones:

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = \frac{V_{x-h}^t - 2V_x^t + V_{x+h}^t}{2h^2} + \frac{V_{x-h}^{t+k} - 2V_x^{t+k} + V_{x+h}^{t+k}}{2h^2} \quad (4.2)$$

# Capítulo 5

## Desarrollo

A las ecuaciones 3.7 en 1D y 3.6 en 2D, se les aplica el método de diferencias finitas para obtener un sistema de ecuaciones de la forma  $AX = B$ , posteriormente este sistema de ecuaciones es resuelto con Armadillo en el algoritmo secuencial y ArrayFire[24] en el algoritmo paralelo. El coeficiente de difusión  $D$  es necesario para construir la matriz  $A$  y el vector  $B$ .

El código fuente de la implementación se encuentra disponible [github](#)<sup>1</sup>.

### 5.1. $D$ - Coeficiente de difusión

$$D = \frac{1}{\rho SvC} \quad (5.1)$$

Donde  $\rho$  es la resistividad intracelular [ $\Omega cm$ ],  $Sv$  es la relación superficie volumen [ $1/cm$ ] y  $C$  es la capacitancia por unidad de area [ $pF/cm^2$ ].

Los siguientes valores fueron usados para calcular  $D$  [2][4] :

r	radio de celula auricular	0.0008 cm
h	longitud de celula auricular	0.01 cm
$\rho$	resistividad intracelular	200 $\Omega cm$
Cm	Capacitancia	100 uF

Tabla 5.1: Valores necesarios para calcular  $D$

Para calcular **la relación superficie-volumen** se considera que una célula tiene forma cilíndrica, por lo tanto su área y volumen son los siguientes.

---

<sup>1</sup>Enlace del repositorio con el código fuente <https://github.com/labsirius/atriumModel>

$$\text{Área} = 2\pi rh, \quad \text{Volumen} = \pi r^2 h \quad (5.2)$$

De 5.2 se obtiene:

$$Sv = \frac{\text{Área}}{\text{Volumen}} = \frac{2\pi rh}{\pi r^2 h} = \frac{2}{r} \quad (5.3)$$

El área transversal de la célula es necesaria para calcular **la capacitancia por unidad de área**:

$$\text{areaTransversal} = \pi r^2 = \pi * (0,0008\text{cm})^2 = 0,000002\text{cm}^2 \quad (5.4)$$

La **capacitancia por unidad de área** es la siguiente:

$$C = Cm/\text{areaTransversal} = 100\text{pF}/0,000002\text{cm}^2 = 49735803,412\text{pF}/\text{cm}^2 \quad (5.5)$$

Con  $C = 49735803,412\text{pF}/\text{cm}^2$  y  $Sv = \frac{2}{0,0008\text{cm}}$ , la ecuación 5.1 tiene los siguientes valores:

$$D = \frac{1}{\rho Sv C} = \frac{1}{\rho_r^2 C} = \frac{r}{2\rho C} = \frac{0,0008\text{cm}}{(2)(200\Omega\text{cm})(49735803,412\text{pF}/\text{cm}^2)} \quad (5.6)$$

$$D = \frac{0,0008\text{cm}}{(2)(200\Omega\text{cm})(49735803,412 \times 10^{-12}\text{F})} = \frac{0,0008\text{cm}}{(2)(200\Omega\text{cm})(49735803,412 \times 10^{-12}\text{F}/\text{cm}^2)} \quad (5.7)$$

Las unidades del coeficiente de difusión (D) son  $[\text{cm}^2/\text{ms}]$ , para llegar a éstas es necesario convertir Faradios(F) a segundos(s)/ohms( $\Omega$ ). Para lograr esto se parte de la siguiente ecuación de corriente en un condensador:

$$I = C \frac{\partial V}{\partial t} \quad (5.8)$$

Donde de I es corriente en amperios(A), C es capacitancia en faradios(F), V es el voltaje en voltios(V) y t tiempo en segundos(s).

$$[A] = [F] \frac{[V]}{[s]} \quad (5.9)$$

De la ecuación 5.9

$$[s] = [F] \frac{[V]}{[A]} \quad (5.10)$$

Por ley de Ohm se tiene que  $R = \frac{V}{I}$ ,  $[\Omega] = \frac{[V]}{[A]}$

$$[s] = [F][\Omega] \quad (5.11)$$

Por lo tanto un faradio se puede expresar como:

$$[F] = \frac{[s]}{[\Omega]} \quad (5.12)$$

Teniendo en cuenta la ecuación 5.12, la ecuación 5.7 se puede expresar como:

$$D = \frac{0,0008cm}{(2)(200\Omega cm)(49735803,412x10^{-12}F)} = \frac{0,0008cm}{(2)(200\Omega cm)(49735803,412x10^{-12}\frac{s}{\Omega})} \quad (5.13)$$

$$D = \frac{0,0008cm}{(2)(200\Omega cm)(49735803,412x10^{-9}\frac{ms}{\Omega})} = 0,00004\frac{cm^2}{ms} \quad (5.14)$$

## 5.2. Representación matemática de la propagación del PA en una Fibra

La ecuación diferencial parcial que describe la propagación del potencial de acción es la siguiente:

$$\frac{\partial V}{\partial t} - D\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = -\frac{J_{ion}}{C}, \quad x \in [a, b] \quad t \in [t_0, t_f] \quad (5.15)$$

Con las siguientes Condiciones:

$$V(x, t_0) = -81,2 \quad \text{condición inicial.}$$

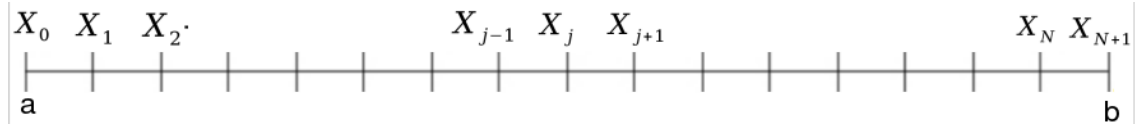
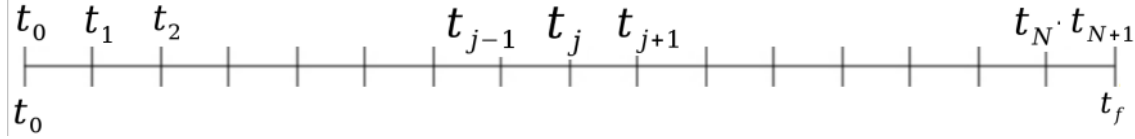
$$V(a, t) = -81,2 \quad t \geq 0 \quad \text{condición de borde.}$$

$$V(b, t) = -81,2 \quad t \geq 0 \quad \text{condición de borde.}$$

$$\frac{\partial V}{\partial x} = 0; \quad t \geq 0, \quad x \in \{a, b\} \quad \text{Condición de contorno de Neumann}$$

**Se genera la malla del dominio**, como se trata de una fibra, se discretiza el intervalo espacial  $[a, b]$  en  $N+2$  nodos separados cada uno un espacio  $\Delta x$ :

Así mismo se discretiza el intervalo temporal  $[t_0, t_f]$  en  $T+2$  nodos separados entre ellos  $\Delta t$ :


 Figura 5.1: Discretización en el espacio.  $x_i = a + i\Delta x$  donde  $i = 0, \dots, N + 1$ . Fuente del autor

 Figura 5.2: Discretización en el intervalo temporal.  $t_n = t_0 + i\Delta t$  donde  $n = 0, \dots, T + 1$ . fuente del autor

Se organiza la ecuación principal (4.2) en diferencias finitas<sup>2</sup>, en la cual para la derivada de la función respecto al tiempo se usa diferencias progresivas y en la derivada de la función respecto al espacio se usa Crank-Nicolson:

$$\frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} - D \left[ \frac{V_{i+1}^n - 2V_i^n + V_{i-1}^n}{2\Delta x^2} + \frac{V_{i+1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i-1}^{n+1}}{2\Delta x^2} \right] = -\frac{J_{ion}}{C}$$

Esta ecuación es válida para todos los nodos de la discretización  $i = 1, 2, \dots, N$  y  $n = 1, 2, \dots, T + 1$ . Por comodidad se nombra el lado derecho de la ecuación anterior  $f(x, t)$  y se reorganiza la parte de Crank-Nicolson:

$$\frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} - \frac{D}{2\Delta x^2} [(V_{i+1}^n - 2V_i^n + V_{i-1}^n) + (V_{i+1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i-1}^{n+1})] = -f(x, t)$$

Se multiplica cada termino por  $\Delta t$  y se hace el siguiente cambio de variable  $r = \frac{\Delta t D}{2\Delta x^2}$ :

$$V_i^{n+1} - V_i^n - r (V_{i+1}^n - 2V_i^n + V_{i-1}^n + V_{i+1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i-1}^{n+1}) = -f(x, t)\Delta t$$

Se expande la ecuación, se agrupan términos semejantes y se pasa al lado derecho los términos conocidos;

$$-rV_{i-1}^{n+1} + (1 + 2r)V_i^{n+1} - rV_{i+1}^{n+1} = rV_{i-1}^n + (1 - 2r)V_i^n + rV_{i+1}^n - f(x, t)\Delta t \quad (5.16)$$

para los nodos  $i=1$  e  $i=N$  se tiene que:

**Para  $i=1$ :**

<sup>2</sup>Se utiliza la siguiente notación  $V_i^n = V(x_i, t^n)$

$$-rV_0^{n+1} + (1 + 2r)V_1^{n+1} - rV_2^{n+1} = rV_0^n + (1 - 2r)V_1^n + rV_2^n - f(x, t)\Delta t$$

Debido a las condiciones de frontera se conoce el valor del primer termino  $V_0^t = -81,2$  el cual corresponde al primer punto de la fibra cuyo valor es constante a lo largo del tiempo por este motivo se pasa al lado derecho que es el lado que contiene los datos conocidos y se agrupa con el termino  $rV_0^n$ .

$$(1 + 2r)V_1^{n+1} - rV_2^{n+1} = 2rV_0^n + (1 - 2r)V_1^n + rV_2^n - f(x, t)\Delta t$$

**Para  $i=N$ :**

$$-rV_{N-1}^{n+1} + (1 + 2r)V_N^{n+1} - rV_{N+1}^{n+1} = rV_{N-1}^n + (1 - 2r)V_N^n + rV_{N+1}^n - f(x, t)\Delta t$$

Por las condiciones de frontera también se conoce el tercer termino del lado izquierdo  $V_{N+1}^{n+1} = -81,2$ , el cual equivale al último punto de la fibra que es constante a lo largo del tiempo motivo por el cual se puede agrupar con el término  $V_N^n$ . Se organiza la ecuación con lo elementos conocidos a la derecha.

$$-rV_{N-1}^{n+1} + (1 + 2r)V_N^{n+1} = rV_{N-1}^n + (1 - 2r)V_N^n + 2rV_{N+1}^n - f(x, t)\Delta t$$

Si se fija un instante de tiempo  $n$  y se recorre todos los nodos espaciales (excepto las fronteras), se obtiene el siguiente sistema lineal de ecuaciones de tamaño  $N \times N$  donde las incógnitas son los valores  $V_i^{n+1}$  para  $i = 1, 2, \dots, N$

$$\left. \begin{aligned} (1 + 2r)V_1^{n+1} - rV_2^{n+1} &= 2rV_0^n + (1 - 2r)V_1^n + rV_2^n - f(x, t)\Delta t & \text{para } i=1 \\ -rV_{i-1}^{n+1} + (1 + 2r)V_i^{n+1} - rV_{i+1}^{n+1} &= rV_{i-1}^n + (1 - 2r)V_i^n + rV_{i+1}^n - f(x, t)\Delta t & \text{para } i=2,3,\dots,N-1 \\ -rV_{N-1}^{n+1} + (1 + 2r)V_N^{n+1} &= rV_{N-1}^n + (1 - 2r)V_N^n + 2rV_{N+1}^n - f(x, t)\Delta t & \text{para } i=N \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{Sistema lineal} \\ \text{al tiempo } n \end{array}$$

Este sistema de ecuaciones se puede expresar en forma matricial de la siguiente forma:

$$\begin{bmatrix} (1 + 2r) & -r & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -r & (1 + 2r) & -r & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -r & (1 + 2r) & -r & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -r & (1 + 2r) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_1^n \\ V_2^n \\ V_3^n \\ \vdots \\ V_N^n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2rV_0^n + (1 - 2r)V_1^n + rV_2^n - f(x, t)\Delta t \\ rV_1^n + (1 - 2r)V_2^n + rV_3^n - f(x, t)\Delta t \\ rV_2^n + (1 - 2r)V_3^n + rV_4^n - f(x, t)\Delta t \\ \vdots \\ rV_{N-1}^n + (1 - 2r)V_N^n + 2rV_{N+1}^n - f(x, t)\Delta t \end{bmatrix}$$

De este sistema se conoce el lado derecho de la ecuación que esta relacionada con los valores de la función en un tiempo anterior, además la primera matriz del lado izquierdo también se conoce, así que el sistema es de la forma  $AX = B$  en donde el elemento desconocido es  $X$ .

Esto básicamente da a conocer los valores de la función  $V_x^{t+1}$  teniendo previamente los valores de la función  $V_x^t$  y solucionando el sistema matricial de  $AX = B$ .

### 5.3. Representación matemática de la propagación del PA en un tejido

La ecuación diferencial que modela la propagación del potencial de acción en un tejido es la siguiente:

$$\frac{\partial V}{\partial t} - D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - D_y \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} = -\frac{J_{ion}}{C} \quad (5.17)$$

Con las siguientes condiciones<sup>3</sup>:

$$\begin{aligned} V_{x,y}^0 &= -81,2 && \text{Condición inicial} \\ \frac{\partial V}{\partial x} &= 0 && \text{Condición de borde Neumann} \end{aligned}$$

El método de solución a esta ecuación de derivadas parciales mediante diferencias finitas es muy similar al abordado en una dimensión, solo se diferencia en algunos aspectos relacionados a los bordes y a la representación de la discretización del dominio espacial.

#### 5.3.1. Selección de la malla del dominio

En el dominio del tiempo se selecciona una malla igual a como se realizó en el caso de una fibra, en cambio para la malla del dominio espacial, se discretiza en intervalos iguales tanto en  $x$  como en  $y$ .

En la siguiente figura se resalta la importancia de los puntos azules ya que estos son los bordes que delimitan el problema.

#### 5.3.2. Sustitución de las derivadas parciales

Luego de tener definida la malla de los dominios, se sustituyen las derivadas parciales, al igual que en una fibra se sustituye la derivada parcial de la función respecto al tiempo con diferencias progresivas y las derivadas parciales respecto al espacio se sustituyen con Crank-Nicholson quedando la ecuación de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \frac{V_{i,j}^{n+1} - V_{i,j}^n}{\Delta t} - D_x \left( \frac{V_{i+1,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i-1,j}^n}{2\Delta x^2} + \frac{V_{i+1,j}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i-1,j}^{n+1}}{2\Delta x^2} \right) - \\ D_y \left( \frac{V_{i,j-1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j+1}^n}{2\Delta y^2} + \frac{V_{i,j-1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j+1}^{n+1}}{2\Delta y^2} \right) = -\frac{J_{ion}}{C} \end{aligned}$$

---

<sup>3</sup>Se usará la siguiente notación  $V_{x,y}^t$  para indicar en la parte inferior el espacio y en la parte superior el tiempo.



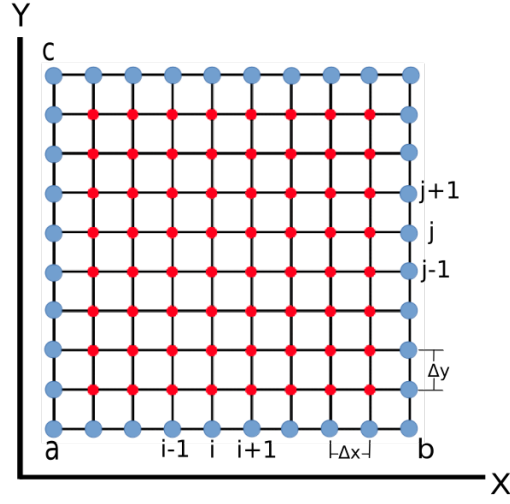


Figura 5.3: Discretización espacial del tejido. Fuente autores

Factorizando:

$$\frac{V_{i,j}^{n+1} - V_{i,j}^n}{\Delta t} - \frac{D_x}{2\Delta x^2} (V_{i+1,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i-1,j}^n + V_{i+1,j}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i-1,j}^{n+1}) - \frac{D_y}{2\Delta y^2} (V_{i,j-1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j+1}^n + V_{i,j-1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j+1}^{n+1}) = -\frac{J_{ion}}{C}$$

Se multiplica cada miembro de la ecuación por  $\Delta t$  y se realiza el siguiente cambio de variable  $S_x = \frac{\Delta t D_x}{2\Delta x^2}$  y  $S_y = \frac{\Delta t D_y}{2\Delta y^2}$

$$V_{i,j}^{n+1} - V_{i,j}^n - S_x (V_{i+1,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i-1,j}^n + V_{i+1,j}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i-1,j}^{n+1}) - S_y (V_{i,j-1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j+1}^n + V_{i,j-1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j+1}^{n+1}) = -\frac{J_{ion}}{C} \Delta t$$

Se expande la ecuación, se agrupan los términos semejantes y se dejan al lado derecho todos los términos conocidos y al lado izquierdo todos los términos desconocidos:

$$\begin{aligned} & -S_y V_{i,j-1}^{n+1} - S_x V_{i-1,j}^{n+1} + (1 + 2S_x + 2S_y) V_{i,j}^{n+1} - S_x V_{i+1,j}^{n+1} - S_y V_{i,j+1}^{n+1} = \\ & S_x V_{i-1,j}^n + (1 - 2S_x - 2S_y) V_{i,j}^n + S_x V_{i+1,j}^n + S_y V_{i,j-1}^n + S_y V_{i,j+1}^n - f(x, y, t) \Delta t \end{aligned} \quad (5.18)$$

Esta ecuación se escribe mejor en forma matricial creando una matriz  $A$  con los coeficientes de los términos del lado izquierdo, un vector columna con los términos desconocidos  $X$  y un

vector columna con los términos conocidos que representan el lado derecho  $B$  y así obtener un sistema de la forma  $AX = B$  pero antes es necesario representar la matriz de puntos en  $x$  y en  $y$  como un vector esto se logra aplanando la matriz estableciendo las filas de forma consecutiva. un ejemplo gráfico se muestra en la siguiente imagen.

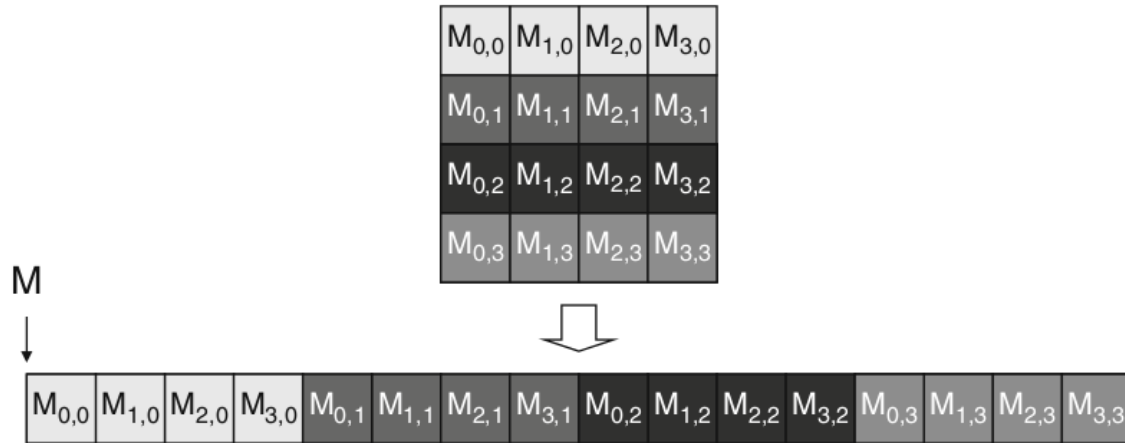


Figura 5.4: representacion de una matriz en 2D como un Vector. imagen tomada del libro "Programming Massively parallel processors" [5]

La construcción de estas matrices son algo mas complicadas que en 1D debido al tratamiento de los bordes y a la representación de la matriz espacial como un vector.

Para la Matriz  $A$  este sería el esquema:

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & & & & & & & & & & & & \\ 0 & 0 & -Sy & \dots & -Sx & (1 + 2Sx + 2Sy) & -Sx & \dots & -Sy & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -Sy & \dots & -Sx & (1 + 2Sx + 2Sy) & -Sx & \dots & -Sy & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & & & & & & & & & & & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Nótese que en este caso se tiene una matriz con cinco diagonales a diferencia de la matriz  $A$  en una dimensión que tiene tres, otro aspecto característico es que sus diagonales no son completamente consecutivas.

El vector solución  $X$  está dado por la forma:

$$X = \begin{bmatrix} V_{1,1}^{n+1} \\ V_{1,2}^{n+1} \\ \vdots \\ V_{i,j}^{n+1} \\ V_{i,j+1}^{n+1} \\ \vdots \\ V_{c,b-1}^{n+1} \\ V_{c,b}^{n+1} \end{bmatrix}$$

El vector  $B$  está constituido por los valores del lado derecho de la ecuación los cuales son valores conocidos.

# Capítulo 6

## Resultados

Las características del equipo en las que se realizaron las pruebas son las siguientes:

Características del Equipo de Simulación.
OS Ubuntu 14.04 LTS 64-bit
Memory 15.6 GB
Processor intel Core i7-3770K CPU @ 3.5GHz x 8
GPU Tesla K40C
Disk 101.2GB

Tabla 6.1: Características equipo de pruebas

Versiones de las librerías:

Armadillo	6.500
ArrayFire	3.2.2
CUDA toolkit	7.5

Tabla 6.2: Versiones librerías

Los siguientes valores fueron constantes en las pruebas en 1D y 2D:

Valores constantes	1D-2D
Inicio estimulo	50 ms
Duración del estimulo	2 ms
dx , dy	0.025 cm
dt	0.02 ms
D, Dx, Dy	0.00004 $cm^2/s$
Estimulo	-4000 pA
BCL	-600

Tabla 6.3: Constantes en la implementación 1D y 2D

Para lograr que el voltaje de las células tome la forma del potencial de acción del modelo celular auricular CRN98 [2], es necesario tomar un numero considerable de células teniendo en cuenta que por las características del método numérico en sus condiciones de borde y la sensibilidad del modelo, las células ubicadas en el contorno afectan significativamente a sus vecinas, alterando aproximadamente las gráficas de las 10 células adyacentes. CRN98. [2]

Una explicación a esta variación en las células mencionadas se encuentra en la tesis doctoral de Catalina Tobón Zuluaga [4]:

“Existen diversas condiciones de contorno posibles. La más habitual y más sencilla, es la condición de contorno sellada (condición von Neumann). Al utilizar esta condición, se impone que la derivada del potencial de membrana respecto al espacio sea nula en los extremos ( $V_m/x = 0$ ), es decir, se impone que no fluya corriente en los extremos de la fibra. Sin embargo, se debe tener presente que esta condición de contorno tan abrupta equivale a terminar con una impedancia infinita y esto provoca alteraciones en la forma del PA de las primeras y últimas células de la fibra.”

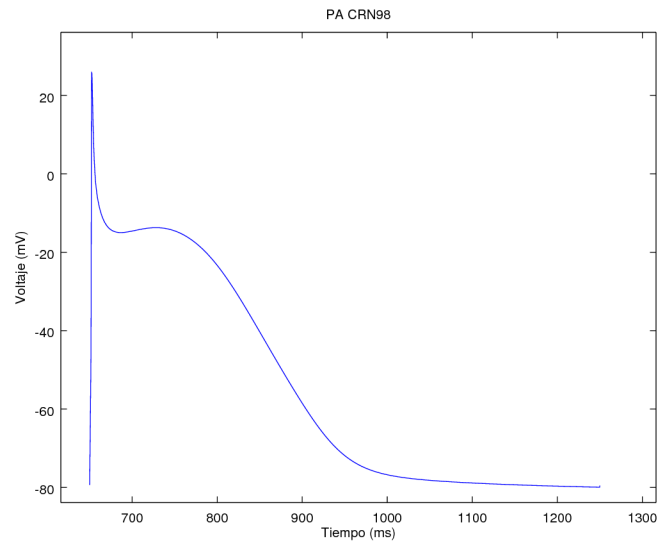


Figura 6.1: Potencial de Acción(PA) de una célula. Fuente autores

### Estimulación

En una fibra se aplicó el estímulo a la primer célula por un tiempo de 2 ms, en 2D el estímulo aplicado fue de dos formas: 1) todas las células que componen la primera fila del tejido por un tiempo de 2 ms y 2) estímulo puntual a un conjunto rectangular de 6x6 células.

## 6.1. 1D-Fibra

La Figura 6.2 muestra la propagación de un estímulo en una fibra de 30 células, la Figura 6.3 muestra el potencial de acción de las células 13,18,25 y la Figura 6.4 las células que no son afectadas por los bordes.

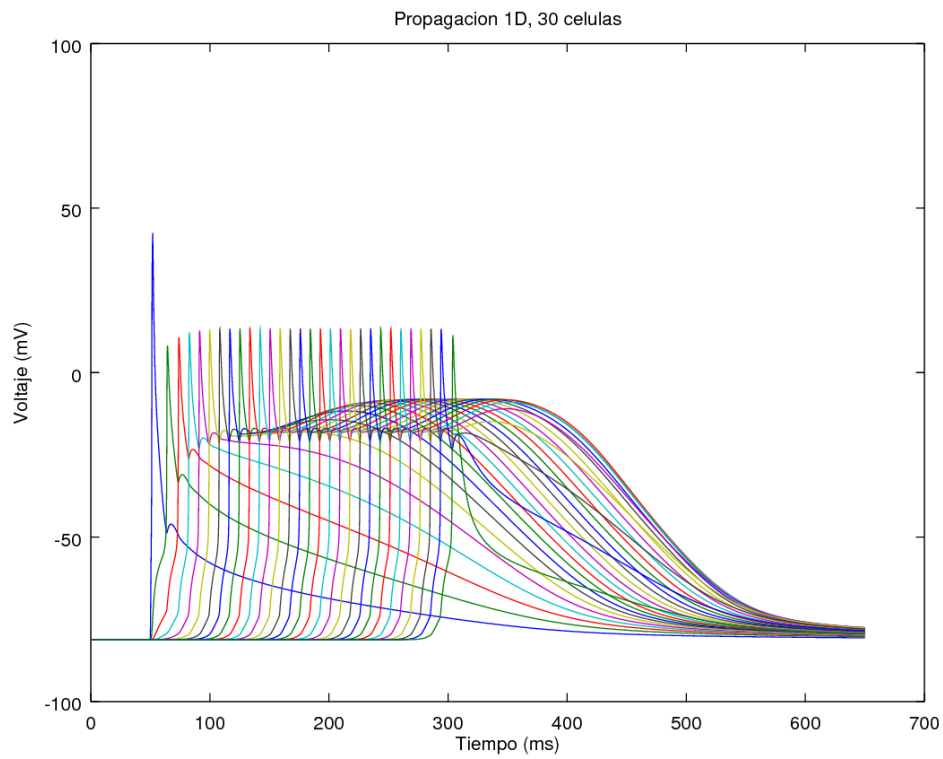


Figura 6.2: PA fibra de 30 células. Fuente autores

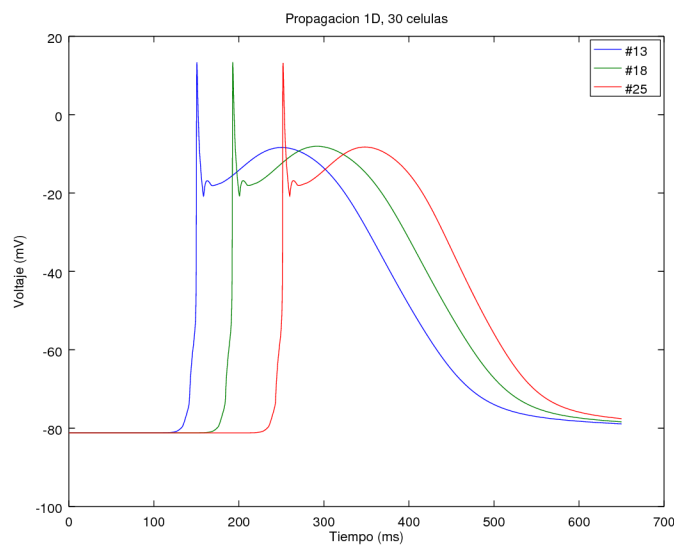


Figura 6.3: Células 13,18 y 25 de una fibra de 30 células. Fuente autores

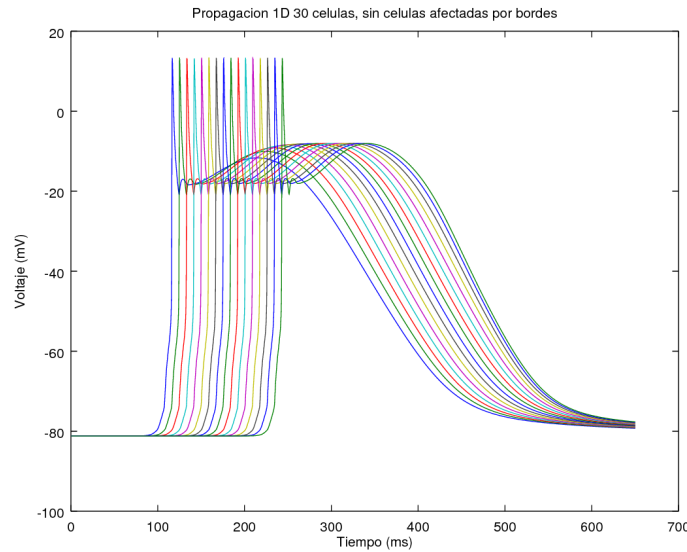


Figura 6.4: Células no afectadas por los bordes [8-23]. Fuente autores

**Tiempos ejecución**

La siguiente tabla muestra los tiempos de ejecución del algoritmo secuencial en 1D. Para tomar el tiempo solo se tuvo en cuenta una iteración del algoritmo. Los tiempos fueron calculados con el comando 'time' de UNIX.

Tiempos (segundos)			
Cantidad células	Secuencial	Paralelo	Aceleración(x)
20	0.0098	1.0496	0.009336
50	0.0093	1.0509	0.008849
100	0.0106	1.0574	0.010024
500	0.021	1.0932	0.019209
1000	0.0547	1.2315	0.044417
5000	1.6603	1.6039	1.035164
9000	7.629	2.4375	3.129846
18000	50.1555	11.2004	4.478009
25000	127.3369	20.8673	6.102222
27000	179.085	24.9538	7.176662

Tabla 6.4: Tiempos ejecución 1D

La Figura 6.5 muestra la comparación en los tiempos del algoritmo secuencial y paralelo.



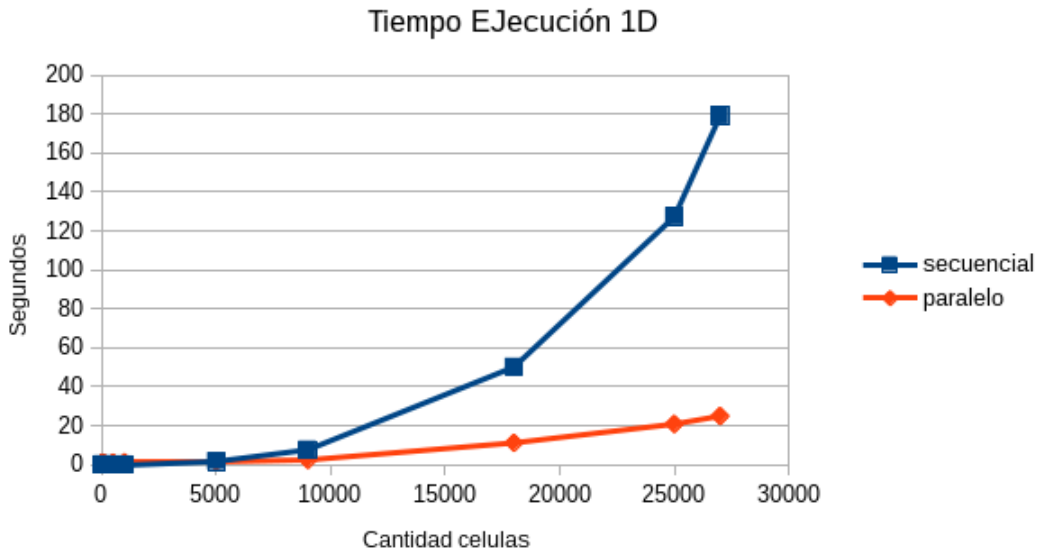


Figura 6.5: Comparación tiempos de ejecución 1D. Fuente autores

## 6.2. 2D-Tejido

En la Figura 6.6 se observa una secuencia de imágenes que representa la propagación del Potencial de Acción (PA) en una malla de 30x30 células, cuya primera fila de células fue estimulada. Las imágenes fueron construidas usando ParaView.

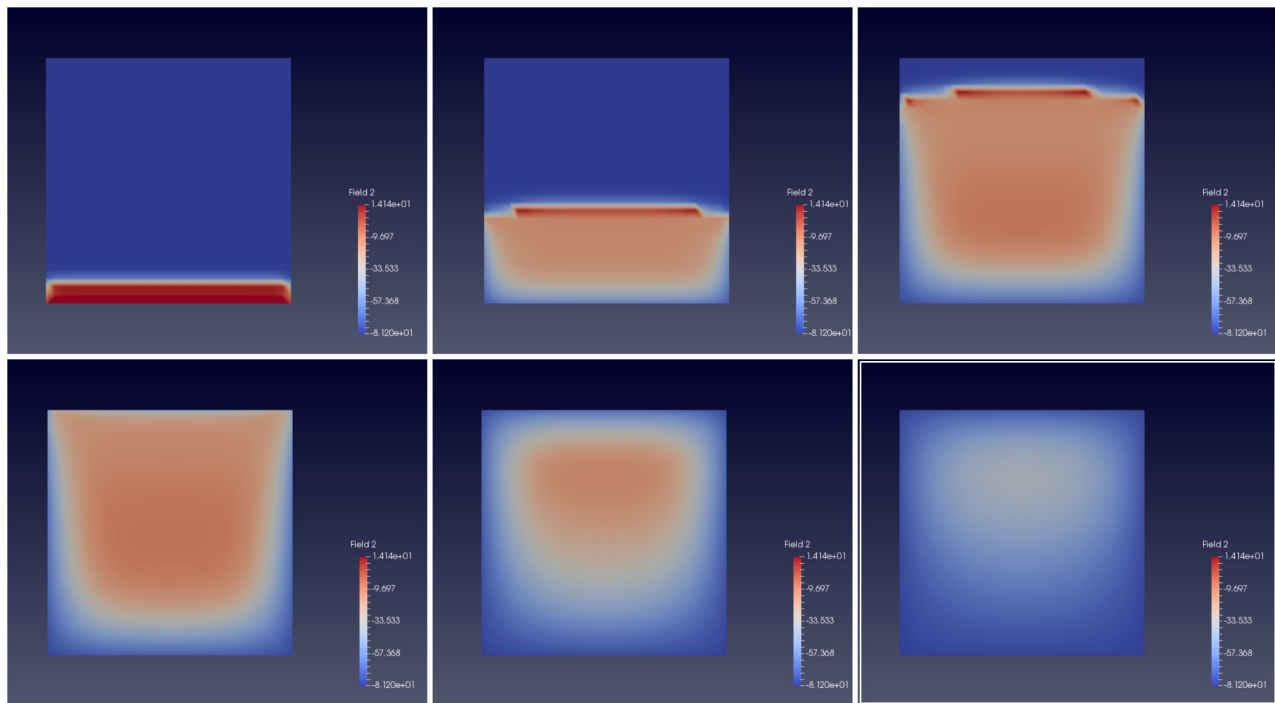


Figura 6.6: Malla 30x30, fila estimulada. Fuente autores

La Figura 6.7, muestra la malla de 30x30 células con un estímulo puntual aplicado a cuatro células.

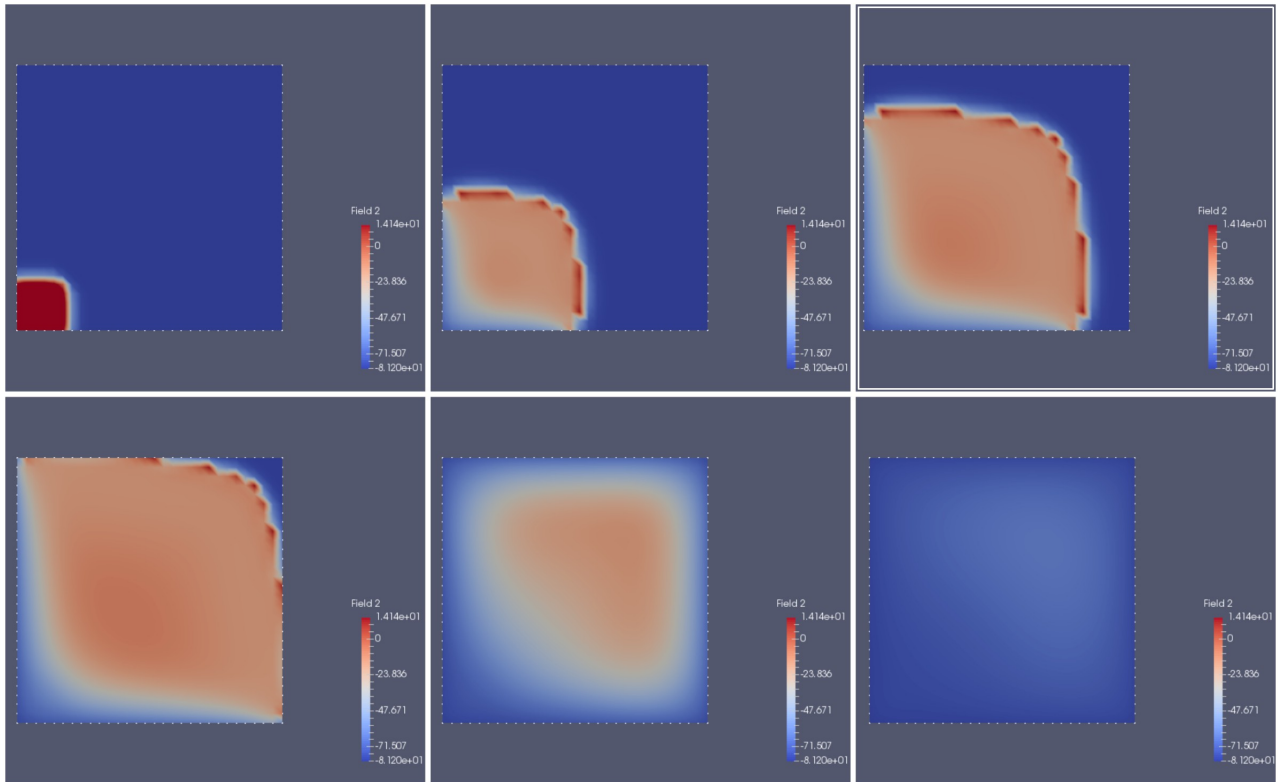


Figura 6.7: Malla 30x30, estímulo puntual. Fuente autores

Los vídeos de la propagación del potencial de acción en una malla de 30x30 se encuentran en el repositorio del proyecto.[repositorio]

### Gráficas potencial del acción

La Figura 6.8 muestra los potenciales de acción en una malla de 15x15, la Figura 6.9 un conjunto de células y la Figura 6.10 el potencial de acción en la célula 98(6,8).

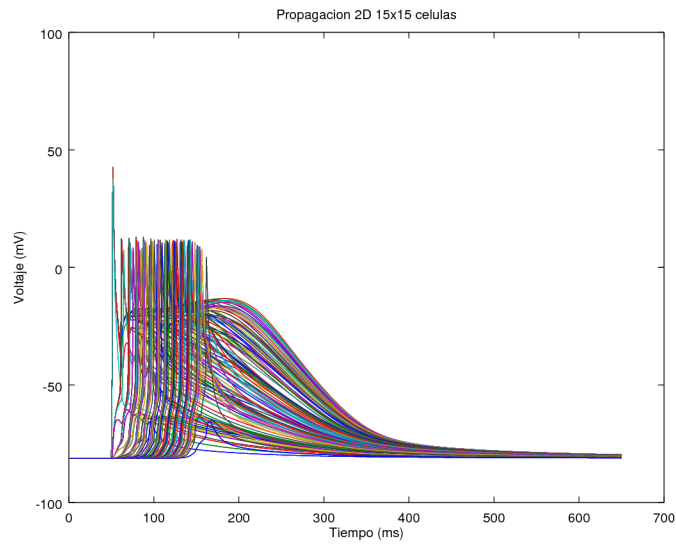


Figura 6.8: Propagación malla 15x15. Fuente autores

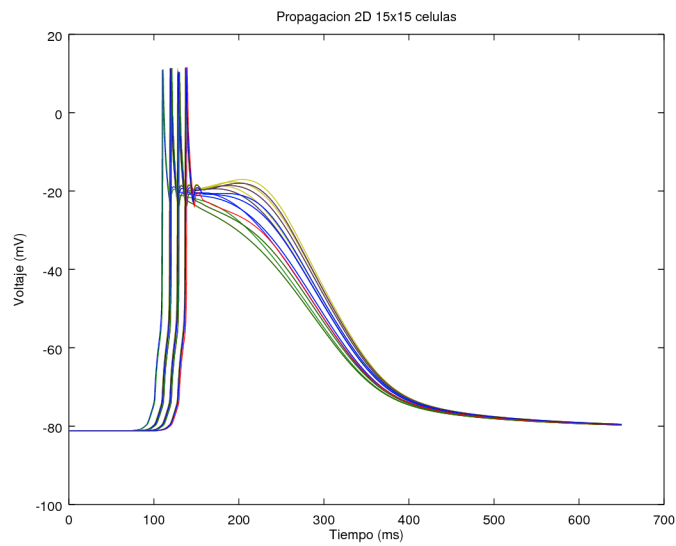


Figura 6.9: Células 100-101,111-117,126-132,141-146 de una malla de 15x15. Fuente autores

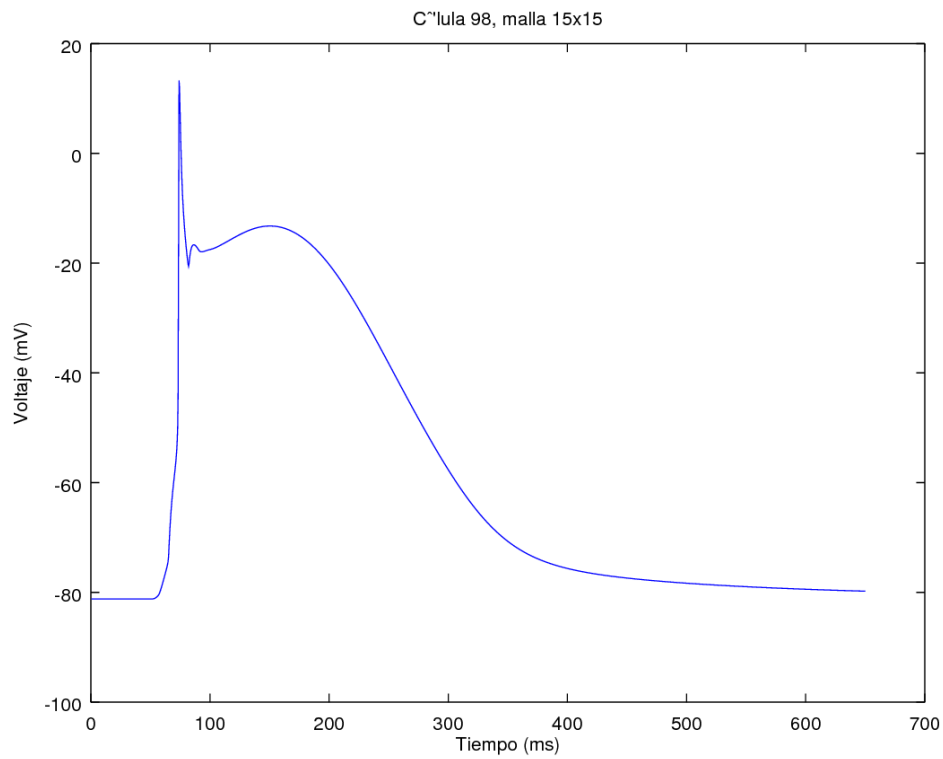


Figura 6.10: Célula 98, malla 15x15. Fuente autores

### Tiempos ejecución

Los siguientes tiempos fueron calculados usando el comando 'time' de UNIX, se ejecuto el programa pero con solo un paso del tiempo.

<b>Tiempos (segundos)</b>			
<b>Cantidad celulas (NxM)</b>	<b>Secuencial</b>	<b>Paralelo</b>	<b>Aceleración(x)</b>
20x20	0.0165	1.328	0.0124246
20x50	0.0556	1.2887	0.043144
50x50	0.3342	1.4825	0.22543
50x80	0.953	1.707	0.558289
80x80	2.9136	2.1503	1.354973
80x100	5.1791	2.5412	2.038052
100x100	9.4152	3.1659	2.973941
100x120	15.259	6.7726	2.251572
120x120	25.091	8.5891	2.921260
120x140	38.6539	10.803	3.578070
140x140	59.487	13.8686	4.297535
140x165	96.2181	18.7961	5.119045
165x165	166.7572	26.2254	6.358614

Tabla 6.5: Tiempos ejecución 2D

En la Figura 6.11 se comparan los tiempos de ejecución en 2D teniendo en cuenta solo un paso del tiempo.

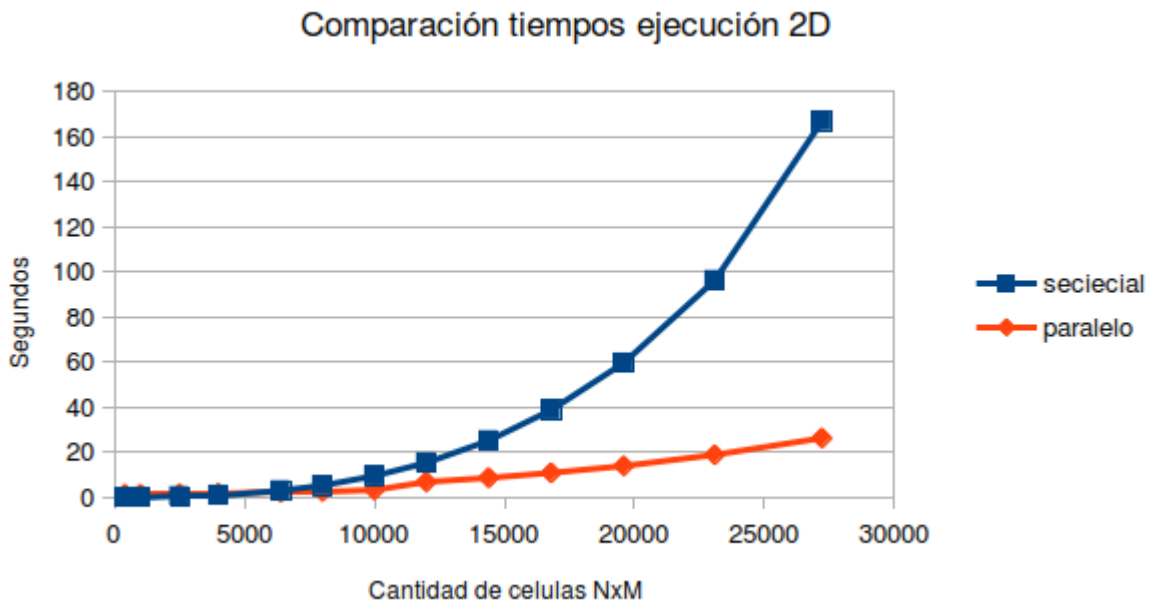


Figura 6.11: Comparación tiempos 2D. Fuente autores

### 6.3. Análisis

- Se comenzó a observar aceleración entre el algoritmo secuencial y el paralelo cuando la cantidad de células supera las 5000, tanto en 1D y 2D.
- El máximo número de células simuladas fue 27225.
- La mayores aceleraciones obtenidas con ArrayFire-CUDA fueron en 1D 7.176662x y en 2D 6.35861x.

# Capítulo 7

## Conclusiones

En el presente trabajo se implementó el método de diferencias finitas para solucionar el modelo que describe la propagación del potencial de acción tanto en una fibra como en un tejido auricular, dicho método implementado sobre una CPU, es poco eficiente debido al costo computacional asociado al sistema matricial  $AX = B$  que es necesario resolver para cada instante del tiempo. Este problema se agrava con las particularidades del modelo electrofisiológico, en donde las escalas de tiempo y espacio son muy pequeñas del orden de milisegundos y milímetros. Sin embargo se aprovecha el avance tecnológico en hardware, específicamente las unidades de procesamiento gráfico GPU para implementar el algoritmo secuencial en CUDA y aprovechar la alta paralelización que nos ofrece la arquitectura, estas son las conclusiones que se obtuvieron de dicho proceso:

- Se implementó el modelo auricular CRN98 en una célula, una fibra y un tejido.
- Las mayores aceleraciones obtenidas fueron en 1D 7.176662x y en 2D 6.35861x
- Para una cantidad de células menor a 5000 no hay aceleración.
- Del análisis del algoritmo implementado se deduce un factor muy determinante en el tiempo de ejecución que presenta la matriz de coeficientes  $A$  la cual pese a ser calculada solo una vez es una matriz cuadrada de dimensiones  $NM \times NM$  en donde la mayoría de sus elementos son cero (matriz dispersa) y en especial para el caso 1D es una matriz tri-diagonal mientras que para el caso 2D es una matriz donde cada fila contiene tan solo 5 elementos distintos de ceros. Debido a estas características se está desperdiciando espacio en memoria, además de la cantidad de multiplicaciones innecesarias requeridas para solucionar el sistema matricial  $AX = B$  que afecta directamente el tiempo de ejecución.
- Las condiciones de borde establecidas para el modelo influyen en la forma de la gráfica de sus puntos vecinos, así para ambas dimensiones las condiciones de borde muestran



una alteración en la forma de la gráfica del potencial para aproximadamente las 7 células adyacentes.

De acuerdo a los resultados obtenidos en una fibra se logró la aceptación del póster "P6182 Modeling and Simulation of a Atrium Fiber Using GPUs" en el GPU Technology Conference 2016 en San Jose, California(EEUU).

### 7.0.1. Recomendaciones y trabajos futuros

A partir del presente proyecto es posible realizar algunas modificaciones al modelo con el fin de simular condiciones patológicas, por otro lado se recomienda mejorar los tiempos de ejecución del algoritmo usando usando métodos de representación matricial mas óptimos para tratar de forma eficiente las matrices dispersas, ya que esta es una característica de la matriz  $A$  del sistema  $AX = B$ , el cual es punto central del algoritmo.

Para una representación mas exacta de la propagación del potencial de acción en la aurícula es necesario usar un método mas preciso como el de elementos finitos, el cual se adapta mejor a superficies irregulares en dos y tres dimensiones.

# Apéndice A

## Formulación del modelo auricular CRN98

Variación del potencial de membrana

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{-(I_{ion} + I_{st})}{C_m} \quad (1)$$

Corriente iónica total

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

Compuertas

$$\frac{\partial y}{\partial t} = \frac{(y_{\infty} - y)}{\tau_y} \quad (3)$$

Donde  $y$  es alguna compuerta.

**Concentración de Sodio**

$$\frac{\partial[Na^+]}{\partial t} = \frac{-3I_{NaK} - 3I_{NaCa} - I_{b,Na} - I_{Na}}{FV_i} \quad (4)$$

**Concentración de Potasio**

$$\frac{\partial[K^+]}{\partial t} = \frac{-2I_{NaK} - I_K - I_{to} - I_{Kur} - I_{Kr} - I_{Ks}}{FV_i} \quad (5)$$

**Concentración de Calcio**

$$\frac{\partial[Ca^{2+}]}{\partial t} = \frac{B1}{B2} \quad (6)$$

$$B1 = \frac{2I_{NaCa} - I_{p,Ca} - I_{Ca,L} - I_{b,Ca}}{2FV_i} + \frac{V_{up}(I_{up,leak} - I_{up}) + I_{rel}V_{rel}}{V_i} \quad (7)$$

$$B2 = 1 + \frac{[Trpn]_{max}K_{m,Trpn}}{([Ca^{2+}]_i + K_{m,Trpn})^2} + \frac{[Cmdn]_{max}K_{m,Cmdn}}{([Ca^{2+}]_i + K_{m,Cmdn})^2} \quad (8)$$

$$\frac{\partial[Ca^{2+}]_{up}}{\partial t} = I_{up} - I_{up,leak} - I_{tr} \frac{V_{rel}}{V_{up}} \quad (9)$$

$$\frac{\partial[Ca^{2+}]_{rel}}{\partial t} = (I_{tr} - I_{rel}) \left\{ 1 + \frac{[Csqn]_{max} K_{m,Csqn}}{([Ca^{2+}]_{rel} + K_{m,Csqn})^2} \right\}^{-1} \quad (10)$$

### Potencial de equilibrio

$$E_x = \frac{RT}{zF} \log \frac{[X]_o}{[X]_i}, \quad for X = Na^+, K^+, Ca^{2+} \quad (11)$$

### Corriente rápida de sodio

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}), \quad G_{Na} = 7,8 [nS/pF] \quad (12)$$

$$\alpha_m = \begin{cases} 0,32 \frac{V+47,13}{1-\exp[-0,1(V+47,13)]} \\ 3,2, \text{ if } V = -47,13 \end{cases} \quad (13)$$

$$\beta_m = 0,08 \exp\left(-\frac{V}{11}\right) \quad (14)$$

$$\alpha_h = \begin{cases} 0,135 \exp\left(-\frac{V+80}{6,8}\right) \\ 0, \text{ si } V \geq -40 \end{cases} \quad (15)$$

$$\beta_h = \begin{cases} 3,56 \exp(0,079V) + 3,1X10^5 \exp(0,35V) \\ \{0,13[1 + \exp[-\frac{V+10,66}{11,1}]]\}^{-1}, \text{ si } V \geq -40 \end{cases} \quad (16)$$

$$\alpha_j = \begin{cases} [-127, 140 \exp(0,2444V) - 3,474x10^{-5} \exp(-0,04391V)] \frac{V+37,78}{1+\exp[0,311(V+79,23)]} \\ 0, \text{ si } V \geq -40 \end{cases} \quad (17)$$

$$\beta_h = \begin{cases} 0,1212 \frac{\exp(-0,01052V)}{1+\exp[-0,1378(V+40,14)]} \\ 0,3 \frac{\exp[-2,535x10^{-7}V]}{1+\exp[-0,1(V+32)]}, \text{ si } V \geq -40 \end{cases} \quad (18)$$

$$\tau_\phi = (\alpha_\phi + \beta_\phi)^{-1}, \quad \phi_\infty = \alpha_\phi \tau_\phi, \quad for \quad \phi = m, h, j \quad (19)$$

### Corriente de entrada rectificadora de $K^+$

$$I_{K1} = \frac{G_{k1}(V - E_K)}{1 - e^{0,07(V+80)}} \quad G_{k1} = 0,09 \quad (20)$$

$G_{K1}$ : conductancia máxima de  $I_{k1}$   
 $E_K$ : potencial de equilibrio para  $K^+$

### Corriente transitoria de salida de Potasio

$$I_{to} = G_{to} O_a^3 O_i (V - E_k), \quad G_{to} = 0,1652 \quad (21)$$

$o_a$ : compuerta de activación para  $I_{to}$   
 $o_i$ : compuerta de inactivación  $I_{to}$   
 $G_{to}$ : conductancia máxima de  $I_{to}$   
 $E_K$ : potencial de equilibrio para  $K^+$

$$\alpha_{o(a)} = 0,65 \left[ \exp\left(-\frac{V+10}{8,5}\right) + \exp\left(-\frac{V-30}{59,0}\right) \right]^{-1} \quad (22)$$

$$\beta_{o(a)} = 0,65 \left[ 2,5 + \exp\left(\frac{V+82}{17,0}\right) \right]^{-1} \quad (23)$$

$$\tau_{o(a)} = (\alpha_{o(a)} + \beta_{o(a)})^{-1} / K_{Q10} \quad (24)$$

$$o_{a(\infty)} = \left[ 1 + \exp\left(-\frac{V+20,47}{17,54}\right) \right]^{-1} \quad (25)$$

$$\alpha_{o(i)} = \left[ 18,53 + \exp\left(\frac{V+113,7}{10,95}\right) \right]^{-1} \quad (26)$$

$$\beta_{o(i)} = \left[ 35,56 + \exp\left(-\frac{V+1,26}{7,44}\right) \right]^{-1} \quad (27)$$

$$\tau_{o(i)} = (\alpha_{o(i)} + \beta_{o(i)})^{-1} / K_{Q10} \quad (28)$$

$$o_{i(\infty)} = \left[ 1 + \exp\left(\frac{V+43,1}{5,3}\right) \right]^{-1} \quad (29)$$

### Corriente rectificadora ultrarápida retardada de Potasio $K^+$

$$I_{Kur} = G_{Kur} u_a^3 u_i (V - E_k), \quad G_{Kur} = 0,005 + \frac{0,05}{1 + e^{\frac{(V-15)}{-13}}} \quad (30)$$

$G_{Kur}$ : conductancia máxima de  $I_{Kur}$   
 $u_a$ : compuerta de activación para  $I_{kur}$   
 $u_i$ : compuerta de inactivación para  $I_{kur}$

$E_k$ : potencial de equilibrio para  $K^+$

$$\alpha_{u(a)} = 0,65 \left[ \exp\left(-\frac{V+10}{8,5}\right) + \exp\left(-\frac{V-30}{59,0}\right) \right]^{-1} \quad (31)$$

$$\beta_{u(a)} = 0,65 \left[ 2,5 + \exp\left(\frac{V+82}{17,0}\right) \right]^{-1} \quad (32)$$

$$\tau_{u(a)} = (\alpha_{u(a)} + \beta_{u(a)})^{-1} / K_{Q10} \quad (33)$$

$$u_{a(\infty)} = \left[ 1 + \exp\left(-\frac{V+30,3}{9,6}\right) \right]^{-1} \quad (34)$$

$$\alpha_{u(i)} = \left[ 21 + \exp\left(-\frac{V-185}{28}\right) \right]^{-1} \quad (35)$$

$$\beta_{u(i)} = \exp\left(\frac{V-158}{16}\right) \quad (36)$$

$$\tau_{u(i)} = (\alpha_{u(i)} + \beta_{u(i)})^{-1} / K_{Q10} \quad (37)$$

$$u_{i(\infty)} = \left[ 1 + \exp\left(\frac{V-99,45}{27,48}\right) \right]^{-1} \quad (38)$$

**Corriente rectificadora rápida retardada de Potasio  $K^+$**

$$I_{Kr} = \frac{G_{kr} X_r (V - E_k)}{1 - e^{-\frac{(V+15)}{22,4}}}, \quad G_{kr} = 0,0294 \quad (39)$$

$xr$  : compuerta de activación.

$G_{Kr}$ : potencial de equilibrio.

$$\alpha_{x(r)} = 0,0003 \frac{V+14,1}{1 - \exp\left(-\frac{V+14,1}{5}\right)} \quad (40)$$

$$\beta_{x(r)} = 7,3898x10^{-5} \frac{V-3,3328}{\exp\left(\frac{V-3,3328}{5,1237}\right)} \quad (41)$$

$$\tau_{x(r)} = (\alpha_{x(r)} + \beta_{x(r)})^{-1} \quad (42)$$

$$x_{r(\infty)} = \left[ 1 + \exp\left(-\frac{V + 14,1}{6,5}\right) \right]^{-1} \quad (43)$$

**Corriente rectificadora lenta retardada de Potasio  $K^+$**

$$I_{ks} = G_{ks} X_s^2 (V - E_k), \quad G_{ks} = 0,129 \quad (44)$$

$G_{Ks}$ : conductancia máxima para  $I_{Ks}$

$x_s$ : compuerta de activación para  $I_{Ks}$

$E_K$ : potencial de equilibrio  $K^+$

$$\alpha_{x(s)} = 4x10^{-5} \frac{V - 19,9}{1 - \exp\left(-\frac{V-19,9}{17}\right)} \quad (45)$$

$$\beta_{x(s)} = 3,5x10^{-5} \frac{V - 19,9}{\exp\left(-\frac{V-19,9}{9} - 1\right)} \quad (46)$$

$$\tau_{x(s)} = \frac{1}{2} [\alpha_{x(s)} + \beta_{x(s)}]^{-1} \quad (47)$$

$$x_{s(\infty)} = \left[ 1 + \exp\left(-\frac{V - 19,9}{12,7}\right) \right]^{-1/2} \quad (48)$$

**Corriente tipo-L de entrada de Calcio  $Ca_{2+}$**

$$I_{Ca,l} = G_{Ca,l} d f f_{Ca} (V - 65,0), \quad G_{Ca,l} = 0,1238 \quad (49)$$

$G_{kr}$ : conductancia máxima de  $I_{Ca,l}$

d: compuerta de activación para  $I_{Ca,l}$

f: compuerta de inactivación dependiente del voltaje para  $I_{Ca,L}$

$f_{Ca}$ : compuerta de inactivación dependiente de  $Ca^{2+}$  para  $I_{Ca,l}$

$$\tau_d = \frac{1 - \exp\left(-\frac{V+10}{6,24}\right)}{0,035(V + 10) \left[ 1 + \exp\left(-\frac{V+10}{6,24}\right) \right]} \quad (50)$$

$$d_\infty = \left[ 1 + \exp\left(-\frac{V + 10}{8}\right) \right]^{-1} \quad (51)$$

$$\tau_f = 90,0197 \exp[-0,0337^2 (V + 10)^2] + 0,02^{-1} \quad (52)$$

$$f_{\infty} = \left[ 1 + \exp\left(\frac{V + 28}{6,9}\right) \right]^{-1} \quad (53)$$

$$\tau_{f(Ca)} = 2, \quad f_{Ca(\infty)} = \left( 1 + \frac{[Ca^{2+}]_i}{0,00035} \right)^{-1} \quad (54)$$

**Corriente de la bomba de Sodio-Potasio  $Na^+ - K^+$**

$$I_{NaK} = I_{NaK(max)} f_{NaK} \frac{1}{1 + [K_{m,Na(i)}]/[Na^+]_i^{1,5}} \cdot \frac{[K^+]_o}{[K^+]_o + K_{m,k(o)}} \quad (55)$$

$I_{NaK(max)}$ : conductancia máxima de  $I_{NaK}$

$f_{NaK}$ : parámetro dependiente del voltaje para  $I_{NaK}$

$K_{m,Na(i)}$ :  $[Na^+]_i$  constante de saturación media para  $I_{NaK}$

$K_{m,K(o)}$ :  $[K^+]_o$  constante de saturación media para  $I_{NaK}$

$$f_{NaK} = \left[ 1 + 0,1245 \exp\left(-0,1 \frac{FV}{RT}\right) + 0,0365 \sigma \exp\left(-\frac{FV}{RT}\right) \right]^{-1} \quad (56)$$

$$\sigma = \frac{1}{7} \left[ \exp\left(\frac{[Na^+]_o}{67,3}\right) - 1 \right] \quad (57)$$

**Corriente del intercambiador de Sodio-Potasio  $Na^+ / Ca^{2+}$**

$$I_{NaCa} = \frac{I_{NaCa(max)} \left( e^{\gamma V f / (rt)} [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o - e^{(\gamma-1)V f / (rt)} [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i \right)}{(K_{m,Na}^3 + [Na^+]_o^3) (K_{m,Ca} + [Ca^{2+}]_o) (1 + K_{sat} e^{(\gamma-1)V f / (rt)})} \quad (58)$$

**Background  $Ca_{2+}$  current, Corriente de fondo de Calcio  $Ca_{2+}$**

$$I_{b,Ca} = G_{b,Ca} (V - E_{Ca}), \quad G_{b,Ca} = 0,00113 \quad (59)$$

**Background  $Na^+$  current, Corriente de fondo de Sodio**

$$I_{b,Na} = G_{b,Na} (V - E_{Na}), \quad G_{b,Na} = 0,00674 \quad (60)$$

**Corriente de la bomba de sarcoplasmática de Calcio**

$$I_{p,Ca} = I_{p,Ca|max} \frac{[Ca^{2+}]_i}{0,0005 + [Ca^{2+}]_i} \quad I_{p,Ca|max} = 0,275 \quad (61)$$

$I_{p,Ca|max}$ : Máxima  $I_{p,Ca}$ .

**Corriente de liberación de Calcio desde JSR**

$$I_{rel} = \kappa_{rel} u^2 v w ([Ca^{2+}]_{rel} - [Ca^{2+}]_i) \quad (62)$$

$$\tau_u = 8,0, \quad u_\infty = \left(1 + \exp\left[-\frac{F_n - 3,4175x10^{-13}}{13,67x10^{-16}}\right]\right) \quad (63)$$

$$\tau_v = 1,91 + 2,09 \left(1 + \exp\left[-\frac{F_n - 3,4175x10^{-13}}{13,67x10^{-16}}\right]\right) \quad (64)$$

$$v_\infty = 1 - \left(1 + \exp\left[-\frac{F_n - -6,835x10^{-14}}{13,67x10^{-16}}\right]\right) \quad (65)$$

$$\tau_w = 6,0 \frac{1 - \exp\left(-\frac{V-7,9}{5}\right)}{\left[1 + 0,3 \exp\left(-\frac{V-7,9}{5}\right)\right] (V - 7,9)} \quad (66)$$

$$w_\infty = 1 - \left[1 + \exp\left(-\frac{V - 40}{17}\right)\right]^{-1} \quad (67)$$

$$F_n = 10^{-12} V_{rel} I_{rel} - \frac{5x10^{-13}}{F} \left(\frac{1}{2} I_{Ca,L} - \frac{1}{5} I_{NaCa}\right) \quad (68)$$

### Corriente de transferencia desde NSR a JSR

$$I_{tr} = \frac{[Ca^{2+}]_{up} - [Ca^{2+}]_{rel}}{\tau_{tr}} \quad (69)$$

$$\tau_{tr} = 180 \quad (70)$$

### Corriente de absorción de $Ca^{2+}$ por NSR

$$I_{up} = \frac{I_{up(max)}}{1 + (K_{up}/[Ca^{2+}]_i)} \quad (71)$$

### Corriente de fuga de $Ca^{2+}$ por NSR

$$I_{up,leak} = \frac{[Ca^{2+}]_{up}}{[Ca^{2+}]_{up(max)}} I_{up(max)} \quad (72)$$

### Integración numérica

En un espacio de tiempo p, la actualización de el valor de una variable dependiente del tiempo está dada por:

$$x^p = x^{p-1} + \Delta t \frac{\partial x}{\partial t} \quad (73)$$

Para  $x = V$ , cualquier concentración iónica dependiente del tiempo, y



$$y^p = y_\infty + [y^{p-1} - y_\infty] \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_y}\right) \quad (74)$$

para cualquier variable de compuerta.

### Constantes del modelo

	Definición	Valor
R	Constante de Gas	8.3143 J.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup>
T	Temperatura	310 K
F	Constante de Faraday	8.3143 J.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup>
$C_m$	Capacitancia de la membrana	100 pF
$V_{cell}$	Volumen celular	20,100 $\mu m^3$
$V_i$	Volumen intracelular	13,668 $\mu m^3$
$V_{up}$	Volumen del compartimiento de absorción SR	1,109.52 $\mu m^3$
$V_{rel}$	Volumen del compartimiento de liberación SR	96.48 $\mu m^3$
$[K^+]_o$	Concentración extracelular de $K^+$	5.4 mM

Tabla 1: Constantes del modelo CRN98

	Definición	Valor
$[Na^+]_o$	Concentración extracelular de $Na^+$	140 mM
$[Ca^{2+}]_o$	Concentración extracelular de $Ca^{2+}$	1.8 mM
$g_{Na}$	Conductancia máxima de $I_{Na}$	7.8 nS/pF
$g_{K1}$	Conductancia máxima de $I_{K1}$	0.09 nS/pF
$g_{to}$	Conductancia máxima de $I_{to}$	0.1652 nS/pF
$g_{Kr}$	Conductancia máxima de $I_{Kr}$	0.0294 nS/pF
$g_{Ks}$	Conductancia máxima de $I_{Ks}$	0.129 nS/pF
$g_{Ca,L}$	Conductancia máxima de $I_{Ca,L}$	0.1238 nS/pF
$g_{b,Ca}$	Conductancia máxima de $I_{b,Ca}$	0.00113 nS/pF
$g_{b,Na}$	Conductancia máxima de $I_{b,Na}$	0.000674 nS/pF
$I_{NaK(max)}$	Máxima $I_{NaK}$	0.60 pA/pF
$I_{NaCa(max)}$	Máxima $I_{NaCa}$	1,600 pA/pF
$I_{p,Ca(max)}$	Máxima $I_{p,Ca}$	0.275 pA/pF
$I_{up(max)}$	Máxima $I_{up}$	0.005 mM/mS
$I_{up(max)}$	Máxima $I_{up}$	0.005 mM/mS
$K_{Q10}$	Factor de escalamiento para las cinéticas de $I_{Kur}$ y $I_{to}$	3
$\gamma$	Parametro dependiente del voltaje para $I_{NaCa}$	0.35
$K_{m,Na(i)}$	Constante medio-saturación de $[Na^+]_i$ para $I_{NaK}$	10 mM
$K_{m,K(o)}$	Constante medio-saturación de $[K^+]_o$ para $I_{NaK}$	1.5 mM
$K_{m,Na}$	Constante medio-saturación de $[Na^+]_o$ para $I_{NaCa}$	87.5 mM
$K_{m,Ca}$	Constante medio-saturación de $[Ca^{2+}]_o$ para $I_{NaCa}$	1.38 mM
$k_{sat}$	Factor de saturación para $I_{NaCa}$	0.1
$k_{rel}$	Máxima tasa de liberación para $I_{rel}$	$30 \text{ ms}^{-1}$
$k_{up}$	Constante medio-saturación de $[Ca^{2+}]_i$ para $I_{up}$	0.00092 mM
$[Ca^{2+}]_{up(max)}$	Máxima concentración de $Ca^{2+}$ en el compartimiento de absorción	15 mM
$[Cmndn]_{max}$	Concentración total de calmodulin en el mioplasma	0.05 mM
$[Trpn]_{max}$	Concentración total de troponin en el mioplasma	0.07 mM
$[Csqn]_{max}$	Concentración total de calsequestrin en el compartimiento de liberacion SR	10 mM
$K_{m,Cmndn}$	Constante medio-saturación de $[Ca^{2+}]_i$ para calmodulin	0.00238 mM
$K_{m,Trpn}$	Constante medio-saturación de $[Ca^{2+}]_i$ para troponin	0.0005 mM
$K_{m,Csqn}$	Constante medio-saturación de $[Ca^{2+}]_{rel}$ para $I_{up}$	0.00238 mM

Tabla 2: Constantes del modelo CRN98

## Variables de estado del PA en reposo

Variable de estado	Valor en reposo
$V_{rest}$	$-8.12 \times 10^1$
$h$	$9.65 \times 10^{-1}$
$d$	$1.37 \times 10^{-4}$
$xr$	$3.29 \times 10^{-5}$
$[Na^+]_i$	$1.12 \times 10^1$
$[K^+]_i$	$1.39 \times 10^2$
$[Ca^{2+}]_{rel}$	1.49
$o_i$	$9.99 \times 10^{-1}$
$u_i$	$9.99 \times 10^{-1}$
$v$	1.00
$m$	$2.91 \times 10^{-3}$
$j$	$9.78 \times 10^{-1}$
$f$	$9.99 \times 10^{-1}$
$xs$	$1.87 \times 10^{-2}$
$[Ca^{2+}]_i$	$1.02 \times 10^{-4}$
$[Ca^{2+}]_{up}$	1.49
$o_a$	$3.04 \times 10^{-2}$
$u_a$	$4.96 \times 10^{-3}$
$f_{Ca}$	$7.75 \times 10^{-1}$
$u$	0.00
$w$	$9.99 \times 10^{-1}$

Tabla 3: Variables de estado del PA en reposo

# Bibliografía

- [1] C. W. Hamm and S. Willems, *El electrocardiograma: su interpretación práctica; 32 cuadros*. Ed. Médica Panamericana, 2010.
- [2] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, and S. Nattel, “Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 275, no. 1, pp. H301–H321, 1998.
- [3] V. Jacquemet, “A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms: formulation, validation and applications,” p. 11, 2004.
- [4] C. Tobón Zuluaga, “Modelización y evaluación de factores que favorecen las arritmias auriculares y su tratamiento mediante técnicas quirúrgicas. estudio de simulación,” p. 37, 2010.
- [5] D. B. Kirk and W. H. Wen-mei, *Programming massively parallel processors: a hands-on approach*. Newnes, 2012.
- [6] E. A. Heidenreich, “Algoritmos para ecuaciones de reacción difusión aplicados a electrofisiología,” pp. 38–45, 2009.
- [7] W. C. Restrepo, J. G. Guevara Murcia *et al.*, “Estudio del modelo matemático en la desfibrilación cardíaca,” p. 6, 2008.
- [8] “Anatomía del corazón y del aparato cardiovascular - Instituto del Corazón de Texas (Texas Heart Institute).” [Online]. Available: [http://www.texasheart.org/HIC/Anatomy\\_Esp/anat1\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Anatomy_Esp/anat1_sp.cfm)
- [9] D. B. D. C. Rafael, “Sistema cardiovascular.” [Online]. Available: <http://www.uv.mx/personal/cblazquez/files/2012/01/Sistema-Cardiovascular.pdf>
- [10] R. Llanio Navarro and G. Perdomo González, “Propedéutica clínica y semiología médica. 2003,” *La Habana: Editorial Pueblo y Educación*.

- [11] C. M. Miguel, *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA*. Fundación BBVA, 2007.
- [12] C. de los Nietos Miguel, “Nociones básicas de anatomía, fisiología y patología cardíaca: bradiarritmias y taquiarritmias,” *Enfermería en cardiología: revista científica e informativa de la Asociación Española de Enfermería en Cardiología*, no. 40, pp. 7–20, 2007.
- [13] D. Sánchez-Quintana and S. Y. Ho, “Anatomía de los nodos cardíacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular,” *Revista española de cardiología*, vol. 56, no. 11, pp. 1085–1092, 2003.
- [14] A. M. Tobar, *Simulación de la actividad eléctrica del corazón utilizando unidades de procesamiento Gráfico (GPU)*.
- [15] F. Alonso Atienza, “Estudio de los mecanismos de las arritmias cardíacas mediante modelado y procesado robusto digital de señal,” pp. 30–31,34,41, 2008.
- [16] C. Sánchez Tapia, “Análisis de la memoria cardíaca a través de modelos de propagación eléctrica en miocitos de corazón humano,” pp. 8,16–17, 2009.
- [17] C. A. Ruiz Villa, “Estudio de la vulnerabilidad a reentradas a través de modelos matemáticos y simulación de la aurícula humana,” pp. 38,56–57, 2010.
- [18] B. J. Kogan, *Introduction to Computational Cardiology*, 1st ed. Springer Science+Business Media, 2010.
- [19] K. C. Urrego, “Modelización matemática y simulación de los efectos de la lidocaína sobre la actividad eléctrica cardíaca en tejido ventricular,” p. 77, 2008.
- [20] J. M. d. L. G. P. C. S. Karen Cardona \*, Javier Saiz, “Modelado y simulación de la actividad eléctrica de células ventriculares,” *Rev. Fac. Ing. Univ. Antioquia Antioquia*, vol. 80-89, no. 46, pp. 31–34, 2008.
- [21] A. C. Ledesma and O. M. Bernal, “Introducción al método de diferencias finitas y su implementación computacional.”
- [22] J. W. Thomas, *Numerical partial differential equations: finite difference methods*, 2013, vol. 22.
- [23] J. M. I. Landeta, *Elementos de métodos numéricos para Ingeniería*. UASLP, 1998.
- [24] P. Yalamanchili, U. Arshad, Z. Mohammed, P. Garigipati, P. Entschew, B. Kloppenborg, J. Malcolm, and J. Melonakos, “ArrayFire - A high performance software library for parallel computing with an easy-to-use API,” Atlanta, 2015. [Online]. Available: <https://github.com/arrayfire/arrayfire>