



Universidad
Zaragoza



Centro
Politécnico Superior
Universidad Zaragoza

Proyecto fin de carrera

Análisis de los efectos inducidos por fármacos sobre la actividad eléctrica cardiaca

Autor: ADRIÁN MARÍN BAÑARES

Directora: ESTHER PUEYO PAULES

Ingeniería de Telecomunicación, Curso 2010/2011

Diciembre de 2010



Departamento de
Ingeniería Electrónica
y Comunicaciones
Universidad Zaragoza

Análisis de los efectos inducidos por fármacos sobre la actividad eléctrica cardiaca

RESUMEN

El objetivo principal de este proyecto fin de carrera se ha centrado en investigar el efecto de un fármaco antiarrítmico, como es el sotalol, sobre el miocardio ventricular. Estudios experimentales han probado que el sotalol, ampliamente utilizado en el tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares, modifica de manera muy sustancial la actividad electrofisiológica del corazón, siendo dicha acción beneficiosa en algunos pacientes pero no así en otros.

Durante la realización de este proyecto fin de carrera se ha analizado una base de datos de pacientes con y sin historia de Torsade de Pointes (TdP), una arritmia ventricular que puede conducir a la muerte súbita cardiaca, a los que se administró sotalol. Además, se ha modelado el modo de acción del sotalol a distintas escalas, que van desde el nivel subcelular pasando por la actividad celular y llegando hasta el modelado a nivel de tejido, validando el modelo con resultados de la literatura y los resultados del análisis de la base datos. En estudios recientes se ha documentado que el sotalol actúa directamente sobre el miocardio ventricular prolongando la duración del potencial de acción (AP) de cada uno de los miocitos. Esta prolongación es, sin embargo, heterogénea a lo largo de la pared del ventrículo, de forma que las células del miocardio medio presentan un aumento en la duración del AP (APD) mucho más acentuado que el que presentan las células del endocardio y el epicardio ventricular. Este fenómeno podría ser clave para explicar el beneficio o no de la terapia con dicho fármaco. En cualquier caso, resulta necesario profundizar más en el estudio de las alteraciones causadas por el sotalol para comprender el modo exacto en que afecta a las distintas corrientes que circulan a través de los canales iónicos situados en la membrana de los miocitos ventriculares y con ello evaluar la repercusión del fármaco en la actividad eléctrica a nivel celular y de tejido. El procesamiento de señal de la base de datos nos aporta información sobre los efectos del sotalol en un grupo de pacientes que ha sufrido TdP (+TdP) y otro que no la ha sufrido (-TdP). Mediante el modelado cardiaco computacional podemos analizar los efectos del sotalol desde el nivel subcelular hasta el nivel de tejido.

La contribución del proyecto ha sido la determinación de biomarcadores capaces de identificar la eficacia o ineficacia del fármaco en el tratamiento de arritmias. El procesamiento de señal aplicado sobre la base de datos analizada ha permitido demostrar que el sotalol induce cambios significativos en los índices electrocardiográficos RR, QT, QT corregido por el ritmo cardiaco y, sobre todo, en el intervalo desde el pico hasta el final de la onda T (Tpe), particularmente para el grupo +TdP, reforzando así el papel de Tpe como marcador bioeléctrico. Utilizando herramientas de modelado cardiaco computacional se han relacionado estos efectos observados en la señal electrocardiográfica con las manifestaciones a nivel de célula y tejido cardiaco. Por una parte, se ha probado que existe una relación lineal entre la dispersión de la repolarización y el intervalo Tpe. Además, se ha comprobado que los cambios en los intervalos QT y QT corregido están determinados por los valores de APD de los miocitos ventriculares, así como por la velocidad de conducción del impulso eléctrico y la constitución del miocardio.

A partir de los resultados obtenidos del análisis de registros electrocardiográficos clínicos así como de la simulación de los efectos del sotalol administrado a distintas dosis, podemos concluir que prolongaciones de los intervalos QT y Tpe corregidos superiores al 15% y 20%, respectivamente, están asociadas con un alto riesgo arrítmico y, en consecuencia, indican toxicidad cardiaca inducida por el fármaco.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ANTECEDENTES Y CONTRIBUCIONES DE ESTE ESTUDIO	1
1.2. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN.....	2
1.3. ONDAS E INTERVALOS DEL ECG.....	5
1.4. CARDIOTOXICIDAD DE FÁRMACOS	7
1.5. SOTALOL.....	8
1.6. OBJETIVOS DE LA MEMORIA.....	9
1.7. ORGANIZACIÓN	9
2. MÉTODOS	11
2.1. PROCESADO DE SEÑAL	11
2.1.1. BASE DE DATOS DE THEW	11
2.1.2. PREPROCESADO Y DELINEACIÓN.....	11
2.1.3. ÍNDICES CLÍNICOS ANALIZADOS.....	12
2.1.4. CORRECCIÓN POR LOS EFECTOS DEL HR	12
2.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
2.2. MODELADO CARDIACO COMPUTACIONAL.....	13
2.2.1. MODELOS DE ELECTROFISIOLOGÍA CELULAR	13
2.2.2. MODELO CELULAR DE VENTRÍCULO HUMANO	16
2.2.3. MODELO PARA SIMULAR EL EFECTO DEL SOTALOL	17
2.2.4. PROPAGACIÓN EN TEJIDO	18
2.2.5. PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN	19
2.2.6. ÍNDICES PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS ANALIZADOS	20
3. RESULTADOS.....	21
3.1. PROCESADO DE SEÑAL.....	21
3.1.1. EFECTOS INDUCIDOS POR EL SOTALOL EN EL ECG	21
3.1.2. EFECTOS EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES	22
3.1.3. BENEFICIOS DE LOS NUEVOS MARCADORES PROPUESTOS.....	25
3.2. MODELADO CARDIACO COMPUTACIONAL.....	26
3.2.1. MODELO CELULAR HUMANO	26
3.2.2. VALIDACIÓN DEL MODELO CON SOTALOL	28
3.2.3. CAMBIOS INDUCIDOS POR EL SOTALOL A NIVEL DE ECG.....	33
3.2.4. MECANISMOS DE LOS CAMBIOS EN EL ECG POR EL SOTALOL	36
3.2.5. CARDIOTOXICIDAD DEL SOTALOL	43

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	45
5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS FUTURAS	47
A. BASE DE DATOS DE THEW	48
B. PARÁMETROS Y ECUACIONES DE LOS MODELOS CARDIACOS.....	49
B.1. MODELO DE AP TP06.....	49
B.2. MODELO DE I_{Kr} FNG08.....	53
BIBLIOGRAFÍA.....	54
ÍNDICE DE FIGURAS	58
ÍNDICE DE TABLAS	61
NOMENCLATURA	62

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES Y CONTRIBUCIONES DE ESTE ESTUDIO

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en países desarrollados como el nuestro. Una parte importante de estas muertes se relacionan directamente con la generación de arritmias malignas, algunas de las cuales acaban desembocando en muerte súbita cardíaca. Una arritmia es una desviación del ritmo normal o sinusal del corazón. Puede deberse a una alteración en la formación o en la conducción de los impulsos eléctricos que rigen el ritmo sinusal. Se clasifican en función de la zona del corazón donde se originan en arritmias auriculares o ventriculares. Además, pueden ser bradiarritmias, si el ritmo cardíaco (HR, *heart rate*) es menor de 60 latidos/minuto, o taquiarritmias, si es mayor de 100 latidos/minuto. Algunas arritmias comunes son la taquicardia, el flúter y la fibrilación, tanto auriculares como ventriculares [1]. Para poder avanzar en la prevención y/o tratamiento de las arritmias, resulta de gran interés profundizar en el conocimiento que se tiene de tales condiciones patológicas no sólo a nivel del electrocardiograma (ECG) de superficie sino también de las manifestaciones que tienen lugar a nivel celular y subcelular.

El objetivo principal de este proyecto fin de carrera se centra en investigar el efecto de un fármaco antiarrítmico, como es el sotalol, sobre la actividad eléctrica cardíaca de los miocitos ventriculares humanos. Estudios experimentales han probado que el sotalol, ampliamente utilizado en el tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares, modifica de manera muy sustancial la actividad electrofisiológica del corazón, siendo dicha acción beneficiosa en algunos pacientes pero no así en otros. En la realización de este proyecto fin de carrera se analizará una base de datos de pacientes con y sin historia de Torsade de Pointes (TdP) a los que se administró sotalol. La TdP es una arritmia ventricular que puede llevar a la muerte súbita cardíaca asociada a la prolongación de la actividad eléctrica ventricular. Además, se modelará el modo de acción del sotalol a distintas escalas, que van desde el nivel subcelular pasando por la actividad celular y llegando hasta el modelado a nivel de tejido. A partir del modelado a nivel de tejido se calcularán señales pseudo-ECG (pECG) que permitirán validar el modelo con los resultados del análisis de la base de datos. En estudios recientes se ha documentado que el sotalol actúa directamente sobre el miocardio ventricular prolongando la duración del potencial de acción (AP, *action potential*) de cada uno de los miocitos. Esta prolongación es, sin embargo, heterogénea a lo largo de la pared del ventrículo, de forma que las células del miocardio medio presentan un aumento en la duración del AP (APD, *AP duration*) mucho más acentuado que el que presentan las células del endocardio y el epicardio ventricular. Este fenómeno podría ser clave para explicar el beneficio o no de la terapia con dicho fármaco. En cualquier caso, resulta necesario profundizar más en el estudio de las alteraciones causadas por el sotalol para comprender el modo exacto en que afecta a las distintas corrientes que circulan a través de los canales iónicos situados en la membrana de los miocitos ventriculares y con ello evaluar la repercusión del fármaco en la actividad eléctrica a nivel celular y de tejido. El procesamiento de señal de la base de datos nos aporta información sobre los efectos del sotalol en el grupo de pacientes que ha sufrido TdP (+TdP) y otro que no la ha sufrido (-TdP). Mediante el modelado cardíaco computacional podemos analizar los efectos del sotalol desde el nivel subcelular hasta el nivel de tejido. La contribución del proyecto se basa en caracterizar los efectos del sotalol en los grupos de población +TdP y -TdP, así como analizar los efectos del sotalol mediante el modelado cardíaco computacional desde el nivel subcelular hasta el nivel de tejido. Finalmente,

el objetivo último del proyecto es contribuir a determinar biomarcadores capaces de identificar la eficacia o ineficacia del fármaco en el tratamiento de arritmias.

Para el desarrollo del proyecto se hará uso de técnicas de modelado cardiaco computacional, las cuales representan una valiosa herramienta para comprender el funcionamiento del corazón a distintos niveles (molecular, iónico, celular, en tejido, en órgano) y dar respuesta al porqué de determinadas alteraciones fisiopatológicas observadas en la práctica clínica y cuyos mecanismos subyacentes están poco claros en la actualidad. En el procesamiento de los ECG y pECG se emplearán técnicas de procesamiento de señal para la detección del complejo QRS, la delineación y la medición de intervalos con el fin de caracterizar las ondas y los segmentos que los componen.

1.2. ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN

El corazón es un músculo que actúa como una bomba que distribuye la sangre a través de dos sistemas circulatorios: uno que lleva la sangre de vuelta del cuerpo hacia los pulmones para que se oxigene y el otro que lleva la sangre de vuelta de los pulmones hacia todo el cuerpo. Para esto el corazón se dispone en dos partes simétricas, la izquierda y la derecha, divididas por una pared o septum. La izquierda, la que bombea al cuerpo, es más fuerte que la derecha. Ambas partes están compuestas por una aurícula, cavidad donde llega la sangre, y un ventrículo, cavidad desde la que se expulsa la sangre. La actividad mecánica del ciclo cardiaco comienza cuando la aurícula derecha, que recoge la sangre de todo el cuerpo excepto los pulmones, se contrae y fuerza la sangre hacia el ventrículo derecho. Cuando el ventrículo derecho se ha llenado, se contrae y fuerza la sangre hacia los pulmones. Las venas pulmonares devuelven la sangre a la aurícula izquierda que la vacía en el ventrículo izquierdo. Éste fuerza la sangre hacia todo el cuerpo excepto los pulmones a través de las arterias que evolucionan en el sistema venoso de retorno al corazón (Figura 1). El ciclo cardiaco se compone de dos fases, activación y recuperación, denominados en términos eléctricos despolarización y repolarización, y en términos mecánicos contracción y relajación [1].

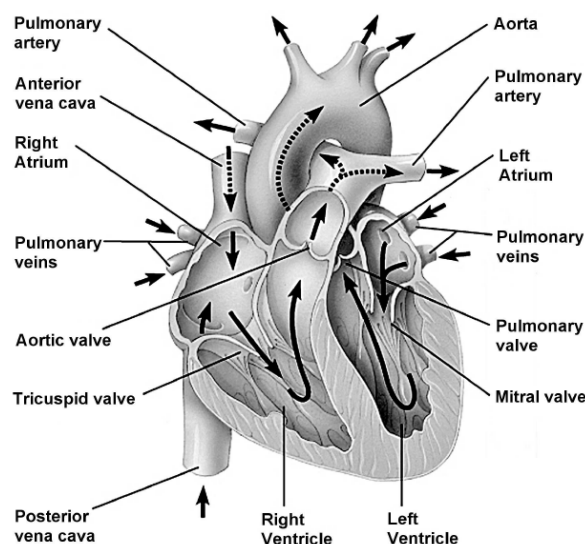


Figura 1: Ilustración esquemática de la anatomía del corazón. Las flechas indican las direcciones del flujo de sangre entrante y saliente del corazón (tomado de [2]).

A nivel celular esta actividad se debe a que el tejido muscular del corazón (miocardio) está compuesto de células (miocitos) que responden de forma no lineal con el AP (que representa el potencial transmembrana, medido como la diferencia de tensión entre el medio extracelular y el

medio intracelular, frente al tiempo en cada latido cardiaco) si se les aplica un estímulo lo suficientemente grande. El nodo sinoauricular (SA) está dotado de automaticidad, es decir, tiene capacidad para generar automáticamente impulsos eléctricos. Estos impulsos marcan el HR. Aunque todas las zonas del corazón pueden generar impulsos eléctricos, el nodo SA lo hace a la mayor frecuencia, generando el ritmo sinusal. En caso de retrasarse la generación de impulsos del nodo SA, cualquier otra zona del corazón puede causar el latido. Los impulsos eléctricos, una vez generados en el nodo SA, son transmitidos de unos miocitos a otros a lo largo de toda la aurícula hasta que se alcanza el nodo aurículoventricular (AV), lugar donde la señal eléctrica es recogida y retrasada para permitir el llenado de los ventrículos. El impulso entra en la pared entre los dos ventrículos por el haz de His. El camino se divide entonces en dos ramas de conducción rápida para los ventrículos derecho e izquierdo que a su vez se dividen en una red de fibras de conducción especializadas llamadas fibras de Purkinje. La respuesta no lineal de los miocitos de cada zona del corazón es distinta. En este proyecto se estudiará el comportamiento de los miocitos ventriculares. El ECG refleja la actividad eléctrica del corazón y se obtiene colocando electrodos en la superficie del cuerpo. A la diferencia de potencial entre un par de electrodos se le denomina derivación. El ECG describe las diferentes fases eléctricas de un ciclo cardiaco y representa una suma en tiempo y espacio de los AP generados por millones de células cardiacas. Así, más que reflejar directamente cambios en el potencial de membrana a través de las células, el ECG proporciona una medida de las corrientes eléctricas generadas en el fluido extracelular por estos cambios de potencial (Figura 2) [1].

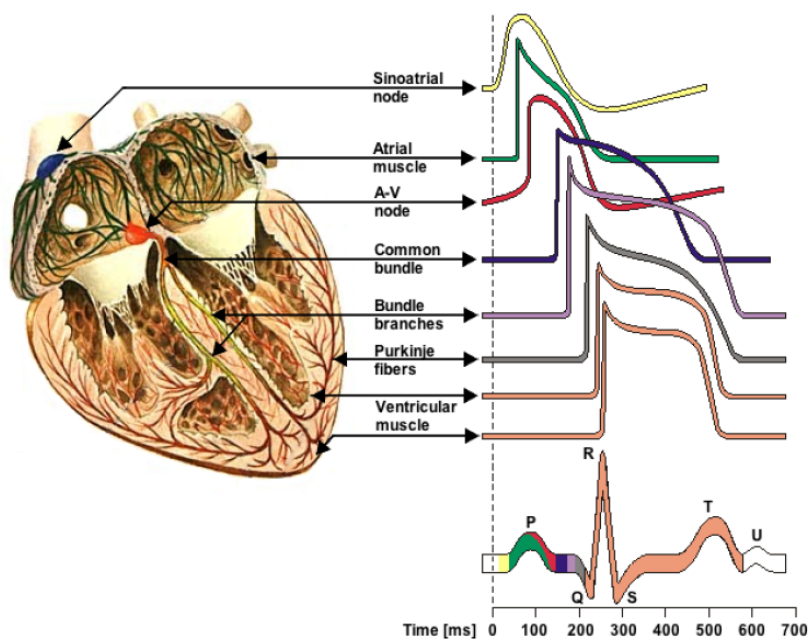


Figura 2: La morfología y tiempos de los AP de diferentes regiones del corazón y el ciclo cardiaco correspondiente del ECG medido en la superficie del cuerpo (tomado de [2]).

Los miocitos poseen una membrana que separa los medios extracelular e intracelular. Sus principales componentes son dos capas de lípidos, con las colas hidrófobas apuntando dentro de la membrana. Los poros macromoleculares de la membrana de la célula son proteínas insertadas que forman los canales iónicos a través de los que pueden fluir los iones generando el AP (Figura 3).

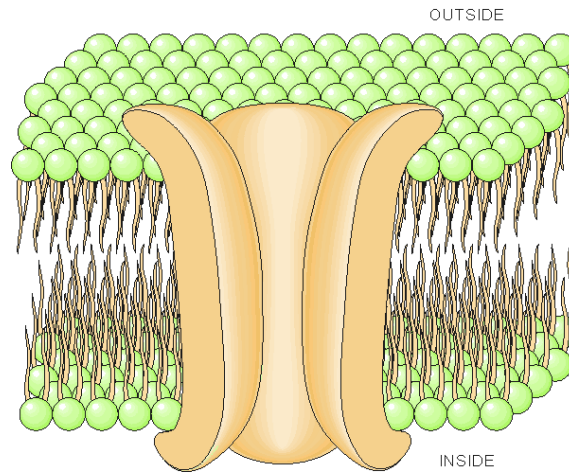


Figura 3: Estructura de la membrana celular con un poro (tomado de [3]).

El AP se caracteriza por tener 5 fases [2, 4] (Figura 4): la fase 0 es la despolarización debida a un rápido influjo de iones de sodio que crean la corriente de sodio I_{Na} ; la fase 1 es una pequeña repolarización o *notch* debida a la corriente transitoria de potasio I_{to} (esta corriente, y por tanto esta fase, no está presente en todos los miocitos); la fase 2 es una meseta debida a que el influjo de iones de calcio en la forma de corrientes de entrada más lentas, I_{Ca} , es capaz de compensar la acción de las corrientes de potasio; la fase 3 es la repolarización debida a las corrientes de potasio que llevan el potencial de nuevo al reposo; por último, la fase 4 es el reposo y tiene un valor de alrededor de -86 mV en el ventrículo humano. El reposo tiene una tensión negativa porque la concentración extracelular de iones es menor que la intracelular y si la célula no se estimulase permanecería a dicho potencial. El intervalo de tiempo entre el final de un AP y el comienzo de otro es el intervalo diastólico (DI, *diastolic interval*), también llamado intervalo de recuperación porque si es largo y permite a la membrana recuperarse completamente le sigue un APD largo y si es corto, le sigue un APD corto. Esta dependencia del APD con el DI se puede representar mediante la curva de restitución del APD (APDR, *APD restitution*), que relaciona el APD con el DI previo.

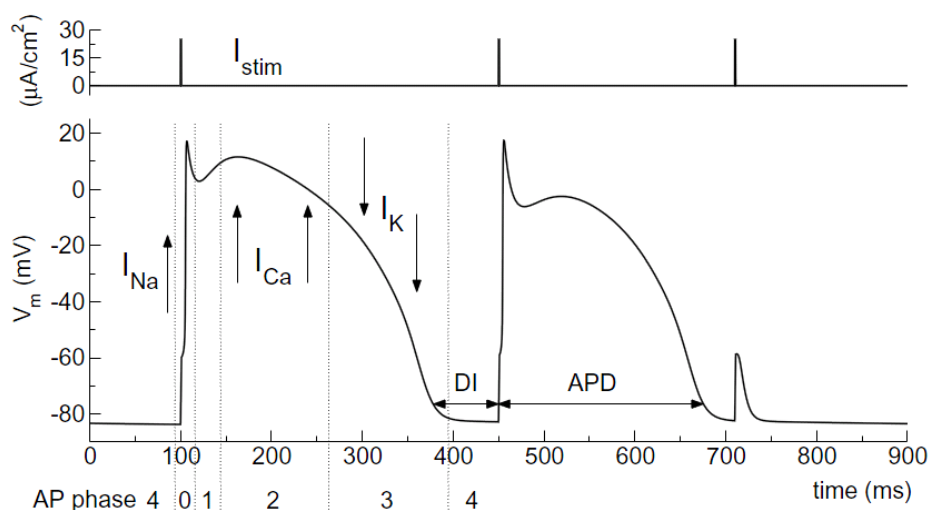


Figura 4: Fases del potencial de acción (tomado de [2]).

Los miocitos del miocardio ventricular humano están dispuestos en tres regiones (de la más interna a la más externa): endocardio, miocardio medio y epicardio. Cada una de estas regiones tiene una morfología del AP distinta (Figura 5).

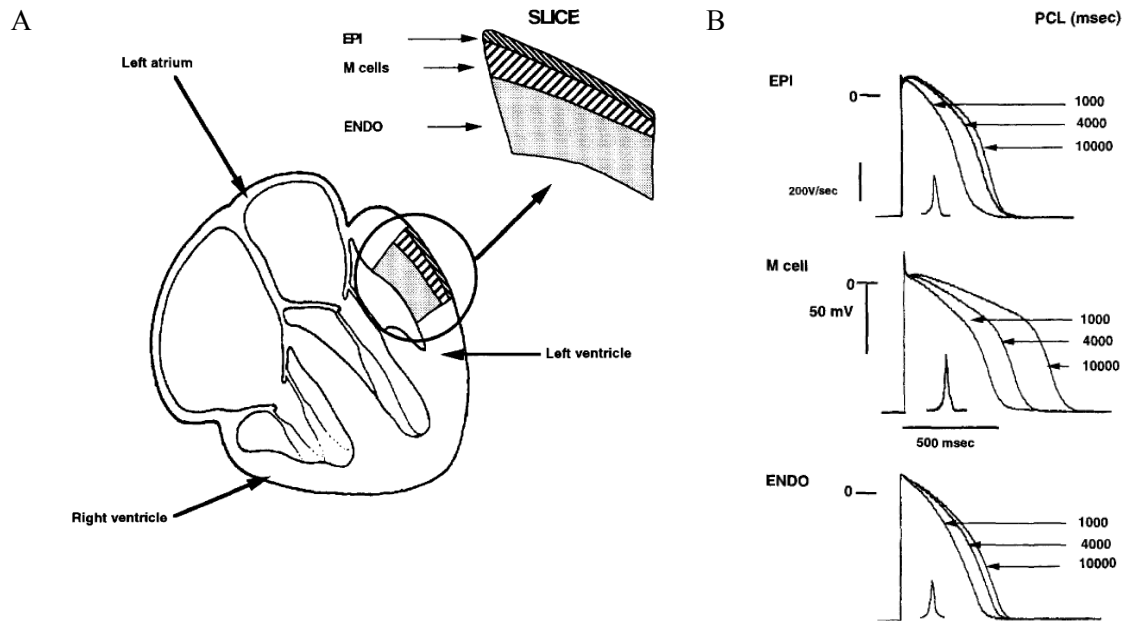


Figura 5: Heterogeneidades transmurales en el miocardio ventricular humano. A: Distribución del epicardio, miocardio medio y endocardio en la pared ventricular izquierda. B: Diferentes morfologías del potencial de acción de las regiones de epicardio, miocardio medio y endocardio (tomado de [5]).

1.3. ONDAS E INTERVALOS DEL ECG

En este apartado describiremos algunas ondas e intervalos del ECG (Figura 6). La amplitud de una onda se mide con referencia al nivel de la línea de base del ECG, comúnmente definido por la línea isoeletrica que precede inmediatamente al complejo QRS. La duración de una onda se define por los dos instantes de tiempo en los que la onda se desvía significativamente de la línea de base o la cruza.

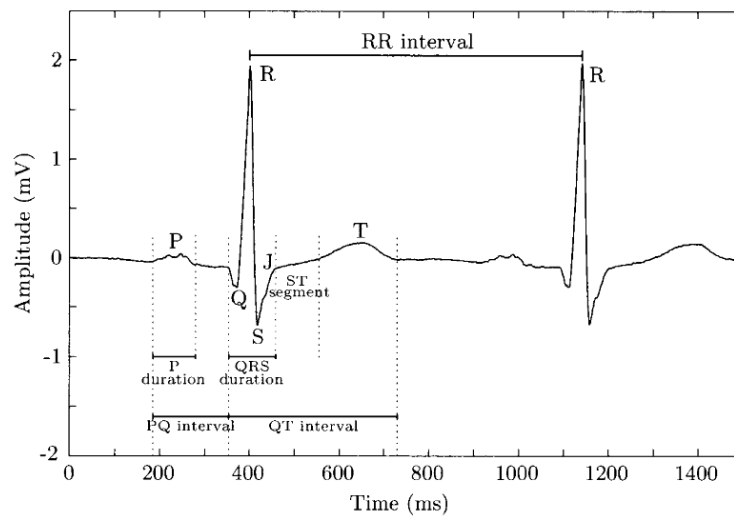


Figura 6: Definiciones y duraciones de las ondas e intervalos importantes del ciclo cardiaco (tomado de [1]).

La onda P refleja la despolarización secuencial de las aurículas derecha e izquierda. En la mayoría de las derivaciones, la onda P tiene polaridad positiva y una morfología monofásica suave. Su amplitud es normalmente de menos de 300 μV y su duración, de menos de 120 ms. Una onda P normal se considera de baja frecuencia, por debajo de 10-15 Hz (Figura 7). A veces es difícil determinar el comienzo y el final de la onda P debido a su baja amplitud y su morfología suave.

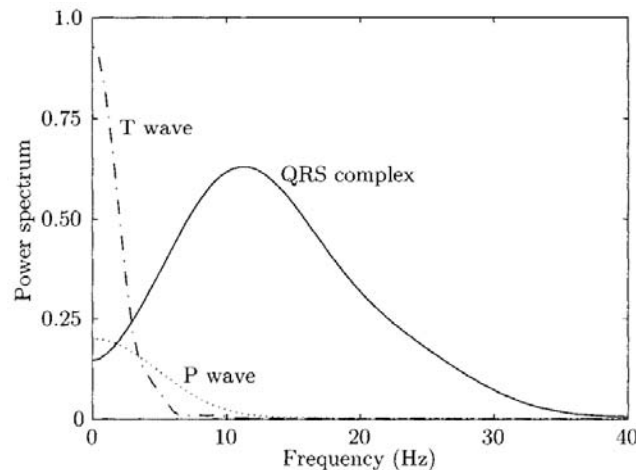


Figura 7: Espectro de potencia de la onda P, el complejo QRS y la onda T. El diagrama es una guía aproximada de las componentes espectrales; existen grandes variaciones entre latidos de diferentes derivaciones, origen y sujetos (tomado de [1]).

El complejo QRS refleja la despolarización de los ventrículos derecho e izquierdo que en el corazón normal dura unos 70-110 ms. La primera desviación negativa del complejo QRS se denota onda Q, la primera positiva se denota onda R, mientras que la desviación negativa posterior a la onda R se denota onda S (Figura 6). Aunque el complejo QRS puede estar compuesto por menos de tres ondas individuales, nos referimos a él como complejo QRS. La morfología del complejo QRS es altamente variable y depende del origen del latido del corazón. Puesto que el complejo QRS tiene la amplitud más grande de las ondas del ECG, alcanzando a veces 2-3 mV, es la onda que primero se identifica en cualquier tipo de análisis en el que se requiera delinear el ECG. Debido a sus bruscas pendientes, el contenido frecuencial del complejo QRS es considerablemente mayor que el de las otras ondas del ECG y está concentrado en su mayoría en el intervalo 10-50 Hz (Figura 7).

La onda T refleja la repolarización ventricular (la repolarización auricular no se puede distinguir normalmente en el ECG ya que coincide con el complejo QRS que es mucho más grande) y se produce unos 300 ms después del complejo QRS. Su posición es fuertemente dependiente del HR, haciéndose más estrecha y próxima al complejo QRS para ritmos rápidos; esta propiedad de “contracción” no se aplica a la onda P o el complejo QRS. La onda T normal tiene una morfología suave redondeada que, en la mayoría de las derivaciones, está asociada con un único pico positivo. Para ritmos cardiacos rápidos, la onda P se une con la onda T, causando que el punto final de la onda T y el inicio de la onda P se confundan.

El intervalo RR representa la longitud de un ciclo cardiaco ventricular, medido entre dos ondas R sucesivas, y sirve como un indicador del ritmo ventricular. El HR es una medida inversa del RR. El intervalo RR es la cantidad fundamental del ritmo en cualquier tipo de interpretación del ECG y se usa para caracterizar diferentes arritmias así como para estudiar la variabilidad del HR.

Por último, el intervalo QT representa el tiempo desde el comienzo de la despolarización hasta la finalización de la repolarización de los ventrículos. El intervalo QT normalmente varía con el HR y se hace más corto para ritmos más rápidos. Por ello, es común corregirlo por el HR de manera que el intervalo QT corregido (QTc) permita una evaluación aproximadamente independiente del HR [6, 7]. La prolongación del intervalo QT se ha visto en varias afecciones cardíacas asociadas con un mayor riesgo de muerte súbita.

1.4. CARDIOTOXICIDAD DE FÁRMACOS

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso muy costoso que sería inútil si se descubre que el medicamento es tóxico en una fase avanzada de desarrollo o cuando ya ha salido al mercado. Por ello las empresas farmacéuticas hacen estudios de toxicidad en los que habitualmente analizan exclusivamente tres índices: el gen humano relacionado al gen éter a-go-go (HERG, *human ether a-go-go related gene*), APD y QT.

Las directrices reguladoras consideran la prolongación del intervalo QTc en el ECG como el principal marcador de la cardiotoxicidad de un fármaco y, así, la prolongación de QTc es la principal razón para la retirada de un fármaco. Ahora se sabe que, en muchos casos, los fármacos que prolongan el intervalo QTc llevan asociada la inhibición del canal del HERG, que es responsable de la corriente rectificadora rápida retardada de iones de potasio o K^+ (I_{Kr}) y juega un papel clave en la fase de repolarización del AP. Así, las directrices reguladoras recomiendan actualmente ensayos preclínicos in vivo e in vitro para predecir el riesgo de prolongación del intervalo QTc y TdP en humano. Los ensayos preclínicos más comúnmente empleados implican evaluar los efectos del fármaco en registros de I_{Kr} de la célula completa, APD en célula y tejido, y ensayos in vivo de QT en animales, normalmente perros. De manera que los marcadores tradicionalmente empleados para evaluar la cardiotoxicidad o el riesgo proarrítmico de un fármaco son:

- A nivel clínico, el intervalo QT.
- A nivel preclínico:
 - APD. El APD se mide normalmente cuando el potencial ha caído al 90% de su valor máximo, APD_{90} . En otras ocasiones se mide cuando ha caído al 50%, APD_{50} .
 - I_{Kr} , para la que se evalúa su valor de IC_{50} , esto es, la mitad del máximo (50%) de la concentración inhibidora (IC, *inhibitory concentration*) de una sustancia o, en otras palabras, la cantidad de fármaco necesaria para inhibir a la mitad, en este caso, el canal de K^+ codificado por el HERG.

Sin embargo, mientras que la mayoría de casos de TdP inducidos por fármacos se han asociado con el bloqueo del HERG, y la prolongación del APD y del intervalo QTc, todos los fármacos que bloquean el HERG y/o prolongan el intervalo QTc no traen como consecuencia la generación de arritmias. Así, en los últimos años, se han propuesto nuevos marcadores electrofisiológicos que proporcionan una caracterización más completa del riesgo arrítmico que los estudios de HERG, APD y QT [8, 9]. Los nuevos marcadores empleados en este proyecto son:

- El intervalo Tpico-fin (Tpe, *Tpeak-end*), definido como el tiempo desde el pico hasta el final de la onda T, se ha sugerido como un indicador de la dispersión de repolarización y, en muchos estudios, se ha propuesto como indicador, más

específicamente, de la dispersión transmural (TDR, *transmural dispersion of repolarization*) [10, 11].

- El cociente entre el intervalo QT y TQ (QT/TQ, donde TQ es el intervalo desde el final de la onda T hasta el inicio de la onda Q y representa el tiempo entre repolarizaciones ventriculares) refleja la fracción del tiempo empleado en la repolarización ventricular frente al tiempo entre repolarizaciones ventriculares e indica la magnitud de la pendiente de la relación de restitución [12].
- El porcentaje de latidos con una relación QT/TQ mayor que 1 ($\%QT/TQ > 1$) refleja dónde el tiempo empleado en la repolarización ventricular es mayor que el tiempo entre repolarizaciones ventriculares. Referido a la curva de restitución QT/TQ, este índice indica la fracción de la curva donde la estabilidad no es tan segura [12], según la asociación establecida entre la pendiente de la curva de restitución y la transición de taquicardia a fibrilación ventricular (VF, *ventricular fibrillation*) [13, 14].

1.5. SOTALOL

Los fármacos interactúan con el corazón a nivel molecular una vez que se han introducido en el cuerpo, intravenosa u oralmente. El sotalol es un compuesto racémico de dos fármacos, el l-sotalol y el d-sotalol [15], que difieren en su farmacología y tienen efectos antiarrítmicos de Clase II y de Clase III, respectivamente. En primer lugar, el l-sotalol es un beta-bloqueante que suprime la función del nodo SA y ralentiza la conducción del nodo AV, lo que disminuye el HR. Por otro lado, el d-sotalol prolonga el AP al bloquear la corriente I_{Kr} . A nivel de ECG, el sotalol alarga la repolarización ventricular y puede inducir TdP.

La inhibición de la corriente I_{Kr} por el sotalol es dependiente del potencial transmembrana y el estado en el que se encuentra el canal iónico [16]. La molécula de sotalol gana acceso al sitio de enlace cuando el canal está en estado activado (abierto) [17] (Figura 8).

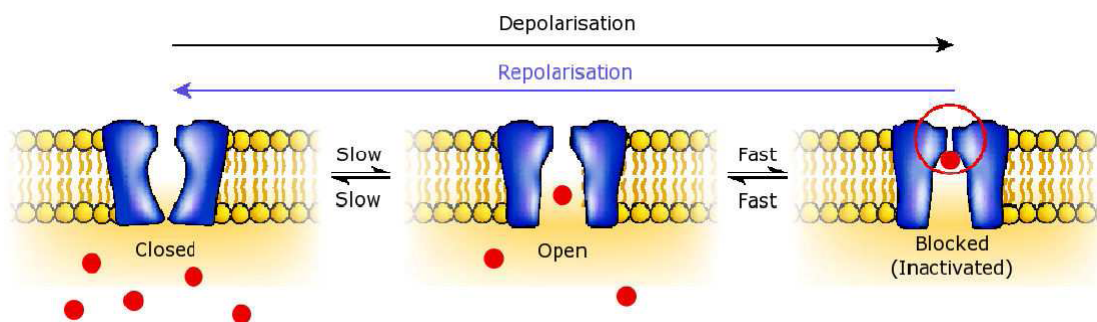


Figura 8: Esquemático que ilustra la inhibición por fármaco del HERG durante los estados activado e inactivado. Las moléculas del fármaco (representadas por puntos rojos) se aproximan a la proteína del canal desde el lado intracelular y ganan acceso a la cavidad del canal durante el estado abierto (activado). La inactivación subsiguiente estabiliza el bloqueo (tomado de [18]).

La recuperación del bloqueo está también sujeta al estado del canal. Se ha mostrado para varios metanosulfonanilidos que la recuperación del enlace con la I_{Kr} está restringida al estado abierto, debido al atrapamiento del fármaco por la compuerta de activación [19]. Basándonos en estas observaciones se ha justificado la asunción de que el sotalol es atrapado de forma similar dentro de la cavidad interna por la compuerta de activación. Por ello, y debido también a que el bloqueo se produce con el canal activado, en el modelo de Markov empleado para simular el efecto del sotalol la transición entre los estados no bloqueados y bloqueados se produce en el estado abierto [18]. Además, es razonable asumir que la dinámica de los mecanismos de las

compuertas de activación e inactivación no se ve afectada por la molécula de fármaco enlazada, es decir, que las tasas de transición entre estados de la cadena de Markov que emplearemos para simular el efecto del sotalol son las mismas estén o no los estados bloqueados por el sotalol [18].

Estas características se verán luego plasmadas en los resultados obtenidos de la base de datos analizada y en el modelo de Markov utilizado para simular el efecto del sotalol. En el modelo sólo se ha considerado el comportamiento del d-sotalol (es decir, los efectos de Clase III) ya que se ha mostrado que la inhibición de I_{Kr} juega el papel principal en las arritmias inducidas por fármacos.

1.6. OBJETIVOS DE LA MEMORIA

El objetivo principal de este proyecto fin de carrera se centra en investigar el efecto de un fármaco antiarrítmico, como es el sotalol, sobre el miocardio ventricular. El objetivo último del proyecto es contribuir a determinar biomarcadores capaces de identificar la eficacia o ineficacia del fármaco en el tratamiento de arritmias.

Para la consecución de tales objetivos, se plantean las tareas que se describen a continuación, separadas en dos campos de trabajo:

- Procesado de ECG:
 - Preprocesado y delinación de los ECG de la base de datos.
 - Análisis de los efectos del sotalol a nivel de ECG en la población global de estudio, así como separadamente en los grupos +TdP y -TdP.
- Modelado cardíaco computacional:
 - Revisión bibliográfica de los modelos ventriculares existentes en la literatura.
 - Estudio de las alteraciones que induce el sotalol sobre los canales iónicos.
 - Evaluación de cómo los efectos a nivel iónico contribuyen a explicar alteraciones en la dinámica electrofisiológica ventricular.
 - Análisis de cómo tales características fisiopatológicas inducidas por la acción del fármaco en célula y tejido se relacionan con la probabilidad de generación de arritmias malignas.

1.7. ORGANIZACIÓN

La memoria se organiza en varios capítulos divididos, a su vez, en una parte dedicada a la base de datos y otra al modelado cardíaco computacional:

- En el capítulo 2 se describen los métodos utilizados para el procesado de ECG detallando la base de datos analizada en este proyecto, el preprocesado y la delineación, los índices estudiados, la corrección de los índices por el HR y el análisis estadístico. Por otra parte, se describen los métodos relacionados con el modelado cardíaco computacional donde se detallan los modelos de electrofisiología celular y, en concreto, de ventrículo humano utilizados en el proyecto, el modelo de Markov para simular el efecto del sotalol, la propagación del impulso eléctrico en tejido, los protocolos de estimulación, el preprocesado y la delineación, y los índices preclínicos y clínicos analizados.
- En capítulo 3 se muestran los resultados para el procesado de ECG en los que se describen los efectos inducidos por el sotalol en ECG, la cuantificación de los índices analizados, los efectos del sotalol en los dos grupos de pacientes (+TdP y -TdP) y los

beneficios de los nuevos marcadores utilizados en este proyecto. Se describen también los resultados obtenidos del modelado cardiaco computacional tratando el modelo celular humano, la validación del modelo con sotalol, los cambios inducidos por el sotalol a nivel de ECG, los mecanismos de estos cambios y la cardiotoxicidad del sotalol.

- Por último, en el capítulo 4 se recogen la discusión y las conclusiones. En el capítulo 5 se presentan las limitaciones del estudio y las posibles líneas futuras.

2. MÉTODOS

2.1. PROCESADO DE SEÑAL

2.1.1. BASE DE DATOS DE THEW

Para analizar los efectos del sotalol a nivel de ECG disponemos de una base de datos del Archivo de ECGs telemétricos y Holter (THEW, *Telemetric and Holter ECG Warehouse*) del *Center for Quantitative Electrocardiography and Cardiac Safety* de la Universidad de Rochester. Además, los resultados clínicos de la base de datos nos servirán para comparar y validar los resultados obtenidos de las simulaciones.

La base de datos de THEW analizada en este proyecto consta de registros de 34 pacientes, 17 de ellos +TdP, esto es, pacientes que experimentaron TdP en el pasado inducida por una lista heterogénea de fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT y los 17 restantes -TdP que empezaron a tomar sotalol para prevenir fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*).

El protocolo de estudio consistió en la administración de una dosis de 2,0 mg/kg de peso corporal de d,l-sotalol intravenoso en un intervalo de 20 minutos a los 34 pacientes. Las pruebas se realizaron por la mañana. Se adquirieron registros de ECG (con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución en amplitud de 5.0 μ V), en reposo y posición supina, antes y durante la administración del sotalol. Cada registro dispone de las derivaciones I, II, V₁-V₆.

Las características clínicas de la población de estudio se dan en el Anexo A. Las edades medias de los pacientes no eran significativamente diferentes entre los dos grupos: 59 \pm 13 años en el grupo +TdP frente a 61 \pm 12 años en el grupo -TdP. El número de mujeres era ligeramente superior en el grupo de individuos -TdP (N=12) que en el grupo +TdP (N=9). La presencia de historia de infarto de miocardio, enfermedad coronaria e hipertensión eran similares entre los grupos de estudio. Había varios pacientes con historia de AF en ambos grupos (+TdP: N=11 y -TdP: N=17).

2.1.2. PREPROCESADO Y DELINEACIÓN

Para realizar la delineación automática de la señal de ECG se emplean en este proyecto un conjunto de algoritmos que se agrupan en: filtrado de ruido, detección del complejo QRS y delineación de ondas. Pueden verse en la Figura 9.

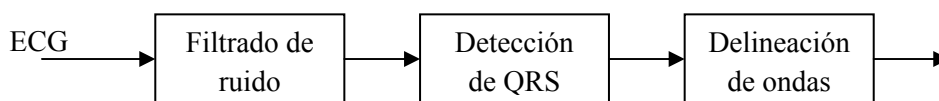


Figura 9: Algoritmos para el procesado básico del ECG (modificado de [1]).

Los ECG presentan ruido que es necesario eliminar para mejorar la calidad de la señal. La línea de base impide definir las medidas referenciadas a la línea isoeleétrica. Puede ser debida a la transpiración, la respiración, los movimientos corporales y el mal contacto de los electrodos, y en este proyecto la eliminamos mediante un método basado en *splines* cúbicos. También se ha empleado un filtrado *notch* para eliminar las interferencias de la red eléctrica a 50 Hz.

El siguiente paso es la detección o lectura de anotaciones externas del complejo QRS, que por ser el de mayor amplitud y frecuencia es el más fácilmente identificable. Para la localización del complejo QRS, se ha decidido utilizar las anotaciones proporcionadas para cada paciente (un único fichero de anotaciones para todas las derivaciones de los dos registros), las cuales habían

sido revisadas tras la aplicación de un detector, ya que de esta manera se evita que el detector automático basado en la transformada *wavelet* encuentre complejos QRS donde la calidad de la señal no permite distinguir claramente su presencia.

El último algoritmo básico es la delineación, en la que se definen los inicios, picos y finales del complejo QRS, la onda T y la onda P. En este proyecto se ha utilizado para la delineación un algoritmo basado en la transformada *wavelet*, que hace que los resultados obtenidos sean robustos al ruido de alta frecuencia, ya que se realiza un filtrado paso bajo previo a la obtención de señales en las distintas escalas de la transformada. Hemos procedido a la elección de la mejor derivación en cada paciente calculando la relación señal a ruido (SNR, *signal-to-noise ratio*) de la onda T (obtenida como la amplitud del pico de la onda T frente al ruido existente tras el complejo QRS) para cada derivación de los dos registros y hemos elegido la derivación con mayor SNR media de los dos registros. En caso de que el delineador no proporcione marcas del inicio del complejo QRS, la onda R o S y el pico y el final de la onda T para el ECG de la derivación seleccionada, volvemos a buscar la mejor derivación eliminando la elegida previamente.

2.1.3. ÍNDICES CLÍNICOS ANALIZADOS

A continuación se enumeran los índices analizados en este proyecto sobre cada señal ECG:

1. Intervalos RR, QT, TQ y Tpe.
2. QT/TQ: es el cociente de los intervalos QT y TQ.
3. %QT/TQ > 1: es el porcentaje de latidos con el cociente QT/TQ mayor que la unidad.
4. Tpe/RR: es la diferencia del valor en el último y el primer instante de la recta de ajuste de la serie del intervalo Tpe (valores del intervalo Tpe frente al tiempo) dividido entre la misma diferencia calculada para la serie del intervalo RR.

Una vez obtenidas las series de los índices se les ha aplicado un filtrado de mediana para eliminar los valores extremos.

2.1.4. CORRECCIÓN POR LOS EFECTOS DEL HR

Como se ha visto en 1.3 el intervalo QT normalmente varía con el HR y se hace más corto para ritmos más rápidos. La corrección del intervalo QT consiste en incorrelarlo con el HR para permitir una evaluación aproximadamente independiente del HR.

Para corregir el intervalo QT se proyectan sus valores para distintos RR al valor estándar de RR de 1 s. Existen diversas formas de corregir el intervalo QT por el HR. Algunas formas empleadas en la literatura son la fórmula de Bazett $QT_c = QT/\sqrt{RR}$ o la de Fridericia $QT_c = QT/RR^{1/3}$. Estas fórmulas son fijas para cualquier distribución de datos QT-RR y se ha mostrado en [20] que pueden sobrestimar o subestimar el intervalo QTc. Puesto que los registros analizados en este proyecto son de corta duración y en situación de reposo, el rango de RR es pequeño y podemos ajustar las curvas QT-RR según una recta. Sea $QT = \alpha RR + \beta$ la recta que ajusta los datos experimentales. Si llamamos QTc al valor de QT para un valor de RR de 1 s, $QT_c = QT(RR=1 \text{ s})$, tenemos que $QT_c = QT + \alpha(1-RR)$. De esta manera, a diferencia de las fórmulas de Bazett y Fridericia, para estimar QTc tenemos en cuenta la distribución de los datos QT-RR de cada paciente sin y con sotalol por separado. También calcularemos el intervalo Tpe corregido, Tpe_c, siguiendo una metodología análoga a la descrita para corregir el intervalo QT.

2.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El objetivo es tener un único valor para cada índice de cada registro. Tras el preprocesado y la delineación, y la corrección por los efectos del HR disponemos de las series de RR, QT, QTc, TQ, Tpe, Tpe_c y QT/TQ, y los valores de %QT/TQ>1 y Tpe/RR para cada registro. Con el fin de reducir cada serie a un único valor, puesto que los registros son cortos y grabados en situación de reposo, se ha calculado la media de las series.

Además se han obtenido para el conjunto de todos los pacientes, así como también para cada uno de los grupos +TdP y -TdP separadamente, la media y la desviación estándar (SD, *standard deviation*) de los valores de los índices.

Finalmente, se ha realizado una comparación entre los registros antes y durante la administración del sotalol (para el conjunto de todos los pacientes, para el grupo +TdP y para el grupo -TdP) y entre el grupo +TdP y el -TdP (tanto para los registros obtenidos antes como durante la administración del sotalol). La media se ha comparado usando la prueba t de Student pareada de dos colas de distribución. La SD se ha comparado usando la prueba F de dos colas de distribución. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor P<0,05.

2.2. MODELADO CARDIACO COMPUTACIONAL

2.2.1. MODELOS DE ELECTROFISIOLOGÍA CELULAR

El modelado cardiaco computacional es una herramienta valiosa para entender el funcionamiento del corazón a distintos niveles (molecular, iónico, celular, en tejido, en órgano) y conocer las causas de ciertas alteraciones fisiopatológicas cuyos mecanismos no se conocen aún con la suficiente profundidad. Además, estos modelos permiten comprobar múltiples hipótesis sin incurrir en ningún riesgo para el paciente. En este proyecto se ha trabajado con modelos que describen la actividad eléctrica cardiaca en miocitos ventriculares de corazón humano.

La denominación de modelo viene de la posibilidad de representar mediante un circuito eléctrico simple el comportamiento eléctrico de la membrana celular [21]. En 1952, Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley realizaron un estudio sobre células nerviosas de calamar y lograron definir las corrientes iónicas que atraviesan la membrana celular incluyendo detalles de las compuertas de activación e inactivación de las corrientes, potenciales de equilibrio y conductancias variables en el tiempo [21]. El circuito eléctrico equivalente es una malla compuesta por ramas en paralelo que representan cada una de las corrientes iónicas (iones de sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y el resto de iones) descritas por una fuente de voltaje en serie con su conductancia y un condensador que modela el comportamiento capacitivo de la membrana (Figura 10). El estudio de Hodgkin y Huxley se centró en neuronas, pero sentó las bases del modelado de cualquier tipo de células.

La ecuación matemática que caracteriza este circuito se puede escribir como:

$$\frac{dV_m}{dt} = - \frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (1)$$

con V_m el potencial transmembrana; I_{ion} las diferentes corrientes iónicas que en el modelo de Hodgkin y Huxley corresponden a la corriente total de sodio I_{Na}, la corriente total de potasio I_K y la corriente total debida a otros iones I_i; I_{stim} la corriente de estimulación; y C_m el valor capacitivo de la membrana por unidad de área (μF/cm²).

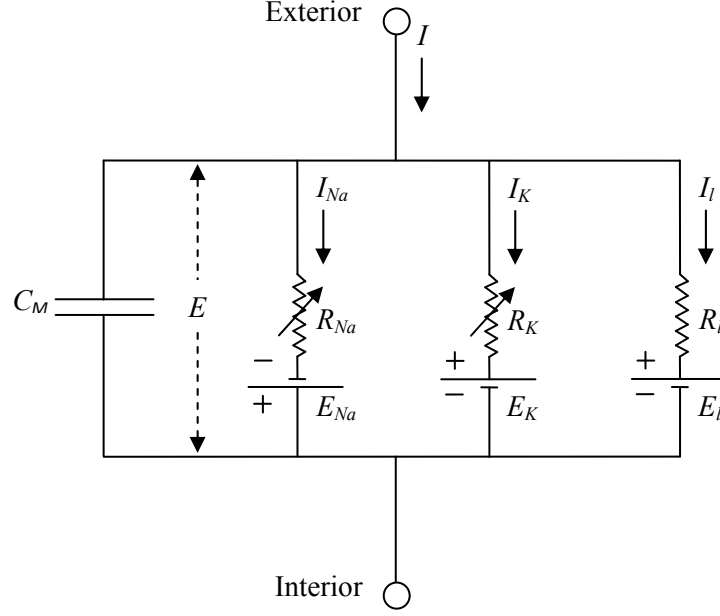


Figura 10: Circuito eléctrico que representa la membrana. $R_{Na} = 1/G_{Na}$; $R_K = 1/G_K$; $R_l = 1/\bar{G}_l$. R_{Na} y R_K varían con el tiempo y el potencial de membrana; los otros componentes son constantes (modificado de [21]).

La mayoría de modelos de AP de células cardiacas se basan en la formulación de corriente iónica propuesta por Hodgkin y Huxley en [21]. De acuerdo a su trabajo, la corriente macroscópica correspondiente a un canal iónico particular se puede formular como

$$I = G \cdot \left(\prod_i x_i \right) \cdot (V_m - E_S) \quad (2)$$

donde I es la corriente transmembrana ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), G es la conductancia de la corriente máxima (mS/cm^2), x_i son las variables de las compuertas (Figura 11), V_m es el potencial transmembrana y E_S es el potencial de Nernst para la especie iónica S , que representa el gradiente de concentración a través de la membrana de la célula para S [22].

En los modelos basados en la formulación de Hodgkin-Huxley, las variables de las compuertas describen la dinámica de las propiedades de las compuertas de los canales iónicos. Los procesos de activación e inactivación se asumen independientes y pueden, por lo tanto, modelarse por variables de compuerta dependientes del potencial y el tiempo, que son independientes entre sí. El cambio dependiente del tiempo en la probabilidad de que una compuerta x_i en particular esté abierta está descrito por la siguiente ecuación diferencial de primer orden:

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha \cdot (1 - x_i) - \beta \cdot x_i, \quad (3)$$

donde α y β son las tasas de transición de apertura y cierre de la compuerta dependientes del potencial (ms^{-1}), que se pueden determinar empíricamente en base a experimentos realizados utilizando la técnica de *voltage-clamp* [23, 24].

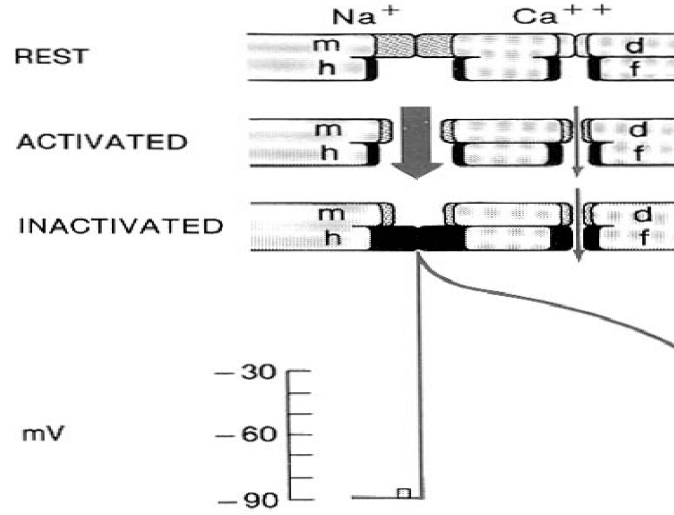


Figura 11: Esquema que representa el concepto de las compuertas que regulan el flujo de iones por medio de las corrientes de entrada rápida (canal Na) y lenta (canal Ca) a través de la membrana de la célula cardíaca. Se representan tres estados. Para el canal Na, durante el estado de reposo (fila superior) las compuertas de activación (m) están cerradas y las compuertas de inactivación (h) están abiertas. El estado activado (fila central) ocurre cuando ambas compuertas m y h se abren en respuesta a un estímulo. Esto permite a los iones de Na entrar en la célula, según su gradiente electroquímico, despolarizando la célula, produciendo la subida brusca del potencial de acción (figura inferior). La despolarización resulta en el cierre de las compuertas (de inactivación) h, cortando el flujo de entrada de iones de Na. Cuando la subida brusca del potencial de acción despolariza la célula al nivel de umbral para el canal lento, las compuertas d se abren y la corriente de entrada lenta fluye contribuyendo a la fase de la meseta del potencial de acción. Las compuertas f del canal lento se cierran más lentamente que las compuertas h del canal rápido (tomado de [25]).

Aunque la formulación de canal iónico de Hodgkin-Huxley replica con éxito la dinámica de los canales iónicos, algunos experimentos han sugerido que las transiciones de estados son a menudo dependientes de la ocupación del estado actual [26]. En este caso la formulación de canal iónico de Hodgkin-Huxley es insuficiente y se requiere un modelo que pueda representar los estados y la dinámica de transición asociada. Los modelos de Markov en tiempo continuo encajan en este perfil ya que están basados en la propiedad de Markov de que las transiciones entre estados dependen de la formación actual del canal y no del comportamiento previo.

Las tasas de transición del estado i al estado j, q_{ij} , dependen del potencial de membrana V_m y se formulan basadas en principios termodinámicos como:

$$q_{ij} = \frac{k_B T}{h} \exp \left(\frac{\Delta S_\lambda}{R} - \frac{\Delta H_\lambda}{RT} + \frac{z_\lambda F V_m}{RT} \right) \quad (4)$$

donde T es la temperatura absoluta, ΔS_λ el cambio en entropía, ΔH_λ el cambio en entalpía, z_λ la valencia efectiva de cargas móviles y k_B , h, F y R son las constantes de Boltzmann, Planck, Faraday y Gas, respectivamente. Para calcular la corriente iónica macroscópica, es necesario considerar la probabilidad total de estar en los estados abiertos o de conducción. El cambio en la probabilidad del estado P_i para N estados discretos está descrito por la ecuación diferencial de primer orden

$$\frac{dP_i}{dt} = \sum_{j=1}^N [q_{ij} \cdot P_j(t)] - \sum_{j=1}^N [q_{ji} \cdot P_i(t)] \quad (5)$$

para $i=1, 2, \dots, N$; $j \neq i$ y $\sum_{i=1}^N P_i = 1$. La corriente iónica macroscópica está entonces descrita por la ecuación

$$I = G \cdot P(O) \cdot (V_m - E_S) \quad (6)$$

donde I es la corriente transmembrana ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), G es la conductancia de la corriente máxima (mS/cm^2), $P(O) = \sum_i P_i$ para los valores de i correspondientes a los estados abiertos o de conducción es la probabilidad total de estar en los estados abiertos o de conducción, V_m es el potencial transmembrana y E_S el potencial de Nernst para la especie iónica S .

2.2.2. MODELO CELULAR DE VENTRÍCULO HUMANO

De todos los modelos computacionales que describen el comportamiento electrofisiológico de las células ventriculares humanas sin incluir los efectos de fármacos ni patologías subyacentes, nos centramos en el estudio del modelo de ten Tusscher y Panfilov publicado en 2006 (TP06) [27], que supone una mejora con respecto al propuesto por ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ y Panfilov AV en 2004 (TNNP04) [28].

El comportamiento electrofisiológico de una célula aislada se describe con la ecuación diferencial (1) donde, en el modelo TP06, I_{ion} consta de las corrientes I_{Na} , I_{to} , I_{Kr} , I_{K1} , I_{NaCa} , I_{NaK} , I_{pCa} , I_{pK} , I_{bNa} , I_{bCa} , I_{CaL} , I_{Ks} (Figura 12).

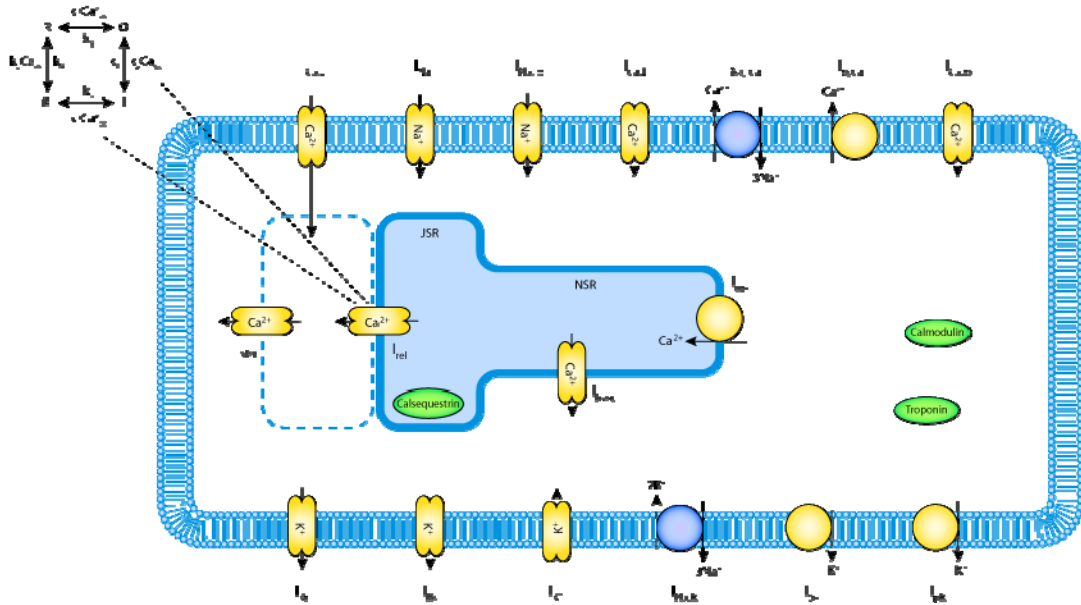


Figura 12: Diagrama esquemático que describe el movimiento de iones a través de la membrana superficial de la célula y el retículo sarcoplásmico (tomado de www.cellml.org).

Por su interés para el modelado de los efectos del sotalol, explicitamos las ecuaciones de la corriente I_{Kr} en el modelo TP06 (la descripción completa del modelo puede encontrarse en el Anexo B.1).

$$I_{\text{Kr}} = G_{\text{Kr}} \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} x_{r1} x_{r2} (V_m - E_K) \quad (7)$$

$$x_{r1\infty} = \frac{1}{1 + e^{(-26 - V_m)/7}} \quad (8)$$

$$\alpha_{xr1} = \frac{450}{1 + e^{(-45-V_m)/10}} \quad (9)$$

$$\beta_{xr1} = \frac{6}{1 + e^{(V_m+30)/11.5}} \quad (10)$$

$$\tau_{xr1} = \alpha_{xr1} \beta_{xr1} \quad (11)$$

$$x_{r2\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V_m+88)/24}} \quad (12)$$

$$\alpha_{xr2} = \frac{3}{1 + e^{(-60-V_m)/20}} \quad (13)$$

$$\beta_{xr2} = \frac{1.12}{1 + e^{(V_m-60)/20}} \quad (14)$$

$$\tau_{xr2} = \alpha_{xr2} \beta_{xr2} \quad (15)$$

donde E_K es el potencial de Nernst para K^+ , T es la temperatura absoluta y K_o es la concentración extracelular de K^+ .

Este modelo incluye una descripción detallada del calcio intracelular, caracteriza la corriente de liberación de calcio inducida por calcio (CICR, *calcium-induced calcium release*) con un modelo de Markov, contiene descripciones de la inactivación por potencial tanto rápida como lenta para la corriente de calcio de tipo L, y aplica algunos cambios menores a valores de parámetros y dinámica temporal de la corriente rectificadora lenta retardada de potasio (I_{Ks}) del modelo TNNP04.

El modelo TP06 reproduce el comportamiento eléctrico de los miocitos ventriculares humanos en condiciones fisiológicas de control, basando la formulación del modelo en medidas electrofisiológicas obtenidas en sujetos sanos. Asimismo, este modelo resulta útil para simular las variaciones en el AP y las corrientes iónicas que determinados fármacos pueden producir en la electrofisiología celular.

2.2.3. MODELO PARA SIMULAR EL EFECTO DEL SOTALOL

La teoría de los receptores en farmacología es la aplicación de los modelos de receptores desarrollados en química física para explicar los mecanismos de enlace de las moléculas del fármaco con los receptores celulares [29]. La interacción entre las moléculas del fármaco y los canales iónicos se puede clasificar aproximadamente en tres secciones. En primer lugar, hay un bloqueo de poros simple, según el que el flujo de iones se restringe por el enlace del fármaco con un receptor del canal iónico accesible continuamente. En segundo lugar, debido a la naturaleza dinámica de los canales iónicos, hay teorías de enlace dependientes de estado y potencial, que se dividen en las teorías de receptores modulados y protegidos. Finalmente, hay efectores alostéricos causados por el enlace del fármaco con un receptor alostérico en la proteína del canal. Sin embargo, incluso aunque los mecanismos de enlace de los fármacos con los canales iónicos se clasifican en estas tres secciones, en realidad, una combinación de todos estos procesos está presente en la interacción entre la molécula del fármaco y el canal iónico. Por lo tanto es importante identificar y caracterizar el efecto dominante en cualquier interacción dada. En el caso del sotalol, para describir los cambios que su enlace causa en la dinámica de I_{Kr} se usa el marco del receptor protegido.

Para los propósitos de este estudio de modelado sólo consideraremos los efectos del d-sotalol (es decir, los efectos de Clase III) ya que se ha mostrado que la inhibición de I_{Kr} juega el papel principal en las arritmias inducidas por fármacos [18].

La inhibición de I_{Kr} inducida por fármacos se ha simulado usando tanto las formulaciones de Hodgkin-Huxley como los modelos de Markov. Sin embargo, los modelos de Markov electrofisiológicos de HERG proporcionan el marco de modelado requerido para investigar los

efectos dependientes de estado de fármacos en I_{Kr} , permitiendo que cada estado de Markov represente una conformación física de la proteína del canal.

En la Figura 13 se ilustra el modelo de Markov de la interacción del fármaco antiarrítmico sotalol con HERG propuesto en [30]. El modelo de HERG humano de Fink, Noble y Giles de 2008 (FNG08) [31] se usa como base para modelar la dinámica del HERG y el marco del receptor protegido se usa para incluir cambios en la dinámica de I_{Kr} causados por el enlace del sotalol. En este estudio se han utilizado concentraciones de sotalol de 0, 30, 160, 320, 500 y 5000 μM .

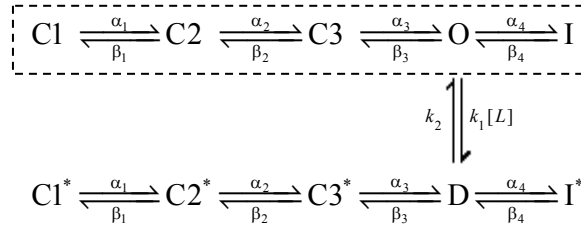


Figura 13: Representación esquemática del modelo de Markov del canal I_{Kr} y del bloqueo del HERG con sotalol. El modelo dentro del recuadro es el modelo de Markov de la I_{Kr} humana propuesto por Fink y colaboradores [31]. El canal tiene tres estados cerrados (C1, C2, C3), un estado abierto (O) y un estado de inactivación (I). [L] es la concentración del fármaco y los estados bloqueados se han representado con un asterisco (*) (tomado de [18]).

Con el fin de simular el efecto del enlace de sotalol con HERG en el AP cardiaco, se incorpora el modelo de Markov de I_{Kr} al modelo de miocito ventricular humano TP06 [30]. El modelo de I_{Kr} propuesto por [31] se recoge en el Anexo B.2. A continuación, se presentan las ecuaciones de la corriente I_{Kr} y su conductancia G_{Kr} :

$$I_{Kr} = \bar{G}_{Kr} \cdot P(O) \cdot (V_m - E_K) \quad (16)$$

$$\bar{G}_{Kr} = G_{Kr} \left(\frac{T}{35} - \frac{55}{7} \right) \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} \quad (17)$$

donde $P(O)$ es la probabilidad de estar en el estado abierto.

Para asegurar que la corriente I_{Kr} para una concentración nula de sotalol no altera el APD y la dinámica de restitución, su máxima conductancia G_{Kr} se reescala a 0.043 mS/nF (su valor en el modelo FNG08 es 0.024 mS/nF) [18].

2.2.4. PROPAGACIÓN EN TEJIDO

Los modelos computacionales de electrofisiología celular consideran la célula aislada, pero el músculo del corazón es un tejido heterogéneo de fibras musculares multicelulares. Para investigar los efectos del sotalol en la propagación del impulso y la dinámica de la repolarización se ha utilizado un modelo unidimensional (1-D).

La propagación del potencial de acción en una fibra 1-D de células determinada usando la ecuación del cable está descrita por:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - \frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (18)$$

El coeficiente de difusión D refleja la relación superficie/volumen, la capacidad celular y la resistividad del citoplasma del miocito ventricular humano y en este proyecto se le ha dado un valor de 1.171 cm^2/s basado en resultados experimentales publicados en la literatura [32]. De

acuerdo con modelos 1-D de actividad cardiaca previamente publicados, el coeficiente de difusión puede considerarse constante a través de la fibra, excepto por una reducción a la quinta parte en la zona de transición entre el miocardio medio y el epicardio [33, 34]. Para todas las simulaciones se ha empleado una resolución temporal $dt=0.02$ ms y una discretización espacial $dx=150$ μm (prácticamente la longitud del miocito humano, 148 μm [35]).

La longitud de una fibra de miocardio humano de la pared del ventrículo izquierdo se ha considerado de 1,5 cm [5, 33, 36]. Por lo tanto, dado que los miocitos, de forma ovalada o rectangular, están conectados orientados a lo largo del eje longitudinal de la fibra, corresponde a un modelo 1-D que consta de 100 células conectadas de un extremo a otro. Además, las heterogeneidades transmurales se pueden incluir en la fibra para reflejar aproximadamente la distribución de heterogeneidades observada en tejido ventricular humano, es decir, un 30% de células de endocardio, un 30% de miocardio medio y un 40% de epicardio [5]. El modelo 1-D se estimula desde la primera célula del lado del endocardio con un pulso de 1 ms de duración y 123 pA/pF de amplitud, que corresponde a 1,5 veces el umbral diastólico requerido para generar AP en tejido.

Por último, se puede calcular una señal pECG en cualquier punto que rodee el modelo de tejido cardiaco calculando el potencial extracelular en dicho punto:

$$\phi_e(x', y', z') = - \int_{\Omega} D \nabla V \cdot \nabla \frac{1}{r} dx \quad (19)$$

donde D es el coeficiente de difusión en el medio eléctrico que rodea al corazón, Ω denota la longitud del tejido ventricular, r es la distancia euclídea desde un punto fuente (x, y, z) al punto del electrodo (x', y', z') , $r = [(x-x')^2 + (y-y')^2 + (z-z')^2]^{1/2}$, y dx es la resolución espacial del cable. En las simulaciones, el electrodo virtual para el cálculo del pECG se ha colocado a 2 cm de la superficie del epicardio.

2.2.5. PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN

A lo largo del estudio se han empleado dos protocolos para la obtención de los resultados. De entre éstos, un protocolo se ha usado para determinar las propiedades electrofisiológicas en estado estacionario y el otro se ha utilizado para calcular la restitución del APD.

El protocolo periódico consiste en estimular la célula a una frecuencia fija, cuyo inverso se denomina longitud de ciclo (CL, *cycle length*), durante un tiempo determinado.

El protocolo de restitución dinámico fue propuesto en primer lugar por Koller y colaboradores [37] por ser un indicador de la estabilidad eléctrica más robusto que el protocolo de restitución S1-S2. El protocolo S1-S2, típicamente usado en experimentos, consiste en aplicar 10 estímulos S1 con una longitud de ciclo fija y una amplitud de dos veces el valor umbral, seguido por un extraestímulo S2 aplicado tras un cierto DI después del AP generado por el último estímulo S1. La curva de APDR se genera haciendo decrecer DI y representando el APD generado por el estímulo S2 frente a DI. A diferencia del protocolo S1-S2, el protocolo de restitución dinámico utilizado en este proyecto consiste en aplicar una serie de estímulos con una cierta CL (la primera se denomina CL básica, BCL, *basic CL*), hasta que se alcanza un APD estacionario. Después de esto, la CL se disminuye. La curva APDR se obtiene representando los APD estacionarios frente a los DI estacionarios. Los valores de CL empleados en la mayoría de las simulaciones de este estudio (salvo indicación expresa) han sido 1600, 1200, 900, 650, 610,

570, 530 y 500 ms. Para alguna simulación concreta también se han empleado valores de CL de 400 y 330 ms.

2.2.6. ÍNDICES PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS ANALIZADOS

En primer lugar, a nivel celular los índices preclínicos utilizados son:

1. Valor de APD_{90} .
2. Pendientes de las curvas de APDR: Las curvas de APDR obtenidas con el protocolo dinámico se ajustan con la ecuación exponencial de tres parámetros (a , b y c):

$$APD(CL) = a \cdot [1 - e^{(-b \cdot CL)}] + c, \quad (20)$$

en el rango de CL de los datos simulados. La pendiente de la curva para CL de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms se ha determinado como la derivada de la curva exponencial de la ecuación (20) para dichos valores de CL [38]:

$$s_{DIN}(CL) = a \cdot b \cdot e^{(-b \cdot CL)} \quad (21)$$

Por último, mediante los algoritmos de delineación descritos en 2.1.2, a partir del pECG los índices clínicos analizados son:

1. Intervalos QT, QTc, Tpe y Tpe_c.
2. En este caso no se ha evaluado QT/TQ ni %QT/TQ>1 porque no conocemos los valores del intervalo TQ al no tener en cuenta en el modelo para simular los efectos del sotalol su efecto beta-bloqueante.
3. Pendientes de las curvas de restitución de Tpe (TpeR, Tpe *restitution*): Las curvas de TpeR obtenidas se ajustan a la curva exponencial de la ecuación (20), sustituyendo APD por Tpe y CL por RR, en el rango de RR de los datos simulados. La pendiente de la curva para RR de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms se ha determinado como en la ecuación (21), sustituyendo APD por Tpe y CL por RR.

3. RESULTADOS

3.1. PROCESADO DE SEÑAL

3.1.1. EFECTOS INDUCIDOS POR EL SOTALOL EN EL ECG

Como ya se ha explicado en 1.5, el sotalol posee efectos antiarrítmicos de Clase II y de Clase III, por lo que los efectos del sotalol en los ECG de la base de datos son, entre otros, la reducción del HR y la prolongación de la duración de la repolarización (Figura 14).

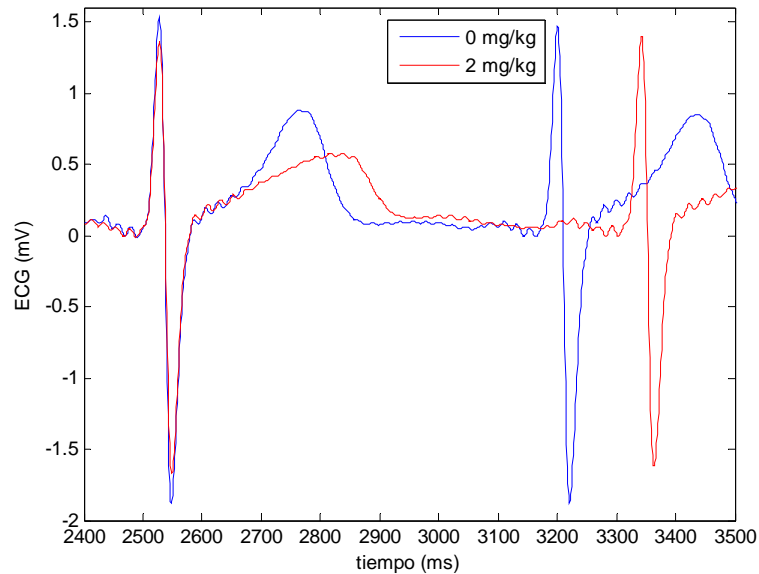


Figura 14: Primer latido de la derivación V₃ del registro antes y durante la administración del sotalol al paciente 1 de la base de datos analizada en este proyecto.

El porcentaje de cambio inducido por el sotalol en los índices analizados en este proyecto se muestra en la Tabla 1 (media \pm SD entre todos los pacientes de la base de datos estudiada). Puede observarse que el sotalol incrementa la media de todos los intervalos analizados (RR, QT, QTc, TQ, Tpe, Tpe_c), reduce la media del índice QT/TQ y aumenta la media de los índices %QT/TQ>1 y Tpe/RR (este último índice tiene valores negativos tanto antes como durante la administración del sotalol, por lo que su aumento es en valor absoluto). Además, las diferencias de todos los intervalos y el índice Tpe/RR entre el registro antes y durante la administración del sotalol son estadísticamente significativas.

	(n=34)		
RR	21,5± 11,6	%	*
QT	22,2± 11,0	%	*
QTc	18,8± 11,7	%	*
TQ	20,8± 17,1	%	*
Tpe	14,2± 34,0	%	*
Tpec	4,9± 58,6	%	*
QT/TQ	-0,5± 20,8	%	
%QT/TQ>1	2,8± 174,2	%	
Tpe/RR	95,4± 973,0	%	*

Tabla 1: Porcentaje de cambio (media±SD en la población de estudio) durante la administración de sotalol respecto a la situación antes de la administración de sotalol de los intervalos e índices estudiados. * Denota significación estadística, P<0,05.

3.1.2. EFECTOS EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES

En este apartado vamos a estudiar la distinción de los efectos en los dos grupos de pacientes (+TdP y -TdP) de la base de datos de THEW. En 3.1.1 hemos visto que el sotalol incrementa la media de todos los intervalos e índices analizados salvo el índice QT/TQ, que lo reduce, en la población global de estudio. En este apartado vamos a comprobar si dicha prolongación es más o menos acusada en alguno de los dos grupos de pacientes.

En 3.1.1 hemos visto que el sotalol incrementa la media de todos los intervalos analizados. El sotalol induce mayores cambios en el grupo +TdP que en el -TdP en lo que se refiere a la media de los intervalos RR, QT, QTc, y Tpe, mientras que el cambio es mayor en el grupo -TdP que en +TdP en lo que respecta a la media de TQ y Tpec (Tabla 2). Estos resultados muestran que los efectos conocidos del sotalol sobre índices representativos de la duración de la repolarización ventricular son más notables en el grupo +TdP, como era esperable por su historia de TdP.

	Valores antes del sotalol (ms)		Cambio durante el sotalol (ms)		
	-TdP (n=17)	+TdP (n=17)	-TdP (n=17)	+TdP (n=17)	
RR	920 ± 162	905 ± 150	180 ± 101	212 ± 111	*
QT	403 ± 30	422 ± 51	73 ± 28	110 ± 52	*
QTc	410 ± 27	430 ± 57	67 ± 38	91 ± 57	*
TQ	517 ± 141	482 ± 110	107 ± 87	101 ± 87	*
Tpe	79 ± 8	88 ± 14	7 ± 14	17 ± 38	*
Tpec	80 ± 9	104 ± 64	6 ± 21	3 ± 74	*
QT/TQ	0,83 ± 0,19	0,93 ± 0,21	-0,04 ± 0,14	0,03 ± 0,22	
%QT/TQ>1	18,14 ± 30,95	21,98 ± 31,56	-9,86 ± 33,08	10,98 ± 34,56	
Tpe/RR	-0,43 ± 1,79	-0,21 ± 0,71	0,44 ± 1,78	-1,05 ± 3,99	*

Tabla 2: Valores (media±SD) antes de la administración del sotalol y cambio durante la misma respecto a la situación anterior de los intervalos e índices para el grupo +TdP y el -TdP. La negrita denota significación estadística entre el grupo -TdP y el +TdP, y *, entre la situación antes y durante la administración del sotalol, P<0,05.

En 3.1.1 habíamos visto que el sotalol reduce la media del índice QT/TQ. Vemos que el sotalol induce un aumento en este índice en el grupo +TdP y una reducción en el -TdP de la

media del índice QT/TQ. Este resultado se debe a que, como acabamos de ver, en el grupo +TdP el intervalo QT es mayor y el TQ es menor que en el -TdP.

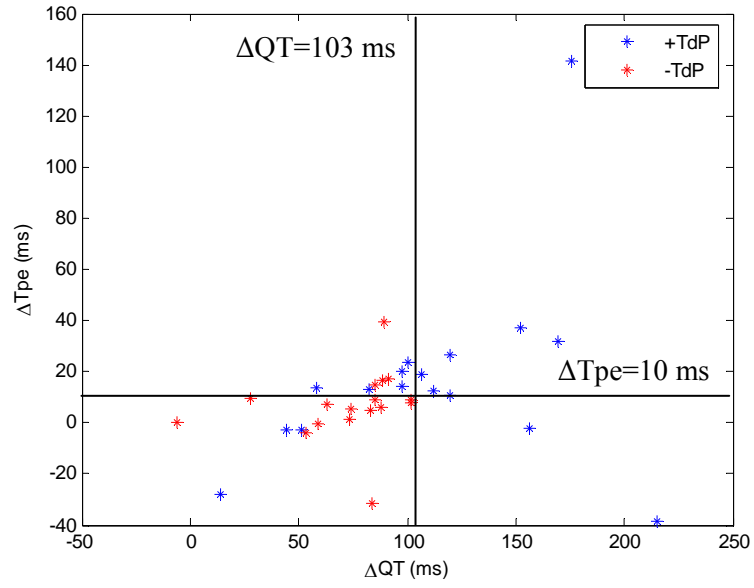
En 3.1.1 hemos visto que el sotalol aumenta la media de los índices %QT/TQ>1 y Tpe/RR (este último índice tiene valores negativos tanto antes como durante la administración del sotalol, por lo que su aumento es en valor absoluto). Vemos que el sotalol incrementa en los pacientes +TdP y reduce en los -TdP el índice %QT/TQ>1 y Tpe/RR (este último en valor absoluto, la reducción en los -TdP es tal que el índice pasa de ser negativo a ser positivo cercano a cero). Los cambios en %QT/TQ>1 están en consonancia con los de QT/TQ. Además, en el grupo -TdP los intervalos RR, QT, QTc, TQ, Tpe_c y el índice Tpe/RR presentan cambios estadísticamente significativos. En el grupo +TdP los cambios en los intervalos RR, QT, QTc, TQ, Tpe, Tpe_c y el índice Tpe/RR son estadísticamente significativos

Vamos a ver qué intervalos e índices son significativamente distintos entre el grupo +TdP y el -TdP. Antes de la administración del sotalol, es menor en el grupo -TdP que en el +TdP la media de los intervalos QT, QTc, Tpe y Tpe_c, y los índices QT/TQ y %QT/TQ>1, mientras que es mayor en el grupo -TdP que en +TdP la media de los intervalos RR y TQ, y el índice Tpe/RR (este último en valor absoluto). De entre éstos, los intervalos QT, QTc, Tpe, Tpe_c, y el índice Tpe/RR son significativamente distintos entre el grupo +TdP y el -TdP. Tras la administración de sotalol, los mismos intervalos y también el índice Tpe/RR y los índices QT/TQ y %QT/TQ>1 son significativamente distintos entre el grupo +TdP y el -TdP.

Considerando los cambios inducidos por el sotalol en los intervalos QT y Tpe podemos definir los umbrales que maximizan la separación entre el grupo +TdP y el -TdP, $\Delta QT=103$ ms y $\Delta Tpe=10$ ms, obteniendo una separación de los dos grupos con el 76% de especificidad y el 82% de sensibilidad. Para los intervalos corregidos, los umbrales son $\Delta QTc=94$ ms y $\Delta Tpe_c=10$ ms y se consigue una separación con el 76% de especificidad y el 71% de sensibilidad (Figura 15). Vemos, por lo tanto, que existen unos valores umbrales de los intervalos QT y Tpe, o los correspondientes intervalos corregidos, con los que se puede separar la mayoría de los pacientes +TdP de los -TdP.

En [39] se analiza la misma base de datos que en este proyecto. Los intervalos analizados coincidentes son RR, QT, QTc, Tpe y Tpe_c (en [39] sólo se muestran los resultados de los intervalos corregidos). Al margen de los valores concretos de las diferencias (%) entre los intervalos obtenidos en este proyecto y los que recoge [39], los intervalos que son mayores o menores en un grupo que en el otro coinciden en ambos análisis, salvo que en [39] la media del cambio de Tpe_c durante la administración del sotalol es menor en el grupo -TdP que en el +TdP. Coincide la significación estadística entre el grupo -TdP y el +TdP, salvo antes de la administración del sotalol, donde difiere la significación estadística de Tpe y Tpe_c. Por último, difiere la significación estadística entre la situación antes y después de la administración del sotalol de Tpe_c en +TdP (Tabla 3).

A



B

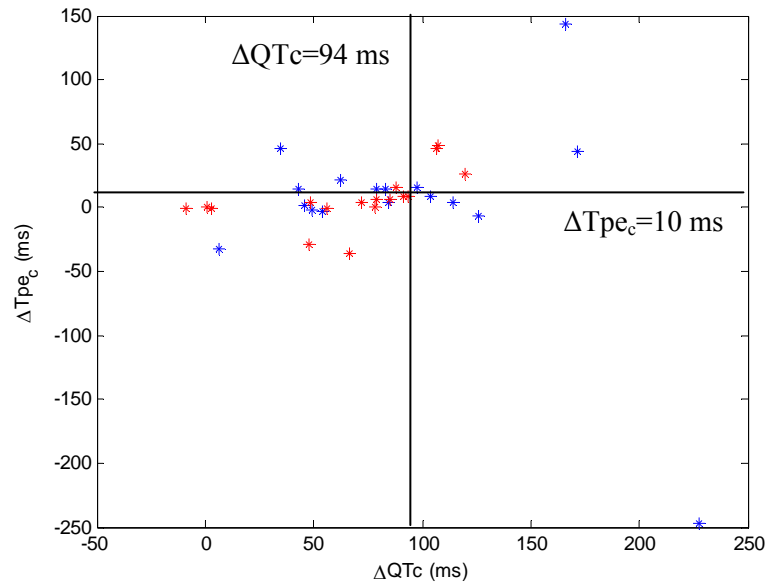


Figura 15: Dispersión del cambio inducido por el sotalol en los intervalos QT y Tpe (A) sin corregir y (B) corregidos para los pacientes del grupo +TdP y el -TdP. Se indican los umbrales que maximizan la separación entre los dos grupos.

	Antes del sotalol (%)		Cambio durante el sotalol (%)	
	-TdP	+TdP	-TdP	+TdP
RR	-0,5	-1,9	2,8	5,5
(1)	-6,9	-7,8	12,4	29,7
QT (2)	-6,7	-8,4	30,5	75,0
(3)	-9,2	-10,1	97,4	47,0
(1)	-5,3	-6,0	2,6	7,2
QTc (2)	-5,0	-6,7	19,1	44,6
(3)	-7,6	-8,4	80,2	21,5
Tpe	-15,7	-21,8	66,1	-26,1
Tpe _c	-14,9	-7,6	60,5 *	-89,0

Tabla 3: Diferencia (%) entre los valores medios obtenidos en este estudio y los de [39].

Diferencia respecto a las medidas escalares (1) semiautomáticas y (2) automáticas, y (3) vectocardiográficas de QT en [39]. La negrita indica distinta significación estadística en ambos estudios entre el grupo -TdP y el +TdP, y *, entre la situación antes y durante la administración del sotalol.

3.1.3. BENEFICIOS DE LOS NUEVOS MARCADORES PROPUESTOS

En primer lugar, vamos a ver los índices estudiados en otros trabajos y a compararlos con los obtenidos en este proyecto. Para empezar vamos a tratar los índices para evaluar los efectos del sotalol sin diferenciar grupos de población. En [12] se analiza la prolongación inducida por sotalol de los índices RR, QT, QTc, TQ, QT/TQ y %QT/TQ>1 en una base de datos distinta a la analizada en este proyecto, siendo todos menos %QT/TQ>1 estadísticamente significativos. En [40] se estudia el incremento inducido por sotalol de Tpe_c en otra base de datos distinta. En este proyecto, en la población global de estudio se obtienen unos resultados que coinciden con los de estos otros estudios, salvo que QT/TQ se reduce y sus cambios no son estadísticamente significativos.

Ahora vamos a tratar los índices para evaluar los efectos del sotalol en el grupo -TdP y el +TdP. En [39] se han estudiado los cambios en RR, QTc y Tpe_c. En 3.1.2 se ha mostrado detalladamente la comparación entre los resultados de ese estudio y los de este proyecto.

Finalmente, en la población global de estudio de este proyecto también se han analizado los índices Tpe, Tpe_c y Tpe/RR. El sotalol incrementa todos (en el caso de Tpe/RR, puesto que su valor antes y durante de la administración del sotalol es negativo, el incremento es en valor absoluto) de forma estadísticamente significativa.

Y en el grupo -TdP y el +TdP de este proyecto también se han analizado los índices TQ, QT/TQ, %QT/TQ>1 y Tpe/RR. Un estudio preciso de éstos se ha presentado en 3.1.2. Destacamos que en el caso de QT/TQ, %QT/TQ>1 y Tpe/RR las diferencias no son sólo de un mayor o menor incremento en el grupo -TdP que en el +TdP, sino que mientras que en un grupo aumentan, en el otro disminuyen.

3.2. MODELADO CARDIACO COMPUTACIONAL

3.2.1. MODELO CELULAR HUMANO

Con el fin de simular alteraciones a nivel de los canales iónicos y estudiar sus efectos sobre la célula completa hemos procedido a variar en distintos porcentajes algunas de las corrientes más importantes del modelo. En este apartado, se estudiarán los AP de epicardio del modelo TP06 para las condiciones por defecto y variaciones del 15 y el 30% de las corrientes I_{Na} , I_{to} , I_{Ks} , I_{CaL} , I_{K1} e I_{Kr} , empleando el protocolo periódico con BCL=3000 ms y tiempo de simulación 30000 ms. Los resultados pueden verse en la Figura 16. Cuando mayor es I_{Na} , la pendiente de la fase 0 del AP es mayor, disminuye el *notch* y el potencial en la meseta del AP (también se reduce el APD pero no se aprecia en la figura); si aumenta I_{to} , aumenta el *notch* (también se incrementa el APD desde la mitad de la meseta pero no se ve en la figura); si disminuye I_{Ks} , aumenta el APD desde la mitad de la meseta; si aumenta I_{CaL} , disminuye el *notch*, aumenta la despolarización posterior al *notch*, el potencial de la meseta y el APD; cuando I_{K1} disminuye, aumenta mínimamente el APD en la parte final del AP (no se observa en la figura); y cuando I_{Kr} disminuye, aumenta el APD.

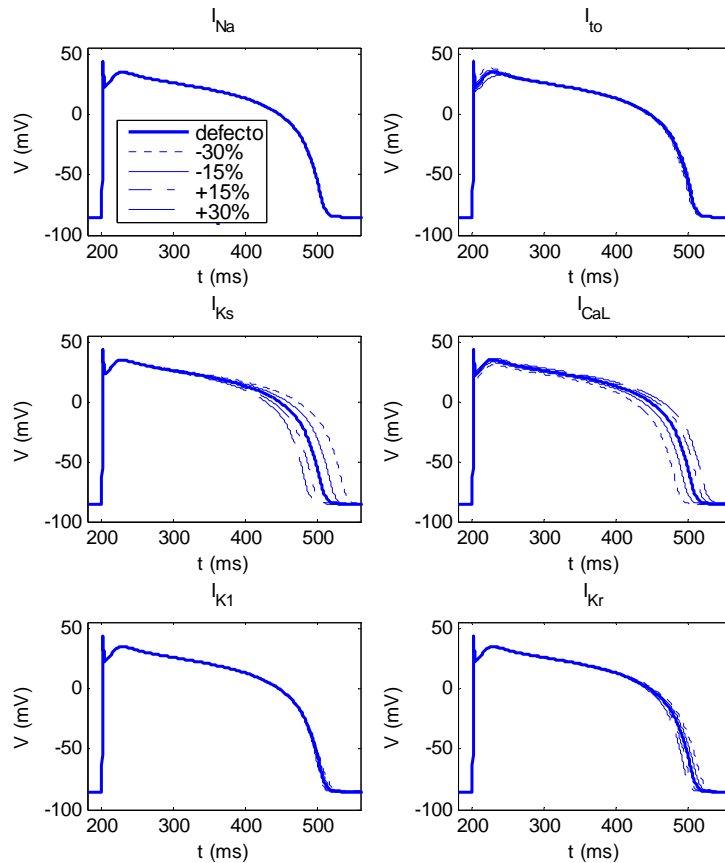


Figura 16: Efectos de variaciones de las corrientes en el modelo TP06.

En la Figura 17 se representan los AP correspondientes a una simulación con BCL=1000 ms en endocardio, miocardio medio y epicardio para el modelo TP06 y el modelo propuesto (denominado TP06+ I_{Kr} FNG08) con concentración de sotalol nula y sin reescalar la conductancia G_{Kr} de la corriente I_{Kr} . Se observa que con el nuevo modelo el APD se incrementa ligeramente con respecto al modelo TP06.

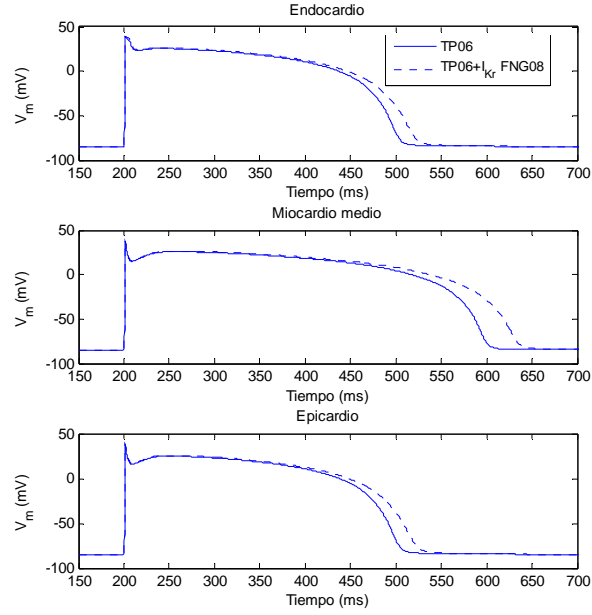


Figura 17: AP ventriculares humanos simulados de endocardio, miocardio medio y epicardio obtenidos utilizando el protocolo periódico con BCL de 1000 ms. El modelo TP06 se compara con el modelo TP06 modificado (TP06+ I_{K_r} FNG08) con concentración de sotalol nula.

En la Figura 18 se observa el AP y la corriente I_{K_r} para endocardio, miocardio medio y epicardio, con el modelo TP06 y con el modelo TP06 con la corriente I_{K_r} según el trabajo de Fink y colaboradores (TP06+ I_{K_r} FNG08) para concentración de sotalol nula. Vemos que tras reescalar la conductancia G_{K_r} el APD y la I_{K_r} de ambos modelos para los tres tipos de célula son similares. Esto quiere decir que los rangos de valores de APD e I_{K_r} obtenidos con el nuevo modelo están en los rangos fisiológicos documentados a partir de los estudios experimentales en los que se basa el modelo TP06.

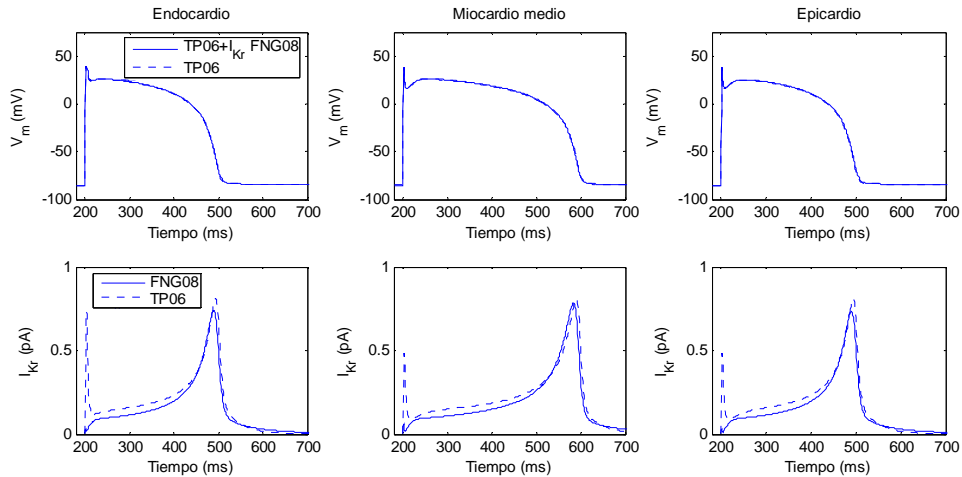


Figura 18: AP e I_{K_r} ventriculares humanos simulados de endocardio, miocardio medio y epicardio. En la fila superior, el AP de TP06 se compara con el de TP06 modificado (TP06+ I_{K_r} FNG08), que incluye el modelo de I_{K_r} FNG08 con la G_{K_r} reescalada de 0.043 mS/nF y concentración de sotalol nula. En la fila inferior, se compara el modelo de I_{K_r} de TP06 con el modelo de I_{K_r} de FNG08 con concentración de sotalol nula.

Finalmente, en la Figura 19 se muestran los AP y las I_{Kr} para endocardio, miocardio medio y epicardio, para las concentraciones de 0, 160, 320 y 500 μM de sotalol con el modelo de TP06 modificado. Vemos cómo a mayor concentración de sotalol, mayor APD y menor I_{Kr} .

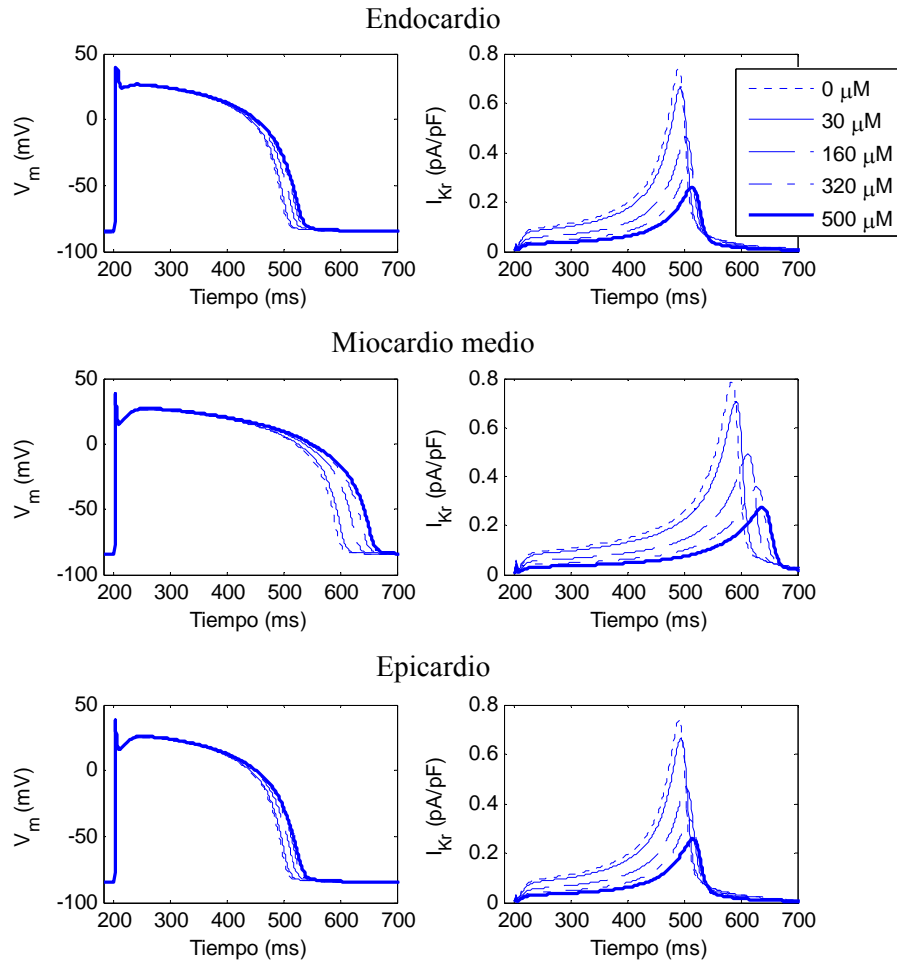


Figura 19: Resultados de la simulación al variar la concentración de sotalol en el modelo TP06 modificado de endocardio (arriba), miocardio medio (centro) y epicardio (abajo). A la izquierda, AP, y a la derecha, I_{Kr} , para concentraciones de 0, 160, 320 y 500 μM de sotalol. El modelo se ha simulado durante 50000 ms empleando el protocolo periódico con BCL de 1000 ms.

3.2.2. VALIDACIÓN DEL MODELO CON SOTALOL

Para validar el modelo con sotalol vamos a mostrar que dicho modelo es capaz de reproducir resultados experimentales (tomados de estudios previos de la literatura) y clínicos (encontrados en la literatura y obtenidos del análisis de la base de datos de THEW).

En primer lugar, compararemos los resultados del modelo con los resultados experimentales a nivel celular. Vamos a relacionar la prolongación (%) del APD del modelo con la del estudio experimental [41]. La prolongación del APD en el modelo para valores de CL variando entre 900 y 330 ms y concentraciones de sotalol de 160, 320 y 500 μM es, en media, del 6, 9 y 11%, respectivamente (Figura 20 A). La prolongación del APD en [41] para valores de CL de entre 700 y 350 ms y dosis de d-sotalol intravenoso de 2,0 mg/kg y oral de 200 mg (las consideramos equivalentes porque sus efectos difieren menos del 1% para todos los CL) es de entre el 11 y el 6% (Figura 20 B). A la vista de estos resultados, podemos decir que ambas dosis se corresponden con una concentración de sotalol de 320 μM .

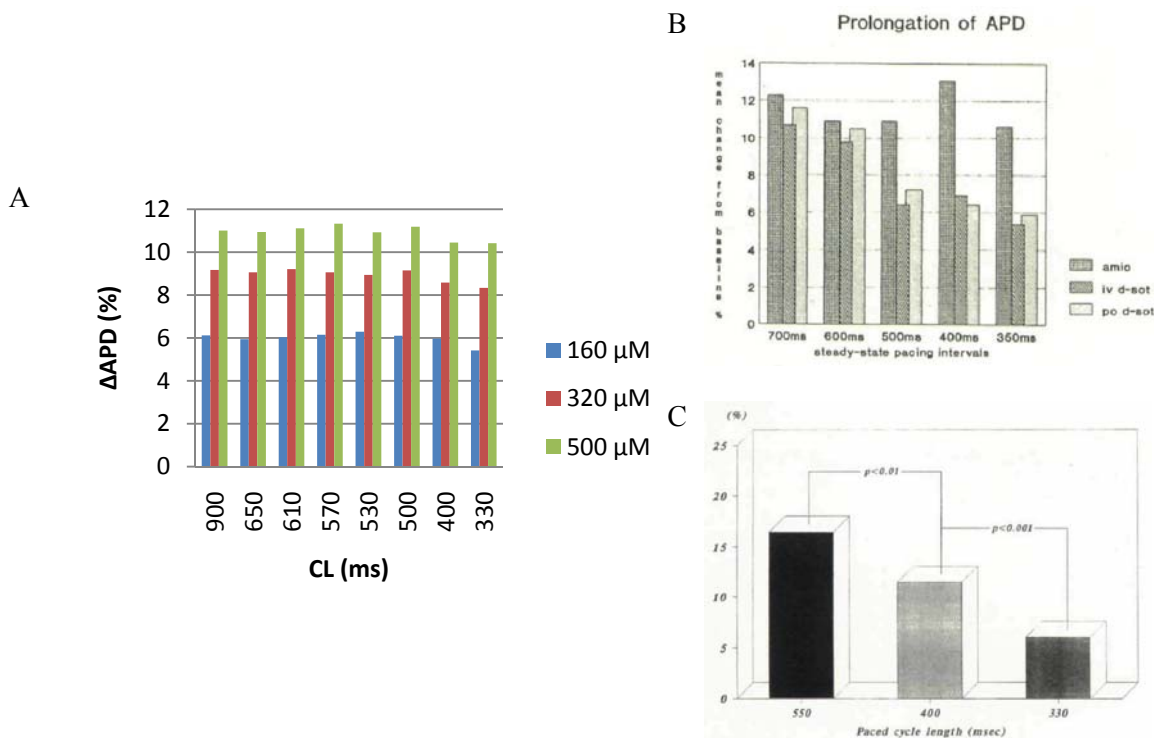


Figura 20: A: Prolongación (%) del APD de la célula central del endocardio para CL 900-330 ms y distintas concentraciones de sotalol. B: Prolongación (%) del APD medio tras una dosis de d-sotalol (d-sot) intravenoso (iv) y oral (po) y amiodarona para diferentes CL (tomado de [41]). C: Prolongación (%) del APD tras la administración de d-sotalol (tomado de [42]).

Ahora relacionaremos la prolongación (%) del APD del modelo con la del estudio experimental [42]. La prolongación del APD en el modelo para valores de CL de entre 570 y 330 ms y concentraciones de sotalol de 320 y 500 μM es, en media, del 9 y 11%, respectivamente (Figura 20 A). La prolongación del APD en [42] para valores de CL de entre 550 y 330 ms y una dosis intravenosa de d-sotalol de 2,5 mg/kg es de entre el 16 y el 7% (Figura 20 C). También en este caso, vemos una consonancia entre la dosis de 2,5 mg/kg y la concentración de 500 μM .

A continuación vamos a relacionar los valores que toma el APD del modelo con los del estudio [41]. El APD en el modelo para valores de CL de entre 330 y 1200 ms y concentraciones de sotalol de 0 y 320 μM es de entre 240 y 328 ms, y de entre 260 y 357 ms, respectivamente (Figura 21 A). En [41] disponemos del APD en media y en un paciente. El APD en media para valores de CL de entre 300 y 1000 ms sin y con sotalol intravenoso es de entre 260 y 330 ms, y de entre 265 y 370 ms, respectivamente (Figura 21 B). El APD en un paciente para valores de CL de entre 300 y 1000 ms sin y con sotalol oral es de entre 225 y 285 ms, y de entre 220 y 325 ms, respectivamente (Figura 21 C). Aunque los valores del APD son muy variables, los del modelo son similares a los experimentales en media.

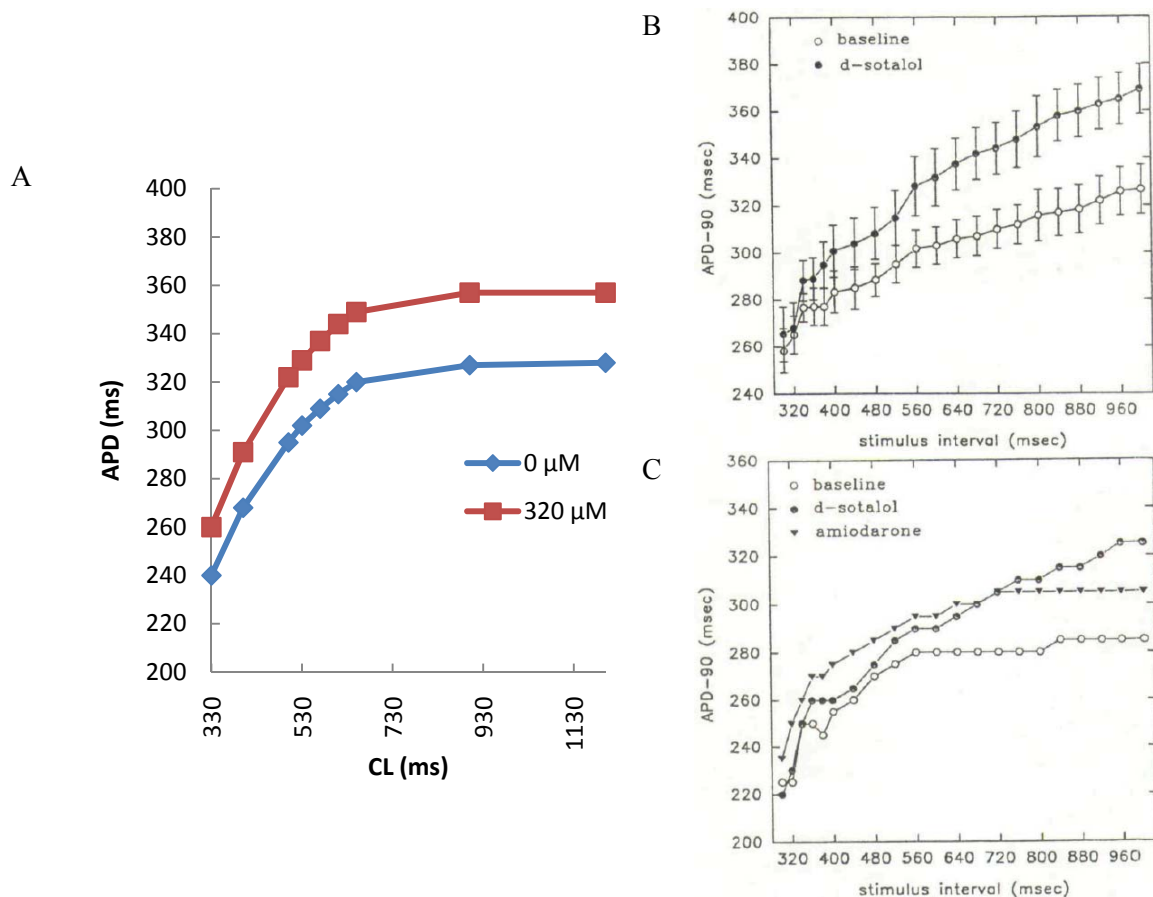


Figura 21: A: Curvas de APDR de la célula central del endocardio para una concentración de sotalol de 0 y 320 μM . B: Representación de los efectos de d-sotalol intravenoso en la curva de APDR (media \pm SD) (tomado de [41]). C: Comparación de los efectos de d-sotalol oral y amiodarona en la curva de APDR en un paciente (tomado de [41]).

Finalizamos comparando el APD del modelo con el del estudio [42]. El APD en el modelo para valores de CL de entre 570 y 330 ms y concentraciones de sotalol de 0, 320 y 500 μM es de entre 309 y 240 ms, de entre 337 y 260 ms, y de entre 344 y 265 ms, respectivamente (Figura 22 A). El APD en [42] para valores de CL de entre 550 y 400 ms sin y con sotalol es de entre 265 y 230 ms, y de entre 310 y 265 ms, respectivamente (Figura 22 B). De nuevo, y a pesar de las variaciones existentes en los valores de APD, vemos que los resultados del modelo y los resultados experimentales son similares. En todos los casos, la prolongación del APD inducida por sotalol es mayor para BCL largos (HR lentos) que para BCL cortos (HR rápidos), por lo que el modelo ventricular humano de la interacción sotalol-HERG reproduce la dependencia inversamente proporcional al HR del APD observada experimentalmente.

A continuación, vamos a validar los resultados del modelo con los resultados clínicos. Las simulaciones se han llevado a cabo mediante el protocolo de estimulación dinámico descrito en 2.2.5, por lo que tenemos los valores estacionarios de los intervalos para distintos CL. En cambio, los resultados de la literatura y de la base de datos de THEW son los intervalos y sus correspondientes intervalos corregidos medios. Por ello, en la comparación destacaremos los intervalos corregidos de los resultados simulados considerados como los intervalos para un CL de 900 ms (CL simulado próximo al CL de 1 s al que se proyectan los intervalos al corregirlos). En la comparación con los resultados de la base de datos de THEW, las simulaciones con sotalol se harán para una concentración de 320 μM , que resulta aproximadamente equivalente a la dosis intravenosa de 2,0 mg/kg de la base de datos de THEW.

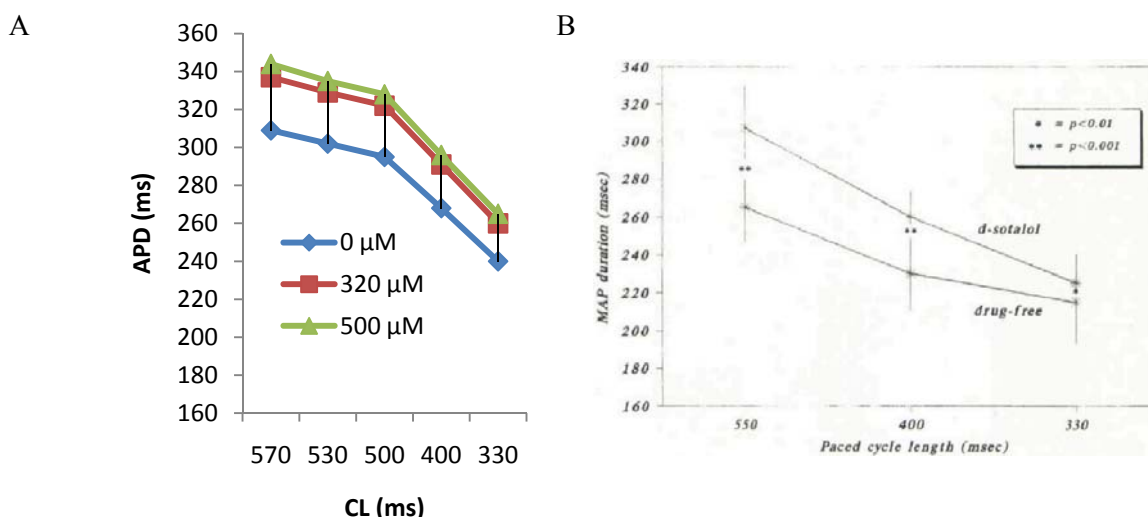


Figura 22: A: APD de la célula central del endocardio para distintos CL y concentraciones de sotalol. B: APD para diferentes CL y una dosis de d-sotalol intravenoso (tomado de [42]).

En primer lugar vamos a comparar la prolongación del intervalo QT del modelo con la del estudio clínico [12]. La prolongación del intervalo QT en el modelo para un CL de 900 ms y valores de concentración de sotalol de entre 30 y 500 μ M es de entre 6 y 40 ms (Figura 23 A). La prolongación de los intervalos QT y QTc en [12] para una dosis oral de 160 y 320 mg es de 70 y 100ms, y de 30 y 50 ms, respectivamente (Figura 23 B y C). Vemos cómo la prolongación del intervalo QT en [12] es mucho mayor que la del modelo, debido a que el intervalo QT sin corregir no se puede comparar con otros resultados por su dependencia con el HR. La prolongación en el modelo para una concentración de sotalol de 320 μ M (que consideramos equivalente a una dosis oral de 200 mg) es de 33 ms, similar a los 30 ms para la dosis oral de 160 mg. La prolongación en el modelo para una concentración de 500 μ M es de 40 ms, aunque no alcanza los 50 ms para la dosis oral de 320 mg puede deberse a que esta dosis es un 60% mayor que la de 200 mg (que consideramos equivalente a una concentración de 320 μ M), mientras que la concentración de 500 μ M es sólo un 56% mayor que la de 320 μ M.

Finalmente compararemos los resultados del modelo con los resultados del análisis de la base de datos de THEW. Ahora vamos a relacionar la prolongación (%) del intervalo QT del modelo con la del análisis de la base de datos de THEW. La prolongación del intervalo QT en el modelo para un CL de 900 ms y una concentración de sotalol de 320 μ M es del 8%. La prolongación de la media de los intervalos QT y QTc en la base de datos de THEW es del 22 y 19% en la población global de estudio, del 26 y 21% en el grupo +TdP, y del 18 y 16% en el grupo -TdP, respectivamente (Figura 24). La diferencia entre ambos resultados es notable, aunque habría que tener en cuenta que la simulación se ha realizado para células sanas y la base de datos se compone de un grupo que ha sufrido TdP y otro que no lo ha sufrido pero toma sotalol para tratar AF. En cualquier caso, se observa que el grupo -TdP presenta una prolongación de los intervalos QT y QTc más reducida y, por tanto, más próxima a la obtenida del modelo.

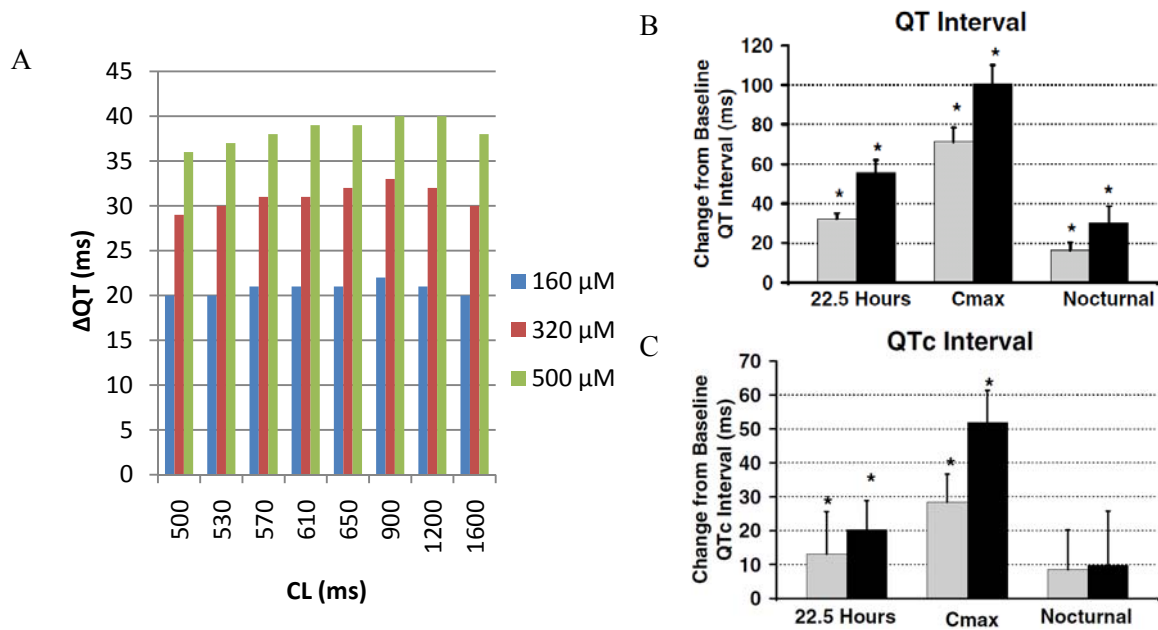


Figura 23: A: Prolongación respecto a la concentración de sotalol nula del intervalo QT del modelo para distintos CL y concentraciones de sotalol. B y C: Cambio medio respecto a la situación sin sotalol para la mediana de los intervalos QT (B) y QTc (C) durante la concentración máxima (C_{max}) tras una dosis oral de sotalol de 160 mg (gris) y 320 mg (negro) (tomado de [12]).

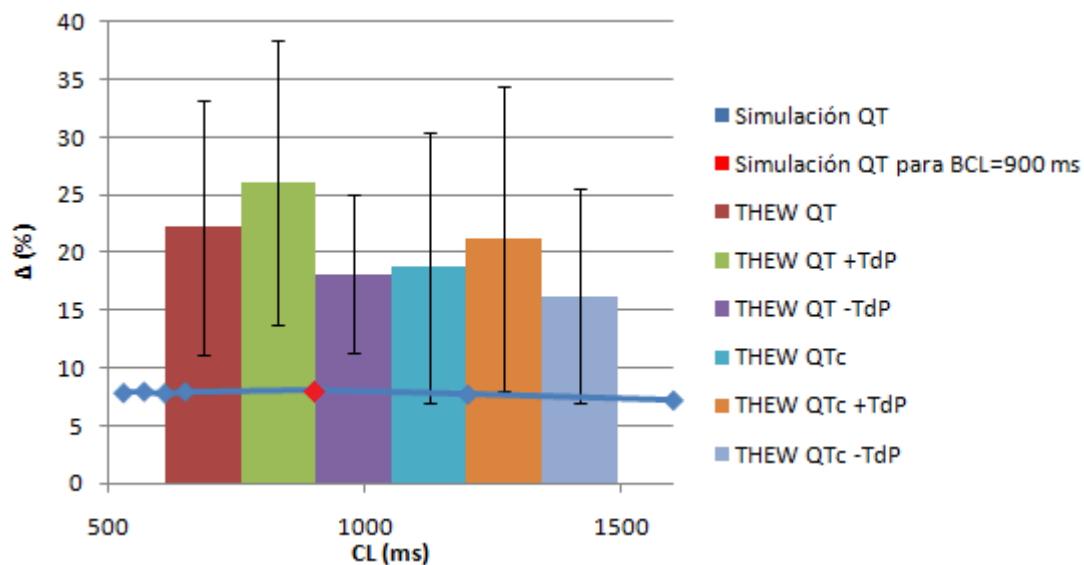


Figura 24: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula del intervalo QT del modelo para una concentración de sotalol de 320 μM, y de los intervalos QT y QTc (media±SD) de la base de datos de THEW para la población global de estudio, el grupo +TdP y el -TdP.

Por último, comparamos la prolongación (%) del intervalo Tpe del modelo con la del análisis de la base de datos de THEW. La prolongación del intervalo Tpe en el modelo para un CL de 900 ms y una concentración de sotalol de 320 μM es del 12,0%. La prolongación de los intervalos Tpe y Tpec en la base de datos de THEW es del 14,2 y 4,9% en la población global de estudio, del 19,4 y 2,5% en el grupo +TdP, y del 8,4 y 8,0% en el grupo -TdP, respectivamente (Figura 25). Se observa una concordancia entre los resultados de la simulación y los de la base de datos.

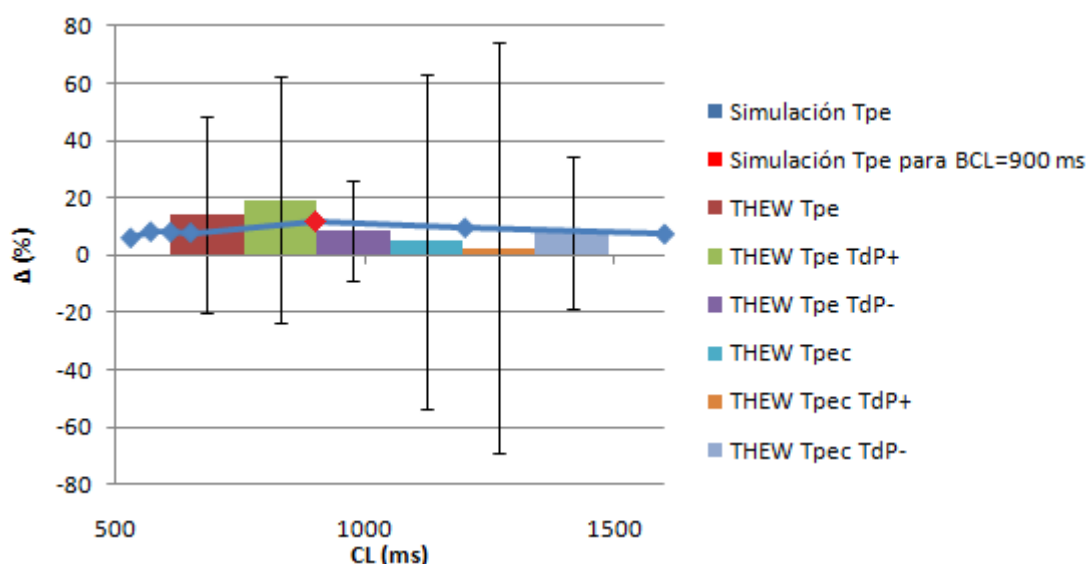


Figura 25: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula del intervalo Tpe del modelo para una concentración de sotalol de 320 μ M, y del Tpe y Tpec (media \pm SD) de la base de datos de THEW para la población global de estudio, el grupo +TdP y el -TdP.

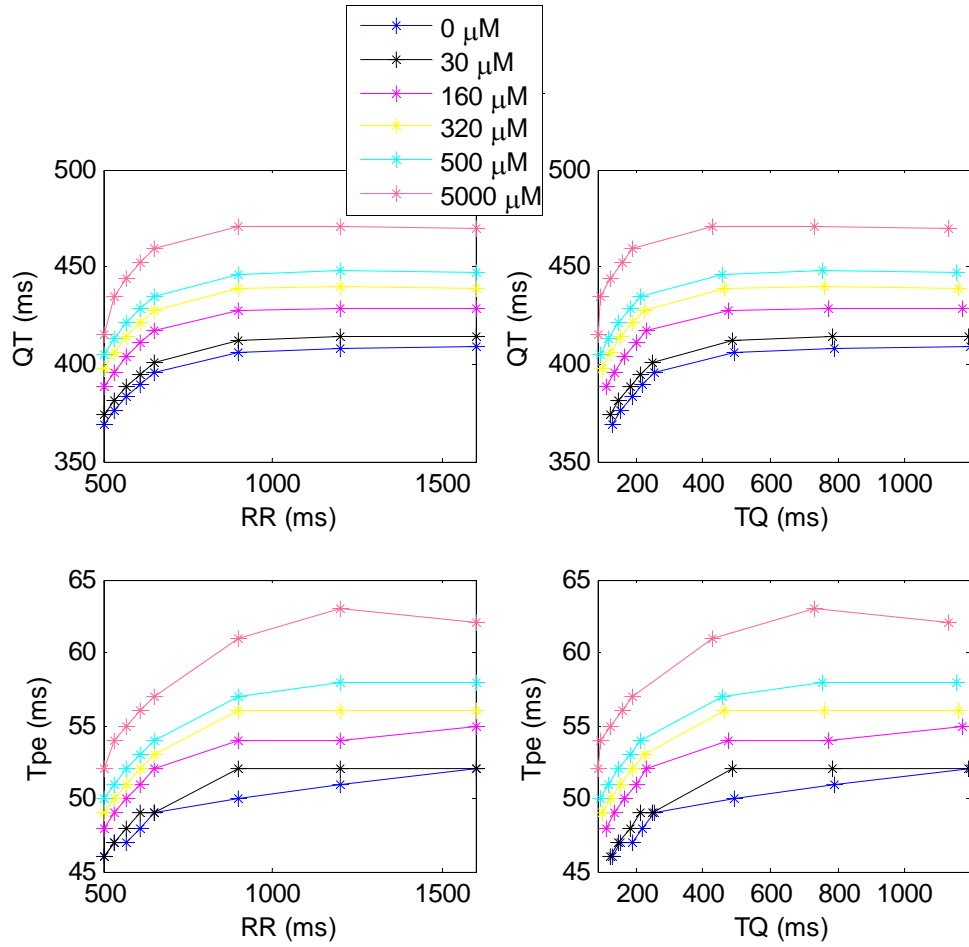
Hemos visto que el modelo reproduce los datos experimentales y clínicos con los que se ha validado: incremento del APD, dependencia inversamente proporcional al HR del APD, incremento de QT y Tpe. Por ello, resulta adecuado para el estudio que se quiere realizar. El modelo de Markov para I_{Kr} constituye una representación más completa del canal de potasio y su interacción con el sotalol que simplemente reducir I_{Kr} en el modelo TP06. Aunque aumenta la complejidad del modelo, se trata sólo de una de las corrientes y, de manera más importante, dicho modelo queda validado a partir de estudios experimentales y clínicos, tal como acaba de describirse en este apartado.

3.2.3. CAMBIOS INDUCIDOS POR EL SOTALOL A NIVEL DE ECG

En este apartado y los dos siguientes apartados cuantificaremos los cambios inducidos por el sotalol en la repolarización ventricular a distintos niveles, incluido el ECG, utilizando para ello el modelo cardiaco computacional descrito en 2.2.3 y validado en 3.2.2, lo que nos permitirá valorar los posibles efectos beneficiosos o adversos que presenta este fármaco a distintas dosis. En primer lugar, analizaremos los resultados para el modelo por defecto, para después ver los que se obtienen cuando el coeficiente de difusión D y la proporción de células del miocardio medio varía un 30%. En cada caso mostraremos las curvas de restitución de QT (QTR, *QT restitution*) y TpeR. En las representaciones se destacan los valores de los intervalos correspondientes a un valor de CL de 900 ms con un asterisco rojo.

En cuanto al modelo por defecto, observamos que al introducir los efectos del sotalol los intervalos QT y Tpe se prolongan, tanto más cuanto mayor es la concentración del fármaco (Figura 26 A). Este incremento alcanza el 16% para Δ QT y el 22% para Δ Tpe para un CL de 900 ms (Figura 26 B). Estos resultados son coherentes con los efectos de Clase III del sotalol, según los cuales el sotalol prolonga la repolarización ventricular, lo que se ve reflejado en un incremento del intervalo QT. Además, como la prolongación inducida por el sotalol en el APD ventricular es más acusada para las células del miocardio medio que para las del endocardio y epicardio, esto se ve reflejado en un aumento del intervalo Tpe.

A



B

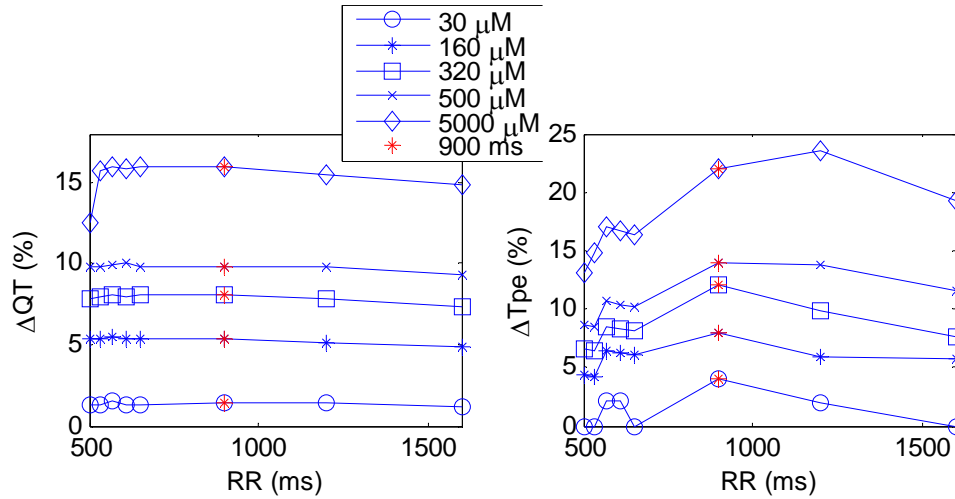


Figura 26: A: Curvas de QTR y TpeR frente a RR y TQ para distintas concentraciones de sotalol. B: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula de las curvas de QTR y TpeR del modelo para distintas concentraciones de sotalol.

A continuación se estudiarán los efectos a nivel de ECG de variar un 30% el coeficiente de difusión D y la proporción de células del miocardio medio. Observamos que reducir o aumentar el coeficiente de difusión D produce un incremento o una disminución, respectivamente, de las curvas de QTR y TpeR, tanto mayor cuanto mayor es la concentración de sotalol. Por el contrario, la reducción o el aumento de la proporción de células del miocardio medio supone

también un decremento o un incremento, respectivamente, de las curvas de QTR y TpeR tanto mayor cuanto mayor es la concentración de sotalol (Figura 27 y Figura 28). Como se verá en 3.2.4, reducir la proporción de células del miocardio medio provoca una disminución algo mayor del APD del miocardio medio que del endocardio debido a la homogeneización de los APD de las células del cable, por lo que el pico y el final de la onda T (coincidentes con el APD del endocardio y del miocardio medio, respectivamente) ocurren antes, aunque el pico no se adelanta tanto como el final. Por ello, los intervalos QT y Tpe se reducen. De forma similar podrían explicarse los efectos de aumentar la proporción de células del miocardio medio y las variaciones en el coeficiente de difusión D. Sin embargo, en todos los casos, el efecto en el intervalo QT es prácticamente despreciable. Esto es así porque un adelanto del final de la onda T no supone un cambio importante en un intervalo de unos 400 ms, mientras que significa una modificación notable en el intervalo Tpe de unos 50 ms. Los resultados obtenidos son razonables e implican que diferencias en la conducción del impulso eléctrico y la constitución de la pared ventricular provocan cambios significativos en el intervalo Tpe, que se ha propuesto como marcador proarrítmico en diversos estudios clínicos [10, 11].

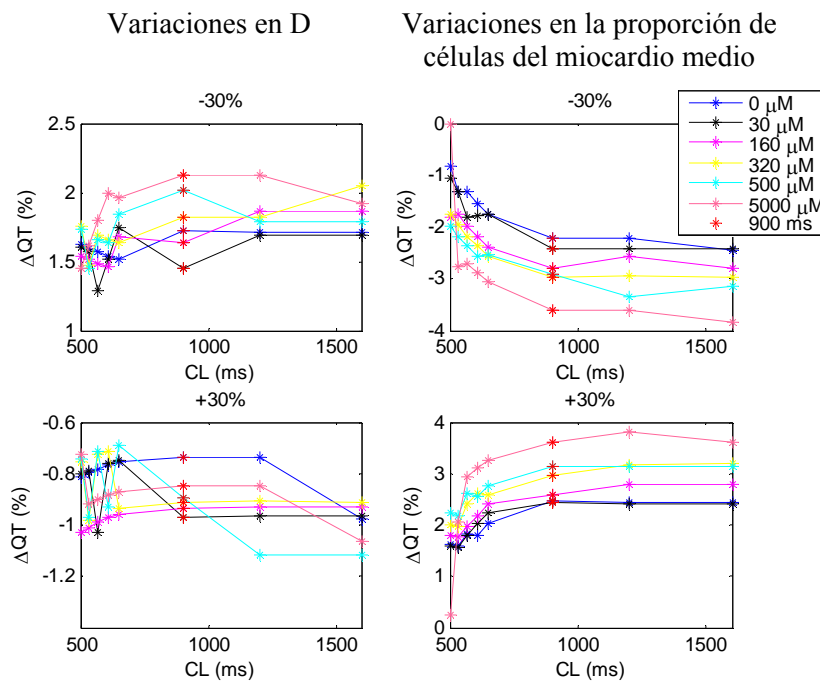


Figura 27: Prolongación (%) de la curva de QTR respecto al modelo por defecto para variaciones del 30 % en D y la proporción de células del miocardio medio, y distintas concentraciones de sotalol.

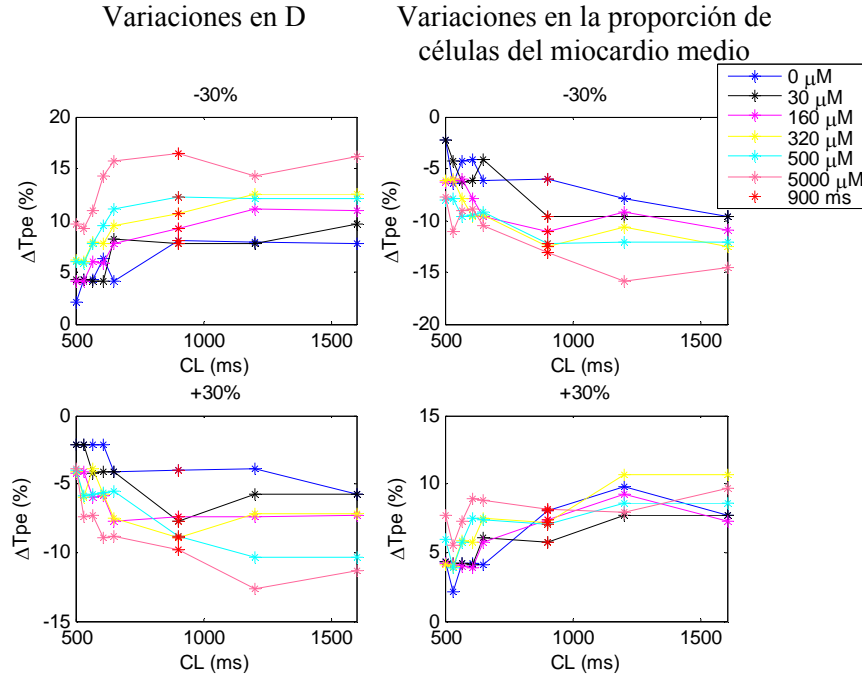


Figura 28: Prolongación (%) de la curva de TpeR respecto al modelo por defecto para variaciones del 30 % en D y la proporción de células del miocardio medio, y distintas concentraciones de sotalol.

3.2.4. MECANISMOS DE LOS CAMBIOS EN EL ECG POR EL SOTALOL

En este apartado vamos a analizar los mecanismos a nivel celular implicados en los cambios en el ECG inducidos por el sotalol. En primer lugar, analizaremos los resultados para el modelo por defecto, para después ver los que se obtienen cuando el coeficiente de difusión D y la proporción de células del miocardio medio varían un 30%. En cada caso mostraremos las curvas de APDR para endocardio, miocardio medio y epicardio, para distintas concentraciones de sotalol, destacando los valores del APD para un valor de CL de 900 ms.

En primer lugar, queremos estudiar la relación existente entre la TDR y el intervalo Tpe. En la Figura 29 comparamos el APD de la primera y última célula que se repolariza en el cable 1-D con el intervalo Tpe del pECG para el modelo por defecto y una concentración nula de sotalol. En este caso, Tpe es 49 ms, y la suma del incremento del APD y del tiempo de activación de la última célula del miocardio medio respecto a la primera célula del endocardio es 50 ms. Esta relación observada en estudios experimentales en ventrículo canino [43] ya se había mostrado para otros modelos como el ventricular de cobaya Luo-Rudy dinámico [33].

En cuanto al APD en el modelo por defecto, observamos que el sotalol prolonga el APD, tanto más cuanto mayor es la concentración del fármaco (Figura 30 A). El bloqueo de I_{Kr} , uno de los efectos asociados a la acción del sotalol, resulta en una prolongación algo mayor del APD en las células del miocardio medio que en las células del endocardio y el epicardio. Este incremento alcanza el 16-18% para endocardio, el 18-20% para miocardio medio y el 17-19% para epicardio en función del CL (Figura 30 B). Esto resulta en una mayor dispersión transmural de la repolarización en tejido ventricular, que se ha propuesto como indicador de arritmogénesis en estudios previos [44] y se ha relacionado con cambios en la morfología de la onda T del ECG. El hecho de que el sotalol prolongue el APD tiene como consecuencia que el final de la onda T, coincidente con la última repolarización del cable, se atrase y, por lo tanto, se

incremente el intervalo QT. Dado que la prolongación es heterogénea en los distintos tipos de células, siendo mayor para las células de miocardio medio, el pico de la onda T, coincidente con la primera repolarización del cable, se atrasa menos que el final de la onda T, por lo que T_{pe} también se incrementa. En los resultados obtenidos no se observa una gran diferencia entre el APD del miocardio medio y el resto porque los APD se han calculado para la célula central de cada zona, por lo que los APD de las células centrales del endocardio y el epicardio están afectados por los APD de las células del miocardio medio.

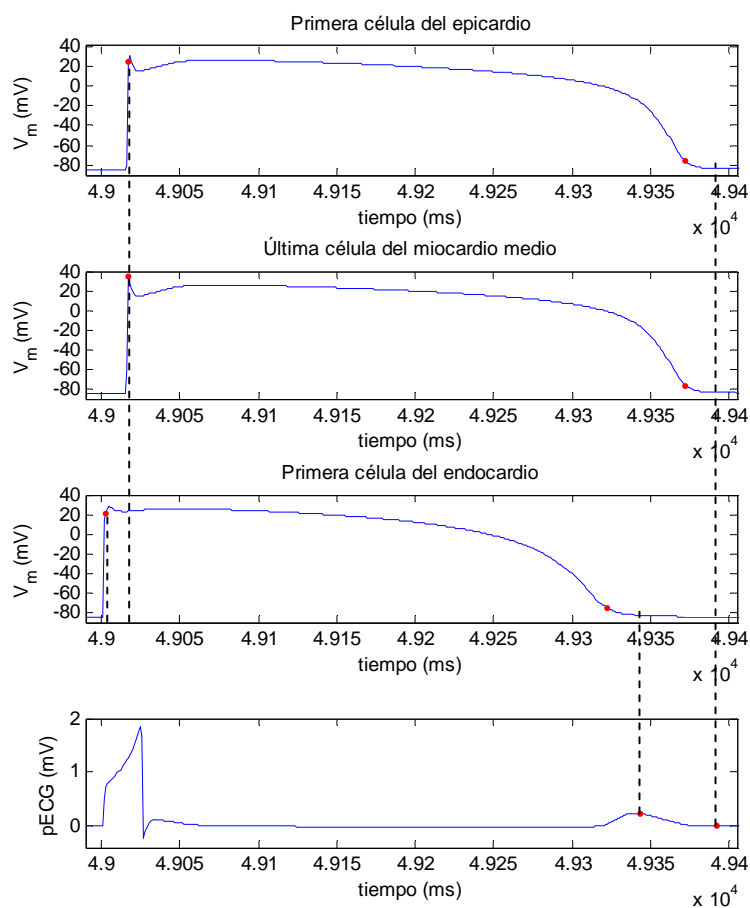
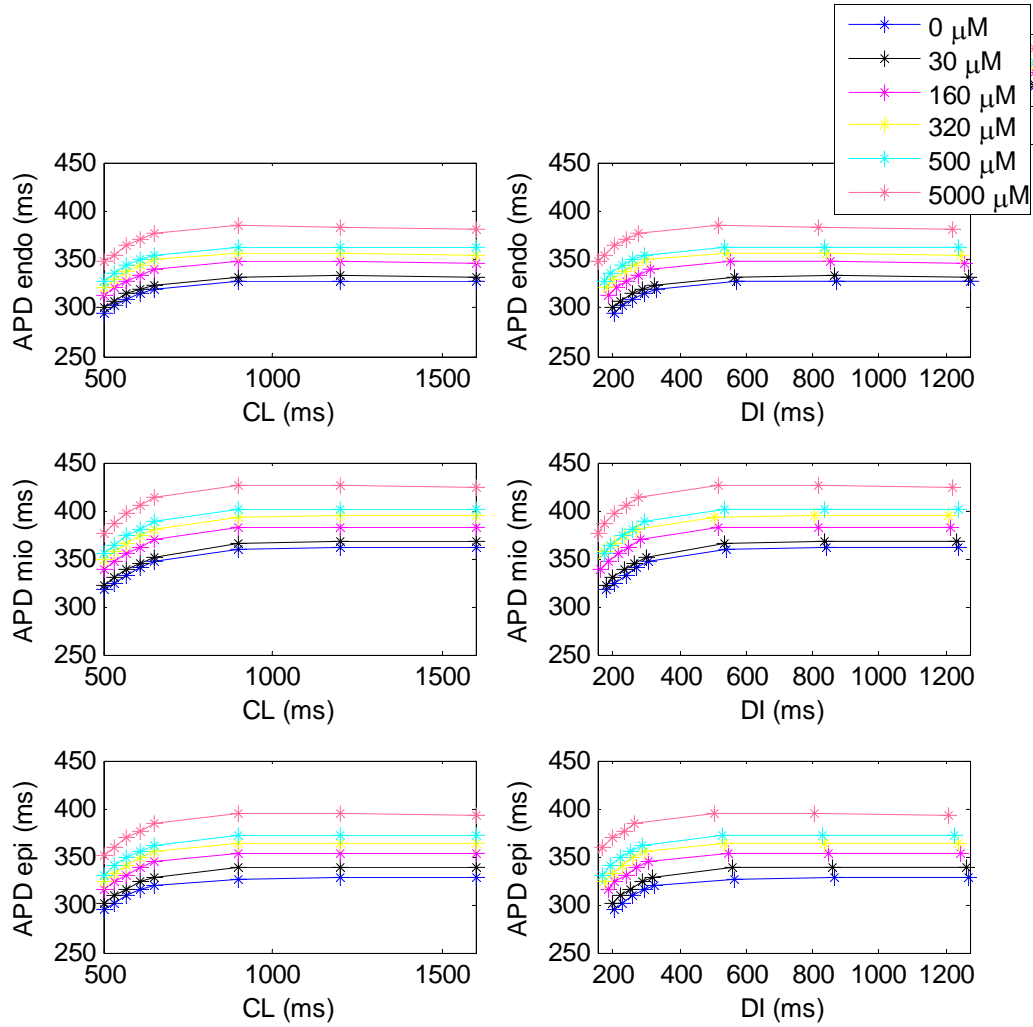


Figura 29: Relación entre la primera y la última célula que se repolariza en el cable y el pico y el final de la onda T. Protocolo periódico con un valor de CL de 1000 ms y 50 ciclos.

Existen otros aspectos electrofisiológicos para los cuales queremos establecer la concordancia entre los efectos del sotalol a nivel celular y de ECG. Hemos evaluado la pendiente de las curvas de APDR en endocardio, miocardio medio y epicardio, y de T_{pe} para valores de CL de entre 600 y 1600 ms en pasos de 100 ms ($S_{T_{pe}}$). Para cada valor de CL, con el fin de reducir a un solo valor los tres valores de pendiente de las curvas de APDR correspondientes al endocardio, miocardio medio y epicardio, se ha calculado la diferencia entre el valor máximo y mínimo ($S_{max}-S_{min}$). Hemos representado las curvas de $S_{max}-S_{min}$ frente a $S_{T_{pe}}$ para valores de CL de entre 600 y 1600 ms en pasos de 100 ms y diferentes concentraciones de sotalol (Figura 31). Para una misma concentración de sotalol, se observa que la relación entre $S_{max}-S_{min}$ y $S_{T_{pe}}$ es prácticamente lineal. Los valores de $S_{max}-S_{min}$ y $S_{T_{pe}}$

crecen a medida que se reduce el valor de CL y los incrementos en $S_{max}-S_{min}$ suponen aumentos mayores de S_{Tpe} cuanto mayor es la concentración de sotalol. Esto implica una relación directa entre los efectos del sotalol a nivel celular y de ECG cuantificados a través de las pendientes de las curvas de restitución de APDR y T_{peR} , respectivamente.

A



B

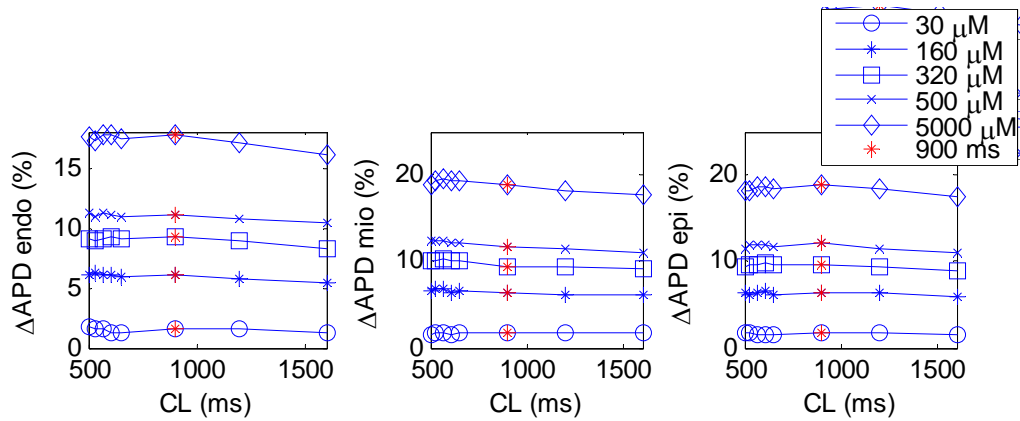


Figura 30: A: Curva de APDR para endocardio (endo), miocardio medio (mio) y epicardio (epi) frente a CL y DI para distintas concentraciones de sotalol. B: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula de la curva de APDR en endocardio, miocardio medio y epicardio para distintas concentraciones de sotalol.

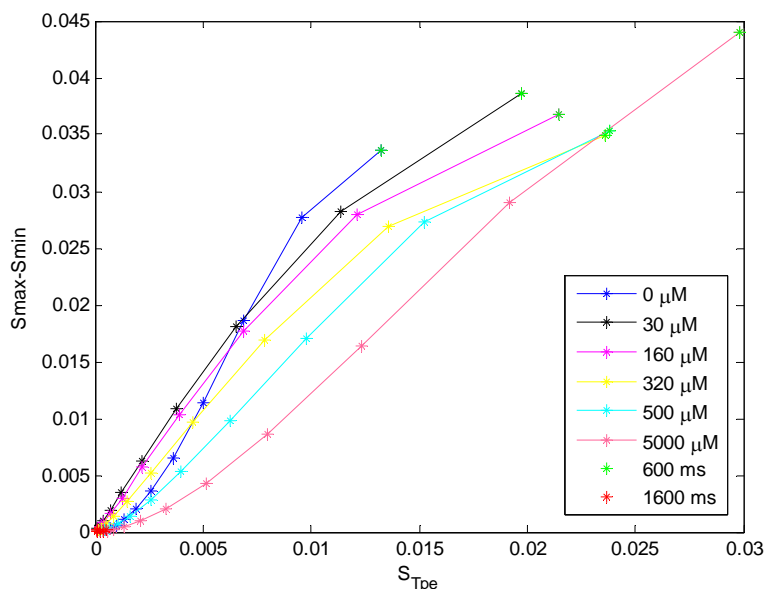


Figura 31: Smax-Smin frente a S_{Tpe} para CL de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms. Se muestran las curvas para concentraciones de sotalol de 0, 30, 160, 320, 500 y 5000 μM .

También la relación entre el cambio inducido por distintas concentraciones de sotalol en la TDR, medida como la diferencia entre el APD más largo y más corto en la fibra, y Tpe para un mismo valor de CL es prácticamente lineal (Figura 32). Vemos que TDR y Tpe son mayores cuanto mayor es el valor de CL y que el sotalol incrementa ambos tanto más cuanto mayor es el valor de CL hasta llegar a un punto en el que el aumento de CL ya no supone prácticamente una prolongación de TDR y Tpe, como puede observarse en la Figura 32, donde las rectas para 900 y 1600 ms están prácticamente solapadas. Estos resultados ligan los efectos del sotalol a nivel celular con los efectos observados a nivel de ECG cuantificados mediante la TDR y Tpe, respectivamente, y muestran la dependencia inversamente proporcional al HR del incremento del APD inducido por sotalol.

A continuación, vamos a analizar los cambios respecto al modelo por defecto para variaciones del 30% del coeficiente de difusión D y la proporción de células del miocardio medio. En primer lugar, estudiaremos estas diferencias en la curva de APDR de epicardio (Figura 33), miocardio medio y endocardio para distintas concentraciones de sotalol. En el epicardio y en el endocardio el incremento de D o la reducción de la proporción de células del miocardio medio supone un aumento de la curva de APDR y viceversa. En cambio en el miocardio medio el incremento de D o la reducción de la proporción de células del miocardio medio provoca una reducción de la curva de APDR y viceversa. Esto es así porque, por ejemplo, al incrementar el coeficiente de difusión permitimos que el efecto homogeneizador que se produce al unir células con distinto APD sea más acusado y, por lo tanto, las células con APD menor tienden a aumentarlo y las células con APD mayor lo reducen. Por la misma razón, al aumentar la proporción de células del miocardio medio la homogeneización en las células del miocardio medio es menos notable cuantas más células hay en esa zona y a su vez el APD más corto del endocardio y epicardio se prolonga más al intentar igualarse al APD ya más largo del miocardio medio.

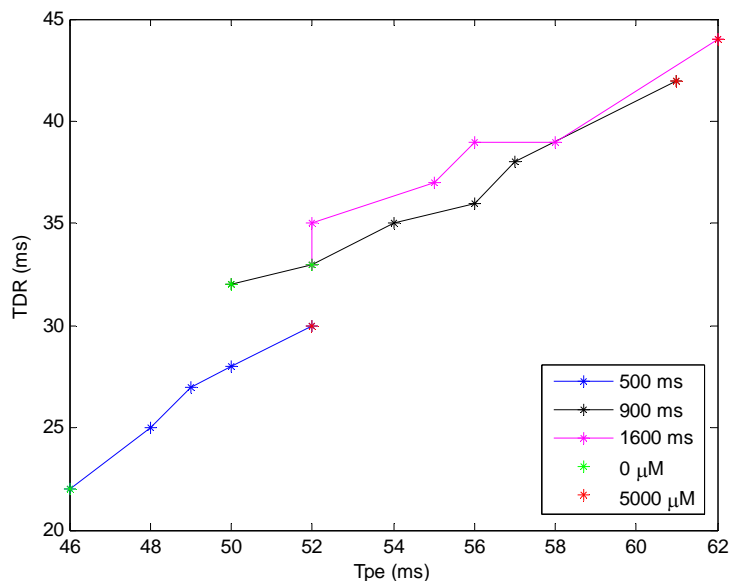


Figura 32: TDR frente a Tpe para concentraciones de sotalol de 0 a 5000 μM con valores intermedios de 30, 160, 320 y 500 μM . Se muestran las curvas para valores de CL de 50, 900 y 1600 ms.

Ahora vamos a analizar los efectos de la variación de D y la proporción de células del miocardio medio en la curva de $S_{\text{max}}-S_{\text{min}}$ frente a S_{Tpe} . La reducción de D o el aumento del número de células del miocardio medio hace que para incrementos de $S_{\text{max}}-S_{\text{min}}$ aumente más S_{Tpe} y se alcancen valores de $S_{\text{max}}-S_{\text{min}}$ y S_{Tpe} mayores (Figura 34 y Figura 35). Sin embargo, el aumento de D o la reducción de la proporción de células del miocardio medio produce que para incrementos de $S_{\text{max}}-S_{\text{min}}$ aumente menos S_{Tpe} . Esto es cierto para todas las dosis de sotalol analizadas. De esta manera, diferencias en la conducción del impulso eléctrico y la constitución del miocardio implican pendientes de las curvas de APDR más o menos heterogéneas que se reflejan en la pendiente de la curva de TpeR, habiéndose propuesto Tpe como índice proarrítmico.

Finalmente, vamos a estudiar los efectos de las variaciones del coeficiente de difusión D y la proporción de células del miocardio medio en las curvas TDR-Tpe para concentraciones de sotalol de 0, 30, 160, 320, 500 y 5000 μM (Figura 36). La reducción o el aumento de D incrementa o disminuye, respectivamente, los valores de TDR y Tpe. Por el contrario, la reducción o el aumento de la proporción de células del miocardio medio disminuye o incrementa, respectivamente, los valores de TDR y Tpe. Como se ha visto antes, para valores de CL mayores se tienen valores de TDR y Tpe más grandes, aunque llega un momento a partir del cual prácticamente ya no cambian. Esto se cumple para todas las dosis de sotalol estudiadas. Por lo tanto, variaciones en la conducción del impulso eléctrico y de la constitución de la pared ventricular pueden llevar a cambios en TDR y, por consiguiente, en Tpe, que se ha propuesto como marcador proarrítmico, como ya habíamos visto en 3.2.3 a nivel de ECG.

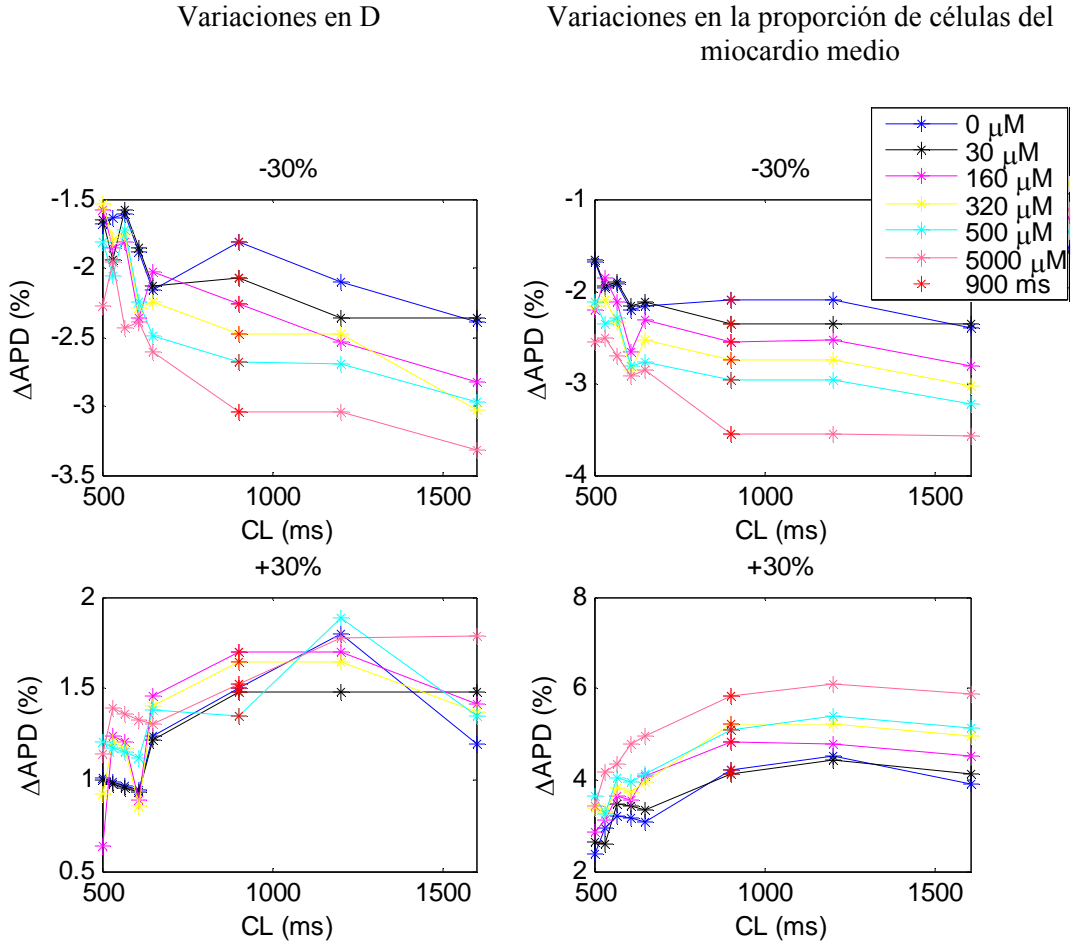


Figura 33: Prolongación (%) de la curva de APDR de epicardio respecto al modelo por defecto para variaciones del 30% en D y la proporción de células del miocardio medio, y distintas concentraciones de sotalol.

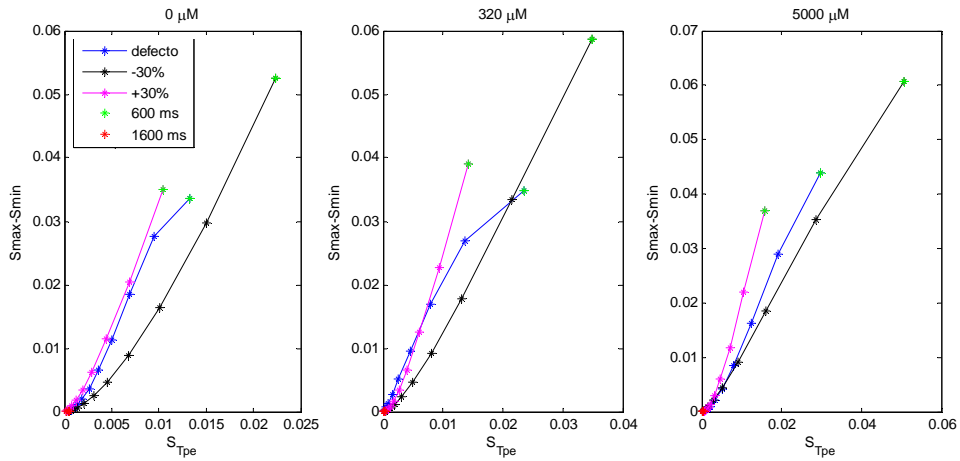


Figura 34: $S_{max}-S_{min}$ frente a S_{Tpe} del modelo por defecto y variaciones del 30% en D para valores de CL de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms. Se muestran gráficos para concentraciones de sotalol de 0 (izquierda), 320 (centro) y 5000 μM (derecha).

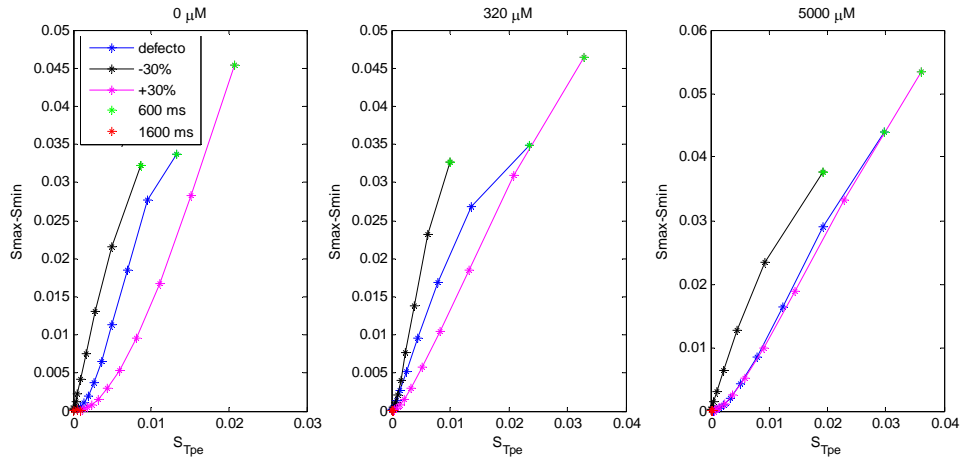


Figura 35: $S_{max}-S_{min}$ frente a S_{Tpe} del modelo por defecto y variaciones del 30% en la proporción de células del miocardio medio para valores de CL de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms. Se muestran gráficos para concentraciones de totalol de 0 (izquierda), 320 (centro) y 5000 μM (derecha).

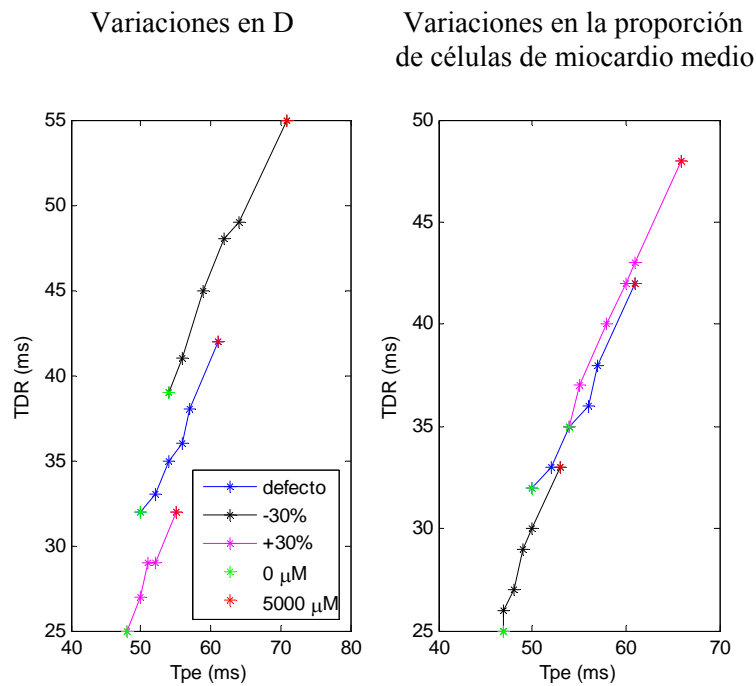


Figura 36: TDR frente a T_{pe} del modelo por defecto y variaciones del 30% en D (izquierda) y la proporción de células del miocardio medio (derecha) para concentraciones de totalol de 0 a 5000 μM con valores intermedios de 30, 160, 320 y 500 μM . Se muestran las curvas para un valor de CL de 900 ms.

3.2.5. CARDIOTOXICIDAD DEL SOTALOL

En este apartado vamos a tratar las implicaciones para la cardiotoxicidad del sotalol en concentraciones altas. Se sabe que los efectos fisiológicos del sotalol dependen de la concentración en plasma, como se muestra en la Tabla 4.

Concentración en plasma ($\mu\text{g/mL}$)	Efecto
0,5-4,0	Beta-bloqueo
1,2-4,7	Actividad antiarrítmica
>5,1	Niveles tóxicos

Tabla 4: Concentración en plasma de sotalol y efectos (modificado de [45]).

A esta información podemos añadir los resultados de un estudio en perro [46], en el que una dosis de 3mg/kg no incrementa QTc ni su variabilidad, mientras que una dosis de 10 mg/kg aumenta QTc (15%) y su variabilidad. En este proyecto no hemos analizado la variabilidad de QTc en la base de datos ni en las simulaciones, donde dicho estudio requeriría la utilización de modelos computacionales estocásticos, que se encuentran actualmente bajo desarrollo. Esto se relaciona con efectos proarrítmicos porque según dicho estudio [46] los fármacos con alto riesgo de inducir arritmias incrementan la variabilidad de QT. La prolongación de QTc se ha propuesto tradicionalmente como indicador proarrítmico pero no ha sido suficiente y se han propuesto marcadores complementarios. En la Figura 37 se muestran los mecanismos de generación de arritmias de tipo TdP.

Vamos a establecer la relación entre estos efectos conocidos del sotalol y las concentraciones utilizadas en este estudio. Hemos visto en 3.2.2 que una dosis oral de 200 mg o intravenosa de 2,0 mg/kg equivale a una concentración simulada de 320 μM . Basándonos en resultados de [47] donde estudian las concentraciones en plasma de (+)-sotalol y (-)-sotalol tras la administración de (\pm)-sotalol oral y, puesto que el (\pm)-sotalol es una mezcla racémica (como se ha dicho en 1.5), considerando la concentración de (\pm)-sotalol como la suma de las concentraciones en plasma para (+)-sotalol y (-)-sotalol, un ajuste lineal de las concentraciones allí recogidas nos da una concentración en plasma de 1,9 $\mu\text{g/mL}$ para una dosis de 200 mg. En la Tabla 5 vemos la equivalencia entre las concentraciones simuladas y las concentraciones en plasma, así como el rango de efectos en el que se encuentran.

Relacionando esto con el estudio [46], la dosis de 3 mg/kg se sitúa en el rango de efectos de beta-bloqueo y actividad antiarrítmica, y la de 10 mg/kg, en los niveles tóxicos. En este estudio hemos obtenido de la base de datos de THEW prolongaciones estadísticamente significativas de QTc para una dosis de 2,0 mg/kg. Esta diferencia puede deberse a las distintas especies sobre las que se han realizado ambos trabajos. Sin embargo, el incremento producido por la concentración de sotalol de 320 μM es notablemente menor que el observado en la base de datos de THEW para la dosis de sotalol de 2,0 mg/kg, lo que puede deberse a que los pacientes de la base de datos de THEW no son individuos sanos, ya que hay un grupo que ha sufrido TdP y otro que toma sotalol para prevenir AF. Finalmente, aunque la concentración de 5000 μM simulada en el rango de niveles tóxicos es mayor que la dosis de 10mg/kg, ambas prolongan QT en torno al 15%. A la vista del rango de efectos donde se encuentra cada concentración simulada podemos decir que incrementos de TDRc, QTc y Tpe_c por encima del 30, 15 y 20%, respectivamente, implican proarritmicidad (Tabla 6).

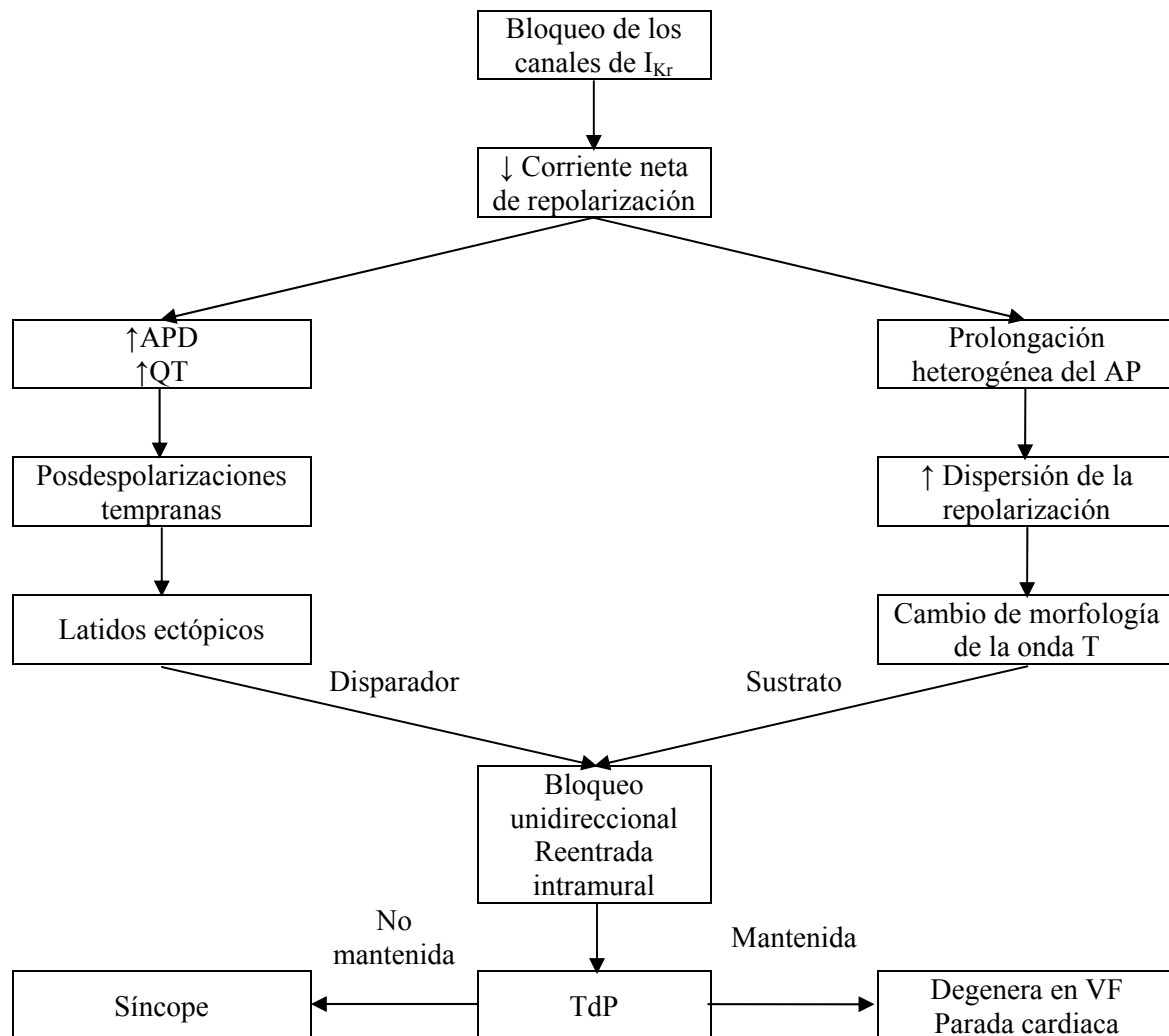


Figura 37: Diagrama de flujo de los mecanismos electrofisiológicos subyacentes a TdP (modificado de [48]).

Concentración en plasma en μM simulada	Concentración en plasma en $\mu\text{g/mL}$	
30	0,2	
160	0,9	
320	1,9	} Beta-bloqueo } Actividad antiarrítmica
500	2,9	
5000	29,4	
		Niveles tóxicos

Tabla 5: Concentraciones en plasma en μM simuladas, sus correspondientes concentraciones en plasma en $\mu\text{g/mL}$ y rango de efectos.

Concentración (μM)	ΔTDRc (%)	ΔQTc (%)	ΔTpe_c (%)	
30	3	1	4	
160	9	5	8	
320	13	8	12	} Beta-bloqueo } Actividad antiarrítmica
500	19	10	14	
5000	31	16	22	
				Niveles tóxicos

Tabla 6: Concentraciones en plasma (μM) simuladas, incrementos (%) respecto a una concentración de sotalol nula de TDRc, QTc y Tpe_c (considerando corregido su valor para un CL de 900 ms), y rango de efectos.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este proyecto se ha realizado el análisis de una base de datos de pacientes con y sin historia de la arritmia ventricular TdP a los que se administró el fármaco sotalol. Además, se ha simulado el comportamiento electrofisiológico de los miocitos ventriculares humanos en presencia de sotalol, modelo que hemos validado con resultados experimentales y clínicos de la literatura y los resultados clínicos de la base de datos de THEW.

En la parte de procesado del ECG se ha observado que el sotalol prolonga los intervalos RR, QT, QTc, TQ, Tpe y Tpe_c, e incrementa el índice Tpe/RR (éste último índice tiene valores negativos antes y durante la administración del sotalol, por lo que el incremento es en valor absoluto). Además, aunque no de manera estadísticamente significativa, reduce el índice QT/TQ e incrementa el índice %QT/TQ>1. Se ha visto que hay una mayor prolongación de QT, QTc y Tpe en el grupo +TdP que en el -TdP, mientras que para Tpe_c es mayor en el grupo -TdP que en el +TdP. Además, el sotalol prolonga en el grupo +TdP y reduce en el -TdP los índices QT/TQ, %QT/TQ>1 y Tpe/RR (éste último en valor absoluto, la reducción en los -TdP es tal que el índice pasa de ser negativo a ser positivo cercano a cero). Aunque no estadísticamente significativo, se ha visto que hay una mayor prolongación de RR en el grupo +TdP que en el -TdP, mientras que para TQ es mayor en el grupo -TdP que en el +TdP. Estos resultados muestran que los efectos del sotalol son más acentuados en el grupo +TdP, como cabía esperar, ya que está compuesto de pacientes con patologías ventriculares previas.

En la segunda parte de modelado computacional se ha observado a nivel celular la heterogeneidad en la prolongación del APD inducida por el sotalol en endocardio, miocardio medio y epicardio, siendo el miocardio medio el más incrementado por el fármaco. A nivel de ECG se ha observado la prolongación de los intervalos QT y Tpe. La relación entre la diferencia del APD máximo y mínimo en la pared ventricular y el intervalo Tpe del ECG (o sus pendientes) en un cable 1-D es prácticamente lineal. Estas relaciones confirman los resultados obtenidos en estudios experimentales en ventrículo canino [43] y en el modelo ventricular de cobaya Luo-Rudy dinámico [33]. Diferencias en la conducción del impulso eléctrico y en la constitución del miocardio producen cambios en las curvas de APDR de endocardio, miocardio medio y epicardio, QTR y TpeR. Los cambios son prácticamente despreciables en las curvas APDR, por lo que también son mínimos en las curvas QTR.

Hemos considerado equivalentes los efectos de una concentración de sotalol simulada de 320 μ M y la dosis de 2,0 mg/kg de la base de datos de THEW. El análisis de la base de datos de THEW nos ha servido para validar el modelo que incluye los efectos del sotalol y obtener resultados clínicos con los que comparar los resultados simulados. Hemos comprobado cómo el modelo replica los efectos típicos del sotalol observados en la población global de estudio de la base de datos de THEW y que éstos son más acusados en el grupo +TdP. Además, los resultados derivados del estudio computacional con modelos cardiacos nos han permitido establecer los mecanismos celulares y subcelulares que subyacen a los resultados obtenidos del análisis del ECG en registros clínicos.

Los datos experimentales a partir de los que se crean los modelos y con los que se validan son susceptibles de una gran variabilidad. Por ejemplo un factor que puede afectar al valor IC₅₀ de una sustancia es la composición del plato donde se realizan las medidas [49]. Esto no resta validez al estudio, ya que estos experimentos son imprescindibles para generar modelos que intentan reproducir la electrofisiología celular. De hecho, en este estudio hemos comprobado

que, a pesar de la variabilidad presente en los datos experimentales, nuestro modelo es capaz de reproducir el comportamiento medio de éstos de forma precisa.

La equivalencia entre los resultados experimentales y clínicos para las distintas dosis de sotalol oral e intravenoso y las simulaciones para las distintas concentraciones se han realizado mediante la comparación de los efectos producidos por cada una de las dosis, ya que por ejemplo no hay una concentración en plasma de d-sotalol terapéutica clara. Cuando se administra intravenosamente, se ven inicialmente concentraciones en plasma altas, que rápidamente se reducen a medida que el fármaco se distribuye [50]. Por eso se definen, como se ha visto en 3.2.5, rangos de acción donde el sotalol produce efectos beta-bloqueantes, antiarrítmicos o tóxicos.

En [39] se analiza la misma base de datos que en este proyecto. Los intervalos analizados coincidentes son RR, QT, QTc, Tpe y Tpe_c (en [39] sólo se muestran los resultados de los intervalos corregidos). En general, los intervalos que son mayores o menores en un grupo que en el otro y la significación estadística entre la situación antes y después de la administración del sotalol, y entre el grupo -TdP y el grupo +TdP, antes y después de la administración del sotalol, coinciden en ambos análisis. Hay que destacar la importancia del intervalo Tpe en ambos estudios. Las diferencias entre ambos análisis se pueden explicar porque los intervalos de [39] se han medido bien en la derivación V₅ (o II), tomando la mediana del valor del intervalo de tres latidos, bien en una derivación producto de la reducción de la dimensionalidad del ECG, mediante sistemas automáticos, distintos de los nuestros, y semi-automáticos. Tanto los resultados de nuestro estudio como los obtenidos en [39] sugieren que la prolongación de QT antes y durante la administración en el grupo +TdP está asociada con un retraso no uniformemente distribuido a través del intervalo de repolarización. Estas observaciones encajan con el concepto proarrítmico, realzando el papel de la prolongación de Tpe como un factor proarrítmico importante. Más aún, a partir de nuestro estudio de modelado y simulación computacionales, podemos concluir que prolongaciones del intervalo Tpe corregido superiores al 20% resultan altamente proarrítmicas y son indicativas de toxicidad cardiaca inducida por el fármaco sotalol.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS FUTURAS

En este proyecto, debido a las limitaciones que corresponden a un trabajo de estas características, se ha reducido la complejidad de ciertas partes, en las que se puede profundizar en futuras investigaciones como:

- El tamaño de la base de datos analizada es pequeño (34 pacientes), aunque contiene un grupo importante de pacientes (17) con historia de TdP, de los que no se dispone habitualmente de registros.
- Se ha trabajado con una fibra 1-D, que es una simplificación del tejido del corazón. Sería interesante simular el comportamiento electrofisiológico de las células del corazón en modelos de tejido más complejos que el cable unidimensional, ya que las consecuencias sobre el desarrollo de arritmias o la perpetuación de reentradas puede variar en función de la dimensionalidad del estudio [51]. De todas formas, los modelos 1-D de tejido se han venido utilizando ampliamente para investigar los mecanismos subcelulares y celulares del pECG [32, 33].
- La simulación realizada en este estudio ha sido determinista. Podría tenerse en cuenta la variabilidad de la actividad eléctrica de los miocitos, ya que, según [46], en perro el parámetro de la variabilidad temporal de QT puede discriminar entre agentes con un alto y bajo riesgo de inducción de arritmias. El modelo TP06 podría convertirse en un modelo estocástico cambiando la formulación determinista de las corrientes por ecuaciones estocásticas.
- Las simulaciones llevadas a cabo en este estudio corresponden a la actividad eléctrica cardíaca de células sanas. En una extensión futura se plantea la simulación de condiciones patológicas, que aporte información sobre los efectos del sotalol en células con patologías subyacentes.

A. BASE DE DATOS DE THEW

ECG-P N°	caso/control	edad	sexo	fármacos causantes de TdP
ECG-P01	caso	39	f	Sotalol
ECG-P03	caso	47	f	Diurético
ECG-P05	caso	58	m	Sumatriptán
ECG-P07	caso	72	f	no disponible
ECG-P09	caso	54	f	Sotalol
ECG-P11	caso	55	m	Amiodarona
ECG-P13	caso	77	f	Sotalol
ECG-P15	caso	61	f	Bisacodilo
ECG-P17	caso	64	f	Sotalol
ECG-P19	caso	70	m	Eritromicina
ECG-P21	caso	64	m	Sotalol
ECG-P23	caso	63	m	Sotalol
ECG-P25	caso	39	m	Imipramina
ECG-P27	caso	72	f	Cipramil
ECG-P29	caso	52	m	Amiodarona
ECG-P31	caso	75	f	Sotalol, Cipramil, Furosemida
ECG-P33	caso	40	m	Claritromicina
ECG-P02	control	47	f	-
ECG-P04	control	60	f	-
ECG-P06	control	67	f	-
ECG-P08	control	70	f	-
ECG-P10	control	61	f	-
ECG-P12	control	65	f	-
ECG-P14	control	70	f	-
ECG-P16	control	64	f	-
ECG-P18	control	62	f	-
ECG-P20	control	82	f	-
ECG-P22	control	63	m	-
ECG-P24	control	56	m	-
ECG-P26	control	36	m	-
ECG-P28	control	70	f	-
ECG-P30	control	54	m	-
ECG-P32	control	73	f	-
ECG-P34	control	37	m	-

Tabla 7: Características clínicas de la población de estudio.

B. PARÁMETROS Y ECUACIONES DE LOS MODELOS CARDIACOS

B.1. MODELO DE AP TP06

Parámetros del modelo

Parámetro	Definición	Valor
R	Constante de gas	$8.3143\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$
T	Temperatura	310 K
F	Constante de Faraday	96.4867 C/mmol
C_m	Capacidad de la célula por unidad de área superficial	$2\text{ }\mu\text{F}/\text{cm}^2$
S	Relación superficie-volumen	$0.2\text{ }\mu\text{m}^{-1}$
P	Resistividad celular	$162\text{ }\Omega\cdot\text{cm}$
V_c	Volumen citoplásmico	$16404\text{ }\mu\text{m}^3$
V_{sr}	Volumen del retículo sarcoplasmático	$1094\text{ }\mu\text{m}^3$
V_{ss}	Volumen del subespacio	$0.05468\text{ }\mu\text{m}^3$
K_o	Concentración extracelular de K^+	5.4 mM
Na_o	Concentración extracelular de Na^+	140 mM
Ca_o	Concentración extracelular de Ca^{2+}	2 mM
G_{Na}	Conductancia de I_{Na} máxima	14.838 nS/pF
G_{Kl}	Conductancia de I_{Kl} máxima	5.405 nS/pF
$G_{\text{to, epi, M}}$	Conductancia de I_{to} para epicardio	0.294 nS/pF
$G_{\text{to, endo}}$	Conductancia de I_{to} para endocardio máxima	0.073 nS/pF
G_{Kr}	Conductancia de I_{Kr} máxima	0.153 nS/pF
$G_{\text{Ks, epi, endo}}$	Conductancia de I_{Ks} para epicardio y endocardio máxima	0.392 nS/pF
$G_{\text{Ks, M}}$	Conductancia de I_{Ks} para célula M máxima	0.098 nS/pF
p_{KNa}	Permeabilidad de I_{Ks} relativa a Na^+	0.03
G_{CaL}	Conductancia de I_{CaL} máxima	$3.980\cdot 10^{-5}\text{ cm}^3\cdot\mu\text{F}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
k_{NaCa}	I_{NaCa} máxima	1000 pA/pF
γ	Parámetro dependiente de voltaje de I_{NaCa}	0.35
K_{mCa}	Constante de media saturación de Ca_i para I_{NaCa}	1.38 mM
K_{mNa}	Constante de media saturación de Na_i para I_{NaCa}	87.5 mM
k_{sat}	Factor de saturación para I_{NaCa}	0.1
α	Factor que aumenta la naturaleza de salida de I_{NaCa}	2.5
P_{NaK}	I_{NaK} máxima	2.724 pA/pF
K_{mK}	Constante de media saturación de K_o para I_{NaK}	1 mM
K_{mNa}	Constante de media saturación de Na_i para I_{NaK}	40 mM
G_{pk}	Conductancia de I_{pK} máxima	0.0146 nS/pF
G_{pCa}	Conductancia de I_{pCa} máxima	0.1238 nS/pF
K_{pCa}	Constante de media saturación para I_{pCa}	0.0005 mM
G_{bNa}	Conductancia de I_{bNa} máxima	0.00029 nS/pF
G_{bCa}	Conductancia de I_{bCa} máxima	0.000592 nS/pF
V_{maxup}	Conductancia de I_{up} máxima	0.006375 mM/ms
K_{up}	Constante de media saturación de I_{up}	0.00025 mM
V_{rel}	Conductancia de I_{rel} máxima	40.8 mM/ms
k_1'	Tasa de transición de I_{rel} de R a O y de RI a I	$0.15\text{ mM}^{-2}\text{ms}^{-1}$
k_2'	Tasa de transición de I_{rel} de O a I y de R a RI	$0.045\text{ mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$
k_3	Tasa de transición de I_{rel} de O a R y de I a RI	0.060 ms^{-1}
k_4	Tasa de transición de I_{rel} de I a O y de RI a I	0.00015 ms^{-1}
EC	Constante de media saturación de Ca_{SR} de k_{casr}	1.5 mM
max_{sr}	Valor máximo de k_{casr}	2.5 (sin dimensiones)
min_{sr}	Valor mínimo de k_{casr}	1 (sin dimensiones)
V_{leak}	Conductancia de I_{leak} máxima	0.00036 mM/ms

V_{xfer}	Conductancia de I_{xfer} máxima	0.0038 mM/ms
Bu_f_c	Concentración del buffer citoplásmico total	0.2 mM
K_{bufc}	Constante de media saturación de Ca_i para el buffer citoplásmico	0.001 mM
Bu_f_{sr}	Concentración del buffer sarcoplásmico total	20 mM
K_{bufsr}	Constante de media saturación de Ca_{SR} para el buffer sarcoplásmico	0.3 mM
Bu_f_{ss}	Concentración del buffer del subespacio total	0.4 mM
K_{bufss}	Constante de media saturación de Ca_{SS} para el buffer del subespacio	0.00025 mM

Tabla 8: Configuración de parámetros del modelo por defecto.

Potenciales de inversión

$$E_X = \frac{RT}{zF} \log \frac{X_o}{X_i} \text{ para } X = Na^+, K^+, Ca^{2+} \quad (22)$$

$$E_{Ks} = \frac{RT}{F} \log \frac{K_o + p_{KNa} Na_o}{K_i + p_{KNa} Na_i} \quad (23)$$

Corriente de Na^+ rápida

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V_m - E_{Na}) \quad (24)$$

$$m_\infty = \frac{1}{[1 + e^{(-56.86 - V_m)/9.03}]^2} \quad (25)$$

$$\alpha_m = \frac{1}{1 + e^{(-60 - V_m)/5}} \quad (26)$$

$$\beta_m = \frac{0.1}{1 + e^{(V_m + 35)/5}} + \frac{0.1}{1 + e^{(V_m - 50)/200}} \quad (27)$$

$$\tau_m = \alpha_m \beta_m \quad (28)$$

$$h_\infty = \frac{1}{[1 + e^{(V_m + 71.55)/97.53}]^2} \quad (29)$$

$$\alpha_h = \begin{cases} 0 & \text{si } V_m \geq -40 \\ 0.057 e^{-(V_m + 80)/6.8} & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (30)$$

$$\beta_h = \begin{cases} \frac{0.77}{0.13[1 + e^{-(V_m + 10.66)/11.1}]} & \text{si } V_m \geq -40 \\ \frac{1}{2.7 e^{0.079 V_m} + 3.1 \times 10^5 e^{0.3485}} & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (31)$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h} \quad (32)$$

$$j_\infty = \frac{1}{[1 + e^{(V_m + 71.55)/7.43}]^2} \quad (33)$$

$$\alpha_j = \begin{cases} 0 & \text{si } V \geq -40 \\ \frac{(-2.5428 \times 10^4 e^{0.2444 V_m} - 6.948 \times 10^{-6} e^{-0.04391})(V_m + 37.78)}{1 + e^{0.311(V + 79.23)}} & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (34)$$

$$\beta_j = \begin{cases} \frac{0.6 e^{0.057 V_m}}{1 + e^{-0.1(V + 32)}} & \text{si } V_m \geq -40 \\ \frac{0.02424 e^{-0.01052 V_m}}{1 + e^{-0.1378(V_m + 40.14)}} & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (35)$$

$$\tau_j = \frac{1}{\alpha_j + \beta_j} \quad (36)$$

Corriente de Ca^{2+} de tipo L

$$I_{CaL} = G_{CaL} d f_2 f_{cass} 4 \frac{(V_m - 15) F^2}{RT} \frac{0.25 C_{aSS} e^{2(V_m - 15)F/RT} - C a_o}{e^{2(V_m - 15)F/RT} - 1} \quad (37)$$

$$d_\infty = \frac{1}{1 + e^{(-8 - V_m)/7.5}} \quad (38)$$

$$\alpha_d = \frac{1.4}{1 + e^{(-35 - V_m)/13}} + 0.25 \quad (39)$$

$$\beta_d = \frac{1.4}{1 + e^{(V_m+5)/5}} \quad (40)$$

$$\gamma_d = \frac{1}{1 + e^{(50-V_m)/20}} \quad (41)$$

$$\tau_d = \alpha_d \beta_d + \gamma_d \quad (42)$$

$$f_\infty = \frac{1}{1 + e^{(V_m+20)/7}} \quad (43)$$

$$\alpha_f = 1102.5 e^{-\left(\frac{V_m+25}{15}\right)^2} \quad (44)$$

$$\beta_f = \frac{200}{1 + e^{(13-V_m)/10}} \quad (45)$$

$$\gamma_f = \frac{180}{1 + e^{(V_m+30)/10}} + 20 \quad (46)$$

$$\tau_f = \alpha_f + \beta_f + \gamma_f \quad (47)$$

$$f_{2\infty} = \frac{0.67}{1 + e^{(V_m+35)/7}} + 0.33 \quad (48)$$

$$\alpha_{f2} = 600 e^{-\frac{(V_m+25)^2}{170}} \quad (49)$$

$$\beta_{f2} = \frac{31}{1 + e^{(25-V_m)/10}} \quad (50)$$

$$\gamma_{f2} = \frac{16}{1 + e^{(V_m+30)/10}} \quad (51)$$

$$\tau_{f2} = \alpha_{f2} + \beta_{f2} + \gamma_{f2} \quad (52)$$

$$f_{cass\infty} = \frac{0.6}{1 + \left(\frac{Ca_{ss}}{0.05}\right)^2} + 0.4 \quad (53)$$

$$\tau_{fcass} = \frac{80}{1 + \left(\frac{Ca_{ss}}{0.05}\right)^2} + 2 \quad (54)$$

Corriente transitoria de salida

$$I_{to} = G_{to} r s (V_m - E_K) \quad (55)$$

Para todos los tipos de células

$$r_\infty = \frac{1}{1 + e^{(20-V_m)/6}} \quad (56)$$

$$\tau_r = 9.5 e^{-V_m(V_m+40)^2/1800} + 0.8 \quad (57)$$

Para células de epicardio y miocardio medio

$$s_\infty = \frac{1}{1 + e^{(V_m+20)/5}} \quad (58)$$

$$\tau_s = 85 e^{-(V_m+45)^2/320} + \frac{5}{1 + e^{(V_m-20)/5} + 3} \quad (59)$$

Para células de endocardio

$$s_\infty = \frac{1}{1 + e^{(V_m+28)/5}} \quad (60)$$

$$\tau_s = 1000 e^{-(V_m+67)^2/1000} + 8 \quad (61)$$

Corriente rectificadora retrasada lenta

$$I_{KS} = G_{KS} x_s^2 (V_m - E_{KS}) \quad (62)$$

$$x_{s\infty} = \frac{1}{1 + e^{(-5-V_m)/14}} \quad (63)$$

$$\alpha_{xs} = \frac{1400}{\sqrt{1 + e^{(5-V_m)/6}}} \quad (64)$$

$$\beta_{xs} = \frac{1}{1 + e^{(V_m-35)/15}} \quad (65)$$

$$\tau_{xs} = \alpha_{xs} \beta_{xs} + 80 \quad (66)$$

Corriente rectificadora rápida retardada

$$I_{Kr} = G_{Kr} \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} x_{r1} x_{r2} (V_m - E_K) \quad (67)$$

$$x_{r1\infty} = \frac{1}{1 + e^{(-26-V_m)/7}} \quad (68)$$

$$\alpha_{xr1} = \frac{450}{1 + e^{(-45-V_m)/10}} \quad (69)$$

$$\beta_{xr1} = \frac{6}{1 + e^{(V_m+30)/11.5}} \quad (70)$$

$$\tau_{xr1} = \alpha_{xr1} \beta_{xr1} \quad (71)$$

$$x_{r2\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V_m+88)/24}} \quad (72)$$

$$\alpha_{xr2} = \frac{3}{1 + e^{(-60-V_m)/20}} \quad (73)$$

$$\beta_{xr2} = \frac{1.12}{1 + e^{(V_m-60)/20}} \quad (74)$$

$$\tau_{xr2} = \alpha_{xr2} \beta_{xr2} \quad (75)$$

Corriente de K⁺ rectificadora de entrada

$$I_{K1} = G_{K1} \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} x_{K1\infty} (V_m - E_K) \quad (76)$$

$$\alpha_{K1} = \frac{0.1}{1 + e^{0.06(V_m-E_K-200)}} \quad (77)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0.0002(V_m-E_K+100)} + e^{0.1(V_m-E_K-10)}}{1 + e^{-0.5(V_m-E_K)}} \quad (78)$$

$$x_{K1\infty} = \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}} \quad (79)$$

Corriente del intercambiador de Na⁺/Ca²⁺

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{e^{\gamma VF/RT} Na_i^3 Ca_o - e^{(\gamma-1)V_m F/RT} Na_o^3 Ca_i \alpha}{(K_{mNa}^3 + Na_o^3)(K_{mCa} + Ca_o)(1 + k_{sat} e^{(\gamma-1)V_m F/RT})} \quad (80)$$

Corriente de la bomba Na⁺/K⁺

$$I_{NaK} = P_{NaK} \frac{K_o Na_i}{(K_o + K_{mk})(Na_i + K_{mNa})(1 + 0.1245e^{-0.1V_m F/RT} + 0.0353e^{-V_m F/RT})} \quad (81)$$

$$I_{pCa} = G_{pCa} \frac{Ca_i}{K_{pCa} + Ca_i} \quad (82)$$

$$I_{pK} = G_{pK} \frac{V_m - E_K}{1 + e^{(25-V_m)/5.98}} \quad (83)$$

Corrientes de segundo plano

$$I_{bNa} = G_{bNa} (V_m - E_{Na}) \quad (84)$$

$$I_{bCa} = G_{bCa} (V_m - E_{Ca}) \quad (85)$$

Dinámica del calcio

$$I_{leak} = V_{leak} (Ca_{sR} - Ca_i) \quad (86)$$

$$I_{up} = \frac{V_{maxup}}{1 + K_{up}^2 / Ca_i^2} \quad (87)$$

$$I_{rel} = V_{rel} O(Ca_{sR} - Ca_{ss}) \quad (88)$$

$$I_{xfer} = V_{xfer} (Ca_{ss} - Ca_i) \quad (89)$$

$$O = \frac{k_1 Ca_{ss}^2 \bar{R}}{k_3 + k_1 Ca_{ss}^2} \quad (90)$$

$$\frac{d\bar{R}}{dt} = -k_2 Ca_{ss} \bar{R} + k_4 (1 - \bar{R}) \quad (91)$$

$$k_1 = \frac{k_{1'}}{k_{casr}} \quad (92)$$

$$k_2 = k_2, k_{casr} \quad (93)$$

$$k_{casr} = \max_{sr} - \frac{\max_{sr} - \min_{sr}}{1 + (EC/Ca_{SR})^2} \quad (94)$$

$$Ca_{ibufc} = \frac{Ca_i \times Buf_c}{Ca_i + K_{bufc}} \quad (95)$$

$$\frac{dCa_{itotal}}{dt} = -\frac{I_{bca} + I_{pca} - 2I_{Naca}}{2V_c F} + \frac{V_{sr}}{V_c} (I_{leak} - I_{up}) + I_{xfer} \quad (96)$$

$$Ca_{srbufsr} = \frac{Ca_{sr} \times Buf_{sr}}{Ca_{sr} + K_{bufsr}} \quad (97)$$

$$\frac{dCa_{SRtotal}}{dt} = (I_{up} - I_{leak} - I_{rel}) \quad (98)$$

$$Ca_{ssbufss} = \frac{Ca_{ss} \times Buf_{ss}}{Ca_{ss} + K_{bufss}} \quad (99)$$

$$\frac{dCa_{SStotal}}{dt} = -\frac{I_{CaL}}{2V_{SS}F} + \frac{V_{sr}}{V_{ss}} I_{rel} - \frac{V_c}{V_{ss}} I_{xfer} \quad (100)$$

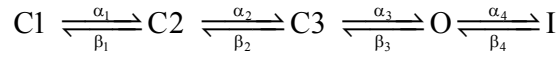
Dinámica del sodio y del potasio

$$\frac{dNa_i}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_{bNa} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{V_c F} \quad (101)$$

$$\frac{dK_i}{dt} = -\frac{I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} - 2I_{NaK} + I_{pK} + I_{stim} - I_{ax}}{V_c F} \quad (102)$$

B.2. MODELO DE I_{Kr} FNG08

Modelo de Markov



Tasas de transición de estados

Transición	Parámetro	ΔS	ΔH	z
C1 → C2	α_1	-100.36	66797	2.992×10^{-4}
C2 → C1	β_1	-188.89	40486	-1.611×10^{-3}
C2 → C3	α_2	-113.57	66797	0
C3 → C2	β_2	-193.00	40486	0
C3 → O	α_3	-118.96	66797	9.751×10^{-4}
O → C3	β_3	-241.90	40496	-1.066×10^{-3}
O → I	α_4	-53.12	79619	5.958×10^{-4}
I → O	β_4	-52.74	85688	-8.335×10^{-4}

Tabla 9: Tasas de transición de estados.

$$q_{ij} = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S_\lambda}{R} - \frac{\Delta H_\lambda}{RT} + \frac{z_\lambda F V_m}{RT}\right) \quad (103)$$

donde T es la temperatura absoluta, ΔS_λ el cambio en entropía, ΔH_λ el cambio en entalpía, z_λ la valencia efectiva de cargas móviles y k_B , h, F y R son las constantes de Boltzmann, Planck, Faraday y Gas, respectivamente.

Corriente I_{Kr}

$$I_{Kr} = \bar{G}_{Kr} \cdot O \cdot (V_m - E_K) \quad (104)$$

$$\bar{G}_{Kr} = G_{Kr} \left(\frac{T}{35} - \frac{55}{7} \right) \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} \quad (105)$$

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sörnmo L, Laguna P. Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications. Elsevier Academic Press. 2005.
- [2] Bueno-Orovio A. Mathematical modelling and spectral simulation of genetic diseases in the human heart. Ph.D. Dissertation, Departamento de Matemáticas, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, España. Mayo 2007.
- [3] Malmivuo J, Plonsey R. Bioelectromagnetism: Principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields. Oxford University Press. 1995.
- [4] Sáiz J, Ferrero JM, Trénor B, Gomis-Tena J, Romero L. Biología computacional en el estudio de las arritmias cardíacas. 2005.
- [5] Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H. Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for presence of M cells. J Am Coll Cardiol. Julio 1995;26(1):185-92.
- [6] Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart. 1920;7:353-70.
- [7] Hodges M, Salerno D, Erlien D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart is better. J Am Coll Cardiol. 1983;1:694.
- [8] Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. Circulation. 2001 Apr 17;103(15):2004-13.
- [9] Lawrence CL, Pollard CE, Hammond TG, Valentin JP. Nonclinical proarrhythmia models: predicting Torsades de Pointes. J Pharmacol Toxicol Methods. 2005 Jul-Aug;52(1):46-59.
- [10] Liu T, Brown BS, Wu Y, Antzelevitch C, Kowey PR, Yan GX. Blinded validation of the isolated arterially perfused rabbit ventricular wedge in preclinical assessment of drug-induced proarrhythmias. Heart Rhythm. Agosto 2006;3(8):948-56.
- [11] Yan GX, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinichak RA, Kowey PR. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. Circulation. 2001 Jun 12;103(23):2851-6.
- [12] Fossa AA, Wisialowski T, Crimin K, Wolfgang E, Couderc JP, Hinterseer M, Kaab S, Zareba W, Badilini F, Sarapa N. Analyses of dynamic beat-to-beat QT-TQ interval (ECG restitution) changes in humans under normal sinus rhythm and prior to an event of torsades de pointes during QT prolongation caused by sotalol. Ann Noninvasive Electrocardiol. Octubre 2007;12(4):338-48.
- [13] Karagueuzian HS, Chen PS. Graded response and restitution hypotheses of ventricular vulnerability to fibrillation: insights into the mechanism of initiation of fibrillation. J Electrocardiol. 1999;32 Suppl:87-91.
- [14] Riccio ML, Koller ML, Gilmour RF Jr. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. Circ Res. 1999 Apr 30;84(8):955-63.

- [15] Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med*. 7 Julio 1994;331(1):31-8.
- [16] Sanguinetti MC, Mitcheson JS. Predicting drug-hERG channel interactions that cause acquired long QT syndrome. *Trends Pharmacol Sci*. Marzo 2005;26(3):119-24.
- [17] Numaguchi H, Mullins FM, Johnson JP Jr, Johns DC, Po SS, Yang IC, Tomaselli GF, Balser JR. Probing the interaction between inactivation gating and Dd-sotalol block of HERG. *Circ Res*. 24 Noviembre 2000;87(11):1012-8.
- [18] Brennan T. Signal processing methods for characterisation of ventricular repolarization using the surface electrocardiogram. 2009.
- [19] Mitcheson JS, Chen J, Sanguinetti MC. Trapping of a methanesulfonanilide by closure of the HERG potassium channel activation gate. *J Gen Physiol*. Marzo 2000;115(3):229-40.
- [20] Fossa AA, Wisialowski T, Magnano A, Wolfgang E, Winslow R, Gorczyca W, Crimin K, Raunig DL. Dynamic beat-to-beat modeling of the QT-RR interval relationship: analysis of QT prolongation during alterations of autonomic state versus human ether a-go-go-related gene inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*. Enero 2005;312(1):1-11.
- [21] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. Agosto 1952;117(4):500-44.
- [22] Plonsey R, Barr RC. Bioelectricity: a quantitative approach. 2nd edition. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 2000.
- [23] Ball FG, Sansom MS. Ion-channel gating mechanisms: model identification and parameter estimation from single channel recordings. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 22 Mayo 1989;236(1285):385-416.
- [24] Lee J, Smaill B, Smith N. Hodgkin-Huxley type ion channel characterization: an improved method of voltage clamp experiment parameter estimation. *J Theor Biol*. 7 Septiembre 2006;242(1):123-34.
- [25] Buxton AE, Ellison KE, Kirk MM, Michaud GF. Introduction to cardiac electrophysiology, the electrocardiogram, and cardiac arrhythmias.
- [26] Bezanilla F, Armstrong CM. Inactivation of the sodium channel. I. Sodium current experiments. *J Gen Physiol*. Noviembre 1977;70(5):549-66.
- [27] ten Tusscher KH, Panfilov AV. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Septiembre 2006;291(3):H1088-100.
- [28] ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ, Panfilov AV. A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Abril 2004;286(4):H1573-89.
- [29] Kenakin T. Principles: receptor theory in pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. Abril 2004;25(4):186-92.
- [30] Brennan T, Fink M, Rodríguez B, Tarassenko L. Modelling effects of sotalol on action potential morphology using a novel Markov model of HERG channel. *MEDICON IFMBE Proc*. 2007;16:50-3.

- [31] Fink M, Noble D, Virag L, Varro A, Giles WR. Contributions of HERG K⁺ current to repolarization of the human ventricular action potential. *Prog Biophys Mol Biol*. Enero-Abril 2008;96(1-3):357-76.
- [32] Bueno-Orovio A, Cherry EM, Fenton FH. Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *J Theor Biol*. 7 Agosto 2008;253(3):544-60.
- [33] Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study. *Circ Res*. 3 Mayo 2002;90(8):889-96.
- [34] Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C. Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation*. 3 Noviembre 1998;98(18):1921-7.
- [35] Li GR, Yang B, Feng J, Bosch RF, Carrier M, Nattel S. Transmembrane I_{Ca} contributes to rate-dependent changes of action potentials in human ventricular myocytes. *Am J Physiol*. Enero 1999;276(1 Pt 2):H98-H106.
- [36] Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*. Junio 1970;41(6):899-912.
- [37] Koller ML, Riccio ML, Gilmour RF Jr. Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. *Am J Physiol*. Noviembre 1998;275(5 Pt 2):H1635-42.
- [38] Hao SC, Christini DJ, Stein KM, Jordan PN, Iwai S, Bramwell O, Markowitz SM, Mittal S, Lerman BB. Effect of beta-adrenergic blockade on dynamic electrical restitution in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Julio 2004;287(1):H390-4.
- [39] Couderc JP, Kaab S, Hinterseer M, McNitt S, Xia X, Fossa A, Beckmann BM, Polonsky S, Zareba W. Baseline values and sotalol-induced changes of ventricular repolarization duration, heterogeneity, and instability in patients with a history of drug-induced torsades de pointes. *J Clin Pharmacol*. Enero 2009;49(1):6-16.
- [40] Couderc JP, Zhou M, Sarapa N, Zareba W. Investigating the effect of sotalol on the repolarization intervals in healthy young individuals. *J Electrocardiol*. 2008 Nov-Dec;41(6):595-602.
- [41] Huikuri HV, Yli-Mäyry S. Frequency dependent effects of d-sotalol and amiodarone on the action potential duration of the human right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol*. Noviembre 1992;15(11 Pt 2):2103-7.
- [42] Melichercik J, Brachmann J, Schöls W, Hilbel T, Beyer T, Kübler W. Rate and time dependent effects of D-sotalol on the monophasic action potential after sudden increase of the heart rate. *Pacing Clin Electrophysiol*. Enero 1999;22(1 Pt 1):65-72.
- [43] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 3 Noviembre 1998;98(18):1928-36.
- [44] Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W. Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: the Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 1999;32 Suppl:158-65.

- [45] Lance DG, Möller CT, Hill DG. The effect of sotalol on dynamic cardiac function and prevention of supraventricular tachycardias after coronary artery bypass graft surgery. *Asia Pacific J Thorac Cardiovas Surg.* 1995;4(1):22-6.
- [46] Schneider J, Hauser R, Andreas JO, Linz K, Jahnel U. Differential effects of human ether-a-go-go-related gene (HERG) blocking agents on QT duration variability in conscious dogs. *Eur J Pharmacol.* 4 Abril 2005;512(1):53-60.
- [47] Kimura M, Umemura K, Ikeda Y, Kosuge K, Mizuno A, Nakanomyo H, Ohashi K, Nakashima M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (+/-)-sotalol in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* Noviembre 1996;42(5):583-8.
- [48] Camm AJ, Malik M, Yap YG. *Acquired long QT syndrome.* Blackwell Publishing. 2004.
- [49] Mo ZL, Fixel T, Yang YS, Gallavan R, Messing D, Bahinski A. Effect of compound plate composition on measurement of hERG current IC(50) using PatchXpress. *J Pharmacol Toxicol Methods.* Julio-Agosto 2009;60(1):39-44.
- [50] Gottlieb SS, Singh S, Munger M, Eichhorn EJ, Ilgenfritz J, Hanyok J. Hemodynamic effects of the class III antiarrhythmic drug, d-sotalol, in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 15 Diciembre 1996;78(12):1411-5.
- [51] Trénor B, Romero L, Ferrero JM Jr, Sáiz J, Moltó G, Alonso JM. Vulnerability to reentry in a regionally ischemic tissue: a simulation study. *Ann Biomed Eng.* Octubre 2007;35(10):1756-70.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ilustración esquemática de la anatomía del corazón. Las flechas indican las direcciones del flujo de sangre entrante y saliente del corazón (tomado de [2]).	2
Figura 2: La morfología y tiempos de los AP de diferentes regiones del corazón y el ciclo cardiaco correspondiente del ECG medido en la superficie del cuerpo (tomado de [2]).	3
Figura 3: Estructura de la membrana celular con un poro (tomado de [3]).	4
Figura 4: Fases del potencial de acción (tomado de [2]).	4
Figura 5: Heterogeneidades transmursales en el miocardio ventricular humano. A: Distribución del epicardio, miocardio medio y endocardio en la pared ventricular izquierda. B: Diferentes morfologías del potencial de acción de las regiones de epicardio, miocardio medio y endocardio (tomado de [5]).	5
Figura 6: Definiciones y duraciones de las ondas e intervalos importantes del ciclo cardiaco (tomado de [1]).	5
Figura 7: Espectro de potencia de la onda P, el complejo QRS y la onda T. El diagrama es una guía aproximada de las componentes espectrales; existen grandes variaciones entre latidos de diferentes derivaciones, origen y sujetos (tomado de [1]).	6
Figura 8: Esquemático que ilustra la inhibición por fármaco del HERG durante los estados activado e inactivado. Las moléculas del fármaco (representadas por puntos rojos) se aproximan a la proteína del canal desde el lado intracelular y ganan acceso a la cavidad del canal durante el estado abierto (activado). La inactivación subsiguiente estabiliza el bloqueo (tomado de [18]).	8
Figura 9: Algoritmos para el procesamiento básico del ECG (modificado de [1]).	11
Figura 10: Circuito eléctrico que representa la membrana. $RNa = 1G\Omega$; $RK = 1G\Omega$; $RI = 1G\Omega$. RNa y RK varían con el tiempo y el potencial de membrana; los otros componentes son constantes (modificado de [21]).	14
Figura 11: Esquema que representa el concepto de las compuertas que regulan el flujo de iones por medio de las corrientes de entrada rápida (canal Na) y lenta (canal Ca) a través de la membrana de la célula cardiaca. Se representan tres estados. Para el canal Na, durante el estado de reposo (fila superior) las compuertas de activación (m) están cerradas y las compuertas de inactivación (h) están abiertas. El estado activado (fila central) ocurre cuando ambas compuertas m y h se abren en respuesta a un estímulo. Esto permite a los iones de Na entrar en la célula, según su gradiente electroquímico, despolarizando la célula, produciendo la subida brusca del potencial de acción (figura inferior). La despolarización resulta en el cierre de las compuertas (de inactivación) h, cortando el flujo de entrada de iones de Na. Cuando la subida brusca del potencial de acción despolariza la célula al nivel de umbral para el canal lento, las compuertas d se abren y la corriente de entrada lenta fluye contribuyendo a la fase de la meseta del potencial de acción. Las compuertas f del canal lento se cierran más lentamente que las compuertas h del canal rápido (tomado de [25]).	15
Figura 12: Diagrama esquemático que describe el movimiento de iones a través de la membrana superficial de la célula y el retículo sarcoplásmico (tomado de www.cellml.org).	16
Figura 13: Representación esquemática del modelo de Markov del canal I_{Kr} y del bloqueo del HERG con sotalol. El modelo dentro del recuadro es el modelo de Markov de la I_{Kr} humana propuesto por Fink y colaboradores [31]. El canal tiene tres estados cerrados (C1, C2, C3), un estado abierto (O) y un estado de inactivación (I). [L] es la concentración del fármaco y los estados bloqueados se han representado con un asterisco (*) (tomado de [18]).	18
Figura 14: Primer latido de la derivación V_3 del registro antes y durante la administración del sotalol al paciente 1 de la base de datos analizada en este proyecto.	21

Figura 15: Dispersión del cambio inducido por el sotalol en los intervalos QT y Tpe (A) sin corregir y (B) corregidos para los pacientes del grupo +TdP y el -TdP. Se indican los umbrales que maximizan la separación entre los dos grupos.	24
Figura 16: Efectos de variaciones de las corrientes en el modelo TP06.	26
Figura 17: AP ventriculares humanos simulados de endocardio, miocardio medio y epicardio obtenidos utilizando el protocolo periódico con BCL de 1000 ms. El modelo TP06 se compara con el modelo TP06 modificado (TP06+I _{Kr} FNG08) con concentración de sotalol nula.	27
Figura 18: AP e I _{Kr} ventriculares humanos simulados de endocardio, miocardio medio y epicardio. En la fila superior, el AP de TP06 se compara con el de TP06 modificado (TP06+I _{Kr} FNG08), que incluye el modelo de I _{Kr} FNG08 con la G _{Kr} reescalada de 0.043 mS/nF y concentración de sotalol nula. En la fila inferior, se compara el modelo de I _{Kr} de TP06 con el modelo de I _{Kr} de FNG08 con concentración de sotalol nula.	27
Figura 19: Resultados de la simulación al variar la concentración de sotalol en el modelo TP06 modificado de endocardio (arriba), miocardio medio (centro) y epicardio (abajo). A la izquierda, AP, y a la derecha, I _{Kr} , para concentraciones de 0, 160, 320 y 500 μ M de sotalol. El modelo se ha simulado durante 50000 ms empleando el protocolo periódico con BCL de 1000 ms.	28
Figura 20: A: Prolongación (%) del APD de la célula central del endocardio para CL 900-330 ms y distintas concentraciones de sotalol. B: Prolongación (%) de la APD media tras una dosis de d-sotalol (d-sot) intravenoso (iv) y oral (po) y amiodarona para diferentes CL (tomado de [41]). C: Prolongación (%) de la APD tras la administración de d-sotalol (tomado de [42]).	29
Figura 21: A: Curvas de APDR de la célula central del endocardio para una concentración de sotalol de 0 y 320 μ M. B: Representación de los efectos de d-sotalol intravenoso en la curva de APDR (media \pm SD) (tomado de [41]). C: Comparación de los efectos de d-sotalol oral y amiodarona en la curva de APDR en un paciente (tomado de [41]).	30
Figura 22: A: APD de la célula central del endocardio para distintos CL y concentraciones de sotalol. B: APD para diferentes CL y una dosis de d-sotalol intravenoso (tomado de [42]).	31
Figura 23: A: Prolongación respecto a la concentración de sotalol nula del intervalo QT del modelo para distintos CL y concentraciones de sotalol. B y C: Cambio medio respecto a la situación sin sotalol para la mediana de los intervalos QT (B) y QTc (C) durante la concentración máxima (C _{max}) tras una dosis oral de sotalol de 160 mg (gris) y 320 mg (negro) (tomado de [12]).	32
Figura 24: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula del intervalo QT del modelo para una concentración de sotalol de 320 μ M, y de los intervalos QT y QTc (media \pm SD) de la base de datos de THEW para la población global de estudio, el grupo +TdP y el -TdP.	32
Figura 25: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula del intervalo Tpe del modelo para una concentración de sotalol de 320 μ M, y del Tpe y Tpe _c (media \pm SD) de la base de datos de THEW para la población global de estudio, el grupo +TdP y el -TdP.	33
Figura 26: A: Curvas de QTR y TpeR frente a RR y TQ para distintas concentraciones de sotalol. B: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula de las curvas de QTR y TpeR del modelo para distintas concentraciones de sotalol.	34
Figura 27: Prolongación (%) de la curva de QTR respecto al modelo por defecto para variaciones del 30 % en D y la proporción de células del miocardio medio, y distintas concentraciones de sotalol.	35
Figura 28: Prolongación (%) de la curva de TpeR respecto al modelo por defecto para variaciones del 30 % en D y la proporción de células del miocardio medio, y distintas concentraciones de sotalol.	36
Figura 29: Relación entre la primera y la última célula que se repolariza en el cable y el pico y el final de la onda T. Protocolo periódico con un valor de CL de 1000 ms y 50 ciclos.	37

Figura 30: A: Curva de APDR para endocardio (endo), miocardio medio (mio) y epicardio (epi) frente a CL y DI para distintas concentraciones de sotalol. B: Prolongación (%) respecto a la concentración de sotalol nula de la curva de APDR en endocardio, miocardio medio y epicardio para distintas concentraciones de sotalol.....	38
Figura 31: Smax-Smin frente a S_{Tpe} para CL de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms. Se muestran las curvas para concentraciones de sotalol de 0, 30, 160, 320, 500 y 5000 μ M.....	39
Figura 32: TDR frente a Tpe para concentraciones de sotalol de 0 a 5000 μ M con valores intermedios de 30, 160, 320 y 500 μ M. Se muestran las curvas para valores de CL de 50, 900 y 1600 ms.	40
Figura 33: Prolongación (%) de la curva de APDR de epicardio respecto al modelo por defecto para variaciones del 30% en D y la proporción de células del miocardio medio, y distintas concentraciones de sotalol.....	41
Figura 34: Smax-Smin frente a S_{Tpe} del modelo por defecto y variaciones del 30% en D para valores de CL de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms. Se muestran gráficos para concentraciones de sotalol de 0 (izquierda), 320 (centro) y 5000 μ M (derecha).....	41
Figura 35: Smax-Smin frente a S_{Tpe} del modelo por defecto y variaciones del 30% en la proporción de células del miocardio medio para valores de CL de 600 a 1600 ms en pasos de 100 ms. Se muestran gráficos para concentraciones de sotalol de 0 (izquierda), 320 (centro) y 5000 μ M (derecha).....	42
Figura 36: TDR frente a Tpe del modelo por defecto y variaciones del 30% en D (izquierda) y la proporción de células del miocardio medio (derecha) para concentraciones de sotalol de 0 a 5000 μ M con valores intermedios de 30, 160, 320 y 500 μ M. Se muestran las curvas para un valor de CL de 900 ms.	42
Figura 37: Diagrama de flujo de los mecanismos electrofisiológicos subyacentes a TdP (modificado de [48]).	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Porcentaje de cambio (media \pm SD en la población de estudio) durante la administración de sotalol respecto a la situación antes de la administración de sotalol de los intervalos e índices estudiados. * Denota significación estadística, $P<0,05$.	22
Tabla 2: Valores (media \pm SD) antes de la administración del sotalol y cambio durante la misma respecto a la situación anterior de los intervalos e índices para el grupo +TdP y el -TdP. La negrita denota significación estadística entre el grupo -TdP y el +TdP, y *, entre la situación antes y durante la administración del sotalol, $P<0,05$.	22
Tabla 3: Diferencia (%) entre los valores medios obtenidos en este estudio y los de [39]. Diferencia respecto a las medidas escalares (1) semiautomáticas y (2) automáticas, y (3) vectocardiográficas de QT en [39]. La negrita indica distinta significación estadística en ambos estudios entre el grupo -TdP y el +TdP, y *, entre la situación antes y durante la administración del sotalol.	25
Tabla 4: Concentración en plasma de sotalol y efectos (modificado de [45]).	43
Tabla 5: Concentraciones en plasma en μ M simuladas, sus correspondientes concentraciones en plasma en μ g/mL y rango de efectos.	44
Tabla 6: Concentraciones en plasma (μ M) simuladas, incrementos (%) respecto a una concentración de sotalol nula de TDRc, QTc y Tpe _c (considerando corregido su valor para un CL de 900 ms), y rango de efectos.	44
Tabla 7: Características clínicas de la población de estudio.	48
Tabla 8: Configuración de parámetros del modelo por defecto.	50
Tabla 9: Tasas de transición de estados.	53

NOMENCLATURA

+TdP	Con historia de Torsade de Pointes
-TdP	Sin historia de Torsade de Pointes
%QT/TQ>1	Porcentaje de latidos donde el cociente entre los intervalos QT y TQ es mayor que la unidad
AF	Fibrilación auricular (<i>atrial fibrillation</i>)
AP	Potencial de acción (<i>action potencial</i>)
APD	Duración del potencial de acción (<i>action potential duration</i>)
APD ₅₀	Duración del potencial de acción (<i>action potential duration</i>) al 50%
APD ₉₀	Duración del potencial de acción (<i>action potential duration</i>) al 90%
APDR	Restitución de la duración del potencial de acción (<i>action potential duration restitution</i>)
AV	Aurículoventricular
BCL	Longitud de ciclo básica (<i>basic cycle length</i>)
CICR	Liberación de calcio inducida por calcio (<i>calcium-induced calcium release</i>)
CL	Longitud de ciclo (<i>cycle length</i>)
C _{max}	Concentración máxima
DI	Intervalo diastólico (<i>diastolic interval</i>)
ECG	Electrocardiograma
FNG08	Modelo de Fink, Noble y Giles de 2008
HERG	Gen humano relacionado al gen éter a-go-go (<i>human ether a-go-go related gene</i>)
HR	Ritmo cardíaco (<i>heart rate</i>)
IC	Concentración inhibidora (<i>inhibitory concentration</i>)
IC ₅₀	Concentración inhibidora (<i>inhibitory concentration</i>) al 50%
I _{Kr}	Corriente rectificadora rápida retardada de K ⁺
K ⁺	Ión de potasio
Na ⁺	Ión de sodio
pECG	Pseudo-ECG
QTc	Intervalo QT corregido
QT/TQ	Cociente entre los intervalos QT y TQ
SA	Sinoauricular
SD	Desviación estándar (<i>standard deviation</i>)
TdP	Torsade de Pointes
TDR	Dispersión transmural de la repolarización (<i>transmural dispersion of repolarization</i>)
THEW	Archivo de ECGs telemétricos y Holter (<i>Telemetric and Holter ECG Warehouse</i>) del <i>Center for Quantitative Electrocardiology and Cardiac Safety</i> de la Universidad de Rochester
TNNP04	Modelo de ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ y Panfilov AV de 2004
TP06	Modelo de ten Tusscher y Panfilov de 2006
Tpe	Intervalo Tpico-fin (<i>Tpeak-end</i>)
Tpe _c	Intervalo Tpico-fin (<i>Tpeak-end</i>) corregido
VF	Fibrilación ventricular (<i>ventricular fibrillation</i>)