

**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA**

**Departamento de Ingeniería Electrónica**

**Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y  
Tecnología Orientada al Ser Humano**



**Estudio de la vulnerabilidad a reentradas  
a través de modelos matemáticos y  
simulación de la aurícula humana**

**TESIS DOCTORAL**

**PRESENTADA POR:**

**Dn. Carlos Alberto Ruiz Villa**

**DIRIGIDA POR:**

**Dr. Francisco Javier Saiz Rodríguez**

**Dr. Jose Felix Rodriguez Matas**

**Valencia, 2010**



Dr Francisco Javier Saíz Rodríguez, Profesor Catedrático de la Universidad Politécnica de Valencia, y José Felix Rodríguez Matas, Profesor Catedrático de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada: "**Estudio de la vulnerabilidad a reentradas a través de modelos matemáticos y simulación de la aurícula humana**" ha sido realizada bajo su dirección por el Ingeniero Dn. Carlos Alberto Ruiz Villa.

Y para que conste a los efectos legales, se extiende la presente certificación en Valencia a 10 de septiembre de 2009.

Fdo. Dr. Francisco Javier Saíz Rodríguez

Fdo. Dr. José Felix Rodríguez Matas



**“All scientific truth is conditioned by the state of the knowledge  
at the time of its announcement.”**

William Osler, MD, FRCS. Harvenian Oration, Royal College of  
Physicians, 1906.

**A quienes las adversidades no les impide mantener viva la  
esperanza de un mundo mejor**



## **Agradecimientos**

El desarrollo de un trabajo de investigación es el resultado de muchos esfuerzos, colaboraciones y palabras de aliento. Por ello quiero expresar mi especial agradecimiento a mis directores Javier y José Felix quienes estuvieron siempre pendientes de mis resultados y sin cuya gran orientación no se hubiera podido realizar este trabajo. A mi madre y a mi familia quienes alentaron mi camino para seguir adelante. Quiero dejar un mensaje especial de agradecimiento a la memoria de mi profesor y amigo José María Ferrero Corral, cuyas lecciones de la bioingeniería despertaron en mi el interés de llegar a desarrollar este trabajo. Al Dr. Fernando Hornero del Hospital General Universitario de Valencia, quien nos ayudó enormemente en la organización y entendimiento de la problemática desarrollada.

A los amigos y compañeros del Laboratorio de Bioingeniería. A todos y cada uno de los profesores. Al Colegio mayor La Coma y a su director Alfonso García Ninet por su oportuno y grande apoyo. A mi compañero y amigo Abdelhedi Chaieb. A cada uno de los compañeros y amigos del Colegio mayor.

A mis amigos de Colombia que mantuvieron hasta el último momento su contacto conmigo y me alentaron a seguir el camino. A todos quienes con su amistad me aportaron motivos para seguir adelante, a todos ellos mis agradecimientos más sinceros.

Al Vicerrectorado de Cooperación Internacional de la Universidad Politécnica de Valencia, al Dr. Francisco Morant Anglada y su equipo de colaboradores y a la Universidad de Caldas en Colombia que me facilitó la estancia en España.





Dear Carlos

Thank you for demonstrating to me your project for exploring atrial activation and how surgical interventions might interrupt wave propagation. This is a very interesting project which links a surgical group with your team. As you know, surgeons create obstacles in atrial tissue in order to reduce the likelihood of sustained atrial fibrillation or atrial tachycardia. With the 3 dimensional model that you work with, I see that you are adding features that parallel the obstacles created by surgeons. With these modifications, you can numerically explore wave propagation in abnormal conditions.

This is quite an important project as it provides the possibility that one can explore potential surgical interventions with your model - before the intervention is tried in humans.

In summary - I like this work very much.

Sincerely

Frank

**C. Frank Starmer**

*Is a Associate Dean for Learning Technologies*

*Professor of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University*

*Duke - National University of Singapore Graduate Medical School*



## Resumen

Los modelos de la actividad eléctrica cardiaca son esquemas teóricos de los fenómenos electro fisiológicos basados en formulaciones matemáticas y forman parte de los esfuerzos encaminados a facilitar su comprensión y la predicción de su comportamiento en distintas situaciones normales y patológicas. La modelización matemática y de estructuras anatómicas virtuales, unida a la simulación por ordenador contribuyen a analizar y comprender con mayor detalle el origen de las reentradas que dan lugar a las arritmias auriculares de origen eléctrico, ya que la complejidad inherente a este fenómeno hace muy difícil su estudio utilizando solamente la vía experimental.

Este trabajo está basado en el desarrollo de dos modelos tridimensionales de aurícula humana, un modelo de dimensiones fisiológicas y otro con dilatación en la aurícula izquierda (remodelado estructural). A ambos modelos se les incorporó una orientación realista de las fibras y conducción anisotrópica. El remodelado eléctrico y el remodelado de *gap junctions*, ocasionados por episodios de fibrilación auricular crónica fueron simulados. De esta forma, el estudio contempla cuatro diferentes modelos: 1) un modelo en condiciones fisiológicas, con características anatómicas y eléctricas normales 2) un modelo de características anatómicas normales, pero en condiciones de remodelado eléctrico; 3) un modelo con dilatación y en condiciones de remodelado eléctrico; y 4) un modelo con dilatación y en condiciones de remodelado eléctrico y de *gap-junctions*.

Los modelos reprodujeron la propagación del potencial de acción en situaciones fisiológicas y patológicas. Mediante simulación, se estudió el efecto del remodelado eléctrico, del remodelado estructural (dilatación) y del remodelado *gap-junctions* en la vulnerabilidad a reentradas. En general, los resultados muestran como el remodelado eléctrico favorece la generación de reentradas. La vulnerabilidad a reentradas aumenta en aurícula dilatada y es aún mayor en aurícula dilatada con remodelado de *gap-junctions*. Se encontró así mismo que la localización de los focos ectópicos hace variar notablemente la vulnerabilidad. En los análisis de la actividad focal se encontró un fuerte impacto de la anatomía para el mantenimiento de reentradas permanentes. La aparición de reentradas en figura de ocho, espirales y macro-reentradas se observaron en los modelos patológicos.

**Palabras claves:** modelos matemáticos, simulación computacional, arritmias auriculares, remodelado eléctrico, remodelado estructural, remodelado de *gap-junctions*, vulnerabilidad a reentradas.



## Abstract

The models of cardiac electrical activity are theoretical schemes of electro physiological phenomena based on mathematical formulations and are part of efforts to facilitate understanding and prediction of their behavior in normal and pathological situations. Mathematical modeling and virtual anatomical structures, coupled with computer simulation to help analyze and understand in more detail the origin of reentry leading to atrial arrhythmias of electrical origin, because the inherent complexity of this phenomenon is very difficult study using only experimentally.

This work is based on the development of two tree-dimensional models of human atria, a model of physiological dimensions and one with left atrial dilatation (structural remodeling). Both models were incorporated a realistic fiber orientation and anisotropic conduction. Electrical remodeling and the remodeling of *gap junctions*, occasioned by chronic atrial fibrillation episodes were simulated. Thus, the study includes four different models: 1) a model in physiological conditions, with anatomical and electric normal features 2) a model of normal anatomical features, but in terms of electrical remodeling, 3) a model with dilatation and electrical remodeling, and 4) a model with dilation and electrical remodeling and gap-junctions remodeling.

The models reproduced the spread of action potential in physiological and pathological situations. By simulation, we studied the effect of electrical remodeling, structural remodeling (dilatation) and gap-junctions remodeling on vulnerability to reentry. In general, the results show as electrical remodeling favors the generation of reentry. The increased vulnerability for atrial reentry is even higher in dilated atria with gap-junctions remodeled. We found also that the location of the ectopic foci does vary the vulnerability significantly. The focal activity analysis found a strong impact of the anatomy to maintain permanent reentry. The occurrence of figure-eight reentry, spiral-and macro-reentry were observed in pathological models.

**Keywords:** mathematical models, computer simulation, anatomical model, arrhythmia, acute dilation, electrical remodeling, conduction velocity, refractory period, vulnerability, vulnerable window, *gap junctions*.



## Resum

Els models de l'activitat elèctrica cardíaca són esquemes teòrics dels fenòmens electro fisiològics basats en formulacions matemàtiques i formen part dels esforços encaminats a facilitar la seua comprensió i la predicció del seu comportament en diferents situacions normals i patològiques. La modelització matemàtica i d'estructures anatòmiques virtuals, juntament amb la simulació per ordinador contribueixen a analitzar i comprendre amb més detall l'origen de les reentrades que donen lloc a les arrítmies auriculars d'origen elèctric, ja que la complexitat inherent a aquest fenomen fa molt difícil el seu estudi utilitzant únicament la via experimental.

Aquest treball està basat en el desenvolupament de dos models tridimensionals d'aurícula humana, un model de dimensions fisiològiques i un altre amb dilatació a l'aurícula esquerra (remodelat estructural). Als dos models se'ls va incorporar una orientació realista de les fibres i conducció anisotròpica. El remodelat elèctric i el remodelat de *gap junctions*, ocasionats per episodis de fibril·lació auricular crònica van ser simulats. D'aquesta manera, l'estudi contempla quatre models diferents: 1) un model en condicions fisiològiques, amb característiques anatòmiques i elèctriques normals 2) un model de característiques anatòmiques normals, però en condicions de remodelat elèctric; 3) un model amb dilatació i en condicions de remodelat elèctric; i 4) un model amb dilatació i en condicions de remodelat elèctric i de *gap junctions*.

Els models van reproduir la propagació del potencial d'acció en situacions fisiològiques i patològiques. Mitjançant simulació, es va estudiar l'efecte del remodelat elèctric, del remodelat estructural (dilatació) i la vulnerabilitat a reentrades del remodelat *gap junctions*. En general, els resultats mostren com el remodelat elèctric afavoreix la generació de reentrades. La vulnerabilitat a reentrades creix a l'aurícula dilatada i és encara més gran a l'aurícula dilatada amb remodelat de *gap-junctions*. Així mateix, es va trobar que la localització dels focus ectòpics feia variar notablement la vulnerabilitat. En els anàlisis de l'activitat focal es va trobar un fort impacte de l'anatomia per al manteniment de reentrades permanents. L'aparició de reentrades en figura de vuit, espirals i macro-reentrades es van observar als models patològics.

**Paraules clau:** models matemàtics, simulació computacional, arrítmies auriculars, remodelat elèctric, remodelat Estructural, remodelat de *gap-junctions*, vulnerabilitat a reentrades.





## Listado de abreviaturas y símbolos

*Abreviaturas utilizadas en el texto:*

AF	<i>Atrial fibrillation</i> - Fibrilación auricular
AP	<i>Action potential</i> - Potencial de acción
APD	<i>Action potential duration</i> - Duración del potencial de acción
AV	Auriculoventricular
BCL	<i>Basic cycle length</i> – Ciclo básico de estimulación
BDB	<i>Bidirectional block</i> – Bloqueo bidireccional
Ca <sup>2+</sup>	Ión calcio
CARTO	Sistema de mapas electroanatómicos
CHF	Insuficiencia cardiaca crónica
CI	<i>Coupling Interval</i> – Intervalo de acoplamiento
CT	Cresta terminalis
CV	<i>Conduction velocity</i> - Velocidad de conducción
DAD	<i>Delayed afterdepolarizations</i> – Post-despolarizaciones tardías
DI	<i>Diastolic interval</i> – Intervalo diastólico
EAD	<i>Early afterdepolarizations</i> – Post-despolarizaciones tempranas
ECG	Electrocardiograma
ERC	<i>Electric restitution curve</i> - Curva de restitución eléctrica
ERP	<i>Effective refractory period</i> - Período refractario efectivo
FEM	<i>Finite elements method</i> - Método de elementos finitos
FVM	<i>Finite volume method</i> - Métdo de volúmenes finitos

K <sup>+</sup>	Ión potasio
ILPV	<i>Inferior left pulmonary vein</i> - Vena pulmonar izquierda inferior
IRPV	<i>Inferior righth pulmonary vein</i> - Vena pulmonar derecha inferior
LA	<i>Left atrium</i> - Aurícula izquierda
m	Compuerta de activación del canal de sodio
MAZE	Procedimiento de ablación del “laberinto”
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i> - Imágen de resonancia magnética
MVF	<i>Mitral valve fibrosis</i> - Fibrosis de válvula mitral
Na <sup>+</sup>	Ión sodio
PRA	Período refractario absoluto
PRR	Período refractario relativo
RA	<i>Right atrium</i> - Aurícula derecha
S1	Tren de estimulación básica
S2	Estímulo prematuro
SAN	<i>Sino atrial node</i> - Nodo sino auricular
SCV	Vena cava superior
SLPV	<i>Superior left pulmonary vein</i> - Vena pulmonar izquierda superior
SRPV	<i>Superior righth pulmonary vein</i> - Vena pulmonar derecha superior
VV	Ventana vulnerable
WL	Longitud de onda

## Lista de figuras

Figura 1.1:	Representación esquemática del corazón humano.....	5
Figura 1.2:	Sistema de conducción en el corazón.....	7
Figura 1.3:	Potencial de acción de la aurícula humana.....	9
Figura 1.4:	Registro de ECG II en un paciente con fibrilación auricular paroxística.....	13
Figura 1.5:	Teorías clásicas de AF.....	14
Figura 1.6:	La fibrilación auricular según (Allessie, Ausma, and Schotten)...	16
Figura 1.7:	La dilatación como uno de los principales mecanismos que pueden producir AF.....	19
Figura 1.8:	Mecanismo general de AF y el rol del remodelado.....	20
Figura 1.9:	AP de una célula auricular.....	22
Figura 1.10:	Estructura de <i>gap junctions</i> .....	23
Figura 1.11:	Aspectos anatómicos de la aurícula.....	30
Figura 1.12:	Fotografía de aurícula humana.....	31
Figura 1.13:	Conexiones preferenciales para el paso del potencial de acción entre las aurículas.....	32
Figura 1.14:	Inserción de la modelización y de la simulación en el método experimental.....	33
Figura 1.15:	Descomposición en tres dominios.....	39
Figura 3.1:	Modelo eléctrico de la membrana celular.....	52
Figura 3.2:	Modelo de flujo compartido, en el modelo de Nygren.....	56
Figura 3.3:	Modelo del sarcolema en el modelo de Nygren.....	57
Figura 3.4:	Corriente en una sección de cable.....	58
Figura 3.5:	Modelo base vrm1 de la aurícula.....	75
Figura 3.6:	Superficie exterior de la aurícula después del refinado y suavizado de la malla.....	77
Figura 3.7:	Dos vistas del ensamble de los músculos pectíneos incluidos en el modelo.....	78
Figura 3.8:	Cambios en el haz de Bachmann.....	79
Figura 3.9:	Ajuste de la región del seno coronario.....	79
Figura 3.10:	Rediseño de las venas pulmonares.....	80
Figura 3.11:	Técnicas de dirección de fibras.....	81
Figura 3.12:	Trazado de la dirección de la fibra en el tejido.....	83
Figura 3.13:	Diagrama esquemático para medir la velocidad del frente de onda.....	89
Figura 3.14:	Pasos en el proceso.....	90
Figura 4.1	Modelo anatómico de la aurícula humana y sus diferentes regiones que la componen.....	98
Figura 4.2	Modelo anatómico con el direccionamiento de la fibra del tejido.....	115
Figura 4.3:	Vistas de la dirección de fibras del tejido.....	118

Figura 4.4: Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico. ....	120
Figura 4.5: Corrientes iónicas en el modelo de Nygren .....	125
Figura 4.7: AP en condiciones de control y de remodelado. ....	126
Figura 4.8: AP obtenido en el modelo.....	126
Figura 4.9: Tiempos en la secuencia de activación hasta alcanzar la aurícula izquierda en tejido remodelado eléctricamente. ....	127
Figura 4.10: Secuencia de activación en tejido remodelado.....	128
Figura 4.11: Focos considerados en el estudio de la vulnerabilidad en ambas aurículas.....	131
Figura 4.12: Propagación del AP en el modelo de aurícula fisiológica, ocasionado por un estímulo focal en las venas pulmonares derechas. ....	133
Figura 4.13: Foco ectópico en la base de las venas pulmonares derechas en condiciones de remodelado eléctrico. ....	135
Figura 4.14: Propagación del frente de onda del AP generado por una actividad focal en la base de las venas pulmonares izquierdas. ...	137
Figura 4.15: Propagación del AP en aurícula remodelada, resultado de un estímulo focal en el centro de la pared libre de la aurícula izquierda. ....	139
Figura 4.16: Propagación de un foco en la Cresta terminalis de la aurícula remodelada.....	141
Figura 4.17: Reentradas generadas por un foco disparado en cercanías del seno coronario y el isthmus.....	143
Figura 4.18: Ejes auriculares.....	145
Figura 4.19: Aurícula sin remodelado estructural vs modelo de aurícula dilatada.....	147
Figura 4.20: Regiones anatómicas en la aurícula dilatada.....	147
Figura 4.21: Direccionamiento de fibra en la aurícula izquierda dilatada.....	148
Figura 4.22: Secuencia de activación en la aurícula dilatada .....	150
Figura 4.23: Foco en la base de las venas pulmonares derechas para la aurícula dilatada. ....	152
Figura 4.24: Foco en la base de las venas pulmonares izquierdas.....	155
Figura 4.25: Foco en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda para la aurícula dilatada. ....	157
Figura 4.26: Foco en cercanías del seno coronario y el isthmus en la aurícula dilatada.....	160
Figura 4.27: Foco en la región de la cresta terminalis de la aurícula dilatada. ....	163
Figura 4.28: Secuencia de activación de la aurícula dilatada con remodelado de <i>gap junctions</i> . ....	167
Figura 4.29: Foco ectópico en las venas pulmonares derechas en el modelo dilatado con remodelado de <i>gap junctions</i> .....	170
Figura 4.30: Foco en la base de las venas pulmonares izquierdas para la aurícula dilatada con remodelado de <i>gap junctions</i> . ....	173

Figura 4.31: Foco en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda en el modelo dilatado con remodelado con <i>gap junctions</i> . .....	176
Figura 4.32: Potenciales en tres nodos en una actividad desatada por un foco en el centro de la aurícula izquierda en el modelo dilatado con remodelado de <i>gap junctions</i> . .....	177
Figura 4.33: Foco en cercanías del seno coronario y el isthmus en el modelo dilatado con remodelado por <i>gap junctions</i> . .....	180
Figura 4.34: Foco en la región de la cresta terminalis en el modelo de <i>gap junctions</i> . .....	183
Figura 5.1: Ventanas vulnerables a reentradas en los diferentes modelos. ....	210



## Lista de tablas

Tabla 1:	Modelos anatómicos de aurícula humana.....	35
Tabla 2:	Dimensiones anatómicas en el modelo y su referencia experimental para la aurícula derecha .....	99
Tabla 3:	Dimensiones para la aurícula izquierda .....	100
Tabla 4:	Dimensiones de las uniones interauriculares .....	101
Tabla 5:	Regiones que conforman el modelo anatómico de la aurícula .....	102
Tabla 6:	Componentes del modelo anatómico de la aurícula .....	103
Tabla 7:	Velocidades de conducción en la aurícula fisiológica .....	122
Tabla 8:	Comparación de velocidades en el modelo normal y remodelado	129
Tabla 9:	Vulnerabilidad a reentradas en la aurícula humana remodelada. ..	144
Tabla 10:	Variación de los ejes de la aurícula izquierda para lograr la dilatación. ....	146
Tabla 11:	Ventanas vulnerables en la aurícula dilatada.....	164
Tabla 12:	Ventanas vulnerables en la aurícula dilatada y remodelada por <i>gap junctions</i> . ....	184





## Tabla de contenido

<b>Tabla de contenido</b> .....	<b>xxiii</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1</b> <b>Introducción</b> .....	<b>3</b>
1.1    El corazón.....	4
1.2    Electrofisiología celular .....	8
1.3    Anatomía funcional de la propagación eléctrica cardíaca.....	10
1.4    Arritmias cardíacas y fibrilación auricular .....	11
1.4.1    Antecedentes clínicos.....	15
1.5    Dilatación auricular y fibrilación auricular.....	17
1.6    Remodelado.....	20
1.6.1    Remodelado eléctrico.....	20
1.6.2    Cambios en las corrientes y canales iónicos .....	21
1.6.3 <i>Gap junctions</i> .....	23
1.6.4    Remodelado de <i>gap junctions</i> .....	24
1.6.5    Remodelado estructural o dilatación auricular.....	25
1.7    Anatomía auricular.....	26
1.7.1    Morfología de la aurícula derecha.....	27
1.7.2    Morfología de la aurícula izquierda .....	27
1.7.3    Paredes auriculares y fibras del tejido auricular.....	28
1.8    Caminos de conducción en la aurícula .....	32
1.9    Modelización y simulación en el método experimental .....	33
1.10    Modelos anatómicos de aurícula humana.....	34
1.11    Modelo celular.....	36
1.12    Modelo del tejido.....	38
1.13    Modelado computacional .....	39
<b>Justificación y objetivos</b> .....	<b>45</b>
<b>2</b> <b>Justificación y objetivos</b> .....	<b>47</b>
<b>Métodos</b> .....	<b>49</b>
<b>3</b> <b>Métodos</b> .....	<b>51</b>
3.1    Modelos iónicos de membrana celular .....	52
3.2    El modelo celular de Nygren .....	56
3.1    Modelo de acoplamiento celular.....	57
3.1.1    Teoría del cable.....	58
3.1.2    Modelo bidominio.....	61
3.1.3    Modelo monodominio.....	63
3.3    Partición del operador .....	65
3.2    Método de los elementos finitos (MEF).....	66
3.2.1    Discretización temporal.....	68

3.3	Pasos para resolver un problema por el método del elemento finito .....	69
3.3.1	Discretización espacial del dominio.....	69
3.3.2	Funciones de interpolación o de aproximación.....	69
3.3.3	Determinación de la ecuación elemental .....	70
3.3.4	Ensamble del sistema de ecuaciones algebraicas. ....	71
3.4	Modelo geométrico realista de la aurícula.....	72
3.4.1	Obtención del dominio del tejido.....	73
3.4.2	Mallado auricular.....	74
3.4.3	Direccionamiento de las fibras del tejido .....	80
3.5	Modelando la dilatación auricular.....	84
3.5.1	Modelando el remodelado eléctrico .....	85
3.5.2	Método simplificado de remodelado de <i>gap junctions</i> . ....	86
3.6	Protocolo de estimulación para la simulación.....	87
3.7	Velocidades de conducción .....	88
3.8	Implementación computacional del modelo matemático.....	89
3.8.1	El pre-proceso.....	89
3.8.2	El proceso.....	90
3.8.3	Paralelización del proceso .....	91
3.8.4	Pos proceso.....	92
<b>4</b>	<b>Capítulo IV. Resultados .....</b>	<b>97</b>
4.1	Modelo de aurícula normal.....	97
4.1.1	Orientación de las fibras.....	114
4.1.2	Propiedades de conducción .....	119
4.1.3	Secuencia de activación, propagación y conducción del ritmo sinusal en la aurícula fisiológica normal .....	119
4.1.4	Velocidades de conducción .....	121
4.2	Modelo de aurícula remodelada eléctricamente.....	123
4.2.1	Secuencia de activación en tejido con remodelado eléctrico	126
4.3	Velocidades de conducción en tejido fisiológico vs remodelado	129
4.4	Vulnerabilidad a reentradas .....	130
4.5	Actividad focal en el modelo fisiológico.....	132
4.6	Actividad focal en el modelo remodelado eléctricamente .....	134
4.6.1	Focos en la base de las venas pulmonares derechas en el modelo remodelado eléctricamente .....	134
4.6.2	Foco en la base de las venas pulmonares izquierdas en el modelo remodelado eléctricamente .....	136
4.6.3	Foco en la pared libre de la aurícula izquierda en el modelo remodelado eléctricamente.....	138
4.6.4	Foco en la región de la cresta terminalis en el modelo remodelado eléctricamente.....	140
4.6.5	Foco en la región del seno coronario y el isthmus en el modelo remodelado eléctricamente.....	142
4.6.6	Ventanas vulnerables en la aurícula remodelada eléctricamente .....	144

4.7	Modelo de aurícula dilatada.....	145
4.7.1	Obtención del modelo anatómico de aurícula dilatada y orientación de fibras .....	146
4.7.2	Secuencia de activación en la aurícula dilatada .....	149
4.8	Efecto de la dilatación en la vulnerabilidad a reentradas.....	151
4.8.1	Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares derechas en la aurícula dilatada.....	151
4.8.2	Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares izquierdas en la aurícula dilatada .....	153
4.8.3	Actividad ectópica en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda en el modelo dilatado.....	155
4.8.4	Focos ectópicos en la región del seno coronario y el isthmus en la aurícula dilatada.....	158
4.8.5	Focos ectópicos en la región de la cresta terminalis en la aurícula dilatada .....	161
4.8.6	Ventanas vulnerables en la aurícula dilatada .....	164
4.9	Modelo de aurícula dilatada con remodelado de <i>gap junctions</i> . 165	
4.9.1	Simulación de la secuencia de activación en la aurícula dilatada con remodelado de <i>gap junctions</i> . .....	165
4.10	Vulnerabilidad a reentradas en la aurícula dilatada con remodelado por <i>gap junctions</i> . .....	168
4.10.1	Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares derechas en la aurícula dilatada y remodelada por <i>gap junctions</i> .....	168
4.10.2	Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares izquierdas en aurícula remodelada por <i>gap junctions</i> .....	171
4.10.3	Focos ectópicos en el centro de la pared libre de la aurícula dilatada y remodelada por <i>gap junctions</i> .....	173
4.10.4	Focos en cercanías del seno coronario y el isthmus en aurícula dilatada remodelada por <i>gap junctions</i> .....	177
4.10.5	Foco en la región de la cresta terminalis en aurícula dilatada con remodelado por <i>gap junctions</i> .....	181
4.10.6	Ventanas vulnerables en el remodelado de <i>gap junctions</i> . ...	184
<b>5</b>	<b>Capítulo V. discusión .....</b>	<b>187</b>
5.1	El modelo anatómico de aurícula normal .....	187
5.2	La anisotropía .....	192
5.3	Modelo anatómico de aurícula dilatada.....	194
5.4	Secuencia de activación en el modelo fisiológico .....	197
5.5	Velocidades de conducción .....	199
5.6	Aplicación del remodelado eléctrico.....	202
5.7	Consecuencias del remodelado eléctrico en la velocidad de conducción .....	202
5.8	Vulnerabilidad a eventos reentrantes .....	204
5.9	Efecto de la localización de los focos en la generación de reentradas .....	205
5.10	Efectos de la dilatación .....	205

5.11	Efecto del remodelado de <i>gap junctions</i> .....	206
5.12	Focos en la base de las venas pulmonares derechas.....	207
5.13	Focos en la base de las venas pulmonares izquierdas.....	207
5.14	Focos en la pared libre de la aurícula izquierda.....	208
5.15	Focos en la región del isthmus y el seno coronario.....	208
5.16	Focos en la parte inferior de la cresta terminalis.....	209
5.17	Comparación de la vulnerabilidad a reentradas en los diferentes modelos.....	209
5.18	Limitaciones del modelo y el estudio.....	210
<b>6</b>	<b>Capítulo VI. Conclusiones.....</b>	<b>209</b>
<b>7</b>	<b>Líneas futuras.....</b>	<b>213</b>
	<i>Anexo I. Modelo modificado de Nygren para el potencial de acción auricular en humanos.....</i>	<i>217</i>
<b>8</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>233</b>
<b>9</b>	<b>Publicaciones.....</b>	<b>265</b>

# **CAPÍTULO**

## **I**

### **Introducción**



## 1 Introducción

El corazón humano tiene la función de contraerse aproximadamente una vez por segundo, por lo que en sesenta años realiza más de 2,2 billones de contracciones. Estas contracciones son necesarias para bombear la sangre por todo el cuerpo. Los fallos en esta función causaron 17,5 millones de muertes estimadas en el año 2005, el 30% de las muertes en todo el mundo, según el informe 317 de febrero de 2007 de la Organización Mundial de la Salud, la cual ha predicho que para el año 2015, la enfermedad cardiovascular causará 20 millones de muertes.

Con una mejor comprensión de la función cardíaca es posible mejorar la detección y el tratamiento de estas enfermedades esperando así una reducción del ritmo de mortalidad.

Los modelos matemáticos y las técnicas de simulación que se desarrollan en esta tesis se extienden a los modelos cardíacos actuales de la aurícula humana, abarcando los aspectos electro anatómicos desde la función cardíaca a escala celular hasta el órgano que comprende ambas aurículas. Con los ajustes de los modelos de corrientes y con las herramientas actuales de simulación, podemos investigar mejor los fenómenos en los cuales registrar la interacción de la electrofisiología con la complejidad anatómica del órgano auricular, lo que es crucial para probar la capacidad de los modelos de predecir la función fisiológica. Algunos de los ejemplos donde la inclusión de esta interacción ofrece una mayor penetración son los modelos de arritmias cardíacas, en donde cambios en la estructura de las corrientes iónicas y en la estructura del tejido debido a la dilatación, muestran un comportamiento diferente a nivel celular, del tejido y del órgano.

La cantidad de detalle a nivel molecular y celular requerido en un modelo de tejido o de órgano depende mucho de lo que estemos intentando modelizar. Está demostrado que consiguiendo modelos suficientemente perfeccionados capaces de simular con precisión los estados fisiológicos normales, pueden crearse virtualmente condiciones no viables en la experimentación usual pero que, sin embargo arrojan resultados coherentes con observaciones y medidas tomadas en casos reales extremos (Ferrero Corral *et al.* 2005). Por lo tanto, hemos desarrollado e implementado un marco de trabajo que nos permite modificar fácilmente el modelo celular y las características del tejido y del órgano. Esta tesis presenta el desarrollo de este marco de trabajo basado en el uso de los modelos electro anatómicos tridimensionales cardíacos de la aurícula humana.

El modelado de tejido biológico requiere el uso de aproximaciones simplificadas las cuales mantienen un equilibrio entre la computación y la exactitud fisiológica. Las aproximaciones ocurren tanto a niveles celulares como del tejido. A nivel celular, es actualmente inconcebible intentar seguir los movimientos reales de un ion individual a través de la membrana celular y dentro de los compartimientos intracelulares o sus interacciones con varias proteínas mientras se intenta modelizar los billones de células que interactúan recíprocamente en un pedazo de tejido. Por lo tanto a nivel de tejido es actualmente computacionalmente imposible manejar con exactitud el modelo completo, la deformación, la geometría tridimensional de todas las células y el tejido conectivo que se combinan para formar un trozo de tejido cardíaco. En ambos casos, se hacen aproximaciones que simplifican la fisiología en un sistema que sea computacionalmente factible y capaz de representar los aspectos fundamentales de la fisiología del sistema con suficiente detalle como para simular la función cardíaca en situaciones fisiológicas y patológicas.

Para proporcionar una descripción de la modelización y de la simulación de los efectos de la dilatación en la generación de reentradas, en esta tesis se describen las aproximaciones hechas en el desarrollo de esos modelos, y muestra que los modelos son computacionalmente viables y capaces de reproducir las reacciones electro fisiológicas observadas de la aurícula humana sometida a múltiples y variados estímulos experimentales.

Ahora presentamos una breve visión general de la fisiología y la anatomía del corazón y enfatizaremos en particular sobre la anatomía auricular, después, daremos una visión general de los principales métodos en los que se basan las técnicas desarrolladas: el método de los elementos finitos.

## ***1.1 El corazón***

El corazón humano puede dividirse en dos mitades<sup>1</sup>, la izquierda y la derecha, cada una de las cuales consta de dos cámaras, una aurícula y un ventrículo como se ilustra en la Figura 1.1. El corazón está compuesto esencialmente por tejido muscular (miocardio) y, en menor proporción, por tejido conectivo y fibroso (tejido de sostén y válvulas).

Cada aurícula comunica con el ventrículo que se encuentra por debajo mediante el orificio aurículo-ventricular, a través de una válvula: las cavidades izquierdas no comunican con las derechas en el corazón. El corazón está situado

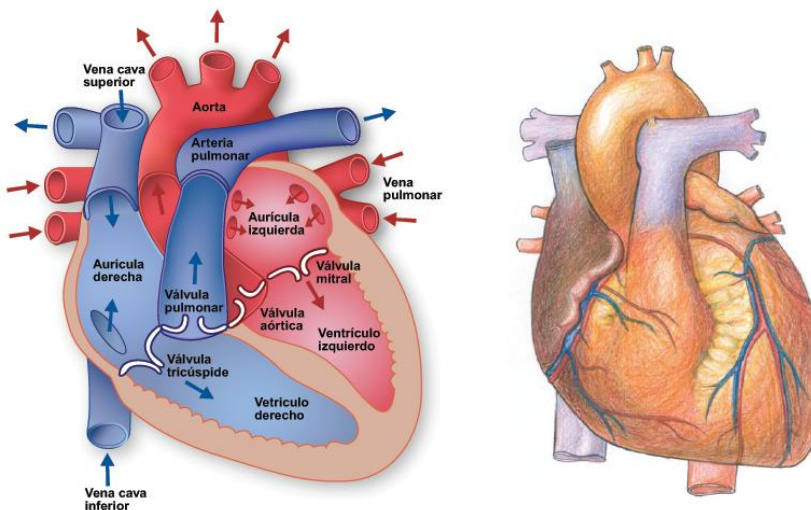
---

<sup>1</sup> Para mayores detalles y comprensión de la fisiología del corazón, se remite al lector a los libros clásicos como (Schmidt *et al.* 1989)



en la parte central del tórax (mediastino), entre los dos pulmones, apoyándose sobre el músculo diafragma. Está en una situación no totalmente medial (cerca de un cuarto a la derecha y tres cuartos a la izquierda de la línea medial), ya que en su parte inferior está ligeramente inclinado hacia el lado izquierdo.

El tejido muscular del miocardio está compuesto por células fibrosas estriadas, las cuales, a diferencia de las fibras musculares de los músculos esqueléticos, se unen unas a las otras por sus extremos de manera que forman un todo único (sincitio), para poder tener una acción contráctil simultánea. Cada fibra contráctil está formada por fibrillas elementales, dispuestas longitudinalmente, que tienen la propiedad de acortarse y alargarse en su eje longitudinal. Estas fibras se unen para formar haces musculares, dispuestos en diversas capas, bien en sentido circular, bien en sentido longitudinal y oblicuo (respecto a la base del corazón), de manera que puedan ejercer de forma óptima la función para la cual está destinado el miocardio, es decir, la expulsión de la sangre hacia los vasos arteriales.



**Figura 1.1:** Representación esquemática del corazón humano. Las flechas indican la dirección de circulación de la sangre.

Las paredes de las aurículas tienen un espesor muy inferior al de las paredes de los ventrículos. En el interior, la pared de la cavidad cardíaca está recubierta por una membrana epitelial (endocardio) que reviste todas las sinuosidades y los salientes y se continúa con las arterias y las venas. Este revestimiento interno de las cavidades que contienen sangre es necesario para evitar que ésta se coagule.

El tabique que divide las aurículas y los ventrículos (respectivamente interauricular e inter-ventricular) tiene en su parte auricular, y en la porción supero-

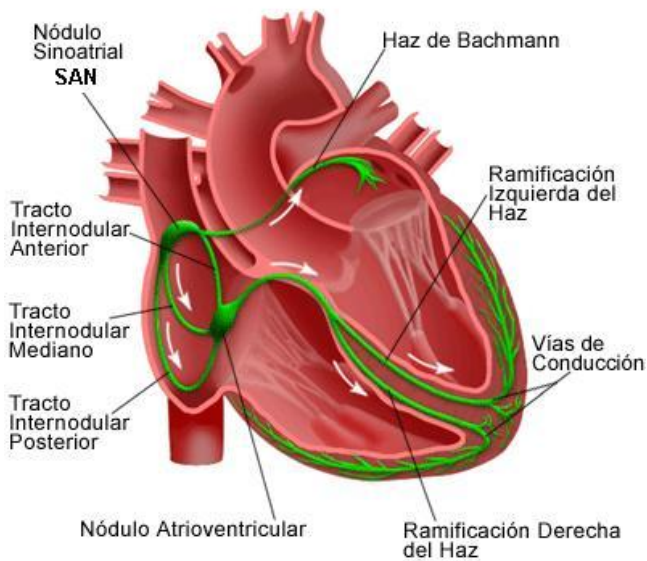
anterior de la ventricular, una constitución fibrosa. Otro tejido fibroso forma el perímetro de los orificios aurículo-ventriculares, aórtico y pulmonar, con fuertes anillos que sirven de sostén a las válvulas y de implantación a los haces musculares. Las aurículas tienen una cavidad de forma irregularmente redondeada, más globosa la de la aurícula derecha, más ovoide la de la aurícula izquierda. Las cavidades ventriculares son más anchas hacia la base del corazón (es decir, hacia arriba), mientras que se estrechan hacia la punta: la cavidad ventricular derecha tiene la forma de una pirámide irregular triangular, con el lado medial (hacia el tabique) cóncavo; la del ventrículo izquierdo tiene la forma de un cono aplanado en sentido latero-medial.

Las aurículas presentan entre ambas una prolongación anterior (orejuela o apéndice) de fondo ciego que se prolonga sobre la cara anterior del corazón, rodeando lateralmente a la derecha el origen de la aorta, y a la izquierda el de la arteria pulmonar. Las paredes internas de las cavidades muestran el relieve de los haces musculares, especialmente en las partes más lejanas del tabique. En la aurícula derecha estos haces musculares se disponen más irregularmente, paralelos entre sí, cerca de la dirección longitudinal del corazón, recordando la disposición de los dientes de un peine (llamados por ello, músculos pectíneos). La aurícula izquierda tiene paredes generalmente lisas, los músculos pectíneos se encuentran exclusivamente en la orejuela. En los ventrículos existen unos haces musculares fuertes que sostienen las paredes, excrescencias musculares en forma de pirámides (músculos papilares) que parten de la pared del ventrículo y terminan con prolongaciones fibrosas (cuerdas tendinosas), las cuales se insertan en los márgenes libres y sobre la cara inferior de las válvulas aurículo-ventriculares. Durante la contracción cardíaca, cuando existe un fuerte aumento de la presión intraventricular, la contracción de los músculos papilares pone en tensión las cuerdas tendinosas y contribuye a mantener el cierre de las válvulas, evitando el reflujo hacia las aurículas.

Las pulsaciones cardíacas se inician mucho antes del nacimiento, en el embrión de pocas semanas y duran ininterrumpidamente durante toda la vida. Esto es posible por el metabolismo especial de la fibra muscular cardíaca, regulado por mecanismos químicos y humorales muy complejos y todavía no bien aclarados. Sobre ellos influyen seguramente iones activos (especialmente potasio, calcio y magnesio) que regulan la acción de las enzimas las cuales rompen el ATP (ácido adenosín-trifósforo) en ADP (ácido adenosín-difosfato) y ácido fosfórico, que modifica la estructura espacial de las moléculas de miosina contenidas en la fibra muscular, causando la contracción; el ATP posteriormente se reconstituye con el ácido fosfórico que está contenido en la fosfocreatina (que se regenera a expensas del ácido fosfopirúvico y del glucógeno); todas estas reacciones suceden sólo en presencia de oxígeno y proveen la energía necesaria para la contracción muscular.

El complejo de los movimientos del corazón se denomina ciclo cardíaco. Consiste de distintas fases: la diastólica o de llenado, la sistólica o de expulsión. La fase diastólica comprende la de dilatación de los ventrículos y el ingreso de la sangre en sus cavidades desde las aurículas, hasta el llenado completo que llega al máximo con la sístole auricular; la fase sistólica va desde el cierre de las válvulas aurículo-ventriculares hasta la completa expulsión de la cantidad de sangre que forma el lanzamiento sistólico a través de los orificios arteriales.

La aurícula izquierda recibe la sangre oxigenada de los pulmones a través de las venas pulmonares y la bombea al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. A partir de ahí es expulsada a través de la aorta al resto del cuerpo y a los vasos sanguíneos por una rápida contracción. La sangre oxigenada regresa de todas las regiones del cuerpo al corazón a través de las dos venas cavas y se recoge en la aurícula derecha. A continuación, pasa a la válvula tricúspide y desemboca en el ventrículo derecho, desde donde se bombea a los pulmones de nuevo. Este circuito de la sangre se repite continuamente para asegurar una continua circulación de la sangre como se indica en la Figura 1.1.



**Figura 1.2: Sistema de conducción en el corazón.**

La contracción sincronizada y rítmica del corazón es fundamental para sustentar la vida. Un típico latido del corazón se ve impulsado por una onda de excitación que se inicia en el nodo sinusal, y se propaga a través de las aurículas, al nodo atrio-ventricular, el sistema de Purkinje y por último, a través de la mayor parte de los ventrículos como se indica en la Figura 1.2. La contracción

mecánica está precedida por un proceso iniciado de activación eléctrica de las células del miocardio. En el corazón sano un impulso eléctrico se propaga periódicamente (normal: 60-80 latidos por minuto (bpm)) desde el marcapasos natural (nódulo sinusal, ubicado cerca de la vena cava superior en la aurícula derecha) a través de las aurículas, al nodo atrio-ventricular (AV) (conexión entre aurículas y ventrículos) a los ventrículos (Figura 1.2). El orden de la excitación eléctrica y, por ende, la contracción mecánica, es de fundamental importancia ya que permite un oportuno y eficaz proceso de la bomba cardiaca

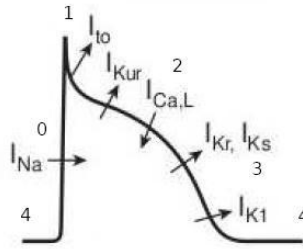
La mayoría de las arritmias cardíacas están caracterizadas por la falta de coherencia espacial en la propagación de la onda de excitación eléctrica. El estudio de propagación eléctrica en el corazón está motivado por tres preocupaciones principales. En primer lugar, tratar de entender cómo organizar la propagación eléctrica de manera que se mantenga el corazón sano. En segundo lugar, se busca estudiar la forma de acabar con el mayor número de propagaciones desorganizadas posibles. Por último, deducir los métodos de restauración de la propagación desordenada a su forma organizada.

En este contexto, dos enfoques se han utilizado para estudiar la propagación eléctrica cardiaca: por una parte los modelos experimentales y cardíacos, y por otra parte la cartografía electro-anatómica, ambos se utilizan para reconstrucción tridimensional de la propagación de la activación eléctrica en el corazón. Los modelos computacionales, se basan la mecánica de medios continuos y la geometría del corazón. Por otro lado, se basan también en los registros del potencial cardíaco en tiempo variable de manera simultánea en diferentes lugares del corazón. Ambos enfoques son necesariamente, a priori, obtenidos por el conocimiento de la electrofisiología cardiaca y de factores anatómicos celulares que afectan a la propagación eléctrica a un nivel más macroscópico.

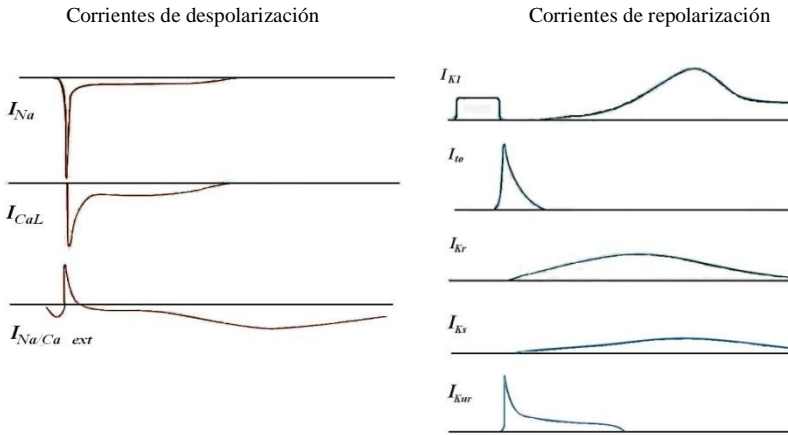
## ***1.2 Electrofisiología celular***

La actividad eléctrica celular (potencial de acción) está provocada por el movimiento de iones a través de la membrana celular. Los iones, principalmente  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , y  $\text{Ca}^{2+}$ , se mueven a través de la membrana celular impulsados por gradientes de concentración y potencial. Los iones también se mueven desde una célula a sus vecinas, facilitando la propagación del potencial de acción a través del corazón completo.

La base del potencial de acción cardiaco se expone en una serie de monografías y artículos de revistas científicas. Para más detalles, se remite al lector a (Zipes *et al.* 2000).



Potencial de acción auricular



**Figura 1.3: Potencial de acción de la aurícula humana. Arriba, el potencial de acción con las cuatro fases. Hacia arriba es la fase 0, la punta es la fase 1, la meseta es la fase 2, la etapa 3 es la repolarización, y el potencial de reposo es la fase 4. Abajo el curso de las principales corrientes iónicas que participan en el desarrollo del potencial de acción. Las corrientes de despolarización y las corrientes de repolarización.**

En cualquier instante en el tiempo, la diferencia de potencial a través de la membrana de la célula cardíaca está determinada por concentraciones intra y extracelular de estos iones y sobre la situación de los canales especializados que transportan estos iones a través de la membrana celular.

Para la gran mayoría de las células musculares del corazón que no se activan espontáneamente, el canal de iones de potasio  $I_{K1}$  aporta la mayor parte de la permeabilidad transmembrana en reposo. El Potencial de membrana en reposo, es aproximadamente  $-90\text{mV}$ , que está cerca del potencial de equilibrio del potasio  $E_K$ . En el equilibrio del potencial de potasio, el flujo de iones de potasio saliente, debido al gradiente de potencial químico coincide exactamente con el flujo de potasio entrante, debido al gradiente de potencial eléctrico.

La activación celular se inicia cuando el potencial de membrana alcanza un valor cercano a  $-50\text{mV}$ . El voltaje depende de la activación rápida de compuertas de canales de sodio, que se abren permitiendo a los iones de sodio entrar en la célula y despolarizar la membrana celular (Figura 1.3). Este proceso concluye en un plazo de unos pocos milisegundos con la desactivación de los canales de sodio. La despolarización se mantiene en toda la fase prolongada de meseta del potencial de acción porque el flujo de salida de iones de potasio se reduce (la permeabilidad de  $I_{K1}$  disminuye con la despolarización) y se compensa con el flujo de corriente entrante, debido a la apertura lenta de los canales de calcio tipo L. La activación e inactivación de las compuertas de los canales de sodio no se puede restablecer hasta que el potencial de membrana cae por debajo de  $-50\text{mV}$ . Durante este período las células cardíacas son absolutamente refractarias (no se puede reactivar durante la fase de meseta del potencial de acción). La repolarización es iniciada con la apertura tardía de un nuevo canal de iones potasio  $I_K$ , el retraso en el rectificador (Figura 1.3). Con el reajuste progresivo de los canales de sodio en la repolarización hace posible la activación de la célula y se dice que es relativamente refractaria.

### ***1.3 Anatomía funcional de la propagación eléctrica cardíaca***

Revisando de nuevo, una fuente como Zipes y Jalife (2000) para una descripción más detallada sobre la propagación de la actividad eléctrica en el corazón, encontramos que en circunstancias normales, la activación cardíaca es impulsada por la actividad de un grupo de células automáticas especializadas en el nodo sinoauricular (SAN), que se encuentran en la superficie superior de la aurícula derecha cerca de su cruce con la vena cava superior. Este marcapasos tiene una baja densidad de canales  $I_{K1}$  y exhiben un inestable potencial de membrana durante la diástole, se cree que es debido a la interacción de la corriente rectificadora lenta  $I_K$ . Las células nodales se activan cuando se alcanza un valor de umbral y los canales de calcio tipo L se abren. La activación se propaga a través de las cámaras auriculares a una velocidad de entre 1-2 m/s. El anillo fibroso de la válvula aurículo-ventricular (AV) impide el acoplamiento eléctrico directo entre las aurículas y el miocardio ventricular, la única vía para la activación ventricular se realiza por medio del nodo AV. La activación eléctrica se extiende rápidamente por el septum interventricular hacia los ventrículos derecho e izquierdo a través del haz de His, mientras que la superficie endocárdica de los ventrículos derecho e izquierdo se estimula rápidamente y de modo coordinado a través de la red de fibras de Purkinje. Este sistema especializado de conducción se caracteriza por una relativamente rápida propagación (5-10 m/s), mientras que en el resto del músculo ventricular se propaga a una velocidad de 1-2 m/s.

## ***1.4 Arritmias cardíacas y fibrilación auricular***

Se considera como arritmia cualquier alteración en la formación o la transmisión del impulso cardíaco. El término se utiliza para distinguir aquellas modificaciones fisiológicas del ritmo cardíaco que aparecen en personas sanas bajo condiciones normales (p.e. la taquicardia tras el esfuerzo o situaciones de stress).

La fibrilación auricular (AF) es una arritmia en la que se pierde la secuencia normal de activación auricular, quedando las aurículas, des de un punto de vista electrofisiológico, fragmentadas en múltiples parcelas que actúan de forma independiente. Como consecuencia de ello, el corazón deja de ser útil para llevar a cabo su labor mecánica, reduciéndose el gasto cardíaco y por tanto el riego sanguíneo.

La AF es uno de los trastornos más comunes del ritmo cardíaco y la más común de las arritmias supra ventriculares, con un aumento de prevalencia del 0,5% en las personas mayores de 50 años y casi del 10% en personas mayores de 80 años (Nattel 2002, Schilling 2002). La fibrilación auricular puede aparecer como episodios paroxísticos (duración de varios minutos a horas o días) y puede incluso convertirse en una enfermedad crónica, es decir, en un estado permanente o persistente. Actualmente, los mecanismos subyacentes a la iniciación y el mantenimiento de la AF no se conocen por completo. Durante mucho tiempo se ha reconocido que el caos se origina a partir de la activación reentrante (Mines 1913) con ondas eléctricas que funcionan a través de los haces y circulan continuamente excitando el tejido auricular.

Durante mucho tiempo, se ha especulado con respecto a la comprensión de los mecanismos de la fibrilación auricular (FA). Con las mejoras en la tecnología, en particular en las últimas 2 décadas, el desarrollo de varios modelos animales de AF, y los nuevos estudios con datos de pacientes con AF, se ha llegado a apreciar que probablemente la AF tiene varios mecanismos de iniciación. Esta discusión de los mecanismos de AF se ha dado en gran medida de manera cronológica. Es previsible que, con el tiempo se llegue a una mejor comprensión del problema.

### ***El registro electrocardiográfico***

Un reto importante en el estudio de la AF ha sido y sigue siendo el problema de la creación de modelos. Como lo reconoció Lewis (Lewis *et al.* 1920). Existe una gran dificultad en la producción sostenida de AF en aurículas caninas normales y una incapacidad técnica para registrarlas electroanatómicamente durante algún período de tiempo. Como ahora sabemos, para sostener AF en el

corazón de perros y en corazones de otros mamíferos de tamaño moderado, las condiciones anormales (patológicas) resultan generalmente de la imposición inicial de intervenciones tales como la aplicación de sustancias, la estimulación vagal, estimulación prolongada rápida, insuficiencia cardíaca, o inflamación.

Sin embargo, sobre la base de observaciones en corazones muertos sin ningún registro electrofisiológico o mecánico previo, Garrey, en un artículo seminal publicado en 1914 (Garrey 1914), estableció el concepto fundamental de que una masa crítica de tejido es necesaria para mantener la fibrilación de cualquier tipo (auricular o ventricular). El provocó una AF inducida por la introducción de una estimulación eléctrica en la punta de uno de los apéndices auriculares. Cuando se separó la punta del apéndice de la aurícula en fibrilación, encontró que "como resultado de este procedimiento, la actividad en el apéndice llegó a estabilizarse. Pero las aurículas se mantuvieron inalteradas y continuaron su excitación incontrolada". A partir de esas observaciones, Garrey llegó a la conclusión de que "cualquier pequeña parte de la aurícula dejará de fibrilar a pesar de que las partes de la ablación conservan sus propiedades normales". Asimismo, sobre la base de sus estudios e influenciado por la labor de Mayer (Mayer 1906, Mayer 1908) y Mines (Mines 1913), Garrey más tarde propuso que la AF se debió a "... una serie de circuitos de desplazamiento en forma de anillos en múltiples ubicaciones y complejidad" (Garrey 1924). Curiosamente, este es ahora uno de los mecanismos de manifestación de AF (Kumagai *et al.* 1997). Posteriormente, Lewis, (Lewis *et al.* 1920, Lewis 1925) también influenciado por Mayer (Mayer 1906, Mayer 1908) y Mines (Mines 1913), propuso un mecanismo similar, a saber: "En la fibrilación ... existen movimientos únicos desordenados, pero su camino cambia... gravemente, pero en general el mismo camino se utiliza ampliamente una y otra vez. A priori es posible concebir el movimiento desordenado de muchos tipos. Podríamos suponer incluso varios circuitos, transitorios o completamente independientes unos de otros, y cada uno controlado durante un tiempo material en las secciones del músculo...." Sin embargo, Lewis creyó que "en AF, la mayoría de la masa muscular está animada por un movimiento único desordenado... que varía en los límites...". Una vez más esos mecanismos de AF ahora se han demostrado (Kumagai *et al.* 1997, Mandapati *et al.* 2000, Skanes *et al.* 1998).

A mediados del decenio de 1940, sobre la base de las estimaciones de la velocidad de un frente de onda de potencial de excitación con ondas reentrantes circulares, (Rosenblueth *et al.* 1946) calcularon que algunos orificios anatómicos (puntos de entrada y salida de los grandes vasos y venas pulmonares) eran demasiado pequeños para permitir una excitación reentrante sostenida. Sin embargo, sugirió que el orificio de la vena cava inferior podría ser lo suficientemente grande como para mantener un *flutter* auricular reentrante (AFL), y se infiere que el menor orificio de la vena cava superior podría servir para AF. También mencionó "la posibilidad de que las venas pulmonares, por separado o conjuntamente, podrán establecer obstáculos para un efectivo *flutter*



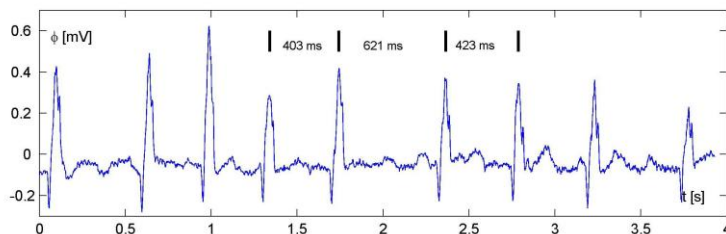
o fibrilación". Una importante premisa implícita en este trabajo y similar a la hipótesis de Garrey y Lewis (Garrey 1924, Lewis *et al.* 1920) es que la AF podría deberse a un único circuito reentrante, generando un ritmo de tan breve duración de ciclo que el resto de las aurículas no puede seguir. Esto último es lo que ahora llamamos conducción fibrilatoria (Waldo 2003)

### Reentradas

La primera demostración clara de reentrada funcional viene de Allesie, (Allesie *et al.* 1977) que utilizó electrodos de superficie densa, un *arreglo de electrodos* para mapear la propagación de la activación de la superficie auricular. Se introdujo el concepto de círculo funcional de reentrada, en el que existe un nuevo circuito de recirculación, el cual opera en la misma vía de conducción de tal forma que el frente de onda sólo es capaz de excitar el tejido refractario relativo hacia adelante.

En los pacientes que sufren de fibrilación auricular (FA) la propagación eléctrica no se ajusta a las vías fisiológicas descritas anteriormente, pero se caracteriza por una caótica propagación en el interior de las aurículas. Esto inhibe una contracción de las aurículas y más bien provoca un ritmo rápido (tasa de 400 - 600 bpm), del movimiento del músculo auricular.

Esta rápida activación se filtra por los únicos conductores eléctricos de conexión entre aurículas y ventrículos a través del nodo AV, a una menor tasa en los ventrículos (Nattel 2002). Por lo tanto, la activación de los ventrículos es más lenta pero esencialmente suficiente para mantener la función de bomba del corazón. El trastorno eléctrico en las aurículas se manifiesta en el electrocardiograma (ECG) como una señal irregular de baja amplitud que está superpuesta por las fuertes señales procedentes de los ventrículos (Figura 1.4).

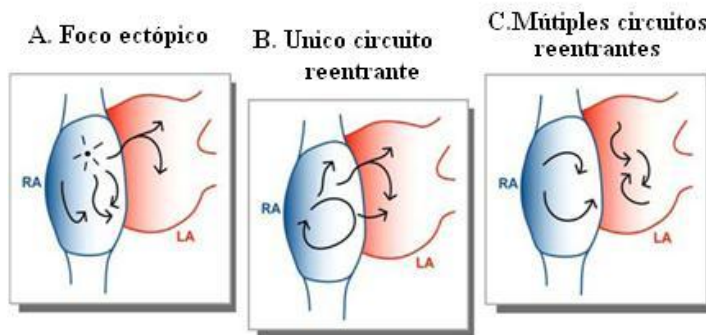


**Figura 1.4:** Registro de ECG II en un paciente con fibrilación auricular paroxística. Nótese los cortos e irregulares intervalos RR. En lugar de las ondas P- actividad auricular irregular de baja amplitud se ve superpuesta sobre el complejo QRST (datos registrados del Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Innsbruck).

Debido a la función normal de los ventrículos, el mantenimiento de la AF no conlleva a un peligro inminente de la vida de los pacientes (en contraste con la ventricular pero puede causar graves molestias (Prystowsky *et al.* 1996) y aumenta el riesgo de accidente cerebro vascular (Wolf *et al.* 1978).

Durante mucho tiempo se ha creído que estas ondas reentrantes emergen y se propagan en una forma completamente estocástica, causando señales muy irregulares que son observadas en el ECG de superficie. Uno de los primeros modelos computacionales de AF apoyó esta idea (Moe *et al.* 1964) y ha contribuido a la aceptación generalizada de la hipótesis denominada de múltiples wavelets. Sin embargo, el panorama cambió completamente en los últimos años, La nueva visión fue proporcionada por técnicas experimentales modernas, como, por ejemplo el mapeo óptico en corazones perfundidos de Langendorff (Gray *et al.* 1998b, Mandapati *et al.* 2000, Nattel 2002), o señales intra-cardiales de catéteres en los seres humanos (Haissaguerre *et al.* 1998, Lin *et al.* 2006). Estos hallazgos sugieren el concepto de una o varias fuentes periódicas de alta frecuencia que mantienen la arritmia, ya sea en forma de un foco de disparo rápido (hipótesis del foco ectópico) o pequeñas y regulares ondas reentrantes (hipótesis de *wavelet* madre). Estos conceptos han ganado en aceptación durante los últimos años.

Recientemente, la existencia de conducción en *wavelets* madre se ha confirmado en seres humanos por medio de cateterismo basado en cartografía electro-anatómica (Samie *et al.* 2001).



**Figura 1.5: Teorías clásicas de AF. A) "teoría Hyperectopia, según la cual uno o múltiples disparos rápidos en la aurícula genera focos ectópicos. B) Un rotor único (wavelet madre) con conducción fibrilatoria. C) Múltiples circuitos reentrantes.**

En su "estado del arte"- el artículo de J. Jalife y O. Berenfeld (Jalife *et al.* 2008) sugieren que posiblemente los mecanismos de foco ectópico, circuito reentrante único y múltiples focos reentrantes, están involucrados en AF, dependiendo del tipo (paroxística, persistente o permanente) de arritmia. También afirman que en la mayoría de los casos, la actividad focal o reentrante es responsable de la iniciación, mientras que un rotor o un pequeño número de

rotores mantienen la AF. Un modelo conceptual general de los mecanismos de AF se presenta en la Figura 1.5. La reentrada que mantiene la AF requiere un sustrato adecuado y un factor inicial desencadenante o, en general, en la forma de un ritmo prematuro.

La actividad ectópica puede constituirse en el desencadenante de las reentradas o si estas son rápidas y sostenidas pueden mantener la AF por sí misma. Con el fin de explicar la actividad irregular auricular inherentes a la activación de la AF sobre la base de descargas de fuentes regulares rápidas como un foco ectópico o un solo circuito de reentrada debe presentarse un rompimiento o separación del frente de onda a través de una variación espacial del tejido refractario o a través de las propiedades de conducción.

Se cree que en condiciones normales en las aurículas humanas, la longitud de onda es de tal manera que algunos circuitos de reentrada pueden alojarse y la AF, una vez iniciada, tiende a terminar espontáneamente cuando los circuitos funcionales terminen o mueran. Un decremento en la longitud de onda permite un mayor número de circuitos de reentrada funcional que se ajustan a una determinada masa de los tejidos y, por tanto, promueven múltiples circuito reentrantes (Shiroshita-Takeshita *et al.* 2005).

De los estudios experimentales como los de Haissaguerre *et al.* (1998) y (Hoffmann *et al.* 2002) se da cuenta de actividad ectópica en diferentes regiones de la aurícula, siendo destacables las venas pulmonares, la pared posterior de la aurícula izquierda (Lin *et al.* 2003) y la región inferior de la aurícula derecha, es decir el isthmus. En los estudios de las técnicas quirúrgicas MAZE<sup>2</sup> propuestas por Cox, se señalan regiones similares en las que se presenta mayor número de focos de activación y se definen técnicas quirúrgicas para resolverlas (Cox *et al.* 2000, Cox *et al.* 1993). Otros trabajos confirman estos hallazgos (Arora *et al.* 2003, Belhassen *et al.* 2004, Jais *et al.* 2002, Takahashi *et al.* 2003). En la actualidad no está totalmente claro cuáles son los mecanismos que generan y mantienen las arritmias

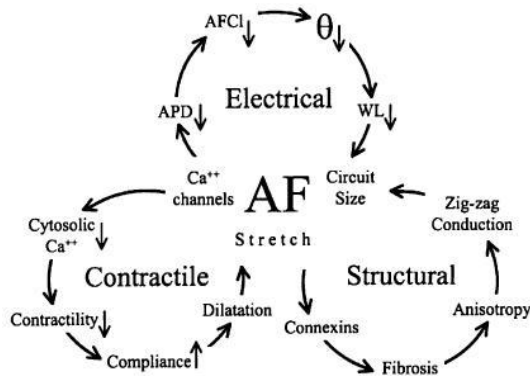
#### 1.4.1 Antecedentes clínicos

El manejo terapéutico actual de la AF sigue siendo insatisfactorio. El tratamiento farmacológico es el tratamiento de primera elección. Sin embargo, además de altos costos y, a menudo graves efectos secundarios a largo plazo la tasa de éxito en la actualidad más eficaz de drogas como la amiodarona es

---

<sup>2</sup> Procedimiento del laberinto diseñado por Cox et al en 1991, para impedir el desarrollo de macro-reentradas en cualquier lugar y en toda la aurícula, especialmente la aurícula izquierda.

decepcionante (40% después de 3 años de seguimiento (Singh *et al.* 2005). La forma más eficaz de tratamiento curativo (casi el 90%) sigue siendo la intervención quirúrgica mediante el procedimiento MAZE o de laberinto (Cox *et al.* 1993).



**Figura 1.6: La fibrilación auricular según (Allessie *et al.* 2002)**

Sin embargo, su aceptación es limitada debido a los costos y riesgos asociados con una intervención quirúrgica cardíaca. El tratamiento de ablación por catéter mínimamente invasiva ha adquirido cada vez mayor importancia clínica (Haissaguerre *et al.* 1998, Pappone *et al.* 2000). Especialmente con la identificación de disparadores de focos que inducen a la aparición de la AF y que se encuentran en las proximidades de los agujeros de las venas pulmonares en la gran mayoría de los pacientes (Haissaguerre *et al.* 1998), una nueva precisión se ha encontrado para el tratamiento con catéter de ablación (Pappone *et al.* 2000). Sin embargo, también otras estructuras anatómicas (vena cava superior (Tsai *et al.* 2000), ligamento de Marsall (Polymeropoulos *et al.* 2002) son sospechosas de ser posibles factores que albergan focos desencadenantes de AF. La tasa de éxito obtenida a largo plazo es aún insatisfactoria (aprox. 65%) de riesgo elevado y complicaciones severas (7%) (Cappato *et al.* 2005). Por lo tanto, la gestión clínica de la fibrilación auricular aún requiere mejoras. Esa mejora sólo puede obtenerse mediante una mejor comprensión de la enfermedad.

En la Figura 1.6 se muestra de acuerdo al trabajo de Allessie *et al.* (2002), tres lazos que definen el remodelado auricular en situaciones de AF. La baja regulación de los canales Ca<sup>2+</sup> tipo L se consideran ser la causa primaria para el remodelado eléctrico y contractil. La pérdida de contractilidad auricular lleva a un aumento en la conformación de la fibrilación auricular la que a su vez facilita la dilatación auricular produciéndose un remodelado estructural. El estiramiento resultante actúa como estímulo para el remodelado estructural de las aurículas dilatadas. La combinación del remodelado eléctrico y estructural permite los

circuitos reentrantes intra-auriculares de un tamaño más pequeño, debido a una reducción en la longitud de onda (acortamiento de la refractariedad y conducción lenta) y el incremento no uniforme de la anisotropía del tejido (conducción en zigzag).

### **1.5 Dilatación auricular y fibrilación auricular**

La dilatación auricular constituye una de las principales formas de respuesta del cardiomiocito a estímulos mecánicos y neurohormonales y permite al miocito generar mayor trabajo, con aumento de la función de la bomba cardiaca. Esta acción compensadora, sin embargo, se ve en algún momento sobrepasada por el estrés biomecánico, lo que da lugar al cuadro de insuficiencia cardiaca, que causa una gran morbilidad y mortalidad.

La asociación clínica de la fibrilación auricular (AF) con la dilatación auricular ha llevado a hipotetizar que el estiramiento y alargamiento juegan un papel importante en la ocurrencia de AF (Cristal *et al.* 1976, Henry *et al.* 1976). La importancia de la regeneración mecano eléctrica en arritmogénesis se ha estudiado extensamente a nivel ventricular. El estiramiento ventricular lleva a un acortamiento de la duración del potencial de acción (APD) y del período refractario efectivo (ERP) (Huang *et al.* 2003). Otros estudios han demostrado que la dilatación auricular aguda facilita la inducción y el mantenimiento de la AF (Allessie *et al.* 2002, Neuberger *et al.* 2006). Esta vulnerabilidad se atribuye a las reducciones concurrentes en APD y el ERP, dando por resultado una disminución en la longitud de onda de la excitación auricular. Sin embargo, la dispersión espacial del ERP auricular y las características de la conducción durante la dilatación son todavía confusas. La relación entre la dilatación auricular y la AF ha sido establecida desde hace más de 50 años (Schotten *et al.* 2003). Pero los mecanismos potenciales de este círculo vicioso no se han entendido completamente (Liu *et al.* 2006).

El estiramiento auricular crónico induce la activación de numerosos caminos de señalización que llevan a la hipertrofia celular, a la proliferación del fibroblasto y a la fibrosis del tejido. El substrato electro anatómico resultante en aurículas dilatadas es caracterizado por una anisotropía no uniforme y una conducción macroscópica lenta, promoviendo los circuitos reentrantes en las aurículas. La prevención del remodelado electro anatómico por el bloqueo de caminos de conducción activado por el estiramiento auricular crónico parece ser una estrategia prometedora para el tratamiento futuro de la AF (Schotten *et al.* 2003).

El efecto del alargamiento auricular sobre la electrofisiología auricular se ha estudiado en repetidas ocasiones durante las dos últimas décadas. Principalmente se ha investigado el efecto de la dilatación auricular aguda en la refractariedad auricular y en la conducción. Estos estudios, sin embargo, arrojaron resultados contradictorios. La dilatación auricular aguda en corazón aislado de conejo o a pecho abierto de perros resultó en acortamiento del periodo refractario auricular (Ravelli *et al.* 1997, Solti *et al.* 1989), pero para (Wijffels *et al.* 1997) no se describe ningún cambio. En otro estudio se informa de una prolongación del período refractario durante el estiramiento agudo (Sato *et al.* 1996, Sideris *et al.* 1994). El único punto en común encontrado fue un aumento en la inducibilidad y persistencia de la AF.

Los primeros experimentos sobre la dilatación crónica de las aurículas se realizaron en la década de 1980 por Boyden *et al.* (1981). En 8 perros con regurgitación tricúspide y estenosis de la arteria pulmonar, el volumen de la aurícula derecha aumentó en un 40% durante unos 100 días de seguimiento. En estos estudios se encontró que las arritmias auriculares no se producen espontáneamente, sin embargo, la inducibilidad y la duración de las taquiarritmias auriculares inducidas artificialmente se incrementaron significativamente. La duración del periodo refractario no se midió, pero la duración de los potenciales de acción registrados *in vitro* no fue diferente en comparación con los de control.

Análisis histológico y ultra estructurales revelaron hipertrofia cardíaca y un aumento en el contenido de tejido conjuntivo (Boyden *et al.* 1981). En otro estudio en perros con una fibrosis espontánea de válvula mitral (MVF) y dilatación en la aurícula izquierda no se encontró ningún cambio en los potenciales de membrana (Boyden *et al.* 1982). En MVF de perros el volumen auricular izquierdo fue de seis a ocho veces el volumen auricular izquierdo de control. Boyden encontró además que en gran medida entre los miocitos hipertrofiados auriculares (17 vs 10  $\mu\text{m}$  de diámetro) una gran cantidad de tejido conectivo estaba presente. La mayoría de los animales con MVF tenían arritmias auriculares espontáneas pero el mecanismo subyacente no pudo ser definido. Los autores especularon respecto a que la conducción auricular podría haberse deteriorado. Una explicación alternativa para la estabilidad creciente de la AF en aurículas crónicamente dilatadas fue proporcionada por el grupo de Le Grand. Ellos demostraron que en las trabéculas<sup>3</sup> de aurículas humanas dilatadas el potencial de acción se acortó y la meseta era marcadamente deprimida. En células aisladas la corriente de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  fue más reducida que la corriente exterior total (Le Grand *et al.* 1994). Una descripción de la secuencia cronológica de la dilatación progresiva auricular y su correlación con

---

<sup>3</sup> Se refiere a las partes terminales de los músculos pectíneos

alteraciones en la electrofisiología auricular se detalla en el trabajo de Neuberger *et al.* (2006).

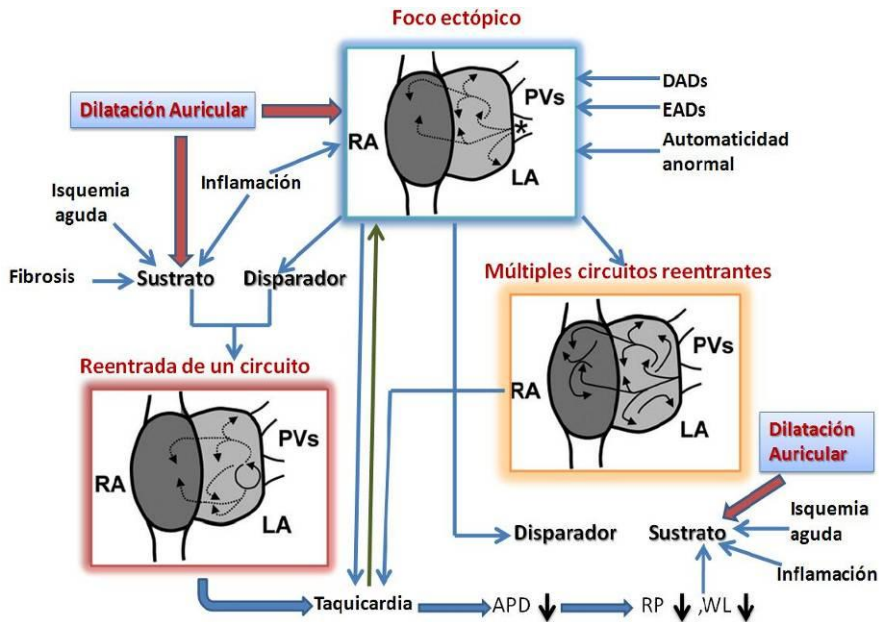


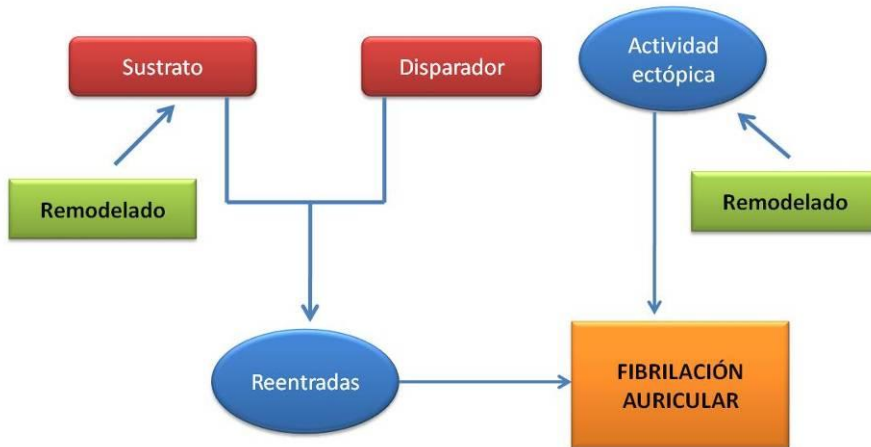
Figura 1.7: La dilatación como uno de los principales mecanismos que pueden producir AF

En la Figura 1.7 se muestran los principales mecanismos que pueden producir AF, incluyendo la dilatación auricular. La reentrada implica un sustrato vulnerable, el cual requiere un disparador para iniciar la reentrada. La Isquemia, la inflamación y la dilatación auricular hacen más vulnerables a la AF. La AF que se deriva de cualquier mecanismo de la taquicardia inducida por causas de remodelado. Incluso si AF es inicialmente mantenida por la actividad ectópica o de un solo circuito de reentrada en un determinado paciente, induce ATR (*Atrial Tachicardia Remodeling*), es decir un remodelado auricular por taquicardia (Nattel *et al.* 2008), el cual es espacialmente heterogéneo y disminuye el periodo refractario creando condiciones favorables para los circuitos de reentrada múltiple, que puede convertirse en el mecanismo de mantenimiento de AF. Por lo tanto, los circuitos de reentrada múltiple puede ser finalmente una vía común del mecanismo de AF en muchos pacientes. En la figura, RA indica aurícula derecha; PV, venas pulmonares, LA, aurícula izquierda; RP, período refractario, y WL, longitud de onda.

## 1.6 Remodelado

El remodelado auricular comprende una serie de cambios en la estructura y función auricular que puede ocurrir debido a diferentes condiciones de AF y CHF (Insuficiencia cardíaca crónica). Entre estos cambios están las alteraciones en la electrofisiología auricular, dimensiones auriculares, la contracción auricular, ultra estructura auricular y la secreción de péptidos natriuréticos auriculares (Schoonderwoerd *et al.* 2005).

En general el remodelado auricular se refiere a cualquier cambio o función en la estructura auricular que promueve la arritmogénesis auricular. Como se mencionó en los apartes anteriores, la dilatación auricular genera un remodelado estructural anatómico, el cual suele ser acompañado de cambios electrofisiológicos.



**Figura 1.8: Mecanismo general de AF y el rol del remodelado**

El remodelado se presenta de diversas maneras, en este estudio se han considerado tres casos: El remodelado estructural, como consecuencia de la dilatación auricular, el remodelado eléctrico que suele acompañar las situaciones patológicas y el remodelado de *gap junctions*. Que alteran la conductividad y la propagación del AP.

### 1.6.1 Remodelado eléctrico

El remodelado eléctrico ha sido observado a través de datos experimentales y clínicos. En 1971, Olsson *et al.* encontraron un acortamiento de los potenciales



de acción auricular en pacientes, inmediatamente después de la conversión de AF al ritmo sinusal (Olsson *et al.* 1971). Más tarde, se describió la pérdida de adaptación de la tasa fisiológica del período refractario auricular en pacientes susceptibles a arritmia auricular (Attuel *et al.* 1982). En otras investigaciones se encontró un acortamiento del período refractario auricular con pérdida de adaptación fisiológica en los apéndices de la aurícula, en pacientes con AF crónica sometidos a cirugía (Boutjdir *et al.* 1986, Le Heuzey *et al.* 1989). En ese momento, estos resultados se interpretaron como una importante causa de la AF en estos pacientes. Sin embargo, en 1995 dos estudios experimentales independientes, fueron los primeros en determinar que los cambios en la electrofisiología auricular son consecuencia de la AF. El grupo de Wijffels demostró que una rápida inducción de AF en cabras resultó en una progresiva duración de paroxismos inducidos junto con la reducción del período refractario auricular y la pérdida o incluso inversión de su tasa de adaptación fisiológica (Wijffels *et al.* 1995). Del mismo modo, se ha demostrado que un rápido ritmo auricular durante semanas en perros, reduce los períodos refractarios auriculares, produce mayor inducibilidad y estabilidad de la AF, junto con un aumento de la duración de la onda P y una disminución en la velocidad de conducción auricular (Morillo *et al.* 1995). Además, otros investigadores también encontraron una disminución en la velocidad de conducción auricular en períodos más largos después de un ritmo auricular rápido (Elvan *et al.* 1996, Gaspo *et al.* 1997).

El acortamiento de la refractariedad y la disminución en la velocidad de conducción resulta en una longitud de onda auricular más corta. Esto podría ser una explicación del aumento de la duración de la AF, ya que, de acuerdo a la teoría de las múltiples *wavelet*, un acortamiento en la longitud de onda se traducirá en pequeñas *wavelets* lo que aumentaría el número máximo de *wavelets*, en la superficie auricular. Además, se ha demostrado que la taquicardia auricular crónica deprime la función de nodo sinusal que puede reducir la estabilidad del ritmo sinusal y aumentar la estabilidad de AF (Elvan *et al.* 1996).

Una mayor heterogeneidad de la conducción auricular y la refractariedad auricular proporciona un sustrato para la generación de reentradas 24 horas después de un rápido ritmo auricular como se ha descrito antes (Schoonderwoerd *et al.* 2005).

### 1.6.2 Cambios en las corrientes y canales iónicos

La reducción de la duración del período refractario auricular y el potencial de acción auricular puede ser causada por una disminución neta de las corrientes

iónicas hacia el interior celular ( $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$ ), un aumento neto de las corrientes hacia el exterior celular ( $\text{K}^+$ ) o una combinación de ambos. Los cambios de estas corrientes y la expresión de los canales responsables del remodelado eléctrico auricular han sido investigados, tanto en estudios experimentales como clínicos.

En sus trabajos experimentales, Workman *et al.*, demostraron una reducción en la corriente de calcio tipo L ( $I_{\text{Ca,L}}$ ) y la corriente de transición hacia el exterior de potasio ( $I_{\text{to}}$ ) en humanos (Workman *et al.* 2001). La corriente rectificadora de  $\text{K}^+$  (de entrada) ( $I_{\text{K1}}$ ) y las componentes de la corriente rectificadora lenta de potasio ( $I_{\text{Kur}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{Ks}}$ ), en experimentos similares efectuados con perros no se modificaron (Yue *et al.* 1999). La disminución de  $I_{\text{Ca,L}}$  es la responsable del acortamiento del potencial de acción auricular mientras que la disminución de  $I_{\text{to}}$  se considera causante de la pérdida de la tasa de adaptación fisiológica del potencial de acción. En humanos, estos resultados se han confirmado en gran medida. Varios estudios demostraron una disminución de  $I_{\text{Ca,L}}$  e  $I_{\text{to}}$  en pacientes con AF que han pasado por la cirugía cardiaca. Los cambios en la velocidad de conducción puede ser explicado en parte por los cambios de densidad en la corriente de sodio  $I_{\text{Na}}$  (Van Wagoner 2003).

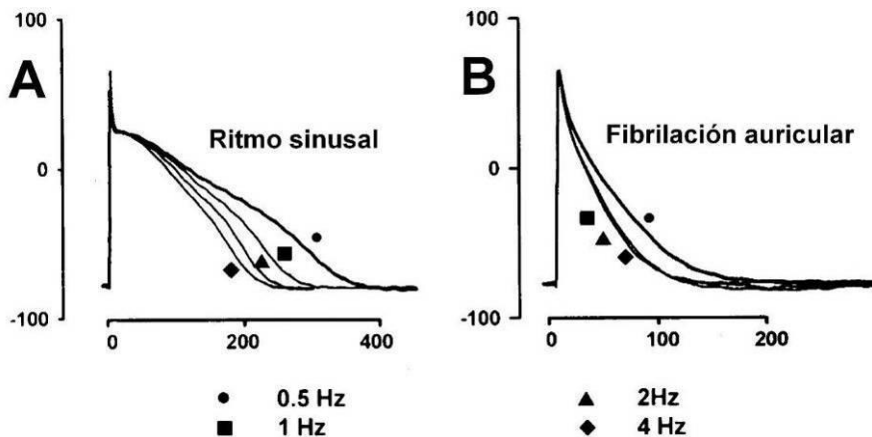


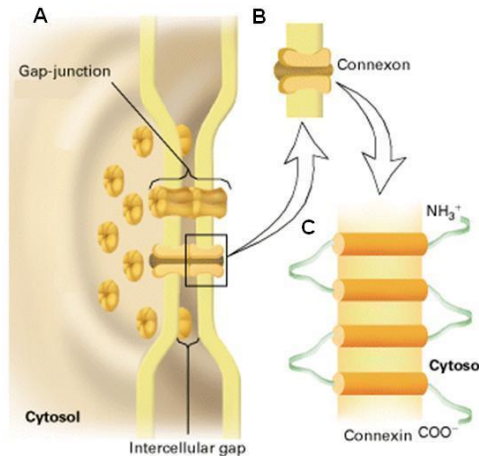
Figura 1.9: AP de una célula auricular registrado a 36°C en humanos a diferentes frecuencias de estimulación. A) Registro en aurícula fisiológica. B) Registro en AF. (Bosch, Ralph F. *et al.* 1999)

En el trabajo de Bosch *et al.* (1999) la presencia de AF se asoció con una marcada reducción de la duración del AP y una disminución en la tasa de respuesta de repolarización auricular. En sus resultados se obtuvo que la corriente de calcio tipo L ( $I_{\text{Ca,L}}$ ) y la corriente transitoria de salida ( $I_{\text{to}}$ ) fueron reducidas un 70% en AF. La corriente (entrada) rectificadora de potasio ( $I_{\text{K1}}$ ) y la corriente de acetilcolina-activada de potasio ( $I_{\text{KACh}}$ ) se incrementaron en AF en potenciales hiperpolarizados. El voltaje de inactivación de la corriente rápida de sodio ( $I_{\text{Na}}$ ), se desplazó a voltajes más positivos en AF. Estos cambios

contribuyeron al remodelado eléctrico. En la Figura 1.9, se muestra la morfología del AP a diferentes frecuencias, en la experimentación de Bosch *et al.*, para un paciente con ritmo sinusal normal y otro con fibrilación auricular.

### 1.6.3 Gap junctions.

Los *gap junctions* fueron definidos morfológicamente como los contactos especializados entre las células que median el intercambio directo de pequeñas moléculas necesarias para coordinar el comportamiento de los sistemas multicelulares (Nicholson 2003). Los *gap junctions* son canales intercelulares que permiten el flujo bidireccional de iones entre ambas células, proporcionando una vía de baja resistencia al paso de la corriente eléctrica entre las dos células.



**Figura 1.10: Estructura de gap junctions.**

Los *gap junctions* en los mamíferos están construidos de conexas codificadas por familia de genes estrechamente relacionados. Todas las conexas constan de 4 segmentos helicoidales, separados por 2 bucles extracelulares y un bucle intracelular. Los terminales amino y carboxilo se encuentran intracelularmente. Quince miembros de la familia de conexas de mamíferos han sido identificados. Se diferencian principalmente en la secuencia de sus bucles intracelulares y carboxi terminales. Un *gap junction* está formado cabeza a cabeza por 2 hemiconexones o connexones, cada uno de los cuales se compone de 6 moléculas de connexin hexagonales, ordenadas alrededor de un poro acuoso.

En la Figura 1.10 se muestra la estructura de los *gap junctions* como se indicó anteriormente, en (A) se indica que un *gap junction* es un cluster de

canales entre dos membranas plasmáticas que están separadas por una hendidura o brecha de entre 2 y 3 nm. En (B) Ambas membranas contienen conexinas, cilindros de seis subunidades en forma de pesas. (C) Cada subunidad tiene 4 hélices tipo alfa. Dos conexones se ensamblan en la hendidura para formar un canal *gap-junction* de entre 1.5-2.0 nm de diámetro, que conecta el citoplasma de las dos células.

Dado que el acoplamiento está mediado por un relativamente conservado bucle extracelular, algunos conexones compuestos de una clase de conexin pueden combinar con otros conexones hechos de otros conexines para formar un canal de *gap junctions* hetero-típico. Un conexón puede además estar compuesto de diferentes conexines (Jongsma *et al.* 2000) (conexón heteromérico). En el corazón diferentes conexines se localizan en las placas de *gap junctions* pero se desconoce su tipo. Los canales de *gap junctions* son permeables a sustancias de peso molecular por debajo de 1 kDa (Kilodaltons). En los cardiomiocitos, se han identificado tres conexinas en el nivel de proteínas: connexin40 (Cx40), connexin43 (Cx43), y connexin45 (Cx45) (nombrado por su masa molecular en Kilodaltons). La permeabilidad depende del tipo de conexin y de la carga de la molécula que se permea. Los canales de *gap junctions* se comportan como canales iónicos bloqueados. En los cardiomiocitos la conductancia de un simple canal está entre aprox. 20 pS para los canales homotípicos Cx45 a 75 pS para Cx43 y aprox. 200 pS para los canales Cx40. La conductancia es regulada por el voltaje transfuncional.

La distribución de los tipos de conexin en un miocardio normal nos muestran que Cx43 se encuentra en todo el corazón a excepción de las regiones nodales y parte del sistema de conducción (Gros *et al.* 1996). Cx40 se encuentra en el tejido auricular y en el sistema de conducción proximal (van Kempen *et al.* 1995). Cx45 se ha observado en el tejido nodal y el sistema de conducción (Jongsma *et al.* 2000, ten, I *et al.* 1995).

#### **1.6.4 Remodelado de *gap junctions*.**

El miocardio puede ser considerado como una red tridimensional de elementos excitables acoplados. En esta red, la velocidad y la seguridad de la propagación de la excitación dependen de las propiedades activas y pasivas de los distintos elementos y de la conectividad de la red. Entre las propiedades pasivas, los *gap junctions* desempeñan un papel fundamental porque son ellos los que finalmente determinan cuanta corriente de despolarización pasa de regiones excitadas a las regiones no excitadas de la red. Por lo tanto, actúan como importantes factores determinantes de la velocidad y la seguridad de este proceso. Un segundo factor importante que define las propiedades pasivas de la

red consiste en la arquitectura específica celular del tejido cardíaco: en la medida en que se presente un desacoplamiento progresivo en la red uniforme se va presentando una disminución de la velocidad de conducción siguiendo una relación de la raíz cuadrada. Esto no necesariamente es el caso cuando la red no es uniforme, por ejemplo para estructuras del tejido donde el tamaño de una determinada región excitada suministrando corriente de despolarización (fuente de corriente) está mal adaptada a la cantidad de corriente necesaria para excitar las regiones del frente de propagación (corriente de sumidero).

En contraste a los efectos del acoplamiento de los *gap junctions*, sobre la propagación en un tejido uniforme, un desacoplamiento parcial en las estructuras de un tejido no uniforme puede ir acompañado paradójicamente con un aumento de la seguridad y la velocidad de conducción (Rohr 2004). En el corazón adulto, las anomalías de la expresión de connexin43 se han descrito en un variedad de enfermedades cardíacas (Gutstein *et al.* 2001, Kaprielian *et al.* 1998, Peters *et al.* 1993). Una expresión anormal de connexin43 en el corazón enfermo, se conoce como "remodelado de *gap junctions*." y consiste en una pérdida de expresión de connexin43 de su ubicación habitual en los discos intercalados y por la caída de la regulación en los cardiomiocitos (Jongsma *et al.* 2000). El remodelado de *gap junctions* se ha descrito en condiciones como el infarto de miocardio, hipertrofia e isquemia del miocardio, que se asocian con arritmias y disfunción ventricular (Gutstein *et al.* 2001, Kaprielian *et al.* 1998, Peters *et al.* 1993) y en a arritmias auriculares, fibrilación auricular y dilatación auricular (Polontchouk *et al.* 2001, Takeuchi *et al.* 2006). En el estudio de Duffy *et al.*, se señala que durante la fibrilación auricular, el remodelado de las conexiones intercelulares pueden teóricamente adoptar la forma de cambios cuantitativos en las conexiones (disminución o aumento) y / o cambios en la ubicación de las conexiones. Las propiedades anisotrópicas no uniformes, puede causar diferencias en el periodo refractario efectivo, dando lugar a un bloqueo en la conducción y a la generación de reentradas (Duffy *et al.* 2008).

### **1.6.5 Remodelado estructural o dilatación auricular**

La dilatación auricular, especialmente de la aurícula izquierda, siempre ha sido identificado como un predictor de mayor riesgo de fibrilación auricular, accidente cerebro vascular, y de mortalidad (Bangalore *et al.* 2007, Benjamin *et al.* 1995, Van Wagoner 2008). Aunque la dilatación auricular se presenta en ambas aurículas, hay pruebas sólidas de que en la aurícula izquierda, el alargamiento, determinado por la ecocardiografía, es un predictor robusto de resultados cardiovasculares (Abhayaratna *et al.* 2006). En este trabajo hemos hecho el estudio de la dilatación de la aurícula izquierda, partiendo de las

relaciones establecidas por Sanfilippo y de resultados experimentales de zonas específicas de la aurícula (Sanfilippo *et al.* 1990). El estiramiento de las fibras miocárdicas están presentes en la dilatación y puede ser producido por una sobrecarga de presión y de volumen y en alteraciones regionales de la contractilidad (Chorro *et al.* 2002). Muchos factores pueden afectar el adecuado funcionamiento de la aurícula. En pacientes con enfermedad congénita o valvulopatía del corazón, el aumento de la tensión de la pared auricular lleva al estiramiento y la dilatación de miocardio auricular. Por lo tanto, el volumen auricular aumenta produciendo una disfunción diastólica severa (Mulder *et al.* 2008).

### **1.7 Anatomía auricular**

La caracterización anatómica de la aurícula de corazón, tiene un hito en los estudios de Artur Keith y Martin Flack en 1907 (Keith *et al.* 1907) en donde se enfatizó la importancia de ciertos detalles anatómicos como los músculos pectíneos y la localización del nodo sinoauricular. En 1920, Papez describió y estableció más cuidadosamente la organización de los músculos de aurícula en corazones de mamíferos (Papez 1920), confirmando la importancia del rol de los músculos pectíneos. En 1966, destaca el trabajo de Nathan y Eliakim, en donde se describe el direccionamiento de las fibras musculares auriculares en la aurícula izquierda y se definen dimensiones de referencia para una aurícula sana. Se señala que removiendo el epicardio y el endocardio, se observa una banda o haz musculoso. La relación entre la orientación de las fibras musculares y la contracción auricular, se utiliza para desarrollar el concepto de haz circunferencial y longitudinal, en la pared de la aurícula.

Una descripción de la estructura anatómica de la aurícula y el detalle de sus componentes principales como los grandes haces, la cresta terminalis y otros se describen en el trabajo de Wang *et al.* (1995), ellos también destacan el grueso de la pared auricular y describen y zonifican áreas muy específicas existentes en una aurícula sana. La orientación de las fibras circunferenciales, son paralelas al anillo atrio ventricular, mientras las fibras longitudinales corren paralelamente a la ranura inter-auricular y en ángulo recto a las uniones atrio ventriculares (Wang *et al.* 1995). Detalles dimensionales más generales en aurículas de adultos, se describen en (Cohen *et al.* 1995, Kitzman *et al.* 1988, Lemery *et al.* 2003, Sunderman *et al.* 1949) estos trabajos han sido la base referencial de las dimensiones para el desarrollo de modelos auriculares.

Cada aurícula tiene un componente venoso, un apéndice y el vestíbulo de la válvula atrio ventricular, junto con el septum que separa ambas aurículas y las paredes adyacentes entre las cámaras.

### **1.7.1 Morfología de la aurícula derecha**

En la aurícula derecha, el sinus venoso es la pared suave, posterior, la cual recibe la vena cava superior e inferior y el orificio del seno coronario. Este es relativamente pequeño visto externamente, extendiendo entre la ranura Terminal y la ranura interauricular (ranura de Waterston).

El apéndice derecho tiene una forma triangular característica, mientras que internamente está alineado por los músculos pectíneos, los cuales se originan desde la cresta Terminal.

La cresta terminal (cresta terminalis) es una trabécula muscular endocárdica que nace en la parte superior y media de la aurícula derecha, a nivel del surco interauricular anterior, se arquea en forma de C sobre la parte anterior del orificio de la vena cava superior y desciende a lo largo de la pared lateral y posterior de la aurícula derecha, delimitando lo que es porción trabeculada y lisa de la aurícula. La cresta terminal va separando la serie de músculos pectíneos desde el apéndice hasta las paredes suaves de la pared venosa, extendiéndose a la base izquierda de la vena cava inferior (Sanchez-Quintana *et al.* 2002). Externamente la cresta corresponde al lugar de la ranura Terminal, en realidad es una línea formando un hito o referencia superficial, antes que una verdadera ranura (Anderson *et al.* 2004).

En la aurícula derecha los músculos pectíneos son una complicada red de trabéculas que se confinan en el apéndice derecho y se extienden hacia el vestíbulo de la válvula tricúspide sin un patrón uniforme de distribución entre ellos se distingue el más prominente la taenia sagittalis (Loukas *et al.* 2008). Los músculos rodean todo el vestíbulo alcanzando el sinus Post-Eustaquio.

En la aurícula derecha se encuentra el vestíbulo de la válvula tricúspide, es una estructura muscular suave arriba del anillo tricúspide. Morfología de la aurícula izquierda.

### **1.7.2 Morfología de la aurícula izquierda**

En la aurícula izquierda, los componentes venosos que reciben las partes próximas de las venas pulmonares, son considerablemente más largos que el apéndice. La cresta Terminal es escasa. El apéndice en sí mismo es tubular, estrecho y en forma de pico de águila. Los músculos pectíneos son menos

pronunciados, están reducidos más o menos dentro del apéndice (Ho *et al.* 2002a). La pared lisa del vestíbulo de la aurícula izquierda, no se relaciona con los músculos pectíneos que escasamente se destacan en esta zona. La pared sostiene las hojas de la válvula mitral y allí se une el seno coronario, formando lo que se conoce como unión atrio ventricular posterior. El verdadero septum auricular, consiste principalmente de la solapa de la fosa oval. Es solamente la circunferencia inmediata de la fosa y su piso, el cual es una estructura muscular interauricular. La fosa tiene una bien marcada corona de músculo, no obstante esto, constituye un importante componente muscular auricular. La parte inferior de la corona se conoce como el sinus septum, el cual separa el orificio del seno coronario de la vena cava inferior. El tendón de Todaro, una importante estructura fibrosa, marca la trayectoria de esta área, desde la zona de fusión entre la válvula fibromuscular, guardando el orificio de la vena cava inferior (Válvula de Eustaquio) y el orificio del seno coronario (Válvula Thebesian) (Sanchez-Quintana *et al.* 2003). El sinus septum es continuo, situado antes del septum muscular atrio ventricular, el componente auricular del cual se forma la superficie del triángulo de Koch (Sanchez-Quintana *et al.* 1997).

### 1.7.3 Paredes auriculares y fibras del tejido auricular

Las paredes auriculares consisten de intrincados y entremezclados haces musculares orientados circunferencialmente y longitudinalmente (Ho *et al.* 2002a). Los haces circunferenciales son muy marcados en la base de la aurícula, mientras los haces longitudinales, en su mayoría se encuentran en las paredes internas.

Las musculaturas auriculares en las uniones atrio ventriculares son separadas completamente de la masa del ventrículo por los planos de fibras que conectan los tejidos y grasas (fibrofatty) del aislamiento atrio ventricular.

El más largo y más fuerte haz muscular en la aurícula derecha es el caballete longitudinal conocido como cresta terminal (crista terminalis). Se origina desde la parte anterior del septum, inclinándose en frente del orificio de la vena cava superior y continua bajando por la derecha de los orificios de ambas venas cavas, disminuyendo en tamaño y mezclándose inferiormente con el sinus Sub-Eustaquio, cerca al orificio del seno coronario. A lo largo de su trayectoria de salida hay entre 15 y 20 músculos pectíneos, cercanos y paralelos, los cuales se extienden antero lateralmente y posteriormente en la pared de la aurícula derecha. Uno o dos de los músculos pectíneos superiores son muy largos con diámetros de entre 1 y 3 mm y se extienden en ángulos rectos en el apéndice.

El más prominente de los músculos pectíneos, es con frecuencia el *septum spurium*. El resto de los músculos pectíneos se dividen en numerosos brazos en



la pared lateral y posterior de la aurícula derecha, inclinándose hacia el vestíbulo de la válvula tricúspide y conectándose directamente al anillo tricúspide en ángulos rectos. El más bajo de los músculos pectíneos rodea el orificio del seno coronario y une el sinus septum.

Se destacan dos haces circunferenciales sobre la superficie interna y externa de la aurícula derecha los cuales rodean toda la base interna que viene desde la parte anterior del septum, rodea el vestíbulo y se extiende a la parte posterior.

La aurícula derecha no tiene un espesor uniforme porque la cresta terminalis y sus músculos pectíneos constituyen una considerable proporción de la pared (Sanchez-Quintana *et al.* 1997). El espesor en el punto más elevado de la ranura varía entre 5 y 8 mm. El espesor disminuye en la medida que se acerca al vestíbulo. La parte más delgada es de 2 mm.

La aurícula izquierda es mucho más uniforme el mayor espesor está en la pared anterior y es de entre 4 y 5 mm, mientras la menor está en la parte posterior y es de cerca de 3 mm en promedio, no obstante, la aurícula izquierda es más gruesa que la derecha (Ho *et al.* 2002b). El interior de las aurículas se ven como cámaras musculosas. Una especie de contenedor perforado por las grandes venas dentro del componente venoso, los orificios de las válvulas tricúspide y mitral rodeadas de sus vestíbulos y de la unión atrio ventricular y en el feto la fosa oval y el septum.

La cresta terminalis hace un barrido en forma de C, originado desde el muro septal, pasando a la zona anterior del orificio de la vena cava superior, descendiendo posteriormente y de forma lateral y girando hacia la parte anterior para bordear el lado derecho de la vena cava inferior. Cerca de su origen la CT se une por un prominente haz, el haz sagital o “septum spurium” que se extiende antero lateralmente hacia la punta del apéndice.

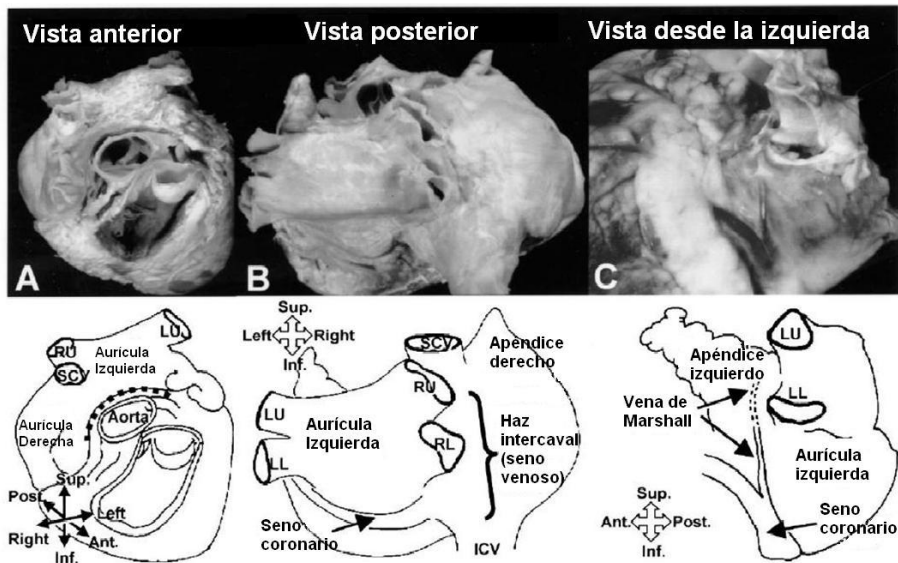


Figura 1.11: Aspectos anatómicos de la aurícula (Ho *et al.* 2002a)

En la Figura 1.11 se muestran corazones humanos normales con sus correspondientes diagramas. En (A) y (B) se muestran las relaciones espaciales de las aurículas. El seno pericárdico transversal (línea punteada) discurre entre la aorta y la pared anterior de la aurícula izquierda. La vena pulmonar superior derecha (RU) pasa detrás de la vena cava superior (SCV). En (C) se ve el apéndice izquierdo. ICV, vena cava inferior; venas pulmonares izquierdas Inferior LL, y superior LU, derechas inferior RL y superior RU.

En la Figura 1.12, se muestran dos fotografías de la aurícula humana en la que se observa el direccionamiento de las fibras del tejido. En la parte inferior se detalla la aurícula izquierda.

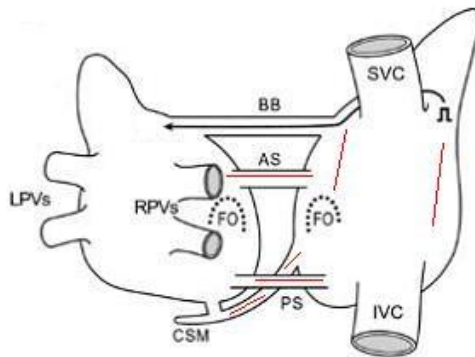


**Figura 1.12:** Fotografía de aurícula humana, con detalle de las fibras en el tejido. Arriba la vista de ambas aurículas, destaca el agujero de la vena cava superior. En la parte inferior la aurícula izquierda y las venas pulmonares. (Cortesía del Hospital General de Valencia).

## 1.8 Caminos de conducción en la aurícula

Los caminos de conducción del potencial de acción están definidos por las direcciones de las fibras y las comunicaciones interauriculares (Harrild *et al.* 2000, Ho *et al.* 1998) como se indican en la Figura 1.13. Entre dichos caminos se encuentran:

El haz de Bachmann (Ho *et al.* 1999, Lemery *et al.* 2003), el anillo de la fosa oval o anterior septum (Roithinger *et al.* 1999), la unión entre el seno coronario y el isthmus de la aurícula izquierda (Antz *et al.* 1998, Chauvin *et al.* 2000), la conexión septal postero-inferior, la comunicación a través de la región intercaval inferior entre la aurícula derecha y la izquierda Keith (Sakamoto *et al.* 2005).



**Figura 1.13:** Conexiones preferenciales para el paso del potencial de acción entre las aurículas (Sakamoto, S. *et al.* 2005) BB=Haz de Bachmann AS=Septum Anterior o anillo de la FO PS=Septum posterior CSM=Musculatura del seno coronario LPVs=Venas Pulmonares izquierda SVC=Vena cava superior IVC=Vena cava inferior FO=Fosa oval

En el caso del haz de Bachmann, este sigue una trayectoria muscular transversal (Lemery *et al.* 2003). Este haz tiene forma trapezoidal, la parte superior es más larga que la inferior. Tiene 4 mm de grosor, 9mm de altura y 3 y 10 mm en las longitudes del trapecio.

Aunque no es el único, es el principal camino de conducción entre las aurículas. Su morfología y relaciones anatómicas en corazones humanos, juegan un rol sustancial en la fibrilación auricular (Lemery *et al.* 2003).

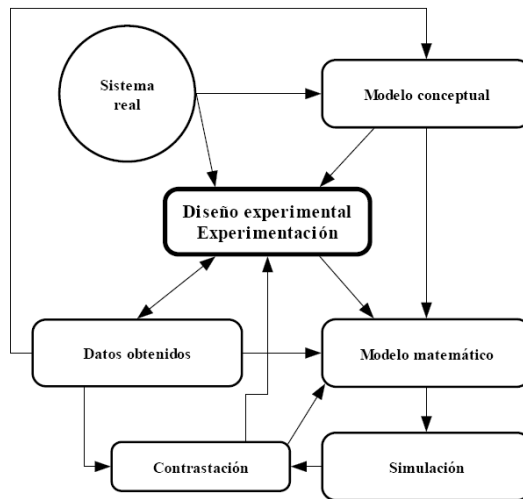
En cuanto al seno coronario está situado entre 0.5-1.3 cm de la válvula mitral (aurícula izquierda). El orificio del seno coronario es mayor en pacientes con taquicardia, en donde toma la forma de cono a diferencia del normal que es

tubular. Esta unión se ha sido considerada de impacto en los estudios de arritmias auriculares (Ott *et al.* 2007).

### 1.9 Modelización y simulación en el método experimental

La modelización y simulación por computador tiene una larga tradición en el modelado cardíaco y su utilización ha contribuido a obtener resultados importantes en electrofisiología cardíaca. Por ejemplo, un modelo detallado basado en las células ventriculares podría establecer un vínculo entre los cambios genéticos y los patrones típicos en el ECG, explicando la formación de arritmias malignas (ej. Síndrome de Long QT ) (Marban 2002). Sin embargo, cada modelo es por definición un cuadro simplificado de la realidad.

Especialmente al modelar sistemas biológicos, una simplificación es imprescindible, pues los procesos biofísicos verdaderos entran a nivel sub-celular, y una incorporación de todos estos detalles sería necesaria. Así, un tratamiento computacional completo sigue estando fuera del alcance debido a la enorme carga de cómputo, y también debido al hecho de que una descripción exacta de todos los procesos biofísicos no está tan simplemente disponible.



**Figura 1.14:** Inserción de la modelización y de la simulación en el método experimental.

Entre los diferentes tipos de modelos se encuentran en un extremo los modelos físicos, en el otro los modelos matemáticos y en una posición intermedia los analógicos. Las estructuras que componen los modelos físicos se asemejan, en diferentes escalas, a la realidad que se quiere imitar. En los modelos analógicos una o varias propiedades del sistema real se representan

mediante propiedades de objetos con comportamiento similar al real, como diagramas de flujo, gráficas, etc.

En los modelos matemáticos se realiza un máximo de abstracción y se utilizan símbolos que representan las entidades. En la práctica es frecuente combinar los diferentes tipos de modelos, especialmente en la simulación de sistemas complejos. En la Figura 1.14 se muestra el rol de la modelización y la simulación dentro del método experimental. El análisis conceptual y los métodos y resultados del diseño de la experimentación, permiten establecer modelos matemáticos complejos cuyos resultados se desvelan en la simulación. La validación de los resultados de la simulación siempre se contrastan con los resultados experimentales para verificar la calidad del modelo obtenido.

### ***1.10 Modelos anatómicos de aurícula humana***

La elaboración de modelos de tejido cardíaco requiere el uso de la simplificación con aproximaciones que mantengan un equilibrio entre computación fisiológica y precisión.

En el nivel celular, es actualmente inconcebible intentar realizar el seguimiento individual del movimiento de iones reales a través de la membrana celular y sub-celular en sus compartimentos y las interacciones con diversas proteínas, procurando al mismo tiempo modelar los miles de millones de células que interactúan en un pedazo de tejido. Luego, a nivel de tejido es actualmente computacionalmente imposible precisar un modelo completo, deformando, la geometría tridimensional de todas las células y tejido conectivo que se combinan para formar un pedazo de tejido cardíaco. En ambos casos, deben hacerse aproximaciones, que simplifiquen la fisiología en un sistema que es computacionalmente factible y, sin embargo, capaz de representar los fundamentos de la fisiología del sistema con suficiente detalle como para simular la función cardíaca en condiciones fisiológicas normales o sanas y en enfermedades o patologías.

En esta tesis además de proporcionar una descripción de la modelización y simulación, se ha desarrollado un marco para simulación electrofisiológica de la aurícula humana. Se describen las aproximaciones realizadas en el desarrollo de este tipo de modelos y se pone de manifiesto que los modelos informáticos son a la vez viables y capaces de reproducir las observaciones a las reacciones fisiológicas del músculo cardíaco frente a los múltiples y variados estímulos experimentales.

**Tabla 1: Modelos anatómicos de aurícula humana**

<b>Modelo anatómico de aurícula</b>			
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Origen</b>	<b>Tipo de Modelo</b>
<b>HUMANOS</b>			
Seemann Gunnar <i>et al</i> Inst. de Ing. Biomédica U. Karlsruhe Alemania	2006	Modelo extraído del trabajo de Sachse	Modelo 3D de mallas deformables
(Jacquemet <i>et al.</i> 2003)	2003	Simplificado derivado de MRI	Modelo 3D monocapa
(van Dam <i>et al.</i> 2003)	2003	Modelo simplificado tipo membrana	3D realista resuelto por el algoritmo de camino más corto entre los nodos
(Sachse <i>et al.</i> 2000)	2000	Modelo base proyecto mujer visible	Modelo por cryosection
(Harrild <i>et al.</i> 2000)	2000	Modelo base comprado y refinado	Modelo 3D FVM (Volúmenes finitos)
(Zemlin <i>et al.</i> 2001)	2001	Modelo base proyecto mujer visible	Modelo 3D membrana
<b>CONEJO (Nodo Sinoauricular)</b>			
U. de Leeds Reino Unido -Grupo de Boyett	2005	Cortes de un SAN de conejo de 200 micrómetros	Modelo 3D de 78 nodos y 16 elementos de 9 nodos c/u
(Garny <i>et al.</i> 2005) (Oxford)	2005	Basado en los estudios del grupo de Boyett	2d y 3D (por extrapolación)
<b>PERRO (Aurícula)</b>			
(Ridler <i>et al.</i> 2006)	2006	Datos de aurícula canina tomado por	Modelo 3D membrana

Modelo anatómico de aurícula			
Autor	Año	Origen	Tipo de Modelo
		tomografía	

En la Tabla 1, se muestra un resumen de diferentes modelos anatómicos desarrollados. Los modelos realizados hasta ahora, se han utilizado para obtener las velocidades de propagación de potencial de acción en la aurícula y utilizar anisotropía en algunos tejidos. Los modelos anatómicos se han obtenido utilizando diversas técnicas, desde cortes simples de tejido, aproximaciones dimensionales, imágenes de resonancia magnética e imágenes criogénicas. El modelo más reciente, el de Seemann (Seemann *et al.* 2006) consideró un modelo 3D que aunque consideró vóxeles cúbicos, se resolvió como un modelo de membrana. En cuanto al modelo de Jacquemet (Jacquemet *et al.* 2003), fue simplificado y tipo membrana. En el modelo de Harrild y Henriquez (Harrild *et al.* 2000), se trabajó un modelo 3D volumétrico que no consideró todas las uniones interauriculares.

Otros modelos son más simplificados como el de Hoper y Van Dam que no ofrecieron novedades relevantes. Modelos específicos como el del SAN de conejo presentado por Boyett (2005), se han tenido en cuenta para ser integrados en los modelos más recientes, sin embargo falta por validar la información así obtenida. La distribución y direccionamiento de las fibras del tejido se han simplificado en casi todos los casos, reduciéndose únicamente a señalar los haces principales y en algunos casos a considerar solo una dirección.

### 1.11 Modelo celular

En los últimos siete años, se ha mantenido un desarrollo evolutivo en la utilización de modelos geométricos de la aurícula y se ha probado la propagación de potencial de acción, estimulando ciertas regiones. La mayoría de los modelos utilizados se basan en estudios previos de propagación sobre geometrías simplificadas en dos dimensiones.

La modelización del potencial de acción se realiza mediante sistemas de ecuaciones diferenciales que describen las corrientes iónicas y los fenómenos electrofisiológicos asociados. Para que estos modelos reflejen la realidad se han usado herramientas experimentales como el *voltage clamp* (Cole *et al.* 1991) y el *patch clamp* (Hamill *et al.* 1981), recientemente las técnicas basadas en el sistema de la cartografía electro anatómica no fluoroscópica o sistema



CARTO<sup>4</sup> que combina información electrofisiológica y espacial ha permitido la visualización de la activación auricular en una reconstrucción anatómica tridimensional (Gonzalez-Torrecilla *et al.* 2004).

El modelado electrofisiológico es realizado generalmente partiendo de un acercamiento desde las bases más profundas. Así el procedimiento inicia con un modelo a *nivel molecular*, donde se modela la cinética de bloqueo de canales, corrientes iónicas, bombas e intercambiadores iónicos se integran en un modelo de membrana (*nivel de membrana*). La contribución de cada corriente iónica se resume y este efecto sobre la concentración iónica se toma en cuenta (*nivel celular*). Luego, las células se acoplan formando una simple fibra (*nivel de tejido*). La estructura del tejido se construye para reproducir la anatomía cardíaca (*nivel de órgano*). Finalmente se realizan experimentos de simulación en el modelo como la propagación eléctrica (*Nivel experimental*).

El primer modelo matemático para describir el potencial de acción, fue desarrollado por Hodgkin, Huxley (Hodgkin *et al.* 1952b) aplicable a fibras nerviosas. En sus estudios posteriores, demostraron la generación y propagación del potencial de acción por un axón al que se le reemplazó el axoplasma por una solución salina con sodio y potasio, en ausencia de ATP. En esas condiciones un millón de potenciales de acción pueden generarse; la señal eléctrica sólo requiere de la integridad de la membrana y de la presencia de estos iones (Baker *et al.* 1961). Como resultado de este trabajo Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley recibieron el premio nobel de 1963 en fisiología. El modelo consta de tres ecuaciones diferenciales lineales de primer orden que modelizan el comportamiento de los canales iónicos de sodio y potasio, cuyos coeficientes son función del potencial de acción de membrana, además de una cuarta ecuación diferencial que modeliza el comportamiento eléctrico de la membrana.

Con su modelo, Hodgkin y Huxley allanaron el camino hacia modelos realísticos de membrana celular. La reformulación de sus resultados analíticos por FitzHugh (FitzHugh 1961) llevó a simplificar el modelo reduciéndolo a dos variables, modelo de FitzHugh-Nagumo ampliamente usado en modelización cardíaca (Fenton *et al.* 1998, Winfree 1991). El desarrollo de los modelos de membrana siguieron la experimentación posterior con *voltage clamp*<sup>5</sup> en células

---

<sup>4</sup> La cartografía electroanatómica con el sistema CARTO permite la adquisición simultánea, punto a punto, de mapas de activación, de propagación y de voltaje endocárdicos en los distintos sustratos arrítmicos, con una construcción cavitaria tridimensional completa. La información electrofisiológica relevante, que identifica áreas de precocidad (mediante mapas de activación), curso de circuitos reentrantes (mapas de propagación) o áreas de cicatriz endocárdica que delimitan istmos tisulares (mapas de voltaje), se nos presenta en un soporte de imagen que facilita la integración anatómica y funcional, sobre todo en cartografías complejas. Su uso se hace prácticamente imprescindible en técnicas como la ablación circunferencial de venas pulmonares, que, de hecho, se define con el sistema CARTO.

<sup>5</sup> El concepto de *Voltage-clamp* se debe a Kenneth Cole en la década de 1940. Cole descubrió que era posible el uso de dos electrodos y un circuito para mantener el potencial de membrana de la célula a un nivel fijado por el experimentador.

miocárdicas y fibras de purkinje, se demostró que los mecanismos iónicos asociados a este tipo de células eran más complejos que los de las neuronas, interviniendo corrientes adicionales (McAllister *et al.* 1975), seguido del modelo de células miocárdicas de mamíferos y su reformulación por Luo y Rudy (Luo *et al.* 1991), otros modelos iónicos fueron desarrollados por DiFrancesco (DiFrancesco *et al.* 1985) quienes tomaron en cuenta bombas iónicas, flujo iónico y cambios de concentración, características que fueron luego tenidas en cuenta por Luo y Rudy, en una versión revisada de su modelo (Luo *et al.* 1994a, Luo *et al.* 1994b). Mientras la mayoría de los esfuerzos se dedicaron a células ventriculares, solo algunos modelos se han desarrollado para células auriculares. Las primeras células modeladas corresponden a las que definen la actividad del marcapasos natural del corazón (Demir *et al.* 1994). El modelo para miocitos auriculares publicado (Nygren *et al.* 1998) y reformulado por Courtemanche *et al.* (1999). Estos dos modelos son considerablemente complejos, incorporan bombas iónicas, flujos iónicos y cambios de concentraciones. El formalismo matemático está inspirado en los trabajos de Henriquez *et al.* (1996) y Virag *et al.* (1998).

### 1.12 Modelo del tejido

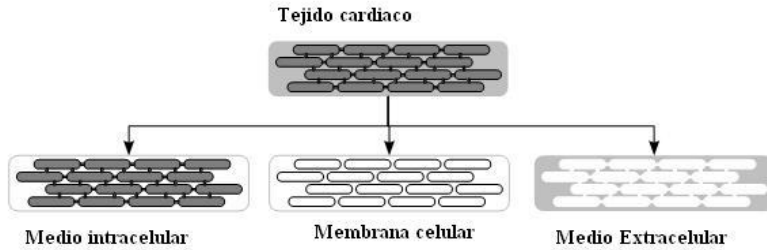
El primer paso del modelo celular hacia el modelo electrofisiológico del tejido es la derivación de las ecuaciones que describen la propagación del impulso eléctrico sobre una fibra del músculo cardíaco. Así es necesario llegar a un proceso de homogenización espacial de difusión a través de los *gap junctions.*, que lleva a los modelos de propagación continua bidominio y monodominio.

Como se dijo anteriormente, un *gap junction* es un canal que provee un acoplamiento célula a célula a través de caminos directos intercelulares.

Estudios experimentales (Kwak *et al.* 1995, Veenstra *et al.* 1986) y modelos teóricos (Baigent *et al.* 1997) han demostrado que las relaciones corriente-voltaje, instantáneo y en estado estacionario del *gap junction* coinciden y son lineales y proporciona la diferencia de voltaje entre las células vecinas de no más de 10-20 mV. Por lo anterior, un canal de *gap junction* es razonablemente modelado a través de una resistencia.

Desde el punto de vista eléctrico, un tejido cardíaco es un conjunto de células interconectadas con las vecinas a través de *gap junctions*. Las corrientes iónicas fluyen por ese camino de célula a célula o a través de los canales de membrana entre el espacio intracelular y el espacio extracelular o intersticial. Los modelos toman en cuenta la naturaleza de la propagación eléctrica y requieren

información sobre la micro estructura del tejido (geometría celular, estructura de la fibra, distribución de *gap junctions*). Ella está restringida a filamentos lineales de células (Henriquez *et al.* 2001, Wagner *et al.* 1999). Los medios excitables son generalmente modelados por modelos continuos, resultado de una homogenización espacial (Holden *et al.* 1997).



**Figura 1.15:** Descomposición en tres dominios subyacentes a la homogenización espacial

El medio intracelular, la membrana celular y el medio extracelular son extraídos virtualmente del tejido cardíaco excitable y se homogenizan por un promedio mesoscópico, de modo que los tres dominios (membrana celular, medio intracelular y medio extracelular), ocupan el mismo espacio físico continuo denominado  $\Omega_{\text{activo}}$ . El potencial intracelular  $\Phi_i$ , el estado  $s$  y el potencial extracelular  $\Phi_e$  de las células, vienen a ser ahora los campos  $\Phi_e(x)$ ,  $s(x)$  y  $\Phi_i(x)$  definidos sobre  $\Omega_{\text{activo}}$ . La carga de difusión en el medio intra y extracelular se describe en el medio continuo a través de unos tensores de conductividad de campos  $\sigma_i(x)$  y  $\sigma_e(x)$ , los cuales resumen toda la información sobre la micro estructura y distribución de los *gap junctions* sobre la membrana celular, incluyendo las propiedades anisotrópicas del tejido.

### 1.13 Modelado computacional

El desarrollo de representación de órganos anatómicamente realista implica la inclusión de la geometría y propiedades del tejido como primer paso esencial en la construcción de un modelo integrado de toda la función del órgano. Para lograr la simulación de las arritmias auriculares, es necesario resolver el sistema de ecuaciones de reacción-difusión que corresponden a la electrofisiología.

Durante la última década, ha habido un cambio de paradigma pasando del simple modelo experimental al modelado computacional basado en el análisis de la propagación en el corazón. El gran esfuerzo necesario para llevar a cabo experimentos en condiciones controladas, los límites de los dispositivos de

registro, tales como el tamaño / densidad / impedancia de los electrodos, las dificultades de hacer registros experimentales sin alterar los procesos fisiológicos que se están examinando y la imposibilidad de modificar experimentalmente sólo uno de los componentes de la enorme gama de variables presentes en un trozo de tejido, han contribuido a este cambio.

Como los ordenadores han crecido en capacidad y velocidad, es ahora posible obtener soluciones tridimensionales a las ecuaciones que rigen la propagación eléctrica en toda la geometría del corazón. Los resultados que se logran con estos modelos son el sueño de un experimentador. Cualquier variable en el modelo puede ser obtenida en cualquier punto de la solución del dominio en cualquier momento. Además, cualquier parámetro de entrada al modelo puede ser ajustado, y el efecto sobre la solución puede ser analizado. Sin embargo la interpretación de los resultados del modelo siempre debe hacerse con cautela, ya que los modelos son inevitablemente una burda simplificación de la enorme complejidad de los sistemas biológicos. Actualmente los investigadores consideran que los resultados experimentales se utilizan para sugerir marcos de trabajo adecuados para los modelos matemáticos, así como los valores de los parámetros adecuados de entrada a estos modelos. A su vez, los modelos proporcionan información a los trabajos experimentales, que permiten a los experimentadores dirigir sus investigaciones hacia aspectos de importancia crítica y llevar a cabo la verificación de modelo de trabajo basado en las predicciones.

La base teórica para la interpretación de experimentos de la cartografía cardíaca descansa actualmente sobre el modelo bidominio. Durante fines del decenio de 1970 y principios del decenio de 1980 Spach *et al.* sentaron las bases para el modelo bidominio de propagación eléctrica, mediante la investigación de las relaciones entre potenciales transmembrana y extracelulares (Spach *et al.* 1979).

El modelo de propagación bidominio aproxima la interrelación del tejido cardíaco como dos espacios, el espacio intra y extra celular. El concepto fue propuesto por primera vez por Schmitt (Schmitt 1969), y la formulación matemática del modelo bidominio comenzó a finales de los años 1970's y principios de los 80 (Geselowitz *et al.* 1983, Plonsey *et al.* 1987, Plonsey *et al.* 2000, Spach *et al.* 1979, Tung 1978). Mucho trabajo inicial se centró en soluciones matemáticas exactas a las ecuaciones de manera simplificada en el dominio (a menudo cilíndrico). El modelo bidominio ha sido bien validado en una serie de estudios experimentales (Henriquez 1993). El estado del arte actual nos muestra soluciones de gran escala de las ecuaciones bidominio en geometrías anatómicamente realistas, utilizando técnicas numéricas tales como elementos finitos y diferencias finitas, (Sands 1996). En esta tesis hemos utilizado el método de los elementos finitos, uno de los más comúnmente utilizados para representar numéricamente campos espacialmente distribuidos.

Tradicionalmente, los modelos de elementos finitos utiliza interpolación de bajo orden de Lagrange y, con muy pocas excepciones, sólo un tipo de sistema de interpolación en la solución de dominio. Es una formulación integral del problema donde se aproxima la solución usando una combinación lineal de funciones de prueba que son generalmente polinomios y la aproximación temporal es hecha por diferencias finitas (Colli *et al.* 2004, Colli *et al.* 2005). Este método se destaca por su robustez y por poder tratar cualquier tipo de geometría. Para una detallada introducción al método de elementos finitos los lectores se pueden referir a (Zienkiewicz *et al.* 2002).

La resolución numérica de las ecuaciones bidominio no es una tarea sencilla en el caso general, ya que requiere el cálculo simultáneo de dos posibles campos el extracelular y el potencial de membrana. Es posible, afortunadamente, de manera eficiente simplificar el formalismo y limitar el cálculo bidominio al dominio intracelular solamente (Henriquez *et al.* 1996). En esta aproximación monodominio, la conductividad extracelular se considera mucho mayor que la intracelular, de tal manera que el dominio extracelular puede ser asumido como isopotencial o, en otras palabras,  $\phi_e = 0$  en todas partes.

Los modelos bidominio y monodominio describen la difusión de iones en los espacios extracelular e intracelular y deja un acceso en el nivel celular del modelo para describir el flujo de iones a través de la membrana celular. Se trata entonces de "insertar" los modelos que describen la cinética de la membrana de los cardiomiocitos. Tales "modelos de corriente iónica" se dividen en dos grandes categorías: modelos biofísicos y modelos simplificados. Los modelos biofísicos intentan describir todos los comportamientos de un miocito. Tienen a ser grandes y complejos y requieren muchos recursos computacionales en su solución. Los modelos simplificados buscan reproducir las características principales de los modelos más complejos, como la activación o la recuperación, con un mínimo de parámetros. Estos modelos son pequeños y rápidos de resolver, pero no se derivan directamente de la observación fisiológica.



## **Resumen**

La importancia de los modelos para profundizar en el conocimiento de las arritmias auriculares, nos permite acercarnos al comportamiento más realista de la fenomenología que gobierna el tejido auricular, en particular el comportamiento eléctrico de la propagación del potencial de acción. Las estructuras anatómicas complejas que conforman el tejido auricular, constituyen un factor muy importante para determinan ese comportamiento. Con la incorporación de estos detalles anatómicos es posible considerar y caracterizar regiones muy específicas, combinar las variables que alteran o modifican los resultados. Buscar predecir los comportamientos en diferentes situaciones de espacio y tiempo y combinar posibles soluciones que cada vez, nos lleve a desarrollar modelos más perfectos, en la búsqueda de comprender la realidad y el camino del conocimiento.

La aurícula humana encierra una buena cantidad de incógnitas por resolver. La naturaleza ha dotado a este órgano de funciones extraordinarias que marcan la esperanza y la calidad de vida de las personas. El alto grado de complejidad de su anatomía, abre un amplio panorama a la investigación de su comportamiento y crea la curiosidad de comprender los detalles de las implicaciones que puede tener estos aspectos frente a su mal funcionamiento. Los modelos hasta ahora desarrollados, se han basado en simplificaciones y apenas se asiste a modelizaciones realistas. Recientemente se ha involucrado la heterogeneidad en la propagación y se han encontrado nuevas opciones de propagación de potencial interauricular. Dado que las arritmias cardíacas más peligrosas son las debidas a ondas reentrantes (ondas espirales) de actividad eléctrica. El modelado matemático de la actividad eléctrica del corazón es una herramienta útil para explicar y dilucidar mecanismos de la dinámica del corazón, siendo capaz de reproducir tanto condiciones sanas como patológicas del mismo.

El estudio de arritmias cardíacas es una disciplina complicada que involucra:

- Fisiología y Anatomía: aspectos clínicos y experimentales
- Biología: dinámica celular y funciones del tejido
- Física: actividad eléctrica y mecánica, caos, sistemas complejos
- Matemáticas: métodos para la resolución de EDPs en geometrías irregulares
- Computación: implementación métodos usando ordenadores normales y supercomputadores.

En busca de disminuir el coste computacional, los modelos monodominio garantizan una aproximación muy razonable en el cálculo de la propagación del potencial de acción auricular y es el método utilizado en todo este trabajo.





# **CAPÍTULO II**

**Justificación y objetivos**



## **2 Justificación y objetivos**

En el capítulo 1 se han expuesto los fundamentos científicos que se han planteados en los últimos años sobre los modelos anatómicos auriculares y su utilización en el estudio de la génesis de las arritmias auriculares que han motivado abordar este estudio y desarrollar esta tesis doctoral.

Con la combinación de la modelización matemática y anatómica virtual, unida a la simulación por ordenador es posible analizar y comprender con mayor detalle el origen de las reentradas que dan lugar a las arritmias de origen eléctrico, ya que la complejidad inherente a este fenómeno hace muy difícil su estudio utilizando solamente la vía experimental. El modelado computacional del corazón ha demostrado ser una potente herramienta para dilucidar, explicar y predecir mecanismos de generación de arritmias en tejido cardíaco.

Siendo la fibrilación auricular la más común de las arritmias cardíacas sostenidas, y la que contribuye en gran medida a la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, muchos aspectos del comportamiento y desarrollo de la fibrilación auricular sigue siendo controvertido.

Diversos mecanismos, incluida una rápida actividad focal ectópica, un solo circuito de reentrada, o circuitos de múltiples reentradas, pueden causar fibrilación auricular. Los mecanismos de reentrada necesitan un sustrato adecuado en el que el disparo de un foco ectópico sea suficiente para iniciar la reentrada. Por lo anterior se hace necesario determinar las regiones anatómicas en las cuales estos focos se muestran más vulnerables a las reentradas y de esa manera identificar tanto las regiones anatómicas más críticas que bajo condiciones patológicas facilitan la fibrilación auricular, como la morfología de las reentradas encontradas.

Por otra parte el remodelado estructural, entendido aquí como una dilatación aguda de la aurícula izquierda, puede ser causa o consecuencia de la fibrilación auricular. La información experimental sobre el efecto de la dilatación en la electrofisiología auricular es divergente. Se ha demostrado que los efectos electrofisiológicos de la propagación del frente de activación del tejido en situaciones de dilatación difieren en las diferentes regiones auriculares.

En la aurícula dilatada el sustrato de la fibrilación auricular se caracteriza por desórdenes en la conducción local debido a la disociación eléctrica de los haces musculares, tal disociación puede ocurrir dentro de la red de fibras del sub-epicardio y el endocardio, pero además entre las diferentes capas de la pared auricular. Los estudios hasta ahora desarrollados han planteado análisis de

fibrilación auricular a través de mapas bidimensionales que aun no se corresponde con la realidad tridimensional.

La relación entre la dilatación auricular y el remodelado de *gap junctions* se ha estado estudiando recientemente a nivel experimental y apunta a que se presenta una reducción de conectividad de los *gap junctions* y la velocidad de conducción en la aurícula con dilatación aguda y por tanto podría favorecer la presencia de arritmias auriculares.

Por lo antes expuesto, en esta tesis se plantea como objetivo general:

- Determinar el efecto de la dilatación auricular en la vulnerabilidad a reentradas a través de la simulación en modelos 3D de aurícula humana.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- Desarrollar un modelo 3D anatómicamente realista de aurícula humana que incorpore todos los componentes anatómicos y que reproduzca adecuadamente la electrofisiología auricular.
- Desarrollar un modelo 3D anatómicamente realista de aurícula humana dilatada dentro de los parámetros dimensionales aceptados en la clínica médica.
- Incorporar la anisotropía del tejido, definiendo el direccionamiento de fibras del tejido en cada región componente de los modelos anatómicos.
- Incorporar al modelo dilatado un remodelado de *gap junctions*.
- Determinar la vulnerabilidad a reentradas a través de análisis de actividad focal en cada uno de los modelos.

# **CAPÍTULO III**

**Métodos**



### 3 Métodos

Todo proceso biológico puede, en principio, ser descrito en términos matemáticos. La actividad eléctrica cardíaca, ya sea en el nivel celular o multicelular, no es una excepción. El primer modelo de corazón de este tipo se publicó en 1928 (Van der Pol *et al.* 1928). Sin embargo el primer modelo mecánico, apareció 34 años después (Noble 1962). El modelo de Noble fue el primero en describir matemáticamente el potencial de acción celular cardíaco y los potenciales del marcapasos. Se basó en las fórmulas Hodgkin-Huxley (HH) (Hodgkin *et al.* 1952a), que todavía están en uso en la modelización cardíaca hoy en día. Sin embargo, ha crecido en complejidad, como lo demuestran los recientes modelos de células de Lovell *et al.* (2004) o (ten Tusscher *et al.* 2004).

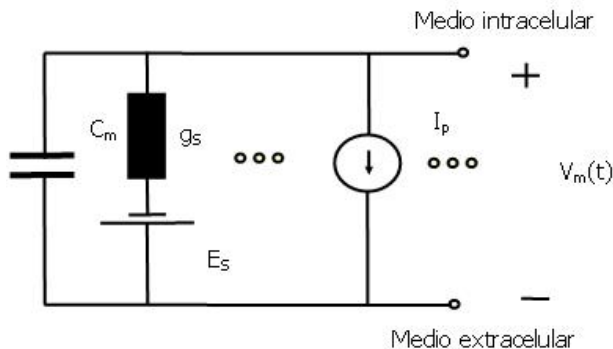
Los modelos multicelulares tienen una historia mucho más reciente, debido principalmente a su importante requerimiento computacional<sup>6</sup>. No fue hasta principios del decenio de 1990 que esos modelos pudieron ser realizados como por ejemplo el de Winslow (Winslow *et al.* 1993). En términos matemáticos, se basa en la teoría de cable, que está en el origen de las ecuaciones bidominio (Tung 1978). Esas ecuaciones pueden simplificarse a una ecuación conocida como la ecuación monodominio, en el que el cálculo computacional es mucho menos intenso, pero no siempre adecuado. Existen diversas técnicas numéricas para ambos modelos de multicelulares y celulares. Las consideraciones para la elección de una técnica sobre otra, incluyen: la facilidad de implementar la aplicación, velocidad de cálculo y disponibilidad de memoria computacional y espacio de almacenamiento de resultados.

---

<sup>6</sup> La primera supercomputadora fue el CDC 6600, en 1965, pero puede "sólo" realizar alrededor de 10 millones de operaciones de punto flotante por segundo. En comparación, la supercomputadora más rápida de principios del decenio de 1990 era aproximadamente 23 mil veces más rápida, y hoy la supercomputadora más rápida, un procesador NEC 5.120, supercomputadora en el Centro Simulador de la Tierra en el Japón, es 3.5 millones de veces más rápida, actualmente se desarrolla la IBM-Blue Gene L con 130,000 microprocesadores, capaz de superar en diez veces el computador japonés.

### 3.1 Modelos iónicos de membrana celular

Los modelos iónicos de membrana celular, describen el principal comportamiento de los canales iónicos y permiten observar su evolución estadística a través del tiempo. Como se ha explicado anteriormente, el potencial de membrana y, en última instancia los potenciales de acción, son generados por el movimiento de iones a través de la membrana celular. El movimiento de partículas cargadas desde el medio extracelular al intracelular (o viceversa) tiene lugar a través de canales iónicos o a través de mecanismos especiales de transporte iónico denominados bombas e intercambiadores. Un canal iónico es básicamente una proteína incrustada en la membrana celular que tiene un pequeño “agujero” en el centro. La abertura y el cierre del canal están controlados por las llamadas “compuertas”, las cuales a su vez dependen de diferentes factores como el potencial de membrana, el tiempo, pH, concentraciones de ciertos iones o la presencia de moléculas de fármacos. Cuando el canal está abierto, iones como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , o  $\text{Ca}^{2+}$ , pueden atravesar la membrana movidos por dos fuerzas: difusión (debida a que éstos iones presentan diferentes concentraciones en ambas caras de la membrana) y campo eléctrico (ya que son partículas cargadas). El resto de mecanismos de transporte son proteínas, también incrustadas en la membrana, con sitios de unión en ambas caras de la misma. Por ejemplo, la bomba  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , presente en todas las células excitables, tiene tres sitios de unión para el ión  $\text{Na}^+$  en parte intracelular de la proteína y dos sitios de unión para el ión  $\text{K}^+$  en la parte extracelular. Cuando todos los iones se han unido a sus respectivos sitios, la proteína cambia de configuración y transporta los iones a través de la membrana celular.



**Figura 3.1: Modelo eléctrico de la membrana celular**

El medio extracelular y el medio intracelular que constituye el citoplasma son conductores eléctricos, ya que ellos son básicamente iones disueltos en agua. La membrana celular que separa ambos medios es una bicapa lipídica y un



buen aislante eléctrico. Así, el sistema formado por la membrana y los dos medios que separa puede ser eléctricamente equivalente a un condensador con una capacidad aproximada  $C_m=1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ .

Los canales iónicos y los mecanismos de transporte descritos anteriormente actúan como caminos de fugas de este condensador. Por lo tanto, un modelo eléctrico de la membrana debería incluir líneas de circuito que representen canales, bombas e intercambiadores en paralelo con la capacidad de membrana. Los canales iónicos pueden ser representados como un potencial constante  $E_S$  en serie con una conductancia del canal  $g_S$ . De acuerdo con la teoría de Nernst, el potencial constante  $E_S$  representa el potencial de inversión del canal (potencial que deberíamos aplicar al circuito para obtener una corriente neta cero a través del mismo). Las bombas y los intercambiadores son representados como fuentes de corriente ( $I_p$ ).

El modelo eléctrico de membrana celular incluye tres componentes conectados en paralelo como se muestra en la Figura 3.1.

De acuerdo con el formalismo HH, el canal iónico puede estar en dos estados diferentes: abierto o cerrado. Así, la corriente total  $I_S$  a través de un tipo de canal específico (S) puede ser descrita como:

$$I_S = f_S I_{S,max} \tag{1}$$

En la ecuación (1),  $f_S$  es la fracción de canales S en estado abierto y  $I_{S,max}$  es la corriente que existiría si todos los canales tipo S estuvieran abiertos.

De acuerdo con el formalismo HH, el estado de un canal iónico es controlado por cierto número (N) de sub-unidades que se comportan como “compuertas”. Un canal estará en estado abierto si todas las compuertas del canal están abiertas. Se supone que el comportamiento de las compuertas es independiente. Así, la probabilidad de que un canal tipo S esté abierto (igual a la fracción de canales S abiertos en la membrana celular si el número de canales es grande) responderá a:

$$f_S = x_1 x_2 \dots x_N \tag{2}$$

siendo  $x_k$  la probabilidad de que la compuerta  $k$  esté abierta.

La transición de la variable de bloqueo  $y$  entre el estado cerrado ( $y=0$ ) y abierto ( $y=1$ ) puede ser escrita<sup>7</sup>:

---

<sup>7</sup> El comportamiento de un canal iónico puede ser modelado con funciones que describen la transición entre sus estados. En el caso más simple existen dos estados, abierto y cerrado. Asignado a estos estados hay una probabilidad de apertura O y una probabilidad de cierre C, siendo la transición entre estados estocástica.

$$\text{abierto} \xrightleftharpoons[\beta_y]{\alpha_y} \text{cerrado} \quad (3)$$

En donde  $\alpha_y$  y  $\beta_y$  en  $\text{ms}^{-1}$  corresponde respectivamente a las probabilidades de apertura y cierre del canal iónico. Por la ley de acción de masas la velocidad de cambio del estado abierto al cerrado es proporcional a la concentración de canales en estado abierto, similarmente la tasa de cambio de canales cerrado a abierto es proporcional a la concentración de canales cerrados. Hodgkin y Huxley supusieron que la transición entre el estado abierto y cerrado de una compuerta responde a una cinética de primer orden.

$$\frac{d\alpha_y}{dt} = \alpha(V_m)\beta_y - \beta(V_m)\alpha_y \quad (4)$$

Dividiendo la ecuación (4) por la densidad total  $\alpha_y + \beta_y$  se obtiene:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(1 - y) - \beta_y y, \quad (5)$$

donde  $y = \alpha_y / (\alpha_y + \beta_y)$ . La ecuación (5) corresponde a una ecuación diferencial de primer orden, la cual define la evolución temporal de la compuerta  $y$ .

Dado que  $\alpha_y$  y  $\beta_y$  dependen de  $V_m$ , no es posible usar una solución general de la ecuación (5). La ecuación (5) puede ser escrita como:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty(V_m) - y}{\tau_y(V_m)}, \quad (6)$$

en donde  $y_\infty = \alpha / (\alpha + \beta)$  y  $\tau_y = 1 / (\alpha + \beta)$ .

Bajo condiciones de estado constantes ( $V_m$  constante) la solución de (5) es:

$$y(t) = y_\infty + (y_0 - y_\infty)e^{\frac{-t}{\tau_y}}, \quad (7)$$

en donde  $y_0$  es el valor inicial de  $y$ , e  $y_\infty$  es el estado estable.

Estas funciones son estimadas ajustando los datos experimentales obtenidos con técnicas de *voltage-clamp* a ecuaciones de Boltzmann.

En algunos casos, la fracción de canales abiertos está también controlada por mecanismos no lineales, dependientes del potencial de membrana e independientes del tiempo. Así, la ecuación (2) podría generalizarse de la siguiente forma:

$$f_S = X(V_m)x_1(V_m, t)x_2(V_m, t)\dots x_N(V_m, t). \quad (8)$$

En esta ecuación  $X(V_m)$  representa estos mecanismos no lineales.

La máxima corriente que puede pasar a través de un canal  $S$  se calcula generalmente siguiendo la ley de Ohm:

$$I_{S,max} = g_{S,max}(V_m - E_S), \quad (9)$$

donde  $g_{S,max}$  es la máxima conductancia específica y  $E_S$  el potencial de inversión del canal.

Para un canal específico de un ión  $S$ , el potencial de Nernst de dicho ión  $E_S$  responde a:

$$E_S = E_{ion} = \frac{RT}{z_{ion}F} \ln \left( \frac{[ion]_e}{[ion]_i} \right). \quad (10)$$

En la ecuación (10),  $R$  es la constante universal de gases,  $T$  la temperatura absoluta,  $z_{ion}$  la valencia del ión  $S$ ,  $F$  la constante de Faraday, y  $[ion]_e$ ,  $[ion]_i$  las concentraciones iónicas en el medio extracelular e intracelular respectivamente.

Ciertos iones responden mejor a una ecuación tipo Goldman-Hodgkin-Katz (GHK):

$$I_{S,max} = P_S z_{ion}^2 \frac{F^2 V_m [ion]_i \exp\left(\frac{z_{ion} F V_m}{RT}\right) - [ion]_e}{RT \exp\left(\frac{z_{ion} F V_m}{RT}\right) - 1}, \quad (11)$$

donde  $P_S$  es la permeabilidad del canal.

La permeabilidad de la membrana al ion  $S$  se puede expresar como:

$$P_S = \frac{D_S \beta_S}{h}, \quad (12)$$

donde  $h$  es el espesor de la membrana,  $D_S$  es el coeficiente de difusión y  $\beta_S$  es el coeficiente de partición de agua de la membrana. Tanto  $D_S$  como  $\beta_S$  son dependientes del tipo de ión y del tipo de membrana.

La corriente total a través de la membrana celular ( $I_m$ ) puede expresarse como la suma de todas las corrientes iónicas más la corriente que pasa a través de la capacidad de membrana, menos una corriente de estímulo  $I_{stim}$  (ver la figura 3.1):

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_S I_S + \sum_p I_p - I_{stim} \quad (13)$$

En (13),  $I_m$  sería cero en una célula eléctricamente aislada, igual a la corriente de estimulación si la célula es estimulada eléctricamente, o igual a la corriente neta que recibiría una célula desde las células vecinas en un tejido.

Estas ecuaciones constituyen un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales que son utilizadas para simular el potencial de acción y las corrientes iónicas de la membrana celular. Al acoplar las ecuaciones utilizando una descripción matemática de las características eléctricas del un tejido auricular propuestas por Nygren (Nygren *et al.* 1998), el sistema resultante se utiliza para simular la propagación del potencial de acción en todo el dominio de la aurícula.

### 3.2 El modelo celular de Nygren

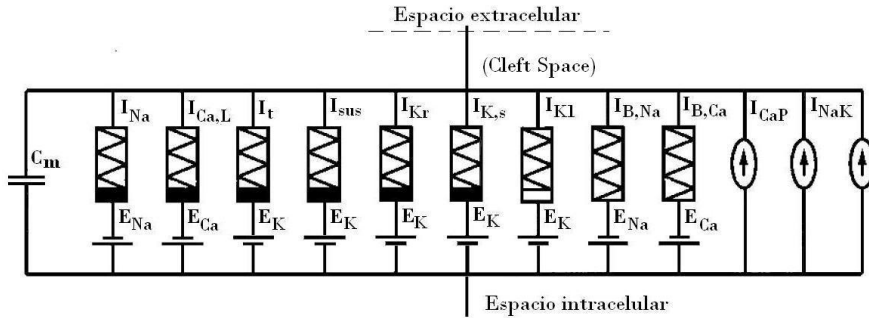
El modelo celular de Nygren (Nygren *et al.* 1998), está basado en el registro de potenciales promedios de *voltage-clamp* tomados en miocitos aislados. Se basó en un circuito equivalente al de Hodgkin-Huxley para el sarcolema, acoplado a un modelo de compartimiento fluido llamado *Cleft Space*, el cual corresponde a una clara y fina capa que rodea la célula en la cual la acumulación o agotamiento de iones puede ocurrir, representando los cambios tanto en las concentraciones iónicas en el citoplasma, como en el retículo sarcoplásmico.



**Figura 3.2: Modelo de flujo compartido, en el modelo de Nygren. Incluyendo el espacio intracelular, Cleft y el espacio extracelular**

Como puede observarse en la Figura 3.2, los iones pueden ser intercambiados entre el *Cleft Space* y el espacio extracelular (en el cual todas las concentraciones se suponen constantes), solamente a través de la difusión como resultado de un gradiente de concentración. Con la formulación se puede reconstruir los datos del potencial de acción que son representativos en la mayoría de las células de aurícula humana, dando la base biofísica de las corrientes iónicas.

En la Figura 3.3, se muestra la representación esquemática del modelo matemático de aurícula humana propuesto por Nygren.



**Figura 3.3:** Modelo del sarcolema (membrana citoplasmática) en el modelo de Nygren.

El modelo incluye cada una de las corrientes  $I_{Na}$ ,  $I_{Ca,L}$ ,  $I_t$ ,  $I_{sus}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ , y  $I_K$ , las bombas  $Ca^{2+}$  and  $Na^+-K^+$  y el intercambiador  $Na^+-Ca^+$  que se saben, contribuyen al potencial de acción en miocitos de la aurícula humana. Las expresiones matemáticas fueron obtenidas sobre la base de registros de *voltage-clamp*. En la Figura 1.1 se muestra la forma del potencial de acción auricular y las corrientes de polarización y despolarización auricular. El modelo completo de Nygren (Nygren *et al.* 1998) puede consultarse en el apéndice de esta tesis.

### 3.1 Modelo de acoplamiento celular

La excitación de la membrana celular como se explicó previamente, puede ser transmitida de una célula a otra. Para efectos del modelado, el miocardio se considera como un medio continuo (Henriquez *et al.* 1996). Aunque esto no corresponde claramente a la naturaleza discreta de las células y a su estructura fibrosa, estas simplificaciones son necesarias para minimizar el coste computacional de los modelos de acoplamiento celular. El flujo de corrientes intracelular y extracelular puede escribirse usando las leyes de conservación de la carga, dada su naturaleza pasiva y no selectiva, pueden modelarse como un flujo continuo puramente resistivo (Henriquez *et al.* 1996, Holden *et al.* 1997)

3.1.1 Teoría del cable

Puesto que un miocito puede conducir interiormente a través del mioplasma y dado que la membrana celular que lo rodea es un aislante, puede utilizarse la teoría del cable para modelar su comportamiento eléctrico (Weidmann 1970). Una fibra muscular tiene un conductor interior que consiste en el mioplasma y está rodeado por un aislamiento de la membrana celular. El mioplasma tiene una propiedad de material  $D$  que describe su conductividad en el espacio tridimensional en mS/cm. En la Figura 3.4 muestra un segmento de cable y los flujos de corrientes.

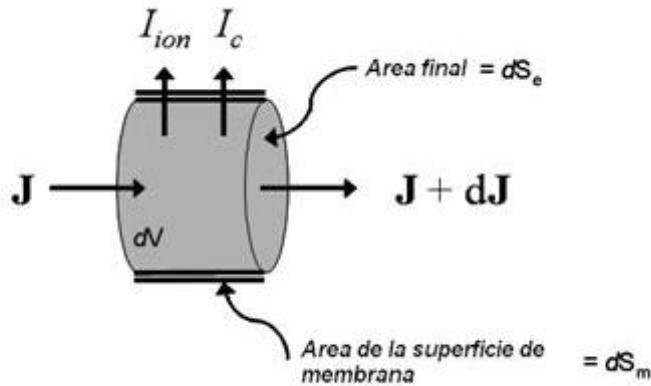


Figura 3.4: Corriente en una sección de cable. Las corrientes entrantes son positivas y las salientes negativas

El vector de campo eléctrico (mV/cm),  $E$  se define como la caída de potencial mantenida espacialmente en un material:

$$E = -\nabla\Phi_i \tag{14}$$

en donde:

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x_1} \vec{i} + \frac{\partial}{\partial x_2} \vec{j} + \frac{\partial}{\partial x_3} \vec{k} \tag{15}$$

y  $\Phi_i$  es una función escalar para el potencial dentro del cable (o el potencial intracelular, de ahí el subíndice  $i$ ). Por la ley de Ohm, el vector de flujo  $J$  ( $\mu A/cm^2$ ), el cual representa la densidad de corriente dentro del cable, es proporcional al vector del campo eléctrico (ver la Figura 3.4)

$$J = D \cdot E = -D \cdot \nabla\Phi_i \tag{16}$$

Físicamente la ecuación (16), establece que el flujo de corriente en un cable, ocurre en la dirección de la mayor caída de potencial.

Considerando una pequeña sección diferencial de cable con volumen  $d\Omega$ , y superficie  $d\Gamma = d\Gamma_e + d\Gamma_m$ , la corriente total que entra en la dirección del cable, debe ser igual a la corriente que sale como lo establece la ley de conservación de la carga. Como la carga no es acumulativa dentro del cable, el flujo entrante a través del área  $d\Gamma_e$  menos el flujo saliente a través de  $d\Gamma_e$ , (los flujos a través de los extremos del cable a los volúmenes conductores vecinos) y la suma de las corrientes de membrana (por unidad de área) que la atraviesan a través de  $d\Gamma_m$ , (corrientes de membrana positiva fluyendo de dentro hacia fuera) son iguales a cero así que:

$$[\mathbf{J} - (\mathbf{J} + d\mathbf{J})]d\Gamma_e - (I_c + I_{ion})d\Gamma_m = 0, \quad (17)$$

donde la diferencial total de flujo sobre la longitud del cable,  $d\mathbf{J}$ , en tres dimensiones es:

$$d\mathbf{J} = \frac{\partial J_{x_1}}{\partial x_1} dx_1 + \frac{\partial J_{x_2}}{\partial x_2} dx_2 + \frac{\partial J_{x_3}}{\partial x_3} dx_3 \quad (18)$$

e

$$I_c = C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (19)$$

donde  $I_c$  es la corriente de membrana capacitiva.  $I_{ion}$  es la suma de las corrientes que cruzan la membrana a través de los canales iónicos en unidades de ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ). Entonces las unidades del lado derecho de la ecuación son ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) ( $\text{cm}^2$ ) =  $\mu\text{A}$ .

Reordenando la ecuación (17) en la cual las unidades son ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) ( $\text{cm}^2$ ) =  $\mu\text{A}$ :

$$-(d\mathbf{J})d\Gamma_e = (I_c + I_{ion})d\Gamma_m \quad (20)$$

Examinando los términos del lado derecho, el cambio de flujo en la dirección  $x_1$  por ejemplo es:

$$-\left(\frac{\partial J_{x_1}}{\partial x_1} dx_1\right) dx_2 dx_3 = -\frac{\partial J_{x_1}}{\partial x_1} dx_1 dx_2 dx_3, \quad (21)$$

donde  $dx_2 dx_3 = d\Gamma_e$  y  $dx_1 dx_2 dx_3 = d\Omega$ . En el caso general 3D el cambio total en el flujo es:

$$-(d\mathbf{J})d\Gamma_e = -\left(\frac{\partial J_{x_1}}{\partial x_1} + \frac{\partial J_{x_2}}{\partial x_2} + \frac{\partial J_{x_3}}{\partial x_3}\right) d\Omega = -(\nabla \cdot \mathbf{J})d\Omega \quad (22)$$

Sustituyendo (22) en (20) y ordenando términos, se obtiene la siguiente ecuación de conservación de la carga:

$$-(\nabla \cdot \mathbf{J})d\Omega = \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion}\right) d\Gamma_m \quad (23)$$

Estableciendo  $d\Gamma_m/d\Omega=S_v$  como la relación superficie del área de la membrana al volumen, y expresando el flujo en términos de potencial resulta la ecuación tridimensional del cable:

$$\frac{1}{S_v C_m} \nabla \cdot \mathbf{D} \nabla \Phi_i = \frac{dV_m}{dt} + \frac{1}{C_m} I_{ion} \quad (24)$$

El tensor de conductividad se denota por  $\mathbf{D}$ , a menudo escrito en unidades de  $\text{cm}^2/\text{msec}$ , combinando  $\mathbf{D}$  con  $S_v$  y  $C_m$ . La ecuación del cable puede ser escrita como:

$$\nabla \cdot \mathbf{D} \nabla \Phi_i = \frac{dV_m}{dt} + \frac{1}{C_m} I_{ion} \quad (25)$$

La ecuación del cable, puede derivarse considerando la forma integral de las formulación de la conservación de la carga, a cambio de la ecuación diferencial presentada anteriormente. Así que considerando un volumen arbitrario de cable  $\Omega$ , con superficie  $\Gamma = \Gamma_e + \Gamma_m$  y un vector de salida normal  $\mathbf{n}$ , la forma equivalente a la ecuación (17) es:

$$\int_{\Gamma_e} \mathbf{n} \cdot \mathbf{J} d\Gamma + \int_{\Gamma_m} \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right) d\Gamma = 0 \quad (26)$$

Donde el flujo saliente las corrientes son positivas. Aplicando el teorema de Gauss directamente, resulta:

$$\int_{\Gamma_e} \mathbf{n} \cdot \mathbf{J} d\Gamma = \int_{\Omega} \frac{\partial J_i}{\partial x_i} d\Omega = \int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{J} d\Omega \quad (27)$$

Y la ecuación (26) se convierte:

$$\int_{\Gamma_e} \nabla \cdot \mathbf{J} d\Omega = - \int_{\Gamma_m} \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right) d\Gamma \quad (28)$$

Ya que el cable debe tener algún volumen arbitrario y un área de superficie asociada:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = -S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right) \quad (29)$$

Donde  $S_v$ , cuenta por el hecho de que la corriente fluye solamente a través de una porción de tamaño proporcional de área de superficie de un volumen arbitrario. Aplicando los resultados de la ley de Ohm en la ecuación (16), la ecuación (29) conduce a la ecuación del cable (ecuación 24).



### 3.1.2 Modelo bidominio

El modelo bidominio es la aproximación más ampliamente utilizada en la investigación teórica y numérica, de los fenómenos macroscópicos de la actividad eléctrica en el tejido cardíaco (Henriquez *et al.* 1996, Holden *et al.* 1997). Una descripción del modelo se encuentra en Tung. (Tung 1978). Está basado en la representación del tejido como dos dominios compenetrados, el intracelular y el extracelular. Las corrientes iónicas fluyen de un dominio a otro a través de la membrana celular que actúa como capacitor. En el espacio extracelular las corrientes pueden fluir continuamente entre las células y en el espacio intracelular la corriente puede fluir continuamente a través de las células ya que su mioplasma se conecta a través de los *gap junctions*. La resistencia tridimensional al flujo de la corriente en cada dominio se representa por un tensor de parámetros de conductividad.

Aplicando la ley de Ohm a la ecuación (16), a estos dos dominios resulta:

$$\mathbf{J}_i = \mathbf{D}_i \nabla \Phi_i, \quad (30)$$

$$\mathbf{J}_e = \mathbf{D}_e \nabla \Phi_e, \quad (31)$$

donde  $\mathbf{J}_i$  y  $\mathbf{J}_e$  son las densidades de corriente intra y extracelular y  $\mathbf{D}_i$  y  $\mathbf{D}_e$  son tensores de conductividad anisotrópica. Si definimos un dominio arbitrario de volumen de tejido  $\Omega$  con una superficie  $\Gamma$ , la conservación de la carga requiere que el flujo de salida de un dominio debe ser igual al flujo en el otro:

$$\int_{\Gamma} \nabla \cdot \mathbf{J} d\Omega = - \int_{\Gamma} \mathbf{J}_e \cdot \mathbf{n} d\Gamma, \quad (32)$$

donde  $\mathbf{n}$  representa un vector normal unitario de salida al volumen arbitrario, aproximando el comportamiento del dominio intracelular como si fuera un cable, tal como en la derivación indicada anteriormente en (30) y (40), la aplicación del teorema de Gauss conduce a:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}_i = S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right), \quad (33)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{J}_e = -S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right), \quad (34)$$

donde los signos opuestos indican que la misma corriente de membrana fluye hacia fuera del dominio intracelular y hacia dentro del dominio extracelular. El potencial de membrana se define como la diferencia entre los potenciales intra y extracelular.

$$V_m = \Phi_i - \Phi_e \quad (35)$$

Sustituyendo las ecuaciones (30) y (31) en las ecuaciones (33) y (34) se tiene:

$$\nabla \mathbf{D}_i \nabla \Phi_i = S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right), \quad (36)$$

$$\nabla \mathbf{D}_e \nabla \Phi_e = -S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right). \quad (37)$$

Escribiendo  $\Phi_i$  en términos de  $V_m$  y  $\Phi_e$  :

$$\nabla \cdot \mathbf{D}_i (\nabla V_m + \nabla \Phi_e) = S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right). \quad (38)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{D}_e \nabla \Phi_e = -S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right), \quad (39)$$

De las ecuaciones (38) y (39) se tiene entonces:

$$\nabla \cdot \mathbf{D}_e \nabla \Phi_e = -\nabla \cdot \mathbf{D}_i (\nabla V_m + \nabla \Phi_e). \quad (40)$$

Reordenando ambas ecuaciones tenemos:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla \Phi_e) = S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right), \quad (41)$$

$$\nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla \Phi_e) = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m). \quad (42)$$

Las ecuaciones (41) y (42) son las ecuaciones para el tratamiento bidominio del tejido auricular. Las variables desconocidas  $V_m$  y  $\Phi_e$  varían espacialmente dentro del dominio del problema, es decir toda la aurícula humana y son por lo tanto ecuaciones diferenciales. La corriente  $I_{ion}$ , es una función de  $V_m$  y es una colección de corrientes detalladas de membrana, que describe localmente el estado iónico de las células en el tejido como una función del tiempo a través de un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias que para este estudio se corresponde a las del modelo de Nygren.

### Condiciones de frontera

Estas ecuaciones son resueltas simultáneamente en el dominio, representando el tejido activo. Ninguna corriente puede fluir por fuera del medio intracelular a través de los *gap junctions.*, es decir se utiliza una condición de frontera de von Neumann.

$$\nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla \Phi_e) = -\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m) \text{ sobre } \partial \Gamma_{\text{activo}} \quad (43)$$

O también:

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m) = 0 \text{ sobre } \partial \Gamma_{\text{activo}} \quad (44)$$

Donde  $\mathbf{n}$  es un vector unitario normal a la frontera del  $d\Gamma_{\text{activo}}$ . En el medio extracelular sin embargo, la corriente puede fluir fuera del tejido cardiaco activo, provisto de un medio o baño conductivo (llamado aquí bc). En este dominio  $\Omega_{bc}$ , caracterizado por un campo de tensor de conductividad  $\mathbf{D}_{bc}$  y por

la ausencia de alguna fuente de corriente, el potencial eléctrico  $V_{bc}$  satisface la ecuación elíptica

$$\nabla \cdot \mathbf{D}_{bc} \nabla V_{bc} = 0 \quad \text{en } \Omega_{bc} \quad (45)$$

Sobre la frontera exterior  $\partial\Omega_{bc}^{ext}$  del dominio del baño conductor  $\Omega_{bc}$  se supone una condición de frontera de no flujo, este es el caso por ejemplo, cuando  $\partial\Omega_{bc}^{ext}$  corresponde a la superficie del cuerpo:

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_{bc} \nabla V_{bc}) = 0 \quad \text{sobre } \partial\Omega_{bc}^{ext} \quad (46)$$

Cuando se modela fibrilación, es posible considerar otras condiciones de frontera (Henriquez *et al.* 1996, Holden *et al.* 1997). El enlace entre el tejido activo y el baño de tejido activo se establece a través de una condición de continuidad para potenciales y corrientes:

$$\phi_{bc} = \Phi_e \text{ y } \mathbf{D}_{bc} \nabla V_{bc} = \mathbf{D}_{bc} \nabla V_e \quad \text{en } \partial\Omega_{activo} \quad (47)$$

De esta manera se establece el conjunto de ecuaciones que describen el modelo bidominio con un baño conductor, compuesto de ecuaciones diferenciales parciales y unas condiciones de frontera y una condición de continuidad. Sin embargo la corriente iónica  $I_{ion}$  depende del estado de la membrana  $f(x,t)$ , la cual además debe satisfacer un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias.

Estas ecuaciones, con sus condiciones de frontera asociadas, pueden resolverse utilizando el método de los elementos finitos, sin embargo haremos algunas simplificaciones, considerando un modelo monodominio.

### 3.1.3 Modelo monodominio

La resolución numérica de las ecuaciones bidominio en el caso general no es tarea fácil, ya que exige la computación simultánea de los potenciales de los campos  $\Phi_e$  y  $V_m$  (Keener *et al.* 1998, Saleheen *et al.* 1998). Es posible afortunadamente y de manera eficiente, simplificar la formulación bidominio y limitar el cálculo solamente al dominio intracelular (Henriquez *et al.* 1996). Una simplificación comúnmente utilizada de las ecuaciones bidominio para reducir los costes computacionales, suponen que (Jacquemet *et al.* 2003) y (Zozor *et al.* 2003):

- El tejido es delgado y cuenta con un baño conductor.
- Las variaciones extracelulares son lo suficientemente pequeñas, de modo que las variaciones de potencial intracelular son

aproximadamente iguales a las variaciones del potencial transmembrana.

- El efecto del potencial extracelular sobre las fuentes de corrientes transmembrana es pequeña, de manera que las ecuaciones bidominio pueden ser desacopladas.

Bajo estas consideraciones, un tejido cardiaco puede ser descrito por una ecuación monodominio de la forma:

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V_m) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}, \quad (48)$$

donde el tensor de conductividad  $\mathbf{D}$  tiene igual variación anisotrópica que  $\mathbf{D}_i$ . Es decir

$$\mathbf{D}_e = \lambda \mathbf{D}_i, \quad (49)$$

donde  $\lambda$  es un escalar. Entonces sustituyendo en las ecuaciones (41) y (42) tenemos:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla \Phi_e) = S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right), \quad (50)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m) + (1 + \lambda) \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla \Phi_e) = 0. \quad (51)$$

Ordenando términos en (51):

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla \Phi_e) = -\frac{1}{1+\lambda} \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_m), \quad (52)$$

reemplazando 52 en 50 tenemos:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V_m) = S_v \left( C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right), \quad (53)$$

donde  $\mathbf{D} = \frac{\lambda}{1+\lambda} \mathbf{D}_i$ . Con la condición de contorno de no flujo en el dominio intracelular:

$$\mathbf{n}^T \cdot \mathbf{D} \nabla V_m = -\frac{1}{1+\lambda} \mathbf{n}^T \cdot \mathbf{D}_e \nabla \Phi_e \text{ en } \partial \Omega_{\text{activo}}. \quad (54)$$

Con el fin de completar el desacoplamiento, la ecuación del potencial de membrana de las otras ecuaciones que involucran el potencial extracelular, se utilizará la siguiente condición de frontera de no flujo:

$$\mathbf{n}^T \cdot \mathbf{D} \nabla V_m = 0 \text{ en } \partial \Omega_{\text{activo}}. \quad (55)$$

La ecuación (53), que es una forma variada de la presentación de la ecuación (48) y la ecuación (55), establecen la formulación monodominio.

### 3.3 Partición del operador

Una de las técnicas más atractivas para resolver el sistema acoplado de ecuaciones en derivadas parciales descritos por los modelos bidominio y monodominio es la partición del operador (Strang 1968). Para introducir la técnica, considere el siguiente problema de valor inicial

$$\frac{dV}{dt} = (L_1 + L_2)V, \quad (56)$$

$$V(0) = V_0, \quad (57)$$

donde  $L_1$  y  $L_2$  son operadores en  $V$  y  $V_0$  es una condición inicial dada. Si se escoge un paso de tiempo lo suficientemente pequeño, el problema (56) y (57) puede resolverse como sigue:

$$\frac{dv}{dt} = L_1(v), \quad (58)$$

$$v(0) = V_0, \quad (59)$$

para  $t \in [0, \Delta t]$ . Seguidamente, se resuelve

$$\frac{dw}{dt} = L_2(w), \quad (60)$$

$$w(0) = v(\Delta t), \quad (61)$$

para  $t \in [0, \Delta t]$ , correspondiendo  $w$  a la solución  $V$  en  $t + \Delta t$ .

A este esquema se le conoce como partición Godunov y se puede demostrar que es orden uno en tiempo  $O(\Delta t)$ . Alternativamente el problema (58) y (59) se puede resolver como:

$$V(t + \Delta t) = e^{L_2 \frac{\Delta t}{2}} e^{L_1 \Delta t} e^{L_2 \frac{\Delta t}{2}} V(t) + O(\Delta t^2). \quad (62)$$

Este esquema propuesto por Strang (1968) es orden dos en tiempo. Para aplicarlo al modelo monodominio, elegimos  $L_1$  como el operador asociado al término reactivo y  $L_2$  el operador asociado al término difusivo,

$$L_1 V = -I_{ion}(V, t), \quad (63)$$

$$L_2 V = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V). \quad (64)$$

De esta manera, la partición de Strang quedaría como:

Paso 1: Resolver

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) \quad (65)$$

para  $\Delta t = \Delta t/2$  y condición de contorno indicada en la ecuación (55).

Paso 2: Resolver

$$\frac{\partial V^*}{\partial t} = -I_{ion}(V, t) \quad (66)$$

para  $\Delta t = \Delta t$  y  $V^*(0) = V(t + \frac{\Delta t}{2})$

Paso 3: Resolver

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla V) \quad (67)$$

para  $\Delta t = \Delta t/2$  y  $V(0) = V^*(t + \Delta t)$ .

Este esquema aplicado al modelo monodominio fue propuesto por Qu *et al.* (1999) y es de orden dos en tiempo. Nótese que los pasos 1 y 3 pueden ser llevados a cabo en un solo paso con  $\Delta t = \Delta t$  excepto para la primera iteración, de lo contrario el método es de orden uno en tiempo.

La técnica de partición del operador facilita la implementación numérica ya que desacopla la integración del modelo celular del problema difusivo que es ahora homogéneo, lo que permite a su vez, otras técnicas numéricas alternativas.

Cuando se resuelve el modelo monodominio (53) y (55) por partición del operador u otra técnica, es necesario discretizar en tiempo y espacio las diferentes ecuaciones.

Para la integración temporal se emplean esquemas de diferencias finitas, mientras que para discretización espacial se emplean diferencias finitas o elementos finitos. En esta tesis, el modelo monodominio es resuelto numéricamente empleando el método del elemento finito.

### 3.2 Método de los elementos finitos (MEF)

Para la solución de las ecuaciones de propagación, se optó por el método de discretización por elementos finitos, puesto que este método tiene una fundamentación teórica muy sólida. El método está basado en una aproximación de la solución exacta por una combinación lineal de funciones de prueba. Estas funciones son típicamente polinomios linealmente independientes y que satisfacen las condiciones de contorno. Matemáticamente el método de los elementos finitos puede ser tratado como un procedimiento de residuos ponderados de tipo Galerkin, o como un medio de obtener una solución aproximada a un problema formulado de manera débil. Por último, también puede ser interpretado como un caso de aplicación del método de Ritz, es decir, como una forma aproximada de obtener la solución de problemas que responden a un principio variacional.

El MEF se ha utilizado para aplicaciones que tienen que ver con flujo sanguíneo, distribución de la tensión en el miocardio, transferencias de calor, desfibrilación etc. Información más detallada sobre el método puede consultarse en (Carey *et al.* 1986, Carey 1989, Ciarlet, Ciarlet *et al.* 1991, Zienkiewicz *et al.* 2002). En el MEF se divide el dominio en un número finito de subdominios, llamados elementos, aplicándose el método de Galerkin a cada elemento. La solución global se logra ensamblando todos los elementos.

El método de los elementos finitos es una técnica numérica empleada para resolver ecuaciones diferenciales en las que la solución se plantea como una combinación lineal de funciones base. La formulación en elementos finitos consta de dos pasos fundamentales: i) Encontrar la formulación débil o de Galerkin del problema. ii) Discretizar la forma débil en un espacio finito dimensional.

Para encontrar la forma débil del problema, hay que multiplicar la ecuación diferencial por una función de prueba que cumple con ser cero en donde existen condiciones de contorno esenciales o Dirichlet (valor de la función conocida), e integrando sobre todo el dominio. Para el problema monodominio con separador del operador tenemos:

$$\int_{\Omega_{\text{activo}}} w \nabla \cdot (\mathbf{D}\nabla V) d\Omega = \int_{\Omega_{\text{activo}}} w \dot{V} d\Omega, \quad (68)$$

donde  $w$  es la función de prueba que satisface  $w|_{\partial\Omega_{\text{activo}}^V} = 0$ , con  $V|_{\partial\Omega_{\text{activo}}^V} = V_0$  una condición esencial. Recordando que en un modelo monodominio solo existen condiciones de Neumann, aplicando el teorema de Green a la ecuación (70) tenemos:

$$\int_{\Omega_{\text{activo}}} w \dot{V} d\Omega + \int_{\Omega_{\text{activo}}} \nabla w \cdot (\mathbf{D}\nabla V) d\Omega = \oint_{\partial\Omega_{\text{activo}}} w n \cdot (\mathbf{D}\nabla V) ds \quad (69)$$

La ecuación (69) representa la forma débil del problema monodominio. Note que la integral de superficie en (69) es exactamente cero por las condiciones de contorno (55).

En el método de elementos finitos, la solución se construye como:

$$V^h = g^h + \sum_{i=1}^n N_i V_i \quad (70)$$

donde  $g^h$  es una función que satisface las condiciones de contorno y  $N_i$  son funciones que generan el espacio  $n$  dimensional en el que  $V$  es aproximada. Introduciendo esta aproximación en (69) y tomando como funciones de prueba las propias funciones de interpolación  $N_i$  da lugar a la formulación clásica de elementos finitos:

$$\sum_{i=1}^n \left( \int_{\Omega_{activo}} \nabla N_j \cdot \mathbf{D} \nabla N_i d\Omega \right) V_i + \sum_{i=1}^n \int_{\Omega_{activo}} N_j N_i \dot{V}_i d\Omega = 0 \quad (71)$$

$j=1, \dots, n$

o en forma matricial se puede escribir como:

$$\mathbf{KV} + \mathbf{M}\dot{\mathbf{V}} = 0. \quad (72)$$

### 3.2.1 Discretización temporal

Para poder resolver la ecuación (72) es necesario introducir una discretización temporal para  $\dot{\mathbf{V}}$ . La discretización temporal se lleva a cabo a través del método de las diferencias finitas. Se puede demostrar que los métodos más populares para ecuaciones diferenciales de primer orden son miembros de una familia de un parámetro

$$V^{n+1} = V^n + \Delta t((1 - \theta)\dot{V}^n + \theta\dot{V}^{n+1}), \quad (73)$$

donde  $V^n$  es un valor conocido y  $V^{n+1}$  es el valor incógnita.

De acuerdo al valor de  $\theta$  seleccionado, da lugar a diferentes esquemas:

$\theta = 0 \rightarrow$  Esquema explícito (condicionalmente estable).

$\theta = \frac{1}{2} \rightarrow$  Crank-Nicolson (incondicionalmente estable)

$\theta = \frac{2}{3} \rightarrow$  Esquema de Galerkin (incondicionalmente estable)

$\theta = 1 \rightarrow$  Totalmente implícito (incondicionalmente estable)

Particularizando (72) para los tiempos  $n$  y  $n+1$  y sustituyendo en (73) obtenemos:

$$(\mathbf{M} + \theta\Delta t\mathbf{K})V^{n+1} = (\mathbf{M} - (1 - \theta)\Delta t\mathbf{K})V^n \quad (74)$$

En esta tesis se ha adoptado un esquema de integración implícito con  $\theta = 1$ , con lo cual el sistema a resolver en (65-67) es:

$$(\mathbf{M} + \Delta t\mathbf{K})V^{n+1} = \mathbf{M}V^n \quad (75)$$



### 3.3 Pasos para resolver un problema por el método del elemento finito

Para resolver el problema por el MEF se siguen los siguientes pasos:

- Discretización espacial del dominio.
- Funciones de interpolación o de aproximación a la solución.
- Determinación de la ecuación elemental.
- Ensamble del sistema de ecuaciones algebraicas.
- Solución del sistema de ecuaciones.
- Visualización de los resultados.

#### 3.3.1 Discretización espacial del dominio

La discretización espacial o mallado en el MEF consiste en subdividir el dominio de cálculo  $\Omega$  con un número finito de elementos de tamaño  $\Omega^e$  que ocupen todo el dominio:

$$\Omega = \bigcup_{e \in \{1, \dots, N_{\text{elm}}\}} \Omega^e, \quad (76)$$

donde  $N_{\text{elm}}$  es el número de elementos.

Además debemos agregar que los elementos no se solapan o intersectan. La forma de los elementos es muy simple y solo varían en forma y tamaño. En 2D los elementos más comúnmente utilizados son el triángulo y el cuadrilátero, mientras que en 3D se usan los tetraedros y hexaedros.

La discretización espacial es muy importante en la exactitud del análisis por el MEF, ya que en cuanto más pequeño es el elemento más exacta es la solución. Cuando se agregan elementos a la discretización se denomina refinamiento.

#### 3.3.2 Funciones de interpolación o de aproximación.

Para determinar la solución en un punto específico de la malla, es necesario utilizar las funciones de interpolación. Estas funciones son locales y están definidas en el dominio del elemento  $\Omega^e$ , cuyo peso depende de los valores de las variables nodales. La elección de las funciones de forma está supeditada al orden de aproximación deseado y a la dimensión espacial del problema. Las funciones de interpolación o de forma deben cumplir las siguientes condiciones:

- El valor de la función de forma en su nodo respectivo debe ser uno, y cero en el resto, es decir:

$$N_i^e(x) = \delta_{i,j} = \begin{cases} 1 \Rightarrow x = x_i \\ 0 \Rightarrow x = x_j \end{cases} \quad j \neq i \quad (77)$$

La suma de las funciones de forma es uno:

$$\sum_i^N N_i^e(x) = 1 \quad (78)$$

Así, para un espacio unidimensional  $\Omega = [-1, 1]$ , las funciones de forma lineales son:

$$\Psi^e = \frac{1}{2} \begin{cases} 1 - x \\ 1 + x \end{cases} \quad (79)$$

### 3.3.3 Determinación de la ecuación elemental

Para el caso del problema unidimensional, la formulación débil en un elemento  $\Omega_e$  es obtenida multiplicando dicha ecuación por la función de peso  $w^e$  e integrando sobre el elemento

$$\int_{\Omega_e} w^e [(C_m V_t + I_{ion}) - (DV_x)_x] dx = 0. \quad (80)$$

Integrando por partes, obtenemos la formulación débil de la ecuación (80):

$$\int_{\Omega_e} w^e (C_m V_t + I_{ion}) + Dw_x^e V_x dx - \oint_{\Gamma_e} Dw^e V_x ds = 0. \quad (81)$$

La discretización de la ecuación (81) se obtiene sustituyendo la aproximación de V:

$$V(x, t) \cong \sum_{j=1}^{n^e} N_j^e(x) V_j^e(t) \quad (82)$$

Donde  $n^e$  es el número de nodos por elemento. En forma matricial, esta aproximación puede escribirse como:

$$V(x, t) = (\mathbf{N}^e)^T \mathbf{V}^e \quad (83)$$

Sustituyendo la aproximación de V en (81) y haciendo  $w_j^e = N_j^e$  se obtiene la forma discretizada en el tiempo t para el nodo i del elemento:

$$\sum_{j=1}^{n^e} (M_{i,j}^e V_j^e + K_{i,j}^e V_j^e) = Q_i^e \quad (84)$$

Que se puede escribir en forma matricial:

$$[\mathbf{M}^e]\{\mathbf{V}^e\} + [\mathbf{K}^e]\{\mathbf{V}^e\} = \mathbf{Q}^e \quad (85)$$

En donde:

$$M_{i,j}^e = \int_{\Omega_e} C_m N_i N_j dx \quad (86)$$

$$K_{i,j}^e = \int_{\Omega_e} D(N_i)_x (N_j)_x dx \quad (87)$$

$$Q_i^e = \int_{\Omega_e} N_i I_{ion} dx \quad (88)$$

El término debido a la integral de contorno en la ecuación (81) no se ha incluido en las ecuaciones discretizadas ya que no contribuye en el sistema ensamblado. Este término se anula entre elementos que comparten caras y es exactamente satisfecho en contornos con condiciones de Neumann homogéneas, como el caso de la propagación del potencial en tejido auricular.

### 3.3.4 Ensamble del sistema de ecuaciones algebraicas.

Dado que los elementos comparten nodos globales, el sistema de ecuaciones para cada elemento no puede resolverse independientemente. Por lo tanto se ensamblan en un sistema único para todos los elementos, en donde una fila corresponde a los parámetros de un nodo global. La matriz de conectividad indica cual parámetro local nodal (filas en la matriz) corresponde al mismo parámetro global y debe ser sumado a una fila única de todo el sistema. En este punto la anatomía de la aurícula, se incorpora a través de la representación de la geometría de los elementos en el dominio. Las propiedades estructurales de la arquitectura del tejido son incorporadas a través de campos que representan la geometría de la fibra y el tensor de conductividad. Las características celulares se incorporan a través de las corrientes de membrana calculadas en el término  $I_{ion}$ .

Las matrices ensambladas se representan como:

$$\mathbf{M} = A_{e=1}^{N_{elm}} M^e \quad \mathbf{K} = A_{e=1}^{N_{elm}} K^e \quad \mathbf{F} = A_{e=1}^{N_{elm}} Q^e \quad (89)$$

Donde  $N_{elm}$  es el número de elementos. De esta manera el sistema ensamblado se corresponde con:

$$\mathbf{MV} + \mathbf{KV} = \mathbf{F} \quad (90)$$

La solución y visualización de resultados se tratarán más adelante, en este capítulo.

### **3.4 Modelo geométrico realista de la aurícula**

El diseño del modelo geométrico realista se ha orientado de manera que tenga la capacidad para reproducir clínicamente las arritmias: el modelo debe ser capaz de sostener propagación arrítmica durante varios segundos y permitir intervenciones terapéuticas que puedan ser evaluadas. La importancia de tener una representación fiel y completa de la aurícula y una estructura anatómica auricular detallada se ha considerado en esta tesis. Con el trabajo de Harrild Henríquez, se ha demostrado que una fiel reproducción de la secuencia de activación auricular bajo ritmo sinusal normal depende de cada detalle anatómico, situación que se ha considerado con cuidado. Porque buscamos encontrar los efectos anatómicos derivados de las alteraciones de las estructuras, estamos interesados en una reproducción muy realista de los efectos anatómicos en las activaciones locales. El objetivo es obtener un modelo con una gran definición fisiológica. Por lo tanto, se decidió construir un modelo eficiente y realista de la aurícula humana. Las condiciones impuestas a este modelo son los siguientes:

- El modelo base debe ser perfeccionado y mejorado con respecto al disponible en la red.<sup>8</sup>
- Las dimensiones del modelo deben ser comparables a las de las aurículas sanas y patológicas, en términos de tamaño y cantidad de los tejidos excitables.
- Las zonas aisladas deben tener tamaños adecuados y corresponderse anatómicamente, como el caso de las venas pulmonares, venas cavas y válvulas.
- Las dos aurículas deben contener todos los detalles anatómicos con las medidas realistas.
- Debe contener los grandes haces de fibras y definir anatómicamente los caminos de conducción.
- Debe permitirse acoplar un modelo completo de direccionamiento de fibras del tejido.
- El modelo debe permitir el empleo de métodos numéricos que puedan demostrar su eficiencia.

---

<sup>8</sup> La malla base original se encuentra en <http://thevirtualheart.org/museum/vrmla.html> y puede descargarse libremente. Esta malla deriva de imágenes de resonancia magnética y se utilizó en el estudio de Harrild *et al.* (2000)

### ***Simplificación del espesor de la aurícula***

El primer hecho importante hacia la hipótesis de simulación de arritmias auriculares es que la aurícula podría considerarse como un fenómeno electrofisiológico bidimensional 2D ya que no hay mecanismos significativos transmurales implicados. En los estudios de Gray *et al.* (1998a) ellos compararon los mecanismos de la arritmia considerando el espesor relativo de la pared auricular con respecto a la pared ventricular: mientras la fibrilación ventricular es sin duda un fenómeno 3D, desprestigiar la activación transmural en las aurículas, parece ser una hipótesis razonable al considerar las arritmias auriculares como procesos electrofisiológicos 2D. En recientes estudios experimentales se encontró que en pacientes con y sin fibrilación auricular, el grueso de la pared auricular no sufrió cambios relevantes en la pared posterior de la aurícula izquierda (Platonov *et al.* 2008). Algunas regiones auriculares tienen un mayor espesor auricular como la zona de conexión de los músculos pectíneos, así que el modelo consideró estas zonas como especiales.

#### ***3.4.1 Obtención del dominio del tejido***

Para lograr definir el dominio del tejido, la utilización de las imágenes de resonancia magnética han demostrado ser de gran utilidad (Harrild *et al.* 2000, Seemann *et al.* 2006, Zemlin *et al.* 2001). Para la construcción de un modelo a partir de estas imágenes es necesario seguir estos pasos:

**La adquisición de datos** suele hacerse *in vivo*, sobre un sujeto humano normal<sup>9</sup>.

**La segmentación**, sigue un proceso con cada una de las rebanadas obtenidas, de manera semiautomática, separando las superficies de los órganos y construyendo una superficie tridimensional del epicardio y endocardio, generando un mallado triangular irregular y burdo.

**Diseño de la superficie.** La superficie se suaviza haciendo los ajustes necesarios, cambiando tamaños, formas y agregando los componentes que no pudieron obtenerse por la segmentación, con el fin de dejarla a punto para probar la propagación. Los ajustes se hicieron tomando la información de la literatura y los datos anatómicos como se indica más adelante.

---

<sup>9</sup> Los datos originales corresponden a los definidos por Harrild y Enriquez, quienes informan de haberlos adquirido de la firma Viewpoint Digital, quien a su vez los obtuvo de RMI, responsables igualmente de la segmentación.

**Mallado.** De la superficie parametrizada original, se obtuvo una superficie mallada triangular que se convirtió a cuadrilátera, cuyas características se detallan más adelante.

**Generación del volumen.** Un proceso de extrusión sobre la superficie a diferentes niveles, generó el modelo obtenido de manera volumétrica.

### 3.4.2 Mallado auricular

En los últimos años el método de los elementos finitos (FEM) se ha convertido en un componente integral en el proceso diseño/ síntesis en prácticamente todas las ciencias de la ingeniería. Sin embargo, pasar de un análisis de 2D a 3D es una tarea muy compleja, considerando el enorme coste computacional que conlleva su manipulación y simulación. Esto constituye una dificultad aún no resuelta a pesar de los grandes avances computacionales. Pensar en la incorporación generalizada de los FEM como una herramienta de análisis se ve obstaculizado por la preparación de datos asociados con la discretización de complicadas geometrías multidimensionales para análisis numérico. Para el uso efectivo de horas-hombre, la práctica nos exige la aplicación de los pre procesos. Con este fin, muchos procesos de generación de mallas han sido investigados en los últimos decenios (Sullivan *et al.* 1997). Algunos métodos utilizados comprenden:

**Los métodos cartográficos:** en donde el dominio global se subdivide manualmente o computacionalmente en subdominios geométricos regulares, estas formas se mapean a unidades triangulares o cuadriláteras. Estas mallas de cuadriláteros o triángulos mallas se generan en el espacio paramétrico y se mapean a coordenadas cartesianas. Las mallas de los subdominios se mezclan para completar la malla entera. Esta estrategia de generación de malla es una proceso que no es adecuado para los dominios arbitrarios o de análisis adaptativo. La técnica paramétrica presentada por Berry (Berry 1989) genera una malla de superficie en el espacio 3D, a partir de una descripción de los parámetros de la frontera. La superficie de la malla puede ser barrida a lo largo de un camino para crear una malla sólida. En términos de generación de mallas sólidas, el método no se adapta bien a los dominios de forma arbitraria.

**Métodos sin malla:** En este enfoques el dominio es discretizado inicialmente en regiones nodales, por ejemplo una red nodal se despliega con localizaciones nodales elegidos por una variedad de algoritmos, seguido de una rutina de conexión de nodo. Los métodos utilizados para implementar los nodos incluyen: la generación aleatoria de un nodo en la cuadrículas superpuestas y la triangulación de Delaunay.

**Método basado en "voxelización":** El objeto se rodea por una malla regular de hexaedros que lo contienen. Algunos elementos se encuentran dentro del dominio, los demás quedan fuera y un conjunto de elementos intersectan la frontera. Estos elementos se dividen o se mueven de tal manera que se ajusten a la frontera. El resto de los nodos y los elementos fuera del dominio se eliminan. Una de las más conocidas técnicas, la de Quadtree<sup>10</sup> modificado, utiliza una estructura de tipo árbol para representar la malla (Shepard *et al.* 1983). El proceso comienza por la división del dominio en cuatro cuadrantes. Si cualquier parte de la frontera está dentro de un cuadrante, ese cuadrante es nuevamente dividido. La división recursiva continúa hasta que la geometría alcanza la resolución deseada. Los límites del dominio se describen adicionalmente en detalle al permitir que la llegados de cuadriláteros que se corte en diagonal. La subdivisión recursiva continúa hasta que la geometría se describe en la resolución deseada. Este método se ha extendido a los modelos tridimensionales.

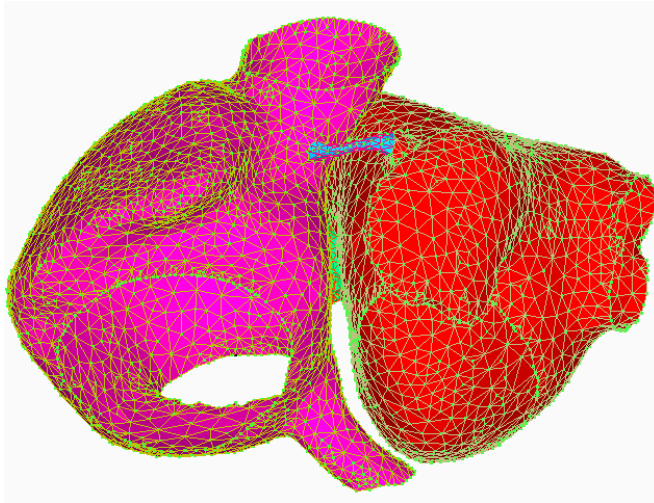


Figura 3.5: Modelo base vrml de la aurícula

Para el desarrollo del modelo se consideraron los tres enfoques ya que fue necesario ajustar el modelo original obtenido en formato vrml<sup>11</sup> y trasladarlo a

---

<sup>10</sup> El termino **Quadtree** es utilizado para describir clases de estructuras de datos jerárquicas cuya propiedad común es que están basados en el principio de descomposición recursiva del espacio. En un QuadTree de puntos, el centro de una subdivisión está siempre en un punto. Al insertar un nuevo elemento, el espacio queda dividido en cuatro cuadrantes. Al repetir el proceso, el cuadrante se divide de nuevo en cuatro cuadrantes, y así sucesivamente.

<sup>11</sup> **VRML** (sigla del inglés *Virtual Reality Modeling Language*. "Lenguaje para Modelado de Realidad Virtual") - formato de archivo normalizado que tiene como objetivo la representación de gráficos interactivos tridimensionales; diseñado particularmente para su empleo en la web.

un formato estereolitográfico stl<sup>12</sup>, con el fin de poder manipular adecuadamente el modelo con el uso de software de diseño asistido por ordenador. El formato vrml modela superficies tridimensionales, así que el modelo original partió de un modelo superficial de dos capas (la aurícula interna y la externa), en la Figura 3.5 se muestra la capa exterior del modelo vrml, en el cual se ha indicado en color cada una de las aurículas.

Mediante un proceso de remallado que reconvirtió el elemento triangular a un cuadrilátero, el refinado en el que se agregaron nuevos elementos a zonas críticas y el suavizado a través del cual se ajustó la superficie a los cambios naturales, la superficie pasó de una malla burda por triángulos, muchos de los cuales eran inconexos a una malla suavizada sometida a la extrusión como se muestra en la Figura 3.6, la malla se mejoró en varias etapas para lograr los resultados más cercanos a la realidad, redimensionando la geometría a las características anatómicas del tejido auricular.

El proceso de construcción del modelo siguió los siguientes pasos:

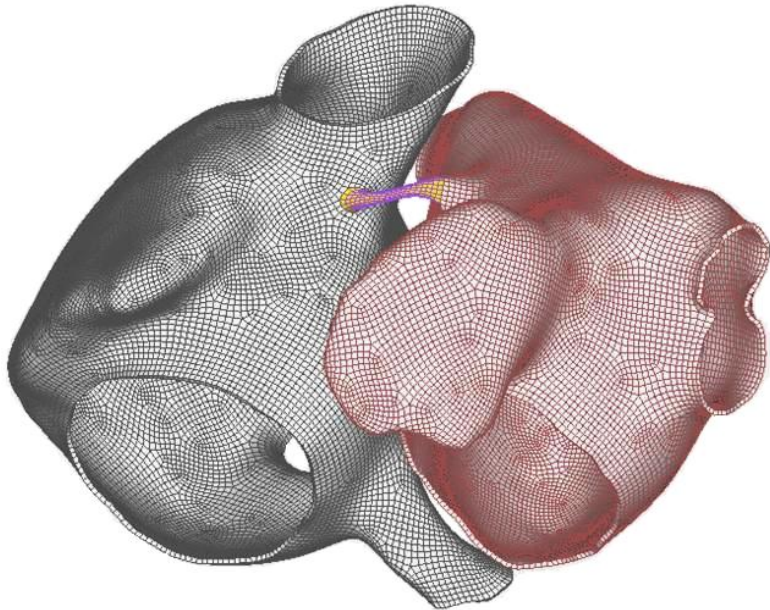
- Se identificó la malla, original y se ajustó a la escala realista de la aurícula, para lo cual se siguieron los resultados experimentales.
- Se separaron las superficies interior y exterior del modelo original.
- Se aplicó un proceso de suavizado y refinamiento a la capa exterior de manera que las irregularidades no anatómicas fueran eliminadas.
- Se aplicó un mallado cuadrilateral de la superficie exterior por zonas combinando parte manual y parte por software.
- Se segmentó la superficie así obtenida en regiones anatómicas particulares y se corrigieron los detalles anatómicos exteriores, siguiendo los datos experimentales y anatómicos.
- Se hizo un proceso de extrusión, sobre toda la superficie logrando obtener un espesor regular y generando así un volumen.
- Se diseñaron los detalles geométricos del interior de la aurícula como los músculos pectíneos, la fosa oval y su anillo.
- Se rediseñaron las venas pulmonares, alargándolas y separándolas adecuadamente de acuerdo a los datos experimentales.

---

<sup>12</sup> **STL** es un formato de archivo nativo de la estereolitografía CAD en 3D creado por 3D systems. Este formato de archivo se apoya en muchos otros paquetes de software, que es ampliamente utilizado para el desarrollo rápido de prototipos y fabricación asistida por ordenador.



- Se incorporaron los detalles anatómicos volumétricos en el interior de las aurículas.
- Se rediseñaron las conexiones interauriculares del haz de Bachmann
- Se rediseñó el seno coronario, extendiendo su longitud abrazando la parte inferior de la aurícula izquierdo y rodeando la válvula mitral.
- Se incorporaron las uniones entre el seno coronario y la aurícula izquierda como un camino identificado de conducción.
- Se hizo una extrusión completa de la aurícula y se acoplaron a cada uno de los componentes desarrollados separadamente.

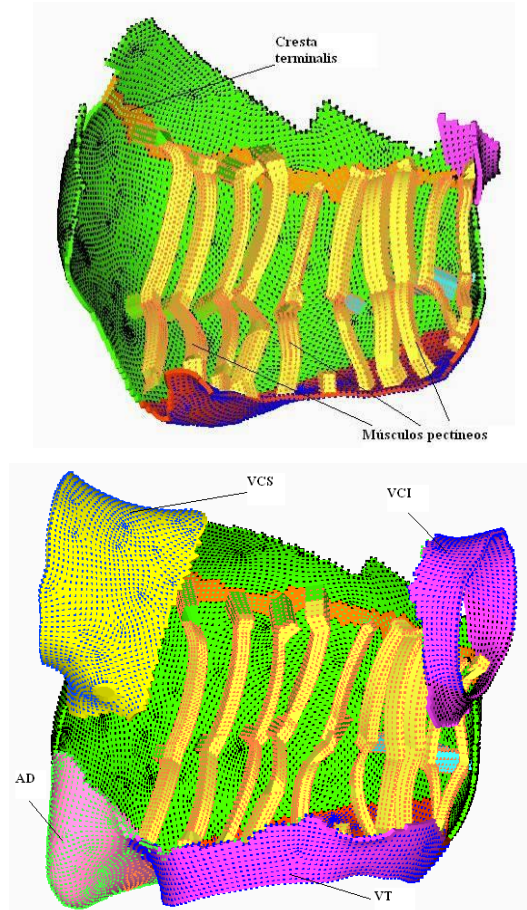


•  
**Figura 3.6: Superficie exterior de la aurícula después del refinado y suavizado de la malla**

El último paso consistió en extrudir la malla hacia el interior proyectando la cara del cuadrilátero hacia su normal con un tamaño de 0.05 cm, el resultado fue obtener un volumen mallado por hexaedros aproximadamente regulares y con una formación uniforme, de manera que pudieran ser aceptables para aplicar sobre estos elementos 3D que representan el dominio tridimensional  $\Omega_{activo}$ , el método de los elementos finitos para resolver la ecuación de propagación indicada por la ecuación (78).

Una vez obtenido el modelo 3D volumétrico, se procedió al diseño de los componentes internos más representativos. Se diseñaron 20 músculos pectíneos

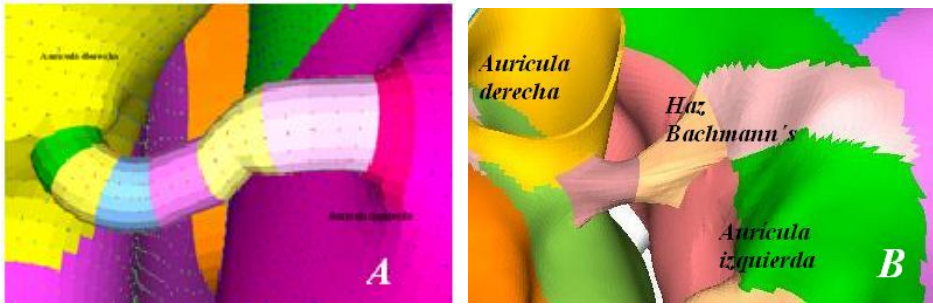
basados en la información de la literatura (Wang *et al.* 1995), los cuales se extendieron antero lateralmente y en la pared posterior de la aurícula derecha, (ver la Figura 3.7)



**Figura 3.7:** Dos vistas del ensamble de los músculos pectíneos incluidos en el modelo. VCS=Vena cava superior, VCI=vena cava inferior, VT= Orificio de la Válvula tricúspide, AD Apéndice derecho

El haz de Bachmann fue rediseñado completamente (ver Figura 3.8), ya que al hacer la extrusión el volumen generado tomó forma de tubo, así que se hizo un diseño manual haciéndolo macizo y con dimensiones más realistas (Lemery *et al.* 2003). Igual tratamiento se hizo a la fosa oval y al anillo de la misma.

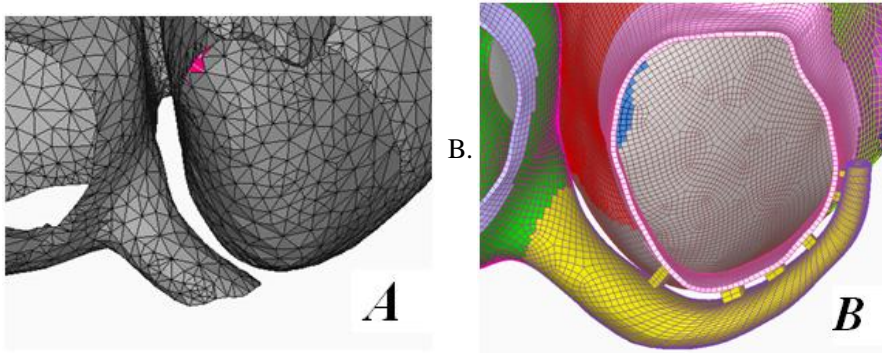
Dado que se ha demostrado la existencia de la conexión entre el seno coronario y la aurícula derecha (Antz *et al.* 1998, Kasai *et al.* 2001) se consideraron enlaces de entre 2 a 21 mm de ancho en la conexión (Mitrofanova *et al.* 2005).



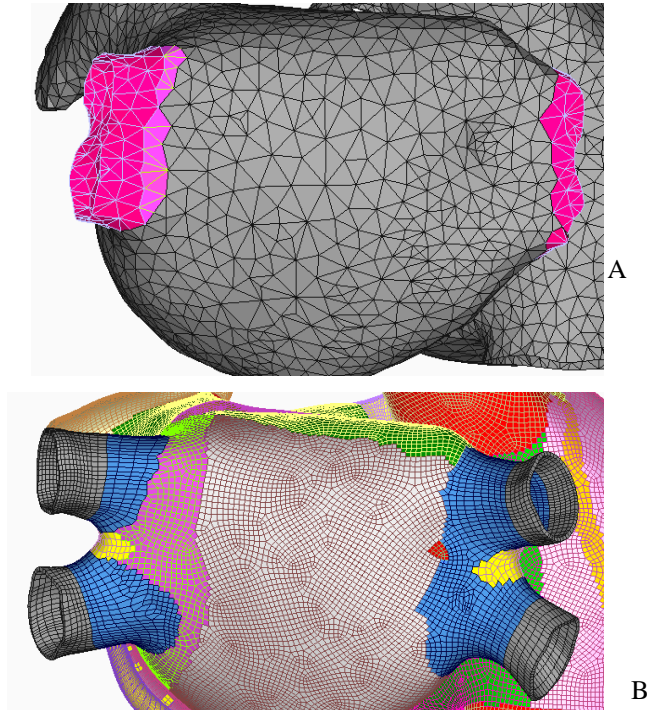
**Figura 3.8:** Cambios en el haz de Bachmann (A), primera versión (B) modelo ajustado.

Se diseñó la conexión y se hizo la unión entre el seno coronario y el isthmus de la aurícula izquierda. Para el efecto se separó el modelo original por capas y se proyectó la superficie de contacto a través de planos una vez obtenida la proyección, se sustituyeron los elementos en el isthmus de la aurícula izquierda por los elementos proyectados y se integraron a los elementos vecinos adyacentes. Igualmente se extendió la región de la válvula mitral que aparece recortada en el modelo base, como se indica en la Figura 3.9.

Puesto que en el modelo original no se tuvo en cuenta la separación de las venas pulmonares, se hizo un complejo proceso de separación y basados en la anatomía se rediseñaron las venas pulmonares, extendiendo su longitud y manteniendo las dimensiones de acuerdo a los datos experimentales como se indica en la Figura 3.10.



**Figura 3.9:** Ajuste de la región del seno coronario. (A) La zona en el modelo base. (B) La Region rediseñada

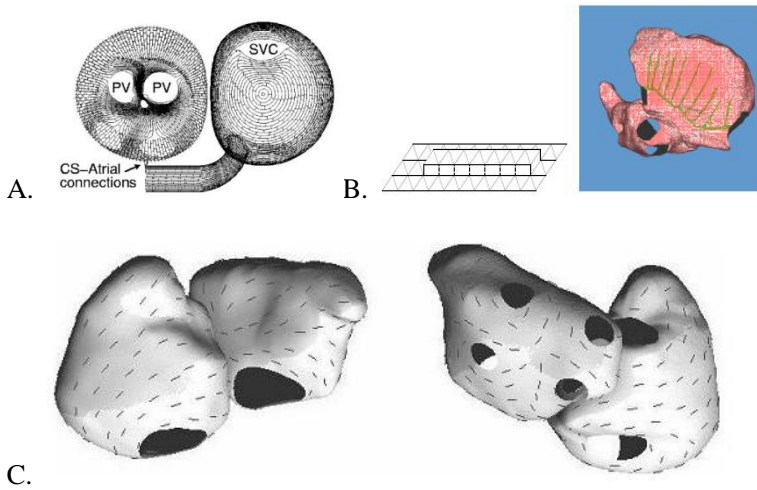


**Figura 3.10: Rediseño de las venas pulmonares.** En (A) las venas en el modelo base, en (B) los ajustes efectuados

### 3.4.3 Direccionamiento de las fibras del tejido

En la aurícula se han identificado dos conjuntos de fibras musculares, circulares y longitudinales (Keith *et al.* 1907). Circulares en la aurícula derecha y longitudinales en la izquierda (Ho *et al.* 2002a). Para efectos de determinar caminos de conducción en la aurícula, vale la pena destacar las técnicas de Vigmond (2001), Zemlin (2002), y Jacquemet (2003), Seeman (2006).

En los modelos computacionales desarrollados, algunos han considerado el direccionamiento de las fibras del tejido. Vigmond utilizó un modelo realista simplificado con deformación de fibras en las vecindades de los orificios venosos como se indica en la Figura 3.11A. El modelo de Vigmond definió cada fibra con un radio de 5 micrómetros y discretizó cada fibra con 100 micrómetros de longitud, se conectó cada fibra transversalmente para explicar la naturaleza sincitial del comportamiento eléctrico cardíaco. Y se hicieron enlaces cada 200 micrómetros.



**Figura 3.11: Técnicas de dirección de fibras. A. Vigmond, B. Técnica de Zemlin para el caso de los músculos pectíneos y C. La técnica de Jacquemet**

Dado que la aurícula es fuertemente anisotrópica. La velocidad de conducción a lo largo del eje de la fibra del miocito es cerca de tres veces la de la dirección ortogonal a la fibra (Saffitz 1997) y (Zemlin 2002).

Zemlin (Figura 3.11B) definió que la información con respecto a orientaciones típicas de fibras gruesas fuera obtenida de disecciones de especímenes anatómicos. Hizo un direccionamiento manual y utilizó interpolación para variar los ángulos del modelo en las áreas en donde no se establecieron direcciones manualmente. La Crista terminalis y los músculos pectíneos se modelaron como triángulos sobre la pared auricular como se muestra en la figura anterior. Es un método casi de una dimensión para el marco de trabajo utilizado por Zemlin. Las tiras triangulares se conectaron a la superficie de la pared auricular desde del principio a fin.

El modelo Jacquemet (2003), se basó en una estructura burda de fibras, que fue manualmente dibujada (Figura 3.11C) sobre la superficie auricular (Jacquemet *et al.* 2003).

El método está descrito en su tesis (Jacquemet 2004) y está basado fundamentalmente en un trazado manual con interpolación similar al utilizado por Zemlin.

En su artículo sobre su modelo tridimensional de aurícula humana Seemann (Seemann *et al.* 2006) indica que utilizó la orientación manual en los principales componentes, para encontrar los ejes principales de cada segmento, definiendo así la dirección de la fibra.

Basados en los estudios de Ho (Ho *et al.* 2002a), es posible definir los caminos de conducción rápida en las aurículas derecha e izquierda y determinar la organización de las fibras en las regiones alrededor de las venas, el limbus de la fosa oval, y algunas regiones del miocardio auricular.

En nuestro modelo el direccionamiento de las fibras del tejido se hizo considerando toda la superficie auricular. El miocardio auricular se estableció como isotrópico ya que nuestro modelo contempla un grueso uniforme en casi todo el tejido. Por el origen de nuestros datos no se conoce de la existencia de un tensor de difusión de imágenes de resonancia magnética<sup>13</sup> para obtener directamente el direccionamiento de las fibras del tejido como si puede hacerse con el ventrículo. Se sabe que la resolución de los datos auriculares es muy baja para detectar automáticamente la dirección de la fibra por el método del tensor de difusión (Seemann *et al.* 2006). De hecho en los casos automáticos es necesario ayudarse de la anatomía para definir correctamente el direccionamiento.

El método que hemos utilizado se basa en separar regiones del tejido cuyo direccionamiento de fibras es uniforme, una vez definida la región, se determina cómo va el direccionamiento local. El efecto de la curvatura del tejido, permite determinar si tal direccionamiento se corresponde con un la dirección de rotación de un cilindro imaginario que envuelva ese tejido. En cuyo caso se traza una directriz como eje del cilindro imaginario, que es una línea en el espacio lo suficientemente separada del tejido como para que lo envuelva.

En general, si se tiene un eje directriz definido por los puntos  $P1(x_1, y_1, z_1)$  y  $P2(x_2, y_2, z_2)$ , el vector de dirección se define como:

$$\vec{T} = \vec{P2} - \vec{P1} \tag{91}$$

En valor unitario:

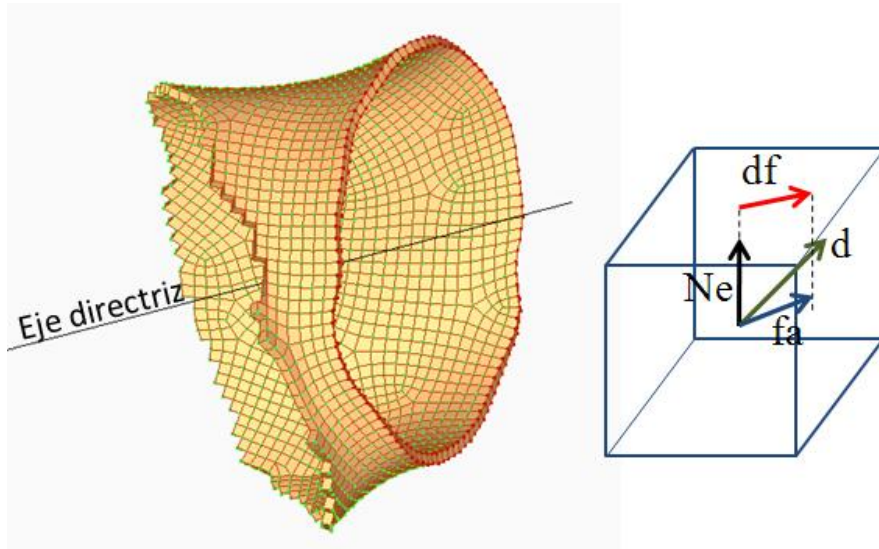
$$\vec{t} = \frac{\vec{T}}{\|\vec{T}\|} \tag{92}$$

Si un elemento hexaédrico está definido en términos de sus nodos como:

$$elem_k = (N_1 N_2 \dots N_8)$$

---

<sup>13</sup> Las imágenes con tensor de difusión constituyen un método relativamente nuevo de resonancia magnética, que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La tractografía es la representación 3D de ITD y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y en los tres ejes del espacio: “x” derecha-izquierda, “y” antero-posterior y “z” rostro-caudal.



**Figura 3.12:** Trazado de la dirección de la fibra en el tejido. Se indica el eje directriz de un cilindro imaginario. Los vectores tangentes a la superficie del cilindro se indican en A y el vector proyectado sobre la superficie en B

Siendo  $N_1, N_2, N_3, N_4$  los nodos de la cara exterior y  $N_5, N_6, N_7, N_8$  los nodos de la cara interior. La normal a la cara exterior viene dada por el producto cartesiano:

$$\vec{N}_{elem} = (\vec{N}_2 - \vec{N}_1) \times (\vec{N}_4 - \vec{N}_1) \quad (93)$$

Cuyo vector unitario sería:

$$\vec{n}_{elem} = \frac{\vec{N}_{elem}}{\|\vec{N}_{elem}\|} \quad (94)$$

La dirección aproximada de la fibra viene dada ahora por:

$$\vec{F}_A = \vec{d} \times \vec{n}_{elem} \quad (95)$$

El vector unitario de la dirección es:

$$\vec{f}_a = \frac{\vec{F}}{\|\vec{F}\|} \quad (96)$$

Con el fin de ajustar correctamente el direccionamiento, es necesario proyectar el vector aproximado de la fibra sobre la superficie de la cara exterior del elemento, para obtener la dirección real de la fibra:

$$\vec{df} = Proj_{ext}(\vec{f}_a) = \vec{f}_a \cos \theta \quad (97)$$

En donde  $\theta$  es el ángulo que forma el vector con el plano medio formado por los nodos de la cara exterior del hexaedro.

El origen de la proyección se ubica en el centroide de cada elemento hexaédrico, y el vector  $\vec{df}$  corresponde al direccionamiento de la fibra en cada elemento de la malla.

**Definición de regiones.** El proceso de dividir el dominio auricular en regiones se basó en la observación anatómica del direccionamiento de fibras y de los resultados obtenidos por los estudios experimentales. Para el efecto se contó con el software FEMAP<sup>14</sup> y Abaqus<sup>15</sup> que permiten manipular las mallas y manejar capas, en cada una de las cuales se definieron una región específica y se determinó un eje directriz para establecer el direccionamiento de las fibras. En las fotografías de la Figura 1.12 aportadas por el Hospital General de Valencia, se muestran imágenes detalladas del direccionamiento de fibras en ambas aurículas, las cuales sirvieron para el método de definición del eje directriz.

### 3.5 Modelando la dilatación auricular

El tamaño de la aurícula izquierda es un fuerte predictor independiente para el desarrollo de Fibrilación Auricular (AF) (Benjamin *et al.* 1994, Vaziri *et al.* 1994b).

Los cambios estructurales por dilatación se evidencian en los crecimientos de los ejes auriculares: anteroposterior, superior-inferior y medio lateral, de la aurícula izquierda, considerándola como una elipsoide, cuyas dimensiones se corresponden con el análisis por eco cardiografía Doppler, utilizado por Sanfilippo (Sanfilippo *et al.* 1990). Para definir el eje antero-posterior ellos consideraron la vista parasternal. Los otros dos ejes en la vista apical de las cuatro cámaras, de estos estudios experimentales se encontraron valores típicos de dilatación auricular para la aurícula izquierda así: Para el eje antero-posterior 4.24+/-0.46 cm, para el eje mediolateral 4.61+/-0.52 cm, para el eje superior-inferior 6.24+/-0.62 cm (Sanfilippo *et al.* 1990). En los estudios de Hornero (Hornero *et al.* 2003), se da cuenta de las siguientes dimensiones: eje antero-posterior 5.79 +/- 0.122 cm, eje mediolateral 6.23+/-0.194 cm, eje superior-

---

<sup>14</sup> FEMAP es un modelador geométrico, pre- y postprocesador “universal” de elementos finitos que permite crear sofisticados modelos geométricos, desarrollado por Siemens Co.

<sup>15</sup> Abaqus es un producto, para el Análisis Unificado de Elementos Finitos, del portafolio Simulia de la compañía Dassault Systemes.



inferior  $7.97 \pm 0.154$ . Con estas consideraciones se modificaron las dimensiones del modelo anatómico obtenido. Para el efecto se utilizó un software que permitiera alterar las características del modelo de la aurícula normal, de manera que solo se dilatara la aurícula izquierda, alterando únicamente las zonas de unión de la aurícula derecha con la izquierda, de manera que los ejes auriculares de la derecha no sufrieran una variación importante. Así mismo que la dilatación cubriera además las venas pulmonares y la válvula mitral.

Para este proceso se utilizó el software de elementos finitos *abaqus*, que nos permitió simular un proceso de expansión por temperatura y presión.

**Direccionamiento de fibras en el modelo dilatado.** Para el modelo dilatado se esperaron cambios anatómicos importantes que variarían en algunas regiones los ejes directrices para establecer el direccionamiento de la fibra del tejido auricular. Con la expansión se presentaron cambios que obligaron a desplazamientos en los ejes de dirección. Dado que en la literatura no se informa de cambios en la dirección de las fibras en las aurículas dilatadas, las estructuras dilatadas conservaron la misma dirección de las fibras como en la aurícula normal.

### 3.5.1 Modelando el remodelado eléctrico

Para modelar el remodelado eléctrico es necesario hacer algunos cambios manuales a la electrofisiología. La mayor parte del efecto del remodelado eléctrico es debido a la reducción de la corriente entrante de calcio y a un incremento en la corriente de salida de potasio. Alteraciones de estas dos corrientes se realizaron en varios modelos computacionales (ten Tusscher *et al.* 2003, Xie *et al.* 2001) para reducir el ERP y por lo tanto, la longitud de onda cardíaca. Esto facilitar la conducción fibrilatoria y la generación de ondas reentrantes de activación en un determinado modelo de tejido. En esta tesis, hemos tomado el remodelado siguiendo el método expuesto por Zhang (Zhang *et al.* 2009).

Para el efecto se hicieron los cambios, basados en los datos experimentales obtenidos por la fibrilación auricular inducida, cambios en la conductancia y cinética de los canales iónicos de los miocitos auriculares (Bosch *et al.* 1999, Workman *et al.* 2001). Estos cambios incluyen aumento de la conductancia de  $I_{K1}$  en un 250%. La conductancia de  $I_{CaL}$  se redujo en un 74%, la conductancia de  $I_{to}$  se redujo en un 85%. Se desplazó la curva de activación de  $I_{to}$  en 16 mV y la curva de inactivación de  $I_{Na}$  en 1,6 mv en la dirección de despolarización. La cinética de inactivación rápida de  $I_{CaL}$  se disminuyó en un 62%. Con estos cambios, el modelo puede reproducir el potencial de acción los miocitos auriculares con AF crónica.

### 3.5.2 Método simplificado de remodelado de *gap junctions*.

¿Cuáles son los efectos del acoplamiento en sí mismo sobre la propagación transversal y longitudinal? El grupo de investigación de Delmar en 1987, investigaron la propagación longitudinal y transversal en las capas delgadas del músculo cardíaco en ovejas antes y después de su perfusión con heptanol, un agente que reduce el acoplamiento de los *gap junctions*. y descubrieron que la propagación transversal es más sensible al desacoplamiento indicando una caída del factor de seguridad en estas circunstancias (Delmar *et al.* 1987).

La relación de la anisotropía varía entre las distintas partes del corazón. En la crista terminalis, por ejemplo, la relación entre la velocidad de propagación longitudinal y transversal es de 10:1, mientras que en los ventrículos la proporción es de 3:1. ¿Cuál es la base de este fenómeno? Saffitz en 1997, demostró que en la crista terminalis cada célula se conecta a  $6,4 \times 1,7$  células vecinas mientras en el ventrículo cada célula está conectada a  $11,3 \times 2,2$  miocitos vecinos (Saffitz 1997). Además, en la crista terminalis los *gap junctions*. se limitan a los extremos de las células que forman principalmente de extremo a extremo, las conexiones mientras que en los ventrículos aproximadamente el mismo número de cruces se produjeron en los *gap junctions*. de extremo a extremo y de lado a lado de su orientación. Por lo tanto, la longitud efectiva del ancho de las células ventriculares se reduce de 6:1 a 3.4:1 (Saffitz *et al.* 1995), por lo tanto, la reducción de la grado de anisotropía. En el trabajo de Shimizu *et al.* (2002) se sugiere que la aparición de reentradas en una región determinada de la aurícula depende tanto de las diferencias espaciales en la membrana como de las propiedades anatómicas y complejidades, como un atrio anisotrópica no uniforme, en las que un tejido conectivo separa los haces musculares.

Algunos estudios demuestran que la dilatación produce un remodelado en los *Gap junctions*. (Takeuchi *et al.* 2006) y que estos producen una reducción de la conductividad en un 40% en sentido longitudinal y de un 22% en sentido transversal de manera homogénea (Jongsma *et al.* 2000). Por otra parte el remodelado de *gap junctions*. se asocia también a la dilatación auricular (Kostin *et al.* 2003, Takeuchi *et al.* 2006).

Otro resultados (Spach *et al.* 2000) muestran que la expansión celular (tamaño de la célula) es tan importante (o más) como los cambios en los *gap junctions*. en la determinación de propiedades de la propagación transversal. Los resultados sugieren que en un sustrato patológico arritmogénico, el tamaño de la célula, durante el remodelado de *gap junctions*. es importante en el mantenimiento de una tasa máxima de despolarización. Una amplia relación de estos factores son expuestos en el artículo de revisión de Severs *et al.* (2004). Con lo cual resulta razonable modelar el efecto del remodelado de los *gap*

*junctions*. teniendo en cuenta la dilatación auricular, el remodelado auricular, la conductividad del tejido y la anisotropía. Dado que en este trabajo no se analiza la distribución heterogénea de la conductividad, el modelado no es completo sino simplificado. Finalmente para abordar este estudio de remodelado simplificado de *gap junctions*. se consideraron: Situaciones de FA, por remodelado eléctrico y estructurado (dilatación), una reducción de la conductividad del tejido en un 40% (Jongsma *et al.* 2000), una relación anisotrópica de 10:1 en la cresta terminalis (Hansson *et al.* 1998), y una reducción de conductividad en el SAN (Boyett *et al.* 2000, Wilders 2007).

### 3.6 Protocolo de estimulación para la simulación

Una serie de estímulos son necesarios para lograr la propagación o para obtener fibrilación auricular (Krol *et al.* 1999). Para este trabajo cada estímulo consistió en un pulso rectangular de corriente, cuya duración y amplitud depende del tamaño de la región. El protocolo de estimulación implementado en este modelo es el protocolo S1-S2 estándar. Este protocolo consiste en aplicar, inicialmente un tren de impulsos (S1) en un punto del tejido. Posteriormente, se provoca un estímulo prematuro S2 después de establecer el ritmo con el estímulo S1. Cada estímulo consiste en un pulso rectangular de corriente de 6 ms de duración, cuya amplitud (2.8 nA) es 10 veces superior a la mínima amplitud capaz de provocar un AP en una sola célula aislada (280 pA), este incremento en la amplitud es necesario para que la corriente sea capaz de superar las resistencias de acoplamiento entre células del tejido. Para este trabajo, S1 corresponde a la actividad del SAN. Con el fin de simular un ritmo sinusal en condiciones de estrés físico o emocional, la longitud del ciclo base (BCL) S1-S1, se estableció en 300 ms. En el modelo, tanto en condiciones fisiológicas (control) como de remodelado eléctrico, se aplicó un tren de 10 ritmos sinusales antes de aplicar el estímulo S2.

El estímulo prematuro S2 corresponde a un foco ectópico, formado por una zona circular de unos 0.3 cm de diámetro. Para las localizaciones focales, un estímulo S2 fue aplicado en la fase de repolarización del décimo ritmo sinusal. Se consideraron zonas focales en la aurícula izquierda (Venas pulmonares derechas e izquierdas, pared libre) y en la aurícula derecha (cresta terminalis, región del seno coronario).

### 3.7 Velocidades de conducción

La complejidad de la actividad cardiaca durante la fibrilación dificulta una estimación precisa de la velocidad de conducción. En teoría, uno puede simplemente medir la ubicación de un frente de activación en diferentes momentos, y dividir la distancia recorrida por el intervalo de tiempo. Tradicionalmente, los investigadores identifican la dirección de propagación de forma manual, y calculan la velocidad tomando la diferencia de tiempo entre la activación en dos puntos a lo largo de esa dirección. Este planteamiento es válido, en principio, siempre y cuando el tamaño del punto sea lo suficientemente pequeño como para distinguir la actividad local y la resolución temporal sea lo suficiente para medir con precisión el tiempo de propagación (estos criterios son más difíciles de satisfacer a medida que disminuye la distancia). La dificultad es que la dirección de la propagación debe conocerse con precisión. Si el frente de onda no es perpendicular a la línea que conecta los dos puntos, pero en cambio son aproximadamente paralelos, los dos sitios se activarán casi simultáneamente. Como la velocidad se calcula a partir de  $\Delta x / \Delta t$  valores muy pequeños de  $\Delta t$  lleva artificialmente a una sobreestimación de la velocidad.

Si el frente de onda es complejo, como en el caso de la fibrilación, las trayectorias y velocidades de puntos específicos en la parte frontal puede variar ampliamente. Es difícil y lleva mucho tiempo calcular manualmente la dirección correcta de la propagación y evitar estimaciones espurias de velocidad. Konings utilizó la mediana de las estimaciones de la velocidad obtenida de múltiples pares de electrodos en diferentes direcciones para estimar la velocidad local (Konings *et al.* 1994a). Sin embargo, no hay ninguna razón física para asegurar que el promedio de estas estimaciones deben ser exactas, sobre todo cuando las estimaciones pueden ser enormemente sesgada por una supuesta dirección incorrecta (Bayly *et al.* 1998).

Para la medición de la velocidad se tomaron dos puntos situados en la línea perpendicular a la tangente del frente de propagación como se indica en la Figura 3.13 A. En esta figura en (A) se muestra la forma de elegir el punto para hacer el cálculo correctamente y en (B) el error inducido en el cálculo al definir un punto que no lleva la perpendicular a la tangente del frente de onda.

Este procedimiento es válido en el estudio con el modelo ya que partimos del hecho de que ya tenemos definido el frente de propagación.

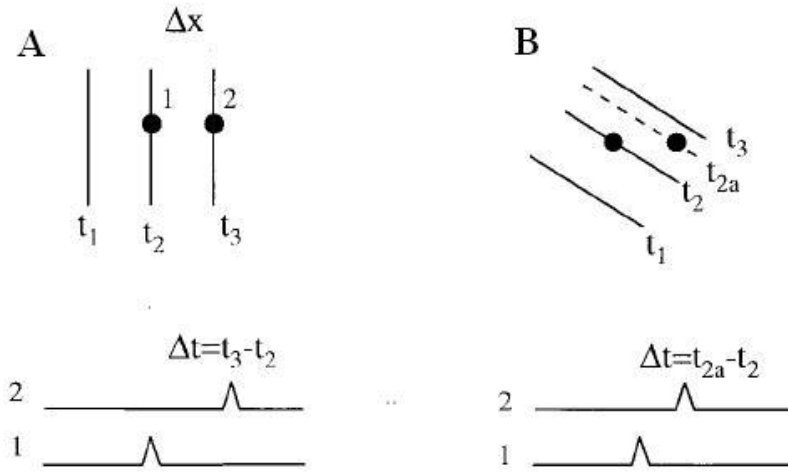


Figura 3.13: Diagrama esquemático para medir la velocidad del frente de onda. En (A) el frente marcha perpendicular a la línea de unión de los puntos (B) El frente interseca oblicuamente a la línea de unión de los puntos.

### 3.8 Implementación computacional del modelo matemático

El modelo general del sistema concebido, contempla tres etapas fundamentales: Una de pre-proceso, otra referente al proceso y otra de posproceso.

#### 3.8.1 El pre-proceso

La preparación de los ficheros necesarios para efectuar una simulación corresponde a la etapa de pre-proceso. En esta etapa se preparan los archivos que llevan la información de la malla utilizada, indicando cada nodo y sus respectivas coordenadas, así como el archivo de los elementos que conforman la malla, el cual tiene indicada cada elemento y los nodos que lo conforman. Previa a la etapa de proceso es necesario preparar y ejecutar un procedimiento de asignación de las fibras en cada una de las regiones definidas. Esta etapa contempló el diseño de un programa en Matlab que prepara los archivos necesarios, incluyendo el de estímulo en el SAN. Al mismo tiempo es necesario considerar los archivos de configuración para el pos procesado, en el cual se

indican los nombres que estos archivos llevarán y el formato elegido para efectos de visualización de los resultados.

También se determinan los valores de corrientes que se van a controlar y se define en que paso de tiempo se desea obtener esos valores y se configura el archivo general para los elementos finitos en el cual se determinan entre otros, el numero de iteraciones que se harán para efectos de la resolución matricial, el grado de precisión que asumirá el programa, el tiempo de simulación total, el método de resolución de las ecuaciones diferenciales, el método de discretización y obviamente el tipo de elemento utilizado y el número de nodos por elemento que se va a utilizar para este cálculo.

### 3.8.2 El proceso

El sistema está basado en la parametrización de los datos fundamentales de entrada. Se basa en una configuración general de la forma como se aplicará el método de elementos finitos, lo cual se hace en un fichero de configuración de MEF y en otro fichero se configura las características de pos-proceso.

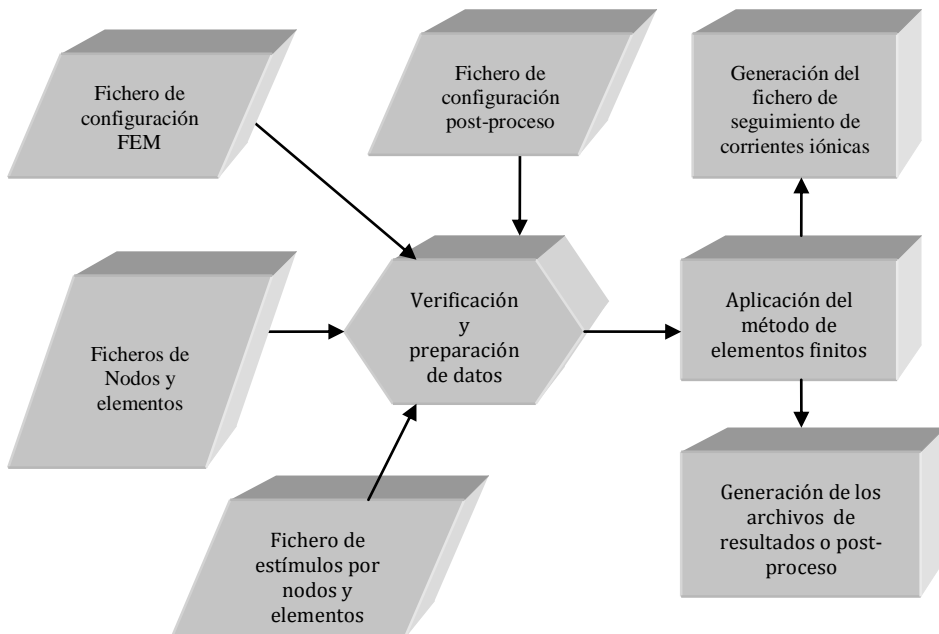


Figura 3.14: Pasos en el proceso

Si se desea, puede configurarse un archivo de control y seguimiento de evolución de las corrientes iónicas del modelo. Los datos de entrada corresponden a Nodos, elementos, dirección de fibras y nodos estimulados. Como resultado se obtiene un fichero que contiene el paso de tiempo, el nodo y el valor de potencial para ese punto. En la Figura 3.14 se muestra un diagrama de bloques del algoritmo implementado. El proceso se basa en un ciclo de cálculo que inicia en un valor de referencia de tiempo y avanza en incrementos necesarios para el cálculo hasta alcanzar o bien un número determinado de iteraciones o bien un tiempo global de simulación.

### 3.8.3 Paralelización del proceso

El proceso de paralelización adoptado para hacer las simulaciones en esta tesis utilizó el software "Elvira" desarrollado por Elvio Heidenreich para su tesis doctoral, en el departamento de Ingeniería Mecánica de la Universidad de Zaragoza (Heidenreich 2009). El programa fue instalado y probado en un servidor del Instituto de Investigación en Bioingeniería de la Universidad Politécnica de Valencia, en el sistema operativo Linux.

Como lo señala Heidenreich en su documento de tesis, para utilizar el algoritmo en plataformas de grandes prestaciones se requiere incorporar los protocolos de paso de mensajes (MPI<sup>16</sup>), y la preparación de los datos. Como primer paso se requiere la división del dominio de cálculo en subdominios entre los que se reparte la evaluación del término reactivo en los nodos en cada iteración del algoritmo, así como para la resolución del sistema de ecuaciones.

En la implementación de elementos finitos, para subdividir el dominio se hace uso de las librerías METIS (Karipis *et al.* 1998), para lo cual ha sido necesario la construcción de un grafo de elementos. Un grafo de elementos consiste en todos aquellos elementos que comparten una cara, una arista o un vértice o nodo. Una vez construido este grafo se etiquetan los nodos pertenecientes a cada dominio así como aquellos nodos que se encuentran en más de un dominio. Esta información es empleada por el *solver* en la solución del sistema de ecuaciones en paralelo. En la implementación también se empleó la librería PSBLAS (Buttari *et al.* 2008) como *solver* iterativo. En este sentido, el programa puede utilizar diversos tipos de preconditionadores y tipos de algoritmos iterativos de resolución del sistema de ecuaciones.

---

<sup>16</sup> MPI ("Message Passing Interface", Interfaz de Paso de Mensajes) es un estándar que define la sintaxis y la semántica de las funciones contenidas en una biblioteca de paso de mensajes diseñada para ser usada en programas que exploten la existencia de múltiples procesadores

### **3.8.4 Pos proceso**

Una vez obtenidos los resultados de la simulación, es necesario hacer un proceso de visualización de resultados que dependen de los requerimientos del estudio. Para el caso de nuestro modelo los resultados son vistos con el software Ensignt, que permite mostrar la evolución del potencial de acción durante el intervalo de simulación definido.

#### ***Requerimientos de hardware y software***

El software utilizado para el desarrollo de la aplicación de elementos finitos es el Fortran 95 intel, sobre un cluster de linux red hat de 6 nodos y 24 procesadores Athlon 64/opteron Processor 2218.

El modelo de propagación se probó además en una estación de trabajo Sun microsystems Ultra 40, con linux red hat scientific. La visualización post-proceso se hizo con Ensignt 8, versión linux y windows x64.



## Resumen

A partir de los datos anatómicos y del modelo obtenidos de imágenes de resonancia magnética del trabajo de Harrild y Enriquez (Harrild, D. M. *et al.* 2000) en humanos, se establecieron métodos que nos llevaran a cumplir los objetivos trazados en esta tesis, así se definió la construcción de una malla de la superficie auricular, pasando por diversas etapas de ajustes anatómicos hasta llegar a un modelo mucho más realista en 3D. Se incluyeron detalles anatómicos fundamentales y característicos que impactan el comportamiento de la propagación del AP, al tiempo que se establecieron métodos para lograr la orientación anatómica de la fibra del tejido que marcan las vías de conducción que se sabe que son importantes para la propagación del AP. Para la electrofisiología se utilizó la formulación de Nygren. La secuencia de activación durante el ritmo sinusal utilizó un protocolo de estimulación S1-S2. A efectos de modelar las condiciones patológicas, el modelo anatómico básico se sometió a un proceso complejo computacionalmente que nos llevara a lograr el remodelado estructural y así lograr generar un nuevo modelo anatómico de aurícula humana dilatada, al mismo tiempo se estableció un método para simular el remodelado eléctrico ajustándolo a las características patológicas y combinándolo con el modelo estructural normal, por otra parte el modelo anatómico dilatado se combinó con el remodelado eléctrico, para obtener y simular la situación patológica de dilatación aguda. Finalmente se desarrolló un modelo de dilatación auricular con remodelado eléctrico y de remodelado simplificado de *gap junctions*. con distribución homogénea que nos permitiera simular las situaciones de fibrilación. Una vez obtenidos los modelos anatómicos, se desarrolló el método de cálculo de la propagación del AP a través de elementos finitos, sobre un tejido tridimensional, aproximando la solución a un modelo monodominio. Todos estos métodos se combinan con un algoritmo computacional que nos permite planificar y poner en acción todos los procedimientos y métodos descritos.



# **CAPÍTULO IV**

**Resultados**



## **4 Capítulo IV. Resultados**

Los resultados de esta tesis comprenden la obtención de dos modelos anatómicos de aurícula humana, el modelado de condiciones patológicas a través de la electrocardiografía y el estudio de su comportamiento en condiciones fisiológicas y de fibrilación auricular.

### **4.1 Modelo de aurícula normal**

Cada modelo es una simplificación de la realidad y el modelo presentado aquí no es una excepción. Sin embargo el modelo conseguido supera en complejidad otros modelos existentes, ya que involucra elementos que no habían sido considerados hasta ahora. En este apartado se exponen los resultados conseguidos, que incluyen el desarrollo de un modelo geométrico detallado y realista de aurícula humana, partiendo del modelo burdo de Harrild y Enriquez (2000) en formato vrmf y convirtiéndolo a stl. Con este formato se puede visualizar la malla a través de un software de modelización como FEMAP, permitiendo así ajustar los componentes anatómicos. La malla burda permitió obtener una superficie exterior y una interior de la aurícula, cuyos detalles anatómicos se rediseñaron siguiendo la observación y el detalle descrito en diversos estudios experimentales y en fotografías obtenidas del Hospital General de Valencia.

Con la aplicación de los métodos expuestos con anterioridad y el diseño de un protocolo de trabajo se tomaron modelos previos desarrollados (Ruiz *et al.* 2007) que se fueron ajustando. Posteriormente a través de largas simulaciones y comparaciones se afinaron para lograr un modelo eficiente y realista que se expone en esta tesis.

El modelo anatómico tridimensional obtenido incluye ambas aurículas en las cuales se destaca: el nodo sinoauricular (SAN), la cresta terminalis (CT), el haz intercaval, los músculos pectíneos, entre los que se destaca el septum spurium, la fosa oval y su anillo, el septum interauricular, el haz de Bachmann, las aurículas izquierda y derecha, la orejuela derecha e izquierda, dos venas pulmonares derechas y dos venas pulmonares izquierdas, el isthmus, las venas cavas superior e inferior, vestíbulo de la válvula tricúspide, vestíbulo de la válvula mitral y el seno coronario.

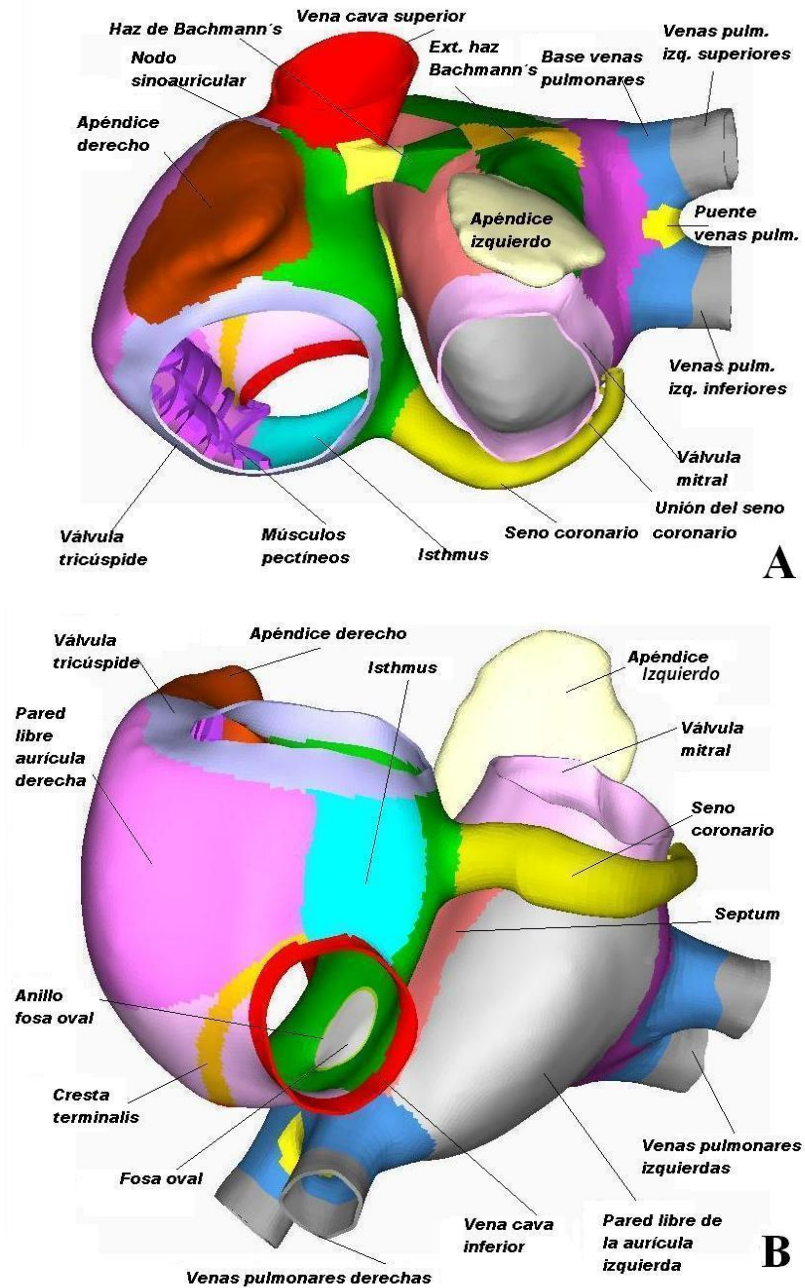


Figura 4.1 Modelo anatómico de la aurícula humana y sus diferentes regiones que la componen. (A) Parte superior. (B) Parte inferior.

La Figura 4.1, muestra dos vistas del modelo de las aurículas obtenido, en la figura A, en la parte superior de la aurícula y en la figura B, la parte inferior de la aurícula. En la parte superior se indican los componentes frontales, caracterizados por las válvulas tricúspide y mitral y en la parte inferior aparece en primer plano la válvula de Eustaquio de la vena cava inferior.

**Tabla 2: Dimensiones anatómicas en el modelo y su referencia experimental para la aurícula derecha**

Región	Valor en el modelo en cm	Valor de referencia realista en cm	Cita de referencia
Entre la anterior y posterior	4.49	2.8-5.2	(Cohen <i>et al.</i> 1995)
Entre el septum y lateral	4.26	2.9-5.3	(Cohen <i>et al.</i> 1995)
Entre inferior y superior	4.26	4.2-3.6	(Bommer <i>et al.</i> 1979)
Ancho de la pared	0.05	0.05-0.35 0.80-0.12	(Sunderman <i>et al.</i> 1949) (Hiraoka <i>et al.</i> 1998)
Diámetro del seno coronario	0.73	0.95-1.1 0.6-0.75	(Cabrera <i>et al.</i> 1998a) (Cohen <i>et al.</i> 1995)
Diámetro exterior de la válvula tricúspide	2.72	2.0-4.0 3.2-3.7 3.2-4.0	(Cohen <i>et al.</i> 1995) (Kitzman <i>et al.</i> 1988) (Sunderman <i>et al.</i> 1949)
Pared de la Cresta terminalis	0.55	0.7-1.6 0.3-0.6	(Cohen <i>et al.</i> 1995) (Akçay <i>et al.</i> 2007)
Longitud de la Cresta terminalis		5.1-6.0	(Matsuyama <i>et al.</i> 2004)
Nodo Sinoauricular SAN	0.6 x 0.36	0.6 x 0.4	(Negoescu 1991)
Isthmus	1.9 x 2.4	1.6 -4.0 x 2.0-4.3	(Cabrera <i>et al.</i> 1998a)

Los componentes anatómicos fueron diseñados y clasificados manualmente de acuerdo a la anatomía auricular. Esta estrategia fue necesaria, ya que las

estructuras anatómicas son muy complejas y no se distinguen a simple vista en las imágenes fotográficas. El SAN se encuentra cerca del ostium de la vena cava superior y tiene forma de pez con una longitud en el modelo de 0.88cm y un ancho de 0.26 cm.

En el modelo, la cresta terminalis (CT) comienza junto al SAN en su parte inferior y se extiende hacia la vena cava inferior, dando un ligero giro en el haz intercaval. Los músculos pectíneos, se organizan en forma de peine en el endocardio auricular derecho a un lado de la CT, en este modelo se diseñaron 22 músculos hasta con tres puntos de conexión. El haz de Bachmann se origina junto al SAN y se extiende hacia la orejuela de la aurícula izquierda.

La región del isthmus une el vestíbulo de la válvula tricúspide con el isthmus septal desde donde aparece el agujero del seno coronario. El seno coronario se extiende abrazando la parte inferior de la aurícula izquierda y se une a ella a través de puentes de conexión que se muestran en el modelo ( Figura 4.1).

**Tabla 3: Dimensiones para la aurícula izquierda**

Región	Valor en el modelo en cm	Valor de referencia o rango en cm	Cita de referencia
Ancho de la pared	0.05	0.2	(Sunderman <i>et al.</i> 1949)
		0.3-0.5	(Wang <i>et al.</i> 1995)
		0.05-0.35	(Coffey <i>et al.</i> 1981)
Diámetro exterior de la válvula mitral	2.72	2.0–3.8	(Cohen <i>et al.</i> 1995)
		2.6-3.2	(Kitzman <i>et al.</i> 1988)
		2.5-3.3	(Sunderman <i>et al.</i> 1949)
Diámetro de las venas pulmonares	1.12	0.7-1.6	(Cohen <i>et al.</i> 1995)
Longitud de la ramificación de las venas pulmonares	1.2	0.8-1.5	(Ho <i>et al.</i> 1999)
Apéndice izquierdo	5.49 <sup>17</sup>	5.7	(Weigner <i>et al.</i> 1999)

<sup>17</sup> Para calcular esta medida se tomo la longitud de una línea entre la confluencia de la vena pulmonar izquierda superior y el ápice del apéndice izquierdo utilizada en la referencia por Weigner *et al.* (1999b).



El modelo anatómico de la aurícula humana obtenido, consta de una malla tridimensional de 52906 elementos hexaédricos con 100554 nodos. Los elementos volumétricos son variables en relación a su forma y tamaño pero en todo caso conservó el tipo de elemento base, el hexaédrico de 8 nodos. En su mayoría, la malla conserva una uniformidad obtenida por el suavizado y los elementos en las diferentes regiones son de tamaño regular, algunas regiones tienen tamaños mayores y otras menores dependiendo de la geometría del tejido.

**Tabla 4: Dimensiones de las uniones interauriculares**

Región	Valor en el modelo en cm	Valor de referencia realista en cm	Cita de referencia
Haz de Bachmann	Ancho 0.51	0.4	(Lemery <i>et al.</i> 2003)
	Alto 0.87	0.9	
	Longitud 0.93	1.10	
Área de la fosa Oval	1.1 cm <sup>2</sup>	0.182-4.4 cm <sup>2</sup>	(Reig <i>et al.</i> 1997)

El dimensionado del hexaedro típico utilizado es de 0.066 x 0.062 x 0.05 cm (región del SAN), siendo 0.05 el correspondiente al grueso de la pared. En el anillo de la fosa ovalis el elemento utilizado fue de 0.05 x 0.057 x 0.034.

En la Tabla 4 se muestran los detalles dimensionales obtenidos de la literatura y los aplicados en el modelo para las uniones interauriculares.

Con el fin de caracterizar el modelo, fue necesario dividirlo en regiones anatómicas. En la Tabla 5, se detalla el número de nodos y elementos en cada una de las regiones que conforman el modelo.

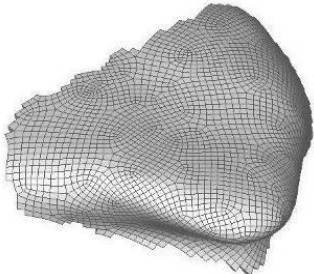
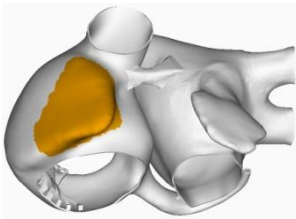
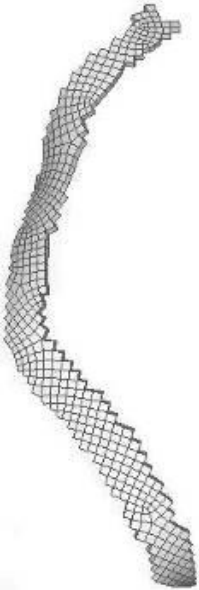
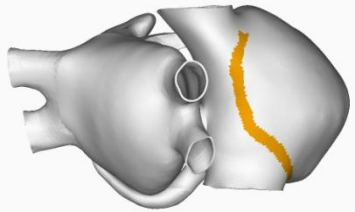
Detalles anatómicos de las regiones que conforman el modelo de la aurícula y que se integraron en el modelo se muestran en la Tabla 6. En la columna de la izquierda se muestra la región obtenida desde el modelo, la ubicación se refiere a la zona de la aurícula que cubre la región, y finalmente se describe la región en términos de nodos y elementos que la conforman.

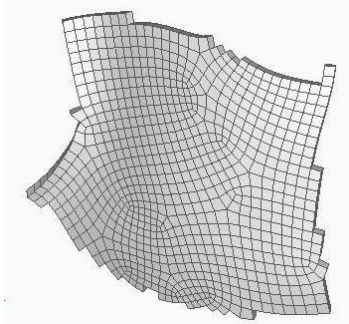
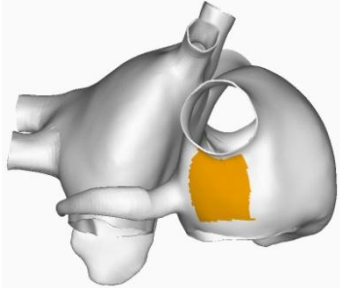
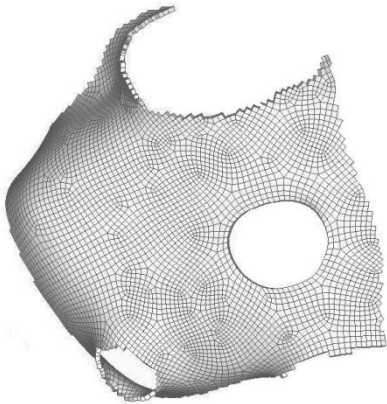
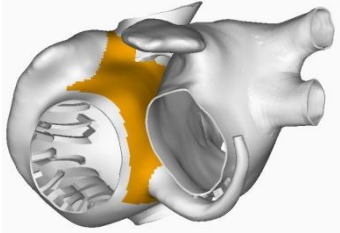
El tamaño y definición de las regiones se obtuvieron en base a análisis anatómico y se contrastaron con imágenes médicas aportadas por el Hospital General de Valencia.

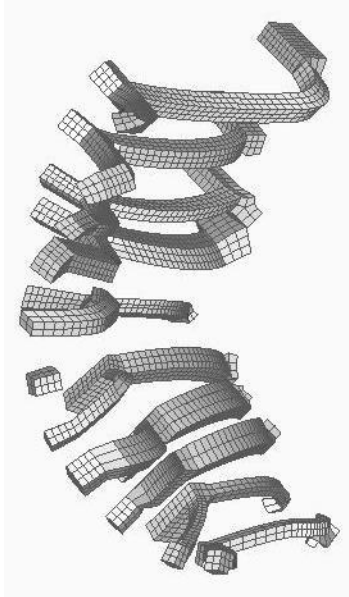
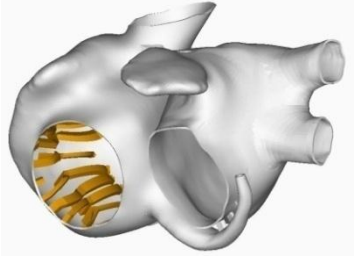
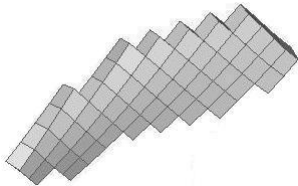
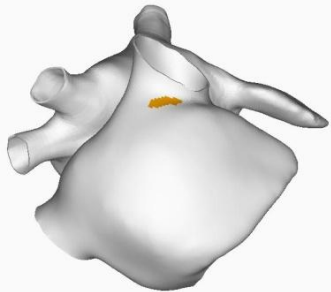
**Tabla 5: Regiones que conforman el modelo anatómico de la aurícula**

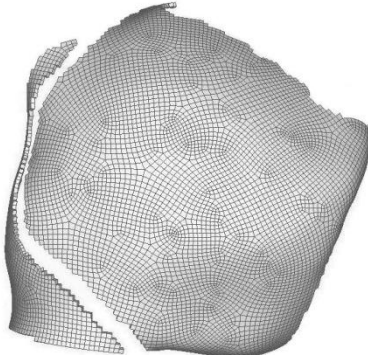
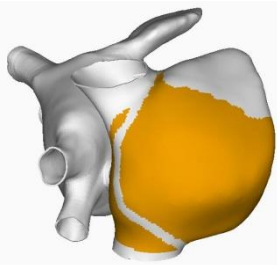

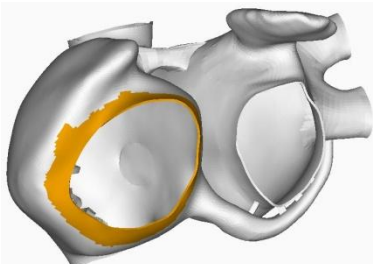
Región	Capa	Elementos	Nodos
1	Apéndice derecho	2962	5719
2	Cresta terminalis	433	1108
3	Isthmus	798	1472
4	Muro interauricular	4343	8736
5	Pectíneos región 1	3121	5536
6	Pectíneos vertical región 2	945	1761
7	Pectíneos vertical región 3	786	1558
8	SAN	49	140
9	Pared lateral aurícula derecha	4210	8516
10	Haz intercaval	2427	4398
11	Vestíbulo de la válvula tricúspide	1072	2498
12	Vena cava inferior	412	924
13	Vena cava superior	1676	3566
14	Apéndice izquierdo	2933	5782
15	Haz de Bachmann extendido	314	516
16	Pared posterior aurícula izquierda	5416	10466
17	Muro anterior izquierdo	1802	3636
18	Muro interauricular izquierdo	3399	6874
19	Válvula mitral región derecha	1032	2154
20	Válvula mitral región izquierda	1193	2500
21	Vena pulmonar derecha inferior	224	448
22	Venas pulm. der. inferior Base	271	540
23	Ven pulm der. superior	320	640
24	Venas pulm. der. superior Base	312	622
25	Base venas pulm. derecha	652	1494
26	Venas pulm. derechas-union	86	222
27	Vena pulmonar izq. inferior	280	560
28	Venas pulmonares izq. inf. base	417	800
29	Vena pulmonar izq. superior	660	1320
30	Venas pulm izq sup base	233	460
31	Base venas pulmonares Izq	1347	3008
32	Venas pulm izq. union	81	210
33	Anillo fosa oval	280	672
34	Fosa oval	2660	3030
35	Haz Bachmann Región 1	504	924
36	Haz Bachmann Región 2	546	1092
37	Haz Bachmann Región 3	1056	770
38	Haz Bachmann Región 4	1144	910
39	Seno coronario región 1	977	1823
40	Seno coronario región 2	1070	2123
41	Seno coronario región 3 unión	79	162
42	Seno coronario región 4	384	864
<b>TOTAL</b>		<b>52906</b>	<b>100554</b>

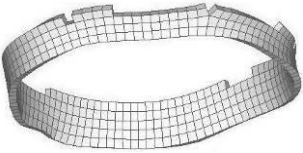
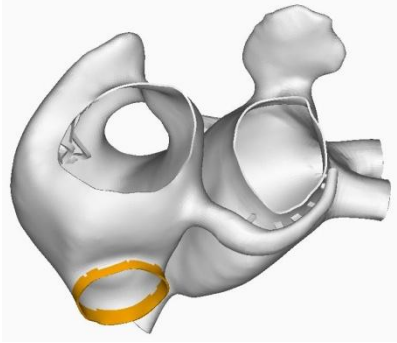
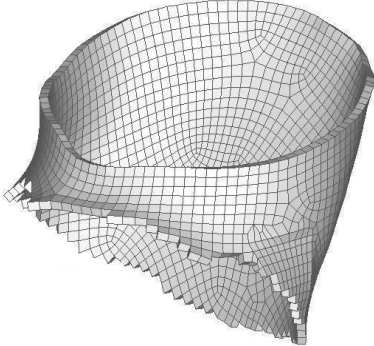
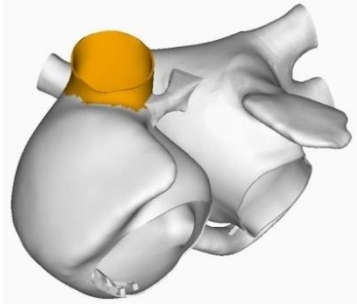
**Tabla 6: Componentes del modelo anatómico de la aurícula**

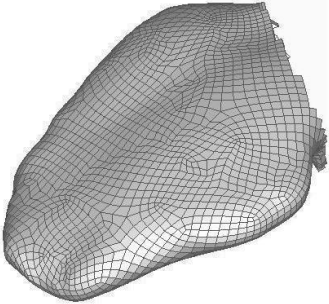
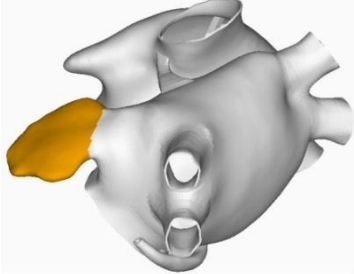
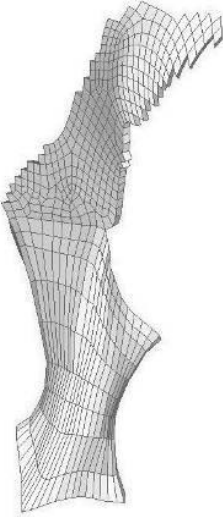
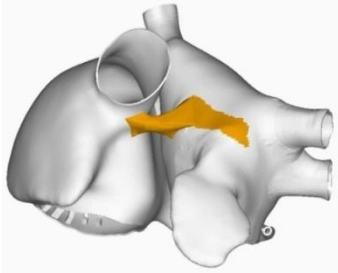
Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Apéndice derecho</b></p> <p>Elementos: 2962 Nodos: 5719</p> <p>Es la protuberancia más notable en la aurícula derecha.</p>
	 <p><b>Cresta terminalis</b></p> <p>Elementos: 433 Nodos: 1108</p> <p>Se extiende desde el nodo sinoauricular hasta la vena cava inferior. Destaca su forma arqueada en C descrita en (Sanchez-Quintana <i>et al.</i> 2002), descendiendo por la derecha de la vena cava superior ocupando la parte del muro antero medial de la aurícula derecha.</p>

Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p style="text-align: center;"><b>Isthmus</b></p> <p>Elementos: 798    Nodos: 1472</p> <p>Ubicado en la parte inferior de la aurícula derecha. Es la zona de baja conductividad debido posiblemente a que no existen patrones precisos de direccionamiento de fibras en esta región (Cabrera <i>et al.</i> 1998a).</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>Septum aurícula derecha</b></p> <p>Elementos: 4343    Nodos: 8736</p> <p>Es el muro interauricular. En él se destaca el agujero de la fosa oval y su anillo. En el modelo esta región mantiene un patrón específico de direccionamiento de fibras circulares (Anderson <i>et al.</i> 2002).</p>

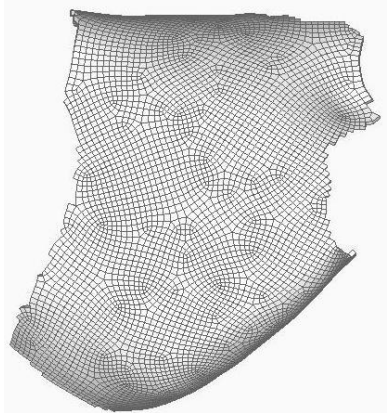
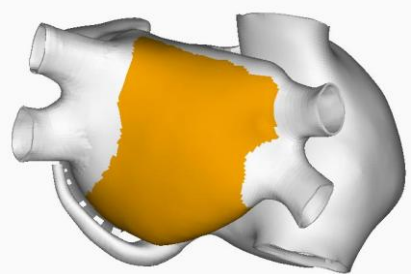
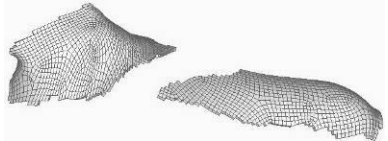
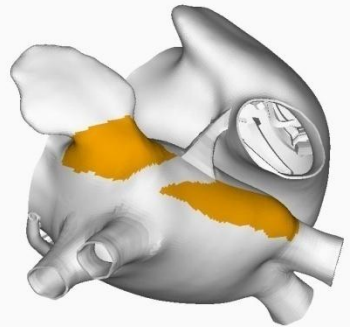
Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Músculos pectíneos</b></p> <p>Elementos: 4852 Nodos: 8855</p> <p>Los conforman tres regiones: el enlace de los músculos pectíneos a la pared de la aurícula derecha, la que une los músculos pectíneos en cercanías de la cresta terminalis, la que define los músculos horizontalmente y la que define la curvatura. El resultado anatómico está basado en (Loukas <i>et al.</i> 2008, Wang <i>et al.</i> 1995)</p>
	 <p><b>Nodo sinoauricular – SAN</b></p> <p>Elementos: 49 Nodos: 140</p> <p>Ubicado en la base de la vena cava superior, se extiende en forma de pez hasta la cresta terminalis.</p>

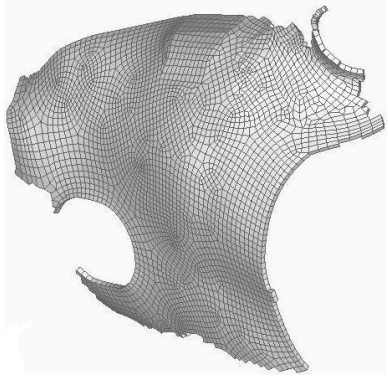
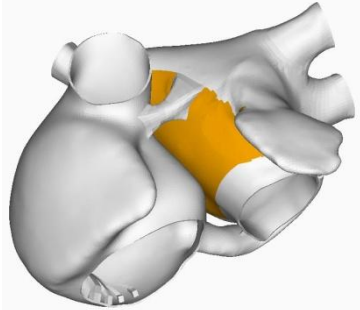
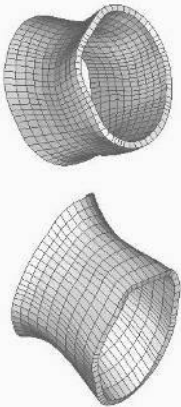
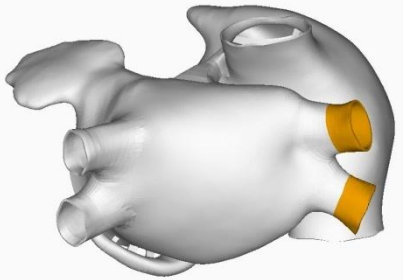
Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Pared lateral aurícula derecha</b></p> <p>Elementos: 6637 Nodos:12914</p> <p>Conformada por dos regiones: el haz intercaval y la pared lateral de la aurícula derecha por donde va la cresta terminalis.</p>
	 <p><b>Vestíbulo de la válvula tricúspide</b></p> <p>Elementos: 1072 Nodos: 2498</p> <p>Corresponde a la válvula que une la aurícula derecha al ventrículo derecho. Es la región a la que llegan los músculos pectíneos, cuyo diseño se describe en (Cabrera <i>et al.</i> 1998b).</p>

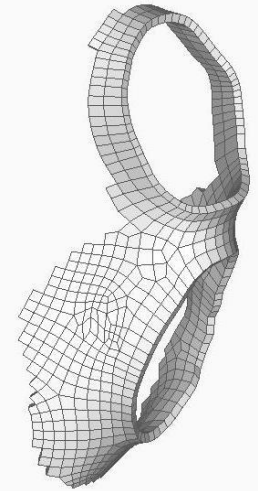
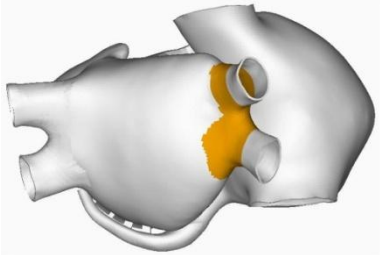
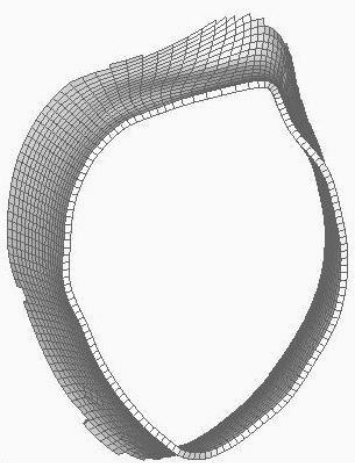
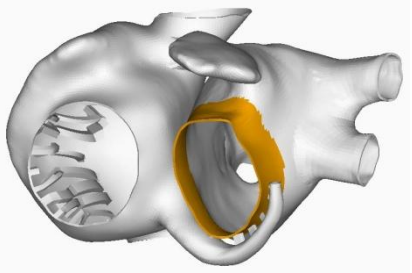
Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p style="text-align: center;"><b>Vena cava inferior</b></p> <p>Elementos: 412 Nodos: 924</p> <p>La vena cava inferior se extiende 1.2 mm desde su base de acuerdo a la descripción de Kholova <i>et al.</i> (2004).</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>Vena cava superior</b></p> <p>Elementos: 1676 Nodos: 3566</p> <p>La vena cava superior se extiende 5 mm de acuerdo a la descripción de Kholova <i>et al.</i> (2004). Y el tamaño en el modelo cubre la región que mantiene un direccionamiento circular de fibras.</p>

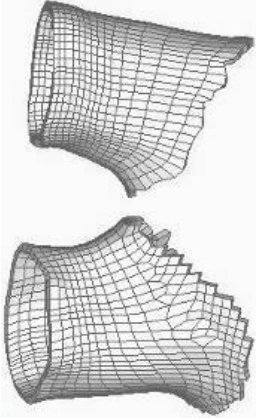
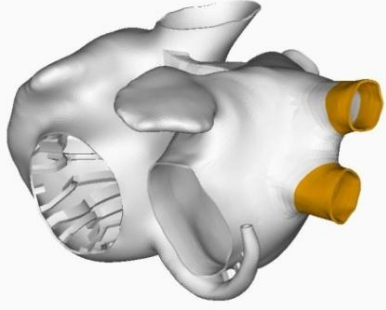
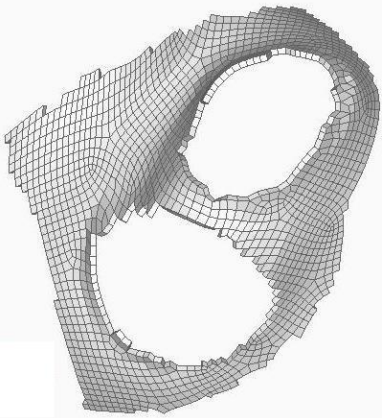
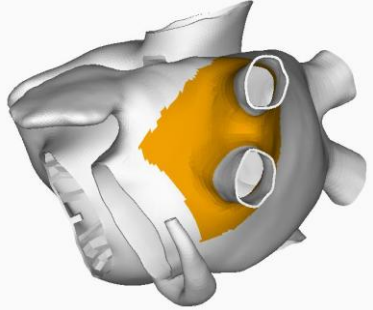
Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p style="text-align: center;"><b>Apéndice izquierdo</b></p> <p>Elementos: 2933 Nodos: 5782</p> <p>Es una estructura tubular, que forma lóbulos exteriores, más prominente que el apéndice derecho con una longitud 2.1 cm en el modelo, cuya información anatómica se describe en (Yeh <i>et al.</i> 2001).</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>Haz Bachmann</b></p> <p>Elementos: 3564 Nodos: 4212</p> <p>Haz interauricular, conformada por cinco subregiones anatómicas en el modelo, une ambas aurículas y se extiende hasta el apéndice izquierdo. Resultado de la descripción de Lemery <i>et al.</i> (2003).</p>

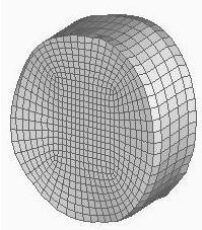
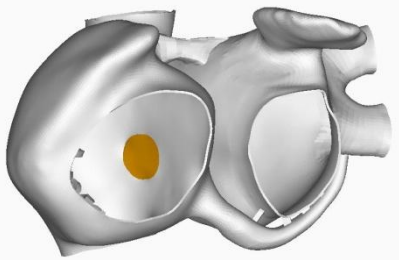
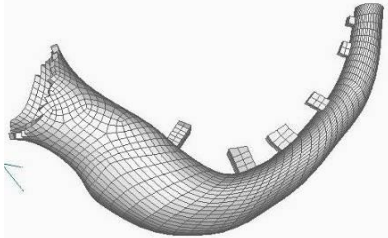
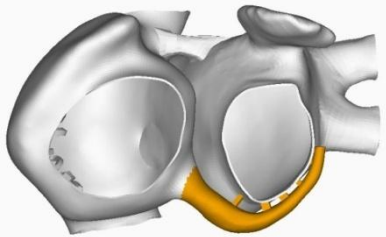


Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Pared posterior de la aurícula izquierda</b></p> <p>Elementos: 5416 Nodos: 10466</p> <p>Corresponde al muro o pared libre de la aurícula izquierda que separa las venas pulmonares derechas e izquierdas.</p>
	 <p><b>Muro anterior izquierdo</b></p> <p>Elementos: 1802 Nodos: 3636</p> <p>Conformado por dos subregiones que son divididas por el cruce del haz de Bachmann, descritas en (Ho <i>et al.</i> 1999, Lemola <i>et al.</i> 2004).</p>

Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Septum lado izquierdo</b></p> <p>Elementos: 3399 Nodos: 6874</p> <p>Pared interauricular de la aurícula izquierda.</p>
	 <p><b>Venas pulmonares derechas</b></p> <p>Elementos: 1127 Nodos: 2250</p> <p>Comprende cuatro regiones: la vena pulmonar derecha superior, la vena pulmonar derecha inferior y las bases de cada una de ellas. La estructura anatómica tiene un sistema de fibras que rodean el agujero de cada una de las venas en forma circular. Sus dimensiones están basadas en (Ho <i>et al.</i> 1999).</p>

Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Base de las venas pulmonares derechas</b></p> <p>Elementos: 738 Nodos: 1716</p> <p>Son dos regiones con diferente direccionamiento de fibras del tejido, las bases de ambas venas pulmonares y el puente que las une. En esta región se sobreponen las fibras del tejido casi de manera perpendicular.</p>
	 <p><b>Válvula mitral</b></p> <p>Elementos: 2225 Nodos: 4654</p> <p>La conforman dos regiones la izquierda y la derecha, con direccionamientos de fibras distintos en la zona vestibular.</p>

Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Vena pulmonares Izquierdas</b></p> <p>Elementos: 1590 Nodos: 3140</p> <p>Incluye cuatro regiones las venas pulmonares izquierdas y sus bases. Las fibras rodean el agujero de cada una de las venas en forma circular. Sus dimensiones están basadas en (Ho <i>et al.</i> 1999).</p>
	 <p><b>Base venas pulmonares izquierdas</b></p> <p>Elementos: 1428 Nodos: 3218</p> <p>Incluye la unión de las venas pulmonares Izquierdas y la base general de ambas venas. Existen diferentes direccionamientos y sobreposición de fibras del tejido.</p>

Conformación del modelo anatómico de la aurícula humana	
Región	Ubicación
	 <p><b>Fosa oval y Anillo fosa oval</b></p> <p>Elementos: 2940 Nodos: 3702</p> <p>El diseño en cuanto al tamaño y forma se basó en los estudios de Louie <i>et al.</i> (1993) y Szili-Torok <i>et al.</i> (2001).</p>
	 <p><b>Seno coronario</b></p> <p>Elementos: 2510 Nodos: 4972</p> <p>Incluye cuatro regiones para el direccionamiento de las fibras: tres para definir la curvatura del seno coronario y una que define la unión a la aurícula izquierda con las especificaciones anatómicas de Chauvin <i>et al.</i> (2000), Mitrofanova <i>et al.</i> (2005) y Ott <i>et al.</i> (2007).</p>

### 4.1.1 Orientación de las fibras

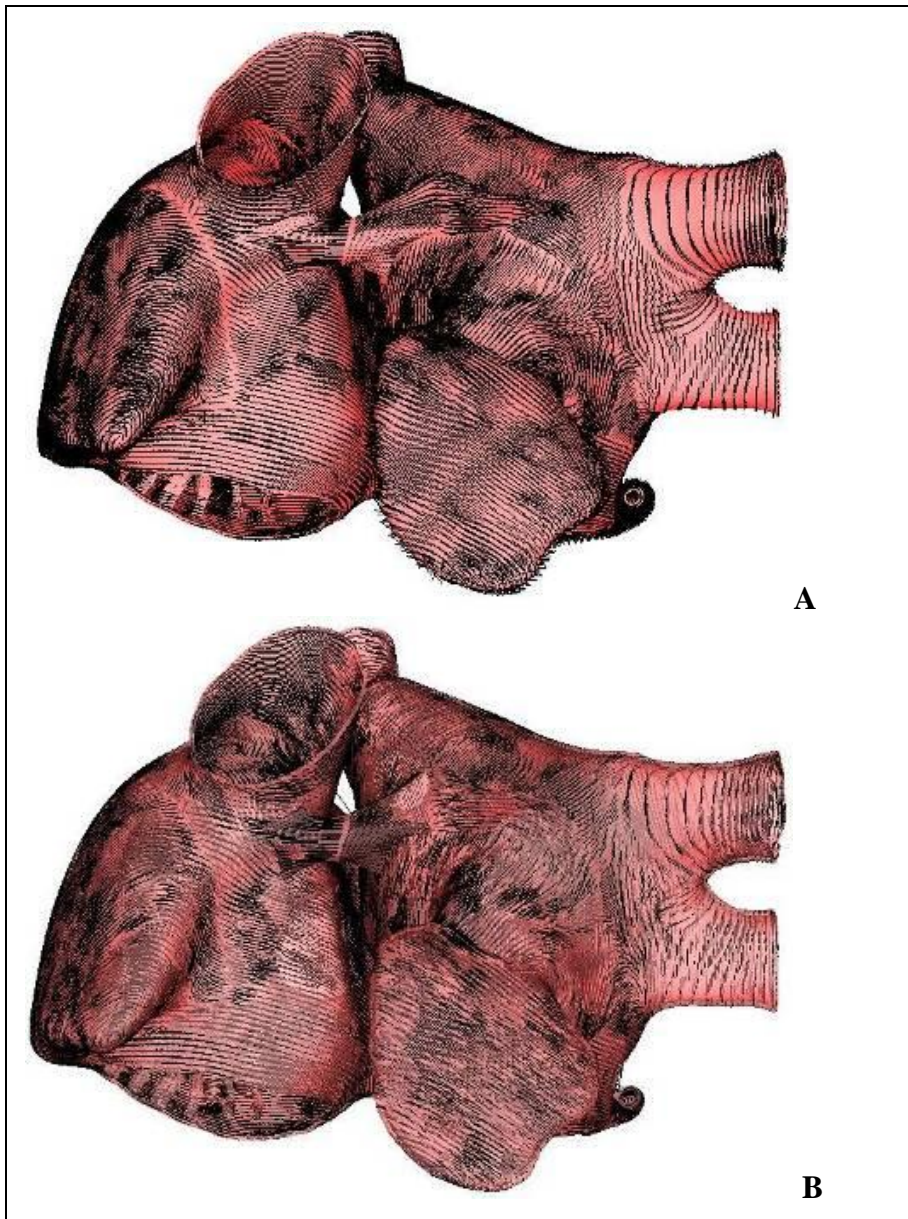
La palabra fibra, en este contexto, se utiliza en sentido macroscópico, refiriéndose a un grupo similar de miocitos orientados y de un grueso suficiente para ser vistos a simple vista. El haz denota una colección de fibras con la misma alineación, esta definición la adoptamos de Ho *et al.* (2002a).

En este trabajo se cuarenta y dos regiones como se indica en la Tabla 5. Para establecer la orientación de las fibras y las vías de conducción de los principales componentes de la aurícula, fue necesario recurrir al análisis y efectuar comparaciones anatómicas para establecer el eje direccional principal de cada región. La orientación de la fibra se efectuó para todo el tejido auricular y en las regiones en donde la anatomía se torna más compleja se ajustó dividiendo en subregiones (como es el caso del haz de Bachmann).

Estas regiones se utilizaron también para determinar las áreas de mayor y menor conductividad. Toda la aurícula se estableció anisotrópica y se obtuvieron las direcciones de la fibra del tejido, definiendo en cada región un eje directriz para las fibras que siguen una trayectoria perpendicular a este eje. Aplicando el método descrito en el capítulo anterior, se obtuvo en cada región un vector unitario tangente a la superficie de cada elemento, este vector se proyectó sobre una de las caras exteriores del elemento y se hizo unitario, finalmente el vector se llevó al centro del elemento definiendo así el direccionamiento de las fibras en cada elemento. En las regiones en donde el direccionamiento de las fibras es transversal como en la primera región del haz de Bachmann, en la cresta terminalis y los músculos pectíneos, el vector unitario de direccionamiento se obtuvo a través del eje directriz de manera directa. Cada procedimiento efectuado en las regiones, conllevó a la realización de ajustes, de manera que el modelo de fibras obtenido corresponde a un direccionamiento típico que puede variar ligeramente de acuerdo a cada individuo.

Cada una de las regiones y subregiones definió un direccionamiento particular de las fibras, siguiendo la anatomía y los estudios experimentales. (Bouvagnet *et al.* 1984, Cabrera *et al.* 1998a, Cosio 2002, Cosio *et al.* 2007, Sanchez-Quintana *et al.* 1997, Wang *et al.* 1995) y la información anatómica obtenida a través del Hospital General de Valencia.

Como resultado del método aplicado en cada una de las regiones definidas se obtuvo un modelo de fibras como se muestran en la Figura 4.1 y en la Figura 4.3. En la malla con la dirección vectorial de la fibra se muestran vectores sin flechas indicando el direccionamiento por cada uno de los elementos del mallado considerado. El equivalente, proyectando el vector sobre la superficie curva, nos muestra un direccionamiento más realista.



**Figura 4.2** Modelo anatómico con el direccionamiento de la fibra del tejido. En (A) la vista vectorial y en (B) su equivalente proyectado sobre la superficie curva.

Como las fibras musculares están organizadas a través de fascículos, en algunas regiones el cruce de las fibras aparece casi perpendicular, lo cual muestra la interacción de los fascículos que llevan direcciones diferentes y que

se profundizan o cruzan hacia el miocardio y el endocardio, mientras una envoltura superior las cruza superficialmente como se advierte en la región de las venas cavas, el haz de Bachmann y la cresta terminalis.

En nuestro modelo se puede observar claramente el direccionamiento de las fibras circulares y longitudinales. En la aurícula derecha se distinguen claramente cuatro componentes: El apéndice derecho, el componente venoso, el componente vestibular y el septum. Destaca en la pared lateral auricular derecha el direccionamiento de la fibra a lo largo de la cresta terminalis. Los músculos pectíneos se expanden por todo el muro y el apéndice derecho, alcanzando los muros laterales e inferiores de la aurícula.

La dirección de las fibras en los músculos pectíneos se definió longitudinal, mientras en la pared se definió circular.

Unos músculos suaves rodean el orificio de la válvula tricúspide, combinándose allí con el direccionamiento circular de las fibras en el vestíbulo tricúspide.

El haz sagital, recorre desde cercanías de la vena cava superior con direccionamiento de fibras longitudinales, repartiendo los músculos pectíneos más pequeños en el modelo. El septum muestra el cráter de la fosa oval y combina las direcciones fibrosas circulares que rodean las paredes auriculares.

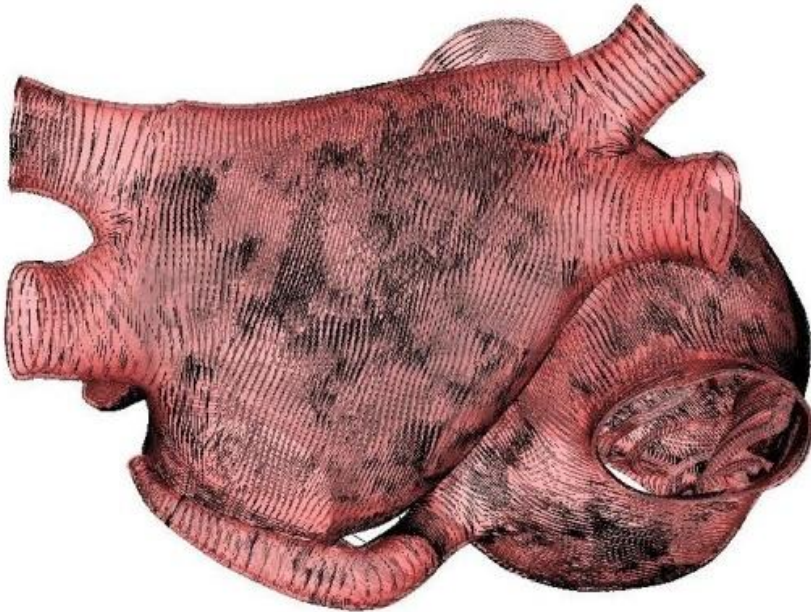
En la aurícula izquierda, los componentes básicos son el componente venoso, el vestíbulo mitral y el apéndice, el septum es similar a la aurícula derecha. Las venas pulmonares tienen un direccionamiento de fibras circulares que la rodean y que se extienden aproximadamente hasta un cm de la base. Predomina el direccionamiento fibroso circular en las paredes. El haz de Bachmann que parte de la aurícula derecha en cercanías a la base de la vena cava superior cruza en forma de cinta hasta la aurícula izquierda y de allí se extiende a la boca del apéndice izquierdo el direccionamiento de la fibra en esta región se definió longitudinal. El vestíbulo mitral siguió la dirección circular alrededor del orificio. Para el seno coronario, las fibras se tomaron circulares pero siguieron una dirección longitudinal en la región de la unión con la aurícula izquierda.

El suavizado de la fibra se aplicó en las regiones de encuentro en las bases de las venas pulmonares con la vena misma, y en el encuentro de la cresta terminalis con el haz intercaval, en donde los encuentros de direcciones cambian paulatinamente y que se observaron en las imágenes captadas en aurículas humanas en el Hospital General de Valencia y en las descripciones anatómicas de las fibras señaladas por Papez (Papez 1920).





A.



B.

Sigue...

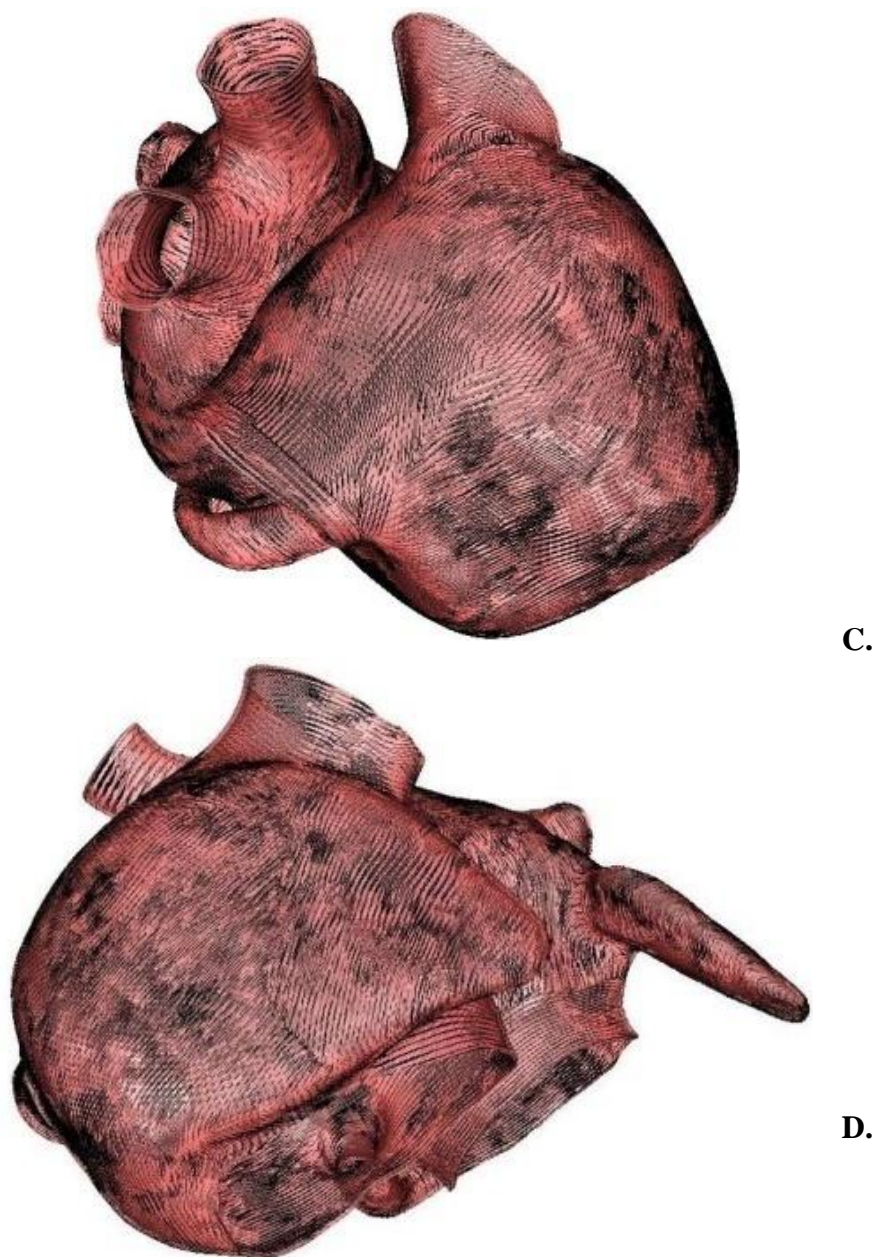


Figura 4.3: Vistas de la dirección de fibras del tejido. A. Fibras en las venas pulmonares aurícula izquierda. B. pared libre de aurícula izquierda C. Pared libre aurícula derecha D. haz intercaval y cresta terminalis.

### **4.1.2 Propiedades de conducción**

En nuestro modelo se consideraron tres regiones para alta media y baja conductividad. Las regiones de alta conductividad correspondió al haz de Bachmann, la cresta terminalis y los músculos pectíneos, las de baja conductividad a la región del isthmus y el SAN, las demás regiones se tomaron como de conductividad media.

Las constantes de difusión del tejido se establecieron de manera que la velocidad de conducción estuviera de acuerdo a los datos experimentales (Hassankhani *et al.* 2003, Shinagawa *et al.* 2000). Los valores del tensor de difusión obtenido fueron para alta conductividad 0.2, para conductividad media 0.7 y para baja conductividad 0.1. La anisotropía se fijó de acuerdo a la relación entre la velocidad de propagación longitudinal y transversal y se fijó en 10:1 en la cresta terminalis y en el resto del tejido auricular de 3:1. La dirección longitudinal siguió el camino preferente de la dirección de las fibras del tejido

Las regiones a las que se les asignó alta conductividad fueron: Cresta terminalis, el haz de Bachmann y los músculos pectíneos. A la región del isthmus se le asignó baja conductividad. A la región de la fosa oval se le asignó conductividad nula y al resto del tejido conductividad media.

### **4.1.3 Secuencia de activación, propagación y conducción del ritmo sinusal en la aurícula fisiológica normal**

Las simulaciones efectuadas, a efectos de determinar la propagación en el tejido, utilizaron únicamente el modelo de potencial de acción auricular propuesto por Nygren (Nygren *et al.* 1998).

Un tren de 10 impulsos a una frecuencia de 1 Hz, se aplicó en la región del SAN con BCL de un segundo a una amplitud de 2.8 nA y una duración de 6 ms, para estabilizar el tejido. La propagación para el décimo impulso se muestra en la figura 4.4.

La excitación se inicia en el nodo sinoauricular (SAN) y se expande por la aurícula derecha bifurcándose. Un frente se dirige hacia la cresta terminalis avanzando más rápidamente ya que la cresta terminalis tiene mayor conductividad y de allí sigue el camino preferente del haz intercaval en dirección a la región atrio ventricular (30 ms).

Otro frente de onda sigue la dirección hacia la aurícula izquierda alcanzando el haz de Bachmann a los 22 ms y lo cruza completamente a los 39 ms. A los 43 ms alcanza la región septal. El cruce se hace más rápido debido a que el haz

de Bachmann, tiene un direccionamiento de fibra longitudinal y mayor conductividad.

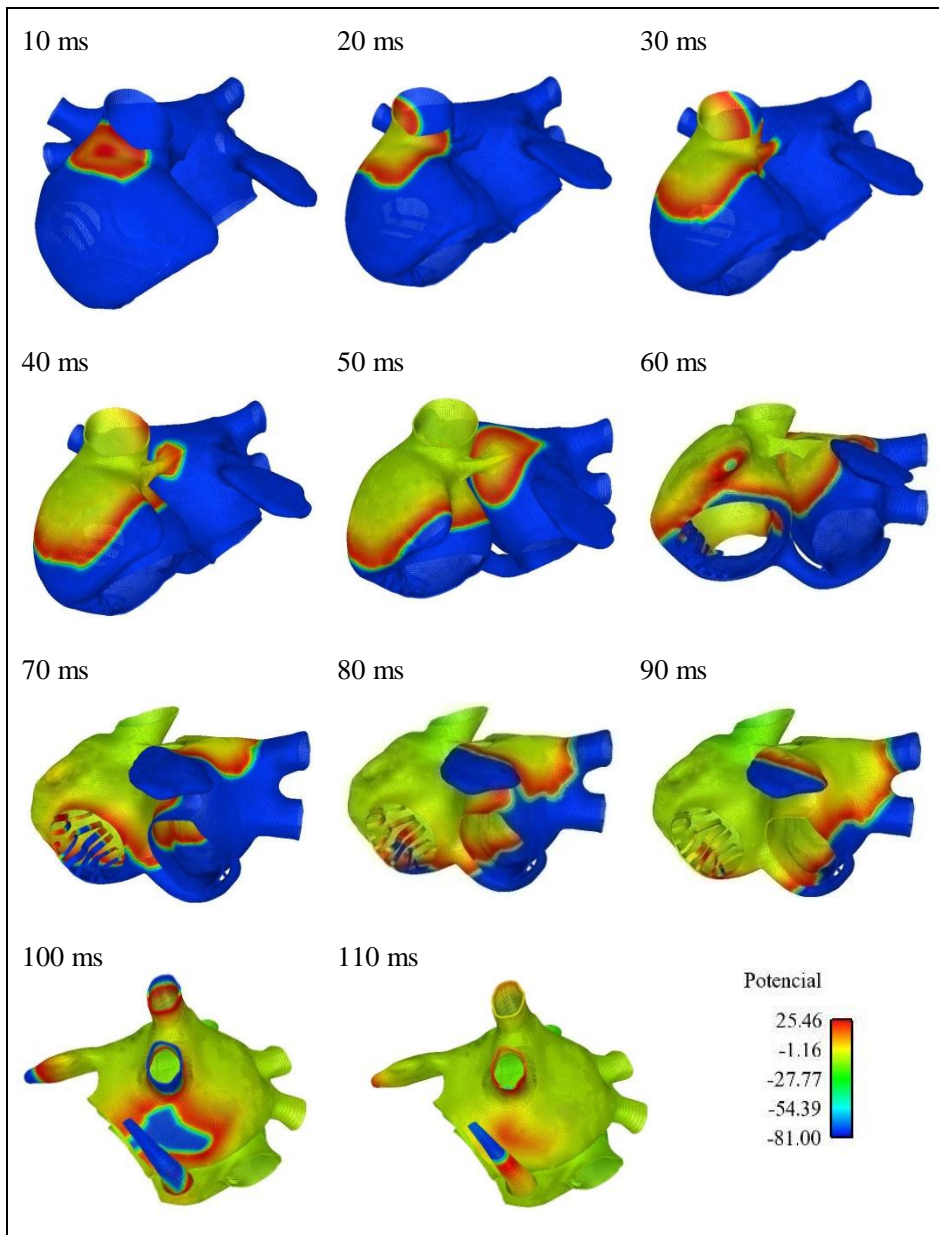


Figura 4.4: Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico. (Todos los tiempos están en ms y el potencial en mV).

A través de las uniones intermedias, se produce el cruce completo del frente de onda por el anillo de la fosa oval, tardando unos 8 ms.

Hacia la parte inferior el frente propaga más rápidamente siguiendo el camino de la cresta terminalis formando una cola refractaria. La cresta terminalis se cubrió a los 56 ms.

El apéndice derecho se activa completamente a los 61 ms, al tiempo que un nuevo frente inicia el descenso por la pared posterior de la aurícula izquierda y otro se dirige hacia la válvula mitral por la pared izquierda del septum.

El apéndice izquierdo se activa completamente en 72 ms. La última activación de la pared lateral posterior de la aurícula izquierda, se presenta a los 107 ms.

El tiempo total de activación de la aurícula derecha fue de 92 ms y la última región en activarse fue el isthmus, que es una región de más baja conductividad.

La última activación se presenta a los 112 ms finalizando en la parte inferior de la aurícula izquierda.

Durante la propagación se puede ver que los músculos pectíneos son alcanzados a los 30 ms y que el frente avanza más rápidamente que el tiempo que tarda el frente dentro de los músculos para cruzarlos.

Las características anatómicas influyen notablemente en la propagación sobre todo porque las aurículas tienen diferentes tamaños y los apéndices auriculares pueden ser más largos en diversos especímenes. Según los mapas de Boineau, en esta región se presenta la convergencia de dos frentes de onda (Boineau *et al.* 1988). Esto contrasta con los resultados observados en el modelo en donde tres frentes de onda se aproximan en el tejido. En nuestro modelo un frente aparece aproximándose desde la región comprendida entre las venas pulmonares izquierdas, otro que se aproxima desde la parte superior de la pared posterior y otro que viene desde la unión interauricular del seno coronario, el cual se ha mezclado con un nuevo frente proveniente de las venas pulmonares derechas, (Figura 4.4).

#### 4.1.4 Velocidades de conducción

La velocidad de conducción del frente de onda se midió tomando un punto p1 al que llega el frente de onda y otro punto p2 situado en la perpendicular a la tangente del frente de onda que pasa por p1, buscando que ambos puntos puedan tomarse directamente de los nodos en el modelo. Para el cálculo de  $\Delta t$  se tomó la ocurrencia del máximo potencia en cada punto.

En la Tabla 7, se indican los valores obtenidos en diferentes regiones auriculares, contrastadas con datos experimentales. La velocidad en nuestro modelo varía entre 59.7 y 101.3 cm/s en las diferentes regiones.

**Tabla 7: Velocidades de conducción en la aurícula fisiológica**

Región Auricular	Velocidad de Conducción en el modelo (cm/s)	Valor de referencia	Cita de referencia
Haz de Bachmann	101.1	70-130	(Boineau 1985)
Cresta Terminalis	101.3	70-130	(Boineau 1985) (Hansson <i>et al.</i> 1998)
Pared posterior de AD	73.8	68-103 60.1-90.1	(Kojodjojo <i>et al.</i> 2006)
Músculos pectíneos	98.6	30-70 117-154	(Boineau 1985). Hayashi <i>et al.</i> , 1982)
Pared posterior de AI	80.5	66.2-87.8.	(Kojodjojo <i>et al.</i> 2006)
Isthmus	59.7	50-55	(Hassankhani <i>et al.</i> 2003)

Las diferencias notables en la velocidad de conducción se deben a la alta resistividad del acoplamiento celular en los diferentes tejidos y a las características anatómicas de cada región. Durante la propagación el efecto de la velocidad deja una cola refractaria en el tejido que determina la forma de los frentes de propagación.

Los resultados obtenidos, identifican las zonas de alta media y baja conductividad. Debido a que en el modelo se estableció un direccionamiento de fibras longitudinal en el haz de Bachmann y en la cresta terminalis la velocidad en estas regiones es alta y el frente durante la propagación en la cresta terminalis tiene forma de cono con la punta en dirección hacia la vena cava inferior, demostrándose de esta manera que la velocidad en esta región es más alta que en las demás dentro de la aurícula derecha.

En nuestro modelo fisiológico la máxima velocidad de acuerdo a los puntos indicados fue de 101.3 cm/s, debido posiblemente a que no consideramos heterogeneidad en el tejido, sin embargo todas las velocidades obtenidas están

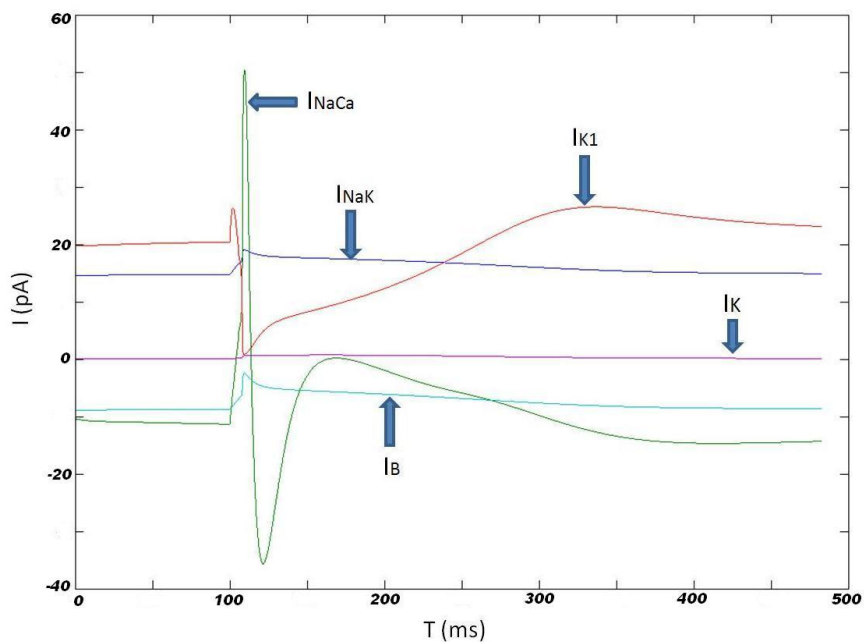
dentro de los límites experimentales. Vale la pena resaltar el hecho de que en los músculos pectíneos existen diferencias notables en los datos experimentales, cuyas medidas no son sencillas debido a la complejidad de su anatomía.

La teoría de la propagación en medios continuos predice que la forma del potencial de acción no debe cambiar cuando la velocidad de propagación se ve alterada por los cambios de la resistividad efectiva axial, como el cambio de dirección de la propagación con respecto a la orientación de la fibra (Clerc, 1976). Sin embargo, en las condiciones donde las propiedades de la membrana no han cambiado en la aurícula normal, se ha observado que se generan subidas de potencial de acción rápidos que se observan en la forma del potencial, asociados con una baja velocidad de propagación en la dirección transversal y una subida lenta del potencial de acción, que se asocia también con una alta velocidad de propagación en el sentido longitudinal (Spach *et al.*, 1981). Estos resultados se deben a los efectos de una distribución anisotrópica en la conexión celular, ya que los acoplamientos son más fuertes en los haces, pero más débiles entre ellos, provocando una propagación más lenta en el sentido transversal.

## 4.2 Modelo de aurícula remodelada eléctricamente

El remodelado eléctrico de la aurícula fue demostrado y definido por Alessie (Alessie *et al.* 2002) y consiste en que el periodo refractario efectivo de la aurícula se acorta progresivamente al aparecer la fibrilación. Además, se pierde la adaptación fisiológica existente entre la duración del periodo refractario efectivo y la frecuencia cardíaca. Estos dos cambios en las propiedades eléctricas de los miocitos son capaces de perpetuar la arritmia.

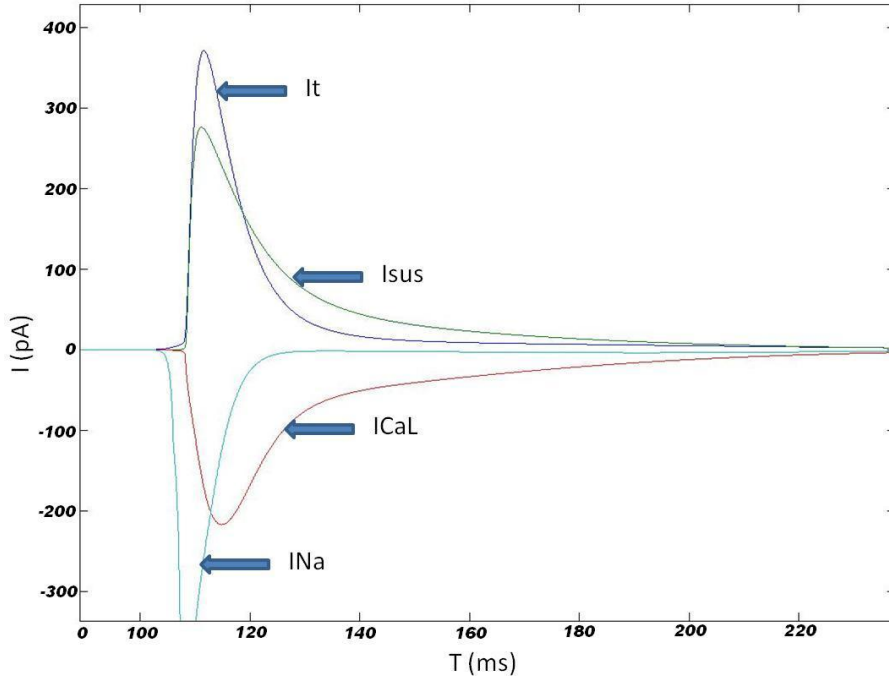
Para lograr estas características, se efectuaron cambios en algunos parámetros del modelo de Nygren de acuerdo con los resultados experimentales (Bosch *et al.* 1999, Workman *et al.* 2001): se aumentó la conductancia de  $I_{K1}$  en un 250% se decrementó la conductancia para los canales de calcio tipo L ( $I_{CaL}$ ) en un 74%, se disminuyó también la conductancia de  $I_{to}$  en un 85%. y la curva de activación de  $I_{to}$  se desplazó +16mV y finalmente la curva de inactivación de  $I_{Na}$  se desplazó 1.6mV. En las gráficas de la Figura 4.5 y la Figura 4.6 se muestran las corrientes para el modelo fisiológico de miocito auricular. El eje  $y$  denota la corriente en pico Amperes ( $pA$ ) y el eje  $x$  el tiempo en segundos.



**Figura 4.5:** Corrientes iónicas en el modelo de Nygren, durante el potencial de acción para  $I_{NaCa}$ ,  $I_{NaK}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_K$ ,  $I_B$  en el modelo normal.

Las gráficas varían en escala con el fin de visualizar adecuadamente la forma de las ondas de las corrientes  $I_t$ ,  $I_{sus}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{Na}$ .

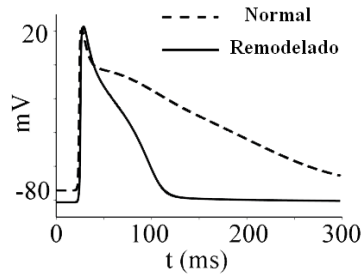




**Figura 4.6:** Grafica de las corrientes iónicas en el modelo de Nygren durante el potencial de acción para  $I_t$ ,  $I_{sus}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{Na}$  en el modelo normal.

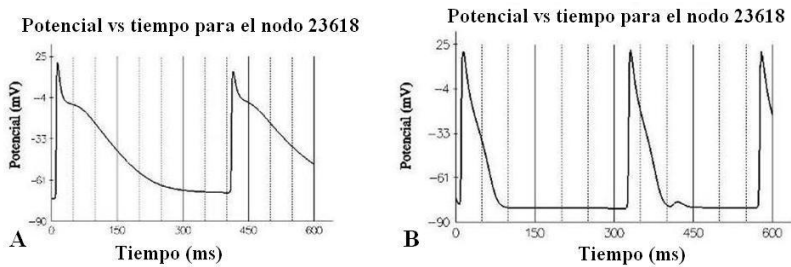
Los potenciales de acción para las condiciones normales y para el remodelado eléctrico, fueron diferentes. El potencial obtenido para una célula remodelada se muestra en la Figura 4.7, en donde puede verse el cambio de forma del potencial respecto al normal (indicado en línea punteada). Este cambio en la forma del potencial, se debe a que una reducción simultánea en la aurícula de  $I_{to}$ ,  $I_{CaL}$  y un incremento en  $I_{K1}$ , generan una aceleración de la repolarización y reducen la duración del potencial de acción (APD) (Seeman *et al.* 2005).

En el modelo fisiológico, el APD al 90% de la repolarización ( $APD_{90}$ ) fue de 285 ms y en el modelo remodelado fue de 89 ms, lo que indica una disminución del 70%. El potencial en reposo en el modelo fisiológico fue de -74 mV y de -81 mV en remodelado, lo que muestra una hiperpolarización de 7 mV en el potencial de reposo. El periodo de repolarización se redujo de 320 ms en estado fisiológico a 95 ms en situaciones de remodelado.



**Figura 4.7:** AP en condiciones de control y de remodelado.

El efecto del remodelado eléctrico en el AP, se muestra en uno de los nodos del modelo y fueron generados por simulaciones de la propagación del AP tanto en condición fisiológica normal como de remodelado eléctrico. El ERP fue acortado de unos 289 ms a 95 ms,



**Figura 4.8:** AP obtenido en el modelo para el nodo 23618. AP medido en el nodo 23618, para las condiciones fisiológicas (A) y de remodelado (B).

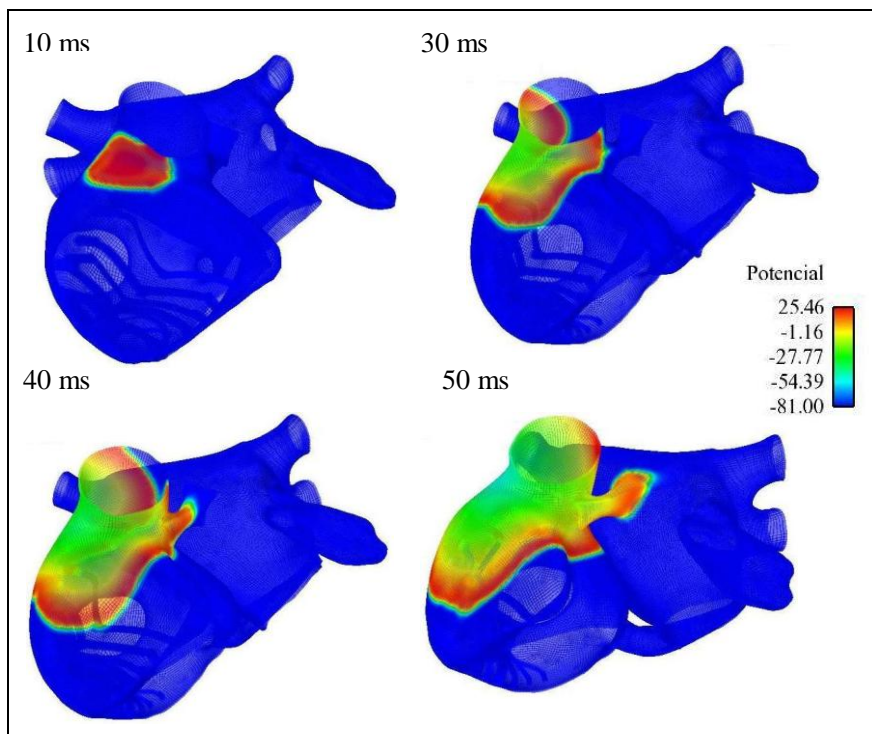
En la Figura 4.8 se muestra el potencial alcanzado a los 50 ms para el nodo 23618 del modelo, ubicado en la pared libre de la aurícula izquierda, para situaciones fisiológicas y de remodelado.

#### 4.2.1 Secuencia de activación en tejido con remodelado eléctrico

En la Figura 4.9 se muestra la propagación del potencial en situaciones de remodelado.

Los resultados se obtuvieron al aplicar un tren de 10 estímulos con un BCL de 300 ms en el nodo sinoauricular.

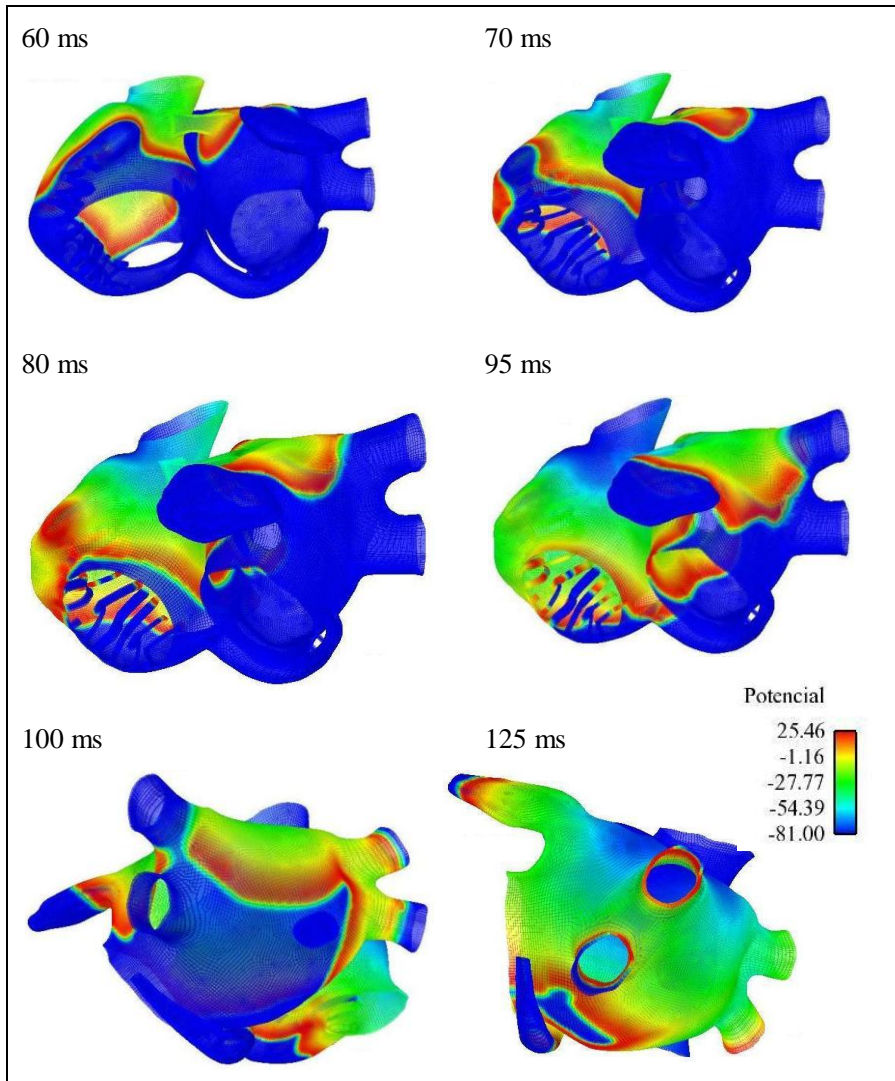
En la Figura 4.9 y la Figura 4.10 puede observarse una rápida repolarización debido a una reducción de cerca del 70% en el APD (Figura 4.8), con relación a situaciones normales. La excitación se inició en el nodo sinoauricular SAN, tomando los caminos de conducción preferencial como la Cresta Terminalis y en el haz de Bachmann hacia la aurícula izquierda. A los 30 ms el frente llega al Haz de Bachmann. A los 40 ms el frente alcanza un tercio de la aurícula derecha. A los 50 ms el frente alcanza el septum izquierdo. A los 60 ms se observa un frente en dirección al apéndice derecho, otro frente cubriendo la pared libre de la aurícula derecha, otro frente atravesando el anillo de la fosa oval y un frente extendiéndose desde el haz de Bachmann por la parte anterior de la aurícula izquierda.



**Figura 4.9:** Tiempos en la secuencia de activación hasta alcanzar la aurícula izquierda en tejido remodelado eléctricamente. (potencial en mV).

La cresta terminalis se despolarizó completamente a los 65ms. Por otra parte el haz de Bachmann lo hizo a los 71 ms llegando el frente a la base del apéndice izquierdo. La aurícula derecha se activó completamente a los 118 ms, 22% más retrasado respecto a la activación en la aurícula fisiológica.

El frente de onda que viene desde el nodo sinoauricular, propaga en la dirección del haz de Bachmann y alcanza la aurícula izquierda a los 50 ms.



**Figura 4.10:** Secuencia de activación en tejido remodelado a partir de los 60 ms. (Todos los tiempos están en ms y el potencial en mV).

A los 70 ms el frente llega a la base de los músculos pectíneos y un frente rodea la pared libre de la aurícula izquierda. A los 80 ms el frente viaja por los músculos pectíneos. A los 95 ms el frente llega a la región del isthmus y el seno coronario. A los 100 ms el frente ha rodeado las venas pulmonares derechas y parte de las izquierdas. A los 125 ms se observan frentes que convergen en la región inferior de la aurícula izquierda y se completa la activación de la aurícula derecha.

Con relación a la aurícula normal, la propagación en la aurícula remodelada igualmente se abre en dos frentes, uno en dirección del haz de Bachmann y otro en dirección de la cresta terminalis y el septum. En la aurícula normal el frente cruza este haz a los 39 ms, mientras que la aurícula remodelada lo hace a los 49 ms, con un retraso de 10 ms. Los músculos pectíneos se alcanzan a los 30 ms en la aurícula fisiológica y a los 70 ms en la remodelada marcando una diferencia de 40 ms, unido lo anterior a la complejidad anatómica en esta región.

La activación de la aurícula derecha se alcanza a los 112 ms en aurícula normal frente a 125 en la aurícula remodelada con un retraso de 13 ms.

La activación completa de la aurícula se alcanza sobre los 140 ms, con un retraso de 18% con respecto a la aurícula normal.

### 4.3 Velocidades de conducción en tejido fisiológico vs remodelado

El remodelado eléctrico causó una disminución de la velocidad de conducción en el tejido auricular entre un 14.6% y un 26% para las principales regiones en la aurícula, como se muestran en la Tabla 8. En la misma tabla se muestra las velocidades de conducción y el porcentaje de variación obtenidos en las principales regiones del modelo auricular en condiciones fisiológicas y de remodelado.

**Tabla 8: Comparación de velocidades en el modelo normal y remodelado**

Región Auricular	CV en tejido fisiológico (cm/s)	CV en Remodelado (cm/s)	Disminución (%)
Haz de Bachmann	101.1	74.7	26
Cresta terminalis	101.3	84.5	16.6
Pared posterior de AD	73.8	64.5	14.6
Pared posterior de AI	80.5	67.8	15.8
Isthmus	45	37	21.2

En la región correspondiente al vestíbulo de la válvula tricúspide (prolongación del circuito de flutter) la velocidad tomada en algunos puntos en el isthmus fue en promedio de 37 cm/s en el modelo remodelado frente a 45cm/s en el fisiológico. Esta región se caracteriza por ser de baja conductividad. El remodelado produce una disminución completa de la velocidad de conducción en todo el tejido y en cada zona en particular.

#### **4.4 Vulnerabilidad a reentradas**

Después de haber observado la importancia del remodelado eléctrico la forma del AP y la velocidad de conducción, abordamos el estudio de las reentradas anatómicas inducidas por una actividad focal localizada en ciertos puntos de la aurícula. Tal y como se explicó en el capítulo 1, se sabe de los estudios experimentales que el remodelado favorece la generación de reentradas. Para efecto de la simulación, en este estudio asumimos que el tejido ha sido completamente remodelado después de varios episodios de descargas focales o episodios previos de taquicardia.

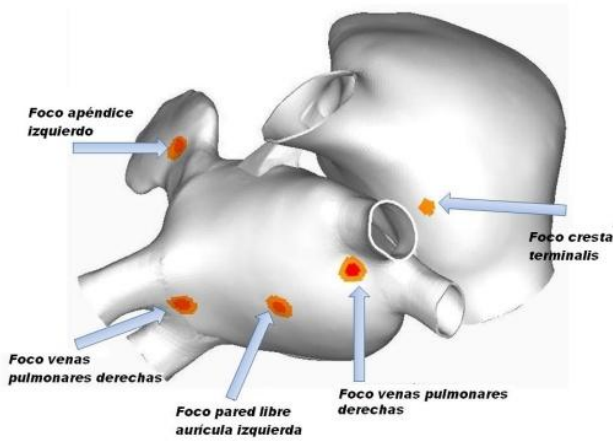
Los focos ectópicos son pequeñas zonas de tejido capaces de producir potenciales de acción de forma automática que se producen por un aumento de la frecuencia cardíaca.

Para analizar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de reentradas, ocasionadas por una actividad focal ectópica se utilizó el protocolo de estimulación S1-S2. Las condiciones de control correspondieron a la aurícula normal y los resultados se contrastaron con la aurícula remodelada.

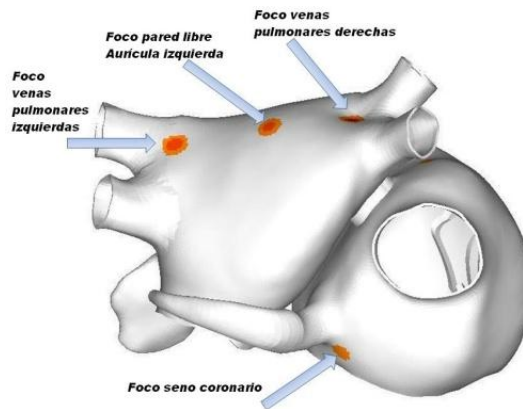
La ventana vulnerable corresponde a la franja de tiempo durante la cual es posible encontrar al menos una reentrada y se mide en ms.

##### ***Focos estudiados***

La localización de los focos estudiados, están basados en los estudios experimentales de Chen *et al.* (1999), Haissaguerre *et al.* (1998) y Sanchez-Quintana *et al.* (2002)



A



B

**Figura 4.11: Focos considerados en el estudio de la vulnerabilidad en ambas aurículas.**

La Figura 4.11 muestra la distribución de los focos analizados en este estudio. En la aurícula derecha se consideraron: focos en la región cercana a la válvula de Eustaquio, focos en el seno coronario y focos en la región de la cresta terminalis. Para la aurícula izquierda se consideraron focos en cercanías de las venas pulmonares izquierdas y derechas, focos en el centro de la pared libre de la aurícula izquierda y focos en el apéndice izquierdo.

Durante el estudio, se analizaron diversos focos en el apéndice izquierdo, se probaron tres posiciones en diferentes puntos del apéndice y no encontramos ninguna reentrada. Los resultados en los otros focos se detallan a continuación.

El protocolo utilizado fue el S1-S2, en donde S1 correspondió a la aplicación de 10 estímulos en el nodo sinoauricular con un BCL de 300ms con el fin de simular una actividad fibrilatoria. Los focos se modelaron como un impulso supraumbral de 6 milisegundos en un grupo de células y se activaron continuamente de manera prematura buscando alcanzar la generación de reentradas, obtenida al menos una reentrada se varió el tiempo en pasos de un ms para determinar la ventana vulnerable y estudiar la evolución de las reentradas. Se obtuvieron los resultados que se exponen en los párrafos siguientes.

#### ***4.5 Actividad focal en el modelo fisiológico***

De los estudios experimentales se ha demostrado que la mayoría de los focos ectópicos se originan en cercanías de las venas pulmonares derechas e izquierdas.

En este estudio, la vulnerabilidad se halló calculando una ventana de tiempo, cuyo valor inicial corresponde al tiempo de disparo del estímulo focal en donde se encontraron reentradas y el valor final al tiempo después del cual no se presentan reentradas. Previo al disparo del foco, el tejido se estabiliza utilizando un tren de estímulos S1 y a continuación se hace el disparo prematuro focal S2.

En el modelo fisiológico se buscó algún comportamiento reentrante que pudiera ser provocado por focos ectópicos en los seis puntos de la aurícula indicados en el apartado anterior, sin embargo en ninguno de los casos se observaron reentradas. A pesar de que los focos se aplicaron en la fase de repolarización del ritmo sinusal provocando así un bloqueo unidireccional, los frentes de onda generados no desencadenaron actividad reentrante, ya que el ERP es lo suficientemente largo como para que la longitud de onda de excitación sea mayor a la longitud de la trayectoria. Así los extremos del frente de onda colisionan con su propia cola refractaria y se extinguen.

A modo de ilustración, en la Figura 4.12, se muestra el caso de un foco ectópico aplicado en la base de las venas pulmonares derechas en el modelo fisiológico a los 135 ms después del estímulo S1, el frente de onda propagó por la pared posterior de la aurícula izquierda, girando ligeramente en forma de envolvente, debido la dirección de las fibras del tejido en esta región, rodeando las venas pulmonares derechas. Sin embargo al encontrar tejido que no ha recuperado su excitabilidad, el frente no puede propagar en sentido retrógrado impidiendo la generación de reentradas.



A los 235 ms parte del frente de onda toma la unión interauricular del haz de Bachmann, al tiempo que otro frente cruza hacia la aurícula derecha por el anillo de la fosa oval.

A los 365 ms, se tiene la activación de toda la aurícula y a los 400 ms la estimulación focal se extinguió.

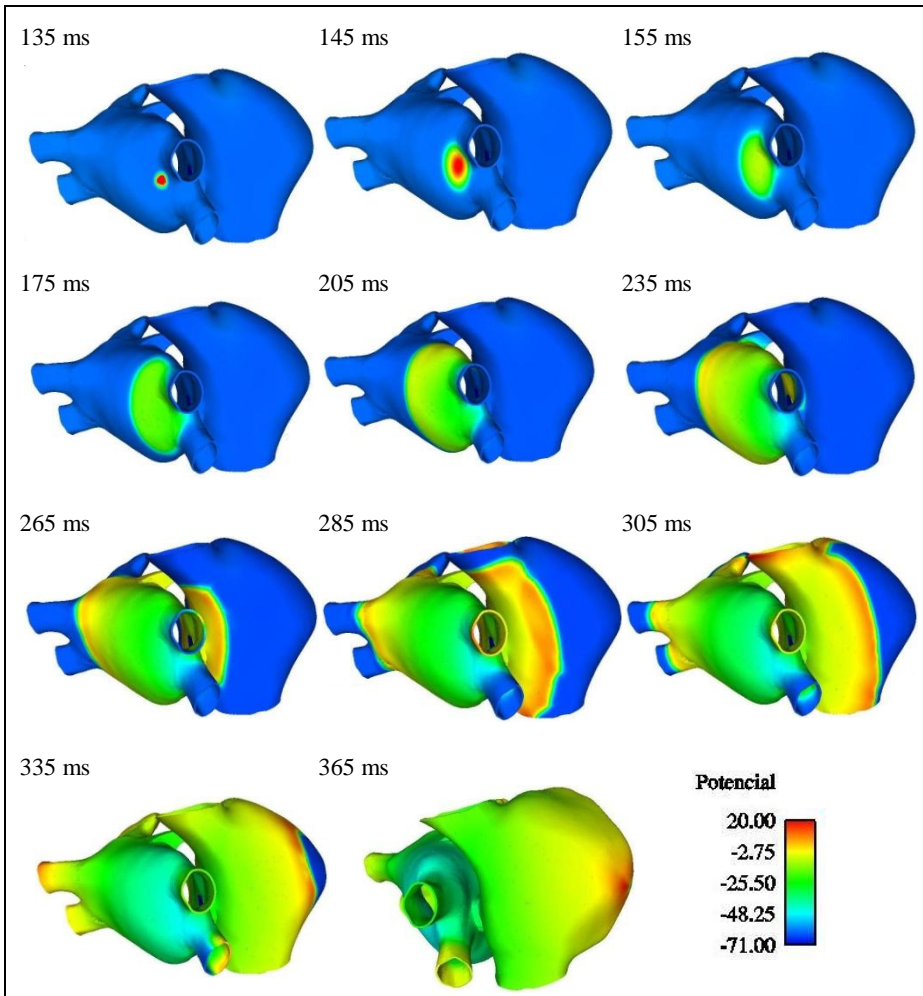


Figura 4.12: Propagación del AP en el modelo de aurícula fisiológica, ocasionado por un estímulo focal en las venas pulmonares derechas. (Todos los tiempos están en ms y el potencial en mV).

## **4.6 Actividad focal en el modelo remodelado eléctricamente**

En el remodelado eléctrico, el principal cambio observado es un acortamiento del período refractario con pérdida de su adaptación a la frecuencia, que es reversible al interrumpir la FA. Se sabe de los estudios experimentales que el remodelado eléctrico a corto plazo produce una dispersión de períodos refractarios que favorece la reentrada y a largo plazo también se altera la velocidad de conducción (Fareh *et al.* 1998). En este apartado abordamos el estudio de la actividad focal en el modelo de aurícula de tamaño normal remodelado eléctricamente.

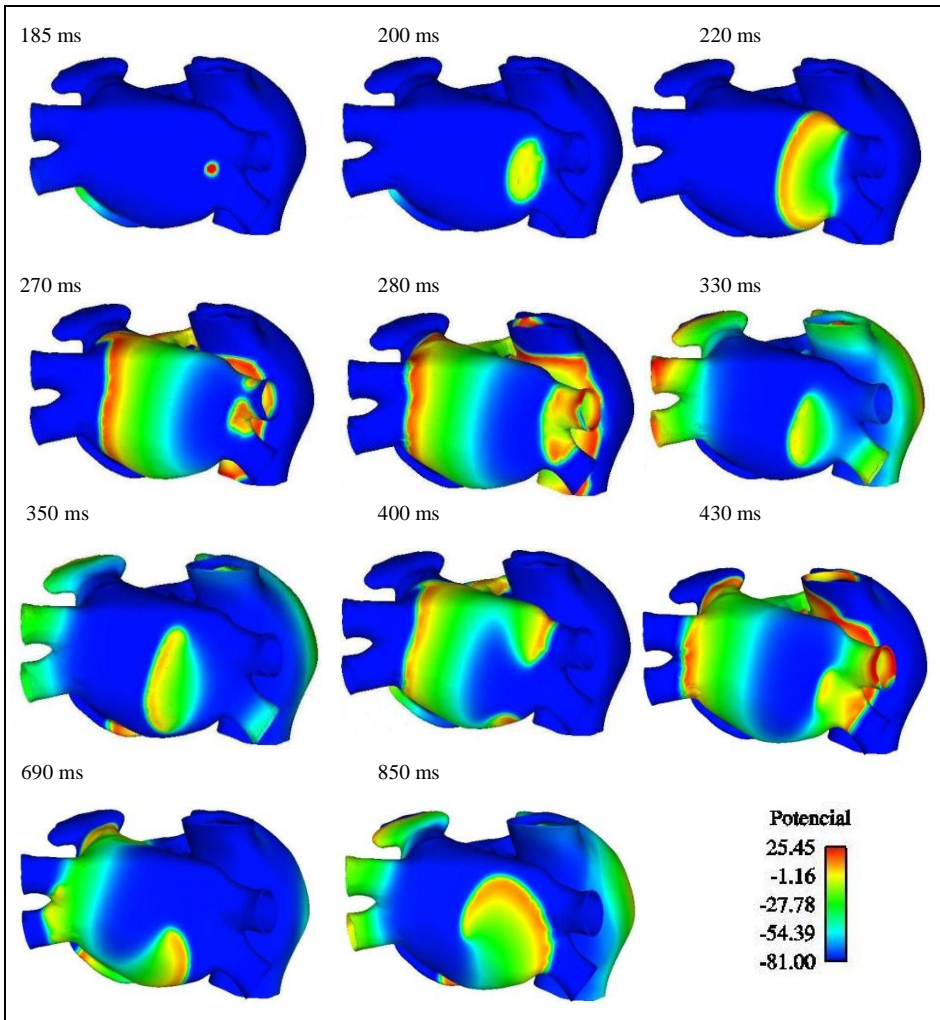
Al aplicar focos ectópicos en la fase de repolarización del ritmo sinusal se produce un bloqueo unidireccional donde el frente de onda sigue el direccionamiento de la fibras, pudiéndose generar actividad reentrante. El periodo de tiempo dentro del cual se producen reentradas constituye la ventana vulnerable. Cuando los focos son aplicados fuera del límite superior de la ventana vulnerable, ocurre una propagación bidireccional donde el frente de onda estimula toda la aurícula y se extingue.

### **4.6.1 Focos en la base de las venas pulmonares derechas en el modelo remodelado eléctricamente**

En el caso de los focos ectópicos aplicados en la base de las venas pulmonares derechas se encontró una ventana vulnerable a reentradas de 4 ms, contenida entre los intervalos de acoplamiento de 183 ms y 186 ms, en donde el intervalo de acoplamiento se define como el intervalo de tiempo entre el último estímulo S1 y el estímulo prematuro S2.

En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron un patrón reentrante.

La propagación en todos los casos sigue la dirección del sentido de las fibras en la pared posterior de la aurícula izquierda, observándose una forma curvada del frente, cuyos extremos se separan rápidamente en direcciones opuestas siguiendo el direccionamiento de las fibras del tejido, girando sobre sí mismos y rodeando las venas pulmonares derechas. Al encontrar tejido que ha recuperado su excitabilidad, el frente propaga en sentido retrógrado a través de las venas pulmonares generando una reentrada anatómica en figura de ocho. El frente continúa reentrando en la pared posterior de la aurícula izquierda como una reentrada funcional en figura de ocho y convirtiéndose posteriormente en una reentrada tipo rotor que se mantuvo durante el tiempo de simulación.



**Figura 4.13:** Foco ectópico en la base de las venas pulmonares derechas en condiciones de remodelado eléctrico. (potencial en mV).

En la Figura 4.13 se muestra la secuencia de propagación de la actividad reentrante generada por un foco ectópico aplicado en la base de las venas pulmonares derechas a un intervalo de acoplamiento de 185 ms. En la figura se observa el bloqueo unidireccional a los 200 ms. A los 270 ms el frente reentra a través de la unión de las venas pulmonares derechas iniciándose la reentrada anatómica en figura de ocho. Los extremos del frente reentrante se curvan cerca de la base de las venas pulmonares derechas, convirtiéndose a los 400 ms en una reentrada funcional en figura de ocho en la pared posterior de la aurícula izquierda. Posteriormente, a los 690 ms se observa el inicio del rotor, el cual

continúa girando en la pared posterior de la aurícula izquierda durante toda la simulación.

#### ***4.6.2 Foco en la base de las venas pulmonares izquierdas en el modelo remodelado eléctricamente***

Al aplicar los focos ectópicos en la base de las venas pulmonares izquierdas, se halló una mayor vulnerabilidad a reentradas siendo el tamaño de la ventana vulnerable de 17 ms, unas cuatro veces más que el tamaño de la ventana vulnerable en las venas pulmonares derechas.

Similar a lo observado en las venas pulmonares derechas, en todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron un patrón reentrante. Para este caso, el frente de propagación generado rodea las venas pulmonares izquierdas por la parte posterior de la aurícula izquierda generando una reentrada anatómica en figura de ocho.

El frente continúa reentrando en la pared posterior de la aurícula izquierda como una reentrada funcional en figura de ocho, posteriormente uno de sus vértices se estabiliza convirtiéndose en un rotor debido a una menor excitabilidad en su centro de giro, el cual cambia continuamente de posición en la pared posterior de la aurícula izquierda. El rotor se mantuvo durante el tiempo de simulación.

En la Figura 4.14 se observa el efecto de la aplicación de un foco ectópico (S2) en la base de las venas pulmonares izquierdas a un intervalo de acoplamiento de 182 ms. A los 200 ms se observa el bloqueo unidireccional, el frente de onda iniciado propaga hacia la pared posterior de la aurícula izquierda, los extremos del frente avanzan en direcciones opuestas rápidamente siguiendo el direccionamiento de las fibras del tejido, uno hacia la pared superior de la aurícula izquierda y otro a la pared inferior, rodeando posteriormente las venas pulmonares izquierdas a los 260 ms. Los frentes se encuentran y atraviesan la unión de las venas pulmonares izquierdas generando una reentrada anatómica en figura de ocho. Entretanto el frente inicial ha recorrido la aurícula izquierda y ha cruzado hacia la aurícula derecha para despolarizarla (320 ms). A los 340 ms uno de los extremos de la reentrada continúa reentrando en la pared posterior de la aurícula izquierda iniciándose un rotor, cuyo centro de giro cambia de posición pero manteniéndose muy cerca de las venas pulmonares izquierdas. El rotor se mantuvo durante toda la simulación.

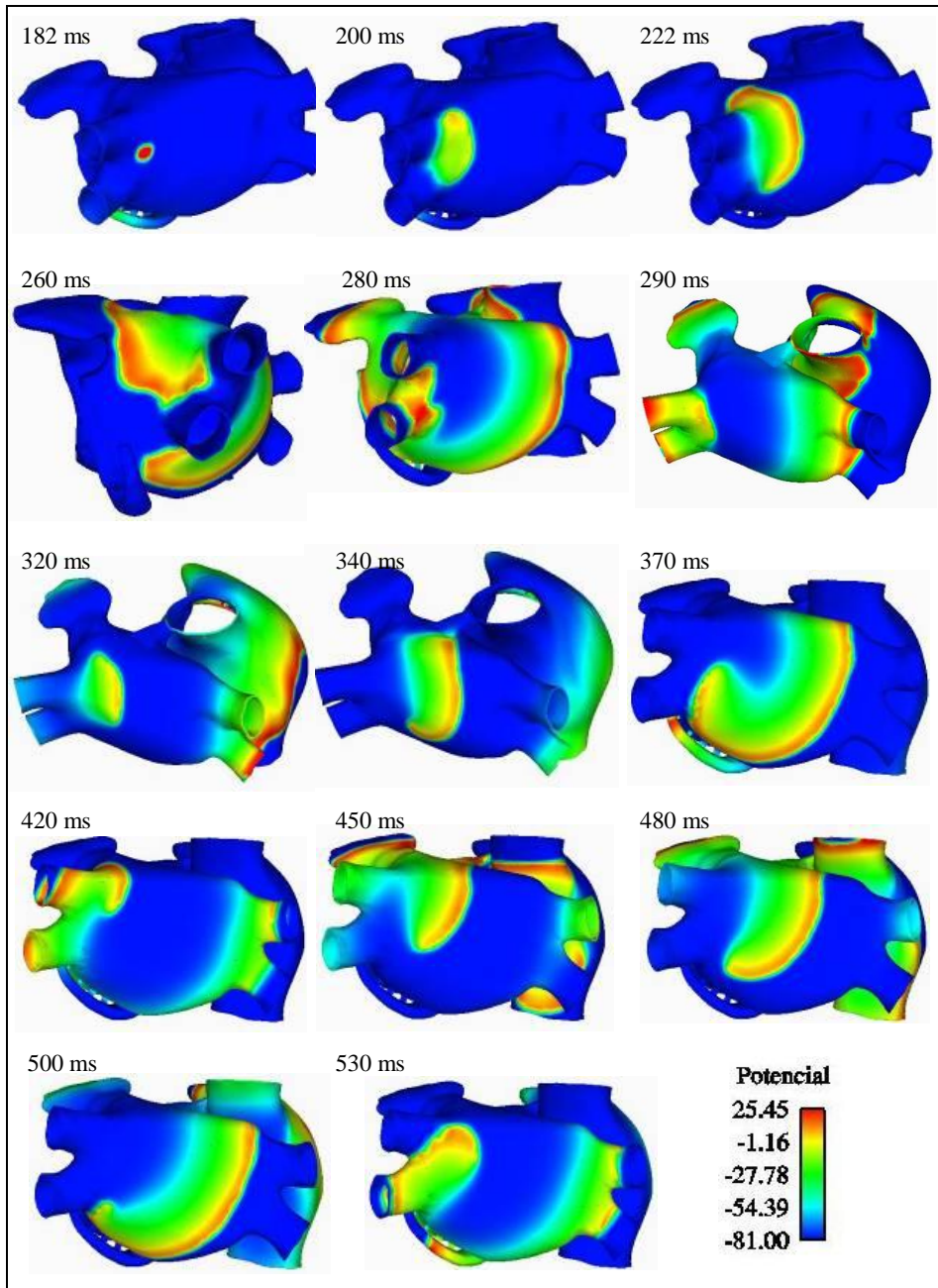


Figura 4.14: Propagación del frente de onda del AP generado por una actividad focal en la base de las venas pulmonares izquierdas. (potencial en mV).

### **4.6.3 Foco en la pared libre de la aurícula izquierda en el modelo remodelado eléctricamente**

Los focos ectópicos aplicados en la pared libre de la aurícula remodelada eléctricamente, no desencadenaron actividad reentrante a pesar de que se aplicaron en la fase de repolarización del ritmo sinusal provocando así un bloqueo unidireccional. Por tanto no se obtuvo una ventana vulnerable.

En todos los focos se observó un patrón similar en la propagación. El bloqueo unidireccional permitió la propagación del frente de onda siguiendo el camino preferencial de las fibras del tejido en la pared libre de la aurícula izquierda.

En todas las simulaciones, se observa como dos colas en los extremos del frente avanzan en sentido contrario al frente inicial, creando dos curvas que chocan en la pared libre de la aurícula izquierda, creándose un nuevo frente que avanza en la cola refractaria de la propagación anterior, intentando formar una figura en forma de ocho y que no alcanza a generar la reentrada, extinguiéndose.

Estos resultados se deben a que en esta región el ERP es lo suficientemente largo como para que la longitud de onda de excitación sea mayor a la longitud de la trayectoria. Por otra parte en esta región no hay obstáculos anatómicos que faciliten su generación aun cuando se observa que cambios en la anatomía, el tamaño de la aurícula y la velocidad de conducción en esta región, podrían llegar a desarrollarlas, como lo demostramos más adelante en situaciones de dilatación.

En la Figura 4.15, se muestra la secuencia de propagación para el caso del estímulo focal iniciado a los 173 ms de intervalo de acoplamiento. El frente recién formado avanza en dirección de las fibras del tejido hacia la parte superior de la aurícula izquierda que alcanza a los 225 ms, al tiempo que en la parte inferior los extremos del frente se arquean en dirección de la cola refractaria del frente anterior chocando a los 265 ms intentando reproducir una reentrada en figura de ocho que no se consigue por las características de refractariedad en el tejido. Finalmente el frente no logra generar una nueva reentrada y llega a su extinción a los 305 ms.

En este estudio se movió el foco 5 mm en varias direcciones sin lograr obtener reentradas.

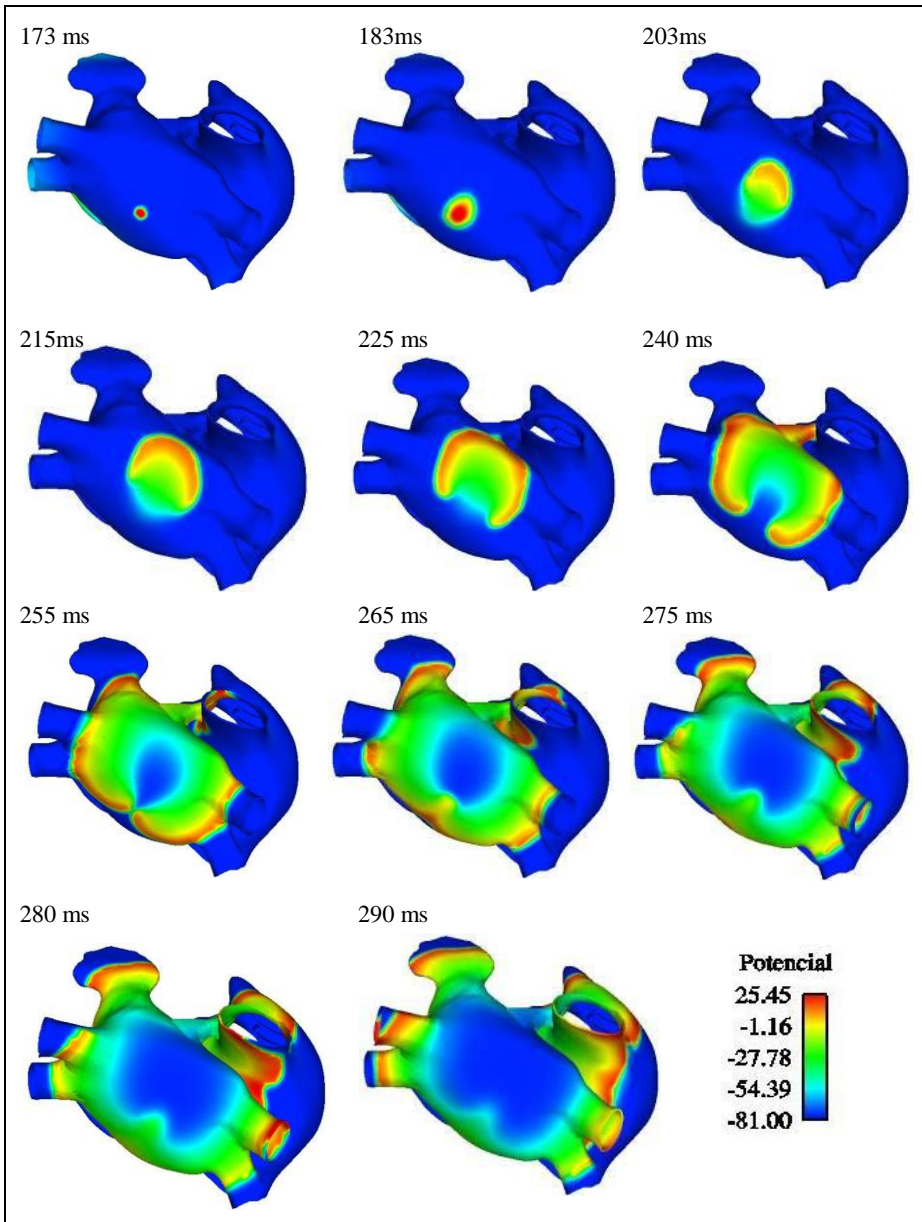


Figura 4.15: Propagación del AP en aurícula remodelada, resultado de un estímulo focal en el centro de la pared libre de la aurícula izquierda.

#### 4.6.4 Foco en la región de la cresta terminalis en el modelo remodelado eléctricamente

En los focos ectópicos aplicados en la región de la cresta terminalis se encontró una ventana vulnerable de 35 ms entre los intervalos de acoplamiento de 124 ms y 164 ms.

En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron reentradas. En esta región la actividad focal se caracteriza por la aparición de macroreentradas funcionales en forma de espiral cuyo origen se desplaza por la región septal. Los frentes avanzan en dirección de la vena cava superior y la vena cava inferior, facilitado el desplazamiento del frente por la dirección de las fibras del tejido y la conductividad en la cresta terminalis. Finalmente el frente retoma la conducción en dirección de las fibras del tejido que van en dirección perpendicular a la cresta terminalis y cubre la aurícula derecha, alcanzando el haz de Bachmann y llegando a la aurícula izquierda. Las reentradas se forman cuando el frente regresa a la aurícula derecha por las uniones interauriculares inferiores del anillo de la fosa oval, siguiendo la cola refractaria de la propagación anterior.

En la Figura 4.16 se observa el efecto de la aplicación de un foco ectópico (S2) en cercanías de la cresta terminalis 100 ms después del tren de estímulos S1. A los 120 ms el frente propaga por el haz intercaval y a los 170 ms el frente avanza un tercio de la pared libre de la aurícula derecha. A los 200 ms el frente cruza por el haz de Bachmann hacia la aurícula izquierda. A los 230 ms una parte del frente se dirige a las uniones interauriculares por el anillo de la fosa oval y otro frente se dirige por el seno coronario. A los 260 ms se consolida una reentrada que aparece por la región del septum derecho cerca al limbus de la fosa oval.

El frente que cruzó la unión del seno coronario, se combinó con el primer frente a los 280 ms, en este punto se distinguen dos frentes uno en dirección de la vena cava superior y otro en dirección paralela a la cresta terminalis. A los 330 ms los frentes se unen y a los 350 ms se consolida un único frente que continúa su recorrido en la aurícula derecha, cruzando el haz de Bachmann a los (370 ms). El frente así formado cubre nuevamente la aurícula izquierda y se dirige a las uniones inferiores por el anillo de la fosa oval generando otra reentrada que se observa en la Figura 4.16. El proceso se repite indefinidamente, generando múltiples macro reentradas. Esta actividad reentrante es favorecida por las uniones que genera el limbus de la fosa oval cuya distribución anatómica permite el paso del frente de onda. Juega también un importante papel las uniones del seno coronario, ya que permite llevar el frente a la parte inferior de la aurícula izquierda, en la cual el encuentro de varios frentes favorece la generación de nuevas reentradas.



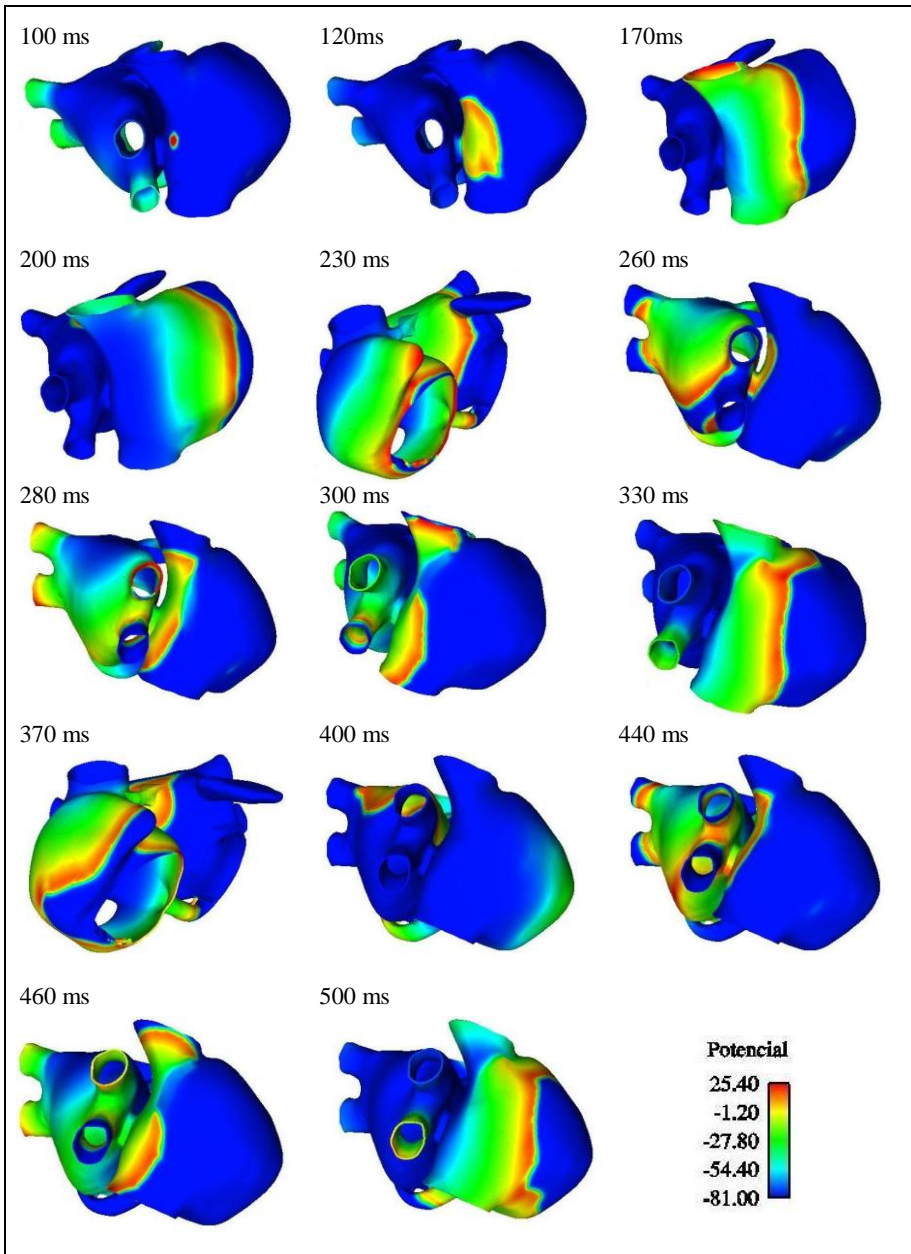


Figura 4.16: Propagación de un foco en la Cresta terminalis de la aurícula remodelada.

#### 4.6.5 Foco en la región del seno coronario y el isthmus en el modelo remodelado eléctricamente

Los focos disparados en la región del isthmus en cercanías del seno coronario, muestran una vulnerabilidad a reentradas, suficiente para generar macro reentradas y flúter alrededor de la válvula tricúspide. En este estudio se encontraron reentradas con una ventana vulnerable de 5 ms, en el intervalo de acoplamiento de 175 y 179 ms. En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron un patrón reentrante no uniforme.

Al activarse un foco ectópico en cercanías de la válvula de Eustaquio del seno coronario, en la región del isthmus, se inicia un frente que propaga rodeando la válvula tricúspide en sentido retrógrado y otro que toma la dirección del septum. Cuando parte del frente alcanza el haz de Bachmann lo cruza hacia la aurícula izquierda. Al tiempo que el otro frente recorre el seno coronario en la parte inferior. El frente que rodea la válvula tricúspide hace el giro completo produciendo una reentrada anatómica alrededor de la válvula tricúspide generando un flúter. Por otra parte el frente que viene de la aurícula izquierda por las uniones interauriculares del limbus de la fosa oval se dirige al seno coronario, cruzándolo y llegando a la aurícula izquierda generando una macroreentrada y repitiéndose el proceso. El patrón de propagación cambia en las siguientes reentradas con la aparición de focos en el vestíbulo tricúspide en derivados del cruce de los frentes de AP por los músculos pectíneos.

En la Figura 4.17, se muestra la secuencia de propagación del frente de onda del AP resultado de un foco ectópico aplicado a un intervalo de acoplamiento de 177 ms, el frente formado se divide en dos frentes, uno propaga hacia la válvula tricúspide y el otro en dirección del seno coronario (220ms). A los 230 ms el frente gira en sentido contrario a las manecillas del reloj y comienza a rodear la válvula tricúspide. A los 270 se distinguen dos frentes, uno de ellos ha cruzado la parte inferior del septum y recorre el seno coronario, mientras que el otro continúa el camino del flúter, desprendiéndose un ramal que se dirige hacia el haz de Bachmann.

A los 300 ms se observa que el frente del flúter ha cubierto el apéndice derecho mientras que otro frente ha llegado a las uniones del seno coronario con la aurícula izquierda y el frente del septum a atravesado el anillo de la fosa oval dirigiéndose a la pared posterior de la aurícula izquierda.

A los 330 ms el frente de propagación en la región del seno coronario inicia el cruce hacia la aurícula izquierda, al tiempo que el frente que ha cruzado a la aurícula izquierda llega al septum izquierdo, cruzando el limbus de la fosa oval hacia la aurícula derecha.

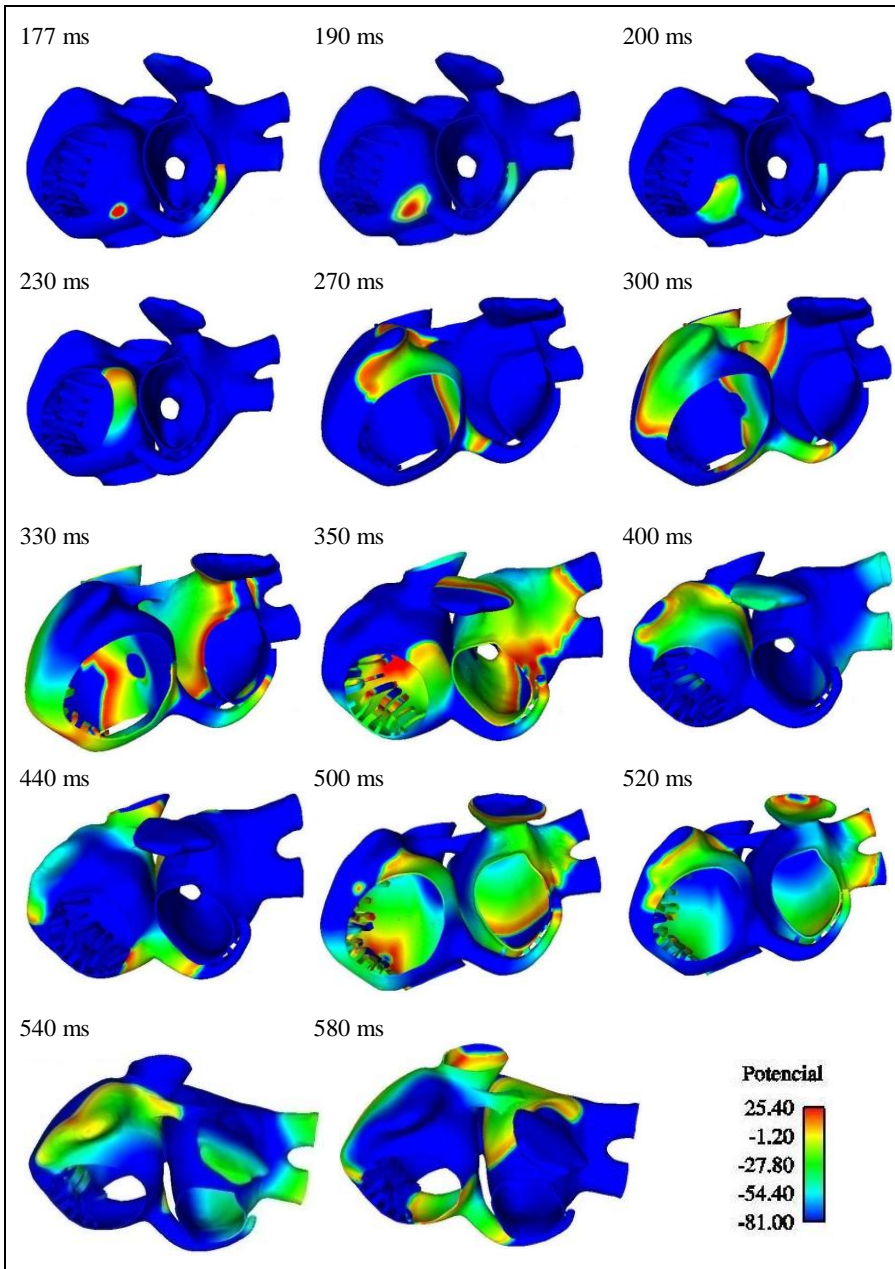


Figura 4.17: Reentradas generadas por un foco disparado en cercanías del seno coronario y el isthmus (el potencial en mV).

A los 350 ms se presenta una reentrada del flúter . A los 400 ms se observa una reentrada por el anillo de la fosa oval que se dirige nuevamente hacia el seno coronario. A los 490 ms se observan focos sobre el vestíbulo tricúspide ocasionados por la llegada de frentes procedentes de los músculos pectíneos. La actividad se mantuvo indefinidamente.

#### 4.6.6 Ventanas vulnerables en la aurícula remodelada eléctricamente

En la Tabla 9 se muestra un resumen de las ventanas vulnerables encontradas en la aurícula humana remodelada en el modelo desarrollado.

Se destaca una vulnerabilidad a reentradas más elevada en focos ubicados en la cresta terminalis, que generan macro reentradas que van desde la aurícula derecha hacia la izquierda y se regresan nuevamente a la derecha. Los focos que se originan en las venas pulmonares izquierdas constituyen puntos de mayor vulnerabilidad frente a los focos generados en las venas pulmonares derechas.

La anatomía se constituye en un elemento importante para el mantenimiento de la actividad reentrante y posiblemente puede ser un sustrato para la arritmia, los agujeros venosos y valvulares son fronteras anatómicas potenciales para favorecer un circuito reentrante como puede observarse de la descripción de las simulaciones. En la región del seno coronario se halló una reentrada de flúter al tiempo que se generó una macroreentrada. Las reentradas en la región del seno coronario se destacan por el impacto de la anatomía en la generación de reentradas permanentes, sobretudo alrededor de la válvula del seno coronario y de la válvula tricúspide.

**Tabla 9: Vulnerabilidad a reentradas en la aurícula humana remodelada.**

Foco	Intervalo		Ventana (ms)
	Desde (ms)	Hasta (ms)	
Venas pulmonares derechas	183	186	4
Venas pulmonares Izquierdas	182	198	17
Centro Pared posterior Aurícula Izquierda	0	0	0
Seno Coronario	175	179	5
Cresta terminalis	124	164	35

En la aurícula remodelada, la aparición del foco con actividad reentrante se produce inicialmente en la cresta terminalis y el último en las venas pulmonares derechas.

La mayor vulnerabilidad es de 35 ms en la cresta terminalis, seguida de 17 ms en las venas pulmonares izquierdas. En la pared posterior de la aurícula izquierda no se presentó ninguna reentrada, aun cuando se presentó propagación que se extinguió.

#### 4.7 Modelo de aurícula dilatada

Para el análisis de la dilatación y su impacto a las reentradas, hemos considerado varios estudios experimentales (Ravelli *et al.* 1997, Solti *et al.* 1989, Vaziri *et al.* 1994a), en lo referente a la inducibilidad de arritmias bajo condiciones de estiramiento auricular, entre ellos los cambios electrofisiológicos y estructurales que se producen en el miocardio auricular. El crecimiento de las aurículas, suele suceder cuando una cardiopatía los obliga a adaptarse a una situación de presión o volumen superiores a lo normal. Este crecimiento puede involucrar la dilatación o la hipertrofia.

Anatómicamente, la dilatación significa la distensión de una cavidad cardíaca, pudiendo ser aguda o crónica. La dilatación aguda no suele asociarse a la hipertrofia de la pared de la cámara auricular mientras que la dilatación crónica sí. Una típica situación de dilatación aguda corresponde a la dilatación auricular izquierda que suele generar insuficiencia cardíaca izquierda aguda, mientras que la dilatación auricular y ventricular derecha se asocia con el edema agudo de pulmón y en la embolia aguda de pulmón.

Para lograr la dilatación, se consideró la aurícula izquierda topológicamente equivalente a un elipsoide cuyos ejes pueden denominarse como anteroposterior, mediolateral y superior inferior como se indica en la figura 4.18.

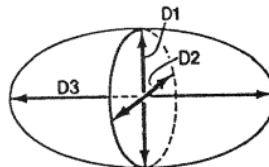


Figura 4.18: Ejes auriculares. Anteroposterior (D1), mediolateral (D2) y superior-inferior (D3).

Para dimensionar los ejes, en este estudio abordamos la dilatación aguda auricular y analizamos los parámetros que la caracterizan desde el punto de vista anatómico y electrofisiológico, desarrollando para el efecto un modelo de aurícula dilatada, con prevalencia en la aurícula izquierda. Se definieron los ejes auriculares, de acuerdo al trabajo de Sanfilippo *et al.* (1990).

Para la obtención del modelo se variaron los ejes Antero-Posterior, Medio-Lateral y Superior-Inferior de la aurícula izquierda como se indica en la Tabla 10.

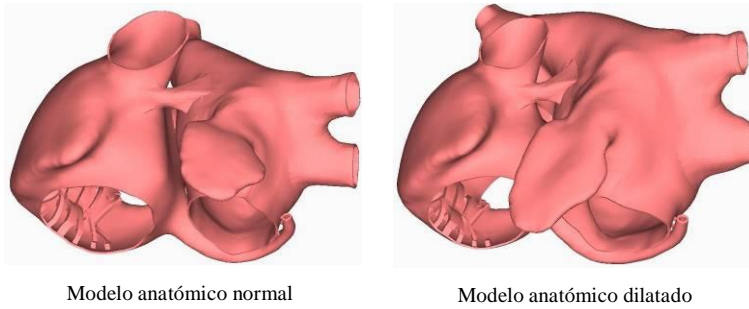
**Tabla 10: Variación de los ejes de la aurícula izquierda para lograr la dilatación.**

Ejes	Normal	Dilatada
Antero-Posterior	4.318 cm	5.095 cm
Medio-Lateral	4.492 cm	6.206 cm
Superior-Inferior	4.110 cm	5.823 cm

La aurícula dilatada se obtuvo, dando un crecimiento proporcional en todo el tejido de la aurícula izquierda, pero manteniendo sin variación la aurícula derecha. Los puntos de comunicación interauricular se dilataron en el extremo de conexión de la aurícula izquierda y se ajustaron proporcionalmente.

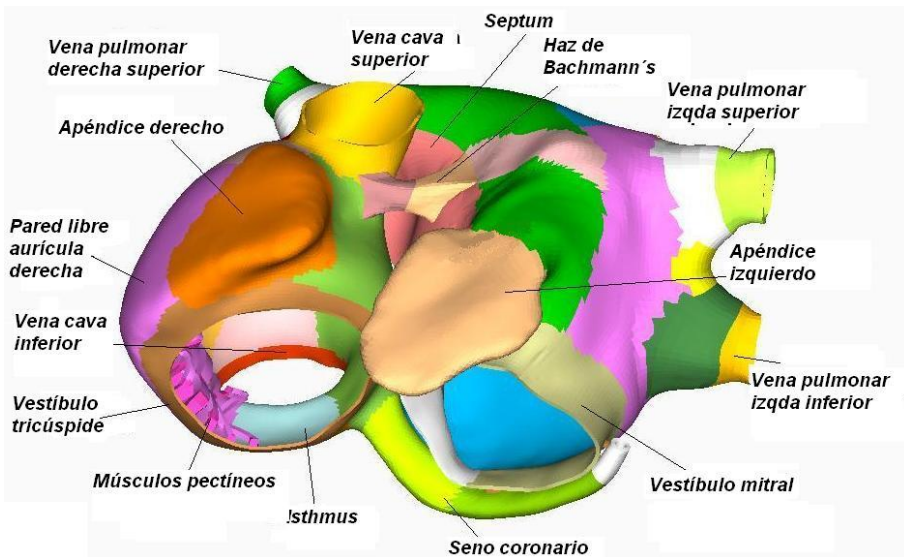
#### **4.7.1 Obtención del modelo anatómico de aurícula dilatada y orientación de fibras**

Como resultado de aplicar el método para lograr la dilatación aguda en la malla normal desarrollada previamente, se obtuvo el modelo que se muestra en la Figura 4.19. En ella se destaca el crecimiento dado a la aurícula izquierda, partiendo de la aurícula normal y llegando a la aurícula dilatada.



**Figura 4.19: Aurícula sin remodelado estructural vs modelo de aurícula dilatada.**

La aurícula dilatada tiene las dimensiones que concuerdan con los datos experimentales de Sanfilippo (Sanfilippo *et al.* 1990). En la figura de la izquierda, se muestra el modelo anatómico normal y con el proceso de crecimiento aplicado a la aurícula izquierda se llegó al modelo de la derecha. El crecimiento de la aurícula izquierda genera una distorsión de los elementos anatómicos interauriculares y un crecimiento de las venas pulmonares.



**Figura 4.20: Regiones anatómicas en la aurícula dilatada**

El modelo anatómico dilatado se caracterizó por regiones similares a las del modelo anatómico normal, es decir se consideraron 42 regiones (Figura 4.20) que permiten definir las regiones de alta, media y baja conductividad como se indicó en el apartado 4.1.1 . Las mismas regiones permitieron definir el direccionamiento de las fibras, las cuales se ajustaron a las características de la dilatación, ya que los ejes de dirección de las fibras en diferentes regiones

cambiaron de dirección, debido al desplazamiento por el crecimiento de la aurícula izquierda.

En el modelo dilatado se obtuvo un alargamiento particular del apéndice izquierdo del 52% con relación al modelo anatómico normal pasando de una longitud de 3.38 cm a 5.15 cms resultados que se acercan a los 5.2 cms observados en los estudios experimentales (Weigner *et al.* 1999). La parte del septum presiona la aurícula derecha y los haces de comunicación sufren una distorsión visible a simple vista. Las venas pulmonares pasan de 1 cm en el modelo de aurícula normal a 1.20 cm en la dilatada, lo cual está cerca de los datos experimentales (Knackstedt *et al.* 2003).



**Figura 4.21: Direccionamiento de fibra en la aurícula izquierda dilatada.**

Las fibras en el modelo dilatado se muestran en la Figura 4.21 y se ajustaron a los cambios en las estructuras anatómicas, el direccionamiento original se conserva en cada uno de los elementos constitutivos. Lo que significa que todo el conjunto de los fascículos que integran el tejido se ajustaron en posición respecto al mismo origen de coordenadas del modelo normal.



El suavizado de las fibras en los sitios contiguos en donde la dirección cambia ligeramente se ajustó a la nueva anatomía como puede verse en la Figura 4.21. Algunas regiones sobreponen el direccionamiento de la fibra casi de manera perpendicular, como se observa en el puente que forman las venas pulmonares, con la envoltente fibrosa de la pared libre de la aurícula izquierda. En la región del haz intercaval en la aurícula derecha, las fibras siguen su dirección en el miocardio y pericardio mientras que una envoltente que rodea la vena cava inferior y superior se sobrepone.

La región fibrosa en el apéndice izquierdo, no está definida exactamente por la ambigüedad en la información anatómica experimental y por la complejidad de esta región que tiene en su interior una cadena de músculos pectíneos de corta longitud. En el modelo se definieron fibras circulares que se sobreponen en la entrada del apéndice a un haz fibroso que proviene de la cara anterior de la aurícula y el interior del apéndice, esta región se ajustó por el crecimiento del apéndice que se gira ligeramente al obtenerse la dilatación de acuerdo a las observaciones experimentales.

#### 4.7.2 *Secuencia de activación en la aurícula dilatada*

Para simular el comportamiento electrofisiológico de la aurícula dilatada, se integraron las condiciones de remodelado eléctrico al modelo estructural dilatado y se aplicaron estímulos S1 en el nodo sinoauricular.

En la fFigura 4.22 se muestra la secuencia de propagación del potencial de acción al dispararse el estímulo en el nodo sinoauricular. El frente se propagó en dirección de la cresta terminal hacia la vena cava inferior, ya que esta región tiene mayor conductividad. A los 60 ms el frente ha atravesado el haz de Bachmann y se presenta un bloqueo unidireccional que obliga a que el frente propague preferencialmente por el septum, esto se debe a que el frente viene propagando por una región delgada en forma de tubo que constituye el tejido del Haz de Bachmann y se encuentra con una región extendida que forma la pared superior de la aurícula izquierda en donde la impedancia del tejido de entrada es igual a la impedancia de salida (*impedance mismatch*) al mismo tiempo que se tienen una baja velocidad de conducción y un frente de onda elíptico (Fast *et al.* 1997).

A los 70 ms el frente inicial a cubierto la parte inferior y se abre en dos frentes que giran hacia la parte superior de la aurícula izquierda. A los 80 ms se distinguen claramente dos frentes que van a unirse a los 90 ms y continúan por el haz de Bachmann hacia el apéndice. A los 100 ms el frente consolidado comienza a cubrir la pared posterior de la aurícula izquierda, al tiempo que el

frente original que marchaba hacia la válvula tricúspide rodea la región del isthmus, por varios frentes.

A los 120 ms el frente ha cubierto un tercio del apéndice izquierdo. El frente proveniente del isthmus ha llegado al seno coronario y propaga en dirección de la región de unión con la aurícula izquierda. A los 150 ms gran parte de la aurícula derecha se ha repolarizado y el frente a avanzado dos tercios en el apéndice izquierdo y rodea las venas pulmonares izquierdas. A los 170 ms el frente rodea la vena pulmonar izquierda inferior y solo queda una pequeña región del apéndice izquierdo por cubrirse y la parte baja de la aurícula izquierda. La despolarización se completa a los 210 ms, unos 85 ms más que en la aurícula con remodelado eléctrico y 98 ms más que en la aurícula normal.

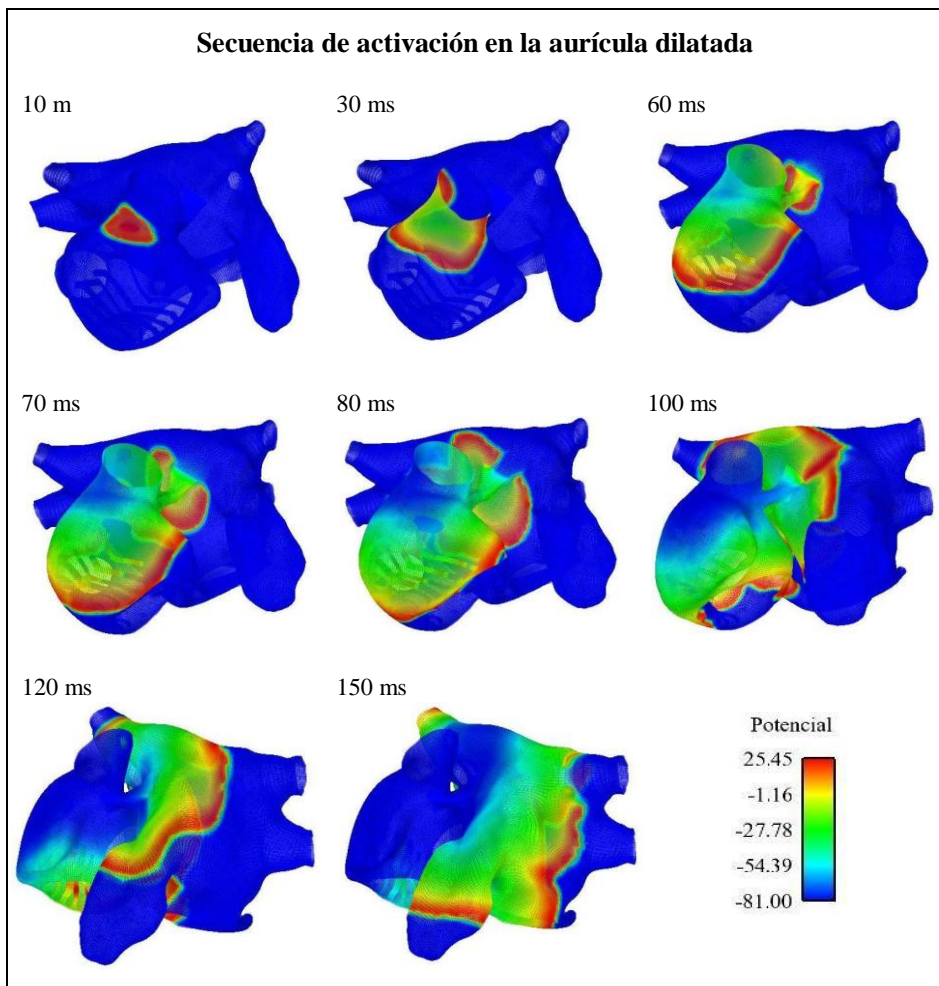


Figura 4.22: Secuencia de activación en la aurícula dilatada (potencial en mV).

## **4.8 Efecto de la dilatación en la vulnerabilidad a reentradas**

Para el estudio del efecto de la dilatación en la vulnerabilidad a reentradas en la aurícula dilatada, se consideraron los mismos focos que se tuvieron en cuenta para la aurícula remodelada, destacándose una mayor actividad reentrante.

### **4.8.1 Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares derechas en la aurícula dilatada**

Al aplicar focos ectópicos en la base de las venas pulmonares derechas en la aurícula dilatada se halló una mayor vulnerabilidad a reentradas con relación al mismo análisis en la aurícula no dilatada con remodelado eléctrico, la ventana vulnerable fue de 45 ms, once veces mayor que su análoga en el modelo con remodelado eléctrico. Las reentradas se generaron entre los intervalos de acoplamiento de 160 ms y 205 ms.

Un patrón reentrante caracterizó la propagación de los focos. El frente de propagación por la aplicación de los focos se bifurcó: uno siguiendo la trayectoria de las fibras del tejido hacia la parte superior y otro a la parte inferior de la pared libre de la aurícula izquierda. Los frentes se rompen y entre ellos se forma una cola de onda refractaria, que facilita una propagación de los extremos de los frentes que logran unirse nuevamente, al tiempo que rodean las venas pulmonares derechas y atraviesan la unión de las venas pulmonares, generando una reentrada anatómica en figura de ocho. Esta reentrada continúa por la trayectoria refractaria de la primera propagación, generándose por uno de sus vértices un rotor en la pared libre de la aurícula izquierda que se mantiene indefinidamente, cambiando de posición su centro de giro.

Este patrón reentrante es similar de manera general al que se observó en el modelo con remodelado eléctrico no dilatado. Se diferencia en cuanto a que el frente inicial se rompe en el modelo dilatado mientras que eso no ocurre en el modelo con solo remodelado eléctrico.

En la Figura 4.23, se muestra el caso para un foco disparado a un intervalo de acoplamiento de 160 ms.

A los 190 ms el frente de onda toma la dirección de la fibra en la pared libre de la aurícula izquierda en dos direcciones, el frente se fragmenta y cada fragmento continúa la propagación generando cada uno una cola refractaria, a los 240 ms de la simulación el frente se arquea ligeramente en dirección de retorno y a los 250 ms los arcos del frente se unen formando un frente de retorno y otro de avance.

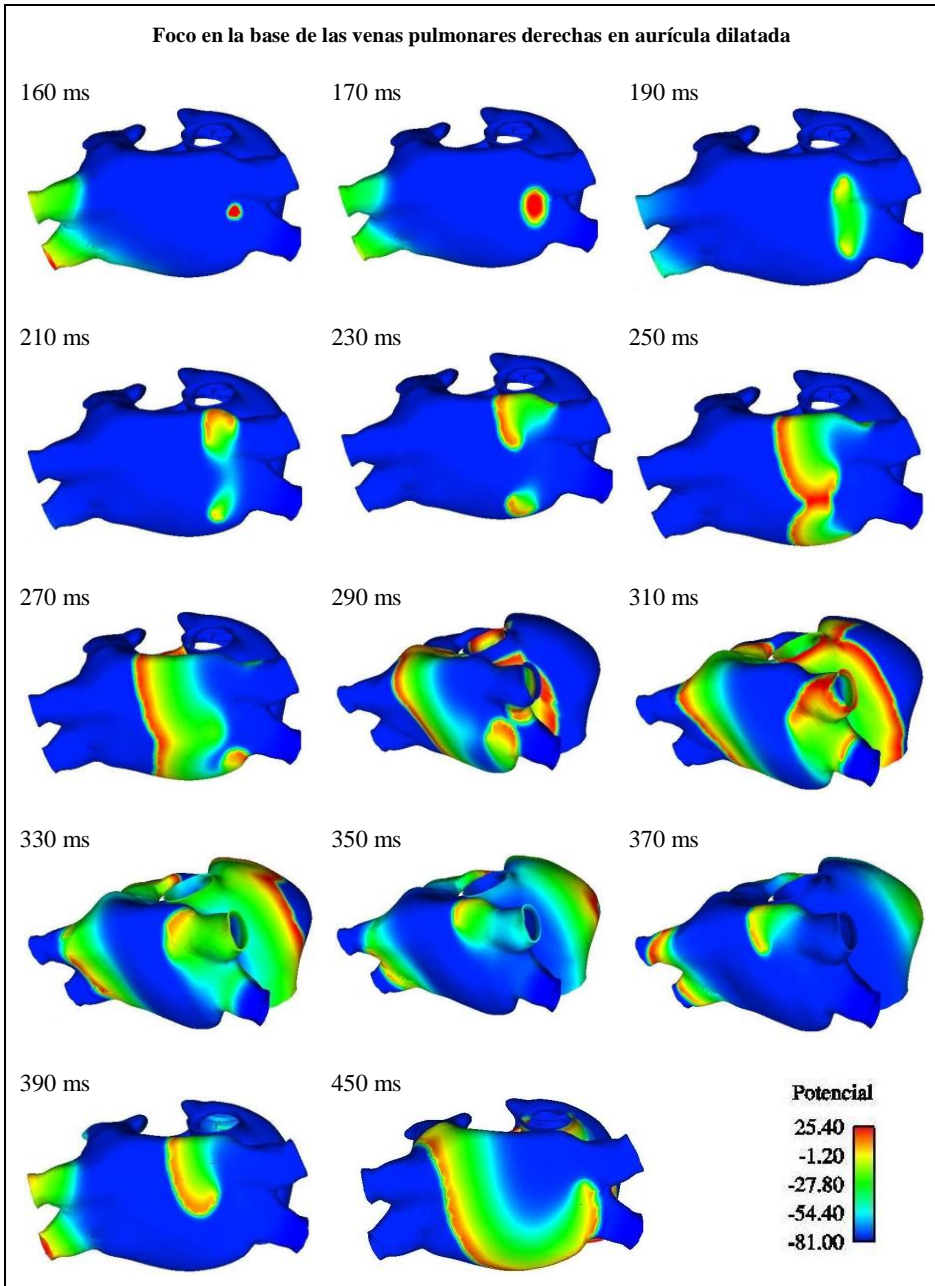


Figura 4.23: Foco en la base de las venas pulmonares derechas para la aurícula dilatada.

El frente de retorno se extingue, al momento que llega un frente de la parte anterior por el sector de la vena pulmonar derecha inferior (280 ms). Este frente rodea de nuevo las venas pulmonares derechas y se genera una reentrada (320 ms). Esta toma la trayectoria de la pared anterior de la aurícula izquierda (370ms) y se expande por la pared libre de la aurícula izquierda, generando un rotor y una nueva reentrada a los 450 ms.

#### ***4.8.2 Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares izquierdas en la aurícula dilatada***

La vulnerabilidad a reentradas en la base de las venas pulmonares izquierdas en la aurícula dilatada, se mantuvo con relación a la observada en la aurícula con solo remodelado eléctrico. En el modelo dilatado la ventana vulnerable fue de 18 ms frente a 17 ms en el modelo con sólo remodelado eléctrico, pero la ventana se desplazó 24 ms ya que se inicia en el intervalo de acoplamiento de 205 ms mientras que en el modelo de solo remodelado se inicia a los 182 ms, lo que muestra el impacto de la dilatación.

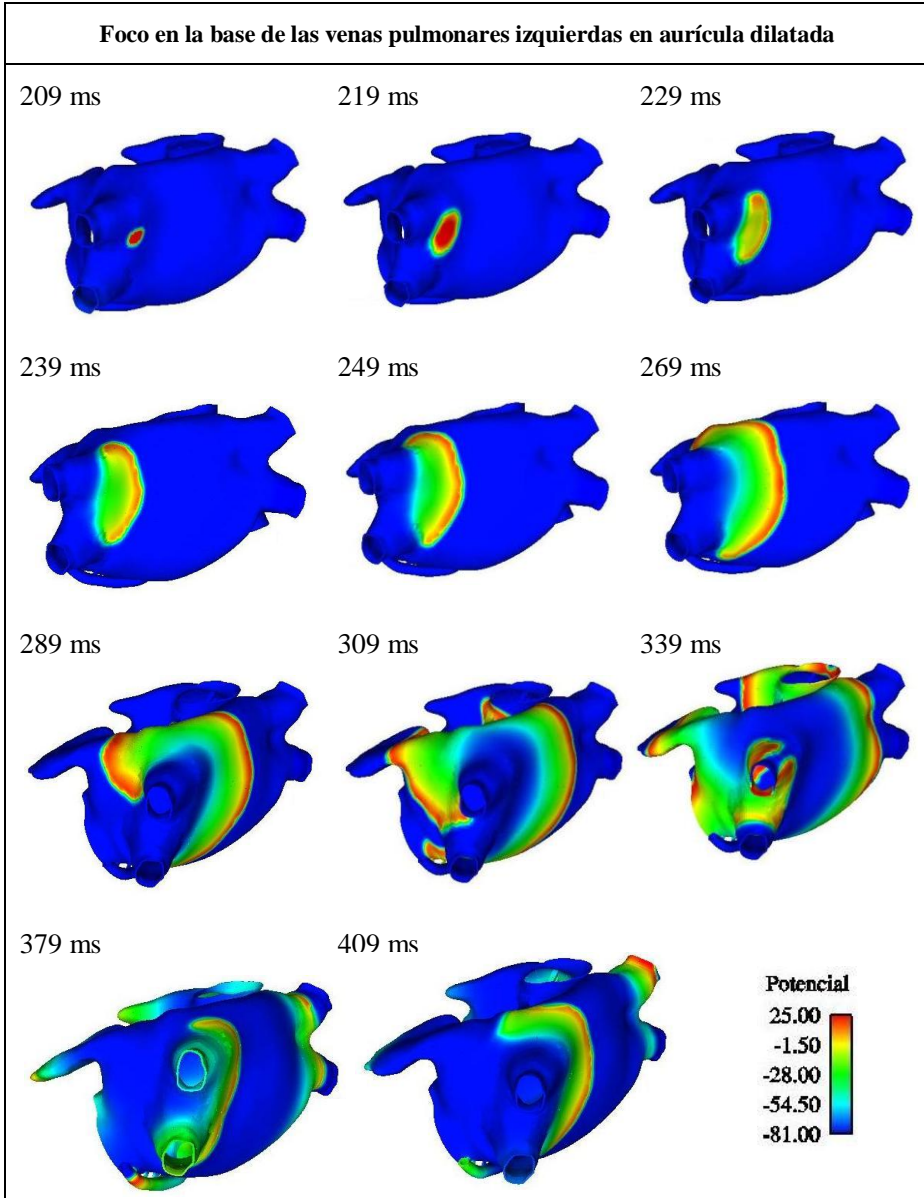
El frente de activación mantiene un patrón de propagación similar en cada uno de los focos activados en la base de las venas pulmonares izquierdas para la aurícula dilatada. El frente generado rodea las venas pulmonares izquierdas por la parte posterior de la aurícula izquierda generando una reentrada anatómica en figura de ocho. El frente continúa reentrando en la pared posterior de la aurícula izquierda como una reentrada anatómica en figura de ocho. Luego uno de los extremos se convierte en un rotor que se mantiene indefinidamente.

Este patrón de propagación es similar al que se presenta en la aurícula no dilatada con remodelado eléctrico.

Un caso puede observarse en la Figura 4.24, en donde un frente de onda se generó por la acción de un foco ectópico disparado a los 209 ms de intervalo de acoplamiento en la base de las venas pulmonares izquierdas. El frente se propagó más rápidamente siguiendo la dirección de la fibra del tejido y lentamente en sentido transversal. Uno de sus extremos rodeó las venas pulmonares izquierdas por la parte superior y el otro extremo por la parte inferior, extendiéndose hacia los haces de conducción interauricular hacia la aurícula derecha (309 ms).

A los 339 ms los frentes que rodean las venas pulmonares izquierdas se encuentran, generando una reentrada a través de la unión de las venas pulmonares izquierdas. A los 449 ms uno de los extremos del nuevo frente gira sobre sí mismo y se dirige nuevamente a las venas pulmonares izquierdas y se divide. Un frente cruza los haces interauriculares hacia la aurícula derecha y otro

regresa por la pared anterior de la aurícula izquierda generando una reentrada (579 ms). A partir de este punto se observa la formación de un rotor en la pared libre de la aurícula izquierda que se mantiene generando nuevas reentradas indefinidamente.



Sigue ...

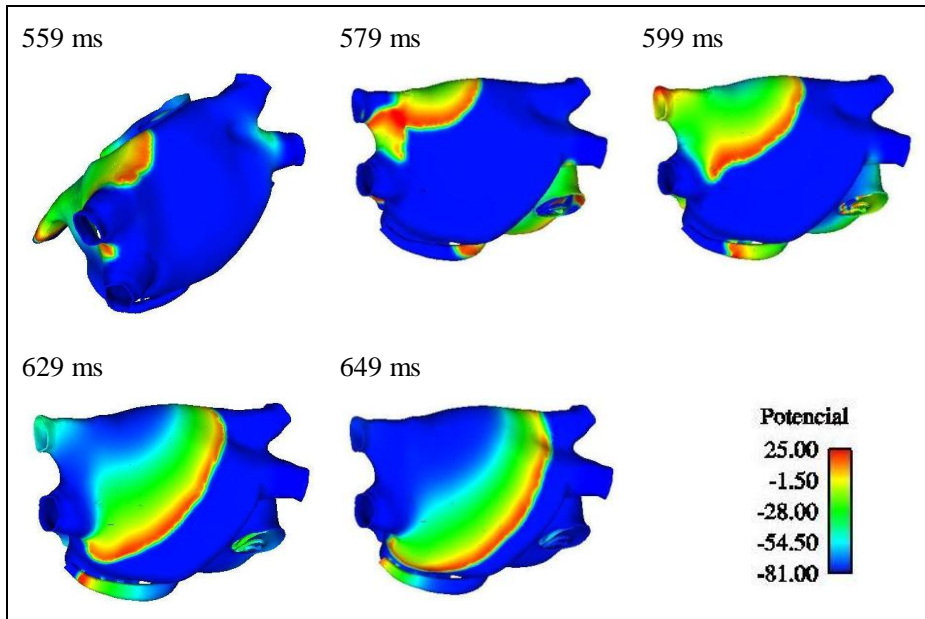


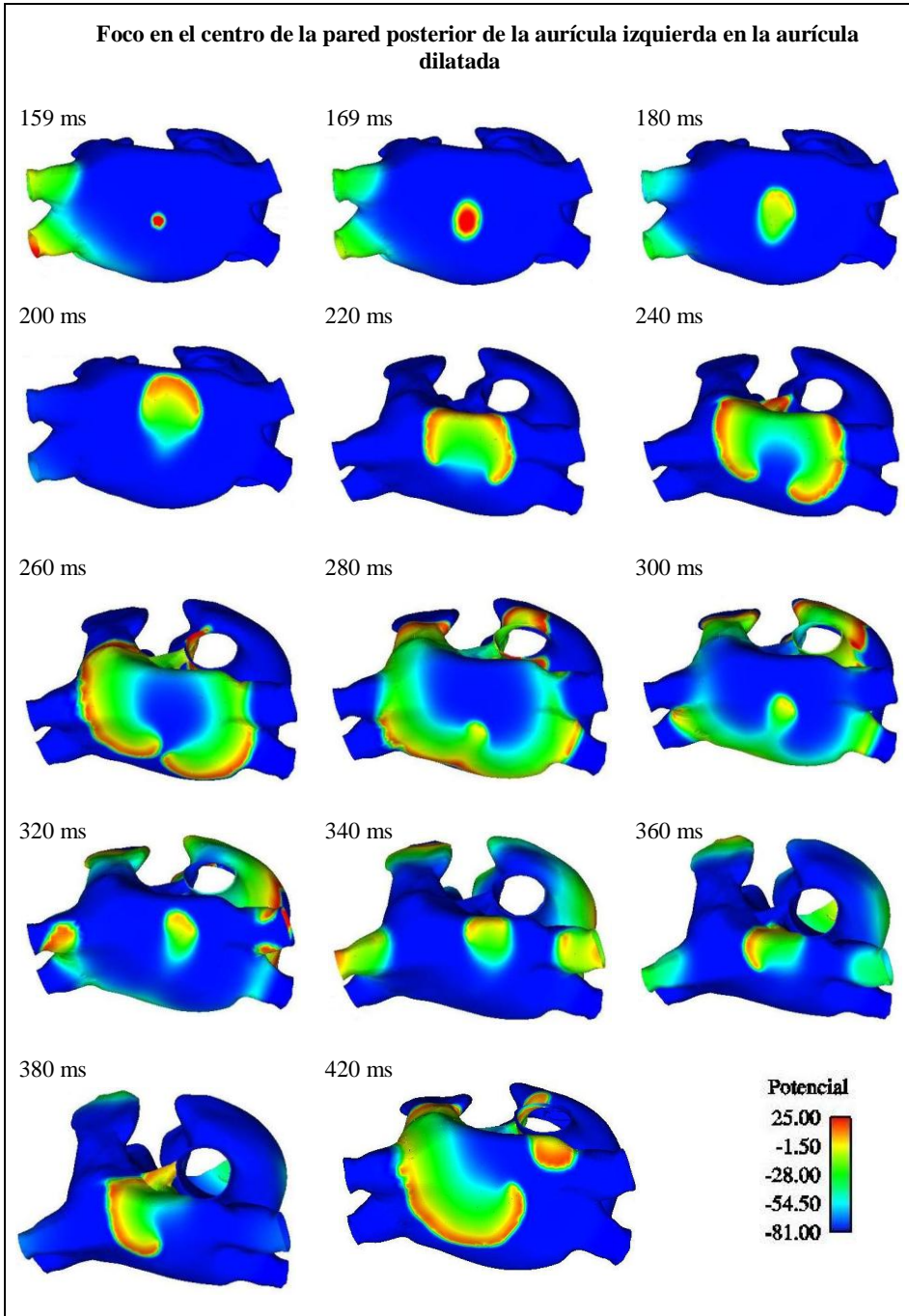
Figura 4.24: Foco en la base de las venas pulmonares izquierdas

#### 4.8.3 Actividad ectópica en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda en el modelo dilatado

A diferencia de lo observado en la aurícula con sólo remodelado eléctrico, en la aurícula dilatada con remodelado eléctrico, se encontró vulnerabilidad a reentradas en el centro de la aurícula izquierda. Se halló una ventana vulnerable de 8 ms, entre los intervalos de acoplamiento de 156 ms y 163 ms.

Para este caso, los focos ectópicos aplicados en el centro de la pared libre de la aurícula izquierda con un intervalo de acoplamiento dentro de la ventana vulnerable, generaron frentes de onda por el bloqueo unidireccional que desencadenaron varios patrones reentrantes. El frente generado propaga en dirección a la parte superior de la aurícula izquierda. Los extremos de la propagación giran uno en dirección directa y otro en dirección retrógrada, siguiendo la cola refractaria del frente inicial. Chocan entre sí formando una figura de ocho y generando un frente reentrante. El proceso continúa indefinidamente desplazando el punto de choque y generando macro-reentradas.

A modo de ilustración en la Figura 4.25, se muestra un foco que se dispara a los 159 ms del intervalo de acoplamiento.



sigue...



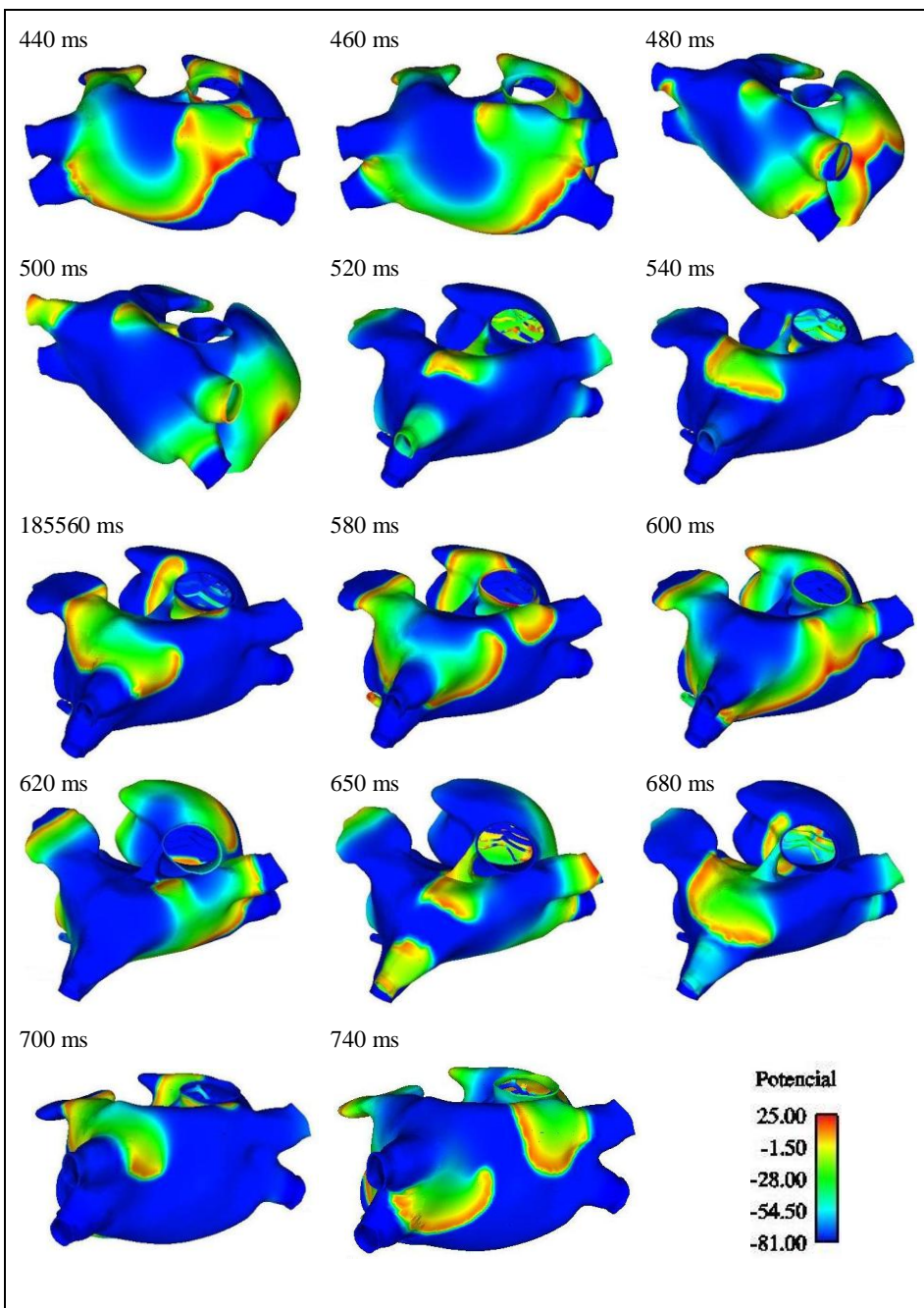


Figura 4.25: Foco en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda para la aurícula dilatada.

El frente generado se dirige en dirección de la fibra hacia la parte superior de la aurícula y sus extremos se arquean en la dirección de la cola refractaria del primer frente, generando dos ramales (220 ms), que terminan uniéndose a los 265 ms y generando una reentrada a los 280 ms. Esta reentrada se propaga por la pared anterior de la aurícula izquierda en dirección de la orejuela izquierda, arqueándose el frente de onda sobre sí mismo (400ms), de manera que uno de sus extremos se encuentra con otro frente procedente de la parte anterior a los 440 ms, generando otra reentrada.

En la Figura 4.25 se observa el proceso de propagación más allá de los 500 ms. Una macro-reentrada se observa a los 560 ms, desplazándose, respecto a la primera y segunda reentrada encontrada.

Los frentes que chocan lo hacen desplazándose ligeramente hacia la parte inferior como se observa a los 770 ms y repitiéndose indefinidamente el proceso. Figuras en forma de ocho y macro-reentradas son observadas.

La diferencia de tiempos para la ocurrencia de las primeras cuatro reentradas son: la segunda reentrada a los 121 ms de la primera reentrada, la tercera a los 160 ms de la segunda, la cuarta a los 160 ms de la tercera y la quinta reentrada a los 100 ms de la cuarta.

Por otra parte el encuentro de los frentes de onda que generan las reentradas se desplazan sobre la superficie, la primera reentrada se genera casi en el mismo sitio del foco, la segunda se desplaza unos 2 cm en dirección de la base de la vena pulmonar derecha superior, la tercera a mitad del la pared anterior de la aurícula izquierda y las cuarta en cercanías del foco original, lo cual nos muestra que el origen de los choques de los frentes que genera las reentradas sigue un desplazamiento en forma de espiral.

#### ***4.8.4 Focos ectópicos en la región del seno coronario y el isthmus en la aurícula dilatada***

En la aurícula dilatada, la vulnerabilidad en la región del seno coronario y el isthmus es mayor con respecto al modelo con sólo remodelado eléctrico. Mientras en la aurícula con sólo remodelado eléctrico la ventana vulnerable en esta región es de 5 ms en el modelo dilatado la ventana es de 30 ms. El intervalo de la ventana está entre los 138 ms y los 167 ms de intervalo de acoplamiento.

En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron reentradas. En esta región la actividad focal se caracteriza por la aparición de macroreentradas anatómicas en donde el elemento facilitador de la reentrada es el seno coronario y su unión con la aurícula izquierda. A diferencia de la actividad reentrante en la aurícula con

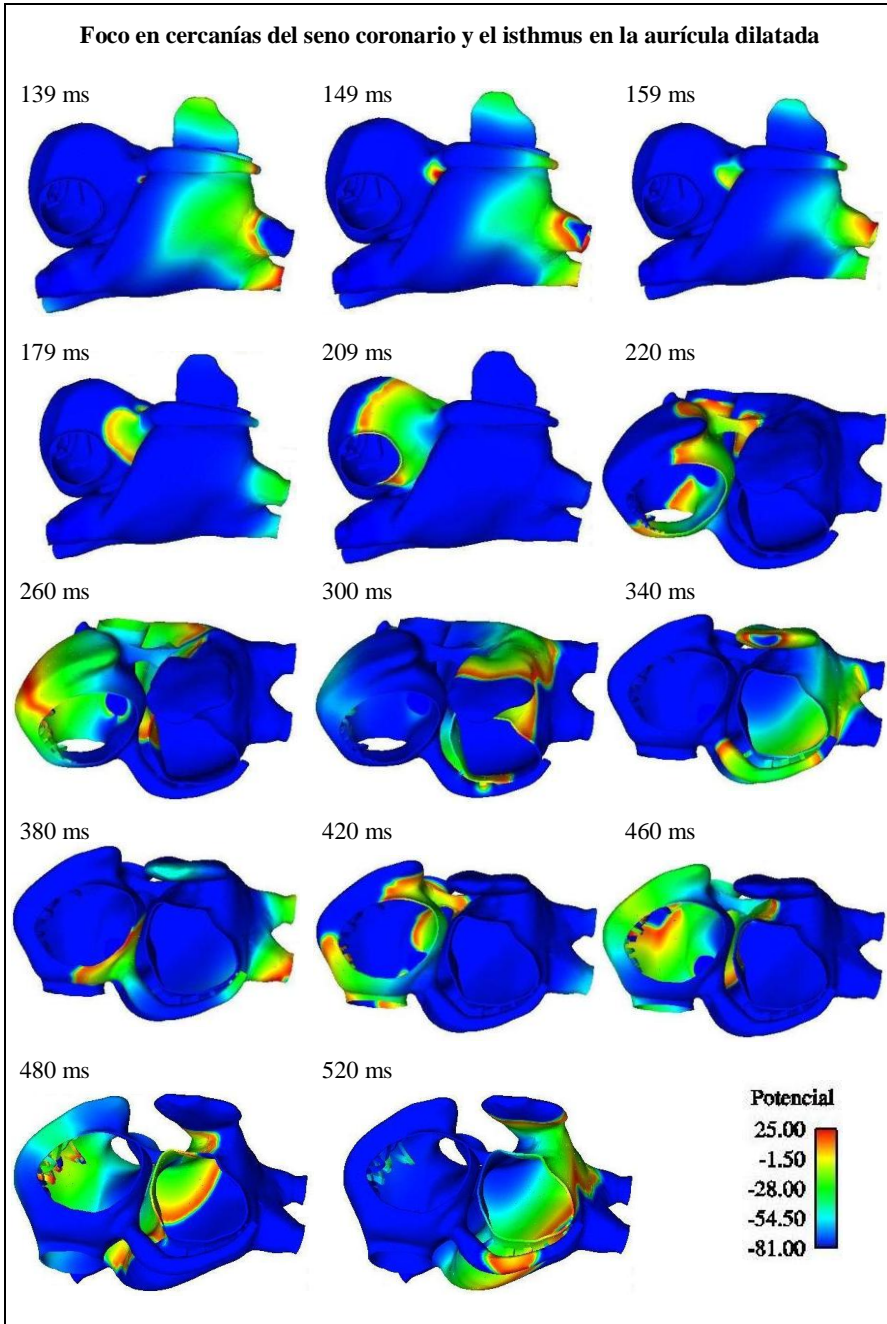
sólo remodelado eléctrico en la aurícula dilatada la actividad focal en esta región anula el flúter, debido a que un frente se mueve de forma directa y otro en forma retrógrada alrededor de la válvula tricúspide. Al iniciarse el frente de onda se observan tres frentes, dos de los cuales propagan en direcciones opuestas por el vestíbulo tricúspide chocando entre si y extinguiéndose. El otro frente cruza hacia la aurícula izquierda por el haz de Bachmann y el anillo de la fosa oval dividiéndose en dos frentes, uno que avanza por el septum izquierdo y otro que avanza hacia la pared libre de la aurícula izquierda. El frente que viene del septum, alcanza la parte inferior de la aurícula izquierda y cruza por la unión del seno coronario hacia la aurícula derecha, produciendo una reentrada. El proceso se repite indefinidamente.

En la Figura 4.26, se muestra el proceso de propagación de un frente de onda generado por un foco ectópico disparado a los 139 ms de intervalo de acoplamiento en la región del isthmus en cercanías de la válvula de Tebesio del seno coronario.

El frente propagó siguiendo la dirección de la fibra en la zona del isthmus en dirección de la válvula de Eustaquio de la vena cava inferior (179 ms). Sus extremos a mayor velocidad rodean la válvula de Tebesio y se dividen. Un frente marcha en dirección de los haces interauriculares inferiores y el otro cruza el isthmus y rodea la válvula tricúspide (220 ms).

Cuando el frente que cruza los haces alcanza la unión del seno coronario en la aurícula izquierda (320 ms), atraviesa la unión y propaga por el seno coronario (340 ms) generando una reentrada. Esta se propaga nuevamente rodeando la válvula tricúspide (420 ms) y cruzando los haces interauriculares (460 ms) y repitiendo el proceso indefinidamente.

En la Figura 4.26 se muestran 580 ms de la simulación realizada y la generación de macro- reentradas.



**Figura 4.26:** Foco en cercanías del seno coronario y el isthmus en la aurícula dilatada

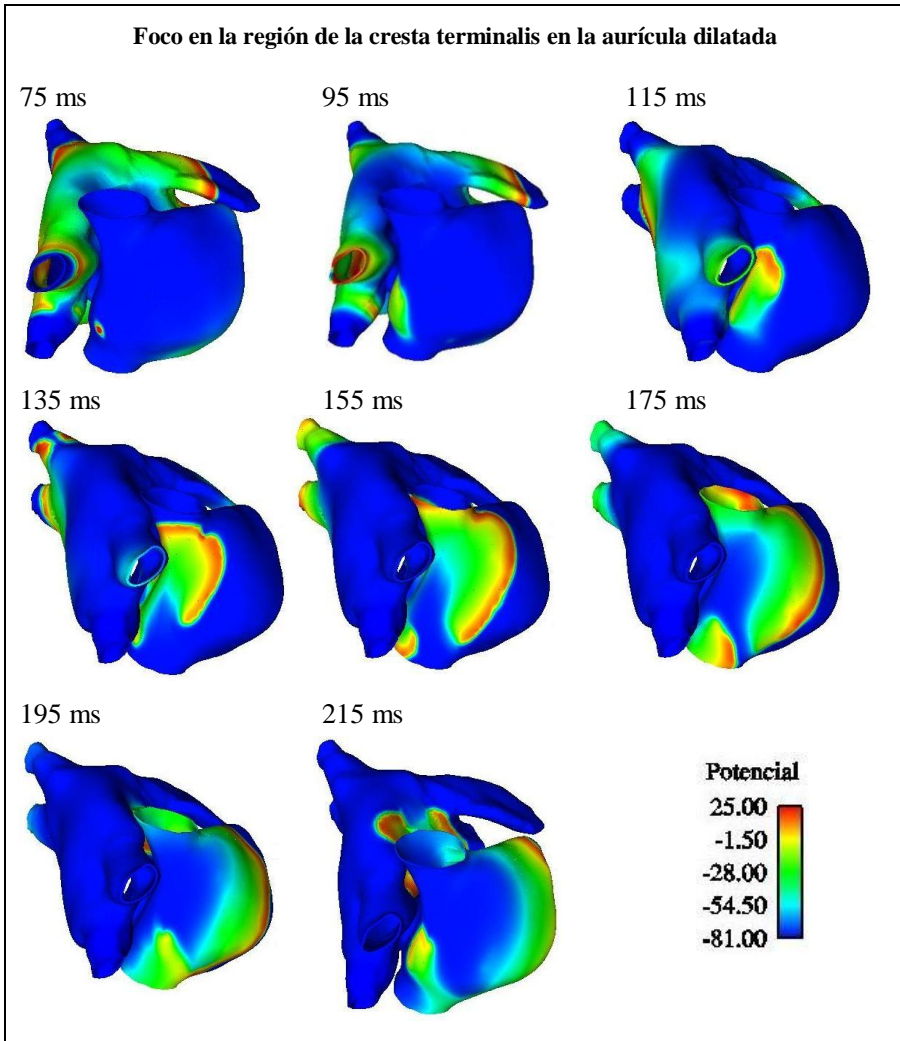
#### **4.8.5 Focos ectópicos en la región de la cresta terminalis en la aurícula dilatada**

En la región de la cresta terminalis en la aurícula dilatada la vulnerabilidad a reentradas es mayor un 15% en relación a la aurícula con sólo remodelado eléctrico, siendo la ventana vulnerable de 41 ms.

En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron reentradas. En esta región la actividad focal se caracteriza por la aparición inicial de reentradas funcionales en figura de ocho a las que luego le sigue un rotor en la pared libre de la aurícula derecha cuyo origen se desplaza. El frente formado por los focos ectópicos aplicados en la cresta terminalis avanza en dirección de la vena cava superior y sus extremos giran en dirección de su propia cola refractaria, formando una chocando entre sí formando una figura de ocho y generando una reentrada, que propaga nuevamente hacia la vena cava superior, girando a la derecha y creándose en este momento en uno de sus extremos un rotor que propaga por la pared libre de la aurícula derecha, generando a su vez otra reentrada. El proceso se mantiene indefinidamente.

En la Figura 4.27. se muestra el caso de un foco disparado a los 75 ms de intervalo de acoplamiento en cercanías de la vena cava inferior y en la región de la cresta terminalis. El frente de onda generado propagó por el haz intercaval (115 ms), sus extremos giraron sobre su propia cola refractaria (135 ms). A los 155 ms se observan dos frentes que chocan en la parte inferior de la aurícula derecha (195 ms), generando una reentrada como se observa a los 215 ms.

El frente reentrante se dirige a la parte superior de la aurícula derecha como se observa a los 255 ms. Llega a la base de la vena cava superior (275 ms), toma la dirección hacia la pared libre de la aurícula derecha y el extremo inferior inicia un rotor a los 335 ms. La espiral se mueve sobre la pared libre dando varios giros y manteniéndose indefinidamente. En la figura 4.28 se observan reentradas funcionales del rotor a los 375 ms y a los 515 ms. En esta propagación se observa también un frente remanente que se integra a la reentrada procedente de la aurícula izquierda en la región del septum. La vena cava inferior facilita la generación de la reentrada a los 515 ms.



Sigue ...

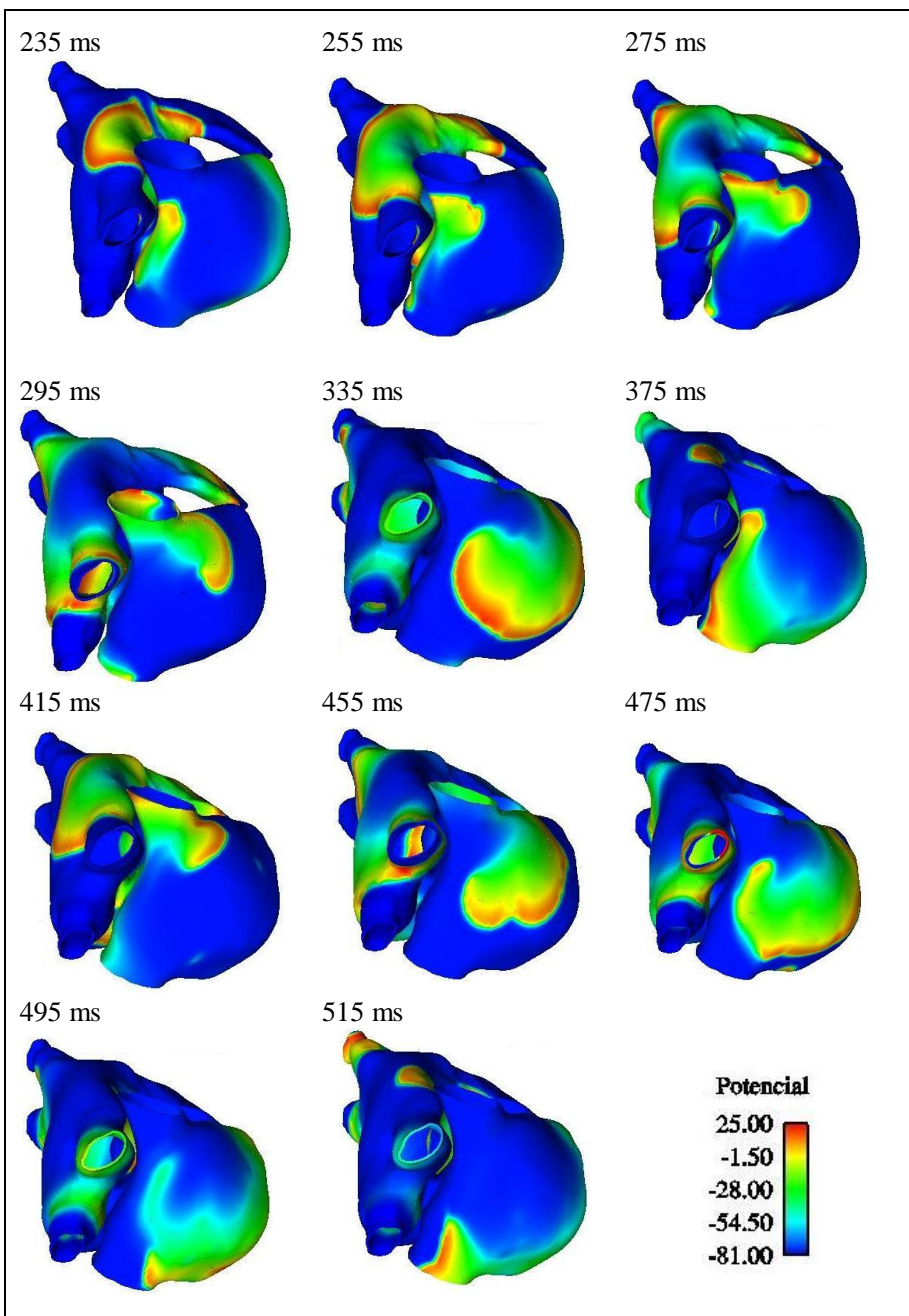


Figura 4.27: Foco en la región de la cresta terminalis de la aurícula dilatada

#### 4.8.6 Ventanas vulnerables en la aurícula dilatada

Las ventanas vulnerables encontradas en la aurícula dilatada y remodelada eléctricamente se indican en la Tabla 11.

**Tabla 11: Ventanas vulnerables en la aurícula dilatada**

Foco	Intervalo		Ventana Vulnerable
	Desde (ms)	A (ms)	(ms)
Venas pulmonares derechas	160	205	45
Venas pulmonares Izquierdas	205	221	18
Centro Pared posterior Aurícula Izquierda	156	163	8
Seno Coronario	138	167	30
Cresta terminalis	72	106	41

El efecto de la dilatación en la vulnerabilidad a reentradas es evidente ya que todas las ventanas ampliaron su intervalo respecto a las ventanas encontradas en el modelo con sólo remodelado eléctrico. Destacan especialmente las regiones de las venas pulmonares derechas en donde la ventana pasa de 4 ms en el modelo con únicamente remodelado eléctrico a 45 ms en el modelo dilatado, Lo que multiplica en 11 veces su vulnerabilidad. Por otra parte en la región del centro de la pared libre de la aurícula izquierda, se hallaron reentradas solamente con la dilatación, lo que nos indica que al presentarse la dilatación la vulnerabilidad aumenta. Impacta además el efecto anatómico del seno coronario en donde la ventana en la aurícula dilatada aumenta seis veces con relación al modelo con solo remodelado. En la región de la cresta terminalis la ventana vulnerable fue 6 ms más que en la misma región en la aurícula con sólo remodelado eléctrico. En la región de las venas pulmonares izquierdas no se apreció un cambio significativo.

El único factor adicionado con relación al remodelado eléctrico fue la dilatación auricular. Por lo que se deduce que el efecto de la dilatación produce mayor vulnerabilidad.



#### **4.9 Modelo de aurícula dilatada con remodelado de gap junctions.**

En el corazón, los *gap junctions*. proveen el camino del flujo de corriente intercelular, permitiendo una propagación coordinada del potencial de acción.

Como se explicó en el apartado de métodos, la dilatación auricular se asocia con el remodelado de *gap junctions*. (Kostin *et al.* 2003, Takeuchi *et al.* 2006). Para la simulación del remodelado de *gap junctions*. en este trabajo, se ajustó la conductividad y la anisotropía de acuerdo con los datos experimentales. Al modelo dilatado se le redujo la conductividad en un 40% en todo el tejido, se aumentó la anisotropía en la Cresta terminalis de 10:1 y se estableció como región de baja conductividad el SAN (Jongsma *et al.* 2000).

En este estudio se abordaron simultáneamente los efectos de la dilatación con la reducción de la conductividad y aumento de la anisotropía, dejando la cinética de las corrientes iónicas en condiciones de remodelado eléctrico.

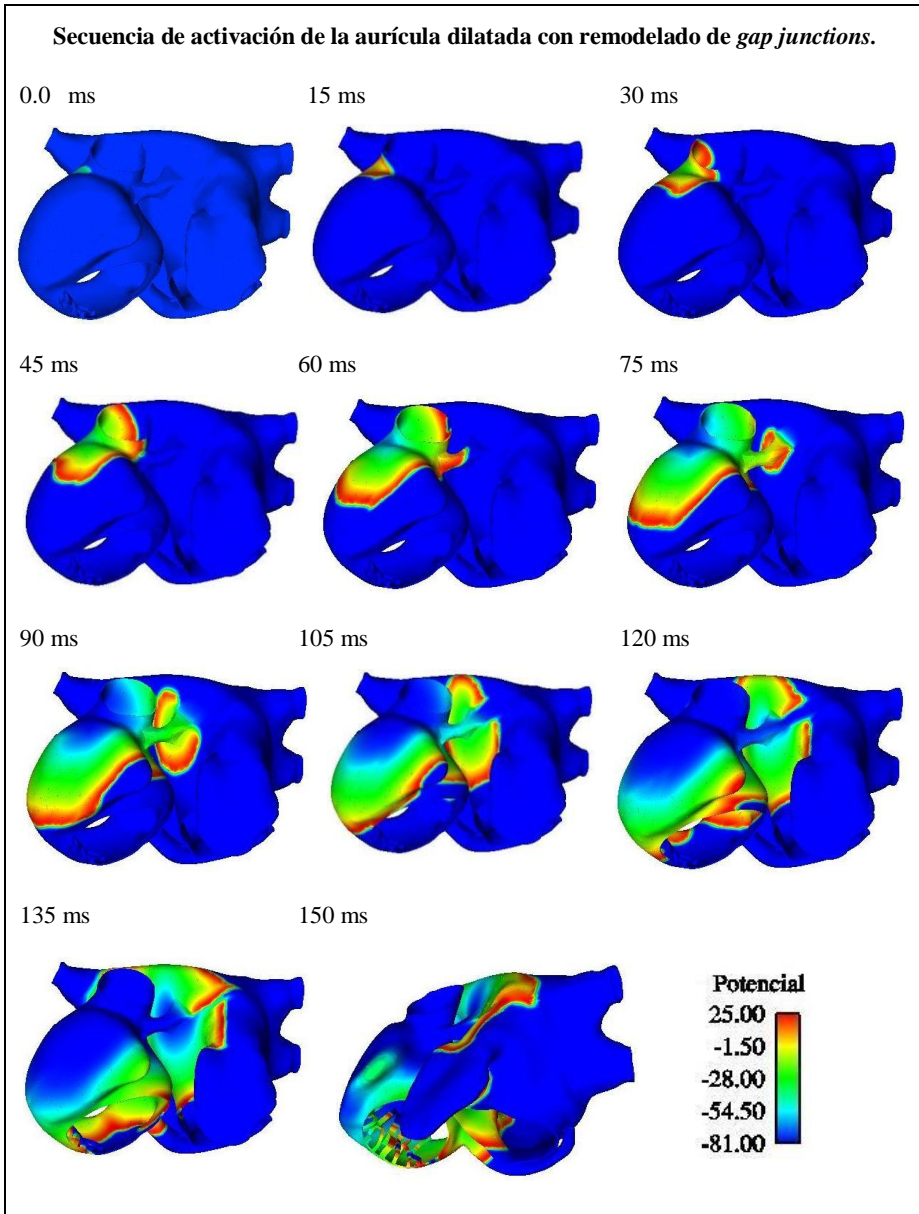
##### **4.9.1 Simulación de la secuencia de activación en la aurícula dilatada con remodelado de gap junctions.**

Los resultados se obtuvieron al aplicar un tren de 10 estímulos con un BCL de 300 ms en el nodo sinoauricular en el modelo dilatado con remodelado de *gap junctions*.

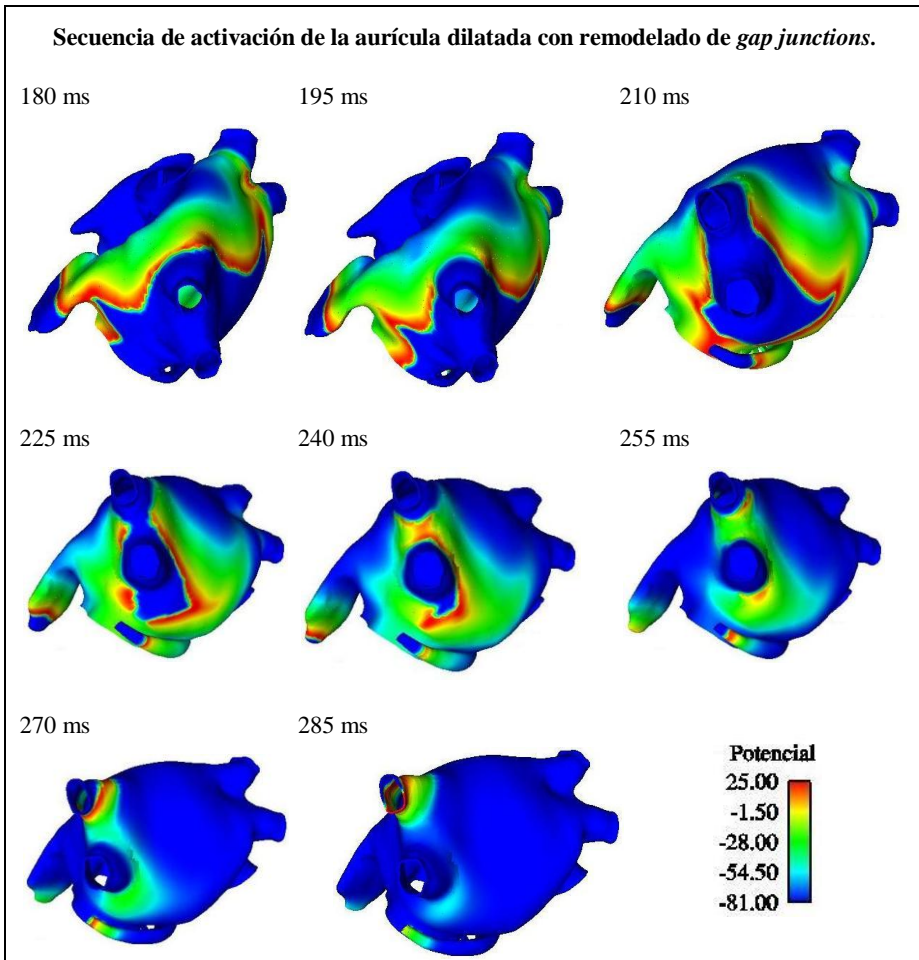
La propagación se inicia en el SAN. A los 15 ms, el frente comienza a propagar dirigiéndose por la cresta terminalis.

A los 30 ms el frente alcanza el haz de Bachmann y lo cruza. A los 75 ms el frente comienza a expandirse por la aurícula izquierda. Similar al caso de la aurícula dilatada con remodelado eléctrico, aquí se presenta un bloqueo debido a que la impedancia del tejido de entrada es igual a la impedancia del tejido de salida. La llegada del frente a esta región se presenta con un retardo de 15 ms con respecto al modelo con remodelado estructural y eléctrico, 25 ms con respecto al modelo con sólo remodelado eléctrico y de 35 ms con respecto a la aurícula fisiológica. A los 90 ms el frente llega a los músculos pectíneos, con un retardo de 60 ms en relación a la aurícula normal, de 50 ms en relación a la aurícula con sólo remodelado eléctrico y de 30 ms en relación a la aurícula dilatada con remodelado eléctrico.

A los 105 ms el frente propaga por el septum izquierdo. A los 120 ms alcanza la zona del isthmus y ha despolarizado el apéndice derecho.



Sigue...



**Figura 4.28:** Secuencia de activación de la aurícula dilatada con remodelado de *gap junctions*.

A los 150 ms el frente ha cubierto la parte anterior de la aurícula izquierda y empieza a descender por su pared posterior, al tiempo que otro frente comienza a cruzar el seno coronario.

A los 180 ms la mitad de la aurícula izquierda ha sido activada y el frente se dirige hacia las venas pulmonares izquierdas. A los 300 ms se tiene la última activación en las venas pulmonares izquierdas.

#### ***4.10 Vulnerabilidad a reentradas en la aurícula dilatada con remodelado por gap junctions.***

Para abordar este estudio se consideraron los mismo focos estudiados en los modelos anteriores de aurícula con sólo remodelado eléctrico y en la aurícula remodelada y dilatada. Se hicieron simulaciones de focos ectópicos en cada región estudiada hasta obtener reentradas y se calculó la ventana vulnerable.

A continuación se muestran los resultados obtenidos durante la aplicación de estímulos focales en diferentes puntos de la aurícula remodelada por *gap junctions*.

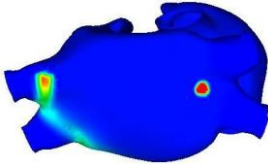
##### ***4.10.1 Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares derechas en la aurícula dilatada y remodelada por gap junctions.***

En el caso de los focos ectópicos aplicados en la base de las venas pulmonares derechas en el modelo dilatado y remodelado por *gap junctions*. se encontró una ventana vulnerable a reentradas de 14 ms, contenida entre los intervalos de acoplamiento de 209 ms y 222 ms. Esta vulnerabilidad es menor a la hallada en los modelos con aurícula de sólo remodelado eléctrico y con la dilatada. A diferencia de la forma de propagación en las aurículas con solo remodelado eléctrico y con dilatación, en el modelo dilatado y con remodelado de *gap junctions*. la propagación del frente no lleva a desarrollar reentradas iniciales en figura de ocho sino que se da un rotor de cola alargada en dirección de la fibra del tejido cuya anisotropía hace que la propagación transversal sea más lenta y se presente reentrada funcional. La ubicación del foco elegido en las simulaciones de este trabajo puede estar más alejada de las venas pulmonares derechas impidiendo la generación de mayores reentradas anatómicas para las características eléctricas del remodelado de *gap junctions*. Situación que no sucede cuando se analizan las venas pulmonares izquierdas. Por lo tanto podría decirse que cuando se ajustan condiciones electrofisiológicas y anatómicas los focos ectópicos pueden desplazarse en la misma región.

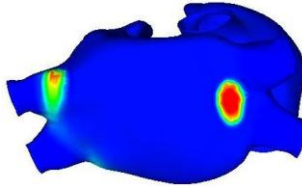
En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron un patrón reentrante.

Foco ectópico en las venas pulmonares derechas en el modelo dilatado con remodelado de *gap junctions*.

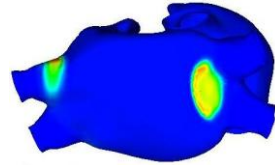
221 ms



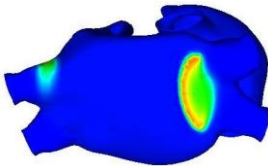
231 ms



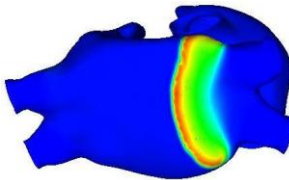
241 ms



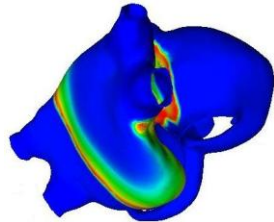
251 ms



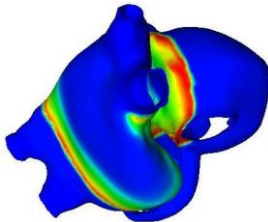
281 ms



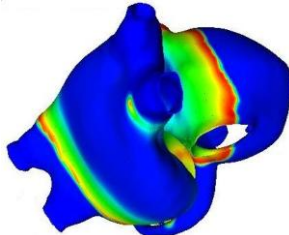
361 ms



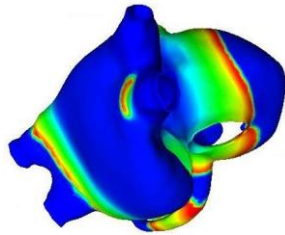
381 ms



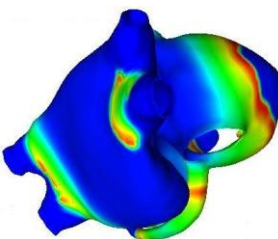
401 ms



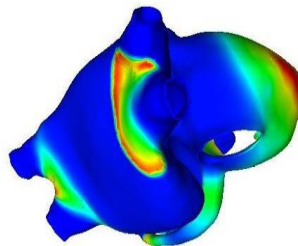
421 ms



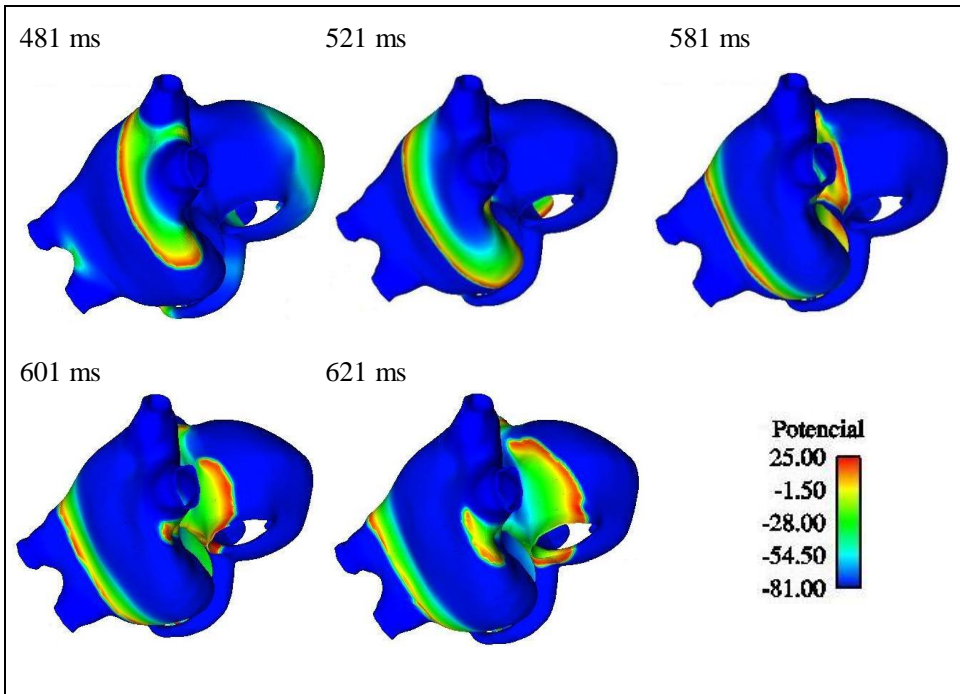
441 ms



461 ms



sigue...



**Figura 4.29:** Foco ectópico en las venas pulmonares derechas en el modelo dilatado con remodelado de *gap junctions*.

La propagación en todos los casos sigue la dirección del sentido de las fibras en la pared libre de la aurícula izquierda, observándose una forma curvada del frente, en donde el extremo inferior, gira sobre sí mismo en forma de rotor al encontrar tejido que ha recuperado su excitabilidad.

El frente propaga en sentido directo, es decir en sentido contrario a las manecillas del reloj. El frente continúa reentrando en la pared posterior de la aurícula izquierda como una reentrada funcional que se mantuvo durante el tiempo de simulación.

En la Figura 4.29, se observa el desarrollo el proceso de activación del tejido ocasionado por el disparo de un foco ectópico activado a los 221 ms del intervalo de acoplamiento. El frente de onda generado avanza en la pared posterior de la aurícula izquierda. Sus dos extremos se arquean en dirección de las venas pulmonares. Uno de ellos alcanza las zonas del septum izquierdo como se observa a los 361 ms y atravesando las uniones interauriculares en dirección de la aurícula derecha. Al mismo tiempo el otro extremo alcanza la base de las venas pulmonares derechas y forma un rotor. A los 401 ms un frente alcanza el seno coronario por las uniones con la aurícula izquierda y se extingue al chocar con otro frente en dirección contraria.

Un nuevo frente reentrante se consolida a los 421 ms, repitiéndose el proceso a los 621 ms y manteniéndose indefinidamente.

En esta propagación no hay un efecto marcado de la anatomía, debido posiblemente a la localización elegida del foco ectópico.

#### ***4.10.2 Focos ectópicos en la base de las venas pulmonares izquierdas en aurícula remodelada por gap junctions.***

La vulnerabilidad a reentradas en la base de las venas pulmonares izquierdas en la aurícula dilatada con remodelado de *gap junctions*, aumentó su ventana vulnerable de 18 ms a 31 ms con relación a la observada en la aurícula con dilatación y remodelado eléctrico. La ventana vulnerable se desplazó 38 ms con relación al modelo dilatado y de 60 ms en relación a la aurícula con solo remodelado eléctrico, lo que nos muestra el impacto de la dilatación con remodelado de *gap junctions*.

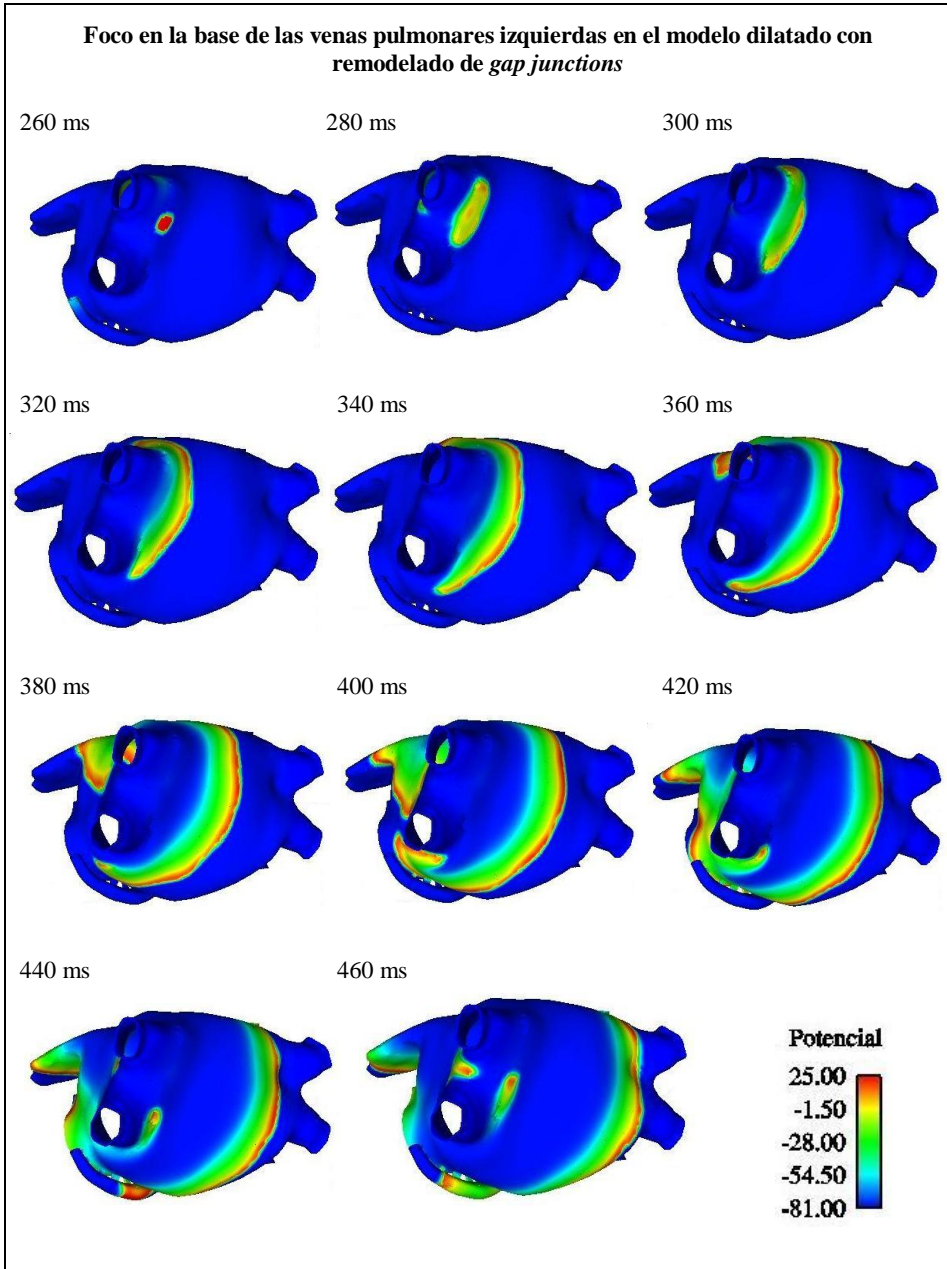
El frente de activación mantiene un patrón de propagación similar en cada uno de los focos aplicados en la base de las venas pulmonares izquierdas. El frente propaga rodeando la base de las venas pulmonares izquierdas. El extremo de la propagación en cercanías de la base de la vena pulmonar izquierda inferior, forma un rotor que genera una reentrada funcional que se repite indefinidamente.

En la Figura 4.30, se muestra la secuencia de propagación del potencial de acción, generado a partir de un estímulo focal disparado en la base de las venas pulmonares izquierdas a los 260 ms del tiempo de intervalo de acoplamiento, siguiendo el protocolo establecido ya descrito anteriormente para el modelo de aurícula dilatada.

El frente recién formado avanza en dirección transversal a las fibras del tejido y en dirección longitudinal en los extremos uno hacia la parte superior y otro a la parte inferior como puede observarse a los 300 ms.

El extremo superior del frente se dirige hacia las uniones interauriculares y hacia el apéndice, mientras que el frente del extremo inferior rodea la base de las venas pulmonares girando sobre sí mismo. En la base de la vena pulmonar izquierda inferior se genera un nuevo frente a los 440 ms que se convierte en reentrada en forma de rotor.

Esta reentrada genera un frente que nuevamente se extiende por sus extremos. Las ramas de los extremos se encuentran en la pared anterior de la aurícula izquierda y generan una nueva reentrada. El proceso se repite indefinidamente.



Sigue...



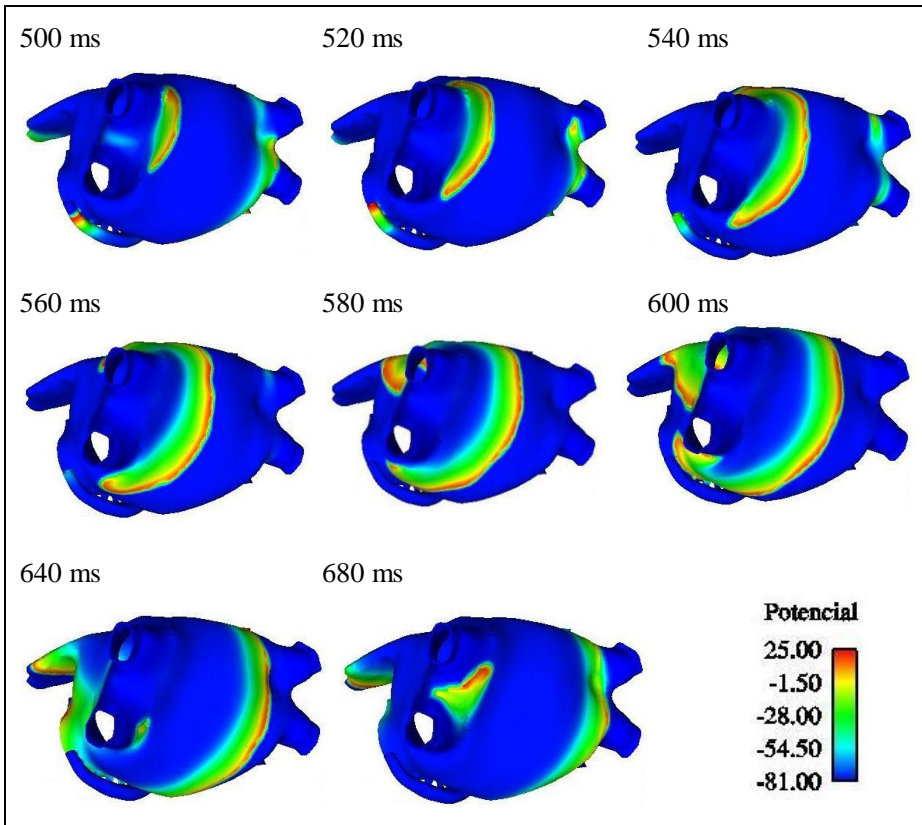


Figura 4.30: Foco en la base de las venas pulmonares izquierdas para la aurícula dilatada con remodelado de *gap junctions*.

#### 4.10.3 Focos ectópicos en el centro de la pared libre de la aurícula dilatada y remodelada por *gap junctions*.

El remodelado de *gap junctions* produce un incremento de la vulnerabilidad a reentradas en la pared libre de la aurícula izquierda. La ventana vulnerable a reentradas hallada en el estudio de la actividad ectópica en el centro de la pared libre de la aurícula izquierda en el modelo dilatado con remodelado de *gap junctions*, aumentó un 262% en relación a. la aurícula dilatada. La ventana vulnerable se halló entre los intervalos de acoplamiento de 198 ms y 218 ms.

Para este caso, los focos ectópicos aplicados en el centro de la pared libre de la aurícula izquierda con un intervalo de acoplamiento dentro de la ventana vulnerable, generaron frentes de onda por el bloqueo unidireccional que

desencadenaron un patrón reentrante. El frente generado propaga en dirección a la parte superior de la aurícula izquierda. Los extremos de la propagación giran uno en dirección directa y otro en dirección retrógrada, siguiendo la cola refractaria del frente inicial. Chocan entre sí formando una figura de ocho y generando un frente reentrante. El proceso continúa indefinidamente desplazando el punto de choque y generando macro-reentradas. Este patrón de propagación es similar al obtenido en la aurícula dilatada con remodelado eléctrico, pero difiere con el modelo de solo remodelado en cuanto a que en este último no se generaron reentradas. Cabe destacar la aparición de un frente aislado que se desprende de uno de los extremos del frente inicial, antes de chocar y que se dirige hacia las venas pulmonares izquierdas.

En la Figura 4.31, se muestra la secuencia de activación producida para una simulación en la que el foco ectópico se disparó a los 217 ms de intervalo de acoplamiento en el modelo dilatado con remodelado de *gap junctions*.

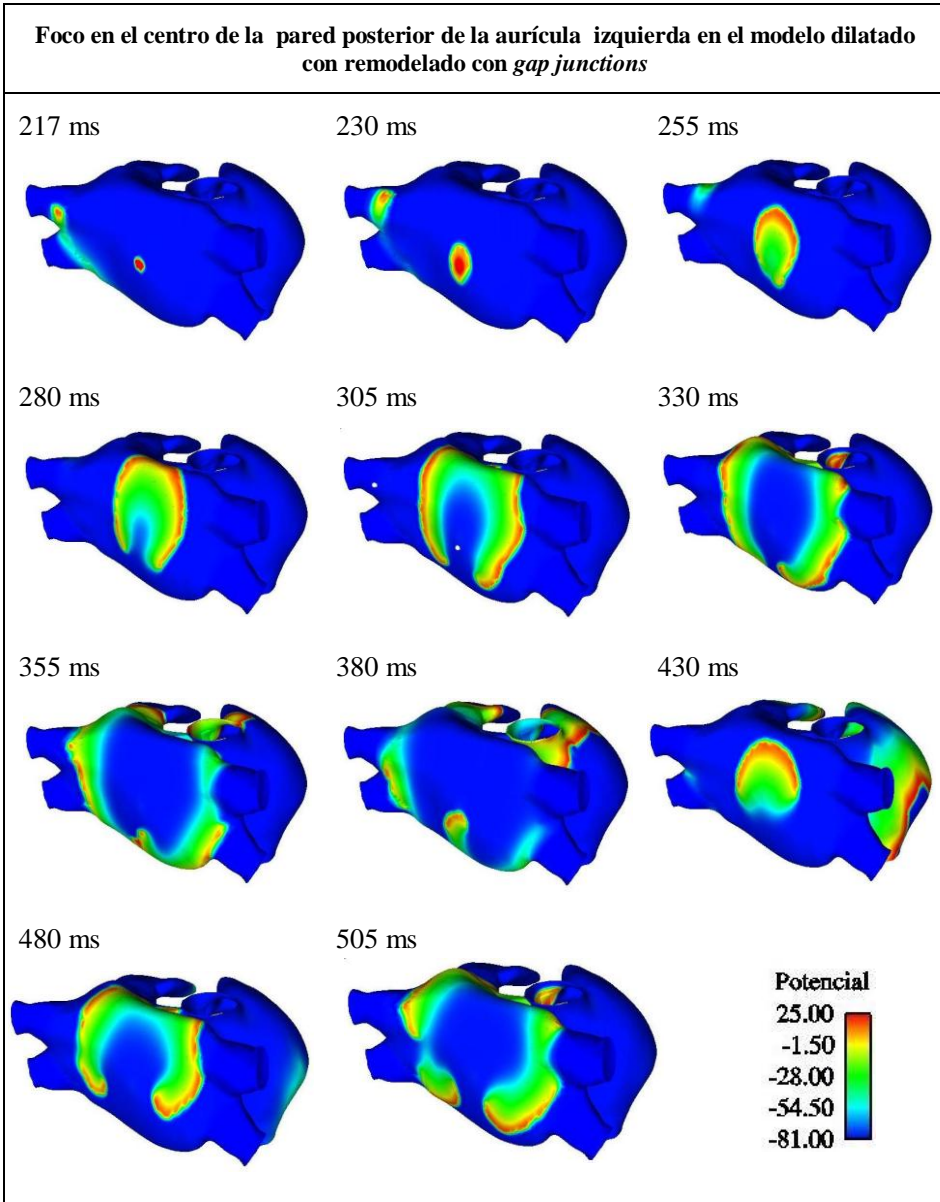
El frente de onda generado siguió la dirección de la fibra del tejido hacia la parte superior de la aurícula izquierda, los extremos del frente formaron dos ramales debido a la baja velocidad transversal como se observa a los 255 ms, los cuales giraron para retomar el direccionamiento de la fibra del tejido en sentido contrario, de manera que un frente se situó a la izquierda y otro a la derecha como se observa a los 255 ms.

A los 355 ms los frentes chocan en la parte inferior de la pared posterior de la aurícula izquierda y a los 380 ms se define completamente un nuevo frente reentrante.

El nuevo frente propaga en dirección de la fibra a la parte superior de la aurícula izquierda, repitiéndose el proceso.

A los 555 ms se observa un frente aislado derivado de la actividad anterior en cercanía de las venas pulmonares izquierdas que reaparece en las siguientes reentradas.

El punto de generación de la reentrada se desplaza por la parte inferior de la aurícula izquierda en cada ciclo reentrante, generando figuras de ocho. Luego de varias reentradas aparecen dos rotores aislados sobre la pared libre de la aurícula izquierda.



Sigue ...

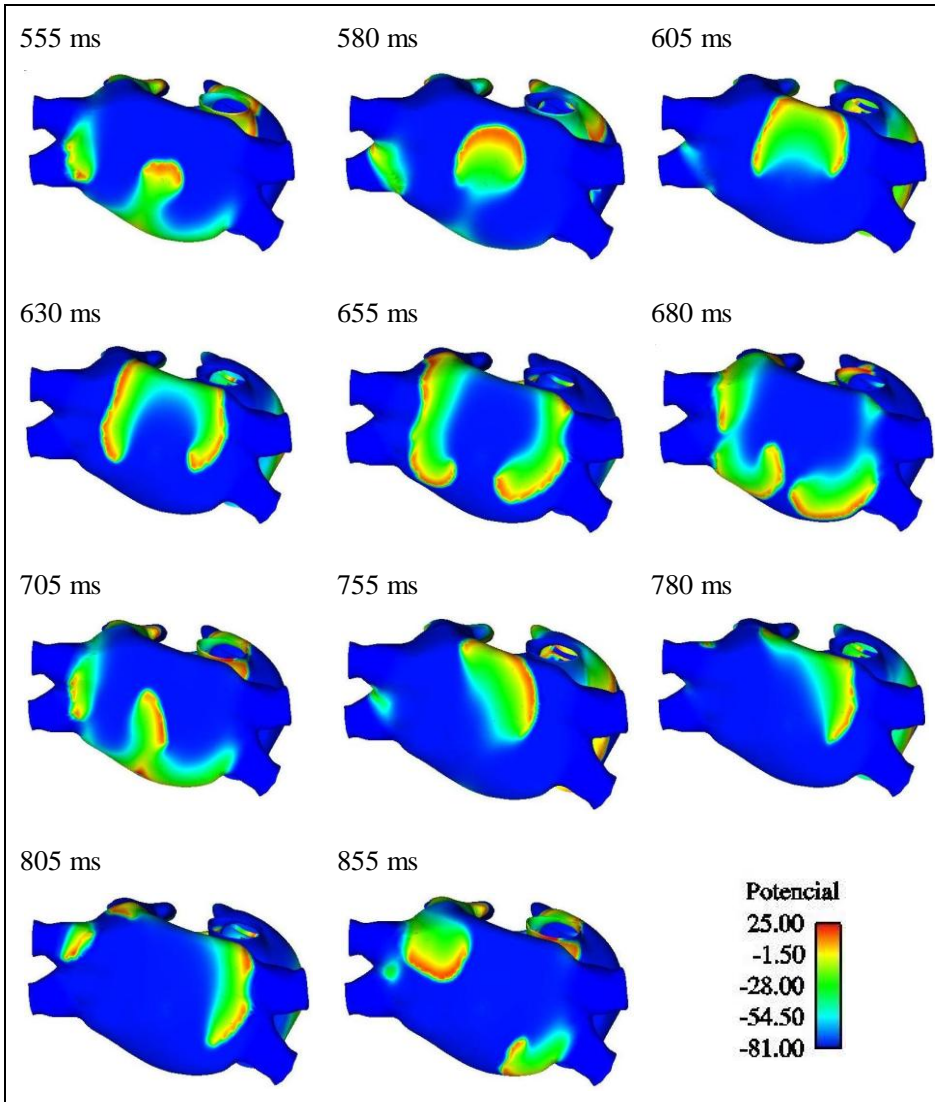
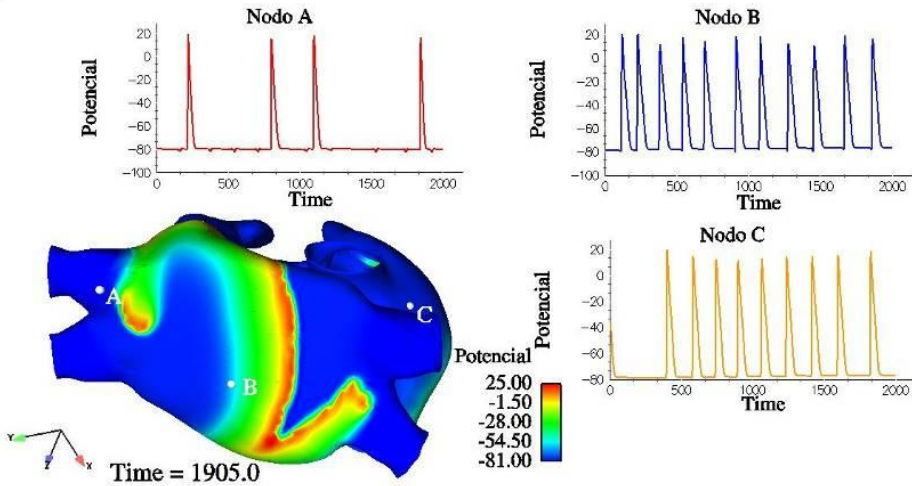


Figura 4.31: Foco en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda en el modelo dilatado con remodelado con *gap junctions*.

En la Figura 4.32, se muestran los potenciales obtenidos en la misma simulación para un tiempo de 1905 ms.



**Figura 4.32:** Potenciales en tres nodos en una actividad desatada por un foco en el centro de la aurícula izquierda en el modelo dilatado con remodelado de *gap junctions*.

La evolución del potencial transmembrana para tres puntos seleccionados en la pared posterior de la aurícula izquierda, se indican también en la Figura 4.32, el nodo (A) ubicado en la base de la vena pulmonar izquierda superior, el nodo (B) en el centro de la pared libre de la aurícula izquierda y el punto en cercanías del nodo sinoauricular y la cresta terminalis en la aurícula derecha.

En el nodo A, el número de potenciales de acción es de 4, frente al nodo (B) con 11 y el nodo (C) con 9. Estos potenciales nos indican que el frente ha pasado por estos puntos tantas veces como número de potenciales se hayan encontrado.

#### 4.10.4 Focos en cercanías del seno coronario y el isthmus en aurícula dilatada remodelada por *gap junctions*.

En la aurícula dilatada y con remodelado de *gap junctions*, la vulnerabilidad en la región del seno coronario y el isthmus es mayor con respecto al modelo dilatado. La ventana vulnerable en esta región es de 44 ms mientras en el modelo con solo remodelado es de 5 ms y en el modelo dilatado de 30 ms. El intervalo de la ventana está entre los 176 ms y los 219 ms de intervalo de acoplamiento.

En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron reentradas. En esta región la actividad focal es muy similar a la que se encontró en la aurícula dilatada y la aurícula con sólo remodelado eléctrico y se caracteriza por la aparición de macroreentradas anatómicas en donde el elemento facilitador de la reentrada es el seno coronario y su unión con la aurícula izquierda. Al igual que en la aurícula dilatada la en esta región se anula el flúter, debido a que un frente se mueve de forma directa y otro en forma retrógrada alrededor de la válvula tricúspide, lo que contrasta con el caso de la aurícula con sólo remodelado en donde la propagación es más ordenada manteniendo el flúter.

En términos generales puede apreciarse una propagación más desordenada y caótica. Al iniciarse el frente de onda se observan tres frentes, dos de los cuales propagan en direcciones opuestas por el vestíbulo tricúspide chocando entre si y extinguiéndose. El otro frente cruza hacia la aurícula izquierda por el haz de Bachmann y el anillo de la fosa oval dividiéndose en dos frentes, uno que avanza por el septum izquierdo y otro que avanza hacia la pared libre de la aurícula izquierda. El frente que viene del septum, alcanza la parte inferior de la aurícula izquierda y cruza por la unión del seno coronario hacia la aurícula derecha, produciendo una reentrada. El proceso se repite indefinidamente

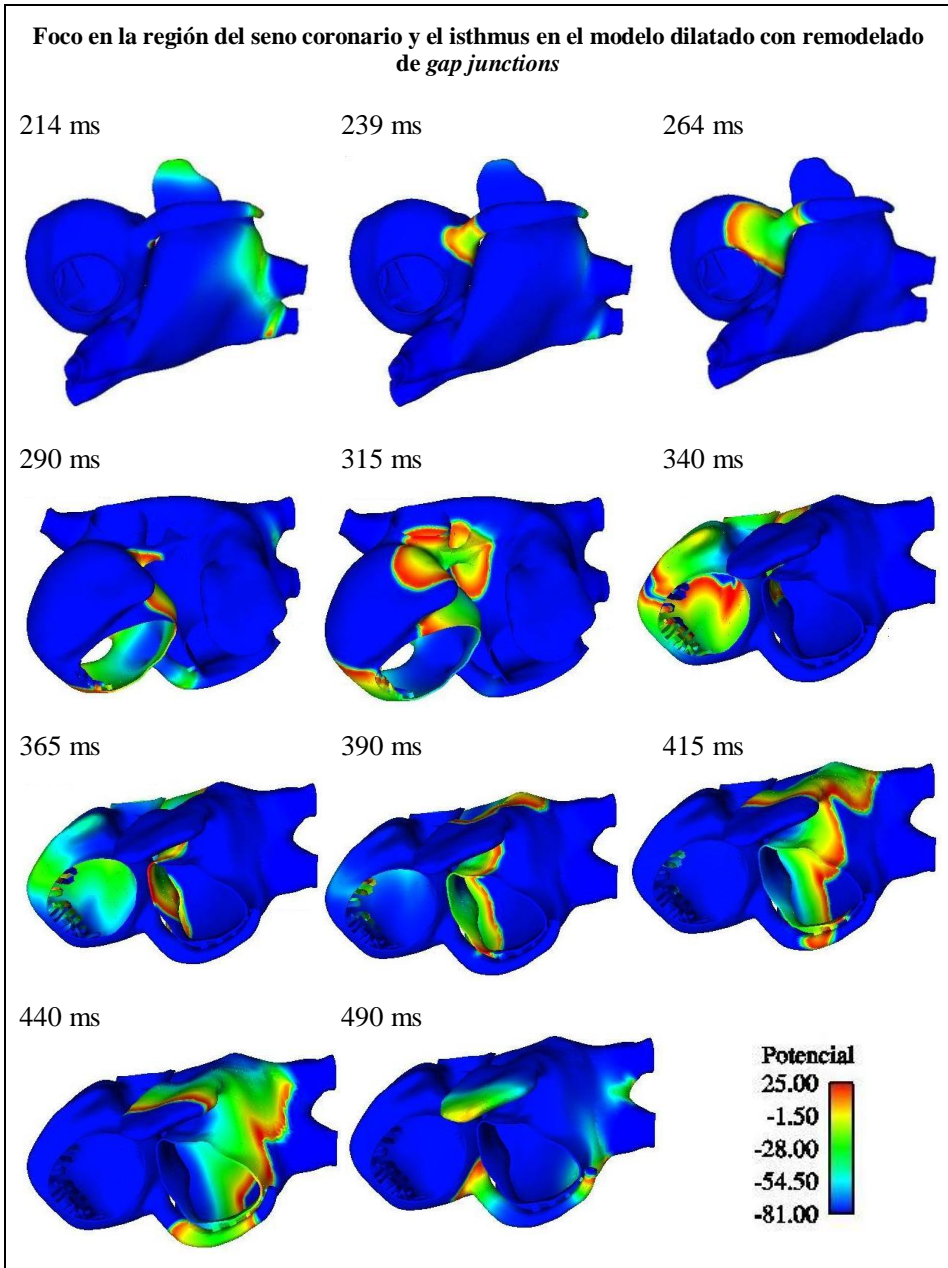
A modo de ilustración, un foco ectópico disparado a los 214 ms del intervalo de acoplamiento, en los alrededores de la válvula de Tebesio del seno coronario, produjo la secuencia de activación que se indica en la Figura 4.33.

El foco disparado en esta región, genera un frente que se desplaza rodeando la válvula de Tebesio y otro frente propagando por el seno coronario a la izquierda, por donde se extingue a los 290 ms. El primer frente recorre la zona del septum y se dirige a las conexiones interauriculares, alcanzando el vestíbulo tricúspide a los 264 ms. En este punto el frente se divide. Un nuevo frente se dirige hacia las conexiones interauriculares y otro recorre el circuito de flúter del vestíbulo tricúspide.

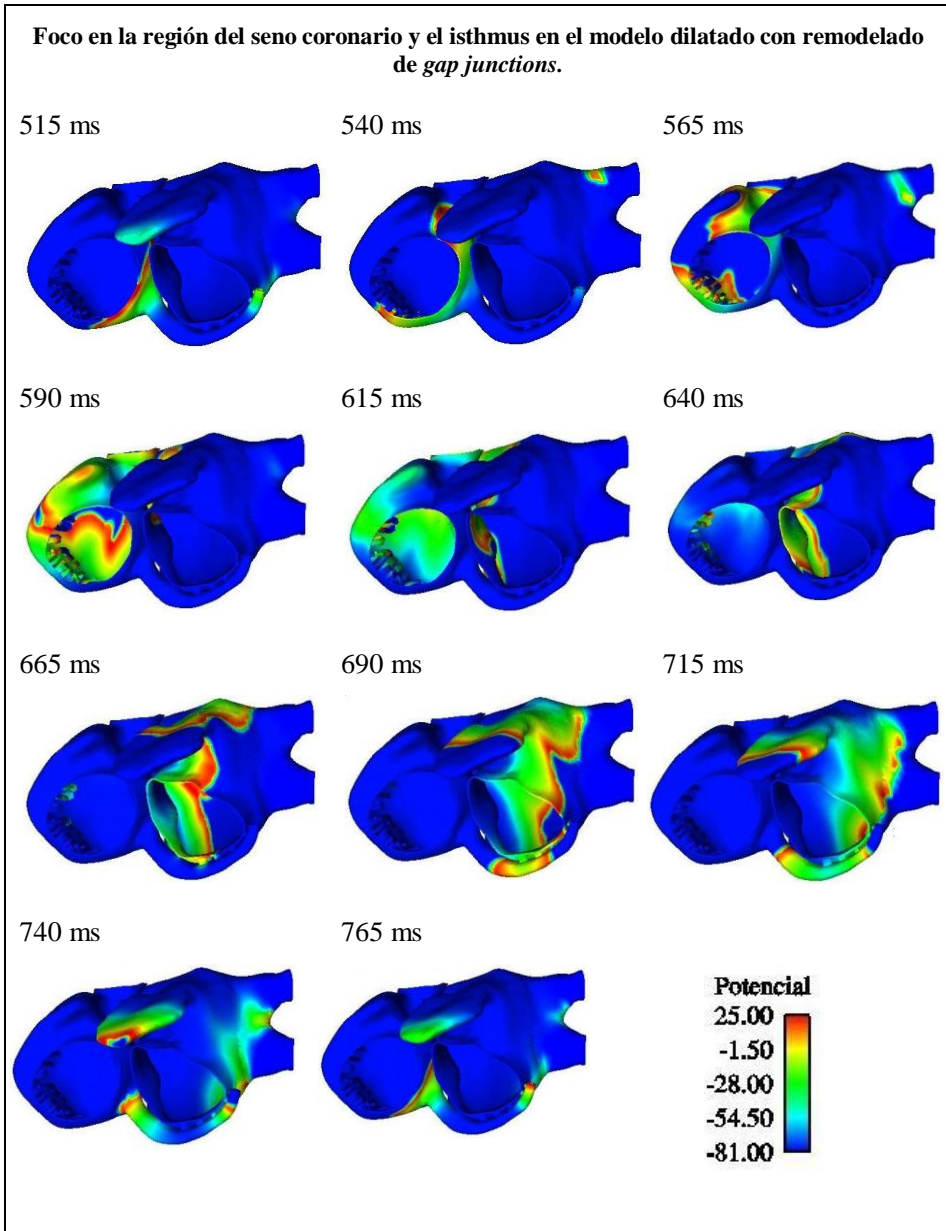
A los 315 ms, el frente que se dirige a las conexiones interauriculares se divide en dos frentes más, atravesando con uno el haz de Bachmann hacia la aurícula izquierda y el otro en dirección derecha. Los frentes de la derecha se extinguen, pero en la aurícula izquierda el frente avanza en dirección del seno coronario por el septum como se observa a los 390 ms.

La unión del seno coronario con la aurícula izquierda se alcanza a los 415 ms y se produce la reentrada por todo el seno coronario, repitiéndose a los 490 ms. En el siguiente ciclo de propagación el seno coronario es alcanzado a los 605 ms y la reentrada se alcanza nuevamente a los 760 ms

En esta propagación, la repetición se presenta aproximadamente cada 270 ms y recorre los mismos obstáculos anatómicos.



Sigue...



**Figura 4.33:** Foco en cercanías del seno coronario y el isthmus en el modelo dilatado con remodelado por *gap junctions*.

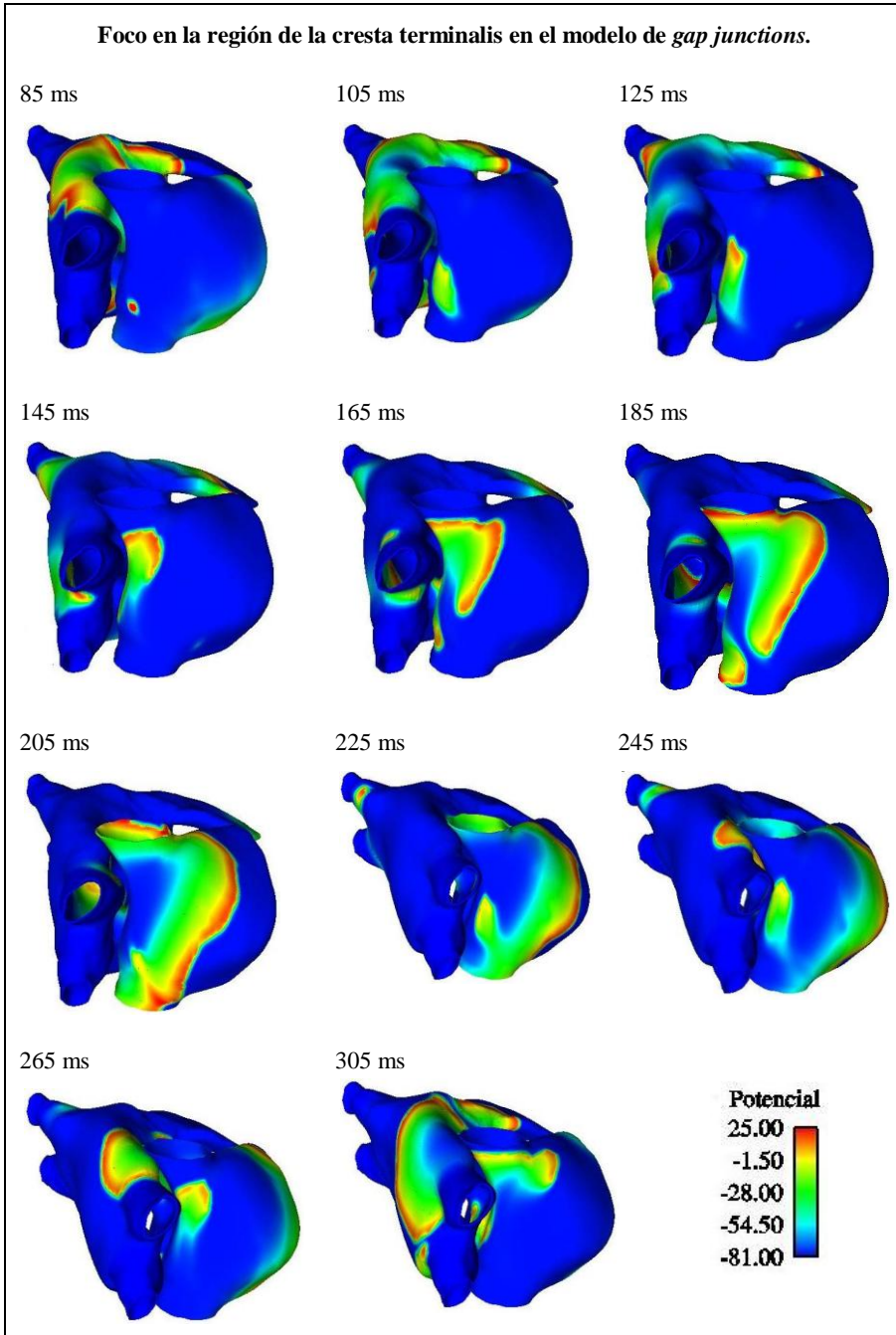


#### **4.10.5 Foco en la región de la cresta terminalis en aurícula dilatada con remodelado por gap junctions.**

En este estudio de vulnerabilidad, la región de la cresta terminalis, destacó por ser la que tiene la mayor ventana vulnerable en todos los modelos estudiados. Para el modelo de aurícula dilatada y con remodelado de *gap junctions*, la ventana vulnerable es 46% mayor en relación a la aurícula dilatada y de 58 en relación a la aurícula con sólo remodelado eléctrico, siendo la ventana vulnerable de 60 ms definida entre los intervalos de acoplamiento de 82ms y 141 ms.

En todo el intervalo de la ventana vulnerable, los frentes de onda generados por el bloqueo unidireccional desencadenaron reentradas. En esta región la actividad focal se caracteriza por la aparición inicial de reentradas funcionales en figura de ocho a las que luego le sigue un rotor en la pared libre de la aurícula derecha cuyo origen se desplaza. El frente formado por los focos ectópicos aplicados en la cresta terminalis avanza en dirección de la vena cava superior y sus extremos giran en dirección de su propia cola refractaria, formando una chocando entre sí formando una figura de ocho y generando reentrada funcional, que propaga nuevamente hacia la vena cava superior, girando a la derecha y creándose en este momento en uno de sus extremos un rotor que propaga por la pared libre de la aurícula derecha, generando a su vez otra reentrada. La actividad reentrante se mantiene indefinidamente. El proceso de la propagación es similar a la de la aurícula dilatada pero diferencia de la que se observa en la aurícula con remodelado eléctrico en donde las reentradas son anatómicas.

En la Figura 4.34 se muestra la secuencia de activación ocasionada por un foco disparado a los 85 ms del intervalo de acoplamiento en la región inferior de la cresta terminalis, en el modelo con dilatación y remodelado de *gap junctions*. A los 105 ms el frente generado se dirige por la cresta terminalis en dirección del SAN. A los 165 ms dos ramales de mayor velocidad se forman, acercándose entre sí por la cola refractaria que genera la propagación. A los 205 ms los dos frentes chocan y generan una reentrada que forma una figura de ocho. A los 245ms el frente reentrante avanza hacia la región del SAN, parte del cual retorna por la parte inferior del septum como se aprecia a los 325ms. A los 365 ms nuevamente colisionan los frentes en la región del haz intercaval de la aurícula derecha y un nuevo frente reentrante se genera a los 385 ms. Al mismo tiempo un frente que atraviesa los haces interauriculares hacia la aurícula izquierda propaga nuevamente por el septum y reaparece a los 445 ms. A los 485 ms el frente así formado se constituye en una nueva reentrada. El proceso se repite indefinidamente observándose la formación de rotores, figuras en forma de ocho y a macro-reentradas.



Sigue...

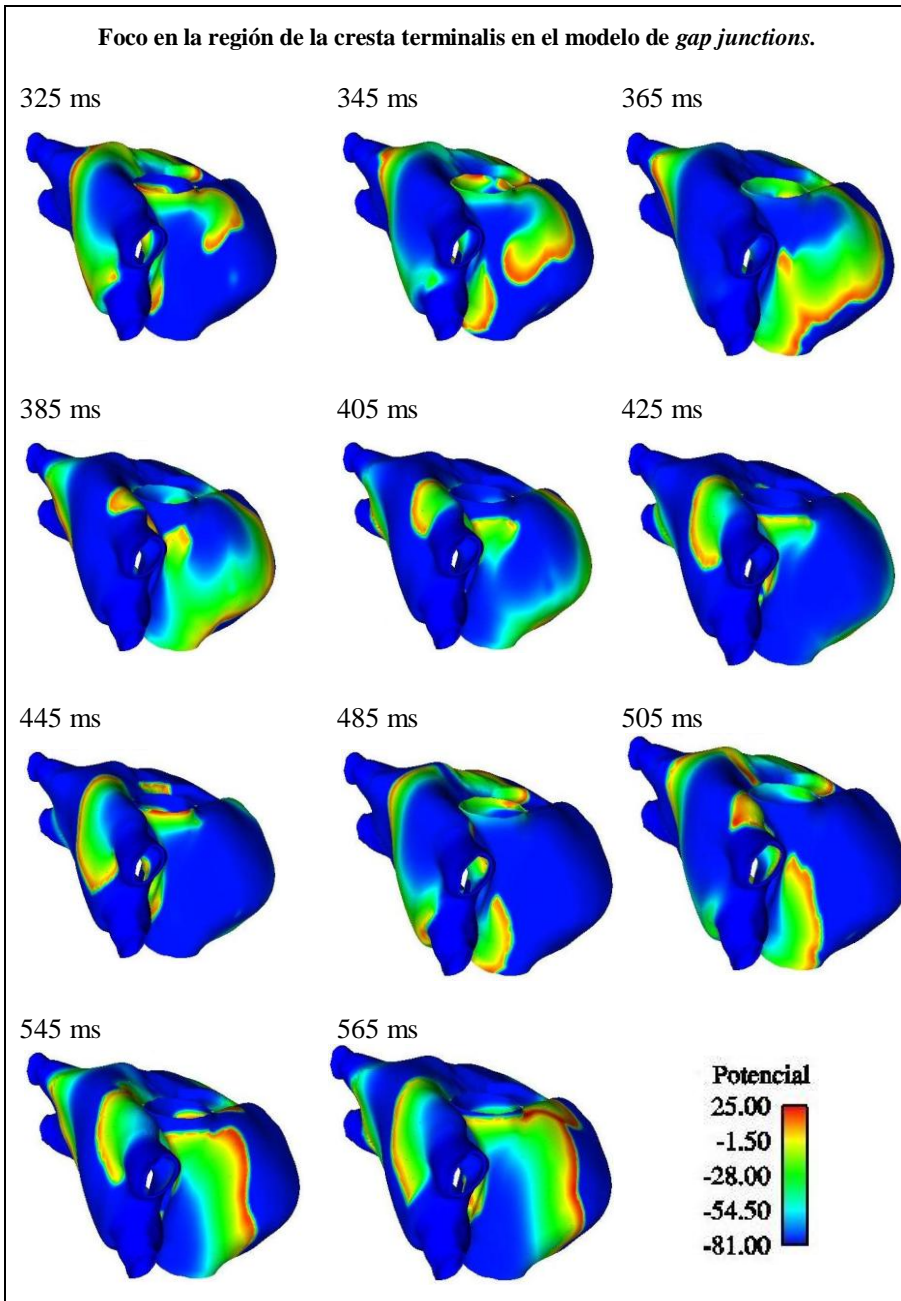


Figura 4.34: Foco en la región de la cresta terminalis en el modelo de *gap junctions*.

#### 4.10.6 Ventanas vulnerables en el remodelado de gap junctions.

En la Tabla 12 se muestran las ventanas vulnerables para cada uno de los focos estudiados. La ventana vulnerable corresponde al intervalo de tiempo en la simulación en donde se presentaron reentradas.

**Tabla 12: Ventanas vulnerables en la aurícula dilatada y remodelada por gap junctions.**

Foco	Intervalo		Ventana Vulnerable
	De (ms)	A (ms)	
Venas pulmonares derechas	209	222	14
Venas pulmonares Izquierdas	242	272	31
Centro Pared posterior Aurícula Izquierda	198	218	21
Seno Coronario	176	219	44
Cresta terminalis	82	141	60

En este estudio pueden observarse algunos cambios importantes de las ventanas vulnerables con relación a los estudios de la aurícula remodelada y la aurícula dilatada.

Por una parte la cresta terminalis destaca por ser el punto de mayor frecuencia de ocurrencia de eventos reentrantes, seguido del los focos cercanos al seno coronario y el isthmus. Esto se debe a que en estas regiones existen diferencias muy importantes en cuanto al direccionamiento de fibras. Por una parte en la cresta terminalis se propaga preferencialmente en una dirección y en condiciones de baja velocidad que favorece aún más la presencia de eventos reentrantes. En el isthmus y en cercanías del seno coronario el encuentro de diferentes direcciones de fibras crea una barrera de baja conductividad que aporta a la generación de actividad reentrante, adicionado esto a las características anatómicas de estas regiones. Las venas pulmonares izquierdas se favorecen por las estructuras anatómicas de los agujeros de las venas pulmonares, pero a su vez de la distancia que debe recorrer el frente de onda a baja velocidad. no es identificable un patrón único de propagación en el frente de onda que se genera por la actividad focal en las venas pulmonares derechas por lo que la ventana vulnerable depende en gran medida de la actividad previa en la región.

# **CAPÍTULO**

## **V**

### **Discusión**



## 5 Capítulo V. discusión

En este trabajo, se ha utilizado el diseño y la simulación por ordenador para desarrollar modelos y estudiar la actividad eléctrica de un tejido cardiaco virtual de aurícula humana sometido a condiciones fisiológicas y patológicas, utilizando para ello un modelo tridimensional anatómicamente realista. Para las corrientes iónicas se utilizó el modelo de Nygren. Se ha formulado un modelo anatómico para la dilatación auricular y se incorporaron condiciones de remodelado que nos permitieron evaluar el comportamiento del modelo y caracterizar el efecto de la dilatación.

La heterogeneidad introducida por el remodelado en los parámetros eléctricos del tejido fisiológico ha sido estudiada y cuantificada. Así mismo, se han evaluado las situaciones de propagación, incorporando al modelo dilatado el remodelado eléctrico y el de *gap junctions*. simplificado. Se han simulado reentradas en “figura de ocho”, en espiral y macroreentradas, obteniéndose patrones de propagación similares a los obtenidos experimentalmente, lo cual ha permitido estudiar sus mecanismos íntimos. Se ha demostrado que la duración de la ventana vulnerable para las reentradas depende fuertemente del remodelado y la dilatación.

### 5.1 *El modelo anatómico de aurícula normal*

La anatomía de la aurícula juega un papel crítico y fundamental en la propagación del frente de onda del potencial de acción (Harrild *et al.* 2000, Ho *et al.* 2002a, Janse *et al.* 1993, Khaja *et al.* 2005, Mitrofanova *et al.* 2005, Waki *et al.* 2000). Los componentes auriculares que la conforman hacen que su anatomía sea muy compleja. Los caminos de conducción identificados hasta ahora, están claramente definidos e incluidos en los modelos desarrollados en este trabajo. El haz de Bachmann (Lemery *et al.* 2003), la cresta terminalis (Taenia o sulcus terminalis) (Akçay *et al.* 2007), el anillo (limbus) de la fosa oval (Ott *et al.* 2007), el seno coronario (Antz *et al.* 1998). Adicionalmente otros elementos que impactan la conducción como los músculos pectíneos (Wu *et al.* 1998) y los apéndices (Ho *et al.* 1999, Weigner *et al.* 1999) se incluyeron con niveles de detalles y dimensionamientos realistas. Estas características anatómicas como se indican en la Tabla 6, se unieron y conformaron los

modelos completos de la aurícula normal y con remodelado estructural (dilatación).

Nuestro modelo anatómico tiene fuertes diferencias con otros trabajos realizados anteriormente enfocados al desarrollo de modelos realistas, en lo que tiene que ver con la consideración de varias regiones anatómicas y detalles específicos de la aurícula. A pesar de que el modelo de Harrild *et al.* (2000), fue la base de nuestro modelo por la disponibilidad de su malla base, existen diferencias fundamentales referidas a nuestro modelo anatómico al superar algunas de sus limitaciones, ya que en nuestro modelo, se hizo una reconstrucción completa de las venas pulmonares y el haz de Bachmann, se rediseñó el apéndice izquierdo, se redefinió la cresta terminalis, se alargó el seno coronario, se adicionó la unión del seno coronario a la aurícula izquierda, se rediseñó el anillo de la fosa oval, se adicionó el vestíbulo de la válvula mitral.

Como se observa en el modelo base (ver Figura 3.5), las venas pulmonares no están definidas adecuadamente, ya que las venas pulmonares izquierdas están unidas formando un solo ostium, igual sucede con las venas pulmonares derechas. Si se intentara utilizar el modelo en estas condiciones, no sería posible observar un comportamiento adecuado de la actividad reentrante, ya que se sabe que esta actividad se ve fuertemente influenciada por la complejidad de anatomía en esta región (Arora *et al.* 2003, Ho *et al.* 1999, Ho *et al.* 2001, Takahashi *et al.* 2003, Tsao *et al.* 2001, Vigmond *et al.* 2001). Por una parte es necesario que las venas pulmonares estén separadas, por un tejido conductor entre ambas. Por otra parte los estudios experimentales nos muestran que al menos 1cm de la ramificación es necesario para caracterizar adecuadamente la propagación en el tejido de esta zona (Ho *et al.* 2001). Estas observaciones nos llevaron a plantear un diseño completo de las venas pulmonares tanto para las izquierdas como para las derechas. La longitud de la ramificación de las venas pulmonares derechas en el modelo es de 1.2 cm y en las izquierdas de 0.92 cm, el diámetro de los orificios varían entre 0.97cm y 1.15 cm, la separación entre las venas pulmonares es de aproximadamente 1 cm entre las venas pulmonares derechas superior e inferior y de 1.1 cm entre las venas pulmonares izquierdas. En los estudios experimentales de Ho *et al.* (1999), se informa de una longitud de la ramificación en las venas pulmonares derechas superiores de  $1.1 \pm 0.3$  cm, en las venas pulmonares izquierdas superiores de  $0.9 \pm 0.3$  cm, las venas pulmonares inferiores hay una ligera disminución, que en el caso de nuestro modelo se tuvo en cuenta. El diámetro de los agujeros en este estudio experimental fue de  $1.1 \pm 0.2$  cm, todo lo cual muestra que nuestro modelo está dentro de los valores experimentales observados.

El modelo base tiene también especificaciones anatómicas inconsistentes en el haz de Bachmann. Esta región anatómica juega un rol fundamental en el proceso de propagación del potencial de acción (Lemery *et al.* 2003). Por ser la región de conducción más crítica en la aurícula, puede desempeñar un papel



importante en la resincronización auricular al reducir la carga de la fibrilación auricular (Khaja *et al.* 2005). Pruebas iniciales utilizando el haz de Bachmann del modelo base nos mostraron resultados inconsistentes que nos llevaron a rediseñar la estructura en el modelo y ajustarlo a la anatomía real. Siguiendo los estudios de Lemery *et al.* (2003), en nuestro modelo se rediseñó el haz de Bachmann como una estructura en forma de banda que abarca la convexidad de las paredes auriculares y conecta en el cuadrante superior del surco interauricular. El haz tiene dos amplias superficies o paredes, una anterior y otra posterior y dos lados o bordes el superior y el inferior, siendo más estrecho el borde inferior. De esta manera el haz de Bachmann se ve como una estructura trapezoidal conectando ambas aurículas y extendiéndose hasta la base del apéndice izquierdo. En nuestro modelo el haz tiene un ancho 0.51 cm, alto 0.87 cm, longitud 0.93 cm. En los estudios experimentales se informa de 0.4 cm de ancho, 0.9 cm de alto y 1.1 cm de longitud (Lemery *et al.* 2003).

Sánchez-Quintana describió el papel de la Cresta Terminalis como una barrera natural para el sistema de conducción cardiaca (Sanchez-Quintana *et al.* 2002). El mismo tipo de bloqueo de la conducción se observa como una característica común en pacientes con flutter auricular (Sanchez-Quintana *et al.* 2002). Ha sido ampliamente demostrado en estudios experimentales y clínicos que la cresta terminalis es el sustrato anatómico subyacente al bloqueo de conducción intercaval (Becker *et al.* 2001, Friedman *et al.* 2000) por lo que es una estructura sustancialmente importante como camino de conducción y para el estudio de arritmias cardiacas. Se incorporó en nuestro modelo siguiendo las especificaciones anatómicas de Loukas *et al.* (2008) y Sanchez-Quintana *et al.* (2002). La Cresta terminalis es un montículo que se extiende entre la parte derecha del orificio de la vena cava superior hasta el lado derecho de la válvula de la vena cava inferior. La característica sobresaliente es que un conjunto de músculos pectíneos se conectan a la cresta terminalis, saliendo de otro montículo anatómico conocido como la *Teniae Sagittalis*. En el modelo se incluyeron 22 músculos pectíneos<sup>18</sup> pero podrían llegar a ser muchos más y extenderse hasta el apéndice derecho (Sanchez-Quintana *et al.* 2002).

Un camino de comunicación entre la aurícula derecha y la izquierda, se da a través de una conexión con el seno coronario (Antz *et al.* 1998, Chauvin *et al.* 2000, Ott *et al.* 2007). Con relación al seno coronario, el modelo base no incluyó sino la parte inicial, omitiendo las conexiones con la aurícula izquierda. Nuestro modelo incluyó el rediseño del seno coronario y se establecieron puntos de unión con la aurícula izquierda, a partir de 1.25 cm del ostium del seno

---

<sup>18</sup> Los músculos pectíneos son crestas musculares que se extienden anterolateralmente de la cresta terminalis a la orejuela auricular, formando algunas trabeculaciones. El mayor y más destacado que forma el puente del *Sulcus terminalis* internamente, es llamado la *teniae sagittalis*.

coronario y distanciadas entre sí entre 0.9 y 1.25 cm. Estableciendo seis puntos de conexión. En los estudios experimentales de Kasai *et al.* (2001), las conexiones en un grupo de 30 pacientes se iniciaron entre  $0.88 \pm 0.54$  cm del ostium del seno coronario. No hay información sobre cuantas posibles zonas pueden encontrarse.

El tabique auricular o septum, es una estructura en forma de hoja con un margen anterior cóncavo que refleja la curva de la aorta ascendente, un margen posterior convexo, y un margen inferior a lo largo del collar o anillo mitral. La fosa ovalis comprende un promedio del 28 por ciento del total de la zona del septum (Sweeney *et al.* 1979). Y su importancia radica en que se comporta eléctricamente como una zona no conductora. Para nuestro modelo se diseñó la fosa oval con un diámetro mayor de 1.1 cm y un diámetro menor de 0.9 cm. En la información experimental se encuentra un diámetro mayor de  $1.4 \pm 0.4$  cm (Louie *et al.* 1993) y de 0.48 a 1.44 cm en los hallazgos experimentales de Szili-Torok *et al.* (2001). El anillo de la fosa oval se diseñó en el modelo, rodeando la región de la fosa oval con un grueso de 0.3 cm, contrastando con los resultados experimentales que informan  $0.06 \pm 0.02$  (Reig *et al.* 1997).

En nuestro modelo, el ajuste en la válvula mitral se hizo sobre el vestíbulo mitral ampliando su tamaño y su forma como naturalmente le corresponde, aún cuando su funcionalidad, forma tridimensional, y sus dimensiones dependen de la plasticidad de la región y las características propias del paciente. Estas implicaciones son las que se tienen en cuenta actualmente para el diseño y selección de prótesis mitral anular (Kaplan *et al.* 2000), así que la variación fundamental se hizo en la forma y se conservaron las dimensiones básicas. En el modelo este ajuste nos llevó a una longitud de cuerda de 8.7 cm, valor que está en el rango experimental, ya que de acuerdo a información reportada por Ormiston *et al.* (1981) los valores de cuerda en la válvula mitral fluctúan entre 7.0 y 10.5.

Comparando nuestro modelo con modelos anatómicos previamente realizados, encontramos diferencias sustanciales que nos llevan a demostrar sus características realistas y su eficiencia para la simulación de la propagación.

En el modelo de Blanc, encontramos una aproximación topológica de la aurícula, formada por tres superficies deformadas, en las que se considera cada aurícula de forma elipsoidal (Blanc *et al.* 2001). Esta aproximación se podría decir que marca el principio del modelado tridimensional hacia modelos más realistas de la aurícula humana. En este estudio la simplificación anatómica apenas superó a modelos aún más simplificados (Vigmond *et al.* 2001), sin embargo observaciones sobre las limitaciones de estos trabajos fueron tenidas en cuenta en nuestro modelo y superadas. Se afectaron la geometría de la estructura auricular, el dimensionamiento y las irregularidades propias de los componentes auriculares.

Revisando el modelo utilizado por Zemlin (2002), se concluye que proviene del mismo origen de otros modelos, obtenidos por MRI, y del proyecto Humano Visible. Como lo describe el autor el modelo es una superficie a la que se le dibujaron los músculos pectíneos y la cresta terminalis. A diferencia de nuestro modelo carece de los elementos anatómicos que definen los principales caminos de conducción y en cambio se determinan zonas sobre la superficie para simularlos. En este modelo no se hicieron refinamientos ni ajustes anatómicos sobresalientes y la dirección de las fibras se hizo manualmente en algunas zonas. En nuestro modelo los orificios de las válvulas mitral y tricúspide son claramente establecidos siguiendo minuciosamente la observación anatómica a través de los datos experimentales y las imágenes anatómicas.

El modelo utilizado por Jacquemet (2004), fue obtenido de MRI, con ajustes de detalles anatómicos con reconstrucción del septum. Se diferenció del propuesto por Blanc en que su forma se aproxima anatómicamente a la realidad. Se diferencia de nuestro modelo, en que éste no tiene los músculos pectíneos, ni el alargamiento de las venas pulmonares y no considera el haz de Bachmann y el seno coronario, el modelo corresponde a una simplificación anatómica monocapa como la define el mismo autor.

En el desarrollo del modelo del grupo de Boyett y Dobrzynski, intentaron desarrollar un modelo tridimensional de la aurícula derecha y parte del ventrículo de conejo, tomado de MRI. De sus resultados no se pudo definir el direccionamiento de las fibras del tejido tomándolas directamente de las MRI y tampoco fue posible establecer la localización exacta del SAN debido a la complejidad interna de la aurícula (Li *et al.* 2005). Este trabajo sugería la necesidad de establecer mecanismos alternativos para determinar el direccionamiento de fibra del tejido como los que utilizamos en el desarrollo de nuestros modelos.

El modelo anatómico más recientemente desarrollado es el de Sachse *et al.* (2000), este a su vez obtenido del proyecto Humano Visible y referido por (Kharche *et al.* 2008, Seemann *et al.* 2006) y se diferencia de nuestro modelo en que no se consideró el seno coronario ni las uniones a la aurícula izquierda. En cuanto a las fibras solo se indican tres direcciones diferentes, frente a las 42 regiones definidas en nuestro modelo.

Similar a lo aceptado en los modelos previamente desarrollados, en nuestro modelo el grosor se consideró uniforme en casi todo el tejido (0.5 mm en promedio), sin embargo algunas regiones como la cresta terminales y la unión de los músculos pectíneos tienen el espesor adecuado. Por otra parte la región definida para la fosa oval es inferior a la referenciada por Reig (Reig *et al.* 1997). Para Harrild y Henriquez los valores para la fosa oval fue 0.9 cm x 0.8 cm en el lado izquierdo y 0.9cm x 1.15 cm en el lado derecho, muy cercanos a los asumidos en este trabajo y consideraron uniforme toda la superficie auricular (Harrild *et al.* 2000). Con relación a la tabla 4.4, la longitud del apéndice en la

referencia es mucho mayor al valor del modelo, en este punto cabe resaltar que en su artículo, Weigner no especifica los puntos medidos, y se puede deducir que el punto origen del apéndice está más allá del considerado en este trabajo (Weigner *et al.* 1999).

En general, los modelos desarrollados hasta ahora no han considerado todos los caminos de conducción interauricular. En todos se han omitido el seno coronario y su conexión a la aurícula izquierda que está demostrado constituyen regiones críticas en el estudio de fibrilación y ondas reentrantes (Antz *et al.* 1998, Hoffmann *et al.* 2002, Kasai *et al.* 2001, Katriasis 2004, Lemery *et al.* 2007, Lemery *et al.* 2004, Lin *et al.* 2006, Mitrofanova *et al.* 2005, Ott *et al.* 2007, Rostock *et al.* 2007). En nuestro trabajo el ajuste anatómico de cada uno de los modelos, proviene de la información aportada por la RMI o las imágenes criogénicas reportadas en diversos estudios experimentales.

Desde los estudios de Moe (1964), se han formulado además, otra serie de modelos auriculares (Kafer 1991, Killmann *et al.* 1991, Macchi 1974). Estos modelos han utilizado una geometría muy simplificada y difieren considerablemente en la modelización de la actividad eléctrica de las células humanas auriculares. Estos resultados y aproximaciones sirvieron de semilla para movernos a un dominio 3D realista de aurícula humana.

Podemos concluir en esta discusión que ninguno de los modelos previamente desarrollados han especificado con detalles, las estructuras anatómicas que conforman el modelo presentado en esta tesis. Para obtener nuestro modelo fue necesario ajustar y modelar cada unas de las regiones anatómicas e integrarlas de manera que el modelo resultante incorporara la complejidad de la anatomía auricular. Los ajustes y detalles anatómicos, fueron el resultado de comparaciones con los resultados experimentales, en especial con los estudios detallados que dan cuenta del direccionamiento de las fibras del tejido y del impacto de estas estructuras en la propagación del AP.

## 5.2 La anisotropía

La anisotropía macroscópica del patrón de excitación de conducción eléctrica, así como la contracción mecánica, está fuertemente influenciada por la distribución espacial de los cardiomiocitos, es decir, la orientación de las fibras musculares y de las capas dentro del miocardio. De esta manera la inclusión de la anisotropía en el corazón y en particular de la aurícula, involucra tres niveles: la geometría anisotrópica, la propagación anisotrópica y la fuente cardiaca anisotrópica.

La geometría anisotrópica significa que en un modelo de aurícula debería haber un direccionamiento de las fibras que varían de acuerdo a su localización. En la aurícula a diferencia del ventrículo, el direccionamiento de las fibras es más compleja y varía de región a región. Es así como la anisotropía la consideramos como una propiedad de gran impacto tanto en la conducción del frente de onda del AP, como en las señales eléctricas (Wei *et al.* 1995).

Por esta razón se incluyeron en todos los modelos desarrollados en este trabajo un direccionamiento de las fibras del tejido, cuyos resultados se contrastaron con los datos experimentales observados en estudios anatómicos (Cabrera *et al.* 1998a, Ho *et al.* 2001, Sanchez-Quintana *et al.* 2003, Sanchez-Quintana *et al.* 1997) y se definieron en todas las regiones de los modelos, ayudados además de las imágenes médicas suministradas por el Hospital General de Valencia.

La determinación de las regiones en el modelo, incluyeron aquellas en donde los cambios de direccionamiento de las fibras se hace de manera brusca, es decir casi perpendicular a la dirección de otra región, esto nos indica que los fascículos fibrosos se superponen en la mayoría del tejido .

En particular en nuestro modelo, el direccionamiento de las fibras en la región del haz de Bachmann se superpone al fascículo que direcciona la región anterior de la aurícula que marca la diferencia de los caminos de conducción en el epicardio, el miocardio y el endocardio. En este estudio solo se consideró la sobre posición en el epicardio y se corresponde con los estudios anatómicos. En los cuatro modelos desarrollados se consideraron tres regiones con diferente anisotropía para alta media y baja conductividad. Las constantes de difusión del tejido se establecieron de manera que la velocidad de conducción estuviera de acuerdo a los datos experimentales (Hassankhani *et al.* 2003, Shinagawa *et al.* 2000) como se detalla más adelante.

En los modelos anatómicos más realistas publicados desde el año 2000, no se detallan ni consideran un direccionamiento de fibras del tejido en todas las regiones auriculares, o al menos no al nivel que hemos considerado en este trabajo. La mayoría de los modelos desarrollados simplifican el direccionamiento de la fibra debido a que no es posible obtenerse fácilmente por el método del tensor de difusión de imágenes de resonancia magnética (Seemann *et al.* 2006) como en el caso del tejido cardíaco del ventrículo (Sachse *et al.* 2000). Estos obstáculos nos obligaron a plantear un marco de trabajo diferente para resolver el problema como se indica en nuestros resultados.

Nuestro modelo incorpora la anisotropía auricular de las paredes de toda la aurícula además de los grandes haces de comunicación interauricular, que se sabe que es pronunciada (Jongsma *et al.* 2000, Takeuchi *et al.* 2006) . En otros modelos publicados la anisotropía se define únicamente en virtud de los grandes

haces (Blanc *et al.* 2001, Harrild *et al.* 2000, Jacquemet *et al.* 2003, Seemann *et al.* 2006, Zemlin *et al.* 2001)

La propagación anisotrópica requiere la consideración de la variación de la velocidad de conducción en el proceso de control de la onda de excitación en el modelo. La mayoría de los modelos de aurícula publicados, hacen una simplificación de la anisotropía considerándola simétrica. Esto se hace con el fin de obtener una onda elipsoide de Huygens<sup>19</sup> a lo largo de la dirección de la fibra en la propagación de la excitación (Wei 1997). La dificultad en el cálculo del origen cardíaco anisotrópico surge del hecho de que tanto los dominios intracelulares como extracelulares son anisótropos y los coeficientes anisotrópicos son esencialmente diferentes de un punto a otro. La mayoría de los estudios usan ciertos tipos de simplificación en el cálculo de la fuente anisotrópica. Una manera de hacer esta simplificación para establecer la fuente anisotrópica cardíaca, es deduciendo una fórmula en donde se asume una conductividad intracelular anisotrópica y una conductividad isotrópica en el espacio extracelular:

$$\mathbf{J}_i = \delta_t c \nabla \Phi_i$$

En donde  $\nabla \Phi_i$  es el gradiente del potencial de acción que surge de la activación,  $\delta_t$  es la conductividad intracelular a través de la dirección de la fibra y  $c$  es una matriz de 3 x 3 que depende de la dirección de la fibra y el coeficiente de conductividad intracelular a lo largo y a través de la dirección de la fibra. es decir en sentido longitudinal y transversal. Esta fórmula es una extensión de la fórmula de Miller-Geselowitz (Miller *et al.* 1978).

En este estudio, utilizamos un método numérico eficaz de elementos finitos y desarrollamos dos modelos que son realistas tanto en lo que respecta a la geometría anatómica como en la electrofisiología auricular.

### 5.3 Modelo anatómico de aurícula dilatada

La dilatación de las aurículas puede ser debido a cualquier anomalía estructural del corazón que puede causar un aumento de la presión intracardiaca. Esto incluye las enfermedades valvulares del corazón (tales como la estenosis mitral, regurgitación mitral y regurgitación tricúspide), la hipertensión

---

<sup>19</sup> El principio de Huygens es un método de análisis aplicado a los problemas de propagación de ondas, en donde cada punto de un frente de onda que avanza es de hecho el centro de una nueva perturbación y la fuente de un nuevo frente de ondas, de esta manera la onda avanza como un todo se puede ver como la suma de todas las ondas secundarias que surgen de puntos en el medio ya atravesado.

y la insuficiencia cardíaca congestiva. Cualquier estado inflamatorio que afecta al corazón puede además causar la fibrosis de las aurículas.

Como ya se ha dicho, el remodelado auricular comprende una serie de cambios en la estructura y función auricular que puede ocurrir debido a diferentes condiciones de AF y de insuficiencia cardíaca crónica. Entre estos cambios están las alteraciones en la electrofisiología auricular (Schoonderwoerd *et al.* 2001, Schoonderwoerd *et al.* 2004a), dimensiones auriculares (Sanfilippo *et al.* 1990, Schoonderwoerd *et al.* 2005, Schotten *et al.* 2003), la contracción auricular, ultraestructura auricular y la secreción de péptidos natriuréticos auriculares (Schoonderwoerd *et al.* 2004b). El modelado computacional de los cambios estructurales, que se presentan en esta tesis, están basados en la comparación experimental ya que no se conocen estudios previos sobre el modelado computacional de aurículas dilatadas que permitan hacer comparaciones de este tipo. Nuestro modelo anatómico realista de aurícula humana dilatada es pionero y el único que se ha desarrollado hasta ahora.

Se ha observado que los cambios en los tamaños de los miocitos auriculares durante la dilatación ocasionada por una fibrilación auricular sostenida varían en diferentes zonas de la aurícula, muro interauricular, pared libre de la aurícula izquierda, apéndices etc. (Ausma *et al.* 1997). Diversos factores ocasionan un proceso de dilatación predominante en la aurícula izquierda (Keren *et al.* 1987, Schoonderwoerd *et al.* 2005, Schotten *et al.* 2003), sin embargo los efectos del alargamiento auricular se advierten en toda la aurícula (Zarse *et al.* 2002).

El tamaño de la aurícula izquierda es a su vez un factor importante en el desarrollo de la fibrilación auricular y en la determinación del resultado a largo plazo de la cardioversión. El mecanismo fisiopatológico más coherente con esto es que una carga hemodinámica crónica produce inicialmente una dilatación de la aurícula izquierda que a su vez predispone a la fibrilación auricular (Henry *et al.* 1976). Como ya se explicó, la dilatación auricular puede producirse como consecuencia de la fibrilación auricular. El mantenimiento del ritmo sinusal, por lo tanto, puede impedir el alargamiento auricular y sus efectos clínicos adversos (Sanfilippo *et al.* 1990). La aurícula izquierda es también ligeramente dilatada en los pacientes con fibrilación auricular paroxística (Takahashi *et al.* 1982). Cuando la fibrilación auricular se produce en solitario, puede causar un lento y progresivo aumento del tamaño de la aurícula izquierda independiente de los cambios en el tamaño o la función del ventrículo izquierdo (Suarez *et al.* 1991). La dilatación de la aurícula izquierda es perjudicial ya que puede transmitir más riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular (Caplan *et al.* 1986, Stefanadis *et al.* 2001).

De acuerdo con esto, el modelo anatómico de la aurícula dilatada desarrollada en esta tesis, se ajustó a patrones de dilatación que siguieron las observaciones de Sanfilippo *et al.* (1990) para la aurícula izquierda, estos cambios obedecieron a las modificaciones de los tres ejes fundamentales: el

medio-lateral, superior-inferior y antero-posterior. Con estas premisas el modelo normal anatómico se dilató de manera proporcional tomando únicamente la aurícula izquierda. Sin embargo, con el fin de obtener una información más precisa y exacta, fue necesario realizar varios ajustes de los componentes en el modelo de la aurícula dilatada, tomando información de otros resultados experimentales.

Para el apéndice izquierdo, se tuvieron en cuenta alargamientos de  $9.4 \pm 1.3$  cms, (Green *et al.* 1982). En apéndices dilatados su apertura a la aurícula izquierda es menos excéntrico, es decir se hace más redondo (Cosio *et al.* 2007). La dilatación, afecta además el diámetro de todas las venas pulmonares (Tsao *et al.* 2001), esta observación implicó un ajuste anatómico proporcional en las válvulas venosas y una deformación en el direccionamiento de la fibra del tejido en estas zonas.

El alargamiento en la válvula mitral se hizo más compleja, debido a que el anillo de la válvula mitral muestra dilatación diferente entre la parte anterior y la posterior, lo que significa que la dilatación no es proporcional en todo el tejido, debido a que se presenta principalmente en el anillo posterior de la válvula mitral (McCarthy 2002). Por otra parte considerar el tamaño de la abertura completa atrioventricular en el modelo anatómico como un simple corte que diferencia la aurícula del ventrículo y denominar así el agujero de la válvula mitral, puede ser un error común en el análisis de las imágenes de resonancia magnética para la formulación del modelo anatómico ya que los cambios estructurales o de dilatación en el ventrículo no necesariamente afectan proporcionalmente la dilatación de la válvula mitral (Hueb *et al.* 2002). Estos resultados conllevaron a que el anillo de la válvula mitral se ajustara tanto en el modelo normal como en el modelo dilatado.

Para determinar el tamaño de la dilatación en la región del septum fue conveniente revisar el impacto de la patología del defecto septal auricular<sup>20</sup> que provoca un crecimiento progresivo de la aurícula derecha en especial el septum (Webb *et al.* 2006), y su relación con la fibrilación auricular y la dilatación septal (Roberts-Thomson *et al.* 2007). Dado que este proceso ha planteado una duda para determinar si el problema de la fibrilación auricular en condiciones de defecto septal proviene de la aurícula derecha o la izquierda (Lin 2009), nos hemos apoyado en los estudios de Ausma *et al.* (1997), que demuestran que en condiciones de fibrilación auricular sostenida en cabras, en la región septal la dilatación alcanza valores de hasta el 187%, estos elementos nos permitió especificar los detalles anatómicos que determinan que una dilatación auricular

---

<sup>20</sup> El Defecto septal auricular es una patología congénita en la que el septum interauricular, tiene aperturas en diferentes posiciones con respecto a la fosa oval.



de la aurícula izquierda puede incluir el septum influyendo en los elementos de comunicación con la aurícula derecha.

Son pocos los estudios sobre los cambios en el direccionamiento de la fibra del tejido en aurícula dilatada que se encuentran en la literatura. La mayoría de las observaciones sobre dilatación se enfocan a establecer valores de conductividad. Para el desarrollo del modelo fue necesario considerar el estudio de Markides *et al.* (2003) el cual mostró una línea anatómicamente determinada de bloqueo funcional situado en la Aurícula izquierda de pacientes con FA paroxística. Esta línea similar a la crista terminalis en el atrio derecho, corresponde a una región anatómica que cambia la orientación de fibra miocárdica. La línea desciende desde el techo auricular por la pared posterior de la LA, alterando ligeramente el direccionamiento anatómico de la pared posterior y venas pulmonares. Esta alteración podría ser responsable de la ruptura de los frentes de onda durante el inicio del AF producidos por los focos en las venas pulmonares (Roberts-Thomson *et al.* 2008). El proceso de dilatación auricular se ha visto acompañado de fibrosis (Knackstedt *et al.* 2008). Por otra parte cuando el alargamiento se da por fibrosis cardíaca, el colágeno fibrilar ocupa el espacio de las células perdidas, sirve como tejido de sustitución, alterando la conductividad, generando endurecimiento del tejido haciendo rígido el direccionamiento de las fibras. En este estudio no se abordó el modelado de la fibrosis, sin embargo ajustes anatómicos por la dilatación que derivan en cambios en la dirección de la fibra durante el alargamiento con o sin presencia de fibrosis se tuvieron en cuenta.

#### **5.4 Secuencia de activación en el modelo fisiológico**

Para evaluar el proceso de propagación en la aurícula sana, hemos simulado el modelo de corrientes de Nygren *et al.* (1998) y lo incorporamos al modelo anatómico. Hasta ahora la propagación del impulso sinusal en las aurículas humanas se ha investigado experimentalmente en corazones perfundidos (Durrer *et al.* 1970) o durante la cirugía (Boineau *et al.* 1988, Chang *et al.* 1990, Spach *et al.* 1972) y recientemente mediante las técnicas de electrofisiología anatómica (De *et al.* 2002). Los modelos computacionales han ido cobrando fuerza por la enorme posibilidad de observar detalles imposibles de analizar en la experimentación directa. Estos estudios, junto con la información animal (Antz *et al.* 1998, Derakhchan *et al.* 2001, Schuessler *et al.* 1993, Spach *et al.* 1972, Sun *et al.* 1999) y los datos anatómicos (Boyett *et al.* 2005, Chauvin *et al.* 2000, Ho *et al.* 1998, Ho *et al.* 2001, Ho *et al.* 2002a, Ho *et al.* 1999), contribuyen enormemente

a aumentar nuestro conocimiento del fenómeno de propagación del impulso sinusal en las aurículas y nos animan a profundizar en los modelos. Por otra parte, los datos obtenidos de estudios en humanos pueden estar sesgados, ya que muchos se han recogido en condiciones patológicas y por otra parte, los modelos animales pueden diferir de la anatomía auricular humana.

El estudio presentado en esta tesis muestra la propagación del potencial aplicado a un modelo computacional anatómicamente realista simulando las condiciones fisiológicas de acuerdo a los datos experimentales y contrastado con el análisis de propagación encontrados en la experimentación .

En nuestro modelo la propagación se hizo por dos frentes de onda, uno que pasó rápidamente por el haz de Bachmann y el otro que se dirigió hacia la parte inferior de la aurícula derecha y bordeando el septum. El frente que atravesó el haz de Bachmann rodeó las venas pulmonares y continuó su propagación en dirección del apéndice izquierdo y de la válvula mitral como se ha observado en otros estudios de modelos computacionales y electroanatómicos (De *et al.* 2002, Harrild *et al.* 2000, Seemann *et al.* 2006).

Varios caminos de propagación interauricular se identificaron por el anillo de la fosa oval, el haz de Bachmann y la región de conexión del seno coronario, estas observaciones han sido identificadas en estudios electroanatómicos (De *et al.* 2002). El efecto de estos caminos de conducción en la propagación está determinado por la anatomía y el direccionamiento de las fibras del tejido en estas zonas, por esta razón el haz de Bachmann y el septum se activan tempranamente.

Los patrones de propagación en el septum varían entre la aurícula izquierda y derecha y se consideran separados, lo cual se corresponde con las observaciones experimentales que informan de que esta propagación no es igual en todos los pacientes (De *et al.* 2002).

En la simulaciones del ritmo sinusal en la aurícula fisiológica normal, la primera activación observada en el haz de Bachmann se tiene a los 22 ms y en los datos experimentales se reportan 19 ms (Lemery *et al.* 2004). Una explicación de la diferencia puede deberse al hecho de que el nodo sinoauricular pudo haberse ubicado ligeramente hacia la izquierda en la base de la Vena cava superior.

El cruce completo del frente de onda por la fosa oval es cercano a los 10 ms lo cual está de acuerdo con los datos experimentales (Zipes *et al.* 2000) para perros.

En el modelo, el apéndice izquierdo tarda 72 ms en estar completamente activado en modelos similares como el de Harrild *et al.* (2000) se informa de 88

ms. La última activación de la pared lateral posterior de la aurícula izquierda, que se presenta a los 107 ms en el modelo, contrasta con los 108.2 para el modelo de (Harrild *et al.* 2000).

Según los datos experimentales, el tiempo total de activación de la aurícula derecha varía, desde más de 80 ms como señala Canavan y entre 70 y 80 como indican Cox *et al.* (Cox *et al.* 1991) o de 60 ms en el estudio de Boineau *et al.* (1988). Para el modelo el tiempo total de activación de la aurícula derecha fue de 92 ms.

El tiempo para la última activación auricular se indica en los datos experimentales como la duración de la onda P por Lin *et al.* (Lin *et al.* 1999) en 114 ms. En los estudios de Durrer (Durrer *et al.* 1970) la última activación se presenta en el apéndice de la aurícula izquierda, situación que podría observarse si este apéndice tiene un alargamiento un poco mayor al que tiene en el modelo. En nuestro trabajo la última activación se da a los 112 ms en la región inferior de la aurícula izquierda en concordancia con los estudios experimentales (Spach *et al.* 1971).

## 5.5 Velocidades de conducción

La velocidad de conducción en el epicardio de la pared libre de la aurícula derecha presenta una clara variabilidad en las diferentes direcciones de propagación en el modelo con ritmo sinusal estable, pero no se encuentran diferencias generales en la velocidad de conducción debido a la dirección de la propagación. Se evidencia la presencia de vías internodales preferenciales de conducción, documentada en varios estudios experimentales, que han mostrado una clara discordancia entre la activación epicárdica y endocárdica en las proximidades de estas vías (Hansson *et al.* 1998). En la Aurícula izquierda, la velocidad de conducción se ve alterada principalmente por la línea de bloqueo que viene de las venas pulmonares, ocasionada por el cambio brusco en el direccionamiento de la fibra del tejido en esta región, hasta llegar al anillo de la válvula mitral en donde la fibra toma el direccionamiento anular alrededor de la válvula.

La velocidad de conducción media en la aurícula fisiológica se encuentra entre 70 cm/s y 130 cm/s, según datos experimentales, confinada a lo largo del miocardio, las bandas o entroncamientos como la Cresta terminalis, el Haz de Bachmann, músculos pectíneos y ciertas bandas septales (Boineau 1985). Los valores encontrados en las simulaciones con nuestro modelo están en un promedio de 100.5 cm/s, que se encuentra dentro de los valores esperados. La velocidad de conducción del frente de onda en regiones distales es notablemente

más baja que las proximales, posiblemente este descenso se deba a que el frente de onda viene avanzando progresivamente, más curvado de acuerdo a la naturaleza anatómica y además debe excitar mayor cantidad de tejido circundante (Cabo *et al.* 1994).

La velocidad en las regiones muy delgadas como por ejemplo las asociadas con la vena cava y otras áreas transparentes como la que existe entre los músculos pectíneos es de 30-70 cm/s (Boineau 1985, Hayashi *et al.* 1982). La velocidad en la unión entre los músculos pectíneos y el epicardio es de 95.4 cm/s (Wu *et al.* 1998) la variación puede deberse a que en estas regiones el grueso de la pared auricular es mayor debido a la presencia de los músculos pectíneos.

En el modelo se encontró una velocidad de 98.6 cm/s en los músculos pectíneos con relación al rango de 117-154 que reporta Hayashi para caninos (Hayashi *et al.* 1982). Pero cercano a los 70 cm/s que encuentra (Boineau 1985). Puesto que la propagación curvada del frente de onda se logra más lentamente que la onda plana, la velocidad en estos músculos es en general similar a la del tejido normal, comparadas con la velocidad en la cresta terminalis, cuya conductividad es igual (Cabo *et al.* 1994). La disparidad de esta velocidad encontrada en los músculos pectíneos con los de la Cresta Terminalis, en el modelo se debe al encuentro de haces de tejido en la región, por una parte los músculos pectíneos son largos y allí el frente de onda va libre, en la Cresta terminalis confluyen varios frentes de onda.

Dado que los músculos pectíneos son poco uniformes y discontinuos (Schuessler *et al.* 1993), en el modelo los músculos se unieron a la superficie del endocardio, en uno o en los dos extremos, esta anatomía influye en el tiempo de conducción entre el epicardio y el endocardio generando un rápido avance en las regiones cercanas al apéndice derecho como lo señalan Jalife y Gray en sus estudios con ovejas (Murgatroyd *et al.* 1997).

Esta ruta trae el frente de onda al septum interauricular. Alternativamente, el frente de onda puede alcanzar esta región viajando por debajo de la cresta y a través del haz intercaval o a través del tejido venoso adyacente como se ha detectado en neonatos de perros y conejos (Spach *et al.* 1971). En los reportes experimentales de Chang (1990), la activación de la aurícula derecha muestra diversos patrones en mapeos de pacientes humanos. En este estudio se muestra la existencia de una rápida expansión de la activación en los haces delgados del septum, especialmente el limbo anterior de la fosa oval, estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por Spach en perros y conejos (Spach *et al.* 1971). En estos estudios los autores concuerdan en que los patrones de conducción septal, son en gran medida consecuencia de la anatomía de los haces que se encuentran en esta región (Spach *et al.* 1971). Estas observaciones se muestran claramente en el modelo desarrollado para la activación septal. El impulso de excitación llega al septum como dos ondas. Dentro, el frente de onda se deforma

cuando alcanza la región anular de la fosa oval en donde viaja a 53.47 cm/s. En otras regiones del septum, alejados de la colisión del frente de onda, la velocidad alcanza valores de 81.8 cm/s. Estas velocidades pueden ser comparadas con el valor promedio de la velocidad de conducción septal de la aurícula derecha de 98 cm/s medidos durante el estudio electrofisiológico realizado por Lin (Lin *et al.* 1999), el frente de onda alcanza la parte inferior del seno coronario a los 85 ms después de la iniciación del impulso (Canavan *et al.* 1988). En el modelo este se alcanza a los 82 ms.

En los modelos desarrollados, la cresta terminalis finaliza ramificada en el piso de la aurícula derecha. En esta región está el así llamado isthmus de baja conducción (Cabrera *et al.* 1998a, Cosio *et al.* 1996, Schoels *et al.* 1993), considerado como el borde anular de la válvula tricúspide, válvula de Eustaquio del seno coronario y la vena cava inferior. Las velocidades que se encuentran en los reportes experimentales son muy variadas y poco coincidentes. Quizá por ser el encuentro de frentes de onda las velocidades pueden verse alteradas según la región. En la prolongación del circuito de flúter, es decir alrededor de la válvula tricúspide hacia el isthmus, la velocidad promedio en el isthmus de acuerdo a los datos experimentales es de 100 cm/s (Shah *et al.* 1997), en estudios posteriores se informan de velocidades de 83 a 89 cm/s en pacientes sanos. Estos autores concluyen que la baja conductividad en esta región, contribuye a la generación de flúter. En (Hassankhani *et al.* 2003) las velocidades fueron de entre 50 a 55 cm/s en pacientes sin flúter y de 37 a 42 en pacientes con flúter. En el modelo los valores encontrados fueron 59.7 cm/s en el modelo fisiológico y de 37 cm/s en el modelo con remodelado eléctrico

Uno de los caminos de comunicación interauricular es el haz de Bachmann, en estas regiones el modelo arrojó una velocidad de 101.1 cm/s, considerada dentro de los límites experimentales (Boineau 1985). Al inicio del haz de Bachmann la velocidad registrada en el modelo fue de 154.8 cm/s y al final de 105 cm/s. Lo que muestra que la velocidad baja considerablemente, esto se debe a que el impulso experimenta un cambio dramático en la dirección de la fibra y un incremento de la carga eléctrica, estabilizándose nuevamente a un valor de retorno de 80.5 cm/s en el modelo en la pared interior de la aurícula izquierda. Hay acuerdo general sobre la alta conductividad del haz de Bachmann (Dolber *et al.* 1989, Hayashi *et al.* 1982). En el haz de Bachmann en perros, se ha encontrado velocidades de 166 cm/s (Dolber *et al.* 1989, Spach *et al.* 1971). El haz de Bachmann representa uno de los tres caminos de comunicación implementados en el modelo. Los otros dos corresponden al anillo de la fosa oval y a la conexión del seno coronario (Antz *et al.* 1998, Roithinger *et al.* 1999). En la pared posterior de la aurícula izquierda se presentan dos ondas en el modelo que colisionan a los 86 ms. La activación total de la pared está entre los 115 y los 117 ms.

## 5.6 *Aplicación del remodelado eléctrico*

Las arritmias auriculares, especialmente la fibrilación auricular son la manifestación más común del remodelado eléctrico auricular. El concepto de que las taquiarritmias pueden alterar el funcionamiento electrofisiológico de manera semejante a la enfermedad del corazón ha llevado al término "remodelado electrofisiológico". Este término fue utilizado inicialmente para describir cambios electrofisiológicos inducidos por la fibrilación auricular de larga duración (días o semanas) promoviendo el mantenimiento o repetición de la fibrilación auricular (Gaspo *et al.* 1997, Morillo *et al.* 1995). Posteriormente, el término remodelado eléctrico también se ha aplicado a los cambios inducidos en electrofisiología por breves períodos de estimulación auricular o de fibrilación auricular inducida (Pandozi *et al.* 2001). Apoyado en estas observaciones, el estudio de la propagación en condiciones de remodelado facilita la comprensión de la fibrilación auricular, ya que el remodelado favorece la generación de reentradas y se constituye en un sustrato para la generación de actividad reentrante sostenida (Veenhuyzen *et al.* 2004).

En nuestro modelo al aplicar el remodelado eléctrico, se observó en todos los nodos una disminución del 70% en el APD al 90% de la repolarización (APD<sub>90</sub>). Pasando de 285 ms en condiciones fisiológicas a 89 ms en remodelado. El potencial en reposo fue de -74 mV en condición normal y de -81 mV en remodelado, lo que sugiere una hiperpolarización de 7 mV, resultados que concuerdan con estudios experimentales (Bosch *et al.* 1998, Workman *et al.* 2001) y de simulación (Seeman *et al.* 2005).

La simulación sobre el modelo del remodelado utilizado, reconstruyó los mecanismos de remodelado causado por la fibrilación auricular en el tejido. El impacto y consecuencias de este remodelado se discute más adelante.

## 5.7 *Consecuencias del remodelado eléctrico en la velocidad de conducción*

La velocidad y la dirección de propagación no son parámetros globales. Por el contrario, las cantidades varían tanto en el tiempo como en el espacio. La velocidad de conducción depende de las propiedades del tejido y la orientación de la fibra, que a su vez dependen del lugar. La velocidad y la dirección de propagación también se ven afectadas por actividades anteriores, que pueden conducir a la conducción lenta o al bloqueo. Es bien sabido que el promedio de

velocidad de conducción registrada en el epicardio durante la fibrilación es menor que durante el ritmo sinusal (Konings *et al.* 1994b).

La complejidad de la actividad de propagación durante la fibrilación hace muy difícil estimar la velocidad de conducción de manera precisa. En teoría, en la experimentación, se puede simplemente medir la ubicación de un frente de activación en diferentes tiempos, y dividir la distancia recorrida por el intervalo de tiempo. Tradicionalmente, los investigadores han identificado la dirección de propagación de la activación manualmente y calculan la velocidad por la diferencia de tiempo entre en dos puntos a lo largo de esa dirección. Tal planteamiento es válido, en principio, siempre y cuando el tamaño del electrodo sea lo suficientemente pequeño como para distinguir la actividad local y la resolución del tiempo es suficiente para medir con precisión el tiempo de propagación. La dificultad es que la dirección de propagación debe ser conocida con exactitud, algo muy difícil de obtener con precisión. Si el frente de onda no es perpendicular a la línea que conecta los dos electrodos, pero son aproximadamente paralelos, los dos sitios se activarán casi simultáneamente. Estas dificultades demuestran la necesidad, de utilizar modelos para determinar velocidades en espacios y sitios más reducidos y específicos en la aurícula (Bayly *et al.* 1998).

En el modelo, el remodelado eléctrico causó una disminución de la velocidad de conducción en el tejido auricular entre un 14.6% y un 26%, como se muestran en la Tabla 8, resultados que están de acuerdo con los estudios experimentales de Shinagawa *et al.* (2000). Otros estudios experimentales (Gaspo *et al.* 1997), dan cuenta de una reducción de la velocidad en un 25% en situación de AF sostenida.

En condiciones fisiológicas, las velocidades de conducción en el sentido longitudinal y transversal, para las regiones de alta conductividad fue de 128 cm/s y de 64 cm/s respectivamente; mientras en condiciones de remodelado eléctrico fueron de 113 cm/s en la dirección longitudinal y de 55 cm/s en la dirección transversal.

Estos resultados apoyan los datos obtenidos en estudios experimentales y de simulación (Bosch *et al.* 1998, Seeman *et al.* 2005) donde se ha observado una marcada disminución de la CV en el tejido auricular remodelado.

En la región correspondiente a la prolongación de la región conocida como el circuito de flúter, comprendida por el anillo de la válvula tricúspide, la velocidad promedio en el isthmus es de 39 a 46 cm/s en pacientes con predisposición al flúter (Lin *et al.* 1999). En nuestro modelo remodelado la velocidad en esta región fue de 37 cm/s. Diferencia que puede explicarse por ajustes de la conductividad.

## 5.8 Vulnerabilidad a eventos reentrantes

La vulnerabilidad puede concebirse como la susceptibilidad de un tejido a generar un disturbio en la propagación del potencial, que no cesa después de una activación completa de las aurículas dejando reexcitado el tejido.

El periodo vulnerable se refiere al intervalo de tiempo durante el cual un estímulo prematuro es capaz de generar una reentrada. La duración de este intervalo depende de la amplitud y duración del estímulo prematuro. Éste, por tanto necesita superar el umbral requerido para generar una propagación de dicho estímulo.

El modelo no es vulnerable bajo parámetros de conducción normal. Un ritmo rápido en un solo sitio, falla en la inducción de eventos arrítmicos. La quiescencia del tejido sigue inmediatamente a la extinción del último frente de onda iniciado una vez el ritmo se detiene. De las consideraciones de la simetría este resultado es obvio en un tejido homogéneo. La inducción de diferentes frentes de onda que se rompen, requieren gradientes de repolarización asimétricos que no tienen los tejidos homogéneos. En general la estimulación en diferentes puntos simulados, que siguen al último ritmo, no logran sino mantener la propagación en el tejido, extinguiéndose en sí mismo o generando antes de su extinción frentes de onda en espiral.

La estabilidad eléctrica se garantiza por la limitación de la longitud de onda. La definición de longitud de onda en un medio no lineal, espacial y distribuido no es directa. Sin embargo, un límite superior se puede estimar en el caso de frentes de onda planos por la ecuación:

$$\lambda = \text{APD} \cdot v$$

En donde  $\lambda$  es la longitud de onda y  $v$  es la velocidad de conducción. Para el modelo desarrollado a una velocidad de conducción  $v = 98$  cm/s y un APD de 290 ms,  $\lambda$  es 27.93 cm. 15 cms más grande que las dimensiones típicas del modelo geométrico o el perímetro de los obstáculos anatómicos aislados.

La estabilidad eléctrica del modelo desarrollado nos indica que bajo condiciones normales de conducción cualquier corazón normal sujeto a actividades ectópicas por lo general no inducen una arritmia auricular sostenida. En nuestro modelo para mantener una actividad reentrante sostenida se requiere la alteración del APD o la velocidad de conducción en el tejido, o ambos, para limitar la longitud de onda del potencial de acción a la gama de dimensiones del modelo.



### 5.9 Efecto de la localización de los focos en la generación de reentradas

La ubicación de los focos ectópicos que se han considerado en los modelos desarrollados en este trabajo, corresponden a algunos de los puntos comúnmente más vulnerables de acuerdo con los datos experimentales (Jalife 2003).

Con base en la literatura, en este estudio se consideraron focos en las bases de las venas pulmonares izquierdas y las derechas, en la pared libre de la aurícula izquierda, en la cresta terminalis y en cercanías del seno coronario. Originalmente se tomaron puntos adicionales en los apéndices derecho e izquierdo, pero se descartaron porque en estas zonas no se observó ningún frente reentrante, debido posiblemente a la localización particular del punto elegido para la aplicación del foco o por encontrarse el foco fuera del ámbito de la vulnerabilidad.

Dependiendo entonces de la localización la propagación del frente de onda que surge de este estímulo focal, tiene diferentes patrones que definen la forma de propagación y generación de reentradas, como puede observarse de los resultados obtenidos por la simulación en todos los modelos. Así el efecto de la localización unido a los factores de remodelado eléctrico, generan un sustrato particular para la generación de reentradas que es particularmente diferente a los que se generan agregando el efecto de la dilatación auricular y aún más al agregar un remodelado de *gap junctions*.

Para la aurícula derecha, se sabe de los estudios experimentales que dos tercios de las taquicardias observadas, en ausencia de enfermedad cardíaca estructural surgen a lo largo de la Cresta Terminalis (Kalman *et al.* 1998, Sanchez-Quintana *et al.* 2002), nuestros resultados muestran que en esta región se ha obtenido una vulnerabilidad de 35 ms, la más alta de las ventanas encontradas en situaciones de remodelado eléctrico. Estos resultados se deben a una marcada anisotropía en esta región debido a un acoplamiento débil a nivel transversal y a una baja velocidad de conducción en esta dirección.

### 5.10 Efectos de la dilatación

Las simulaciones aplicadas en el modelo de la aurícula dilatada demuestran que la dilatación auricular aumenta la vulnerabilidad a reentradas. En efecto, si comparamos los resultados de la Tabla 9 y de la Tabla 11, encontramos un aumento considerable de la vulnerabilidad en todos los focos estudiados para el modelo de dilatación auricular.

La ubicación de los focos en la aurícula dilatada se correspondió con el modelo sin remodelado estructural. Por simple inspección se observa un aumento de 11 veces el tamaño de la ventana vulnerable del foco disparado en la base de las venas pulmonares derechas para el modelo con remodelado estructural, frente al de tamaño normal y la aparición de reentradas en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda frente a ninguna en el modelo de solo remodelado eléctrico. En la región del seno coronario es destacable un aumento de seis veces en la aurícula dilatada respecto al modelo sin remodelado estructural. En los resultados de los estudios del foco en la cresta terminalis se destaca un aumento del 17%. Con respecto a las venas pulmonares izquierdas no se presentó una variación importante, debido a la localización del foco. En los estudios experimentales de Henry *et al.* (1976) se muestra la relación entre el tamaño de la aurícula y la fibrilación auricular, este estudio concluye que en aurículas izquierdas cuyos tamaños superan los 4 cm existe mayor probabilidad de desarrollar fibrilación auricular lo que supone una mayor vulnerabilidad a la generación y permanencia de actividad reentrante.

### **5.11 Efecto del remodelado de gap junctions.**

Adicional al remodelado estructural, el remodelado de *gap junction* que se incluyó en este estudio indica la presencia de mayor desarrollo de frentes reentrantes, que manifiestan la presencia de fibrilación auricular, resultados que confirman diversos estudios experimentales que sirvieron de base para modelar el remodelado de *gap junctions* en esta tesis (Jongsma *et al.* 2000, Takeuchi *et al.* 2006).

En el modelo de *gap junctions*, la disminución de la velocidad de conducción y el acortamiento del periodo refractario del AP, aunado a la aplicación en el modelo con remodelado estructural, inducen a la generación de frentes de ondas reentrantes marcando una mayor vulnerabilidad. En los focos disparados en la cresta terminalis se incrementa la vulnerabilidad en un 1.46 veces frente a lo obtenido en la aurícula dilatada y a un 1.71 veces frente a la aurícula con remodelado eléctrico.

En los focos disparados en la mitad de la pared posterior de la aurícula izquierda, la ventana fue de 6.37 veces con relación a la ventana obtenida en el modelo con remodelado estructural. En la zona del seno coronario, la ventana es un 1.47 veces a la obtenida en el modelo con dilatación y de 8.8 veces con relación al modelo normal con remodelado eléctrico.

La secuencia de activación en el modelo de la aurícula dilatada con remodelado de *gap junctions* se alcanza a los 300 ms, frente a 210 ms en la aurícula dilatada, 140 en la aurícula con sólo remodelado y 112 ms en la aurícula fisiológica.

Con relación a las reentradas en las venas pulmonares derechas, se encontró que al mantener el foco en la posición similar al de los modelos de aurícula dilatada y normal, el tamaño de la ventanas fue menor al encontrado en la aurícula dilatada y mayor a la aurícula normal con remodelado eléctrico. Esto se debe a que las condiciones electrofisiológicas asumidas requieren además de una localización anatómica, de manera que la zona de mayor vulnerabilidad se desplace, así que el foco activado quedó fuera de ella.

### **5.12 Focos en la base de las venas pulmonares derechas**

Las observaciones experimentales de Haissaguerre *et al.* (1998) concuerdan con los resultados obtenidos en el modelo desarrollado para la aurícula con remodelado eléctrico ya que las zonas definidas en el estudio incluyen focos desarrollados en la base de las venas pulmonares derechas. Las reentradas en figura de ocho que se observaron en el tejido, se transformaron luego de algunos giros en rotores debido a que uno de los vértices se estabilizaron como ondas espirales, que continuaron propagándose de manera uniforme, lo cual concuerda además con las anotaciones de Jalife (2003).

En la aurícula dilatada, la formación de dos frentes de onda al inicio de la propagación, diferencian notablemente la morfología del frente con relación al modelo de remodelado eléctrico. Estos dos frentes independientes chocan en los extremos anteriores, generando un frente que se extingue, al tiempo que sus colas posteriores se unen para generar la nueva reentrada, las figuras en forma de ocho, terminan con macro-reentradas que desplazan sus extremos en diversas direcciones hacia las venas pulmonares derechas, en la medida que reaparecen nuevas reentradas.

En el modelo de remodelado de *gap junctions*, el frente generado en esta región, se desplace más rápidamente en dirección de la fibra del tejido, mostrando una imagen en forma de rotor como se indica en la figura 4.30. Los extremos del frente de onda chocan en la región del septum y reaparecen frentes reentrantes por la vena pulmonar derecha inferior.

### **5.13 Focos en la base de las venas pulmonares izquierdas**

Los focos disparados en esta región, generan un frente de onda que mantiene una actividad reentrante debido a la anatomía subyacente de las venas pulmonares izquierdas. De acuerdo a los resultados, la actividad ectópica en esta

región es mayor que en la correspondiente a las venas pulmonares derechas. Ya que al mover el foco de posición dentro de la misma región se observan reentradas permanentes que la hacen más vulnerable dependiendo de su ubicación anatómica. Varios estudios experimentales (Haissaguerre *et al.* 1998) (Chen *et al.* 1999) señalan la región de las venas pulmonares izquierdas como lugar de formación de focos ectópicos. La vulnerabilidad encontrada en esta región es mayor que la observada en las venas pulmonares derechas en todos los modelos. Y no se observan cambios significativos en la morfología del frente de propagación.

#### **5.14 Focos en la pared libre de la aurícula izquierda**

En el modelo remodelado eléctricamente no se observó la generación de reentradas en esta región, lo cual está de acuerdo con las observaciones experimentales con pacientes humanos de Haissaguerre *et al.* (1998). En la aurícula dilatada se observó una actividad reentrante permanente, primero se generan reentradas en figuras de ocho, posteriormente el punto de nacimiento de las reentradas se desplaza y se observan figuras en espiral y macro-reentradas. En la aurícula dilatada y con remodelado de *gap junctions*, es notoria la generación de figuras de ocho en la actividad reentrante, con desplazamiento de choques de frentes que hacen más caótica la reentrada sostenida. La reentrada tarda en producirse en ambos modelos, el tiempo suficiente para que el frente encuentre un obstáculo anatómico que facilite el bloqueo unidireccional.

#### **5.15 Focos en la región del isthmus y el seno coronario**

Por estar en una zona con una anatomía más compleja, en cercanías de la válvula de Eustaquio y de la válvula tricúspide, así como la parte inferior del septum, estos focos corresponden a la región del flúter. Nuestros resultados muestran que la vulnerabilidad es 6 veces más alta en la aurícula dilatada que en la aurícula normal con solo remodelado eléctrico y 9 veces con respecto a la del remodelado con *gap junctions*. En este punto resulta de fundamental importancia la comunicación del seno coronario con la aurícula izquierda, ya que es por esta unión por la que se mantiene la actividad reentrante de manera permanente. Este camino de conducción y comunicación interauricular se ha descrito en varios estudios experimentales (Katritsis 2004, Rostock *et al.* 2007).

### 5.16 Focos en la parte inferior de la cresta terminalis

La región en la que se localizaron los focos en los modelos estudiados, corresponde a una zona intercaval, en los límites de la cresta terminalis, a unos 2 cm de la vena cava inferior y muy próxima al septum y a la fosa oval, elementos que se comportan como obstáculos anatómicos que facilitan la generación de reentradas. Es en esta zona en donde los resultados muestran la mayor vulnerabilidad en todos los modelos estudiados, la razón fundamental de este hallazgo se debe a la complejidad anatómica que rodea el foco. La dirección que sigue el frente de onda en su propagación varía sustancialmente en cada modelo pero produciendo reentradas en la región intercaval. En el modelo con solo remodelado eléctrico el frente generado propaga hacia la vena cava superior y se divide el primero formando un frente plano que cubre la aurícula izquierda y el segundo que cruza las uniones interauriculares, el primer frente rodea toda la aurícula y reaparece en reentrada por la región del haz intercaval. En el modelo con dilatación el frente generado, se divide en dos, uno dirigiendo a la parte inferior y otro en dirección del SAN. Este último gira sobre sí mismo reencontrándose con el frente inferior y generando la reentrada cerca del haz intercaval, finalmente en los siguientes pasos de tiempo el frente se convierte en un rotor sobre la pared de la aurícula izquierda. Para el modelo con remodelado de *gap junctions*. una típica figura en forma de ocho se repite inicialmente para dar luego lugar a una marco-reentrada que aparece por la región del haz intercaval.

### 5.17 Comparación de la vulnerabilidad a reentradas en los diferentes modelos

Al estudiar el efecto del remodelado eléctrico, del remodelado estructural (dilatación) y del remodelado de *gap junctions* en la vulnerabilidad a reentradas, los resultados mostraron como el remodelado eléctrico favorece la generación de reentradas, ya que en tejido fisiológico no fue posible inducir actividad reentrante.

Como se observa en la figura 5.1, la vulnerabilidad a reentradas aumenta en aurícula dilatada y es aún mayor en aurícula dilatada con remodelado de *gap junctions*, exceptuando en las venas pulmonares derechas, en donde a partir de un determinado intervalo de acoplamiento se generó un bloqueo del frente en la base de las venas. Esto se debe posiblemente a la mayor impedancia en esta zona generada por la fuerte disminución de conductividad durante el remodelado de *gap junctions*, sumado ésto a una mayor heterogeneidad en el

direccionamiento de fibras en esta zona, lo que provocó un desenso en el tamaño de la ventana vulnerable.

Se observa además, como localización de los focos ectópicos hace variar notablemente la vulnerabilidad a reentradas.

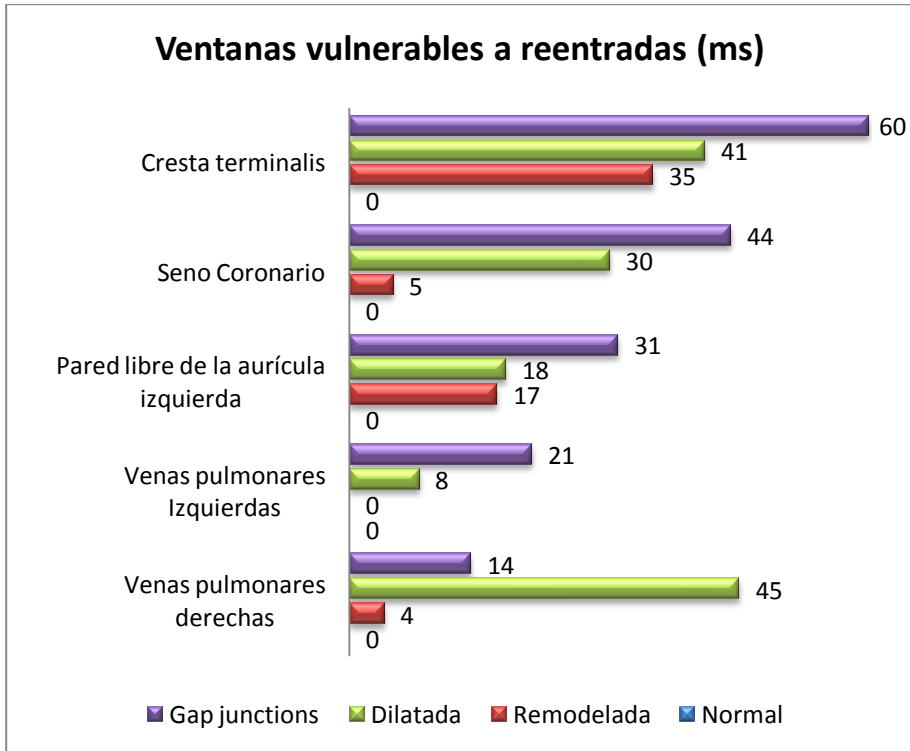


Figura 5.1: Ventanas vulnerables a reentradas en los diferentes modelos.

### 5.18 Limitaciones del modelo y el estudio

El modelo anatómico obtenido tiene algunas limitaciones. En primer lugar no se tuvo en cuenta el grosor completo del tejido en todo el dominio geométrico ni se caracterizaron las capas que lo componen. Algunos detalles anatómicos como involucrar músculos pectíneos en ambas orejuelas no se tuvieron en cuenta. Debido a la poca caracterización a nivel experimental, no se caracterizó y definió el isthmus de la aurícula izquierda que se indica en el estudio de Luria *et*

*al.* (2001). En segundo lugar en la electrofisiología no se consideraron heterogeneidades que involucren diferentes modelos eléctricos.

No permite una comparación directa de medidas extracelulares, por cuanto se utilizó una aproximación mono dominio. Por las características computaciones que acompañaron el trabajo, el modelo se limitó en número de nodos y elementos para facilitar su manipulación y análisis, lo cual puede conllevar a simplificaciones del cálculo computacional, a pesar de que los resultados obtenidos garantizan estar dentro de los límites observados experimentalmente. Las diferencias entre la repolarización en el endocardio y epicardio auricular como lo señalan algunos investigadores (*Anyukhovsky et al.* 1999, *Lemery et al.* 2007, *Schuessler et al.* 1993) no se tuvo en cuenta.

Para el remodelado de *gap junctions.*, solo se consideraron cambios electrofisiológicos que incluyeron el remodelado eléctrico, la disminución de la velocidad de conducción y el aumento de la anisotropía, pero no se tuvo en cuenta la distribución espacial de estas variaciones lo cual puede afectar el comportamiento de la propagación del potencial de acción.





# **CAPÍTULO VI**

## **Conclusiones**



## 6 Capítulo VI. Conclusiones

En esta tesis doctoral se presentan dos modelos anatómicamente realistas de aurícula humana, el primero corresponde a una aurícula de dimensiones normales y el otro corresponde a una aurícula con remodelado estructural ocasionado por la dilatación, los cuales constituyeron el dominio geométrico para la simulación de la propagación del frente de onda del potencial de acción en situaciones fisiológicas y patológicas. Unido a cada modelo geométrico se simuló el remodelado eléctrico y se ajustaron parámetros eléctricos que simulaban el remodelado de *gap junctions*. Como resultados se obtuvieron cuatro modelos que se utilizaron para estudiar el efecto de la dilatación auricular en la vulnerabilidad a la generación de reentradas, que constituyen además de la dilatación uno de los sustratos de la fibrilación auricular.

De acuerdo con los objetivos formulados en esta tesis se tiene:

Objetivo:

- Desarrollar un modelo 3D anatómicamente realista de aurícula humana que incorpore todos los componentes anatómicos y que reproduzca adecuadamente la electrofisiología auricular.

El primer modelo anatómicamente realista de la aurícula humana obtenido en este trabajo, correspondió a una aurícula fisiológica, cuya anatomía fue comparada y ajustada de acuerdo a los datos y observaciones experimentales, tanto en detalles anatómicos como dimensionales. El modelo se utilizó como dominio geométrico de la propagación del potencial de acción y demostró ser eficiente para el análisis de la propagación eléctrica, tanto en situaciones fisiológicas como en el remodelado eléctrico. Los resultados de la propagación y de la morfología del frente de onda del potencial de acción fueron contrastados y validados con los datos experimentales y con datos de simulaciones, con los cuales nuestro modelo arrojó valores dentro de los rangos aceptables. Este modelo constituye una contribución original de esta tesis.

Objetivo:

- Desarrollar un modelo 3D anatómicamente realista de aurícula humana dilatada dentro de los parámetros dimensionales aceptados en la clínica médica.

El segundo modelo se obtuvo utilizando un método de dilatación de la malla del modelo fisiológico, aplicado a la aurícula izquierda, hasta alcanzar las dimensiones adecuadas de los ejes anteroposterior, mediolateral y superior-inferior de la aurícula izquierda, ejes usados en la práctica clínica, los cuales determinan el nivel de dilatación auricular. El modelo geométrico de la aurícula dilatada se corresponde con los datos experimentales y las observaciones anatómicas para la dilatación aguda de la aurícula y representa una contribución original en esta tesis.

Objetivo:

- Incorporar la anisotropía del tejido, definiendo el direccionamiento de fibras del tejido en cada región componente de los modelos anatómicos.

Se modelaron 42 regiones anatómicas con variaciones de direccionamiento de fibras del tejido, de manera que se modelara todo el direccionamiento de fibras en la aurícula humana. Las regiones definidas se utilizaron en ambos modelos geométricos. Estas regiones se establecieron con base en la información experimental y en las observaciones de la clínica. Las mismas regiones sirvieron para definir diversas conductividades del tejido al momento de acoplarlo al modelo eléctrico. Este resultado constituye una contribución original de este trabajo ya que no se conoce en la literatura hasta ahora de ningún modelo que además de ser anatómicamente realista involucre el direccionamiento de fibras en todas las regiones del tejido auricular.

Objetivo:

- Incorporar al modelo dilatado un remodelado de *gap junctions*.

Se definió un método simplificado de moldeamiento de *gap junctions*. y se incorporó al modelo dilatado con remodelado eléctrico, de esta manera los ajustes de conductividad y anisotropía mostraron una ralentización de la propagación del frente de onda y un favorecimiento a la generación de reentradas. Este estudio es una contribución original, por cuanto el modelado involucró además de los ajustes electrofisiológicos, el impacto de la dilatación del tejido, la complejidad anatómica y el direccionamiento de fibras.

Objetivo:

- Determinar la vulnerabilidad a reentradas a través de análisis de actividad focal en cada uno de los modelos.

Los modelos obtenidos se pusieron en acción para determinar la vulnerabilidad a reentradas por efectos de la dilatación y se encontró que la vulnerabilidad a reentradas aumenta por la dilatación y por el remodelado de *gap junctions*. Adicionalmente se encontró que la vulnerabilidad depende de la localización del foco ectópico en la aurícula y que el impacto de la anatomía es fundamental para comprender la génesis de la fibrilación derivada de actividades ectópicas. Se comprobó que la longitud de onda en situaciones fisiológicas establece limitaciones a la probabilidad de aparición de efectos reentrantes en el modelo 3D, porque la longitud de onda del potencial de acción supera a las dimensiones auriculares, mientras que en tejido remodelado la longitud de onda del potencial de acción está por debajo de las dimensiones auriculares. Estos resultados constituyen un aporte original de esta tesis, por cuanto hasta el momento no se conocen de estudios de simulación y modelado que permitan determinar la vulnerabilidad en aurícula dilatada y con remodelado de *gap junction*.

## Conclusión final

Se han presentado cuatro modelos detallados anatómicos eficientes y realistas de la aurícula humana, que se utilizaron para detectar la vulnerabilidad a reentradas, las cuales constituyen la manifestación de las arritmias auriculares. A través de estos modelos se comprobó que la dilatación auricular aumenta la vulnerabilidad a la generación de reentradas en diferentes puntos anatómicos. Se comprobó igualmente que mediante un remodelado de *gap junctions*, simplificado en el modelo dilatado la vulnerabilidad se multiplica hasta 11 veces con relación a las situaciones de remodelado eléctrico. Para lograr estos resultados fue necesario desarrollar una herramienta con la que se pueden modelar otras patologías electrofisiológicas basados en el modelo realista obtenido.

Los modelos obtenidos permiten el estudio en la cirugía cardiaca ya que pueden definirse intervenciones quirúrgicas en sitios concretos de la aurícula a fin de corregir patologías existentes. Así mismo estos modelos facilitan la modelización de tejido cardiaco en donde las características anatómicas jueguen un papel importante. y a la comprensión de la fibrilación auricular, ya que con los métodos y modelo obtenidos es posible modificar los parámetros de la electrofisiología y la anatomía de acuerdo a la información experimental para modelar y simular nuevas situaciones. Estos modelos aportan a la investigación

electro fisiológica del corazón en España al constituirse en los primeros modelo realista de aurícula humana desarrollados en este país.

## 7 Líneas futuras

La realización de esta tesis abre el camino para estudios futuros que busquen la integración electrofisiológica y anatómica de la aurícula y el ventrículo humano a través de modelos, inclusive los efectos mecánicos. Aunque en esta tesis se trató de cubrir todos los aspectos anatómicos de la aurícula, muchos detalles aún no se han evaluado y una amplia gama de posibilidades de combinaciones anatómicas y electrofisiológicas se desprende esta investigación, facilitando la comprensión de las arritmias auriculares, el uso de fármacos y la orientación en la práctica quirúrgica. Estos resultados abren así diversas posibilidades que requieren de nuevos estudios:

- Según la información experimental, considerar el tamaño de la pared auricular y sus capas, es un factor que influye en la caracterización del ritmo sinusal y en la definición de técnicas quirúrgicas de ablación. Por tal razón un estudio que considerase incluir un grueso a la pared auricular bien determinado, proporcionaría mayor comprensión sobre la propagación del AP en la aurícula humana.
- Simular la fibrosis como sustrato de la fibrilación auricular.
- Simular diferentes patrones de ablación tanto en aurículas normales como en aurículas dilatadas y estudiar el efecto de la finalización de las taquiarritmias auriculares, se propondría como trabajo en donde los análisis con la transformada rápida de Fourier (FFT) permitiría caracterizar estas patologías.
- En el proceso de remodelado de *gap junctions.*, la distribución espacial no es determinista, en localización y en densidad. Un estudio que busque adicionar estos factores a los modelos anatómicos realistas, podrían determinar el impacto anatómico en la vulnerabilidad que representaría estos cambios.
- La anormalidad del transporte de los canales iónicos llamada patología de los canales iónicos o canalopatía, se han relacionado con la mutación KCNA5 la cual causa la pérdida de función de un canal iónico específico de las células auriculares del ion del potasio, interrumpiendo la sincronización eléctrica. Esto conlleva a la susceptibilidad para la generación de fibrilación auricular. Se sabe de la existencia de esta y otras mutaciones genéticas que afectan la activación auricular. Abordar estudios de simulación sobre la base

de un dominio anatómicamente realista permitiría dar luces al entendimiento de este tipo de patologías auriculares.

- La necesidad de establecer una terapia antiarrítmica, es cada vez más creciente, por esta razón determinar las razones de la acción antiarrítmica de los fármacos, obliga a la utilización del modelamiento y la simulación para analizar sus efectos. Un interesante estudio sería el de utilizar el modelo desarrollado para determinar la acción de fármacos anti arrítmicos como el dofetilide, en condiciones fisiológicas y de fibrilación auricular.
- El uso de instrumentación médica en 3D en tiempo real para uso electrofisiológico se ha iniciado en la práctica clínica con el sistema CARTO. Con estas herramientas el uso de los modelos computacionales realistas de aurícula humana combinados con tales herramientas constituyen un apoyo inmediato y de gran valor en la comprensión y tratamiento de diversas arritmias auriculares. Un novedoso trabajo de futuro sería lograr establecer un mapa completo de frecuencias dominantes de actividades fibrilatorias para todas las regiones auriculares que permitiera determinar la ubicación focal y contribuir así en comprender la génesis de las arritmias auriculares.
- La combinación de los modelos 3D anatómicamente realistas obtenidos con el uso de herramientas de realidad aumentada, abre puertas a la innovación en técnicas quirúrgicas y al desarrollo de nuevos productos. La realización de estudios de integración de estos elementos aportaría en gran medida a la obtención de resultados quirúrgicos más precisos y abre puertas a un nuevo concepto en métodos de investigación.



**ANEXO**



## ***Anexo I. Modelo modificado de Nygren para el potencial de acción auricular en humanos***

### **1 Consideraciones geométricas**

Dimensiones de la célula auricular: Largo:  $L=130\ \mu\text{m}$  - Radio:  $r=11\ \mu\text{m}$

Volumen celular:  $V_{\text{cell}}=\pi r^2 L=49.41\cdot 10^{-5}\ \mu\text{L}$

Área geométrica de la membrana:  $A_{\text{Geo}}=2\pi r^2+2\pi rL=0.9745\cdot 10^{-4}\ \text{cm}^2$

### **2 Unidades**

---

Tiempo en segundos (sec),  
voltaje en milivoltios (mV),  
concentración en milimoles por litro mmol/L),  
corriente en pico Amperios (pA),  
conductancia en nanosiemens (nS),  
capacitancia en nanofaradios (nF),  
volumen en nanolitros (nL),  
temperatura en grados kelvin ( $^{\circ}\text{K}$ ).

El estímulo usado para evocar un potencial de acción consiste de una corriente de pulso rectangular  $I_{\text{stim}}$ .

---

---

### 3 Ecuaciones del modelo de Nygren

Las siguientes tablas contienen todas las ecuaciones, valores de los parámetros y condiciones iniciales, necesarias para realizar la simulación, utilizando el modelo eléctrico de Nygren.

#### **Voltaje de membrana:**

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{Na} + I_{Ca,L} + I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{B,Na} + I_{B,Ca} + I_{NaK} + I_{CaP} + I_{NaCa} - I_{stim}}{-C_m}$$

#### **Corriente de sodio (Na<sup>+</sup>): I<sub>Na</sub>**

$$I_{Na} = P_{Na} m^3 (0.9h_1 + 0.1h_2) [Na^+]_e V \frac{F^2 e^{(V-E_{Na})F/RT} - 1.0}{RT e^{VF/RT} - 1.0}$$

$$\bar{m} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+27.12)/-8.21}}$$

$$\bar{h} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+63.6)/5.3}}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{\bar{m} - m}{\tau_m}$$

$$\tau_m = 0.000042 - e^{((v+25.57)/28.8)^2}$$

$$\frac{dh_1}{dt} = \frac{\bar{h} - h_1}{\tau_{h_1}}$$

$$\tau_{h_1} = \frac{0.03}{1.0 + e^{\frac{V+35.1}{3.2}}} + 0.0003$$

$$\frac{dh_2}{dt} = \frac{\bar{h} - h_2}{\tau_{h_2}}$$

$$\tau_{h_2} = \frac{0.12}{1.0 + e^{\frac{V+35.1}{3.2}}} + 0.0003$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \log \frac{[N^+]_c}{[N^+]_i}$$

**Corriente de Calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ):  $I_{\text{Ca,L}}$**

$$I_{\text{Ca}} = \bar{g}_{\text{Ca,L}} d_1 [f_{\text{Ca}} f_{L_1} + (1 - f_{\text{Ca}}) f_{L_2}] (V - E_{\text{Ca,app}})$$

$$\bar{d}_L = \frac{1.0}{1.0 + e^{\frac{V+9.0}{-5.8}}}$$

$$\bar{f}_L = \frac{1.0}{1.0 + e^{\frac{V+27.4}{7.1}}}$$

$$\frac{dd_L}{dt} = \frac{\bar{d}_L - d_L}{\tau_{dL}}$$

$$\tau_{dL} = 0.0027e^{-\left(\frac{V+35.0}{30.0}\right)^2} + 0.002$$

$$\frac{df_{L_1}}{dt} = \frac{\bar{f}_L - f_{L_1}}{\tau_{f_{L_1}}}$$

$$\tau_{f_{L_1}} = 0.161e^{-\left(\frac{V+40.0}{14.4}\right)^2} + 0.010$$

$$\frac{df_{L_2}}{dt} = \frac{\bar{f}_L - f_{L_2}}{\tau_{f_{L_2}}}$$

$$\tau_{f_{L_2}} = 1.3323e^{-\left(\frac{V+40.0}{14.4}\right)^2} + 0.0626$$

$$f_{\text{Ca}} = \frac{[\text{Ca}^{2+}]_d}{[\text{Ca}^{2+}]_d + k_{\text{Ca}}}$$

**Corrientes transitorias y sostenidas de Potasio ( $\text{K}^+$ ):  $I_t, I_{\text{sus}}$**

$$I_t = \bar{g}_t r s (V - E_k)$$

$$\bar{r} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-1.0)/-11.0}}$$

$$\bar{s} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-40.5)/11.5}}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{\bar{r} - r}{\tau_r}$$

$$\tau_r = 0.0035e^{-\left(\frac{V}{30.0}\right)^2} + 0.0015$$

$$\frac{ds}{dt} = \frac{\bar{s} - s}{\tau_s}$$

$$\tau_s = 0.4812e^{-\left(\frac{V+52.45}{14.97}\right)^2} + 0.1414$$

$$I_{\text{sus}} = \bar{g}_{\text{sus}} r_{\text{sus}} s_{\text{sus}} (V - E_k)$$

$$\bar{r}_{sus} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+4.3)/-8.0}}$$

$$\bar{s}_{sus} = \frac{0.4}{1.0 + e^{(V+20.0)/10.0}} + 0.6$$

$$\frac{dr_{sus}}{dt} = \frac{\bar{r}_{sus} - r_{sus}}{\tau_{r_{sus}}}$$

$$\tau_{r_{sus}} = \frac{0.009}{1.0 + e^{(V+5.0)/12.0}} + 0.0005$$

$$\frac{ds_{sus}}{dt} = \frac{\bar{s}_{sus} - s_{sus}}{\tau_{s_{sus}}}$$

$$\tau_{s_{sus}} = \frac{0.047}{1.0 + e^{(V+60.0)/10.0}} + 0.300$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$$

### Corrientes rectificadoras lentas de Potasio ( $K^+$ ): $I_{Ks}$ y $I_{Kr}$

$$I_{Ks} = \bar{g}_{Ks} n (V - E_K)$$

$$\bar{n} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-19.9)/-12.7}}$$

$$\tau_n = 0.7 + 0.4e^{-\left(\frac{V-20.0}{20.0}\right)^2}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\bar{n} - n}{\tau_n}$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$$

$$I_{K,s} = \bar{g}_{K,s} p_a p_i (V - E_K)$$

$$\bar{p}_a = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+15.0)/-6.0}}$$

$$p_i = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+55.0)/24.0}}$$

$$\frac{dp_a}{dt} = \frac{\bar{p}_a - p_a}{\tau_{p_a}}$$

$$\tau_{p_a} = 0.03118 + 0.21718e^{-\left(\frac{V+20.1376}{22.1996}\right)^2}$$

**Corriente de entrada rectificadora de Potasio (K<sup>+</sup>): I<sub>K1</sub>**

$$I_{K1} = \bar{g}_{K1} [K^+]_c^{0.4457} \frac{V - E_K}{1.0 + e^{1.5(V - E_K + 3.6)F/RT}}$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$$

**Corriente de entrada de fondo del sodio y calcio**

$$I_{B,Na} = \bar{g}_{B,Na} (V - E_{Na})$$

$$I_{B,Ca} = \bar{g}_{B,Ca} (V - E_{Ca})$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \log \frac{[Na^+]_c}{[Na^+]_i}$$

$$E_{Ca} = \frac{RT}{2F} \log \frac{[Ca^{2+}]_c}{[Ca^{2+}]_i}$$

**Corrientes en bombas e intercambiadores: I<sub>NaK</sub>, I<sub>CaP</sub> e I<sub>NaCa</sub>**

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \frac{[K^+]_c}{[K^+]_c + k_{NaK,K}} \cdot \frac{[Na^+]_i^{1.5}}{[Na^+]_i^{1.5} + k_{NaK,Na}^{1.5}} \cdot \frac{V + 150.0}{V + 200.0}$$

$$I_{CaP} = \bar{I}_{CaP} \frac{[Ca^{2+}]_c}{[Ca^{2+}]_i + k_{CaP}}$$

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{[Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_c e^{YVF/RT} - [Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i e^{(Y-1.0)VF/RT}}{1.0 + d_{NaCa} ([Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i + [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_c)}$$

**Concentraciones iónicas intracelulares:  $[Na^+]_i$ ,  $[K^+]_i$  y  $[Ca^{2+}]_i$**

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_{B,Na} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa} + \Phi_{Na,en}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = -\frac{I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{K,s} + I_{K,r} - 2I_{NaK}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = -\frac{-I_{di} + I_{B,Ca} + I_{CaP} - 2I_{NaCa} + I_{up} - I_{rel}}{2.0 Vol_i F} - \frac{dO}{dt}$$

$$\frac{dO}{dt} = 0.08 \frac{dO_{TC}}{dt} + 0.16 \frac{dO_{TMGC}}{dt} + 0.045 \frac{dO_c}{dt}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_d}{dt} = -\frac{I_{Ca,L} - I_{di}}{2.0 Vol_d F}$$

$$I_{di} = ([Ca^{2+}]_d - [Ca^{2+}]_i) \frac{2F Vol_d}{\tau_{di}}$$

**Concentraciones iónicas de Cleft Space:  $[Na^+]_c$ ,  $[K^+]_c$  y  $[Ca^+]_c$**

$$\frac{d[Na^+]_c}{dt} = \frac{[Na^+]_b - [Na^+]_c}{\tau_{Na}} + \frac{I_{Na} + I_{B,Na} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa} + \Phi_{Na,en}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[K^+]_c}{dt} = \frac{[K^+]_b - [K^+]_c}{\tau_K} + \frac{I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{K,s} + I_{K,r} - 2I_{NaK}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_c}{dt} = \frac{[Ca^{2+}]_b - [Ca^{2+}]_c}{\tau_{Ca}} + \frac{I_{Ca,L} + I_{B,Ca} + I_{CaP} - 2I_{NaCa}}{2.0 Vol_c F}$$



**Bufer intracelular de Calcio  $Ca^{2+}$**

$$\frac{dO_c}{dt} = 200000.0[Ca^{2+}]_i(1.0 - O_c) - 476.0 O_c$$

$$\frac{dO_c}{dt} = 78400.0[Ca^{2+}]_i(1.0 - O_{TC}) - 392.0 O_{TC}$$

$$\frac{dO_{TMgC}}{dt} = 200000.0[Ca^{2+}]_i(1.0 - O_{TMgC}) - O_{TMgMg} - 6.6 O_{TMgC}$$

$$\frac{dO_{TMgMg}}{dt} = 2000.0[Mg^{2+}]_i(1.0 - O_{TMgC} - O_{TMgMg}) - 666.0 O_{TMgMg}$$

**$Ca^{2+}$  manejado por el retículo sarcoplásmico**

$$I_{up} = \bar{I}_{up} \frac{\frac{[Ca^{2+}]_i}{k_{cyca}} - k_{XCS}^2 [Ca^{2+}]_{up} / k_{srca}}{\frac{([Ca^{2+}]_i + k_{cyca})}{k_{cyca}} + \frac{k_{XCS}([Ca^{2+}]_{up} + k_{srca})}{k_{srca}}}$$

$$I_{rel} = \alpha_{rel} \left( \frac{F_2}{F_2 + 0.25} \right)^2 ([Ca^{2+}]_{rel} - [Ca^{2+}]_i)$$

$$\frac{dO_{calse}}{dt} = 480[Ca^{2+}]_{rel}(1.0 - O_{calse}) - 400 O_{calse}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{rel}}{dt} = \frac{I_{tr} - I_{rel}}{2Vol_{rel}F} - 31.0 \frac{dO_{calse}}{dt}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{up}}{dt} = \frac{I_{up} - I_{trl}}{2Vol_{up}F}$$

$$\frac{dF_1}{dt} = r_{recov}(1.0 - F_1 - F_2) - r_{act}F_1$$

$$\frac{dF_2}{dt} = r_{act}F_1 - r_{inact}F_2$$

$$r_{act} = 203.8 \left\{ \left( \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{rel,i}} \right)^4 + \left( \frac{[Ca^{2+}]_d}{[Ca^{2+}]_d + k_{rel,d}} \right)^4 \right\}$$

$$r_{inact} = 33.96 + 339.6 \left( \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{rel,i}} \right)^4$$

### Valores de los parámetros

$[Na^+]_b=130.0$ mmol/L	$\bar{I}_{NaK} = 70.8253$ pA
$[K^+]_b=5.4$ mmol/L	$K_{NaK,K}=1.0$ mmol/L
$[Ca^{2+}]_b=1.8$ mmol/L	$K_{NaK,Na}=11.0$ mmol/L
$[Mg^{2+}]_i=2.5$ mmol/L	$I_{CaP}=4.0$ pA
$E_{Ca,app}=60.0$ mV	$k_{CaP}=0.0002$ mmol/L
$k_{Ca}=0.25$ mmol/L	$k_{NaCa}=0.0374842$ pA/(mmol/L) <sup>4</sup>
$R=8314.0$ mJ/mol <sup>o</sup> K	$\gamma=0.45$
$T=306.15$ °K (=33° C)	$d_{NaCa}=0.0003$ (mmol/L) <sup>-4</sup>
$F=96487.0$ C/mol	$\Phi_{Na,en} = -1.68$ pA
$C_m=0.05$ nF	$I_{up}=2800.0$ pA
$Vol_c=0.136$ Vol <sub>i</sub>	$k_{cyc}a=0.0003$ mmol/L
$Vol_i=0.005884$ nL	$k_{srca}=0.5$ mmol/L
$Vol_d=0.02$ Vol <sub>i</sub>	$k_{xcs}=0.4$
$Vol_{rel}=0.0000441$ nL	$\tau_{tr}=0.01$ s
$Vol_{up}=0.0003969$ nL	$\alpha_{rel}=200000.0$ pA L/mmol

$\tau_{Na}=14.3$ s	$k_{rel,i}=0.0003$ mmol/L
$\tau_K=10.0$ s	$k_{rel,d}=0.003$ mmol/L
$\tau_{Ca}=24.7$ s	$r_{recov}=0.815$ s <sup>-1</sup>
$\tau_{dt}=0.010$ s	

### Valores de máxima conductancia

$P_{Na}=0.0016$ nL/s	$\bar{g}_{K,r} = 0.5$ nS
$\bar{g}_{Ca,L} = 6.75$ nS	$\bar{g}_{K1} = 3.0$ nS
$\bar{g}_t = 7.5$ nS	$\bar{g}_{B,Na} = 0.060599$ nS
$\bar{g}_{sus} = 2.75$ nS	$\bar{g}_{B,Ca} = 0.078681$ nS
$\bar{g}_{K,s} = 1.0$ nS	

### Condiciones iniciales

$V=-74.2525$ mV	$f_{L2}=0.9986$
$[Na^+]_c=130.0110$ mmol/L	$r=1.0678 \times 10^{-3}$
$[K^+]_c=5.3581$ mmol/L	$s=0.9490$
$[Ca^{2+}]_c=1.8147$ mmol/L	$r_{sus}=1.5949 \times 10^{-4}$
$[Na^+]_i=8.5547$ mmol/L	$s_{sus}=0.9912$
$[K^+]_i=129.4350$ mmol/L	$n=4.8357 \times 10^{-3}$
$[Ca^{2+}]_i=6.7290 \times 10^{-5}$ mmol/L	$p_a=0.0001$

$[\text{Ca}^{2+}]_d=7.2495 \times 10^{-5} \text{ mmol/L}$	$F_1=0.4284$
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{up}}=0.6646 \text{ mmol/L}$	$F_2=0.0028$
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{rel}}=0.6465 \text{ mmol/L}$	$O_C=0.0275$
$m=3.2017 \times 10^{-3}$	$O_{\text{TC}}=0.0133$
$h_1=0.8814$	$O_{\text{TMgC}}=0.1961$
$h_2=0.8742$	$O_{\text{TMgMg}}=0.7094$
$d_L=1.3005 \times 10^{25}$	$O_{\text{Calse}}=0.4369$
$f_{L1}=0.9986$	

## Glosario

- $I_{Na}$  corriente  $Na^+$
- $I_{Ca,L}$  corriente  $Ca^{2+}$  tipo L
- $I_t$  corriente transitoria de salida  $K^+$
- $I_{sus}$  corriente sostenida de salida  $K^+$
- $I_{K,s}$  corriente lenta retrasada rectificadora  $K^+$
- $I_{K,r}$  corriente rápida retrasada rectificadora  $K^+$
- $I_{K1}$  corriente rectificadora de entrada  $K^+$
- $I_{B,Na}$  corriente de retorno  $Na^+$
- $I_{B,Ca}$  corriente de retorno  $Ca^{2+}$
- $I_{NaK}$  corriente de la bomba  $Na^+-K^+$
- $I_{CaP}$  corriente de la bomba del sarcolema  $Ca^{2+}$
- $I_{NaCa}$  corriente del intercambiador  $Na^+-Ca^{2+}$
- $\Phi_{Na,en}$  entrada electroneutral  $Na^+$
- $I_{di}$  corriente de difusión  $Ca^{2+}$  de la difusión restringida del espacio del subsarcolema al citosol.
- $I_{up}$  corriente de absorción  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico.
- $I_{tr}$  corriente de traslación del retículo sarcoplásmico  $Ca^{2+}$  (desde la absorción al compartimiento de liberación)
- $I_{rel}$  corriente liberada del retículo sarcoplásmico  $Ca^{2+}$

- $[\text{Na}^+]_b$  concentración de  $\text{Na}^+$  en el medio (baño).
- $[\text{K}^+]_b$  concentración de  $\text{K}^+$  en el medio (baño).
- $[\text{Ca}^{2+}]_b$  concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el medio (baño).
- $[\text{Na}^+]_c$  concentración de  $\text{Na}^+$  en cleft space extracelular.
- $[\text{K}^+]_c$  concentración de  $\text{K}^+$  en cleft space extracelular.
- $[\text{Ca}^{2+}]_c$  concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en cleft space extracelular.
- $[\text{Na}^+]_i$  concentración de  $\text{Na}^+$  en el medio intracelular.
- $[\text{K}^+]_i$  concentración de  $\text{K}^+$  en el medio intracelular.
- $[\text{Ca}^{2+}]_i$  concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el medio intracelular.
- $[\text{Mg}^{2+}]_i$  concentración de  $\text{Mg}^{2+}$  en el medio intracelular.
- $[\text{Ca}^{2+}]_d$  concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el espacio restringido del subsarcolema.
- $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{up}}$  concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el compartimiento de absorción del retículo sarcoplásmico.
- $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{rel}}$  concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el compartimiento de liberación del retículo sarcoplásmico .
- $E_{\text{Na}}$  potencial de equilibrio (Nernst) para  $\text{Na}^+$
- $E_{\text{K}}$  potencial de equilibrio (Nernst) para  $\text{K}^+$
- $E_{\text{Ca}}$  potencial de equilibrio (Nernst) para  $\text{Ca}^{2+}$
- $E_{\text{Ca,app}}$  potencial aparente inverso para  $I_{\text{Ca,L}}$  (difiere de  $E_{\text{Ca}}$ )
- $P_{\text{Na}}$  permeabilidad para  $I_{\text{Na}}$
- $\bar{g}_{\text{Ca,L}}$  máxima conductancia para  $I_{\text{Ca,L}}$

$\bar{g}_t$  máxima conductancia para  $I_t$

$\bar{g}_{sus}$  máxima conductancia para  $I_{sus}$

$\bar{g}_{K,s}$  máxima conductancia para  $I_{K,s}$

$\bar{g}_{K,r}$  máxima conductancia para  $I_{K,r}$

$\bar{g}_{K1}$  máxima conductancia para  $I_{K1}$

$\bar{g}_{B,Na}$  máxima conductancia para  $I_{B,Na}$

$\bar{g}_{B,Ca}$  máxima conductancia para  $I_{B,Ca}$

$m$  variable de activación de conmutación para  $I_{Na}$

$h_1, h_2$  variables de conmutación de inactivación rápida y lenta para  $I_{Na}$

$d_L$  variable de conmutación de activación para  $I_{Ca,L}$

$f_{L1}, f_{L2}$  variables de conmutación de inactivación rápida y lenta para  $I_{Ca,L}$

$f_{Ca} [Ca^{2+}]_d$  relación de dependencia de inactivación rápida ( $f_{L1}$ )

a lenta ( $f_{L2}$ ) de  $I_{Ca,L}$

$k_{Ca}$  Media máxima de la concentración vinculante de  $Ca^{2+}$  para  $f_{Ca}$

$r$  variable de activación de conmutación para  $I_t$

$s$  variable de inactivación de conmutación para  $I_t$

$s_1, s_2$  recuperación rápida y lenta de las variables de conmutación de

inactivación para  $I_t$

$r_{sus}$  variable de activación de conmutación para  $I_{sus}$

$s_{sus}$  variable de inactivación de conmutación para  $I_{sus}$

$n$  variable de activación de conmutación para  $I_{K,s}$

- pa variable de activación de conmutación para  $I_{K,r}$
- pi variable de inactivación de conmutación (instantánea) para  $I_{K,r}$
- $\bar{m}, \bar{h}_1, \dots$  valores de las variables de estado de  $m, h_1$ , etc
- $F_1$  cantidad relativa de "precursor inactivo" en la formulación de  $I_{rel}$
- $F_2$  cantidad relativa de "activador" en la formulación de  $I_{rel}$
- $\tau_m$  constante de activación de tiempo para  $I_{Na}$
- $\tau_{h1}, \tau_{h2}$  constantes de tiempo de inactivación rápido y lento para  $I_{Na}$
- $\tau_{dL}$  constante de tiempo de activación para  $I_{Ca,L}$
- $\tau_{fL1}, \tau_{fL2}$  constantes de tiempo de inactivación rápido y lento para  $I_{Ca,L}$
- $\tau_r$  constante de tiempo de activación para  $I_t$
- $\tau_s$  constante de tiempo de inactivación para  $I_t$
- $\tau_{s1}, \tau_{s2}$  constantes de recuperación de tiempo de inactivación rápido y lento  
para  $I_t$
- $\tau_{rsus}$  constante de tiempo de activación para  $I_{sus}$
- $\tau_{ssus}$  constante de tiempo de inactivación para  $I_{sus}$
- $\tau_n$  constante de tiempo de activación para  $I_{K,s}$
- $\tau_{pa}$  constante de tiempo de activación para  $I_{K,r}$
- O ocupación del buffer
- $O_C$  fracción de ocupación del buffer de calmodulina por  $Ca^{2+}$
- $O_{TC}$  fracción de ocupación del buffer de troponina por  $Ca^{2+}$
- $O_{TMgC}$  fracción de ocupación del buffer de troponina-Mg<sup>2+</sup> por  $Ca^{2+}$



$O_{TMgMg}$  fracción de ocupación del buffer de troponina- $Mg^{2+}$  por  $Mg^{2+}$

$O_{Calse}$  fracción de ocupación del buffer de calsequestrin (en el compartimiento de liberación del retículo sarcoplásmico) por  $Ca^{2+}$

R constante universal de los gases

T temperatura absoluta

F constante de Faraday

$C_m$  capacitancia de la membrana

V voltaje de membrana

$Vol_c$  volumen del cleft space extracelular

$Vol_i$  volumen total citosólico

$Vol_d$  volumen de difusión-restringido en el espacio del subsarcolema

$Vol_{up}$  volumen del compartimiento de absorción del retículo sarcoplásmico

$Vol_{rel}$  volumen del compartimiento de liberación del retículo sarcoplásmico



## **Bibliografía**

1. Abhayaratna, W. P., Seward, J. B., Appleton, C. P., Douglas, P. S., Oh, J. K., Tajik, A. J., y Tsang, T. S., Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications, *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006 47 pp:2357-2363
2. Akcay, M., Bilen, E. S., Bilge, M., Durmaz, T., y Kurt, M., Prominent crista terminalis: as an anatomic structure leading to atrial arrhythmias and mimicking right atrial mass, *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 2007 20 pp:197-10
3. Allesie, M., Ausma, J., y Schotten, U., Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation, *Cardiovascular Research* 2002 54 pp:230-246
4. Allesie, M. A., Bonke, F. I., y Schopman, F. J., Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle, *Circ.Res* 1977 41 pp:9-18
5. Anderson, R. H., Brown, N. A., y Webb, S., Development and structure of the atrial septum, *Heart* 2002 88 pp:104-110
6. Anderson, R. H., Razavi, R., y Taylor, A. M., Cardiac anatomy revisited, *J.Anat.* 2004 205 pp:159-177
7. Antz, M., Otomo, K., Arruda, M., Scherlag, B. J., Pitha, J., Tondo, C., Lazzara, R., y Jackman, W. M., Electrical conduction between the right atrium and the left atrium via the musculature of the coronary sinus, *Circulation* 1998 98 pp:1790-1795
8. Anyukhovskiy, E. P. y Rosenshtraukh, L. V., Electrophysiological responses of canine atrial endocardium and epicardium to acetylcholine and 4-aminopyridine, *Cardiovasc.Res.* 1999 43 pp:364-370

9. Arora, R., Verheule, S., Scott, L., Navarrete, A., Katari, V., Wilson, E., Vaz, D., y Olgin, J. E., Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping, *Circulation* 2003 107 pp:1816-1821
10. Attuel, P., Childers, R., Cauchemez, B., Poveda, J., Mugica, J., y Coumel, P., Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability, *Int.J.Cardiol.* 1982 2 pp:179-197
11. Ausma, J., Wijffels, M., Thone, F., Wouters, L., Allessie, M., y Borgers, M., Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat, *Circulation* 1997 96 pp:3157-3163
12. Baigent, S., Stark, J., y Warner, A., Modelling the effect of gap junction nonlinearities in systems of coupled cells, *Journal of Theoretical Biology* 1997 186 pp:223-239
13. Baker, P. F., Hodgkin, A. L., y SHAW, T. I., Replacement of the protoplasm of a giant nerve fibre with artificial solutions, *Nature* 1961 190 pp:885-887
14. Bangalore, S., Yao, S. S., y Chaudhry, F. A., Role of left atrial size in risk stratification and prognosis of patients undergoing stress echocardiography, *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007 50 pp:1254-1262
15. Bayly, P. V., KenKnight, B. H., Rogers, J. M., Hillsley, R. E., Ideker, R. E., y Smith, W. M., Estimation of conduction velocity vector fields from epicardial mapping data, *IEEE Trans.Biomed.Eng* 1998 45 pp:563-571
16. Becker, R., Bauer, A., Metz, S., Kinscherf, R., Senges, J. C., Schreiner, K. D., Voss, F., Kuebler, W., y Schoels, W., Intercaval block in normal canine hearts : role of the terminal crest, *Circulation* 2001 103 pp:2521-2526
17. Belhassen, B., Glick, A., y Viskin, S., Reentry in a pulmonary vein as a possible mechanism of focal atrial fibrillation, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2004 15 pp:824-828
18. Benjamin, E. J., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., Wolf, P. A., y Levy, D., Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study, *Circulation* 1995 92 pp:835-841
19. Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., y Wolf, P. A., Independent risk factors for atrial fibrillation in a

- population-based cohort. The Framingham Heart Study, *JAMA* 1994 271 pp:840-844
20. Berry, K. J., Parametric 3d finite element mesh generation, *Comput.Struct.* 1989 33 pp:969-976
  21. Blanc, O., Virag, N., Vesin, J. M., y Kappenberger, L., A computer model of human atria with reasonable computation load and realistic anatomical properties, *IEEE Trans.Biomed.Eng* 2001 48 pp:1229-1237
  22. Boineau, J. P., Atrial-Flutter - A Synthesis of Concepts, *Circulation* 1985 72 pp:249-257
  23. Boineau, J. P., Canavan, T. E., Schuessler, R. B., Cain, M. E., Corr, P. B., y Cox, J. L., Demonstration of A Widely Distributed Atrial Pacemaker Complex in the Human-Heart, *Circulation* 1988 77 pp:1221-1237
  24. Bommer, W., Weinert, L., Neumann, A., Neef, J., Mason, D. T., y DeMaria, A., Determination of right atrial and right ventricular size by two-dimensional echocardiography, *Circulation* 1979 60 pp:91-100
  25. Bosch, R. F., Zeng, X. R., Grammer, J. B., Mewis, C., y Kuehlkamp, V., Ionic current remodeling in chronic atrial fibrillation in humans, *Circulation* 1998 98 pp:334-334
  26. Bosch, Ralph F., Zeng, Xiaorong, Grammer, Joachim B., Popovic, Katarina, Mewis, Christian, y Kuehlkamp, Volker, Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation, *Cardiovascular Research* 1999 44 pp:121-131
  27. Boutjdir, M., Le Heuzey, J. Y., Lavergne, T., Chauvaud, S., Guize, L., Carpentier, A., y Peronneau, P., Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia?, *Pacing Clin.Electrophysiol* 1986 9 pp:1095-1100
  28. Bouvagnet, P., Leger, J., Pons, F., Dechesne, C., y Leger, J. J., Fiber types and myosin types in human atrial and ventricular myocardium. An anatomical description, *Circ.Res.* 1984 55 pp:794-804
  29. Boyden, P. A. y Hoffman, B. F., The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs, *Circ.Res* 1981 49 pp:1319-1331

30. Boyden, P. A., Tilley, L. P., Pham, T. D., Liu, S. K., Fenoglio, J. J., Jr., y Wit, A. L., Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis, *Am J Cardiol.* 1982 49 pp:1896-1908
31. Boyett, M. R., Honjo, H., y Kodama, I., The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure, *Cardiovascular Research* 2000 47 pp:658-687
32. Boyett, M. R., Li, J., Inada, S., Dobrzynski, H., Schneider, J. E., Holden, A. V., y Zhang, H. G., Imaging the heart: computer 3-dimensional anatomic models of the heart, *Journal of Electrocardiology* 2005 38 pp:113-120
33. Buttari, A. y Filippone, S., *PSBLAS 2.3 User's guide.*, University of Rome Rome 2008 Tor vergata
34. Cabo, C., Pertsov, A. M., Baxter, W. T., Davidenko, J. M., Gray, R. A., y Jalife, J., Wave-Front Curvature As A Cause of Slow Conduction and Block in Isolated Cardiac-Muscle, *Circulation Research* 1994 75 pp:1014-1028
35. Cabrera, J. A., Sanchez-Quintana, D., Ho, S. Y., Medina, A., y Anderson, R. H., The architecture of the atrial musculature between the orifice of the inferior caval vein and the tricuspid valve: The anatomy of the isthmus, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1998a 9 pp:1186-1195
36. Cabrera, J. A., Sanchez-Quintana, D., Siew, Y. H., Medina, A., y Anderson, R. H., The Architecture of the Atrial Musculature Between the Orifice of the Inferior Caval Vein and the Tricuspid Valve: The Anatomy of the Isthmus, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1998b 9 pp:1186-1195
37. Canavan, T. E., Schuessler, R. B., Boineau, J. P., Corr, P. B., Cain, M. E., y Cox, J. L., Computerized Global Electrophysiological Mapping of the Atrium in Patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome, *Annals of Thoracic Surgery* 1988 46 pp:223-231
38. Caplan, L. R., D'Cruz, I., Hier, D. B., Reddy, H., y Shah, S., Atrial size, atrial fibrillation, and stroke, *Ann.Neurol.* 1986 19 pp:158-161
39. Cappato, R., Calkins, H., Chen, S. A., Davies, W., Iesaka, Y., Kalman, J., Kim, Y. H., Klein, G., Packer, D., y Skanes, A., Worldwide

- survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation, *Circulation* 2005 111 pp:1100-1105
40. Carey, Graham F., Parallel supercomputing : methods, algorithms and applications, *Chichester : Wiley*, 1989
  41. Carey, Graham F. y Oden, J. Tinsley, Finite elements, *Englewood Cliffs, London : Prentice-Hall* 1986
  42. Chang, B. C., Schuessler, R. B., Stone, C. M., Branham, B. H., Canavan, T. E., Boineau, J. P., Cain, M. E., Corr, P. B., y Cox, J. L., Computerized Activation Sequence Mapping of the Human Atrial Septum, *Annals of Thoracic Surgery* 1990 49 pp:231-241
  43. Chauvin, M., Shah, D. C., Haissaguerre, M., Marcellin, L., y Brechenmacher, C., The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans, *Circulation* 2000 101 pp:647-652
  44. Chen, Shih Ann, Hsieh, Ming Hsiung, Tai, Ching Tai, Tsai, Chin Feng, Prakash, V. S., Yu, Wen Chung, Hsu, Tsui Lieh, Ding, Yu An, y Chang, Mau Song, Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins : Electrophysiological Characteristics, Pharmacological Responses, and Effects of Radiofrequency Ablation, *Circulation* 1999 100 pp:1879-1886
  45. Chorro, F. J., Millet, J., Ferrero, A., Cebrian, A., Canoves, J., Martinez, A., Mainar, L., Porres, J. C., Sanchis, J., Lopez, Merino, V, y Such, L., [Effects of myocardial stretching on excitation frequencies determined by spectral analysis during ventricular fibrillation], *Rev.Esp.Cardiol.* 2002 55 pp:1143-1150
  46. Ciarlet, P. G., NUMERICAL ANALYSIS OF THE FINITE ELEMENT METHOD,
  47. Ciarlet, P. G. y Lions, J. L., Finite element methods (part 1), *North-Holland*, 1991
  48. Coffey, J. L., Cristy, M., y Warner, G. G., Specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in the heart chambers and heart wall of a heterogeneous phantom, *J.Nucl.Med.* 1981 22 pp:65-71

49. Cohen, G. I., White, M., Sochowski, R. A., Klein, A. L., Bridge, P. D., Stewart, W. J., y Chan, K. L., Reference values for normal adult transesophageal echocardiographic measurements, *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 1995 8 pp:221-230
50. Cole, W. C., Mcpherson, C. D., y Sontag, D., Atp-Regulated K<sup>+</sup> Channels Protect the Myocardium Against Ischemia Reperfusion Damage, *Circulation Research* 1991 69 pp:571-581
51. Colli, Franzone P. y Pavarino, L. F., A parallel solver for reaction-difusion systems in computational electrocardiology, *Math Mod Meth in Appl Sci* 2004 14 pp:883-911
52. Colli, Franzone P., Pavarino, L. F., y Taccardi, B., Simulating patterns of excitation, repolarization and action potential duration with cardiac Bidomain and Monodomain models, *Math.Biosci.* 2005 197 pp:35-66
53. Cosio, F. G., The right atrium as an anatomic set-up for re-entry: electrophysiology goes back to anatomy, *Heart* 2002 88 pp:325-327
54. Cosio, F. G., Arribas, F., Lopez-Gil, M., y Palacios, J., Atrial flutter mapping and ablation. I. Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment, *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1996 19 pp:841-853
55. Cosio, F. G. y Castillo, E., Left atrial anatomic remodeling in atrial fibrillation, *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 18 pp:53-54
56. Courtemanche, M., Ramirez, R. J., y Nattel, S., Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model, *Cardiovasc.Res.* 1999 42 pp:477-489
57. Cox, J. L., Ad, N., Palazzo, T., Fitzpatrick, S., Suyderhoud, J. P., DeGroot, K. W., Pirovic, E. A., Lou, H. C., Duvall, W. Z., y Kim, Y. D., The Maze-III procedure combined with valve surgery, *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2000 12 pp:53-55
58. Cox, J. L., Boineau, J. P., Schuessler, R. B., Kater, K. M., y Lappas, D. G., Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation, *Ann.Thorac.Surg.* 1993 56 pp:814-823



59. Cox, J. L., Canavan, T. E., Schuessler, R. B., Cain, M. E., Lindsay, B. D., Stone, C., Smith, P. K., Corr, P. B., y Boineau, J. P., The Surgical-Treatment of Atrial-Fibrillation .2. Intraoperative Electrophysiologic Mapping and Description of the Electrophysiologic Basis of Atrial-Flutter and Atrial-Fibrillation, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1991 101 pp:406-426
60. Cristal, N., Peterburg, I., y Szwarcberg, J., Atrial fibrillation developing in the acute phase of myocardial infarction. Prognostic implications, *Chest* 1976 70 pp:8-11
61. De, P. R., Ho, S. Y., Salerno-Uriarte, J. A., Tritto, M., y Spadacini, G., Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria, *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 2002 13 pp:1-10
62. Delmar, M., Michaels, D. C., Johnson, T., y Jalife, J., Effects of increasing intercellular resistance on transverse and longitudinal propagation in sheep epicardial muscle, *Circ.Res* 1987 60 pp:780-785
63. Demir, S. S., Clark, J. W., Murphey, C. R., y Giles, W. R., A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell, *Am.J.Physiol* 1994 266 pp:C832-C852
64. Derakhchan, K., Li, D., Courtemanche, M., Smith, B., Brouillette, J., Page, P. L., y Nattel, S., Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms, *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 12 pp:548-555
65. Difrancesco, D. y Noble, D., A Model of Cardiac Electrical-Activity Incorporating Ionic Pumps and Concentration Changes, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 1985 307 pp:353-398
66. Dolber, P. C. y Spach, M. S., Structure of canine Bachmann's bundle related to propagation of excitation, *Am.J.Physiol* 1989 257 pp:H1446-H1457
67. Duffy, H. S. y Wit, A. L., Is there a role for remodeled connexins in AF? No simple answers, *J.Mol.Cell Cardiol.* 2008 44 pp:4-13
68. Durrer, D., Van Dam, R. T., Freud, G. E., Janse, M. J., Meijler, F. L., y Arzbacher, R. C., Total excitation of the isolated human heart, *Circulation* 1970 41 pp:899-912

69. Elvan, A., Wylie, K., y Zipes, D. P., Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling, *Circulation* 1996 94 pp:2953-2960
70. Fareh, S., Villemaire, C., y Nattel, S., Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling, *Circulation* 1998 98 pp:2202-2209
71. Fast, Vladimir G. y Kleber, Andre G., Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse, *Cardiovascular Research* 1997 33 pp:258-271
72. Fenton, F. y Karma, A., Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation (vol 8, pg 20, 1998), *Chaos* 1998 8 pp:879-879
73. Ferrero Corral, J. M., Saiz, J., Ferrero de Loma-Osorio, JM, y Arnau, A., Bioelectrónica. Señales Bioeléctricas, *Universidad Politécnica de Valencia Valencia* 2005 1
74. Fitzhugh, R., Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane, *Biophysical Journal* 1961 1 pp:445-&
75. Friedman, P. A., Luria, D., Fenton, A. M., Munger, T. M., Jahangir, A., Shen, W. K., Rea, R. F., Stanton, M. S., Hammill, S. C., y Packer, D. L., Global right atrial mapping of human atrial flutter: the presence of posteromedial (sinus venosa region) functional block and double potentials : a study in biplane fluoroscopy and intracardiac echocardiography, *Circulation* 2000 101 pp:1568-1577
76. Garny, A., Noble, D., y Kohl, P., Dimensionality in cardiac modelling, *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 2005 87 pp:47-66
77. Garrey, W. E., Auricular Fibrillation, *Physiol Rev* 1924 4 pp:215-250
78. Garrey, Walter E., The nature of fibrillary contraction of the heart.-its relation to tissue mass and form, *AJP - Legacy* 1914 33 pp:397-414
79. Gaspo, R., Bosch, R. F., Talajic, M., y Nattel, S., Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model, *Circulation* 1997 96 pp:4027-4035

80. Geselowitz, D. B. y Miller, W. T., III, A bidomain model for anisotropic cardiac muscle, *Ann.Biomed.Eng* 1983 11 pp:191-206
81. Gonzalez-Torrecilla, E., Arenal, A., Quiles, J., Atienza, F., Jimenez-Candil, J., del Castillo, S., y Almendral, J., Non-fluoroscopic electroanatomical mapping (CARTO system) in the ablation of atrial tachycardias, *Revista Espanola de Cardiologia* 2004 57 pp:37-44
82. Gray, R. A. y Jalife, J., Ventricular fibrillation and atrial fibrillation are two different beasts, *Chaos*. 1998a 8 pp:65-78
83. Gray, R. A., Pertsov, A. M., y Jalife, J., Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation, *Nature* 1998b 392 pp:75-78
84. Green, C. E., Kelley, M. J., y Higgins, C. B., Etiologic significance of enlargement of the left atrial appendage in adults, *Radiology* 1982 142 pp:21-27
85. Gros, D. B. y Jongsma, H. J., Connexins in mammalian heart function, *Bioessays* 1996 18 pp:719-730
86. Gutstein, D. E., Morley, G. E., y Fishman, G. I, Conditional gene targeting of connexin43: exploring the consequences of gap junction remodeling in the heart, *Cell Communication & Adhesion* 2001 1543-5180 pp:345-348
87. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le, Mouroux A., Le, Metayer P., y Clementy, J., Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins, *N.Engl.J Med.* 1998 339 pp:659-666
88. Hamill, O. P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B., y Sigworth, F. J., Improved Patch-Clamp Techniques for High-Resolution Current Recording from Cells and Cell-Free Membrane Patches, *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology* 1981 391 pp:85-100
89. Hansson, A., Holm, M., Blomstrom, P., Johansson, R., Luhrs, C., Brandt, J., y Olsson, S. B., Right atrial free wall conduction velocity and degree of anisotropy in patients with stable sinus rhythm studied during open heart surgery, *Eur.Heart J.* 1998 19 pp:293-300
90. Harrild, D. M. y Henriquez, C. S., A computer model of normal conduction in the human atria, *Circulation Research* 2000 87 pp:E25-E36

91. Hassankhani, A., Yao, B. G., y Feld, G. K., Conduction velocity around the tricuspid valve annulus during type 1 atrial flutter: Defining the location of areas of slow conduction by three-dimensional electroanatomical mapping, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2003 8 pp:121-127
92. Hayashi, H., Lux, R. L., Wyatt, R. F., Burgess, M. J., y Abildskov, J. A., Relation of Canine Atrial Activation Sequence to Anatomic Landmarks, *American Journal of Physiology* 1982 242 pp:H421-H428
93. Heidenreich, E., Algoritmos para ecuaciones de reacción difusión aplicados a electrofisiología, *Universidad de Zaragoza Zaragoza, España* 2009 pp:109-116
94. Henriquez, A. P., Vogel, R., Muller-Borer, B. J., Henriquez, C. S., Weingart, R., y Cascio, W. E., Influence of dynamic gap junction resistance on impulse propagation in ventricular myocardium: A computer simulation study, *Biophysical Journal* 2001 81 pp:2112-2121
95. Henriquez, C. S., Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model, *Crit Rev.Biomed.Eng* 1993 21 pp:1-77
96. Henriquez, C. S. y Papazoglou, A. A., Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis, *Proceedings of the Ieee* 1996 84 pp:334-354
97. Henry, W. L., Morganroth, J., Pearlman, A. S., Clark, C. E., Redwood, D. R., Itscoitz, S. B., y Epstein, S. E., Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation, *Circulation* 1976 53 pp:273-279
98. Hiraoka, A., Karakawa, S., Yamagata, T., Matsuura, H., y Kajiyama, G., Structural characteristics of Koch's triangle in patients with atrioventricular node reentrant tachycardia, *Hiroshima J.Med.Sci.* 1998 47 pp:7-15
99. Ho, S. Y., Anderson, R. H., y Sanchez-Quintana, D., Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction, *Cardiovascular Research* 2002a 54 pp:325-336
100. Ho, S. Y., Anderson, R. H., y Sanchez-Quintana, D., Gross structure of the atriums: More than an anatomic curiosity?, *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 2002b 25 pp:342-350

101. Ho, S. Y., Cabrera, J. A., Tran, V. H., Farre, J., Anderson, R. H., y Sanchez-Quintana, D., Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation, *Heart* 2001 86 pp:265-270
102. Ho, S. Y., Sanchez-Quintana D, y Anderson, R. H., Can anatomy define electric pathways?, International Workshop on Computer Simulation and Experimental Assessment of Electrical Cardiac Function, 1998 pp:77-86
103. Ho, S. Y., Sanchez-Quintana, D., Cabrera, J. A., y Anderson, R. H., Anatomy of the left atrium: Implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999 10 pp:1525-1533
104. HODGKIN, A. L. y HUXLEY, A. F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J.Physiol* 1952a 117 pp:500-544
105. HODGKIN, A. L. y HUXLEY, A. F., Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo, *J.Physiol* 1952b 116 pp:449-472
106. Hoffmann, E., Reithmann, C., Nimmermann, P., Elser, F., Dorwarth, U., Remp, T., y Steinbeck, G., Clinical experience with electroanatomic mapping of ectopic atrial tachycardia, *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2002 25 pp:49-56
107. Holden, A. V. y Panfilov, Alexander V., Computational biology of the heart, *Wiley Chichester* 1997
108. Hornero, F, Montero, J. A., Canovas, S., Gil, O., Garcia Fuster, R, Perez, J. L., Atienza, F., Paya S, R., Dalmau Sorli, M. J., y Codoñer, M. B. Buendia J., Anatomic Atrial Remodeling After Mitral Valve Surgery in Permanent Atrial Fibrillation, *Rev.Esp.Cardiol.* 2003 56 pp:674-681
109. Huang, J. L., Tai, C. T., Chen, J. T., Ting, C. T., Chen, Y. T., Chang, N. S., y Chen, S. A., Effect of atrial dilatation on electrophysiologic properties and inducibility of atrial fibrillation, *Basic Research in Cardiology* 2003 98 pp:16-24
110. Hueb, A. C., Jatene, F. B., Moreira, L. F., Pomerantzeff, P. M., Kallas, E., y de Oliveira, S. A., Ventricular remodeling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: new insights from

- anatomic study, *J.Thorac.Cardiovasc Surg.* 2002 124 pp:1216-1224
111. Jacquemet, V., A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms formulation, validation and applications, *Faculted Sciences Et Techniques De L'ingenieur Ecole Polytechnique Federale De Lausanne* 2004
112. Jacquemet, V., Virag, N., Ihara, Z., Dang, L., Blanc, O., Zozor, S., Vesin, J. M., Kappenberger, L., y Henriquez, C., Study of unipolar electrogram morphology in a computer model of atrial fibrillation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2003 14 pp:S172-S179
113. Jais, P., Hocini, M., Macle, L., Choi, K. J., Deisenhofer, I., Weerasooriya, R., Shah, D. C., Garrigue, S., Raybaud, F., Scavee, C., Le, Metayer P., Clementy, J., y Haissaguerre, M., Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation, *Circulation* 2002 106 pp:2479-2485
114. Jalife, J y Berenfeld, O., Atrial Fibrillation: A Question of Dominance?, *Hellenic J Cardiology* 2008 45 pp:345-358
115. Jalife, J., Rotors and spiral waves in atrial fibrillation, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2003 14 pp:776-780
116. Janse, M. J., Anderson, R. H., McGuire, M. A., y Ho, S. Y., "AV nodal" reentry: Part I: "AV nodal" reentry revisited, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 1993 4 pp:561-572
117. Jongsma, H. J. y Wilders, R., *Gap junctions* in cardiovascular disease, *Circ.Res.* 2000 86 pp:1193-1197
118. Kafer, C. J., Internodal pathways in the human atria: a model study, *Comput.Biomed.Res.* 1991 24 pp:549-563
119. Kalman, Jonathan M., Olgin, Jeffrey E., Karch, Martin R., Hamdan, Mohamed, Lee, Randall J., y Lesh, Michael D., "Cristal Tachycardias": Origin of Right Atrial Tachycardias From the Crista Terminalis Identified by Intracardiac Echocardiography, *Journal of the American College of Cardiology* 1998 31 pp:451-459
120. Kaplan, S. R., Bashein, G., Sheehan, F. H., Legget, M. E., Munt, B., Li, X. N., Sivarajan, M., Bolson, E. L., Zeppa, M., Arch, M. Z., y Martin,

- R. W., Three-dimensional echocardiographic assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant mitral valve, *Am.Heart J.* 2000 139 pp:378-387
121. Kaprielian, R. R., Gunning, M., Dupont, E., Sheppard, M. N., Rothery, S. M., Underwood, R., Pennell, D. J., Fox, K., Pepper, J., Poole-Wilson, P. A., y Severs, N. J., Downregulation of immunodetectable connexin43 and decreased gap junction size in the pathogenesis of chronic hibernation in the human left ventricle, *Circulation* 1998 97 pp:651-660
122. Karipis, G. y Kumar, V., Software Package for Partitioning Unstructured Graphs, Partitioning Meshes, and Computing Fill-Reducing Orderings of Sparse Matrices, *University of Minesota Mineapolis* 1998 4.0
123. Kasai, A., Anselme, F., y Saoudi, N., Myocardial connections between left atrial myocardium and coronary sinus musculature in man, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2001 12 pp:981-985
124. Katritsis, D. G., Arrhythmogenicity of the coronary sinus, *Indian Pacing Electrophysiol.J.* 2004 4 pp:176-184
125. Keener, J. P. y Bogar, K., A numerical method for the solution of the bidomain equations in cardiac tissue, *Chaos.* 1998 8 pp:234-241
126. Keith, A. y Flack, M., The Form and Nature of the Muscular Connections between the Primary Divisions of the Vertebrate Heart, *J.Anat.Physiol* 1907 41 pp:172-189
127. Keren, G., Etzion, T., Sherez, J., Zelcer, A. A., Megidish, R., Miller, H. I., y Laniado, S., Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis, *Am.Heart J.* 1987 114 pp:1146-1155
128. Khaja, A. y Flaker, G., Bachmann's bundle: does it play a role in atrial fibrillation?, *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2005 28 pp:855-863
129. Kharche, S., Seeman, G., Margetts, L., Leng J., Holden, A. V., y Zhang, H., **Simulation of clinical electrophysiology in 3D human atria: a high-performance computing and high-performance visualization application** , *Concurrency and computation:Practice and experienceWiley InterScience* 2008 20 pp:1317-1328

130. Kholova, I. y Kautzner, J., Morphology of atrial myocardial extensions into human caval veins: a postmortem study in patients with and without atrial fibrillation, *Circulation* 2004 110 pp:483-488
131. Killmann, R., Wach, P., y Dienstl, F., Three-dimensional computer model of the entire human heart for simulation of reentry and tachycardia: gap phenomenon and Wolff-Parkinson-White syndrome, *Basic Res. Cardiol.* 1991 86 pp:485-501
132. Kitzman, D. W., Scholz, D. G., Hagen, P. T., Ilstrup, D. M., y Edwards, W. D., Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old, *Mayo Clin.Proc.* 1988 63 pp:137-146
133. Knackstedt, C., Gramley, F., Schimpf, T., Mischke, K., Zarse, M., Plisiene, J., Schmid, M., Lorenzen, J., Frechen, D., Neef, P., Hanrath, P., Kelm, M., y Schauerte, P., Association of echocardiographic atrial size and atrial fibrosis in a sequential model of congestive heart failure and atrial fibrillation, *Cardiovasc Pathol.* 2008 17 pp:318-324
134. Knackstedt, C., Visser, L., Plisiene, J., Zarse, M., Waldmann, M., Mischke, K., Koch, K. C., Hoffmann, R., Franke, A., Hanrath, P., y Schauerte, P., Dilatation of the pulmonary veins in atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic evaluation, *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2003 26 pp:1371-1378
135. Kojodjojo, P., Kanagaratnam, P., Segal, O. R., Hussain, W., y Peters, N. S., The effects of carbenoxolone on human myocardial conduction - A tool to investigate the role of gap junctional uncoupling in human arrhythmogenesis, *Journal of the American College of Cardiology* 2006 48 pp:1242-1249
136. Konings, K. T., Kirchhof, C. J., Smeets, J. R., Wellens, H. J., Penn, O. C., y Allesie, M. A., High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans, *Circulation* 1994a 89 pp:1665-1680
137. Konings, K. T., Kirchhof, C. J., Smeets, J. R., Wellens, H. J., Penn, O. C., y Allesie, M. A., High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans, *Circulation* 1994b 89 pp:1665-1680
138. Kostin, S., Rieger, M., Dammer, S., Hein, S., Richter, M., Klovekorn, W. P., Bauer, E. P., y Schaper, J., Gap junction remodeling and



- altered connexin43 expression in the failing human heart, *Mol. Cell Biochem.* 2003 242 pp:135-144
139. Krol, R. B., Saksena, S., Prakash, A., Giorgberidze, I., y Mathew, P., Prospective clinical evaluation of a programmed atrial stimulation protocol for induction of sustained atrial fibrillation and flutter, *J. Interv. Card Electrophysiol.* 1999 3 pp:19-25
140. Kumagai, K., Khrestian, C., y Waldo, A. L., Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model. Insights into the mechanism of its maintenance, *Circulation* 1997 95 pp:511-521
141. Kwak, B. R., Hermans, M. M., De Jonge, H. R., Lohmann, S. M., Jongsma, H. J., y Chanson, M., Differential regulation of distinct types of gap junction channels by similar phosphorylating conditions, *Mol. Biol. Cell* 1995 6 pp:1707-1719
142. Le Grand, B. L., Hatem, S., Deroubaix, E., Couetil, J. P., y Coraboeuf, E., Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria, *Cardiovascular Research* 1994 28 pp:548-556
143. Le Heuzey, JY, Boutjdir, M, Gagey, S, Lavergne, T., y Guize, L., Cellular aspects of atrial vulnerability. In: *The Atrium in Health and Disease*, Futura Publishing NY 1989 pp:81-94
144. Lemery, R., Birnie, D., Tang, A. S., Green, M., Gollob, M., Hendry, M., y Lau, E., Normal atrial activation and voltage during sinus rhythm in the human heart: an endocardial and epicardial mapping study in patients with a history of atrial fibrillation, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007 18 pp:402-408
145. Lemery, R., Guiraudon, G., y Veinot, J. P., Anatomic description of Bachmann's bundle and its relation to the atrial septum, *American Journal of Cardiology* 2003 91 pp:1482-1485
146. Lemery, R., Soucie, L., Martin, B., Tang, A. S. L., Green, M., y Healey, J., Human study of biatrial electrical coupling - Determinants of endocardial septal activation and conduction over interatrial connections, *Circulation* 2004 110 pp:2083-2089
147. Lemola, K., Sneider, M., Desjardins, B., Case, I., Han, J., Good, E., Tamirisa, K., Tsemo, A., Chugh, A., Bogun, F., Pelosi, F., Jr., Kazerooni, E., Morady, F., y Oral, H., Computed tomographic

- analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation, *Circulation* 2004 110 pp:3655-3660
148. Lewis, Thomas, Mechanism and graphic registration of the heart beat, *Shaw & Sons* 1925 Third -Shaw & Sons
149. Lewis, Thomas, Feil, H. S., y Stroud, W. D., Observations upon flutter and fibrillation, [*s.l.* : *s.n.*, 1920 Part II Some effects of rhythmic stimulation of the auricle
150. Li, J., Schneider, J. E., Yamamoto, M., Greener, I. D., Dobrzynski, H., Clarke, K., y Boyett, M. R., A Detailed 3D Model of the Rabbit Right Atrium Including the Sinoatrial Node, Atrioventricular Node, Surrounding Blood Vessels and Valves, *Computers in Cardiology* 2005 pp:603-606
151. Lin, J. L., Lai, L. P., Lin, L. J., Tseng, Y. Z., Lien, W. P., y Huang, S. K., Electrophysiological determinant for induction of isthmus dependent counterclockwise and clockwise atrial flutter in humans, *Heart* 1999 81 pp:73-81
152. Lin, Jiunn Lee, Atrial fibrillation in atrial septal defects: A problem of right atrium or left atrium?, *Heart Rhythm* 2009 6 pp:1007-1008
153. Lin, W. S., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Tsai, C. F., Lin, Y. K., Tsao, H. M., Huang, J. L., Yu, W. C., Yang, S. P., Ding, Y. A., Chang, M. S., y Chen, S. A., Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy, *Circulation* 2003 107 pp:3176-3183
154. Lin, Y. J., Tai, C. T., Kao, T., Tso, H. W., Higa, S., Tsao, H. M., Chang, S. L., Hsieh, M. H., y Chen, S. A., Frequency analysis in different types of paroxysmal atrial fibrillation, *J Am Coll. Cardiol.* 2006 47 pp:1401-1407
155. Liu, T. y Li, G. P., Potential mechanisms between atrial dilatation and atrial fibrillation, *Am Heart J* 2006 151 pp:e1
156. Louie, E. K., Konstadt, S. N., Rao, T. L., y Scanlon, P. J., Transesophageal echocardiographic diagnosis of right to left shunting across the foramen ovale in adults without prior stroke, *J.Am.Coll. Cardiol.* 1993 21 pp:1231-1237

157. Loukas, Marios, Tubbs, R. Shane, Tongson, Jonathan M., Polepalli, Shrikaant, Curry, Brian, Jordan, Robert, y Wagner, Teresa, The clinical anatomy of the crista terminalis, pectinate muscles and the teniae sagittalis, *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 2008 190 pp:81-87
158. Lovell, N. H., Cloherly, S. L., Celler, B. G., y Dokos, S., A gradient model of cardiac pacemaker myocytes, *Prog.Biophys.Mol.Biol.* 2004 85 pp:301-323
159. Luo, C. H. y Rudy, Y., A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes, *Circ.Res.* 1994a 74 pp:1071-1096
160. Luo, C. H. y Rudy, Y., A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation, *Circ.Res.* 1994b 74 pp:1097-1113
161. Luo, C. H. y Rudy, Y., A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction, *Circ.Res.* 1991 68 pp:1501-1526
162. Luria, D. M., Nemeč, J., Etheridge, S. P., Compton, S. J., Klein, R. C., Chugh, S. S., Munger, T. M., Shen, W. K., Packer, D. L., Jahangir, A., Rea, R. F., Hammill, S. C., y Friedman, P. A., Intra-atrial conduction block along the mitral valve annulus during accessory pathway ablation: evidence for a left atrial "isthmus", *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 12 pp:744-749
163. Macchi, E, Digital-computer simulation of the atrial electrical excitation cycle in man, *Advances in Cardiology* 1974 10 pp:102-110
164. Mandapati, R., Skanes, A., Chen, J., Berenfeld, O., y Jalife, J., Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart, *Circulation* 2000 101 pp:194-199
165. Marban, E., Cardiac channelopathies, *Nature* 2002 415 pp:213-218
166. Markides, V., Schilling, R. J., Ho, S. Y., Chow, A. W., Davies, D. W., y Peters, N. S., Characterization of left atrial activation in the intact human heart, *Circulation* 2003 107 pp:733-739
167. Matsuyama, T. A., Inoue, S., Kobayashi, Y., Sakai, T., Saito, T., Katagiri, T., y Ota, H., Anatomical diversity and age-related histological

- changes in the human right atrial posterolateral wall, *Europace* 2004 6 pp:307-315
168. Mayer, A. G., Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae Papers from the Tortugas, *Laboratory of the Carnegie institution of Washington* 1908 pp:113-131
169. Mayer, A. G., Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae, *Carnegie Institution of Washington Washington D.C.* 1906 pp:47-1-62
170. McAllister, R. E., Noble, D., y Tsien, R. W., Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres, *J.Physiol* 1975 251 pp:1-59
171. McCarthy, P. M., Does the intertrigonal distance dilate? Never say never, *J.Thorac.Cardiovasc Surg.* 2002 124 pp:1078-1079
172. Miller, W. T. y Geselowitz, D. B., Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart, *Circ.Res* 1978 43 pp:301-315
173. Mines, GR, On dynamic equilibrium in the heart, *J Physiol (Lond)* 1913 46 pp:349-383
174. Mitrofanova, L., Ivanov, V., y Platonov, P. G., Anatomy of the inferior interatrial route in humans, *Europace.* 2005 7 Suppl 2 pp:49-55
175. MOE, G. K., RHEINBOLDT, W. C., y Abildskov, J. A., A computer model of atrial fibrillation, *Am Heart J* 1964 67 pp:200-220
176. Morillo, C. A., Klein, G. J., Jones, D. L., y Guiraudon, C. M., Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation, *Circulation* 1995 91 pp:1588-1595
177. Mulder, B. J. y van der Wall, E. E., Size and function of the atria, *Int.J.Cardiovasc Imaging* 2008 24 pp:713-716
178. Murgatroyd, Francis D. y Camm, A. John, Nonpharmacological management of atrial fibrillation, *Futura Pub. Co Armonk, NY* 1997
179. Nattel, S., New ideas about atrial fibrillation 50 years on, *Nature* 2002 415 pp:219-226

180. Nattel, Stanley, Burstein, Brett, y Dobrev, Dobromir, Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2008 1 pp:62-73
181. Negoescu, R. M., Shift of sinoatrial true pacemaker under autonomic drive man, *Engineering in Medicine and Biology Society* 1991 13 pp:2321-2322
182. Neuberger, H. R., Schotten, U., Blaauw, Y., Vollmann, D., Eijsbouts, S., van, Hunnik A., y Allesie, M., Chronic atrial dilation, electrical remodeling, and atrial fibrillation in the goat, *J Am Coll. Cardiol.* 2006 47 pp:644-653
183. Nicholson, B. J., *Gap junctions - from cell to molecule*, *J. Cell Sci.* 2003 116 pp:4479-4481
184. Noble, D., A modification of the Hodgkin--Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials, *J. Physiol* 1962 160 pp:317-352
185. Nygren, A., Fiset, C., Firek, L., Clark, J. W., Lindblad, D. S., Clark, R. B., y Giles, W. R., Mathematical model of an adult human atrial cell - The role of K<sup>+</sup> currents in repolarization, *Circulation Research* 1998 82 pp:63-81
186. Olsson, S. B., Cotoi, S., y Varnauskas, E., Monophasic action potential and sinus rhythm stability after conversion of atrial fibrillation, *Acta Med.Scand.* 1971 190 pp:381-387
187. Ormiston, J. A., Shah, P. M., Tei, C., y Wong, M., Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects, *Circulation* 1981 64 pp:113-120
188. Ott, P., Kirk, M. M., Koo, C., He, D. S., Bhattacharya, B., y Buxton, A., Coronary sinus and fossa ovalis ablation: Effect on interatrial conduction and atrial fibrillation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2007 18 pp:310-317
189. Pandozi, C. y Santini, M., Update on atrial remodelling owing to rate; does atrial fibrillation always 'beget' atrial fibrillation?, *Eur. Heart J.* 2001 22 pp:541-553
190. Papez, J. W., Heart musculature of the atria, *American Journal of Anatomy* 1920 27 pp:255-285

191. Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Salvati, A., Dicandia, C., Mazzone, P., Santinelli, V., Gulletta, S., y Chierchia, S., Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation, *Circulation* 2000 102 pp:2619-2628
192. Peters, N. S., Green, C. R., Poole-Wilson, P. A., y Severs, N. J., Reduced content of connexin43 *gap junctions* in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human hearts, *Circulation* 1993 88 pp:864-875
193. Platonov, P. G., Ivanov, V., Ho, S. Y., y Mitrofanova, L., Left atrial posterior wall thickness in patients with and without atrial fibrillation: data from 298 consecutive autopsies, *J.Cardiovasc Electrophysiol* 2008 19 pp:689-692
194. Plonsey, R. y Barr, R. C., Mathematical modeling of electrical activity of the heart, *J.Electrocardiol.* 1987 20 pp:219-226
195. Plonsey, Robert y Barr, Roger C., Bioelectricity a quantitative approach, *Kluwer Academic/Plenum Publishers New York* 2000 2nd ed
196. Polontchouk, L., Haefliger, J. A., Ebelt, B., Schaefer, T., Stuhlmann, D., Mehlhorn, U., Kuhn-Regnier, F., De Vivie, E. R., y Dhein, S., Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria, *J.Am.Coll.Cardiol.* 2001 38 pp:883-891
197. Polymeropoulos, K. P., Rodriguez, L. M., Timmermans, C., y Wellens, H. J., Images in cardiovascular medicine. Radiofrequency ablation of a focal atrial tachycardia originating from the Marshall ligament as a trigger for atrial fibrillation, *Circulation* 2002 105 pp:2112-2113
198. Prystowsky, E. N., Benson, D. W., Jr., Fuster, V., Hart, R. G., Kay, G. N., Myerburg, R. J., Naccarelli, G. V., y Wyse, D. G., Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association, *Circulation* 1996 93 pp:1262-1277
199. Qu, Z. L. y Garfinkel, A., An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering* 1999 46 pp:1166-1168

200. Ravelli, F. y Allesie, M., Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart, *Circulation* 1997 96 pp:1686-1695
201. Reig, J., Mirapeix, R., Jornet, A., y Petit, M., Morphologic characteristics of the fossa ovalis as an anatomic basis for transseptal catheterization, *Surg.Radiol.Anat.* 1997 19 pp:279-282
202. Ridler, M., McQueen, D. M., Peskin, C. S., y Vigmond, E., Action Potential Duration Gradient Protects the Right Atrium from Fibrillating, *Engineering in Medicine and Biology Society* 2006 pp:3978-3981
203. Roberts-Thomson, K. C., John, B., Worthley, S. G., Stiles, M. K., Young, G. D., Kuklik, P., Lau, D. H., Wilson, L., Brooks, A., Mackenzie, L., Kalman, J. M., y Sanders, P., Left Atrial Substrate for Atrial Arrhythmias in Patients with Atrial Septal Defects, *Heart, Lung and Circulation* 2007 16 pp:S112-S113
204. Roberts-Thomson, K. C., Stevenson, I. H., Kistler, P. M., Haqqani, H. M., Goldblatt, J. C., Sanders, P., y Kalman, J. M., Anatomically determined functional conduction delay in the posterior left atrium relationship to structural heart disease, *J.Am.Coll.Cardiol.* 2008 51 pp:856-862
205. Rohr, Stephan, Role of *gap junctions* in the propagation of the cardiac action potential, *Cardiovascular Research* 2004 62 pp:309-322
206. Roithinger, F. X., Cheng, J., Sippensgroenewegen, A., Lee, R. J., Saxon, L. A., Scheinman, M. M., y Lesh, M. D., Use of electroanatomic mapping to delineate transseptal atrial conduction in humans, *Circulation* 1999 100 pp:1791-1797
207. Rosenblueth, A. y Wiener, N., The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements specifically in cardiac muscle, *Arch.Inst.Cardiol.Mexico* 1946 16 pp:205-265
208. Rostock, T., Lutomsky, B., Steven, D., y Willems, S., The coronary sinus as a focal source of paroxysmal atrial fibrillation: more evidence for the 'fifth pulmonary vein'?, *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2007 30 pp:1027-1031
209. Ruiz, C, Tobón, C, Saiz, J., Heidenreich, E, Rodriguez J.F., y Hornero, F, Efecto del Remodelado Eléctrico en la Velocidad de Conducción

- en un Modelo 3D de Aurícula humana, *XXV Congreso Anual de la Sociedad española de Ingeniería Biomédica* 2007 pp:515-518
210. Sachse, F. B., Werner, C. D., Stenroos, M. H., Schulte, R. F., Zerfass, P., y Dossel, O., Modeling the anatomy of the human heart using the cryosection images of the Visible Female dataset., *Third Users Conference of the National Library of Medicine's Visible Human Project* 2000
  211. Saffitz, J. E., *Gap junctions: functional effects of molecular structure and tissue distribution, Adv.Exp.Med.Biol.* 1997 430 pp:291-301
  212. Saffitz, J. E., Davis, L. M., Darrow, B. J., Kanter, H. L., Laing, J. G., y Beyer, E. C., The molecular basis of anisotropy: role of *gap junctions*, *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 1995 6 pp:498-510
  213. Sakamoto, S., Nitta, T., Ishii, Y., Miyagi, Y., Ohmori, H., y Shimizu, K., Interatrial electrical connections: the precise location and preferential conduction, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2005 16 pp:1077-1086
  214. Saleheen, H. I. y Ng, K. T., A new three-dimensional finite-difference bidomain formulation for inhomogeneous anisotropic cardiac tissues, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering* 1998 45 pp:15-25
  215. Samie, F. H., Berenfeld, O., Anumonwo, J., Mironov, S. F., Udassi, S., Beaumont, J., Taffet, S., Pertsov, A. M., y Jalife, J., Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation, *Circ.Res* 2001 89 pp:1216-1223
  216. Sanchez-Quintana, D., Anderson, R. H., Cabrera, J. A., Climent, V., Martin, R., Farre, J., y Ho, S. Y., The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology, *Heart* 2002 88 pp:406-411
  217. Sanchez-Quintana, D., Davies, D. W., Ho, S. Y., Oslizlok, P., y Anderson, R. H., Architecture of the atrial musculature in and around the triangle of Koch: Its potential relevance to atrioventricular nodal reentry, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1997 8 pp:1396-1407



218. Sanchez-Quintana, D. y Yen, Ho S., Anatomy of cardiac nodes and atrioventricular specialized conduction system, *Rev.Esp.Cardiol.* 2003 56 pp:1085-1092
219. Sands, G., Mathematical model of ventricular activation in an anatomically accurate deforming heart., *University of Auckland.* 1996
220. Sanfilippo, A. J., Abascal, V. M., Sheehan, M., Oertel, L. B., Harrigan, P., Hughes, R. A., y Weyman, A. E., Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study, *Circulation* 1990 82 pp:792-797
221. Satoh, T. y Zipes, D. P., Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996 7 pp:833-842
222. Schilling, R. J., Which patient should be referred to an electrophysiologist: supraventricular tachycardia, *Heart* 2002 87 pp:299-304
223. Schmidt, Robert F. y Thews, Gerhard, Human physiology, *Springer-Verlag Berlin* 1989 2nd completely rev. ed
224. Schmitt, O. H., Biological information processing using the concept of interpenetrating domains, *Information Processing in the Nervous System., Springer-Verlag New York* 1969
225. Schoels, W., Kuebler, W., Yang, H., Gough, W. B., y el-Sherif, N., A unified functional/anatomic substrate for circus movement atrial flutter: activation and refractory patterns in the canine right atrial enlargement model, *J.Am.Coll.Cardiol.* 1993 21 pp:73-84
226. Schoonderwoerd, B. A., Ausma, J., Crijns, H. J., Van Veldhuisen, D. J., Blaauw, E. H., y van, Gelder, I, Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate, *J.Cardiovasc.Electrophysiol* 2004a 15 pp:1167-1174
227. Schoonderwoerd, B. A., Crijns, H. J., Van Veldhuisen, D. J., Boomsma, F., van den Berg, M. P., Bel, K. J., y van, Gelder, I, Atrial natriuretic peptides during experimental atrial tachycardia: role of developing tachycardiomyopathy, *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 2004b 15 pp:927-932
228. Schoonderwoerd, B. A., van, Gelder, I, Van Veldhuisen, D. J., Tieleman, R. G., Grandjean, J. G., Bel, K. J., Allesie, M. A., y Crijns, H. J., Electrical remodeling and atrial dilation during atrial tachycardia

- are influenced by ventricular rate: role of developing tachycardiomyopathy, *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 12 pp:1404-1410
229. Schoonderwoerd, B. A., van, Gelder, I., Van Veldhuisen, D. J., van den Berg, M. P., y Crijns, H. J., Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation, *Prog.Cardiovasc.Dis.* 2005 48 pp:153-168
230. Schotten, U., Neuberger, H. R., y Allesie, M. A., The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation, *Prog.Biophys.Mol.Biol.* 2003 82 pp:151-162
231. Schuessler, R. B., Kawamoto, T., Hand, D. E., Mitsuno, M., Bromberg, B. I., Cox, J. L., y Boineau, J. P., Simultaneous Epicardial and Endocardial Activation Sequence Mapping in the Isolated Canine Right Atrium, *Circulation* 1993 88 pp:250-263
232. Seeman, G., Yin, H., Weiss, D. L., Sachse, F. B., y Dossel, O., Effects of electrophysiological remodeling in human right atrium: A simulation Study, *Computers in Cardiology* 2005 32 pp:69-72
233. Seemann, G., Hoper, C., Sachse, F. B., Dossel, O., Holden, A. V., y Zhang, H. G., Heterogeneous three-dimensional anatomical and electrophysiological model of human atria, *Philosophical Transactions of the Royal Society A-Mathematical Physical and Engineering Sciences* 2006 364 pp:1465-1481
234. Severs, N. J., Dupont, E., Coppens, S. R., Halliday, D., Inett, E., Baylis, D., y Rothery, S., Remodelling of *gap junctions* and connexin expression in heart disease, *Biochim.Biophys.Acta* 2004 1662 pp:138-148
235. Shah, D. C., Jais, P., Haissaguerre, M., Chouairi, S., Takahashi, A., Hocini, M., Garrigue, S., y Clementy, J., Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium, *Circulation* 1997 96 pp:3904-3912
236. Shepard, M. A. y Shepard, M. S., A modified quadtree approach to finite element mesh generation", *IEEE Comput.Graphics Appl.* 1983 3 pp:39-46
237. Shimizu, A. y Centurion, O. A., Electrophysiological properties of the human atrium in atrial fibrillation, *Cardiovascular Research* 2002 54 pp:302-314

238. Shinagawa, K., Mitamura, H., Takeshita, A., Sato, T., Kanki, H., Takatsuki, S., y Ogawa, S., Determination of refractory periods and conduction velocity during atrial fibrillation using atrial capture in dogs: direct assessment of the wavelength and its modulation by a sodium channel blocker, pilsicainide, *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000 35 pp:246-253
239. Shiroshita-Takeshita, A., Brundel, B. J., y Nattel, S., Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers, *J Interv. Card Electrophysiol.* 2005 13 pp:181-193
240. Sideris, D. A., Toumanidis, S. T., Thodorakis, M., Kostopoulos, K., Tselepatiotis, E., Langoura, C., Stringli, T., y Moulopoulos, S. D., Some observations on the mechanism of pressure related atrial fibrillation, *Eur.Heart J* 1994 15 pp:1585-1589
241. Singh, B. N., Singh, S. N., Reda, D. J., Tang, X. C., Lopez, B., Harris, C. L., Fletcher, R. D., Sharma, S. C., Atwood, J. E., Jacobson, A. K., Lewis, H. D., Jr., Raisch, D. W., y Ezekowitz, M. D., Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation, *N.Engl.J Med.* 2005 352 pp:1861-1872
242. Skanes, A. C., Mandapati, R., Berenfeld, O., Davidenko, J. M., y Jalife, J., Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart, *Circulation* 1998 98 pp:1236-1248
243. Solti, F., Vecsey, T., Kekesi, V., y Juhasz-Nagy, A., The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias, *Cardiovascular Research* 1989 23 pp:882-886
244. Spach, M. S., Barr, R. C., y Jewett, P. H., Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs, *Am.J.Cardiol.* 1972 30 pp:844-854
245. Spach, M. S., Heidlage, J. F., Dolber, P. C., y Barr, R. C., Electrophysiological effects of remodeling cardiac *gap junctions* and cell size: experimental and model studies of normal cardiac growth, *Circ.Res* 2000 86 pp:302-311
246. Spach, M. S., Lieberman, M., Scott, J. G., Barr, R. C., Johnson, E. A., y Kootsey, J. M., Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit, *Circ.Res.* 1971 29 pp:156-172

247. Spach, M. S., Miller, W. T., III, Miller-Jones, E., Warren, R. B., y Barr, R. C., Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine cardiac muscle, *Circ.Res* 1979 45 pp:188-204
248. Stefanadis, C., Dernellis, J., y Toutouzas, P., A clinical appraisal of left atrial function, *Eur.Heart J.* 2001 22 pp:22-36
249. Strang, G., On the construction and comparison of difference schemes, *SIAM J Num Anal* 1968 5 pp:506-517
250. Suarez, G. S., Lampert, S., Ravid, S., y Lown, B., Changes in left atrial size in patients with lone atrial fibrillation, *Clin.Cardiol.* 1991 14 pp:652-656
251. Sullivan, J. M., Charron, G., y Paulsen K.D., A three-dimensional mesh generator for arbitrary multiple material domains, *Finite Elements in Analysis and Design* Elsevier Science B.V. 1997 25 pp:219-241
252. Sun, H., Velipasaoglu, E. O., Wu, D. E., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., Spencer, W. H., III, y Khoury, D. S., Simultaneous multisite mapping of the right and the left atrial septum in the canine intact beating heart, *Circulation* 1999 100 pp:312-319
253. Sunderman, F. William y Boerner, Frederick, Normal values in clinical medicine, *Saunders Philadelphia* 1949
254. Sweeney, L. J. y Rosenquist, G. C., The normal anatomy of the atrial septum in the human heart, *Am.Heart J.* 1979 98 pp:194-199
255. Szili-Torok, T., Kimman, G., Theuns, D., Res, J., Roelandt, J. R., y Jordaens, L. J., Transseptal left heart catheterisation guided by intracardiac echocardiography, *Heart* 2001 86 pp:E11
256. Takahashi, N., Imataka, K., Seki, A., y Fujii, J., Left atrial enlargement in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *Jpn.Heart J.* 1982 23 pp:677-683
257. Takahashi, Y., Iesaka, Y., Takahashi, A., Goya, M., Kobayashi, K., Fujiwara, H., y Hiraoka, M., Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2003 14 pp:927-932
258. Takeuchi, S., Akita, T., Takagishi, Y., Watanabe, E., Sasano, C., Honjo, H., y Kodama, I., Disorganization of gap junction distribution in

- dilated atria of patients with chronic atrial fibrillation, *Circ.J.* 2006 70 pp:575-582
259. ten Tusscher, K. H., Noble, D., Noble, P. J., y Panfilov, A. V., A model for human ventricular tissue, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2004 286 pp:H1573-H1589
260. ten Tusscher, K. H. y Panfilov, A. V., Reentry in heterogeneous cardiac tissue described by the Luo-Rudy ventricular action potential model, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2003 284 pp:H542-H548
261. ten, Velde, I, de, Jonge B., Verheijck, E. E., van Kempen, M. J., Analbers, L., Gros, D., y Jongsma, H. J., Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, visualizes the cellular network for impulse propagation from sinoatrial node to atrium, *Circ.Res.* 1995 76 pp:802-811
262. Tsai, C. F., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Lin, W. S., Yu, W. C., Ueng, K. C., Ding, Y. A., Chang, M. S., y Chen, S. A., Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation, *Circulation* 2000 102 pp:67-74
263. Tsao, H. M., Yu, W. C., Cheng, H. C., Wu, M. H., Tai, C. T., Lin, W. S., Ding, Y. A., Chang, M. S., y Chen, S. A., Pulmonary vein dilation in patients with atrial fibrillation: detection by magnetic resonance imaging, *J.Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 12 pp:809-813
264. Tung, L., *A bidomain model for describing ischemic myocardial DC potentials*, MIT 1978
265. van Dam, P. M. y van Oosterom, A., Atrial excitation assuming uniform propagation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2003 14 pp:S166-S171
266. Van der Pol y Van der Mark, The heartbeat considered as a relaxation oscillation, and an electrical model of the heart., *The London, Edinburgh and Dublin Physiological Magazine and Journal of Science* 1928 VI pp:763-775
267. van Kempen, M. J., ten, Velde, I, Wessels, A., Oosthoek, P. W., Gros, D., Jongsma, H. J., Moorman, A. F., y Lamers, W. H., Differential connexin distribution accommodates cardiac function in different species, *Microsc.Res.Tech.* 1995 31 pp:420-436

268. Van Wagoner, D. R., Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation, *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 2003 26 pp:1572-1575
269. Van Wagoner, D. R., Evaluating the impact of atrial dilatation on atrial calcium cycling, *Eur.Heart J.* 2008 29 pp:1084-1085
270. Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J., y Levy, D., Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study, *Circulation* 1994a 89 pp:724-730
271. Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J., y Levy, D., Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study, *Circulation* 1994b 89 pp:724-730
272. Veenhuyzen, G. D., Simpson, C. S., y Abdollah, H., Atrial fibrillation, *CMAJ.* 2004 171 pp:755-760
273. Veenstra, R. D. y Dehaan, R. L., Measurement of Single Channel Currents from Cardiac Gap-Junctions, *Science* 1986 233 pp:972-974
274. Vigmond, E. J., Ruckdeschel, R., y Trayanova, N., Reentry in a morphologically realistic atrial model, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2001 12 pp:1046-1054
275. Virag, N., Vesin, J. M., y Kappenberger, L., A computer model of cardiac electrical activity for the simulation of arrhythmias, *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1998 21 pp:2366-2371
276. Wagner, M. B., Namiki, T., Wilders, R., Joyner, R. W., Jongsma, H. J., Verheijck, E. E., Kumar, R., Golod, D. A., Goolsby, W. N., y Van Ginneken, A. C. G., Electrical interactions among real cardiac cells and cell models in a linear strand, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1999 276 pp:H391-H400
277. Waki, K., Saito, T., y Becker, A. E., Right atrial flutter isthmus revisited: Normal anatomy favors nonuniform anisotropic conduction, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2000 11 pp:90-94
278. Waldo, A. L., Mechanisms of atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003 14 pp:S267-S274

279. Wang, K., Ho, S. Y., Gibson, D. G., y Anderson, R. H., Architecture of Atrial Musculature in Humans, *British Heart Journal* 1995 73 pp:559-565
280. Webb, G. y Gatzoulis, M. A., Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview, *Circulation* 2006 114 pp:1645-1653
281. Wei, D. M., Okazaki, O., Harumi, K., Harasawa, E., y Hosaka, H., Comparative Simulation of Excitation and Body-Surface Electrocardiogram with Isotropic and Anisotropic Computer Heart Models, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering* 1995 42 pp:343-357
282. Wei, Daming, Whole-heart modeling: Progress, principles and applications, *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 1997 67 pp:17-51
283. Weidmann, S., Electrical Constants of Trabecular Muscle from Mammalian Heart, *Journal of Physiology-London* 1970 210 pp:1041-&
284. Weigner, M. J., Katz, S. E., Douglas, P. S., y Manning, W. J., Left atrial appendage anatomy and function: short term response to sustained atrial fibrillation, *Heart* 1999 82 pp:555-558
285. Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., y Allesie, M. A., Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats, *Circulation* 1995 92 pp:1954-1968
286. Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., Power, J., y Allesie, M. A., Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation, *Circulation* 1997 96 pp:3710-3720
287. Wilders, R., 25 years of SA nodal cell modeling, *Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.* 2007 2007 pp:152-155
288. Winfree, A. T., Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media, *Chaos* 1991 1 pp:303-334
289. Winslow, R. L., Varghese, A., Noble, D., Adlakha, C., y Hoythya, A., Generation and propagation of ectopic beats induced by spatially localized Na-K pump inhibition in atrial network models, *Proc.Biol.Sci.* 1993 254 pp:55-61

290. Wolf, P. A., Dawber, T. R., Thomas, H. E., Jr., y Kannel, W. B., Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study, *Neurology* 1978 28 pp:973-977
291. Workman, A. J., Kane, K. A., y Rankin, A. C., The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation, *Cardiovasc.Res.* 2001 52 pp:226-235
292. Wu, T. J., Yashima, M., Xie, F. G., Athill, C. A., Kim, Y. H., Fishbein, M. C., Qu, Z. L., Garfinkel, A., Weiss, J. N., Karagueuzian, H. S., y Chen, P. S., Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry - Potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter, *Circulation Research* 1998 83 pp:448-462
293. Xie, F., Qu, Z., Garfinkel, A., y Weiss, J. N., Electrophysiological heterogeneity and stability of reentry in simulated cardiac tissue, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2001 280 pp:H535-H545
294. Yeh, H. I., Lai, Y. J., Lee, S. H., Lee, Y. N., Ko, Y. S., Chen, S. A., Severs, N. J., y Tsai, C. H., Heterogeneity of myocardial sleeve morphology and *gap junctions* in canine superior vena cava, *Circulation* 2001 104 pp:3152-3157
295. Yue, L., Melnyk, P., Gaspo, R., Wang, Z., y Nattel, S., Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation, *Circ Res.* 1999 84 pp:776-784
296. Zarse, M., Deharo, J. C., Mast, F., y Allessie, M. A., Importance of right and left atrial dilation and linear ablation for perpetuation of sustained atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002 13 pp:164-171
297. Zemlin, C. W., Rhythms and Wave Propagation in the Heart, *Mathematisch-Naturwissenschaftlichen FakultätI: Humbolt University* 2002
298. Zemlin, C. W., Herzel, H., Ho, S. Y., y Panfilov, A. V., A realistic and efficient model of excitation propagation in the human atria, Computer Simulation and Experimental Assessment of Cardiac Electrophysiology, *Futura Publishing New York* 2001 pp:29-34
299. Zhang, H., Zhu, J. J., Garratt, C. J., y Holden, A. V., Cellular Modelling of Electrical Remodelling in Two Different Models of Human Atrial



Myocytes, Computers in Cardiology, *Computers in Cardiology*  
2009 30 pp:777-780

300. Zienkiewicz, O. C. y Taylor, Robert L., Finite element method, *Norwich, NY: Knovel*, 2002 Vol. 3 Fluid dynamics
301. Zipes, Douglas P. y Jalife, Jose, Cardiac electrophysiology from cell to bedside, *Saunders Philadelphia* 2000 3rd ed
302. Zozor, S., Blanc, O., Jacquemet, V., Virag, N., Vesin, J. M., Pruvot, E., Kappenberger, L., y Henriquez, C., A numerical scheme for modeling wavefront propagation on a monolayer of arbitrary geometry, *IEEE Trans.Biomed.Eng* 2003 50 pp:412-420



## 8 Publicaciones

### *En congresos internacionales*

Tobón,C., C.Ruiz, J.F.Rodríguez, F.Hornero, J.M.Ferrero (Jr.) and J.Sáiz. Anatomical Realistic 3D Model Of Human Atria. Application To The Study Of Vulnerability To Atrial Arrhythmias. *Actas del Congreso Heart Rhyth.* 31, 2010.

Tobón,C., C.Ruiz, J.F.Rodríguez, F.Hornero, J.M.Ferrero (Jr.) and J.Sáiz. Vulnerability for reentry in a three dimensional model of human atria: a simulation study. *Actas del Congreso IEEE EMBS.* 32, 2010.

Oscar Alberto Henao Gallo, Carlos Alberto Ruiz Villa and Jose Maria Ferrero de LomaOsorio, M-cell Heterogeneity Influence in Arrhythmic Pattern Formation in Sub-Epicardial Regional Ischemia: A Simulation Study. *Computing in Cardiology* 2010.

Ruiz-Villa,C.A. C.Tobón, J.F.Rodríguez, J.M.Ferrero, F.Hornero and J.Sáiz. Influence of atrial dilatation in the generation of re-entries caused by ectopic activity in the left atrium. *Computing in Cardiology.* 36:457–460, 2009. ISBN: 0276-6574

Tobón,C., C.Ruiz, E.Heidenreich, F.Hornero, J.Sáiz. Effect of the ectopic beats location on vulnerability to reentries in a three - dimensional realistic model of human atria. *Computers in Cardiology.* 36:449–452, 2009.ISBN: 0276-6574

Rojo-Alvarez JL, Sáiz-Rodríguez J, Ruiz-Villa CA, Alonso-Atienza A, García-Alberola A. 2009. A Method for Assessing the Sampling Bandwidth for Activation Time and Voltage Maps in Cardiac Navigators. *Computers in Cardiology* 2009. Utah. USA.

Tobón Z. Catalina, Ruiz-Villa. Carlos A., Saiz R. Javier, Heidenreich, E. Hornero F. Reentrant Mechanisms Triggered by Ectopic Activity in a Three-dimensional Realistic Model of Human Atrium. a Computer Simulation Study. *Computers in Cardiology*, 2008, Bologna (Italy). ISSN 0276-6574, Pag 629-632 <http://cinc.org/Proceedings/2008/pdf/0629.pdf>

Tobón, C., J. Saiz, F.Hornero, C. Ruiz, V. Hernandez, G.Molto. 2006. Contribution of Electrophysiological Remodelling to Generation of Anatomical Re-Entries around the Right Pulmonary Veins in Human Atrium: a Simulation Study. *Computers in Cardiology*. 33:773-776 ISSN:0276-6547

### ***En congresos nacionales***

Tobón,C., C.Ruiz, J.F.Rodríguez, F.Hornero and J.Sáiz. Evaluación de dos patrones de ablación para fibrilación auricular crónica, simulados en un modelo 3D de aurícula humana. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 27:103-106, 2009. ISBN: 978-84-608-0990-6

Tobón Z. Catalina, Ruiz V. Carlos A., Saiz R. Javier, Heidenreich, E. Hornero F. Rotor Iniciado por Actividad Focal en un Modelo 3D de Aurícula Humana remodelada: mecanismo de fibrilación Auricular. Estudio de simulación In: *XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, 2008, Valladolid-España. 15-16 Oct.2008. ISBN-978-84-691-3640-9, pag 198-201

Ruiz-Villa. Carlos A., Tobón Z. Catalina, Rodriguez J. Felix, Heidenreich, E.,Hornero F., Saiz R. Javier. Efecto de la dilatación auricular sobre la vulnerabilidad a reentradas. Aplicación de Virtual Heart: *XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*,2008, Valladolid-España 15-16 Oct.2008. *Actas XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. , 2008. ISBN: 978-84-691-3640-9, pag 205-208

C. Tobón , C. Ruiz-Villa , J. Sáiz , E. Heidenreich , F. Hornero . 2007. Efecto de la Frecuencia del Ritmo Sinusal en la Generación de Reentradas en un Modelo 3D de Aurícula Humana Remodelada. Estudio de Simulación *Congreso Anual de la Sociedad española de Ingeniería Biomédica CASEIB*

C. Ruiz, C. Tobón , J. Sáiz , E. Heidenreich ,J. F. Rodríguez , F. Hornero. 2007.  
Efecto del Remodelado Eléctrico en la Velocidad de Conducción en un  
Modelo 3D de Aurícula Humana. *Congreso Anual de la Sociedad española  
de Ingeniería Biomédica CASEIB.*

Ruiz-Villa C, Heidenreich E, Tobón C, Sáiz J., Hornero F. 2006  
Propagación de Potencial de Acción en un Modelo 3D Realista de Aurícula  
Humana.2006. *Congreso Anual de la Sociedad española de Ingeniería  
Biomédica CASEIB.* ISSN:84-9769-160-1

***En revistas nacionales***

Tobón Z. Catalina, Ruiz V. Carlos A., Saiz R. Javier, Heidenreich. 2008 Efecto  
del remodelado eléctrico auricular en um modelo tridimensional realista de  
aurícula humana. *Revista de Ingeniería Biomédica, EIA-CES, ISSN 1909-  
9762, V2-4, ,pag 46-53*

## **Fe de erratas**

En la página 208 del documento, en la figura 5.1 Ventanas vulnerables a reentradas (ms), en donde dice: Pared libre de la aurícula izquierda, debe leerse Venas pulmonares Izquierdas y en donde dice: Venas pulmonares Izquierdas debe leerse Pared libre de la aurícula izquierda,