



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

Mecanismos de adaptación del intervalo QT del electrocardiograma durante prueba de esfuerzo y su relación con el riesgo de arritmias

Mechanisms of adaptation of the QT interval of the electrocardiogram during stress test and its relationship with the risk of arrhythmias

*Autor/es*

Rubén Cebollada Sampedro

*Director/es*

Esther Pueyo Paules  
Konstantinos Mountris

Escuela de Ingeniería y Arquitectura, Universidad de Zaragoza

2021

## Resumen

En este proyecto se realiza una caracterización de la adaptación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y de la duración del potencial de acción celular y tisular (APD) ante cambios en el ritmo cardíaco. Sobre la base de dicha caracterización, se investigan los mecanismos que subyacen a dicho fenómeno.

En estudios previos se ha analizado la adaptación de la repolarización ventricular o vuelta al estado de reposo de los ventrículos (cavidades inferiores del corazón) tras un cambio brusco de tipo escalón en el ritmo cardíaco. Como estos cambios bruscos son complejos de analizar, recientemente se han desarrollado técnicas para evaluar la respuesta ventricular ante un incremento gradual del ritmo cardíaco con un patrón similar a una rampa. Sin embargo, los mecanismos que explican la adaptación de la repolarización ventricular a este tipo de cambios es todavía desconocida. En este trabajo se analiza la contribución de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica en esta adaptación, ya que los cambios de tipo rampa en el ritmo cardíaco, como los ocurridos durante prueba de esfuerzo, se asocian con un incremento en la actividad simpática del sistema nervioso autónomo y, por ende, en la estimulación  $\beta$ -adrenérgica. En el trabajo se ha determinado el patrón de este tipo de estimulación que explica de manera óptima la respuesta del intervalo QT ante cambios en el ritmo cardíaco.

Para llevar a cabo el trabajo, se ha realizado una investigación *in silico* sobre cardiomiocitos ventriculares humanos utilizando ecuaciones diferenciales para describir la actividad eléctrica celular así como la modulación de esta por parte de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Se ha aplicado sobre los modelos celulares un tren de estímulos que reproducen los cambios en el ritmo cardíaco observados en pacientes sometidos a prueba de esfuerzo. Además, se han simulado diversos patrones en el nivel de estimulación  $\beta$ -adrenérgica asociados con el desarrollo de la prueba. Sobre la serie temporal de APD, se han aplicado técnicas de procesamiento de señal para caracterizar los tiempos de adaptación del APD en respuesta a cambios en el ritmo cardíaco, tanto durante la fase de esfuerzo como durante la fase de recuperación. Utilizando los modelos celulares construidos, que acoplan descripciones matemáticas de la electrofisiología ventricular y de su modulación autonómica, se ha determinado cómo el patrón de estimulación  $\beta$ -adrenérgica contribuye a explicar el tiempo de adaptación del potencial de acción celular ante cambios en el ritmo cardíaco.

A continuación se han desarrollado modelos de tejido ventricular utilizando ecuaciones en derivadas parciales que permiten representar la propagación del impulso eléctrico de unas células a otras. Se han realizado simulaciones computacionales basadas en dichos tejidos, sobre las que se han aplicado los mismos protocolos de estimulación descritos a nivel celular con el objetivo de reproducir la respuesta ventricular del tejido durante la prueba de esfuerzo. A partir de los potenciales calculados a lo largo del tejido simulado se han calculado señales ECG simuladas, que se han delineado para determinar el intervalo QT. Las series temporales de QT obtenidas se han comparado con las registradas en pacientes, lo que

ha permitido validar los modelos desarrollados. A partir de las series simuladas, se ha evaluado el tiempo de adaptación del intervalo QT utilizando técnicas de procesado de señal y se ha establecido que los mecanismos subyacentes a dicho tiempo de adaptación se mantienen como los determinados a nivel celular, con contribuciones adicionales características de la propagación en el tejido.

## Abstract

This project characterizes the adaptation of the QT interval of the electrocardiogram (ECG) and of the cell and tissue action potential duration (APD) to changes in heart rate. Based on this characterization, the mechanisms underlying this phenomenon are investigated.

Previous studies have analyzed the adaptation of ventricular repolarization, i.e. the return of the ventricles (lower chambers of the heart) to their resting state, following an abrupt step-like change in heart rate. As these abrupt changes are complex to analyze, novel techniques have recently been developed to assess the ventricular response to a gradual increase in heart rate similar to a ramp-like pattern. However, the mechanisms that explain the adaptation of ventricular repolarization to such changes are still unknown. This study analyzes the contribution of  $\beta$ -adrenergic stimulation to this adaptation, since ramp-like changes in heart rate, as seen during exercise testing, are associated with an increase in the sympathetic activity of the autonomic nervous system and, thus, in  $\beta$ -adrenergic stimulation. This work has determined the pattern of this type of stimulation that best explains the response of the QT interval to changes in heart rate.

To carry out the work, an *in silico* investigation on human ventricular cardiomyocytes has been performed using differential equations to describe cellular electrical activity and its modulation by the sympathetic branch of the autonomic nervous system. A train of stimuli has been applied to the cellular models to reproduce the changes in heart rate observed in patients undergoing stress testing. In addition, various patterns in the level of  $\beta$ -adrenergic stimulation associated with the development of the test have been simulated. Signal processing techniques have been applied over the APD time series to characterize the APD adaptation times in response to changes in heart rate, both during the stress phase and during the recovery phase. Using the constructed cellular models, which couple mathematical descriptions of ventricular electrophysiology and its autonomic modulation, research has been conducted to determine how the pattern of  $\beta$ -adrenergic stimulation helps to explain the adaptation time of the cellular action potential to changes in heart rate.

Subsequently, models of ventricular tissue have been developed using partial differential equations to represent the propagation of the electrical impulse from cell to cell. Computational simulations based on these modeled tissues have been performed, with the same stimulation protocols described at the cellular level being applied to assess the ventricular response of the tissue during the stress test. From the potentials calculated along the simulated tissue, simulated ECG signals have been calculated and delineated to determine the QT interval. The obtained QT time series have been compared with those recorded in patients, allowing validation of the developed models. From the simulated time series, the adaptation time of the QT interval has been evaluated using signal processing techniques. It has been established that the mechanisms underlying the adaptation time remain as determined at the cellular level, with additional contributions characteristic of tissue propagation.

# Índice

1. Introducción .....	6
1.1. Motivación .....	6
1.2. Fisiología del corazón .....	6
1.3. Actividad eléctrica del corazón .....	8
1.4. Modulación autonómica de la función cardíaca .....	11
1.5. Electrocardiograma .....	11
1.6. Objetivos y tareas.....	12
1.7. Contenido de la memoria.....	13
2. Materiales y métodos .....	14
2.1. Obtención de las series temporales de los intervalos RR y QT de pacientes.....	14
2.2. Modelo de células ventriculares .....	14
2.3. Modelo de tejido ventricular .....	16
2.4. Métodos de resolución numérica .....	17
2.5. Cálculo de electrocardiogramas a partir del tejido ventricular simulado.....	18
2.6. Modelos de regresión para el ajuste de los datos de QT/RR y APD/RR.....	19
2.7. Estimación del tiempo de adaptación de APD y QT a cambios en RR .....	20
2.8. Aplicación de patrones tiempo-variantes de estimulación $\beta$ -adrenérgica .....	22
3. Resultados .....	24
3.1. Determinación del modelo de regresión óptimo y tiempo de adaptación del intervalo QT a cambios en el ritmo cardíaco .....	24
3.2. Adaptación del potencial de acción celular a cambios en el ritmo cardíaco .....	25
3.3. Adaptación del potencial de acción tisular y del intervalo QT del ECG a cambios en el ritmo cardíaco .....	27
4. Discusión .....	29
4.1. Limitaciones del estudio.....	29
5. Conclusiones.....	30
Referencias.....	31
Anexos.....	35
Anexo A. Script Software ELECTRA.....	35
Anexo B. Respuesta celular (APD) para los distintos tipos celulares para la misma prueba de esfuerzo.....	38

# 1. Introducción

## 1.1. Motivación

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en todo el mundo. Una proporción relevante de estos fallecimientos se relacionan con disfunciones eléctricas en el corazón que dan lugar a la generación de arritmias. De entre los distintos tipos de arritmias, la fibrilación ventricular supone una alteración del ritmo cardíaco extremadamente grave en la cual las cavidades inferiores del corazón (ventrículos) presentan una actividad rápida y caótica, por lo que la contracción y eyección de la sangre al resto del organismo resulta inefectiva. Si no se actúa de manera inmediata, esta situación puede desembocar en la muerte súbita cardíaca (MSC).

A lo largo de los años se han propuesto en la literatura distintos métodos para identificar individuos con un alto riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas y eventualmente MSC [1-8]. Cabe destacar, en particular, los basados en el análisis de la repolarización ventricular a través de una señal no invasiva y de uso generalizado en la clínica como es el electrocardiograma (ECG) [9]. Entre estos métodos, se ha propuesto la adaptación del intervalo QT del ECG a cambios en el ritmo cardíaco como un marcador con alto potencial para la estratificación del riesgo arrítmico [10,11]. Normalmente la adaptación se evalúa en respuesta a cambios abruptos, de tipo escalón, en el ritmo cardíaco. Sin embargo, estudios recientes han desarrollado técnicas para la evaluación en respuesta a cambios de ritmo cardíaco graduales, en forma de rampa, como los que se observan durante la prueba de esfuerzo [12]. Siendo que la prueba de esfuerzo representa una forma más fácilmente realizable de generar cambios en el ritmo cardíaco sin ningún riesgo asociado, se considera que estos desarrollos suponen una gran ventaja. Queda, en cualquier caso, por establecer cuáles son los mecanismos que subyacen al fenómeno de adaptación del intervalo QT en una situación como la prueba de esfuerzo, lo que podría ayudar a explicar la relación entre el tiempo de adaptación y el nivel de riesgo arrítmico.

## 1.2. Fisiología del corazón

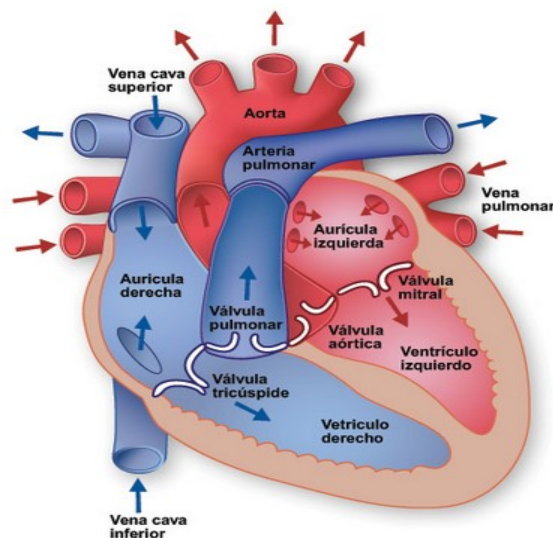
El corazón es el órgano principal del sistema circulatorio, que se encarga de bombear la sangre a todos los rincones del organismo. El corazón está contenido dentro del pericardio, que impide que se desplace de su posición y le permite tener libertad para contraerse. El corazón está compuesto por distintas capas. Comenzando de exterior a interior se encuentra el epicardio, el cual está compuesto de mesotelio y tejido conectivo delgado, que confiere textura lisa y resbaladiza a la superficie externa. Seguidamente, se encuentra el miocardio o capa muscular intermedia, que consta de haces entrelazados de fibras musculares cardíacas y su función principal es la de aportar al corazón la capacidad de contraerse. A su vez, dentro del miocardio suelen distinguirse tres capas: subepicardio, miocardio medio y subendocardio. Por último, la capa más interna se llama endocardio y su cometido es el de revestir las distintas

cavidades del corazón, cubrir las válvulas y se extiende con la membrana de revestimiento, o endotelio, de los grandes vasos sanguíneos [13].

El corazón está formado por 4 cavidades: dos superiores denominadas aurículas y dos inferiores denominadas ventrículos. Las aurículas son las encargadas de recibir la sangre por medio de venas y los ventrículos de expulsarlas del corazón con la presión necesaria a través de arterias. Tanto en lado izquierdo como en el lado derecho del corazón, el ventrículo y la aurícula se encuentran separados por una válvula, la cual permite que la sangre no vuelva desde los ventrículos a las aurículas.

El sistema circulatorio completo está formado por la circulación menor, o pulmonar, y la circulación mayor, que envía la sangre al resto del organismo. La sangre llega al corazón por la aurícula derecha a través de las venas cavas inferior y superior, después de haber recorrido todo el cuerpo y con escasez de oxígeno. Después, pasa al ventrículo derecho por medio de la válvula tricúspide, desde donde es bombeada a los pulmones a través de la arteria pulmonar. En los pulmones, se produce el intercambio de gases y se carga de oxígeno, volviendo al corazón a través de las cuatro venas pulmonares, depositándose en la aurícula izquierda. Por medio de la válvula mitral, la sangre pasa al ventrículo izquierdo. Dicho ventrículo se encarga de expulsar la sangre a gran presión al resto del organismo, a través de la aorta.

Desde el punto de vista mecánico, el corazón tiene dos movimientos: sístole y diástole. Durante la sístole auricular, se contraen las aurículas y la sangre pasa a los ventrículos, que se encuentran inicialmente vacíos. Del mismo modo, durante la sístole ventricular, los ventrículos se contraen y expulsan la sangre hacia el organismo a través de las arterias pulmonar y aorta. Las válvulas tricúspide y mitral se encargan de evitar el reflujo una vez que la sangre ha pasado a los ventrículos. Por otra parte, la válvula pulmonar y la válvula aórtica evitan el reflujo una vez que la sangre ha sido eyectada hacia las arterias, ver Figura 1.



**Figura 1: Estructura del corazón:** corte transversal donde se muestran las distintas partes del corazón así como el flujo de sangre que recorre cada parte. Adaptado de [13].

A nivel celular, el corazón está formado por distintos tipos de células, entre los que destacan los cardiomiocitos. Aunque los cardiomiocitos no sean el tipo celular más abundantes, pues representan aproximadamente un 30% del total de células, ocupan gran parte del volumen tisular. Los cardiomiocitos pueden dividirse en dos clases: cardiomiocitos auriculares y ventriculares, que se encargan principalmente de la contracción muscular; cardiomiocitos del sistema de conducción y excitación, compuestos por las fibras de Purkinje y células nodales del haz de His y los nodos sinoauricular y auriculoventricular respectivamente, cuya función principal es la de transmitir y generar el potencial de acción. Otras células cardíacas son los fibroblastos, las células endoteliales que forman el endocardio, las válvulas cardíacas y los conductos sanguíneos y, además, células del músculo liso que contribuyen al sistema vascular de entrada y salida del corazón y a las arterias coronarias.

El miocardio o músculo cardíaco está formado por fibras musculares estriadas, que son más cortas que las fibras del músculo esquelético. Estas presentan ramificaciones, que se conectan con las fibras vecinas a través de engrosamientos transversales de la membrana celular o sarcolema, denominados discos intercalares. La conducción del potencial de acción de una fibra muscular a otra vecina se produce mediante conexiones intercelulares que tienen estos discos.

### 1.3. Actividad eléctrica del corazón

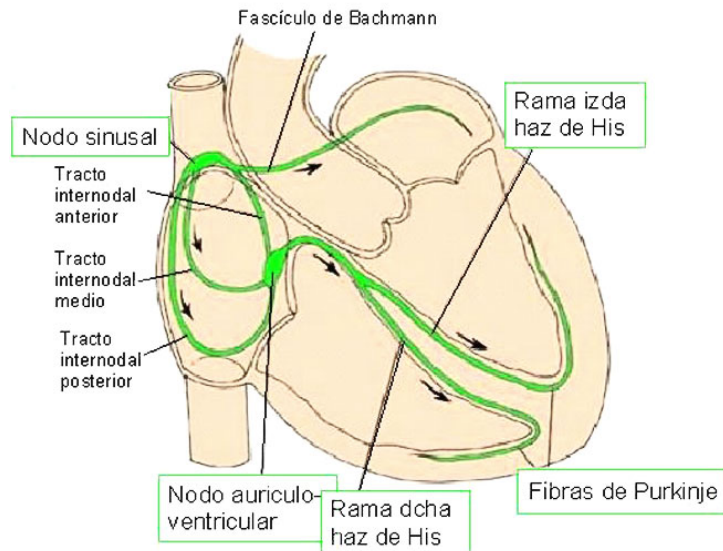
Los latidos cardíacos se generan gracias a la actividad eléctrica inherente y rítmica de una parte muy reducida de las fibras musculares miocárdicas que poseen la propiedad de automaticidad. Estas fibras son capaces de generar impulsos de una forma repetida y rítmica, actuando como marcapasos naturales y estableciendo el ritmo de todo el corazón. El corazón posee asimismo otros componentes del sistema de conducción cardíaco, que aseguran la contracción coordinada de las cavidades y permiten que el corazón trabaje como una bomba eficaz. En conjunto, los componentes del sistema de conducción son [14]:

El **nodo sinusal** o nodo sinoauricular, localizado en la pared de la aurícula derecha, por debajo de desembocadura de la vena cava superior. Cada potencial de acción generado en este nodo se propaga a las fibras miocárdicas de las aurículas.

El **nodo auriculoventricular (AV)** se localiza en el tabique interauricular. Los impulsos de las fibras musculares cardíacas de ambas aurículas convergen en el nodo AV, el cual los distribuye a los ventrículos a través del **haz de His** o fascículo auriculoventricular, que es la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos. En el resto del corazón el esqueleto fibroso aísla eléctricamente las aurículas de los ventrículos.

Por último, el plexo subendocárdico terminal o **fibras de Purkinje** conducen rápidamente el potencial de acción a través de todo el miocardio ventricular, ver Figura 2.





**Figura 2: Sistema de conducción:** componentes más relevantes del sistema de conducción del impulso eléctrico a través del corazón. Adaptado de [14].

Los potencial de acción cardíacos se componen de distintas fases [15], ilustradas en la Figura 3:

La primera fase del potencial de acción es la **Fase 0**, o fase de despolarización rápida. Esta se debe a la entrada masiva de iones  $\text{Na}^+$ , que ocurre durante alrededor de un milisegundo. Tras ella, los canales de sodio rápido cambian su estado y no permiten la entrada de iones.

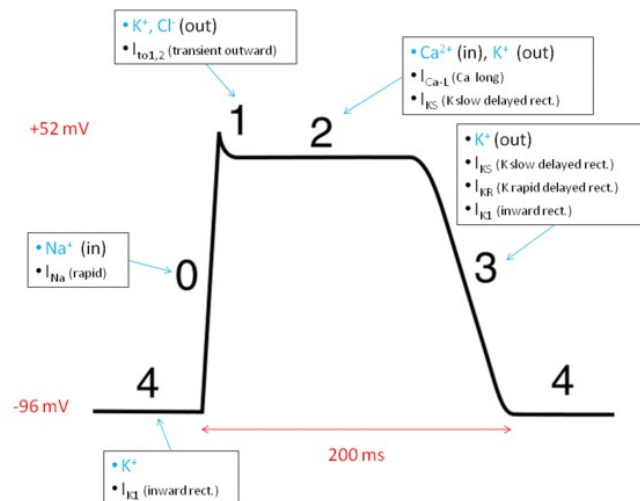
La **Fase 1**, o fase de repolarización temprana, comienza cuando los canales de sodio ya no permiten el paso de iones y se abre rápidamente una familia de canales de  $\text{K}^+$ , que ocasiona una repolarización rápida transitoria de la célula. Esta corriente repolarizadora de  $\text{K}^+$  se conoce como "I<sub>to</sub>".

La **Fase 2**, o fase de meseta, en la que los canales de tipo-L de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{I}_{\text{CaL}}$ , se abren causando una entrada lenta de estos iones, que es compensada inmediatamente con una salida de iones de  $\text{K}^+$  por medio de los canales lentos de potasio,  $\text{I}_{\text{Ks}}$ . El potencial transmembrana se estabiliza temporalmente y el potencial de acción alcanza el estado de meseta.

La **Fase 3**, o fase de repolarización rápida, se produce cuando los canales de  $\text{Ca}^+$  se cierran y los de  $\text{K}^+$  permanecen abiertos, contribuyendo también a esta fase la corriente que circula a través de los canales rápidos de potasio,  $\text{I}_{\text{Kr}}$ . Con esta salida de iones de  $\text{K}^+$ , la célula repolariza rápidamente. Desde la Fase 0 hasta la actual, ha habido un incremento de sodio y una reducción de potasio, la cual es corregida mediante las bombas de sodio-potasio, para volver a las concentraciones pre-excitación.

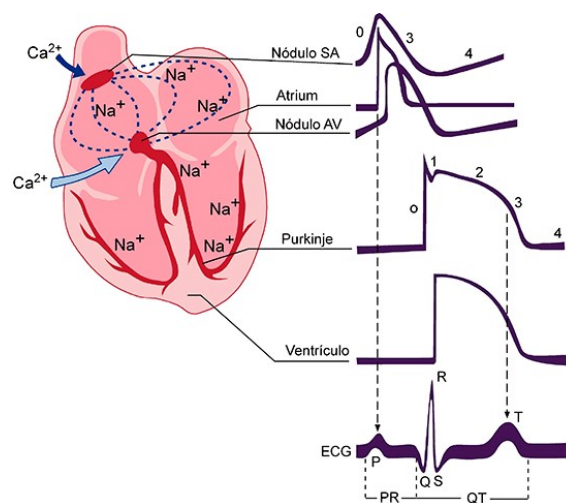
En la **Fase 4** ocurre la despolarización diastólica lenta en el caso de células con automaticidad, mientras que se trata de una fase plana en el caso de células auriculares y ventriculares. Esta fase se conoce como fase de reposo, ya que en ella

todas las concentraciones y potenciales vuelven al estado de reposo. Esto se lleva a cabo gracias a las bombas de sodio-potasio y a la corriente saliente de  $K^+$  a través de los canales asociados a la corriente  $I_{K1}$ . Los valores del potencial vuelven a su estado inicial, que se encuentra alrededor de  $-90$  mV. Todos los canales recuperan sus estados previos al inicio de un nuevo latido cardíaco.



**Figura 3: Fases del potencial de acción:** Descripción de cómo varía iónicamente cada etapa del potencial de acción.

El potencial de acción cardíaco difiere de forma significativa, tanto en morfología como en duración, en diferentes porciones del corazón dependiendo de la cinética de los canales asociados a las células en dichas regiones, tal como se muestra en la Figura 4. Por ejemplo, en los cardiomiocitos de las paredes auriculares y ventriculares la fase de despolarización o fase 0 es muy rápida (células de respuesta rápida), mientras que en las células marcapaso del tejido de conducción la fase 0 de despolarización ocurre a menor velocidad (células de respuesta lenta).



**Figura 4: Potenciales de acción cardíacos generados en distintas regiones del corazón.** Adaptado de [15].

## 1.4. Modulación autonómica de la función cardíaca

El corazón está inervado por fibras nerviosas autónomas, procedentes de las rami simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (ANS). La inervación autonómica tiene lugar en el tejido de conducción, los vasos sanguíneos coronarios y el miocardio auricular y ventricular. Las fibras simpáticas proceden de los segmentos medulares cervical y torácico. La inervación parasimpática deriva de los nervios vagos.

El ANS modula el ritmo cardíaco y también los potenciales de acción auriculares y ventriculares [16-18]. En consecuencia, tiene efectos relevantes sobre la duración del intervalo QT del ECG [19,20] y sobre su adaptación ante cambios en el ritmo cardíaco, contribuyendo a modular la llamada histéresis QT/RR, donde RR es el inverso del ritmo cardíaco.

Midiendo el retardo entre las series temporales de los intervalos QT y RR en registros de prueba de esfuerzo, se ha observado que ese retardo se reduce considerablemente conforme se alcanza la zona del pico de esfuerzo. Los mecanismos que producen esta reducción del retardo son inciertos todavía, pero algunos estudios han demostrado que el tiempo de adaptación de la repolarización ventricular se ve progresivamente reducido a medida que aumenta la estimulación  $\beta$ -adrenérgica [6,21]. Es esto lo que ha motivado la hipótesis presentada en este trabajo, en la que consideramos que la estimulación  $\beta$ -adrenérgica contribuye a esta adaptación y su aportación es superior en la zona del pico de esfuerzo.

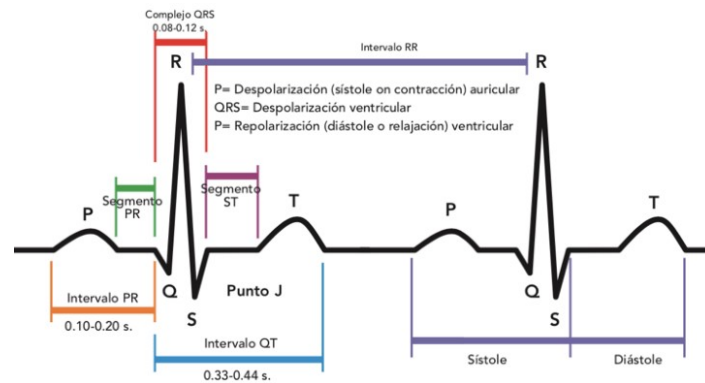
La estimulación  $\beta$ -adrenérgica ocurre como consecuencia de la activación del sistema simpático e involucra a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos situados en las membranas de las células cardíacas, con los siguientes efectos a nivel del corazón:

- Aumento de la frecuencia de estimulación del nodo sinusal (efecto cronotrópico positivo).
- Aumento de la contractilidad del músculo cardíaco auricular y ventricular (efecto inotrópico positivo).
- Incremento de la conducción y la automaticidad del nodo auriculoventricular.

## 1.5. Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es el método más común para registrar la actividad eléctrica del corazón. Es una técnica no invasiva que mide el potencial eléctrico mediante una serie de electrodos colocados sobre la superficie del cuerpo. Las ondas que pueden observarse en el ECG son resultado de la actividad a nivel de los potenciales de acción generados en las distintas regiones del corazón, tal como se ilustra en la Figura 5. La onda P del ECG se corresponde con la despolarización de las aurículas. El complejo QRS corresponde a la despolarización de los ventrículos. Por último, la onda T corresponde con la repolarización de los ventrículos.

Mediante la interpretación de un ECG se pueden diagnosticar distintas patologías sin la necesidad de recurrir a un método invasivo que pueda ser perjudicial. A parte de las ondas comentadas anteriormente, existen segmentos e intervalos que pueden ser marcadores de riesgo muy importantes. Entre ellos, destaca el **intervalo QT**, que mide el tiempo desde que se inicia la despolarización de los ventrículos hasta que se completa la repolarización de los mismos. Este intervalo comprende, pues, desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T, como se observa en la Figura 5. El intervalo QT es un importante marcador de patologías cardíacas, tales como el síndrome de QT largo, así como un indicador de riesgo arrítmico.



**Figura 5: Electrocardiograma:** distintas ondas y segmentos que componen un electrocardiograma completo.

## 1.6. Objetivos y tareas

Como se ha descrito anteriormente, en diversos estudios de la literatura se ha propuesto la adaptación del intervalo QT a cambios en el ritmo cardíaco como un marcador no invasivo con alto potencial para evaluar el riesgo cardíaco. Mientras que la mayoría de estudios han evaluado la adaptación del intervalo QT ante cambios abruptos en el ritmo cardíaco, ha sido en los últimos años cuando se ha demostrado la posibilidad de medir dicha adaptación en registros de prueba de esfuerzo donde el cambio de ritmo es gradual. El objetivo fundamental de este trabajo es analizar los mecanismos que subyacen a este fenómeno de adaptación de la repolarización ventricular ante cambios graduales en el ritmo cardíaco. Para ello, va a caracterizarse cómo distintos pacientes se adaptan a cambios en el ritmo cardíaco durante una prueba de esfuerzo y va a determinarse la contribución de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica a dicho fenómeno.

Para llevar a cabo este proyecto, se han seguido las siguientes fases:

1. Revisión bibliográfica de la información estudiada hasta la actualidad con el fin de partir de las observaciones más relevantes hasta la fecha en el campo de estudio.
2. Modelización matemática y simulación computacional de la actividad eléctrica cardíaca de cardiomiocitos ventriculares aislados, con el objeto de analizar los

mecanismos que subyacen a la forma en que la duración del potencial de acción (APD) responde a cambios graduales en el ritmo cardíaco cuando se analizan célula aisladas.

3. Aplicación de técnicas de procesado de señal para caracterizar los tiempos de adaptación del APD celular a cambios de ritmo.
4. Desarrollo de modelos matemáticos y simulaciones numéricas de la electrofisiología en tejido ventricular y cálculo de señales ECG simuladas a partir de los tejidos modelizados. Se analizará la contribución de factores celulares así como de otros efectos tales como heterogeneidades intra-ventriculares y difusión del impulso eléctrico a lo largo del tejido.
5. Por último, se han interpretado los resultados obtenidos y se han extraído las conclusiones oportunas. Posteriormente, se han expuesto las limitaciones del estudio y se han propuesto posibles líneas de investigación futuras.

Este trabajo, ha sido expuesto de manera oral recientemente en un congreso internacional organizado por Computing in Cardiology (CinC). El CinC es una conferencia científica que se celebra anualmente desde 1974 y reúne científicos de diversos campos de la biomedicina centrados en la aplicación de métodos computacionales en cardiología. Tras esta exposición, se ha publicado por el CinC un artículo de 4 páginas de extensión en la que se recogen de manera sintetizada los métodos y resultados de este estudio.

## **1.7. Contenido de la memoria**

Este documento contiene 5 capítulos principales, siendo el presente capítulo el dedicado a la introducción.

En el capítulo 2, se describen los materiales y métodos empleados, En particular, se describen los modelos matemáticos de células y tejidos ventriculares, se explican las técnicas de procesado de señal utilizadas para caracterizar el tiempo de adaptación ventricular y se presentan los patrones de estimulación  $\beta$ -adrenérgica propuestos en el trabajo.

El capítulo 3 contiene los resultados más relevantes del estudio, mostrándose los casos de principal interés y comparándolos entre ellos.

En el capítulo 4, se realiza la discusión de los resultados obtenidos y se presentan las limitaciones del estudio.

Por último, el capítulo 5 expone las conclusiones obtenidas a partir de la discusión.

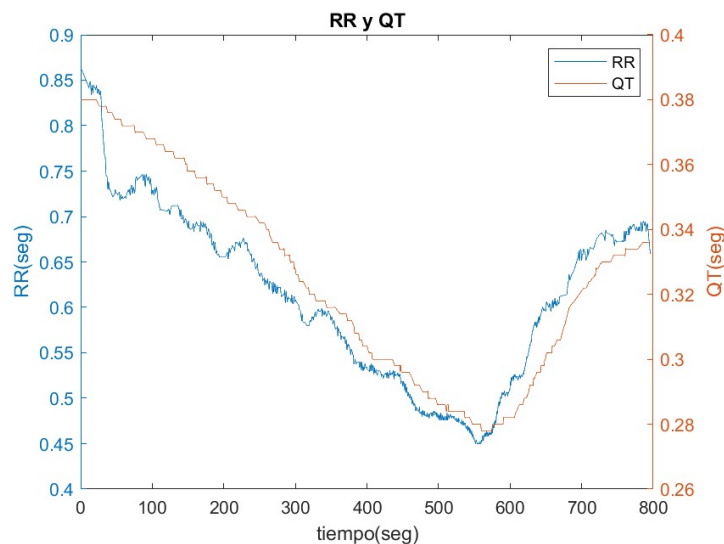
Finalmente, se añaden las referencias bibliográficas utilizadas y los anexos.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. Obtención de las series temporales de los intervalos RR y QT de pacientes

En este estudio se han analizado registros ECG obtenidos en colaboración con el “Tampere University Hospital”, Finlandia. Los registros se obtuvieron de pacientes con riesgo de padecer enfermedad de las arterias coronarias (CAD por las siglas en inglés de coronary artery disease) mientras realizaban una prueba de esfuerzo en una bicicleta ergométrica [22]. Se ha analizado un conjunto de 9 pacientes seleccionados aleatoriamente para este estudio, de los cuales 3 pertenecían a cada uno de los grupos clasificados en función del riesgo de CAD: bajo, medio y alto.

Las señales ECG fueron filtradas paso-banda para eliminar la desviación de la línea de base así como ruido de alta frecuencia. Se utilizó un delineador automático basado en la transformada wavelet para identificar los inicios, picos y finales de ondas del ECG [23]. A partir de las marcas de la delineación, se calcularon las series de los intervalos RR (intervalo entre picos de ondas R consecutivas) y QT (intervalo desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T). Tanto para las series de intervalos RR como la de intervalos QT, los valores de las series que se desviaban  $\pm 5\%$  de la mediana calculada sobre 80 latidos fueron reemplazados por el valor de la mediana [12]. Finalmente, las series temporales fueron interpoladas a 4 Hz para obtener las series  $RR(n)$  y  $QT(n)$  uniformemente muestreadas. Las series  $RR(n)$  y  $QT(n)$  obtenidas para uno de los pacientes analizados pueden observarse en la Figura 6.



**Figura 6: RR y QT:** representación de la señal RR (azul) y la duración del intervalo QT (naranja) durante la prueba de esfuerzo.

### 2.2. Modelo de células ventriculares

La modelización matemática y la simulación computacional son de gran utilidad para investigar la electrofisiología cardíaca, ya que permiten simular el comportamiento de

células y tejidos sin necesidad de añadir ningún riesgo al paciente. En el caso de las células, la modelización matemática se basa en la representación de la célula como un circuito eléctrico y se describen ecuaciones para las distintas variables del sistema, que incluyen corrientes a través de distintas familias de canales iónicos, potencial transmembrana, concentraciones intracelulares y estados de cada una de las familias de canales (Figura 7a). El circuito contiene un condensador que representa la membrana celular, las corrientes de bombas e intercambiadores se representan como fuentes de intensidad y por último las corrientes de los canales iónicos se representan como una fuente de tensión en serie con una impedancia, donde esta última representa la resistencia de la membrana (Figura 7b).

En este proyecto, se ha utilizado el modelo de potencial de acción (AP) de O'Hara et al. [24] para representar la electrofisiología de los cardiomiocitos ventriculares humanos de tres tipos diferentes según su localización en la pared ventricular: subendocardio, miocardio medio y subepicardio. El modelo describe el comportamiento de las diferentes corrientes iónicas que intervienen en la generación del AP de este tipo de células. Para establecer la relación entre las corrientes que atraviesan la membrana y el potencial de esta se utiliza la ecuación:

$$C_m \frac{dV}{dt} + \sum_s g_s (V - E_s) + \sum_{b,i} I_{b,i} + I_{stim} = 0 \quad (1)$$

$C_m$  es la capacidad de membrana,  $V$  es el potencial de membrana definido como la diferencia entre el potencial en el medio intracelular y el potencial en el medio extracelular,  $g_s$  es la conductancia específica de cada una de las familias de canales asociadas al ion  $S$ ,  $E_s$  es el potencial de equilibrio del ion  $S$ ,  $I_{b,i}$  es la corriente asociada a bombas e intercambiadores e  $I_{stim}$  es la corriente de estimulación que se inyecta a la célula.

En este trabajo, el modelo electrofisiológico ha sido acoplado con el modelo de estimulación  $\beta$ -adrenérgica de Gong et al. [25]. Este modelo describe la respuesta del AP frente a diferentes dosis de estimulación  $\beta$ -adrenérgica, mediante la aplicación de un agonista de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos como es el isoproterenol. En concreto, el modelo describe mediante ecuaciones matemáticas cómo son los cambios en las corrientes y flujos iónicos tras la activación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

Una vez calculado el AP celular, con o sin aplicación de estimulación  $\beta$ -adrenérgica, se calcula su duración o APD, que se evalúa desde el punto de máxima derivada del AP en la fase 0 hasta que se completa el 90% de la repolarización. Con ello, se dispone de series temporales de APD correspondientes a la estimulación administrada sobre la célula.

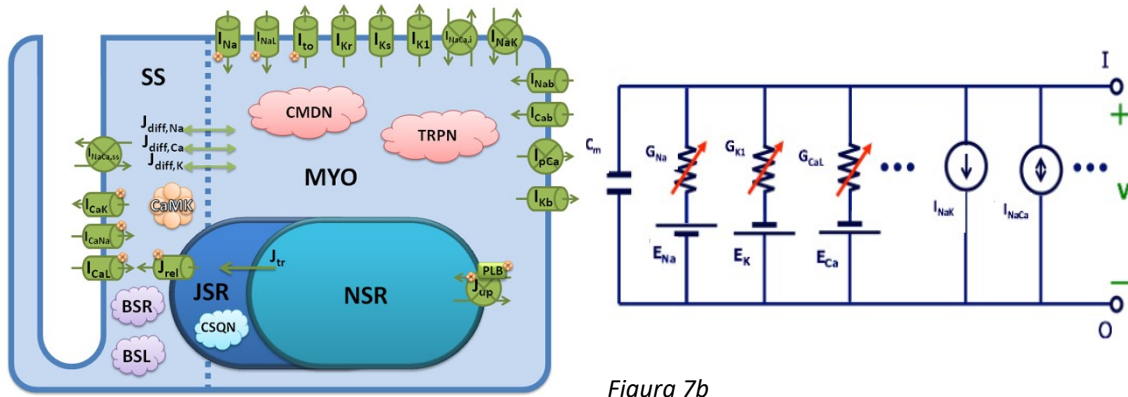


Figura 7a

Figura 7b

**Figura 7a y 7b: Modelado de cardiomiocito ventricular:** representación de las variables más importantes (izda) y modelado en forma de circuito eléctrico (dcha) de un cardiomiocito. Adaptado de [25].

### 2.3. Modelo de tejido ventricular

Para modelar el tejido ventricular puede utilizarse el modelo bidominio, cuya versión simplificada es el modelo monodominio [26]. El modelo bidominio considera que el tejido cardíaco está compuesto por dos dominios continuos, el intracelular y el extracelular, que comparten espacio. Si se suponen iguales los ratios de anisotropía de estos dos dominios, el modelo bidominio puede reducirse al modelo monodominio.

El modelo monodominio se describe a través de una única ecuación en derivadas parciales (EDP) de reacción-difusión para el potencial transmembrana, mientras que el potencial extracelular puede calcularse a partir de otra EDP cuando el potencial transmembrana ha sido resuelto. Se utiliza la ecuación (2) para describir el potencial transmembrana y la ecuación (3) para establecer la condición de contorno:

$$\frac{\delta V}{\delta t} = \frac{-I_{ion}(V)}{C_m} + \nabla \cdot (F \nabla V), \quad \text{in } H \quad (2)$$

$$n \cdot (F \nabla V) = 0, \quad \text{in } \partial H \quad (3)$$

donde  $\partial V/\partial t$  es la derivada parcial del potencial transmembrana respecto del tiempo,  $I_{ion}$  es la corriente iónica total,  $C_m$  es la capacidad celular por unidad de superficie y  $F$  es el tensor de difusión.  $H$  y  $\partial H$  se corresponden con el tejido cardíaco que se está simulando y el borde de este, respectivamente, mientras que  $n$  es el vector unitario normal a  $\partial H$ .

En la modelización de una fibra ventricular unidimensional que se ha realizado en este trabajo se han incorporado heterogeneidades transmurales que constituyen el tejido cardíaco ventricular, tal como se describe en estudios recientes de la literatura [27]. En concreto, se considera que la fibra modelizada está compuesta por:



- 45 % de células del subendocardio
- 25 % de células del miocardio medio
- 30 % de células del subepicardio

El coeficiente de difusión utilizado es de  $1,1171\text{cm}^2/\text{s}$ , que lleva a valores de velocidad de conducción en la fibra dentro de los rangos fisiológicos reportados en estudios experimentales [28].

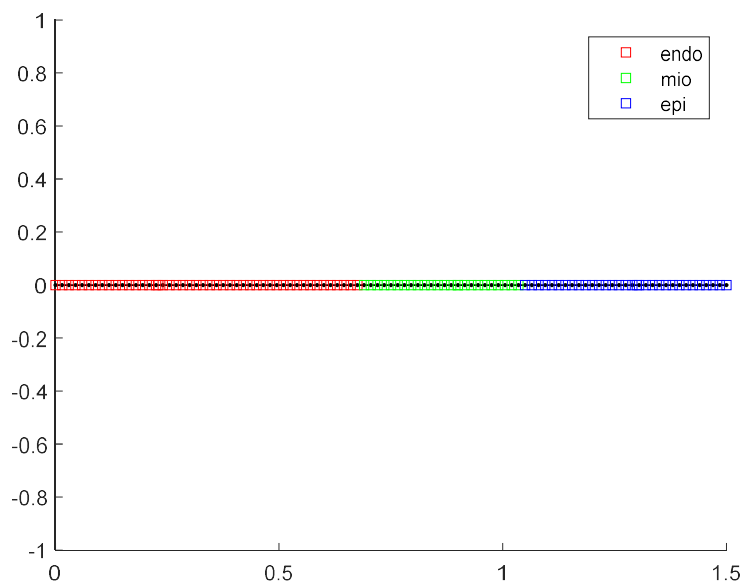
A partir de los APs calculados en los distintos nodos del tejido modelizado, se calculan las series temporales de APD de manera análoga a como se ha descrito en el caso celular.

## 2.4. Métodos de resolución numérica

En la EDP de reacción-difusión utilizada para modelizar la propagación del impulso eléctrico en el tejido cardíaco el término de reacción describe la generación del AP celular y el término de difusión describe cómo se propaga en el tejido. Utilizando el método de separación de operadores [29], ambos términos se desacoplan entre ellos para reducir la complejidad temporal del problema. Al separar los términos, el proceso relacionado con la difusión se resuelve con un paso de tiempo mayor, mientras que la parte correspondiente a la reacción suele resolverse empleando un paso de tiempo menor o adaptativo, es decir, con distintos valores a lo largo del ciclo cardíaco. En este proyecto, se ha aplicado un esquema dual adaptativo para la resolución temporal de cada uno de los términos [26].

Para la resolución en el espacio, puede aproximarse la solución de la EDP con distintos métodos numéricos tales como diferencias finitas, elementos finitos o volúmenes finitos. En este trabajo se ha utilizado el método de elementos finitos [26]. En este método, se subdivide la geometría en partes más pequeñas que constituyen el dominio continuo del problema. Estas partes pequeñas, denominadas elementos, están conectadas entre sí por medio de nodos, formando así una malla.

A partir de la geometría descrita en el apartado anterior, para la resolución de este problema se ha diseñado una malla unidimensional de longitud  $L=1,5\text{cm}$  y compuesta por 100 nodos, cada uno de los cuales tiene unas u otras propiedades celulares de acuerdo con la aplicación de las heterogeneidades transmurales descritas anteriormente. En la Figura 8 puede observarse la malla utilizada en este trabajo. Los métodos empleados en la resolución de las ecuaciones que describen la actividad eléctrica de la fibra de tejido cardíaco están integrados dentro del software de simulación ELECTRA [30,31] (Anexo A).



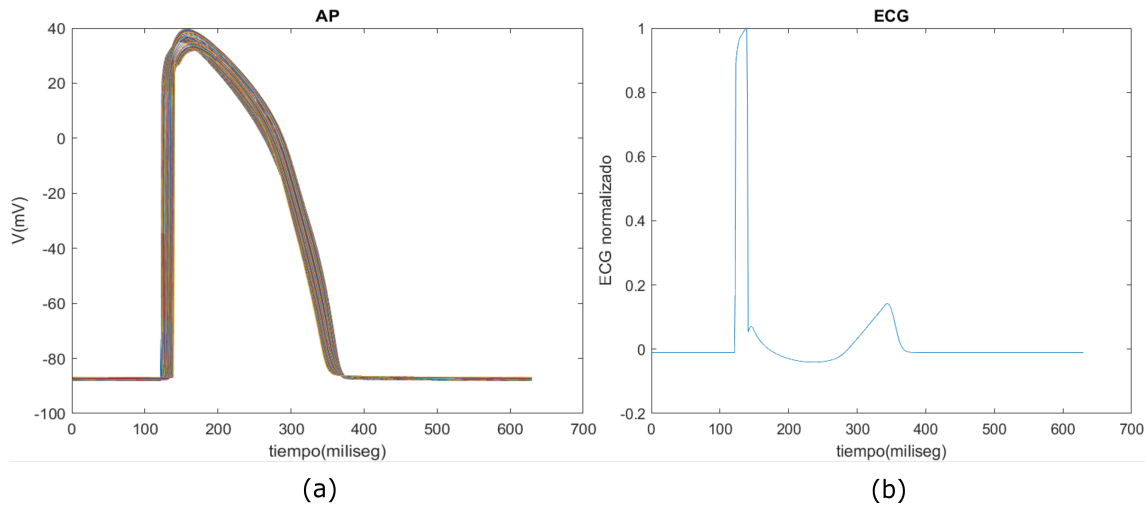
**Figura 8: Malla fibra ventricular:** representación de la malla unidimensional de 100 nodos utilizada para simular una fibra ventricular de  $L=1.5\text{cm}$ , observándose en distinto color la proporción de cada tipo celular.

## 2.5. Cálculo de electrocardiogramas a partir del tejido ventricular simulado

A partir de los potenciales calculados en la fibra de tejido cardíaco simulado, se ha obtenido una señal ECG, que denominaremos como pseudo-ECG, ya que representa el potencial extracelular correspondiente a un electrodo colocado a una distancia del tejido. En concreto, se ha calculado el potencial extracelular obtenido a partir de un electrodo situado a 2 cm de distancia del extremo del epicardio en la dirección del eje de la fibra. Esta posición ha sido utilizada en estudios previos [32] y ha demostrado proporcionar resultados realistas en términos de la repolarización ventricular, que es el objeto de este estudio. Se ha calculado el valor de ECG en cada instante de tiempo  $t$  mediante la fórmula:

$$ECG(t) = \int_{x=1}^{x=L} \nabla V(t) \cdot \nabla \frac{1}{r} dx \quad (4)$$

En esta fórmula se calcula, en cada instante de tiempo, la integral en el eje de la fibra del producto escalar del gradiente del potencial transmembrana en ese instante multiplicado por el gradiente del inverso de  $r$ , donde  $r$  es el vector que contiene las distancias del electrodo a cada nodo de la fibra. En lo que sigue, se representa el pseudo-ECG normalizado, obtenido dividiendo por su valor máximo. En la Figura 9, se muestra el resultado del cálculo de este pseudo-ECG en un latido. En la figura de la izquierda (9a) se muestran los APs de todos los nodos de la célula y en la figura de la derecha (9b) se observa el pseudo-ECG calculado.



**Figura 9:** potenciales de acción superpuestos durante un latido (a) y pseudo-ECG generado a partir de ellos (b).

Posteriormente, sobre este pseudo-ECG simulado se ha medido la duración del intervalo QT utilizando el mismo procedimiento aplicado sobre las señales ECG adquiridas de pacientes, tal como se ha descrito en el apartado 2.1.

## 2.6. Modelos de regresión para el ajuste de los datos de QT/RR y APD/RR

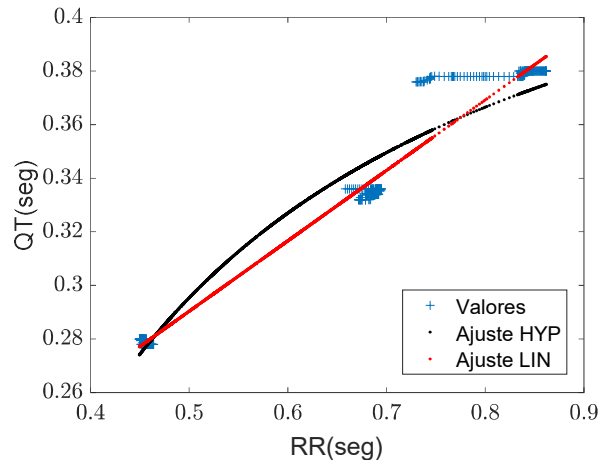
Para modelizar la dependencia de  $QT(n)$  ( $APD(n)$ , respectivamente) con  $RR(n)$ , se han utilizado dos modelos de regresión, el modelo lineal y el modelo hiperbólico:

$$\begin{aligned}
 \text{Linear (Lin)} \quad QT_{\text{estimado}}(n) &= \beta + \alpha RR(n) \\
 \text{Hyperbolic (Hyp)} \quad QT_{\text{estimado}}(n) &= \beta + \frac{\alpha}{RR(n)}
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

Para cada paciente se han aplicado los dos modelos de regresión para ajustar los pares de valores  $[QT(n), RR(n)]$  ( $[APD(n), RR(n)]$ , respectivamente) y se han estimado los valores de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ . Específicamente, se han ajustado los valores en tres ventanas consideradas como “periodos estacionarios”: una al principio del test (de duración 40 s), una duplicada alrededor del pico de esfuerzo (de duración 20 s) y otra al final del test (40 s) [3]. Se ha calculado el residuo de cada modelo de regresión y se ha seleccionado para cada paciente el modelo que llevaba a un mejor ajuste de acuerdo con el criterio que se describe después. Posteriormente, utilizando dicho modelo, se ha calculado la serie  $QT_{\text{estimado}}(n)$  de acuerdo con la ecuación correspondiente al modelo.

En la Figura 10 se muestra el ejemplo para un paciente, donde puede observarse una comparación entre los dos ajustes. Como se aprecia en la figura, el ajuste lineal en este

paciente es más preciso, ya que ajusta mejor tanto los datos de la nube de valores central como de la que está situada en la parte superior derecha.



**Figura 10: Comparación de ajustes:** representación del ajuste mediante los dos modelos de regresión a los valores correspondientes de cada ventana, observándose el ajuste lineal (rojo) y el hiperbólico (negro).

El criterio utilizado para evaluar la bondad del ajuste se ha basado en la raíz del error cuadrático medio (RECM):

$$\epsilon_{rms} = \sqrt{\frac{1}{3 \times 40 \times 4} \sum_{n \in \{W_j\}} (QT_{estimado}(n) - QT(n))^2}$$

(6)

siendo  $W_j$  las tres ventanas utilizadas para el ajuste  $W_j, j \in \{1, 2, 3\}$ . Las desviaciones de los valores predichos por el modelo con respecto a los valores observados se denominan residuos. La RECM es siempre un valor positivo y, cuanto menor es su valor, mejor es el ajuste.

## 2.7. Estimación del tiempo de adaptación de APD y QT a cambios en RR

Para estimar el tiempo de adaptación del intervalo QT (APD, respectivamente) ante cambios en el intervalo RR, se ha evaluado una medida de retardo entre las series temporales  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$ . Con este objetivo, se busca el valor óptimo del retardo,  $\tau^*$ , que minimiza la diferencia entre  $QT(n)$  y  $QT(n-\tau^*)$  de forma separada en dos fases:  $\tau_e$  estimado durante el ejercicio y  $\tau_r$  durante la fase de recuperación. El criterio de minimización se define a partir del error cuadrático medio (MSE). Para determinar el valor de cada uno de los dos retardos, se han determinado dos pares de puntos en cada una de las dos fases:  $n_{e,o}$  para el comienzo de la fase de ejercicio (“exercise onset”),  $n_{e,e}$  para el final de la fase de ejercicio (“exercise end”),  $n_{r,o}$  para el comienzo de la fase de recuperación (“recovery onset”) y  $n_{r,e}$  para el final de la fase de

recuperación (“recovery end”). Los puntos  $n_{e,o}$  y  $n_{r,e}$  son definidos como los puntos con menos diferencias con su pendiente ajustada linealmente, es decir, se aproximan en los tramos donde la señal puede asemejarse más a una recta. La búsqueda de  $n_{e,o}$  es implementada minimizando la siguiente suma residual [33]:

$$n_{e,o} = \arg \min(J(k)) + 60 \quad (7)$$

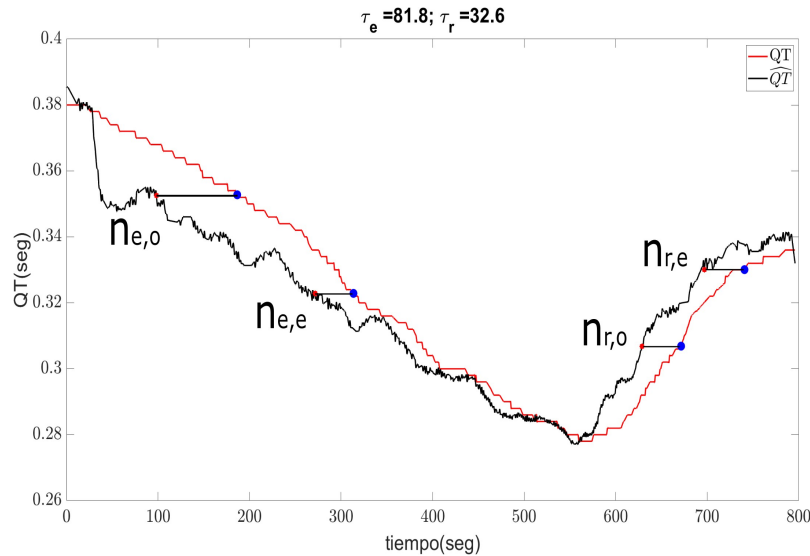
Donde,

$$J(k) = \sum_{n=m}^{k-1} (QT_{estimado}(n) - f_p(n))^2 + \sum_{n=k}^N (QT_{estimado}(n) - f_s(n))^2 \quad (8)$$

Las funciones  $f_p(n)$  y  $f_s(n)$  son las estimaciones lineales de la serie  $QT_{estim}(n)$  antes y después del punto  $k$ , respectivamente, siendo  $m=1$  y  $N = n_p - 500$ , siendo  $n_p$  la muestra en el pico de esfuerzo. La búsqueda de  $n_{r,e}$  se realiza análogamente pero se define  $m = n_p + 150$  y  $N$  es la muestra final de  $QT_{estim}(n)$ .

El final de la fase de ejercicio  $n_{e,e}$ , se determina como el punto en el que el intervalo QT se ha acortado desde  $n_{e,o}$  un porcentaje igual al 40%. De una forma similar se calcula  $n_{r,o}$ , pero aplicado a la fase de recuperación y utilizando un porcentaje de 45% [3].

En la Figura 11 puede observarse cómo se ha realizado este proceso para un paciente de ejemplo, estableciéndose los dos pares de puntos óptimos en cada fase para medir el retardo en la adaptación del intervalo QT durante la fase de ejercicio y durante la fase de reposo.



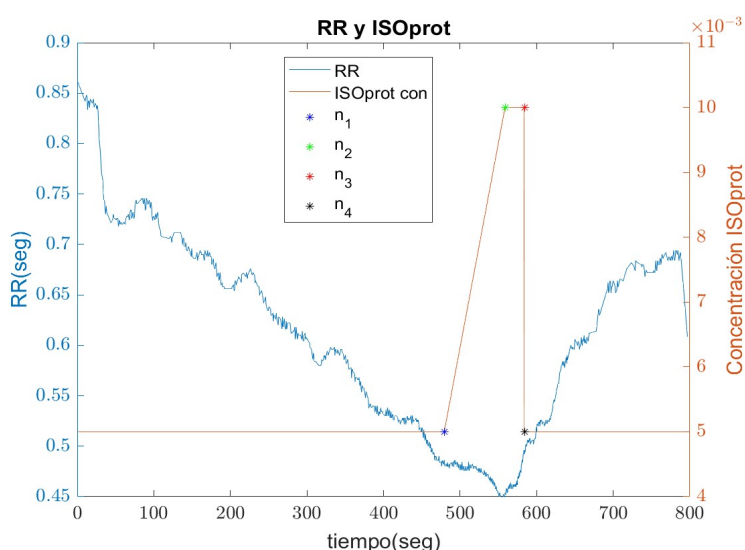
**Figura 11: QT y QT estimado:** representación de la señal QT (línea roja) y  $QT_{estimado}(n)$  (línea negra) obtenida a partir de ella junto con la representación de los pares de puntos obtenidos para calcular el retardo tanto en la fase de ejercicio como en la de recuperación.

## 2.8. Aplicación de patrones tiempo-variantes de estimulación $\beta$ -adrenérgica

Para investigar el efecto que tiene la estimulación  $\beta$ -adrenérgica sobre la adaptación de la repolarización ventricular, se han modelizado patrones variantes en el tiempo de este tipo de estimulación y se han comparado los resultados de la adaptación de APD bajo este tipo de estimulación con los obtenidos cuando la estimulación  $\beta$ -adrenérgica es baja y constante, como podría ocurrir durante el reposo.

En el caso de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica constante, esta se ha modelizado considerando en el modelo mencionado en el apartado 2.2, utilizando una concentración de isoproterenol de  $0.005 \mu\text{M}$ . En el caso de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo, se comienza con dicho nivel basal (concentración de isoproterenol de  $0.005 \mu\text{M}$ ) y se va aumentando conforme se avanza hacia la zona del pico de esfuerzo. En concreto, inicialmente se parte del nivel basal y, en cierto punto durante la fase de ejercicio,  $n_1$ , la concentración de isoproterenol comienza a incrementarse linealmente hasta alcanzar una concentración de  $0.01 \mu\text{M}$  en el pico de esfuerzo ( $n_2$ ). Este nuevo valor de la concentración se mantiene constante al inicio de la fase de recuperación hasta llegar al punto  $n_3$ . Desde este punto, el valor de la concentración cae de nuevo al nivel basal  $n_4$ , donde se mantiene constante hasta acabar la prueba de esfuerzo.

Esta forma variante en el tiempo ha sido aplicada con el mismo criterio para todos los pacientes. En la Figura 12 podemos observar el resultado de generar esta curva en un paciente de ejemplo.



**Figura 12: RR y ISOcon:** representación de la serie RR (azul) y la concentración de isoproterenol generada para este paciente (naranja) a partir de los puntos  $n_i$  definidos en el texto.

Para determinar los puntos  $n_i$  que definen la curva de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica en cada paciente, se ha partido de estudiar el comportamiento de las curvas  $RR(n)$ ,  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$ . A partir de ello, se han definido los puntos de la siguiente forma:

- $n_1$ : Es el punto anterior más cercano al pico de esfuerzo, donde las curvas de  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  tienen la misma pendiente.
- $n_2$ : Es el punto que se corresponde con el pico de esfuerzo.
- $n_3$ : Es el primer punto tras el pico de esfuerzo donde la diferencia de pendientes entre  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  es máxima.

$n_4$ : Es el punto resultado de reducir el nivel de isoproterenol al nivel basal a partir del punto anterior.

### 3. Resultados

#### 3.1. Determinación del modelo de regresión óptimo y tiempo de adaptación del intervalo QT a cambios en el ritmo cardíaco

Tal como se ha descrito en la sección 2.6., para calcular el retardo en la adaptación de la serie temporal  $QT(n)$  ante cambios en  $RR(n)$  se requiere calcular la serie  $QT_{estimado}(n)$ . Para calcular esta serie, se ha analizado, para cada paciente, cuál es el modelo de regresión óptimo, lineal o hiperbólico, que ajusta los datos de  $QT(n)$  y  $RR(n)$  en ventanas donde ambas series tienen comportamientos estacionarios. A modo de ejemplo, se presenta para el mismo paciente del que se ha mostrado la gráfica de ajustes en la Figura 9, el cálculo de  $\epsilon_{rms}$ :

$$\begin{aligned}\epsilon_{rms, \text{linea}} &= 30.45 \\ \epsilon_{rms, \text{hiperbólico}} &= 31.2\end{aligned}$$

Puesto que el error asociado al modelo lineal es menor, este resulta el modelo seleccionado para este paciente y es el modelo que se utiliza para calcular la serie  $QT_{estimado}(n)$ .

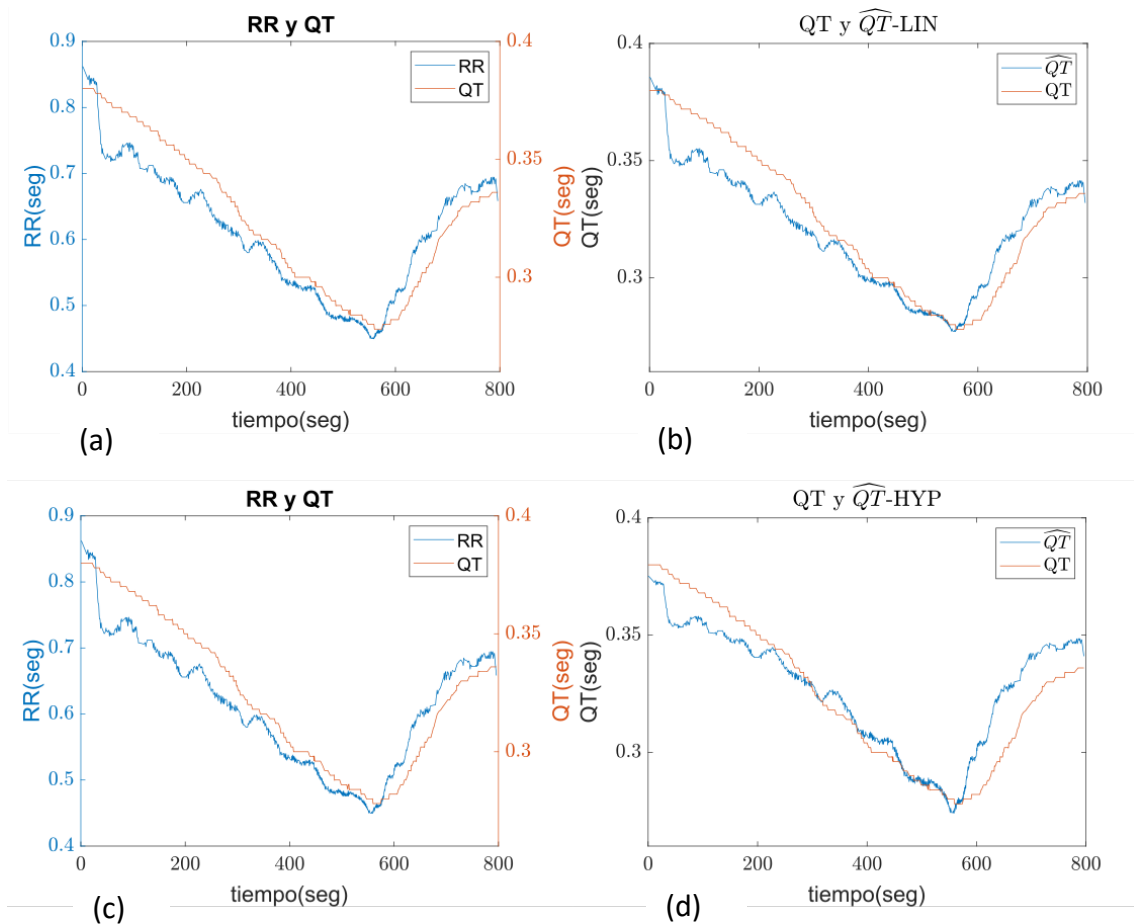
En la Figura 13 se muestran, en la primera fila de imágenes, las series  $RR(n)$  y  $QT(n)$  obtenidas del paciente (13a) y la comparación de las series  $QT$  y  $QT_{estimado}(n)$ , siendo esta última calculada con el modelo de regresión lineal (13b). En la segunda fila se muestran las mismas series  $RR(n)$  y  $QT(n)$  (13c) y, por otra parte, la comparación de las series  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  con esta última calculada con un modelo de regresión hiperbólico. Como puede observarse en la figura, la diferencia entre  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  es notablemente diferente según se calcule con uno u otro modelo de regresión.

En la Tabla 1 se muestran los resultados del cálculo del tiempo de adaptación del intervalo QT a cambios en RR utilizando para cada paciente el modelo de regresión determinado como óptimo.

	Adaptación del intervalo QT	
	$\tau_e$ (s)	$\tau_r$ (s)
Riesgo bajo	$35.1 \pm 4.6$	$53.1 \pm 4.3$
Riesgo medio	$45.1 \pm 7.1$	$32.7 \pm 3.3$
Riesgo alto	$81.8 \pm 0.8$	$32.6 \pm 10$

**Tabla 1:** retardos medios  $\tau_e$  y  $\tau_r$  medidos en las series temporales de los pacientes.





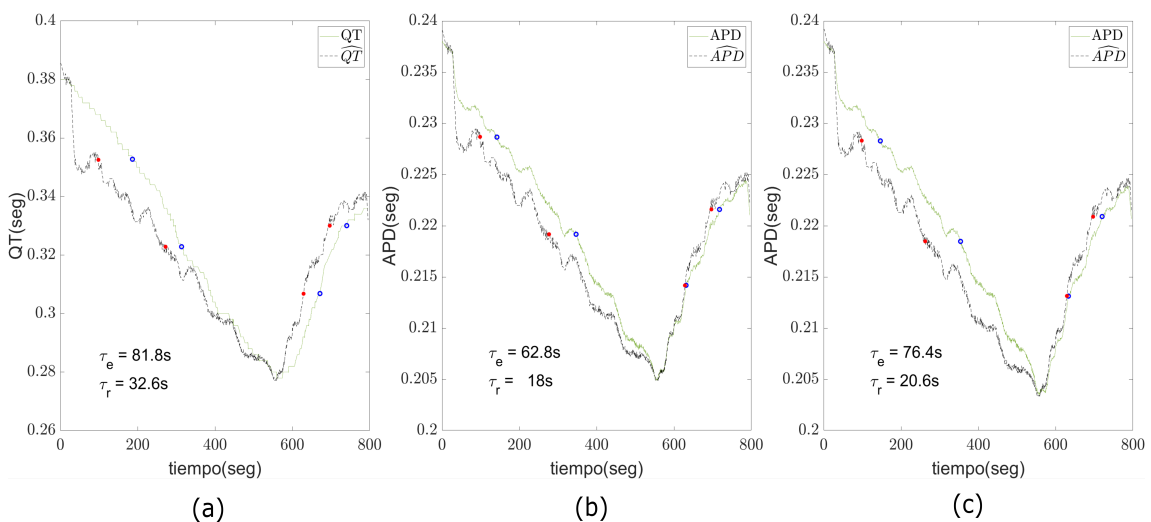
**Figura 13: QT y QT estimado:** representación del valor de QT estimado obtenido a partir del valor de QT (a y c) mediante un ajuste de regresión lineal (b) y un ajuste hiperbólico (d).

### 3.2. Adaptación del potencial de acción celular a cambios en el ritmo cardíaco

Para conocer los mecanismos de la adaptación de la repolarización ventricular a cambios en el ritmo cardíaco, se han analizado en primer lugar los resultados a nivel celular. A modo de ilustración, se muestran en la Figura 14 los resultados para célula endocárdica cuando los tiempos de estimulación corresponden a los de la serie de RR de un paciente concreto de los analizados en este estudio. Las respuestas de todos los tipos celulares (pertenecientes al subendocardio, miocardio medio y subepicardio) se encuentran en el Anexo B. Como puede observarse en la gráfica de la izquierda (14a), el tiempo de adaptación del intervalo QT es notablemente mayor durante la fase de ejercicio de la prueba de esfuerzo ( $\tau_e$  en torno a 82 s) en comparación con la fase de recuperación ( $\tau_r$  en torno a 33 s), el cual está relacionado con el mayor área entre las series de  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$ . Cabe destacar que, cuando las series alcanzan la zona del pico de esfuerzo, la diferencia entre las series QT medida y estimada van reduciéndose progresivamente.

En la gráfica central (14b) se observa la respuesta celular ante la misma serie  $RR(n)$  cuando no hay una estimulación  $\beta$ -adrenérgica adicional es decir, la concentración de isoproterenol se mantiene constante a lo largo de toda la prueba en un nivel basal de  $0.005 \mu\text{M}$ . Aunque la adaptación del APD no reproduce exactamente la adaptación del intervalo QT, sí que es posible observar similitudes en los patrones, si bien el retardo del APD en respuesta al cambio de RR es menor que el del intervalo QT tanto en la fase de ejercicio como en la de recuperación ( $\tau_e$  y  $\tau_r$  en torno a 33 y 18 s, respectivamente).

Por último, en la gráfica de la derecha (14c), se observa el comportamiento del APD celular cuando se simula la misma serie  $RR(n)$  pero en este caso se aplica el patrón de estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo, simulado por medio de variaciones en la concentración de isoproterenol. Se observa un aumento del tiempo de adaptación del APD, particularmente durante la fase de ejercicio ( $\tau_e$  en torno a 76 s). Como puede apreciarse, este valor de  $\tau_e$  es mucho más cercano a los 82s que se han obtenido para el intervalo QT. Durante la fase de recuperación, el valor del retardo se acerca más al del intervalo QT que cuando la concentración de isoproterenol es constante, pero las diferencias no son tan marcadas en este caso ( $\tau_r$  en torno a 21 s).



**Figura 14: APD y APD estimado:** representación del retardo medido entre las  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  obtenidas del paciente (a) comparándolo con el retardo medido entre  $APD(n)$  y  $APD_{estimado}(n)$  aplicando un nivel constante de estimulación  $\beta$ -adrenérgica (b) o variante en el tiempo (c).

En la Tabla 2 se han recogido los resultados de las medias y desviaciones estándar de los valores de los retardos  $\tau$  obtenidos de todos los pacientes en la fase de ejercicio y recuperación así como simulados en célula endocárdica marcapaseada con la serie de RR de los mismos pacientes. Los resultados se han clasificado según su riesgo de sufrir CAD. Como puede observarse, la aplicación de la curva de estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo aumenta el valor de los retardos, haciendo que sean más próximos a los valores obtenidos de los QT medidos en los pacientes. También se observa que esta mejora del tiempo de adaptación del intervalo QT más apreciable en la fase de ejercicio ( $\tau_e$ ) que en la de recuperación ( $\tau_r$ ).

	Adaptación del intervalo QT		Adaptación del APD simulado con isoproterenol constante		Adaptación del APD simulado con isoproterenol variante	
	$\tau_e$ (s)	$\tau_r$ (s)	$\tau_e$ (s)	$\tau_r$ (s)	$\tau_e$ (s)	$\tau_r$ (s)
Riesgo bajo	25.5 ± 19.1	70.9 ± 35.6	14.4 ± 3.2	66.7 ± 26.7	23.4 ± 5.1	65. ± 24.4
Riesgo medio	44.5 ± 7.7	35.5 ± 6.1	11.4 ± 19.5	29.4 ± 10.3	29 ± 21.1	33.2 ± 14.9
Riesgo alto	80 ± 0.8	78.7 ± 46.1	52.5 ± 14.5	40.1 ± 37.2	63.7 ± 20.2	39.7 ± 28.6

**Tabla 2:** retardos medios  $\tau_e$  y  $\tau_r$  medidos en las series temporales de los pacientes (columnas de la izquierda), simulados en una célula con un nivel de estimulación  $\beta$ -adrenérgica constante (columnas centrales) y simulados en una célula con un patrón de estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo (columnas de la derecha).

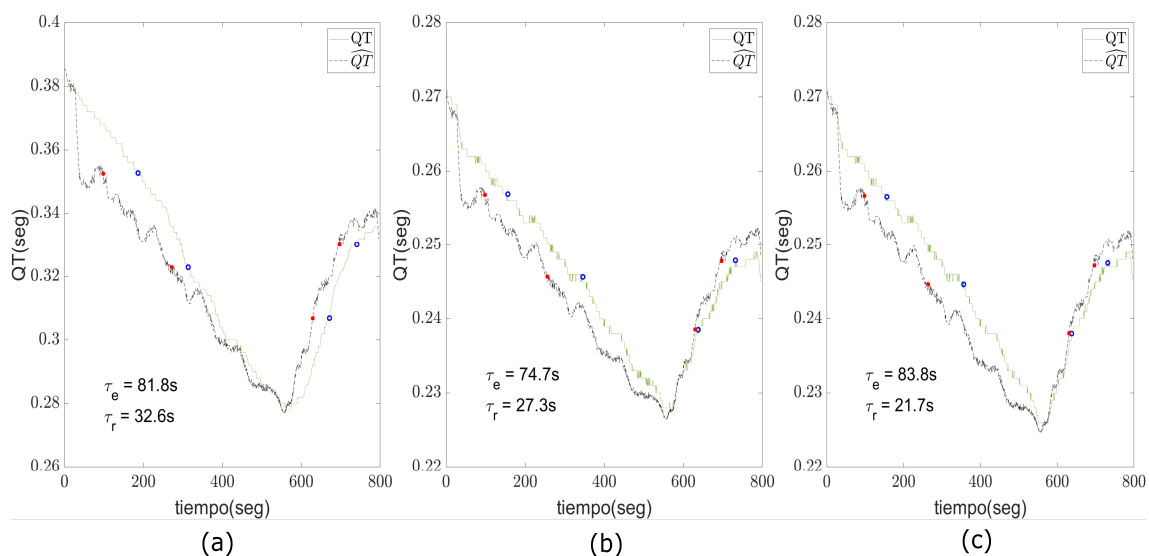
### 3.3. Adaptación del potencial de acción tisular y del intervalo QT del ECG a cambios en el ritmo cardíaco

Una vez analizados los resultados en células, se ha implementado el mismo patrón sobre una fibra de tejido ventricular. Del mismo modo que se ha realizado el análisis a nivel celular, en la Figura 15 se muestra una comparación para un paciente entre las series temporales de  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  medidas en los pacientes y calculadas a partir del tejido simulado bajo la aplicación de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica propuesta en este trabajo.

En la gráfica de la izquierda (15a) se presentan las series de  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  medidas a partir del ECG del paciente, donde puede observarse que el retardo en la fase de ejercicio ( $\tau_e$ ) es considerablemente mayor que en la fase de recuperación ( $\tau_r$ ), como ocurre en la gran mayoría de los pacientes.

En la gráfica central (15b) se presentan las series de  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  calculadas tras simular un nivel de estimulación  $\beta$ -adrenérgica constante a lo largo de toda la prueba de esfuerzo. Como puede observarse, el valor del retardo medido durante la fase de ejercicio ( $\tau_e$  en torno a 75 s) es menor que el retardo obtenido del paciente real ( $\tau_e$  en torno a 82 s). En cuanto al valor del retardo medido durante la fase de recuperación ( $\tau_r$  en torno a 27 s) es cercano al valor obtenido de este retardo en las series temporales del paciente ( $\tau_r$  en torno a 33 s).

Por último, en la gráfica de la derecha (15c) se muestran las series de  $QT(n)$  y  $QT_{estimado}(n)$  calculadas cuando se aplica el patrón de estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo. Como puede observarse, en la fase de esfuerzo ha aumentado el retardo entre las curvas ( $\tau_e$  en torno a 84 s), aproximándose al valor medido en el paciente. En cambio, en la fase de ejercicio hay una ligera disminución del valor del retardo ( $\tau_r$  en torno a 22 s), distanciándose un poco del valor de  $\tau_r$  medido en el paciente.



**Figura 15: QT y QT estimado:** representación del retardo medido entre las  $QT(n)$  y  $QT$  estimado( $n$ ) obtenidas del paciente (a) comparándolo con el retardo medido entre  $QT(n)$  y  $QT$  estimado( $n$ ) aplicando un nivel constante de estimulación  $\beta$ -adrenérgica (b) o variante en el tiempo (c).

En la Tabla 3, se han recogido los resultados de las medias y desviaciones estándar de los valores de los retardos  $\tau$  del intervalo QT obtenidos de todos los pacientes y simulados a partir de tejido ventricular cuando este se marcapasea con las mismas series de RR de los pacientes. Al igual que en el nivel celular, los resultados están clasificados según el riesgo CAD de los pacientes. Como puede observarse, la aplicación de una curva de estimulación  $\beta$ -adrenérgica variable en el tiempo produce el efecto de aumentar el tiempo del retardo, haciendo que los valores de los retardos sean más próximos a los medidos en los pacientes.

	Adaptación del intervalo QT		Adaptación del APD simulado con isoproterenol constante		Adaptación del APD simulado con isoproterenol variante	
	$\tau_e$ (s)	$\tau_r$ (s)	$\tau_e$ (s)	$\tau_r$ (s)	$\tau_e$ (s)	$\tau_r$ (s)
Riesgo bajo	$25.5 \pm 19.1$	$70.9 \pm 35.6$	$9.3 \pm 11.2$	$82 \pm 33.1$	$13.4 \pm 10.1$	$69.4 \pm 30$
Riesgo medio	$44.5 \pm 7.7$	$35.5 \pm 6.1$	$19.73 \pm 15.3$	$41.8 \pm 20.9$	$36 \pm 34.5$	$37.9 \pm 23.4$
Riesgo alto	$80 \pm 0.8$	$78.7 \pm 46.1$	$65.5 \pm 16.4$	$55.8 \pm 45.7$	$69.9 \pm 19.8$	$32.3 \pm 16.9$

**Tabla 3:** retardos medios  $\tau_e$  y  $\tau_r$  medidos en los pacientes (columnas de la izquierda), simulados en una fibra de tejido cardíaco con un nivel de estimulación  $\beta$ -adrenérgica constante (columnas centrales) y simulados en una fibra con un patrón de estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo (columnas de la derecha).

## 4. Discusión

En este estudio se ha analizado la contribución de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica sobre un marcador de arritmias muy relevante, como es la adaptación del intervalo QT ante cambios en el ritmo cardíaco. Como se ha visto en los resultados obtenidos a partir de la modelización matemática y simulación computacional realizada, esta estimulación contribuye a aumentar el tiempo de adaptación ventricular y explica el fenómeno de adaptación en prueba de esfuerzo.

A nivel celular, la aplicación de un patrón de estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo permite que el tiempo de adaptación de APD se aproxime más a la adaptación del intervalo QT medido en pacientes en la fase de ejercicio en todos los grupos de riesgo de enfermedad coronaria, en la fase de recuperación, se ha producido una mejoría en los grupos de medio riesgo, mientras que en el resto de grupos se ha mantenido prácticamente constante.

A nivel tejido, la aplicación de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica variante en el tiempo explica también mejor la adaptación de la repolarización ventricular, haciendo que este tiempo de retardo se aproxime más a la adaptación del intervalo QT medido en pacientes. Esto resulta también evidente en todos los grupos de riesgo de enfermedad coronaria, particularmente en la fase de ejercicio, mientras que en la fase de recuperación esto solamente se produce en los grupos de medio y bajo riesgo.

En conjuntos, los resultados de este proyecto apuntan a que la modulación del SNA, particularmente mediante la estimulación  $\beta$ -adrenérgica, juega un papel fundamental en la adaptación del intervalo QT ante cambios en el ritmo cardíaco, en concordancia con estudios previos [6]. Futuros estudios aplicados a poblaciones más extensas permitirán corroborar estas conclusiones.

### 4.1. Limitaciones del estudio

En este estudio se ha analizado un grupo de pacientes con distintos rangos de riesgo de enfermedad coronaria. Dado el alto tiempo de computación para la simulación de los datos correspondientes a cada paciente, la población analizada no ha podido ampliarse. En otros estudios posteriores podría extenderse este mismo trabajo a una población mayor. En este trabajo se ha analizado una fibra de tejido ventricular. Futuros estudios podrían estudiar tejidos bidimensionales y tridimensionales.

Se ha modelizado matemáticamente la contribución de la rama simpática del SNA, a través de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica, a la adaptación de la repolarización ventricular. Estudios futuros podrían profundizar en otros efectos de la modulación autonómica, aunque cabe esperar una contribución menor, ya que los modelizados en este trabajo son los más relevantes.

## 5. Conclusiones

Este trabajo muestra que la variación en el tiempo de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica tiene un papel fundamental en la adaptación del intervalo QT ante cambios graduales en el ritmo cardíaco como los que se producen durante la realización de una prueba de esfuerzo. A través de modelización matemática y simulación numérica se ha demostrado que el patrón variante en el tiempo reproduce mejor el retardo de la adaptación de la repolarización en comparación con una estimulación constante a lo largo de toda la prueba. Este fenómeno se ha observado tanto a nivel celular como a nivel tejido y de señal electrocardiográfica. Es destacable que en todos los casos esta contribución de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica permita explicar mejor la adaptación de la repolarización durante la fase de esfuerzo que en la fase de recuperación tras el ejercicio.

## Referencias

- [1] Palacios, S., Cygankiewicz, I., Bayés de Luna, A. et al. Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Sci Rep* 11, 20546 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99861-1>
- [2] J. Ramírez, M. Orini, A. Mincholé, V. Monasterio, I. Cygankiewicz, A. Bayes de Luna, J. P. Martínez, P. Laguna and E. Pueyo, “Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model,” *PLoS one*, October 11, 2017.
- [3] J. Ramírez, P. Laguna, A. Bayes de Luna, M. Malik and E. Pueyo, “QT/RR and T-peak-to-end/RR curvatures and slopes in chronic heart failure: Relation to sudden cardiac death,” *Journal of Electrocardiology*, 2014.
- [4] J. Ramírez, M. Orini, A. Mincholé, V. Monasterio, I. Cygankiewicz, A. Bayes de Luna, J. P. Martínez, E. Pueyo, and P. Laguna, “T-wave morphology restitution predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure,” *Journal of the American Heart Association*, vol. 6, no. 5, p. e005310, 2017.
- [5] Ramírez J, Monasterio V, Mincholé A, Llamedo M, Lenis G, Cygankiewicz I, Bayés de Luna A, Malik M, Martínez JP, Laguna P, Pueyo E. Automatic SVM classification of sudden cardiac death and pump failure death from autonomic and repolarization ECG markers. *J Electrocardiol.* 2015 Jul-Aug;48(4):551-7. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.04.002. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25912974.
- [6] Sampedro-Puente DA, Fernandez-Bes J, Szentandrassy N, Nánási P, Taggart P, Pueyo E. Time course of low-frequency oscillatory behavior in human ventricular repolarization following enhanced sympathetic activity and relation to arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology* 2020;10:1547.
- [7] Sampedro-Puente DA, Fernandez-Bes J, Porter B, van Duijvenboden S, Taggart P, Pueyo E. Mechanisms Underlying Interactions Between Low-Frequency Oscillations and Beat-to-Beat Variability of Cellular Ventricular Repolarization in Response to Sympathetic Stimulation: Implications for Arrhythmogenesis. *Front Physiol.* 2019 Aug 2;10:916. doi: 10.3389/fphys.2019.00916. PMID: 31427979; PMCID: PMC6687852.
- [8] A. Hernández-Vicente, D. Hernando, G. Vicente Rodríguez, R. Bailón, N. Garatachea and E. Pueyo, “ECG Ventricular Repolarization Dynamics during Exercise: Temporal Profile, Relation to Heart Rate Variability and Effects of Age and Physical Health,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021; 18(18):9497. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189497>.
- [9] Pueyo E, Martínez JP, Laguna P. Cardiac repolarization analysis using the surface electrocardiogram. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2009 Jan 28;367(1887):213-33. doi: 10.1098/rsta.2008.0230. PMID: 18952549.

- [10] Pueyo E, Malik M, Laguna P. A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes. *Biomedical Signal Processing and Control* 2008; 3(1):29–43.
- [11] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, De Luna AB, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2004;51(9):1511–1520.
- [12] Pérez C, Pueyo E, Martínez JP, Viik J, Laguna P. Characterization of impaired ventricular repolarization by quantification of QT delayed response to heart rate changes in stress test. In *2020 Computing in Cardiology*. IEEE, 2020; 1–4.
- [13] Natividad Blasco Angulo (2017, 22 de septiembre). EndoG influye en el crecimiento y la proliferación celular con impacto en el desarrollo de tejidos y la progresión tumoral. <https://www.tdx.cat/handle/10803/482215#page=1>
- [14] Avelina Tortosa i Moreno, Julia Reiriz Palacios. SISTEMA CARDIOVASCULAR: ANATOMÍA. Colegio oficial de enfermeros y enfermeras, Barcelona.
- [15] Potencial de acción cardíaco. <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm#potencial>
- [16] Bolea J, Pueyo E, Laguna P, Bailón R. Non-linear HRV indices under autonomic nervous system blockade. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:3252-5. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944316. PMID: 25570684.
- [17] Bolea J, Pueyo E, Orini M, Bailón R. Influence of Heart Rate in Non-linear HRV Indices as a Sampling Rate Effect Evaluated on Supine and Standing. *Front Physiol*. 2016 Nov 15;7:501. doi: 10.3389/fphys.2016.00501. Erratum in: *Front Physiol*. 2018 May 28;9:620. PMID: 27895588; PMCID: PMC5108795.
- [18] Pueyo E, Orini M, Rodríguez JF, Taggart P. Interactive effect of beta-adrenergic stimulation and mechanical stretch on low-frequency oscillations of ventricular action potential duration in humans. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Aug;97:93-105. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.003. Epub 2016 May 11. Erratum in: *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Aug;121:305. PMID: 27178727.
- [19] Ahnve S, Vallin H. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982; 65(3):435–439.
- [20] Bexton R, Vallin H, Camm A. Diurnal variation of the QT interval—influence of the autonomic nervous system. *Heart* 1986;55(3):253–258.
- [21] Sampedro-Puente DA, Raphel F, Fernandez-Bes J, Laguna P, Lombardi D, Pueyo E. Characterization of Spatio-Temporal Cardiac Action Potential Variability at Baseline and Under  $\beta$ -Adrenergic Stimulation by Combined Unscented Kalman Filter and Double



Greedy Dimension Reduction. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021 Jan;25(1):276-288. doi: 10.1109/JBHI.2020.2984647. Epub 2021 Jan 5. PMID: 32248135.

[22] Aieminen T, Lehtinen R, Viik J, Lehtimäki T, et al. The Finnish Cardiovascular Study (FINCAVAS): characterising patients with high risk of cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006;6(1).

[23] J. P. Martinez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases," in *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 4, pp. 570-581, April 2004, doi: 10.1109/TBME.2003.821031.

[24] O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Computational Biology* 2011;7(5):e1002061.

[25] Gong JQ, Susilo ME, Sher A, Musante CJ, Sobie EA. Quantitative analysis of variability in an integrated model of human ventricular electrophysiology and  $\beta$ -adrenergic signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2020; 143:96–106.

[26] Mountris, K.A. and Pueyo, E., 2020. A dual adaptive explicit time integration algorithm for efficiently solving the cardiac monodomain equation. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, p.e3461.

[27] Qing Lou, Vadim V. Fedorov, Igor R. Efimov et al. Transmural Heterogeneity and Remodeling of Ventricular Excitation-Contraction Coupling in Human Heart Failure. *Circulation.* 2011 May 3; 123(17): 1881–1890. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.989707.

[28] Taggart P, Pueyo E, Duijvenboden SV, Porter B, Bishop M, Sampedro-Puente DA, Orini M, Hanson B, Rinaldi CA, Gill JS, Lambiase P. Emerging evidence for a mechanistic link between low-frequency oscillation of ventricular repolarization measured from the electrocardiogram T-wave vector and arrhythmia. *Europace.* 2021 Sep 8;23(9):1350-1358. doi: 10.1093/europace/euab009. PMID: 33880542; PMCID: PMC8427352.

[29] Zhilin Qu; Garfinkel A., "An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction," in *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, no. 9, pp. 1166-1168, Sept. 1999, doi: 10.1109/10.784149.

[30] Mountris, K.A. and Pueyo, E., 2021, January. The Radial Point Interpolation Mixed Collocation (RPIMC) Method for the Solution of the Reaction-Diffusion Equation in Cardiac Electrophysiology. In *International Conference on Computational & Experimental Engineering and Sciences* (pp. 39-44). Springer, Cham.

[31] Mountris, K.A. and Pueyo, E., 2020, September. Next-generation in silico cardiac electrophysiology through immersed grid meshfree modeling: application to simulation of myocardial infarction. In *2020 Computing in Cardiology* (pp. 1-4). IEEE.

[32] Kazutaka Gima and Yoram Rudy. Ionic Current Basis of Electrocardiography Waveforms A Model Study. *Circ Res.* 2002 May 3; 90(8): 889–896.

[33] Killick R, Fearnhead P, Eckley I. Optimal detection of changepoints with a linear computational cost. *Journal American Statistical Association* ;107.