



Efecto del material particulado del aire de Medellín sobre el tejido cardíaco ventricular. Estudio in silico

Angela María Gómez Londoño

Trabajo de grado para optar al título de Bioingeniero

Asesores

Catalina Tobón Zuluaga, PhD

Fabián Andrés Castaño Usuga, PhD

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería

Bioingeniería

Medellín

2023

Cita

Gomez Londoño[1]

Referencia

- [1] A.M Gomez Londoño “Efecto del material particulado del aire de Medellín sobre el tejido cardíaco ventricular. Estudio in silico”, Trabajo de grado, Bioingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, 2023.

Estilo IEEE (2020)



Centro de Documentación de la Facultad de Ingeniería (CENDOI)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Jesús Francisco Vargas Bonilla.

Jefe departamento: John Fredy Ochoa Gómez

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A mi querida familia y a mi amada abuela, María Elena, quienes han sido mi incondicional apoyo y compañía durante todo este proceso. A mi madre, quien siempre ha velado por mi salud y ha sido mi mayor motivación en cada uno de mis logros, brindándome su sonrisa que me ha dado la fuerza para superar cada obstáculo. A mi padre, cuyo impulso y aliento constante me han inspirado a esforzarme y ser una mejor persona. A mi abuela Aurora, quien sé que me acompaña en cada éxito y permanece en lo más profundo de mi corazón.

Por último, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la persona más importante en mi vida, mi hermana Manuela, quien siempre ha estado a mi lado, compartiendo alegrías y tristezas, juntas hemos enfrentado y superado desafíos. Gracias por ser mi mejor amiga y confidente, y por brindarme un amor inquebrantable.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Catalina Tobón Zuluaga, quien hizo posible este trabajo y me acompañó con su invaluable experiencia durante estos meses. Su aporte de conocimientos no solo contribuyó al desarrollo de este proyecto, sino que también ha sido fundamental para mi crecimiento como Bioingeniera, motivándome siempre a dar lo mejor de mí.

Asimismo, deseo agradecer al profesor Fabián Andrés Castaño por su compromiso como mi asesor interno y por brindarme su apoyo incondicional a lo largo de todo este proceso. Ambos son grandes profesionales a quienes admiro profundamente.

Su guía y apoyo fueron fundamentales para el éxito de este trabajo, y no podría haberlo logrado sin ustedes. ¡Gracias de corazón por ser parte de este importante logro en mi carrera!

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	9
ABSTRACT.....	10
I. INTRODUCCIÓN	11
II. JUSTIFICACIÓN	14
III. OBJETIVOS.....	16
IV. MARCO TEÓRICO	17
V. METODOLOGÍA.....	28
VII. RESULTADOS.....	34
VII. DISCUSIÓN	43
VIII. CONCLUSIONES	46
IX. PRODUCTOS.....	47

LISTA DE TABLAS

TABLA I. VALORES DE APD_{90} Y % DE REDUCCIÓN, A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE TEN TUSSCHER	35
TABLA II. % DE REDUCCIÓN PARA I_{CAL} , A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE TEN TUSSCHER	35
TABLA III. % DE DESPLAZAMIENTO PARA I_{K1} , A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE TEN TUSSCHER.....	35
TABLA IV. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 0 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER	36
TABLA V. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 1.5 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER	37
TABLA VI. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 3 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER	37
TABLA VII. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 4.5 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER	37
TABLA VIII. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 6 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER	37
TABLA IX. VALORES DE APD_{90} Y % DE REDUCCIÓN, A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE O'HARA	39
TABLA X. % DE REDUCCIÓN PARA I_{CAL} , A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE O'HARA	39
TABLA XI. % DE DESPLAZAMIENTO PARA I_{K1} , A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE O'HARA	39
TABLA XII. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 0 nM. MODELO DE O'HARA.....	40
TABLA XIII. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 1.5 nM. MODELO DE O'HARA.....	40
TABLA XIV. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 3 nM. MODELO DE O'HARA.....	40

TABLA XV. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 4.5 nM. MODELO DE O'HARA..... 41

TABLA XVI. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 6 nM. MODELO DE O'HARA..... 41

TABLA XVII. VENTANAS VULNERABLES A REENTRADAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. SE MUESTRAN LOS INTERVALOS DE ACOPLAMIENTO RESPECTIVOS. 42

LISTA DE FIGURAS

Fig 1. Esquema de secuencia de activación del miocardio y potenciales de acción en cada zona del corazón.....	19
Fig 2. Fases del potencial de acción y corrientes iónicas implicadas.....	21
Fig 3. Propiedad de restitución del potencial de acción. Se ilustran el intervalo diastólico (DI), la duración del potencial de acción (APD), intervalo de acoplamiento (CI) y la curva de restitución del APD a dos diferentes frecuencias de estimulación. Imagen modificada de [33]......	22
Fig 4. A) Condiciones del fenómeno de reentrada: bloqueo unidireccional, propagación lenta por vía alterna y re-excitación de la zona de bloqueo. B) Rotor.....	24
Fig 5. Diagrama metodológico.....	28
Fig 6. Representación del modelo de miocito ventricular de O'Hara, donde se muestra el efecto del PM sobre I_{CaL}	31
Fig 7. Representación del modelo 2D de tejido ventricular compuesto por 192 x 192 elementos.	33
Fig 8. Protocolo de estimulación cruzada S1-S2 en el modelo 2D.....	33
Fig 9. Potencial de acción y corrientes I_{CaL} e I_{K1} del modelo ten Tusscher, a diferentes concentraciones de PM.	34
Fig 10. Curva de restitución del APD a diferentes concentraciones de PM. Modelo de ten Tusscher.	36
Fig 11. Potencial de acción y corrientes I_{CaL} e I_{K1} del modelo de O'Hara, a diferentes concentraciones de PM.....	38
Fig 12. Curva de restitución del APD a diferentes concentraciones de PM. Modelo de O'Hara...	40
Fig 13. Secuencia de reentrada obtenida a una concentración de PM de 6 nM a un intervalo de acoplamiento de 400 ms, implementando el modelo de O'Hara.....	42

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

APD	Duración del potencial de acción
APD ₉₀	Duración del potencial de acción al 90 % de la repolarización
AV	Auriculoventricular
BCL	Longitud básica del ciclo
CL	Longitud de ciclo
FV	Fibrilación ventricular
I _{CaL}	Corriente de calcio tipo L
I _{K1}	Corriente rectificadora de entrada de potasio
I _{Na}	Corriente rápida de sodio
I _{to}	Corriente transitoria de salida de potasio
PM	Material particulado
VC	Velocidad de conducción
SAN	Nodo sinoauricular
1D	Unidimensional
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional

RESUMEN

En este trabajo se estudió el efecto del material particulado (PM) del aire de Medellín sobre las propiedades electrofisiológicas ventriculares, implementando simulación computacional, modelos unicelulares y bidimensionales de tejido ventricular humano, en combinación con resultados experimentales previos sobre el efecto de PM colectado en la ciudad de Medellín en cultivos cardíacos. Para lo cual, se modeló matemáticamente el efecto dependiente de la concentración del PM de Medellín sobre cardiomiocitos ventriculares, se utilizaron los modelos de célula de ventrículo humano de ten Tusscher y de O'Hara para realizar simulaciones unicelulares con el fin de evaluar el efecto electrofisiológico del PM, y por último, implementando modelos bidimensionales de tejido cardíaco, se realizaron simulaciones para evaluar el efecto del PM sobre la vulnerabilidad a reentrada y por lo tanto, su efecto proarrítmico sobre tejido ventricular.

Los resultados mostraron un efecto proarrítmico de PM dependiente de la concentración. A medida que aumenta la concentración de PM, se observa un mayor bloqueo de la corriente de calcio, generando reducciones en la duración del potencial de acción y la velocidad de conducción, aplanando la curva de restitución eléctrica y favoreciendo la aparición de episodios arrítmicos al incrementar la vulnerabilidad del tejido a las reentradas; mostrando un efecto proarrítmico dependiente de la concentración.

Este trabajo de grado contribuye a una mejor comprensión de los mecanismos por los cuales el PM del aire de Medellín tienen efectos nocivos para la salud cardíaca, destacando la importancia de abordar políticas encaminadas a reducir la contaminación atmosférica para prevenir enfermedades cardiovasculares relacionadas con la exposición a contaminantes atmosféricos.

Palabras clave — Contaminación atmosférica, material particulado, modelos cardíacos in silico, arritmias ventriculares.

ABSTRACT

In this work, the effect of particulate matter (PM) in the air of Medellín on ventricular electrophysiological properties was studied, implementing computational simulation, single-cell and two-dimensional models of human ventricular tissue, in combination with previous experimental results on the effect of PM collected in the Medellín city in cardiac cultures. For which, the concentration-dependent effect of Medellín PM on ventricular cardiomyocytes was modeled mathematically, ten Tusscher's and O'Hara's human ventricle cell models were used to perform single-cell simulations in order to evaluate the electrophysiological PM effects, and finally, by implementing two-dimensional models of cardiac tissue, simulations were performed to evaluate the effect of PM on vulnerability to reentry and, therefore, its proarrhythmic effect on ventricular tissue.

The results showed a concentration-dependent proarrhythmic effect of PM. As the concentration of PM increases, a greater blockade of the calcium current is observed, generating reductions in the duration of the action potential and the conduction velocity, flattening the electrical restitution curve, and favoring the appearance of arrhythmic episodes by increasing tissue vulnerability to reentries; showing a concentration-dependent proarrhythmic effect.

This work contributes to a better understanding of the mechanisms by which the PM in the air of Medellín has harmful effects on heart health, highlighting the importance of addressing policies aimed at reducing air pollution to prevent cardiovascular diseases related to exposure to atmospheric pollutants.

Keywords — Air pollution, particulate matter, in silico cardiac models, ventricular arrhythmias.

I. INTRODUCCIÓN

La contaminación atmosférica se define como una mezcla de polvo, gases y partículas en suspensión, las cuales provocan una disminución en la calidad del aire, lo cual está asociado con afectaciones sobre la salud humana [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2020 que los efectos de la contaminación del aire causaron alrededor de 7 millones de muertes prematuras en 2016, en su mayoría debidas a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones respiratorias agudas, accidentes cerebrovasculares, cardiopatías, entre otras [2], [3]. Por otro lado, un estudio del Global Burden of Disease estimó que la contaminación ambiental fue responsable de 9 millones de muertes en el mundo para el año 2019 [4], incluso se ha pronosticado que para el año 2050 las muertes asociadas a la contaminación ambiental podrían duplicarse [5].

Los principales contribuyentes de la contaminación ambiental son las fuentes estacionarias como centrales eléctricas de carbón, la combustión, y fuentes móviles como algunos de los medios de transporte. El material particulado (PM) es el conjunto de partículas líquidas y sólidas emitidas al aire. El incremento de la concentración del PM está relacionado con un aumento en la mortalidad prematura [6], [7]. El PM es considerado una de las seis sustancias contaminantes que mayor riesgo representan para la salud pública y el medio ambiente [8], por lo que la legislación en cada país debe estar encaminada a establecer criterios nacionales de calidad del aire para las partículas, y que cada una de las agencias encargadas, como por ejemplo la Agencia de Protección Ambiental (EPA) en los Estados Unidos, revisen periódicamente dichos criterios con el fin de asegurar una protección adecuada para la salud y el entorno, y que los actualice en caso necesario. De esta manera, se establecen niveles aceptables de contaminantes en función de su impacto en la salud, sin embargo, en muchas ciudades principales se superan estos límites establecidos [9]. El costo global estimado debido a la mortalidad y morbilidad atribuible a PM fue equivalente a US\$ 4,4 billones en 2019 [10], que es un 40 % superior a la estimación para 2013 [11]. Calcular el número de muertes tempranas vinculadas a la polución atmosférica ha presentado desafíos significativos, especialmente en áreas donde no se monitorea la pureza del aire. Además, la variabilidad en la toxicidad de las partículas provenientes de diversas fuentes ha dificultado aún más la predicción de muertes, puesto que algunos resultados muestran mayor toxicidad de las partículas de PM cuando estas son derivadas de la combustión [5].

La contaminación atmosférica en Colombia es una problemática ambiental de gran importancia y atención debido a sus impactos negativos en el entorno natural y la salud de las personas, por lo que es considerado el desafío ambiental más significativo del país [12], [13]. Con el fin de abordar esta situación, Colombia cuenta con 21 Sistemas de Monitoreo de la Calidad del Aire, los cuales se encargan de supervisar los contaminantes de referencia. Entre estos, se destaca la preocupación por el PM, cuya concentración ha excedido en los últimos años los límites máximos permitidos tanto a nivel nacional como internacional en diferentes épocas del año [5]. En consideración a esta situación, el Plan Nacional de Desarrollo 2018-2022 [14], estableció una meta específica para abordar la reducción de los niveles de PM en el aire. El objetivo principal fue mejorar la calidad del aire en las ciudades, aumentando el número de estaciones de monitoreo que cumplan con el nivel intermedio 3 establecido por la Organización Mundial de la Salud para las partículas PM₁₀, que es de 30 µg/m³ [15].

Según los estudios de emisiones locales realizados en los centros urbanos del país, se identifica que la principal fuente de emisión de PM es la quema de combustibles fósiles, tanto en el sector del transporte automotor como en la industria. Se estima que aproximadamente el 80 % de las partículas del PM del aire provienen de fuentes móviles, mientras que el 20 % restante corresponde a fuentes estacionarias. Además de las altas emisiones, en la problemática de la calidad del aire también influyen factores como la topografía y la meteorología. Si estos factores no son favorables, dificultan la dispersión adecuada de los contaminantes en la atmósfera, agravando el problema [16], [17].

En la ciudad de Medellín el promedio anual de PM durante siete años de registro estuvieron por fuera del cumplimiento de las directrices establecidas en las Guías de Calidad del Aire de la Organización Mundial de la Salud, presentándose incluso en los años 2015 y 2016 un índice de calidad del aire sobre el Valle de Aburrá en naranja o rojo, considerados valores críticos [18], representando altos riesgos para la salud de sus habitantes. De acuerdo con un informe del Instituto Nacional de Salud, el 8 % del total de muertes en Colombia está asociada al impacto ambiental, donde la mayor mortalidad se asocia a la contaminación atmosférica. Dentro de las afecciones con

mayor prevalencia se encuentran las enfermedades cardíacas [19], las cuales a su vez fueron reportadas como la principal causa de muerte en la ciudad de Medellín [18].

La exposición al PM ha sido reconocida como un importante factor de riesgo para el desarrollo y empeoramiento de enfermedades cardiovasculares [20]–[23]. Investigaciones recientes han sugerido una posible relación entre la exposición al PM y la alteración de las corrientes iónicas y el potencial de acción en las células cardíacas, especialmente en el ventrículo cardíaco [24]. Unos pocos estudios *in vitro* y en modelos animales han proporcionado evidencia de que la exposición al PM puede afectar negativamente las corrientes iónicas y el potencial de acción en el ventrículo cardíaco [25], [26]. Se ha observado una disminución en las corrientes de calcio, así como alteraciones en la duración y la amplitud del potencial de acción en células cardíacas expuestas a PM. Estos hallazgos sugieren la existencia de mecanismos mediante los cuales el PM podría influir en la excitabilidad y la función eléctrica del ventrículo cardíaco [27]. Por lo cual se hace necesario ampliar el conocimiento sobre los efectos del PM sobre la actividad eléctrica cardíaca y su posible efecto proarrítmico, contribuyendo como referencia científica para la toma de decisiones respecto a estrategias de mitigación de la contaminación atmosférica por parte de los entes gubernamentales.

II. JUSTIFICACIÓN

La realización de este trabajo de grado se justifica debido a la necesidad de ampliar el conocimiento sobre los efectos negativos del PM del aire de la ciudad de Medellín sobre la actividad eléctrica cardíaca en humanos, contribuyendo al sustento científico para el desarrollo por parte de los entes gubernamentales de estrategias de mitigación de la contaminación atmosférica para reducir los riesgos a la salud asociados con la exposición al PM, lo que a largo plazo redundaría en un mejoramiento de la salud cardiovascular de su población.

A la fecha, los estudios experimentales y clínicos que demuestran esta relación son muy limitados. Los estudios experimentales *in vitro*, *in vivo* y los estudios clínicos en humanos presentan grandes limitaciones éticas, limitaciones en cuanto a costos, tiempo y requerimientos de equipos e insumos. En este sentido, la experimentación *in silico* se presenta como una herramienta eficiente y efectiva para abordar la problemática abordada en el presente trabajo. La simulación computacional mediante modelos matemáticos y virtuales, presenta numerosas ventajas en comparación con los estudios experimentales y clínicos, entre las cuales se incluyen menores costos, ya que no se requiere la compra de materiales reactivos ni equipos costosos. Adicionalmente, la simulación *in silico* permite una mayor eficiencia, lo que significa que se pueden explorar diferentes escenarios en menos tiempo. También ofrece una mejor comprensión del sistema, ya que permite analizar y visualizar detalladamente la dinámica de los componentes, lo que ayuda a comprender mejor su comportamiento, predecir comportamientos y proponer nuevos estudios.

En particular, en el caso de las simulaciones del tejido cardíaco, los modelos *in silico* cardíacos, biofísicamente detallados, podrían brindar una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes por los cuales el PM afecta directamente la actividad eléctrica cardíaca. Esto permitiría ampliar el conocimiento que se tiene sobre la relación que existe entre el PM y su efecto sobre cada variable electrofisiológica que participa en la actividad eléctrica cardíaca, brindando una visión integral de dichos efectos y contribuyendo al conocimiento existente en este campo.

Este proyecto de grado busca a través de simulaciones in silico, implementando modelos unicelulares y bidimensionales de tejido ventricular humano, en combinación con resultados experimentales previamente reportados por otros autores del efecto del PM recolectado en la ciudad de Medellín sobre cultivos cardíacos, investigar y comprender los mecanismos por los cuales el PM afecta la actividad eléctrica cardíaca, contribuyendo al conocimiento científico en este campo.

III. OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar los efectos del material particulado del aire de Medellín sobre tejido cardíaco ventricular, mediante modelación y simulación computacional.

Objetivos específicos

- Modelar matemáticamente el efecto del material particulado de Medellín, a diferente concentración, sobre cardiomiocitos ventriculares a partir de resultados in vitro.
- Evaluar el efecto electrofisiológico del material particulado sobre cardiomiocitos ventriculares.
- Evaluar el efecto proarrítmico del material particulado sobre tejido ventricular virtual.

IV. MARCO TEÓRICO

Anatomía cardíaca

El corazón humano es un órgano muscular que desempeña la función principal de bombear sangre a través del sistema circulatorio. La anatomía funcional y fisiológica del corazón está altamente especializada para garantizar un flujo sanguíneo eficiente y suministrar oxígeno y nutrientes a todos los tejidos del organismo, el corazón se divide en cuatro compartimientos principales dos aurículas y dos ventrículos [28].

Los ventrículos del corazón son las cámaras inferiores responsables de bombear la sangre, son más musculares y tienen paredes más gruesas en comparación con las aurículas. Esto se debe a que son responsables de generar presiones arteriales más altas para bombear sangre a todo el cuerpo y a los pulmones. En contraste, las aurículas tienen la función de llenar los ventrículos, lo cual requiere generar una presión mucho menor. Los ventrículos soportan una carga fisiológica mucho mayor debido a la necesidad de impulsar la sangre a través de la circulación

El ventrículo derecho recibe la sangre desoxigenada de la aurícula derecha y la bombea hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar. Su principal función es llevar la sangre desoxigenada a los pulmones, donde se oxigena y se deshace del dióxido de carbono. Por otro lado el ventrículo izquierdo recibe la sangre oxigenada de la aurícula izquierda y la bombea al resto del cuerpo a través de la arteria aorta. Su función es distribuir la sangre rica en oxígeno a todos los tejidos y órganos del organismo para suministrarles los nutrientes y el oxígeno que necesitan [29].

Además de su papel de bomba, el corazón también cuenta con su propia red de vasos sanguíneos, conocida como circulación coronaria, que suministra sangre y oxígeno al propio músculo cardíaco. Las arterias coronarias se ramifican desde la aorta y se encargan de llevar la sangre oxigenada al corazón, mientras que las venas coronarias recolectan la sangre desoxigenada y la devuelven a la aurícula derecha.

Electrofisiología cardíaca

Para que el corazón funcione de manera correcta y pueda actuar como una bomba requiere que los ventrículos se activen eléctricamente y posteriormente se contraigan, para esto el corazón posee un sistema de conducción eléctrico que transmite el estímulo a través del tejido muscular cardíaco, la actividad eléctrica del miocardio se origina en el nódulo sinoauricular (SAN), conocido como marcapasos del corazón, y se propaga a través de las aurículas hasta el nódulo auriculoventricular (AV). Después de una breve pausa en el nódulo AV, la excitación se transmite a través de las fibras conductoras de Purkinje hasta el vértice del corazón y al miocardio ventricular en funcionamiento [30]. El impulso eléctrico, generado en cada célula y que se propaga a través del corazón es llamado potencial de acción.

Las células del corazón (miocitos) son células excitables que tienen la capacidad de modificar su potencial de membrana, el cual en condiciones de reposo se encuentra negativo. En respuesta a un estímulo, los miocitos generan un potencial de acción asociado a una respuesta contráctil. Un potencial de acción es un cambio en el potencial de membrana producido por la activación secuencial de diferentes corrientes iónicas generadas por la difusión de iones a través de la membrana a favor de su gradiente electroquímico [31].

El potencial de acción en el corazón varía en diferentes regiones, lo cual refleja su diversidad funcional debido a las características únicas de los miocitos. Las diferencias en las formas de onda del potencial de acción reflejan variaciones en la expresión de canales iónicos en diferentes tipos de células. Pequeños cambios en las propiedades de estos canales pueden tener efectos significativos en la duración del potencial de acción, así como en la ritmicidad del corazón. En las células de los ventrículos, aurículas y fibras de Purkinje, la fase de despolarización del potencial de acción (cambio del potencial eléctrico de negativo a positivo) es rápida debido a la activación de canales de sodio dependientes del voltaje. Sin embargo, en las células marcapasos del SAN y de nodo AV, esta fase es más lenta [29]. La figura 1 representa un esquema de la secuencia de activación del miocardio, donde se muestran las diferencias en el potencial de acción de cada zona.

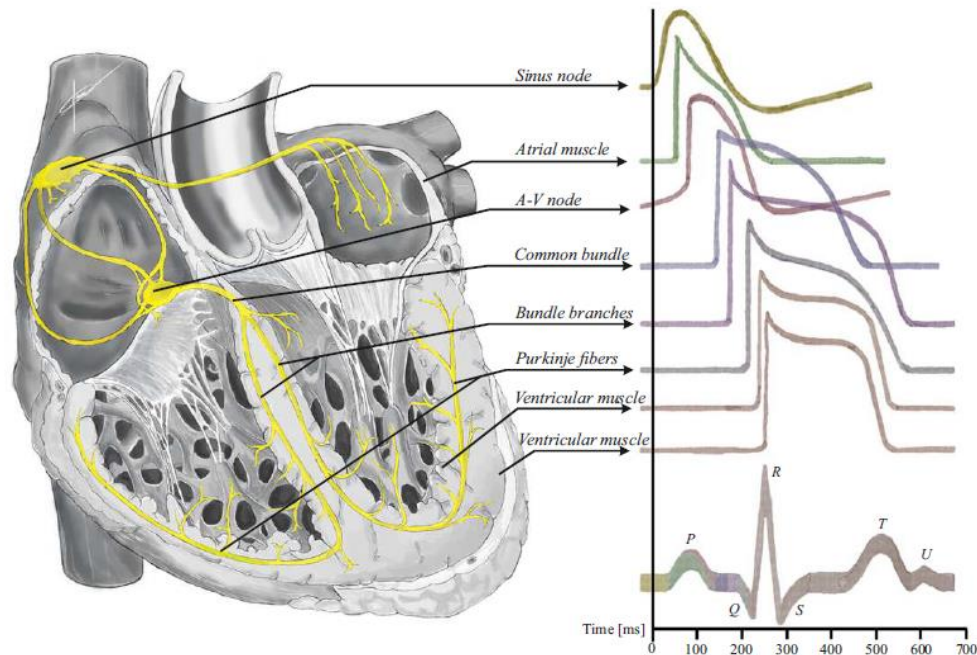


Fig 1. Esquema de secuencia de activación del miocardio y potenciales de acción en cada zona del corazón.

En las membranas plasmáticas de los miocitos se dan las corrientes iónicas que participan en la generación del potencial de acción, las cuales ocurren por el intercambio iónico a través de proteínas embebidas en la membrana plasmática. Son tres las principales corrientes iónicas dependientes del tiempo y del voltaje, que son la base de los potenciales de acción cardíacos:

- Las corrientes de sodio (Na^+) responsables de la rápida despolarización en el músculo auricular, ventricular y fibras de Purkinje.
- Las corrientes de calcio (Ca^{2+}) responsables del acoplamiento excitación-contracción en los miocitos cardíacos y de la despolarización en los nodos SAN y AV.
- Las corrientes de potasio (K^+) responsables principalmente de la repolarización (recuperación del potencial de reposo) en todos los miocitos cardíacos.

Además de los canales iónicos, existen otros transportadores electrogénicos como son los intercambiadores de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ y la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, que transportan iones a través de las membranas plasmáticas dependientes principalmente del voltaje y de las concentraciones iónicas intra- y extracelulares.

Potencial de acción ventricular

En el potencial de acción ventricular se presentan cinco fases:

- Fase 0: se produce la despolarización rápida del potencial de acción debido a la apertura de los canales de Na^+ voltaje-dependientes que generan la corriente rápida de Na^+ (I_{Na}), permitiendo la entrada de iones positivos. Esta fase es crucial para el cambio drástico del potencial de membrana, desde un valor de reposo negativo de ≈ -85 mV, hasta un valor positivo de ≈ 20 mV.
- Fase 1: se produce una rápida repolarización debido a la inactivación de los canales de sodio y a la activación de una corriente transitoria de K^+ (I_{to}).
- Fase 2: es conocida como la fase de meseta del potencial de acción, especialmente notable en el músculo ventricular. En esta fase, se mantiene un valor constante del potencial de membrana debido a una corriente lenta de Na^+ , corrientes tardías de entrada de K^+ y la entrada continua de iones de Ca^{2+} a través de canales iónicos principalmente tipo L (corriente I_{CaL}), así como a la liberación de iones Ca^{2+} por el Retículo Sarcoplásmico, y corrientes menores causadas por intercambiadores.
- Fase 3: se produce la repolarización del potencial de acción debido a la inactivación de las corrientes de entrada de Na^+ y Ca^{2+} , y el consiguiente predominio de las corrientes repolarizantes de K^+ , principalmente a la corriente de K^+ que presenta rectificación interna (I_{K1}). Esta fase es crucial para restaurar el potencial de membrana a su nivel negativo de reposo.
- Fase 4: se refiere a la fase diastólica eléctrica del potencial de acción. Ocurre cuando el potencial de membrana de la célula está estable, siendo similar al potencial de equilibrio de los iones de K^+ , dado que durante esta fase la permeabilidad al ion K^+ es muy superior a las permeabilidades de los demás iones.

Durante el potencial de acción, también ocurren cambios en las concentraciones iónicas en los medios intra y extracelular. Para restablecer estas concentraciones se utilizan mecanismos de transporte activo a través de la membrana celular, como los intercambiadores iónicos y las bombas electrogénicas. Estos mecanismos desempeñan un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio

iónico necesario para el correcto funcionamiento del potencial de acción en las células cardíacas [28], [29]. La figura 2 representa las diferentes fases del potencial de acción y las principales corrientes que participan en cada fase.

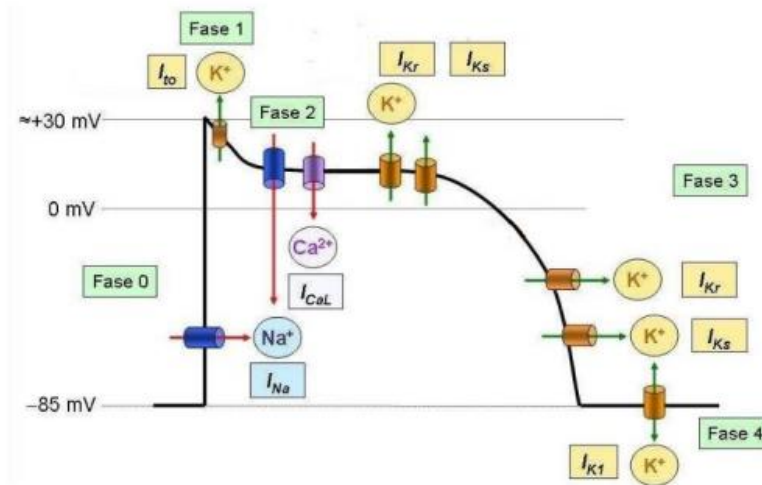


Fig 2. Fases del potencial de acción y corrientes iónicas implicadas.

Refractariedad y restitución del potencial de acción

En el corazón, la actividad eléctrica se propaga a través de los miocitos, los cuales están interconectados por uniones tipo gap, lo que permite que los impulsos eléctricos se transmitan rápidamente de una célula a otra. La propagación de los potenciales de acción comienza en el SAN y se extiende por las fibras auriculares, al llegar al nodo AV hay un retraso en la propagación debido a la estructura de las fibras. Después de este retraso, el impulso se desplaza rápidamente por el sistema de conducción a través del haz de His, alcanzando las fibras ventriculares casi simultáneamente gracias a las fibras de Purkinje.

La excitabilidad de los miocitos corresponde a la propiedad que poseen de generar un potencial de acción como consecuencia de un estímulo aplicado a ellos. Durante gran parte del potencial de acción la fibra no es excitable cualquiera que sea la intensidad de la estimulación recibida, a este periodo se le denomina fase de refractariedad o periodo refractario.

Cuando el corazón late más rápido de lo normal, se incrementa la frecuencia de estimulación, es necesario ajustar la duración de las contracciones y relajaciones para que el llenado y la expulsión de sangre sean eficientes. Si se produce un segundo impulso eléctrico poco después del primero, cuando las corrientes eléctricas aún no han vuelto completamente a su estado de reposo, la duración del segundo impulso es más corta que la del primero debido a una reducción en la corriente eléctrica. Esto significa que la duración de los impulsos eléctricos depende de los impulsos anteriores y del tiempo entre ellos, que se conoce como intervalo diastólico o intervalo de acoplamiento. Esta relación entre la duración del potencial de acción (APD) y la frecuencia de estimulación se representa en una curva llamada "restitución eléctrica".

Por lo tanto la restitución eléctrica se refiere a cómo la duración de los impulsos eléctricos depende de los impulsos anteriores y los intervalos entre ellos. Este fenómeno es importante para comprender cómo el corazón se adapta y responde a cambios en la frecuencia cardíaca, y tiene implicaciones en la función cardíaca y los trastornos del ritmo cardíaco, es importante mencionar que alteraciones en la restitución del APD se observan en muchas condiciones patológicas [32]. La figura 3 muestra la propiedad de restitución eléctrica y la respectiva curva de restitución a dos diferentes frecuencias de estimulación.

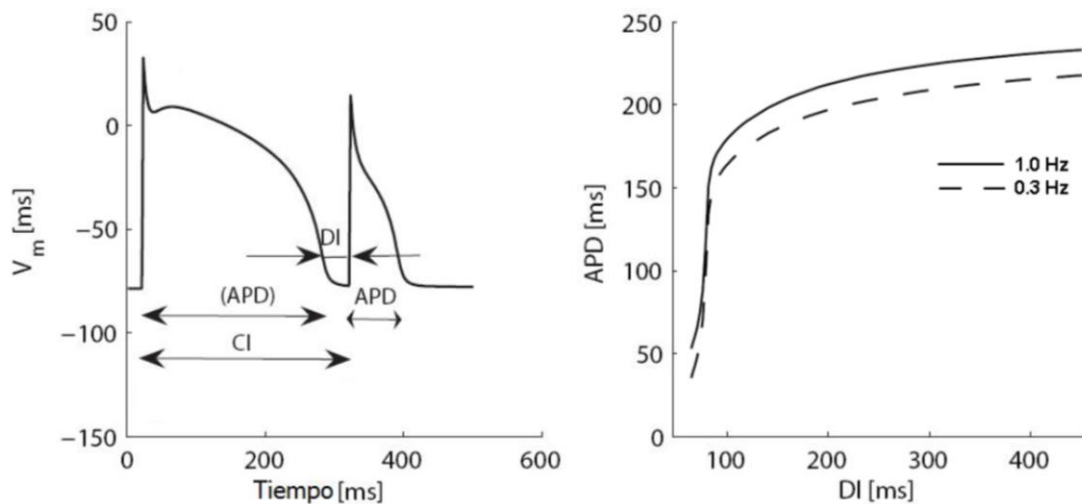


Fig 3. Propiedad de restitución del potencial de acción. Se ilustran el intervalo diastólico (DI), la duración del potencial de acción (APD), intervalo de acoplamiento (CI) y la curva de restitución del APD a dos diferentes frecuencias de estimulación. Imagen modificada de [33].

Arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares son trastornos del ritmo cardíaco, generados por señales eléctricas anormales en las cavidades ventriculares. En condiciones normales, las células del músculo cardíaco no emiten descargas espontáneas (focos ectópicos), y la probabilidad de que el haz de His y el sistema de Purkinje generen descargas espontáneas es baja debido a la velocidad de las descargas provenientes del SAN. Los latidos ventriculares prematuros son frecuentes y, en ausencia de cardiopatía isquémica, suelen ser benignos. Sin embargo, en situaciones patológicas, las fibras de conducción del miocardio pueden emitir focos ectópicos, lo que indica un aumento en el automatismo cardíaco. Cuando un foco ectópico emite un estímulo, se produce un latido prematuro que ocurre antes de lo esperado e interrumpe temporalmente el ritmo cardíaco (extrasístole ventricular). En las arritmias ventriculares, los latidos prematuros originados en un foco ectópico ventricular tienen complejos QRS prolongados debido a la propagación lenta del impulso a través del músculo ventricular. Si el foco ectópico emite descargas a una frecuencia más alta que el SAN, se presenta una taquicardia ventricular.

La taquicardia ventricular paroxística es una serie de despolarizaciones ventriculares regulares y rápidas, generalmente causadas por ondas reentrantes que afectan los ventrículos. La taquicardia helicoidal es una forma de taquicardia ventricular con morfología variable del complejo QRS. Por otro lado, la taquicardia ventricular disminuye el gasto cardíaco, donde la fibrilación ventricular es una complicación ocasional de la taquicardia. En la fibrilación ventricular, las fibras musculares ventriculares se contraen de manera irregular e ineficaz debido a la descarga rápida de múltiples focos ectópicos ventriculares u ondas reentrantes. La fibrilación ventricular puede ser letal si no se trata de inmediato. La causa más común de muerte súbita en pacientes con infartos de miocardio es la fibrilación ventricular [34].

Onda reentrante y vulnerabilidad

El concepto de reentrada u onda reentrante, implica que un impulso no se extingue después de haber activado una región del corazón, sino que vuelve a excitar fibras previamente despolarizadas. Como se muestra en la figura 4A, las condiciones necesarias para que se produzca

una reentrada son: 1) un bloqueo unidireccional de un impulso en algún lugar, donde habitualmente el impulso corresponde a un foco ectópico, 2) una lenta propagación del mismo sobre una ruta alterna, y 3) la reexcitación del tejido proximal al lugar inicial del bloqueo en dirección retrógrada. Si estas condiciones se dan, se estableció un movimiento circular del impulso o ritmo recíproco. Para que este se mantenga, es necesario que el tiempo que demore el impulso en recorrer el circuito sea mayor que el periodo refractario de las fibras; de no ser así el impulso encontrará tejido refractario por delante y el impulso se interrumpe. La reentrada puede ser promovida por un enlentecimiento de la conducción, por disminución de la refractariedad, o por una combinación de ambos [35].

El término rotor se aplica a una onda reentrante en espiral (ver figura 4B), particularmente en el contexto de la taquicardia y la fibrilación. La evidencia respalda un papel importante de los rotors como impulsores de la fibrilación cardíaca tanto en modelos animales como en humanos. La primera demostración experimental de una onda espiral en el corazón se realizó en un corte aislado de músculo ventricular de oveja por Davidenko y sus colaboradores [36]. Las siguientes dos décadas se ha generado una gran cantidad de conocimiento con respecto a las ondas reentrantes, los rotors y sus mecanismos subyacentes, donde, tanto la ciencia básica como los investigadores clínicos han utilizado estas ideas para desarrollar terapias novedosas basadas en mecanismos y modalidades de tratamiento para las arritmias cardíacas [37].

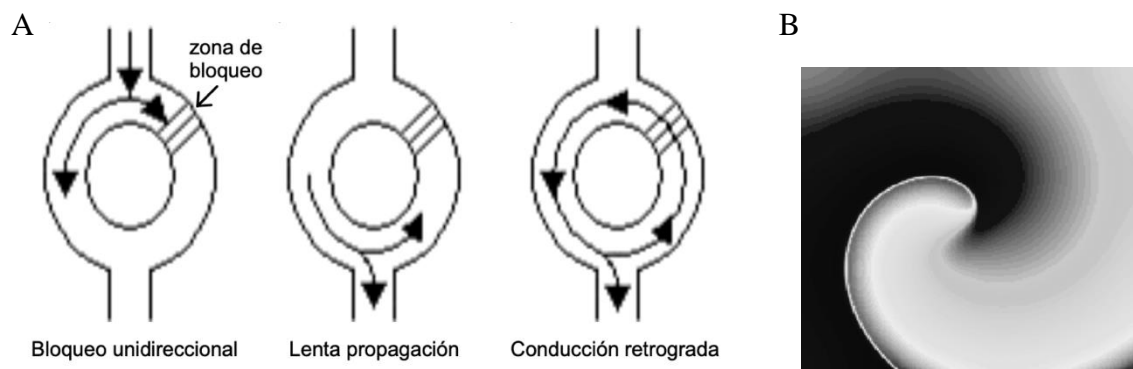


Fig 4. A) Condiciones del fenómeno de reentrada: bloqueo unidireccional, propagación lenta por vía alterna y re-excitación de la zona de bloqueo. B) Rotor.

Algunas arritmias, como las taquicardias y fibrilación ventricular, pueden ser inducidas por una estimulación del corazón durante un intervalo de tiempo llamado fase de vulnerabilidad. El periodo o ventana vulnerable del tejido, se refiere al intervalo de tiempo durante el cual un estímulo

prematureo es capaz de generar un bloqueo unidireccional en la conducción, lo cual es necesario para la generación de reentradas. Starmer y colaboradores [38] comprobaron la vulnerabilidad con un estímulo prematuro (S2), variando el intervalo de acoplamiento, es decir, el retardo entre la estimulación básica (S1) y el estímulo prematuro. De tal forma, definieron la ventana vulnerable como la diferencia entre el más largo y más corto retardo entre S2-S1 que es capaz de producir un bloqueo unidireccional. Sin embargo, no siempre que se produce un bloqueo unidireccional es posible iniciar una reentrada, ya que son necesario otros factores, por lo que la ventana vulnerable a reentrada, se define como el intervalo de tiempo durante el cual el estímulo prematuro es capaz de generar una reentrada.

Modelización y simulación ventricular

La electrofisiología celular es objeto de estudio a través de modelos matemáticos que permiten investigar las alteraciones en las propiedades eléctricas relacionadas con enfermedades cardíacas. Se utilizan diversos modelos, como son los modelos de ten Tusscher [39] y de O'Hara [40], los cuales se basan en datos experimentales y representan el potencial de acción de las células ventriculares humanas. Estos modelos se basan en el formalismo de Hodgkin-Huxley, que consiste en el circuito equivalente del sistema definido por la membrana y los medios intra y extracelular. Estos modelos tienen en cuenta canales iónicos, la acción de bombas electrogénicas, intercambiadores iónicos y los cambios en las concentraciones. De esta manera, proporcionan una representación matemática de los miocitos ventriculares, lo que permite realizar estudios in silico de la electrofisiología ventricular [41].

Paralelamente al desarrollo de modelos matemáticos, se ha modelado el proceso de propagación de la activación cardíaca en tejidos virtuales multicelulares, formados por una serie de células eléctricamente conectadas entre sí, los cuales permiten aproximarse de una manera más precisa a los fenómenos reales. Los modelos cardíacos multiescala basados en principios biofísicos, desempeñan un papel fundamental al actuar como un puente entre los modelos celulares y la función del órgano en su conjunto. Estos modelos computacionales integran datos experimentales y clínicos para simular el potencial de acción humano y su propagación en estructuras cardíacas en bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Su utilidad radica en la generación y prueba de

hipótesis que resultan difíciles de abordar en experimentos tradicionales. Además, se han desarrollado modelos detallados de los ventrículos humanos, así como del torso humano, para reconstruir el electrocardiograma de superficie [42].

Los modelos computacionales de la actividad eléctrica del corazón se utilizan en la clínica con el fin de comprender los mecanismos de las arritmias y su sostenibilidad. Estos modelos han revelado información importante acerca de las arritmias ventriculares [43], [44], contribuyendo al estudio de las alteraciones en el electrocardiograma y la detección de inestabilidades en el intervalo QT como predictor de taquicardia ventricular.

Gracias a los avances en la modelización matemática y la disponibilidad de recursos computacionales, hoy en día es posible resolver modelos complejos que toman en cuenta mecanismos de retroalimentación a nivel biofísico. Estos modelos resultan valiosos en la estratificación del riesgo de los pacientes, la planificación del tratamiento y los ensayos clínicos.

Material particulado

La contaminación del aire está compuesta por componentes gaseosos y material particulado (PM), en cantidad suficiente para producir alteraciones de la salud. La contaminación atmosférica proviene de la actividad industrial, de las emisiones de vehículos automotores, combustibles fósiles utilizados en la generación de energía, la fabricación y distribución de productos químicos, y procesos naturales, entre otros [45]. El PM es una mezcla de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire y se clasifican en función de su tamaño, partículas gruesas (diámetro $< 10 \mu\text{m}$, $\geq 2.5 \mu\text{m}$), partículas finas (diámetro $< 2.5 \mu\text{m}$, $\geq 0.1 \mu\text{m}$) y partículas ultrafinas (nanopartículas, diámetro $< 0.1 \mu\text{m}$), cada una con su propia composición según su origen. Las partículas carbonosas provienen de fuentes de combustión, como las emisiones del tráfico o la calefacción residencial, mientras que las partículas inorgánicas pueden ser el polvo del desierto o el polvo mineral de la agricultura.

La contaminación del aire, tanto en ambientes interiores como exteriores, tiene un impacto significativo en la salud, causando millones de muertes prematuras en todo el mundo. Ha sido

asociada con efectos perjudiciales para la salud, como enfermedades respiratorias y cardiovasculares [15]. Según la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, el PM es uno de los contaminantes más peligrosos [8]. Debido a su tamaño, el PM puede alcanzar el torrente sanguíneo y generar efectos adversos en la salud cardiovascular, y estos efectos pueden ser más pronunciados en grupos vulnerables. Es importante considerar el tamaño y la composición de las partículas, al evaluar su impacto en la salud. La exposición a largo plazo a PM se ha asociado con un aumento en la mortalidad cardiovascular [46], donde las partículas finas y ultrafinas tienen un impacto más significativo en la mortalidad cardiovascular que las partículas gruesas. Además, la composición de las partículas, especialmente las carbonosas derivadas de la combustión, puede tener una mayor toxicidad cardiovascular [47].

Si bien se han realizado estudios previos sobre los efectos adversos de la exposición a largo y corto plazo al PM sobre enfermedades respiratorias, no se ha investigado lo suficiente el impacto del PM en las enfermedades cardiovasculares [47], por lo que se requiere una mayor investigación para comprender mejor la relación entre el PM y las enfermedades cardiovasculares y desarrollar medidas efectivas para reducir sus efectos perjudiciales.

V. METODOLOGÍA

Para alcanzar los objetivos específicos planteados en este proyecto, se estableció una metodología basada en cinco etapas. La primera de ellas consistió en la recolección de datos y revisión de la literatura que permitió establecer la relación matemática del efecto del PM recolectado en la ciudad de Medellín sobre la electrofisiología ventricular; para esto, se hizo necesario recurrir a resultados de estudios in vitro realizados anteriormente por el grupo de investigación; en la segunda etapa se desarrollaron los modelos matemáticos del efecto del PM sobre en la actividad eléctrica ventricular, para posteriormente implementarlos en el modelo ventricular de ten Tusscher [39] y O'Hara [40]; en la tercera y cuarta etapa se realizaron las simulaciones unicelulares del potencial de acción y bidimensionales del tejido ventricular, respectivamente, bajo las concentraciones de PM determinadas en la etapa 1; finalmente se realizó el análisis de los resultados obtenidos, lo que permitió evaluar los efectos del PM sobre las características electrofisiológicas y el efecto proarrítmico en el tejido cardíaco ventricular. La figura 5 representa el diagrama metodológico usado para la realización de este proyecto.

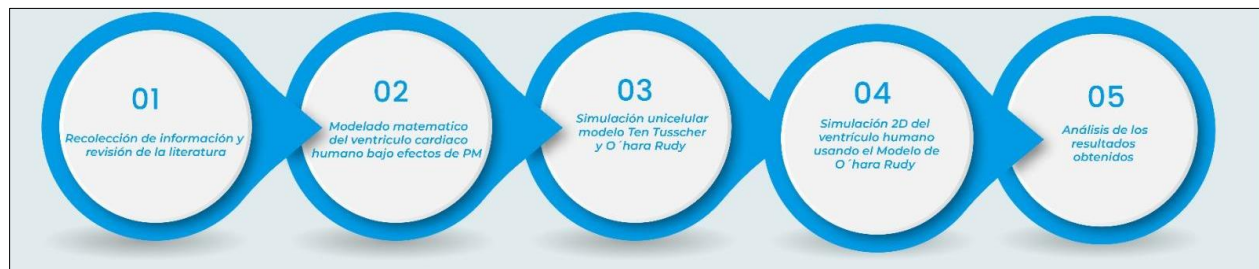


Fig 5. Diagrama metodológico.

Modelo del efecto del PM basado en resultados previos in vitro

Con base en un estudio en miocitos ventriculares, que indica que el PM afecta la actividad eléctrica cardíaca al bloquear los canales de calcio de tipo L (I_{CaL}) [48], se desarrolló un modelo básico del efecto de PM sobre I_{CaL} utilizando la fracción de bloqueo (b_{PM}) a través de la ecuación de Hill para ajustar las relaciones de concentración-respuesta para el bloqueo de PM. En este modelo, la cinética del canal se considerará sin cambios en presencia de PM:

$$b_{PM} = \frac{1}{1 + \left(\frac{IC_{50}}{D_{PM}}\right)^h},$$

Donde h es el coeficiente de Hill y proporciona una medida de la cooperatividad de la unión del sustrato a la proteína, para nuestro caso se tomó un valor de $h = 1$ puesto que estudios experimentales nos indican que la unión es un proceso independiente de la presencia de otros ligandos. Por lo tanto, no hay cooperatividad de unión al sustrato, IC_{50} es la contracción inhibidora máxima medida para el bloqueo de la corriente por el PM y D_{PM} es la concentración de este.

El valor de IC_{50} se obtuvo de un estudio previo, realizado por el grupo de investigación, en el cual se utilizaron filtros de PM provenientes de diversas estaciones de monitoreo ubicadas en la ciudad de Medellín. Estos filtros fueron proporcionados por el Sistema de Alerta (SIATA), un organismo encargado de supervisar la calidad del aire y los pronósticos climáticos en la ciudad. Para el estudio, se extrajo PM de un total de 42 filtros de la zona centro de la ciudad entre enero y junio de 2022. La extracción del PM de los filtros se llevó a cabo utilizando el método Soxhlet, que es comúnmente empleado para esta tarea. Posteriormente, el extracto se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a 80 °C en un horno durante toda la noche. A partir del extracto de PM, se realizaron 15 diluciones seriadas (1:1), partiendo de una concentración inicial de 25 mg/ml de PM completo, y diluyéndolo en dimetil sulfóxido (DMSO) hasta alcanzar una concentración de 0,002 mg/ml. Junto con las diluciones de PM, se incluyeron controles positivos (DMSO puro), control negativo (células sin tratamiento), control solvente (DMSO al 0,19%), y un medio control (sin células). Para evaluar el efecto citotóxico del PM en células cardíacas, se realizaron ensayos utilizando cultivos expuestos. Se implementó el ensayo MTT, para evaluar la viabilidad celular. En una placa de 96 pozos, se sembraron 10000 células por pozo. Los tratamientos con las diferentes diluciones de las muestras de PM se realizaron 24 horas después de la siembra, y las células fueron expuestas durante 24 horas a dichos tratamientos. Luego de la exposición, se descartó el medio de cultivo y se añadieron 50 μ l de solución de MTT (1 mg/ml) a cada pocillo. La placa se incubó durante 2 horas a 37 °C en ausencia de luz. Posteriormente, se descartó la solución con MTT y se agregaron 100 μ l de isopropanol a cada pocillo para disolver los cristales de formazán que se formaron. Se realizó una agitación constante durante 30 minutos. Finalmente, la densidad óptica se leyó con un espectrofotómetro Multiskan-go a una longitud de onda de 570 nm. Este ensayo se realiza con el fin

de encontrar la dosis letal 50 (CL50) después de la exposición a PM, es decir, la concentración a la que la viabilidad disminuye en un 50 %. A partir de los resultados de viabilidad media versus concentración de PM, donde la viabilidad disminuyó a medida que aumentó la concentración de PM, fue posible obtener mediante análisis de regresión una CL50 de 1.44 mg/ml, este valor se consideró en este estudio como el valor de IC₅₀ para el modelo. .

Modelos de miocito ventricular

La ecuación que representa el efecto del PM sobre I_{CaL}, fue introducida en las ecuaciones matemáticas para la corriente I_{CaL} en dos modelos de miocito ventricular humano, el modelo de ten Tusscher [39] y el modelo de O'Hara [40]. La fracción de bloqueo fue incluida como un factor (1 – b_{PM}) en las ecuaciones de la corriente I_{CaL} en ambos modelos:

Corriente de Ca²⁺ del modelo de ten Tusscher modificada:

$$I_{CaL} = (1 - b_{PM})((1 - f \cdot I_{CaLp})PCa \cdot PhiCaL \cdot d \cdot (f \cdot (1 - nca) + jca \cdot fca \cdot nca) + f \cdot I_{CaLp} \cdot PCap \cdot PhiCaL \cdot d \cdot (fp \cdot (1 - nca) + jca \cdot fcap \cdot nca))$$

Corriente de Ca²⁺ del modelo de O'Hara modificada:

$$I_{CaL} = (1 - b_{PM}) \frac{g_{CaL} \cdot d \cdot f \cdot fCa \cdot 4 \cdot V \cdot F^2}{R \cdot T} \frac{(Ca_i \cdot e^{\frac{2 \cdot V \cdot F}{R \cdot T}} - 0,341 \cdot Ca_o)}{e^{\frac{2 \cdot V \cdot F}{R \cdot T}} - 1}$$

Los modelos del potencial de acción ventricular humano utilizan datos obtenidos del ventrículo correspondiente a humanos sanos. Los modelos describen con gran detalle el paso de los diferentes iones a través de canales, intercambiadores y bombas electrogénicas ubicadas en el sarcolema celular; tienen en cuenta los cambios en las concentraciones iónicas de K⁺, Na⁺ y Ca²⁺, tanto en el citoplasma como en el retículo sarcoplásmico y la variación de las concentraciones intracelulares y extracelulares de los diferentes iones, así como la dinámica de liberación de Ca²⁺ asociada con la contracción. Los modelos tanto de ten Tusscher como de O'Hara son por tanto

modelos capaces de reproducir el potencial de acción ventricular a nivel celular. La figura 6 representa el modelo de O'Hara siendo afectado por el PM en la corriente I_{CaL} .

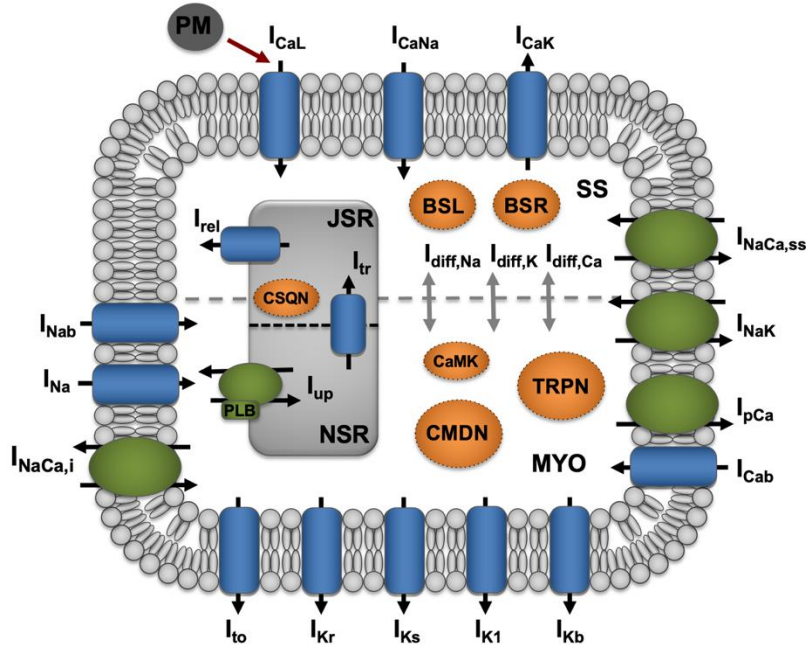


Fig 6. Representación del modelo de miocito ventricular de O'Hara, donde se muestra el efecto del PM sobre I_{CaL} .

La ecuación que permite obtener el potencial de acción (V) se deduce de la aplicación de la primera ley de Kirchoff al circuito eléctrico equivalente de la membrana celular:

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} + I_{st} = 0$$

Donde C_m es la capacitancia de membrana, I_{st} es la corriente de estimulación externa, e I_{ion} es la corriente iónica total dada por la suma de todas las corrientes que participan en la generación del potencial de acción.

Simulaciones unicelulares

Mediante el uso del software libre OpenCOR® de CellML se implementaron los modelos celulares de ten Tusscher y O'Hara, donde la ecuación del potencial de membrana se resolvió

mediante el método Forward Euler con un paso de tiempo de 0.001 ms. Se aplicó un protocolo de estimulación S1-S1, que consiste en un tren de 10 pulsos rectangulares de 2 ms de duración y -2000 pA, a una longitud de ciclo base (BCL) de 1000 ms. Las mediciones de la duración del potencial de acción al 90 % de repolarización (APD₉₀) y las corrientes iónicas se realizaron en el décimo potencial para cada concentración de PM. Se simularon cinco diferentes concentraciones de PM: 0 nM, 1.5 nM, 3 nM, 4.5 nM y 6 nM.

Posteriormente, se redujo el BCL para generar curvas de restitución eléctrica y así evaluar el efecto de PM a diferentes concentraciones sobre la propiedad de restitución del potencial de acción ventricular. Para cada modelo celular, se establecieron cinco diferentes valores para el BCL, 1000 ms, 800 ms, 500 ms, 400 ms, y 350 ms. Se calculó el APD₉₀ para finalmente generar las curvas de restitución, esta metodología se implementó para las concentraciones de PM anteriormente descritas.

Modelado y simulación 2D

Para las simulaciones 2D, se implementó el modelo celular de O'Hara [40], implementando el software MATLAB®, ya que es uno de los modelos ventriculares más completos hasta la fecha, además de apoyarse en un mayor número de datos experimentales humanos. Este modelo fue acoplado a un modelo 2D de tejido cardíaco, el cual consistió en una matriz cuadrada de 6 cm x 6 cm conformada por 192 x 192 elementos, los cuales son considerados células separadas entre sí por una resistencia (ver figura 7), con una discretización espacial de 312.5 μm. Se consideró un tejido isotrópico, donde la velocidad de conducción es la misma en las direcciones longitudinal y transversal. La propagación del potencial de acción en el modelo 2D se puede modelar mediante la siguiente ecuación de reacción-difusión:

$$K \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) V = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} + I_{st}$$

Donde K es el valor de conductividad del tejido. Para resolver numéricamente la ecuación, se aplicó e implementó en el software MATLAB® un esquema semiespectral previamente informado [49]. El paso de tiempo de integración fue de 0.01 ms. El valor de K se ajustó para obtener

una velocidad de conducción realista de 43.5 cm/s en difusión estándar y en condiciones normales (sin PM).

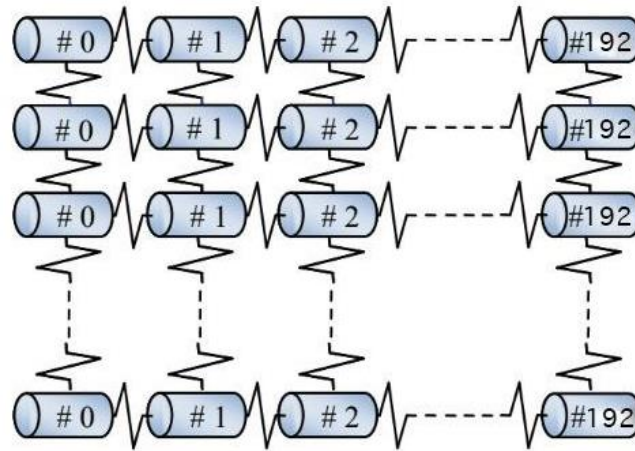


Fig 7. Representación del modelo 2D de tejido ventricular compuesto por 192 x 192 elementos.

Para evaluar la vulnerabilidad del tejido a la reentrada en el modelo 2D, se implementó un protocolo S1-S2 de campo cruzado [50], donde S1 es un estímulo plano aplicado al extremo izquierdo del tejido y S2 es un estímulo prematuro plano aplicado en la parte superior del tejido cuando el frente de onda de repolarización, generado por S1, supera la mitad del dominio. El tiempo transcurrido entre la aplicación de S1 y S2 se denomina intervalo de acoplamiento. Este protocolo genera un gradiente de excitación-refractariedad para formar ondas reentrantes. La ventana vulnerable a reentrada se considera como el período de tiempo dentro del cual es posible generar una reentrada. Este protocolo se aplicó para cada concentración de PM. La figura 8 muestra el protocolo de estimulación cruzada S1-S2 aplicado en el modelo 2D:

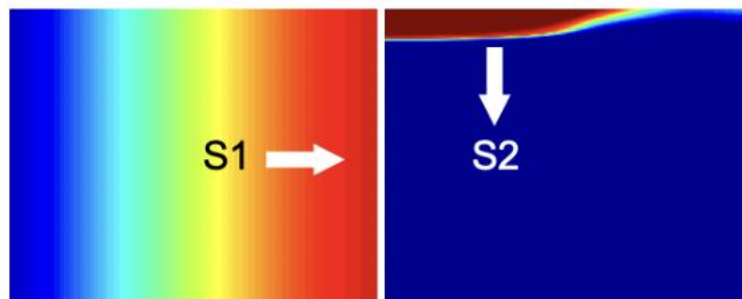


Fig 8. Protocolo de estimulación cruzada S1-S2 en el modelo 2D.

VII. RESULTADOS

Efecto del PM a escala unicelular

En este apartado, se presentan los resultados obtenidos para evaluar el efecto electrofisiológico del PM sobre cardiomiocitos ventriculares.

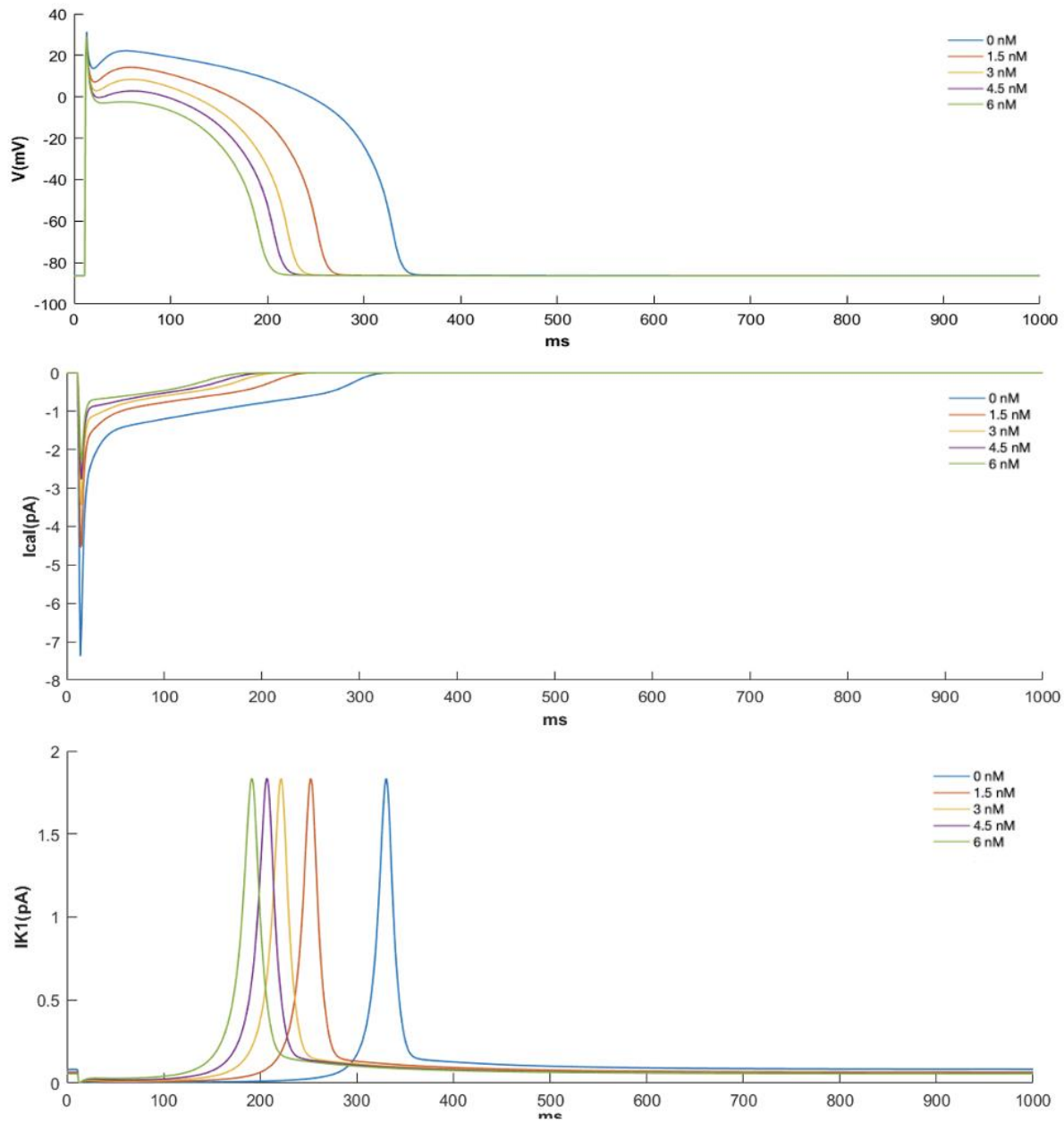


Fig 9. Potencial de acción y corrientes I_{CaL} e I_{K1} del modelo ten Tusscher, a diferentes concentraciones de PM.

La figura 9 representa el potencial de acción y las corrientes de I_{CaL} e I_{K1} del modelo de ten Tusscher a las diferentes concentraciones de PM. Bajo condiciones de control (sin PM), el pico I_{CaL} tuvo un valor de -7.37 pA y el APD_{90} de 331 ms. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de PM, se observó una regulación a la baja de I_{CaL} , generando un desplazamiento a la izquierda en el pico máximo de la corriente I_{K1} y una reducción del APD. Al aplicar la mayor concentración de PM (6 nM), el pico I_{CaL} sufrió una reducción del 68.4 %, lo que provocó un acortamiento del APD, alcanzando un valor de APD_{90} de 192 ms, indicando una disminución de 42 %. El potencial de membrana en reposo no mostró cambios significativos. Los resultados cuantitativos de las variaciones de potencial de acción y las corrientes fueron validados mediante la herramienta MATLAB y registrados en las tablas presentadas a continuación.

TABLA I. VALORES DE APD_{90} Y % DE REDUCCIÓN, A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE TEN TUSSCHER

[PM]	APD_{90} (ms)	% reducción
0	331	-
1.5 nM	253	23.6 %
3.0 nM	223	32.6 %
4.5 nM	208	37.2 %
6 nM	192	42.0 %

TABLA II. % DE REDUCCIÓN PARA I_{CaL} , A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE TEN TUSSCHER

[PM]	Pico I_{CaL} (pA)	% reducción
0	-7.37	-
1.5 nM	-4.54	38.5 %
3.0 nM	-3.45	53.3 %
4.5 nM	-2.77	62.4 %
6 nM	-2.34	68.4 %

TABLA III. % DE DESPLAZAMIENTO PARA I_{K1} , A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE TEN TUSSCHER

[PM]	Tiempo pico I_{K1} (ms)	% desplazamiento
0	331	-
1.5 nM	253	23.6 %
3.0 nM	223	32.6 %
4.5 nM	208	37.2 %
6 nM	192	42.0 %

El efecto de PM sobre la dinámica de restitución eléctrica del potencial de acción ventricular para el modelo de ten Tusscher se puede observar en la figura 10, donde se obtienen los valores de

APD₉₀ para cada concentración de PM a valores de BCL de 1000 ms, 800 ms, 500 ms, 400 ms y 350 ms. Para todas las concentraciones de PM, a medida que disminuye el BCL, es decir, a medida que aumenta la frecuencia de estimulación, la curva de restitución se vuelve cada vez más pronunciada, lo que indica que la APD se acorta. Sin embargo, este efecto se reduce a medida que aumenta la concentración de PM, donde las curvas son más planas, observándose una reducción de APD entre los valores de BCL de 1000 ms y 350 ms del 11.1 % para las condiciones de control (sin PM), y solo del 4.8 % para la concentración máxima de PM de 6 nM.

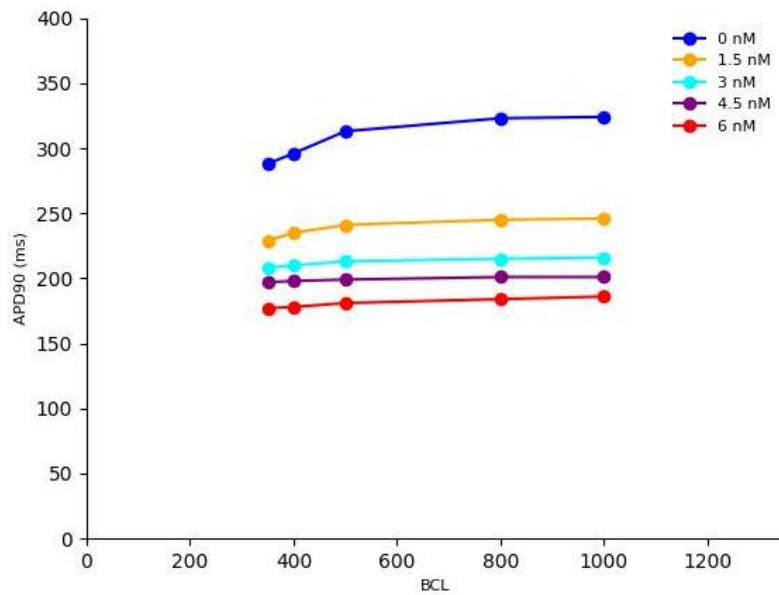


Fig 10. Curva de restitución del APD a diferentes concentraciones de PM. Modelo de ten Tusscher.

Los resultados cuantitativos de los APD₉₀ para cada concentración de PM a los diferentes valores de BCL para el modelo de ten Tusscher se registran en las tablas presentadas a continuación.

TABLA IV. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 0 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	324
800 ms	323
500 ms	313
400 ms	296
350 ms	288

TABLA V. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 1.5 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	246
800 ms	245
500 ms	241
400 ms	235
350 ms	229

TABLA VI. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 3 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	216
800 ms	215
500 ms	213
400 ms	210
350 ms	208

TABLA VII. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 4.5 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	201
800 ms	201
500 ms	199
400 ms	198
350 ms	197

TABLA VIII. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 6 nM. MODELO DE TEN TUSSCHER

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	186
800 ms	184
500 ms	181
400 ms	178
350 ms	177

La figura 11 representa el potencial de acción y las corrientes de I_{CaL} e I_{K1} del modelo de O'Hara a las diferentes concentraciones de PM. Bajo condiciones de control (sin PM), el pico I_{CaL} tuvo un valor de -1.71 pA y el APD₉₀ de 264 ms. Al igual que en el modelo de ten Tusscher, a medida que aumenta la concentración de PM, se observó una regulación a la baja de I_{CaL} , generando un desplazamiento a la izquierda en el pico máximo de la corriente I_{K1} y una reducción del APD, sin embargo, el efecto del PM sobre el acortamiento del potencial de acción fue mucho menor que el observado en dicho modelo. Al aplicar la mayor concentración de PM (6 nM), el pico I_{CaL} sufrió una

reducción del 78.6 %, lo que provocó un acortamiento del APD, alcanzando un valor de APD_{90} de 215 ms, indicando una disminución de 18.6 %. El potencial de membrana en reposo no mostró cambios significativos.

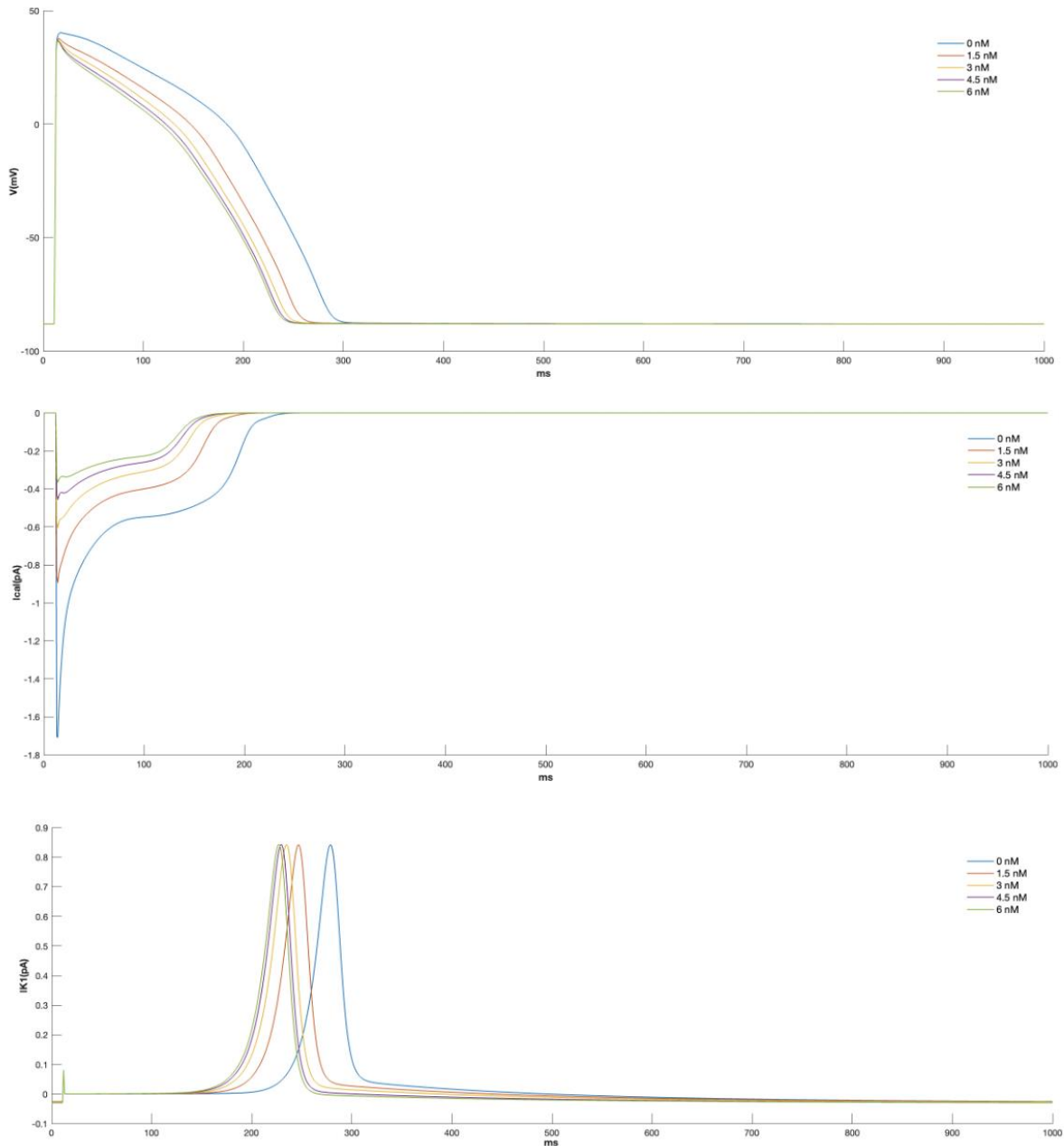


Fig 11. Potencial de acción y corrientes I_{CaL} e I_{K1} del modelo de O'Hara, a diferentes concentraciones de PM.

Los resultados cuantitativos de las variaciones de potencial de acción y las corrientes para este modelo se encuentran registrados en las tablas presentadas a continuación.

TABLA IX. VALORES DE APD₉₀ Y % DE REDUCCIÓN, A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE O'HARA

[PM]	APD ₉₀ (ms)	% reducción
0	264	-
1.5 nM	235	11.0 %
3.0 nM	223	15.5 %
4.5 nM	217	17.8 %
6 nM	215	18.6 %

TABLA X. % DE REDUCCIÓN PARA I_{CaL}, A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE O'HARA

[PM]	Pico I _{CaL} (pA)	% reducción
0	-1.71	-
1.5 nM	-0.89	47.7 %
3.0 nM	-0.61	64.6 %
4.5 nM	-0.46	73.3 %
6 nM	-0.37	78.6 %

TABLA XI. % DE DESPLAZAMIENTO PARA I_{K1}, A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. MODELO DE O'HARA

[PM]	Tiempo pico I _{K1} (ms)	% desplazamiento
0	280	-
1.5 nM	248	32 %
3.0 nM	236	44 %
4.5 nM	230	50 %
6 nM	228	52 %

El efecto de PM sobre la dinámica de restitución eléctrica del potencial de acción ventricular para el modelo de O'Hara se puede observar en la figura 12, donde se obtienen los valores de APD₉₀ para cada concentración de PM a valores de BCL de 1000 ms, 800 ms, 500 ms, 400 ms y 350 ms. Para todas las concentraciones de PM, al igual que en el modelo de ten Tusscher, a medida que disminuye el BCL, es decir, a medida que aumenta la frecuencia de estimulación, la curva de restitución se vuelve cada vez más pronunciada, lo que indica que la APD se acorta. Este efecto se reduce a medida que aumenta la concentración de PM, donde las curvas son más planas, observándose una reducción de APD entre los valores de BCL de 1000 ms y 350 ms del 16.3 % para las condiciones de control (sin PM), y solo del 14.9 % para la concentración máxima de PM de 6 nM. Sin embargo, el efecto del PM sobre el aplanamiento de la curva de restitución fue mucho menor que el observado en el modelo de ten Tusscher.

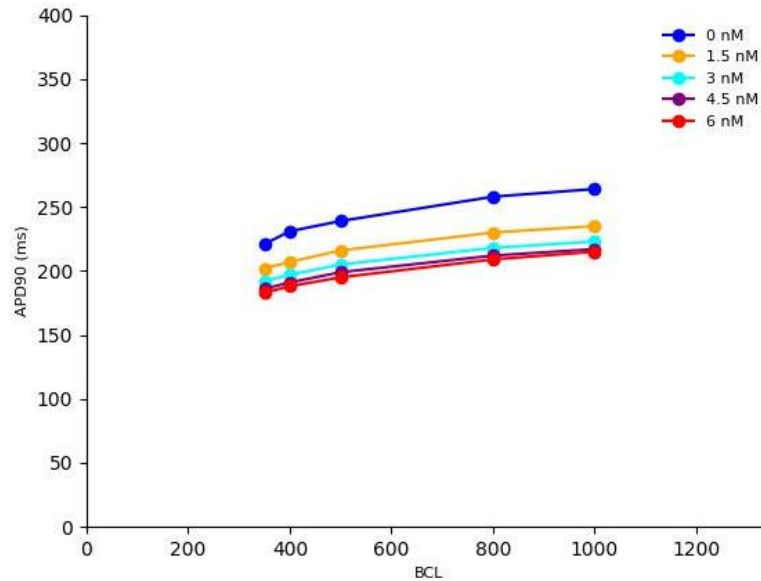


Fig 12. Curva de restitución del APD a diferentes concentraciones de PM. Modelo de O'Hara.

Los resultados cuantitativos de los APD₉₀ para cada concentración de PM a los diferentes valores de BCL para el modelo de O'Hara se registran en las tablas presentadas a continuación.

TABLA XII. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 0 nM. MODELO DE O'HARA

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	264
800 ms	258
500 ms	239
400 ms	231
350 ms	221

TABLA XIII. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 1.5 nM. MODELO DE O'HARA

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	235
800 ms	230
500 ms	216
400 ms	207
350 ms	202

TABLA XIV. VALORES DE APD₉₀ A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 3 nM. MODELO DE O'HARA

BCL	APD ₉₀ (ms)
1000 ms	223

800 ms	218
500 ms	205
400 ms	197
350 ms	192

TABLA XV. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 4.5 nM. MODELO DE O'HARA

BCL	APD_{90} (ms)
1000 ms	217
800 ms	212
500 ms	199
400 ms	191
350 ms	186

TABLA XVI. VALORES DE APD_{90} A DIFERENTES BCL PARA CONCENTRACIÓN DE PM DE 6 nM. MODELO DE O'HARA

BCL	APD_{90} (ms)
1000 ms	215
800 ms	209
500 ms	195
400 ms	188
350 ms	183

Efecto del PM a escala tisular 2D

Como se describió en la metodología, para las simulaciones 2D se aplicó un protocolo de estimulación cruzada en el modelo 2D de tejido ventricular, implementando el modelo celular de O'Hara, con el fin de generar una reentrada tipo rotor sobre el tejido cardíaco ventricular. Diversos estudios han hablado sobre el importante papel de las ondas reentrantes, especialmente del tipo rotor, como generadores de la fibrilación cardíaca. Un concepto importante al hablar de las reentradas es la ventana vulnerable como se describió en el marco teórico, la cual consiste de un periodo de tiempo dentro del cual es posible generar una reentrada.

Al aplicar el protocolo de estimulación cruzada S1-S2 al modelo 2D de tejido ventricular, no fue posible generar una reentrada a ningún intervalo de acoplamiento bajo condiciones de control (sin PM), ni a concentraciones bajas de 1.5 nM. Bajo estas condiciones, el frente de onda generado por S2 gira sobre sí mismo, pero choca con su propia cola refractaria (tejido no excitable) y se extingue porque el periodo refractario es mayor que la trayectoria de giro.

Por otro lado, cuando se aplicó PM a altas concentraciones (3 nM y 6 nM), la velocidad de conducción disminuyó levemente (42.6 cm/s), y fue posible generar reentradas dentro de una ventana vulnerable de 43 ms en ambos casos. El frente de onda que tiene un período refractario más corto, debido al acortamiento del APD y la velocidad de conducción ligeramente reducida, encuentra tejido excitable y continúa girando, generando una reentrada. La siguiente tabla presenta los intervalos de acoplamiento para los cuales se logró generar una reentrada y los valores de las ventanas vulnerables, para las concentraciones de PM aplicadas.

TABLA XVII. VENTANAS VULNERABLES A REENTRADAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PM. SE MUESTRAN LOS INTERVALOS DE ACOPLAMIENTO RESPECTIVOS.

[PM]	Rango de Intervalos de acoplamiento S1-S2 (ms)	Ventana vulnerable a reentrada (ms)
0 nM	-	0
1.5 nM	-	0
3 nM	408 - 365	43
6 nM	402 - 359	43

La figura 13 representa la secuencia de reentrada obtenida al aplicar la concentración de PM de 6 nM en un intervalo de acoplamiento (tiempo entre S1 y S2) de 400 ms.

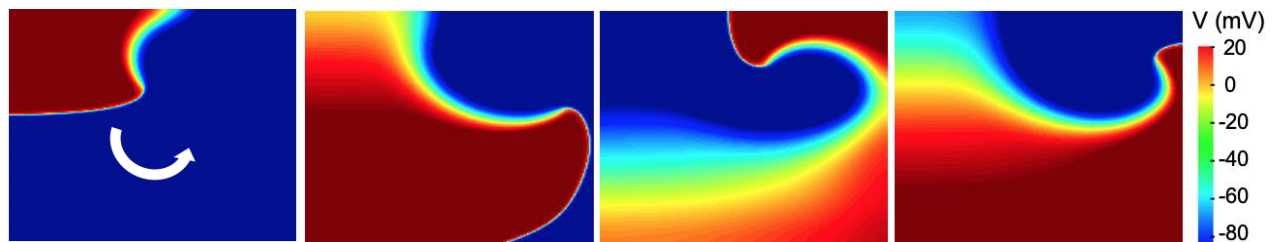


Fig 13. Secuencia de reentrada obtenida a una concentración de PM de 6 nM a un intervalo de acoplamiento de 400 ms, implementando el modelo de O'Hara.

VII. DISCUSIÓN

Estudios epidemiológicos han informado de los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud humana, como insuficiencia cardíaca, generación de arritmias cardíacas y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca [51], [52]. Los estudios experimentales también han demostrado que la exposición a contaminantes atmosféricos aumenta la probabilidad de aparición de arritmias cardíacas [48], [53]–[56], sin embargo, los mecanismos subyacentes a estos efectos son poco conocidos. Los estudios in silico facilitan el estudio de estos mecanismos ya que permiten desarrollar experimentos que no serían posibles de realizar en la realidad, accediendo a variables fisiológicas difíciles de manipular en condiciones experimentales. Los modelos matemáticos desarrollados de los efectos de PM en las corrientes iónicas y el potencial de acción proporcionan una plataforma digital adecuada para evaluar la arritmogenicidad de los contaminantes.

En este trabajo se estudió la asociación entre el aumento del contaminante atmosférico PM y la incidencia en la generación de condiciones proarrítmicas, tanto a nivel electrofisiológico, como a nivel tisular. Para esto se realizaron estudios a diferentes concentraciones de PM, los cuales fueron valores cercanos al valor obtenido en estudios realizados previamente por el grupo de investigación, de la dosis letal 50 sobre cultivos de cardiomiocitos ventriculares expuestos a diferentes concentraciones de PM extraído de filtros de la zona centro de Medellín. Dicho valor fue usado para obtener una ecuación matemática del efecto dependiente de concentración del PM sobre la corriente de Ca^{2+} , en dos modelos de célula de ventrículo humano, con el fin de evaluar el efecto del PM sobre las características electrofisiológicas ventriculares a nivel celular. Posteriormente, acoplado uno de estos modelos a un modelo 2D de tejido ventricular, se pudo estudiar el efecto sobre la vulnerabilidad a reentrada del PM.

En general, los resultados de este trabajo, mostraron un efecto proarrítmico del PM dependiente de la concentración. A medida que aumenta la concentración de PM se observa un mayor bloqueo de la corriente I_{CaL} , generando reducciones del APD y de la velocidad de conducción, aplanando la curva de restitución eléctrica y favoreciendo el inicio de episodios arrítmicos al aumentar la vulnerabilidad de los tejidos a las reentradas.

Los resultados obtenidos a nivel celular están de acuerdo con un estudio experimental *in vitro*, donde se observa un bloqueo de la corriente I_{CaL} en una fracción mayor a medida que aumenta la concentración de PM, dando como resultado un acortamiento del potencial de acción [48]. Otro estudio en el miocardio ventricular de ratas sugiere que la administración de PM reduce la contractilidad miocárdica al reducir el flujo de entrada de Ca^{+} del sarcolema, entre otros efectos adversos [57]. En las neuronas se ha observado que el PM puede alterar las propiedades bioeléctricas al bloquear las corrientes de Ca^{+} activadas por alto voltaje, particularmente las de tipo L [58]. Con base en la revisión bibliográfica realizada, no existen estudios *in silico* del efecto de PM en el tejido ventricular humano desarrollados por otros grupos de investigación.

El aplanamiento de la curva de restitución del APD a medida que aumenta la concentración de PM, indica que la APD sufre cada vez menos cambios a medida que disminuye el BCL. Esto sugiere una pérdida de sensibilidad del potencial de acción a los cambios en la frecuencia de estimulación, lo que sugiere que una alta concentración de PM facilita la estimulación por estímulos prematuros. Se ha demostrado que la restitución del APD y la velocidad de conducción son factores dominantes que regulan la inestabilidad dinámica y, por lo tanto, juegan un papel importante en la predisposición a las taquicardias [59].

La reducción del APD también puede reducir significativamente el límite teórico de la longitud del camino requerido para el desarrollo o mantenimiento de reentradas, las cuales inician y mantienen las arritmias cardíacas [60], [61]. La disminución del APD y del período refractario en el tejido cardíaco humano es la causa más probable del pequeño número de reentradas subyacentes a las arritmias cardíacas [62].

Los estudios *in silico* pueden contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos por los cuales los contaminantes del aire, como el PM, tienen efectos nocivos para la salud en el tejido cardíaco, promoviendo enfermedades cardíacas como las arritmias.

Limitaciones

No obstante, es importante mencionar que el presente estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas.

Los modelos 2D no representan con exactitud el sistema real, ya que el tejido cardíaco presenta anisotropía y heterogeneidades electrofisiológicas y estructurales, las cuales no fueron tenidas en cuenta en este estudio, adicionalmente, el modelo sólo representa un trozo de tejido cardíaco, futuros estudios deben incorporar modelos 3D de los ventrículos y las heterogeneidades antes mencionadas con el fin de evaluar el efecto del PM en la generación de episodios arrítmicos en modelos altamente realistas.

El valor implementado de IC_{50} en la ecuación del efecto del PM sobre la corriente I_{CaL} se asumió de estudios experimentales en cultivos in vitro cardíacos, sin embargo, se desconoce si estas altas concentraciones de PM alcanzan a penetrar el tejido cardíaco a corto plazo, futuros estudios deben procurar el uso de datos experimentales de estudios in vivo en animales expuestos a aire con diferentes concentraciones de PM.

Otra limitación fue el tiempo necesario para ejecutar cada simulación. Dado el nivel de complejidad del modelo ventricular, el tamaño del tejido 2D y la discretización espacial y temporal, lo cual requiere de computación de altas prestaciones. Esta situación resultó en dificultades para llevar a cabo un número mayor de simulaciones dentro del marco temporal previsto para este proyecto, por lo que no fue posible la realización de todo el rango de concentraciones de PM implementadas a nivel celular, ni de un estudio implementando ambos modelos celulares, por lo que se seleccionó el modelo de O'Hara al ser el modelo más actualizado y completo de ambos.

A pesar de las limitaciones mencionadas, los resultados de las simulaciones son una contribución significativa para comprender el posible efecto proarrítmico del PM en el tejido cardíaco y su relación con la predisposición a la fibrilación ventricular. Futuras investigaciones deberán abordar y solventar estas limitaciones para obtener una visión más completa y detallada de los efectos del PM en el corazón.

VIII. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio in silico muestran que el contaminante atmosférico PM, debido a su efecto de bloqueo sobre la corriente de calcio, provoca reducciones en la duración del potencial de acción y la velocidad de conducción, y aplanamiento de la curva de restitución eléctrica; un efecto dependiente de la concentración. En consecuencia, a altas concentraciones del contaminante, aumenta la vulnerabilidad del tejido ventricular a reentradas, lo que favorece la iniciación de mecanismos reentrantes tipo rotor en un trozo de tejido ventricular, mostrando un efecto proarrítmico dependiente de la concentración.

Este estudio contribuye a un mejor entendimiento de los efectos del PM presente en el aire de Medellín, sobre el tejido cardíaco ventricular, mostrando la relevancia de considerar el PM como un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedades cardíacas en la ciudad. Estas conclusiones proporcionan una base sólida para futuras investigaciones en esta área.

IX. PRODUCTOS

El presente trabajo ha dado lugar al siguiente producto:

Producto: trabajo aceptado para presentar en evento científico internacional con memorias publicadas en revista “SN Computer Science” indexada en scopus con cuartil Q2 (ISSN 2662995X, 26618907)

Autores: Angela M. Gómez, Robison Buitrago-Sierra, Isabel C. Ortiz-Trujillo, Juan P. Ugarte and Catalina Tobón.

Título: In-silico study of the effect of particulate matter from Medellín on cells and virtual ventricular tissue.

Congreso: Workshop on Engineering Applications 2023. Nov 1-3, 2023 - Cartagena, Colombia

REFERENCIAS

- [1] L. Bai, J. Wang, X. Ma, and H. Lu, “Air Pollution Forecasts: An Overview,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 15, no. 4, p. 780, Apr. 2018, doi: 10.3390/ijerph15040780.
- [2] WHO, “Lead poisoning and health,” 2016.
- [3] WHO, “Cardiovascular diseases,” Aug. 2021.
- [4] C. J. L. Murray *et al.*, “Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019,” *Lancet*, vol. 396, no. 10258, pp. 1223–1249, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- [5] K. Vohra, A. Vodonos, J. Schwartz, E. A. Marais, M. P. Sulprizio, and L. J. Mickley, “Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion: Results from GEOS-Chem,” *Environ. Res.*, vol. 195, p. 110754, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.envres.2021.110754.
- [6] K. H. Kim, E. Kabir, and S. Kabir, “A review on the human health impact of airborne particulate matter,” *Environ. Int.*, vol. 74, pp. 136–143, 2015, doi: 10.1016/j.envint.2014.10.005.
- [7] A. Santovito, C. Gendusa, P. Cervella, and D. Traversi, “In vitro genomic damage induced by urban fine particulate matter on human lymphocytes,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–7, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-65785-5.
- [8] United States Environmental Protection Agency, “Air Quality Planning and Standards,” 2015. <https://www3.epa.gov/airquality/>
- [9] EPA-United States Environmental Protection Agency, “Applying or Implementing Particulate Matter (PM) Standards,” 2017.
- [10] World Bank, *The Global Health Cost of PM_{2.5} Air Pollution: A Case for Action Beyond 2021*. Washington: The World Bank, 2022. doi: 10.1596/978-1-4648-1816-5.
- [11] World Bank Group and Institute for Health Metrics and Evaluation, *The Cost of Air Pollution*. Washington: The World Bank, 2016. [Online]. Available: <http://hdl.handle.net/10986/25013>
- [12] “Ley N° 1753.” Diario Oficial Congreso de la República de Colombia, Bogotá, 2015.
- [13] O. Ramírez, “Identificación de problemáticas ambientales en Colombia a partir de la percepción social de estudiantes universitarios localizados en diferentes zonas del país,” *Rev. Int. Contam. Ambient.*, vol. 31, no. 3, pp. 293–310, 2015.
- [14] Gobierno Nacional de Colombia, “Plan Nacional de Desarrollo 2018-2022 Pacto por Colombia, Pacto por la Equidad,” 2018. [Online]. Available: <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Prensa/Resumen-PND2018-2022-final.pdf>
- [15] World Health Organization, “Air pollution,” 2018. https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1
- [16] Bedoya J.; Martínez E., “Calidad del aire en el Valle de Aburrá Antioquía Colombia,” *DYNA*, vol. 76, no. 158, pp. 7–15, 2009.
- [17] J. D. Martínez-Angel, “Movilidad motorizada, impacto ambiental, alternativas y perspectivas futuras: consideraciones para el Área Metropolitana del Valle de Aburrá,” *Rev. Salud Pública*, vol. 20, no. 1, pp. 126–131, 2018, doi: 10.15446/rsap.v20n1.57038.

- [18] Medellín como vamos, “Informe de Calidad de Vida de Medellín,” Medellín, 2017.
- [19] Instituto Nacional de Salud, “Carga de enfermedad ambiental en Colombia,” 2018.
- [20] H. Kim *et al.*, “Cardiovascular Effects of Long-Term Exposure to Air Pollution: A Population-Based Study With 900 845 Person-Years of Follow-up,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 6, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.007170.
- [21] R. D. Brook *et al.*, “Air pollution and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 109, no. 21, pp. 2655–2671, 2004. doi: 10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8.
- [22] M. R. Miller *et al.*, “Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease,” *ACS Nano*, vol. 11, no. 5, pp. 4542–4552, May 2017, doi: 10.1021/ACSNANO.6B08551/ASSET/IMAGES/LARGE/NN-2016-08551K_0006.JPEG.
- [23] C. A. Pope III, “Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution,” *JAMA*, vol. 287, no. 9, p. 1132, Mar. 2002, doi: 10.1001/jama.287.9.1132.
- [24] R. D. Brook *et al.*, “Air Pollution and Cardiovascular Disease,” *Circulation*, vol. 109, no. 21, pp. 2655–2671, Jun. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8.
- [25] R. B. Hamanaka and G. M. Mutlu, “Particulate Matter Air Pollution: Effects on the Cardiovascular System,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 9, Nov. 2018, doi: 10.3389/fendo.2018.00680.
- [26] Z. An, Y. Jin, J. Li, W. Li, and W. Wu, “Impact of Particulate Air Pollution on Cardiovascular Health,” *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 18, no. 3, p. 15, Mar. 2018, doi: 10.1007/s11882-018-0768-8.
- [27] J. Heijman, I. Schirmer, and D. Dobrev, “The multiple proarrhythmic roles of cardiac calcium-handling abnormalities: triggered activity, conduction abnormalities, beat-to-beat variability, and adverse remodelling,” *Europace*, vol. 18, no. 10, pp. 1452–1454, Oct. 2016, doi: 10.1093/europace/euv417.
- [28] J. E. Hall and M. E. Hall, *Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica*, 14th ed. 2021.
- [29] R. Jurcut, K. Haugaa, and A. La Gerche, “The Right Ventricle: From Bench to Bedside,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, pp. 1–3, 2018, doi: 10.1155/2018/2868437.
- [30] V. Mahadevan, “Anatomy of the heart,” *Surg.*, vol. 22, no. 6, pp. 121–123, Jun. 2004, doi: 10.1383/surg.22.6.121.38109.
- [31] D. Catalina Tobón Zuluaga and F. Javier Sáiz Rodríguez Fernando Hornero Sos, “UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR,” 2010.
- [32] M. E. L. Hardy, E. Pervolaraki, O. Bernus, and E. White, “Dynamic Action Potential Restitution Contributes to Mechanical Restitution in Right Ventricular Myocytes From Pulmonary Hypertensive Rats,” *Front. Physiol.*, vol. 9, Mar. 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00205.
- [33] L. Dang, “An investigation into therapies for atrial arrhythmias using a biophysical model of the human atria,” École Polytechnique federal de Lausanne, 2005.
- [34] A. Bui and J. Waks, “Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction,” *J. Innov. Card. Rhythm Manag.*, vol. 9, no. 2, pp. 3035–3049, Jan. 2018, doi:

- 10.19102/icrm.2018.090201.
- [35] M. A. Allesie, F. I. M. Bonke, and F. J. G. Schopman, “Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The ‘leading circle’ concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle,” *Circ. Res.*, vol. 41, no. 1, pp. 9–18, 1977, doi: 10.1161/01.RES.41.1.9.
- [36] R. a Gray *et al.*, “Mechanisms of cardiac fibrillation.,” *Science*, vol. 270, no. 5239, pp. 1222–1223; author reply 1224–1225, 1995, doi: 10.1126/science.270.5239.1222.
- [37] S. V. Pandit and J. Jalife, “Rotors and the Dynamics of Cardiac Fibrillation,” *Circ. Res.*, vol. 112, no. 5, pp. 849–862, Mar. 2013, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300158.
- [38] C. F. Starmer, V. N. Biktashev, D. N. Romashko, M. R. Stepanov, O. N. Makarova, and V. I. Krinsky, “Vulnerability in an Excitable Medium: Analytical and Numerical Studies of Initiating Unidirectional Propagation,” *Biophys. J.*, vol. 65, no. 5, pp. 1775–1787, Nov. 1993, doi: 10.1016/S0006-3495(93)81233-5.
- [39] K. H. ten Tusscher, D. Noble, P. . Noble, and A. . Panfilov, “A model for human ventricular tissue.,” *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 286, no. 4, pp. H1573–H1589, 2004.
- [40] T. O’Hara, L. Virág, A. Varró, and Y. Rudy, “Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 7, no. 5, p. e1002061, May 2011, doi: 10.1371/journal.pcbi.1002061.
- [41] X. Zhou *et al.*, “In Vivo and In Silico Investigation Into Mechanisms of Frequency Dependence of Repolarization Alternans in Human Ventricular Cardiomyocytes,” *Circ. Res.*, vol. 118, no. 2, pp. 266–278, Jan. 2016, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307836.
- [42] S. A. Niederer, J. Lumens, and N. A. Trayanova, “Computational models in cardiology,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 16, no. 2, pp. 100–111, Feb. 2019, doi: 10.1038/s41569-018-0104-y.
- [43] A. R. Nayak, T. K. Shajahan, A. V Panfilov, and R. Pandit, “Spiral-Wave Dynamics in a Mathematical Model of Human Ventricular Tissue with Myocytes and Fibroblasts,” *PLoS One*, vol. 8, no. 9, p. e72950, Sep. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072950.
- [44] I. Kotadia *et al.*, “Anisotropic Cardiac Conduction,” *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.*, vol. 9, no. 4, pp. 202–210, Dec. 2020, doi: 10.15420/aer.2020.04.
- [45] N. Unger *et al.*, “Attribution of climate forcing to economic sectors,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 107, no. 8, pp. 3382–3387, Feb. 2010, doi: 10.1073/pnas.0906548107.
- [46] K. A. Miller *et al.*, “Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Cardiovascular Events in Women,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 5, pp. 447–458, 2007, doi: 10.1056/NEJMoa054409.
- [47] R. D. Brook *et al.*, “Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease,” *Circulation*, vol. 121, no. 21, pp. 2331–2378, Jun. 2010, doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d8e1.
- [48] J. Bernal, J. Lee, L. L. Cribbs, and E. Perez-reyes, “Full Reversal of Pb⁺⁺ Block of L-Type Ca⁺⁺ Channels Requires Treatment with Heavy Metal Antidotes,” *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 282, no. 1, pp. 172–180, 1997.
- [49] J. P. Ugarte, C. Tobón, A. M. Lopes, and J. A. T. Machado, “Atrial Rotor Dynamics Under Complex Fractional Order Diffusion,” *Front. Physiol.*, vol. 9, Jul. 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00975.
- [50] A. Greisas and S. Zlochiver, “Modulation of Spiral-Wave Dynamics and Spontaneous Activity in a Fibroblast/Myocyte Heterocellular Tissue—A Computational Study,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*,

- vol. 59, no. 5, pp. 1398–1407, May 2012, doi: 10.1109/TBME.2012.2188291.
- [51] M. A. Ansari, Z. H. Maayah, S. A. Bakheet, A. O. El-Kadi, and H. Korashy, “The role of aryl hydrocarbon receptor signaling pathway in cardiotoxicity of acute lead intoxication in vivo and in vitro rat model,” *Toxicology*, vol. 306, pp. 40–49, 2013.
- [52] X. Qin *et al.*, “Gender-specific differences of interaction between obesity and air pollution on stroke and cardiovascular diseases in Chinese adults from a high pollution range area : A large population based cross sectional study,” *Sci. Total Environ.*, vol. 529, pp. 243–248, 2015, doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.05.041.
- [53] M. S. Link *et al.*, “Acute Exposure to Air Pollution Triggers Atrial Fibrillation,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 9, pp. 816–825, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.043.
- [54] P. H. England, “The Effects of Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution on Cardiovascular Morbidity: Mechanistic Evidence,” London, 2018.
- [55] A. Peters, D. W. Dockery, J. E. Muller, and M. A. Mittleman, “Increased Particulate Air Pollution and the Triggering of Myocardial Infarction,” *Circulation*, vol. 103, no. 23, pp. 2810–2815, 2001, doi: 10.1161/01.CIR.103.23.2810.
- [56] G. D. Thurston *et al.*, “Ambient particulate matter air pollution exposure and mortality in the NIH-AARP diet and health cohort,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 124, no. 4, pp. 484–490, 2016, doi: 10.1289/ehp.1509676.
- [57] D. V. Vassallo, E. C. Lebarch, C. M. Moreira, G. A. Wiggers, and I. Stefanon, “Lead reduces tension development and the myosin ATPase activity of the rat right ventricular myocardium,” *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 41, no. 9, pp. 789–795, 2008, doi: 10.1590/S0100-879X2008000900008.
- [58] Z. Parvin, J. Mahyar, F. Seyed Mohamamd, and M. Fereshteh, “The effect of lead (Pb²⁺) on electrophysiological properties of calcium currents in F77 neuron in *Helix aspersa*,” *Physiol Pharmacol*, vol. 4, no. 2, pp. 145–160, 2000.
- [59] F. Xie, Z. Qu, A. Garfinkel, and J. N. Weiss, “Electrical refractory period restitution and spiral wave reentry in simulated cardiac tissue,” *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, vol. 283, no. 1, pp. H448–H460, 2002.
- [60] C. Antzelevitch and A. Burashnikov, “Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia,” *Card. Electrophysiol. Clin.*, vol. 3, no. 1, pp. 23–45, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.ccep.2010.10.012.
- [61] S. Nattel, “New ideas about atrial fibrillation 50 years on,” *Nature*, vol. 415, no. 6868, pp. 219–226, 2002, doi: 10.1038/415219a.
- [62] K. H. W. J. Ten Tusscher *et al.*, “Organization of ventricular fibrillation in the human heart: experiments and models,” *Exp. Physiol.*, vol. 94, no. 5, pp. 553–562, 2009, doi: 10.1113/expphysiol.2008.044065.