



ESCOLA TÈCNICA SUPERIOR
D'ENGINYERS DE TELECOMUNICACIÓ
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA



DESARROLLO DE UN MODELO
ANISOTRÓPICO PARA LA SIMULACIÓN
ELECTROFISIOLÓGICA AURICULAR



Autor | Félix José Fuentes Hurtado
Directores | María de la Salud Guillem Sánchez

A mis yayos.

Agradecimientos

A mi familia, en especial a mis padres y mi hermana, por haber estado siempre ahí en todo momento y haberme enseñado a confiar en mi mismo.

A todos mis amigos, porque gracias a ellos he conseguido desconectar siempre que lo he necesitado y me he mantenido siempre fresco.

A Álex, Jorge, Miquel y Edu, que no solo me han ayudado en todo, si no que han conseguido que ir al laboratorio fuese divertido. Sobretudo a Álex por aguantar el aluvión de preguntas y solucionarlas siempre.

A María y Andreu, por apoyarme y enseñarme todo lo que he aprendido, y por estar siempre dispuestos a ayudarme.

Y por último, pero no por ello menos importante, a Paty. Me hubiera vuelto loco sin esas cervezas en los últimos momentos.

Muchas gracias por todo a todos.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	8
2.	OBJETIVOS.....	12
3.	ANTECEDENTES	13
3.1	Antecedentes clínicos.....	13
3.1.1	El corazón	13
3.1.2	Actividad cardíaca electrofisiológica	14
3.1.3	Potencial de acción.....	17
3.1.4	Anatomía auricular	20
3.1.5	Arritmias auriculares.....	23
3.1.6	La fibrilación auricular	25
3.2	Antecedentes técnicos.....	32
3.2.1	Modelos matemáticos	32
3.2.2	Modelo matemático de Courtemanche.....	35
3.2.3	Modelos geométricos.....	37
3.2.4	Modelo geométrico de Krueger et al.	40
3.2.5	Arquitectura GPU.....	41
3.2.6	CUDA.....	42
4.	MÉTODOS.....	44
4.1	Simulación de la actividad auricular con GPUs	44
4.1.1	Modelo matemático celular de Courtemanche et al.	44
4.1.2	Estructura del modelo geométrico de Krueger et al.....	46
4.1.3	GPU nVidia TESLA C2075.....	49
4.1.4	Métodos de resolución	49
4.1.5	Implementación de métodos de resolución adaptativos	51
4.1.6	Modo de uso de la plataforma de simulación	52
4.2	Experimentos desarrollados	53
4.2.1	Ritmo sinusal en modelo isotrópico	53
4.2.2	Ritmo sinusal en modelo anisotrópico.....	53
4.2.3	Fibrilación auricular en modelo anisotrópico	54
4.3	Medidas obtenidas.....	54
4.3.1	Principales características del PA.....	54
4.3.2	Periodo refractario.....	55

5.	RESULTADOS.....	56
5.1	Ritmo sinusal en modelo isotrópico	56
5.1.1	Descripción detallada de la propagación en la aurícula.....	56
5.1.2	Representación del potencial de acción.....	58
5.1.3	Periodo refractario.....	60
5.2	Ritmo sinusal en modelo anisotrópico.....	61
5.2.1	Descripción detallada de la propagación en la aurícula.....	61
5.2.2	Representación del potencial de acción.....	64
5.2.3	Periodo refractario.....	66
5.3	Fibrilación en modelo anisotrópico	67
5.3.1	Descripción detallada de la propagación en la aurícula.....	67
5.3.2	Representación del potencial de acción.....	70
6.	DISCUSIÓN	73
6.1	Principales aportaciones	73
6.2	Limitaciones	75
6.3	Trabajo futuro.....	75
7.	CONCLUSIÓN	76
8.	BIBLIOGRAFÍA	78
	ANEXO. Adaptación de un modelo geométrico a CUDA mediante MATLAB y posterior visualización de los resultados obtenidos con ParaVIEW	85
1.	Información sobre el modelo.....	86
2.	Importar el modelo a MATLAB.....	90
3.	Adaptar el modelo a CUDA	91
4.	Visualización del modelo y los datos en ParaVIEW.....	93

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1. Anatomía del corazón humano.	15
Figura 3.2. Sistema de conducción del impulso eléctrico.	16
Figura 3.3. Membrana celular. Canal iónico.	18
Figura 3.4. Potencial de acción ventricular y su correspondencia con el ECG. Las flechas indican los tiempos de los principales movimientos de iones a través de la membrana celular.	18
Figura 3.5. Potencial de acción de las células con automatismo.	20
Figura 3.6. Corte en el plano frontal de la aurícula A) izquierda (AI) y B) derecha (AD). Se muestra la fosa oval (FO), el apéndice izquierdo (AAI), el seno coronario (SC), las venas cavas superior (VCS) e inferior (VCI), las venas pulmonares (VP) y las rutas interauriculares (*). Imagen modificada de Olsson, S.B. 2001.	22
Figura 3.7. Principales haces musculares de las aurículas. Las líneas punteadas representan la orientación de la fibra. A) Vista posterior. B) Vista superior. Imagen aportada por Sanchez-Quintana, D.	23
Figura 3.8. Electrocardiograma durante un ritmo sinusal y durante fibrilación auricular.	25
Figura 3.9. Modelos conceptuales de la fibrilación auricular: a) foco ectópico; b) reentrada; c) ondas múltiples.	28
Figura 3.10. Esquema de ablación tipo MAZE.	30
Figura 3.11. Esquema de tipos de ablación para el tratamiento de la FA. A) aislamiento de las venas pulmonares. B) aislamiento de las venas pulmonares con líneas para evitar grandes reentradas. C) similar a B incluyendo aislamiento individual de cada vena pulmonar y vena cava superior. D) puntos más comunes de ablación cuando se encuentran CFAEs.	32
Figura 3.12. Circuito equivalente de la membrana celular.	33
Figura 3.13. Formas del PA auricular. A) Spike-and-dome del modelo de Courtemanche. B) Triangular del modelo de Nygren.	35
Figura 3.14. Representación esquemática de las corrientes presentes en el modelo celular de aurícula humana. Compartimentos intracelulares diferenciados: mioplasma y retículo sarcoplásmico [11].	37
Figura 3.15. Vistas del modelo 3D utilizado, indicando las distintas zonas diferenciadas.	41
Figura 4.1 Ampliación del modelo en la que se aprecia la estructura formada por tetraedros.	46
Figura 4.2. Vista anterior del modelo.	47
Figura 4.3. Vista posterior del modelo.	47

Figura 4.4. Vista lateral derecha del modelo.....	48
Figura 4.5. Vista lateral izquierda del modelo.....	48
Figura 4.6. nVidia TESLA C2075.....	49
Figura 4.7. Protocolo S1S2.	55
Figura 5.1. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico isotrópico. Vista anterior.....	57
Figura 5.2. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico isotrópico. Vista posterior.	58
Figura 5.3. Representación gráfica de los 5 primeros potenciales de acción en la aurícula izquierda utilizando el modelo isotrópico durante la simulación de ritmo sinusal.....	59
Figura 5.4. Ampliación del tercer potencial de acción medido en la aurícula izquierda utilizando el modelo isotrópico durante ritmo sinusal.....	60
Figura 5.5. Representación gráfica de la medición del periodo refractario mediante el método S1S2 en el modelo isotrópico durante la simulación de ritmo sinusal.	61
Figura 5.6. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico anisotrópico. Vista anterior.....	63
Figura 5.7. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico anisotrópico. Vista posterior.....	64
Figura 5.8. Representación gráfica de los 5 primeros potenciales de acción en la aurícula izquierda utilizando el modelo anisotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal.....	65
Figura 5.9. Ampliación del tercer potencial de acción medido en la aurícula izquierda utilizando el modelo anisotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal.....	66
Figura 5.10. Representación gráfica de la medición del periodo refractario mediante el método S1S2 en el modelo anisotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal..	67
Figura 5.11 . Secuencia de activación de una fibrilación en el modelo fisiológico anisotrópico. Vista anterior.....	69
Figura 5.12. Secuencia de activación de una fibrilación en el modelo fisiológico anisotrópico. Vista posterior.....	70
Figura 5.13. Representación gráfica de 5 potenciales de acción en la aurícula izquierda utilizando el modelo anisotrópico durante la simulación de una fibrilación...	71
Figura 5.14. Ampliación del cuarto potencial de acción de la gráfica anterior.....	72
Figura A.1. Guía para abrir un modelo con ParaVIEW para su visualización.	94

1. INTRODUCCIÓN

La actividad eléctrica del corazón define en gran medida el comportamiento de éste, por lo que el estudio de la actividad eléctrica cardíaca cobra una gran importancia a la hora de diagnosticar enfermedades relacionadas con el funcionamiento electrofisiológico anómalo del corazón, utilizándose tanto en el ámbito de la investigación como en el clínico.

Una de estas enfermedades es la llamada Fibrilación Auricular (FA), la arritmia cardíaca más frecuente, con un impacto directo en los índices de mortalidad y morbilidad, y culpable de aumentar significativamente el riesgo de sufrir un ataque cerebral. Estudios epidemiológicos recientes muestran un incremento continuo en las tasas de admisiones hospitalarias a causa de fibrilación auricular, siendo previsible un mayor aumento en el futuro debido a un incremento de la esperanza de vida.

El tratamiento con fármacos antiarrítmicos con frecuencia no es efectivo y, en algunos casos, tiene importantes efectos secundarios. Estas limitaciones en el tratamiento farmacológico han condicionado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, como la ablación con radiofrecuencia, que actualmente logra tasas de eficacia en el control de la arritmia del 50-80%. Por este motivo, la ablación con radiofrecuencia está actualmente indicada en pacientes con FA refractaria a tratamiento antiarrítmico de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de manejo de la FA.

Diversos estudios experimentales y en humanos han demostrado que, tanto en la FA paroxística como en la crónica, existe una jerarquía en la activación auricular en la que ciertas áreas se activarían a muy alta frecuencia con conducción fibrilatoria al resto del tejido auricular. Estudios experimentales de Jalife et al. han propuesto que el mecanismo electrofisiológico responsable estaría basado en fenómenos de reentrada de

carácter funcional denominados “rotores”, que actuarían como fuentes regulares de inicio y mantenimiento de la FA.

Las técnicas actuales de mapeo intracavitario no permiten visualizar dichas reentradas funcionales al no poseer suficientes puntos de mapeo simultáneos. La estrategia utilizada para localizar las zonas responsables del mantenimiento de la FA es la obtención de mapas de frecuencias dominantes mediante navegadores electroanatómicos.

Sin embargo, la obtención de estos mapas de frecuencias dominantes es laboriosa, prolongando el tiempo requerido para la intervención. Sería de gran ayuda disponer de métodos no invasivos que permitieran regionalizar las zonas responsables del mantenimiento de la FA, para poder ser posteriormente eliminadas mediante ablación.

El grupo de investigación donde se ha desarrollado este trabajo, BioITACA, ya ha sido capaz de representar mapas electrocardiográficos de superficie durante la FA en los que se puede apreciar la activación eléctrica auricular de forma global.

La Cartografía Eléctrica de Superficie

La técnica conocida como Cartografía Eléctrica de Superficie (CES) es una técnica electrocardiográfica avanzada que tiene como objetivo determinar la distribución global del campo eléctrico generado por el corazón mediante el registro simultáneo de potenciales en múltiples localizaciones de la superficie torácica. Gracias a este mayor número de señales eléctricas registradas se tiene una visión más completa de la actividad cardíaca de forma no invasiva, observándose eventos no detectables mediante el electrocardiograma clínico de 12 derivaciones. Mediante mapas de CES se puede estudiar la actividad dinámica de la conducción eléctrica a través del corazón, información imprescindible a la hora de poder entender las diferentes arritmias cardíacas.

La práctica clínica cardíaca, cada vez más, hace uso de información mecánica y estructural obtenida mediante equipos de ecocardiografía y cardioresonancia. Sin embargo, el estudio de la actividad eléctrica (principal responsable de las arritmias cardíacas) sigue siendo valorada a partir de sistemas de señal limitados como el ECG de 12 derivaciones, siendo necesaria la utilización de sistemas de caracterización para el estudio en detalle de la actividad eléctrica.

Sin embargo, dichos equipos invasivos tienen ciertas limitaciones derivadas de que solo pueden registrar zonas concretas o reducidas. Así, para el estudio global de la actividad cardíaca se precisa de múltiples registros no simultáneos y su posterior

reconstrucción. En ese sentido, los equipos de CES además de ser no-invasivos, son los únicos que tienen la capacidad de estudiar de modo global la actividad eléctrica cardíaca, incluyendo la información espacial y temporal.

Modelos por computador de la actividad eléctrica cardíaca

La CES permite un mayor conocimiento de la actividad eléctrica del corazón en comparación con la electrocardiografía estándar. Sin embargo, su resolución espacial se ve afectada por los órganos internos del torso, que suavizan la actividad eléctrica observable en la superficie corporal, lo que limita su capacidad diagnóstica.

Una forma de validar la utilidad de los registros CES y su capacidad diagnóstica es la utilización de modelos matemáticos para simular condiciones patológicas concretas bajo un entorno controlado y posteriormente comparar los registros reales con los registros obtenidos a partir del modelo.

Una posible metodología para la modelización del corazón consiste en emplear un modelo realista del corazón humano que puede ser obtenido, por ejemplo, a partir de imágenes de tomografía axial computerizada (TAC) y discretizado en un número finito de nodos o células.

Tras haber discretizado el modelo en un número finito de células, se le asigna a cada una de ellas un potencial de acción (PA) de acuerdo con las características de cada región miocárdica, así como velocidades de propagación transversales y longitudinales coherentes con la orientación de las fibras cardíacas.

A partir de este modelo se pueden generar electrogramas similares a los registrados en corazones reales y, adicionalmente, se pueden variar parámetros del modelo para simular condiciones patológicas.

Los modelos disponibles actualmente en el laboratorio no son capaces de reproducir el anisotropismo de las fibras musculares cardíacas. Asimismo, tampoco se dispone de modelos auriculares cuyas paredes tengan un cierto grosor, algo que sí que ocurre en la aurícula real.

Por tanto, sería de especial interés disponer en el grupo de un modelo auricular lo más realista posible de forma que fuese posible simular patologías lo más fidedignamente a la realidad, esto es, un modelo anisotrópico y que además cuente con paredes auriculares con un cierto grosor.

En este proyecto final de carrera se adaptará un modelo auricular anisotrópico de libre distribución a la plataforma de simulación basada en GPU, actualmente

disponible en el grupo, con el fin de tener la capacidad de simular condiciones patológicas tanto sanas como patológicas de las aurículas.

Posteriormente se realizarán simulaciones de ritmos sinusales y de arritmias tanto en el modelo isotrópico como en el anisotrópico.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto final de carrera es la adaptación de un modelo anatómico auricular de libre distribución para su utilización como herramienta de simulación electrofisiológica. El modelo correrá sobre una plataforma de simulación basada en GPUs y programada en CUDA. Adicionalmente se simularán diferentes comportamientos arrítmicos y sinusales.

Para la consecución de dicho objetivo principal, se describen los siguientes objetivos específicos a cumplir:

1. Estudio bibliográfico sobre arritmias cardiacas y modelado de miocitos, tejidos y corazón. Estudio detallado de la literatura referente a la metodología para la simulación de comportamientos arrítmicos en la aurícula.
2. Familiarización con las herramientas de simulación de modelos 3D de tejido auricular sobre la plataforma basada en GPU.
3. Importación del modelo de libre distribución a la plataforma de simulación basada en GPU.
4. Realización de simulaciones con diferentes comportamientos del tejido.

Por último, se realizará un análisis de los resultados y extracción de conclusiones.

3. ANTECEDENTES

En este capítulo se introducen los conceptos necesarios para contextualizar el trabajo realizado. En primer lugar, analizaremos los antecedentes clínicos encontrados en la literatura para posteriormente entrar en una temática más técnica.

3.1 Antecedentes clínicos

A continuación se revisan los principales conceptos sobre el corazón, su anatomía y electrofisiología, especialmente de las aurículas.

3.1.1 *El corazón*

El corazón es un músculo que está situado en el mediastino, el espacio que existe entre los pulmones, el esternón, la columna vertebral y limitado inferiormente por el diafragma. El objetivo fundamental del corazón es bombear la sangre a través de un sistema adecuado de conducción, permitiendo un riego sanguíneo entre los pulmones y el resto de órganos. De esta manera el corazón reparte sangre oxigenada hacia los órganos mientras que la sangre pobre en oxígeno se bombea hacia los pulmones.

El corazón está compuesto por cuatro cavidades, dos aurículas y dos ventrículos. A las aurículas se les conoce como cavidades de recepción mientras que a los ventrículos se les conoce como cámaras de expulsión. En la parte superior del corazón se encuentran las aurículas, una en la parte derecha y otra en la parte izquierda, y en la parte inferior del corazón los ventrículos, uno en la parte derecha y otro en la parte izquierda (Figura 3.1).

En la Figura 3.1 podemos ver tanto las distintas cavidades del corazón como las principales arterias y venas encargadas de repartir el flujo sanguíneo que entra o sale del corazón. Como se observa, las cuatro cavidades del corazón están comunicadas dos

a dos. Esto es, la aurícula derecha esta comunicada con el ventrículo derecho, a través de la válvula tricúspide, y a su vez la aurícula izquierda esta comunicada con el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. De esta manera el corazón queda dividido en dos mitades. La pared que separa los ventrículos izquierdo y derecho se conoce como septo o tabique interventricular. La pared que separa las aurículas izquierda y derecha recibe el nombre de septo interauricular o tabique interauricular. Éste último es algo más estrecho que el tabique interventricular debido a que la contracción de las aurículas es más débil que la contracción que deben realizar los ventrículos. Cada una de estas dos mitades funciona como una bomba independiente de la otra. La mitad derecha del corazón trabaja con sangre con baja oxigenación, pues procede de los distintos órganos del cuerpo mientras que la parte izquierda del corazón trabaja con sangre con alta oxigenación, puesto que proviene de los pulmones.

También existen otras dos válvulas, la válvula pulmonar y la válvula aórtica, que son muy importantes para evitar la posibilidad de que exista un flujo en sentido contrario. De esta manera se fuerza que el flujo de sangre tenga un camino único y no haya un camino posible de retroceso. La válvula pulmonar está situada entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, mientras que la válvula aórtica está situada entre el ventrículo izquierdo y la arteria aorta.

La orientación del corazón dentro del mediastino es oblicua, estando dos tercios del corazón en la parte izquierda del plano medio y un tercio en la parte derecha del plano medio. Tiene forma de una “pirámide invertida” donde el vértice, conocido como ápex, está situado en el suelo o parte inferior hacia la izquierda, mientras que la base de la pirámide está situada en la parte superior.

3.1.2 *Actividad cardíaca electrofisiológica*

Como se ha explicado anteriormente, el corazón es una bomba biológica de tipo pulsátil que se encarga de mantener el flujo sanguíneo circulando por el organismo a la presión adecuada y con el caudal necesario en cada momento [1].

La sangre entra en la aurícula derecha y pasa al ventrículo derecho, el cual bombea la sangre a los pulmones donde ésta se oxigena. La sangre oxigenada es traída de nuevo al corazón por medio de las venas pulmonares que entran a la aurícula izquierda. De allí, la sangre fluye al ventrículo izquierdo, el cual la bombea hacia la aorta que distribuye sangre oxigenada a todas las partes del cuerpo. El recorrido descrito se puede seguir en la Figura 3.2.

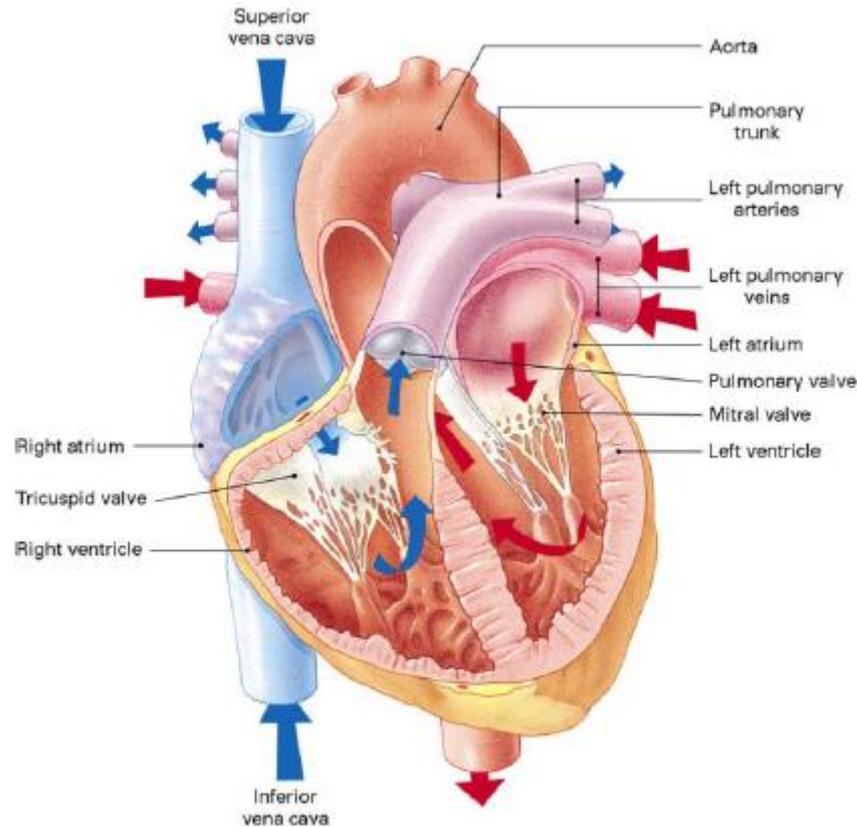


Figura 3.1. Anatomía del corazón humano.

Para mantener el flujo circulante, el corazón se contrae rítmicamente dando lugar al ciclo cardíaco. Este ciclo se divide en dos fases, la diástole y la sístole. Durante la diástole, las válvulas auriculoventriculares (AV) se abren, fluyendo rápidamente la sangre hacia los ventrículos gracias a la diferencia de presión existente entre éstos y las aurículas. Al final de esta fase las aurículas se contraen (sístole auricular) para que la sangre que todavía permanece en ellas pase a los ventrículos. La segunda fase del ciclo, la sístole, comienza con el cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV), y la contracción de la pared ventricular, momento en que la presión en el ventrículo crece rápidamente hasta que alcanza un valor suficiente para abrir las válvulas aórtica y pulmonar, dando lugar al vaciamiento de los mismos. Por último, se relajan las fibras ventriculares, reduciéndose la presión, pero gracias al cierre de las válvulas la sangre no logra volver al ventrículo. Cuando la presión ventricular es suficientemente baja, se abren (por presión diferencial) las válvulas AV (durante la sístole las aurículas se han llenado de sangre), completándose así el ciclo.

Para provocar la contracción rítmica del corazón, se requiere la presencia de fibras especializadas en la conducción de impulsos eléctricos (potenciales de acción) desde la zona donde se originan automáticamente hasta la zona muscular. Los estímulos se

originan normalmente en un pequeño tejido fibroso de aproximadamente 3 mm de ancho y 1 cm de largo, situado cerca del extremo superior de la aurícula derecha, llamado nodo sinoauricular o sinusal (nodo SA), que tiene la propiedad de ser autoexcitable (presenta despolarización diastólica, volviendo a alcanzar el umbral de excitación tras cada ciclo). El nodo sinusal puede considerarse como el marcapasos natural del corazón.

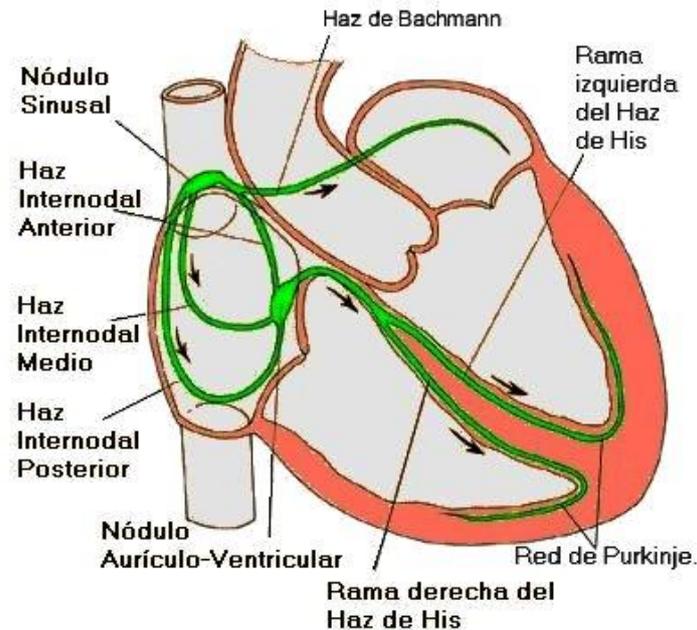


Figura 3.2. Sistema de conducción del impulso eléctrico.

Las fibras de este nodo se conectan directamente con las fibras de las aurículas, de manera que cualquier estímulo que se inicia en éste se propaga inmediatamente a través de las vías internodales o preferenciales (anterior, media y posterior, fibras más gruesas que provocan la contracción en la sístole auricular) que lo conducen tanto hacia la aurícula izquierda por el Haz de Bachmann como hacia el nodo auriculoventricular (nodo AV). El nodo AV introduce el retardo necesario para el desfase temporal requerido entre las sístoles auricular y ventricular, e impide de esta manera que se contraigan los ventrículos hasta que las aurículas hayan sido completamente vaciadas.

La salida del nodo AV se conecta con el Haz de His, constituido por fibras de conducción especializadas. El haz se divide en dos ramas que discurren por las paredes del septum. De ambas ramas del haz surgen las fibras de Purkinje, fibras gruesas de propagación rápida que invaden el miocardio en ramificaciones sucesivas. La finalidad de este sistema de propagación es que la excitación llegue casi simultáneamente a todo el miocardio con objeto de obtener una contracción organizada y eficaz. A continuación

se detallarán los principios de dichas señales eléctricas, conocidas como potenciales de acción.

3.1.3 Potencial de acción

En general, las neuronas o las células musculares poseen membranas excitables que experimentan grandes cambios en su conductancia en respuesta a estímulos despolarizantes, produciéndose un impulso de potencial intracelular llamado potencial de acción, caracterizado porque se invierte momentáneamente su polaridad para retornar posteriormente al estado de equilibrio. Durante ese estado de equilibrio o reposo, se registra un Potencial Transmembrana (diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula) negativo de entre -60 y -90 mV, al cual se le denomina o Potencial de reposo [2]. La electronegatividad interna se debe a la presencia de proteínas intracelulares que tienen una carga eléctrica predominantemente negativa. La célula tiene dos tipos de mecanismos para mantenerse en equilibrio, uno de ellos tiende a disminuir la diferencia de concentración iónica y el otro la diferencia de potencial a través de la membrana celular, los cuales tienden a un equilibrio osmótico y eléctrico, pasando a través de la membrana celular iones del lado de mayor concentración al de menor concentración.

Un ejemplo de esto lo constituye el potasio, el cual se encuentra en mayor concentración en el interior de la célula con respecto al exterior y, por lo tanto, tiende a pasar del interior al exterior. Todo este proceso se realiza a través de la membrana celular, que tiene unos poros (proteínas) selectivos para cada ion, por lo tanto, este mecanismo está dado por diferencia de concentración.

Hay otro mecanismo dado por la diferencia de cargas eléctricas, las cuales tienden a igualarse a través de la membrana celular. Se sabe que la célula es eléctricamente negativa en su interior, por lo tanto, los iones de cargas positivas tienden a entrar a la célula para tratar de mantener un equilibrio de membrana, el cual está dado por la ecuación de Nernst:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{K_{ext}}{K_{int}} + \frac{Na_{ext}}{Na_{int}} + \frac{Cl_{ext}}{Cl_{int}} \right)$$

Ecuación 3.1

Los canales están constituidos por unas proteínas que atraviesan la membrana celular. Estas proteínas son selectivas para cada tipo de ion y es a través de ellas que los iones pasan desde el exterior hacia el interior de las células y viceversa (Figura 3.3).

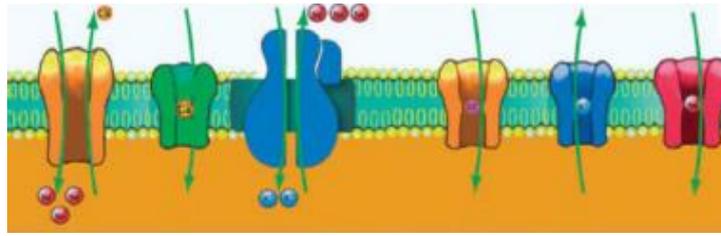


Figura 3.3. Membrana celular. Canal iónico.

Muchas de estas proteínas son voltaje-dependientes, lo que quiere decir que a un voltaje específico se abren o se cierran; y también son tiempo-dependientes, lo que quiere decir que están abiertas sólo durante un tiempo determinado. Hay canales rápidos, que se abren y se cierran rápidamente, y otros canales lentos, que se abren y se cierran lentamente. Hay canales definidos para el sodio (Na^+), los cuales son el prototipo de los canales rápidos, para el potasio (K^+), para el calcio (Ca^{2+}), que son el prototipo de los canales lentos, y para el cloro (Cl). Algunos de estos iones atraviesan la membrana a través de bombas especiales, las cuales dependen de energía (ATP) para operar en contra de gradientes de concentración eléctricos, como por ejemplo: la Bomba *Na-K-ATPasa* que saca Sodio y Potasio en contra de un gradiente electroquímico.

En el corazón existen básicamente dos tipos de células, aquellas que tienen la capacidad de autoexcitarse, es decir, su característica principal es su automaticidad; y aquellas cuya activación depende de que una célula vecina las estimule y, por tanto, las active. Las primeras se encuentran en el nodo sinusal, nodo AV o fibras de Purkinje; las segundas forman el músculo miocárdico auricular y ventricular.

El potencial de acción de las células auriculares y ventriculares, como el que se observa en la Figura 3.4, tiene 5 fases:

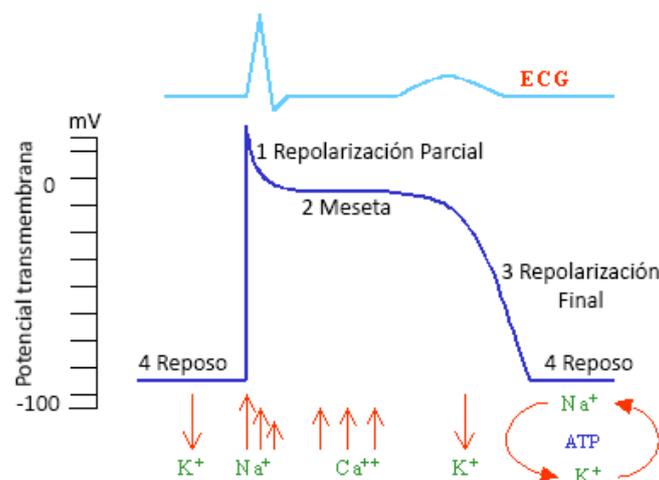


Figura 3.4. Potencial de acción ventricular y su correspondencia con el ECG. Las flechas indican los tiempos de los principales movimientos de iones a través de la membrana celular.

En la fase cero o de Despolarización se produce en ascenso rápido ($\sim 1\text{ms}$) del potencial, debido a la entrada de sodio por la abertura de los canales rápidos. Como el sodio está más concentrado en el exterior, pasa gran cantidad de este ion al interior de la célula y ésta se hace positiva, pasando de unos -90 mV que tenía en reposo, a unos 20 mV . Esta fase es fundamental porque es donde se produce la despolarización celular y es la que condiciona la velocidad de conducción [3].

En la fase uno de Repolarización parcial se produce un rápido descenso del potencial para situarlo en el nivel adecuado para la siguiente fase. Esto es debido a que los canales de sodio se van desactivando lentamente y, además, a la activación de corrientes transitorias de potasio hacia el exterior de la célula y de cloro hacia el interior, lo que hace que el potencial de acción tienda a volverse negativo.

La fase dos o de Meseta es la más duradera, en ésta la célula mantiene su potencial más o menos constante, ligeramente por encima de los 0mV . Esta fase se mantiene en equilibrio porque al mismo tiempo que entra calcio en la célula, también están activos los canales de potasio I_{K1} , los cuales sacan potasio del interior de la célula. Finalmente, después de unos 100 ms se empiezan a cerrar los canales de calcio y se abren nuevos canales de potasio.

En la fase tres o de Repolarización final se produce una repolarización rápida ($\sim 100\text{ ms}$) completa que devuelve a la célula a su potencial de reposo. Esta fase es debida a la desactivación de los canales de calcio, quedando activos los canales de potasio, los cuales son regenerativos; se activan además los canales de potasio I_{K2} que sacan potasio de la célula, lo que hace que el potencial en ésta se vuelva negativo y pueda llegar hasta -90 mV , que es el potencial de reposo de las células auriculares y ventriculares.

Por último, tiene lugar la fase cuatro o de Reposo. Esta fase es inactiva en las células que no tiene automatismo y es así como el potencial de membrana de las células del miocardio auricular y ventricular permanece estable en su nivel de reposo. En las células con automatismo se desactivan los canales de potasio I_{K2} y deja de salir potasio intracelular. Al mismo tiempo, se activa la corriente de marcapasos I_f dada por la entrada de calcio y sodio (cargas positivas) por la activación de la bomba Na-K-ATPasa , el cual es un mecanismo activo en contra de gradiente y requiere de gasto energético (ATP), que intercambia tres Na^+ por dos K^+ .

En general, el potencial de acción del nodo sinusal y del nodo AV es muy diferente al descrito anteriormente. Se trata de un potencial de acción de respuesta lenta, y como se ve en la Figura 3.5, éste sólo consta de tres fases.

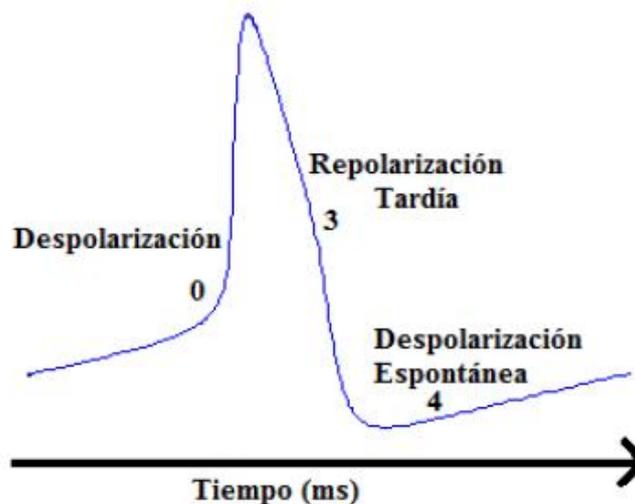


Figura 3.5. Potencial de acción de las células con automatismo.

En la fase cero se produce un ascenso lento (ingreso de calcio por canales lentos) y no hay fase uno y dos. La fase tres es la de repolarización tardía, dada por la salida de potasio, y la fase cuatro o de despolarización diastólica espontánea es la más importante del potencial de acción, debido a que es la encargada de la automaticidad normal, la cual está dada por el ingreso de iones positivos (calcio y sodio) hasta llegar al potencial umbral.

En resumen, las células con potencial de acción de respuesta rápida poseen un potencial de reposo de -80 mV a -90 mV, dependen del sodio para su activación, tienen velocidad de conducción rápida y no poseen automatismo. Las células con potencial de acción de respuesta lenta poseen un potencial de reposo de -40 mV a -70 mV, dependen del calcio para su activación, tienen velocidad de conducción lenta y poseen automatismo.

Cuando se ha producido el disparo y se ha generado un potencial de acción [1], la membrana no responde a un segundo estímulo hasta después de haber transcurrido un intervalo de tiempo llamado periodo refractario. Dicho periodo depende, por supuesto, de la intensidad del segundo estímulo y, por esta razón, suele definirse un periodo refractario absoluto, durante el cual la membrana no responde a ningún estímulo por potente que sea, y un periodo refractario relativo en el cual es posible la generación de un nuevo potencial de acción aplicando estímulos de menor amplitud.

3.1.4 Anatomía auricular

Las aurículas tienen una cavidad de forma irregularmente redondeada, más globosa la de la aurícula derecha, más ovoidal la de la aurícula izquierda (Figura 3.6). Las paredes de las aurículas tienen solamente una acción contenedora de la sangre que

proviene de las venas, por tanto, el espesor de sus paredes es muy inferior al de los ventrículos. El tabique interauricular tiene una constitución fibrosa, excepto en una porción oval media delgada llamada fosa oval, la cual está formada por las dos membranas serosas que tapizan las aurículas y que circunscriben el anillo o limbo de la fosa oval. Otro tejido fibroso forma el perímetro de los orificios auriculoventriculares, aórtico y pulmonar, con fuertes anillos que sirven de sostén a las válvulas y de implantación a los haces musculares.

Ambas aurículas presentan 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, en paralelo 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 y los músculos pectíneos se encuentran exclusivamente en el apéndice.

La aurícula derecha presenta en su parte superior, cerca del tabique, dos anchos orificios, uno superior y otro inferior, correspondientes a la desembocadura de las respectivas venas cavas y que no están provistos de válvulas. La parte inferior de la aurícula derecha está casi toda ella ocupada por un amplio orificio, llamado orificio auriculoventricular, sobre el cual está implantada la válvula tricúspide; entre su margen posterior y la desembocadura de la vena cava inferior se encuentra la desembocadura del seno coronario, que descarga en la aurícula la sangre de la circulación del sistema de las coronarias.

La aurícula izquierda, en su porción posterosuperior, presenta las desembocaduras de las venas pulmonares, las dos derechas en la parte media, cerca del tabique intrauricular, y las dos izquierdas más lateralmente, hacia la izquierda. La parte inferior está casi toda ella ocupada por el orificio auriculoventricular, sobre el cual está implantada la válvula mitral. Estas válvulas están formadas por pliegues del endocardio que se reflejan sobre un soporte de tejido fibroso, llamado cúspide, que tiene un margen adherente al orificio auriculoventricular y un margen libre hacia el centro del orificio. A la derecha, la válvula está formada por tres cúspides (tricúspide), y a la izquierda, por dos (bicúspide). Estas válvulas se adaptan a sus paredes cuando la válvula está abierta, y permiten pasar libremente la sangre de la aurícula al ventrículo; cuando, por el contrario, se produce la contracción ventricular, forzadas por la presión sistólica, se

alejan de las paredes y se cruzan entre sí por sus márgenes libres, causando el cierre del orificio e impidiendo con ello el reflujo de la sangre desde el ventrículo a la aurícula.

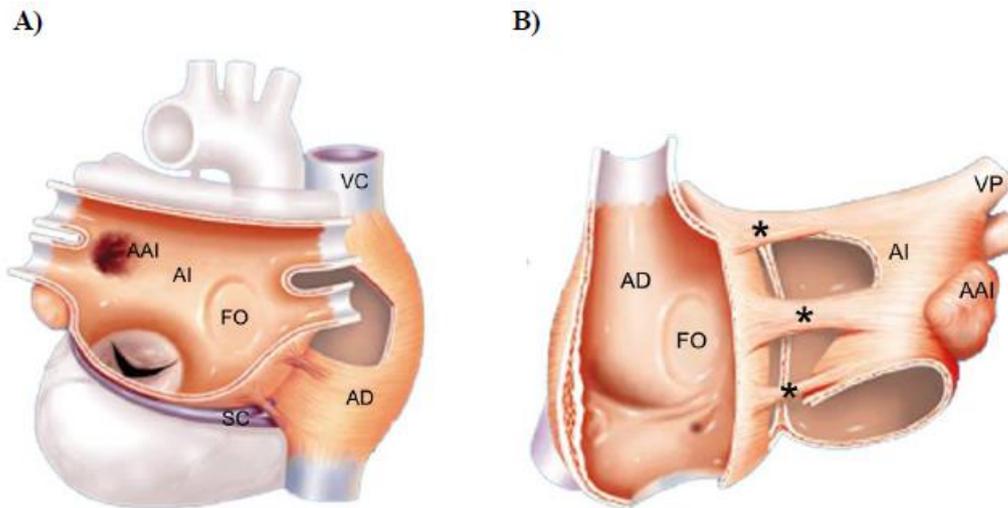


Figura 3.6. Corte en el plano frontal de la aurícula A) izquierda (AI) y B) derecha (AD). Se muestra la fosa oval (FO), el apéndice izquierdo (AAI), el seno coronario (SC), las venas cava superior (VCS) e inferior (VCI), las venas pulmonares (VP) y las rutas interauriculares (*).

Imagen modificada de Olsson, S.B. 2001.

Los caminos de conducción del impulso eléctrico están definidos por la dirección de las fibras musculares y la comunicación interauricular. Estudios anatómicos del corazón humano y de animal sugieren que haces de músculo auricular, como el haz de Bachmann [4,5] y el haz interauricular en la región del limbo de la fosa oval [6], son los sitios preferenciales de conducción eléctrica interauricular, permitiendo la propagación del estímulo desde la aurícula derecha hacia la izquierda. Algunos estudios sugieren la existencia de otros caminos de comunicación interauricular como es la unión entre el seno coronario y el istmo de la aurícula izquierda [7, 8].

Los haces musculares se encuentran orientados circunferencialmente y longitudinalmente [9, 10]. Los haces circunferenciales son muy marcados en la base de la aurícula, mientras los haces longitudinales se encuentran, en su mayoría, en las paredes internas. El haz de Bachmann sigue una trayectoria muscular transversal [12], compuesto por fibras musculares que se originan en la pared superior de la aurícula derecha y desembocan en la pared superior de la izquierda. Al ser el principal camino de conducción entre las aurículas, juega un importante papel en la conducción auricular y en las arritmias auriculares [11].

El más largo y fuerte haz muscular en la aurícula derecha es el haz longitudinal conocido como cresta terminal. Se origina en la parte anterior del tabique interauricular, asciende hasta colocarse por delante del orificio de la vena cava superior

para luego curvarse en dirección anteroinferior, dirigiéndose hacia el orificio auriculoventricular [13]. Un detalle anatómico importante de la cresta terminal es que en la zona de unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha se encuentra el nodo SA, cuyas porciones más posteriores se encuentran situadas en el espesor de la musculatura de la cresta terminal. De la cresta terminal se originan, formando un ángulo recto, los músculos pectíneos, los cuales 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.

En la Figura 3.7 se bosqueja la dirección de algunos de los principales haces musculares en ambas aurículas.

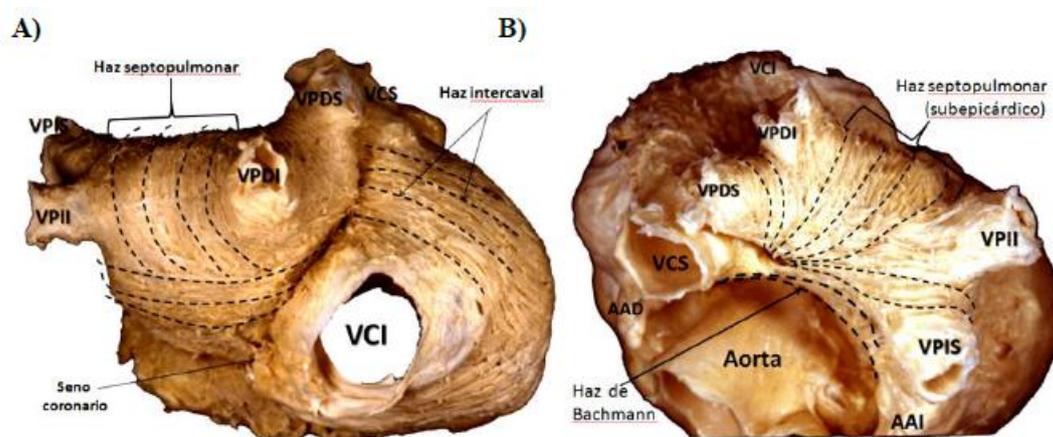


Figura 3.7. Principales haces musculares de las aurículas. Las líneas punteadas representan la orientación de la fibra. A) Vista posterior. B) Vista superior. Imagen aportada por Sanchez-Quintana, D.

3.1.5 Arritmias auriculares

Las arritmias supraventriculares o auriculares se originan por encima de los ventrículos, tal como en las aurículas o en las vías de conducción auricular. En general, no son tan graves como las ventriculares y en algunos casos, ni siquiera necesitan tratamiento. A continuación, resumimos las principales arritmias auriculares que podemos encontrar [14]:

- Taquicardia supraventricular (TSV) o taquicardia supraventricular paroxística (TSVP): la TSV se caracteriza por una frecuencia cardíaca regular pero elevada, de alrededor de 150–250 latidos por minuto, que se origina en las aurículas. El término *paroxístico* se emplea cuando la taquicardia es esporádica.

La taquicardia supraventricular o TSVP se produce cuando se originan señales eléctricas anormales en las cavidades superiores del corazón, lo cual interfiere con las señales eléctricas que se originan en el nódulo SA. Entonces, los latidos en las aurículas aumentan la frecuencia cardíaca.

- Síndrome de Wolff-Parkinson-White: El síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) es un grupo de anomalías ocasionadas por vías de conducción adicionales entre las aurículas y los ventrículos. Debido a estas vías de conducción adicionales, las señales eléctricas llegan a los ventrículos antes de lo debido y regresan a las aurículas. El resultado es una frecuencia cardíaca muy elevada.

- Aleteo auricular o Flúter Auricular: A diferencia de la fibrilación auricular por su patrón regular y coordinado, el aleteo o flúter auricular es un golpeteo rápido coordinado de la aurícula. El flúter auricular se clasifica en dos tipos, típico y atípico, en función del circuito reentrante que lo origina. El flúter auricular típico se origina por la circulación indefinida de un impulso eléctrico alrededor de la válvula tricúspide. El resto de flúters auriculares se denominan flúter atípicos, y tienen un circuito peor definido, variable de paciente a paciente.

- Fibrilación auricular (FA): Se trata sin duda de la arritmia más extendida entre la población. Aproximadamente el 15 % de los accidentes cerebrovasculares se producen en personas con fibrilación auricular debido a los coágulos de sangre que se forman en las aurículas por la acumulación de sangre en dichas estructuras provocada por esta enfermedad. Se caracteriza por un ritmo cardíaco rápido e irregular debido a movimientos convulsivos de fibras musculares individuales del corazón. Esta arritmia se explica con más detalle en el siguiente apartado.

- Contracciones supraventriculares prematuras: También se les denomina «contracciones auriculares prematuras» (CAP) y se producen cuando las aurículas se contraen antes de lo debido, ocasionando un ritmo cardíaco irregular.

- Bloqueo cardíaco: Se produce un bloqueo cardíaco cuando el nodo SA envía correctamente la señal eléctrica pero ésta no pasa por el nódulo auriculoventricular (AV) o las vías de conducción eléctrica inferiores con la rapidez debida. Existen varias clases distintas de bloqueo cardíaco y se clasifican según su gravedad:

- Primer grado: los impulsos que pasan por el nodo AV son demasiado lentos pero llegan a los ventrículos.
- Segundo grado: algunos impulsos ya no llegan a los ventrículos.

- Tercer grado: los impulsos no llegan a los ventrículos. Para compensar, los ventrículos utilizan su propio marcapasos «auxiliar» con una frecuencia más baja. El bloqueo cardíaco de tercer grado es muy grave y puede dar lugar a insuficiencia cardíaca e incluso la muerte.

3.1.6 La fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia supraventricular caracterizada por una activación descoordinada de la aurícula que provoca un deterioro de la función mecánica auricular. Durante esta arritmia la actividad eléctrica auricular se caracteriza por estar formada por un conjunto de propagaciones rápidas y desorganizadas que varían en amplitud, duración, extensión y forma, que se ve reflejado en el electrocardiograma como una oscilación rápida y desordenada de la línea basal (Figura 3.8). Además, la aparición de este tipo de conducción en la aurícula está asociada con una respuesta ventricular irregular y anormalmente rápida, aunque la conducción en el nodo atrio-ventricular esté intacta.

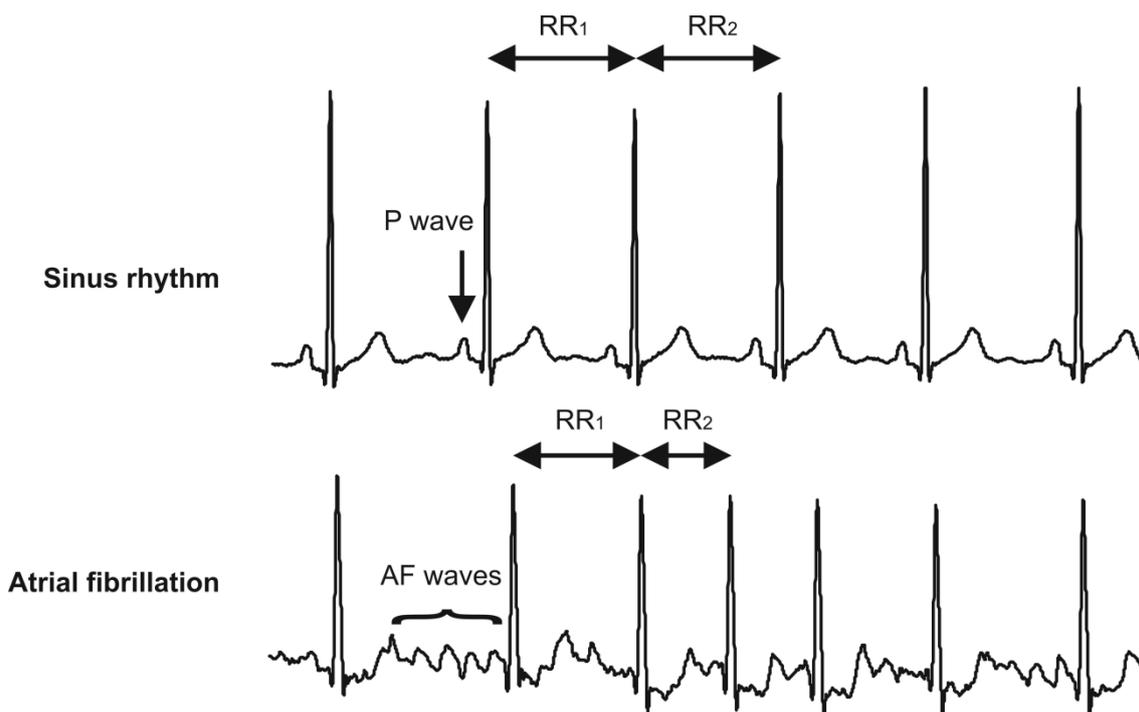


Figura 3.8. Electrocardiograma durante un ritmo sinusal y durante fibrilación auricular.

Aunque no es mortal, la FA no es una arritmia benigna, ya que influye negativamente en la calidad de vida del paciente, alterando el sistema hemodinámico y aumentando la posibilidad de sufrir tromboembolias, ya que al no funcionar mecánicamente la aurícula, la sangre se queda estancada en sus compartimentos, creando coágulos de sangre que se pueden desplazar a otras regiones del cuerpo

humano. Además, la FA está relacionada con un aumento de la morbi-mortalidad [15], especialmente en los casos de insuficiencia cardíaca congestiva [16].

La incidencia de la FA en un mismo paciente puede ser variable con el tiempo, no obstante, esta recurrencia es de gran utilidad para el clínico a la hora de realizar un diagnóstico. Aunque existen diversas clasificaciones de la FA en función de la guía clínica utilizada, la clasificación en función de la incidencia más usual es la siguiente [17]:

- Detectada por primera vez. El clínico puede distinguir un primer episodio de FA, aunque dicho episodio sea o no sintomático o auto-limitado. Esta clasificación queda supeditada a la incertidumbre sobre la duración del episodio y sobre episodios previos no detectados.
- Recurrente. Cuando el paciente ha tenido dos o más episodios de FA, se le considera recurrente.
 - Paroxística. Cuando la FA comienza y termina espontáneamente.
 - Persistente. Cuando la FA es mantenida durante 7 días y requiere de terapia farmacológica o cardioversión para su terminación. Esta categoría también incluye casos de FA de larga duración (más de un año), que usualmente conducen a FA permanente, en cuyos casos la cardioversión ha fallado o no ha sido intentada.

La FA detectada por primera vez puede ser tanto paroxística como persistente.

- Permanente. Se da cuando el paciente tiene un estado de FA continuo que no puede ser detenido, o cuando después de una cardioversión el paciente retoma un nuevo episodio de FA transcurrido un corto periodo de tiempo.

Los mecanismos que subyacen bajo el inicio y mantenimiento de la FA aún no se conocen completamente. Durante el siglo XX se forjaron las teorías que actualmente se siguen debatiendo, y estas han sido defendidas con mayor o menos fuerza en función de las técnicas de diagnosis y tratamiento que se han ido desarrollando a lo largo de los últimos 100 años. Las primeras teorías intentaron explicar que los mecanismos de la FA se basaban en la existencia de múltiples focos aleatorios distribuidos alrededor de la aurícula [18] o a la existencia de propagación en un circuito cerrado sobre sí mismo [19]. Estas teorías fueron la base de la explicación de los mecanismos de la FA durante toda la primera mitad del siglo XX, ya que por sí solas, o con pequeñas variantes, fueron las dominantes durante todo este periodo de tiempo [20, 21]. No obstante, la era moderna sobre la investigación de la FA comenzó con la hipótesis publicada por Moe y Abildskov [22], que contradecía a las dos teorías anteriores planteando la posibilidad de que la conducción fibrilatoria se produjese como resultado de una propagación aleatoria

de múltiples frentes de onda sobre la aurícula, de manera independiente a cualquier evento iniciador de la arritmia.

Moe et al. demostraron, utilizando un modelo computacional, que una conducción fibrilatoria como la observada durante episodios de FA podía ser provocada por la presencia de una propagación de onda aleatoria en un tejido no homogéneo [23]. De esta manera, se definía la FA como un proceso automantenido, independientemente de un evento promotor, como lo es un foco ectópico, o de la estructura auricular necesaria para mantener una propagación circular. Sin embargo, para la validación de esta hipótesis se tuvo que esperar 20 años, hasta el desarrollo de técnicas de registro que permitiesen obtener la actividad eléctrica simultáneamente en un número suficientemente elevado de electrodos, con el fin de poder defender la teoría de la propagación turbulenta. En 1985, Allesie et al. [24] fueron capaces de registrar la actividad eléctrica de un corazón de perro durante FA provocada por estimulación de alta frecuencia. Estos registros fueron la primera demostración *in vivo* de que la propagación de ondas múltiples podía ser la causa del mantenimiento de la FA. No obstante, este trabajo también concluyó que el número mínimo de frentes de onda diferentes que permitiesen el mantenimiento de la FA era de entre 4 y 6, ya que un número menor de frentes de onda provocaba que estos se uniesen restaurándose el ritmo sinusal. Además, esta teoría presentaba un mecanismo de mantenimiento de la arritmia, pero no arrojaba luces sobre el inicio de la misma.

De esta manera, las diferentes teorías que intentan explicar los mecanismos de inicio y mantenimiento de la fibrilación auricular se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Teoría focal, donde se sugiere que la FA es provocada por la irregularidad presente en las interacciones entre los frentes de onda de alta frecuencia producidos por el generador primario (foco ectópico o circuito reentrante) y las propiedades de refractoriedad variables presentes en el tejido auricular (Figura 3.9). Diversos estudios indican que las venas pulmonares son las áreas que actúan más frecuentemente como generador primario [25], aunque estos también se han encontrado en la vena cava superior, en el ligamento de Marhsall, en la pared posterior izquierda, en la crista terminalis y en el seno coronario [26, 27].
- Hipótesis de ondas múltiples, donde la actividad irregular de la aurícula es consecuencia del mecanismo arritmogénico primario [22], en el que el fraccionamiento de los frentes de onda propagándose a través de la aurícula da como resultado el automantenimiento de esta actividad caótica (Figura 3.9). En esta teoría tiene mucho peso la heterogeneidad del tejido, ya que es la responsable del fraccionamiento y perpetuación de los frentes de onda, de

manera que un tejido con gran variabilidad en su periodo refractario (siendo este bastante corto), así como en el retraso en la conducción, incrementa el número de frentes de onda, favoreciendo la FA sostenida.

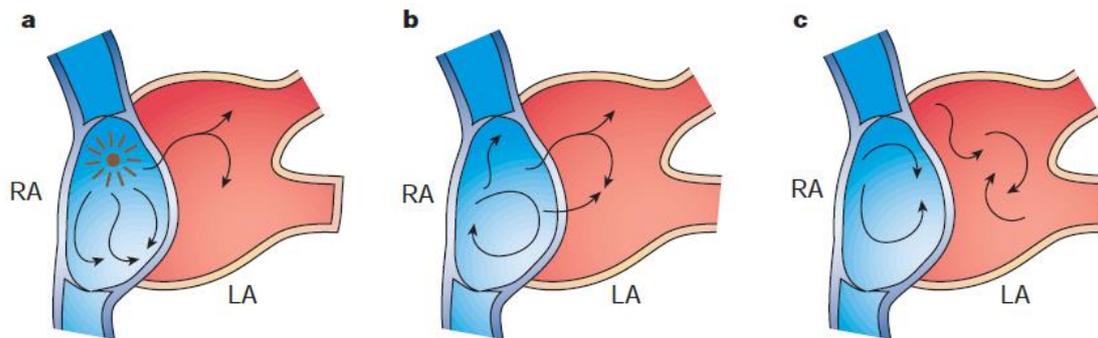


Figura 3.9. Modelos conceptuales de la fibrilación auricular: a) foco ectópico; b) reentrada; c) ondas múltiples.

Recientes observaciones sobre el inicio de la FA desde las venas pulmonares [28] y estudios de mapeo óptico defienden que son los rotores madre (es decir, zonas de la aurícula que funcionan a una frecuencia mayor que el resto, también llamados generadores primarios o focos ectópicos) y la propagación fibrilatoria producida por éstos el mecanismo de perpetuación de la FA [29]. Ello sugiere que el mecanismo que subyace bajo la FA es complejo y puede incluir mecanismos en los que la actividad ectópica, la reentrada circular y el fraccionamiento de los frentes de onda estén presentes, tanto simultáneamente como en diferentes estadios de la FA.

Un conjunto de procesos colectivamente referidos como remodelado auricular añade complejidad a la fisiología de la FA [30]. Este remodelado aglutina el conjunto de alteraciones de diversas propiedades del tejido de la aurícula como consecuencia de la FA que favorecen el inicio y el mantenimiento de esta arritmia. Este remodelado se puede dividir en tres tipos:

- Remodelado eléctrico. Alteración de las propiedades electrofisiológicas que dan como resultado un acortamiento del periodo refractario auricular. Se desarrolla durante los primeros episodios y contribuye a incrementar la estabilidad de la FA.
- Remodelado contráctil. Pérdida de la contractibilidad del músculo miocárdico que persiste después de la restauración a ritmo sinusal.
- Remodelado estructural. Está asociado a la aparición de fibrosis auricular que se produce cuando la FA se mantiene durante largos periodos de tiempo.

Aunque los dos primeros tipos de remodelado son reversibles, el remodelado estructural persiste durante periodos muy grandes de tiempo aun siendo interrumpida la fibrilación [31].

En contraste con otras arritmias para las cuales se han desarrollado terapias efectivas, sigue siendo de gran dificultad la asignación de una terapia que concluya con éxito los episodios de fibrilación, ya que no se conoce con certeza cuál es el mecanismo que provoca la FA en la gran mayoría de pacientes. Debido a este desconocimiento de las causas de la FA, se usan diversas terapias con mayor o menor éxito, destacando entre ellas el tratamiento farmacológico, la cardioversión eléctrica y la ablación de las zonas de la aurícula responsables de la arritmia.

En aquellos pacientes en los que la FA es de tipo persistente y aún no se ha producido un remodelado del tejido auricular, la arritmia suele terminar después de la cardioversión. Se ha observado que la adición de fármacos anti-arrítmicos después de la cardioversión provoca un descenso en los ratios de recurrencia [32].

Para aquellos pacientes en los que la FA es de tipo permanente y el tejido auricular se haya sometido al remodelado, se abandonan las terapias que buscan restaurar el ritmo normal en la aurícula y, se trata, por medios farmacológicos, de mantener controlado el ritmo ventricular. También se suele utilizar un tipo de esquema de ablación, conocido como MAZE [33], en los pacientes en los que el mecanismo de mantenimiento de la FA se supone del tipo de ondas múltiples, normalmente asociados a la FA permanente. En este tipo de procedimiento (Figura 3.10) se realizan líneas de ablación a lo largo de la aurícula entera, con el fin de separar el tejido en áreas de menor tamaño. Con ello se persigue que el área de cada región separada sea insuficiente para el mantenimiento de la arritmia mediante el mecanismo de ondas múltiples, ya que no existe espacio suficiente para albergar el número necesario de frentes de onda que mantenga la propagación fibrilatoria.

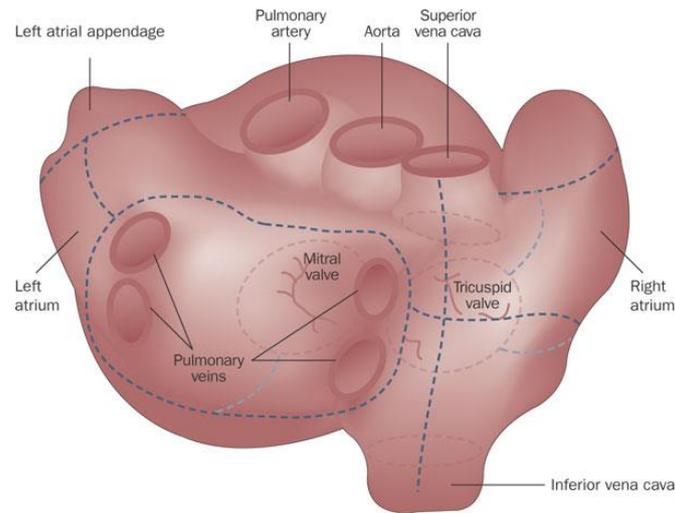


Figura 3.10. Esquema de ablación tipo MAZE.

Aunque la técnica MAZE de ablación se ha visto eficaz en la interrupción de la FA, esta práctica clínica es muy agresiva y limita en gran medida la función normal auricular. Por ello, se ha propuesto la realización de ablaciones en regiones más pequeñas que no inutilicen la aurícula completa.

En los pacientes en los que la FA está provocada por la actividad inusual de una zona de la aurícula, puede ser beneficioso el aislamiento eléctrico del tejido proarrítmico de la aurícula mediante ablación del tejido circundante [34]. Este tipo de mecanismo suele ser más frecuente en la FA de tipo paroxística que en el tipo persistente o permanente. Normalmente el tejido proarrítmico se suele situar en las venas pulmonares, por lo que la ablación suele consistir en un conjunto de líneas de tejido cauterizado que permiten compartimentar el tejido auricular separando aquella parte que provoca la FA del resto del tejido auricular (Figura 3.11).

Con el fin de mejorar el procedimiento de ablación en aquellos pacientes en los que se supone que el mecanismo de inicio/mantenimiento de la FA es de generador primario, diversos autores se han centrado en la búsqueda de las zonas proarrítmicas mediante técnicas de registro de la actividad eléctrica auricular. De esta manera, la localización del área que induce la FA permite el tratamiento personalizado de cada paciente en función de su tipo específico de arritmia, intentando mejorar con ello el ratio de recurrencia minimizando el tejido cauterizado.

Siguiendo este enfoque, se ha planteado la posibilidad de localizar el área de tejido proarrítmico mediante el uso del análisis espectral y cálculo de la frecuencia dominante. Diversos estudios sugieren que en aquellos pacientes con FA paroxística en los que existe un gradiente de frecuencias dominantes a lo largo de las aurículas, la ablación de las áreas de mayor frecuencia dominante puede terminar con la FA [35, 36].

El hecho de que este tipo de terapia tenga éxito en los pacientes con FA paroxística parece ser debido a que el mecanismo de perpetuación de la FA en estos casos sea un generador primario (foco ectópico o rotor madre) que funciona a una frecuencia mayor que el resto de la aurícula, mecanismo normalmente asociado a la FA de tipo paroxístico. Además, también se suele encontrar las áreas de mayor frecuencia dominante en las venas pulmonares [25], lo que hace sospechar que es el generador primario del mecanismo de fibrilación. No obstante, es necesario mencionar que este mismo tipo de terapias no tiene el mismo éxito cuando es aplicada a la FA de tipo permanente. En estos pacientes también se encuentran gradientes de frecuencia, aunque normalmente el área de mayor frecuencia dominante no coincide con las venas pulmonares, y la ablación de estas regiones no suele acabar con la arritmia.

Otros autores defienden la posibilidad de encontrar estas áreas proarrítmicas de la aurícula mediante el uso de electrogramas fraccionados (CFAEs, *ComplexFractionated Atrial Electrograms*). Este concepto hace referencia a aquellas zonas de la aurícula donde el electrograma registrado presenta complejos no uniformes [37]. Estos autores defienden que los CFAEs se forman en las áreas de menor conducción y/o puntos de pivote donde los frentes de onda giran sobre sí mismos. Por lo tanto, esta teoría asume que las áreas donde el electrograma registrado es del tipo fraccionado puede ser el área donde se produce la reentrada continua de los frentes de onda fibrilatorios. De esta manera, identificando anatómicamente las áreas donde se producen las reentradas y aplicando una terapia de ablación sobre las mismas (Figura 3.11), se puede prevenir la aparición de nuevos episodios de FA.

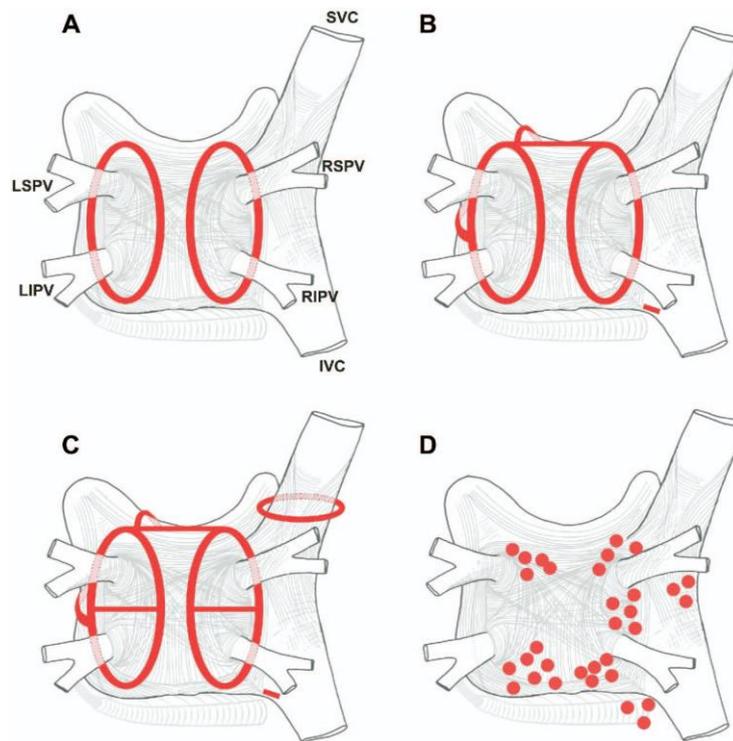


Figura 3.11. Esquema de tipos de ablación para el tratamiento de la FA. A) aislamiento de las venas pulmonares. B) aislamiento de las venas pulmonares con líneas para evitar grandes reentradas. C) similar a B incluyendo aislamiento individual de cada vena pulmonar y vena cava superior. D) puntos más comunes de ablación cuando se encuentran CFAEs.

3.2 Antecedentes técnicos

En este apartado se revisan los principales conceptos sobre modelos matemáticos y geométricos de aurícula, así como el problema directo en la electrocardiografía.

3.2.1 Modelos matemáticos

Hoy en día, la modelización cardíaca constituye una importante herramienta de ayuda a la investigación básica en cardiología, permitiendo acceder a variables que de otro modo serían imposibles de registrar o manipular bajo condiciones experimentales.

Muchos de los modelos electrofisiológicos se basan en la simulación del PA celular. Es posible reproducir las características del PA con modelos sencillos. Sin embargo, un objetivo importante en la modelización de los fenómenos fisiológicos es investigar cómo afectan los cambios en la fisiología celular al tejido y finalmente al órgano en estudio. Para ello es necesario que los modelos contemplen la fisiología celular desde la membrana hasta los canales iónicos que establecen las puertas de intercambio entre los medios intra y extracelular, incluyendo mecanismos dinámicos en el mioplasma.

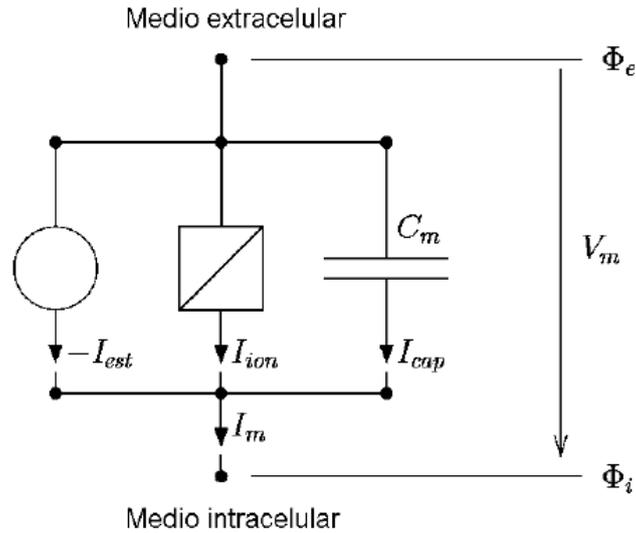


Figura 3.12. Circuito equivalente de la membrana celular.

El primer modelo matemático de PA fue desarrollado por Hodgkin y Huxley en los años 50 [38]. Aquel primer modelo estaba basado en datos experimentales obtenidos mediante la técnica de *voltageclamp*, aplicada a axones gigantes de calamar, y constituye la base de la mayoría de los modelos electrofisiológicos que se ha ido desarrollando desde entonces, a lo largo de toda la segunda mitad del siglo veinte. En general, todos los modelos tipo Hodgkin-Huxley se basan en el circuito equivalente del sistema definido por la membrana y los medios intra y extracelular que se muestra en la Figura 3.12.

El modelo de membrana incluye tres componentes conectadas en paralelo. La corriente total transmembrana I_m puede expresarse con la siguiente ecuación:

$$I_m = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} - I_{est}$$

Ecuación 3.2

Donde V_m representa el potencial de la membrana, definido como la diferencia entre los potenciales intra (Φ_i) y extracelular (Φ_e). C_m es la capacidad de la membrana por unidad de superficie, I_{ion} engloba a todas las corrientes iónicas que atraviesan la membrana celular e I_{est} representa una posible corriente de estimulación aplicada desde el medio extracelular. Para el caso de una célula o un trozo de membrana aislada, las corrientes no pueden fluir en el medio intracelular, por tanto, $I_m = 0$. La formulación en este caso es equivalente al formalismo de Hodgkin-Huxley para células nerviosas y la evolución del potencial de membrana puede escribirse mediante la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{I_{ion} - I_{est}}{C_m}$$

Ecuación 3.3

La complejidad de estos modelos ha ido aumentando a medida que el desarrollo de los ordenadores y de las técnicas electrofisiológicas avanzan, permitiendo simular con mayor precisión las corrientes iónicas involucradas en el desarrollo de los PAs.

La reformulación de los resultados analíticos de Hodgking-Huxley por Fitzhugh [39] dio lugar a la familia de modelos simplificados Fitzhugh-Nagumo de dos variables, ampliamente utilizados en la modelización cardíaca hasta el día de hoy. Posteriormente, experimentos de *voltage clamp* en células miocárdicas y fibras de Purkinje demostraron que los mecanismos iónicos asociados a este tipo de células eran más complejos que los de las neuronas, interviniendo algunas corrientes adicionales. McAllister et al. [40] desarrolló el primer modelo celular para fibras de Purkinje. Posteriormente, aparecieron modelos para describir el PA en fibras ventriculares cardíacas [41]. El modelo Beeler-Reuter fue modificado posteriormente por Luo y Rudy [42] dando como resultado un modelo detallado de miocito ventricular de mamífero. Otros modelos de miocitos ventriculares fueron desarrollados, DiFrancesco y Noble [43] en su modelo tuvieron en cuenta la acción de bombas electrogénicas, intercambiadores iónicos y los cambios en las concentraciones. Estas y otras características fueron también incorporadas posteriormente en el modelo de Luo-Rudy [44].

También han sido publicados algunos modelos para humano, aunque éstos incorporan la dificultad de la validez de sus datos debido a la dificultad en la toma de datos experimentales. Algunos de los modelos de miocitos ventriculares publicados han sido desarrollados por ten Tusscher et al. [45] e Iyer et al. [46].

Si bien el mayor esfuerzo en el desarrollo de modelos ha sido enfocado en las células ventriculares, se han desarrollado también modelos para células auriculares. Las características principales que distinguen el PA auricular del ventricular son la contribución de las corrientes de potasio: transitoria (I_k), ultra-rápida (I_{kur}) y sostenida (I_{sus}), las cuales crean una variedad de morfologías del PA auricular. En 1994 aparece el primer modelo basado en células del NSA en conejo [47] y posteriormente en humano [48].

En 1998 se publicó dos modelos matemáticos de la electrofisiología de células de aurícula, el modelo de Nygren [49] y el modelo de Courtemanche [50]. Ambos modelos están basados en datos experimentales de humano, sin embargo, presentan algunas diferencias, principalmente en la forma del PA. En el modelo de Courtemanche, el PA

exhibe una morfología *spike-and-dome*, mientras el PA del modelo de Nygren presenta una forma triangular (Figura 3.13).

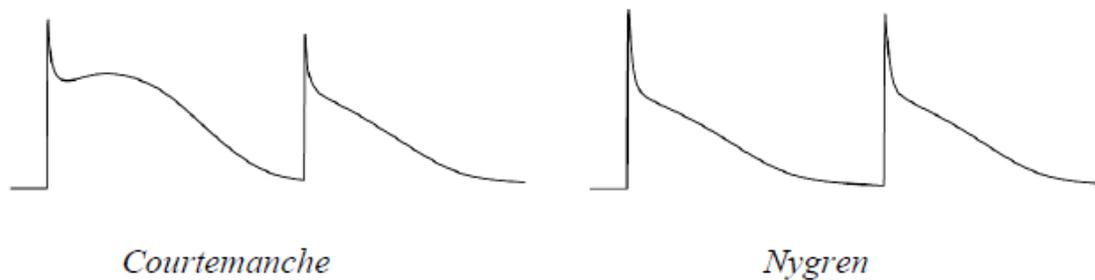


Figura 3.13. Formas del PA auricular. A) Spike-and-dome del modelo de Courtemanche. B) Triangular del modelo de Nygren.

El modelo desarrollado por Nygren utiliza 30 variables para modelizar la dinámica celular, mientras que el modelo desarrollado por Courtemanche, utiliza 21 variables. Ambos modelos incluyen las corrientes de Na^+ , de K^+ y de Ca^{2+} , bombas, intercambiadores, procesos de almacenamiento y liberación de calcio en el retículo sarcoplasmático y almacenadores de calcio.

Estos modelos pueden reproducir una variedad de comportamientos observados del PA, por ejemplo, la dependencia con la frecuencia; una variedad de formas del PA y el remodelado celular durante la FA. La ventaja del modelo de Nygren es la inclusión de la corriente I_{sus} , la cual determina sobre todo la forma del PA durante el pico y la meseta. Con estos modelos, la contribución de varias corrientes a diferentes arritmias auriculares se puede explorar por separado.

3.2.2 Modelo matemático de Courtemanche

El modelo empleado en el presente proyecto es el publicado por Courtemanche, Ramírez y Nattel (modelo CRN98). Este modelo fue generado tomando como base el modelo de Luo y Rudy de 1994, en el que se describe el comportamiento de las células ventriculares de un corazón de cobaya [44, 51]. Partiendo de expresiones similares para las corrientes iónicas y concentraciones intracelulares, éstas se adaptaron a mediciones experimentales directas de corrientes iónicas en aurícula humana. El objetivo principal que se plantearon Courtemanche et al. cuando desarrollaron el modelo CRN98 fue idear un modelo útil del PA en aurícula, a partir del cual poder comprender de forma más completa las observaciones experimentales hechas en células y tejidos de aurícula humana, y realizar predicciones respecto al comportamiento de este tipo de células en condiciones no probadas previamente [50].

En la descripción del modelo, se detallan las razones de la elección de cada uno de los parámetros que intervienen en las distintas formulaciones, la forma de obtenerlos y, en algunos casos, si han tenido que modificarse respecto a los derivados directamente de datos experimentales de corrientes iónicas con el objetivo de mejorar la representación del PA. Una vez desarrollado el modelo, se mide la dependencia del PA con el ritmo cardíaco una vez que éste se encuentra en estado estacionario y los cambios en la forma del PA en presencia de agentes bloqueadores de determinadas corrientes. Además, se compara el resultado del modelo con la variabilidad experimental observada en la morfología y duración del PA [50].

Como se ha comentado anteriormente, la membrana celular se modela mediante un condensador conectado en paralelo a resistencias variables y generadores de voltaje. Matemáticamente las variaciones del potencial transmembrana asociado a cada miocito auricular individual (V) se calculan según la siguiente ecuación diferencial ordinaria:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-(I_{ion} + I_{st})}{C_m}$$

Ecuación 3.4

donde I_{ion} e I_{st} son, respectivamente, la corriente iónica total (suma de todas las corrientes de Na^+ , Ca^{2+} y K^+) y la corriente externa de estimulación que atraviesa la membrana, y C_m es la capacitancia total de la membrana (con un valor de 100 pF en el modelo CRN98). La corriente iónica total viene dada por:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{p,Ca} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{b,Na} + I_{b,Ca}$$

Ecuación 3.5

El esquema representativo general de las corrientes, bombas e intercambiadores iónicos del modelo se muestra en la Figura 3.14.

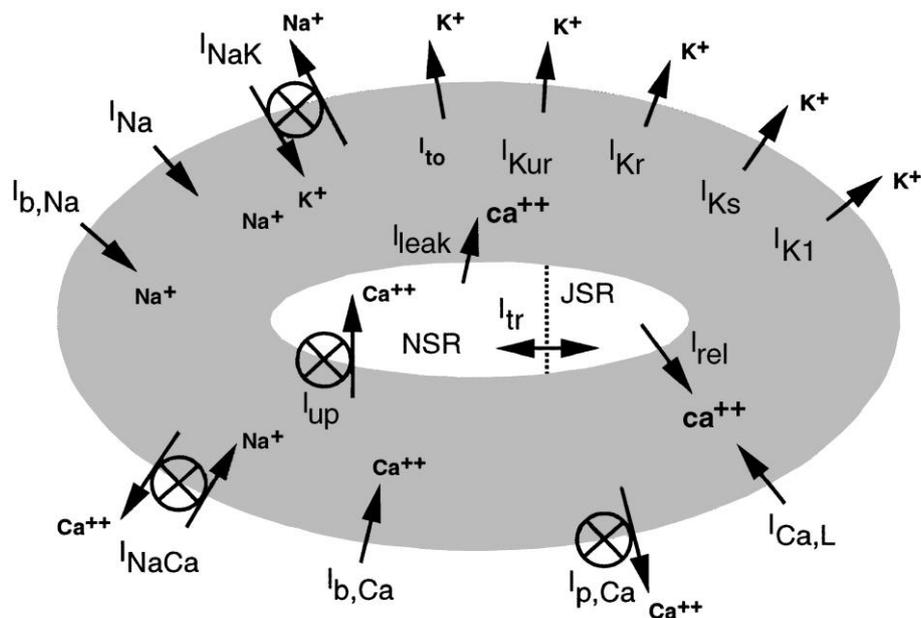


Figura 3.14. Representación esquemática de las corrientes presentes en el modelo celular de aurícula humana. Compartimentos intracelulares diferenciados: mioplasma y retículo sarcoplásmico [11].

En la descripción del modelo, las corrientes se definen mediante funciones dependientes del potencial transmembrana (V), del potencial de equilibrio para el ión en cuestión ($E_i, i = Na^+, Ca^{2+}, K^+$) y del estado de las compuertas de activación e inactivación correspondientes a cada flujo de iones. A su vez, cada una de estas compuertas está determinada por el valor que alcanza en estado estacionario y por una constante de tiempo, ambos dependientes de V .

3.2.3 Modelos geométricos

Los modelos geométricos de aurícula se pueden dividir en varios grupos. Un grupo es el formado por modelos muy detallados de partes específicas de aurícula de mamífero (apéndice de la aurícula derecha, crista terminalis, músculos pectíneos y venas pulmonares) [52-56]. Otro grupo lo forman los modelos 3D de aurícula humana. Este grupo puede, a su vez, ser dividido entre modelos de superficie y volumétricos. Ambos modelos representan modelos tridimensionales de la aurícula, pero los de superficie no pueden reproducir el grosor finito de la pared auricular. Los modelos representan tanto formas generalizadas de aurícula (por ejemplo, un cacahuete formado por dos esferas), como la anatomía de una persona en concreto derivada de técnicas de imagen por resonancia magnética o tomografía computarizada o, muy recientemente, anatomías de aurículas para pacientes específicos. La Tabla 3.1 brinda un resumen de modelos 3D publicados y sus propiedades.

Además de modelos auriculares creados para simulaciones electrofisiológicas, también se ha publicado más modelos auriculares, algunos de los cuales constan de estructuras miocárdicas de conducción rápida, sin realizar ningún tipo de simulación electrofisiológica [56-62].

Los modelos geométricos de aurícula representan, normalmente, la anatomía común de aurícula, con cuatro venas pulmonares y un grosor de pared pulmonar derivado de la literatura, en caso en que no sea posible obtenerlo de la imagen obtenida para realizar el modelo.

Existe una inconsistencia en el modelado del septum auricular, el cual es modelado tanto como completamente conductor como incluyendo una capa aisladora (Tabla 3.1). Por otra parte, el modelado de haces interauriculares es más consistente, debido a que, normalmente, los modelos incluyen como mínimo la conexión entre el haz de Bachmann y el seno coronario.

Referencia	Especie	Comp.	Geom.	Mallado	Heterogeneidades
Lorange et al.	Humano (TC)	4 cámaras	Sup-2D	Voxel	-
Ellis et al.	Genérica	Biauricular	Sup-2D	Icosaédrico	-
Gray et al.	Genérica	2 esferas	Sup-3D	Cúbico	-
Freudenberg et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Vol	Voxel	CT
Harrild et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Vol	Hexaédrico	HB, CT, MP, IAD, FO
Werner et al.	Humano (VHP)	4 cámaras	Vol	Voxel	-
Vigmond et al.	Genérica	2 esferas	Sup-3D	Cables	HB, CT, MP, SC, FO
Zemlin et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Sup-3D	Triangular	CT, MP
Blanc et al.	Genérica	2 esferas	Sup	Voxel	-
Virag et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Sup-3D	Triangular	HB, CT, FO
vanDam et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Sup-3D	Triangular	-
Jacquemet et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Sup-3D	Cúbico	HB, CT, FO
Seemann et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP, AAV, APC
Ridler et al.	Humano (TC)	Biauricular	3D	Cables	SC, FO
Dokos et al.	Genérica	2 esferas	Sup-2D	Triangular	-

Kuijpers et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Sup-3D	Triangular	-
Gong et al.	Humano (media)	Biauricular	Vol	Hexaédrico	HB, CT, MP, SC, FO, IAD
Plank et al.	Humano (VHP)	Aur. Izq.	Vol	Voxel	-
Tobón et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Sup-3D	Triangular	HB, CT, MP, SC, IAD, FO
Wieser et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Sup-3D	Triangular	HB, CT, SC, FO
Reumann et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP
Kharche et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP, AAV, APC, SN
Krueger et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP
Krueger et al.	Humano (IRM)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP, AAV, APC
Abed et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, SC, APC
Krueger et al.	Humano (TC, MRI)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP, IAD, AAV, APC
Lu et al.	Humano (IMR)	4 cámaras	Vol	Esférico	HB, CT, MP, IAD, FO
Aslanidi et al.	Humano (VHP)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP, SN
Cristoforetti et al.	Humano (TC)	Aur. Izq.	Sup	Triangular	-
Ridler et al.	Humano (TC, tamaño de perro)	Biauricular	3D	Cables	CT, SC, FO
Burdumy et al.	Humano (TC)	Biauricular	Vol	Voxel	-
Zhao et al.	Oveja (microscopio)	Biauricular	Vol	Voxel	HB, CT, MP, VP

Tabla 3.1. Comp. compartimentos, Geom. geometría, Sup-2D. modelo de superficie, Sup-3D modelo de superficie 3D, Vol. volumétrico, VHP visible human project, CT crista terminalis, HB haz de Bachmann, MP musculos pectíneos, SC seno coronario, FO fosa oval, IAD isthmus aurícula derecha, AAV anillo auriculoventricular, APC apéndice, SN nodo sinusal, VP venas pulmonares. Tabla extraída del artículo de Dössel.[56]

Fibras y haces

Se ha demostrado que la orientación de las fibras de la aurícula con alta anisotropía u otras perturbaciones influye en el comienzo y mantenimiento de la fibrilación

auricular [56, 63, 64]. Esto ha generado interés en implementar con más o menos detalles estas estructuras en los modelos matemáticos.

La orientación preferida de los miocitos auriculares en la aurícula humana se caracteriza por estar éstos sobrepuestos unos con otros, uniendo y separando capas de fibra y haces. Algunos de los haces tienen una fuerte anisotropía e influyen significativamente la secuencia de despolarización de la aurícula [56, 65-67]. En la aurícula derecha, la crista terminalis es el haz más prominente y recorre desde la vena cava inferior hasta la vena cava superior [13, 56]. De 15 a 20 músculos pectíneos surgen perpendicularmente desde la crista terminalis hacia el anillo muscular de la válvula tricúspide [5, 56]. El músculo pectíneo superior, llamado septum spurium, marca el comienzo de las fibras miocárdicas orientadas circularmente desde la punta del apéndice de la aurícula derecha y es más delgado y más corto que el resto de ellos. Los músculos pectíneos inferiores rodean el orificio del seno coronario. Desde las fibras que rodean la vena cava superior se extiende una capa de fibras epicárdicas sobre la porción más lisa de la aurícula derecha, entre las venas cavas, cruzando la crista terminalis epicárdicamente y uniéndose con las fibras de los músculos pectíneos.

La orientación de las fibras en la aurícula izquierda se compone de dos capas miocárdicas sobrepuestas transmuralmente. El haz septo-auricular descansa en el subendocardio y el haz septo-pulmonar discurre subepicárdicamente [56, 68]. El ostium de los músculos pectíneos y las válvulas auriculo-ventriculares están rodeados por fibras miocárdicas [56, 69]. En el ostium de la vena pulmonar puede haber un cambio abrupto en la dirección de las fibras [56, 70]. Las descripciones más exhaustivas acerca de la orientación de las fibras auriculares puede encontrarse en las referencias [9] y [68].

3.2.4 Modelo geométrico de Krueger et al.

El modelo utilizado en este proyecto es el publicado por Krueger et al. de libre distribución. Se trata de un modelo volumétrico 3D de las aurículas humanas realizado a partir de imagen médica (tomografía computarizada TC e imagen por resonancia magnética IMR). La estructura geométrica está formada por tetraedros a los que se asocia un vector que indica la dirección de las fibras. Presenta varias capas de fibras y estructuras geométricas diferenciadas que permiten personalizar su electrofisiología y conductividad. El modelado de las fibras se ha realizado mediante un método semiautomático de reglas desarrollado por Krueger et al. [71]. Las zonas donde se encuentran heterogeneidades son: el haz de Bachmann, la crista terminalis, los músculos pectíneos, el isthmus de la aurícula derecha, el anillo auriculoventricular y el apéndice [56]. Se puede observar su anatomía en la Figura 3.15.

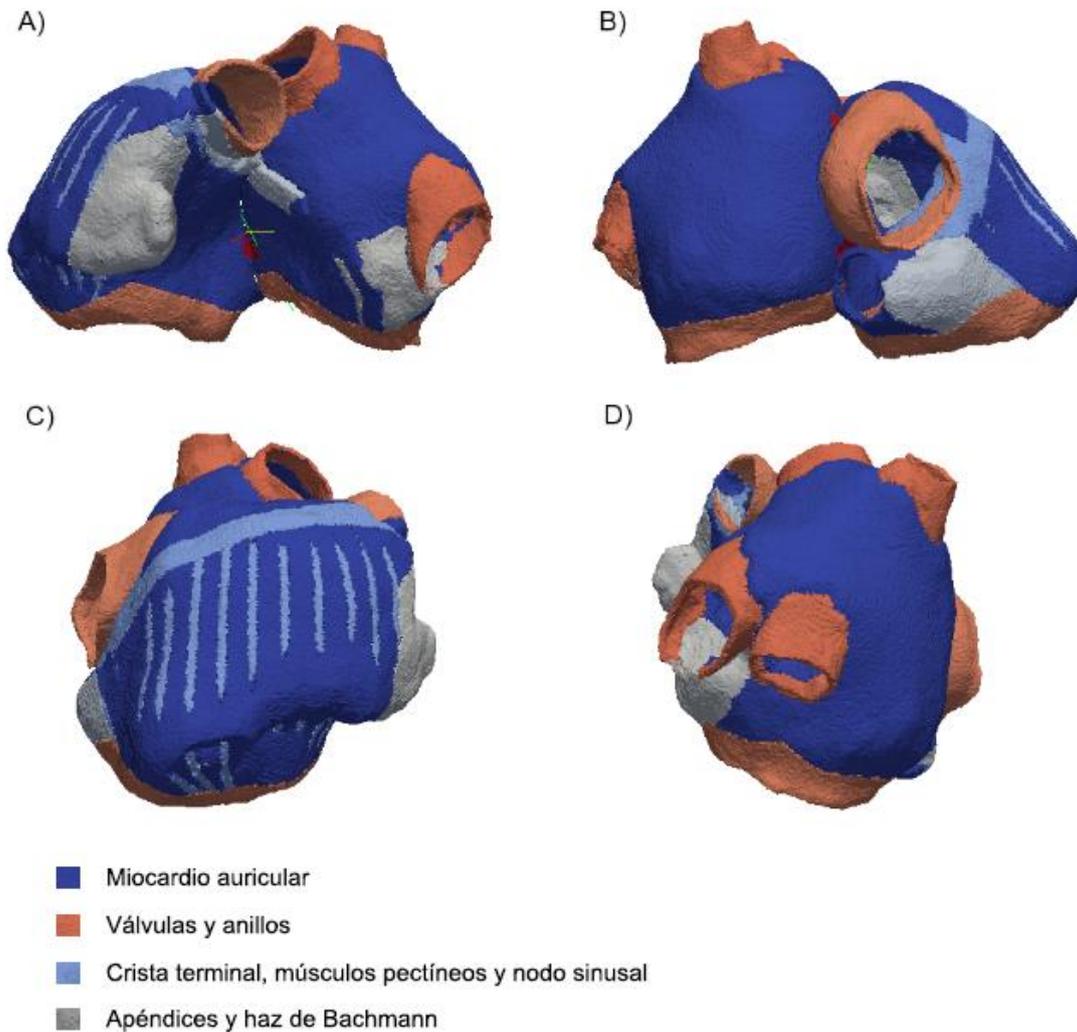


Figura 3.15. Vistas del modelo 3D utilizado, indicando las distintas zonas diferenciadas.

3.2.5 Arquitectura GPU

Las Unidades de Procesamiento Gráfico o GPUs (Graphic Processing Units) son procesadores especialmente diseñados para reducir la carga de trabajo de la Unidad Central de Procesamiento o CPU (Central Processing Unit) en aplicaciones gráficas intensivas.

Las GPUs no están pensadas para sustituir a las CPUs, si no como co-procesadores o aceleradores cuya tarea principal es llevar a cabo aplicaciones en paralelo lo más rápidamente posible. Pese a la aparición de las CPUs “multicore” en los últimos años, las cuales son capaces de conseguir algún nivel de paralelismo multihilo, éstas están optimizadas para ejecutar instrucciones en serie. Sin embargo, las GPUs están optimizadas para llevar a cabo instrucciones masivas en paralelo.

Debido a esta potencia, durante los últimos años ha surgido un tremendo interés en utilizar estos aceleradores (GPUs) para algo más que los videojuegos, como ahora puede ser la simulación por ordenador, reduciendo de esta forma el tiempo necesario y la carga del procesador durante la simulación [76].

3.2.6 CUDA

CUDA son las siglas de Compute Unified Device Architecture (Arquitectura Unificada de Dispositivos de Cómputo) que hace referencia tanto a un compilador como a un conjunto de herramientas de desarrollo creadas por nVidia que permiten a los programadores usar una variación del lenguaje de programación C para codificar algoritmos en GPU de nVidia.

Por medio de wrappers se puede usar Python, Fortran y Java en vez de C/C++ y en el futuro también se añadirá FORTRAN, OpenGL y Direct3D.

Funciona en todas las GPU nVidia de la serie G8X en adelante, incluyendo GeForce, Quadro, ION y la línea Tesla.

CUDA intenta explotar las ventajas de las GPU frente a las CPU de propósito general utilizando el paralelismo que ofrecen sus múltiples núcleos, que permiten el lanzamiento de un altísimo número de hilos simultáneos. Por ello, si una aplicación está diseñada utilizando numerosos hilos que realizan tareas independientes (que es lo que hacen las GPU al procesar gráficos, su tarea natural), una GPU podrá ofrecer un gran rendimiento en campos que podrían ir desde la biología computacional a la criptografía, por ejemplo.

El primer SDK se publicó en febrero de 2007 en un principio para Windows, Linux, y más adelante en su versión 2.0 para Mac OS. Actualmente se ofrece para Windows XP/Vista/7, para Linux 32/64 bits y para Mac OS.

A continuación se describen las ventajas y limitaciones del uso de CUDA [76, 77]:

Ventajas

- CUDA presenta ciertas ventajas sobre otros tipos de computación sobre GPU utilizando APIs gráficas.
- Lecturas dispersas: se puede consultar cualquier posición de memoria.
- Memoria compartida: CUDA pone a disposición del programador un área de memoria de 16KB (o 48KB en la serie Fermi) que se compartirá entre threads. Dado su tamaño y rapidez puede ser utilizada como caché.
- Lecturas más rápidas de y hacia la GPU.

- Soporte para enteros y operadores a nivel de bit.
- El coste económico

Limitaciones

- No se puede utilizar recursividad, punteros a funciones, variables estáticas dentro de funciones o funciones con número de parámetros variable
- No está soportado el renderizado de texturas
- En precisión simple no soporta números desnormalizados o NaNs
- Puede existir un cuello de botella entre la CPU y la GPU por los anchos de banda de los buses y sus latencias.
- Los threads, por razones de eficiencia, deben lanzarse en grupos de al menos 32, con miles de hilos en total.

4. MÉTODOS

4.1 Simulación de la actividad auricular con GPUs

4.1.1 Modelo matemático celular de Courtemanche et al.

El modelo matemático de Courtemanche para la evolución temporal de una sola célula puede escribirse en términos del potencial transmembrana dependiente de las variables que definen las concentraciones iónicas (X) y el comportamiento de los canales o bombas iónicas (W) de la siguiente manera:

$$\frac{dV}{dt} = I(t, V, X, W),$$

Ecuación 4.1

$$\frac{dx_j}{dt} = g_j(V, X, W), \quad j = 1, \dots, 5,$$

Ecuación 4.2

$$\frac{dw_i}{dt} = a_i(V)w_i + b_i(V), \quad i = 1, \dots, 15,$$

Ecuación 4.3

con V_0 , X_0 , W_0 como condiciones iniciales. Para una sola célula, la ecuación que gobierna la evolución del potencial transmembrana puede escribirse como:

$$\frac{dV}{dt} = I(t, V, X, W) = \frac{I_{stim} - I_{ion}}{C_m},$$

Ecuación 4.4

donde C_m es la capacidad de la membrana, I_{stim} es la corriente del estímulo aplicado e I_{ion} es la corriente iónica, que viene definida por:

$$I_{ion} = \sum_{i=1}^{12} IC_i(t, V, X, W).$$

Ecuación 4.5

IC_i es la corriente total transmembrana transportada por el ion i . Varias de estas corrientes están controladas por las variables $[w_1, w_2, w_3, w_4 \dots w_{15}] = W$. Estas variables controlan la apertura y cerrado del canal iónico i a través de la ecuación diferencial ordinaria asociada (Ecuación 4.3). El modelo consta de 21 variables (el potencial transmembrana, 15 variables y 5 concentraciones iónicas) y 21 ecuaciones diferenciales.

Si se considera un sistema con múltiples células (NumCels, numeradas desde 0 hasta NumCels-1), la Ecuación 4.1 es modificada para incluir el efecto de las células vecinas:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{I_{stim} - I_{ion}}{C_m} + \nabla \cdot (D \nabla V),$$

Ecuación 4.6

donde D describe la difusión del potencial a través del medio. Tras discretizar las derivadas espaciales, la Ecuación 4.1 para la k -ésima célula viene descrita por:

$$\frac{dV_k}{dt} = \frac{I_{stim,k} - I_{ion,k}}{C_{m,k}} - D \sum_j \frac{V_k - V_j}{d_{i,k}^2},$$

Ecuación 4.7

donde $d_{i,k}$ es la distancia entre las células vecinas i y k y la suma se realiza sobre las células que rodean a la célula k -ésima. Sea $y_k = [V_k; X_k; W_k]$ el vector de datos para la célula k -ésima y V el vector con los potenciales transmembrana de todas las células. Se puede escribir entonces la función del sistema de ecuaciones f_k para la célula k -ésima como:

$$f_k(t, Y) = f_k(t, V, X_k, W_k) = \begin{cases} \frac{I_{stim,k} - I_{ion,k}}{C_{m,k}} - D \sum_j \frac{V_k - V_j}{d_{i,k}^2}, \\ a_i(V_k)w_{i,k} + b_i(V_k), & i = 1, \dots, 15. \\ g_j(V_k, X_k, W_k), & j = 1, \dots, 15. \end{cases}$$

Ecuación 4.8

Agrupando los datos de todas las células $Y = [y_0; y_1; \dots; y_{NumCels-1}]$ y las funciones $F = [f_0; f_1; \dots; f_{NumCels-1}]$, el sistema puede escribirse como un problema de valor inicial,

$$\frac{dY}{dt} = F(t, Y).$$

Ecuación 4.9

En algunos casos, la evaluación del sistema descrito anteriormente debe ser llevada a cabo célula a célula. Cuando esto ocurra, se cambiará a la notación $f_k, k = 0, 1, \dots, NumCels - 1$. Se debe notar que la evaluación de $F(t, Y)$ es la misma operación que la evaluación de $f_k(t, Y), k = 0, 1, \dots, NumCels - 1$.

4.1.2 Estructura del modelo geométrico de Krueger et al.

El modelo anatómico de aurícula de Krueger consiste en un mallado 3D de 284.578 vértices y 1.353.783 tetraedros. Cada vértice o nodo está unido con uno o varios vértices vecinos, 4 como mínimo y 15 como máximo, y es de esta manera como se conforman los tetraedros que dan forma a la estructura (Figura 4.1).

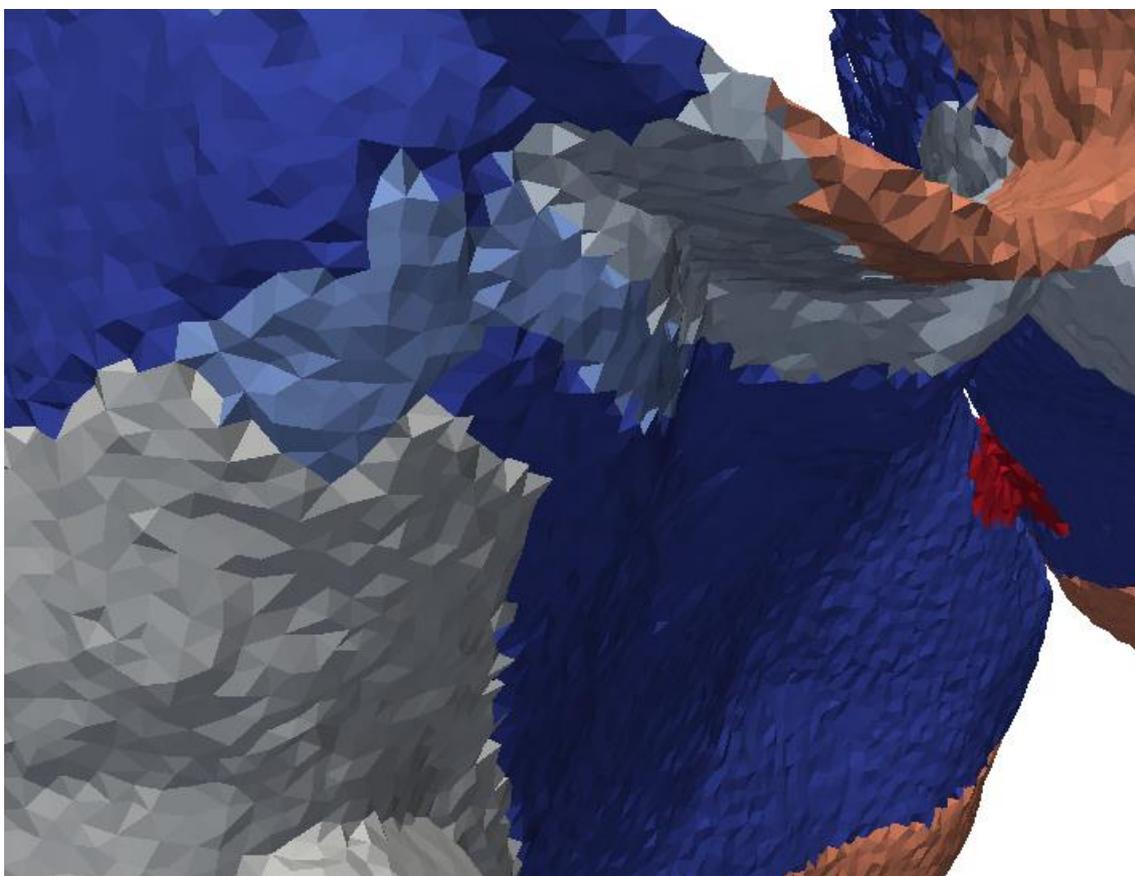


Figura 4.1 Ampliación del modelo en la que se aprecia la estructura formada por tetraedros.

La distancia media entre nodos es de $2.0012 \mu\text{m}$, con una desviación estándar de $0.3909 \mu\text{m}$.

El modelo tiene diferenciadas varias regiones auriculares, lo que facilita la simulación de diferentes propiedades según el tejido del que se trate, tal y como veremos en los siguientes apartados. A continuación se dispone cuatro vistas: una anterior (Figura

4.2), una posterior (Figura 4.3), una lateral derecha (Figura 4.4) y una lateral izquierda (Figura 4.5); en las que se puede apreciar todos los detalles disponibles en el modelo.

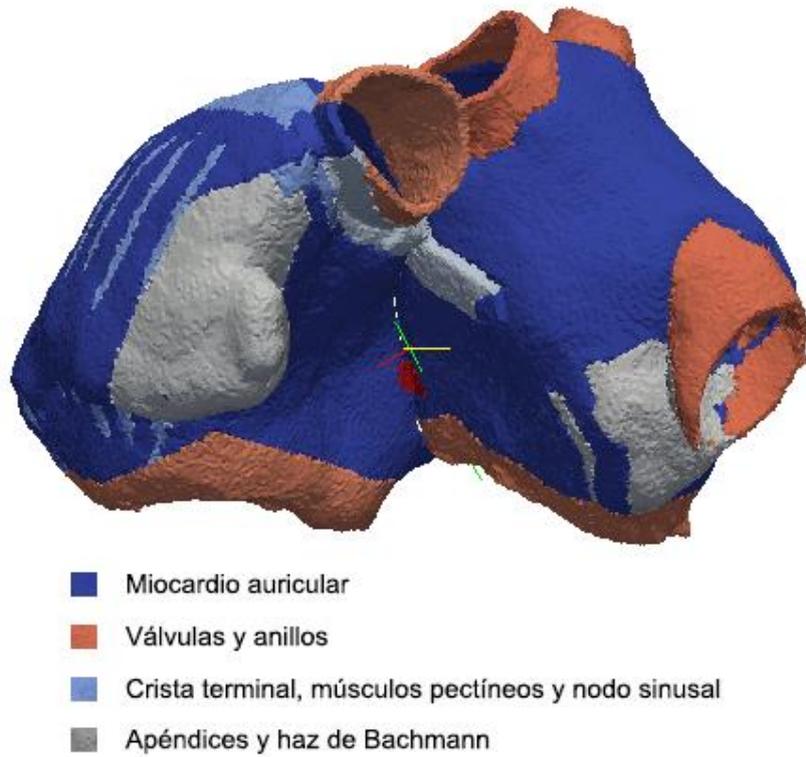


Figura 4.2. Vista anterior del modelo.

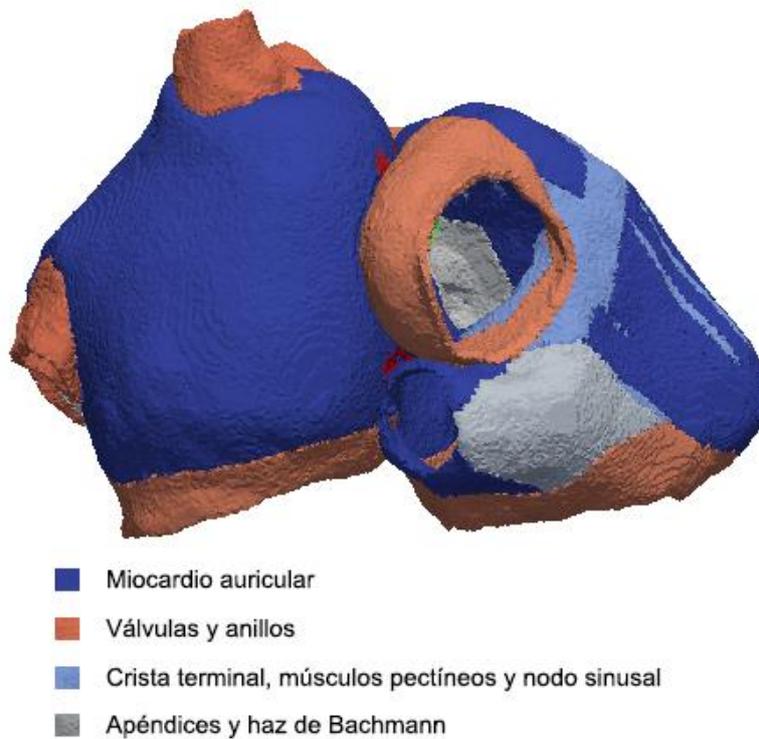
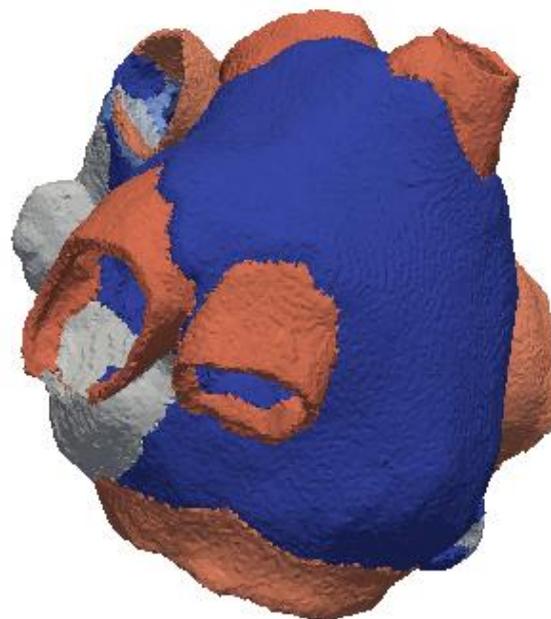


Figura 4.3. Vista posterior del modelo.



- Miocardio auricular
- Válvulas y anillos
- Crista terminal, músculos pectíneos y nodo sinusal
- Apéndices y haz de Bachmann

Figura 4.4. Vista lateral derecha del modelo.



- Miocardio auricular
- Válvulas y anillos
- Crista terminal, músculos pectíneos y nodo sinusal
- Apéndices y haz de Bachmann

Figura 4.5. Vista lateral izquierda del modelo.

4.1.3 GPU nVidia TESLA C2075

La GPU utilizada en el laboratorio es la nVidia TESLA C2075 (Figura 4.6), cuyas principales especificaciones se pueden leer a continuación:

nVidia TESLA C2075	
Núcleos NVIDIA CUDA	448
Memoria de la GPU	6GB GDDR5
Ancho de banda de memoria (ECC desactivada)	144 GB/s
Pico de rendimiento de operaciones en coma flotante de doble precisión (tarjeta)	515 Gflops
Pico de rendimiento de operaciones en coma flotante de precisión simple (tarjeta)	1030 Gflops

Tabla 4.1. Especificaciones nVidia TESLA C2075 [75]



Figura 4.6. nVidia TESLA C2075

4.1.4 Métodos de resolución

El método de Euler es el método más sencillo de resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias de paso fijo a partir de un valor inicial mediante integración numérica. Tras seleccionar un paso h , y dada la solución inicial Y^0 en el instante $t = t_0$, se obtiene una solución aproximada en el instante $t = t_0 + h \cdot \text{NumSteps}$ siguiendo el algoritmo que se describe a continuación.

Algoritmo 1. Algoritmo para el método de Euler

```

for  $j = 1 \rightarrow \text{NumSteps}$  do
   $Y^{j+1} = Y^j + h \cdot F(t_j, Y^j)$ 
end for

```

El problema de los métodos de resolución de paso fijo es que el error depende del paso directamente, es decir, cuanto más pequeño es el paso, menor el error. Por tanto, si se desea una precisión alta, se debe usar un paso muy bajo, con el consecuente coste computacional. La clave para obtener una buena precisión sin usar pasos muy pequeños es estimar correctamente el error cometido después de calcular cada paso de la solución con el propósito de variar el tamaño de paso en la siguiente iteración.

Existen varias formas de calcular este error. El solver empleado utiliza el método de RungeKutta [73, 74]. Para ello se implementan dos métodos de diferente precisión, donde el método de menor orden tiene una precisión de orden P (al aplicarlo sobre Y^{old} con un paso h da la solución aproximada Y^{low}); y el método de mayor orden, el cual tiene una precisión de orden $P+1$ (al aplicarlo sobre Y^{old} con un paso h da la solución aproximada Y^{high}).

El procedimiento simplificado consiste en lo siguiente: sea ϵ el máximo error que se está dispuesto a cometer. Si se calcula un paso con ambos métodos, la diferencia obtenida entre ambos ($\|Y^{high} - Y^{low}\|$) puede usarse para estimar el error cometido por el método de menor orden. Si el error cometido no es aceptable ($\|Y^{high} - Y^{low}\| > \epsilon$), se rechaza el paso h utilizado y se escoge otro.

Para una constante c el error cumple $\|Y^{high} - Y^{low}\| > c \cdot h^{p+1}$ de forma que el nuevo paso \hat{h} satisfaga:

$$\left(\frac{\hat{h}}{h}\right)^{p+1} \|Y^{high} - Y^{low}\| \approx frac \cdot \epsilon$$

Ecuación 4.10

donde $frac$ es un número menor que 1, normalmente 0.9. Entonces, el nuevo paso \hat{h} se calcula como:

$$\hat{h} = h \left(\frac{frac \cdot \epsilon}{\|Y^{high} - Y^{low}\|} \right)^{\frac{1}{p+1}}.$$

Ecuación 4.11

Si el error es aceptable ($\|Y^{high} - Y^{low}\| \leq \epsilon$), mediante la Ecuación 4.11 se calcula un nuevo paso temporal (probablemente más largo que el anterior).

Generalmente, si la precisión requerida no es muy alta, los métodos de orden bajo son más eficientes que los de orden alto. Por otro lado, las simulaciones cardíacas

requieren precisiones de un 1% o 5%. Es por ello que el método implementado en el programa de simulación disponible en el grupo es de orden bajo.

Este método adaptativo explícito consiste en un par RungeKutta de orden bajo, que es un método de orden 2-1 formado por el método del trapecio y el método directo de Euler.

El algoritmo básico de paso adaptativo se muestra en Algoritmo 2.

Algoritmo 2. Algoritmo de paso adaptativo genérico de RungeKutta

```

Introducir  $t_{simul}, t_{end}, h, Y^{old}$ 
while  $t_{simul} \leq t_{end}$  do
  Calcular  $Y^{high}$  e  $Y^{low}$  del estado  $Y^{old}$  utilizando el paso temporal  $h$ 
  Estimar el máximo error  $maxerr = \|Y^{high} - Y^{low}\|$ 
  if  $maxerr < \epsilon$  then
     $t_{simul} = t_{simul} + h$ 
    Calcular nuevo h usando Ecuación 4.11
    intercambiar ( $Y^{high}, Y^{old}$ )
  else
    Calcular nuevo h usando Ecuación 4.11
  end if
end while

```

4.1.5 Implementación de métodos de resolución adaptativos

Para la resolución de una ecuación diferencial ordinaria mediante ordenador es necesaria una subrutina que calcule la función F mencionada anteriormente, la cual debe evaluar la función f_k en todas las células.

Se introduce un paralelismo para conseguir la máxima eficiencia de las arquitecturas de alto rendimiento que se utilizan. Cualquier método de resolución para problemas de valor inicial dispone de un bucle que avanza en el tiempo. Las iteraciones dependientes del tiempo no pueden ser paralelizadas, pues cada iteración depende de la anterior. Sin embargo, se puede conseguir el paralelismo deseado evaluando la función F para más de un nodo al mismo tiempo. Para ello, bastaría con implementar un algoritmo similar al Algoritmo 3.

Algoritmo 3. Algoritmo para evaluar la función F con paralelismo

```

for  $j = 1 \rightarrow NumSteps$  do
  for  $k = 0 \rightarrow NumCels - 1$  do
     $y_k^{j+1} = y_k^j + h \cdot f_k(t_j, y_k^j)$ 
  end for
end for

```

Como se puede observar, el bucle de la k puede ser paralelizado, pues la función f_k se puede evaluar para múltiples células a la vez.

Para la implementación de métodos de resolución de paso adaptativo en una CPU basados en RungeKutta se necesita dividir el proceso de resolución en varias etapas. En este caso, existen dos *etapas*. La primera de ellas, llamada **kernel_error**, se encarga de calcular el máximo error entre las dos aproximaciones del método. La segunda, **kernel_reduction**, utiliza los datos calculados por **kernel_error** para obtener un error global y decidir si el paso escogido es adecuado o no.

4.1.6 Modo de uso de la plataforma de simulación

Como se ha mencionado anteriormente, el programa de simulación ya está implementado en el grupo, con lo que basta con proporcionarle los archivos necesarios para su correcta ejecución para obtener la simulación deseada.

Estos archivos son ficheros de texto, y cada uno proporciona unos datos necesarios para la correcta simulación. A continuación se puede observar una lista con una breve descripción de su contenido y/o utilidad:

- “NombreModelo_vec”: archivo con los vecinos de cada nodo, en una estructura donde las filas van de 1 al Numero de Nodos, se introducen los vecinos correspondientes a cada nodo. Para ello consideramos vecino a los nodos que se encuentran en los mismos triángulos que el nodo actual.
- “NombreModelo_cond”: archivo con las conductividades que unen al nodo actual con el vecino. El archivo tiene una estructura similar al anterior, para calcular la conductividad se tiene en cuenta la distancia así como la dirección del vector que une ambos nodos.

Como se ha explicado anteriormente, la ecuación que se utiliza para el cálculo del potencial en la célula k -ésima es la siguiente:

$$\frac{dV_k}{dt} = \frac{I_{stim,k} - I_{ion,k}}{C_{m,k}} - D \sum_j \frac{V_k - V_j}{d_{i,k}^2},$$

Ecuación 4.12

Si nos centramos en la segunda parte de la ecuación (difusión) vemos que V_k y V_j , son dependientes del tiempo, mientras que D y $d_{i,k}$ son constantes durante toda la simulación. Por lo tanto, el archivo de conductividades contiene el cálculo de las constantes del segundo término de la ecuación dependientes de la distancia, los coeficientes de difusión -transversal y longitudinal- y el ángulo que forma el vector que une las células vecinas con la dirección de las fibras:

$$\text{Conductividad} = \frac{1}{d^2} \left(\frac{D_{trans}}{\sin \alpha^2} + \frac{D_{long}}{\cos \alpha^2} \right)$$

Ecuación 4.13

- “NombreModelo_init”: archivo con las condiciones iniciales para las 21 variables del modelo de Courtemanche.
- “NombreModelo_S1”: archivo con los nodos donde se quiere aplicar el estímulo 1.
- “NombreModelo_S2”: archivo con los nodos donde se quiere aplicar el estímulo 2, en el caso en que sea necesario un segundo estímulo. (Por ejemplo, al aplicar el protocolo S1S2 utilizado para medir el periodo refractario)
- “NombreModelo_tipo1” y “NombreModelo_tipo2”: estos dos archivos permiten diferenciar células en el caso en el que se quiera que dos zonas se comporten de forma distinta.

Todos estos archivos se crean mediante funciones programadas en MATLAB. Tras finalizar la simulación, se cargan los datos obtenidos en el programa ParaVIEW para su visualización (Ver el Anexo para información detallada sobre este proceso).

4.2 Experimentos desarrollados

4.2.1 Ritmo sinusal en modelo isotrópico

Se ha realizado una simulación de un ritmo sinusal en el modelo isotrópico, es decir, no se ha tenido en cuenta la anisotropía de las fibras, asignando a todo el tejido una conductividad igual a $2.4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ para cualquier dirección de propagación.

Para la estimulación del tejido se ha aplicado un tren de 5 impulsos a una frecuencia de 1 Hz y amplitud 10 nA en la región del nodo SN.

4.2.2 Ritmo sinusal en modelo anisotrópico

La siguiente simulación realizada es también un ritmo sinusal, pero esta vez se ha llevado a cabo sobre el modelo anisotrópico. En la Tabla 2 se puede observar las características de las diferentes regiones auriculares diferenciadas en este modelo durante la simulación, las cuales se basan en el trabajo de Krueger et al. [71].

Región auricular	Conductividad transversal	Ratio transversal-longitudinal
Miocardio auricular	$0.075 \mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.75
Apéndices	$0.075 \mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.75
Anillos de las válvulas	$0.075 \mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.63

Istmo aurícula derecha	0.075 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	1
Haz de Bachmann	0.181 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.88
Crista terminalis	0.075 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	6.56
Músculos pectíneos	0.03 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	23.25
Nodo sinusal	0.275 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	1

Tabla 2. Conductividades de las diferentes regiones auriculares para la simulación de un ritmo sinusal. (Krueger et al. [71])

Para estimular el tejido, se ha aplicado un tren de 5 impulsos a una frecuencia de 1 Hz y amplitud 10 nA en la región del nodo SN.

4.2.3 Fibrilación auricular en modelo anisotrópico

La última simulación realizada es una fibrilación auricular llevada a cabo en el modelo anisotrópico. En la Tabla 3 se puede observar las características de las diferentes regiones auriculares diferenciadas en este modelo durante la simulación, las cuales se basan en el trabajo de Krueger et al. [71] y modificadas de acuerdo al trabajo de Atienza et al. [72].

Región auricular	Conductividad transversal	Ratio transversal-longitudinal
Miocardio auricular	0.0375 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.75
Apéndices	0.0375 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.75
Anillos de las válvulas	0.0375 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.63
Isthmus aurícula derecha	0.0375 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	1
Haz de Bachmann	0.0905 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	3.88
Crista terminalis	0.0375 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	6.56
Músculos pectíneos	0.015 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	23.25
Nodo sinusal	0.1375 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$	1

Tabla 3. Conductividades de las diferentes regiones auriculares para la simulación de una fibrilación auricular.

Para conseguir la fibrilación se ha aumentado la corriente de calcio de tipo L multiplicándola por dos ($I_{CaL} = 2 \cdot I_{CaL}$), y la corriente rectificadora de potasio multiplicándola por tres ($I_{K1} = 3.3 \cdot I_{K1}$).

Para estimular el tejido, se ha aplicado un tren de 2 impulsos a una frecuencia de 20 Hz y amplitud 10 nA en la región del nodo SN, tras lo cual se ha dejado de estimular.

4.3 Medidas obtenidas

4.3.1 Principales características del PA

Para la medida de las principales características del potencial de acción, se ha desarrollado en Matlab funciones para medir la duración del potencial de acción al

haber alcanzado el 50% ($APD50$) y el 90% ($APD90$) de la repolarización, así como el potencial mínimo V_{min} y el máximo $V_{m\acute{a}x}$ del potencial de acción.

La entrada a estas funciones es el potencial de acción obtenido tras la simulación de cada modelo.

4.3.2 *Periodo refractario*

Para la evaluación del periodo refractario de las células del miocardio auricular se ha aplicado el protocolo de simulación S1S2. Este protocolo consiste en establecer un estímulo prematuro S2 después de haber aplicado un tren de impulsos S1, tal y como se muestra en la Figura 4.7.



Figura 4.7. Protocolo S1S2.

Para ello se ha aprovechado el programa de simulación sobre CUDA disponible en el grupo que ya contaba con la implementación de este protocolo. El modo de operación llevado a cabo es el siguiente: se aplican 3 estímulos con el mismo periodo (mayor que el periodo refractario) y tras estos 3 estímulos (S1) se aplica otro con un periodo menor (S2) y que se va disminuyendo hasta que las células dejan de responder ante él.

El periodo refractario es el S2 mínimo ante el que las células todavía responden.

5. RESULTADOS

5.1 Ritmo sinusal en modelo isotrópico

5.1.1 Descripción detallada de la propagación en la aurícula

La primera prueba realizada con el modelo una vez adaptado a la plataforma de simulación CUDA® disponible en el laboratorio consiste en la simulación de un ritmo sinusal en el modelo isotrópico. La propagación se muestra en la Figura 5.1 y en la Figura 5.2.

La excitación se inicia en el nodo SN a los 6 ms y se expande por la aurícula derecha de forma isotrópica. El frente de onda alcanza el haz de Bachmann a los 8 ms y lo cruza completamente a los 40 ms. El apéndice de la aurícula derecha se alcanza a los 17 ms y la primera activación en la aurícula izquierda se produce a los 31 ms. A los 43 ms alcanza la región septal. El apéndice de la aurícula derecha completa su activación a los 49 ms. El apéndice de la aurícula izquierda comienza su activación a los 57 ms y la completa a los 83 ms. La cresta terminalis se cubrió a los 90 ms.

El tiempo total de activación de la aurícula derecha es de 99 ms y la última región en activarse fue el istmo inferior derecho.

La última activación se presenta a los 108 ms en la pared lateral posterior de la aurícula izquierda.

Durante la propagación se puede ver que los músculos pectíneos son alcanzados a los 18 ms y que la activación se completa a los 77 ms.

El tiempo total de activación de las dos aurículas es de 102 ms.

La propagación en este modelo se produce de forma isotrópica, esto es, el frente de onda producido por las células estimuladas en el SN se expande por las aurículas, desde el punto de estímulo inicial, en todas las direcciones y a la misma velocidad. Este comportamiento se debe a que este modelo no incluye información sobre las diferentes velocidades de propagación según la dirección o la naturaleza de las fibras.

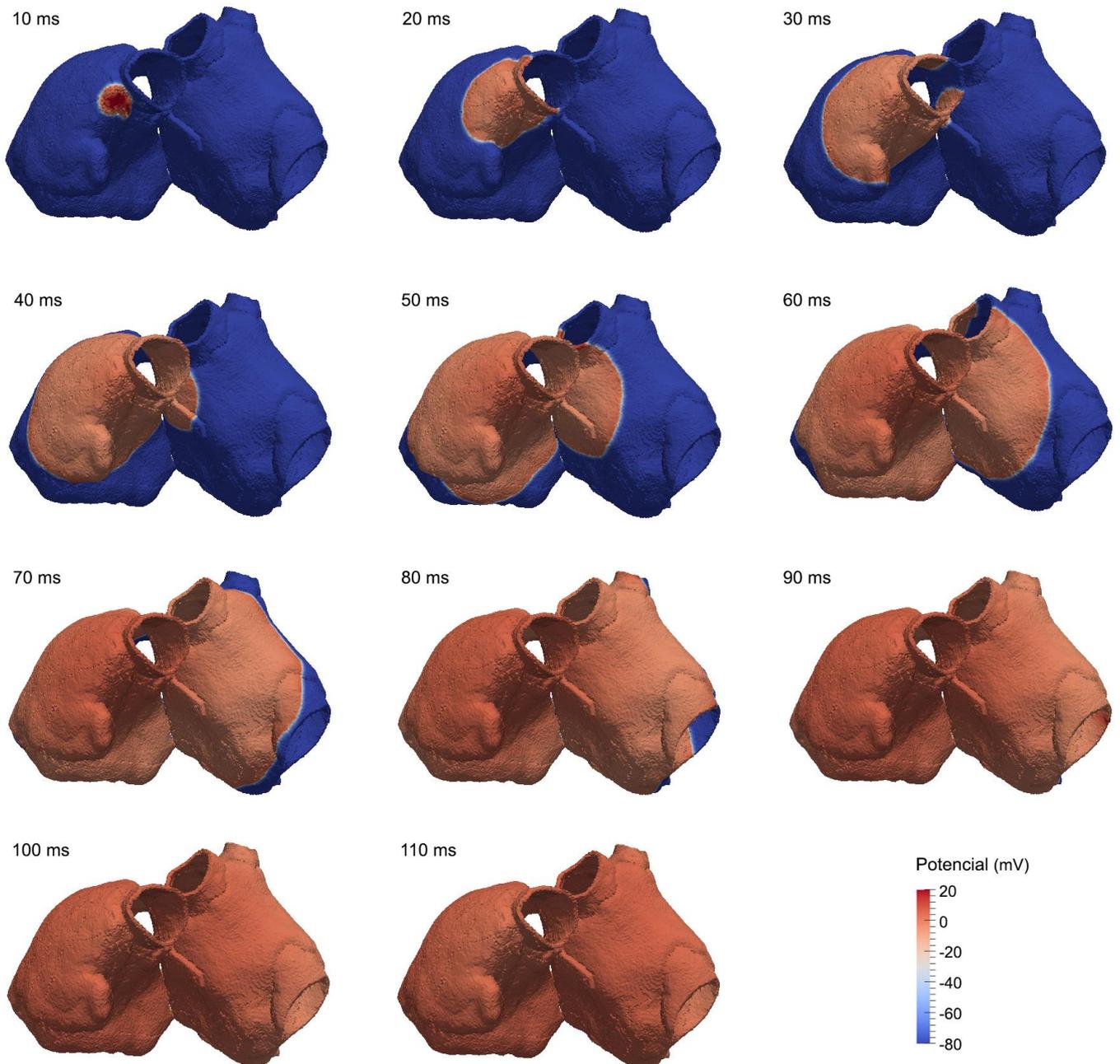


Figura 5.1. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico isotrópico. Vista anterior.

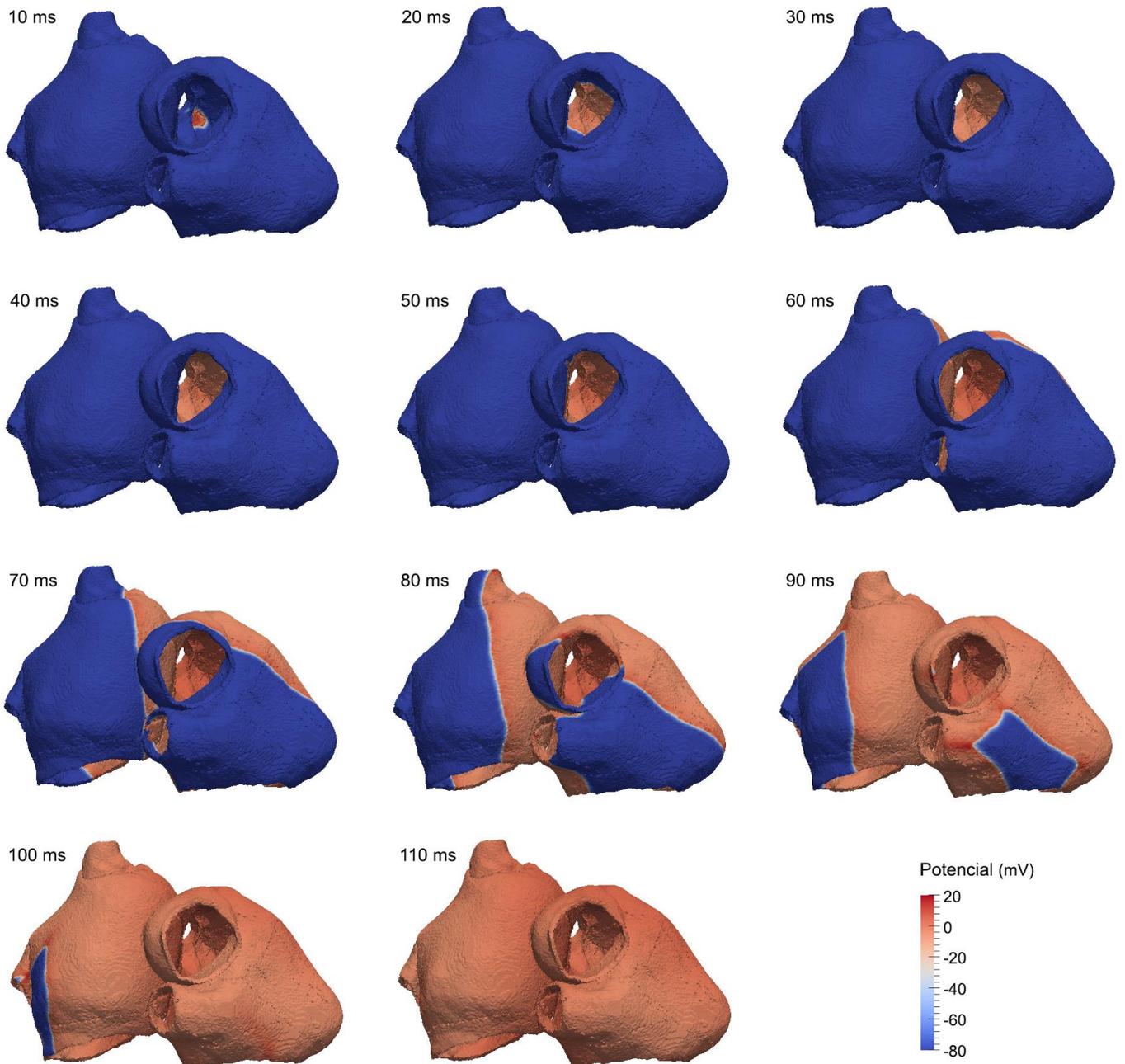


Figura 5.2. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico isotrópico. Vista posterior.

5.1.2 Representación del potencial de acción

Se ha obtenido el potencial de acción durante la simulación de un ritmo sinusal efectuada en el modelo isotrópico en varias regiones auriculares y se ha medido su APD90, APD50 $V_{\text{máx}}$ y V_{min} . Se ha escogido un nodo aleatorio de cada una de estas zonas, que son: el nodo SA, la aurícula izquierda, la aurícula derecha, la crista

terminalis y el haz de Bachmann. En la Tabla 4 se puede observar estos parámetros referidos al tercer latido perteneciente a un nodo escogido aleatoriamente del nodo SA.

	APD50 (ms)	APD90 (ms)	Vmin (mV)	Vmax (mV)
Nodo SA	192.5635	267.5401	-81.8400	2.6430
Aurícula Izquierda	198.2856	274.4309	-81.8400	0.2347
Aurícula Derecha	197.4834	273.2415	-81.8400	1.1500
Crista terminalis	184.8894	267.2827	-81.8400	13.6900
Haz de Bachmann	199.2756	275.0024	-81.8400	0.4185

Tabla 4. Parámetros de los potenciales de acción medidos en diferentes regiones de la aurícula con el modelo isotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal.

Estos parámetros se aproximan mucho a los que se obtienen en el artículo de Courtemanche, en los que la duración aproximada del APD es de 300 ms [50].

A continuación se puede observar la representación gráfica de los 5 primeros potenciales de acción en la aurícula izquierda (Figura 5.3) y una ampliación del tercero en el que se observa con más detalle sus características (Figura 5.4).

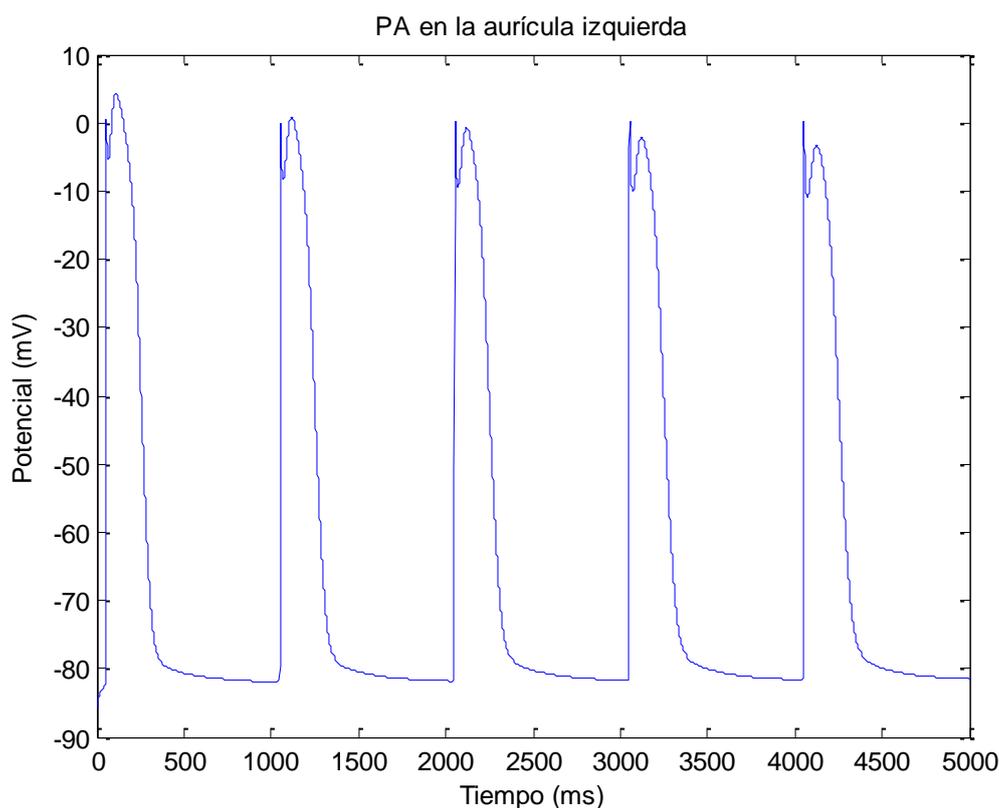


Figura 5.3. Representación gráfica de los 5 primeros potenciales de acción en la aurícula izquierda utilizando el modelo isotrópico durante la simulación de ritmo sinusal.

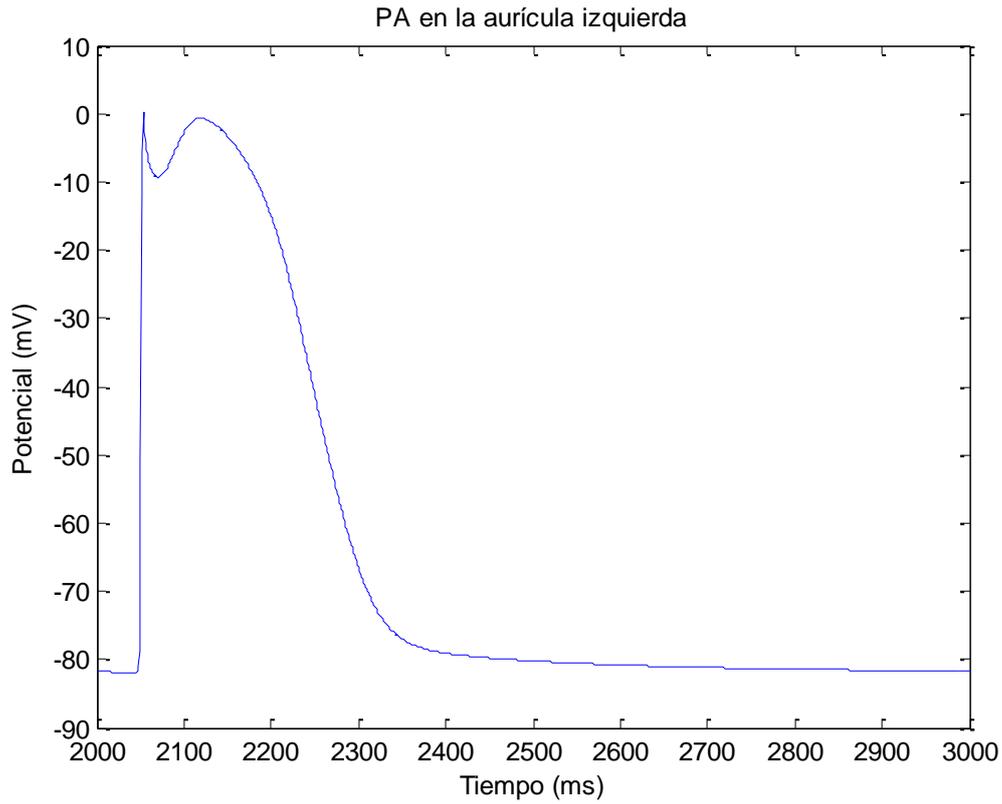


Figura 5.4. Ampliación del tercer potencial de acción medido en la aurícula izquierda utilizando el modelo isotrópico durante ritmo sinusal.

5.1.3 *Periodo refractario*

El periodo refractario de las células del nodo sinusal, medido en el modelo isotrópico mediante el protocolo S1S2 explicado anteriormente en el subapartado 4.3.2 incluido en Métodos, es de 321 ms (Figura 5.5).

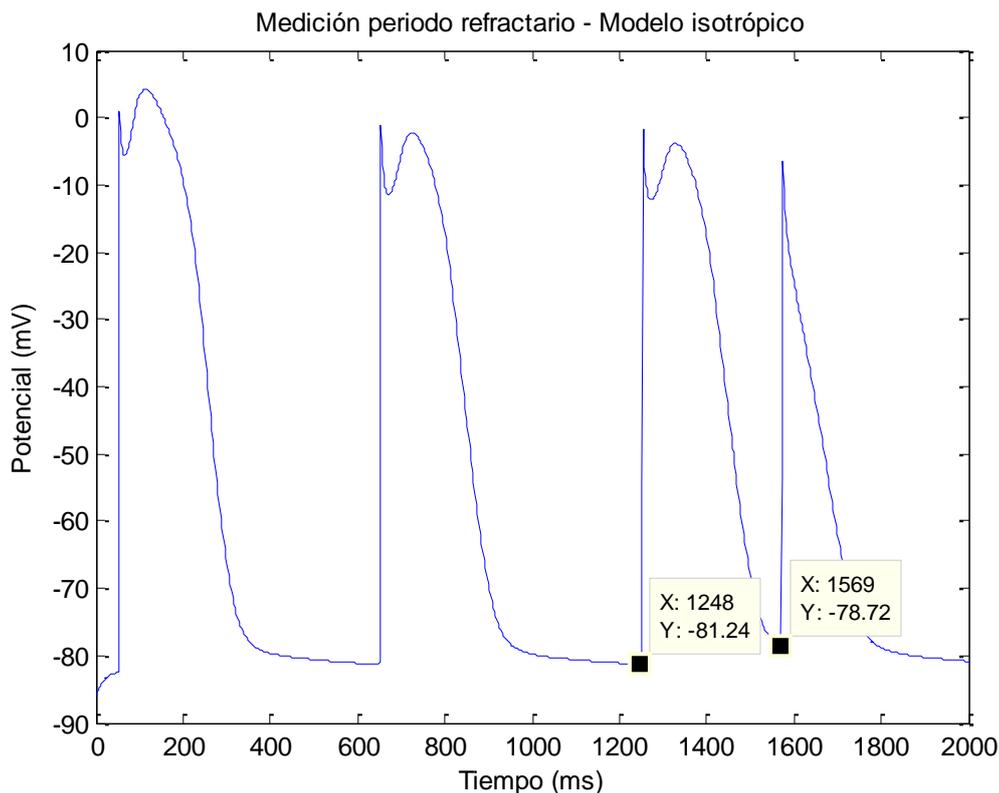


Figura 5.5. Representación gráfica de la medición del periodo refractario mediante el método S1S2 en el modelo isotrópico durante la simulación de ritmo sinusal.

5.2 Ritmo sinusal en modelo anisotrópico

5.2.1 Descripción detallada de la propagación en la aurícula

La siguiente prueba realizada es también una simulación de ritmo sinusal. Esta vez se lleva a cabo con el modelo una vez se ha incorporado toda la información sobre las fibras, es decir, el tipo de fibra y las diferentes conductividades según la dirección de propagación. La propagación se muestra en la Figura 5.6 y en la Figura 5.7.

La excitación se inicia en el nodo SN a los 7 ms y se expande por la aurícula derecha bifurcándose. Un frente se dirige hacia la cresta terminalis avanzando más rápidamente, ya que la cresta terminal tiene mayor conductividad y de allí sigue el camino preferente del haz intercaval en dirección a la región atrioventricular (25 ms).

Otro frente de onda sigue la dirección hacia la aurícula izquierda alcanzando el haz de Bachmann a los 10 ms y lo cruza completamente a los 41 ms. A los 40 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.

Hacia la parte inferior el frente se propaga más rápidamente siguiendo el camino de la cresta terminal, que se cubre totalmente a los 76 ms.

El apéndice derecho se activa completamente a los 57 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 septo.

El apéndice izquierdo se activa completamente en 77 ms. La última activación de la aurícula izquierda se presenta en su pared lateral posterior a los 96 ms.

El tiempo total de activación de la aurícula derecha fue de 94 ms y la última región que se activó fue el istmo inferior derecho, que es una región de más baja conductividad.

La última activación se presenta a los 108 ms finalizando en la parte postero-inferior de la aurícula izquierda.

Durante la propagación se puede ver que los músculos pectíneos son alcanzados a los 17 ms y que la despolarización se completa a los 71 ms.

El tiempo total de activación de las dos aurículas es de 101 ms.

Se puede observar que existen notables diferencias con el modelo isotrópico, siendo la más llamativa la reducción del tiempo que tarda en cubrirse la cresta terminal. También se reduce el tiempo necesario para la completa polarización del Haz de Bachmann, del apéndice de la aurícula izquierda, de la aurícula derecha y de los músculos pectíneos.

Otras regiones auriculares han sufrido, sin embargo, una ralentización en la completa repolarización. Es el caso del apéndice de la aurícula derecha. El tiempo de activación total de las dos aurículas es muy similar, siendo para el modelo isotrópico de 102 ms y para el anisotrópico de 101 ms, pero existe una limitación en esta comparación. Dicha limitación radica en el hecho de que se ha cambiado las conductividades del tejido, por lo que no es una comparación de igual a igual. Con todo, se ha ajustado el tiempo de despolarización de las aurículas lo máximo posible a 100 ms, para de esta forma poder comprobar las regiones más lentas y más rápidas en dichos modelos, siendo el resultado el comentado anteriormente. Se ha hecho este ajuste debido a que el tiempo de despolarización de las aurículas, que es el tiempo que pasa desde que se despolariza la primera célula hasta que lo hace la última, coincide con la onda P en el electrocardiograma, la cual tiene una duración aproximada de 100 ms.

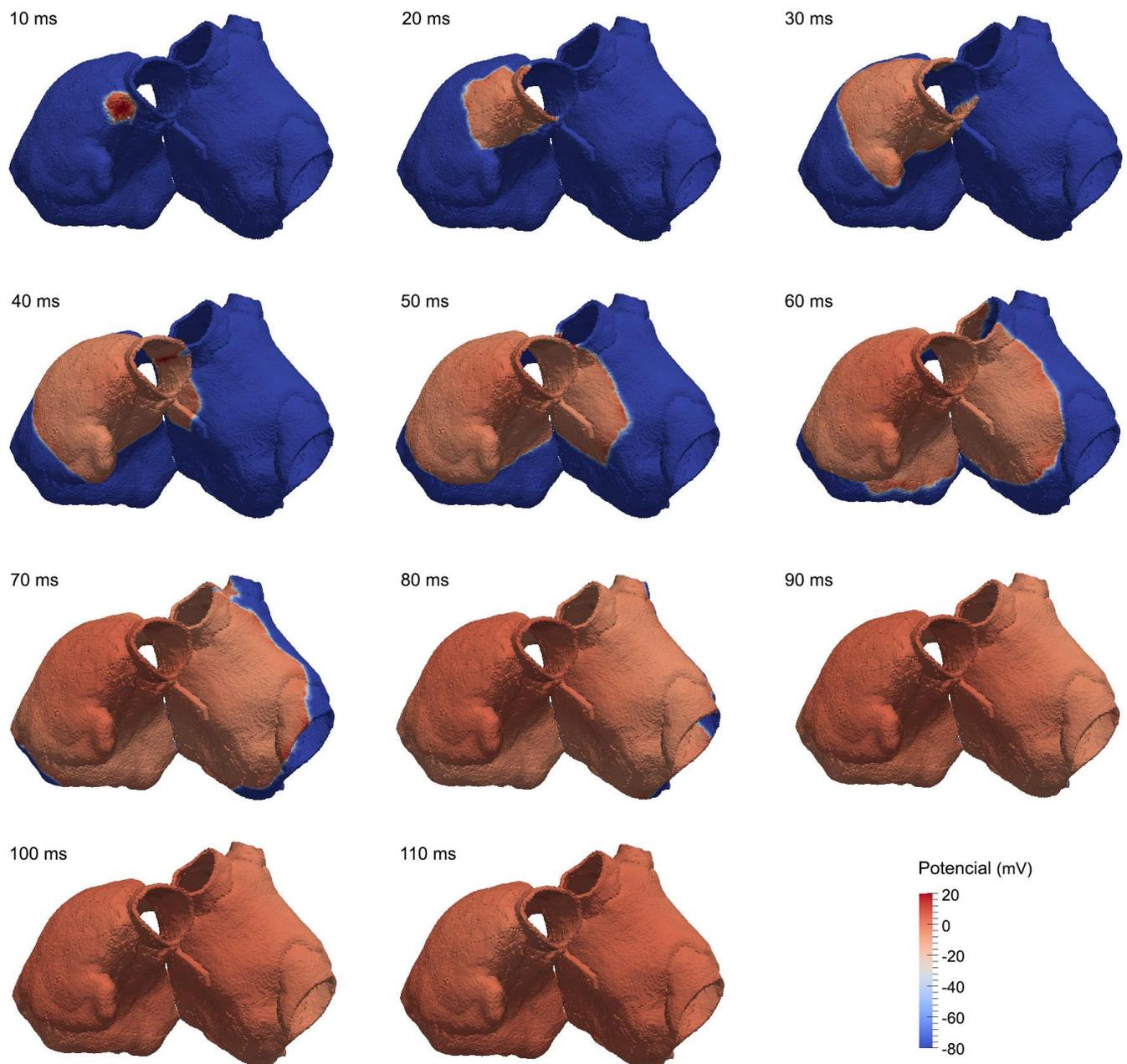


Figura 5.6. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico anisotrópico. Vista anterior.

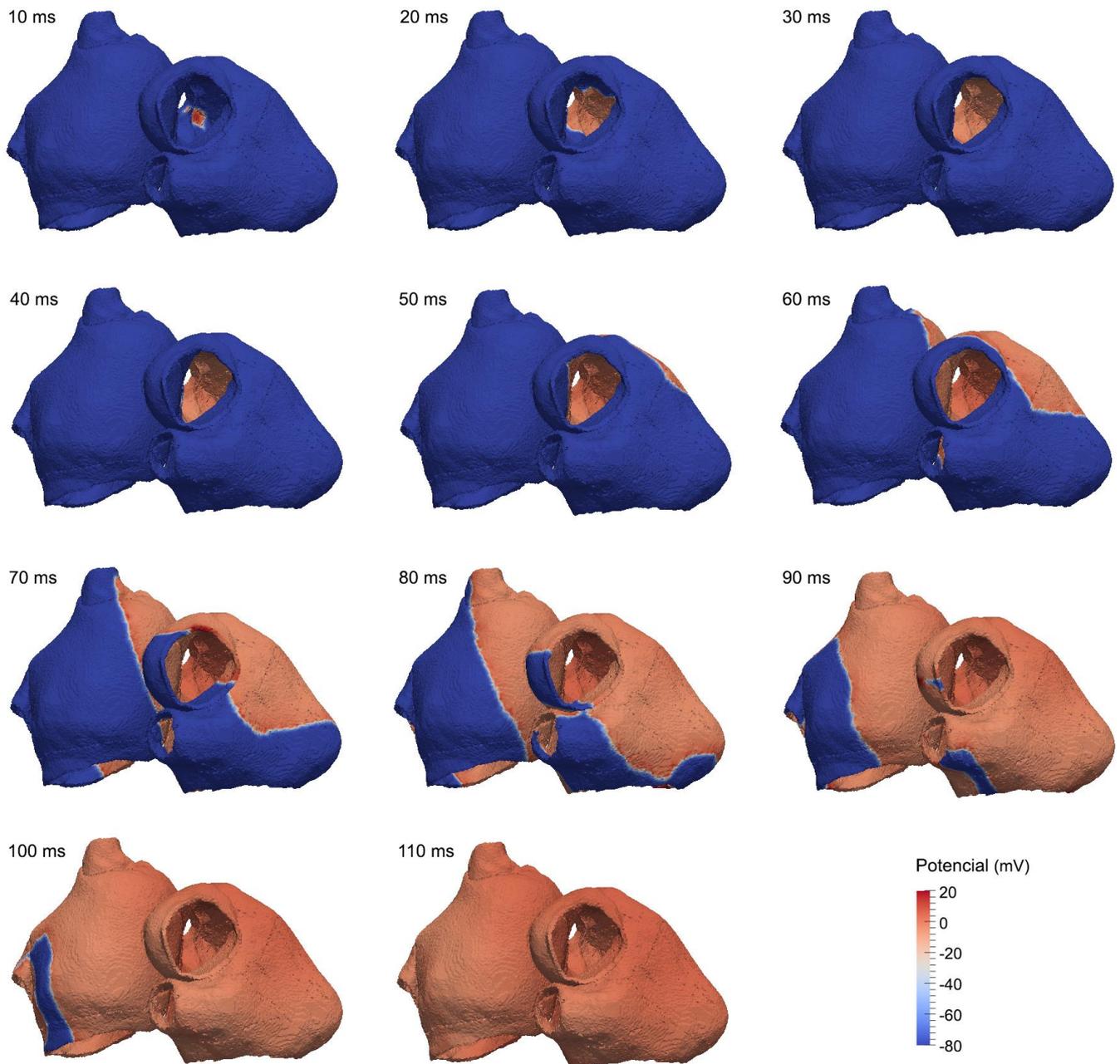


Figura 5.7. Secuencia de activación del ritmo sinusal en el modelo fisiológico anisotrópico. Vista posterior.

5.2.2 Representación del potencial de acción

Se ha obtenido asimismo el potencial de acción durante la simulación de un ritmo sinusal efectuada en el modelo anisotrópico en varias regiones auriculares y se ha medido su APD90, APD50 $V_{\text{máx}}$ y $V_{\text{mín}}$. Se ha escogido un nodo aleatorio de cada una de estas zonas, que son: el nodo SA, la aurícula izquierda, la aurícula derecha, la crista

terminalis y el haz de Bachmann. En la Tabla 5 se puede observar estos parámetros referidos al tercer latido perteneciente a un nodo escogido aleatoriamente del nodo SA.

	APD50 (ms)	APD90 (ms)	Vmin (mV)	Vmax (mV)
Nodo SA	197.7703	273.3706	-81.8300	1.0840
Aurícula Izquierda	197.3116	273.7527	-81.8300	1.7070
Aurícula Derecha	197.8807	273.3053	-81.8300	-0.7199
Crista terminalis	180.3213	265.0457	-81.8300	19.5100
Haz de Bachmann	196.7839	275.5888	-81.8300	3.3050

Tabla 5. Parámetros de los potenciales de acción medidos en diferentes regiones de la aurícula con el modelo anisotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal.

Son resultados muy semejantes a las obtenidas tanto por Courtemanche en su artículo [50] como a las obtenidas en la anterior simulación en el modelo isotrópico.

A continuación se puede observar la representación gráfica de los 5 primeros potenciales de acción en la aurícula izquierda (Figura 5.8) y una ampliación del tercero en el que se observa con más detalles sus características (Figura 5.9).

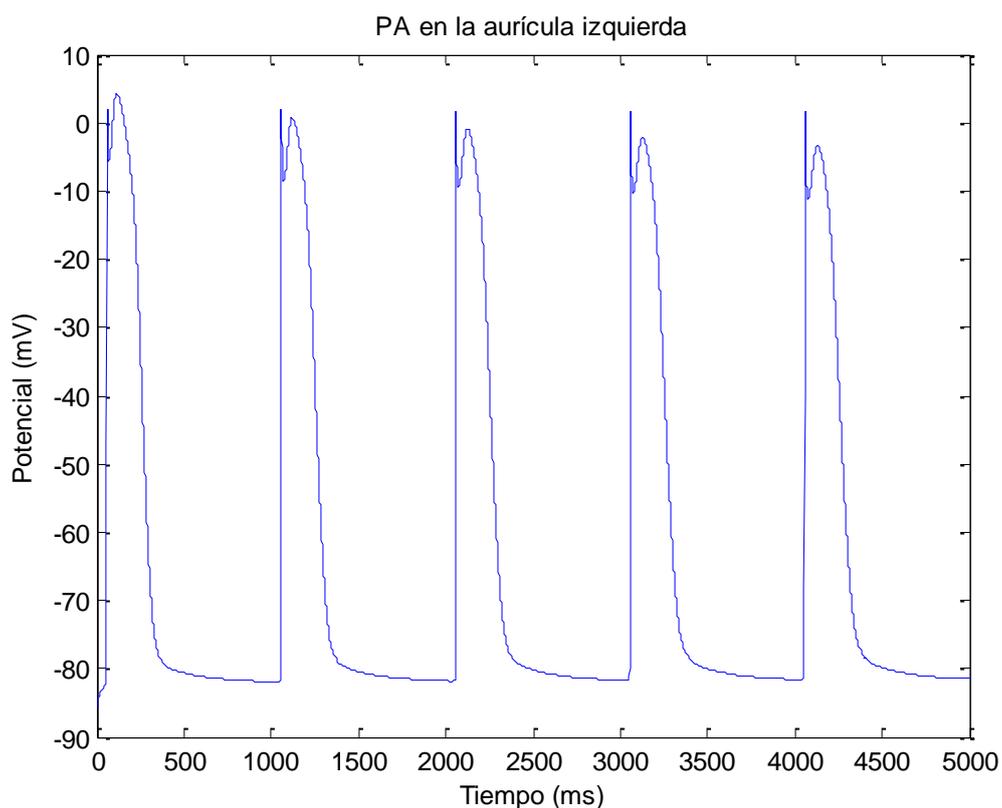


Figura 5.8. Representación gráfica de los 5 primeros potenciales de acción en la aurícula izquierda utilizando el modelo anisotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal.

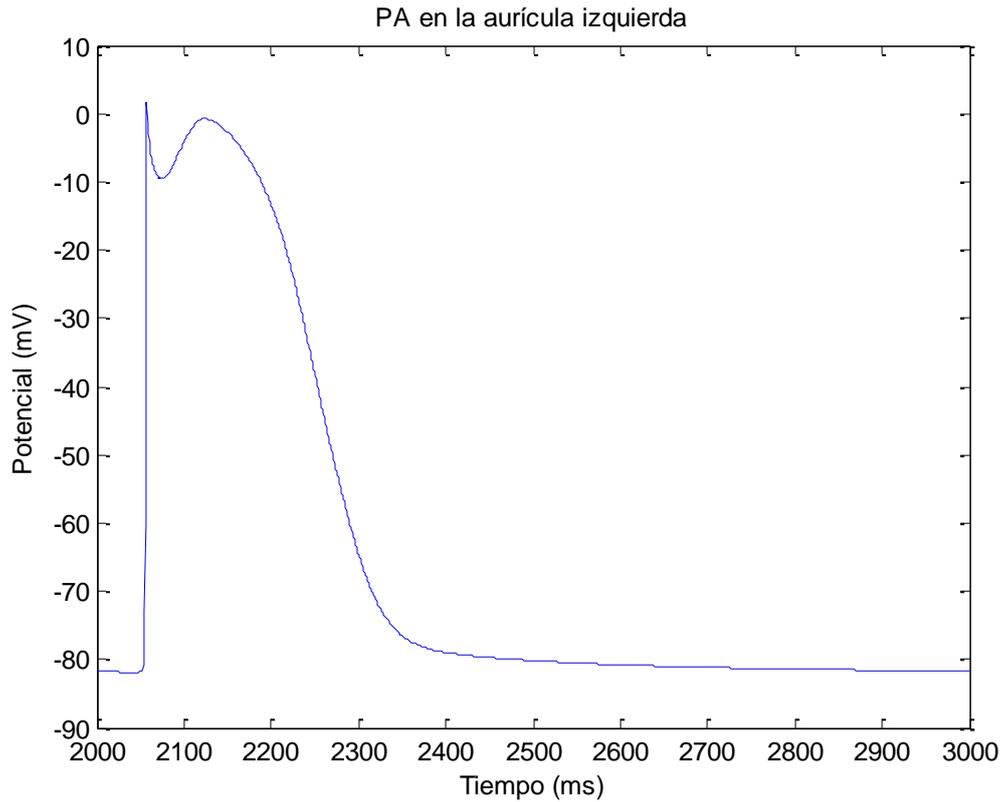


Figura 5.9. Ampliación del tercer potencial de acción medido en la aurícula izquierda utilizando el modelo anisotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal.

5.2.3 *Periodo refractario*

El periodo refractario de las células del nodo sinusal, medido en el modelo anisotrópico mediante el protocolo S1S2 explicado anteriormente en el subapartado 4.3.2 incluido en Métodos, es de 331 ms (Figura 5.10).

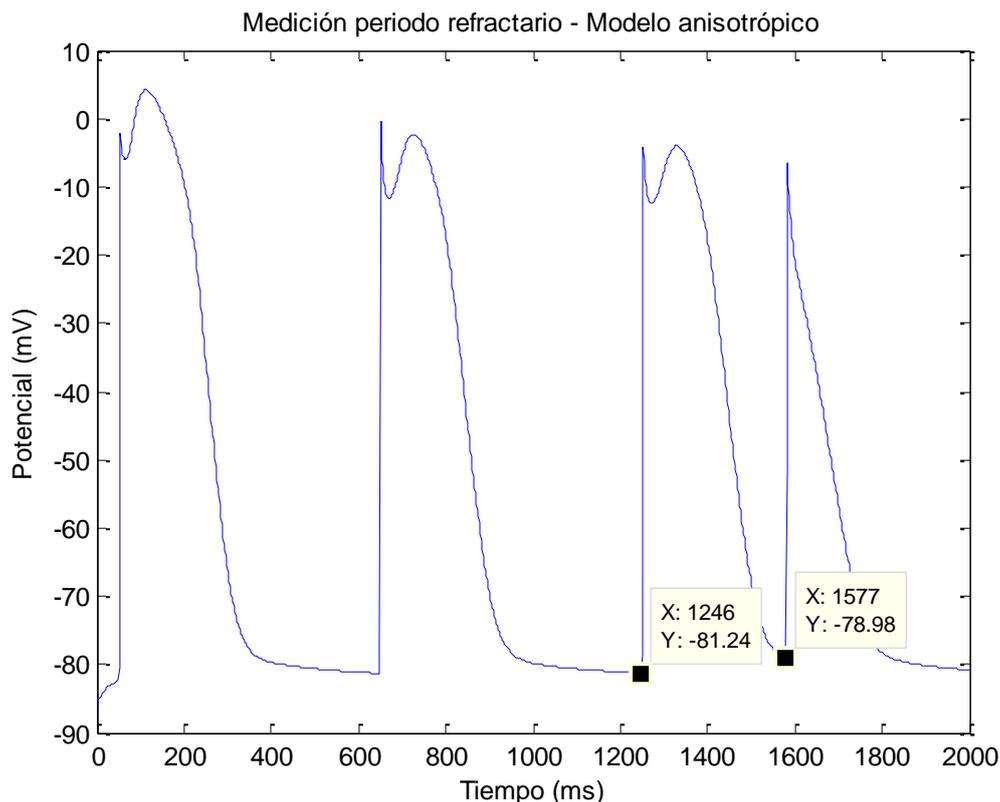


Figura 5.10. Representación gráfica de la medición del periodo refractario mediante el método S1S2 en el modelo anisotrópico durante la simulación de un ritmo sinusal.

5.3 Fibrilación en modelo anisotrópico

5.3.1 Descripción detallada de la propagación en la aurícula

La última prueba realizada corresponde a la simulación de una fibrilación auricular sobre el modelo anisotrópico. La propagación se muestra en la Figura 5.11 y en la Figura 5.12. Para la realización de las figuras se ha tomado como referencia el instante $t = 2455$ ms, puesto que es el momento en el que se alcanzan las condiciones de fibrilación deseadas.

En este caso, el estímulo no llega desde el nodo sinusal, si no que se produce debido a una reentrada que tiene lugar muy próxima a éste y se expande por la aurícula derecha, al tiempo que repolarizaciones de reentradas anteriores siguen su camino. Un frente se dirige hacia la cresta terminal avanzando más rápidamente, ya que la cresta terminal tiene mayor conductividad y de allí sigue el camino preferente del haz intercaval en dirección a la región atrioventricular (23 ms).

Otro frente de onda sigue la dirección hacia la aurícula izquierda alcanzando el haz de Bachmann a los 65 ms y lo cruza completamente a los 115 ms. A los 90 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.

Hacia la parte inferior el frente se propaga más rápidamente siguiendo el camino de la cresta terminal. A los 30 ms este frente se rompe dividiéndose en otros dos, siendo ésta la causa de la posterior reentrada. La cresta terminal se despolariza totalmente a los 113 ms.

El apéndice derecho se activa completamente a los 106 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 195 ms. La última activación de la pared lateral posterior de la aurícula izquierda, se presenta a los 225 ms.

El tiempo total de activación de la aurícula derecha fue de 200 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 245 ms finalizando en la parte posteroinferior 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. La activación de los músculos pectíneos se completa a los 130 ms.

El tiempo total de activación de las dos aurículas es de 245 ms. La aurícula se activa a una frecuencia de aproximadamente 4 Hz, y no existe una variación o gradiente de frecuencias.

La principal diferencia con la simulación del ritmo sinusal es que, mientras en ésta un único estímulo recorría las aurículas, durante la fibrilación, múltiples estímulos la recorren simultáneamente, llegando a convivir dos, o incluso tres frentes de onda pertenecientes a estímulos diferentes.

El hecho de que el frente de onda se rompa, unido a las diferentes velocidades de conducción de las distintas zonas de las aurículas, produce que el frente avance más rápido por unas zonas que por otras y de esta forma se forme un rotor cercano al nodo sinusal, que es el que mantiene la fibrilación activa.

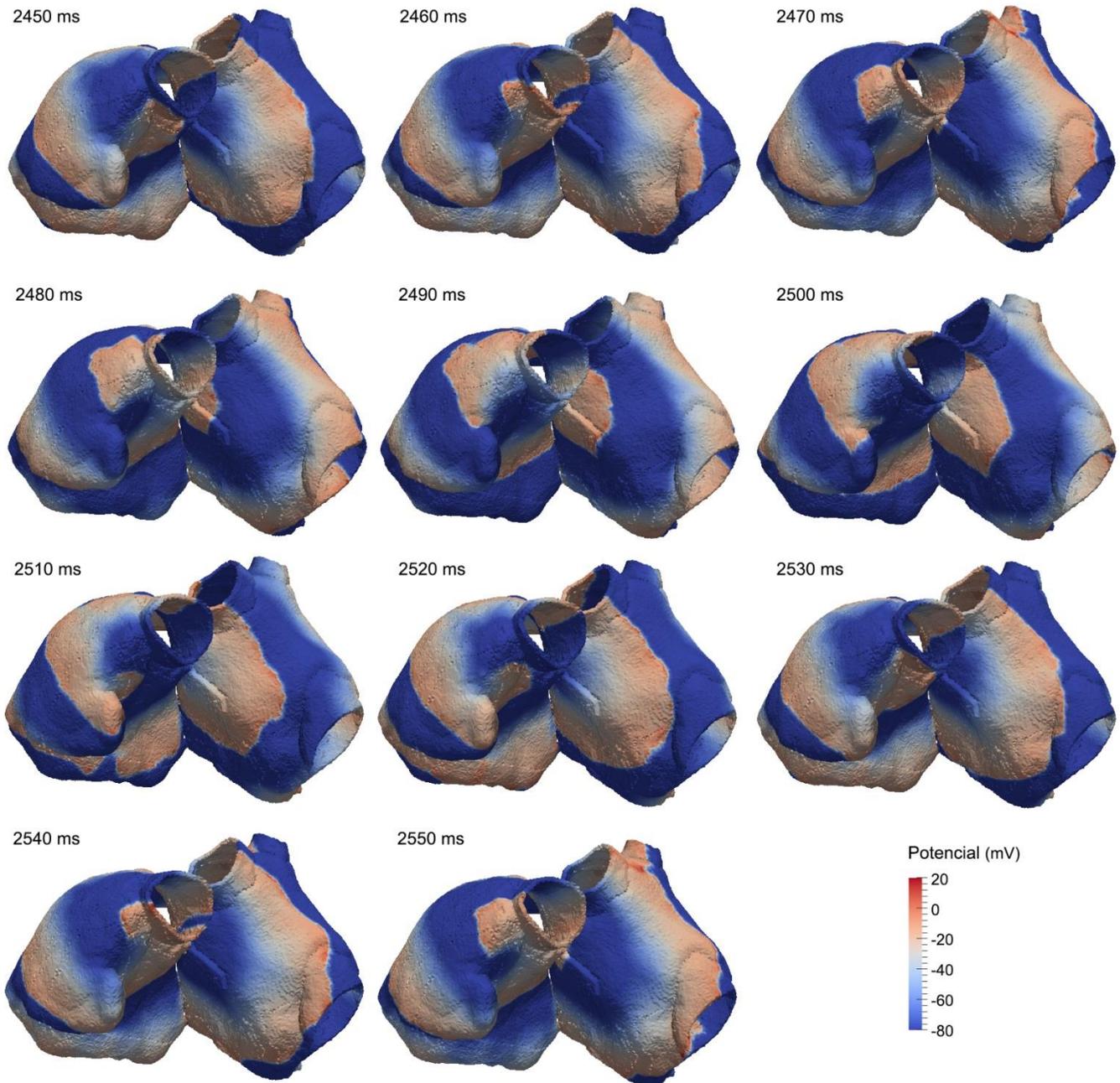


Figura 5.11 . Secuencia de activación de una fibrilación en el modelo fisiológico anisotrópico.
Vista anterior.

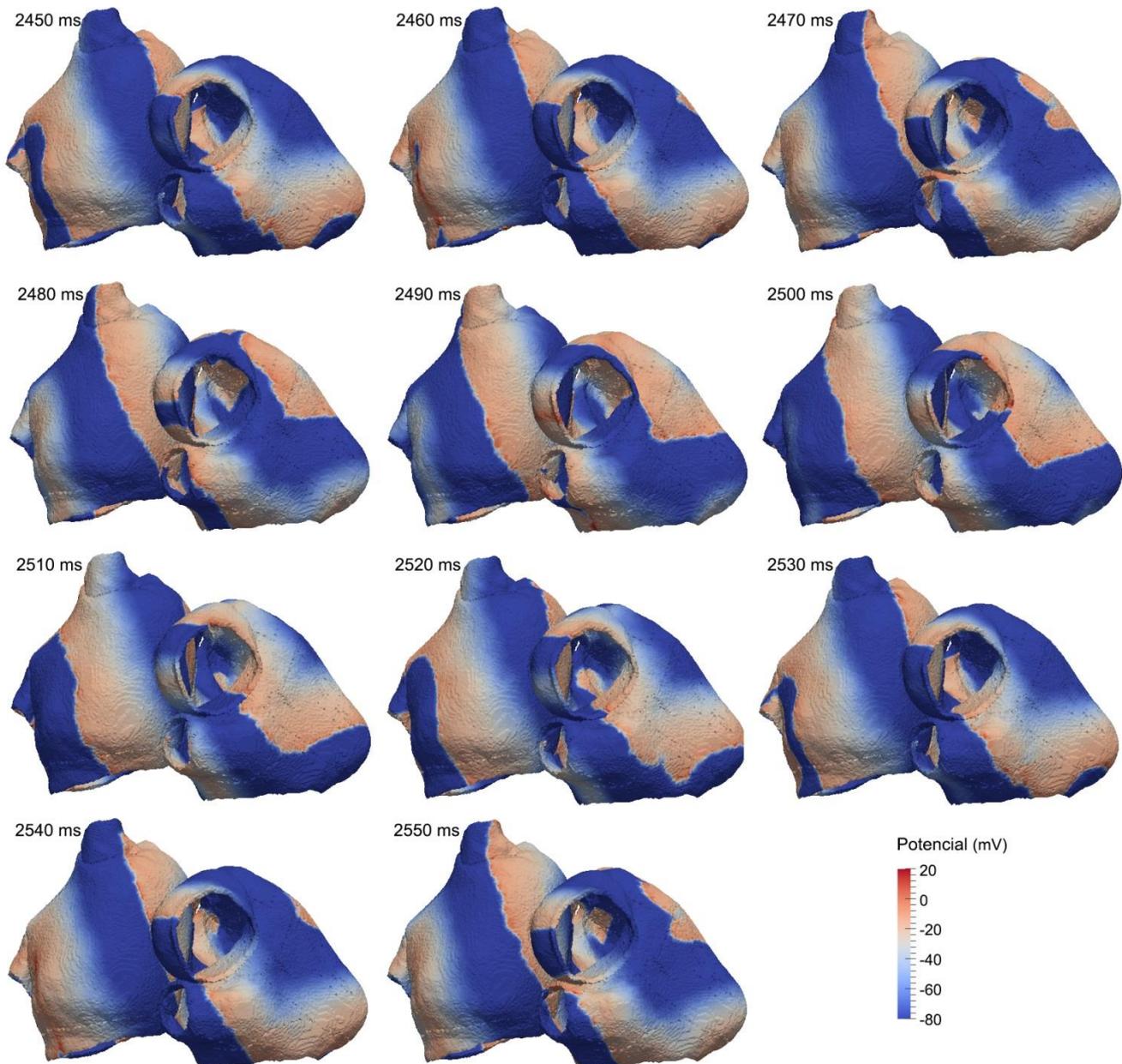


Figura 5.12. Secuencia de activación de una fibrilación en el modelo fisiológico anisotrópico. Vista posterior.

5.3.2 Representación del potencial de acción

Se ha obtenido, por último, el potencial de acción durante la simulación de una fibrilación efectuada en el modelo anisotrópico en varias regiones auriculares y se ha medido su APD₉₀, APD₅₀, $V_{\text{máx}}$ y $V_{\text{mín}}$. Se ha escogido un nodo aleatorio de cada una de estas zonas, que son: el nodo SA, la aurícula izquierda, la aurícula derecha, la crista terminalis y el haz de Bachmann. En la Tabla 6 se puede observar estos parámetros, correspondientes al tercer latido de un nodo escogido aleatoriamente del nodo SA.

	APD50 (ms)	APD90 (ms)	Vmin (mV)	Vmax (mV)
Nodo SA	62.6386	92.7358	-84.8900	5.6960
Aurícula Izquierda	45.4258	75.5546	-84.4300	-5.1920
Aurícula Derecha	62.3290	87.1952	-82.2500	-12.5600
Crista terminalis	58.9174	87.3198	-84.8300	14.8700
Haz de Bachmann	64.1372	89.0776	-84.8200	-5.4020

Tabla 6. Parámetros de los potenciales de acción medidos en diferentes regiones de la aurícula con el modelo anisotrópico durante la simulación de una fibrilación.

Como se puede observar, la duración del potencial de acción ha disminuido drásticamente con respecto al ritmo sinusal. Se trata de una patología conocida como Fibrilación Auricular (FA) que propicia que con el aumento de frecuencia, las concentraciones iónicas no alcancen nunca su nivel estacionario, lo que produce el acortamiento del potencial de acción.

A continuación se puede observar la representación gráfica de 5 potenciales de acción en la aurícula izquierda (Figura 5.13) y una ampliación del tercero en el que se observa con más detalles sus características (Figura 5.14).

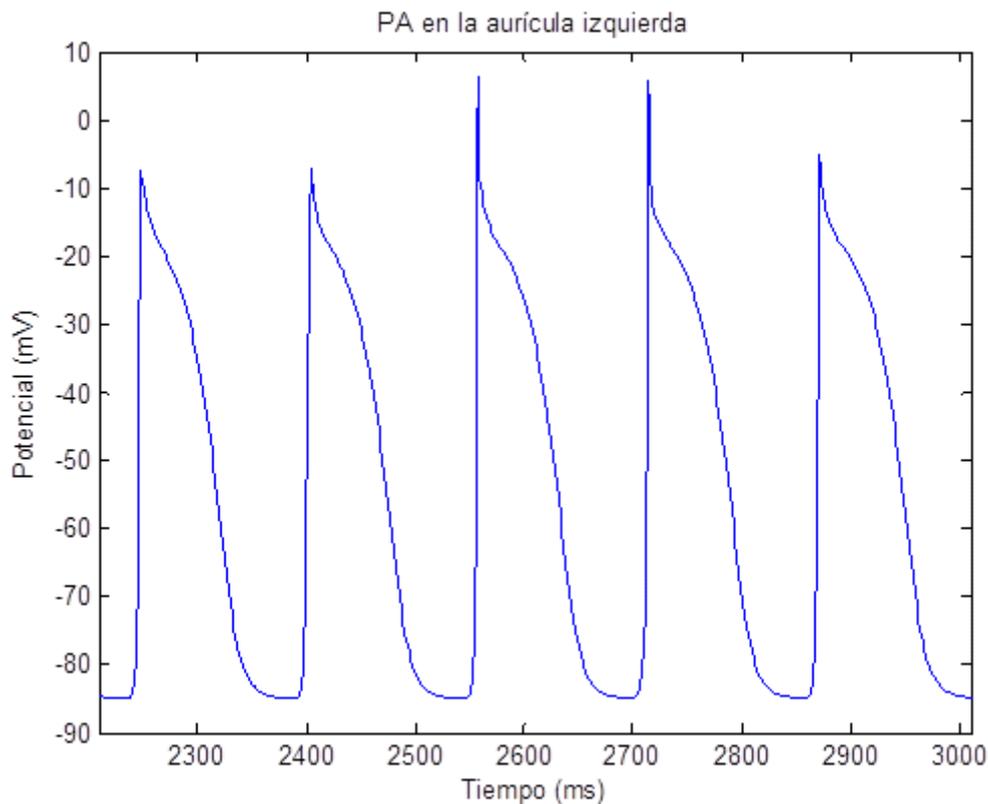


Figura 5.13. Representación gráfica de 5 potenciales de acción en la aurícula izquierda utilizando el modelo anisotrópico durante la simulación de una fibrilación.

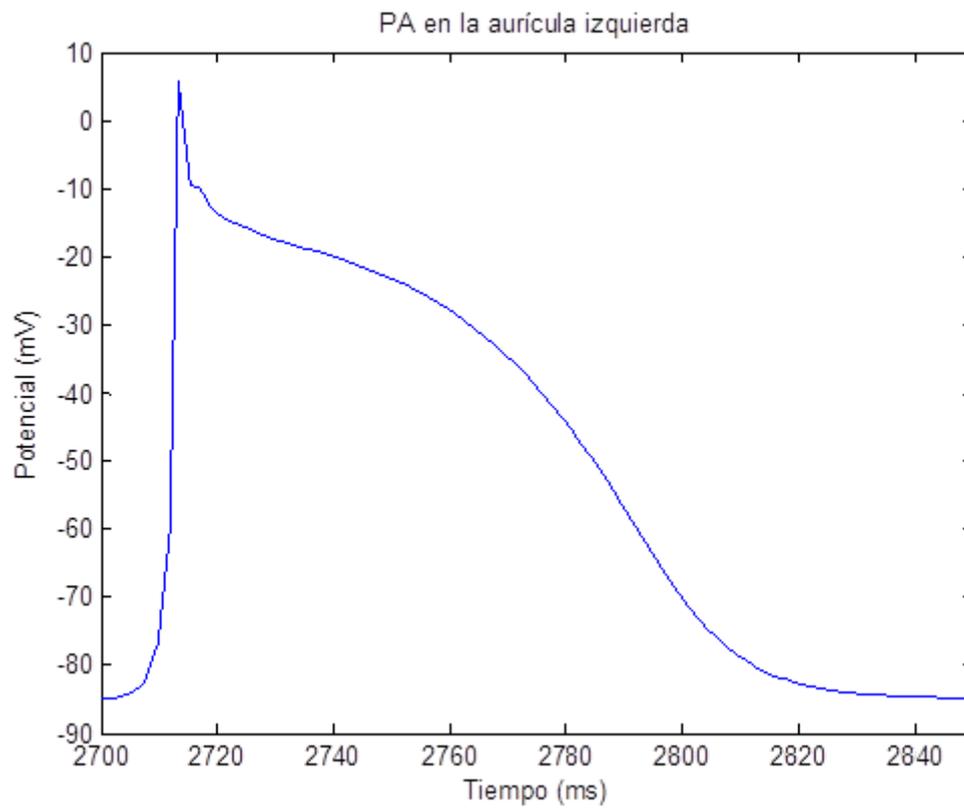


Figura 5.14. Ampliación del cuarto potencial de acción de la gráfica anterior.

6. DISCUSIÓN

6.1 Principales aportaciones

El objetivo principal de este proyecto era la adaptación de un modelo anatómico auricular de libre distribución para su utilización como herramienta de simulación electrofisiológica sobre la plataforma CUDA basada en GPUs. La motivación de la adaptación de este modelo residía en el hecho de que se tratara de un modelo 3D con espesor y factores de difusión anisotrópicos dependientes de la orientación de las fibras, algo con lo que el grupo todavía no contaba y era interesante para tener la capacidad de realizar simulaciones más realistas.

Un segundo motivo fue el hecho de que el modelo contara con diferentes regiones diferenciadas de tejido miocárdico, lo que permitía dotarlas de distintos comportamientos modificando su conductividad, consiguiendo también mayor realismo en las simulaciones.

Se han realizado 3 simulaciones diferentes, las cuales han demostrado que el modelo ha sido correctamente adaptado, obteniendo los comportamientos esperados en todos los casos.

Estas simulaciones han sido:

- Simulación de un ritmo sinusal en el modelo isotrópico: el primer paso tras adaptar el modelo a la plataforma de simulación disponible en el grupo fue comprobar que era capaz de simular un ritmo sinusal sin haber incorporado todavía la información sobre fibras y materiales del miocardio auricular. El comportamiento esperado era una propagación esférica desde el punto donde se aplicaba el estímulo (el nodo SA), y ese fue el resultado obtenido. Se ajustó la conductividad del tejido para que la duración de la despolarización

completa de las aurículas fuese de aproximadamente de 100 ms, debido a que esa es la duración aproximada de la onda P del electrocardiograma en humano, que representa la despolarización auricular, y se asignó esa misma conductividad a todo el tejido. Los potenciales de acción obtenidos entraron dentro del rango esperado: un potencial de reposo de -81.4 mV (el potencial de reposo de un miocito humano varía entre -80 y -90 mV) y un APD90 de entre 267 y 275 ms (el APD de la aurícula varía entre 200 y 300 ms) [56].

- Simulación de un ritmo sinusal en el modelo anisotrópico: tras una primera simulación con el modelo isotrópico, se incorporó la información disponible sobre las fibras y se realizó una segunda simulación. En este caso, el camino de propagación que seguía la repolarización no era esférico, si no que variaba dependiendo del tipo de fibra que atravesase y la dirección de la propagación. Los diferentes valores de conductividades que se les asignó a los diferentes tipos de fibras fueron los utilizados por Krueger et al. en [71]. Los potenciales de acción obtenidos tenían un potencial de reposo de -81.3 mV y un APD90 que variaba entre 265 y 275 ms. Como se puede observar, no existe una gran diferencia entre el modelo isotrópico y el anisotrópico en cuanto a valores finales, pero sí que la hay en los caminos de propagación. Además, estos resultados se aproximan mucho a los obtenidos por Courtemanche [50].
- Simulación de una fibrilación auricular en el modelo anisotrópico: tras haber simulado un ritmo sinusal, se realizó una última simulación en la que se provocó una fibrilación. Gracias a ello se pudo observar cómo se comporta la aurícula cuando existe una reentrada y el ritmo de repolarización es caótico.

Además de las características del potencial de acción, las cuales se han medido en las 3 simulaciones efectuadas, se ha medido también el periodo refractario en las dos simulaciones de ritmo sinusal, resultando ser ligeramente mayor en el caso del modelo anisotrópico (321 ms para el modelo isotrópico y 331 ms para el anisotrópico). Estos resultados indican que, pese a que la anisotropía de las fibras del miocardio auricular influyen de manera notoria en los caminos que sigue el frente de onda del impulso, apenas lo hace en la duración de la despolarización completa.

Esto puede ser debido a que en un modelo isotrópico se le asigna a todo el tejido una conductividad media que compense las desviaciones entre fibras con muy alta conductividad y fibras con muy baja, por lo que en el modelo anisotrópico, aunque

existan diferencias grandes en las conductividades, al final se compensan y la duración es practicamente el mismo que en el modelo isotrópico.

6.2 Limitaciones

A lo largo de todos los estudios realizados en este trabajo, la base ha sido el modelo matemático celular de Courtemanche, debido a que era el que estaba implementado en la plataforma de simulación disponible en el grupo. Una de las principales limitaciones de este trabajo podría ser el no haber realizado más simulaciones con modelos matemáticos celulares distintos como, por ejemplo, el de Nygren.

En este aspecto, observamos igualmente que los potenciales de acción se han regido por las mismas ecuaciones y constantes independientemente de la zona del tejido por lo que lógicamente la forma de los potenciales es muy similar en toda la aurícula.

6.3 Trabajo futuro

Como mejora al trabajo realizado se propone implementar diferentes modelos matemáticos que puedan asignarse a las diferentes zonas y así obtener simulaciones más realistas.

Igualmente, podría implementarse un modelo matemático celular diferente. De esta forma, podría realizarse simulaciones con varios modelos celulares que después podrían compararse.

7. CONCLUSIÓN

Con este trabajo se ha adaptado el modelo anatómico auricular de libre distribución para su utilización como herramienta de simulación electrofisiológica. El modelo corre sobre la plataforma de simulación basada en GPUs nVidia TESLA C7520 y programada en CUDA disponible en el laboratorio. Adicionalmente se han simulado diferentes comportamientos arrítmicos y sinusales.

Respecto a los objetivos específicos planteados, cabe destacar lo siguiente:

1. Hemos sido capaces de importar un modelo de libre distribución a la plataforma de simulación existente en el laboratorio.
2. Hemos creado un procedimiento (Ver Anexo) en el que se explican los pasos a seguir para la importación de un modelo geométrico a la plataforma de simulación CUDA de la que dispone BioITACA, por lo que en un futuro debiera ser fácil la adaptación de otro modelo.
3. Las simulaciones llevadas a cabo con los modelos, tanto las realizadas con el isotrópico como con el anisotrópico, han permitido comprobar con la literatura que las formas de los potenciales y sus duraciones son las correctas [50].
4. Hemos conseguido adaptar los datos obtenidos de la plataforma de simulación para su visualización con el programa de libre distribución ParaVIEW, con el que somos capaces de seleccionar zonas del modelo, cambiar propiedades de estas zonas y realizar videos de las simulaciones, entre otras opciones que brinda el programa.

En concreto, con este modelo se consigue disponer de un modelo anisotrópico auricular de libre distribución más realista que los existentes anteriormente adaptado a la plataforma de simulación disponible en el grupo, lo que ayudará al estudio de

patologías cardíacas de una forma más realista. Es por ello que se puede afirmar que tanto el objetivo principal como los específicos de este proyecto final de carrera han sido alcanzados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Corral JMF, de Loma-Osorio JMF, Rodriguez FJS, Vives AA. Bioelectrónica. Señales bioeléctricas. SPUPV. 1994.
2. Arango WU, Ramírez MD, Durango EM. Electrocardiografía y arritmias. P.L.A. Export editores Ltda. 2005.
3. Jalife J, Delmar M, Anumonwo J, Berenfeld O, Kalifa J. Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician. Wiley-Blackwell. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication. 2009.
4. Bachmann G. The inter-auricular time interval. Am. J. Physiol. 41: 309-320. 1916.
5. Wang K, Ho SY, Gibson DC, Anderson RH. Architecture of atrial musculature in humans. Br Heart J. 73(6):559-565. 1995.
6. Spach MS, Dolber PC, Sommer JR. Discontinuous propagation: an hypothesis based on known cardiac structural complexities. Int J Cardiol. 7(2):167-174. 1985.
7. Antz M, Otomo K, Arruda M, Scherlag BJ, Pitha J, Tondo C, Lazzara R, Jackman WM. Electrical conduction between the right atrium and the left atrium via the musculature of the coronary sinus. Circulation. 98(17):1790-1795. 1998.
8. Chauvin M, Shah DC, Haissaguerre M, Marcellin L, Brechenmacher C. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. Circulation. 101(6):647-652. 2000.
9. Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. Cardiovasc.Res. 54(2):325-336. 2002a.
10. Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Gross structure of the atriums: more than an anatomic curiosity?. Pacing Clin Electrophysiol. 25(3):342-350. 2002b.
11. Lemery R, Birnie D, Tang AS, Green M, Gollob M, Hendry M, 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. 18(4):402-408. 2007.

12. Lemery R, Guiraudon G, Veinot JP. Anatomic description of Bachmann's bundle and its relation to the atrial septum. *Am J Cardiol.* 91(12):1482-1485. 2003.
13. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Cabrera JA, Climent V, Martin R, Farre J, and Ho SY. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. *Heart.* 88(4):406-411. 2002.
14. http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics_Esp/Cond/arcat_sp.cfm
15. Krahn A, Manfreda J, Tate R, Mathewson F, Cuddy T. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med.* 98: 476-484. 1995.
16. S. P. in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Cardiov Res.* 84: 527-539. 1991.
17. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Heuzey JYL, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Card.* 48: 149-246. 2006.
18. Winterberg H. Pflugers cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single. *Arch Physiol.* 117: 223-256. 1907.
19. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol.* 71: 1254-1267. 1992.
20. Rosenblueth A, Ramos JG. Studies on flutter and fibrillation. Atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Am Heart J.* 33(62): 677-684. 1947.
21. Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J.* 36: 241-255. 1958.
22. Moe GK, Abildskov JA, Davidenko JM, Kent PF, Chialvo DR, Michaels DC, Jalife J. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 58(11): 59-70. 1959.
23. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. mechanisms of cardiac atrial fibrillation. *Am Heart J.* (67): 200-220. 1964.
24. Allessie MA, Konings JK, Wijffels M. Atrial arrhythmias: State of the art, ch. Electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. J P DiMarco and E N Prystowsky. 155-161. 1995.
25. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the

- pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 100(18): 1879-1886. 1999.
26. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 102: 67-74. 2000.
 27. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 107: 3176-3183. 2003.
 28. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 339(10): 659-666. 1998.
 29. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 54(2): 204-216. 2002.
 30. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 54(2): 230-246. 2002.
 31. Wyse DG, Gersh BJ. Atrial fibrillation: a perspective. Thinking inside and outside the box. *Circulation*. 109: 3089-3095. 2004.
 32. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversión. *JACC*. 34(3): 810-814. 1999.
 33. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano Jr RJ, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, SheminRJ, Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association, European Cardiac Arrhythmia Society, American College of Cardiology, American Heart Association, Society of Thoracic Surgeons. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace*. 9(6): 335-379. 2007.
 34. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 339(10): 659-666. 1998.
 35. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavée C, Ploutz-Snyder R, Jalife J,

- Haïssaguerre M. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 112(6): 789-797. 2005.
36. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, ernández-Avilés F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 6(1) 33-40. 2009.
37. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 43: 2044-2053. 2004.
38. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 117(4): 500-544. 1952.
39. Fitzhugh R. Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophys J*. 1(6): 445-466. 1961.
40. McAllister RE, Noble D, Tsien RW. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J Physiol*. 251(1): 1-59. 1975.
41. Beeler GW, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*. 268(1): 177-210. 1977.
42. Luo CH, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res*. 68(6): 1501-1526. 1991.
43. DiFrancesco D, Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos. Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 307(1133): 353-398. 1985.
44. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*. 74(6): 1071-1096. 1994.
45. ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ, Panfilov AV. A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 286(4): 1573-1589. 2004.
46. Iyer V, Mazhari R, Winslow RL. A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte. *Biophys J*. 87(3): 1507-1525. 2004.
47. Demir SS, Clark JW, Murphey CR, Giles WR. A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell. *Am J Physiol*. 266(3): 832-852. 1994.
48. Zhang H, Holden AV, Kodama I, Honjo H, Lei M, Varghese T, Boyett MR. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 279(1): 397-421. 2000.

-
49. Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB, Giles WR. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization. *Circ Res.* 82(1): 63-81. 1998.
 50. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol.* 275(1): 301-321. 1998.
 51. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circ. Res.* 74: 1097-1113. 1994.
 52. Campos FO, Wiener T, Prassl AJ, Ahammer H, Plank G, Dos Santos RW, Sanchez-Quintana D, Hofer E. A 2D computer model of atrial tissue based on histographs describes the electro-anatomical impact of microstructure on endocardiac potentials and electric near-fields. In: *Engineering in medicine and biology society (EMBC). 2010 Annual international conference of the IEEE.* 2541–2544. 2010.
 53. Ellis WS, SippensGroenewegen A, Auslander DM, Lesh MD. The role of the crista terminalis in atrial flutter and fibrillation: a computer modeling study. *Ann Biomed Eng.* 28:742–754. 2000.
 54. Zhao J, Amiri A, Sands GB, Trew M, LeGrice, I, Smaill BH, Pullan AJ. Structure specific models of electrical function in the right atrial appendage. In: *Engineering in medicine and biology society (EMBC). 2008 Annual international conference of the IEEE.* 145–148. 2008.
 55. Zhao J, Trew ML, LeGrice IJ, Smaill BH, Pullan AJ. A tissue-specific model of reentry in the right atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 20: 675–684. 2009.
 56. Dössel O, Krueger MW, Weber FM, Wilhelms M, Seemann G. Computational modeling of the human atrial anatomy and electrophysiology. *Med Biol Eng Comput.* 50: 773-799. 2012.
 57. Dierckx H, Cherry E, Bernus O, Gilbert S, Holden A, Gilmour RFJ, Fenton FF. Detailed anatomical reconstruction of the whole canine heart including fiber and sheet architecture using MRI and DTMRI. *Heart Rhythm.* 5:106. 2010.
 58. Neher P, Barschdorf H, Dries S, Weber FM, Krueger MW, Dössel O, Lorenz C. Automatic segmentation of cardiac CTs - personalized atrial models augmented with electrophysiological structures. *Functional Imaging and Modeling of the Heart, Lecture Notes in Computer Science.* 6666: 80–87. 2011.
 59. Ordas S, Oubel E, Sebastian R, Frangi A. Computational anatomy atlas of the heart. In: *Proceedings of fifth international symposium of image and signal processing and analysis.* 338–342. 2007.
-

60. Sachse FB, Frech R, Werner CD, Dössel O. A model based approach to assignment of myocardial fibre orientation. *Proceedings of computers in cardiology, Hannover.* 26: 145-148. 1999.
61. Tilg B, Fischer G, Modre R, Hanser F, Messnarz B, Schocke M, Kremser C, Berger T, Hintringer F, Roithinger FX. Model-based imaging of cardiac electrical excitation in humans. *IEEE Trans Med Imag.* 21: 1031-1039. 2002.
62. Weese J, Peters J, Waechter I, Kneser R, Lehmann H, Ecabert O, Barschdorf H, Weber FM, Doessel O, Lorenz C. The generation of patient-specific heart models for diagnosis and interventions. *Lecture Notes in Computer Science.* 6364: 25-35. 2010.
63. Jacquemet V, Henriquez CS. Genesis of complex fractionated atrial electrograms in zones of slow conduction: a computer model of microfibrosis. *Heart Rhythm.* 6: 803-810. 2009.
64. Plank G, Prassl A, Hofer E, Trayanova NA. Evaluating intramural virtual electrodes in the myocardial wedge preparation: simulations of experimental conditions. *Biophys J.* 94: 1904-1915. 2008.
65. Betts TR, Ho SY, Sanchez-Quintana D, Roberts PR, Anderson RH, Morgan JM. Three-dimensional mapping of right atrial activation during sinus rhythm and its relationship to endocardial architecture. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 13: 1152-1159. 2002.
66. De Ponti R, Ho SY, Salerno-Uriarte JA, Tritto M, Spadacini G. Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 13: 1-10. 2002.
67. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, Chow AWC, Davies DW, Peters NS. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation.* 107: 733-739. 2003.
68. Ho SY, Sanchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat.* 22: 52-63. 2008.
69. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation.* 34: 412-422. 1966.
70. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation.* 105: 2442-2448. 2002.
71. Krueger M, Schmidt V, Tobón C, Weber F, Lorenz C, Keller D, Bardschdorf H, Burdumy M, Neher P, Plank G, Rhode K, Seemann G, Sanchez-Quintana D, Saiz J, Razavi R, Dössel O. Modeling atrial fiber orientation in Patient-Specific geometries: a semi-automatic rule-based approach. *FIMH.* 2011.

72. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastín JP, Torrecilla EG, Sánchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 114: 2434–2442. 2006.
73. Ascher UM, Petzold LR. *Computer Methods for Ordinary Differential Equations and Differential-Algebraic Equations*. SIAM, Philadelphia. 3-4. 1998.
74. Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP, *Numerical Recipes 2nd edition: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press. 1992.
75. http://www.nvidia.es/docs/IO/43395/NV_DS_Tesla_C2050_C2070_jul10_lores.pdf.
76. Scott C, McCulloch A, Tullsen D. *GPU Accelerated Cardiac Electrophysiology*. University of California. 2010.
77. <http://es.wikipedia.org/wiki/CUDA>

ANEXO. Adaptación de un modelo geométrico a CUDA mediante MATLAB y posterior visualización de los resultados obtenidos con ParaVIEW

1. Información sobre el modelo

Se parte de un modelo geométrico de libre distribución obtenido de la “AMDB: AnatomicalModelDatabase” del “King’sCollege London”. Éste se puede obtener en dos formatos diferentes: VTK o exFormat. La diferencia radica en los datos incluidos con la distribución. Así, el modelo en formato VTK tiene información sobre los vértices, los tetraedros que conforman el modelo, el tipo de células y el material que las compone y la orientación de las fibras; mientras que en formato exFormat sólo se dispone de los vértices y los tetraedros.

La razón de utilizar el formato exFormat es la facilidad que ofrece a la hora de importar los datos que contiene, debido a su estructuración.

A continuación se explica el modelo en formato VTK. Éste consta de un único archivo que contiene todos los datos, llamado 145.vtk.

145.vtk

```

1. # vtkDataFile Version 3.0
2. vtk output
3. ASCII
4. DATASET UNSTRUCTURED_GRID
5. POINTS 284578 float
6. 16.0556 -2.64065 27.5771 -10.9241 20.8204 1.83806 -5.81841
   8.93186 46.8425
7. -11.8431 39.3077 26.7048 19.909 7.60517 62.6215 -10.0823 24.44
   28.4279
8. -21.0554 2.23327 67.9592 -20.2466 9.73678 49.4896 -47.8377
   11.3944 37.2578
9. ...
10. 26.5203 1.01165 -5.77531 27.3388 1.14453 -5.60169 26.7139
   0.655307 -5.08034
11. 28.2433 0.962723 -4.7523 27.7836 0.674197 -4.79924 28.8474
   0.937085 -4.64781
12. 27.2972 0.776983 -5.13172
13. CELLS 1353783 6768915
14. 4 148102 148154 148103 148099
15. 4 261609 261611 261501 261497
16. 4 145028 145457 145458 145033
17. ...
18. 4 145073 145067 145064 145081
19. 4 145073 145067 145081 145058
20. 4 145094 145058 145073 145081
21.
22. CELL_TYPES 1353783
23. 10
24. 10
25. 10
26. ...

```

```

27.      10
28.      10
29.      10
30.
31.      CELL_DATA 1353783
32.      FIELD FieldData 2
33.      Material 1 1353783 unsigned_char
34.      33 33 32 160 33 112 33 32 169
35.      33 162 33 111 33 33 72 168 33
36.      161 33 33 33 33 74 161 33 32
37.      ...
38.      33 33 196 196 196 197 197 196 196
39.      196 196 196 196 196 196 196 196 197
40.      197 197 197
41.      Orientation 3 1353783 double
42.      -0.250222 0.855735 -0.452888 0.0294077 0.0226135 -0.999312
    0.735909 0.610639 -0.292503
43.      0.477719 0.19961 -0.855535 -0.476499 0.66968 -0.56963 -
    0.393529 0.688149 0.609579
44.      0.807313 0.589604 -0.0247344 0.171228 0.978949 0.111087 -
    0.970655 0.232399 -0.061803
45.      ...
46.      -0.324546 0.680064 -0.657406 -0.324546 0.680064 -0.657406 -
    0.324546 0.680064 -0.657406
47.      -0.33145 0.694531 -0.638567 -0.33145 0.694531 -0.638567 -
    0.109986 0.548502 0.828884
48.      -0.116761 0.5471 0.828884 -0.116761 0.5471 0.828884 -
    0.116761 0.5471 0.828884

```

Código 1. Estructura del archivo 145.vtk. Los puntos suspensivos representan cortes en los que no cambia el tipo de estructura.

En primer lugar está la cabecera del archivo, indicando parámetros típicos del formato VTK, como la versión o el tipo de datos (línea 1 hasta 4).

A continuación, y por orden de aparición, se tiene:

1. Vértices (línea 5)

Como se puede observar, aparecen en líneas de 9, lo que significa que cada línea tiene las coordenadas (x, y, z) de 3 vértices diferentes.

2. Vértices que conforman cada tetraedro (línea 13)

El primer número marca el número de vértices que tiene el poliedro que conforma la base geométrica del modelo, en nuestro caso un tetraedro (4 caras); tras éste, se encuentran los vértices que conforman el poliedro.

3. Tipo de cada tetraedro (línea 22)

Este parámetro no es objeto de estudio en este trabajo.

4. Material de cada tetraedro (línea 31)

Indica el material que corresponde a cada poliedro base.

5. Orientación de las fibras para cada tetraedro (línea 41)

Asigna un vector espacial (coordenadas x, y, z) a cada tetraedro que representa la orientación de las fibras en los límites de éste.

Hasta aquí la estructura del archivo 145.vtk. La desventaja de éste es que, al albergar tantos datos, es muy pesado, por lo que a veces surgen complicaciones al tratar de abrirlo. Por ello, siempre que sea posible, será más interesante trabajar con el modelo en formato exFormat, que a continuación se describe.

El formato exFormat consta de dos archivos diferentes, uno con los vértices y otro con los poliedros que conforman el modelo geométrico. Seguido se puede observar sus estructuras:

145.exnode

```

1. Groupname: output
2. #Fields=1
3. 1) coordinates, coordinate, rectangular cartesian, #Components=3
4.     x. Valueindex= 1, #Derivatives= 0
5.     y. Valueindex= 2, #Derivatives= 0
6.     z. Valueindex= 3, #Derivatives= 0
7. Node: 1
8.     16.0556 -2.64065 27.5771
9. Node: 2
10.     -10.9241 20.8204 1.83806
11. Node: 3
12.     -5.81841 8.93186 46.8425
13. Node: 4
14.     -11.8431 39.3077 26.7048
15. Node: 5
16.     19.909 7.60517 62.6215
17. ...
18. Node: 284574
19.     26.7139 0.655307 -5.08034
20. Node: 284575
21.     28.2433 0.962723 -4.7523
22. Node: 284576
23.     27.7836 0.674197 -4.79924
24. Node: 284577
25.     28.8474 0.937085 -4.64781
26. Node: 284578
27.     27.2972 0.776983 -5.13172

```

Código 2. Estructura del archivo 145.exnode. Los puntos suspensivos representan cortes en los que no cambia el tipo de estructura.

145.exelem

```
1. Group name: output
2. Shape. Dimension=3, simplex(2;3)*simplex*simplex
3. #Scale factor sets=0
4. #Nodes=4
5. #Fields=1
6. 1) coordinates, coordinate, rectangular cartesian, #Components=3
7. x. 1.simplex(2;3)*1.simplex*1.simplex, no modify, standard node
   based.
8. #Nodes=4
9.     1. #Values=1
10.        Value indices: 1
11.        Scale factor indices: 0
12.     2. #Values=1
13.        Value indices: 1
14.        Scale factor indices: 0
15.     3. #Values=1
16.        Value indices: 1
17.        Scale factor indices: 0
18.     4. #Values=1
19.        Value indices: 1
20.        Scale factor indices: 0
21.     y. 1.simplex(2;3)*1.simplex*1.simplex, no modify, standard
   node based.
22.     #Nodes=4
23.         1. #Values=1
24.            Value indices: 1
25.            Scale factor indices: 0
26.         2. #Values=1
27.            Value indices: 1
28.            Scale factor indices: 0
29.         3. #Values=1
30.            Value indices: 1
31.            Scale factor indices: 0
32.         4. #Values=1
33.            Value indices: 1
34.            Scale factor indices: 0
35.     z. 1.simplex(2;3)*1.simplex*1.simplex, no modify, standard
   node based.
36.     #Nodes=4
37.         1. #Values=1
38.            Value indices: 1
39.            Scale factor indices: 0
40.         2. #Values=1
41.            Value indices: 1
42.            Scale factor indices: 0
43.         3. #Values=1
44.            Value indices: 1
```

```

45.          Scale factor indices: 0
46.          4. #Values=1
47.          Value indices: 1
48.          Scale factor indices: 0
49.    Element: 1 0 0
50.          Nodes:
51.          148103 148155 148104 148100
52.    Element: 2 0 0
53.          Nodes:
54.          261610 261612 261502 261498
55.    Element: 3 0 0
56.          Nodes:
57.          145029 145458 145459 145034
58.    ...
59.    Element: 1353781 0 0
60.          Nodes:
61.          145074 145068 145065 145082
62.    Element: 1353782 0 0
63.          Nodes:
64.          145074 145068 145082 145059
65.    Element: 1353783 0 0
66.          Nodes:
67.          145095 145059 145074 145082

```

Código 3. Estructura del archive 145.exelem. Los puntos suspensivos representan cortes en los que no cambia el tipo de estructura.

El archivo 145.exnode consta de seis líneas de cabecera seguidas de las coordenadas de cada vértice, y el 145.exelem tiene 48 líneas de cabecera seguidas de las coordenadas de los vértices que forman los poliedros del modelo.

2. Importar el modelo a MATLAB

Una vez explicada la estructura del modelo, se explica el procedimiento para cargar los datos en MATLAB. Este procedimiento consta de los siguientes pasos: carga de vértices, carga de caras y carga de las orientaciones de las conductividades.

Para importar todos estos datos se ha hecho uso de las funciones `importdata`, `fget` y `textscan` de MATLAB.

El primer paso es cargar los vértices o nodos y guardarlos en una variable de tipo estructura en la que se irá introduciendo todos los datos. Por ejemplo, esta variable podría llamarse `Aur.vertices`.

Después de esto hay que hacer lo mismo con los tetraedros, y guardarlos también en una variable dentro de la estructura que se había creado anteriormente. Siguiendo con el ejemplo, los tetraedros se guardarían en la variable `Aur.faces`.

Por último, queda importar las orientaciones, para lo cual se repite el proceso anterior, guardando los datos importados en la variable `Aur.conductividades`.

Llegados a este punto, ya se tiene en la variable `Aur` todo lo necesario para continuar con la adaptación del modelo a CUDA. A modo de comprobación, el número de elementos de las variables `Aur.faces` y `Aur.conductividades` debe coincidir, y ser mayor que el de `Aur.vertices`.

3. Adaptar el modelo a CUDA

Para el correcto funcionamiento de la plataforma de simulación disponible en el grupo son necesarios varios archivos que a continuación se describen:

- “NombreModelo_cond”: archivo con las conductividades de los polígonos que conforman el modelo. En el caso de este trabajo, tetraedros.
- “NombreModelo_init”: archivo con las condiciones iniciales para las 21 variables del modelo de Courtemanche.
- “NombreModelo_S1”: archivo con los nodos donde se quiere aplicar el estímulo 1.
- “NombreModelo_S2”: archivo con los nodos donde se quiere aplicar el estímulo 2, en el caso en que sea necesario un segundo estímulo. (Por ejemplo, al aplicar el protocolo S1S2 utilizado para medir el periodo refractario)
- “NombreModelo_tipo1” y “NombreModelo_tipo2”: estos dos archivos permiten diferenciar células en el caso en el que se quiera que dos zonas se comporten de forma distinta.
- “NombreModelo_vec”: archivo con los vecinos de cada nodo.

Todos estos archivos se obtienen mediante funciones programadas en MATLAB. Se ha modificado un programa existente en el grupo adaptándolo a las necesidades de este trabajo. Este programa tiene como entrada el nombre del modelo y una variable con los nodos, tetraedros, conductividades, tipos de materiales y material asociado a cada tetraedro. Siguiendo con el ejemplo anterior, estas variables serían: `Aur.vertices`, `Aur.faces`, `Aur.conductividades`, `Aur.tiposMat` y `Aur.mat`.

A continuación se puede observar el código fuente de este programa:

```
1. function [mod2]=modCv2(mod,ProjectName)
2.
3.     numVert=length(mod.vertices);
4.     mod.vertices(numVert+1,:)= [1 1 1];
5.
6.     display('Generando Vecinos');
7.     tic
```

```
8.     mod=calculaVecinosF(mod);
9.     toc
10.    save(ProjectName, 'mod');
11.
12.    display('Calculando Distancias y ángulos');
13.    mod=calculaLadosYAngulos(mod);
14.    save(ProjectName, 'mod');
15.
16.    mod.vertices(numVert+1,:)=[];
17.    mod.lados(numVert+1,:)=[];
18.    mod.vecinos(numVert+1,:)=[];
19.    mod.faceVecino(numVert+1,:)=[];
20.    mod.veins(numVert+1,:)=[];
21.    mod.plantilla(numVert+1,:)=[];
22.    mod.angulos(numVert+1,:)=[];
23.
24.    display('Calculando Conductancias');
25.    tic
26.    mod.Cm=100;
27.    % a continuación se asigna a cada tetraedro su tipo de
material
28.    mod=asignaMaterialesALados(mod);
29.    % con la siguiente función se asocian las
conductividades a los
30.    % tetraedros
31.    mod=cambiarNomenclaturaMaterialesYAsociarConductividades(mod);
32.    % por último, se calcula las conductividades
33.    mod=calculaCondAniso(mod);
34.    toc
35.    save(ProjectName, 'mod');
36.
37.    mod2.vertices=mod.vertices;
38.    mod2.faces=mod.faces;
39.    mod2.vecinos=mod.vecinos;
40.    mod2.lados=mod.lados;
41.    mod2.conductancias=mod.conductancias;
42.    mod2.plantilla=mod.plantilla;
43.
44.    % se dispone de los vértices correspondientes al Nodo
SA en la variable
45.    % verticesNodoSA
46.    S1=verticesNodoSA;
47.    S2=S2;
48.
49.    display('Generando archivos');
50.    guardaConductancias(mod2,ProjectName);
51.    guardaVecinos(mod2,ProjectName);
52.    guardaStim(S1,S2,ProjectName);
53.    guardaTipos(1,2:length(mod.vertices(:,1)),ProjectName);
54.
55.    end
```

Código 4. Código fuente de la función modificada para crear los archivos necesarios para la simulación con CUDA.

Lo primero que se lleva a cabo es el cálculo de los vecinos. Para ello, tan solo son necesarios los vértices (Aur.vertices) y los tetraedros (Aur.faces).

Tras esto, se calcula las distancias entre nodos y los ángulos que forman los tensores de difusión con sus proyecciones horizontal y vertical.

El siguiente paso es incluir la información sobre la anisotropía en el modelo. Para ello, se asigna a cada tetraedro su material correspondiente para, de esta forma, poder asociarle en el siguiente paso la conductividad que le pertenece.

Una vez se dispone de las distancias entre nodos, los ángulos que forman los tensores de difusión con sus proyecciones horizontal y vertical, y los tetraedros con sus conductividades correspondientes, se procede al cálculo de las conductividades.

El penúltimo paso es indicar dónde queremos que se aplique el estímulo. Esto se hace asignando los números correspondientes a los nodos que se quieren estimular a una variable.

Y por último, se guarda todo en los ficheros correspondientes. Tras este último paso, se dispone de los 6 archivos necesarios para realizar una simulación, y solo quedaría copiarlo al servidor donde se realizan las simulaciones y ejecutar el programa.

4. Visualización del modelo y los datos en ParaVIEW

Para poder visualizar los datos se realizó una modificación al programa encargado de guardar los datos simulados, haciendo que guardase el estado de todas las células del modelo en un archivo diferente para cada instante.

La salida del programa de simulación es, entonces, un fichero con información necesaria para ParaVIEW sobre la simulación llevada a cabo, y tantos ficheros como instantes de tiempo se haya simulado.

Para importarlo a ParaVIEW basta abrir el programa y hacer click en el botón *Abrir*(1). Se abrirá un cuadro de diálogo con la opción de seleccionar el archivo .ENS obtenido de la simulación. Tras haberlo seleccionado, es necesario hacer click en el botón *Apply*(2) para comenzar a visualizar el modelo (3) (Figura A.1).

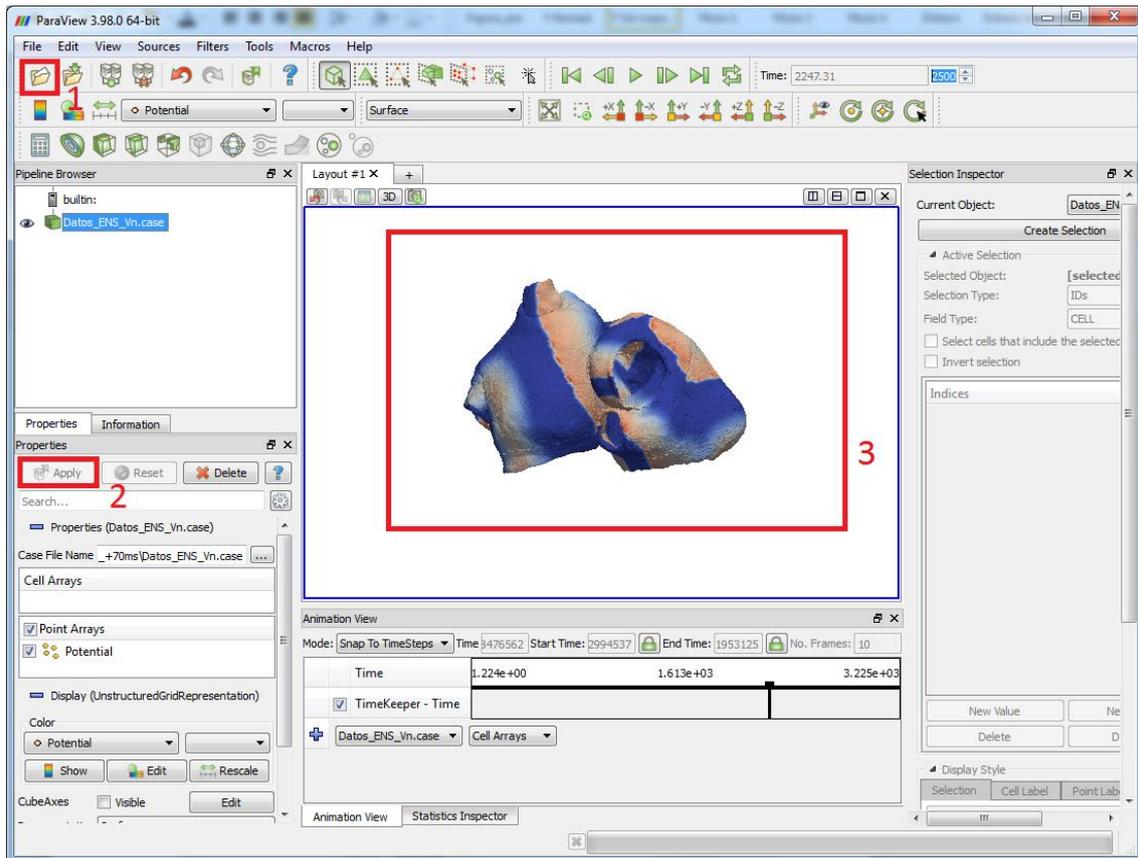


Figura A.1. Guía para abrir un modelo con ParaVIEW para su visualización.