





**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA**

**Departamento de Ingeniería Electrónica**

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



**Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen  
las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante  
Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación**

**TESIS DOCTORAL**

**PRESENTADA POR:**

**Dña. Catalina Tobón Zuluaga**

**DIRIGIDA POR:**

**Dr. Francisco Javier Sáiz Rodríguez**

**Dr. Fernando Hornero Sos**

**Valencia, 2010**



Dr. Francisco Javier Sáiz Rodríguez, catedrático de la Universidad Politécnica de Valencia, y Dr. Fernando Hornero Sos, jefe de sección del servicio de cirugía cardiaca del Hospital General Universitario de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “**Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación**” ha sido realizada bajo su dirección por la Ingeniera Catalina Tobón Zuluaga.

Y para que conste a los efectos legales, se extiende la presente certificación en Valencia, a 29 de Marzo de 2010.

Fdo. Dr. Francisco Javier Sáiz Rodríguez

Fdo. Dr. Fernando Hornero Sos



**A mis padres  
y a mi hermano**





## Agradecimientos

Esta tesis doctoral, si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte de la autora y su director de tesis, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en este proceso.

Primero quiero agradecer a mis dos directores de Tesis, a Javier, por introducirme en el mundo de la investigación, gracias por guiarme en este largo camino, por su apoyo y confianza. Y al Dr. Fernando Hornero por el soporte médico que me ha brindado a lo largo de estos años.

Agradecer hoy y siempre a mis padres Fabio y María Ofelia, porque a pesar de no estar presentes físicamente, sé que procuran mi bienestar desde mi país, Colombia, de no ser por su esfuerzo mis estudios de tercer ciclo no hubiesen sido posibles. A ellos y a mi hermano Jorge, porque a pesar de la distancia, el ánimo, apoyo y alegría que me brindan me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A todos mis compañeros doctorandos, y a los que hoy ya son doctores, con los que comparto a diario las mismas experiencias, por su apoyo y ánimo a lo largo de estos años de arduo trabajo. En especial a Karen y Yeison, por todo el ánimo, toda la paciencia, por confiar y creer en mí, y sobre todo por su valiosa amistad.

A Chema, Bea T y Javi, no solo por darme consejos técnicos sino también por brindarme su amistad. Así mismo, a todo el personal del DIE quienes me han colaborado y brindado siempre una sonrisa.

Por sus aportes técnicos quisiera agradecer a Germán Moltó y su software CAMAEC, a José Félix y Elvio y su software ELVIRA, y a Bernabé por sacarme de aprietos informáticos.

A mis amigos en Colombia, en especial a Jota, Caro y Ana Sofí, quienes a pesar de la distancia me han dado su apoyo y amistad. Y a mis amigos en España, en especial a Migue, por brindarme momentos llenos de alegría.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis doctoral, les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

Por último agradecer a la Consellería de Educación de la Generalitat Valenciana, por la beca (BFPI06/068) que durante 4 años sustentó económicamente el desarrollo de esta tesis, y a los proyectos en los que he participado (TEC 2005-04199 y TEC 2008-02090).



## Resumen

Las arritmias auriculares, como es la fibrilación auricular, la taquicardia reentrante o focal y el flúter auricular, son las arritmias cardíacas más frecuentes en la práctica clínica, constituyendo uno de los principales problemas sanitarios actuales. Diferentes trabajos experimentales han demostrado que los mecanismos electrofisiológicos subyacentes a las arritmias auriculares son muy variados, destacando las reentradas anatómicas y funcionales, los focos ectópicos y la existencia de ondas espirales. Adicionalmente, se ha demostrado que las taquicardias inducen alteraciones en las propiedades auriculares que las perpetúan, estos cambios son llamados remodelado auricular. A pesar de los numerosos estudios experimentales realizados, la naturaleza de las anomalías estructurales y celulares que promueven y perpetúan las arritmias auriculares no han sido determinadas con claridad, debido fundamentalmente, a las limitaciones de dichos estudios experimentales. Un adecuado diagnóstico de los mecanismos que generan y mantienen las arritmias permitiría un tratamiento fármaco-quirúrgico selectivo más optimizado que, aumentando su eficacia, provocará menores daños secundarios sobre el paciente. Actualmente, la modelización matemática y simulación computacional, se han convertido en una potente herramienta de estudio, que puede incluso, sugerir nuevos estudios experimentales o clínicos y nuevas terapias.

En esta tesis doctoral, se plantea simular y caracterizar arritmias auriculares, evaluar diferentes factores que favorecen su iniciación y mantenimiento; proponer y evaluar un nuevo método para la localización de fuentes reentrantes y focales, y por último, simular y evaluar la eficacia de diferentes patrones de ablación, sobre la terminación de arritmias auriculares simuladas.

La modelización se obtiene a través de ecuaciones diferenciales, las cuales representan las diferentes corrientes que participan en la actividad eléctrica de las células auriculares. Los efectos del remodelado eléctrico fueron incorporados en este modelo celular e integrado en modelos uni y bidimensionales de tejido auricular y en un modelo tridimensional de aurícula humana, anatómicamente realista. Estos modelos fueron estimulados bajo diversas condiciones e implementando protocolos de estimulación previamente determinados. Se construyeron mapas de potenciales de la propagación del potencial de acción a lo largo de los tejidos virtuales y se calcularon pseudo-electrogramas a los que se les realizó un análisis espectral. Implementando el modelo de aurícula humana, se conformaron mapas de frecuencia dominante y del índice de organización para la caracterización de las arritmias. Se simularon y evaluaron tres diferentes patrones de ablación conocidos en la práctica clínica. Se estudió además la eficacia de un método planteado en la presente tesis para la localización de las fuentes reentrantes estables y fuentes focales, en base a este,

se aplicaron dos diferentes patrones simples de ablación y se estudió su eficacia en la terminación de la arritmia.

Los resultados obtenidos muestran que: 1) El remodelado eléctrico favorece la generación de reentradas. 2) La interacción entre un foco ectópico continuo y un estímulo prematuro genera actividad reentrante compleja. 3) Factores tales como la alta frecuencia del foco ectópico, un mayor número de estímulos focales, una menor velocidad de conducción y una mayor anisotropía, favorecen la vulnerabilidad a reentradas y el inicio y mantenimiento de patrones reentrantes complejos. 4) La mayor vulnerabilidad a reentrada se presenta en las venas pulmonares, ya que estas actúan como obstáculos facilitando un camino para los circuitos reentrantes. 5) El análisis de los patrones reentrantes, de los pseudo-electrogramas calculados y de los mapas de frecuencia dominante y del índice de organización, permiten caracterizar los diferentes patrones y las arritmias auriculares simuladas. 6) El método planteado en esta tesis permite localizar fuentes reentrantes estables durante taquicardias reentrantes y fuentes focales. 7) La técnica de ablación Maze III fue la más eficaz, terminando por completo las arritmias auriculares simuladas. Las técnicas Maze parcial izquierdo y mini-Maze fueron eficaces en la terminación de taquicardias reentrantes cuyo circuito reentrante estuviera localizado en la aurícula izquierda. La técnica mini-Maze además fue eficaz en la terminación del flúter típico. Ambos patrones al aplicarse durante fibrilación auricular, provocaron que ésta se convirtiera en taquicardia reentrante. Los patrones simples de ablación, aplicados en base a la localización de circuitos reentrantes, fueron eficaces en la terminación de la arritmia, lo cual corrobora la importancia de localizar dichos circuitos.

La modelización biofísica puede ser considerada como una herramienta útil para la comprensión de los mecanismos subyacentes de las terapias para las arritmias auriculares.

## Abstract

Atrial arrhythmias, such as atrial fibrillation, focal or reentrant tachycardia, and atrial flutter are the most common cardiac arrhythmias in clinical practice, and constitute one of the major health problems today. Different experimental studies have demonstrated that the electrophysiological mechanisms underlying atrial arrhythmias are very varied, highlighting the anatomical and functional reentries, ectopic foci and the existence of spiral waves. Additionally, it has been demonstrated that atrial tachycardias induce electrophysiological alterations that perpetuate them, these changes are called atrial remodeling. Although numerous studies have been performed in this field, the nature of the structural and cellular abnormalities that promote and perpetuate atrial arrhythmias have not been clearly determined, due mainly to the limitations of these experimental studies. A proper understanding of the mechanisms that generate and maintain atrial arrhythmias would allow a selective pharmacological treatment more optimized and effective, which would cause less secondary damage on the patient. Currently, mathematical modeling and computer simulations have become a powerful tool to analyze arrhythmogenic processes and even to suggest new experimental or clinical studies and new therapies.

In this PhD thesis atrial arrhythmias are simulated and characterized, different factors that promote their initiation and maintenance are evaluated, a new method to localize reentrant and focal sources is proposed and evaluated, and finally, the effectiveness of different ablation patterns on termination of atrial arrhythmias is assessed.

The modeling is achieved through differential equations, which represent the different currents involved in electrical activity of atrial cells. The effects of electrical remodeling were introduced into this model, which has been integrated into unidimensional and bidimensional atrial tissues and into a three-dimensional model of human atria, anatomically realistic. These models were stimulated under different conditions using different predetermined protocols of stimulation. Potential maps of the action potential propagation along the virtual tissues were constructed, and pseudo-electrograms were calculated, to which a spectral analysis was performed. Additionally, dominant frequency maps and organization index maps were developed to characterize atrial arrhythmias. Three different ablation patterns known in clinical practice were simulated and evaluated. The effectiveness of a novel method proposed in this thesis for the location of reentrant and focal sources was also studied. Two different simple ablation patterns were applied and its efficacy in terminating the arrhythmia was assessed.

The results show that: 1) Electrical remodeling favours the generation of reentries. 2) The interaction between a continuous ectopic focus and a premature stimulus generates a complex reentrant activity. 3) Factors such as the high frequency of ectopic foci, a larger number of focal stimuli, a decreased conduction velocity and increased anisotropy favor the vulnerability to reentry and the initiation and maintenance of complex reentrant patterns. 4) The highest vulnerability to reentry occurs in the pulmonary veins because they act as anatomical barriers by providing a way for reentrant circuits. 5) Analysis of reentrant patterns, the calculated pseudo-electrograms and the dominant frequency maps and organization index maps, can characterize the different patterns and the simulated atrial arrhythmias. 6) The proposed method in this thesis can locate the stable reentrant sources during reentrant tachycardias and the focal sources. 7) The Maze III ablation technique is the most effective, terminating completely the simulated atrial arrhythmias. The left partial Maze and the mini-Maze techniques are effective in terminating the reentrant tachycardia, in which the reentrant circuit is located in the left atrium. Mini-Maze technique is also effective in the termination of typical atrial flutter. Both patterns applied during atrial fibrillation lead to reentrant tachycardia. Simple ablation patterns, applied in base on the location of reentrant circuits, are effective in the termination of the arrhythmia, which corroborates the importance of locating such circuits.

Biophysical modeling can be considered as a useful tool for understanding the underlying mechanisms of therapies for atrial arrhythmias.

## Resum

Les arítmies auriculars, com són la fibril·lació auricular, la taquicàrdia reentrant o focal i el flúter auricular, són les arítmies cardíques més freqüents a la pràctica clínica, constituint un dels principals problemes sanitaris actuals. Diferents treballs experimentals han demostrat que els mecanismes electrofisiològics subjacents a les arítmies auriculars són molt variats, destacant les reentrades anatòmiques i funcionals, els focus ectòpics i l'existència d'ones espirals. Addicionalment, s'ha demostrat que les taquicàrdies induïxen alteracions en les propietats auriculars que les perpetuen, estos canvis són anomenats remodelat auricular. A pesar dels nombrosos estudis experimentals realitzats, la naturalesa de les anormalitats estructurals i cel·lulars que promouen i perpetuen les arítmies auriculars no han sigut determinades amb claredat, degut fonamentalment, a les limitacions dels dits estudis experimentals. Un adequat diagnòstic dels mecanismes que generen i mantenen les arítmies permetria un tractament fàrmac-quirúrgic selectiu més optimitzat que, augmentant la seua eficàcia, provocaria menys danys secundaris al pacient. Actualment, la modelització matemàtica i la simulació computacional, s'han convertit en una potent ferramenta d'estudi, que pot inclús, suggerir nous estudis experimentals o clínics i noves teràpies.

A aquesta tesi doctoral, es planteja simular i caracteritzar arítmies auriculars, avaluar diferents factors que afavorixen la seua iniciació i manteniment; proposar i avaluar un nou mètode per a la localització de fonts reentrants i focals, i finalment, simular i avaluar l'eficàcia de diferents patrons d'ablació, sobre la terminació d'arítmies auriculars simulades.

La modelització s'obté a través d'equacions diferencials, les quals representen els diferents corrents que participen en l'activitat elèctrica de les cèl·lules auriculars. Els efectes del remodelat elèctric van ser incorporats a este model cel·lular i integrat en models uni i bidimensionals de teixit auricular i en un model tridimensional d'aurícula humana, anatòmicament realista. Estos models van ser estimulats baix diverses condicions i utilitzant protocols d'estimulació prèviament determinats. Es van construir mapes de potencials de la propagació del potencial d'acció al llarg dels teixits virtuals i es van calcular pseudo-electrogrames als que se'ls va realitzar una anàlisi espectral. Implementant el model d'aurícula humana, es van conformar mapes de freqüència dominant i de l'índex d'organització per a la caracterització de les arítmies. Es van simular i van avaluar tres diferents patrons d'ablació coneguts en la pràctica clínica. Es va estudiar a més l'eficàcia d'un mètode plantejat en la present tesi per a la localització de les fonts reentrants i fonts focals, i en base a aquest, es van aplicar dos diferents patrons simples d'ablació i es va estudiar la seua eficàcia per a acabar amb l'arítmia.

Els resultats obtinguts mostren que: 1) El remodelat elèctric és afavoreix la generació de reentrades. 2) La interacció entre un focus ectòpic continu i un estímul prematur genera activitat reentrant complexa. 3) Factors tals com l'alta freqüència del focus ectòpic, un nombre més gran d'estímuls focals, una menor velocitat de conducció i una major anisotropia, afavorixen la vulnerabilitat a reentrades i l'inici i manteniment de patrons reentrants complexos. 4) La major vulnerabilitat a reentrada es presenta en les venes pulmonars, ja que estes actuen com a obstacles facilitant un camí per als circuits reentrants. 5) L'anàlisi dels patrons reentrants, dels pseudo-electrogrames calculats, dels mapes de freqüència dominant i de l'índex d'organització, permeten caracteritzar els diferents patrons i les arítmies auriculars simulades. 6) El mètode plantejat a aquesta tesi permet localitzar fonts reentrants estables durant taquicàrdies reentrants i fonts focals. 7) La tècnica d'ablació Maze III va ser la més eficaç, acabant per complet les arítmies auriculars simulades. Les tècniques Maze parcial esquerra i mini-Maze foren eficaces en l'acabament de taquicàrdies reentrants sempre que el circuit reentrant estiguera localitzat a l'aurícula esquerra. La tècnica mini-Maze a més fou eficaç a l'acabament del flúter típic. Estos dos patrons a l'aplicar-se durant fibril·lació auricular, van provocar que esta es convertira en taquicàrdia reentrant. Els patrons simples d'ablació, aplicats en base a la localització de circuits reentrants, foren eficaços per a l'acabament de l'arítmia, la qual cosa evidència comprovant la importància de localitzar els esmentats circuits.

La modelització biofísica pot ser considerada com una ferramenta útil per a la comprensió dels mecanismes subjacents de les teràpies per a les arítmies auriculars.



## Listado de abreviaturas

AAD	Apéndice auricular derecho
AAI	Apéndice auricular izquierdo
AD	Aurícula derecha
AI	Aurícula izquierda
APD	<i>Action potential duration</i> – Duración del potencial de acción
AAV	Anillo aurículoventricular
BCL	<i>Basic cycle length</i> – Ciclo básico de estimulación
CI	<i>Coupling Interval</i> – Intervalo de acoplamiento
CL	<i>Cycle length</i> – Longitud del ciclo
CT	Cresta terminal
DF	<i>Dominant frequency</i> – Frecuencia Dominante
ECG	Electrocardiograma
EDOs	Ecuaciones diferenciales ordinarias
EDPs	Ecuaciones diferenciales parciales
EGM	Electrograma
ERP	<i>Effective refractory period</i> – Período refractario efectivo
FA	Fibrilación auricular
MEF	Método de elementos finitos
FFT	<i>Fast Fourier transform</i> – Transformada rápida de Fourier
IO	Índice de organización

JSR	<i>Junctional sarcoplasmic reticulum</i> – Compartimento de salida de calcio
lpm	Latidos por minuto
MPs	Músculos pectíneos
NAV	Nodo auriculoventricular
NSA	Nodo sinoauricular
NSR	<i>Network sarcoplasmic reticulum</i> – Compartimento de entrada de calcio
OHF	<i>Organization high frequency</i>
PA	Potencial de acción
PRA	Período refractario absoluto
PRR	Período refractario relativo
PSN	Periodo supernormal de excitabilidad
S <sub>1</sub>	Tren de estimulación continua
S <sub>2</sub>	Estimulación prematura
SC	Seno coronario
TR	Taquicardia reentrante
VC	Velocidad de Conducción
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VM	Válvula mitral
VPD	Vena pulmonar derecha
VPI	Vena pulmonar izquierda

VPs	Venas pulmonares
VT	Válvula tricúspide
VV	Ventana vulnerable
1D	Unidimensional
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional



# Tabla de contenido

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>27</b>
<b>1 Anatomía cardiaca y sistema de conducción</b>	<b>27</b>
1.1 Anatomía auricular	29
<b>2 Potencial de acción</b>	<b>31</b>
2.1 Refractariedad y propiedades de restitución del potencial de acción	35
2.2 Propagación del potencial de acción	37
2.3 Heterogeneidad de los potenciales de acción en la aurícula	39
<b>3 Electrogramas</b>	<b>40</b>
3.1 Análisis espectral del electrograma	42
3.2 Índice de organización	43
<b>4 Taquicardias auriculares</b>	<b>44</b>
4.1 Mecanismos fisiopatológicos de las taquicardias auriculares	44
4.1.1 Mecanismo focal	44
4.1.2 Mecanismo de reentrada	46
4.2 Clasificación de las taquicardias auriculares	51
4.2.1 Taquicardias auriculares focales	51
4.2.2 Taquicardias macrorreentrantes	53
4.2.3 Fibrilación auricular	55
<b>5 Remodelado auricular</b>	<b>64</b>
5.1 Remodelado eléctrico	66
<b>6 Tratamiento por ablación quirúrgica de las arritmias auriculares</b>	<b>68</b>
6.1 Técnica Maze III	70
6.2 Técnica Maze parcial izquierdo	71
6.3 Técnica mini-Maze	72
<b>7 Modelización cardiaca</b>	<b>73</b>
7.1 Modelización a nivel celular	73
7.2 Modelización a nivel de tejido y órgano	76
<b>CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>81</b>

<b>CAPÍTULO III. MÉTODOS</b>	<b>87</b>
<b>8 Modelo celular</b>	<b>87</b>
8.1 Corrientes iónicas	90
8.2 Balance iónico	92
8.3 Dimensiones geométricas a nivel celular	93
<b>9 Modelización del remodelado eléctrico auricular</b>	<b>94</b>
<b>10 Modelo de acoplamiento celular</b>	<b>94</b>
10.1 Teoría del cable	95
10.2 Modelo monodominio	97
<b>11 Modelos geométricos</b>	<b>98</b>
11.1 Modelo 1D de fibra auricular	99
11.2 Modelo 2D de tejido auricular	99
11.3 Modelo 2D de tejido auricular incluyendo orificios para las venas pulmonares derechas	100
11.4 Modelo 3D de aurícula humana	102
<b>12 Métodos numéricos</b>	<b>109</b>
12.1 Partición del operador	109
12.2 Discretización temporal	111
12.3 Discretización espacial	112
12.3.1 Método de las diferencias finitas	112
12.3.2 Método de los elementos finitos	116
<b>13 Protocolos de estimulación</b>	<b>122</b>
13.1 Protocolo de estimulación en el modelo 1D	122
13.2 Protocolo de estimulación en el modelo 2D	123
13.3 Protocolo de estimulación en el modelo 2D de tejido auricular incluyendo orificios para las venas pulmonares derechas	124
13.4 Protocolo de estimulación en el modelo 3D	128
<b>14 Electrogramas, mapas de frecuencia dominante e índice de organización</b>	<b>130</b>
14.1 Modelización de electrogramas unipolares	130
14.2 Morfología del pseudo-electrograma unipolar	132
14.3 Análisis espectral de los pseudo-electrogramas	133
14.3.1 Determinación de la frecuencia dominante	134
14.3.2 Determinación del índice de organización	135

<b>14.4 Mapas de frecuencia dominante e índice de organización</b>	<b>136</b>
<b>14.5 Mapas de OHF</b>	<b>136</b>
<b>15 Modelización de patrones de ablación</b>	<b>136</b>
<b>15.1 Modelización del Maze III</b>	<b>137</b>
<b>15.2 Modelización del Maze parcial izquierdo</b>	<b>138</b>
<b>15.3 Modelización del Mini-Maze</b>	<b>139</b>
<b>15.4 Modelización de patrones simples de ablación</b>	<b>140</b>
<b>16 Simulación computacional e implementación</b>	<b>140</b>
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS</b>	<b>145</b>
<b>EFFECTO DE FACTORES ELECTROFISIOLÓGICOS SOBRE LOS PATRONES REENTRANTES. ESTUDIO EN MODELOS 1D Y 2D</b>	<b>145</b>
<b>17 Caracterización del modelo de potencial de acción</b>	<b>146</b>
<b>17.1 Características del potencial de acción y dependencia a la     frecuencia de estimulación</b>	<b>146</b>
<b>17.2 Curva de restitución del APD</b>	<b>147</b>
<b>18 Efecto del remodelado eléctrico en el potencial de acción y corrientes iónicas</b>	<b>148</b>
<b>18.1 Efecto del remodelado eléctrico sobre la curva de restitución del     APD y velocidad de conducción</b>	<b>151</b>
<b>18.2 Efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad del tejido</b>	<b>153</b>
<b>19 Caracterización del pseudo-electrograma</b>	<b>154</b>
<b>20 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante en un trozo limitado de tejido auricular</b>	<b>157</b>
<b>21 Mecanismos reentrantes desencadenados por actividad ectópica en VPs</b>	<b>159</b>
<b>21.1 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de reentradas     desencadenadas por un estímulo ectópico en VPs</b>	<b>160</b>
<b>21.2 Efecto de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos en los     patrones de activación</b>	<b>163</b>
21.2.1 Efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en los mecanismos reentrantes	165
21.2.2 Efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio en los mecanismos reentrantes	169

21.2.3	Efecto de la frecuencia del foco ectópico continuo en los mecanismos reentrantes	173
21.2.4	Efecto de la velocidad de conducción en los mecanismos reentrantes	176
21.2.5	Efecto de la anisotropía del tejido en los mecanismos reentrantes	180
<b>CARACTERIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE ARRITMIAS AURICULARES EN UN MODELO 3D REALISTA DE AURÍCULA HUMANA</b>		<b>185</b>
<b>22</b>	<b>Propagación del potencial de acción en el modelo 3D de aurícula humana</b>	<b>186</b>
22.1	Heterogeneidad electrofisiológica	187
22.2	Velocidades de conducción y anisotropía	189
22.3	Caracterización de los pseudo-electrogramas	190
<b>23</b>	<b>Estudio de vulnerabilidad en el modelo 3D de aurícula humana</b>	<b>194</b>
23.1	Efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por un estímulo ectópico	194
23.2	Efecto de la localización del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado	197
23.3	Efecto del número de estímulos ectópicos sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado	199
23.4	Efecto de la frecuencia del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado	201
<b>24</b>	<b>Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica transitoria, aplicación de técnicas de ablación y localización de fuentes reentrantes</b>	<b>202</b>
<b>24.1</b>	<b>Caracterización de las arritmias simuladas</b>	<b>203</b>
24.1.1	Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda	203
24.1.2	Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la base de las VPs izquierdas	208
24.1.3	Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la base de las VPs derechas	213
24.1.4	Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la cresta terminal	220
24.1.5	Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la vena cava superior	225
24.1.6	Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en el seno coronario	230
24.1.7	Síntesis de los resultados obtenidos al caracterizar las diferentes arritmias simuladas	234
<b>24.2</b>	<b>Aplicación de patrones de ablación</b>	<b>236</b>
24.2.1	Ablación de las taquicardias auriculares reentrantes iniciadas mediante actividad ectópica transitoria	236



24.2.2 Ablación de la fibrilación auricular iniciada mediante actividad ectópica transitoria	243
24.2.3 Ablación de flúter típico auricular iniciado mediante actividad ectópica transitoria	245
24.2.4 Síntesis de los resultados obtenidos al aplicar los patrones de ablación	249
<b>24.3 Localización de fuentes reentrantes estables mediante mapas de OHF</b>	<b>251</b>
24.3.1 Localización de fuentes reentrantes estables en taquicardias reentrantes	252
24.3.2 Localización de la fuente macrorreentrante en el flúter típico auricular	254
<b>24.4 Aplicación de patrones de ablación simples</b>	<b>255</b>
<b>25 Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica continua y localización de la fuente focal</b>	<b>258</b>
<b>25.1 Caracterización de las arritmias simuladas</b>	<b>258</b>
25.1.1 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda	258
25.1.2 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs izquierdas	263
25.1.3 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs derechas	268
25.1.4 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la cresta terminal	273
25.1.5 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la vena cava superior	277
25.1.6 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en el seno coronario	282
25.1.7 Síntesis de los resultados obtenidos al caracterizar las arritmias simuladas	286
<b>25.2 Localización de la fuente focal mediante mapas de OHF</b>	<b>287</b>
<b>CAPÍTULO V. DISCUSIÓN</b>	<b>295</b>
<b>EFEECTO DE FACTORES ELECTROFISIOLÓGICOS SOBRE LOS PATRONES REENTRANTES. ESTUDIO EN MODELOS 1D Y 2D</b>	<b>296</b>
<b>26 Caracterización del modelo de potencial de acción</b>	<b>296</b>
<b>27 Efecto del remodelado eléctrico en el potencial de acción y corrientes iónicas</b>	<b>298</b>
<b>28 Efecto del remodelado eléctrico en la vulnerabilidad del tejido</b>	<b>300</b>
<b>29 Caracterización del pseudo-electrograma</b>	<b>301</b>
<b>30 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante en un trozo limitado de tejido auricular</b>	<b>302</b>
<b>31 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de reentradas desencadenadas por un estímulo ectópico en VPs</b>	<b>303</b>

<b>32 Efecto de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos en los patrones de activación</b>	<b>306</b>
32.1 Efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en los mecanismos reentrantes	308
32.2 Efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio en los mecanismos reentrantes	310
32.3 Efecto de la frecuencia del foco ectópico continuo en los mecanismos reentrantes	311
32.4 Efecto de la velocidad de conducción en los mecanismos reentrantes	312
32.5 Efecto de la anisotropía del tejido en los mecanismos reentrantes	313
<b>CARACTERIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE ARRITMIAS AURICULARES EN UN MODELO 3D REALISTA DE AURÍCULA HUMANA</b>	<b>315</b>
<b>33 Propagación del potencial de acción en el modelo 3D de aurícula humana</b>	<b>316</b>
33.1 Heterogeneidad electrofisiológica	317
33.2 Velocidades de conducción y anisotropía	318
33.3 Caracterización de los pseudo-electrogramas	321
<b>34 Estudio de vulnerabilidad en el modelo 3D de aurícula humana</b>	<b>322</b>
34.1 Efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por un estímulo ectópico	322
34.2 Efecto de la localización del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado	324
34.3 Efecto del número de estímulos ectópicos y de la frecuencia del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado	326
<b>35 Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica transitoria, aplicación de técnicas de ablación y localización de fuentes reentrantes</b>	<b>327</b>
35.1 Caracterización de las arritmias simuladas	328
35.1.1 Taquicardias reentrantes	330
35.1.2 Fibrilación auricular	332
35.1.3 Flúter auricular	333
35.2 Técnicas de ablación	335
35.3 Localización de fuentes reentrantes estables mediante mapas de OHF	338
35.4 Aplicación de patrones de ablación simples	340

<b>36 Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica continua y localización de la fuente focal</b>	<b>341</b>
<b>36.1 Caracterización de las arritmias simuladas</b>	<b>342</b>
<b>36.2 Localización de la fuente focal mediante mapas de OHF</b>	<b>344</b>
<b>LIMITACIONES DEL MODELO Y DEL ESTUDIO</b>	<b>345</b>
<b>CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES</b>	<b>349</b>
<b>LÍNEAS FUTURAS</b>	<b>355</b>
<b>Anexo. Modelo de Nygren para el potencial de acción auricular en miocitos de humano</b>	<b>357</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>365</b>
<b>PUBLICACIONES</b>	<b>391</b>



# CAPÍTULO I

---

## *Introducción*



## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### 1 Anatomía cardiaca y sistema de conducción

El corazón es el órgano principal del aparato circulatorio. Está compuesto esencialmente por tejido muscular (miocardio) y, en menor proporción, por tejido conectivo y fibroso (tejido de sostén, válvulas y tejido especializado de conducción). Se divide en dos compartimientos o cavidades superiores, las aurículas y dos compartimientos inferiores, los ventrículos. Las aurículas están separadas entre sí por un tabique interauricular y los ventrículos por el tabique interventricular. Ambos tabiques se continúan uno con otro, formando una verdadera pared membranosa-muscular que separa al corazón en dos cavidades derechas y dos cavidades izquierdas. Esta separación es funcional, ya que las cavidades derechas se conectan con la circulación pulmonar, y las izquierdas con la circulación general sistémica. Las cavidades derechas se comunican entre ellas mediante la válvula tricúspide y las izquierdas mediante la válvula mitral.

Las aurículas recogen la sangre que vuelve al corazón para vaciarla en los ventrículos derecho e izquierdo. A la aurícula derecha llegan las venas cavas superior e inferior trayendo sangre carbo-oxigenada de todo el organismo. La sangre pasa al ventrículo derecho, el cual al contraerse la envía a la arteria pulmonar que se dirige a ambos pulmones para efectuar el intercambio gaseoso. La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda por medio de las cuatro venas pulmonares, y ya en el ventrículo izquierdo es expulsada hacia la arteria aorta para ser distribuida por todo el organismo.

Así pues, la función del corazón es proveer al cuerpo la sangre y el oxígeno que necesita para funcionar correctamente, para esto, el corazón se encuentra dotado de movimientos o latidos rítmicos. Cada latido del corazón desencadena una secuencia de eventos llamados ciclos cardiacos, que consiste principalmente en tres etapas: sístole auricular, sístole ventricular y diástole. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 75 veces por minuto. La estimulación del corazón está coordinada por el sistema nervioso autónomo, tanto por parte del sistema nervioso simpático (aumentando el ritmo y fuerza de contracción) como del parasimpático (reduciendo el ritmo y fuerza cardiaca).

Durante un latido normal del corazón, un impulso eléctrico se origina en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, en el nodo sinoauricular (NSA) (Figura 1.1). Para que el impulso llegue de forma sincronizada a todas las células que forman el músculo cardíaco, el corazón posee un sistema de excitación y conducción especializado. El impulso se transmite a través de las aurículas, desencadenando la contracción auricular y baja por el tabique interauricular hacia el nodo auriculoventricular (NAV). El impulso se retrasa brevemente en el NAV y después viaja a través del haz de His y de las fibras de Purkinje, para desencadenar la contracción ventricular.

La alteración del ritmo cardíaco o cualquier cambio de lugar en la iniciación o secuencia de la actividad eléctrica del corazón que se aparte de lo normal se considera una arritmia cardíaca. Si el latido del corazón es demasiado lento se llama bradiarritmia o bradicardia. Si es demasiado rápido se llama taquiarritmia o taquicardia, sin embargo, dependiendo de la parte del corazón afectado, las consecuencias para la persona implicada son absolutamente diferentes, por lo que las arritmias se clasifican a su vez en ventriculares y supraventriculares o auriculares.

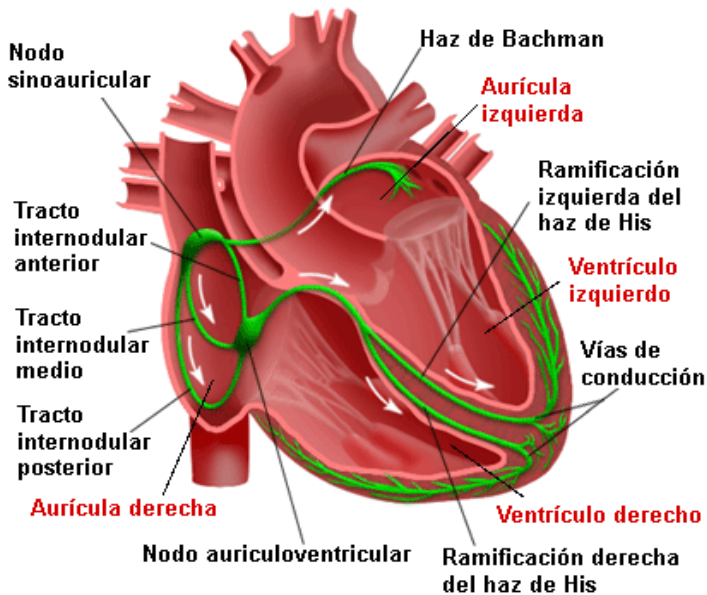


Figura 1.1 Músculo cardíaco y sistema de conducción.



## 1.1 Anatomía auricular

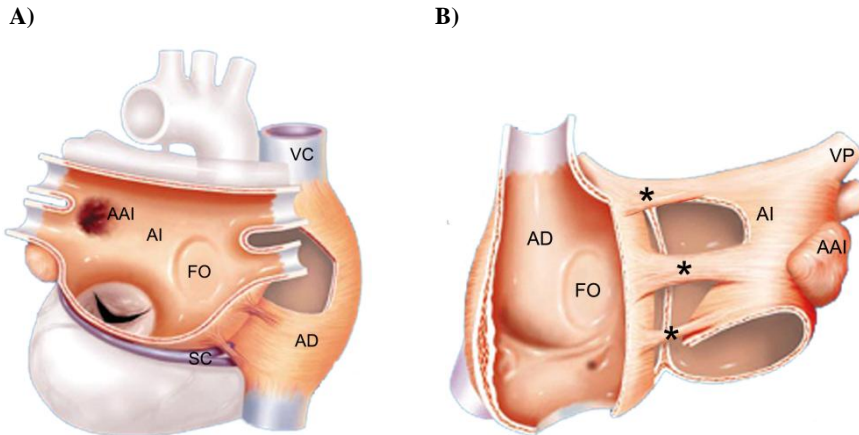
Las aurículas tienen una cavidad de forma irregularmente redondeada, más globosa la de la aurícula derecha, más ovoidal la de la aurícula izquierda (Figura 1.2). Las paredes de las aurículas tienen solamente una acción contenedora de la sangre que proviene de las venas, por tanto, el espesor de sus paredes es muy inferior a la de los ventrículos. El tabique interauricular tiene una constitución fibrosa, excepto en una porción oval 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, 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, 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, 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 postero-superior, presenta las desembocaduras de las venas pulmonares, las dos derechas en la parte medial, cerca del tabique interauricular, 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 tienen 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 1.2** Corte en el plano frontal de la aurícula A) izquierda (AI) y B) derecha (AD). En el que 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 [Bachmann,G. 1916; Wang,K. *et al.* 1995] y el haz interauricular en la región del limbo de la fosa oval [Spach,M.S. *et al.* 1985], 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 [Antz,M. *et al.* 1998; Chauvin,M. *et al.* 2000].

Los haces musculares se encuentran orientados circunferencialmente y longitudinalmente [Ho,S.Y. *et al.* 2002a; Ho,S.Y. *et al.* 2002b]. Los haces circunferenciales son muy marcados en la base de la aurícula, mientras los haces longitudinales, en su mayoría se encuentran en las paredes internas. El haz de Bachmann sigue una trayectoria muscular transversal [Lemery,R. *et al.* 2003], 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 [Lemery,R. *et al.* 2007].

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 [Sanchez-Quintana,D. et al. 2002]. 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 NSA, 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 1.3 se bosqueja la dirección de algunos de los principales haces musculares en ambas aurículas.

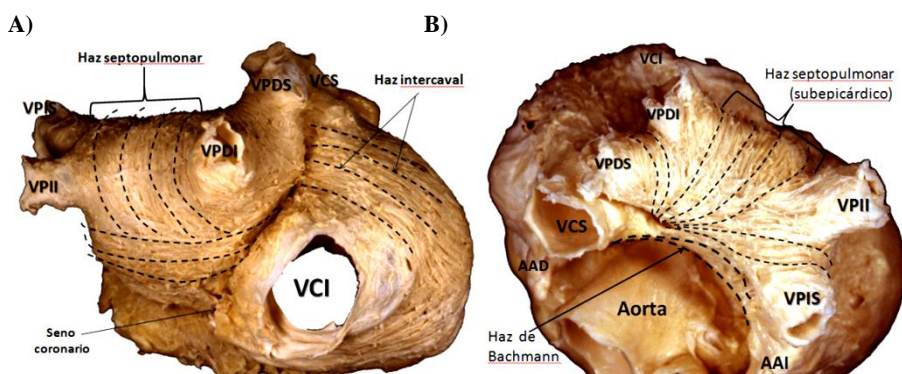


Figura 1.3 Principales haces musculares de las aurículas. Las líneas punteadas representan la orientación de la fibra. A) Vista posterior. B) Vista superior. Imagen aportada por Sanchez-Quintana,D.

## 2 Potencial de acción

Las células cardíacas (miocitos) son excitables, capaces de transmitir impulsos eléctricos a través del tejido. La contracción sincronizada de todas las células que están acopladas eléctricamente, genera la contracción de los compartimientos cardiacos. La contracción de cada célula está asociada a un potencial de acción (PA). El potencial de acción es el evento activo

(despolarización todo o nada) que utilizan las células excitables para transmitir los impulsos eléctricos. Se genera ya sea por despolarización espontánea de la célula o en respuesta a una estimulación externa. La membrana celular además de separar el medio intracelular del extracelular, contiene canales iónicos y bombas electrogénicas que permiten el intercambio de iones entre ambos medios. Este intercambio de iones se produce principalmente, gracias a la diferencia de concentraciones iónicas entre los dos medios y por tanto a las fuerzas de difusión y de campo eléctrico. Este flujo de iones es lo que constituye las corrientes iónicas de sodio ( $\text{Na}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), entre otras, que son a su vez el mecanismo responsable de la generación del PA.

Los canales iónicos son proteínas que controlan el paso de iones, y por tanto el gradiente electroquímico, a través de la membrana. Los canales iónicos no son estructuras que están abiertas todo el tiempo, sino que se abren y se cierran de acuerdo con las órdenes que reciban, actuando como compuertas que se cierran o se abren en función de los estímulos externos. Esa apertura y cierre puede modularse, de hecho, tienen la ventaja de responder a estímulos de manera muy rápida, en menos de milisegundos. Los canales iónicos presentan dos propiedades importantes: selectividad para el ion transportado, es decir solo transportan el ion que les corresponde no dejando pasar a otros; fluctúan entre estados abiertos y cerrados, lo cual es influenciado por los estímulos que causan la abertura de los canales iónicos como por ejemplo cambios en el voltaje (canales regulados por voltaje), un estrés mecánico (canales regulados mecánicamente), o la unión a un ligando (canales regulados por ligando) (Figura 2.1). El ligando puede ser tanto un mediador extracelular, o un mediador intracelular, como un ion.

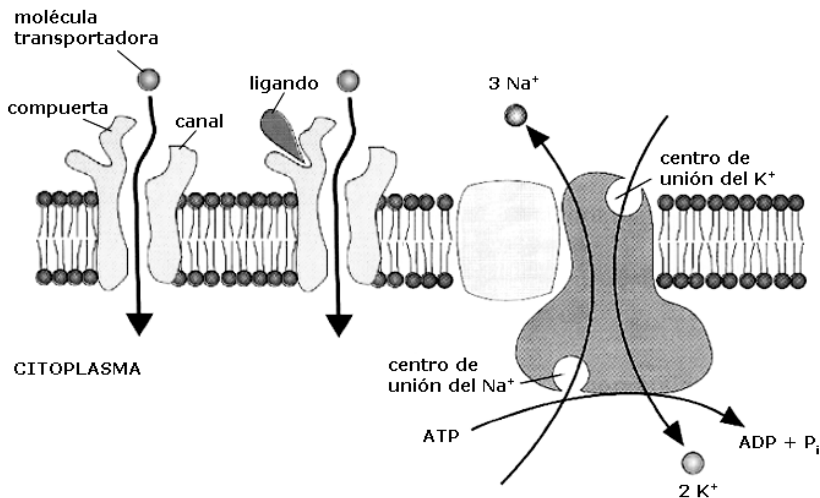


Figura 2.1 Membrana lipídica donde se observa un canal dependiente de potencial, un canal dependiente de ligando y una bomba electrogénica de sodio-potasio.

Los solutos pueden atravesar la membrana también con ayuda de proteínas transportadoras, pero en este caso el transporte se realiza en contra del gradiente electroquímico. Este proceso requiere aporte de energía. Existen dos tipos de transporte activo: el directo o primario, llevado a cabo por las bombas electrogénicas (Figura 2.1) y el indirecto o secundario, llevado a cabo por los intercambiadores iónicos. La diferencia entre ambos se basa en la fuente de energía que permite el movimiento de una molécula en contra de su gradiente electroquímico. En el caso del transporte primario esta energía procede directamente de la hidrólisis del ATP, mientras que en el caso del transporte secundario, la energía se obtiene del movimiento acoplado de otra molécula que se desplaza a través de la membrana a favor de su gradiente electroquímico.

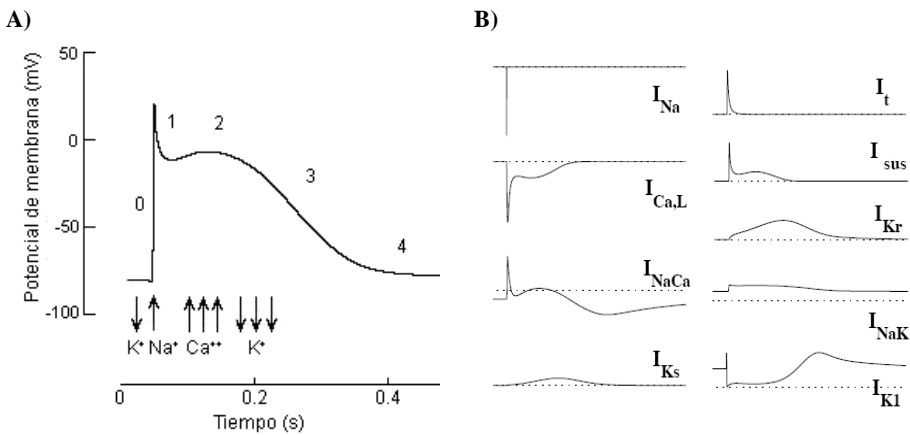
Cuando la célula está en equilibrio dinámico, el medio intracelular está a menor potencial que el extracelular y es entonces cuando se dice que la célula ha alcanzado su potencial de reposo (-80 mV aproximadamente). Sin embargo, las membranas de las células excitables tienen la capacidad de modificar su conductancia significativamente ante estímulos despolarizantes y producir así el PA, el cual provoca un cambio de polaridad momentáneo en el potencial de la membrana para luego volver de nuevo al potencial de equilibrio.

El tiempo entre el inicio de la activación y el retorno al estado de reposo es la duración del potencial de acción intracelular (APD «*Action Potential Duration*»). El potencial de umbral se define como un nivel de potencial crítico (-60 mV), que una vez superado desencadena un potencial de acción. Los distintos tipos de células cardiacas presentan diferentes formas de PA, ya que cada uno de ellos desempeña diferentes funciones especializadas de generación o propagación de las señales eléctricas cardiacas, por lo tanto, el APD es diferente para cada tipo de célula. El APD en los miocitos auriculares es variable, depende de la especie y de la región de la aurícula [Dawodu, A.A. *et al.* 1996].

El PA consta de varias fases, fase 0, 1, 2, 3 y 4 (Figura 2.2), las cuales se caracterizan por la activación de distintas corrientes. La fase 0 representa la despolarización, las fases 1, 2 y 3 la repolarización y la fase 4 el reposo. La fase 0 revierte el potencial de membrana que se vuelve significativamente positivo, pudiendo alcanzar +30 mV. En las tres fases de repolarización se presenta una etapa inicial de repolarización rápida que lleva al potencial intracelular hasta casi al nivel cero, una segunda etapa de repolarización lenta llamada meseta, y una etapa final de repolarización rápida, el descenso. El análisis de estos fenómenos ha sido posible gracias a experimentos de *voltage clamp* y *patch clamp* [Hamill, O.P. *et al.* 1981].

Con la despolarización de la membrana, se inicia la fase 0 del potencial de acción, caracterizada por un cambio drástico en el valor del potencial de membrana, que en unos pocos milisegundos se hace positivo. Ante la llegada de una corriente de excitación a la célula capaz de elevar el potencial de la

membrana hasta un determinado valor umbral (en torno a -65 mV), se produce la apertura brusca de los canales rápidos de  $\text{Na}^+$  y la entrada de iones a favor del gradiente de concentración. Las principales corrientes iónicas que determinan esta fase son la corriente de entrada rápida de  $\text{Na}^+$  ( $I_{\text{Na}}$ ) [Ebihara, L. *et al.* 1980] y la corriente diferida de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{CaL}}$ ) [Beeler, G.W. Jr. 1977]. La  $I_{\text{Na}}$  tiene un elevado valor de pico y provoca la fuerte pendiente de subida del PA; esta corriente permanece inactiva en las demás fases del PA. Paralelamente, y posterior a la activación de la  $I_{\text{Na}}$ , se activa la corriente secundaria de entrada, la  $I_{\text{CaL}}$ ; ésta colabora en la despolarización de la membrana y se mantiene activa durante toda la fase de la meseta. Los iones  $\text{Ca}^{2+}$  entran por el canal de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L principalmente.



**Figura 2.2 A) Fases del PA, corrientes entrantes (↑) y salientes (↓) más influyentes en cada fase. B) Principales corrientes que participan en la formación del PA auricular.**

En la repolarización inicial o fase 1 se activa, en algunas especies, una corriente de salida de  $\text{K}^+$  a través de un canal transitorio ( $I_t$ ), provocando una pequeña repolarización en el PA. En miocitos de aurícula humana, después de la inactivación de  $I_t$ , ha sido observada una inactivación más lenta y “sostenida” de una corriente de salida de  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{sus}}$ ) [Firek, L. *et al.* 1995].

La meseta o fase 2 es un periodo de unos 200 ms de duración en el que el potencial se mantiene aproximadamente constante, en un valor positivo menor que el máximo valor alcanzado durante la despolarización (alrededor de los 0 mV). Se produce la activación de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L. Esta corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$  se ve compensada por varias corrientes salientes de  $\text{K}^+$ . Por un lado, los iones  $\text{Ca}^{2+}$  entran por los canales tipo L, y por otro lado, los iones de  $\text{K}^+$  salen gracias a la corriente diferida de  $\text{K}^+$  ( $I_K$ ) (compuesta por dos componentes, una rápida,  $I_{\text{Kr}}$  y una lenta,  $I_{\text{Ks}}$ ) [Shibasaki, T. 1987; Sanguinetti, M.C. *et al.* 1990]. De este modo se consigue un equilibrio entre los iones  $\text{Ca}^{2+}$  que entran y los iones  $\text{K}^+$  que salen para compensar la entrada de

carga positiva en el interior provocada por los iones  $\text{Ca}^{2+}$ . La bomba  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ( $I_{\text{NaK}}$ ) y el intercambiador  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{NaCa}}$ ) son algunos de los mecanismos usados por la célula para regular el  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  y el  $[\text{Na}^+]_i$  durante el transcurso del PA.

La fase 3 es una etapa de unos 100 ms de duración, durante la cual el potencial de membrana retorna desde su nivel de meseta al valor negativo de reposo. Los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  abiertos se inactivan haciendo que el PA disminuya gradualmente produciéndose la repolarización del potencial de la célula, en la que la corriente  $I_K$  alcanza un gran valor. El proceso de repolarización se acelera por la apertura de los canales  $\text{K}^+$  dependientes del voltaje ( $I_{\text{KI}}$ ).

Por último, la fase de reposo o fase 4, que corresponde a la fase de reposo diastólico, ocurre cuando el potencial de membrana de la célula está estable (en las células musculares), siendo similar al potencial de equilibrio de los iones de  $\text{K}^+$ , dado que durante esta fase la permeabilidad al ión  $\text{K}^+$  es muy superior a las permeabilidades de los demás iones. La corriente rectificadora inversa de  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{KI}}$ ), permanece activa durante este período, al poseer una elevada conductancia a potenciales negativos. Su característica de rectificación inversa [Sakmann, B. *et al.* 1984] hace que se desactive durante la fase de meseta y se reactive progresivamente durante la repolarización de la célula.

Durante el transcurso del PA se alteran las concentraciones iónicas en los medios intra y extracelular. En el restablecimiento de dichas concentraciones intervienen dos tipos de transporte activo a través de la membrana celular: intercambiadores iónicos y bombas electrogénicas.

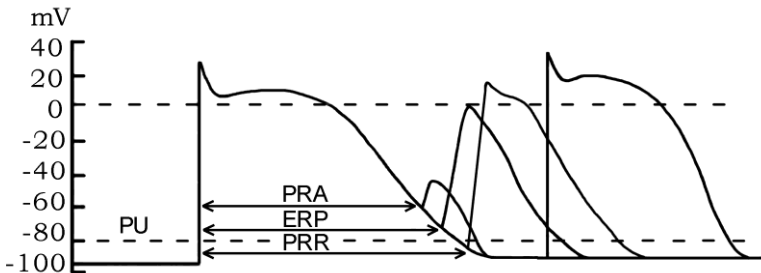
## ***2.1 Refractariedad y propiedades de restitución del potencial de acción***

La excitabilidad de las fibras cardíacas corresponde a la propiedad que poseen de generar un PA como consecuencia de un estímulo aplicado a ellas. Durante gran parte del PA, la fibra no es excitable cualquiera que sea la intensidad de la estimulación recibida. A esto se denomina fase de refractariedad y se divide a su vez en diferentes periodos (Figura 2.3).

El período refractario absoluto (PRA) de la fibra corresponde a un estado de inexcitabilidad total. Este estado existe durante las fases 0, 1, 2 y en parte de la fase 3 en las fibras rápidas.

El período refractario efectivo (ERP «*Effective Refractory Period*») incluye el período refractario absoluto y aquel con respuestas generadas no propagadas. Este termina cuando aparecen las primeras respuestas propagadas.

El período refractario relativo (PRR) incluye el período refractario absoluto, el efectivo y aquel en el cual las fibras sólo son excitables con corrientes supraumbrales. Al final de la fase 3, en las fibras rápidas puede aparecer un período corto (PSN) en el que estímulos subumbrales son capaces de generar un PA (fase supernormal de excitabilidad). Por otra parte, el grado de recuperación de la excitabilidad en este período es heterogéneo, lo que conlleva el riesgo de respuestas desincronizadas a partir de un estímulo único (fase vulnerable).



**Figura 2.3** Periodos refractarios del PA: periodo refractario absoluto (PRA), periodo refractario efectivo (ERP), periodo refractario relativo (PRR). Potencial umbral (PU).

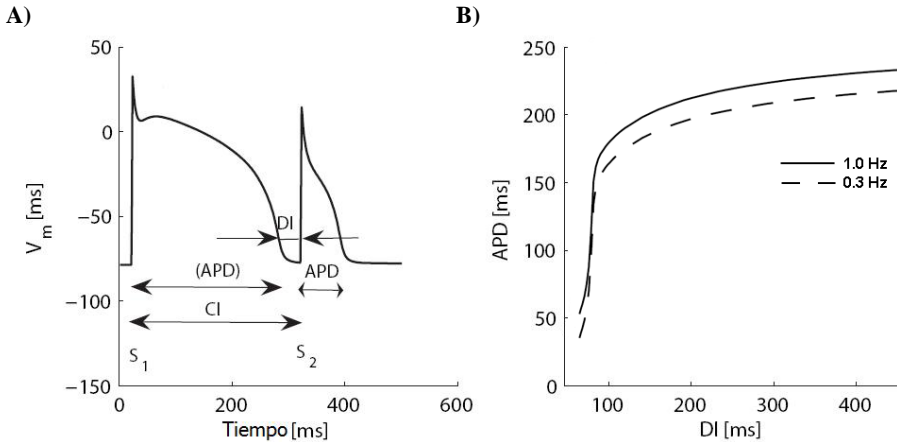
Cuando el corazón late a una frecuencia más rápida de lo normal, por ejemplo durante una actividad física, las duraciones relativas de la sístole y de la diástole se ajustan para asegurarse de que ocurra de forma eficiente el llenado de los compartimientos y la eyección de sangre. Un aumento de la frecuencia sin un cambio en la duración de la sístole conduciría a una disminución desproporcionada de la duración correspondiente de la diástole y a altas frecuencias, los ventrículos no se llenarían antes de contraer. Por esta razón, si un segundo PA se inicia pronto después del primero, cuando no todos los procesos iónicos han recuperado por completo su estado de reposo, la duración del segundo PA es más corta que la primera porque la corriente transmembrana se reduce.

Lo anterior, sugiere que el APD es una función de los APDs precedentes y del tiempo entre excitaciones, también conocido como el tiempo de recuperación o intervalo diastólico (DI «*Diastolic Interval*»). También puede usarse el término intervalo de acoplamiento (CI «*Coupling Interval*»), el cual se refiere al computo del APD precedente y el intervalo diastólico. Esta dependencia del APD con la longitud del intervalo diastólico o del intervalo de acoplamiento precedente, se relaciona en una curva denominada “restitución eléctrica” o “curva de restitución” (Figura 2.4).

El APD se acorta con la disminución del intervalo diastólico y con el incremento en la frecuencia de estimulación, como se observa en la Figura 2.4 B. La restitución eléctrica puede conducir a un comportamiento rico en fluctuaciones del APD. Una perturbación en el PA que acorte el APD da lugar a



alargamientos de los intervalos diastólicos siguientes y un intervalo diastólico prolongado conducirá a un alargamiento del APD siguiente. Así, una perturbación da lugar a oscilaciones en los valores del APD. Que estas oscilaciones crezcan o decaigan depende de si la pendiente de la curva de restitución es mayor o menor a la unidad [Xie,F. *et al.* 2002].



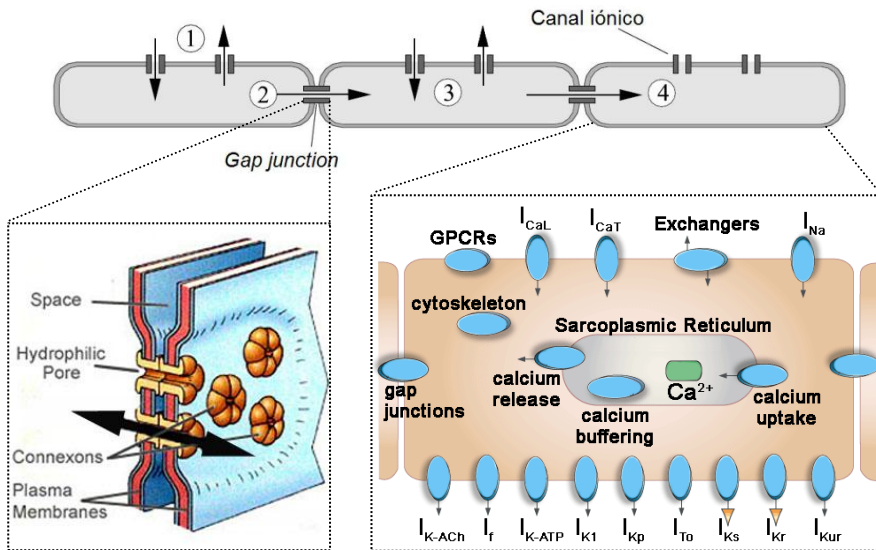
**Figura 2.4** A) Protocolo  $S_1$ - $S_2$  para generar la curva de restitución. Se ilustran el intervalo diastólico (DI), la duración del potencial de acción (APD) e intervalo de acoplamiento (CI). B) Curva de restitución del APD a dos diferentes frecuencias de estimulación. Imagen modificada de Dang,L. 2005.

## 2.2 Propagación del potencial de acción

El miocardio está constituido por fibras musculares, formadas por miocitos de forma aproximadamente cilíndrica de unos 100  $\mu\text{m}$  de longitud y de 10 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro [Ilnicki,T. 1987]. Estas fibras se interconectan en serie y en paralelo de forma longitudinal y transversal, así, todo cambio experimentado en el potencial de una célula se comunica a sus vecinas a través de los discos intercalares. Estos discos son de muy pequeña longitud, se sitúan principalmente en los extremos de las células y tienen una resistividad muy baja (400 veces menor que la membrana celular), por lo que permiten la conducción iónica entre las células y la propagación del PA. Dentro de los discos intercalares se encuentran unas regiones especializadas de membrana, compuestas por canales transmembrana que conectan directamente con el citoplasma de células adyacentes, llamadas *gap junctions*.

Cuando a un miocito se le aplica un estímulo eléctrico supraumbral, se activa la corriente entrante rápida de sodio y la membrana celular se despolariza ((1) en

Figura 2.5). La diferencia de voltaje que resulta entre el medio intracelular de la célula y el de sus células vecinas genera una corriente a través de los *gap junctions* ((2) en Figura 2.5). Si la célula vecina no está refractaria, esta estimulación célula-célula será suficiente para inducir una despolarización en esa célula ((3) en Figura 2.5) y la excitación se propagará hacia delante ((4) en Figura 2.5).



**Figura 2.5 Ilustración de la propagación del impulso eléctrico en el miocardio. Se muestra la estructura de la unión intercelular con *gap junctions* y el miocito auricular donde se muestran los diferentes mecanismos que participan en la generación del PA.**

La velocidad de conducción del PA depende enormemente de la dirección en la que se propaga. Este fenómeno es debido a la anisotropía estructural de tejido cardiaco, que se manifiesta tanto en la morfología de las células como en la distribución de *gap junctions* y de los canales iónicos. La resistencia intercelular es menor en el eje longitudinal de las fibras, lo que da como resultado una velocidad de conducción en la dirección longitudinal 2 a 5 veces más rápida que la velocidad de conducción en la dirección transversal [Kleber, A.G. *et al.* 2004]. La velocidad a la cual se propaga el PA no es constante, sino que depende de las propiedades del medio, por lo que las velocidades de conducción difieren entre diferentes regiones.

Anatómicamente, las aurículas son estructuras complejas, contienen regiones no conductivas como son los vasos sanguíneos y válvulas, así como regiones de conducción lenta como el istmo de la aurícula derecha y el NSA, y regiones de conducción anisotrópica rápida, como el haz de Bachmann, músculos pectíneos y cresta terminal, en ésta última la proporción de anisotropía puede llegar a ser 1:10 [Hansson, A. *et al.* 1998; Koura, T. *et al.* 2002]. Adicionalmente, la

orientación de las fibras musculares en la aurícula es un componente importante de la anatomía en la determinación de la conducción.

El PA se propaga de las aurículas a los ventrículos gracias al sistema de conducción cardíaca, haciendo que las cuatro cámaras del corazón se contraigan en una sucesión ordenada, de tal forma que la contracción auricular (sístole auricular) va seguida de la contracción de los ventrículos (sístole ventricular) y durante la diástole todas las cámaras están relajadas. En el NAV unas fibras nerviosas especiales actúan como línea de retardo para lograr una temporización adecuada entre la acción de las aurículas y ventrículos.

La generación del electrocardiograma (ECG) depende de cuatro procesos electrofisiológicos: la formación del impulso eléctrico en el NSA, la transmisión de este impulso a través de las fibras especializadas en la conducción, la activación (despolarización) del miocardio y la recuperación (repolarización) del miocardio. La Figura 2.6 muestra los potenciales de acción típicos de membrana para las estructuras del sistema de conducción y su correlación con la actividad eléctrica registrada extracelularmente.

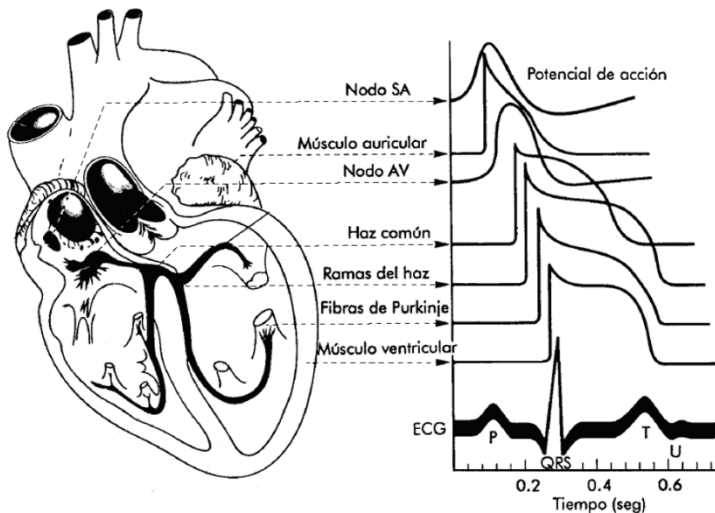


Figura 2.6 Potenciales de acción del sistema de conducción y su correlación con el ECG.

### 2.3 Heterogeneidad de los potenciales de acción en la aurícula

Estudios experimentales en miocitos aislados de aurícula humana, han registrado PAs con una sustancial variabilidad de la morfología. Estos estudios han permitido identificar dos [Benardeau,A. *et al.* 1996] o tres [Wang,Z. *et al.*

1993] morfologías distintas del PA auricular: una forma triangular y una o dos formas *spike-and-dome* (espiga y domo).

Medidas experimentales en tejido auricular canino de diferentes regiones anatómicas (apéndice, cresta terminal, músculos pectíneos y anillo auriculoventricular), llevadas a cabo por Feng *et al.* [Feng,J. *et al.* 1998], muestran diferencias electrofisiológicas. Los miocitos de la cresta terminal poseen un “domo” más prominente y el mayor APD (270 ms a 1 Hz). Miocitos de los músculos pectíneos y delapéndice poseen un APD de longitud intermedia (190 ms y 180 ms, respectivamente), comparados con los de la cresta terminal. Miocitos del anillo auriculoventricular tienen APDs cortos (160 ms) y no presentan “domo” (Figura 2.7).

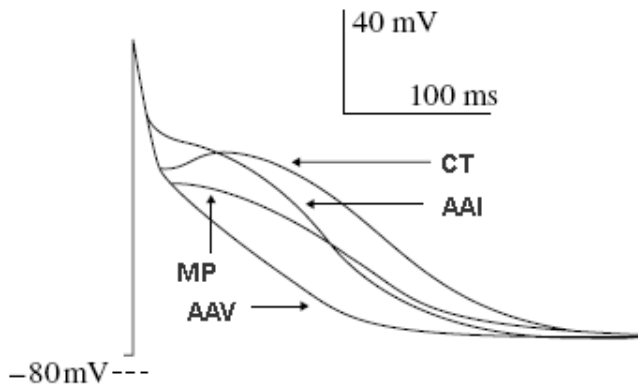


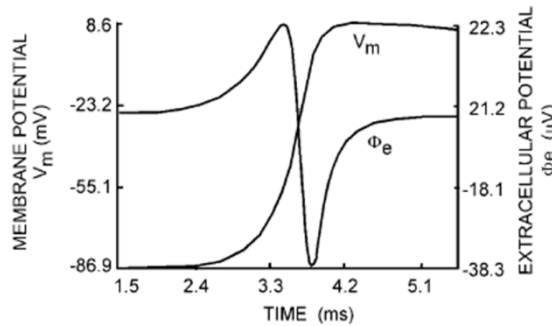
Figura 2.7 Heterogeneidad de los potenciales de acción de la cresta terminal (CT), apéndice izquierdo (AAI), músculos pectíneos (MP) y anillo auriculoventricular (AAV), medidas por Feng,J. *et al.* [1998] en aurícula canina.

### 3 Electrogramas

La evaluación clínica de la actividad eléctrica del corazón se basa principalmente en el análisis de las señales medidas en superficie, ya sea en la superficie del cuerpo (ECG) o en la superficie auricular y/o ventricular (electrogramas). Estas señales son una herramienta fundamental para el estudio de los desórdenes eléctricos del corazón, son el código básico sobre el que se fundamenta la interpretación, diagnóstico y tratamiento de las arritmias.

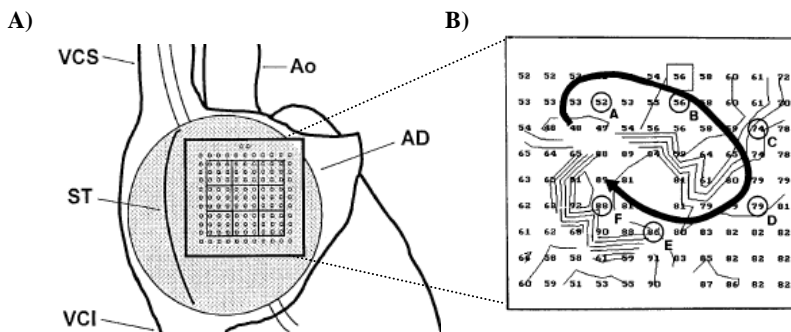
Para el registro de electrogramas (EGMs) se utilizan electrocatéteres que son llevados al endocardio mediante una guía de fluoroscopia o sistemas de mapeo eléctrico.

Los tiempos de activación local se determinan a partir de la forma del EGM unipolar, o bien, del EGM bipolar, el cuál corresponde a la diferencia de voltaje entre dos conductores unipolares cercanamente espaciados. Clásicamente, el momento de la activación es tomado como el momento de la deflexión negativa de mayor pendiente del EGM unipolar, el cuál coincide con la porción de mayor pendiente del PA (Figura 3.1) [Hoffman,B.F. *et al.* 1959]. Esta relación se mantiene para el tejido con una conducción continua. Las discontinuidades resistivas por otra parte, dan al EGM extracelular una forma más compleja.



**Figura 3.1** Relación entre la pendiente del PA auricular ( $V_m$ ) y el electrograma unipolar extracelular ( $\phi_e$ ) [Kleber,A.G. *et al.* 2004].

El sistema de mapeo eléctrico es una técnica que permite delimitar la zona del endocardio donde se encuentra circunscrita la arritmia, su sitio de origen o la región crítica que la promueve. Se enfoca en el proceso de la despolarización, donde un sistema de electrodos, a veces formando una malla (Figura 3.2 A), se aplica directamente en el epicardio o en el endocardio y se registra el patrón de activación eléctrica (Figura 3.2 B).



**Figura 3.2** Sistema de electrodos en mapeo eléctrico de aurícula derecha (AD). Mapa isocrono, mostrando un movimiento circular de la activación eléctrica. Imagen modificada de Chorro,F.J. *et al.* [1999].

Gran parte de la información sobre la dinámica de la despolarización y repolarización del tejido, recolectada de la experimentación con animales, viene del mapeo eléctrico [Konings, K.T. *et al.* 1997]. El mapeo permite la evaluación de la secuencia de propagación del impulso cardíaco a través del corazón. Una vez inducida la taquiarritmia motivo del estudio, se procede a realizar el mapeo mediante el análisis de los electrogramas intracavitarios obtenidos, lo que permite encontrar el sitio de origen de la misma.

### 3.1 *Análisis espectral del electrograma*

El análisis del espectro de energía de los EGMs representa los datos de los EGMs originales, que vienen expresados en series de tiempo (amplitud/tiempo), como energía contenida en las diferentes frecuencias en una región muestreada de los datos. Para obtener este espectro de energía es necesario aplicar la transformación rápida de Fourier (FFT «*Fast Fourier Transform*»), que es una función matemática que permite convertir los datos del EGM en el dominio de tiempo al dominio de frecuencia.

La frecuencia dominante (DF «*Dominant Frequency*») se define como la frecuencia a la cual el espectro de potencia del EGM original es máximo. Como consecuencia de la estructura armónica del espectro de potencia del EGM, la DF coincide con uno de los armónicos espectrales, y por tanto es un múltiplo entero de la frecuencia fundamental (separación entre armónicos consecutivos). El análisis de la DF es usado para detectar áreas de EGMs de alta frecuencia durante episodios de arritmias, por lo que el uso del análisis espectral de los EGMs registrados se ha incrementado en los últimos años [Kumagai, K. *et al.* 2004; De Groot, N.M. *et al.* 2006; Ryu, K. *et al.* 2006], ya que es de gran ayuda para el estudio y caracterización de las arritmias. Es usada principalmente para la determinación de los patrones de activación auricular.

Mediante un mapeo es posible construir mapas de DF, mediante el trazado de la frecuencia dominante de activación en las distintas regiones mapeadas. Estos mapas están codificados por colores para mostrar la distribución de frecuencias dominantes durante las arritmias (Figura 3.3). Esta técnica de cartografía de frecuencias dominantes, basada en métodos de análisis espectral de la señal, fue introducida hace algunos años para cuantificar la distribución espacial de las frecuencias de activación eléctrica tanto en la fibrilación ventricular como en la FA [Berenfeld, O. *et al.* 2000; Zaitsev, A.V. *et al.* 2000].

### 3.2 Índice de organización

El índice de organización (IO), definido por Everett, T.H. *et al.* [2001a] para cuantificar organización de la actividad auricular a partir del análisis espectral de EGMs registrados en diferentes zonas, es también otro parámetro que actualmente está empezando a ser utilizado en el estudio de las arritmias auriculares. El IO se define como el cociente entre la potencia contenida en ventanas alrededor de la DF y de sus armónicos (generalmente de los tres armónicos siguientes) y la potencia total. El IO mide, por lo tanto, la proporción de potencia de la señal que puede asociarse a su componente periódica. Si asumimos que una menor fragmentación de la actividad del tejido cardíaco se traduce en una mayor componente periódica en el EGM registrado, entonces el IO es una buena medida de organización de la actividad cardíaca.

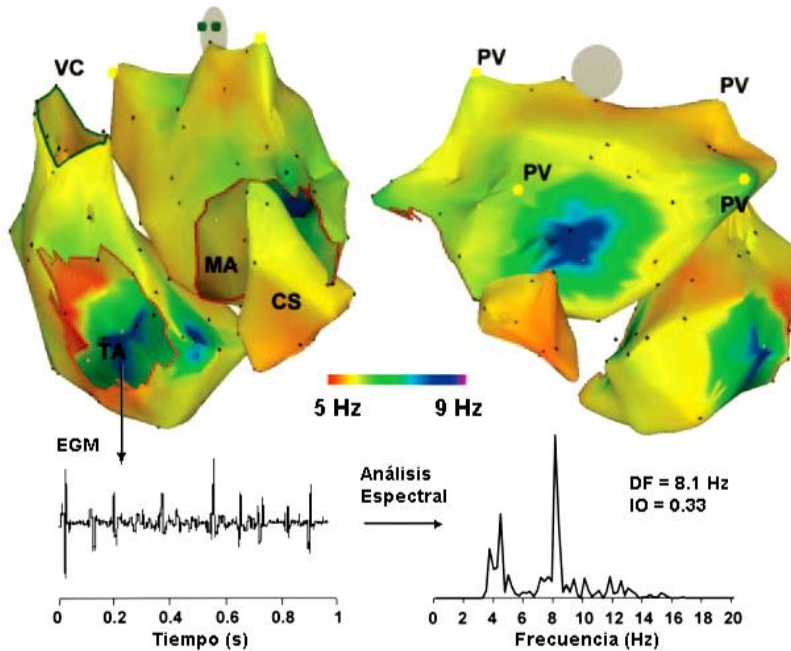


Figura 3.3 Mapa de frecuencias dominantes durante una arritmia auricular. Se muestra el EGM de un punto de registro de morfología e intervalos irregulares. La señal posee un DF de 8.1 Hz y tiene el 33% del área del espectro de potencia bajo la DF y sus armónicos, mostrando un bajo grado de organización. Imagen modificada de Sanders, P. *et al.* [2005].

## 4 Taquicardias auriculares

Las taquicardias auriculares representan una variedad de desórdenes del ritmo cardíaco, con características clínicas, electrocardiográficas y electrofisiológicas diversas, que provocan una aceleración del latido cardíaco (>100 lpm). A pesar de tal heterogeneidad, tienen en común su sitio de origen y mantenimiento, limitado exclusivamente a las aurículas. También comparten las características clínicas de ser habitualmente recurrentes, rebeldes al tratamiento farmacológico y en ciertas condiciones, incesantes; causando como resultado principal una insuficiencia en la actividad normal de las aurículas, ocasionando un estancamiento de la sangre en cada latido, ya que no pueden vaciarse de manera correcta. Este estancamiento puede formar coágulos o trombos que al soltarse de las cavidades del corazón tienden a provocar algún tipo de tromboembolismo.

### 4.1 Mecanismos fisiopatológicos de las taquicardias auriculares

Actualmente se consideran dos mecanismos fundamentales que promueven las taquicardias auriculares: el mecanismo focal y el mecanismo de reentrada.

#### 4.1.1 Mecanismo focal

En los albores de la electrocardiografía, Lewis, T. *et al.* [1912], sostuvo que una rápida actividad automática de uno o más centros era el determinante de algunas de las taquicardias auriculares.

Recientes estudios han demostrado que esos focos automáticos pueden encontrarse en distintas zonas de las aurículas e incluso en los vasos que llegan a ellas, especialmente en las desembocaduras de las VPs. Los primeros estudios fueron realizados con cobayas en 1981, por Cheung, D.W. [1981], quien encontró actividad eléctrica en las VPs. Estos focos ectópicos eran exacerbados por la acción de digoxina, desencadenando episodios de taquicardias auriculares. Posteriormente, Haissaguerre, M. *et al.* [1998] informaron hallazgos similares en estudios clínicos.

Sin embargo, las características electrofisiológicas de las células miocárdicas encontradas en la unión de las VPs con la aurícula izquierda aún no han sido completamente dilucidadas. En 1999, Chen, S.A. *et al.* [1999] informaron sobre las particularidades arritmogénicas de estas zonas y sus respuestas a distintos



fármacos y a terapia mediante ablación por radiofrecuencia. Recientemente, Chen, Y.J. *et al.* [2000], utilizando preparaciones de VPs aisladas demostraron que las VPs caninas contienen células musculares auriculares que pueden o no poseer actividad eléctrica espontánea, con distintas potencialidades automáticas (despolarización espontánea, postpotenciales) que pueden disparar una taquiarritmia (Figura 4.1). En el grupo celular que presenta actividad espontánea de tipo marcapaso pudieron comprobar los efectos depresivos o inhibitorios de la acetilcolina, la adenosina, el propanolol y la nifedipina, lo que confirma la existencia de esta actividad de marcapaso en las VPs. Recientes estudios embriológicos han provisto mayores pruebas sobre la existencia de estas células marcapaso, sugiriendo que las VPs tendrían la posibilidad de actuar como un marcapaso subsidiario en corazones normales o desencadenando, en condiciones anormales, un automatismo exacerbado [Blom, N.A. *et al.* 1999]. En este tipo de células marcapaso la línea que marca el potencial de reposo (fase 4) no es totalmente horizontal: hay prepotencial determinado por una despolarización progresiva, esta despolarización espontánea (automatismo) conduce a la generación de un nuevo PA.

En ciertas condiciones patológicas, células no-marcapasos pueden provocar despolarizaciones espontáneas, bien durante fase 3 o en fase 4 temprana, generando PA anormales, denominados post-despolarizaciones, que si tienen suficiente magnitud pueden producir taquicardia. Es frecuente que la actividad automática anormal presente en las VPs sea la de postdespolarizaciones desencadenadas en forma espontánea o por una alta frecuencia de estimulación.

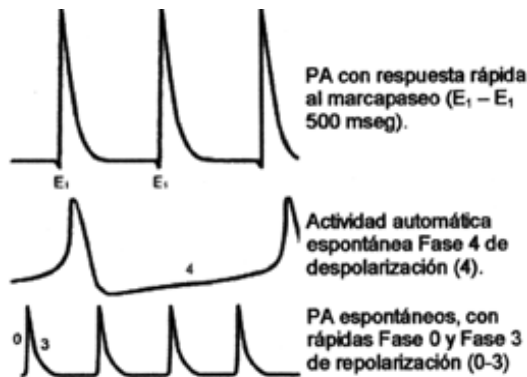


Figura 4.1 Diversos potenciales de acción registrados en las venas pulmonares [Chen, Y.J. *et al.* 2000].

Luego de haber sido confirmada la existencia de grupos celulares con potencialidad automática normal o anormal, numerosos informes corroboraron la presencia de estos focos automáticos. Desde los trabajos iniciales de Haissaguerre, M. *et al.* [1998] en adultos se ha confirmado que estos focos

ectópicos se encuentran en su gran mayoría en las VPs. Este autor identificó un único foco ectópico en 29 pacientes mientras que en los restantes 40 se identificaron dos o más focos en o alrededor de las VPs.

Han sido encontrados, sin embargo, focos automáticos en otras zonas de la aurícula. En un extenso informe de casos realizado por Lin, W.S. *et al.* [2003] se señaló el hallazgo de focos ectópicos en la pared posterior de la aurícula izquierda, en la vena cava superior, en la cresta terminal, en el ligamento de Marshall, en el seno coronario y en el tabique interauricular. En adultos, estos focos ectópicos han sido encontrados, en una proporción significativa, en la desembocadura de la vena cava superior; no ocurre lo mismo en los adolescentes [Tsai, C.F. *et al.* 2000].

En muchos pacientes es posible que múltiples focos ectópicos coexistan [Kumagai, K. *et al.* 2000a; Arora, R. *et al.* 2003; Marchlinski, F.E. *et al.* 2003; Lee, S.H. *et al.* 2005], y sus interacciones pueden generar complejos patrones de conducción auricular facilitando el desarrollo y mantenimiento de arritmias.

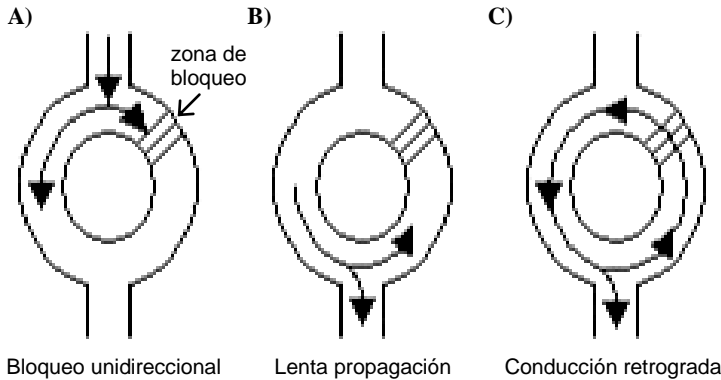
#### 4.1.2 Mecanismo de reentrada

Los mecanismos que causan la reentrada fueron definidos originalmente por Mayer en 1906 en anillos de tejido de medusa [Mayer, A.G. 1906]. El primero en proponer el mecanismo de la reentrada como se muestra en la Figura 4.2, fue George Mines en 1913 [Mines, G.R. 1913], quien afirmaba que diferencias en la excitabilidad y la conductividad podrían producir movimientos circulares. Los conceptos fueron posteriormente ampliados por Mines y Walter Garrey durante los siguientes diez años. Lewis [Lewis, T. *et al.* 1912], Garrey [Garrey, W.E. 1914] y más tarde Moe [Moe, G.K. *et al.* 1959], también propusieron que la fibrilación auricular es causada por reentrada.

El concepto de reentrada implica que un impulso no se extingue después de haber activado una región del corazón, sino que vuelve a excitar fibras previamente despolarizadas.

Las condiciones necesarias para que se produzca una reentrada son:

- 1) Bloqueo unidireccional de un impulso en algún lugar (habitualmente el impulso corresponde a una extrasístole) (Figura 4.2 A).
- 2) Lenta propagación del mismo sobre una ruta alterna (Figura 4.2 B).
- 3) Reexcitación del tejido proximal al lugar inicial del bloqueo en dirección retrógrada (Figura 4.2 C).



**Figura 4.2** Condiciones del fenómeno de reentrada. A) Bloqueo unidireccional. B) Propagación lenta por vía alterna. C) Re-excitación de la zona de bloqueo.

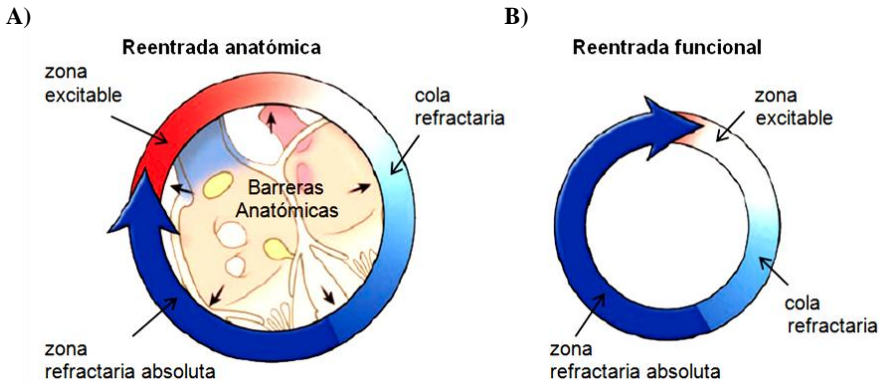
Si estas condiciones se dan, se establecerá un movimiento circular del impulso o ritmo recíproco. Para que un ritmo recíproco se mantenga, es necesario que el tiempo que demore el impulso e recorrer el circuito sea mayor que el período refractario de las fibras que lo componen; de no ser así el impulso encontrará tejido refractario por delante y el ritmo recíproco se interrumpirá.

La reentrada puede ser promovida por un enlentecimiento de la conducción, por disminución de la refractariedad, o por una combinación de ambos. La longitud de onda ( $\lambda$ ) de una forma de onda de reentrada circular es el producto de la velocidad de conducción del frente de onda y el ERP del tejido a través del cual se está propagando. Para que la reentrada ocurra, la longitud de onda de la reentrada deberá ser más corta que la longitud del tejido. Esto garantiza que el impulso siempre encuentre el tejido excitable. La reentrada también puede ocurrir en velocidades de conducción normales mientras que la longitud del tejido sea lo suficientemente larga.

De acuerdo al tamaño de los circuitos, se habla de macrorreentrada y de microrreentrada. Según si la reentrada se origina alrededor de obstáculos fijos o funcionales es llamada reentrada anatómica o reentrada funcional. La reentrada anatómica (Figura 4.3 A) fue propuesta por Mayer,A.G. [1906] y Mines,G.R. [1913]. En este tipo de reentrada el impulso se propaga alrededor de un circuito anatómicamente determinado (barreras anatómicas). Estas barreras podrían estar alrededor de uno o más de los orificios anatómicos naturales (venas cavas, seno coronario, VPs). El determinante del tiempo de revolución en la reentrada anatómica depende del tamaño del circuito.

Las reentradas funcionales (Figura 4.3 B) no están confinadas en fronteras anatómicas y pueden ocurrir en fibras contiguas que presenten diferentes propiedades funcionales electrofisiológicas, causadas por diferencias locales en el PA a través de la membrana. La dispersión de excitabilidad y/o refractariedad, además de la distribución anisotrópica de resistencias intercelulares permite el

inicio y mantenimiento de la reentrada. Así, el determinante del tiempo de revolución en la reentrada funcional depende de las características electrofisiológicas como el ERP y la velocidad de conducción por el tejido involucrado en la reentrada.



**Figura 4.3 Mecanismo de reentrada. A) Reentrada anatómica, el tamaño del circuito está determinado por un obstáculo anatómico fijo. B) Reentrada funcional.**

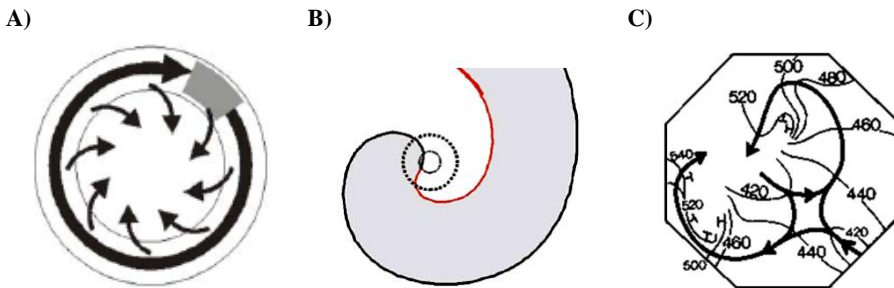
Allessie, M.A. *et al.* [1977], en tejido auricular aislado de conejo, introdujeron lo que es probablemente el primer modelo detallado de la actividad reentrante funcional basada en observaciones experimentales [Moe, G.K. *et al.* 1959]. Estos estudios permitieron establecer la hipótesis de “círculo líder”, que describen como un frente de onda circulante, el cual no sólo activa la periferia sino también genera ondas más pequeñas centrípetas que interactúan en el centro del circuito (Figura 4.4 A).

Los avances en biofísica, relativamente recientes, señalan una noción algo diversa pero relacionada, la hipótesis de “onda espiral reentrante”. La actividad inducida por una onda espiral sigue desde el interior al exterior del medio excitable. En el caso más simple, la onda espiral mantendrá su forma y rotará alrededor de una base de tamaño constante con velocidad angular invariable. Es importante denotar que el frente está curvado, una característica de la onda espiral que no se incluye en el concepto de círculo líder. La curvatura del frente de activación es el que modula la velocidad de propagación.

Winfrey [Winfrey, A.T. 1978] definió como rotor a la onda espiral de rotación estable que rodea a un pivote (Figura 4.4 B). Estos pivotes o singularidades de fase se crean tras la rotura de un frente de onda al encontrarse en su propagación con tejido refractario o un obstáculo anatómico. En ese punto de rotura, el frente de propagación se curva y enlentece hasta llegar a converger con su propia cola de refractariedad, creándose un rotor de activación. Los rotores ocurren en cualquier medio excitable, químico o biológico, que exhiba frentes de ondas de dinámica no lineal. Del rotor irradia un frente de onda

curvilíneo, con la forma geométrica de una espiral de Arquímedes, hacia el medio excitable en el que ocurre. Analizando los cambios de voltaje tisular cardíacos con sistemas de registro óptico de alta resolución [Pertsov,A.M. *et al.* 1993] se observa que el pivote, en su rotación, genera una trayectoria alrededor de un núcleo organizativo. Los rotadores presentan una longitud de onda, definida como la extensión espacial del estado excitable, que no es fija sino que varía dependiendo de la distancia entre el sitio en el que se mide y núcleo organizativo. Por lo que, no es posible aplicar a los rotadores la ecuación que define a la longitud de onda ( $\lambda = \text{velocidad de conducción} \times \text{ERP}$ ) en la reentrada anatómica. Davidenko,J.M. *et al.* [1992] y Pertsov,A.M. *et al.* [1993] fueron pioneros en reportar rotadores en tejido cardíaco.

Las ondas de reentrada circulan como rotadores simples, o como parejas de rotadores contrarrotatorios (reentrada en figura de ocho). Estas reentradas en figura de ocho (Figura 4.4 C) pueden iniciarse como consecuencia de la interacción de un frente de onda con un obstáculo “apropiado” que se interpone en su camino [Pertsov,A.M. *et al.* 1993]. Al fragmentarse la onda, los extremos rotos no convergen, sino que se separan del obstáculo, moviéndose en direcciones opuestas, de forma que el frente de onda se fragmenta en dos ondas hijas, cada una flanqueada por un punto singular. Cada frente de onda se curva sobre su singularidad de fase e inicia un movimiento de reentrada funcional.

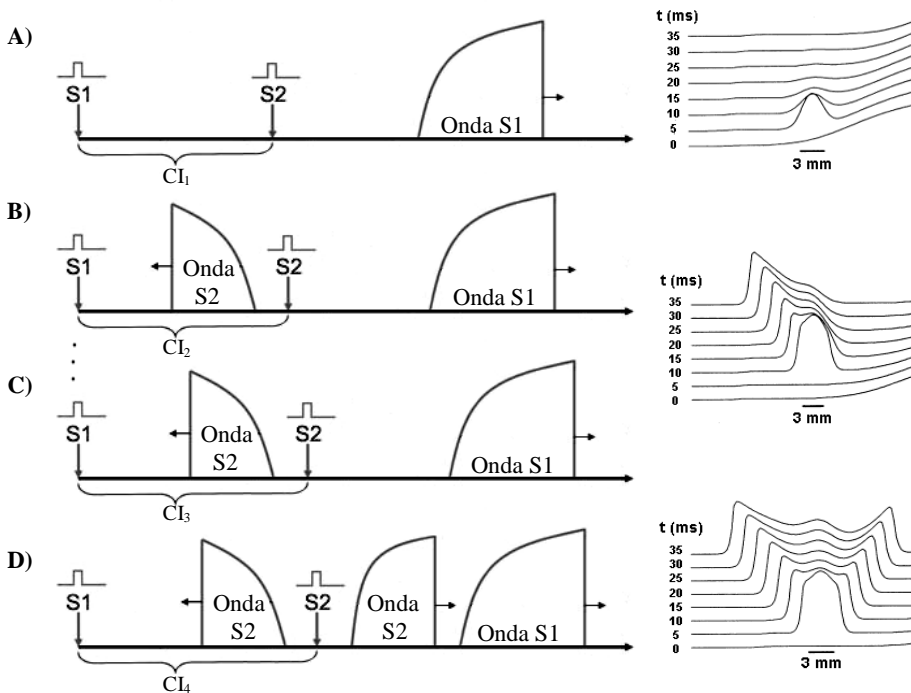


**Figura 4.4** A) Modelo de círculo líder. B) Onda espiral reentrante o rotor. Se observa el frente (línea continua negra), la cola (línea continua roja) en la vecindad del núcleo (círculo mayor, punteado) y la singularidad de fase (círculo menor, punteado). Imagen modificada de Comtois,P. *et al.* [2005]. C) Isócronas de activación para una reentrada en figura de ocho [Janse,M.J. *et al.* 1989].

Adicionalmente, la aplicación de dos estímulos consecutivos en un tejido anisotrópico puede causar reentradas de cuatro lóbulos mutuamente, por lo que poseen cuatro singularidades de fase, las cuales consisten de dos reentradas en figura de ocho adosadas. Lin,S.F. *et al.* [1999] fueron los primeros en observar este tipo de reentrada experimentalmente en un corazón de conejo y Saypol,J.M. *et al.* [1990] fueron los primeros en simularla numéricamente.

**Vulnerabilidad a reentradas**

Ferris, L. *et al.* [1936] observaron que algunas arritmias podían ser fácilmente inducidas por una estimulación del corazón durante un intervalo de tiempo que ellos llamaron fase de vulnerabilidad. El periodo o ventana vulnerable del tejido, se refiere al intervalo de tiempo durante el cual un estímulo prematuro es capaz de generar un bloqueo unidireccional en la conducción, lo cual es necesario para la generación de reentradas. La duración de este intervalo depende de la amplitud y duración del estímulo prematuro. Éste necesita superar el umbral requerido para generar una propagación de dicho estímulo.



**Figura 4.5** Clases de respuestas al protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$ . A) Bloqueo bidireccional, B) y C) Bloqueo unidireccional y D) Propagación bidireccional.

El periodo vulnerable puede entenderse fácilmente si se reconoce que hay un punto crítico en la recuperación de la excitabilidad celular que separa el estado de excitabilidad del estado de refractariedad. Starmer, C.F. *et al.* [1993] definieron un punto transitorio de excitabilidad. Cuando este punto se reduce con el campo de excitación de un estímulo prematuro, la conducción se decrementa en la región refractaria, pero por otra parte alcanza una región excitable, en la cual se presenta una conducción unidireccional. Cuando este

punto se reduce fuera del campo de excitación, entonces se produce un bloqueo o una conducción bidireccional. Starmer, C.F. *et al.* [1993] comprobaron la vulnerabilidad con un estímulo prematuro ( $S_2$ ), variando el intervalo de acoplamiento (CI), es decir, el retardo entre la estimulación condicional ( $S_1$ ) y el estímulo prematuro. De tal forma, definió la ventana vulnerable como la diferencia entre el más largo y más corto retardo entre  $S_2-S_1$  que es capaz de producir un bloqueo unidireccional. Además, demostró la existencia de las diferentes clases de respuestas generadas al aplicar este protocolo de estimulación. En la Figura 4.5 se observa como el estímulo  $S_2$  provoca un bloqueo unidireccional ocurre a intervalos de acoplamiento comprendidos entre  $CI_2$  y  $CI_3$ . El conjunto de estos intervalos componen la ventana vulnerable a bloqueo unidireccional.

Sin embargo, no siempre que se produce un bloqueo unidireccional es posible iniciar una reentrada, ya que son necesario otros factores, por lo que la ventana vulnerable a reentrada, se define como el intervalo de tiempo durante el cual el estímulo prematuro es capaz de generar una reentrada.

## ***4.2 Clasificación de las taquicardias auriculares***

Las taquicardias auriculares incluyen una amplia gama de arritmias que van desde la taquicardia sinusal inapropiada hasta el flúter y la fibrilación auricular.

Lesh, M.D. *et al.* [1997] agruparon las taquicardias auriculares tomando en cuenta el mecanismo electrofisiológico y el sustrato anatómico en: taquicardias auriculares focales, taquicardias macrorreentrantes y fibrilación auricular.

### **4.2.1 Taquicardias auriculares focales**

Las taquicardias auriculares focales se definen como una activación auricular regular a una frecuencia de más de 100 lpm, cuyo foco de origen y mantenimiento está circunscrito a una zona limitada de tejido auricular, independientemente del mecanismo fisiopatológico en juego.

Según el mecanismo fisiopatológico se subdividen en automáticas o reentrantes. El diagnóstico del mecanismo se realiza habitualmente a través del análisis de la forma de inicio y terminación (cuando esta información es disponible), de la respuesta a la estimulación auricular (inducible/interrumpible con extraestímulos), y su respuesta a las catecolaminas [De Harta, J. *et al.* 1998].

**Taquicardias auriculares automáticas**

Las taquicardias auriculares automáticas ocurren principalmente en niños y jóvenes, en ausencia de cardiopatía estructural [Gillette,P.C. *et al.* 1977]. Inicialmente son asintomáticas y con cuadro clínico benigno. Pueden tener reversión espontánea, sin embargo, muchas veces son incesantes y refractarias a los fármacos antiarrítmicos, pero raramente pueden llevar a muerte súbita. Las regiones más frecuentes en la que se presentan los focos son la cresta terminal y las VPs. La longitud de ciclo (CL) es usualmente  $\geq 250$  ms, pero puede llegar a ser tan pequeña como  $\leq 200$  ms. La frecuencia de la taquicardia aumenta progresivamente al inicio del episodio (fenómeno de calentamiento), y finaliza también descendiendo progresivamente la frecuencia (enfriamiento).

**Taquicardias auriculares reentrantes**

Las taquicardias auriculares reentrantes (TR) son aquellas cuyo mecanismo de mantenimiento es un circuito reentrante, ya sea anatómico o funcional. Están frecuentemente asociadas a cardiopatía estructural, en relación con dilatación de las cámaras auriculares [Haines,D.E. *et al.* 1990]. Son habitualmente paroxísticas, con inicio y terminación súbitas, y pueden inducirse y terminarse con extraestímulos auriculares.

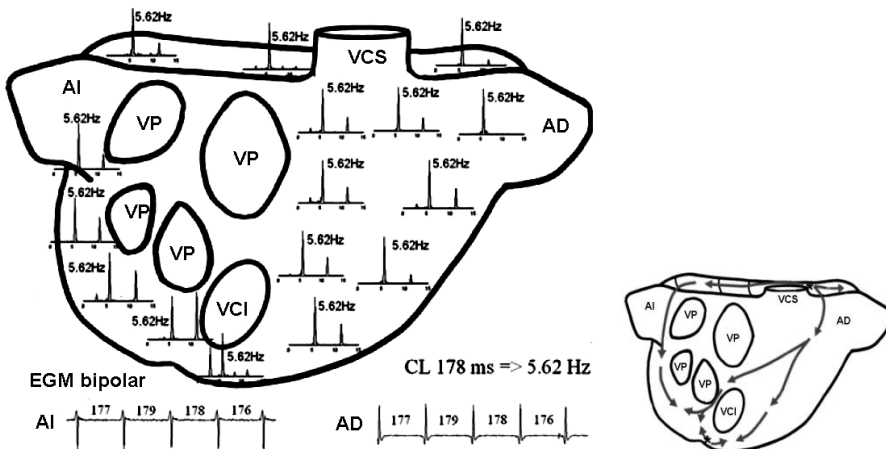


Figura 4.6 Ejemplo representativo del análisis espectral de EGMs registrados durante una taquicardia auricular focal en aurícula canina. Dos de los EGMs bipolares registrados en aurícula izquierda y aurícula derecha son mostrados en la parte inferior de la figura. El análisis espectral arroja la misma DF en todas las regiones de la aurícula. En la imagen de la derecha, las líneas representan los frentes de onda generados por reentradas. El “\*” representa focos automáticos. Imagen modificada de Ryu,K. *et al.* [2006].



En las taquicardias auriculares focales, tanto automáticas como reentrantes, los EGMs registrados reflejan organización global con complejos uniformes y regulares [Ryu,K. *et al.* 2006], demostrando activación auricular estable y regular en todas las regiones de ambas aurículas (Figura 4.6). Se observa un solo pico de frecuencia dominante, el cual se corresponde con la CL de la taquicardia, indicando una activación 1:1 en toda la aurícula, sin embargo, en algunos casos pueden presentarse bloqueos interauriculares. La frecuencia registrada durante la taquicardia es usualmente  $\leq 4$  Hz (240 lpm), pero puede llegar a ser tan alta como  $\geq 5$  Hz (300 lpm).

Lesh,M.D. *et al.* [1997] han clasificado las taquicardias auriculares focales según el sitio de origen en: 1) taquicardias con origen próximo a la cresta terminal; 2) taquicardias con origen próximo a las válvulas auriculoventriculares; 3) taquicardias septales; 4) taquicardias de aurícula izquierda con origen próximo a las venas pulmonares y 5) taquicardias de otro origen.

## 4.2.2 Taquicardias macrorreentrantes

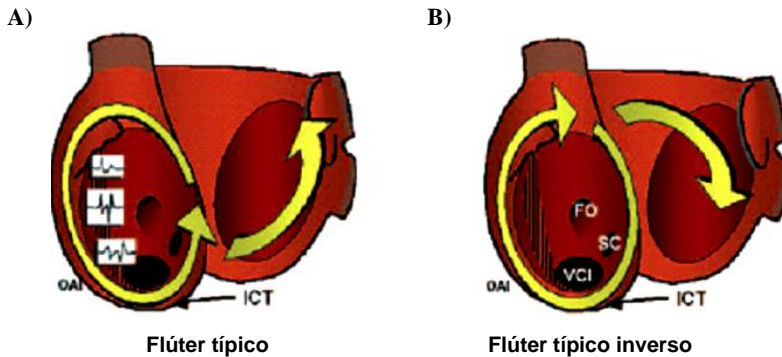
Las taquicardias macrorreentrantes son el llamado flúter auricular, taquicardia auricular incisional, entre otras. Estas taquicardias dependen del funcionamiento de un macrocircuito de reentrada creado por barreras funcionales o fijas.

El flúter auricular típico es, con diferencia, su forma más habitual, ocurre tanto en corazones sanos como en corazones enfermos. Su tratamiento clínico es complejo, dada su alta recurrencia y refractariedad al tratamiento farmacológico. Se define como una taquicardia auricular macrorreentrante regular, caracterizada por tener un ciclo auricular casi constante, con frecuencias entre 250 y 350 lpm. La conducción auriculoventricular suele ser con bloqueo 2 por 1.

Estudios en modelos animales y en humanos demostraron que el flúter es una arritmia cuyo mecanismo es la reentrada, dependiendo de un circuito localizado en la aurícula derecha, que tiene una zona de conducción protegida y obligada a través del istmo cavotricuspidé. Éste está delimitado posteriormente por la vena cava inferior, anteriormente por el anillo tricuspídeo, hacia la parte medial por el ostium del seno coronario y el reborde de Eustaquio, y hacia la región lateral por la cresta terminal [De Harta,J. *et al.* 1998]. En su variedad más frecuente el circuito de flúter tiene sentido antihorario (Figura 4.7 A). En este caso, el impulso eléctrico recorre en forma ascendente el tabique interauricular hasta el techo de la aurícula derecha y baja por la cresta terminal, activando la aurícula derecha en sentido antihorario y desde allí pasa por el istmo cavotricuspidé, donde se enlentece transitoriamente para llegar nuevamente hasta el tabique interauricular.

El impulso eléctrico también puede recorrer el mismo camino pero en sentido contrario (horario): asciende por la cara lateral de la aurícula derecha y desciende por el tabique interauricular (Figura 4.7 B). Este es el denominado flúter típico inverso y es menos frecuente que el anterior.

Existen circuitos no istmo dependientes descritos en la aurícula izquierda, alrededor del seno coronario y en otros sitios menos definidos, conformando los llamados flúter atípicos [Jais,P. *et al.* 2000].



**Figura 4.7** Circuito macrorreentrante en aurícula derecha, característico de flúter. A) flúter típico. B) flúter típico inverso. Las flechas señalan el istmo cavotricuspidio (ICT).

De igual forma que en la taquicardia focal, los EGMs registrados durante flúter reflejan una organización global (Figura 4.8), con complejos uniformes y regulares [Ryu,K. *et al.* 2006], la macrorreentrada en aurícula derecha activa al resto de la aurícula de un modo 1:1. Los EGMs en ambas aurículas muestran una CL idéntica a la CL del circuito macrorreentrante y un único pico de frecuencia dominante. La frecuencia registrada durante flúter es próxima a los 5 Hz (300 lpm).

La taquicardia auricular incisional es una taquicardia que aparece en el postoperatorio alejado de cardiopatías congénitas [Bink-Boelkens,M.T. *et al.* 1983] y, cuya génesis son circuitos de reentrada alrededor de obstáculos anatómicos generados por la cirugía previa: cicatrices de atriotomía, parches, tubos, entre otros. Algunos las incluyen como taquicardias auriculares por reentrada o las denominan como flúter, debido a su similar aspecto electrocardiográfico. Son habitualmente paroxísticas y rebeldes al tratamiento farmacológico.

Otro tipo de taquicardia macrorreentrante es el síndrome de Wolff-Parkinson-White, producido por una pre-excitación aurículo-ventricular debido a una vía accesoria conocida como haz de Kent. Esta vía es una comunicación eléctrica anormal entre las aurículas y los ventrículos. De forma que el estímulo eléctrico que proviene del nodo sinusal pasa por el nodo auriculoventricular de aurícula a

ventrículo e inmediatamente pasa de ventrículo a aurícula de forma retrógrada por la conexión anómala, repitiéndose el ciclo de forma circular ocasionando una taquicardia circular.

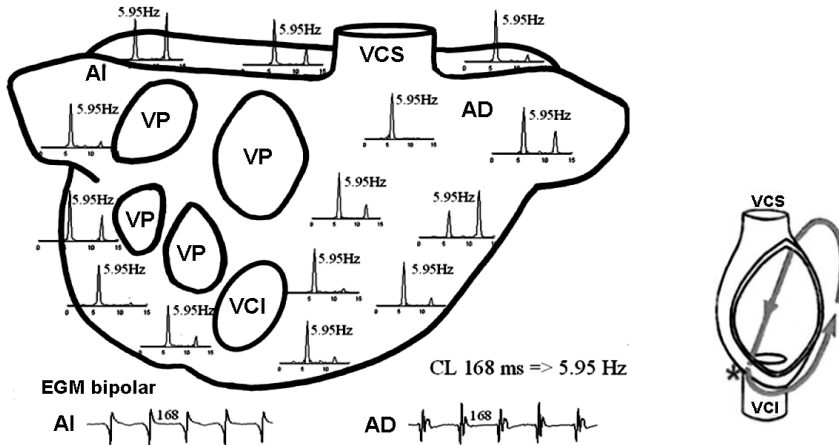


Figura 4.8 Ejemplo representativo del análisis espectral de EGMs registrados durante flúter en aurícula canina. Dos de los EGMs bipolares registrados en aurícula izquierda y aurícula derecha son mostrados en la parte inferior de la figura. El análisis espectral arroja la misma DF en todas las regiones de la aurícula. En la imagen de la derecha, las líneas representan el frente de onda generado por la macrorreentrada en aurícula derecha. El “\*” representa una fragmentación de la onda. Imagen modificada de Ryu, K. *et al.* [2006].

### 4.2.3 Fibrilación auricular

El tipo más común de taquicardia auricular sostenida es la fibrilación auricular (FA), la cual afecta cerca del 2% de la población en general, de los cuales, del 8% al 11% son mayores de 65 años de edad y su incidencia está en aumento [Cabrera, J.A. *et al.* 1998; Harada, A. *et al.* 1996]. Típicamente, la FA se caracteriza por una actividad eléctrica rápida, caótica y desincronizada, sin capacidad para originar contracciones auriculares efectivas. La actividad eléctrica desincronizada viaja en ondas que giran a través de ambas aurículas, haciendo que estos compartimientos superiores tiemblen o fibrilen a una frecuencia de 300 a 600 lpm. Si las anomalías ocurren en los impulsos eléctricos del corazón, el corazón no puede bombear la sangre hacia fuera lo suficientemente bien y como resultado, la sangre podría coagular. Si un coágulo de sangre se mueve hacia una arteria en el cerebro, la FA podría conducir a un derrame. La FA también está asociada a un incremento en el riesgo de paro cardíaco congestivo y de cardiomiopatía.

### *Hipótesis sobre el mecanismo de la fibrilación auricular*

A mediados del siglo XIX, la FA era reconocida como una entidad clínica caracterizada por un ritmo totalmente irregular. En 1899 esta entidad fue relacionada con una alteración electrofisiológica conocida como fibrilación auricular. En las décadas siguientes se propusieron diferentes mecanismos electrofisiológicos para explicar la existencia de la FA. Inicialmente, la teoría de que la FA es el resultado de una actividad extremadamente rápida de un foco ectópico auricular fue sostenida por Carl Rothberger y Winterberg quienes propusieron la idea de la “taquisistolia” [Moukabary, T. 2008]. Después de la descripción teórica y experimental del mecanismo de reentrada propuestos por Mines, G.R. [1913] y por Garrey, W.E. [1914], Lewis [Lewis, T. et al. 1912] adoptó dicha teoría en la descripción de la fibrilación auricular, y la utilizó para explicar su idea de un “circuito único madre” que generaba “circuitos retoños” y finalmente circuitos independientes.

Posteriormente, Moe, G.K. [1962] en 1962, propuso la “hipótesis de múltiples ondas reentrantes” Según esta hipótesis, la FA involucraría múltiples frentes de ondas simultáneos y cambiantes que se bloquean y fragmentan para formar nuevos frentes de ondas. La FA será sostenida cuando la cantidad de ondas sea lo suficientemente numerosa como para que sea baja la probabilidad de que todas las ondas mueran al mismo tiempo.

Esta teoría fue cuestionada por Haissaguerre, M. *et al.* [1998], quienes propusieron la “hipótesis focal”, en la cual la FA no sólo se iniciaría sino que también estaría mantenida por uno o varios focos de muy alta frecuencia originados principalmente en o en cercanías a las VPs, cuyos frentes de activación se fraccionarían y desorganizarían en el tejido circundante, dando lugar a lo que se conoce como conducción fibrilatoria.

Como se mencionó anteriormente, pueden encontrarse focos ectópicos en regiones auriculares diferentes a las VPs, Más aun, en muchos de los pacientes es posible que múltiples focos ectópicos coexistan [Chen, S.A. *et al.* 1999; Arora, R. *et al.* 2003; Lee, S.H. *et al.* 2005; Lin, W.S. *et al.* 2003] y sus interacciones podrían generar patrones complejos de conducción, facilitando el desarrollo y mantenimiento de FA.

En algunos casos, la actividad ectópica presenta estímulos solos o un tren corto de estímulos a alta frecuencia, que inducen FA (FA de inicio focal). En otros casos, focos estimulando continuamente inician y mantienen la FA (FA de inicio y mantenimiento focal) [Haissaguerre, M. *et al.* 1998; Chen, S.A. *et al.* 1999; Jais, P. *et al.* 1997; Tsai, C.F. *et al.* 2000].

Adicionalmente, estudios experimentales han demostrado que una alta frecuencia de la actividad ectópica contribuye a la generación de conducción fibrilatoria [Mandapati, R. *et al.* 2000]. La velocidad de conducción y anisotropía

del tejido auricular son factores que también influyen sobre los patrones de activación, estudios como los llevados a cabo por [Arora,R. *et al.* 2003; Jais,P. *et al.* 1997, 2002; Belhassen,B. *et al.* 2004] han observado una marcada disminución de la velocidad de conducción en la región proximal a las VPs, contribuyendo a la generación de conducción fibrilatoria. Moe,G.K *et al.* [1959], han observado que una lenta velocidad de conducción disminuye la longitud de onda, lo que favorece la estabilidad de la FA. También ha sido demostrado que la anisotropía intrínseca del tejido favorece la generación de fragmentaciones de onda y conducción fibrilatoria [Spach,M.S. *et al.* 1982; Wilders,R. *et al.* 2000].

Jalife,J. [2003] en el año 2003, propuso la “hipótesis del rotor”, esta hipótesis sugiere que la FA es desencadenada por una salva de latidos ectópicos originados principalmente en las VPs, cuyos frentes de onda se fragmentarían al llegar a la curvatura de la unión veno-auricular generando 2 vórtices que rotan en sentidos opuestos. Finalmente, uno de estos vórtices se estabilizaría en la pared posterior dando lugar a la formación de una reentrada funcional o rotor, que actuaría como mecanismo de mantenimiento activando el tejido local a elevada frecuencia y de forma altamente regular, generando frentes de onda que se fragmentarían y se propagarían en direcciones altamente recurrentes. Para Jalife las VPs y la pared posterior juegan un papel sustancial en el inicio y mantenimiento de la actividad fibrilatoria.

Algunos años atrás, Schuessler,R.B. *et al.* [1992] con experimentos en perros, encontraron que un solo circuito reentrante relativamente estable de alta frecuencia resulta en conducción fibrilatoria. Posteriormente, Mandapati,R. *et al.* [2000] mediante registros ópticos, identificaron rotores con actividad periódica durante FA en corazones aislados de cabra. Este grupo sugirió que una simple fuente de alta frecuencia de reentrada estable en LA puede ser el mecanismo de FA. Los trabajos de Mandapati y Schuessler apoyan la hipótesis de que una sola o pocas fuentes de actividad microrreentrante estables (rotores) son el mecanismo subyacente de la FA.

En resumen, los diferentes mecanismos que permiten explicar la actividad eléctrica caótica de la FA, como son los mecanismos de múltiples circuitos de reentradas anatómicas y funcionales (Figura 4.9 A), así como los focos ectópicos auriculares (Figura 4.9 B) y los nuevos conceptos de rotor (Figura 4.9 C), son fundamentales para la comprensión del mecanismo fisiopatológico de esta arritmia. Es muy probable que los nuevos recursos tecnológicos profundicen y aclaren los diferentes mecanismos implicados, un mejor conocimiento de éstos permitirá diseñar tratamientos y estrategias más seguras y eficaces basadas en la fisiopatología de la enfermedad.

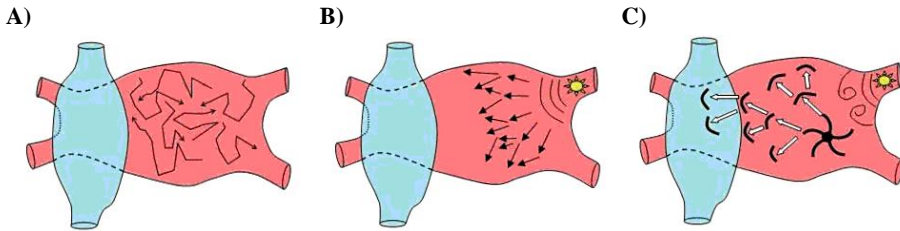


Figura 4.9 Mecanismos de mantenimiento de la FA. A) Teoría de múltiples ondas reentrantes. B) Hipótesis focal. C) Hipótesis del rotor. Imagen modificada de Atienza,F. *et al.* [2004].

### *Venas pulmonares como sustratos de la fibrilación auricular*

Como se mencionó anteriormente, estudios experimentales han informado de reentradas en las VPs como un posible desencadenamiento de la FA. Estudios de la electrofisiología de las VPs muestran la existencia de todos los “ingredientes” para sostener mecanismos de reentrada. Los miocitos de las VPs presentan unos potenciales de acción transmembrana con una menor velocidad de ascenso de la fase 0 y una menor duración, lo cual se traduce en un acortamiento del ERP y un enlentecimiento de la velocidad de conducción [Arora,R. *et al.* 2003]. Además, los cambios bruscos en la disposición de las fibras musculares y su entrecruzamiento en la unión veno-auricular dan lugar a fenómenos de enlentecimiento y conducción discontinua [Jais,P. *et al.* 2002]. Algunos de estos estudios fueron llevados a cabo por Belhassen,B. *et al.* [2004], quienes informaron de reentradas en VPs humanas, similares hallazgos fueron informados anteriormente por Hocini,M. *et al.* [2002] en VPs caninas. Este grupo concluyó que la arquitectura de las células auriculares que se encuentran en las VPs puede facilitar la reentrada y por lo tanto arritmias. Arora,R. *et al.* [2003], usando un mapeo óptico de alta resolución demostraron, en aurículas caninas perfundidas, que las VPs tienen el sustrato necesario para posibilitar una microrreentrada. También descubrieron que la conducción era más lenta en la parte proximal de las VPs que en el resto de la aurícula izquierda y que presentaba conducción decremental y variables bloqueos de entrada cuando se estimulaba la aurícula con alta frecuencia. Estas observaciones fueron confirmadas por Shah,D.C. *et al.* [2002] en humanos.

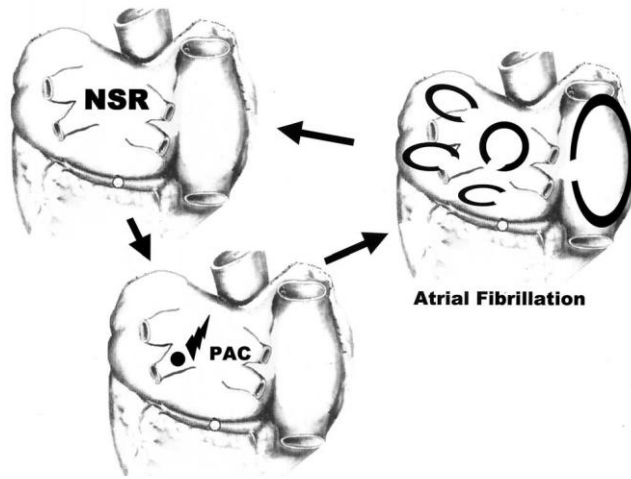
Así pues, las VPs constituyen el sustrato ideal que hace posible la existencia y el mantenimiento de una reentrada.

### *Tipos de fibrilación auricular*

Hay tres tipos de FA: paroxística, persistente y permanente (persistente de larga duración). La FA paroxística se define como episodios recurrentes que terminan espontáneamente. La FA persistente se caracteriza por la persistencia de la arritmia hasta la cardioversión, proceso que convierte la FA de nuevo al ritmo normal, o que precisa de la acción farmacológica para su terminación. La FA permanente no responde a los tratamientos.

Alrededor de un 25% de los casos diagnosticados son FA paroxísticas. Los pacientes con FA paroxística tienden a ser más jóvenes y tienen menos comorbilidades que los pacientes con FA permanente. Alrededor del 20% de los pacientes con FA paroxística progresarán a FA permanente en un periodo de 4 años, como resultado del remodelado auricular (este concepto se ampliará más adelante) que sufre la aurícula.

Recientemente, algunos autores [Fuster, V. *et al.* 2001; Cox, J.L. 2003] prefieren clasificar la FA en intermitente y continua, ya que la clasificación confusa que rodea la FA ha dado lugar a conceptos errados y técnicas de tratamiento inexactas, en las que se han hecho afirmaciones erróneas sobre los resultados. Este problema se explica principalmente por el vago significado y los múltiples usos del término permanente. Aunque los términos paroxística y permanente se han utilizado tradicionalmente para caracterizar clínicamente la FA, su significado exacto no se ha aclarado. La mayoría de los autores han utilizado el término paroxística para denotar la FA episódica o intermitente, y el término permanente para denotar FA continua, ambos términos se aplican sin tener en cuenta el tiempo que el paciente ha tenido la fibrilación. Recientemente, sin embargo, el término permanente ha sido usado para describir la FA de larga duración, independientemente de si la FA es intermitente o continua. Esto ha llevado a una lamentable y potencialmente peligrosa confusión en cuanto a los resultados de los distintos tipos de terapia de intervención [Cox, J.L. 2003a]. Así pues, la FA intermitente es aquella que es inducida en varias ocasiones y que por lo tanto requiere un disparador (foco ectópico) para provocar cada episodio individual de FA. Estas descargas, provenientes principalmente de las VPs, inducen la formación de múltiples circuitos reentrantes en ambas aurículas, causando la FA. Una vez inducida, la FA persiste hasta que los circuitos reentrantes terminan de forma espontánea o bien son anulados por fármacos o terapias de intervención. Si la FA termina de forma espontánea, el paciente vuelve automáticamente al ritmo sinusal normal. Y así, para cada episodio posterior de FA es necesario otro estímulo prematuro para iniciar el episodio (Figura 4.10).



**Figura 4.10** FA intermitente. NSR, ritmo sinusal normal. PAC, estímulo prematuro auricular [Cox,J.L. 2003a].

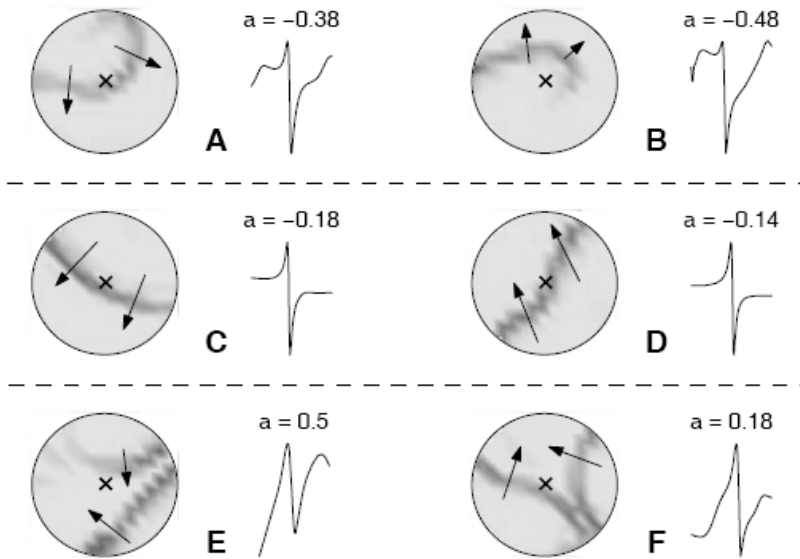
Si el ritmo sinusal no puede ser restablecido, ya sea espontáneamente o con fármacos, la FA no será episódica y por lo tanto una vez inducida las aurículas fibrilarán indefinidamente. Esto es, por definición, la FA permanente o continua. Una vez que la fibrilación auricular se hace continua, no es necesario un disparador para reinducirla. La razón por la que la FA sea continua, es porque los circuitos reentrantes en el miocardio auricular tiene la capacidad de sostenerse a sí mismos. Allesie, M.A. *et al.* [1977] atribuyó esto al remodelado auricular. La esencia de este concepto, como señala Allesie, es que "la fibrilación auricular genera fibrilación auricular." En otras palabras, mientras más episodios de FA presenta un paciente, más probable es que la experiencia se repita y se perpetúe en el tiempo.

### ***Morfología de los electrogramas y su análisis espectral durante la fibrilación auricular***

Durante episodios de FA, la actividad eléctrica muestra patrones muy cambiantes y complejos. La morfología del EGM cambia de manera constante en el tiempo y en el espacio, mostrando diferentes niveles de organización y siendo en algunos casos difícil de interpretar. Numerosos estudios [Konings, K.T. *et al.* 1997; Chorro, F.J. *et al.* 2003; De Groot, N.M. *et al.* 2006] han investigado los efectos de factores como la lenta conducción, anisotropía, bloqueos de conducción, reentradas y colisiones de onda, en la morfología de los EGMs unipolares y bipolares. Sin embargo, aún no está del todo claro en qué medida estos factores contribuyen a las variaciones temporales y espaciales en la morfología del EGM según lo observado durante el FA.



Jacquemet,V. [2004], mediante el análisis de la asimetría en la morfología del EGM, caracteriza tres patrones de activación y su porcentaje de incidencia, sobre 200 mapas de activación construidos durante FA simulada en tejido uniforme isotrópico: ondas espirales (64%), ondas planas (20%) y colisiones de ondas (16%), como se muestra en la Figura 4.11, donde la asimetría ( $a$ ) es calculada como la diferencia entre el punto mas alto de la deflexión positiva y el punto mas bajo de la deflexión negativa, dividida por la amplitud de la onda en valor absoluto.

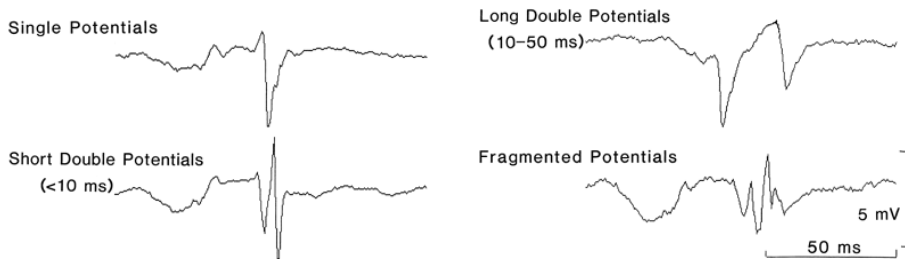


**Figura 4.11** Fotogramas de mapeo de alta densidad de FA simulada y su correspondiente forma de onda del EGM medido en el punto indicado por la “x”. El diámetro del área mapeada es de 3 cm. La simetría ( $a$ ) es mostrada en la parte superior del EGM. Los mapas están clasificados en tres patrones de activación: (A,B) ondas espirales, (C,D) ondas planas y (E,F) colisiones de frentes de onda [Jacquemet,V. 2004].

Este trabajo sugiere que la morfología de EGM está relacionada con la forma del frente de onda y en particular con su curvatura. Sin embargo, en tejidos anisotrópicos y heterogéneos, como es el tejido auricular, esta relación es menos fiable. La asimetría de las ondas varía con los cambios en el ERP, velocidad de conducción y anisotropía, observándose una mayor asimetría negativa a velocidades de conducción lentas, a valores cortos de ERP y en tejidos con una mayor anisotropía [Jacquemet,V. 2004], adicionalmente, la morfología de los EGMs es bastante más compleja durante episodios de FA.

Konings, K.T. *et al.* [1997], en pacientes en los que se indujo FA mediante sobreestimulación, obtuvieron mapas de la activación epicárdica auricular derecha. A partir de las señales registradas, clasificó los EGMs unipolares en cuatro tipos (Figura 4.12):

- 1) Potenciales simples (*single potentials*): caracterizados por una simple y larga deflexión negativa.
- 2) Potenciales dobles cortos (*short-double potentials*): los cuales exhiben dos deflexiones negativas (siendo la amplitud de la más pequeña  $\geq 25\%$  de la más larga) separadas por  $< 10$  ms.
- 3) Potenciales dobles largos (*long-double potentials*): están compuestos por dos potenciales separados por un intervalo  $> 10$  ms.
- 4) Potenciales fragmentados (*fragmented potentials*): los cuales muestran múltiples deflexiones negativas resultando en una duración prolongada y compleja de activación.



**Figura 4.12** Clasificación de electrogramas unipolares [Konings, K.T. *et al.* 1997].

Estudios experimentales en aurícula canina [Olsson, S.B. 2001; Oral, H. *et al.* 2003] y humana [Konings, K.T. *et al.* 1997; Pandit, S.V. *et al.* 2005; Lin, Y.J. *et al.* 2006b], han demostrado que los análisis espectrales de los electrogramas registrados durante episodios de FA, presentan un mayor ancho de banda con múltiples picos de frecuencia y diferentes CLs y DFs en los sitios de registro; lo que se corresponde con una conducción irregular e inestable en ambas aurículas, característica de FA (Figura 4.13 A). Algunos de estos estudios, han demostrado a su vez, cierta organización espaciotemporal, principalmente en la aurícula izquierda durante episodios de FA, debidos a circuitos reentrantes relativamente regulares y estables en la aurícula izquierda (Figura 4.13 B). Por lo que el análisis espectral permite identificar los patrones de activación regulares e irregulares durante episodios de FA.

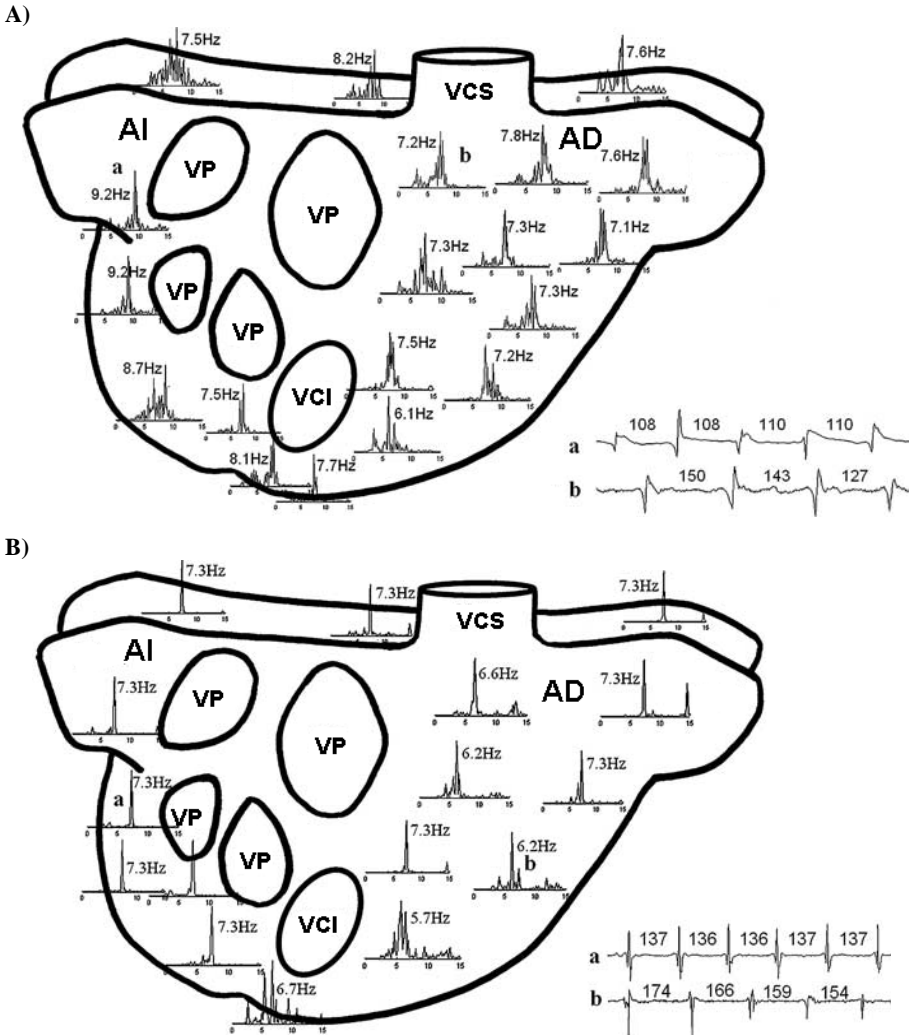


Figura 4.13 Ejemplo representativo del análisis espectral de EGMs registrados durante episodios de FA en aurícula canina. Dos de los EGMs bipolares registrados en aurícula izquierda (a) y derecha (b) son mostrados a la derecha de las figuras. A) FA debida a activación irregular en ambas aurículas. B) FA debida a un circuito reentrante estable en aurícula izquierda. Imagen modificada de Ryu,K. *et al.* [2006].

Según las características de los mapas que predominan en cada paciente, así como los patrones de reentrada en los mapas analizados, Wells definió tres tipos de FA.

**Tabla 4.1 Clasificación de Wells de la FA y su relación con los patrones de activación de los frentes de onda registrados.**

<b>Tipo I</b>	Frentes de ondas únicos y amplios, que se propagan sin retraso en la conducción, a lo largo de un tejido auricular homogéneo sin bloqueos ni alteraciones de la conducción.
<b>Tipo II</b>	Presencia de dos ondas pequeñas con áreas de bloqueo o conducciones lentas en el tejido auricular.
<b>Tipo III</b>	Presencia de tres o más ondas pequeñas combinadas con áreas de conducción lenta y múltiples líneas con bloqueos de conducción.

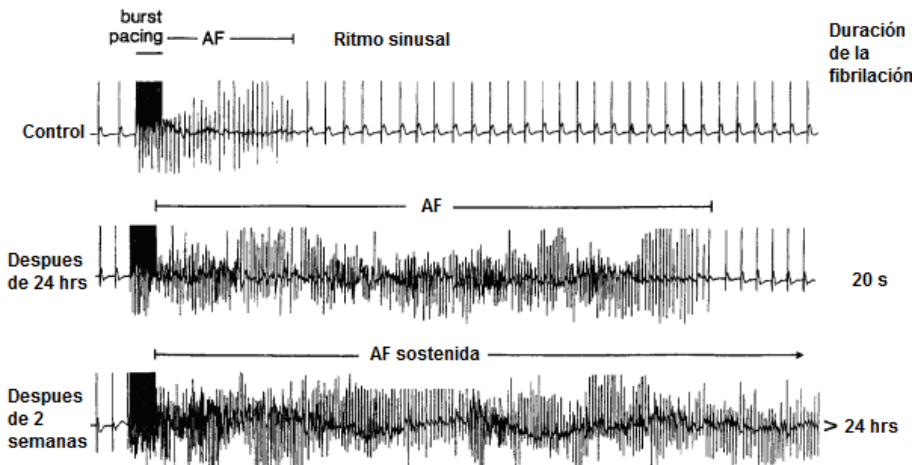
Adicionalmente, la DF obtenida, principalmente durante episodios FA paroxística, es mayor en la aurícula izquierda que en la derecha, por lo que la diferencia de frecuencia en ambas aurículas provoca la aparición de un gradiente auricular izquierda-derecha de DFs [Mansour, M. *et al.* 2001; Lin, Y.J. *et al.* 2006b; Berenfeld, O. *et al.* 2000]. En estudios llevados a cabo en pacientes con diferentes tipos de FA paroxísticas [Lin, Y.J. *et al.* 2006b] encontraron gradientes de DF entre regiones de actividad ectópica automática, como las VPs o vena cava superior, y el resto del tejido auricular. Sin embargo, en pacientes con FA persistente no se encontraron gradientes significativos de DF [Lazar, S. *et al.* 2004].

De igual forma, durante FA se han observado bajos niveles de organización (bajos valores de IO), siendo menores en la aurícula derecha que en la izquierda en algunos tipos de FA. Everett, T.H. *et al.* [2006] en modelos caninos de FA mediante estimulación auricular rápida, obtuvieron valores de IO significativamente menores en la aurícula derecha que en la aurícula izquierda. Sin embargo, ese mismo estudio encontró valores similares de IO en ambas aurículas, en modelos de FA con regurgitación mitral o fallo cardíaco congestivo.

## 5 Remodelado auricular

Las aurículas son estructuras anatómicas adaptables a lo largo del tiempo a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que sobre ellas puedan actuar. Estudios realizados por Wijffels, M.C. *et al.* [1995] en cabras, demostraron que cuanto más tiempo duraban los episodios de FA más fácil era inducirlos nuevamente y los episodios se prolongaban en el tiempo (Figura 5.1). Este

incremento en la duración de los episodios de FA se asoció con una disminución en la longitud de la onda. A raíz de estos hallazgos, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios experimentales y clínicos en donde se ha demostrado que las taquicardias inducen alteraciones en las propiedades auriculares que ayudan a perpetuarlas, estos fenómenos que ocurren durante la taquicardia persisten a pesar de retornar al ritmo sinusal. Los cambios fisiológicos están en relación directa con la duración de los episodios de taquicardia previos y se les denominó “remodelado auricular”, el cual ha sido descrito en varios modelos animales [Wijffels, M.C. *et al.* 1995] y humanos [Bosch, R.F. *et al.* 1999; Workman, A.J. *et al.* 2001]. Los cambios en las propiedades auriculares incluyen: cambios eléctricos [Wijffels, M.C. *et al.* 1995; Bosch, R.F. *et al.* 1999; Workman, A.J. *et al.* 2001], cambios en los *gap junctions* [van der Velden, H.M. *et al.* 2000; Jongasma, H.J. *et al.* 2000], cambios en la morfología celular y en la estructura anatómica [Wouter, L. 2001].



**Figura 5.1** Prolongación de la duración de la FA. Se muestran tres EGMs registrados en la misma aurícula de oveja durante FA inducida por un segundo de estimulación a 50 Hz. En el primer EGM la FA termina de forma espontánea. En el segundo caso, el EGM fue registrado después de una FA mantenida durante 24 horas. Se observa una notable prolongación de la duración de la FA. El tercer EGM fue registrado después de una FA mantenida por dos semanas, en este caso la FA no termina. Imagen modificada de Wijffels, M.C. *et al.* [1995].

La evolución de la información referente al remodelado inducido por taquicardia auricular, tiene implicaciones fundamentales con respecto a los mecanismos de FA. Puesto que todos los casos de FA implican una activación auricular muy rápida, el remodelado inducido por la taquicardia es inevitable, con independencia de los mecanismos implicados inicialmente. Así, aunque la FA comience como resultado de otros mecanismos, por ejemplo a partir de un simple circuito reentrante (onda madre o rotor) con conducción fibrilatoria, o mediante actividad ectópica de alta frecuencia, el remodelado inducido por la

taquicardia actuará finalmente como un camino común para reducir la longitud de onda de una manera heterogénea y para promover múltiples circuitos reentrantes.

Basándose en esto, Veenhuyzen, G.D. *et al.* [2004] plantean una hipótesis unificada, la cual sugiere que las taquicardias focales (originadas principalmente en o alrededor de la VPs) promueven el remodelado auricular, necesario para iniciar y mantener un sustrato para múltiples ondas reentrantes (Figura 5.2).

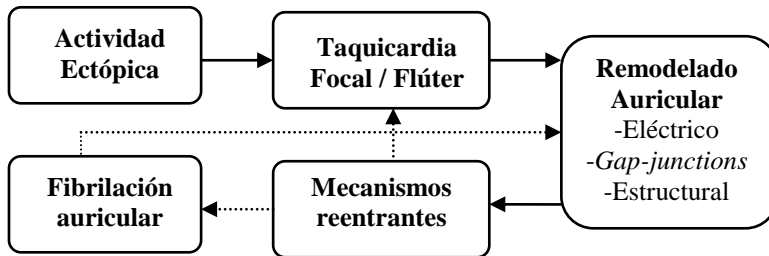


Figura 5.2 Diagrama esquemático de la hipótesis unificada de Veenhuyzen.

El remodelado auricular tiene también implicaciones en los valores de DFs y de los IOs obtenidos de los EGMs registrados en la aurícula durante episodios de FA. Everett, T.H. *et al.* [2006], en su estudio con modelos caninos de diferentes tipos de FA, concluyeron que los modelos con remodelado eléctrico presentaban valores más altos de DFs y más bajos de IOs (menor organización), y en general una menor organización espaciotemporal; en comparación con los modelos de FA con remodelado estructural. Sugiriendo esto, que los diferentes sustratos desarrollados por separado en modelos animales (remodelado estructural y remodelado eléctrico), dan lugar a diferencias en las características de la FA y, en última instancia en su organización espaciotemporal.

### 5.1 Remodelado eléctrico

A las pocas horas, el tejido auricular sometido a una estimulación rápida presenta una alteración a nivel celular en los canales iónicos transmembrana, en los potenciales transmembrana y concentraciones iónicas. Estos cambios eléctricos causan una disminución del ERP, producido por un acortamiento significativo del APD [Bosch, R.F. *et al.* 1999; Workman, A.J. *et al.* 2001; Yue, L. *et al.* 1997] y una mala adaptación de éste a los cambios de frecuencia [Wijffels, M.C. *et al.* 1995; Allesie, M.A. *et al.* 1996]. En humanos, también se ha observado un potencial de reposo más hiperpolarizado y una disminución en la derivada máxima del PA. Se cree que el acortamiento del APD es el responsable de la iniciación y favorece la permanencia de múltiples ondas

reentrantes en una masa limitada de tejido auricular, como lo sugieren diferentes estudios experimentales [Nattel,S. 2002; Wijffels,M.C. *et al.* 1995].

Workman,A.J. *et al.* [2001] y Bosch,R.F. *et al.* [1999], en estudios con miocitos aislados de pacientes con FA permanente, obtuvieron una reducción de la corriente  $I_{Ca,L}$  y de la corriente  $I_t$ , un incremento de la corriente  $I_{K1}$  y un desplazamiento a valores más positivos de la corriente rápida  $I_{Na}$ . Siendo la disminución de  $I_{Ca,L}$  la responsable del acortamiento (aproximadamente en un 70%) del APD auricular, mientras que la disminución de  $I_t$  está asociada con la atenuación de la adaptación fisiológica del PA a altas frecuencias de estimulación (Figura 5.1). Los cambios en la velocidad de conducción pueden ser explicados en parte por los cambios de densidad en la corriente de  $Na^+$ ,  $I_{Na}$  [Van Wagoner,D.R. 2003].

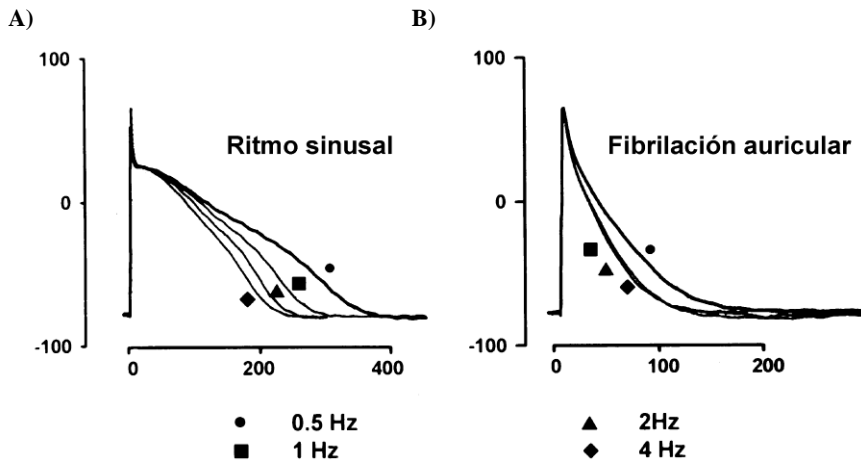


Figura 5.1 PAs de miocito auricular, registrados a 36°C a diferentes frecuencias de estimulación. A) De pacientes sanos. B) De pacientes con FA permanente. Imagen modificada de Bosch,R.F. *et al.* [1999].

Cuando la taquicardia auricular se mantiene durante más tiempo aparecen otras alteraciones, como una disminución de la corriente  $I_{Na}$  que condiciona una disminución de la velocidad de conducción. La combinación del acortamiento del ERP y la velocidad de conducción lenta reducen la longitud de onda de los frentes de activación favoreciendo la aparición de múltiples reentradas. Además se han descrito alteraciones en los *gap junctions*.

## 6 Tratamiento por ablación quirúrgica de las arritmias auriculares

La ablación auricular es un procedimiento para tratar arritmias auriculares, mediante la interrupción de los frentes de onda o focos ectópicos causantes del ritmo cardíaco anormal. Este procedimiento implica hacer incisiones o lesiones (mediante energía) en una o ambas aurículas. Cuando las lesiones sanan se forma una cicatriz que bloquea cualquier frente de onda anormal. De este modo, corrige los principales problemas asociados con la arritmia ya que: detiene la arritmia auricular y restablece el ritmo normal entre las aurículas.

Los objetivos fundamentales durante la cirugía son:

1. Ablación de la arritmia, mediante la técnica de corte o ablación, del circuito o los circuitos de reentrada.
2. Restauración de la sincronidad auriculoventricular, que favorece la conducción a través de las aurículas y el impulso desde el NSA al NAV, recuperando la contracción auricular y su contribución a la fisiología y hemodinámica cardiovascular.
3. Recuperación de la contracción auricular efectiva con función de transporte, con lo que se evita el riesgo de tromboembolismo.

En la década de los 80, el tratamiento quirúrgico de la FA se inició con procedimientos de aislamiento de la aurícula izquierda para confinar la arritmia y así mejorar la respuesta ventricular, más no para terminarla. Estos procedimientos incluían el aislamiento auricular izquierdo [Williams, J.M. *et al.* 1980], la ablación del haz de His [Scheinman, M.M. *et al.* 1982], el cual aún se emplea en algunos casos para el control de la respuesta ventricular, y el procedimiento del “corredor” de Guirardon [Guiraudon, G.M. *et al.* 1985].

Después de una década y gracias a los estudios electrofisiológicos en los cuales se demostró que la arritmia era mantenida por circuitos de reentrada, se pensó que era posible la sección quirúrgica de éstos, permitiendo la conducción eléctrica del NSA al NAV y restableciendo la conducción auriculoventricular. Cox, J.L. [1991] proponen un modelo extremadamente eficaz de corte y sutura basado en el concepto de un laberinto, llamándolo así Maze. Este procedimiento requiere una operación a corazón abierto. Lo complejo de su técnica y la necesidad de tiempos prolongados de circulación extracorpórea han hecho que su difusión y aplicación sea limitada.

En los últimos diez años, el desarrollo de nuevos instrumentos de ablación con energía suministrada a través de catéteres, proporcionan una alternativa a la ablación quirúrgica, donde la fuente de energía suministrada por los catéteres



puede ser: radiofrecuencia, crioablación, láser o ultrasonido. Se desarrollaron además una serie de procedimientos centrados en la aurícula izquierda y las VPs, que no implican la técnica completa de corte y sutura (Maze), Estos procedimientos se han denominado Maze izquierdo o Maze parcial, donde el objetivo del tratamiento está dirigido al aislamiento de las cuatro VPs y del apéndice izquierdo. Estas técnicas son menos invasivas.

La taquicardia o fibrilación intermitente que se origina en algún punto de las VPs puede ser controlada con procedimientos de radiofrecuencia localizada con un éxito de aproximadamente un 50% y de 80% en combinación con medicamento antiarrítmico. Sin embargo, el entusiasmo inicial con la ablación de estos focos fue atenuado por la frecuente recurrencia de la arritmia y por el riesgo de estenosis de las VPs [Haissaguerre, M. *et al.* 2000]. Es frecuente además, que luego de la ablación de la FA por estos métodos limitados a la aurícula izquierda, se presenten nuevas arritmias supraventriculares postoperatorias, entre las que destacan el flúter típico, el atípico y las taquicardias reentrantes derecha o izquierda [Kobza, R. *et al.* 2004; Usui, A. *et al.* 2002; Oral, H. *et al.* 2003], que requieren reintervenciones posteriores. Su incidencia no se suele documentar en las series quirúrgicas, sin embargo, alcanza cifras de 4 – 43% [Scharf, C. *et al.* 2004].

El istmo en la aurícula derecha entre la vena cava inferior, el seno coronario y el anillo tricúspide, así como el istmo izquierdo por donde pasan el seno coronario y la arteria circunfleja, son lugares donde se genera un circuito que produce flúter auricular, por lo tanto deben ser intervenidos durante el acto operatorio [Cox, J.L. *et al.* 2000; Sie, H.T. *et al.* 2001], con lo que se restablece y mantiene el ritmo sinusal [García, R. *et al.* 1999]. Dada la alta recurrencia del flúter y su refractariedad al tratamiento farmacológico, la interrupción de la conducción en el istmo cavotricuspidé es, en la actualidad, el tratamiento de elección y definitivo a partir del primer episodio de esta arritmia.

En los últimos años, se han aplicado un gran número de variaciones a las técnicas estándar, de las cuales se han obtenido resultados adecuados, sin embargo, las modificaciones en la técnica, el método o el tipo de energía utilizada para la ablación como radiofrecuencia, crío, láser o ultrasonido; la selección de los pacientes y la asociación con enfermedad concomitante como valvulopatía mitral, son variables estudiadas en forma inadecuada y por lo tanto no es fácil determinar con claridad cuál de ellas es favorable a los resultados, ni concluir claramente qué variable es la responsable de la evolución de estos pacientes cuando se comparan con los resultados publicados con la cirugía de Maze III.

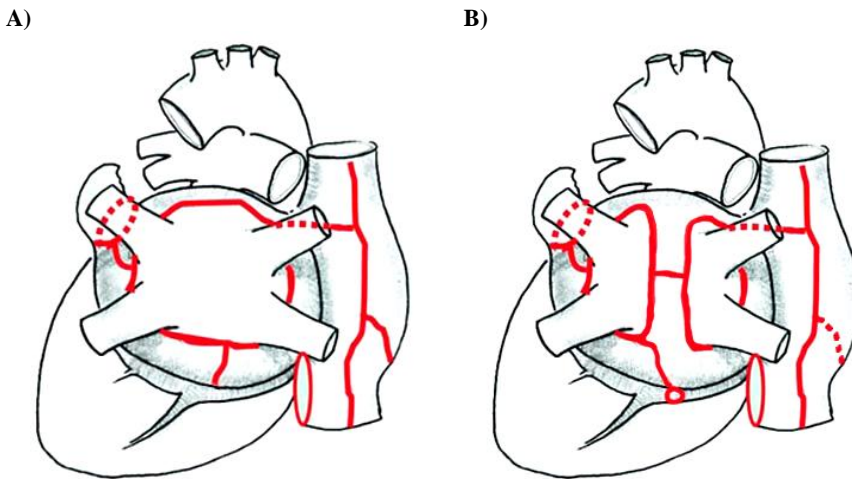
El patrón ideal de ablación debe impedir la arritmia con el mínimo número de líneas de ablación y de longitud mínima, permitiendo al mismo tiempo una buena contracción de ambas aurículas durante el ritmo sinusal, sin embargo, este

modelo óptimo de ablación es todavía desconocido [Sie,H.T. *et al.* 2003; Oral,H. *et al.* 2004].

### 6.1 Técnica Maze III

La técnica Maze tuvo varias modificaciones hasta llegar a un procedimiento que se denomina Maze III, que consiste en múltiples incisiones sobre ambas aurículas para interrumpir las reentradas [Cox,J.L. 1991] (Figura 6.1) y que cumple con los siguientes objetivos: 1) eliminar la arritmia; 2) restaurar el ritmo sinusal; 3) restablecer la sincronía auriculoventricular; 4) restablecer la función de transporte de las aurículas y 5) evitar el tromboembolismo sistémico.

La técnica quirúrgica total de corte y sutura es compleja y por este motivo no es utilizada sino en algunos centros especializados, sin embargo el porcentaje de éxito para recuperar y mantener el ritmo sinusal es del 87% [Sandoval,N. *et al.* 1996] al 93% [Cox,J.L. *et al.* 1996] y alcanza el 100% cuando se adiciona un medicamento antiarrítmico. La posibilidad de tratamiento depende de las patologías asociadas, especialmente del tamaño de la aurícula izquierda y del tiempo en fibrilación.



**Figura 6.1** Patrón de líneas de ablación en el A) Maze III convencional de corte y sutura, y en el B) Maze III modificado con radiofrecuencia y sutura [Cox,J.L. 1991].

La recuperación de la contracción auricular es uno de los objetivos de la ablación. Las atriotomías del Maze tienen un efecto deletéreo en la contracción auricular [Fernando,H. 2005]. Feinberg,M.S. *et al.* [1994] describen a los 8 meses de la intervención, resultados con contracción en el 98% de aurículas

derechas y 61% izquierdas, aunque efectiva tan sólo en el 83% y 45% respectivamente.

Para facilitar el procedimiento y para que sea aplicado por la mayoría de centros especializados, se han utilizado diferentes fuentes de energía alternativas al corte y sutura, como la crioblación y la radiofrecuencia. De esta forma, la cirugía de Maze III realizada a través de la técnica de corte y sutura, combinada con segmentos de radiofrecuencia o crioblación, se considera como el “*gold-estándar*” en el tratamiento quirúrgico de la FA, con esta técnica se ha logrado la curación de la FA hasta en el 97% de los pacientes.

## 6.2 Técnica Maze parcial izquierdo

La investigación actual ha llevado a determinar que la mayoría de los focos ectópicos y microcircuitos se encuentran alrededor de las cuatro VPs; esto ha permitido simplificar la técnica de ablación. Sueda, T. *et al.* [1996; 1997] diseñaron para pacientes con FA persistente y valvulopatía mitral un procedimiento simple de ablación y limitado solamente al lado izquierdo auricular, denominado “Maze parcial izquierdo” (basado en el procedimiento Maze modificado). Esta técnica combina diferentes líneas de ablación en la aurícula izquierda para lograr el aislamiento de las VPs, el apéndice izquierdo y anillo mitral. Al aislar las VPs se controlan los focos iniciadores y al compartimentalizar la aurícula se controlan los mecanismos de reentrada que mantienen y perpetúan la arritmia.

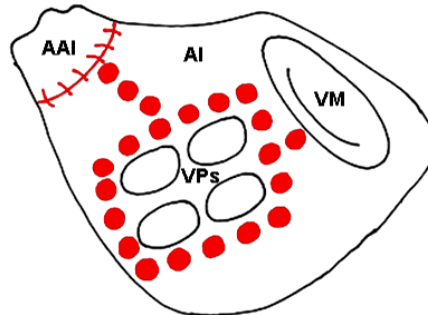


Figura 6.2 Esquema de la técnica Maze parcial izquierdo, donde se observa el aislamiento de las VPs, con lesiones (representadas por puntos rojos) hacia el apéndice izquierdo (AAI) y anillo de la válvula mitral (VM). Imagen modificada de Zalaquett, R. *et al.* 2007.

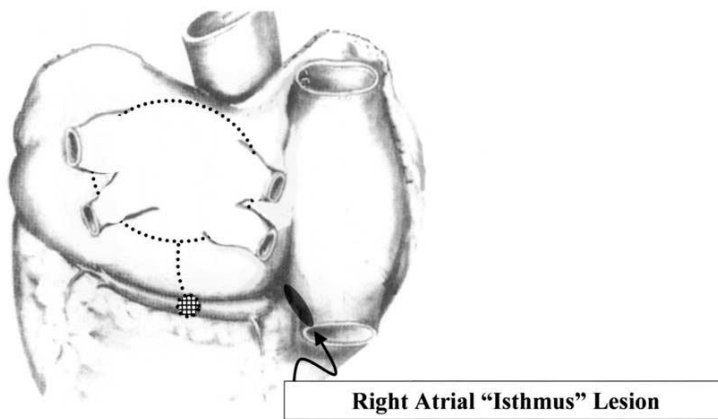
El procedimiento se inicia alrededor de las VPs izquierdas y avanza progresivamente hacia las VPs derechas. Las cuatro VPs son aisladas mediante lesiones formando un “cuadro” o “box-lesion”, del que se desprenden lesiones

que conectan hacia el anillo mitral y el apéndice izquierdo (Figura 6.2). El ostium de ésta es generalmente suturado.

El Maze parcial izquierdo, efectivamente, disminuye el tiempo de isquemia y la posibilidad de sangrado comparado con la técnica completa de Maze, pero los resultados aun no son similares mostrando resultados del 74% de éxito [Sueda,T. *et al.* 1996; Harada,A. *et al.* 1996], con un número de recidivas o aparición de flúter durante el seguimiento, superior al del Maze III [Usui,A. *et al.* 2002].

### 6.3 Técnica mini-Maze

En la FA asociada a valvulopatía mitral, existe cierta tendencia por el procedimiento mini-Maze, esta técnica abarca lesiones para el aislamiento de las VPs, en el istmo derecho, seno coronario y una lesión en el istmo cavotricuspidé. Las experiencias con el procedimiento Maze III, así como con otros procedimientos quirúrgicos, han confirmado en repetidas ocasiones que la lesión del istmo auricular izquierdo es extremadamente importante en la abolición de reentradas responsables en algunos casos de FA y flúter.



**Figura 6.3** Esquema del procedimiento mini-Maze, donde se observa el aislamiento de las VPs, con lesiones en el istmo izquierdo y cavotricuspidé [Cox,J.L. 2003b].

Por el momento aún no existe ningún estudio comparativo multicéntrico entre el Maze III y el mini-Maze.

## 7 Modelización cardiaca

Hoy en día, la modelización cardiaca 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.

### 7.1 Modelización a nivel celular

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 como 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.

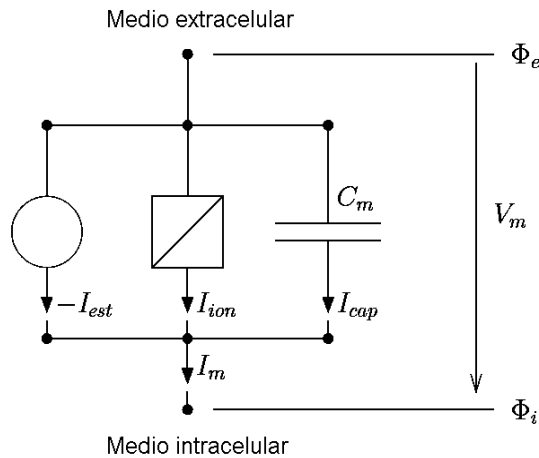


Figura 7.1 Circuito equivalente de la membrana celular.

El primer modelo matemático de PA fue desarrollado por Hodgkin y Huxley en los años 50 [Hodgkin, A.L. *et al.* 1952]. Aquel primer modelo estaba basado en datos experimentales obtenidos mediante la técnica de *voltaje clamp*, aplicada a axones gigantes de calamar y constituye la base de la mayoría de los modelos electrofisiológicos que se han 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 7.1.

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 7-1**

donde  $V_m$  representa el potencial de membrana, definido como la diferencia entre los potenciales intra ( $\Phi_i$ ) y extracelular ( $\Phi_e$ ).  $C_m$  es la capacidad de membrana por unidad de superficie,  $I_{ion}$  engloba a todas las corriente iónicas que atraviesan la membrana celular y  $I_{est}$  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,  $I_m = 0$ . La formulación en este caso es equivalente al formulismo de Hodgking-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 7-2**

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.

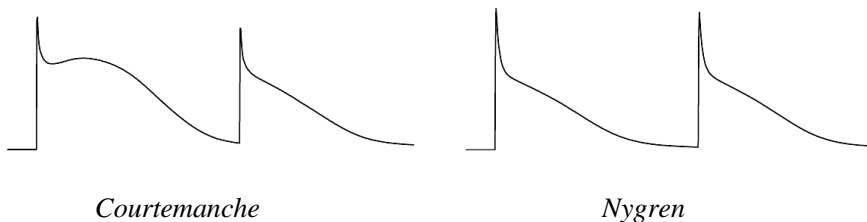
La reformulación de los resultados analíticos de Hodgking-Huxley por Fitzhugh, R. [1961] dio lugar a la familia de modelos simplificados Fitzhugh-Nagumo de dos variables, ampliamente utilizados en la modelización cardíaca hasta el día de hoy. Posteriormente, experimentos de *voltage clamp* en células 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, R.E. *et al.* [1975] desarrolló el primer modelo celular para fibras de Purkinje. Posteriormente, aparecieron modelos para describir el PA en fibras ventriculares cardíacas [Beeler, G.W. *et al.* 1977]. El modelo Beeler-Reuter fue modificado posteriormente por Luo y Rudy [Luo, C.H. *et al.* 1991] dando como resultado un modelo detallado de miocito ventricular de mamífero. Otros modelos de miocitos ventriculares fueron desarrollados, DiFrancesco y Noble [DiFrancesco, D. *et al.* 1985] 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 [Luo,C.H. *et al.* 1994].

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,K.H. *et al.* [2004] y Iyer,V. *et al.* [2004].

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 ( $I_t$ ), rectificadora retrasada ( $I_{kur}$ ) y sostenida ( $I_{sus}$ ), las cuáles crean una variedad de morfologías del PA auricular. En 1994 aparece el primer modelo basado en células del NSA en conejo [Demir,S.S. *et al.* 1994] y posteriormente en humano [Zhang,H. *et al.* 2000].

En 1998 se publicaron dos modelos matemáticos de la electrofisiología de células de aurícula, el modelo de Nygren [Nygren,A. *et al.* 1998] y el modelo de Courtemanche [Courtemanche,M. *et al.* 1998]. 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* por el contrario, el PA del modelo de Nygren presenta una forma triangular (Figura 7.2). La Figura 7.2 exhibe la forma del PA para cada uno de los modelos de miocito auricular.



**Figura 7.2 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, consiste en 21 variables. Ambos modelos incluyen las corrientes de  $\text{Na}^+$ , de  $\text{K}^+$  y de  $\text{Ca}^{2+}$ , bombas, intercambiadores, procesos de almacenamiento y liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico y almacenadores del 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 cuál 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.

### 7.2 Modelización a nivel de tejido y órgano

Paralelamente al desarrollo de modelos matemáticos, en los que se estudia la formación del PA, se ha modelizado el proceso de propagación de la activación cardiaca en tejidos virtuales multicelulares, formados por una serie de células eléctricamente conectadas entre sí (Figura 7.3 A), los cuales permiten aproximarse de una manera más precisa a los fenómenos reales (Figura 7.3 B).

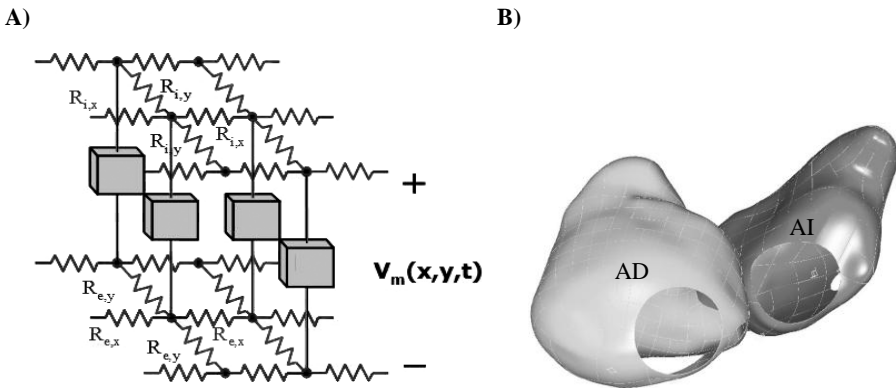


Figura 7.3 A) Modelo multicelular, representado mediante células conectadas eléctricamente. B) Modelo 3D simplificado de aurícula humana, compuesto por aurícula derecha (AD) e izquierda (AI) [Blanc,O. 2002].

El acoplamiento eléctrico de los cardiomiocitos y la conducción a través del tejido está descrito por modelos matemáticos, en los cuales generalmente se asume que el tejido cardíaco es un medio excitable continuo, por lo que la propagación del PA se describe mediante la siguiente ecuación de difusión-reacción (descrita con mayor detalle en el capítulo de métodos):

$$\nabla \cdot (D\nabla V_m) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}$$

Ecuación 7-3



siendo  $D$  el coeficiente de difusión.

Se han desarrollado modelos principalmente unidimensionales, y bidimensionales, para representar fibras y trozos de tejido cardíaco; y, en menor medida, modelos tridimensionales que simulen las cavidades cardíacas. Estos modelos han servido para aproximarse, entre otros aspectos, a la biofísica de la propagación del PA en condiciones fisiológicas normales y patológicas. Diferentes tipos de modelos han permitido analizar y comprender con mayor profundidad los mecanismos de las arritmias ventriculares y auriculares, y la predicción de los efectos de algunos fármacos antiarrítmicos.

Los modelos anatómicos se han obtenido utilizando diversas técnicas, desde aproximaciones dimensionales hasta la reconstrucción a partir de imágenes de resonancia magnética.

Implementando modelos 2D de tejido auricular, se ha estudiado el efecto de diferentes factores sobre la estabilidad del frente de onda [Xie,F. *et al.* 2002; Kneller,J. *et al.* 2002], se han estudiado los mecanismos que favorecen la iniciación y mantenimiento de mecanismos reentrantes [Zhang,H. *et al.* 2005; Pandit,S.V. *et al.* 2005; Clayton,R.H. *et al.* 2005]. Diversos estudios [Wu,T.J. *et al.* 1998] han explorado también la anatomía de los músculos pectíneos y su efecto en la generación y mantenimiento de arritmias.

Sin embargo, se ha demostrado que la geometría, la anisotropía en la conducción y la dirección de las fibras, juegan un papel importante durante la propagación del PA, por tanto, desarrollar modelos de aurícula anatómicamente realistas son necesarios para obtener resultados más precisos y coherentes. El problema radica en la compleja anatomía auricular y los altos costes computacionales, lo que ha hecho que la mayoría de los trabajos sobre la propagación del PA en modelos de aurícula humana hayan implementado modelos 3D con geometría simplificada y poco realista [Virag,N. *et al.* 2002; Vigmond,E.J. *et al.* 2004; Jacquemet,V. 2004], mediante los cuales se han estudiado los frentes de propagación, la generación de arritmias auriculares y las señales de superficie asociadas. Dang,L. *et al.* [2005], implementando un modelo simplificado de aurícula, evaluaron la eficacia de diferentes patrones de ablación en la terminación episodios de FA simulados.

Actualmente se están desarrollando modelos anatómicamente más realistas, que tienen en cuenta estructuras como los músculos pectíneos, la fosa oval y haz de Bachmann. Un ejemplo es el desarrollado por Harrild y Henríquez [Harrild,D. *et al.* 2000], que representa una anatomía auricular más realista y que puede reproducir la sincronización de la activación observada durante el ritmo sinusal, sin embargo, este modelo no incorpora la heterogeneidad electrofisiológicas ni la orientación de las fibras musculares. El modelo desarrollado por Seemann,G. *et al.* [2006], consiste en un modelo geométrico 3D tomado del proyecto “mujer visible” que incorpora las heterogeneidades

electrofisiológicas de la aurícula, sin embargo, no incorpora la orientación de las fibras. En nuestro grupo se han desarrollado modelos 3D de aurícula humana, anatómicamente realistas, en condiciones normales y de dilatación auricular Ruiz,C. [2010], los cuales incluyen una dirección de fibra basada en estudios histológicos de aurícula humana.

Implementando estos modelos se han llevado a cabo algunos estudios sobre la iniciación y mantenimiento de la FA. Reumann,M. *et al.* [2007] demostraron que las estructuras anatómicas macroscópicas de la aurícula juegan un importante papel en los patrones de activación durante la FA simulada. Kharche,S. *et al.* [2008] demostraron, mediante simulación, que el remodelado eléctrico ayuda a perpetuar y sostener la FA. Ruiz,C. [2010] demostró que la dilatación auricular incrementa la vulnerabilidad a reentrada.

Dado que el conocimiento de los cambios celulares y estructurales que ocurren durante las arritmias sigue en aumento, la complejidad de los modelos seguirá aumentando hasta poder reproducir condiciones patológicas de forma altamente realista y poder así comprender los mecanismos subyacentes con el fin de evaluar diferentes estrategias terapéuticas.

# CAPÍTULO II

---

---

## *Justificación y objetivos*



## CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En el capítulo de introducción se han expuesto los conocimientos científicos que han sido planteados a lo largo de las últimas décadas sobre los mecanismos subyacentes de las arritmias auriculares y su tratamiento quirúrgico. Se han expuesto además los avances en la modelización cardiaca como herramienta de ayuda a la investigación básica en cardiología.

Mientras estudios clínicos y de experimentación con animales han proporcionado información relevante de los procesos asociados a las arritmias auriculares, los mecanismos subyacentes a su iniciación y mantenimiento no han sido totalmente aclarados. Por lo tanto, el tratamiento de las arritmias auriculares aún está basado en consideraciones empíricas. Adicionalmente, la evaluación de los diferentes patrones de ablación se realiza generalmente en estudios clínicos o en experimentos con animales. Los principales inconvenientes son la dificultad de acceder a toda la aurícula y las diferencias entre los corazones animales y humanos.

Para contestar a preguntas tales como, ¿Cual es el mecanismo implicado en la iniciación o perpetuación de las arritmias auriculares? y para facilitar el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras y de mayor eficacia, existe la necesidad de integrar mejor el conocimiento y el progreso de la investigación clínica y de la ciencia básica. Los modelos computacionales de la electrofisiología del corazón son un ejemplo de esta integración. Implementando conocimientos en matemáticas, biofísica, ingeniería, electrofisiología y cardiología, estos modelos se basan en datos obtenidos de varios niveles espaciales (canales iónicos, célula, tejido y órgano), por lo tanto, pueden investigarse los efectos de las modificaciones a nivel celular (por ejemplo una intervención farmacológica), o una arritmia (a nivel del órgano), o evaluar el efecto de diferentes patrones de ablación implementando modelos biofísicos de arritmias auriculares.

Los principales objetivos de la simulación mediante modelos biofísicos son reproducir los experimentos, entender los fenómenos físicos involucrados que no pueden ser observados a través de ellos y lo más importante es poder predecir los fenómenos. Algunas de las ventajas que ofrecen los modelos son:

- Reproducibilidad de los experimentos y resultados en condiciones controladas.

- Un completo acceso a los datos, comparado con un pequeño grupo de parámetros accesibles en los experimentos electrofisiológicos.
- Separación de varios fenómenos, dado que es posible controlar cada parámetro individualmente.
- Permiten realizar estudios menos peligrosos y más rápidos, y llevar a cabo experimentos que no serían posibles en la realidad.

Por otra parte, un modelo no es una representación fiel del sistema real debido a la disponibilidad de los datos para describir el comportamiento del sistema. Por esta razón, las simulaciones no proporcionan generalmente una solución exacta para una situación específica sino simplemente una indicación de tendencias generales, por lo que las simulaciones numéricas son un complemento a la experimentación in vivo e in vitro.

Hasta hace unos años, solamente un pequeño trozo de tejido auricular había sido modelado, con características eléctricas de propagación altamente simplificadas. Gracias a los avances en el desarrollo y la gran capacidad de cálculo disponible en los ordenadores actuales, ha sido posible diseñar modelos fisiológicos multicompartimentales muy complejos que incluyen una gran cantidad de ecuaciones y que reproducen con una fiabilidad extraordinaria el comportamiento real, convirtiéndose en una potente herramienta de estudio, que puede incluso, sugerir nuevos estudios experimentales o clínicos y nuevas terapias.

Partiendo de lo expuesto previamente, se han planteado los siguientes objetivos generales para el desarrollo de esta tesis doctoral:

- Modelizar y evaluar el efecto de diferentes factores electrofisiológicos sobre los patrones reentrantes, implementando modelos bidimensionales de tejido auricular.
- Estudiar, el efecto de diferentes factores sobre la vulnerabilidad a reentrada mediante la utilización de un modelo tridimensional de aurícula humana altamente realista.
- Simular y caracterizar diferentes arritmias auriculares.
- Plantear y evaluar un nuevo método para la localización de fuentes reentrantes estables y fuentes focales.
- Simular y evaluar la eficacia de diferentes patrones de ablación, sobre la terminación de arritmias auriculares simuladas.

A su vez, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Desarrollar modelos computacionales uni y bidimensionales, biofísicamente detallados de la actividad eléctrica del tejido auricular, que permitan simular, desde el punto de vista anatómico, regiones de la aurícula

izquierda, e introducir en ellos los cambios en la conductancia y cinética de canales iónicos reportados durante episodios de fibrilación auricular permanente, con el fin de reconstruir el remodelado eléctrico auricular.

2. Estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de una reentrada funcional en un trozo limitado de tejido auricular y en la generación de reentradas anatómicas alrededor de las venas pulmonares, iniciadas por un estímulo ectópico.
3. Estudiar el efecto de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos en los patrones de activación y el efecto de factores como: el número de estímulos ectópicos transitorios, la frecuencia de los diferentes focos ectópicos, la velocidad de conducción y anisotropía, en los mecanismos reentrantes.
4. Relacionar los pseudo-electrogramas calculados en diferentes regiones y su análisis espectral, con los patrones reentrantes.
5. Introducir en el modelo tridimensional, biofísicamente detallado de la aurícula humana, la heterogeneidad en la velocidad de conducción, heterogeneidad electrofisiológica y anisotropía.
6. Estudiar el efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad a reentradas desencadenadas por actividad ectópica en el modelo de aurícula humana.
7. Estudiar el efecto de factores como: la localización del foco ectópico, el número de estímulos ectópicos, la frecuencia del foco ectópico, sobre la vulnerabilidad a reentradas en aurícula remodelada.
8. Simular arritmias auriculares mediante focos ectópicos de actividad transitoria y continua, y caracterizarlas mediante el análisis de los patrones reentrantes, de los pseudo-electrogramas calculados en superficie y de los mapas de frecuencia dominante y del índice de organización.
9. Plantear y evaluar un nuevo método para la localización de fuentes reentrantes estables y fuentes focales.
10. Simular y evaluar la eficacia de los procedimientos de ablación Maze III, Maze parcial izquierdo, mini-Maze y de dos procedimientos de ablación simples sobre la terminación de arritmias auriculares simuladas.





# CAPÍTULO III

---

## *Métodos*



## CAPÍTULO III. MÉTODOS

Para llevar a cabo los estudios presentados en esta tesis doctoral, los efectos del remodelado eléctrico fueron incorporados en un modelo de miocito auricular e integrado en modelos 1D y 2D de tejido auricular y en un modelo 3D de aurícula humana, anatómicamente realista. Estos modelos fueron estimulados bajo diversas condiciones e implementando protocolos de estimulación previamente determinados. Se construyeron mapas de potenciales de la propagación del PA a lo largo de los tejidos virtuales, se calcularon pseudo-EGMs unipolares en diferentes regiones y se realizó un análisis espectral a las señales obtenidas. Implementando el modelo 3D de aurícula humana, se conformaron además mapas de DF y del IO para la caracterización de las arritmias, y mapas de un nuevo método propuesto en la presente tesis para localizar las fuentes reentrantes estables y la fuentes focales. Se simularon además tres diferentes patrones de ablación implementados en la práctica clínica y dos patrones simples de ablación.

A continuación se detalla la metodología empleada.

### 8 Modelo celular

Los modelos celulares o de potencial de acción, incorporan muchas de las características descritas anteriormente y su formulación se reduce a la Ecuación 7-1 en adición a las ecuaciones diferenciales que gobiernan la dinámica de las compuertas y de las concentraciones iónicas en el citoplasma. La formulación de estos modelos se basa en datos experimentales sobre miocitos de diferentes especies animales y son generalmente muy costosos desde el punto de vista computacional.

A continuación se describe el modelo de potencial acción que se utilizó en este trabajo, el modelo de Nygren [Nygren, A. *et al.* 1998] de célula de aurícula humana (Figura 8.1).

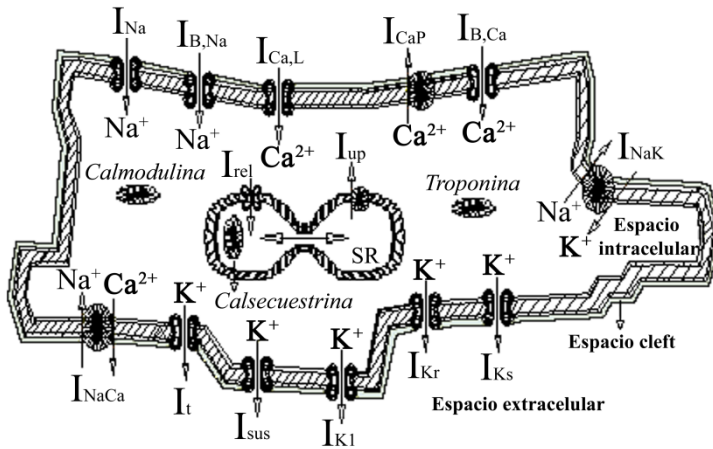


Figura 8.1 Esquema de miocito auricular, según el modelo de Nygren.

El modelo consiste en el circuito equivalente de Hodgkin-Huxley para el sarcolema, acoplado con un modelo de compartimiento fluido, el cual tiene en cuenta los cambios en las concentraciones iónicas en el citoplasma como en el retículo sarcoplásmico.

Adicionalmente, este modelo de compartimiento fluido incluye un pequeño espacio que rodea la célula (espacio *cleft*), en el que puede ocurrir acumulación o agotamiento de iones (Figura 8.2).

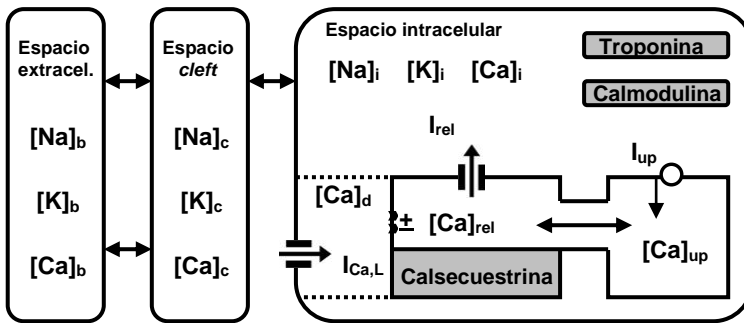


Figura 8.2 Modelo de compartimiento fluido, según el modelo de Nygren.

El circuito equivalente de membrana (Figura 8.3) incluye cada una de las corrientes iónicas que contribuyen al PA ( $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_b$ ,  $I_{sus}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$  e  $I_{K1}$ ), donde las corrientes salientes de la célula son positivas y las entrantes negativas. También incluye las bombas de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+K^+$  e intercambiadores  $Na^+Ca^+$

responsables de mantener las concentraciones iónicas intracelulares ( $I_{CaP}$ ,  $I_{NaK}$  e  $I_{NaCa}$ ) y las corrientes de fondo de  $Na^+$  y  $Ca^+$  ( $I_{B,Na}$  e  $I_{B,Ca}$ ).

Las expresiones matemáticas que describen la dependencia del tiempo y del voltaje por las corrientes iónicas fueron desarrolladas en base a publicaciones de datos registrados con *voltage-clamp* predominantemente de miocitos de aurícula humana.

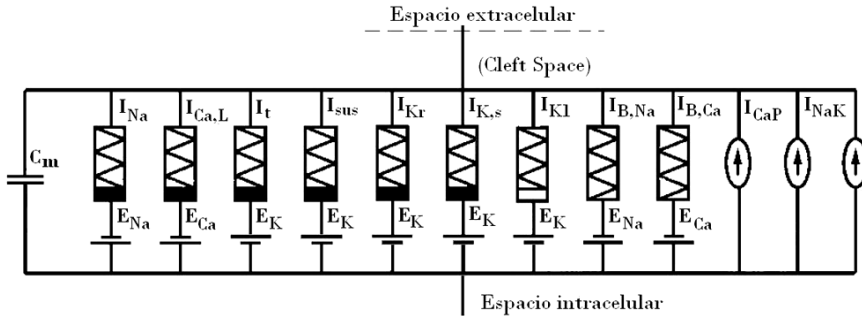


Figura 8.3 Circuito equivalente de la membrana celular, según el modelo de Nygren.

La ecuación que describe el comportamiento de la membrana se deduce de la aplicación de la primera ley de Kirchoff al circuito eléctrico equivalente de la membrana celular, así:

$$I_c + I_{ion} + I_{est} = 0$$

por lo que:

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \sum I_s(V_{m,t}) + \sum I_b + \sum I_i + I_{est}(t) = 0$$

Ecuación 8-1

donde  $I_c$  es la intensidad que atraviesa la capacidad de membrana ( $C_m$ ), ésta capacidad se asume de 50 pF, lo que concuerda con datos experimentales observados en células de aurícula humana ( $51.9 \pm 3.5$  pF);  $V_m$  es el potencial de membrana;  $I_{ion}$  es la suma de las corrientes iónicas ( $I_s$ ), de las corrientes de las bombas electrogénicas ( $I_b$ ) y de los intercambiadores iónicos ( $I_i$ ) e  $I_{est}$  es la corriente de estimulación externa.

En la Figura 8.4 se puede observar el comportamiento de las diferentes corrientes iónicas en función del tiempo.

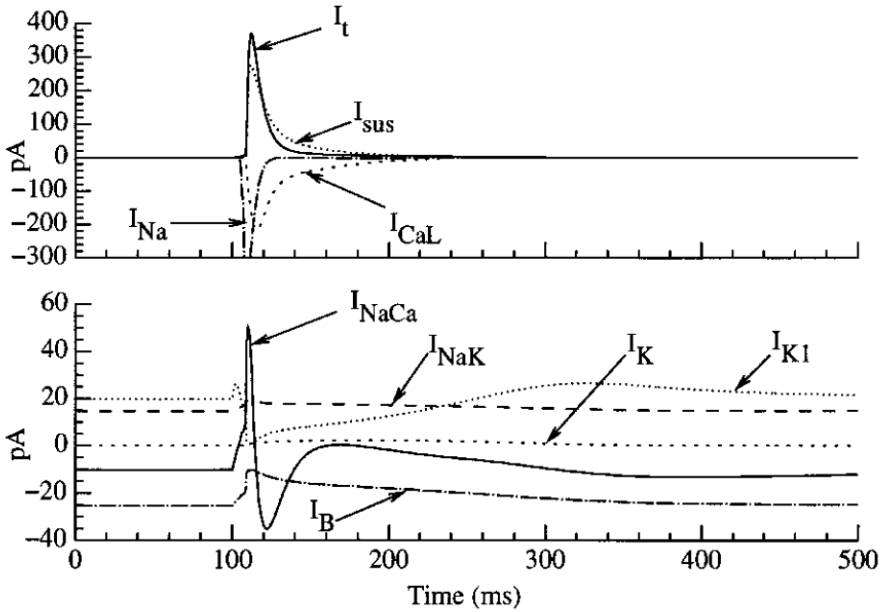


Figura 8.4 Evolución temporal de las principales corrientes iónicas del modelo de Nygren [Nygren,A. *et al.* 1998].

### 8.1 Corrientes iónicas

A continuación se procederá al análisis de la expresión matemática de una corriente  $I_s$  que atraviesa un canal genérico.

La expresión general de la densidad de corriente iónica correspondiente al canal iónico  $s$  es la siguiente:

$$J_s = P_s j_{s,max}$$

donde  $j_{s,max}$  es la máxima corriente por el canal y  $P_s$  es la probabilidad de apertura del canal. Esta última se expresa, en general, como un producto de variables adimensionales llamadas compuertas ( $x_i$ ) elevadas a ciertos componentes enteros ( $n_i$ ):

$$P_s = k_s (V_m) x_1^{n_1} x_2^{n_2} x_3^{n_3} \dots$$

Las compuertas toman valores entre 0 y 1, y responden a la siguiente ecuación diferencial de primer orden:

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha_{x_i}(1 - x_i) - \beta_{x_i}x_i$$

**Ecuación 8-2**

donde los coeficientes  $\alpha_{x_i}$  y  $\beta_{x_i}$  dependen a su vez del potencial de membrana. El factor  $k_s(V_m)$  esta comprendido entre 0 y 1, y expresa la posible dependencia directa de la probabilidad de apertura en el potencial de membrana.

La corriente máxima por el canal ( $j_{s,max}$ ), depende del potencial de membrana y de otros parámetros como concentraciones iónica, temperatura, entre otros. La formulación utilizada se basa en la ley de Ohm. La expresión de la corriente máxima será:

$$j_{s,max} = g_{s,max}(V_m - E_s)$$

**Ecuación 8-3**

donde  $g_{s,max}$  es la conductancia máxima por unidad de superficie y  $E_s$  es el potencial de inversión del canal en cuestión. Este último responde, en los canales con especificidad exclusiva de un ion, a la ecuación de Nernst:

$$E_s = \frac{RT}{z_s F} \ln \left( \frac{[s]_o}{[s]_i} \right)$$

**Ecuación 8-4**

donde  $R$  es la constante de los gases,  $F$  es la constante de Faraday,  $T$  es la temperatura,  $z_s$  es la valencia del ion en estudio y  $[s]_o$  y  $[s]_i$  son las concentraciones dentro y fuera de la célula.

La conductancia específica total del canal iónico  $s$  será:

$$g_s = P_s \cdot g_{s,max}$$

**Ecuación 8-5**

Entre los canales iónicos que muestran relaciones potencial-corriente no lineales, existen algunos que se comportan de la forma que predice la ecuación de Goldman del campo constante:

$$j_{s,max} = P_s z_s^2 \frac{V_m F^2}{RT} \frac{\gamma_{s,i} [s]_i e^{(z_s V_m F / RT)} - \gamma_{s,o} [s]_o}{e^{(z_s V_m F / RT)} - 1}$$

**Ecuación 8-6**

donde  $P_s$  es la permeabilidad del canal al ion  $s$ ,  $z_s$  es la valencia del ion,  $\gamma_{s,i}$  y  $\gamma_{s,o}$  son los coeficientes de actividad del ion  $s$  en los medios intra y extracelular, respectivamente. El resto de símbolos tienen sus significados habituales.

Una descripción más completa del modelo se recoge en los anexos.

## 8.2 Balance iónico

La formulación de un compartimento fluido fue desarrollada para explicar los cambios en las concentraciones de los iones. Estos cambios de concentración pueden ser el resultado del flujo de corriente a través de la membrana de la célula o de la redistribución de los iones dentro de la célula. Dicha formulación incluye la descripción de espacios intra y extracelulares, del espacio *cleft*, formulaciones para la captura y liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  y para la acción de los almacenadores de calsecuestrina, troponina y calmodulina en el medio intracelular.

**Variaciones de las Concentraciones Iónicas:** la ecuación que rige la evolución de la concentración de cualquier ión es la siguiente:

$$\frac{d[S]_i}{dt} = -\frac{A_m}{V_{myo} Z_s F} \sum I_s$$

Ecuación 8-7

Siendo  $A_m$  la superficie del sarcolema,  $V_{myo}$  el volumen del mioplasma y  $\sum I_s$  la suma de todas las densidades de corriente del ion  $s$  que atraviesan el sarcolema. En el caso del ion  $\text{Ca}^{2+}$ , la formulación es más complicada, ya que debe tenerse en cuenta los flujos entre el mioplasma y el retículo sarcoplásmico.

**Espacio *Cleft*:** se modela como una capa fluida, donde puede haber intercambio de iones por difusión con el medio extracelular, como resultado de un gradiente de concentración.

**Retículo Sarcoplásmico:** el modelo considera al retículo sarcoplásmico dividido en dos compartimentos, compartimiento de entrada de calcio (NSR) y compartimiento de salida de calcio (JSR).

**Almacenes de Calcio en el Mioplasma:** representan la concentración de calcio almacenada por la Troponina y la Calmodulina en el mioplasma de la célula.

### Condiciones iniciales

En el instante inicial de la simulación ( $t = 0$ ), se considera que la célula parte de su estado de reposo y que el modelo tiene las siguientes condiciones iniciales:

El valor inicial ( $V_i$ ) del potencial de membrana que corresponde al estado de reposo para miocitos auriculares es  $-74.2525$  mV.

Los valores iniciales de las concentraciones intracelulares, extracelulares y del espacio *cleft* de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{K}^+$  se muestran en la siguiente tabla:



Tabla 8.1 Valores iniciales de las concentraciones de sodio, calcio y potasio en los medios intra, extracelular y en el espacio *cleft*.

Intracelular		Extracelular		Espacio <i>cleft</i>	
Concentración	Valor inicial (mmol/L)	Concentración	Valor inicial (mmol/L)	Concentración	Valor inicial (mmol/L)
[Na <sup>+</sup> ] <sub>i</sub>	8.5547	[Na <sup>+</sup> ] <sub>b</sub>	130.0	[Na <sup>+</sup> ] <sub>c</sub>	130.011
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub>	6.729x10 <sup>-5</sup>	[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>b</sub>	1.8	[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>c</sub>	1.8147
[K <sup>+</sup> ] <sub>i</sub>	129.435	[K <sup>+</sup> ] <sub>b</sub>	5.4	[K <sup>+</sup> ] <sub>c</sub>	5.3581

Las concentraciones de calcio almacenadas en los compartimentos JSR y NSR se expresan como [Ca<sup>2+</sup>]<sub>rel</sub> y [Ca<sup>2+</sup>]<sub>up</sub>, y sus valores iniciales son:

Tabla 8.2 Valores iniciales de las concentraciones de Ca<sup>2+</sup> en JSN y NSR.

Concentración	Valor inicial (mmol/L)
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>rel</sub>	0.6465
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>up</sub>	0.6646

### 8.3 Dimensiones geométricas a nivel celular

El área total resultante ( $A_{Geo}$ ) ha de multiplicarse por 2 para obtener el área real o capacitiva ( $A_{cap}$ ); esto se hace así para tener en cuenta los pliegues del sarcolema. El volumen del retículo sarcoplásmico ( $Vol_{sr}$ ) es el 7,5% del volumen intracelular ( $Vol_i$ ), éste a su vez, se divide funcionalmente en retículo sarcoplásmico de unión ( $Vol_{rel}$ , 10% de  $Vol_{sr}$ ) y en el retículo sarcoplásmico propiamente dicho ( $Vol_{up}$ , 90% de  $Vol_{sr}$ ).  $Vol_c$  se define como el volumen del espacio intersticial y es un 13.6% de  $Vol_i$ . En cuanto al volumen extracelular, se considera que éste ocupa un 12% del espacio total, correspondiendo el otro 88% al miocito propiamente dicho.

## 9 Modelización del remodelado eléctrico auricular

Como se mencionó en la introducción, datos experimentales reportados por Bosch, R.F. *et al.* [1999] y Workman, A.J. *et al.* [2001], demostraron que episodios de FA inducen cambios en la conductancia y cinética de los canales iónicos de miocitos auriculares en humano, los cuales incluyen un incremento en la regulación de la densidad del canal  $I_{K1}$ , una disminución en la regulación de las densidades de los canales de  $I_{CaL}$  e  $I_t$  y cambios en la cinética de los canales  $I_t$ ,  $I_{CaL}$  e  $I_{Na}$ .

Estos cambios se han incorporado en el modelo celular con el fin de reproducir el remodelado eléctrico auricular. Las modificaciones hechas al modelo se basan en el estudio de simulación realizado por Zhang, H. *et al.* [2003], en el cual obtienen las características del PA de pacientes con FA permanente, mediante cambios en el modelo celular de Nygren.

Las siguientes, fueron las modificaciones hechas al modelo:

- La conductancia del canal  $I_{K1}$  fue incrementada un 250%.
- La conductancia del canal  $I_{CaL}$  fue disminuida un 74%.
- La conductancia del canal  $I_t$  fue disminuida un 85%.
- La cinética de la rápida inactivación de la corriente  $I_{CaL}$  fue incrementada un 62%.
- La curva de activación de la corriente  $I_t$  fue desplazada +16 mV.
- La curva de inactivación de la corriente  $I_{Na}$  fue desplazada +1.6 mV.

Con estos cambios, el modelo modificado puede reproducir el PA de miocitos auriculares humanos de pacientes con FA permanente.

## 10 Modelo de acoplamiento celular

Puesto que un miocito puede conducir interiormente a través del mioplasma y dado que la membrana celular que lo rodea es un aislante, puede utilizarse la teoría del cable para modelar su comportamiento eléctrico [Weidmann, S. 1970].

10.1 Teoría del cable

Una fibra muscular tiene un conductor interior que consiste en el mioplasma y está rodeado por un aislamiento de la membrana celular. El mioplasma tiene una propiedad de material  $D$  que describe su conductividad en el espacio tridimensional en mS/cm. En la Figura 10.1 muestra un segmento de cable y los flujos de corrientes.

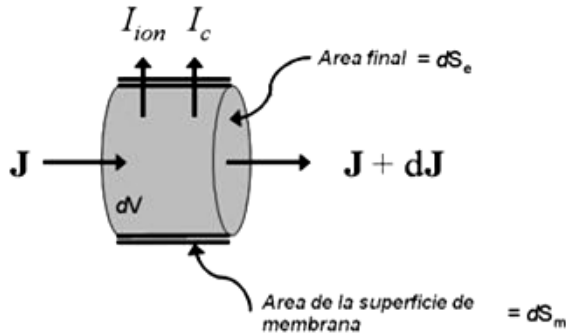


Figura 10.1 Corriente en una sección de cable. Las corrientes entrantes son positivas y las salientes negativas

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

$$E = -\nabla\Phi_i$$

en donde:

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

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

$$J = D \cdot E = -D \cdot \nabla\Phi_i$$

Ecuación 10-1

Físicamente la Ecuación 10-1, establece que el flujo de corriente en un cable, ocurre en la dirección de la mayor caída de potencial.

Considerando una pequeña sección diferencial de cable con volumen  $d\Omega$ , y superficie  $d\Gamma = d\Gamma_e + d\Gamma_m$ , la corriente total que entra en la dirección del cable, debe ser igual a la corriente que sale como lo establece la ley de conservación de la carga. Como la carga no es acumulativa dentro del cable, el flujo entrante a

través del área  $d\Gamma_e$  menos el flujo saliente a través de  $d\Gamma_e$ , (los flujos a través de los extremos del cable a los volúmenes conductores vecinos) y la suma de las corrientes de membrana (por unidad de área) que la atraviesan a través de  $d\Gamma_m$ , (corrientes de membrana positiva fluyendo de dentro hacia fuera) son iguales a cero así que:

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

**Ecuación 10-2**

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

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

**Ecuación 10-3**

e

$$I_c = C_m \frac{dV_m}{dt}$$

**Ecuación 10-4**

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

Reordenando la Ecuación 10-2:

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

**Ecuación 10-5**

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

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

**Ecuación 10-6**

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

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

**Ecuación 10-7**

Sustituyendo en la Ecuación 10-5 y en la Ecuación 10-7, ordenando términos se obtiene la siguiente ecuación de conservación de la carga:

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

Ecuación 10-8

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

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

Ecuación 10-9

### 10.2 Modelo monodominio

La resolución numérica de las ecuaciones en los dominios intracelular y extracelular no es tarea fácil, ya que exige la computación simultánea de los potenciales intra y extracelular [Keener,J.P. *et al.* 1998]. Es posible, sin embargo y de manera eficiente, simplificar la formulación y limitar el cálculo solamente al dominio intracelular [Henriquez,C.S. *et al.* 1996].

Esta simplificación se basa en la hipótesis de que existe mayor conductividad del medio extracelular comparado con el medio intracelular, por lo que el dominio extracelular se considera isopotencial y  $\Phi_e = 0$  en todo el dominio, dando lugar a una equivalencia discreta monodominio como se indica en la Figura 10.2.

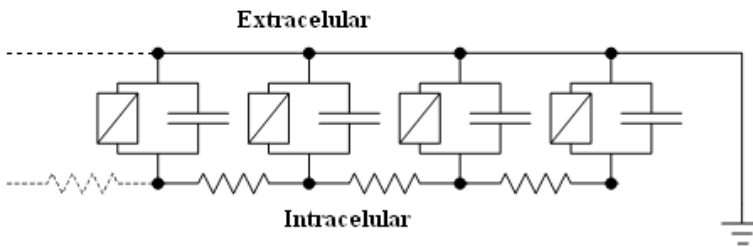


Figura 10.2 Equivalencia discreta monodominio para un medio continuo 1D.

Con la hipótesis de un campo extracelular isopotencial, el modelo resultante monodominio es:

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

Ecuación 10-10

donde el tensor de conductividad  $D$  tiene igual variación anisotrópica que  $D_i$ . La condición de frontera de no flujo en el dominio intracelular puede escribirse como:

$$\mathbf{n}^T \cdot \mathbf{D}_i \nabla V_m = 0 \text{ sobre } \partial\Omega_{\text{activo}}$$

Ecuación 10-11

La Ecuación 10-10, y la Ecuación 10-11, establecen la formulación monodominio.

### *Tensor de Conductividad*

La organización de la fibras en el músculo cardíaco es crítica para el estudio de los problemas en electrofisiología ya que la conducción eléctrica es más rápida a lo largo de la fibra. En el sistema material de la fibra, el tensor de conductividad es:

$$D = d_0 \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & r \end{pmatrix}$$

Ecuación 10-12

donde  $d_0$  representa la conductancia en la dirección de las fibras y  $r \leq 1$  la razón entre la conducción en la dirección transversal y la dirección longitudinal de la fibra.

## 11 Modelos geométricos

Para llevar a cabo el estudio, se desarrollaron tres diferentes modelos geométricos, un primer modelo unidimensional (1D) que representa una fibra auricular y dos modelos bidimensionales (2D) de tejido auricular, uno de ellos representa un trozo de la pared libre de la aurícula izquierda y el otro una región de la aurícula izquierda, la cual abarca parte de la pared libre, de la pared superior y lateral, e incluye dos orificios que representan las venas pulmonares derechas. Se implementó además un modelo tridimensional (3D) de aurícula humana altamente realista.

A continuación se describe cada uno de los modelos geométricos.

### 11.1 Modelo 1D de fibra auricular

El modelo de fibra auricular está compuesto por un cable de 200 células cilíndricas, separadas entre sí por una resistencia, la cual representa los discos intercalares (Figura 11.1).



**Figura 11.1** Modelo 1D de fibra auricular, compuesto por 200 células.

Los parámetros celulares asignados fueron: 120  $\mu\text{m}$  de longitud, 14  $\mu\text{m}$  de diámetro y capacidad de membrana de 50 pF. Estos valores concuerdan con datos experimentales registrados por Inicki, T. [1987] en células de aurícula humana, el cual establece valores promedio de 120  $\mu\text{m}$  para la longitud de la célula, un rango entre 10 y 15  $\mu\text{m}$  para el diámetro celular y una capacidad de membrana de  $51.9 \pm 3.5$  pF.

A este modelo de fibra se le integró el modelo electrofisiológico de Nygren, tanto en condiciones normales, como en condiciones de remodelado eléctrico.

#### **Propiedades de conducción**

Los valores asignados a las resistencias fueron seleccionados para obtener velocidades de conducción realistas en tejido auricular [Hansson, A. *et al.* 1998]. Se implementó un valor de  $2 \Omega\text{cm}^2$  para la resistencia de los discos intercalares y una resistencia intracelular de  $200 \Omega\text{cm}$ , la cual se seleccionó en base a los valores implementados en estudios de Virag, N. *et al.* [2002] ( $150 - 250 \Omega\text{cm}$ ) y Jacquemet, V. [2004] ( $225 \Omega\text{cm}$ ).

### 11.2 Modelo 2D de tejido auricular

Este modelo de tejido auricular, consiste en una matriz de 3.6 cm x 3.6 cm, el cual fue discretizado por una resolución espacial de 120  $\mu\text{m}$ , para formar un mallado de 300 x 300 nodos (Figura 11.2).

De igual forma, a este modelo se le integró el modelo electrofisiológico de Nygren, tanto en condiciones normales, como en condiciones de remodelado eléctrico.

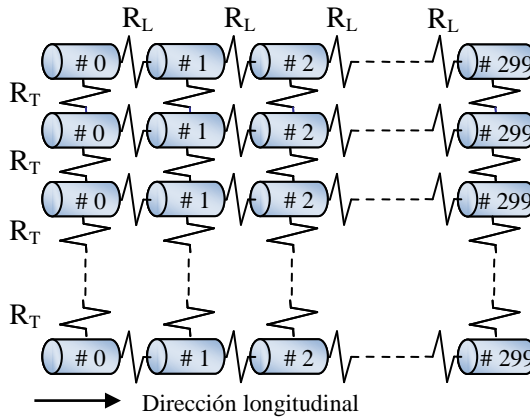


Figura 11.2 Modelo 2D de tejido auricular, compuesto de 300 x 300 células.

### Propiedades de conducción y anisotropía

Se asignaron valores a las resistividades de forma que las velocidades de conducción longitudinal y transversal, a una estimulación de 1 Hz (60 lpm) fueran de 69 cm/s y 34 cm/s, respectivamente, valores que se encuentran dentro del rango obtenido por Hansson, A. *et al.* [1998] en la pared libre de la aurícula. Con lo cual, el tejido posee una anisotropía 1:2, siendo la velocidad en dirección longitudinal 2 veces mayor a la velocidad en dirección transversal. Esta proporción se encuentra dentro del rango normal encontrado en la literatura, en donde, mediante estudios experimentales, se ha visto que la velocidad longitudinal (paralela a la dirección de los ejes de los principales haces) es 2 a 5 veces más rápida que la velocidad transversal [Kleber, A.G. *et al.* 2004].

### 11.3 Modelo 2D de tejido auricular incluyendo orificios para las venas pulmonares derechas

Para el desarrollo de éste modelo, se seleccionó, en primer lugar, la región de la aurícula izquierda necesaria para llevar a cabo el estudio (

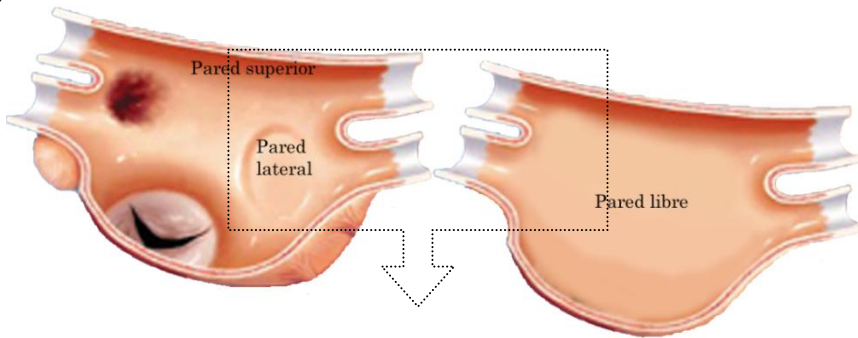
Figura 11.3). Se creó una matriz de 9.6 cm x 9.6 cm, la cual fue discretizada por una resolución espacial de 240  $\mu\text{m}$ , para formar un mallado de 400 x 400 nodos. El modelo incluye: parte de la pared libre de la aurícula izquierda, en donde se encuentran los orificios para las VPs derechas; parte de la pared superior, en la cual termina el haz de Bachmann, haz de fibras proveniente de la aurícula derecha y a través del cual llega la estimulación a la aurícula izquierda.



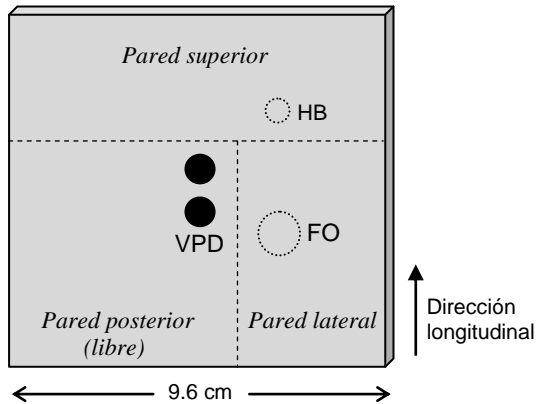
Incluye también la pared lateral derecha, es en ésta región donde se unen ambas aurículas mediante el tabique interauricular. En este tabique se encuentra la fosa oval, que está formada principalmente por tejido fibroso. Por lo tanto se puede decir que sólo el margen (limbo) propaga los impulsos eléctricos, llegando a la aurícula izquierda el estímulo sinusal unos 10 ms después de haberlo hecho por el haz de Bachmann.

Con el fin de simular los orificios de las VP derechas, se asignó conductividad nula a dos regiones circulares de 1.1 cm de diámetro localizadas en la pared posterior. El valor del diámetro se asignó en base a datos experimentales de aurícula humana [Huang,B.H. *et al.* 2005].

A)



B)



**Figura 11.3** A) Corte en el eje frontal de la aurícula izquierda. El cuadro punteado delimita la zona modelizada. B) Modelo 2D de tejido de aurícula izquierda, incluyendo orificios para las VP derechas superior e inferior (VPD). Los círculos punteados HB y FO, son las regiones donde el haz de Bachmann y el anillo fibroso de la fosa oval que desembocan en la aurícula izquierda. La dirección longitudinal de la fibra está indicada.

A éste modelo de tejido también se le integró el modelo electrofisiológico de Nygren, tanto en condiciones normales, como en condiciones de remodelado eléctrico.

### ***Propiedades de conducción y anisotropía***

Recientes estudios han mostrado que la velocidad de conducción alrededor de las VPs es lenta [Belhassen,B. *et al.* 2004; Jais,P. *et al.* 1997; Shah,D.C. *et al.* 2002], lo que podría contribuir a la generación de actividad caótica. En estudios llevados a cabo por Arora,R. *et al.* [2003] en perros, fue observada una velocidad de conducción más lenta en la región proximal a las VPs, comparado con el resto del tejido auricular (45.8 cm/s vs 67.6 cm/s en endocardio y 31.3 cm/s vs 90.2 cm/s en el epicardio). En base a esto, se asignaron resistividades al modelo para obtener una velocidad de conducción longitudinal de 40 cm/s y transversal de 20 cm/s, manteniendo así una anisotropía 1:2.

Con el objetivo de estudiar el efecto de la velocidad de conducción y de la anisotropía en los patrones de conducción, se crearon, mediante la modificación de las resistencias longitudinal y transversal, diferentes mallas:

- Dos mallas con anisotropía 1:2, con velocidades de conducción longitudinal y transversal de 60 y 30 cm/s y de 30 y 15 cm/s, respectivamente.
- Una malla isotrópica con velocidad de conducción tanto longitudinal como transversal de 40 cm/s.
- Una malla con anisotropía 1:3, con velocidad de conducción longitudinal y transversal de 40 y 13 cm/s, respectivamente.

### ***11.4 Modelo 3D de aurícula humana***

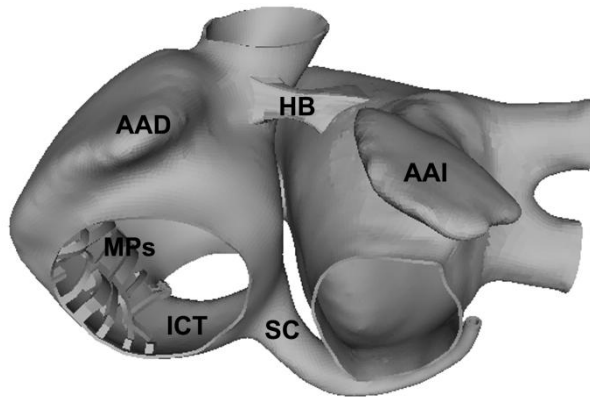
El modelo 3D de aurícula humana implementado, fue desarrollado previamente en una tesis doctoral en nuestro grupo de investigación [Ruiz,C. 2010]. Los datos geométricos que sirvieron como base para la generación de este modelo se obtuvieron de la contribución de Harrild,D. *et al.* [2000]<sup>1</sup>. El proceso de refinamiento de la malla consistió en transformarla en una superficie suavizada con elementos cuadriláteros, posteriormente la malla fue refinada y mediante extrusión se generaron elementos hexaédricos. El modelo fue ajustado a las especificaciones anatómicas de Wang,K. *et al.* [1995] y Cohen,G.I. *et al.* [1995], de esta manera, el modelo incluye las principales estructuras anatómicas que conforman las aurículas izquierda y derecha (Figura 11.4):

---

<sup>1</sup> La malla base se encuentra en <http://thevirtualheart.org/museum/vrmla.html> y puede descargarse libremente. Esta malla deriva de imágenes de resonancia magnética y fue desarrollada por Harrild,D. *et al.* [2000].

- Uniones interauriculares: haz de Bachmann y anillo de la fosa oval
- Músculos pectíneos
- Cresta terminal
- Apéndice derecho e izquierdo
- Seno coronario
- Venas pulmonares derechas e izquierdas
- Vena cava superior e inferior
- Istmio cavotricuspidé
- Orificios para las válvulas tricúspide y mitral

A)



B)

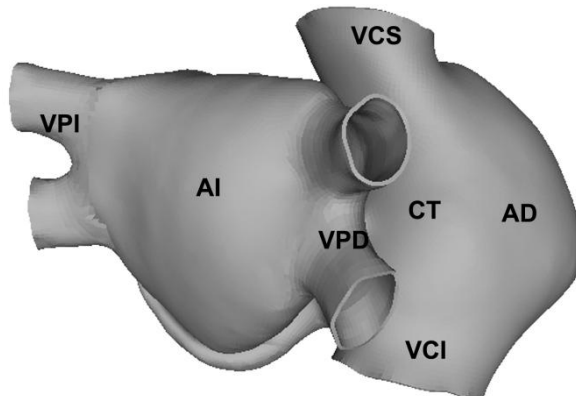


Figura 11.4 A) Vista anterior y B) posterior del modelo 3D de aurícula humana, conformado por aurícula derecha (AD), aurícula izquierda (AI), uniones interauriculares como el haz de Bachmann (HB) y anillo de la fosa oval (FO), músculos pectíneos (MPs), fosa oval (FO), cresta terminal (CT), apéndice derecho (AAD) e izquierdo (AAI), seno coronario (SC), venas pulmonares derechas (VPD) e izquierdas (VPI), venas cava superior (VCS) e inferior (VCI), istmo cavotricuspidé (ICT) y orificios para la válvula tricúspide (VT) y mitral (VM). Adicionalmente, se definió una zona cercana a la vena cava superior donde se delimitó el NSA.

Adicionalmente, se definió una zona cercana a la vena cava superior donde se delimitó el NSA.

El modelo consiste de 52906 elementos hexaédricos y 100554 nodos. La discretización espacial varía desde ~320  $\mu\text{m}$  a ~910  $\mu\text{m}$ .

Algunas de las dimensiones anatómicas del modelo se detallan en la siguiente tabla:

**Tabla 11.1 Dimensiones anatómicas en el modelo 3D de aurícula humana.**

<b>Estructura anatómica</b>	<b>Eje</b>	<b>Medida (cm)</b>
AD	Antero-posterior	4.3
	Medio-lateral	3.7
	Supero-inferior	3.7
AI	Antero-posterior	4.3
	Medio-lateral	4.5
	Supero-inferior	4.2
VPI superior	Medio-lateral	0.9
	Supero-inferior	1.0
VPI inferior	Medio-lateral	0.9
	Supero-inferior	1.1
VPD superior	Medio-lateral	0.9
	Supero-inferior	1.1
VPD inferior	Medio-lateral	0.9
	Supero-inferior	1.1
VM	Medio-lateral	2.1
	Supero-inferior	2.8
VT	Medio-lateral	2.9
	Supero-inferior	2.8
VCS	Antero-posterior	2.2
	Medio-lateral	2.0
VCI	Antero-posterior	1.9
	Medio-lateral	2.1

El apéndice izquierdo posee una longitud de 2.3 cm aproximadamente, y en su parte más ancha abarca unos 2.2 cm. El haz de Bachmann tiene una longitud de 1.8 cm en su cara superior y un grosor de 0.5 cm en su parte más estrecha.

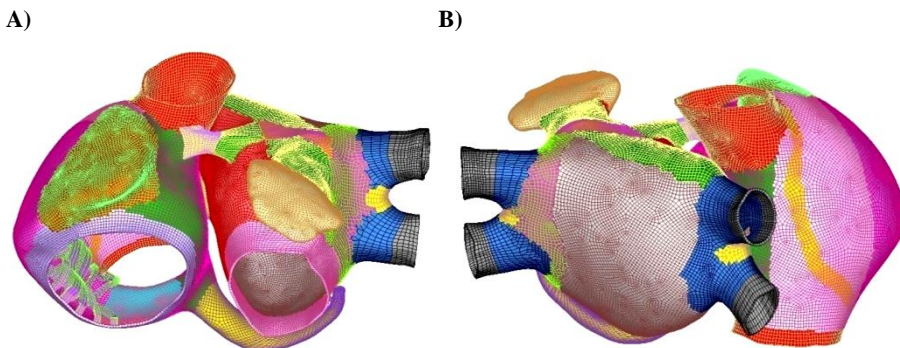
El modelo al ser monocapa (excepto en la región de los músculos pectíneos), posee un grosor en la pared auricular equivalente al tamaño del elemento hexaédrico.

Los modelos electrofisiológicos de PA, tanto en condiciones normales, como en condiciones de remodelado eléctrico, fueron integrados en el modelo 3D de aurícula humana.

### ***Direccionamiento de fibras, anisotropía y conductividades***

Como se mencionó en el capítulo de introducción, la aurícula está formada por una pared de fibras musculares, cuya orientación puede ser circular, longitudinal, trasversal u oblicua, por lo que el modelo fue dividido en 42 zonas (Figura 11.5), con el fin de asignar a cada zona una dirección de fibra realista, en la dirección de los principales haces musculares.

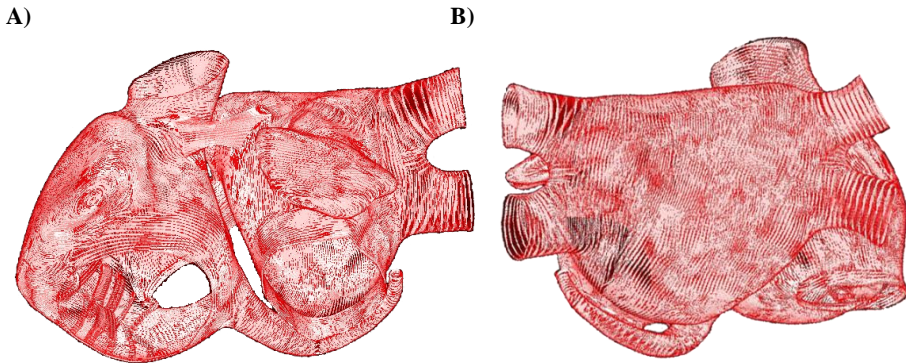
El proceso de asignación de la dirección de fibra a cada zona, se llevó a cabo en la tesis doctoral de Ruiz, C. [2010] con base en datos obtenidos de estudios histológicos de aurícula humana [Cabrera, J.A. *et al.* 1998; Ho, S.Y. *et al.* 1999; Ho, S.Y. *et al.* 2002a; Ho, S.Y. *et al.* 2002b] y en la información anatómica obtenida a través del Hospital General de Valencia.



**Figura 11.5 A) Vista anterior y B) posterior del modelo 3D de aurícula humana, dividido en 42 zonas con el fin de asignar a cada zona una dirección de fibra realista.**

En cada una de las zonas se traza un eje perpendicular a la dirección de la fibra. La perpendicular a este eje y a su normal se proyecta sobre la superficie para obtener la dirección. El sistema se resuelve algebraicamente, determinando el direccionamiento de la fibra en todos los puntos de cada una de las regiones.

En la Figura 11.6 se muestran los vectores en cada elemento que indican la dirección de la fibra. En general, las fibras musculares en la zona de las VPs, venas cavas y válvulas, son fascículos circulares de fibras que rodean los orificios anatómicos. La pared libre (posterior) de ambas aurículas es lisa, cuyas fibras van principalmente en sentido vertical. Destaca en la pared libre derecha la cresta terminal, un haz fibroso que transcurre verticalmente entre las venas cavas. Los músculos pectíneos empiezan en la cresta terminal, terminando en la porción anterior, están caracterizados por una disposición que se asemeja a los dientes de un peine. Las fibras entre las VPs superior e inferior, tanto en las derechas como en las izquierdas, transcurren en dirección horizontal, por lo tanto, en la base de las VPs se encuentra una compleja disposición muscular de fibras verticales, horizontales y circulares que se entrecruzan. El haz de Bachmann parte de la aurícula derecha en la base de la vena cava superior, cruza en forma de cinta hasta la aurícula izquierda y de allí se extiende a la boca del apéndice izquierdo.



**Figura 11.6 Vista anterior y B) posterior del modelo 3D de aurícula humana. Las líneas rojas indican el direccionamiento de las fibras.**

La anisotropía de la estructura fibrosa del miocardio es definida usando localmente coordenadas ortonormales, siguiendo la dirección de la microestructura de la fibra del tejido y derivada en términos de las coordenadas locales de cada elemento. La dirección en sentido longitudinal de la fibra es considerada paralela a la dirección de los principales haces.

Debido a la gran dificultad de medir con precisión las velocidades de conducción longitudinal y transversal en el modelo 3D, se desarrolló un modelo monocapa cuadrado de 150x150 elementos y resolución espacial de 600  $\mu\text{m}$ . Las velocidades de conducción fueron medidas entre dos nodos separados una distancia de 3 cm, ubicados tanto en la dirección longitudinal como transversal de la fibra.

En la presente tesis doctoral, se ajustaron las constantes de difusión (conductividades) del tejido en la dirección de la fibra y en la ortogonal, para

obtener velocidades de conducción y valores de anisotropía acordes a datos experimentales [Hansson,A. *et al.* 1998; Spach,M.S. *et al.* 1982; Spach,M.S. *et al.* 1985; Koura,T. *et al.* 2002]. Las siguientes son las consideraciones que se hicieron respecto a la conductividad y anisotropía en las diferentes zonas del modelo:

- La cresta terminal fue definida como una zona de muy alta conductividad (0.7 S/cm) y de anisotropía 1:10.
- El haz de Bachmann y músculos pectíneos fueron considerados como zonas de alta conductividad (0.5 S/cm) y de anisotropía 1:2.
- Las VPs fueron definidas como zonas de baja conductividad (0.15 S/cm) y anisotropía 1:2.
- El istmo cavotricuspidé fue definido como una zona isotrópica de baja conductividad (0.1 S/cm).
- El NSA fue considerado isotrópico y de muy baja conductividad (0.05 S/cm).
- Al resto del tejido auricular le fue definida una conductividad media (0.2 S/cm) y anisotropía 1:2.

La siguiente tabla resume los valores de conductividad asignados y la anisotropía que se busca obtener, en las diferentes zonas:

**Tabla 11.2 Valores de conductividad y anisotropía en las diferentes zonas del modelo.**

Zona anatómica	Conductividad	Anisotropía
CT	Muy alta (0.7 S/cm)	1:10
HB y MPs	Alta (0.5 S/cm)	1:2
VPs	Baja (0.15 S/cm)	1:2
ICT	Baja (0.1 S/cm)	1:1
NSA	Muy baja (0.05 S/cm)	1:1
Tejido auricular general	Media (0.2 S/cm)	1:2

### ***Heterogeneidad electrofisiológica***

En la presente tesis doctoral se incorporaron al modelo las diferencias regionales del PA. Para esto, se ajustaron parámetros del modelo celular de Nygren en regiones anatómicas como la cresta terminal, músculos pectíneos, apéndice izquierdo y anillo auriculoventricular, para obtener los diferentes PAs reportados por Feng,J. *et al.* [1998] en aurícula. Los parámetros ajustados fueron la conductancia máxima de la corriente transitoria de potasio  $I_t$ , de la corriente

de calcio tipo L  $I_{CaL}$  y de la componente rápida de la corriente diferida rectificadora de potasio  $I_{Kr}$ , como se describe en la Tabla 11.3.

**Tabla 11.3** Conductancia máxima de las corrientes  $I_t$ ,  $I_{CaL}$  e  $I_{Kr}$ , modificadas para simular heterogeneidad electrofisiológica.

Zona anatómica	Parámetros del modelo	Conductancia máxima (nS)
CT	$g_{t,max}$	10.6
	$g_{CaL,max}$	10.3
	$g_{Kr,max}$	0.4
MPs	$g_{t,max}$	8.3
	$g_{CaL,max}$	6.2
	$g_{Kr,max}$	0.4
AAI	$g_{t,max}$	4.2
	$g_{CaL,max}$	6.75
	$g_{Kr,max}$	2.3
AAV	$g_{t,max}$	8.3
	$g_{CaL,max}$	4.2
	$g_{Kr,max}$	2.3
Tejido auricular general	$g_{t,max}$	7.5
	$g_{CaL,max}$	6.75
	$g_{Kr,max}$	0.5

En la cresta terminal, las conductancias máximas de las corrientes  $I_t$  e  $I_{CaL}$  fueron incrementadas un 41% y 53% respectivamente, y la conductancia máxima de la corriente  $I_{Kr}$  fue reducida en un 20%. En los músculos pectíneos, la conductancia máxima de la corriente  $I_t$  fue incrementada un 11%, las conductancias máximas de las corrientes  $I_{CaL}$  e  $I_{Kr}$  fueron reducidas en un 8% y 20% respectivamente. En el apéndice izquierdo, la conductancia máxima de la corriente  $I_t$  fue reducida en un 44% y la conductancia máxima de la corriente  $I_{Kr}$  fue incrementada un 360%. Por último, en el anillo auriculoventricular, las conductancias máximas de las corrientes  $I_t$  e  $I_{Kr}$  fueron incrementadas un 11% y 360% respectivamente, y la conductancia máxima de la corriente  $I_{CaL}$  fue reducida en un 38%



## 12 Métodos numéricos

Los problemas en electrofisiología vienen gobernados por la conservación de carga intracelular e intersticial que dan lugar a un sistema de EDPs con un término reactivo compuesto por un sistema de EDOs no lineales, es decir una ecuación de reacción-difusión. Para resolver este tipo de problemas se emplean principalmente diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales para la discretización espacial y un método explícito o semi-implícito para la parte temporal. Los pasos de discretización espacial y temporal deben ser lo suficientemente pequeños para que el esquema numérico sea capaz de capturar los rápidos cambios en el potencial de acción de la célula. Esto conlleva un enorme coste computacional, sobre todo en simulaciones multidimensionales, el cual se ve incrementado por la complejidad del modelo celular empleado ya que éste debe ser evaluado en cada nodo de la malla. A continuación introduciremos un método para resolver este tipo de ecuaciones y se hará una síntesis de los métodos clásicos de resolución, diferencia finitas y elementos finitos.

### 12.1 Partición del operador

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

$$\frac{dV}{dt} = (L_1 + L_2)V, \quad V(0) = V_0$$

**Ecuación 12-1**

donde  $L_1$  y  $L_2$  son operadores en  $V$  y  $V_0$  es una condición inicial dada. Si se escoge un paso de tiempo lo suficientemente pequeño, el problema compuesto por la Ecuación 12-1, puede resolverse como sigue:

$$\frac{dv}{dt} = L_1(v), \quad v(0) = u_0$$

**Ecuación 12-2**

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

$$\frac{dw}{dt} = L_2(w), \quad w(0) = v(\Delta t)$$

**Ecuación 12-3**

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

A este esquema se le conoce como partición Godunov y se puede demostrar que es orden uno en tiempo  $O(\Delta t)$ . Alternativamente el problema compuesto por la Ecuación 12-2 se puede resolver como:

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

**Ecuación 12-4**

Este esquema propuesto por Strang, G. [1968] es orden dos en tiempo. Para aplicarlo al modelo monodominio, se elige  $L_1$  como el operador asociado al término reactivo y  $L_2$  el operador asociado al término difusivo,

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

**Ecuación 12-5**

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

**Ecuación 12-6**

De esta manera, la partición de *Strang* se haría mediante los siguientes pasos:

Paso 1: resolver

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

**Ecuación 12-7**

para  $\Delta t = \Delta t/z$  y condición de frontera indicada en la Ecuación 10-11.

Paso 2: resolver

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

**Ecuación 12-8**

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

Paso 3: resolver

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

**Ecuación 12-9**

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

Este esquema fue propuesto por [Qu, Z. *et al.* 1999a] y es de orden dos en tiempo. Nótese que el paso 1 y 2 pueden ser llevados a cabo en un solo paso con

$\Delta t = \Delta t$  excepto para la primera iteración, de lo contrario el método es de orden uno en tiempo.

La técnica de partición del operador facilita la implementación numérica ya que desacopla la integración del modelo celular del problema difusivo que es ahora homogéneo, lo que permite a su vez, otras técnicas numéricas alternativas. Cuando se resuelve el modelo monodominio (Ecuación 10-10 y Ecuación 10-11) por partición del operador u otra técnica, es necesario discretizar en tiempo y espacio las diferentes ecuaciones.

Para la integración temporal se emplean esquemas de diferencias finitas, mientras que para discretización espacial se emplean diferencias finitas o elementos finitos. En esta tesis, el modelo monodominio es resuelto numéricamente empleando el método de las diferencias finitas en los modelos con geometrías sencillas 1D y 2D, y el método de los elementos finitos en el modelo con geometría compleja 3D.

## 12.2 Discretización temporal

Para obtener la respuesta transitoria, las EDPs deben ser integradas con respecto al tiempo. Los métodos más comunes de integración temporal de la Ecuación 10-10 pertenecen a una familia de un parámetro:

$$\mathbf{V}^{n+1} = \mathbf{V}^n + \Delta t[(1 - \theta)\dot{\mathbf{V}}^n + \theta\dot{\mathbf{V}}^{n+1}]$$

**Ecuación 12-10**

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

Independientemente del método numérico para la discretización de las EDPs de reacción difusión en espacio (discutido en las secciones subsiguientes) la derivada temporal en cada punto del dominio puede ser escrita como:

$$\dot{\mathbf{V}} = \mathbf{M}^{-1}(\mathbf{F} - \mathbf{KV})$$

**Ecuación 12-11**

Particularizando la Ecuación 12-11 para los tiempos  $n$  y  $(n+1)$  y reemplazando en la Ecuación 12-10 se obtiene:

$$\widehat{\mathbf{K}}\mathbf{V}^{n+1} = \widehat{\mathbf{F}}^{n+1}$$

**Ecuación 12-12**

donde:

$$\widehat{\mathbf{K}} = \mathbf{M} + \Delta t\theta\mathbf{K}$$

**Ecuación 12-13**

$$\hat{\mathbf{F}}^{n+1} = [\mathbf{M} - \Delta t(1 - \theta)\mathbf{K}]\mathbf{V}^n + \Delta t[\mathbf{F}^n + \theta(\mathbf{F}^{n+1} - \mathbf{F}^n)]$$

Ecuación 12-14

Para diferentes valores del parámetro  $\theta$ , se obtienen diferentes esquemas de integración temporal, siendo estos:

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

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

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

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

Los esquemas de Crank-Nicolson y Galerkin tienen un orden dos en tiempo, mientras que los otros dos solo tienen orden uno en tiempo. Para  $\theta \geq 0.5$  los esquemas son estables y para  $\theta \leq 0.5$  son condicionalmente estables. Esto implica que los pasos de tiempo deben cumplir ciertas restricciones [Reddy, J.N. *et al.* 1994], este no es un inconveniente en nuestro sistema de reacción difusión porque el paso de tiempo viene acotado por el término reactivo que es integrado de manera explícita.

### 12.3 Discretización espacial

En la sección anterior se presentaron diferentes alternativas para tratar el término temporal en la ecuación de reacción difusión. Esta sección presenta los dos métodos implementados en la presente tesis, para aproximar el término espacial de la formulación monodominio: el método de las diferencias finitas y el método de los elementos finitos.

#### 12.3.1 Método de las diferencias finitas

En el método de diferencias finitas, el dominio continuo se discretiza de tal manera que las variables dependientes existen sólo en puntos discretos, las derivadas son reemplazadas por aproximaciones en diferencias, convirtiendo el problema de EDPs en uno algebraico, el cual se resuelve usando álgebra matricial.

En diferencias finitas la malla es estructurada en bloques. Cada nodo puede ser considerado el origen de un sistema de coordenadas local cuyos ejes coinciden con las líneas de la malla. Esto implica que dos líneas de malla de la misma familia (es decir, líneas horizontales) no se intersectan y que dos o tres

líneas de malla de diferente familia se intersectan solo una vez. En la Figura 12.1 se muestra ejemplos de mallas cartesianas 1D y 2D.

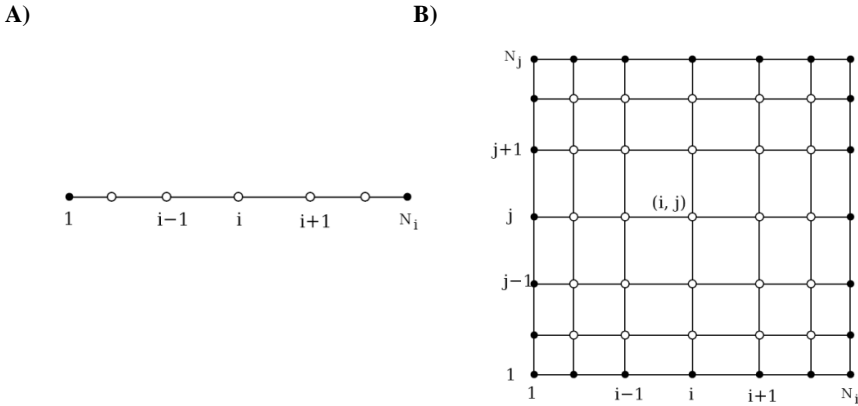


Figura 12.1 Malla cartesiana de diferencias finitas en (A) una y (B) dos dimensiones.

### Propagación del PA a lo largo de una malla unidimensional

Para representar la propagación del PA a lo largo de una distribución 1D de células, la formulación monodominio (Ecuación 10-10) puede simplificarse de la siguiente forma:

$$\frac{a}{2R_i} \cdot \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}$$

Ecuación 12-15

donde  $a$  es el radio (cm) de las células, consideradas cilíndricas y  $R_i$  es la resistividad intracelular (KΩcm). Puede observarse que se trata de una ecuación diferencial en derivadas parciales no lineal de segundo orden.

Para conseguir una aproximación a la solución de la ecuación diferencial, se implementa el método de diferencias finitas. Para obtener una ecuación en diferencias finitas que se corresponda con una ecuación diferencial en derivadas parciales, las variables independientes continuas de la ecuación diferencial, espacio ( $x$ ) y tiempo ( $t$ ), se discretizan de la siguiente forma:

$$t_\tau = \tau \Delta t \quad , \quad \tau \geq 0$$

$$x_i = i \Delta x \quad , \quad 0 \leq i \leq n$$

donde  $\Delta t$  y  $\Delta x$  son los pasos de discretización temporal y espacial, de forma que solo se obtendrá una aproximación a la solución de la ecuación diferencial en los puntos en los que se han discretizado las variables tiempo y espacio:  $V_{mi}^\tau$ , es

decir, se obtendrá una aproximación para el potencial de membrana en los puntos  $x_i$  para los instantes de tiempo  $t_\tau$ .

Posteriormente, se aproximan las derivadas de la ecuación diferencial por cocientes de diferencias y la ecuación diferencial se transforma en un sistema de ecuaciones algebraicas.

La derivada parcial del potencial de membrana respecto al tiempo puede sustituirse de la siguiente forma:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} \cong \frac{V_m^{\tau+1} - V_m^\tau}{\Delta t}$$

**Ecuación 12-16**

Mientras que para la derivada segunda del potencial de membrana respecto al espacio pueden utilizarse varias aproximaciones. Para esto, el método de Crank-Nicholson es más preciso que el método implícito puro.

La ecuación en diferencias finitas que utiliza la aproximación de Crank-Nicholson para la derivada segunda del potencial de membrana respecto al espacio, presenta la siguiente forma:

$$\frac{a}{2R_i} \left[ \left( \frac{V_{m_{i-1}}^\tau - 2V_{m_i}^\tau + V_{m_{i+1}}^\tau}{2(\Delta x^2)} \right) + \left( \frac{V_{m_{i-1}}^{\tau+1} - 2V_{m_i}^{\tau+1} + V_{m_{i+1}}^{\tau+1}}{2(\Delta x^2)} \right) \right] = C_m \frac{V_{m_i}^{\tau+1} - V_{m_i}^\tau}{\Delta t} I_{ion_i}^\tau$$

**Ecuación 12-17**

Puede observarse que para cada instante de tiempo ( $t_{\tau+1}$ ), es necesario resolver un sistema de ecuaciones, es decir, para cada valor de  $i$ , existen tres incógnitas: el potencial de membrana del nodo  $x_i$  ( $V_{m_i}^{\tau+1}$ ), el del nodo inmediatamente anterior ( $V_{m_{i-1}}^{\tau+1}$ ) y el del nodo inmediatamente posterior ( $V_{m_{i+1}}^{\tau+1}$ ). Por tanto, la matriz de coeficientes del sistema de ecuaciones resultante presenta una estructura simétrica y tridiagonal (sólo hay tres diagonales de la matriz con elementos no nulos: la principal y su dos diagonales adyacentes). Además, los coeficientes de esta matriz presentan un valor constante, de forma que cada sucesivo sistema de ecuaciones sólo difiere de los demás en el término independiente.

Para resolver los sistemas de ecuaciones tridiagonales resulta muy ventajoso la utilización de la descomposición LU, mediante este método, una matriz A se transforma en el producto de otras dos, L y U, siendo L una matriz triangular inferior con unos en la diagonal principal y U una matriz triangular superior. En el caso de las matrices tridiagonales, los elementos de esta descomposición se pueden almacenar en tres vectores, por lo que la necesidad de espacio de almacenamiento se disminuye notablemente. Al aplicar esta descomposición, el sistema original se descompone en dos sistemas auxiliares de resolución muy sencilla:

$$Ax = b \Rightarrow LUX = Lc = b \Rightarrow Lc = b; \quad Ux = c$$

### Condiciones de contorno

Existen diversas condiciones de contorno posibles. La más habitual y más sencilla, es la condición de contorno sellada (condición von Neumann). Al utilizar esta condición, se impone que la derivada del potencial de membrana respecto al espacio sea nula en los extremos ( $\partial V_m / \partial x = 0$ ), es decir, se impone que no fluya corriente en los extremos de la fibra. Sin embargo, se debe tener presente que esta condición de contorno tan abrupta equivale a terminar con una impedancia infinita y esto provoca alteraciones en la forma del PA de las primeras y últimas células de la fibra.

### Propagación del PA a lo largo de una malla bidimensional

Para representar la propagación del PA a lo largo de una distribución 2D de células, la formulación monodominio (Ecuación 10-10) puede simplificarse de la siguiente forma:

$$\frac{a}{2} \left( \frac{1}{R_{ix}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + \frac{1}{R_{iy}} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} \right) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion}$$

**Ecuación 12-18**

donde  $R_{ix}$  y  $R_{iy}$  son las resistividades intracelulares longitudinal y transversal, respectivamente ( $K\Omega\text{cm}$ ). De igual forma, se considera que las células se encuentran en un medio extracelular ilimitado y se desprecia la resistividad extracelular.

Aplicando el método de diferencias finitas para obtener una aproximación a la solución de la ecuación diferencial y utilizando la aproximación de Crack-Nicholson, se obtiene la siguiente ecuación en diferencias finitas:

$$\begin{aligned} & \frac{a}{2} \left[ \frac{1}{R_{ix}} \left( \frac{V_{m_{i-1,j}}^\tau - 2V_{m_{i,j}}^\tau + V_{m_{i+1,j}}^\tau}{2(\Delta x^2)} \right) + \frac{1}{R_{ix}} \left( \frac{V_{m_{i-1,j}}^{\tau+1} - 2V_{m_{i,j}}^{\tau+1} + V_{m_{i+1,j}}^{\tau+1}}{2(\Delta x^2)} \right) \right] \\ & + \frac{a}{2} \left[ \frac{1}{R_{iy}} \left( \frac{V_{m_{i,j-1}}^\tau - 2V_{m_{i,j}}^\tau + V_{m_{i,j+1}}^\tau}{2(\Delta y^2)} \right) + \frac{1}{R_{iy}} \left( \frac{V_{m_{i,j-1}}^{\tau+1} - 2V_{m_{i,j}}^{\tau+1} + V_{m_{i,j+1}}^{\tau+1}}{2(\Delta y^2)} \right) \right] \\ & = C_m \frac{V_{m_{i,j}}^{\tau+1} - V_{m_{i,j}}^\tau}{\Delta t} I_{ion_{i,j}}^\tau \end{aligned}$$

**Ecuación 12-19**

En este caso, puede observarse que para cada instante de tiempo ( $t_{\tau+1}$ ), es necesario resolver un sistema de ecuaciones y que para cada ecuación de este sistema, es decir, para cada pareja de valores ( $i,j$ ), existen cinco incógnitas: el

potencial de membrana del nodo  $x_{i,j}$  ( $V_{m_{i,j}}^{\tau+1}$ ) y el de sus cuatro nodos vecinos, dos de los cuales pertenecen a su misma fila ( $V_{m_{i-1,j}}^{\tau+1}$  y  $V_{m_{i+1,j}}^{\tau+1}$ ), mientras que los otros dos pertenecen a su misma columna ( $V_{m_{i,j-1}}^{\tau+1}$  y  $V_{m_{i,j+1}}^{\tau+1}$ ).

Para el caso bidimensional, la matriz del sistema de ecuaciones es una matriz pentagonal, es decir, los elementos no nulos de la misma se encuentran exclusivamente en cinco diagonales de la matriz, tres de las cuales son la principal y sus dos diagonales adyacentes.

Para resolver este sistema de ecuaciones se utilizan métodos iterativos, en los que sucesivas aproximaciones obtienen en cada paso de iteración soluciones más precisas. El proceso iterativo finaliza cuando la diferencia entre dos iteraciones sucesivas se hace menor que determinada cantidad preestablecida (tolerancia).

### *Ventajas y desventajas*

El método de diferencias finitas tiene como principal ventaja que su concepto es sencillo ya que se basa en el desarrollo en series de Taylor. También presenta una molécula reducida en tamaño para problemas isótropos u ortótropos, lo cual da lugar a sistemas de ecuaciones más pequeños, y el número de condición de la matriz global es próximo a uno. Esto último permite que los métodos de solución iterativos converjan rápidamente sin la necesidad de preconditionadores especiales. Pero por otra parte tiene como principal inconveniente la dificultad para tratar geometrías complicadas, así como la imposición de condiciones de contorno cuando el material es anisótropo.

### **12.3.2 Método de los elementos finitos**

Para la solución de las ecuaciones de propagación del PA a lo largo de una distribución 3D, se optó por el método de discretización por elementos finitos. Este método es un procedimiento para resolver numéricamente ecuaciones diferenciales y está basado en una aproximación de la solución exacta por una combinación lineal de funciones de prueba. Estas funciones son típicamente polinomios linealmente independientes y que satisfacen las condiciones de contorno. Matemáticamente el método de los elementos finitos (MEF) puede ser tratado como un procedimiento de residuos ponderados de tipo Galerkin, o como un medio de obtener una solución aproximada a un problema formulado de manera débil. Por último, también puede ser interpretado como un caso de aplicación del método de Ritz, es decir, como una forma aproximada de obtener la solución de problemas que responden a un principio variacional.



La formulación en elementos finitos consta de dos pasos fundamentales: i) Encontrar la formulación débil o de Galerkin del problema. ii) Discretizar la forma débil en un espacio finito dimensional.

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

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

**Ecuación 12-20**

donde  $w$  es la función de prueba que satisface  $w|_{\partial\Omega^V_{activo}} = 0$ , con  $V|_{\partial\Omega^V_{activo}} = V_o$  una condición esencial. Recordando que en un modelo monodominio solo existen condiciones de Neumann, aplicando el teorema de Green a la Ecuación 12-20 tenemos:

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

**Ecuación 12-21**

La Ecuación 12-21 representa la forma débil del problema monodominio. La integral de superficie es exactamente cero por las condiciones de contorno (Ecuación 10-11).

El método de Galerkin es el método de residuos ponderados que corresponde a la formulación más clásica del MEF. Según este método, la aproximación  $V^h$  se construye como:

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

**Ecuación 12-22**

donde  $g^h$  es una función que satisface las condiciones de contorno y  $N_i$  son funciones que generan el espacio  $n$  dimensional en el que  $V$  es aproximada. Introduciendo esta aproximación en (Ecuación 12-21) y tomando como funciones de prueba las propias funciones de interpolación  $N_i$  da lugar a la formulación clásica de elementos finitos:

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

**Ecuación 12-23**

### ***Pasos para resolver un problema por el método de los elementos finitos***

En el MEF se divide el dominio en un número finito de subdominios, llamados elementos y se le aplica el método de Galerkin a cada elemento. La solución global es obtenida ensamblando todos los elementos. El MEF puede ser subdividido en los siguientes pasos:

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

### **Discretización espacial del dominio**

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

$$\Omega = \bigcup_{e \in \{1, \dots, N_{elm}\}} \Omega^e$$

**Ecuación 12-24**

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

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

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

### **Funciones de interpolación o de aproximación.**

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

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

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

**Ecuación 12-25**

La suma de las funciones de forma es uno:

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

**Ecuación 12-26**

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

$$\Psi^e = \frac{1}{2} \begin{Bmatrix} 1 - x \\ 1 + x \end{Bmatrix}$$

**Ecuación 12-27**

### Determinación de la ecuación elemental

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

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

**Ecuación 12-28**

Integrando por partes, obtenemos la formulación débil de la Ecuación 12-28:

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

**Ecuación 12-29**

La discretización de la Ecuación 12-29 se obtiene sustituyendo la aproximación de  $V$ :

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

**Ecuación 12-30**

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

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

**Ecuación 12-31**

Sustituyendo la aproximación de  $V$  en la Ecuación 12-29 y haciendo  $w_j^e = N_j^e$  se obtiene la forma discretizada en el tiempo  $t$  para el nodo  $i$  del elemento:

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

**Ecuación 12-32**

Que se puede escribir en forma matricial:

$$[\mathbf{M}^e]\{\mathbf{V}^e\} + [\mathbf{K}^e]\{\mathbf{V}^e\} = \mathbf{Q}^e$$

**Ecuación 12-33**

En donde:

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

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

$$Q_i^e = \int_{\Omega_e} N_i I_{ion} dx$$

El término debido a la integral de contorno en la Ecuación 12-29 no se ha incluido en las ecuaciones discretizadas ya que no contribuye en el sistema ensamblado. Este término se anula entre elementos que comparten caras y es exactamente satisfecho en contornos con condiciones de Neumann homogéneas, como el caso de la propagación del potencial en tejido auricular.

### Ensamble del sistema de ecuaciones algebraicas

Dado que los elementos comparten nodos globales, el sistema de ecuaciones para cada elemento no puede resolverse independientemente. Por lo tanto se ensamblan en un sistema único para todos los elementos, en donde una fila corresponde a los parámetros de un nodo global. La matriz de conectividad indica cual parámetro local nodal (filas en la matriz) corresponde al mismo parámetro global y debe ser sumado a una fila única de todo el sistema. En este punto la anatomía de la aurícula, se incorpora a través de la representación de la geometría de los elementos en el dominio.

Las propiedades estructurales de la arquitectura del tejido son incorporadas a través de campos que representan la geometría de la fibra y el tensor de

conductividad. Las características celulares se incorporan a través de las corrientes de membrana calculadas en el término  $I_{ion}$ .

Las matrices ensambladas se representan como:

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

**Ecuación 12-34**

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

$$\mathbf{MV} + \mathbf{KV} = \mathbf{F}$$

**Ecuación 12-35**

Para la resolución del sistema de ecuaciones se pueden usar métodos directos o métodos iterativos. La gran ventaja de los métodos iterativos frente a los directos es que estos necesitan menos espacio para el almacenaje y resolución del sistema de ecuaciones, y cuando la matriz del sistema está bien condicionada convergen muy rápido hacia la solución. Teniendo en cuenta esto y sabiendo que en electrofisiología los grados de libertad para un problema real están en el orden de  $10^7$ , se implementan métodos iterativos para la resolución del sistema.

### ***Ventajas y desventajas***

Una de las mayores ventajas del MEF es que puede usar mallas no estructuradas, con lo cual el tiempo de generación de una malla se reduce considerablemente. Por otra parte, el tamaño del elemento no necesita ser uniforme. Esto último es importante cuando existen regiones con grandes gradientes donde es necesario utilizar elementos pequeños, mientras que en las regiones con gradientes suaves se pueden utilizar elementos de mayor tamaño. Otra ventaja adicional y muy importante es que no se necesitan hacer transformaciones cuando la geometría es irregular y compleja. Además el método es más exacto cuando se tienen problemas con gradientes irregulares, ya que se puede aprovechar lo antes mencionado.

Una desventaja es que al ser la malla no estructurada el método requiere un mayor uso de memoria para el almacenamiento de los datos, lo cual repercute en los tiempos de CPU por la no localidad de los datos.

### 13 Protocolos de estimulación

El protocolo de estimulación eléctrica consiste en aplicar uno o varios estímulos en algún punto del tejido, ya sea en una única célula o en un grupo de células. Cada estímulo consiste en un pulso rectangular de corriente, cuya duración y amplitud depende del tamaño de la región a estimular y de si el modelo es 1D, 2D o 3D. A continuación se detalla el protocolo de estimulación implementado para cada modelo de tejido auricular.

#### 13.1 Protocolo de estimulación en el modelo 1D

El protocolo de estimulación implementado en este modelo es el protocolo  $S_1$ - $S_2$  estándar, el cual permite determinar las dinámicas de restitución eléctrica del PA. Este protocolo consiste en aplicar, inicialmente un tren de 10 impulsos ( $S_1$ ) en un extremo de la fibra. Posteriormente, se aplica un estímulo prematuro  $S_2$  después de establecer el ritmo con el estímulo  $S_1$ . Cada estímulo consiste en un pulso rectangular de corriente de 6 ms de duración cuya amplitud (2.8 nA) es 10 veces superior a la mínima amplitud capaz de provocar un PA en una sola célula aislada (280 pA), este incremento en la amplitud es necesario para que la corriente sea capaz de superar las resistencias de acoplamiento entre células, que aparecen a la hora de formar modelos multicelulares (fibras o tejidos).

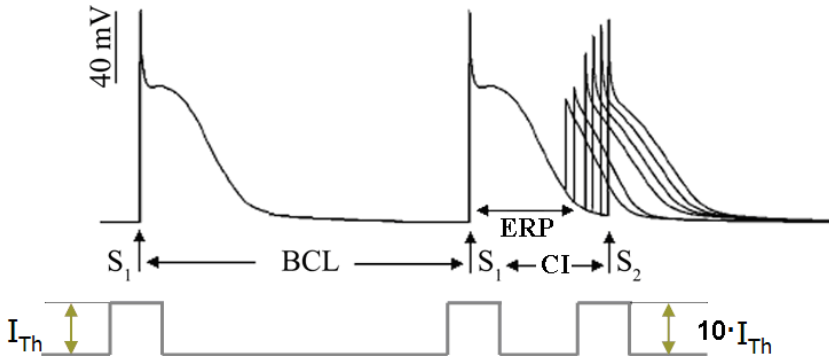


Figura 13.1 Protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar, aplicado en el límite izquierdo de la fibra (donde  $I_{Th}$  es la corriente umbral). Se muestran los PAs a diferentes intervalos de acoplamiento (CI).

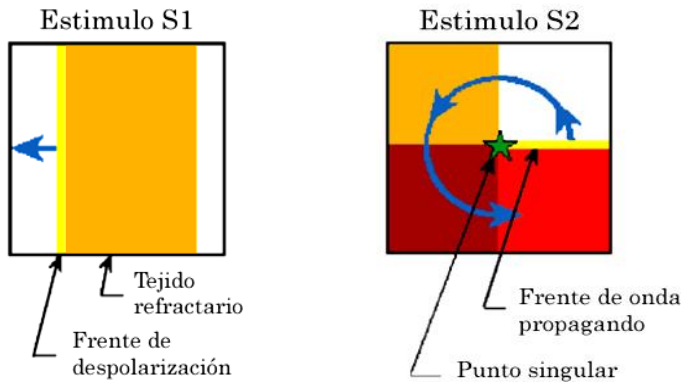
Para estudiar la dependencia del PA a la frecuencia de estimulación,  $S_1$  se aplicó a cuatro diferentes frecuencias: 0.2 Hz (12 lpm), 0.5 Hz (30 lpm), 1 Hz (60 lpm) y 2 Hz (120 lpm).

Para estudiar la dinámica de restitución del APD, se establecieron tres diferentes valores para la longitud del ciclo base (BCL),  $S_1$ - $S_1$  de 1000 ms, 600 ms y 300 ms. Para cada uno de estos valores, el intervalo de acoplamiento  $S_1$ - $S_2$  fue disminuido hasta que el estímulo  $S_2$  no generara un PA en la célula de medida (Figura 13.1). Por último se calcula la duración del PA al 90% y al 50% de la repolarización ( $APD_{90}$  y  $APD_{50}$ ) en la célula de medida, y la velocidad de conducción, con el fin de generar las curvas de restitución.

Este protocolo se implementó tanto en condiciones fisiológicas normales como de remodelado eléctrico.

### 13.2 Protocolo de estimulación en el modelo 2D

Para llevar a cabo la caracterización de los pseudo-EGMs calculados sobre un modelo 2D, se generaron frentes de onda planos mediante la aplicación de un estímulo en el límite izquierdo del tejido; frentes de onda curvos mediante la aplicación de un estímulo en el centro del tejido, y colisiones de onda, mediante la aplicación de dos estímulos, uno en la esquina superior izquierda y otro en la esquina inferior derecha.



**Figura 13.2 Ilustración del protocolo de estimulación cruzada  $S_1$ - $S_2$  en una malla 2D. Las flechas azules determinan la dirección de propagación del frente de onda y la estrella representa la singularidad de fase de la onda espiral.**

Para estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante en el tejido auricular, se implementó un protocolo de estimulación cruzada  $S_1$ - $S_2$ . Este protocolo consiste en aplicar un estímulo longitudinal  $S_1$ , con el que se inicia un frente de onda planar que propaga a través del tejido. Posteriormente, un estímulo prematuro  $S_2$  es aplicado en dirección cruzada durante la fase de repolarización del estímulo  $S_1$ , para generar así un gradiente

de excitación-refractariedad que permita la formación de un frente de onda espiral reentrante. Este protocolo se implementó tanto en condiciones normales como de remodelado eléctrico. En la Figura 13.2 se representa esquemáticamente la estimulación utilizada.

### 13.3 Protocolo de estimulación en el modelo 2D de tejido auricular incluyendo orificios para las venas pulmonares derechas

Con este modelo se pretende estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica y el efecto de la interacción entre dos focos ectópicos sobre los patrones reentrantes.

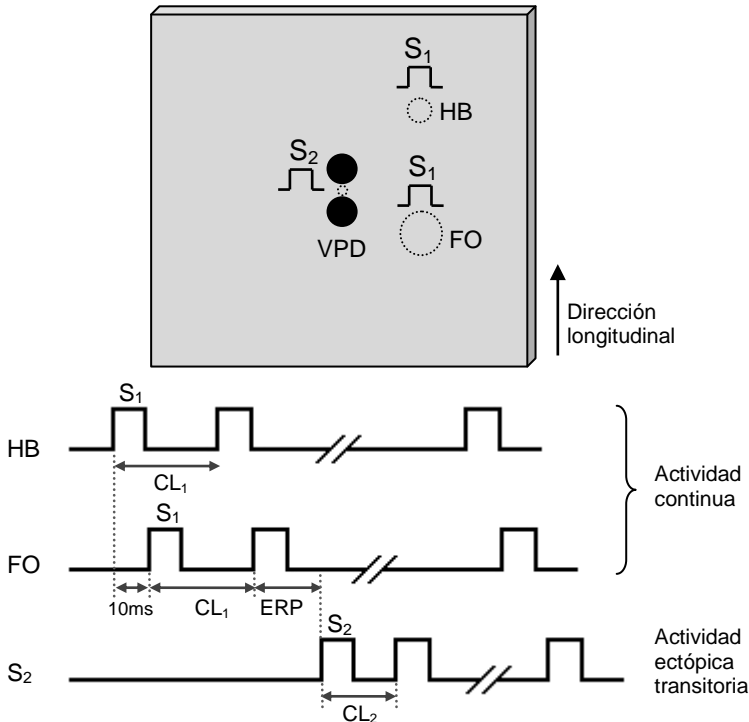


Figura 13.3 Protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar.  $S_1$  es aplicado en las regiones del haz de Bachmann (HB) y anillo de la fosa oval (FO).  $S_2$  es aplicado en medio de las venas pulmonares derechas (VPD). La flecha indica la dirección longitudinal de las fibras.  $CL_1$  y  $CL_2$  indican la longitud de ciclo de  $S_1$  y  $S_2$  respectivamente.



Para llevar a cabo el estudio, se implementa un protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar. El estímulo  $S_1$  corresponde a una actividad continua, que puede ser actividad sinusal o ectópica, proveniente de la aurícula derecha, y que activa la aurícula izquierda a través del haz de Bachmann y 10 ms más tarde a través del anillo fibroso de la fosa oval (círculos punteados HB y FO en la Figura 13.3).

El estímulo  $S_2$  corresponde a un foco ectópico transitorio, localizado en la base de las VPs derechas en la aurícula izquierda, el cual es modelizado mediante un estímulo supraumbral de 5.6 nA y 6 ms de duración, aplicado en un área de 5 x 5 nodos en medio de los orificios para las VPs derechas (círculo rojo en la Figura 13.3), a 2.5 mm de distancia de cada uno.  $S_2$  es aplicado durante la fase de repolarización de  $S_1$ .

Para estudiar el efecto del remodelado en la generación de reentradas desencadenadas por actividad ectópica, se implementaron 2 mallas 2D, una en condiciones normales y otra en condiciones de remodelado. Ambas con anisotropía 1:2 y velocidad de conducción longitudinal de 40 cm/s.  $S_1$  corresponde a un tren de 10 impulsos sinusales de acondicionamiento, aplicado a un BCL de 1000 ms.  $S_2$  es simulado como un único estímulo ectópico, aplicado en medio de las VPs derechas, en la fase de repolarización del último  $S_1$ . Una vez aplicado  $S_2$ ,  $S_1$  es interrumpido.

**Tabla 13.1** Parámetros considerados para estudiar el efecto del remodelado en la generación de reentradas desencadenadas por un estímulo ectópico en VPs.

Tejido (Anisotropía/ VC (cm/s))	BCL $S_1$ (ms)	Nº estímulos $S_2$
Control (1:2/40)	1000	1
Remodelado (1:2/40)	1000	1

Para estudiar el efecto de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos sobre la generación de actividad reentrante compleja,  $S_1$  es considerado como un foco ectópico de actividad continua en la aurícula derecha, la cual estimula a la aurícula izquierda a través de los haces interauriculares a un CL de 300 ms. Este valor de CL se encuentra dentro de datos experimentales registrados de focos ectópicos o usados para la estimulación auricular programada [Arora, R. *et al.* 2003; Lee, S.H. *et al.* 2005].

Adicionalmente, para estudiar el efecto de algunos parámetros fisiológicos sobre los mecanismos reentrantes, se establecieron diferentes casos de estudio, modificando el número de estímulos del foco ectópico transitorio y su frecuencia, la frecuencia de la actividad ectópica continua, la velocidad de conducción y la anisotropía del tejido auricular.

Todas las simulaciones fueron hechas en condiciones de remodelado eléctrico y terminadas 5 segundos después de la aplicación del primer estímulo  $S_2$ .

A continuación se detalla cada uno de los diferentes casos de estudio:

1. Para estudiar el efecto del número de estímulos del foco ectópico transitorio sobre los mecanismos reentrantes, se realizaron simulaciones aplicando 1, 3 y 6 estímulos ectópicos, a un CL de 130 ms. Este valor es tomado de datos registrados por Haissaguerre, M. *et al.* [1998] en VPs de pacientes con FA, cuyo rango se encuentra entre 110 y 270 ms. La actividad ectópica continua proveniente de la aurícula derecha se mantuvo a un CL de 300 ms.

**Tabla 13.2 Parámetros considerados en el primer caso de estudio.**

Tejido (Anisotropía/ VC (cm/s))	CL $S_1$ (ms)	Nº estímulos $S_2$	CL $S_2$ (ms)
Remodelado (1:2/40)	300	1	130
Remodelado (1:2/40)	300	3	130
Remodelado (1:2/40)	300	6	130

2. Para estudiar el efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio sobre la actividad reentrante, se aplicó un tren de 6 estímulos a una CL de 260 ms y de 390 ms, disminuyendo así su frecuencia de estimulación. La actividad ectópica continua se mantuvo a un CL de 300 ms.

**Tabla 13.3 Parámetros considerados en el segundo caso de estudio.**

Tejido (Anisotropía/ VC (cm/s))	CL $S_1$ (ms)	Nº estímulos $S_2$	CL $S_2$ (ms)
Remodelado (1:2/40)	300	6	130
Remodelado (1:2/40)	300	6	260
Remodelado (1:2/40)	300	6	390

3. Para estudiar el efecto de la frecuencia de la actividad ectópica continua en aurícula derecha sobre los patrones reentrantes, se incrementó su CL a 600 y 900 ms, disminuyendo así su frecuencia de estimulación. La actividad ectópica transitoria en VPs se mantuvo como un tren de 6 estímulos a CL de 130 ms.

**Tabla 13.4 Parámetros considerados en el tercer caso de estudio.**

<b>Tejido (Anisotropía/ VC (cm/s))</b>	<b>CL S<sub>1</sub> (ms)</b>	<b>Nº estímulos S<sub>2</sub></b>	<b>CL S<sub>2</sub> (ms)</b>
Remodelado (1:2/40)	300	6	130
Remodelado (1:2/40)	600	6	130
Remodelado (1:2/40)	900	6	130

4. Para estudiar el efecto de la velocidad de conducción, se implementaron mallas 2D de anisotropía 1:2, pero con velocidades de conducción longitudinal de 60 y de 30 cm/s. La actividad ectópica transitoria se simuló como un tren de 6 estímulos en VPs a CL de 130 ms y la actividad ectópica continua se mantuvo a un CL de 300 ms.

**Tabla 13.5 Parámetros considerados en el cuarto caso de estudio.**

<b>Tejido (Anisotropía/ VC (cm/s))</b>	<b>CL S<sub>1</sub> (ms)</b>	<b>Nº estímulos S<sub>2</sub></b>	<b>CL S<sub>2</sub> (ms)</b>
Remodelado (1:2/30)	300	6	130
Remodelado (1:2/40)	300	6	130
Remodelado (1:2/60)	300	6	130

5. Para estudiar el efecto de la anisotropía del tejido sobre los patrones reentrantes, se implementó la malla isotrópica con velocidad de conducción de 40 cm/s y la malla con anisotropía 1:3, con velocidad de conducción longitudinal y transversal de 40 y 13 cm/s, respectivamente. La actividad ectópica transitoria en VPs se simuló como un tren de 6 estímulos a CL de 130 ms y la actividad ectópica continua se mantuvo a un CL de 300 ms.

**Tabla 13.6 Parámetros considerados en el quinto caso de estudio.**

<b>Tejido (Anisotropía/ VC (cm/s))</b>	<b>CL S<sub>1</sub> (ms)</b>	<b>Nº estímulos S<sub>2</sub></b>	<b>CL S<sub>2</sub> (ms)</b>
Remodelado (1:1/40)	300	6	130
Remodelado (1:2/40)	300	6	130
Remodelado (1:3/40)	300	6	130

### 13.4 Protocolo de estimulación en el modelo 3D

De igual forma, el protocolo de estimulación implementado en este modelo es el protocolo  $S_1$ - $S_2$  estándar.  $S_1$  en este caso, corresponde a la actividad sinusal y por lo tanto es aplicado en la región del NSA del modelo 3D. La longitud del ciclo base (BCL)  $S_1$ - $S_1$ , se estableció en 1000 ms. En el modelo, tanto en condiciones normales como de remodelado eléctrico, se aplicó un tren de 10 ritmos sinusales antes de aplicar el estímulo prematuro  $S_2$ .

Se utilizó la estimulación sinusal para estudiar el patrón de propagación del PA, para caracterizar los PAs registrados en diferentes zonas del modelo y para caracterizar los pseudo-EGMs calculados; en condiciones de control y de remodelado eléctrico.

Para estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la vulnerabilidad a bloqueo unidireccional y a reentrada, el estímulo  $S_2$  es aplicado en la base de las VPs derechas en una zona circular de unos 0.3 cm de diámetro (punto 3 en la Figura 13.4), a diferentes intervalos de acoplamiento. Una vez aplicado, la actividad sinusal fue finalizada, ya que en estudios experimentales se ha visto que ésta es bloqueada por la actividad ectópica. La Tabla 13.7 resume el protocolo implementado.

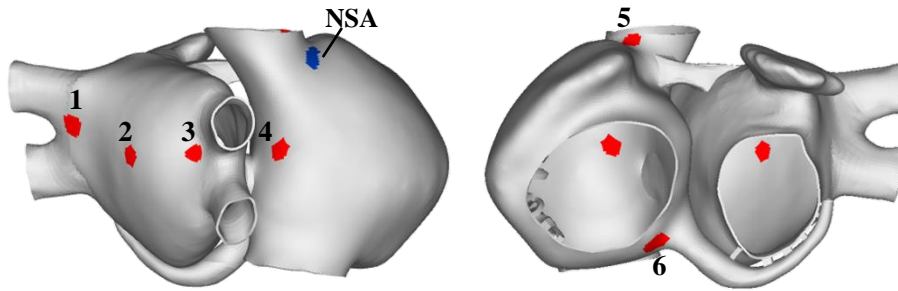
**Tabla 13.7** Parámetros considerados para estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la vulnerabilidad del tejido en el modelo 3D de aurícula humana.

Tejido	BCL $S_1$ (ms)	Nº estímulos $S_2$	Localización del foco
Control	1000	1	VPD
Remodelado	1000	1	VPD

Posteriormente, y con el objetivo de estudiar el efecto de la localización del foco ectópico en la vulnerabilidad a reentradas, se realizaron simulaciones en condiciones de remodelado eléctrico, localizando el foco ectópico en seis diferentes regiones de la aurícula (Figura 13.4):

1. En la base de las VPs izquierdas.
2. En el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda.
3. En la base de las VPs derechas.
4. En la cresta terminal.
5. En la vena cava superior.
6. En cercanías al seno coronario.

Se estudio además el efecto de la cantidad de estímulos emitidos por un foco ectópico transitorio y de su frecuencia sobre la vulnerabilidad a reentrada, para esto, se realizó el estudio aplicando 1 sólo estímulo, posteriormente se aplicaron 6 estímulos a una CL de 130 ms y a una CL de 260 ms, en cada una de las 6 localizaciones del foco.



**Figura 13.4** Seis diferentes localizaciones del foco ectópico (1-6). La región azul se corresponde con el NSA.

Para la generación de arritmias auriculares sostenidas (durante 10 segundos), se implementaron dos métodos: 1) la aplicación de un foco ectópico transitorio de 6 estímulos y 2) la aplicación de un foco ectópico continuo; ambos aplicados a un intervalo de acoplamiento igual a la mitad de la ventana vulnerable a reentrada y a una CL de 130 ms en cada una de las 6 localizaciones del foco. Todas las simulaciones fueron terminadas 10 segundos después de la aplicación del primer estímulo ectópico.

La Tabla 13.8 resume los protocolos implementados sobre el modelo 3D en condiciones de remodelado eléctrico.

**Tabla 13.8** Parámetros considerados en los protocolos de estimulación implementados sobre el modelo 3D en condiciones de remodelado eléctrico. La localización del foco hace referencia a los focos enumerados en la Figura 13.4.

Tejido	BCL $S_1$ (ms)	Nº estímulos $S_2$	CL $S_2$ (ms)	Localización del foco
Remodelado	1000	1	-	1 - 6
	1000	6	130, 260	1 - 6
	1000	continuo	130	1 - 6

## 14 Electrogramas, mapas de frecuencia dominante e índice de organización

### 14.1 Modelización de electrogramas unipolares

Un EGM unipolar se modela como el registro del potencial extracelular medido por un electrodo puntual de polaridad positiva, cuya referencia (potencial cero) está situada en el infinito. La distancia del electrodo a la superficie cuantifica la zona de influencia del electrodo, de forma que cuanto más próximo se encuentre al tejido mayor será la captación de campo. El potencial extracelular ( $\phi_e$ ) esta dado por la siguiente ecuación [Ferrero, J.M. *et al.* 1994]:

$$\phi_e(r) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e} \int \int \int \nabla V_m(r') \cdot \nabla \left[ \frac{1}{|r' - r|} \right] dv$$

Ecuación 14-1

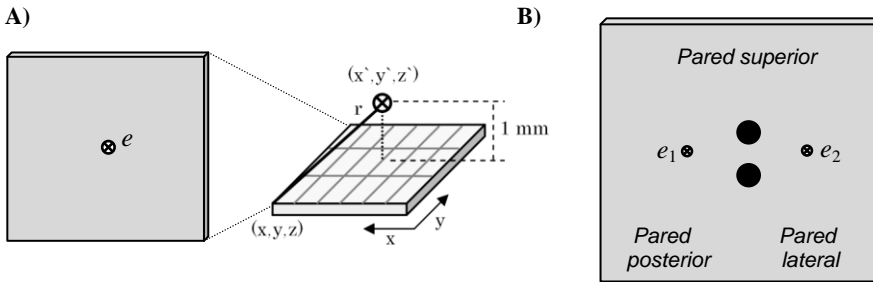
Donde  $\nabla V_m$  es el gradiente espacial de  $V_m$ ,  $\sigma_i$  es la conductividad intracelular,  $\sigma_e$  es la conductividad extracelular,  $r$  es la distancia de un punto de la fuente ( $x, y, z$ ) al punto de medida ( $x', y', z'$ ) y  $dv$  es el diferencial de volumen.

Para poder calcular los pseudo-EGMs asociados al patrón de activación es necesario calcular la corriente transmembrana a partir del PA.

En las simulaciones realizadas implementando el modelo 2D de 300 x 300 células, los pseudo-EGMs fueron calculados cada 1 ms, para un electrodo virtual ( $e$ ) localizado en el centro de la malla. El electrodo virtual es simulado a una distancia de 1 mm de la superficie del tejido auricular (Figura 14.1 A).

Por problemas del software implementado en la lectura de matrices de gran longitud, y teniendo en cuenta que la actividad más cercana al electrodo es la que predomina sobre el EGM, sólo se tiene en cuenta para el cálculo del pseudo-EGM la contribución de los nodos de un área de 150x150 células, localizada en el centro del tejido, en cuyo centro se localiza el electrodo virtual.

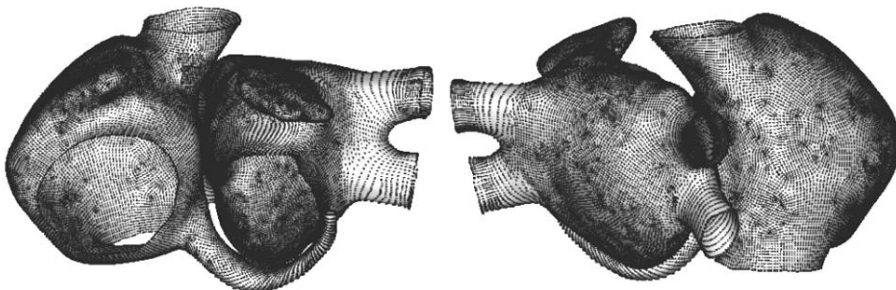
En las simulaciones realizadas implementando el modelo 2D de tejido de aurícula izquierda con orificios para la VPs, los pseudo-EGMs fueron calculados cada 1 ms, para dos electrodos virtuales localizados a 1.2 cm de las VPs, uno hacia la pared posterior ( $e_1$ ) y otro hacia la pared lateral ( $e_2$ ), y a 1 mm de la superficie auricular. Los pseudo-EGMs se calcularon para dos áreas de 2.4x2.4 cm cada una, en cuyo centro se localizan los electrodos virtuales (Figura 14.1 B).



**Figura 14.1** A) Representación esquemática de la localización virtual del electrodo ( $e$ ) para el cálculo de los pseudo-EGMs en el modelo 2D. La línea punteada delimita la zona que contribuye al cálculo del pseudo-EGM. B) Representación esquemática de la localización virtual de los electrodos ( $e_1$  y  $e_2$ ) para el cálculo de los pseudo-EGMs en el modelo 2D con VPs. Las líneas punteadas delimitan las zonas que contribuyen al cálculo de los pseudo-EGMs.

En las simulaciones realizadas implementando el modelo 3D de aurícula humana, los pseudo-EGMs fueron computados cada un ms, para 43345 electrodos virtuales localizados en los nodos de la capa externa de la malla. No se calcularon pseudo-EGMs en los músculos pectíneos, ni en el haz de Bachmann. En este caso, se tiene en cuenta la contribución de todos los nodos de la malla sobre cada electrodo virtual para el cálculo del pseudo-EGM. En la Figura 14.2 se muestra la malla externa del modelo 3D, en un color más oscuro se muestran los nodos en los cuales se realiza el cálculo de los pseudo-EGMs.

Para calcular los pseudo-EGMs en el modelo 3D, se guardan durante la simulación de la actividad auricular, los valores de los PAs obtenidos cada 1 ms en cada nodo del dominio, a continuación y como posproceso, para cada paso de tiempo se calcula el gradiente del potencial en el centro de cada elemento de la malla, se calcula además el radio vector entre el centro del elemento y el punto en donde se quiere calcular el potencial extracelular, con dicho radio vector se calcula el término  $\nabla \left[ \frac{1}{|r'-r|} \right]$ , de la Ecuación 14-1.



**Figura 14.2** Localización de los electrodos virtuales para el cálculo de los pseudo-EGMs, en la capa externa del modelo 3D.

Por último se hace la sumatoria del producto del gradiente del potencial por el gradiente de la inversa del radio vector y el volumen del elemento. Con esto se obtiene un punto del pseudo-EGM en el instante de tiempo considerado. Haciendo esto de manera análoga durante el tiempo que dura un latido, se obtiene la señal completa del pseudo-EGM reconstruido.

### 14.2 Morfología del pseudo-electrograma unipolar

Los pseudo-EGMs presentan una deflexión positiva (curva  $R$ ) y una deflexión negativa (curva  $S$ ). Sus amplitudes (en valor absoluto) serán denotadas como  $R$  y  $S$ , respectivamente.

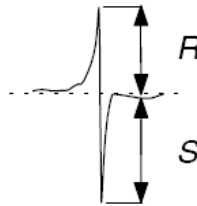


Figura 14.3 Ilustración de la definición de  $R$  y  $S$ . La línea punteada representa el potencial cero.

La descripción cualitativa de la morfología de los pseudo-EGMs se basa en dos parámetros, la amplitud total ( $A$ ) y la asimetría ( $\alpha$ ), definidas como:

$$A = R + S$$

$$\alpha = \frac{R - S}{R + S} = \frac{R/S - 1}{R/S + 1}$$

Ecuación 14-2

Para las señales simuladas, la amplitud  $A$  es dada en unidades normalizadas, tal que  $0 < A \leq 1$ , ya que sólo serán investigadas las variaciones relativas en amplitud. Dado que el orden de magnitud pico a pico del EGM es de 10 mV, la amplitud  $A=1$  puede corresponderse a 10 mV.

El rango de asimetría se encuentra entre -1 y 1, un frente de onda simétrico tendrá una asimetría  $\alpha = 0$ . Si  $R > S$ , la asimetría  $\alpha$  es positiva, mientras que si  $R < S$ , la asimetría  $\alpha$  es negativa.



### 14.3 Análisis espectral de los pseudo-electrogramas

Para analizar el contenido frecuencial de los pseudo-EGMs calculados, se implementó un análisis espectral mediante la aplicación del periodograma, basado en la transformada rápida de Fourier (FFT).

La FFT es simplemente un algoritmo rápido para la evaluación numérica de integrales de Fourier y su importancia radica en la rapidez de cálculo conseguida. Se implementa para obtener rápidamente el espectro de la señal a partir de la señal temporal de entrada. La diferencia de velocidad de cálculo entre la tradicional transformada discreta y la FFT aumenta según aumenta el número de muestras a analizar, ya que mientras una aumenta el número de operaciones necesarias para la resolución de forma exponencial, la otra lo hace de forma prácticamente lineal.

El algoritmo FFT busca resolver de la manera más eficiente posible la siguiente expresión:

$$X[n] = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-jk\Omega n}$$

**Ecuación 14-3**

donde  $X[n]$  es la secuencia periódica de la señal  $x(t)$  y  $\Omega = 2\pi/N$ . El problema es reducido al cálculo de dos FFTs de tamaño  $N/2$  y a realizar  $N$  multiplicaciones complejas.

La FFT es la técnica más usada para la estimación del espectro de potencia de una señal  $f$ . El espectro de potencia de una señal se define como:

$$P(f) = F(f)F^*(f) = |F(f)|^2$$

**Ecuación 14-4**

Siendo  $F(f)$  la transformada de Fourier de la señal.

El método basado en el cálculo directo de la transformada de Fourier sobre la señal es el “periodograma”. Este método estima la potencia espectral directamente de la transformada de Fourier. Para el caso de una señal discreta de  $N$  muestras el periodograma vendrá dado por:

$$PER(f) = \frac{1}{N} |F(f)|^2$$

**Ecuación 14-5**

El periodograma presenta un cierto sesgo motivado por el hecho de que la transformada de Fourier subyacente es la convolución del espectro verdadero de

la señal con el espectro de la ventana de análisis. Esto motiva la difusión de las energías verdaderas entre sus vecinas y este error puede considerarse un sesgo en la estimación obtenida. Para mejorar este comportamiento sesgado es deseable el uso de ventanas estrechas en el dominio de la frecuencia. Pero esto conduce a periodogramas con una gran varianza. De aquí se deduce la necesidad de un compromiso en la elección del tamaño de la ventana de análisis.

La ventana empleada en este trabajo en el cálculo del periodograma, es una ventana Hamming. Su mayor virtud radica en que mantiene un buen equilibrio entre su duración temporal y su resolución en frecuencia. Esta ventana atenúa la señal en los bordes de la misma.

En la presente tesis doctoral, los pseudo-EGMs son calculados cada 1 ms durante 4 segundos en el modelo 2D con orificios para las VPs, para un total de 4096 puntos, lo que da una resolución espectral de 0.24 Hz.

En el modelo 3D, los pseudo-EGMs son calculados cada 1 ms durante 8s, para un total de 8192 puntos, lo que da una resolución espectral de 0.12 Hz.

### 14.3.1 Determinación de la frecuencia dominante

Para determinar la frecuencia dominante, los pseudo-EGMs fueron procesados mediante filtrado paso-banda de 40 a 250 Hz, rectificadas y filtradas nuevamente con filtro paso-bajo a 20 Hz (Figura 14.4). Este proceso de filtrado extrae las componentes de alta frecuencia y transforma una forma de onda compleja en una serie de activaciones auriculares que subrayan la posible periodicidad de la señal [Takahashi, Y. *et al.* 2006].

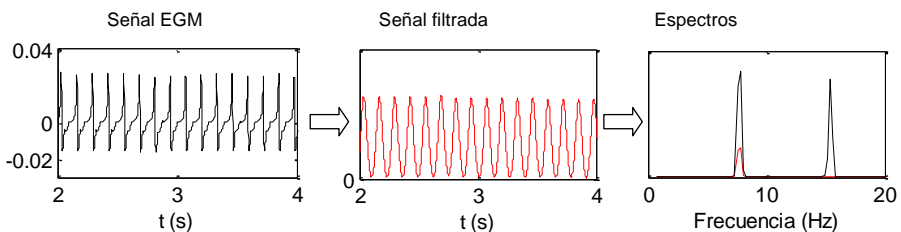
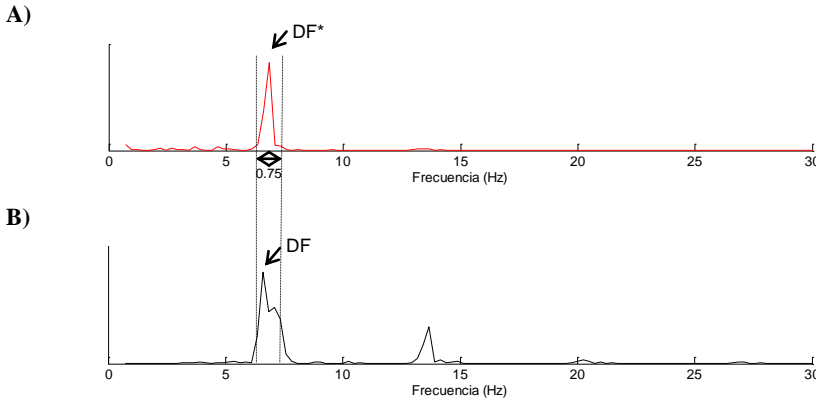


Figura 14.4 Procesado de la señal de EGM.

Posteriormente, se lleva a cabo el análisis espectral descrito anteriormente, mediante FFT. La frecuencia con mayor potencia espectral (amplitud) dentro del rango 3-20 Hz en el espectro de potencia, es considerada como la “posible” frecuencia auricular dominante (DF\* en la Figura 14.5). A continuación, se selecciona una ventana de  $\approx 0.75$  Hz alrededor de este valor y se busca en el espectro de potencia realizado a la señal original el pico más alto localizado en el interior de dicha ventana; esto con el fin de evitar posibles desviaciones

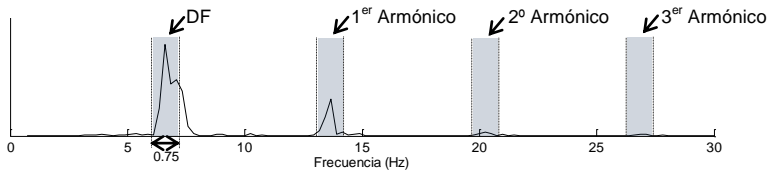
debidas al filtrado de la señal. El valor de frecuencia que corresponde al pico más alto dentro de la ventana es considerado como la DF de la señal (Figura 14.5). Se ha demostrado que durante las arritmias su inversa se corresponde con la longitud del ciclo auricular.



**Figura 14.5 A) Espectro de potencia de la señal filtrada (en color rojo), se muestra la frecuencia en el el pico de mayor amplitud (DF\*). Las líneas punteadas delimitan una ventana de 0.75 Hz alrededor de DF\*. B) Espectro de la señal original, donde se muestra la DF (frecuencia en el pico de mayor amplitud dentro de la ventana).**

### 14.3.2 Determinación del índice de organización

Con el fin de medir la periodicidad de la señal y variabilidad de la frecuencia en el espectro, se calcula el IO de la siguiente forma: sobre el espectro de potencia de la señal original, se estima la energía de la DF y de sus armónicos computando el área dentro de una banda de  $\approx 0.75$  Hz alrededor de la DF y de cada uno de sus armónicos (Figura 14.6). El IO es entonces, la diferencia de ésta área sobre la energía total (área total) de todo el espectro..



**Figura 14.6 Espectro de potencia de la señal original, donde se muestra la DF. Las líneas punteadas delimitan el área dentro de una banda de 0.75 Hz alrededor de DF y de cada uno de sus armónicos.**

Se considera que valores altos (cercaos a uno) del IO representan una menor variabilidad de frecuencia dentro de la ventana temporal de la señal, que, para el caso de simulaciones en 2D esta ventana es de 4 segundos y en 3D es de 8 segundos.

#### ***14.4 Mapas de frecuencia dominante e índice de organización***

Los mapas de DF y del IO se llevaron a cabo sólo en el modelo 3D de aurícula humana. Para esto, se realizaron mapas de falso color sobre el modelo 3D. En función del valor de DF o del IO que posea cada uno de los 43345 nodos de la superficie del modelo, se le asignó a cada elemento un color comprendido entre el color azul, para los valores más bajos y el rojo, para los valores más altos.

#### ***14.5 Mapas de OHF***

Para la localización de fuentes reentrantes estables y focales durante episodios de arritmias auriculares en el modelo 3D de aurícula humana, se plantea en la presente tesis el desarrollo de mapas en los que se muestra el valor de un nuevo factor, denominado factor OHF (*Organization High Frequency*), calculado como el producto entre el valor de la DF y del IO de cada uno de los nodos de la superficie del modelo. Así, mediante mapas de falso color sobre el modelo 3D, las zonas en las cuales la DF y el IO sean máximos serán mostradas en color rojo, por el contrario, las zonas en las que los valores de DF y del IO sean bajos serán mostradas en color azul.

### **15 Modelización de patrones de ablación**

Para modelizar las lesiones lineales ocasionadas por los procedimientos quirúrgicos de ablación, se seleccionaron elementos del modelo conformando líneas de 2 a 3 elementos de grosor, y localizadas en zonas donde habitualmente los cardiólogos realizan las lesiones [Finta,B. *et al.* 2004; Cox,J.L. 1991; Sie,H.T. *et al.* 2001; Sueda,T. *et al.* 1996]. Posteriormente, a estos elementos se les asignó conductividad nula para así convertirlos en verdaderos obstáculos

para los frentes de activación. Se seleccionó simular procedimientos quirúrgicos de ablación y no por catéter, ya que se simulan lesiones transmurales efectivas.

A continuación se detallan los patrones de ablación modelizados en la presente tesis doctoral, sobre el modelo 3D de aurícula humana:

### ***15.1 Modelización del Maze III***

El procedimiento Maze III se modelizó mediante la creación de 10 líneas de ablación, localizadas 4 en la aurícula izquierda, 5 en la aurícula derecha y 1 interauricular, como se muestra en la Figura 15.1. A continuación se describen cada una de las líneas simuladas.

- Linea 1: Línea circular localizada en aurícula izquierda, alrededor de las cuatro VPs, aislándolas, junto con la pared posterior, por completo.
- Linea 2: Línea alrededor de la base del apéndice izquierdo, aislándolo por completo.
- Linea 3: Línea que une las líneas 1 y 2, a través de la pared superior de la aurícula izquierda.
- Linea 4: Línea postero-anterior, que va desde la parte inferior de la línea 1 hasta el anillo de la válvula mitral.
- Linea 5: Línea posterior en la aurícula derecha, que va desde la cava superior a la cava inferior (intercava).
- Linea 6: Línea interauricular, que sale desde la parte media de la línea 5, atraviesa la fosa oval, para terminar uniéndose a la línea 1.
- Linea 7: Línea postero-anterior, que va desde la parte inferior de la línea 5, atraviesa la pared libre de la aurícula derecha en su parte más inferior, hasta el anillo de la válvula tricúspide.
- Linea 8: Línea alrededor de la base del apéndice derecho, aislándolo por completo.
- Linea 9: Línea de unos 3 cm, que va desde la línea 8, hacia la pared libre de la aurícula derecha.
- Linea 10: Línea que va desde la línea 8 hasta el anillo de la válvula tricúspide.

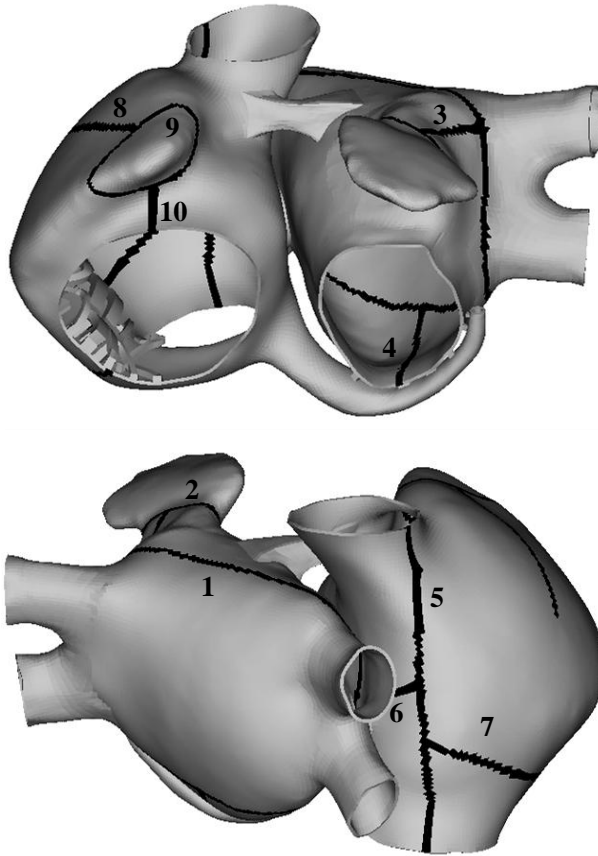


Figura 15.1 Líneas de ablación del procedimiento Maze III modelizado.

### *15.2 Modelización del Maze parcial izquierdo*

Para modelizar el procedimiento Maze parcial izquierdo se realizaron 4 líneas en la aurícula izquierda (Figura 15.2), estas líneas se corresponden con las líneas 1, 2, 3 y 4 del procedimiento Maze III.

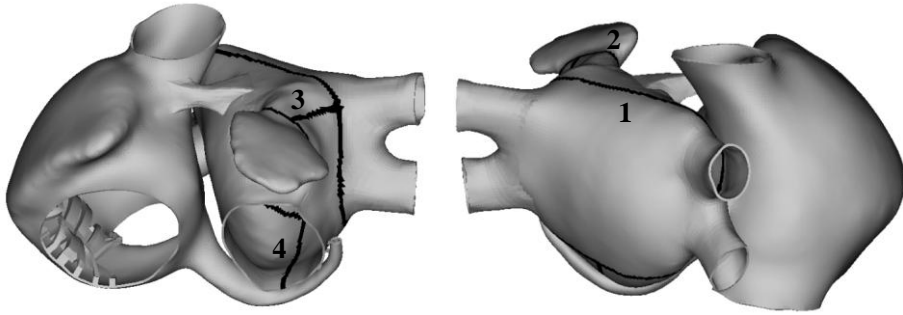


Figura 15.2 Líneas de ablación del procedimiento Maze parcial izquierdo modelizado.

### 15.3 Modelización del Mini-Maze

Para modelizar el procedimiento mini-Maze se realizó al igual que en los procedimientos anteriores, el aislamiento de las VPs y una línea de bloqueo en el istmo izquierdo. Adicionalmente, se realizó una línea de bloqueo en el istmo derecho (línea 11 en Figura 15.3), ésta línea va desde la cava inferior a la válvula tricúspide, por lo que se le conoce como línea cavotricuspídea.

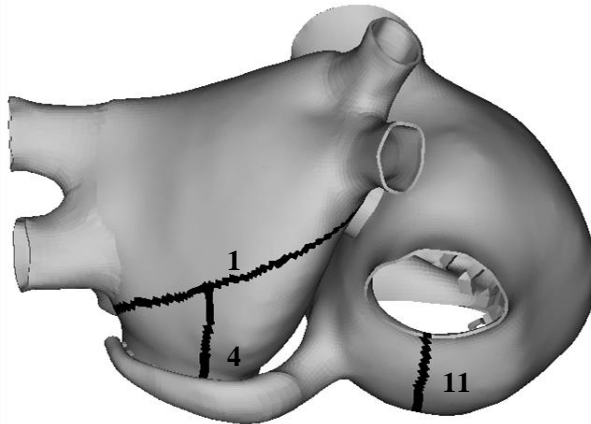
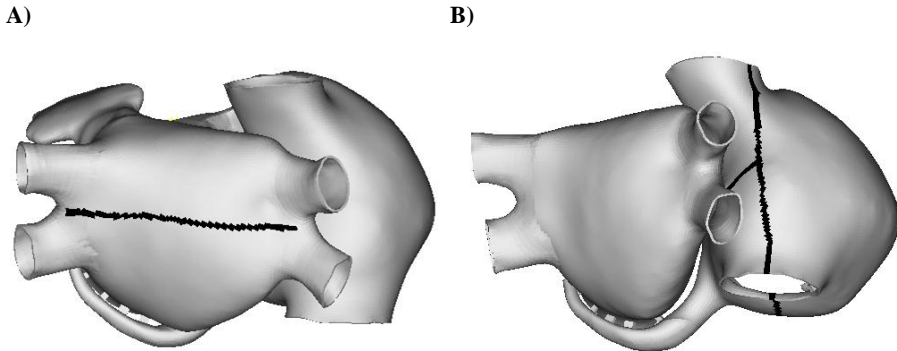


Figura 15.3 Líneas de ablación del procedimiento mini-Maze simuladas. El número 11 señala la línea de bloqueo cavotricuspídea.

### 15.4 Modelización de patrones simples de ablación

Se modelizaron además dos nuevos patrones simples de ablación, con el fin de estudiar si unas pocas líneas de ablación en zonas estratégicas, pueden terminar arritmias en las que el circuito reentrante se ha localizado previamente.



**Figura 15.4 Patrones simples de ablación. A) Línea de ablación transversal en la pared posterior de la aurícula izquierda. B) Líneas de ablación en la región de la cresta terminal e istmo cavotricuspidé, en la aurícula derecha.**

El primer patrón (Figura 15.4 A) consiste en una línea transversal que corta la pared posterior de la aurícula izquierda en su parte central. Abarca desde la base de las VPs izquierdas a la base de las VPs derechas.

El segundo patrón (Figura 15.4 B) consiste en la línea 6 y parte de la 5 del patrón de ablación Maze III y de la línea 11 del mini-Maze. Es decir, este patrón simple consiste de una línea intercava, una línea interauricular que sale desde la parte media de la línea 5 hacia la fosa oval y de una línea cavotricuspidé, esta última se realiza en base a estudios clínicos [Cosio,F.G. *et al.* 1993; Poty,H. *et al.* 1995; Tai,C.T. *et al.* 1998], los cuales sugieren realizar esta línea para evitar episodios de flúter posquirúrgico.

## 16 Simulación computacional e implementación

La discretización espacial y temporal necesaria para la resolución de la ecuación que gobierna la propagación del PA en un tejido cardiaco monodominio, convierte a la simulación en un proceso con elevados requerimientos tanto computacionales como de memoria.



Para el caso de la resolución de las ecuaciones del modelo celular de Nygren, fue necesario implementar un paso de discretización temporal de 20  $\mu$ s. Para poder abordar esta complejidad se precisa el empleo de técnicas que aceleren la ejecución de las simulaciones.

Para los modelos 1D y 2D se implementaron los siguientes software:

1. **CAMAEC**: software desarrollado por el grupo GRyCAP de la Universidad Politécnica de Valencia [Moltó, G. 2007]. Es un sistema de simulación de propagación del PA en tejidos cardiacos uni y bidimensionales monodominio. Implementa el método de las diferencias finitas. Sus siglas significan: Computación Avanzada en la Modelización de la Actividad Eléctrica Cardíaca. Emplea computación de altas prestaciones (computación paralela) para acelerar la ejecución de las simulaciones por medio de múltiples procesadores (clúster de PCs). La interface está escrita en C++ y utiliza librerías PETS y MPI para el proceso de paralelización.
2. **CARDGEN**: software desarrollado en el Departamento de Ingeniería Electrónica de la Universidad Politécnica de Valencia. Este software permite generar matrices multicelulares 2D. Los archivos entregados por este software son utilizados por el software CAMAEC para la resolución de la ecuación de propagación en toda la matriz de tejido.
3. **MATLAB**: software matemático comercial. A través de funciones desarrolladas con este software, se construyeron mapas de potenciales de falso color, con el fin de visualizar los patrones de activación de los diferentes modelos 2D. La escala de colores representa los valores que puede tomar el PA; esta escala va desde la gama del azul oscuro, que representa el valor de -80 mV, hasta la gama del amarillo, que corresponde al valor de 20 mV. Además, se implementaron rutinas que permiten el cálculo de la velocidad de conducción longitudinal y transversal en la malla y del APD en cualquier nodo seleccionado. Para el cálculo de los pseudo-EGMs unipolares se desarrollaron funciones que permiten el cálculo de los pseudo-EGMs y su análisis espectral, a partir de los ficheros entregados por el software CAMAEC.

Para el modelo 3D se implementaron los siguientes software:

1. **ELVIRA**: software de simulación de propagación del PA en tejidos cardiacos multidimensionales monodominio, desarrollado por el grupo de materiales de la Universidad de Zaragoza [Heidenreich, E.A. 2009]. Este software implementa el MEF y emplea los algoritmos iterativos de las librerías PSBLAS. Adicionalmente, el software permite a partir de los valores del potencial de nodos seleccionados, calcular los pseudo-EGMs

asociados. El software es implementado en FORTRAN 95 en versión Linux red hat. Emplea computación de altas prestaciones.

2. FEMAP: este software comercial es un modelador geométrico, pre- y postprocesador de elementos finitos que permite crear sofisticados modelos para su análisis. FEMAP importa directamente geometría de modelado sólido e incorpora potentes herramientas para realizar todo tipos de mallados. Es implementado para manipular la parte geométrica del modelo, para la definición de zonas y líneas de ablación.
3. MATLAB: a través de funciones desarrolladas con este software, se realiza el análisis espectral y cálculo del índice de organización de los pseudo-EGMs.
4. ENSIGHT: software comercial de visualización con potentes herramientas de post-procesamiento. Este software permite, mediante mapas de falso color, mostrar la evolución del potencial de acción. La escala de colores representa los valores que puede tomar el PA. Adicionalmente, permite visualizar los mapas de DF, del IO y del OHF.

El clúster de PCs utilizado contiene 6 nodos en paralelo, cada nodo posee 2 procesadores dual core AMD opteron 2218, cada core posee una velocidad de procesamiento de 2.6 GHz. Los datos del problema son divididos entre los procesadores siguiendo una distribución de bloques de filas consecutivas, de manera que cada uno de ellos almacena un subconjunto de todos los datos y se encarga de procesarlos. Al poder realizar el cómputo y almacenamiento de los datos en maquinas en paralelo, se consiguen dos objetivos fundamentales:

1. Reducir la cantidad de memoria RAM que necesita cada procesador, permitiendo la simulación de tejidos cardiacos de mayor tamaño, ya que aumenta la cantidad de memoria disponible al poder partir las estructuras de datos en distintos procesadores.
2. Reducción en el tiempo de cómputo al utilizar de manera simultánea varios procesadores, habilitándonos para realizar un número mayor de simulaciones.

# CAPÍTULO IV

---

## *Resultados*



## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

### EFFECTO DE FACTORES ELECTROFISIOLÓGICOS SOBRE LOS PATRONES REENTRANTES ESTUDIO EN MODELOS 1D Y 2D

A pesar de que se han producido considerables avances en el tratamiento de las arritmias auriculares, los resultados del tratamiento farmacológico y quirúrgico, siguen siendo subóptimos. Esto se debe, principalmente, a la falta de conocimiento que aún existe sobre los mecanismos fisiopatológicos que provocan el inicio y mantenimiento de estas arritmias.

En este apartado, se desarrollan modelos virtuales 1D y 2D, biofísicamente detallados de la actividad eléctrica del tejido auricular, que simulen desde el punto de vista anatómico, fibras o regiones de la aurícula izquierda, a los cuales se les incorpora los cambios eléctricos reportados durante episodios de fibrilación auricular permanente, con el fin de reconstruir el remodelado eléctrico auricular.

Implementando el modelo de fibra auricular desarrollado, se estudian las características del PA, su dependencia a la frecuencia de estimulación y la dinámica de restitución del APD. Se estudia el efecto del remodelado eléctrico sobre el PA, sobre la curva de restitución del APD, velocidad de conducción y sobre la vulnerabilidad del tejido. Se estudia además la morfología del pseudo-EGM en condiciones normales y de remodelado eléctrico.

Implementando los modelos 2D de tejido auricular, se estudia el efecto de la forma del frente de onda sobre los complejos del pseudo-EGM. Se estudia el efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante en tejido auricular, desencadenada ya sea por estimulación cruzada o por actividad ectópica en VPs. Por último, se simula la interacción entre dos diferentes focos ectópicos, uno continuo y otro transitorio, con el fin de estudiar el efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en los mecanismos reentrantes, el efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio y del foco ectópico continuo en la generación de actividad reentrante compleja y el efecto de factores como la velocidad de conducción y anisotropía sobre los patrones reentrantes.

## 17 Caracterización del modelo de potencial de acción

El desarrollo de modelos suficientemente perfeccionados capaces de simular con aceptable precisión los estados fisiológicos normales, permiten crear virtualmente condiciones patológicas, que arrojan resultados coherentes con observaciones y medidas tomadas en la experimentación. Para esto, es necesario como primer paso, llevar a cabo una caracterización del modelo celular a implementar. La caracterización del modelo de potencial de acción auricular, implementado en la presente tesis, se realizó mediante la aplicación de un tren de estímulos de acondicionamiento en un extremo del modelo 1D de fibra auricular desarrollado (célula #0 en Figura 17.1), con el cual fue posible desencadenar PAs que se propagan a lo largo de la fibra y que pueden ser registrados en cualquier célula aislada (célula # 149). Este modelo se utilizará en los apartados 17, 18 y 19.

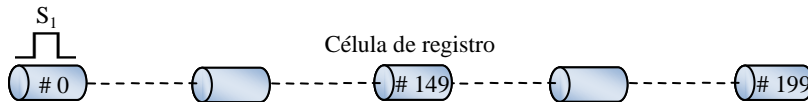
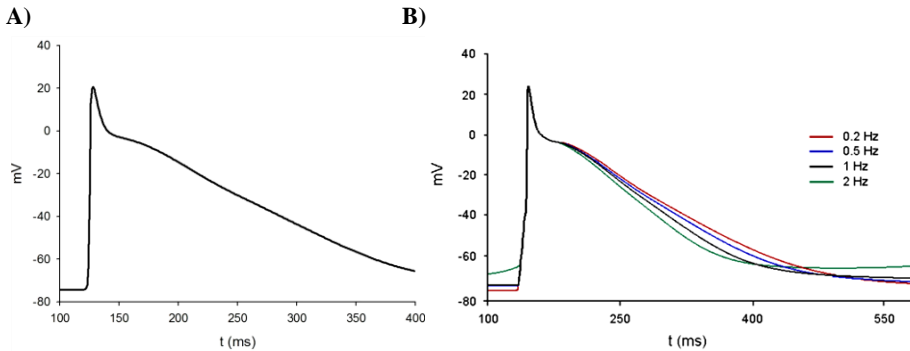


Figura 17.1 Modelo 1D de fibra auricular. El estímulo de acondicionamiento  $S_1$  se aplica en la célula #0.

### 17.1 Características del potencial de acción y dependencia a la frecuencia de estimulación

La dependencia del APD y refractariedad del PA a la frecuencia de estimulación, es una propiedad de las células auriculares que es esencial para la comprensión de la excitabilidad y patrones de propagación en las aurículas, especialmente en las arritmias por reentrada.

En condiciones normales y después de aplicar un tren de 10 estímulos a un BCL de 1000 ms (1 Hz), el PA registrado en la célula 150 (célula # 149) de la fibra presentó una morfología triangular, observándose sin embargo un leve “domo” (Figura 17.2 A), con un potencial de reposo de -74 mV y derivada máxima de 144 V/s. La curva del PA presenta un  $APD_{90}$  (APD al 90% de la repolarización) de 283 ms. El umbral para la activación de la corriente de sodio  $I_{Na}$  fue de -67 mV. La Figura 17.2 B muestra los PAs obtenidos a diferentes frecuencias de estimulación. Se observa como al incrementar la frecuencia de estimulación a 2 Hz, el  $APD_{90}$  se reduce en un 6% (265 ms), por el contrario, al disminuir la frecuencia de estimulación a 0.5 Hz y a 0.2 Hz, el  $APD_{90}$  se incrementa en un 7% (303 ms) y 12% (317 ms) respectivamente. Lo que indica que un aumento de la frecuencia de estimulación reduce visiblemente el APD.



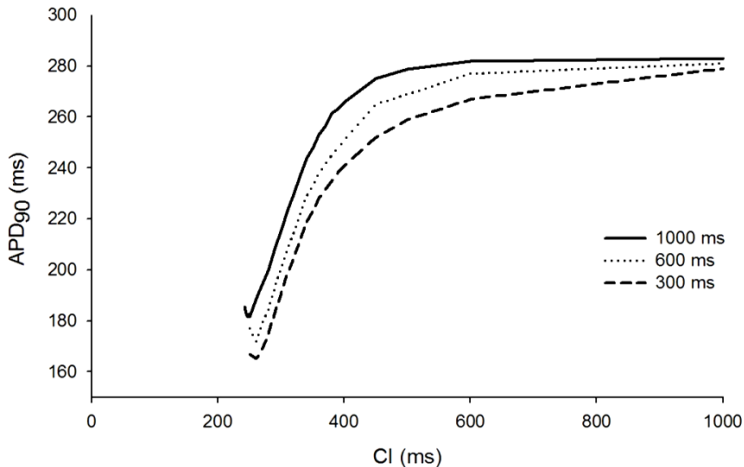
**Figura 17.2** Curva del PA auricular obtenido implementando el modelo celular de Nygren a A) 1 Hz y a B) cuatro diferentes frecuencias de estimulación.

### 17.2 Curva de restitución del APD

Según estudios teóricos y experimentales, existe una estrecha relación entre la cinética de restitución eléctrica y la arritmogénesis presentada por un tejido. En este apartado, se estudia la dinámica de restitución del APD, para lo cual se ha implementado el protocolo de estimulación estándar  $S_1$ - $S_2$  en el modelo 1D de fibra auricular, para tres diferentes valores de BCL ( $S_1$ - $S_1$  de 1000 ms, 600 ms y 300 ms). Tanto el estímulo básico  $S_1$ , como el estímulo prematuro  $S_2$ , son aplicados a diferentes intervalos de acoplamiento en el extremo de la fibra (célula #0). Mediante este protocolo, el ERP obtenido, es decir, el periodo de tiempo necesario que debe transcurrir una vez aplicado  $S_1$  para que  $S_2$  genere una respuesta propagada, fue de 284 ms para un BCL de 1000 ms. La medida del  $APD_{90}$  a estas respuestas propagadas, a diferentes BCLs e intervalos de acoplamiento, permite generar las curvas de restitución.

En cada una de las tres curvas (Figura 17.3), se observa como a medida que disminuye el intervalo de acoplamiento, incrementa la pendiente de la curva de restitución y el  $APD_{90}$  se acorta, siendo más evidente a partir de los 400 ms de intervalo de acoplamiento. Para un BCL de 1000 ms, el  $APD_{90}$  de mayor valor (283 ms) fue el registrado a un intervalo de acoplamiento de 1000 ms, y el de menor valor (182 ms) fue el registrado a un intervalo de acoplamiento de 246 ms, lo que indica una reducción del 36%. En intervalos de acoplamiento más cortos, por debajo de los 246 ms para un BCL de 1000 ms y por debajo de 260 ms para BCLs de 300 y 600 ms, la pendiente de la curva llega a ser negativa unos pocos milisegundos antes de que  $S_2$  falle para producir un estímulo que propague. Adicionalmente, al comparar las curvas, se observa una marcada sensibilidad a los cambios en el BCL, siendo PAs más cortos para BCLs cortos, o lo que es lo mismo, el APD disminuye a medida que la frecuencia de

estimulación incrementa, al igual que lo observado en la Figura 17.2 B. Para un mismo valor de intervalo de acoplamiento se alcanzaron diferencias de hasta 27 ms entre valores de  $APD_{90}$  a diferentes valores de BCL. Por ejemplo, para un intervalo de acoplamiento de 380 ms los valores de  $APD_{90}$  fueron de 262, 245 y 235 ms para BCLs de 1000, 600 y 300 ms respectivamente. Esto permite a las células auriculares adaptarse a los cambios del ritmo cardiaco.



**Figura 17.3** Curva de restitución del  $APD_{90}$  a diferentes BCLs (300, 600 y 1000 ms).

A un BCL de 1000 ms el  $APD_{90}$  más corto registrado fue de 182 ms, obtenido a un intervalo de acoplamiento de 246 ms. A un BCL de 600 ms el  $APD_{90}$  más corto fue de 172 ms, obtenido a un intervalo de acoplamiento de 260 ms. Y a un BCL de 300 ms, el  $APD_{90}$  más corto registrado fue de 165 ms, obtenido a un intervalo de acoplamiento de 260 ms. Estos resultados indican que el APD, en condiciones normales, es sensible a la frecuencia de estimulación y a la longitud del intervalo de acoplamiento. Siendo más corto a medida que la frecuencia de estimulación incrementa (disminuye el BCL) y a medida que el intervalo de acoplamiento disminuye.

## 18 Efecto del remodelado eléctrico en el potencial de acción y corrientes iónicas

Se ha demostrado que las taquicardias auriculares inducen alteraciones en las propiedades auriculares que ayudan a perpetuarlas. A los cambios en las propiedades eléctricas se les denomina “remodelado eléctrico auricular”, los



cuales causan una disminución del ERP, producido por un acortamiento significativo del APD.

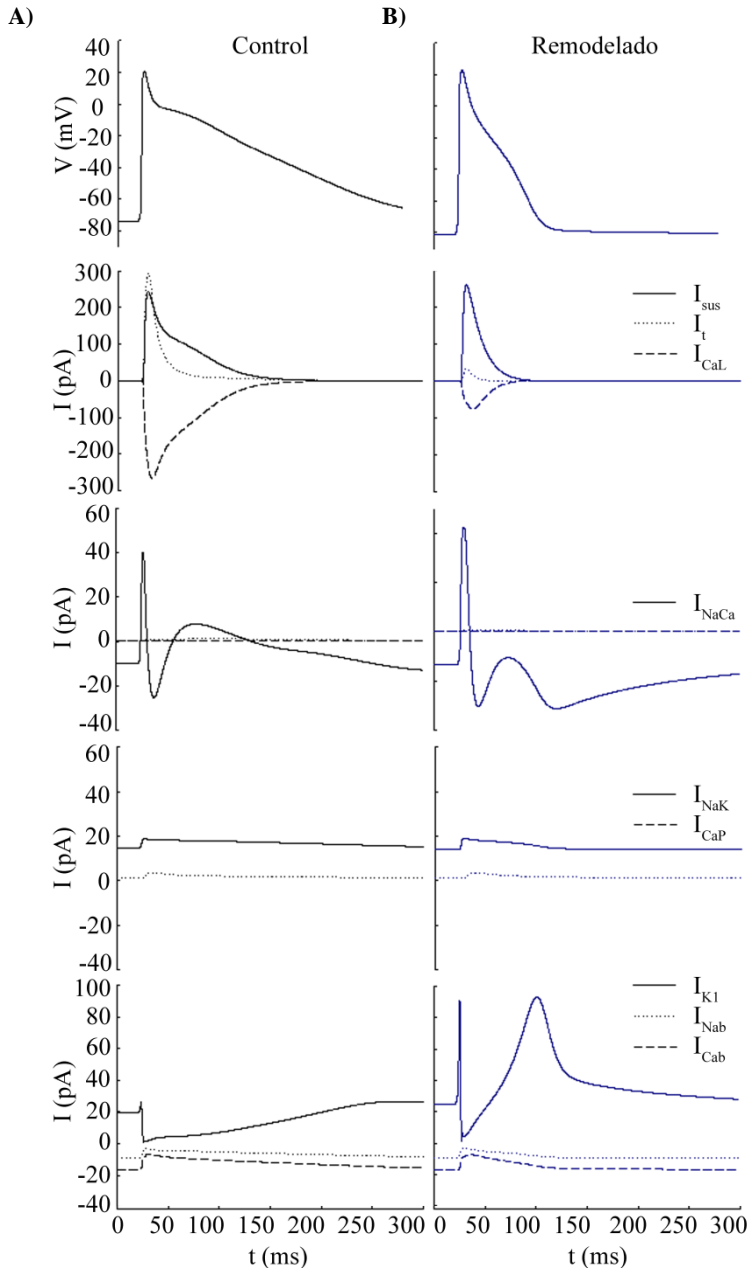


Figura 18.1 PAs y corrientes iónicas simuladas A) en condiciones de control y B) de remodelado eléctrico.

Como se explicó en métodos, los cambios en los canales iónicos reportados por Bosch, R.F. *et al.* [1999] durante episodios de FA permanente, se han incorporado en el modelo de PA. Estas modificaciones incluyen un incremento del 250% en la conductancia de la corriente de potasio independiente del tiempo  $I_{K1}$ , una disminución del 74% en la conductancia de los canales de calcio tipo L  $I_{CaL}$ , una disminución del 85% en la conductancia de las corrientes de potasio transitoria  $I_t$ , un incremento del 62% en la cinética de la rápida inactivación de  $I_{CaL}$ , la curva de activación de  $I_t$  fue desplazada +16 mV y la curva de inactivación de sodio  $I_{Na}$  fue desplazada +1.6 mV. Cambios hechos con el propósito de reproducir el remodelado eléctrico auricular.

Los PAs simulados en condiciones fisiológicas normales (control) y de remodelado eléctrico, y los cambios aplicados a las corrientes iónicas para llevar al modelo a esta condición de remodelado son mostrados en la Figura 18.1. Se pueden observar las reducciones hechas a las corrientes  $I_t$  e  $I_{CaL}$  y el incremento en la corriente  $I_{K1}$ ; Estos cambios han ocasionado a su vez alteraciones en la corriente de potasio sostenida ( $I_{sus}$ ) y en la bomba sodio-calcio ( $I_{NaCa}$ ), en las cuales se observa una reducción considerable a partir de la fase de meseta del PA, contribuyendo de igual forma a un acortamiento del APD.

A un BCL de 1000 ms, el  $APD_{90}$  fue acortado de 283 ms en estado fisiológico normal a 79 ms en condiciones de remodelado y el ERP fue acortado de 284 ms a 86 ms (Figura 18.2). El PA en condiciones de remodelado eléctrico tuvo un potencial de reposo de -81 mV, lo que indica que el remodelado indujo 7 mV de hiperpolarización en el potencial de reposo y una reducción de  $\approx 70\%$  en el  $APD_{90}$  y ERP.

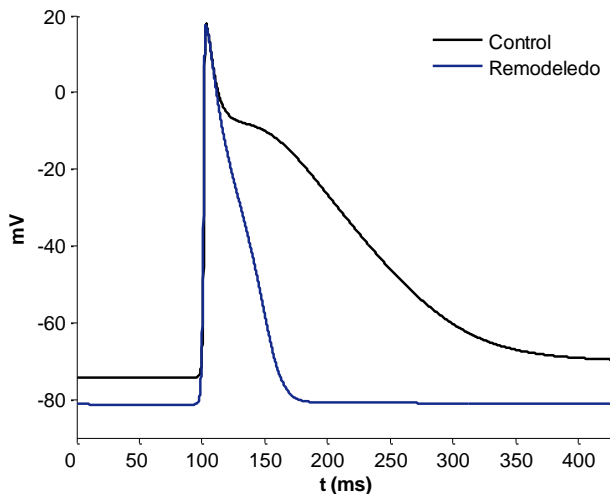
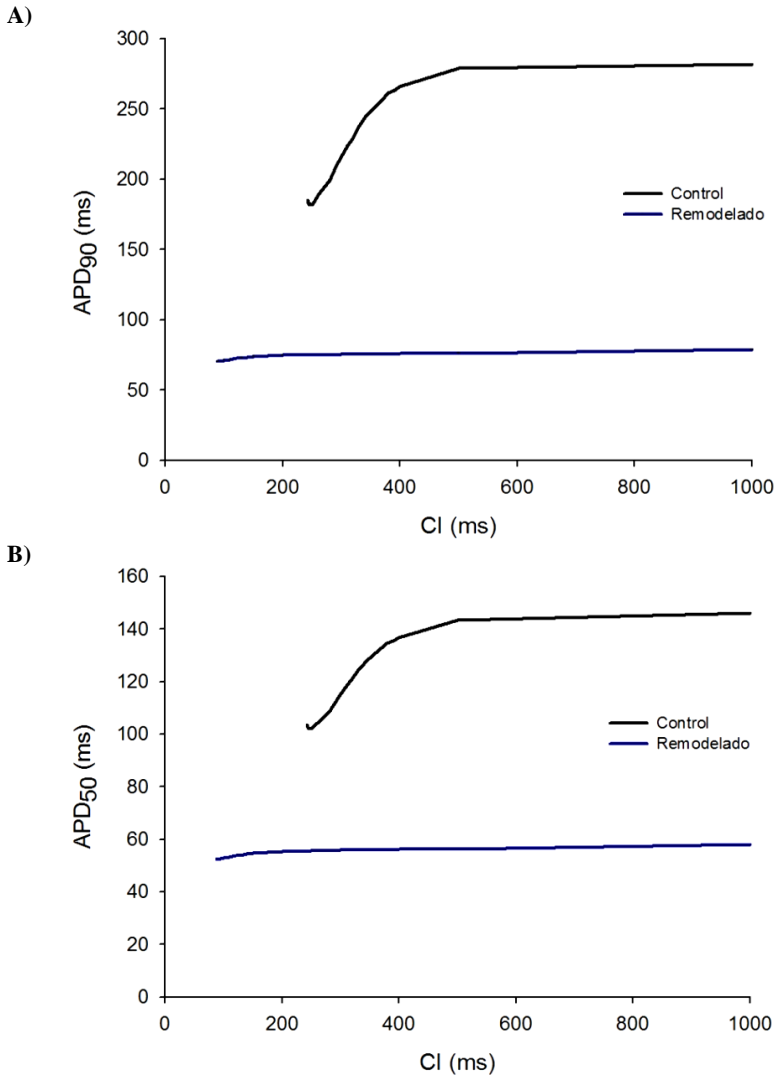


Figura 18.2 PAs simulados en condiciones de control y de remodelado.

**18.1 Efecto del remodelado eléctrico sobre la curva de restitución del APD y velocidad de conducción**

La Figura 18.3 muestra las curvas de restitución eléctrica del APD<sub>90</sub> a un BCL de 1000 ms, en condiciones de control y de remodelado eléctrico, donde el APD<sub>90</sub> y APD<sub>50</sub> son graficadas versus el intervalo de acoplamiento.



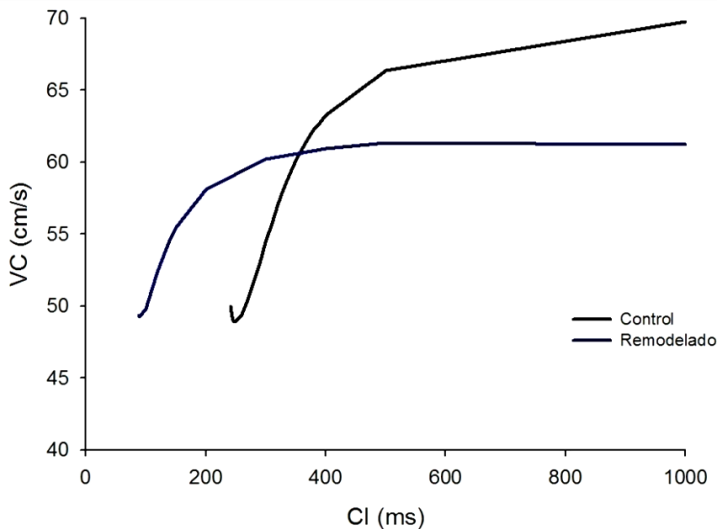
**Figura 18.3** Curvas de restitución del APD, graficadas como A) APD<sub>90</sub> versus intervalo de acoplamiento (CI) y B) APD<sub>50</sub> versus intervalo de acoplamiento (CI), en condiciones de control y de remodelado.

Las curvas de restitución del APD en condiciones de remodelado eléctrico son prácticamente planas comparadas con las curvas control, lo que indica que el APD no sufre cambios significativos al disminuir el intervalo de acoplamiento. Esto sugiere una pérdida de sensibilidad del APD a cambios en el intervalo de acoplamiento.

Las curvas de restitución del APD muestran PAs a más cortos intervalos de acoplamiento en condiciones de remodelado, lo que sugiere que el remodelado eléctrico facilita la estimulación por estímulos prematuros.

Datos experimentales han demostrado que el remodelado eléctrico reduce también la velocidad de conducción [Bosch,R.F. *et al.* 1999; Franz,M.R. *et al.* 1997]. Esta reducción es un mecanismo importante para facilitar la arritmogénesis.

A un BCL de 1000 ms, la velocidad de conducción medida entre la célula 50 y la célula 150, fue de 70 cm/s en condiciones normales. En condiciones de remodelado ésta disminuyó en un 13% (61 cm/s).



**Figura 18.4** Curvas de restitución de la velocidad de conducción, en condiciones de control y de remodelado.

En la Figura 18.4 se puede apreciar la curva de restitución de la velocidad de conducción para un BCL de 1000 ms.

A intervalos de acoplamiento superiores a 360 ms, se observa una marcada disminución de la velocidad de conducción ocasionada por el remodelado. A medida que disminuye el intervalo de acoplamiento de 1000 a 360 ms la velocidad de conducción en tejido normal disminuye, sin embargo, en tejido remodelado permanece casi constante. A un intervalo de acoplamiento de 360

ms las velocidades de conducción son prácticamente iguales en condiciones normales y de remodelado. A medida que se acorta el intervalo de acoplamiento las velocidades de conducción caen de forma significativa, más rápidamente en tejido normal que en remodelado, llegando a un valor mínimo de 49 cm/s. Este valor es registrado a un intervalo de acoplamiento de 248 ms en control y de 90 ms en remodelado. En tejido normal, la pendiente de la curva llega a ser negativa a valores cortos de intervalo de acoplamiento (248 - 242 ms).

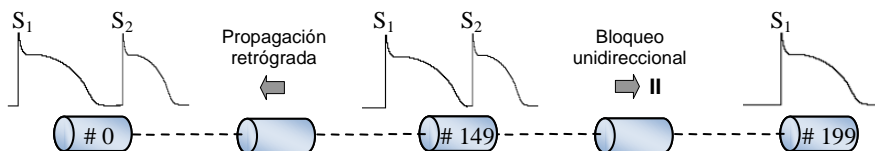
La siguiente tabla resume los principales efectos sobre el PA, ocasionados por el remodelado eléctrico (a un BCL de 1000 ms):

**Tabla 18.1** Valores de los principales parámetros del PA afectados por el remodelado eléctrico.

	Potencial en reposo (mV)	APD <sub>90</sub> (ms)	ERP (ms)	VC (cm/s)
<b>Control</b>	-74	283	284	70
<b>Remodelado</b>	-81	79	86	61
<b>% de reducción</b>	9.5 %	72.1 %	69.7 %	13 %

### 18.2 Efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad del tejido

La vulnerabilidad del tejido para poder generar un bloqueo unidireccional, se mide implementando el protocolo S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> estándar, donde S<sub>1</sub> es aplicado en el extremo de la fibra (célula #0), y el estímulo prematuro S<sub>2</sub> es aplicado en la célula 150 (célula #149), a diferentes intervalos de acoplamiento. La ventana vulnerable del tejido es el periodo de tiempo dentro del cual S<sub>2</sub> genera una propagación retrógrada unidireccional, como se esquematiza en la siguiente figura:



**Figura 18.5** Esquema del bloqueo unidireccional ocasionado al aplicar el estímulo S<sub>2</sub> en la fase de repolarización de S<sub>1</sub>. Las líneas dobles “=” indican bloqueo en la conducción.

En condiciones normales la ventana vulnerable del tejido fue de 12 ms, y en condiciones de remodelado fue de 17 ms, por lo que el remodelado incrementó la ventana vulnerable a bloqueo unidireccional un 29%.

Este resultado indica, que en condiciones de remodelado eléctrico el periodo de tiempo dentro del cual puede generarse bloqueo unidireccional es mayor que en condiciones normales, facilitando la arritmogénesis del tejido.

## 19 Caracterización del pseudo-electrograma

Ya que la evaluación clínica de la actividad eléctrica del corazón se basa principalmente en el análisis de las señales medidas en superficie, es necesario llevar a cabo una caracterización de los pseudo-electrogramas calculados mediante la aproximación matemática descrita en el capítulo de métodos, con el propósito de comprobar que los resultados sean coherentes a datos obtenidos experimentalmente.

Para caracterizar los pseudo-EGMs calculados, se implementó en primer lugar el modelo 1D de fibra auricular, en condiciones normales y de remodelado. Una vez aplicado el estímulo de acondicionamiento  $S_1$ , el pseudo-EGM fue calculado mediante un electrodo virtual localizado en la célula central de la fibra. Los pseudo-EGMs obtenidos se observan en la Figura 19.1.

Ambos pseudo-EGMs presentan una morfología casi idéntica, con parámetros de amplitud y asimetría similares, lo que sugiere que el remodelado no altera significativamente la forma del pseudo-EGM calculado en superficie.

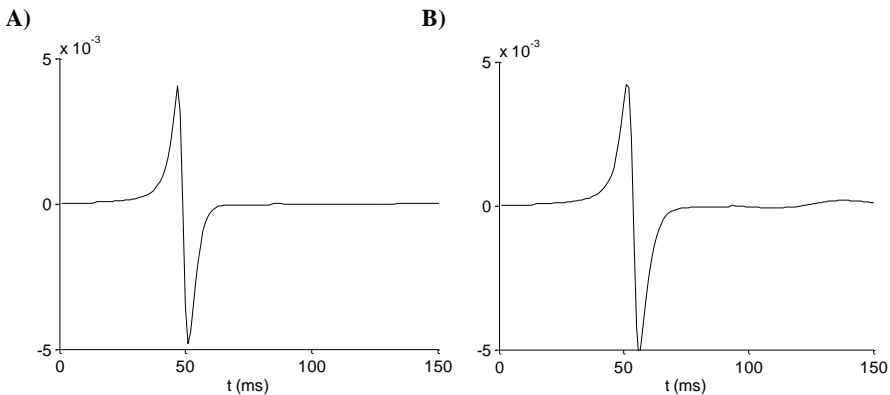


Figura 19.1 Pseudo-EGM calculado mediante un electrodo virtual localizado en el centro de la fibra 1D en condiciones de A) control y de B) remodelado.

Los parámetros de amplitud y asimetría de los pseudo-EGMs calculados en condiciones normales y de remodelado se muestra en la siguiente tabla:

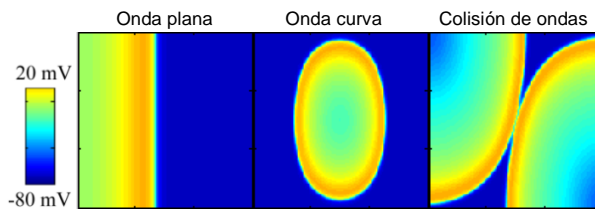
**Tabla 19.1** Parámetros de amplitud (A), asimetría ( $\alpha$ ) y relación R/S para los pseudo-EGMs calculados en una fibra 1D auricular, en condiciones de control y de remodelado.

	A	$\alpha$	R/S
<b>Control</b>	0.0089	-0.09	0.84
<b>Remodelado</b>	0.0094	-0.1	0.81

Diversos estudios han demostrado que la morfología del EGM está relacionada con la forma del frente de onda y en particular a su curvatura. Adicionalmente, se ha observado que factores como la lenta conducción, anisotropía, bloqueos de conducción, reentradas y colisiones de onda, son factores que afectan la morfología de los EGMs. Sin embargo, aún no está del todo claro en qué medida estos factores contribuyen a las variaciones temporales y espaciales en la morfología del EGM.

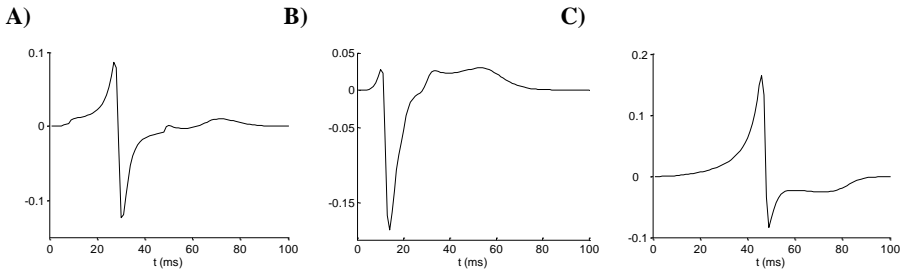
Por este motivo, mediante el análisis de la asimetría y la morfología del pseudo-EGM, se pretende caracterizar tres patrones de activación en tejido remodelado anisotrópico: ondas planas, ondas curvas y colisiones de ondas.

Para lo cual, implementando modelos 2D de tejido auricular con anisotropía 1:2 se generaron: frentes de onda planos mediante la aplicación de un estímulo en el límite izquierdo del tejido; frentes de onda curvos mediante la aplicación de un estímulo en el centro del tejido, y colisiones de onda, mediante la aplicación de dos estímulos, uno en la esquina superior izquierda y otro en la esquina inferior derecha, como se observa en la Figura 19.2.



**Figura 19.2** Fotogramas de los frentes de onda planos, curvos y colisiones de onda en el modelo 2D auricular, en tejido anisotrópico (1:2) y en condiciones de remodelado. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo.

A continuación se muestran los pseudo-EGMs calculados para cada una de las simulaciones anteriores, mediante un electrodo virtual localizado en medio del modelo 2D auricular:



**Figura 19.3** Pseudo-EGMs calculados para **A) un frente de onda plano, B) un frente de onda curvo y C) una colisión de ondas en tejido auricular anisotrópico, en condiciones de remodelado.**

La siguiente tabla muestra los parámetros de amplitud y asimetría medidos a cada uno de los complejos anteriores:

**Tabla 19.2** Parámetros de amplitud (A), asimetría ( $\alpha$ ) y relación R/S para los pseudo-EGMs calculados en una modelo 2D auricular, para un frente de onda plano, curvo y una colisión de ondas.

	A	$\alpha$	R/S
<b>Onda plana</b>	0.22	-0.09	0.83
<b>Onda curva</b>	0.21	-0.71	0.17
<b>Colisión de ondas</b>	0.25	0.33	1.98

Se observa claramente el efecto de la forma del frente de onda sobre la morfología de los EGMs. Para un frente de onda plano se observa un complejo simétrico, con deflexiones positiva y negativa de aproximadamente la misma amplitud, como lo indica el valor R/S de 0.83, cercano a la unidad. La asimetría levemente negativa de -0.09 y cercana a cero indica una alta simetría, con una deflexión negativa levemente superior, característico en tejidos anisotrópicos.

Para un frente curvo el complejo presenta una asimetría negativa de -0.71. El valor R/S de 0.17 indica que la amplitud de la deflexión negativa es aproximadamente cinco veces al de la curva R. Esta diferencia es la que genera una alta asimetría negativa.

Para una colisión de dos frentes de onda, el complejo presenta una asimetría positiva de 0.33. El valor R/S de 1.98 indica que la deflexión positiva es mayor a la negativa.

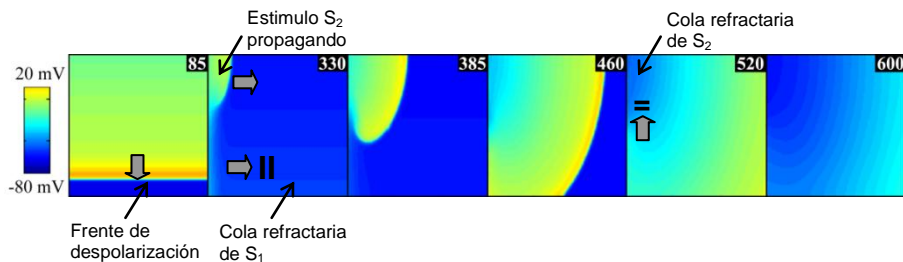


## 20 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante en un trozo limitado de tejido auricular

Se conoce que para que un ritmo reentrante se mantenga, es necesario que el tiempo que demore el impulso en recorrer el circuito sea mayor que el período refractario de las fibras que lo componen. De no ser así el impulso encontrará tejido refractario por delante y el ritmo recíproco se interrumpirá. Esto hace suponer, que el remodelado eléctrico facilita el mantenimiento de estos ritmos recíprocos o reentradas, ya que su principal efecto sobre en PA es la disminución del ERP en la células auriculares.

Implementando el modelo 2D de tejido auricular desarrollado, compuesto de 300 x 300 células y de anisotropía 1:2, se aplicó el protocolo de estimulación cruzada  $S_1$ - $S_2$ , descrito en métodos en condiciones de control y de remodelado eléctrico.

De las simulaciones se observó que en ambos casos, cerca de la cola refractaria del frente de onda generado por  $S_1$ , la onda de excitación iniciada por  $S_2$  propaga más lentamente, esto se debe a que el tejido en esta región aún no se ha recuperado completamente. Por el contrario, lejos de la cola refractaria, la onda de excitación propaga más rápidamente, ya que en esta región el tejido se ha recuperado casi completamente; por consiguiente, el frente de onda ( $S_2$ ) se curva (milisegundos 330 en la Figura 20.1 y 170 en la Figura 20.2 A).

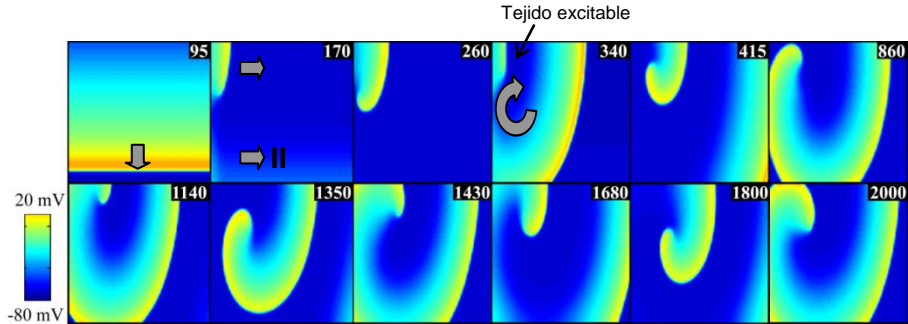


**Figura 20.1** Fotogramas de la propagación del PA tras el protocolo de estimulación cruzada  $S_1$ - $S_2$  y en condiciones de control. Las líneas dobles “=” indican bloqueo en la conducción. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms.

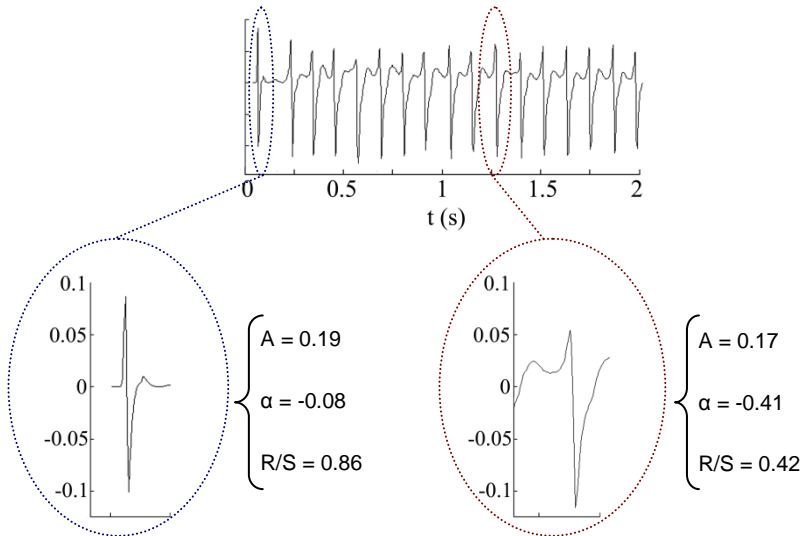
En control el frente de onda gira sobre sí mismo, sin embargo, antes de completar el primer giro, choca con su propia cola refractaria (tejido inexcitable) y se extingue (milisegundo 600 en la Figura 20.1). Esto se debe a que el periodo refractario es mayor que la trayectoria de giro, por lo tanto el frente de onda

llega a una zona donde el tejido no ha recuperado su excitabilidad y no puede continuar propagando.

A)



B)



**Figura 20.2** Fotogramas de la propagación del PA tras el protocolo de estimulación cruzada S1-S2 y en condiciones de remodelado. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms. B) Pseudo-EGM calculado, en donde se muestran dos tipos de ondas: onda plana (delimitada por la línea azul) y onda espiral (delimitada por la línea roja). Los valores de amplitud (A), asimetría ( $\alpha$ ) y relación R/S son mostrados a derecha de cada curva.

Sin embargo, en condiciones de remodelado eléctrico, el frente de onda continúa girando sobre sí mismo, formando una onda espiral reentrante. Esto se debe en parte a la disminución de la velocidad de conducción y principalmente al acortamiento del ERP. Al ser mas corto el ERP que la trayectoria de giro y

más lenta la conducción, el frente de onda no se encuentra con su propia cola refractaria, sino con tejido que ha recuperado nuevamente su excitabilidad y por lo tanto, continúa reentrando constantemente (Figura 20.2 A) generando una onda espiral reentrante pivotada por un punto singular que se desplaza por el tejido a lo largo del tiempo, también llamado rotor de trayectoria irregular.

La Figura 20.2 B muestra el pseudo-EGM calculado, con su correspondiente análisis espectral. El pseudo-EGM muestra una activación auricular estable y regular a alta frecuencia.

El pseudo-EGM calculado presenta dos tipos de curvas, la primera, delimitada por el círculo de color azul en la Figura 20.2 B, corresponde al pseudo-EGM que genera el estímulo  $S_1$ , su morfología es característica de un frente de onda plano. El valor de asimetría de  $-0.08$ , cercano a cero, y el valor de la relación R/S de  $0.86$  cercano a 1, indican una asimetría levemente negativa, característica de frentes de onda planos actuando en tejido anisotrópico.

La segunda curva, delimitada por el círculo de color rojo en la Figura 20.2 B, corresponde al pseudo-EGM que genera el rotor en cada rotación, su morfología es característica de un frente en espiral o curvo, este tipo de ondas presentan una deflexión positiva menor a la deflexión negativa ( $R < S$ ), esto se puede observar en el valor R/S de  $0.42$ . Este valor indica que la amplitud de la curva S es casi el doble que el de la curva R. Esta diferencia es la que genera una asimetría negativa de  $-0.41$ , característica de este tipo de ondas.

En 2 segundos de simulación, contados a partir del último estímulo  $S_1$ , se observaron 15 reentradas completas.

## 21 Mecanismos reentrantes desencadenados por actividad ectópica en VPs

De los resultados anteriores se vio como el remodelado influye en la generación de una onda espiral reentrante en un trozo limitado de tejido auricular, cuya actividad mantuvo el tejido en un patrón de activación característico de taquicardia. Estudios experimentales [Haissaguerre, M. *et al.* 1998; Veenhuizen, G.D. *et al.* 2004] sugieren además, que una actividad ectópica, originada principalmente en o alrededor de las VPs, actuando en tejido con alteraciones electrofisiológicas o estructurales (remodelado) puede desencadenar mecanismos reentrantes.

En este apartado, se pretende estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante desencadenada por un estímulo ectópico en

VPs. Posteriormente, se simula la interacción entre dos diferentes focos ectópicos, para estudiar el efecto de diferentes factores electrofisiológicos sobre los patrones reentrantes. Para lo cual, se implementa el modelo 2D de tejido auricular con orificios para las VPs desarrollado y descrito en métodos. Donde el estímulo  $S_1$  es aplicado en zonas correspondientes a la desembocadura del haz de Bachmann y del anillo fibroso de la fosa oval, y el estímulo  $S_2$  es aplicado entre las VPs derechas, como se indica a continuación:

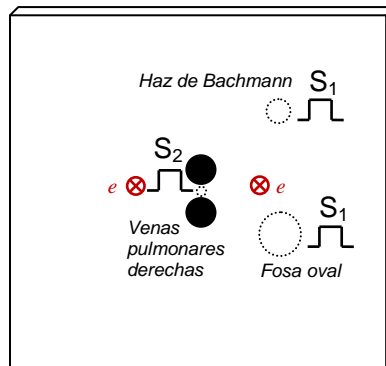


Figura 21.1 Modelo 2D de tejido auricular con orificios para las VPs. Se muestran los estímulos del protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar y los electrodos virtuales ( $e$ ).

Este modelo será implementado en los apartados del 21.1 al 21.2.5.

### 21.1 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de reentradas desencadenadas por un estímulo ectópico en VPs

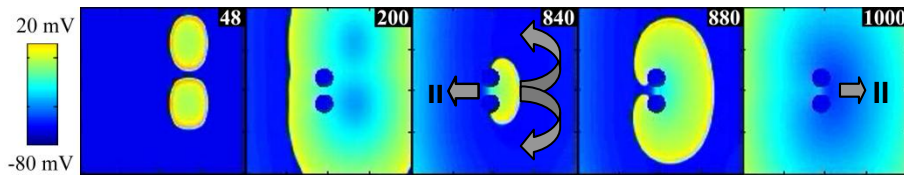
Para estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante desencadenada por un estímulo ectópico en VPs, se aplicó el protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar en el modelo 2D antes mencionado (con anisotropía 1:2 y velocidad longitudinal de 40 cm/s), tanto en condiciones de control como de remodelado eléctrico.  $S_1$  corresponde a un tren de 10 impulsos sinusales de acondicionamiento con un BCL de 1000 ms.  $S_2$  es simulado como un único estímulo ectópico, aplicado en la fase de repolarización del último  $S_1$ . Una vez aplicado  $S_2$ ,  $S_1$  es interrumpido.

Al aplicar el estímulo ectópico, se generó un bloqueo unidireccional, tanto en control como en remodelado. El frente de onda iniciado fue bloqueado en dirección de la pared posterior, propagando sólo hacia la pared lateral. Este frente rodeó las VPs, en dirección de las manecillas de reloj alrededor de la VP

inferior y en dirección contraria a las manecillas del reloj alrededor de la VP superior, como se muestra en la Figura 21.2 (a los 840 ms después de aplicado  $S_2$ ), para luego dirigirse hacia la pared posterior.

La ventana vulnerable dentro de la cual el bloqueo unidireccional ocurre, fue de 3 ms.

En condiciones de control no fue posible inducir una reentrada, ya que el ERP es lo suficientemente largo como para que la longitud de onda de excitación ( $\lambda \approx 8.6$  cm) sea mayor a la longitud de la trayectoria (3.5 cm) para cada una de las VPs. Así, el frente de onda colisiona con su propia cola refractaria y se extingue en la primera rotación (Figura 21.2, a los 1000 ms de aplicado  $S_2$ ).



**Figura 21.2** Fotogramas de la propagación del PA tras el protocolo de estimulación estándar  $S_1$ - $S_2$  y en condiciones de control. Las líneas dobles “=” indican bloqueo en la conducción. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ .

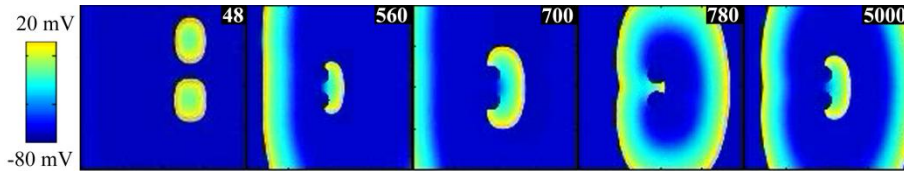
En condiciones de remodelado eléctrico, el frente de onda completó el circuito reentrante y continuó propagando de forma constante alrededor de las VPs. Esto ocurre porque al disminuir el ERP, la longitud de onda de excitación ( $\lambda \approx 2.5$  cm) es menor a la longitud de la trayectoria (3.5 cm) para cada una de las VPs, por lo que el frente de onda encuentra tejido excitable para continuar con su propagación, produciéndose así, una reentrada anatómica alrededor de ambas VPs, la cual se mantuvo durante el tiempo de simulación restante (Figura 21.3 A).

En condiciones de remodelado, la ventana vulnerable dentro de la cual el bloqueo unidireccional ocurre fue triplicada (9 ms).

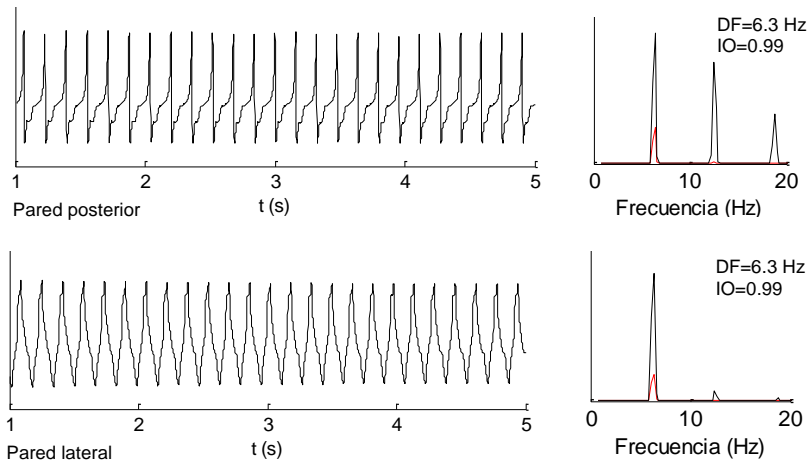
La Figura 21.3 B muestra los pseudo-EGMs calculados en la pared posterior y lateral, con su correspondiente análisis espectral. Ellos fueron calculados durante los últimos 4 segundos de simulación, como se explicó en el capítulo de métodos, dejando así un periodo de transición de un segundo para que el efecto de la actividad ectópica transitoria se estabilice y ésta no influya en los cálculos del pseudo-EGM. Los pseudo-EGMs mostraron una activación auricular estable y regular en ambos sitios de registro. En ningún momento se observó actividad reentrante compleja. Tanto en la pared posterior, como en la pared lateral, se obtuvo un pico de DF de 6.3 Hz, lo cual corresponde a un patrón de activación

1:1 con una longitud del ciclo media de 159 ms. El IO calculado en la pared posterior y lateral fue de 0.99, sugiriendo una actividad regular y periódica en ambas zonas.

A)



B)



**Figura 21.3** Fotogramas de la propagación del PA tras el protocolo de estimulación estándar  $S_1$ - $S_2$  y en condiciones de remodelado eléctrico. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . B) Pseudo-EGMs calculados en la pared posterior y lateral, con su correspondiente análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

La diferencia en la presencia de armónicos que se observa entre los análisis espectrales de ambas señales se relaciona con la morfología de los complejos del pseudo-EGM.

De los resultados obtenidos se concluye que fue posible desencadenar un mecanismo reentrante mediante la aplicación de un estímulo ectópico entre las VPs, sólo en tejido remodelado. Adicionalmente, una vez generada la reentrada en tejido remodelado, no se observó actividad reentrante compleja, por lo que es probable que otros factores sean necesarios para su iniciación y mantenimiento.

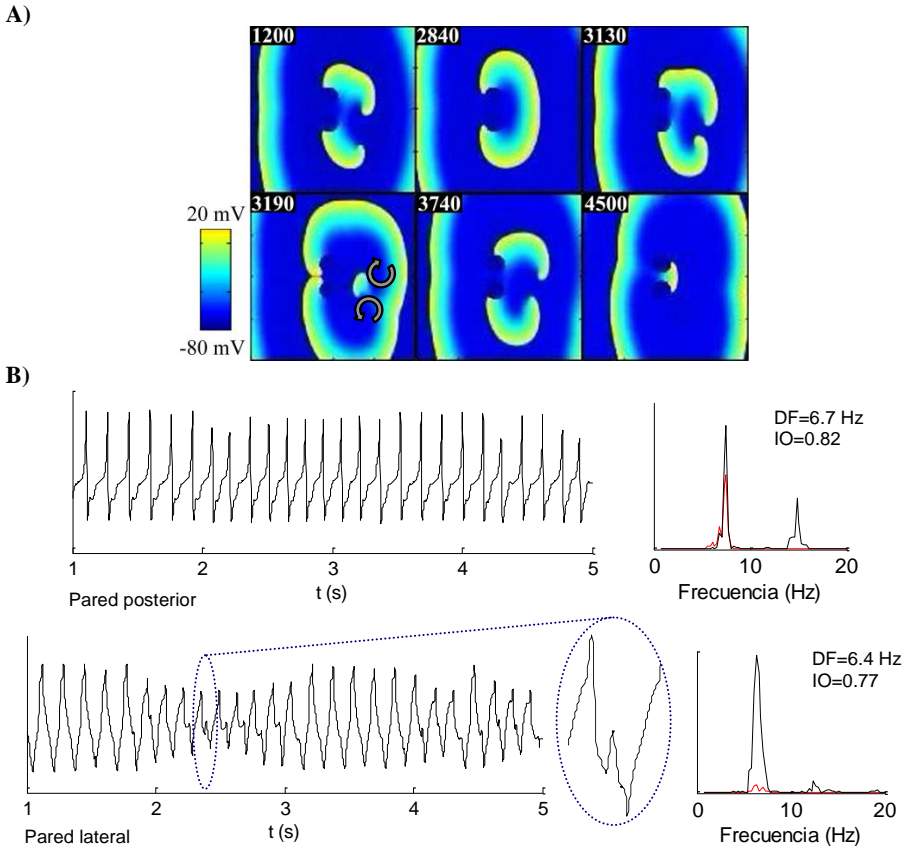
## ***21.2 Efecto de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos en los patrones de activación***

Como se mencionó en la introducción, es posible que múltiples focos ectópicos coexistan y sus interacciones podrían generar patrones complejos de conducción, facilitando el inicio y mantenimiento de actividad reentrante compleja. Existen además diversos factores como la frecuencia de estimulación y características propias del tejido, que afectan los patrones reentrantes. A continuación se estudia el efecto de la interacción de dos diferentes focos ectópicos y de diversos factores en la generación de actividad reentrante compleja, como son, cantidad de estímulos ectópicos transitorios, la frecuencia de estimulación ectópica, velocidad de conducción y anisotropía.

Para llevar a cabo el estudio, se aplicó el protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar en condiciones de remodelado eléctrico. En este caso,  $S_1$  simula un foco ectópico de actividad continua en la aurícula derecha, que estimula a la aurícula izquierda a través de los haces interauriculares a un CL de 300 ms.  $S_2$  simula un único estímulo ectópico prematuro (foco ectópico transitorio) en la base de las VPs aplicado en la fase de repolarización del décimo  $S_1$ .

Al igual que en el estudio realizado anteriormente, el estímulo ectópico desencadenó actividad reentrante alrededor de las VPs. Sin embargo, en este caso y como resultado de la interacción entre la actividad reentrante y la actividad ectópica continua, se observó actividad reentrante compleja desencadenada por episodios de reentradas en figura de ocho en la pared lateral.

Al primer segundo y a los 3 segundos aproximadamente después de la aplicación de  $S_2$ , la actividad ectópica proveniente de la aurícula derecha se comportó como un obstáculo funcional para el circuito reentrante, provocando una fragmentación en el frente de onda. Este frente de onda es fragmentado en dos ondas hijas, ya que los extremos rotos no convergen, sino que se separan del obstáculo, moviéndose en direcciones opuestas. Cada nuevo frente de onda está pivotado en un punto singular o singularidad de fase y se curva sobre éste, iniciando un movimiento de reentrada funcional en “figura de ocho”, o también llamado pareja de vórtices contrarrotatorios, localizada en la pared lateral (Figura 21.4 A). Se observa además como en cada rotación las colas de ambos vórtices se anclan en las VPs superior e inferior hasta colisionar. Estos episodios de reentradas en figura de ocho acaban cuando uno de los estímulos del foco continuo bloquea la zona de confluencia de los frentes de ambas ondas espirales, volviendo nuevamente a ser la reentrada anatómica alrededor de las VPs la que gobierna la actividad auricular.



**Figura 21.4** Fotogramas de los patrones de activación durante la interacción una actividad ectópica continua  $S_1$  con un estímulo transitorio  $S_2$ . Las flechas indican la dirección de rotación de cada onda espiral. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . B) Pseudo-EGMs calculados en la pared posterior y lateral, con su correspondiente análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada. El círculo azul punteado encierra un potencial doble.

La Figura 21.4 B, muestra los pseudo-EGMs calculados y su análisis espectral, en la pared lateral y pared posterior de la aurícula izquierda. Comparando los pseudo-EGMs, el polimorfismo de las señales, es decir, la variabilidad en tamaño y forma, fue mayor en la pared lateral, mostrando complejos de menor amplitud con potenciales simples, en su gran mayoría, y dobles, principalmente durante la actividad de la reentrada en figura de ocho. En la pared posterior sólo se observan potenciales simples.

Una de las ondas generada por el pseudo-EGM de la pared lateral, durante un episodio de reentrada en figura de ocho se muestra ampliada en la Figura



21.4 B. Esta curva, presenta dos deflexiones negativas consecutivas, por lo que se caracterizó como un potencial doble.

El análisis espectral de ambos pseudo-EGMs, indica que la DF y el IO son menores en la pared lateral, en donde se generan los episodios de reentradas en figura de ocho. El pico de DF en la pared posterior es de 6.7 Hz y en la pared lateral es de 6.4 Hz, lo que indica variaciones en la longitud del ciclo (CL promedio de 149 ms y 156 ms, respectivamente), generándose así un pequeño gradiente de DF de 0.3 Hz. El IO en la pared posterior fue de 0.82 y en la pared lateral fue de 0.77, lo cual indica mayor variabilidad de frecuencia en la pared lateral, como consecuencia de una actividad eléctrica más irregular en esta zona.

A continuación se estudia el efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en los mecanismos reentrantes.

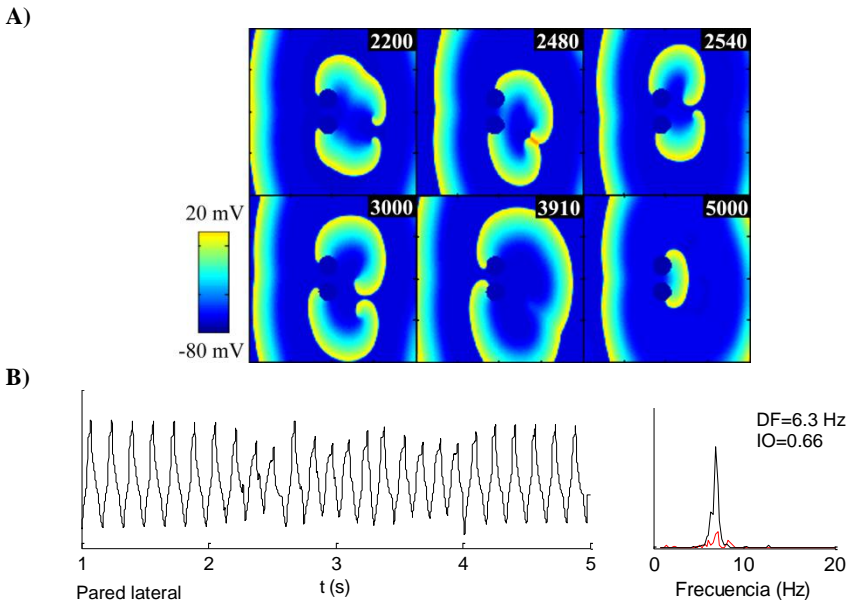
### **21.2.1 Efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en los mecanismos reentrantes**

A pesar de que ha sido demostrada ampliamente la existencia de actividad ectópica tanto intermitente como continua, aún no se tiene claro si esto afecta de alguna forma los patrones de activación y si la cantidad de estímulos emitidos durante la actividad ectópica transitoria influye en los mecanismos reentrantes. Para llevar a cabo el estudio, el número de estímulos emitidos desde el foco ectópico de actividad transitoria en VPs, se incrementó a 3 y posteriormente a 6, aplicados a un CL de 130 ms.  $S_1$  se mantuvo a un CL de 300 ms.

Al incrementar a 3 el número de estímulos focales y una vez aplicado el protocolo de estimulación estándar  $S_1$ - $S_2$ , se observó un patrón de activación similar al que se obtuvo al aplicar un solo estímulo.

Una vez generada la reentrada alrededor de las VPs, se observó la generación de un mecanismo de reentrada en figura de ocho en la pared lateral (Figura 21.5 A), como consecuencia de la interacción con la actividad ectópica continua. En este caso se presentó un solo episodio de este tipo de reentrada pero de mayor duración ( $\approx 3$  segundos).

La Figura 21.5 B, muestra el pseudo-EGM calculado en la pared lateral, de igual forma, se observó polimorfismo en la señal. El análisis espectral indica que la DF y el IO son menores en la pared lateral. El pico de DF en la pared posterior es de 6.8 Hz (no mostrado) y en la pared lateral es de 6.3 Hz, lo que indica variaciones en la longitud del ciclo (CL promedio de 147 ms y 159 ms, respectivamente), generándose así un pequeño gradiente de DF de 0.5 Hz. El IO fue de 0.74 en la pared posterior (no mostrado) y de 0.66 en la pared lateral, lo cual indica mayor variabilidad de frecuencia en esta zona, como consecuencia de una actividad eléctrica más irregular.

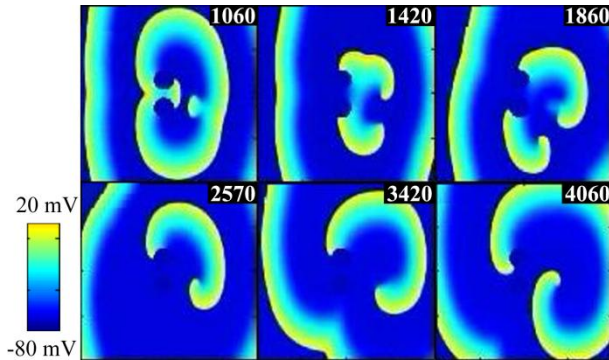


**Figura 21.5** A) Fotografías de los patrones de activación durante la interacción una actividad ectópica continua  $S_1$  con un tren de 3 estímulo transitorios  $S_2$ . La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . B) Pseudo-EGM calculado en la pared lateral, con su correspondiente análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

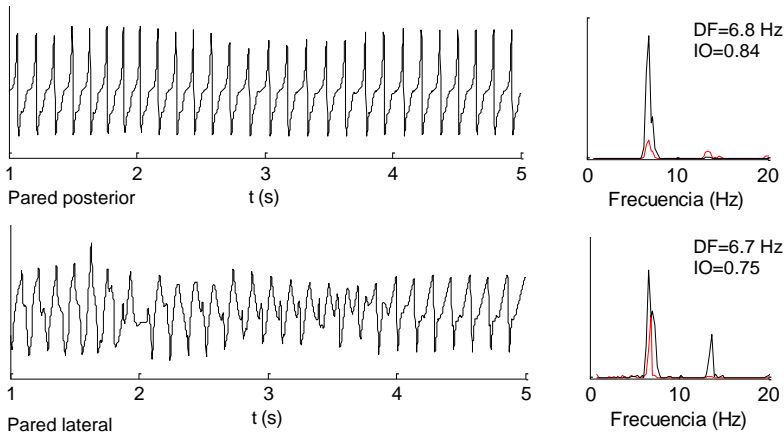
Al incrementar el número de estímulos focales a 6, se observó de igual forma la reentrada alrededor de las VPs y posteriormente un mecanismo de reentrada en figura de ocho en la pared lateral. Sin embargo en este caso, el episodio de reentrada en figura de ocho no culminó, por el contrario, aproximadamente un segundo después de haberse generado, uno de sus vórtices se estabilizó, quedando una única onda espiral reentrante o rotor girando en la pared lateral en sentido de las manecillas del reloj y siguiendo una trayectoria irregular (Figura 21.6 A, de los 1.8 a 5 segundos) durante todo el tiempo restante de simulación ( $\approx 3.2$  segundos). Se observa además como en cada rotación del rotor su cola se ancla en la VPs superior hasta colisionar con parte de la espiral.

Los pseudo-EGMs calculados en la pared posterior y lateral se muestran en la Figura 21.6 B, el polimorfismo fue mayor en la pared lateral, mostrando complejos de menor amplitud con potenciales simples y dobles, se observó además un potencial fragmentado al cambiar el patrón reentrante de reentrada en figura de ocho a rotor. Sin embargo, durante el último segundo de simulación se observaron potenciales simples y regulares. En la pared posterior se observan potenciales simples y de mayor amplitud durante toda la simulación.

A)



B)

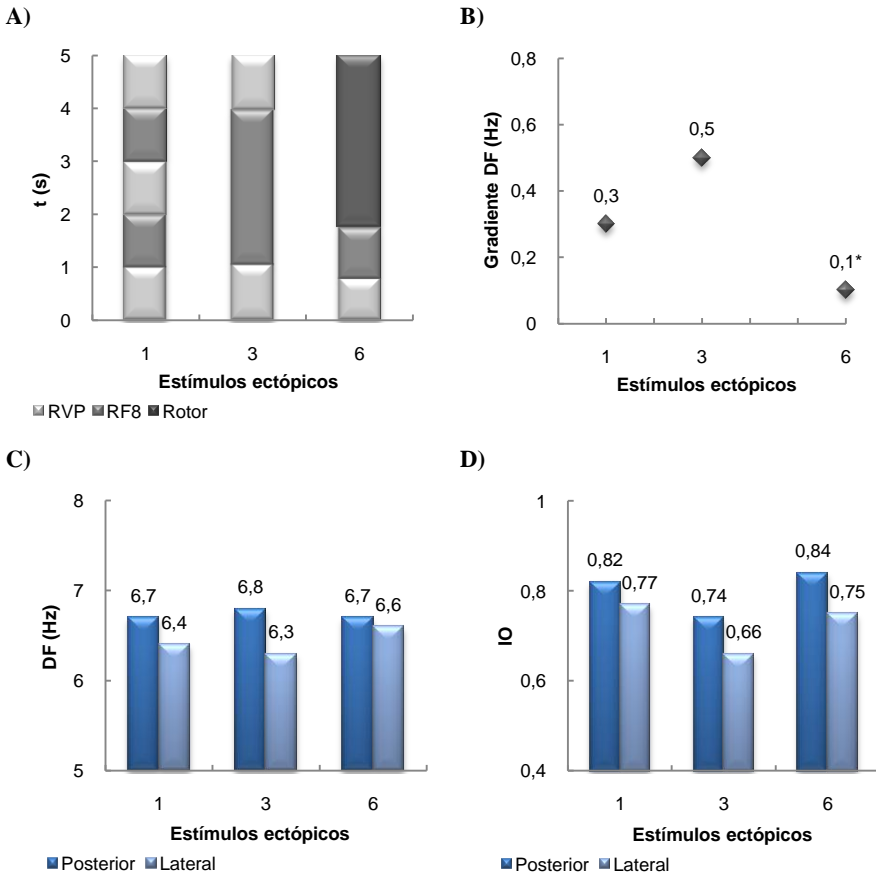


**Figura 21.6** Fotogramas de los patrones de activación durante la interacción una actividad ectópica continua  $S_1$  con un tren de 6 estímulo transitorios  $S_2$ . La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . B) Pseudo-EGM calculado en la pared lateral, con su correspondiente análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

El análisis espectral muestra un valor similar de DF en la pared posterior y lateral, de 6.7 Hz y 6.6 Hz, respectivamente, CL promedio de 149 ms y 152 ms, respectivamente. El valor del gradiente de DF de 0.1 Hz es inferior a la resolución espectral. El IO fue algo menor en la pared lateral (0.75) que en la pared posterior (0.84), lo cual indica algo más de variabilidad de la frecuencia en esta zona, debido muy posiblemente al cambio de patrones reentrantes y a la irregularidad en la trayectoria del rotor.

Una síntesis de los resultados puede verse en la Figura 21.7. La Figura 21.7A muestra el tiempo de simulación, computado una vez aplicado  $S_2$ , en el cual se

generan reentradas alrededor de las VPs, reentradas en figura de ocho y rotores. Vemos como al incrementar a 3 el número de estímulos focales las reentradas en figura de ocho permanecen por más tiempo, y al incrementar a 6 estímulos se ve como el episodio de reentrada en figura de ocho se convierte en un rotor que se mantiene durante el resto de la simulación.



**Figura 21.7 Resultados obtenidos al aplicar 1, 3 y 6 estímulos focales, donde se muestra:** A) el tiempo de simulación después de aplicado  $S_2$ , en el cual son observadas reentradas alrededor de la VPs (RVP, en color gris claro), reentradas en figura de ocho (RF8, en color gris) o rotores (en color gris oscuro); B) el gradiente de DF; C y D) los valores de DF y del IO, en la pared posterior (color azul oscuro) y lateral (color azul claro). “\*” valor inferior a la resolución espectral.

En la Figura 21.7 B vemos como para los casos donde predominan las reentradas en figura de ocho existe un pequeño gradiente de DF entre la pared posterior y lateral, haciéndose mayor al incrementar a 3 el número de estímulos ectópicos. Este gradiente puede observarse también en la Figura 21.7 C, en la que se grafican las DFs de la pared posterior y lateral, donde el valor de DF es

menor en la pared lateral para los dos primeros casos. Para el caso del rotor, el valor del gradiente de DF de 0.1 Hz es inferior a la resolución espectral.

Los valores del IO mostrados en la Figura 21.7 D indican una menor organización de la actividad auricular en la pared lateral en los tres casos, debido a la variabilidad de frecuencias que aportan los diversos patrones reentrantes. Se observan IOs menores al incrementar a 3 el número de estímulos ectópicos.

Bajo las condiciones del presente estudio, los resultados obtenidos indican que el número de estímulos ectópicos emitidos por un foco ectópico de actividad transitoria, influye sobre los patrones reentrantes desencadenados durante la interacción entre dos diferentes focos ectópicos.

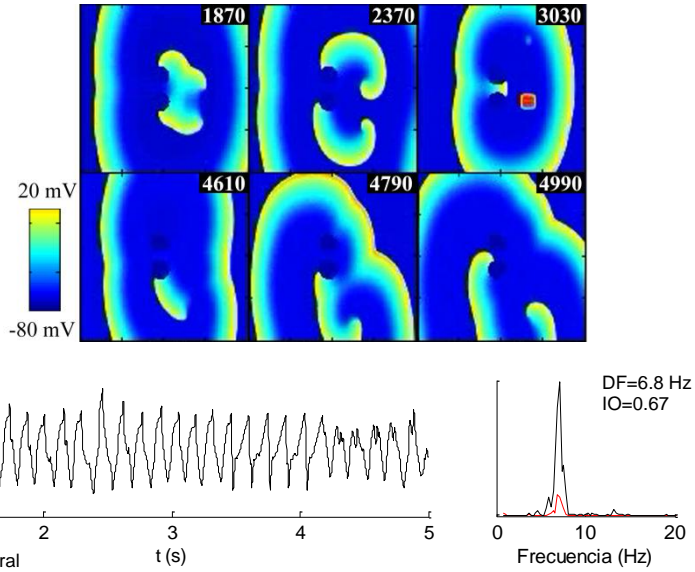
### **21.2.2 Efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio en los mecanismos reentrantes**

Diversos estudios, han registrado actividad ectópica transitoria para diferentes frecuencias. Haissaguerre, M. *et al.* [1998] en estudios a pacientes con FA, registró trenes de estímulos focales, lo cuales generaron episodios de FA, a longitudes de ciclo cuyo rango se encontró entre 110 y 270 ms. Adicionalmente, se ha visto que cuanto más rápida es la fuente reentrante o focal mayor es el grado de conducción fibrilatoria generada [Mandapati, R. *et al.* 2000]. Para estudiar el efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio sobre la generación de actividad reentrante compleja, se disminuyó la frecuencia a la cual se aplica el tren de 6 estímulos focales, para lo cual se duplicó su CL a 260 ms y se triplicó a 390 ms. La actividad ectópica continua  $S_1$  se mantuvo a un CL de 300 ms.

Al aplicar los 6 estímulos a 260 ms de CL, se observó de igual forma que implementando una CL focal de 130 ms, la reentrada estable alrededor de las VPs y posteriormente actividad reentrante compleja, causada por reentradas en figura de ocho, donde uno de los vórtices se estabilizó convirtiéndose en un rotor propagando en sentido contrario de las manecillas del reloj y siguiendo una trayectoria irregular en la pared lateral (Figura 21.8 A). Sin embargo, en este caso la actividad tanto de la reentrada en figura de ocho, como la del rotor fueron generadas más tarde en comparación con lo observado al implementar una CL de 130 ms.

En la Figura 21.8 A se muestra el pseudo-EGM calculado en la pared lateral. De igual forma que implementando una CL de 130 ms, se observó polimorfismo en la señal, mostrando complejos de menor amplitud con potenciales simples y dobles. En la pared posterior sólo se observan potenciales simples y de mayor amplitud (no mostrado).

A)



B)

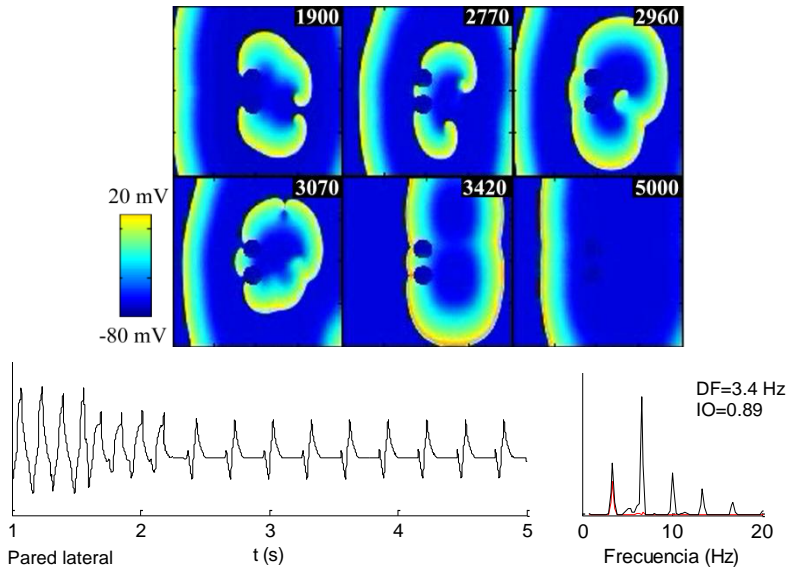


Figura 21.8 Fotogramas de los patrones de activación para CLs del foco ectópico transitorio  $S_2$  de A) 260 ms y B) 390 ms. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . En la parte inferior de cada figura se muestran los pseudo-EGMs calculados en la pared lateral, con su correspondiente análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

El análisis espectral indica que la DF y el IO son menores en la pared lateral. El pico de DF en la pared posterior es de 6.9 Hz (no mostrado) y en la pared lateral es de 6.5 Hz, lo que indica variaciones en la longitud del ciclo (CL promedio de 145 ms y 154 ms, respectivamente), generándose así un gradiente de 0.4 Hz. El IO en la pared posterior fue más alto, con un valor de 0.76 (no mostrado). En la pared lateral el IO fue de 0.67, lo cual indica una mayor variabilidad de frecuencia en esta zona.

Por otra parte, al aplicar el tren de 6 estímulos focales a un CL de 390 ms, se observó de igual forma la reentrada alrededor de las VPs y posteriormente la reentrada en figura de ocho en la pared lateral, sin embargo, su actividad duró pocas décimas de segundo ( $< 1$  segundo), en ningún momento se observaron rotores. Por el contrario, a los 2.2 segundos de simulación, la actividad reentrante acabó por completo, terminando así la actividad reentrante y quedando como única actividad en el tejido la del foco ectópico continuo proveniente de la aurícula derecha. Esto se ve reflejado tanto en los mapas de potenciales como en los pseudo-EGMs calculados en la pared posterior (no mostrado) y lateral (Figura 21.8 B). En el pseudo-EGM calculado en la pared lateral (Figura 21.8 B) se observan a partir del segundo 2.2, potenciales simples y periódicos separados por una línea base, lo cual se corresponde con la activación regular y de más baja frecuencia proveniente de la actividad ectópica continua. Tanto en la pared posterior, como en la pared lateral, se obtuvo un pico de DF de 3.4 Hz, con una longitud del ciclo media de 294 ms, por lo que no se generó un gradiente de DF. El pico más alto en el espectro de frecuencias fue de 6.8 Hz, el cual se corresponde con el armónico de la DF.

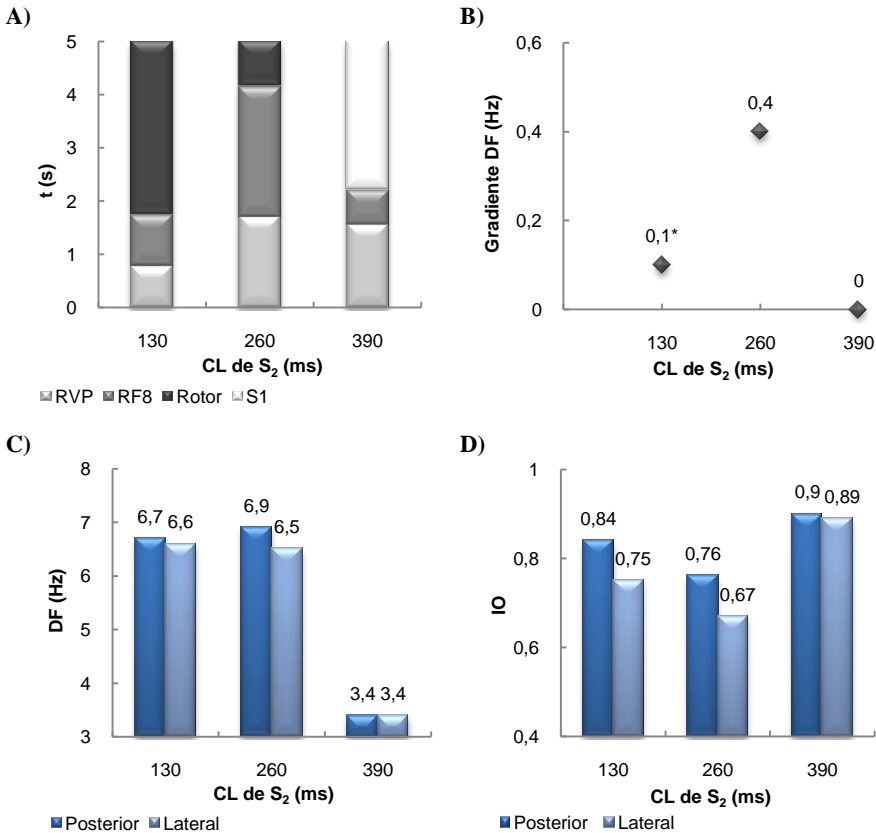
Los valores del IO calculados en la pared posterior y lateral son altos y prácticamente iguales, de 0.89 y 0.9 respectivamente. Esto se debe a que la frecuencia de la actividad ectópica continua predominó durante casi 3 segundos dentro de la ventana de 4 segundos implementada para realizar el análisis espectral.

La Figura 21.9 muestra la síntesis de los resultados. La Figura 21.9 A muestra el tiempo de simulación en el cual se generan reentradas alrededor de las VPs, reentradas en figura de ocho, rotores o en el cual se mantiene la actividad ectópica continua.

En la Figura 21.9 B se observa como aparece un pequeño gradiente de DF al incrementar la CL del foco transitorio a 260 ms, coincidiendo con una mayor duración de la reentrada en figura de ocho. Para una CL de 390 ms, donde predomina la actividad del foco ectópico continuo, no se observa gradiente de DF entre la pared posterior y lateral. Esto se ve reflejado también en la Figura 21.9 C, en la que se grafican las DFs de la pared posterior y lateral.

Los valores del IO mostrados en la Figura 21.9 D indican una menor organización de la actividad auricular en la pared lateral para CLs de 130 ms y

260 ms, ocasionado por la variabilidad de frecuencias que aportan los patrones reentrantes en esa zona. Observándose un descenso en los valores del IO al incrementar la CL a 260 ms. A una CL de 390 ms, los IOs son altos y prácticamente iguales en ambas zonas.



**Figura 21.9** Resultados obtenidos para CLs del foco transitorio de 130, 260 y 390 ms, donde se muestra: A) el tiempo de simulación después de aplicado  $S_2$ , en el cual son observadas reentradas alrededor de la VPs (RVP, en color gris claro), reentradas en figura de ocho (RF8, en color gris) o rotores (en color gris oscuro); B) el gradiente de DF; C y D) los valores de DF y del IO, en la pared posterior (color azul oscuro) y lateral (color azul claro). “\*” valor inferior a la resolución espectral.

Para concluir, bajo las condiciones del presente estudio y para una actividad ectópica continua con CL de 300 ms, los resultados indican que la interacción de esta actividad ectópica y un tren de estímulos focales transitorios genera actividad reentrante sostenida a lo largo de la simulación, cuando la frecuencia del foco transitorio es mayor que la del foco de actividad continua.



### 21.2.3 Efecto de la frecuencia del foco ectópico continuo en los mecanismos reentrantes

De los resultados anteriores, se observó como la interacción de actividad ectópica continua a una relativa alta frecuencia (CL de 300 ms) con una actividad ectópica transitoria a muy alta frecuencia (CLs de 130 ms y 260 ms), causa actividad reentrante compleja. Sin embargo, al incrementar la CL del foco transitorio a 390 ms dicha actividad se detuvo a los pocos segundos. Por lo que en el presente apartado se pretende conocer si al disminuir significativamente la frecuencia del foco ectópico continuo, manteniendo el foco transitorio a muy alta frecuencia, se genera de igual forma actividad reentrante compleja.

Estudios llevados a cabo [Arora, R. *et al.* 2003] han registrado actividad focal a frecuencias tan bajas como de 1 Hz (CL de 1000 ms). En base a esto y para llevar a cabo el estudio, la CL del foco continuo se duplicó a 600 ms y se triplicó a 900 ms. Se aplicaron de igual forma 6 estímulos focales en VPs a una CL de 130 ms.

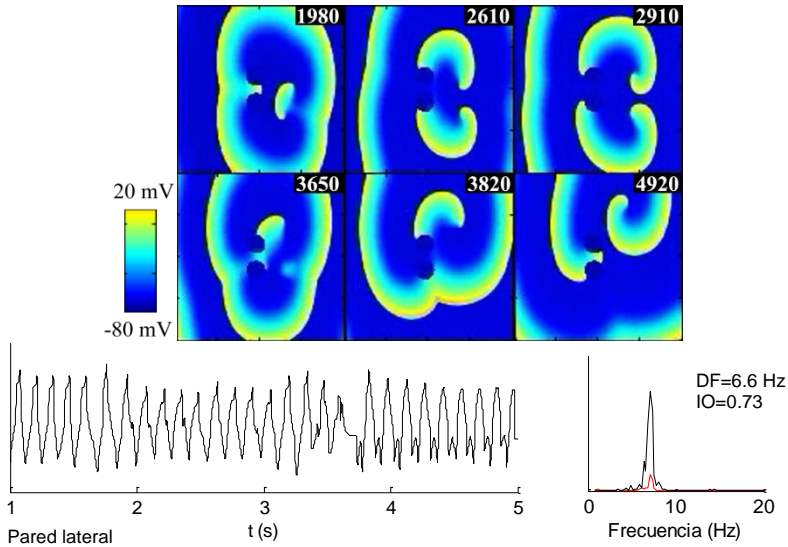
Al incrementar la CL del foco continuo a 600 ms, se observó de igual forma que implementando una CL de 300 ms, la reentrada estable alrededor de las VPs y posteriormente actividad reentrante compleja, causada por reentradas en figura de ocho, donde uno de los vórtices se estabilizó convirtiéndose en un rotor propagando en sentido de las manecillas del reloj, a lo largo de una trayectoria irregular en la pared lateral (Figura 21.8 A). Sin embargo, en este caso la actividad tanto de la reentrada en figura de ocho, como la del rotor se generó más tarde, este último se observó durante el último segundo de simulación.

En la Figura 21.10 A se muestra el pseudo-EGM calculado en la pared lateral. Se observó polimorfismo en la señal, mostrando complejos de menor amplitud con potenciales simples y dobles, se observó además un potencial fragmentado al cambiar el patrón reentrante de reentrada en figura de ocho a rotor. En la pared posterior sólo se observan potenciales simples y de mayor amplitud (no mostrado). El análisis espectral indica que los valores de la DF y del IO son menores en la pared lateral. El pico de DF en la pared posterior es de 6.9 Hz (no mostrado) y en la pared lateral es de 6.6 Hz, lo que indica variaciones en la longitud del ciclo (CL promedio de 145 ms y 152 ms, respectivamente), generándose así un pequeño gradiente de DF de 0.3 Hz. El IO fue de 0.8 en la pared posterior y de 0.73 en la pared lateral, lo cual indica mayor variabilidad de frecuencia en esta zona.

Por el contrario, al aumentar el CL del foco continuo a 900 ms, no se generaron reentradas en figura de ocho, ni rotores. La reentrada alrededor de las VPs fue el único mecanismo que mantuvo el tejido en taquicardia (Figura 21.10 B). Los pseudo-EGMs mostraron una activación auricular estable y regular tanto en la pared posterior (no mostrado) como lateral (Figura 21.10 B). En ningún

momento se observó actividad reentrante compleja. Se obtuvo un pico de DF de 6.2 Hz en ambos sitios de registro, lo cual corresponde a un patrón de activación 1:1 con una longitud del ciclo media de 164 ms. El IO calculado en la pared posterior y lateral son prácticamente iguales, mostrando valores cercanos a la unidad (0.97 y 0.96 respectivamente), sugiriendo una actividad regular en ambas zonas.

A)



B)

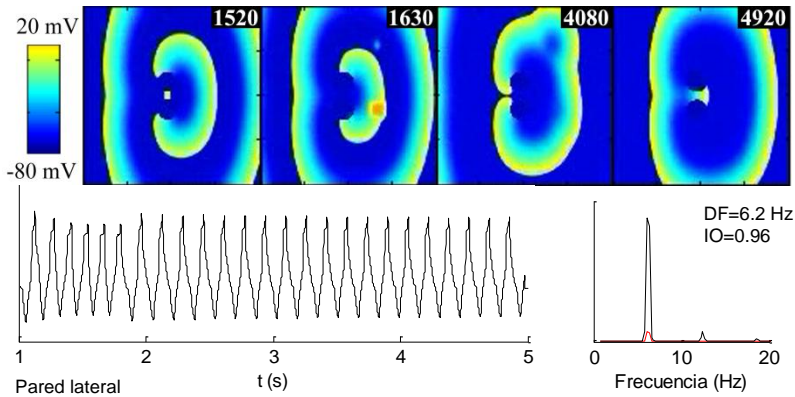
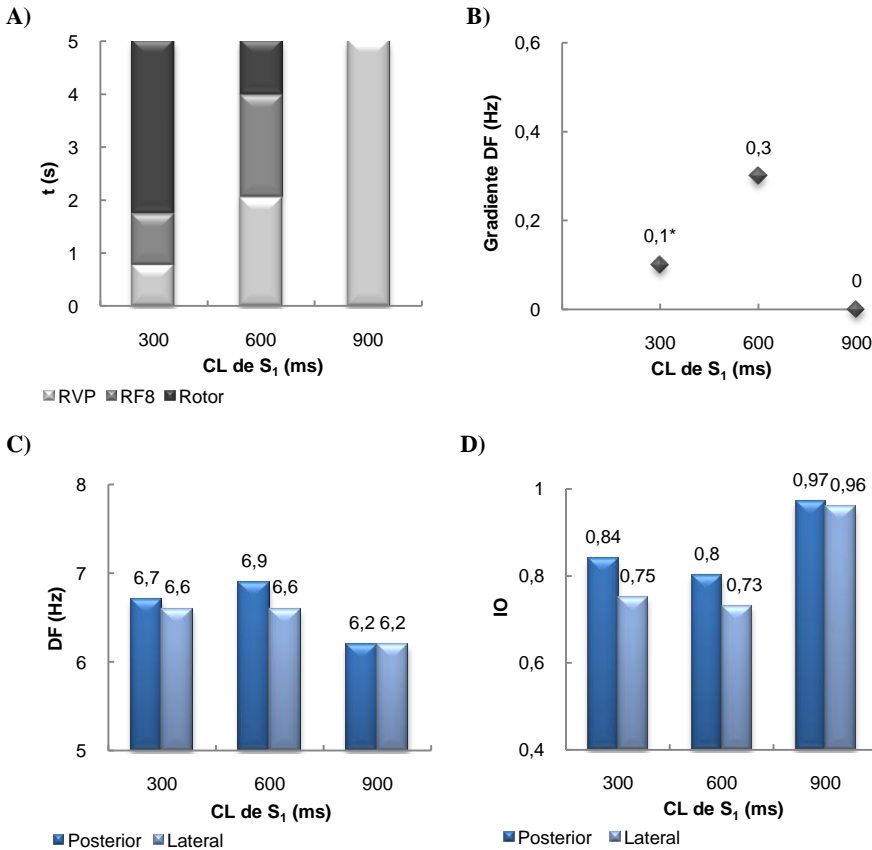


Figura 21.10 Fotogramas de los patrones de activación para CLs del foco ectópico continuo de A) 600 ms y B) 900 ms. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . En la parte inferior de cada figura se muestran los pseudo-EGMs calculados en la pared lateral, con su correspondiente análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

En la Figura 21.11 se observa la síntesis de los resultados. La Figura 21.11 A muestra el tiempo de simulación, computado una vez aplicado  $S_2$ , en el cual se generan reentradas alrededor de las VPs, reentradas en figura de ocho y rotores, para las tres diferentes CLs del foco continuo.



**Figura 21.11** Resultados obtenidos para CLs del foco continuo de 300, 600 y 900 ms, donde se muestra: A) el tiempo de simulación después de aplicado  $S_2$ , en el cual son observadas reentradas alrededor de la VPs (RVP, en color gris claro), reentradas en figura de ocho (RF8, en color gris) o rotores (en color gris oscuro); B) el gradiente de DF; C y D) los valores de DF y del IO, en la pared posterior (color azul oscuro) y lateral (color azul claro). “\*” valor inferior a la resolución espectral.

En la Figura 21.11 B se observa como aparece un pequeño gradiente de DF al incrementar la CL del foco continuo a 600 ms, coincidiendo con una mayor duración de la reentrada en figura de ocho. Para una CL de 900 ms no se genera gradiente de DF entre la pared posterior y lateral. Esto puede observarse también en la Figura 21.11 C, en la que se grafican las DFs de la pared posterior y lateral. Para una CLs de 300 ms y de 600 ms el valor de DF es menor en la pared lateral.

Los valores del IO mostrados en la Figura 21.11 D indican una menor organización de la actividad auricular en la pared lateral a CLs de 300 ms y 600 ms, ocasionado por la variabilidad de frecuencias que aportan los patrones reentrantes en esa zona. Observándose un leve descenso de los IOs al incrementar la CL a 600 ms. Para una CL de 900 ms los IOs son prácticamente iguales y cercanos a la unidad, lo que indica una actividad regular y periódica.

Estos resultados sugieren que, bajo las condiciones del presente estudio, al disminuir significativamente la frecuencia del foco ectópico continuo (CL de 900 ms) no se genera actividad reentrante compleja.

#### **21.2.4 Efecto de la velocidad de conducción en los mecanismos reentrantes**

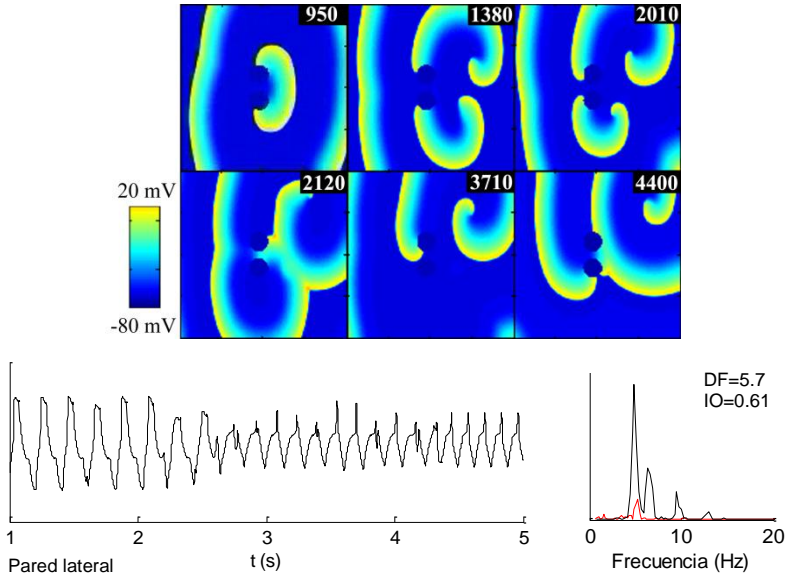
Recientes estudios han registrado una lenta velocidad de conducción alrededor de las PVs [Jais,P. *et al.* 2002; Arora,R. *et al.* 2003], lo que podría contribuir no solo a la generación de mecanismos reentrantes, debidos a la disminución en la longitud de onda, sino también a la generación de conducción fibrilar, al favorecer la aparición de múltiples ondas reentrantes.

Para este estudio y con el fin de estudiar el efecto de la velocidad de conducción sobre la generación de actividad reentrante compleja, la velocidad de conducción longitudinal fue disminuida a 30 cm/s, e incrementada a 60 cm/s, manteniendo el tejido con anisotropía 1:2. Se aplicaron 6 estímulos focales en VPs a una CL de 130 ms y se mantuvo el foco ectópico continuo a una CL de 300 ms.

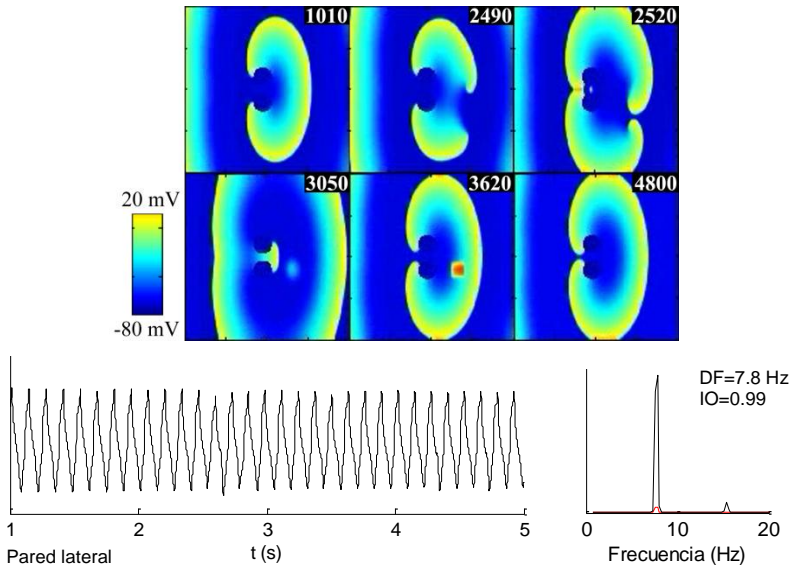
Al disminuir la velocidad de conducción longitudinal a 30 cm/s, los patrones de activación observados fueron similares a los obtenidos implementando una velocidad de conducción longitudinal de 40 cm/s. Una vez aplicado el tren de estímulos focales en VPs, se generó la reentrada alrededor de las VPs, seguida de reentradas en figura de ocho y por último la generación de un rotor girando en sentido de las manecillas del reloj y de manera irregular en la pared lateral (Figura 21.12 A).

El polimorfismo de los pseudo-EGMs calculados fue mayor en la pared lateral, mostrando complejos de menor amplitud con potenciales simples y dobles (Figura 21.12 A). Sin embargo, al final de la simulación se observaron potenciales simples y más regulares. El análisis espectral muestra un valor similar de DF en la pared posterior y lateral, de 5.8 Hz y 5.6 Hz, respectivamente, CL promedio de 172 ms y 179 ms, respectivamente. El valor del gradiente de DF de 0.2 Hz es inferior a la resolución espectral.

A)



B)



**Figura 21.12** Fotogramas de los patrones de activación para velocidades de conducción longitudinal de A) 30 cm/s y B) 60 cm/s. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de S<sub>2</sub>. En la parte inferior de cada figura se muestran los pseudo-EGMs calculados en la pared lateral, con su correspondiente análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

Los valores de DF son menores a los obtenidos implementando una velocidad de conducción de 40 cm/s, esto se debe a la reducción de la velocidad de conducción en el tejido virtual, lo que hace que el giro de rotación de las reentradas sea más lento. Los valores del IO fueron de 0.73 en la pared posterior (no mostrado) y de 0.61 en la pared lateral, lo cual indica una mayor variabilidad de frecuencia en esta zona.

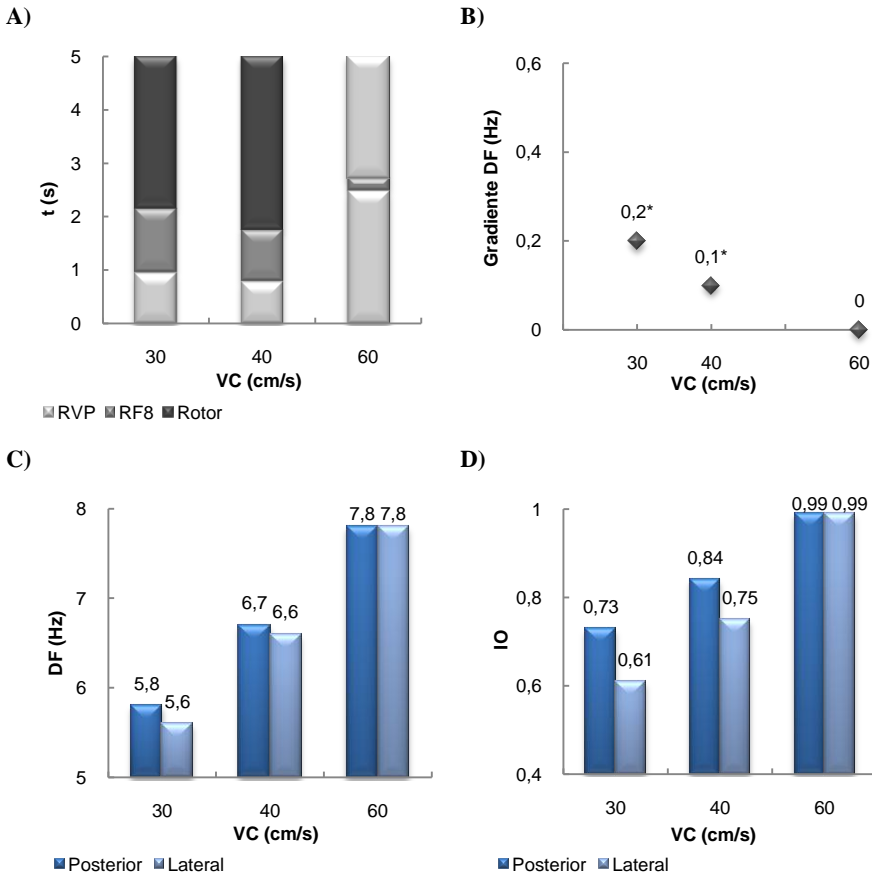
Por el contrario, al incrementar la velocidad de conducción a 60 cm/s, no se observó actividad reentrante compleja. La reentrada alrededor de las VPs mantuvo al tejido en taquicardia. A los 2.5 segundos aproximadamente, después de aplicado  $S_2$ , se generó una reentrada en figura de ocho, sin embargo, fue terminada al completar dos giros, siendo la reentrada alrededor de las VPs el único patrón reentrante observado en el tejido durante el resto de la simulación (Figura 21.12 B).

Los pseudo-EGMs calculados tanto en la pared posterior como en la lateral, mostraron una activación auricular estable y regular (Figura 21.12 B), con potenciales simples. El valor de la DF fue de 7.8 Hz en ambas regiones, lo cual indica un patrón de activación 1:1, con una CL promedio de 128 ms. El valor tan alto de la DF obtenido, se debe únicamente al incremento de la velocidad de conducción, lo que hace que la reentrada anatómica gire a mayor velocidad. El IO en ambas zonas fue de 0.99, cercano a la unidad, mostrando un patrón de activación sin variabilidad en la frecuencia.

Una síntesis de los resultados puede verse en la Figura 21.13. La Figura 21.13 A muestra el tiempo de simulación, computado una vez aplicado  $S_2$ , en el cual se generan reentradas alrededor de las VPs, reentradas en figura de ocho y rotores, para las tres diferentes velocidades de conducción.

En la Figura 21.13 B se observa como para ninguno de los tres casos es posible afirmar que exista un gradiente de DF entre la pared posterior y lateral. En la Figura 21.13 C se muestran los valores de DF, siendo inferiores al disminuir la velocidad a 30 cm/s y superiores al incrementar la velocidad a 60 cm/s.

Los valores del IO mostrados en la Figura 21.13 D indican una menor organización de la actividad auricular en la pared lateral a velocidades de conducción de 30 cm/s y 40 cm/s, ocasionado por la variabilidad de frecuencias que aportan los patrones reentrantes en esa zona. Observándose un descenso en los valores del IO al reducir la velocidad a 30 cm/s. Por otra parte, a una velocidad de conducción de 60 cm/s, los IOs son iguales y cercanos a la unidad, lo que indica una actividad regular y periódica.



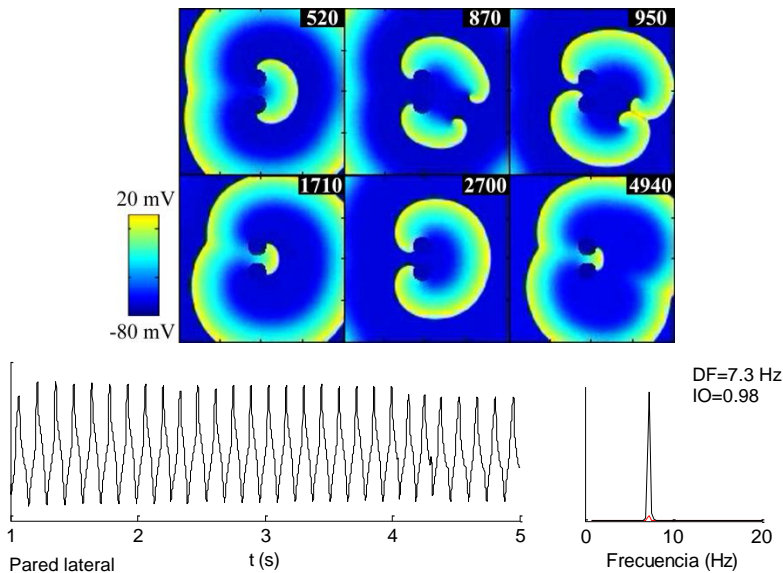
**Figura 21.13 Resultados obtenidos para velocidades de conducción de 30, 40 y 60 cm/s, donde se muestra: A) el tiempo de simulación después de aplicado  $S_2$ , en el cual son observadas reentradas alrededor de la VPs (RVP, en color gris claro), reentradas en figura de ocho (RF8, en color gris), reentradas de rotadores (en color gris oscuro); B) el gradiente de DF; C y D) los valores de DF y del IO, en la pared posterior (color azul oscuro) y lateral (color azul claro). “\*” valor inferior a la resolución espectral.**

Bajo las condiciones del presente estudio, los resultados sugieren que a velocidades de conducción lentas (de 30 cm/s y 40 cm/s), manteniendo la anisotropía 1:2 del tejido, se presenta actividad reentrante compleja. Por el contrario, cuando la velocidad es incrementada a 60 cm/s, ésta no se observa, presentándose una reentrada anatómica estable alrededor de las VPs de alta frecuencia.

### 21.2.5 Efecto de la anisotropía del tejido en los mecanismos reentrantes

Se ha observado que la anisotropía intrínseca del tejido ayuda a la generación de fragmentaciones de onda y conducción fibrilatoria [Spach, M.S. *et al.* 1982; Wilders, R. *et al.* 2000]. En el presente apartado se pretende estudiar el efecto que presenta la anisotropía del tejido sobre la generación de actividad reentrante compleja. Para ello, se implementó la malla 2D isotrópica, con velocidad de conducción de 40 cm/s en ambas direcciones, y la malla 2D con anisotropía 1:3 y velocidades de conducción longitudinal y transversal de 40 cm/s y 13 cm/s respectivamente.

En ambos modelos se aplicaron 6 estímulos focales en VPs a una CL de 130 ms y se mantuvo el foco ectópico continuo a una CL de 300 ms. En el modelo isotrópico, no se presentó actividad reentrante compleja (Figura 21.14). La reentrada anatómica alrededor de las VPs generada por la actividad ectópica mantuvo el tejido en taquicardia durante toda la simulación. Sólo se observó la generación de dos episodios de reentrada en figura de ocho de muy corta duración (de 1 y 3 giros completos).



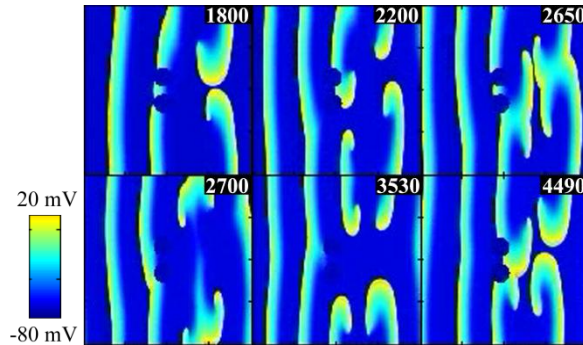
**Figura 21.14** Fotogramas de los patrones de activación para tejido isotrópico. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . En la parte inferior se muestra el pseudo-EGM de la pared lateral y su análisis espectral. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

Los pseudo-EGMs calculados tanto en la pared posterior (no mostrado) como lateral (Figura 21.14), mostraron potenciales simples y una activación auricular

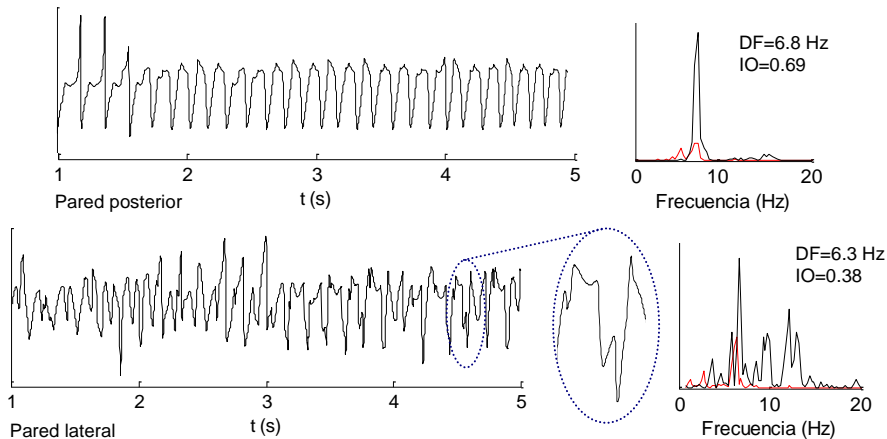


regular y estable. El análisis espectral mostró un pico de DF de 7.3 Hz (CL promedio de 137 ms) en ambas regiones, y valores altos de IO (0.99 en la pared posterior y 0.98 en la pared lateral), lo que corresponde a un patrón de activación 1:1 periódico y estable.

A)



B)



**Figura 21.15** A) Fotogramas de los patrones de activación para tejido con anisotropía 1:3. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color amarillo. Los instantes de tiempo son mostrados en ms a partir de la aplicación de  $S_2$ . B) Pseudo-EGMs de la pared posterior y lateral y su análisis espectral. El círculo azul punteado encierra un potencial fragmentado. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

Por el contrario, al aumentar la proporción de anisotropía a 1:3, se observó actividad reentrante compleja, con un mayor grado de desorden, presentándose múltiples ondas reentrantes. Inicialmente, la actividad ectópica en VPs generó una reentrada alrededor de las VPs, la cual se convirtió rápidamente en una reentrada en figura de ocho por la interacción con la actividad ectópica continua. Este episodio fue mantenido durante poco tiempo ( $< 1s$ ), ya que, mediante la

fragmentación de uno de los frentes de onda, se generó otra reentrada funcional en figura de ocho, girando en sentido contrario, iniciándose así una reentrada de 4 lóbulos en la pared lateral, que se mantuvo durante el resto de tiempo de simulación (Figura 21.15 A). Este tipo de reentrada está formada por dos reentradas en figura de ocho girando en sentidos contrarios, presentándose cuatro puntos singulares o singularidades de fase.

El polimorfismo de los pseudo-EGMs calculados fue mayor en la pared lateral, mostrando complejos de menor amplitud con potenciales dobles y fragmentados (Figura 21.15 B), indicando colisiones y bloqueos funcionales de conducción. La actividad irregular e inestable observada en la pared lateral se ve reflejada en el análisis espectral como múltiples picos de frecuencia desde los 3.7 Hz hasta los 9.8 Hz.

Los valores de DF y del IO son menores en la pared lateral. El pico de DF en la pared posterior es de 6.8 Hz y en la pared lateral es de 6.3 Hz, lo que indica variaciones en la longitud del ciclo (CL promedio de 147 ms y 159 ms, respectivamente), generándose así un pequeño gradiente de DF de 0.5 Hz.

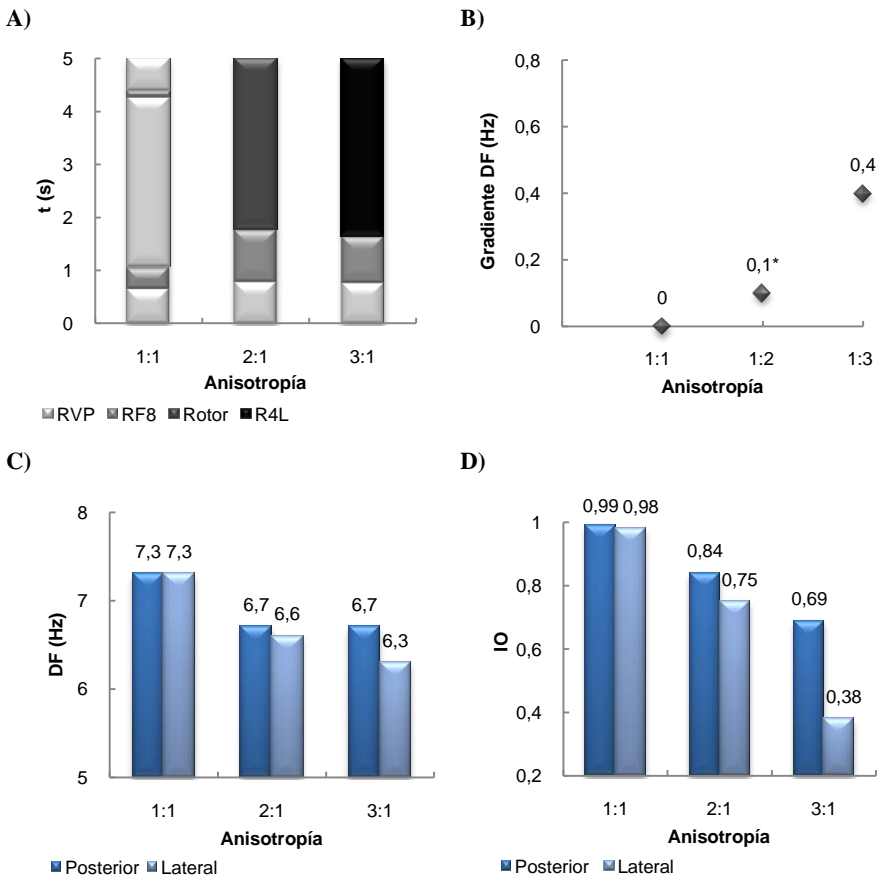
Los valores del IO obtenidos fueron de 0.69 en la pared posterior y de 0.38 en la pared lateral, lo cual indica una gran variabilidad de la frecuencia en la pared lateral, como consecuencia de la actividad reentrante caótica.

Una de las ondas generada por el pseudo-EGM calculado en la pared lateral fue aislada (curva delimitada por un círculo azul en la Figura 21.15 B). Su morfología es compleja, presentando múltiples deflexiones positivas y negativas, característico de potenciales fragmentados.

Una síntesis de los resultados puede verse en la Figura 21.16. La Figura 21.16 A muestra el tiempo de simulación, computado una vez aplicado  $S_2$ , en el cual se generan reentradas alrededor de las VPs, reentradas en figura de ocho, rotores y reentradas de 4 lóbulos, para los tres diferentes valores de anisotropía.

En la Figura 21.16 B se observa un pequeño gradiente de DF generado al incrementar la anisotropía a 1:3. Los valores de DF en la pared posterior y lateral son graficados en la Figura 21.16 C, para los tejidos anisotrópicos, el valor de DF es menor en la pared lateral.

Los valores del IO mostrados en la Figura 21.16 D indican una menor organización de la actividad auricular en la pared lateral en tejidos anisotrópicos, siendo más evidente en el tejido con anisotropía 1:3, donde el valor del IO es muy bajo, indicando una gran variabilidad de la frecuencia. En tejido isotrópico el IO es igual en ambas zonas y cercano a la unidad, lo que indica una actividad regular y periódica.



**Figura 21.16** Resultados obtenidos para anisotropías 1:1, 1:2 y 1:3, donde se muestra: A) el tiempo de simulación después de aplicado  $S_2$ , en el cual son observadas reentradas alrededor de la VPs (RVP, en color gris claro), reentradas en figura de ocho (RF8, en color gris) o rotors (en color gris oscuro); B) el gradiente de DF; C y D) los valores de DF y del IO, en la pared posterior (color azul oscuro) y lateral (color azul claro). “\*” valor inferior a la resolución espectral.

Los resultados obtenidos sugieren que patrones reentrantes complejos son generados implementando tejidos anisotrópicos, pero no en tejido isotrópico. Adicionalmente, al incrementar la anisotropía del tejido se observa una mayor cantidad de ondas reentrantes actuando a la vez, generando patrones reentrantes caóticos, con la presencia de pseudo-EGMs fragmentados.



---

---

## CARACTERIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE ARRITMIAS AURICULARES EN UN MODELO 3D REALISTA DE AURÍCULA HUMANA

Se ha demostrado que la complejidad anatómica y estructural de la aurícula, juegan un papel importante durante las arritmias auriculares. Por tanto, implementar modelos de aurícula humana anatómicamente realistas permite obtener resultados más precisos y coherentes. Por otra parte, implementando modelos biofísicos de arritmias auriculares, es posible también evaluar el efecto de diferentes patrones de ablación, facilitando el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras y de mayor eficacia.

En este apartado, mediante la implementación de un modelo 3D de aurícula humana, altamente realista, se estudia la secuencias de propagación del PA en condiciones normales y de remodelado eléctrico, analizando la heterogeneidad electrofisiológica y características de conducción en las diferentes zonas del modelo, las cuales han sido introducidas en la presente tesis. Posteriormente, se estudia el efecto de diferentes factores sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por actividad ectópica, factores como el remodelado eléctrico, la localización del foco ectópico, el número de estímulos focales emitidos por un foco ectópico transitorio y la frecuencia del foco.

Se simulan además arritmias auriculares mediante la aplicación de un foco ectópico transitorio y bajo condiciones de remodelado eléctrico. Para su caracterización, se implementa el análisis de los patrones reentrantes, de los pseudo-EGMs calculados y de los mapas de DF y del IO. A estas arritmias se les aplica tres diferentes patrones de ablación implementados en la práctica clínica, con el fin de estudiar su eficacia en la terminación de las diferentes arritmias simuladas. Adicionalmente se estudia la eficacia de un nuevo método planteado en la presente tesis para la obtención de mapas de un factor denominado OHF que permita la localización de fuentes reentrantes estables, en base a esto, se simulan dos nuevos patrones simples de ablación y se estudia su eficacia en la terminación de la arritmia.

Por último se simulan arritmias auriculares mediante la aplicación de un foco ectópico de actividad continua y bajo condiciones de remodelado eléctrico, sobre las cuales se evalúa la eficacia de los mapas del factor OHF mencionado anteriormente para la localización de las fuentes focales.

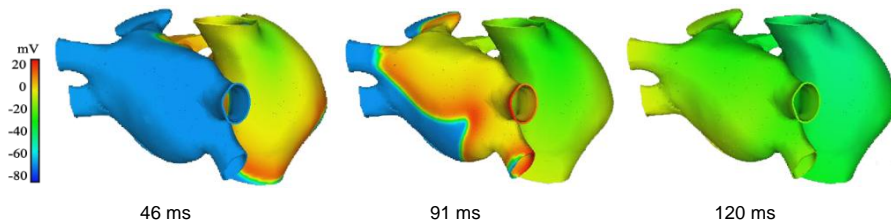
A continuación se detallan los resultados obtenidos.

## 22 Propagación del potencial de acción en el modelo 3D de aurícula humana

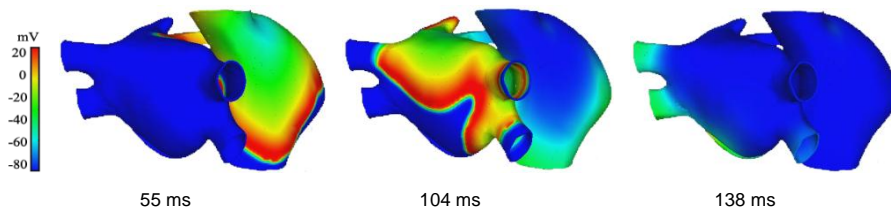
Con el objetivo de comparar las secuencias de propagación del PA en el modelo 3D de aurícula humana, en condiciones normales (control) y de remodelado eléctrico, se simuló un ritmo sinusal mediante la aplicación de un tren de 10 impulsos en la zona del SAN, a un BCL de 1000 ms. Se seleccionó el noveno impulso sinusal como referencia para analizar el patrón de conducción en el modelo.

Comparando las secuencias de propagación, se observó que en el modelo con remodelado eléctrico el frente de activación se retrasó progresivamente desde 5 ms al inicio de la propagación hasta 18 ms al final de la despolarización auricular. Una vez activado el SAN, la onda de propagación se extendió rápidamente por la pared posterior de la aurícula derecha. A los 22 ms (después de iniciado el noveno estímulo sinusal) en control y a los 27 ms en remodelado el frente inicia la activación del haz de Bachmann, atravesándolo para iniciar la activación de la aurícula izquierda a los 46 ms y a los 55 ms, respectivamente (Figura 22.1 A y B); 7 ms más tarde el frente de onda cruzó el anillo de la fosa oval para contribuir a la activación de la aurícula izquierda.

A)



B)



**Figura 22.1** Secuencia de propagación del PA en el modelo 3D de aurícula humana, en condiciones de A) control y B) remodelado eléctrico. El color rojo representa el voltaje de despolarización del PA, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización. El tiempo en “ms” es el transcurrido a partir del noveno estímulo sinusal.

El haz de Bachmann y el anillo de la fosa oval representan las conexiones interauriculares. A los 60 ms en condiciones de control y a los 68 ms en remodelado, el frente de onda despolarizó por completo la pared libre de la aurícula derecha. A los 91 ms en control y a los 104 ms en remodelado, la aurícula derecha se despolarizó por completo. En la aurícula izquierda el frente se extendió por toda la pared posterior y comenzó a despolarizar el apéndice izquierdo y venas pulmonares izquierdas. La despolarización de toda la aurícula se produjo a los 120 ms en condiciones de control y a los 138 ms en tejido remodelado, terminando en la porción distal del apéndice izquierdo.

Como se puede observar en la Figura 22.1 A y B, al finalizar la despolarización de toda la aurícula, en condiciones de control la aurícula se encuentra aún en la fase de meseta del PA, por el contrario, en condiciones de remodelado la aurícula derecha y la mayor parte de la aurícula izquierda ya se han repolarizado. La repolarización de toda la aurícula se produjo a los 432 ms en control y a los 234 ms en tejido remodelado.

### ***22.1 Heterogeneidad electrofisiológica***

Una vez aplicado el tren de 10 estímulos a un BCL de 1000 ms, se registraron los PAs en las zonas que presentan heterogeneidad electrofisiológica, como son: apéndice izquierdo, cresta terminal, músculos pectíneos y anillo auriculoventricular.

En condiciones de control (Figura 22.2 A), los PAs presentaron diferentes morfologías, el PA registrado en la cresta terminal posee un “domo” prominente y el mayor  $APD_{90}$  (307 ms). Los PAs de los músculos pectíneos y del apéndice izquierdo poseen un  $APD_{90}$  de longitud intermedia (237 ms y 245 ms, respectivamente), comparados con los de la cresta terminal, pero inferiores al  $APD_{90}$  registrado en el tejido auricular general (282 ms). En el PA del apéndice izquierdo además, no se aprecia la fase 1 o repolarización inicial. El PA del anillo auriculoventricular es de morfología netamente triangular, no presentan “domo” y posee un  $APD_{90}$  corto (180 ms).

Por otra parte, en condiciones de remodelado eléctrico (Figura 22.2 B), los PAs registrados presentaron morfologías muy similares. El mayor  $APD_{90}$  fue registrado en la cresta terminal (92 ms) y el menor en el anillo auriculoventricular (56 ms). Los  $APD_{90}$  registrados en el apéndice izquierdo, músculos pectíneos y en el tejido auricular general presentaron valores muy similares (78 ms, 73 ms y 80 ms, respectivamente).

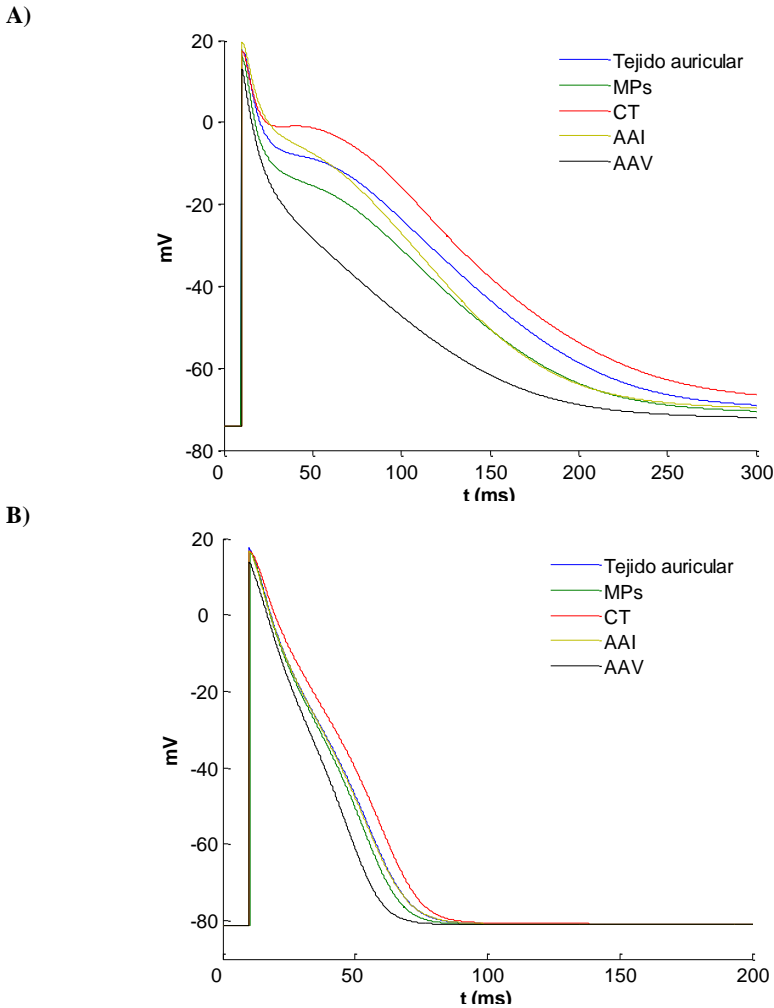


Figura 22.2 PAs registrados en las diferentes zonas de la aurícula que presentan heterogeneidad electrofisiológica: músculos pectíneos (MPs, línea verde), cresta terminal (CT, línea roja), apéndice izquierdo (AAI, línea parda), anillo auriculoventricular (AAV, línea negra) y tejido auricular en general (línea azul). En condiciones de A) control y de B) remodelado eléctrico.

La siguiente tabla muestra los valores del  $APD_{90}$  registrados en las diferentes zonas del modelo 3D de aurícula humana, en condiciones de control y de remodelado eléctrico.



**Tabla 22.1** Valores del APD<sub>90</sub> en las diferentes zonas del modelo 3D de aurícula humana, en condiciones de control y de remodelado eléctrico.

Zona del modelo	APD <sub>90</sub> (ms)	
	Control	Remodelado
Tejido auricular	282	80
MPs	237	73
CT	307	92
AAI	245	78
Anillo AV	180	56

## 22.2 Velocidades de conducción y anisotropía

Debido a la gran dificultad de medir con precisión, en el modelo 3D, las velocidades de conducción longitudinal y transversal en las diferentes regiones del modelo, se implementaron modelos 2D en donde se simulan las condiciones electrofisiológicas de cada una de las zonas que presentan diferentes velocidades de conducción y anisotropía, como se describe en métodos.

Simulando las condiciones electrofisiológicas de la cresta terminal, en donde la conductividad es muy alta, las velocidades de conducción en el sentido longitudinal y transversal obtenidas en condiciones de control fueron de 143 cm/s y 16 cm/s, respectivamente; por lo que la anisotropía obtenida fue de 1:9. En condiciones de remodelado las velocidades de conducción longitudinal y transversal se redujeron en un 9% (130 cm/s) y un 19% (13 cm/s) respectivamente, por lo que la anisotropía se incrementó a 1:10.

Simulando las condiciones electrofisiológicas del haz de Bachmann y músculos pectíneos, en donde la conductividad es alta, las velocidades de conducción longitudinal y transversal en condiciones de control fueron de 120 cm/s y 60 cm/s respectivamente; por lo que la anisotropía obtenida fue de 1:2. En condiciones de remodelado las velocidades se redujeron en un 11% (107 cm/s) y un 10% (54 cm/s) respectivamente.

En tejido auricular con condiciones electrofisiológicas estándar, en donde la conductividad es media, las velocidades de conducción obtenidas en condiciones de control fueron de 69 cm/s en la dirección longitudinal y de 34 cm/s en la transversal; por lo que la anisotropía obtenida fue de 1:2. En condiciones de remodelado las velocidades se redujeron en un 12% (61 cm/s) y un 21% (27 cm/s) respectivamente.

Simulando las propiedades de las VPs, donde la conductividad es baja, las velocidades de conducción longitudinal y transversal en condiciones de control

fueron de 54 cm/s y 26 cm/s, respectivamente, por lo que la anisotropía obtenida fue de 1:2. En condiciones de remodelado, la velocidad longitudinal fue de 46 cm/s y la transversal de 21 cm/s, sufriendo una reducción de un 15% y un 19%, respectivamente.

Simulando las propiedades del istmo cavotricuspidé, en donde el tejido es isotrópico y la conductividad es baja, se registró una velocidad de conducción de 44 cm/s en condiciones de control y de 37 cm/s en condiciones de remodelado, sufriendo una reducción de un 16%.

Por último, simulando las condiciones electrofisiológicas del SAN, en donde el tejido es isotrópico y de muy baja conductividad, la velocidad de conducción registrada fue de 25 cm/s en condiciones de control y de 19 cm/s en condiciones de remodelado, sufriendo una reducción de un 24%.

En general, los valores obtenidos de las velocidades de conducción registradas en condiciones de remodelado eléctrico, mostraron una disminución de entre un 9% y un 24%. La Tabla 22.2 muestra las velocidades de conducción registradas simulando las diferentes regiones del modelo, en condiciones de control y de remodelado eléctrico.

**Tabla 22.2 Velocidades de conducción longitudinal (VC long.) y transversal (VC tran.) y anisotropía de las diferentes zonas del modelo, en condiciones de control y de remodelado.**

Zona	Control			Remodelado		
	VC long. (cm/s)	VC tran. (cm/s)	Anisotropía	VC long. (cm/s)	VC tran. (cm/s)	Anisotropía
Tejido auricular	69	34	1:2	61	27	1:2
HB y MPs	120	60	1:2	107	54	1:2
CT	143	16	1:9	130	13	1:10
VPs	54	26	1:2	46	21	1:2
ICT	44	44	1:1	37	37	1:1
SAN	25	25	1:1	19	19	1:1

### 22.3 Caracterización de los pseudo-electrogramas

Con el fin de caracterizar los pseudo-EGMs calculados durante la propagación del ritmo sinusal en el modelo 3D de aurícula humana, tanto en condiciones de control como de remodelado eléctrico, se seleccionaron tres puntos de medida (puntos 1, 2 y 3, en la Figura 22.3), en los cuales se observa

un frente de propagación plano, un frente curvo y una colisión de dos frentes, respectivamente. Se selecciono el noveno complejo de los pseudo-EGMs para realizar el análisis de amplitud y asimetría.

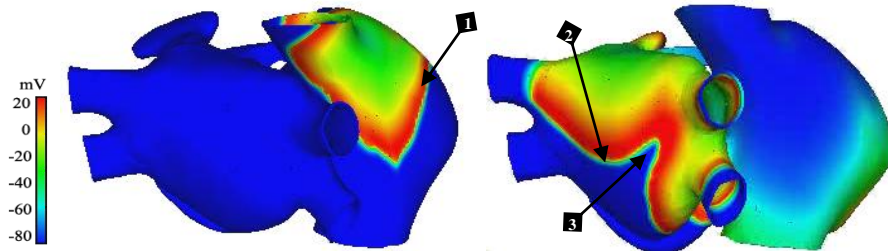


Figura 22.3 Localización de tres puntos de cálculo del pseudo-EGMs en el modelo 3D de aurícula humana, donde se observa un frente de propagación plano (1), un frente curvo (2) y una colisión de dos frentes (3).

Los pseudo-EGMs calculados en el punto 1, en condiciones de control y de remodelado se muestran en la Figura 22.4. En ellos se puede observar, para cada impulso sinusal, un complejo simple en donde la deflexión positiva y la negativa tienen aproximadamente la misma amplitud, característico de un frente de propagación plano. Mostraron una activación auricular estable y regular, tanto en condiciones de control como de remodelado.

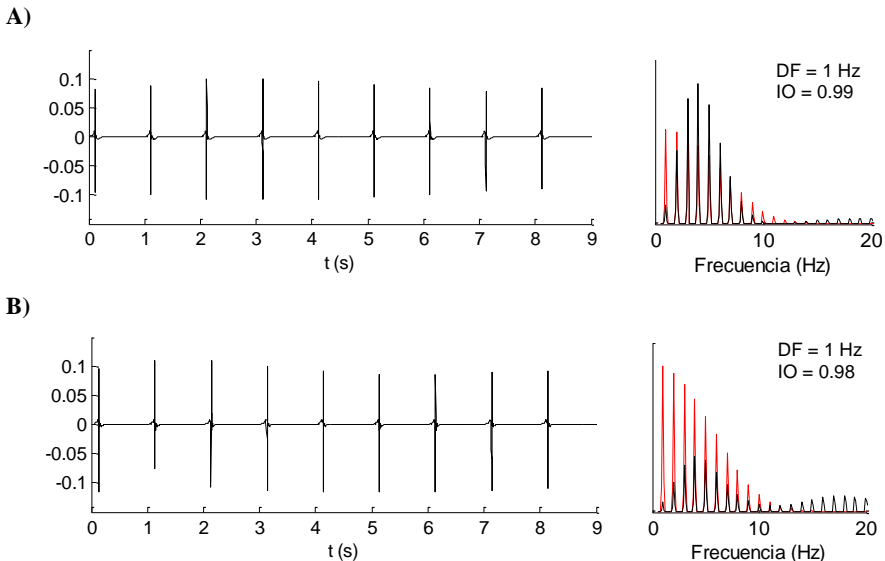
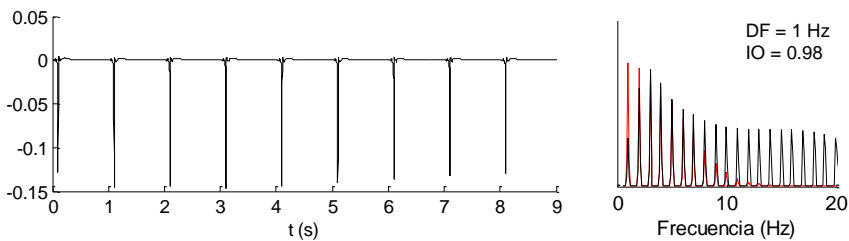


Figura 22.4 Pseudo-EGMs calculados y su análisis espectral, correspondientes a un frente de activación plano, en condiciones de A) control y B) de remodelado eléctrico. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

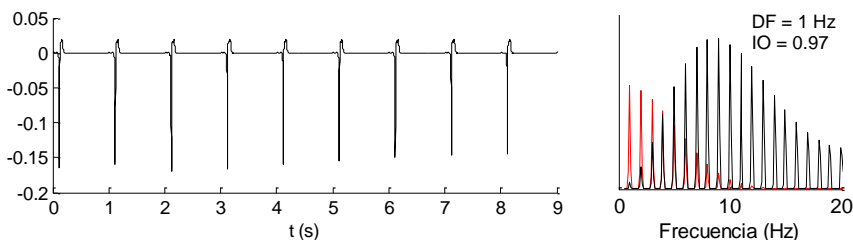
En el análisis espectral se observan armónicos de gran amplitud, por lo que el análisis espectral a la señal filtrada, como se describe en métodos, permite identificar correctamente la DF de la señal, de de 1 Hz. El IO calculado fue de 0.99 en control y de 0.98 en tejido remodelado, muy cercanos a la unidad, sugiriendo una actividad regular y periódica para ambos casos.

Para el noveno complejo del pseudo-EGM, en condiciones de control se obtuvo un valor de amplitud de 0.17 y una asimetría levemente negativa y cercana a cero de -0.04. En condiciones de remodelado, la amplitud fue de 0.2 y una asimetría levemente negativa de -0.09 (Tabla 22.3).

A)



B)



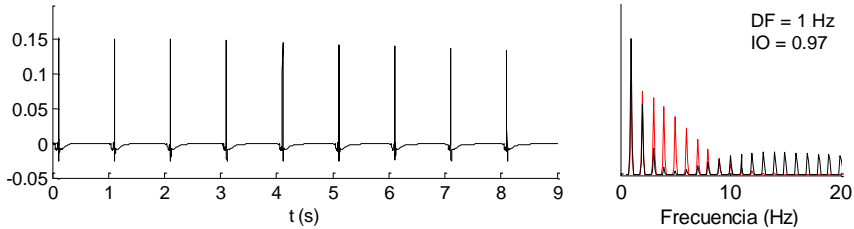
**Figura 22.5 Pseudo-EGMs calculados y su análisis espectral, correspondientes a un frente de activación curvo, en condiciones de A) control y B) de remodelado eléctrico. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.**

Los pseudo-EGMs calculados en el punto 2, en condiciones de control y de remodelado se muestran en la Figura 22.5. En ellos se puede observar, para cada impulso sinusal, un complejo simple en donde la deflexión negativa es mucho mayor que la positiva, característico de un frente de propagación curvo. De igual forma, mostraron una activación auricular estable y regular, tanto en condiciones de control como de remodelado.

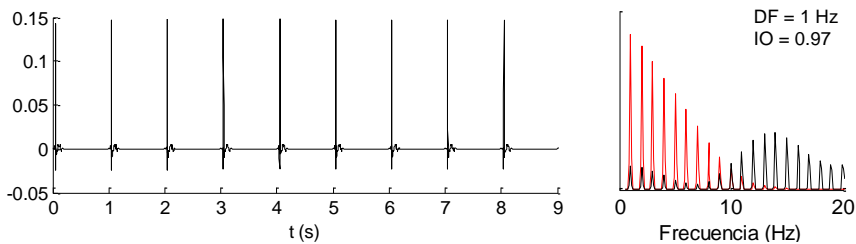
De igual forma, la DF obtenida fue de 1 Hz. Se obtuvo un IO de 0.98 en control y de 0.97 en tejido remodelado, sugiriendo una actividad regular y periódica en ambas condiciones. En condiciones de control, se obtuvo para el noveno complejo del pseudo-EGM un valor de amplitud de 0.13 y una asimetría

negativa de -0.95. En condiciones de remodelado, la amplitud fue de 0.16 y una asimetría negativa de -0.76 (Tabla 22.3).

A)



B)



**Figura 22.6 Pseudo-EGMs calculados y su análisis espectral, correspondientes a una colisión de dos frentes de onda, en condiciones de A) control y B) de remodelado eléctrico. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.**

Los pseudo-EGMs calculados en el punto 3, en condiciones de control y de remodelado se muestran en la Figura 22.6. En ellos se puede observar, para cada impulso sinusal, un complejo en donde la deflexión positiva es mucho mayor que la negativa, característico de una colisión de dos frentes de onda. Mostraron una activación auricular estable y regular, tanto en condiciones de control como de remodelado. Se obtuvo una DF de 1 Hz y un IO de 0.97, sugiriendo una actividad regular y periódica.

Para el noveno complejo del pseudo-EGM, en condiciones de control se obtuvo un valor de amplitud de 0.16 y una asimetría positiva de 0.69. En condiciones de remodelado, la amplitud fue de 0.16 y una asimetría positiva de 0.7.

La Tabla 22.3 muestra los parámetros de amplitud, relación entre la deflexión positiva y negativa, y asimetría, medidos para el noveno complejo en cada uno de los pseudo-EGMs mostrados anteriormente. Se puede observar como independientemente de si el tejido se encuentra en condiciones de control o de remodelado eléctrico, los complejos de los pseudo-EGMs registrados durante el ritmo sinusal presentan una asimetría cercana a cero y levemente negativa en presencia de un frente de propagación plano; una asimetría negativa en presencia de un frente de propagación curvo y una asimetría positiva en presencia de una colisión de dos frentes de propagación.

Tabla 22.3 Parámetros de amplitud (A), relación entre la deflexión positiva y negativa (R/S) y asimetría ( $\alpha$ ) medidos al noveno estímulo sinusal, en puntos donde el frente de onda es plano, curvo o se presenta una colisión del frente, en condiciones de control y de remodelado.

Tejido	Frente de onda	A	R/S	$\alpha$
Control	Plano	0.17	0.93	-0.04
	Curvo	0.13	0.03	-0.95
	Colisión	0.16	5.38	0.69
Remodelado	Plano	0.2	0.83	-0.09
	Curvo	0.16	0.14	-0.76
	Colisión	0.16	5.76	0.7

## 23 Estudio de vulnerabilidad en el modelo 3D de aurícula humana

En este apartado se estudia el efecto de diferentes factores sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por actividad ectópica en el modelo 3D de aurícula humana, factores como: el remodelado eléctrico, la localización del foco ectópico, el número de estímulos focales emitidos por un foco ectópico transitorio y la frecuencia del foco.

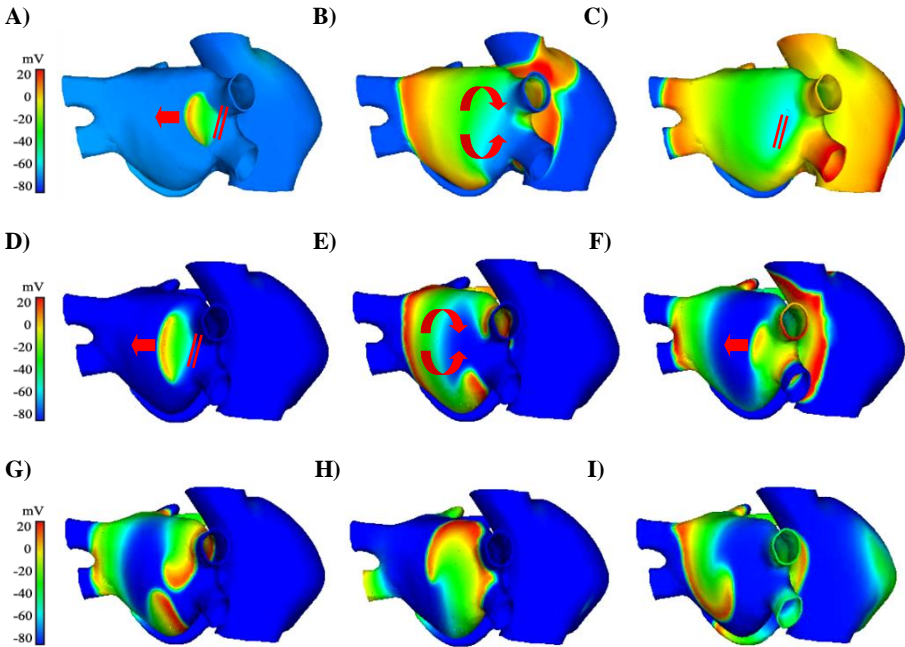
A continuación se detallan los resultados obtenidos en cada estudio.

### 23.1 Efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por un estímulo ectópico

Los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas en modelos 2D muestran como el remodelado eléctrico facilita la generación de reentradas iniciada por actividad ectópica, por el contrario, en tejido normal no se pudo inducir mecanismos reentrantes, confirmando el efecto proarrítmico del remodelado. En este apartado se pretende comprobar si de igual forma, el remodelado eléctrico es necesario para la generación de actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica, en un modelo 3D de aurícula humana.

Para llevar a cabo el estudio, se aplicó el protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  en el modelo, tanto en condiciones de control como de remodelado eléctrico.

Primero, se estableció el ritmo sinusal con un tren de 10 impulsos a un BCL de 1000 ms. Posteriormente, un estímulo ectópico fue aplicado durante la fase de repolarización del décimo estímulo sinusal, en cercanías a las VPs derechas (foco 1 en la Figura 13.4). La localización del foco ectópico en VPs se basó en estudios experimentales, como los llevados a cabo por Haissaguerre, M. *et al.* [1998], en los que se han registrado latidos ectópicos, en humanos, originados en su gran mayoría en las VPs.



**Figura 23.1** Aplicación del foco ectópico, en condiciones de A) control y B) de remodelado eléctrico. Las flechas indican la dirección de propagación del frente de onda. Las líneas paralelas “||” significan bloqueo de la conducción. El color rojo representa el voltaje de despolarización del PA, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización.

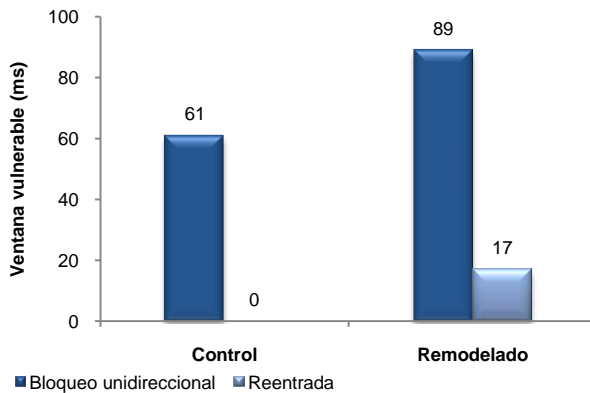
La ventana vulnerable a bloqueo unidireccional, es considerada como el periodo de tiempo dentro del cual al aplicar el estímulo ectópico se genera un bloqueo unidireccional del frente. Por otra parte, la ventana vulnerable a reentrada, es considerada como el periodo de tiempo dentro del cual el estímulo ectópico desencadena un mecanismo reentrante que se mantiene durante por lo menos 2 segundos de simulación. El estímulo ectópico es por lo tanto, aplicado a diferentes intervalos de acoplamiento para obtener las ventanas vulnerables.

Al aplicar el foco ectópico se generó un bloqueo unidireccional dentro de una ventana de 61 ms en control y de 89 ms en condiciones de remodelado. El frente de onda iniciado propagó hacia la pared posterior de la aurícula izquierda

(Figura 23.1 A y D). Los extremos del frente se separaron moviéndose en direcciones opuestas, posteriormente cada extremo se curvó sobre sí mismo (Figura 23.1 B y E). En condiciones de control no fue posible inducir una reentrada, ya que el ERP es lo suficientemente largo como para que la longitud de onda de excitación sea mayor a la longitud de la trayectoria. Así, los extremos del frente de onda colisionan con su propia cola refractaria y se extinguen en la primera rotación (Figura 23.1 C).

Por el contrario, en condiciones de remodelado eléctrico, los extremos del frente de onda continúan girando sobre sí mismos, formando una onda reentrante (Figura 23.1 F y G), la ventana vulnerable a reentrada fue de 17 ms. Esto se debe en parte a la disminución de la velocidad de conducción y principalmente al acortamiento del ERP. Al ser más corto el ERP que la trayectoria de giro y más lenta la conducción, los frentes de onda no se encuentran con su propia cola refractaria, sino con tejido que ha recuperado nuevamente su excitabilidad y por lo tanto, continúan reentrando generando una reentrada funcional en figura de ocho, localizada en la pared posterior de la aurícula izquierda. Ésta continuó con su actividad reentrante hasta completar tres giros, posteriormente uno de sus vórtices se estabilizó convirtiéndose en una reentrada tipo rotor, girando de forma regular en la pared posterior de la aurícula izquierda (Figura 23.1 H e I). La simulación se detuvo a los 2 segundos de aplicado el estímulo ectópico.

La siguiente gráfica muestra las ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional y a reentrada obtenidas en el presente estudio:



**Figura 23.2 Ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional (color azul oscuro) y a reentrada (color azul claro) para un estímulo ectópico aplicado en VPs derechas, en condiciones de control y remodelado eléctrico.**



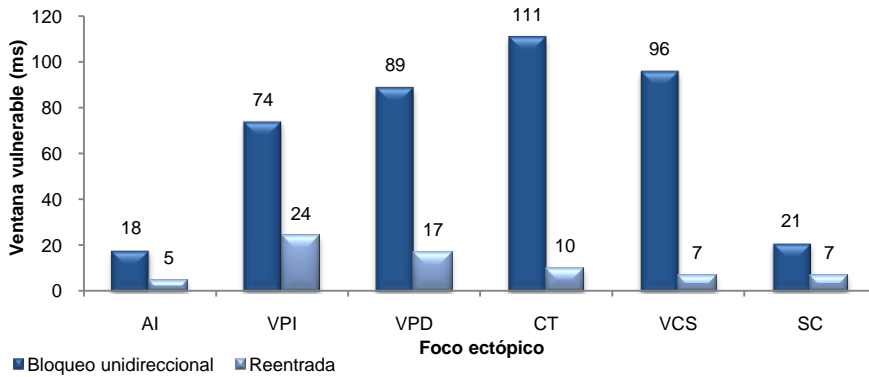
### ***23.2 Efecto de la localización del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado***

Como se mencionó en la introducción, estudios experimentales han registrado latidos ectópicos originados en su gran mayoría en las VPs. Sin embargo, también se han reportado focos ectópicos en otras zonas de la aurícula, principalmente en la pared posterior de la aurícula izquierda, vena cava superior, cresta terminal y seno coronario. Por lo tanto, en este apartado se pretende estudiar el efecto de la localización del foco ectópico sobre la vulnerabilidad del tejido en condiciones de remodelado eléctrico.

Para llevar a cabo el estudio, se aplicó el protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  en el modelo 3D de aurícula humana, en condiciones de remodelado. Se estableció el ritmo sinusal con un tren de 10 impulsos a un BCL de 1000 ms. Posteriormente, se realizaron simulaciones aplicando el estímulo ectópico en seis diferentes localizaciones (focos del 1 al 6 en la Figura 13.4): en la base de las VPs derechas e izquierdas, en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, en la cresta terminal, en las cercanías al seno coronario y en la vena cava superior. El estímulo ectópico fue aplicado a diferentes intervalos de acoplamiento para obtener las ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional y a reentrada.

Una vez realizadas las simulaciones, se observó una mayor ventana vulnerable a bloqueo unidireccional que a reentrada, en todas las localizaciones del foco (Figura 23.3). En la cresta terminal se obtuvo la mayor ventana a bloqueo unidireccional (111 ms), luego le siguió la vena cava superior con una ventana de 96 ms, luego las VPs derechas e izquierdas, con ventanas de 89 ms y 74 ms, respectivamente. El seno coronario y la pared posterior de la aurícula izquierda presentaron ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional mas cortas, de 21 ms y 18 ms, respectivamente.

Por otra parte, la ventana vulnerable a reentrada fue mayor en las VPs izquierdas, con un valor de 24 ms, seguida de las VPs derechas con un valor de 17 ms. La cresta terminal presentó una ventana vulnerable a reentrada de 10 ms. La vena cava superior y el seno coronario presentaron ventanas vulnerables a reentradas de 7 ms y, al igual que en el caso anterior, la pared posterior de la aurícula izquierda presentó la menor ventana vulnerable a reentrada (5 ms).



**Figura 23.3 Ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional (color azul oscuro) y a reentrada (color azul claro) para las seis diferentes localizaciones del foco ectópico: en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda (AI), en la base de las VPs izquierdas (VPI) y derechas (VPD), en la cresta terminal (CT), vena cava superior (VCS) y seno coronario (SC).**

Estos resultados sugieren que el presentar una mayor ventana vulnerable a bloqueo unidireccional, no garantiza que en dicha zona haya una mayor probabilidad a desencadenar mecanismos reentrantes. Aunque fue posible iniciar reentradas en todas las seis localizaciones del foco ectópico, los resultados obtenidos indican que en las VPs es más probable desencadenar mecanismos reentrantes mediante actividad ectópica. Esto se debe a la geometría de las estructuras anatómicas más cercanas al frente de propagación reentrante, las VPs por ejemplo, actúan como obstáculos facilitando un camino para el circuito reentrante.

En la Figura 23.4 se muestran las ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional y a reentrada, acotadas por los intervalos de acoplamiento para las seis diferentes localizaciones del foco ectópico. Puede observarse como a medida que la localización del foco está más alejada del SAN es necesario un mayor intervalo de acoplamiento entre el último ritmo sinusal y el estímulo ectópico. Adicionalmente, puede observarse como el límite inferior de la ventana vulnerable a reentrada coincide con el límite inferior de la ventana vulnerable a bloqueo unidireccional. El intervalo de acoplamiento a partir del cual se generan reentradas es de 222 ms en la pared posterior de la aurícula izquierda, de 227 ms en las VPs izquierdas, de 215 ms en las VPs derechas, de 160 ms en la cresta terminal, de 148 ms en la vena cava superior y de 231 ms en el seno coronario.

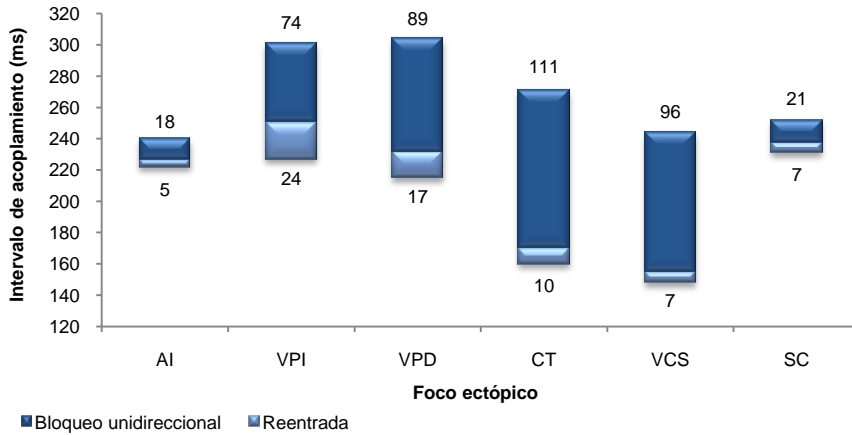


Figura 23.4 Ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional (color azul oscuro) y a reentrada (color azul claro), acotadas por los intervalos de acoplamiento, para las seis diferentes localizaciones del foco ectópico: centro de la pared posterior de la aurícula izquierda (AI), base de las VPs izquierdas (VPI) y derechas (VPD), cresta terminal (CT), vena cava superior (VCS) y seno coronario (SC).

### 23.3 Efecto del número de estímulos ectópicos sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado

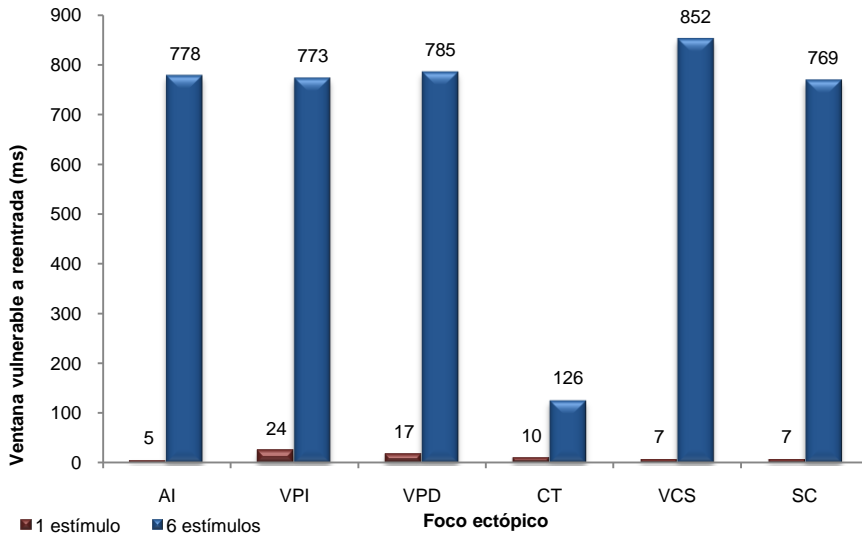
Como se mencionó anteriormente, a pesar de que ha sido demostrada ampliamente la existencia de actividad ectópica tanto transitoria o intermitente como continua, no se tiene claro esto como influye en los patrones reentrantes y si la cantidad de estímulos emitidos por la actividad ectópica transitoria o aplicados mediante estimulación auricular programada, influye sobre la vulnerabilidad del tejido.

A continuación se estudia el efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en la vulnerabilidad a reentrada. Para esto, el número de estímulos emitidos desde el foco ectópico se incrementó a 6, aplicados a una CL de 130 ms, para las seis diferentes localizaciones del foco ectópico.

Al incrementar a 6 el número de estímulos emitidos por el foco ectópico transitorio, se observó un incremento significativo de la ventana vulnerable a reentrada para cada una de las seis diferentes localizaciones del foco (Figura 23.5). Salvo en la cresta terminal, en las otras cinco localizaciones del foco, la ventana vulnerable a reentrada abarcó desde el instante en el que el foco

ectópico genera un bloqueo unidireccional hasta el instante en el que el siguiente ritmo sinusal sería emitido.

Aplicando el tren de 6 estímulos en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, la ventana vulnerable a reentrada fue de 786 ms, unas 157 veces superior que al aplicar un solo estímulo. En las VPs izquierdas la ventana vulnerable fue de 774 ms, unas 32 veces superior que al aplicar un estímulo. En las VPs derechas la ventana vulnerable fue de 778 ms, unas 36 veces superior que al aplicar un estímulo. En la cresta terminal la ventana vulnerable fue de 126 ms, unas 13 veces superior que al aplicar un estímulo. En la vena cava superior fue de 853 ms, unas 122 veces superior que al aplicar un estímulo. Por último, en el seno coronario la ventana vulnerable a reentrada fue de 770 ms, 110 veces superior que al aplicar un solo estímulo.



**Figura 23.5** Ventana vulnerable a reentrada para 1 (color granate) y 6 (color azul) estímulos ectópicos emitidos en las seis diferentes localizaciones del foco ectópico: centro de la pared posterior de la aurícula izquierda (AI), base de las VPs izquierdas (VPI) y derechas (VPD), cresta terminal (CT), vena cava superior (VCS) y seno coronario (SC).

Estos resultados muestran como un incremento a 6, en la cantidad de estímulos ectópicos emitidos a alta frecuencia, es capaz de alargar considerablemente la ventana vulnerable a reentrada en las seis localizaciones del foco ectópico.

### 23.4 Efecto de la frecuencia del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado

Como se mencionó anteriormente, diversos estudios han registrado actividad ectópica a diferentes frecuencias. Haissaguerre, M. *et al.* [1998] registró en humanos focos ectópicos a diferentes longitudes de ciclo, cuyo rango se encuentra entre los 110 y 270 ms. Así, en este apartado se estudia el efecto que puede tener el reducir a la mitad la frecuencia a la cual es aplicado el foco ectópico transitorio, o lo que es lo mismo, incrementar al doble la CL a la cual es aplicado, sobre la vulnerabilidad del tejido a reentrada. Para esto, se incrementó la CL a la cual es aplicado el tren de 6 estímulos focales, a 260 ms. Se realizaron simulaciones en las seis diferentes localizaciones del foco ectópico.

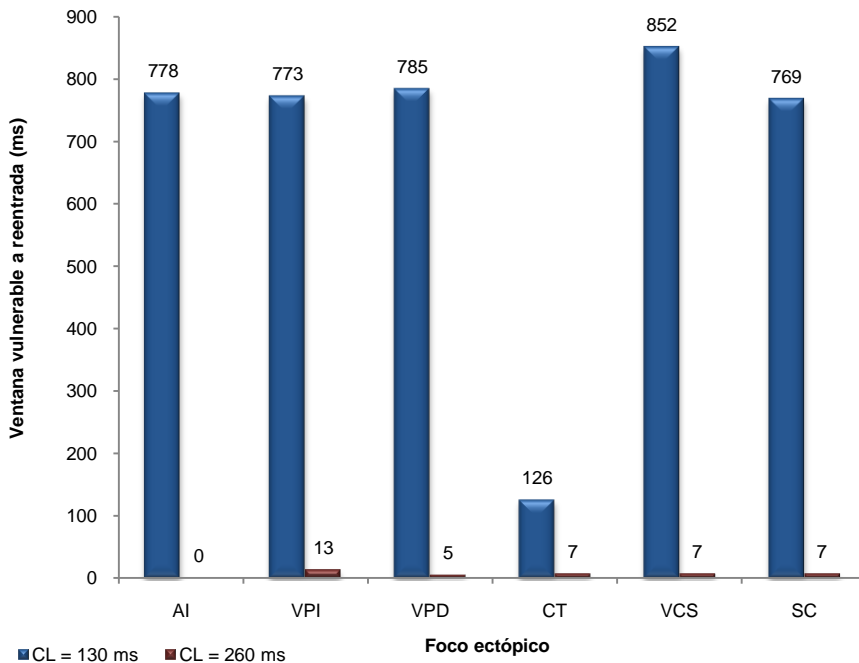


Figura 23.6 Ventana vulnerable a reentrada para un tren de 6 estímulos ectópicos aplicados a una CL de 130 ms (color azul) y 260 ms (color granate), en las seis diferentes localizaciones del foco ectópico: centro de la pared posterior de la aurícula izquierda (AI), base de las VPs izquierdas (VPI) y derechas (VPD), cresta terminal (CT), vena cava superior (VCS) y seno coronario (SC).

Los resultados obtenidos muestran un descenso drástico en la longitud de la ventana vulnerable a reentrada al incrementar al doble la CL del foco ectópico (Figura 23.6). En las VPs izquierdas la ventana vulnerable fue de 13 ms, unas 59

veces inferior que al implementar una CL de 130 ms. En las VPs derechas la ventana vulnerable fue de 5 ms, unas 157 veces inferior que al implementar una CL de 130 ms. En la cresta terminal, vena cava superior y seno coronario, las ventanas vulnerables descendieron a un valor de 7 ms, unas 18, 122 y 110 veces inferiores que al implementar una CL de 130 ms, respectivamente. Adicionalmente, en la pared posterior de la aurícula izquierda no se presentaron reentradas a ningún intervalo de acoplamiento, por lo que no se obtuvo ventana vulnerable a reentrada.

En resumen, los resultados obtenidos muestran como al incrementar a 260 ms la CL, a la cual es aplicado el foco ectópico transitorio, la ventana vulnerable a reentrada disminuye considerablemente, llegando incluso a no presentarse ventana vulnerable en la pared posterior de la aurícula izquierda.

## **24 Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica transitoria, aplicación de técnicas de ablación y localización de fuentes reentrantes**

En este apartado se busca generar arritmias auriculares mediante la aplicación de un foco ectópico transitorio. Para esto, se aplicó un tren de 6 estímulos ectópicos a un intervalo de acoplamiento que coincide con la mitad de la ventana vulnerable a reentrada obtenida a una CL de 130 ms en el apartado anterior. Los estímulos focales se aplicaron a una CL de 130 ms en las 6 diferentes localizaciones del foco ectópico. Una vez aplicado el primer estímulo, el ritmo sinusal es interrumpido y las simulaciones son finalizadas 10 segundos después.

Al generar arritmias auriculares mediante la aplicación de un foco ectópico transitorio, no es posible identificar la fuente focal, ya que ésta es interrumpida una vez aplicados los 6 estímulos, por lo tanto la ablación localizada del foco no sería una técnica apropiada como tratamiento. Es necesaria la implementación de técnicas de ablación que bloqueen los circuitos reentrantes que mantienen la arritmia. Así pues, se seleccionaron tres diferentes patrones de ablación implementados en la práctica clínica: el Maze III, el Maze parcial izquierdo y el mini-Maze, explicados con detalle en introducción y métodos, con el fin de estudiar su eficacia en la terminación de las diferentes arritmias simuladas y comparar dichos resultados con estudios clínicos.

Adicionalmente, dado que éstas técnicas de ablación consisten en un gran número de lesiones que pueden alterar la acción contráctil de la aurícula, la localización de los mecanismos reentrantes que mantienen las arritmias sería de

gran importancia para la aplicación de técnicas de ablación menos complejas y con un menor número de líneas, que se limiten a bloquear dichos mecanismos reentrantes. Por lo tanto se plantea en la presente tesis un método para la localización de las posibles fuentes reentrantes. En base a esto, se aplicaron dos técnicas de ablación simples a dos casos diferentes, con el fin de estudiar su eficacia en la terminación de la arritmia.

A continuación se detallan los resultados obtenidos.

## ***24.1 Caracterización de las arritmias simuladas***

Las arritmias simuladas son caracterizadas mediante el análisis de los patrones reentrantes observados, de los pseudo-EGMs calculados y de los mapas de DF y del IO desarrollados. El análisis espectral se realiza sobre los últimos 8 segundos de simulación.

A continuación se describen los resultados obtenidos para cada una de las seis diferentes localizaciones del foco ectópico.

### **24.1.1 Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda**

Una vez aplicado el tren de 6 estímulos focales a una CL de 130 ms en el centro de la pared posterior de la aurícula humana, los frentes de onda generados por la actividad ectópica se fragmentaron, convirtiéndose en mecanismos reentrantes (Figura 24.1). En la pared libre de la aurícula derecha se observó la generación de un rotor de trayectoria irregular, cuyo punto de pivote se encontró entre la base de la vena cava superior y la parte superior de la cresta terminal. Este mecanismo reentrante terminó a los 4 segundos. Por otra parte, en la aurícula izquierda se observó una reentrada anatómica girando alrededor de las VPs derechas, cuya actividad se mantuvo hasta finalizada la simulación. Este reentrada estable mantuvo el tejido en un patrón de taquicardia focal.

Se observan además, a lo largo de la simulación, algunas fragmentaciones de onda que vuelven nuevamente a colisionar, a nivel de la cresta terminal (milisegundo 4824 en la Figura 24.1). Esto se debe a la gran anisotropía del tejido en esta zona.

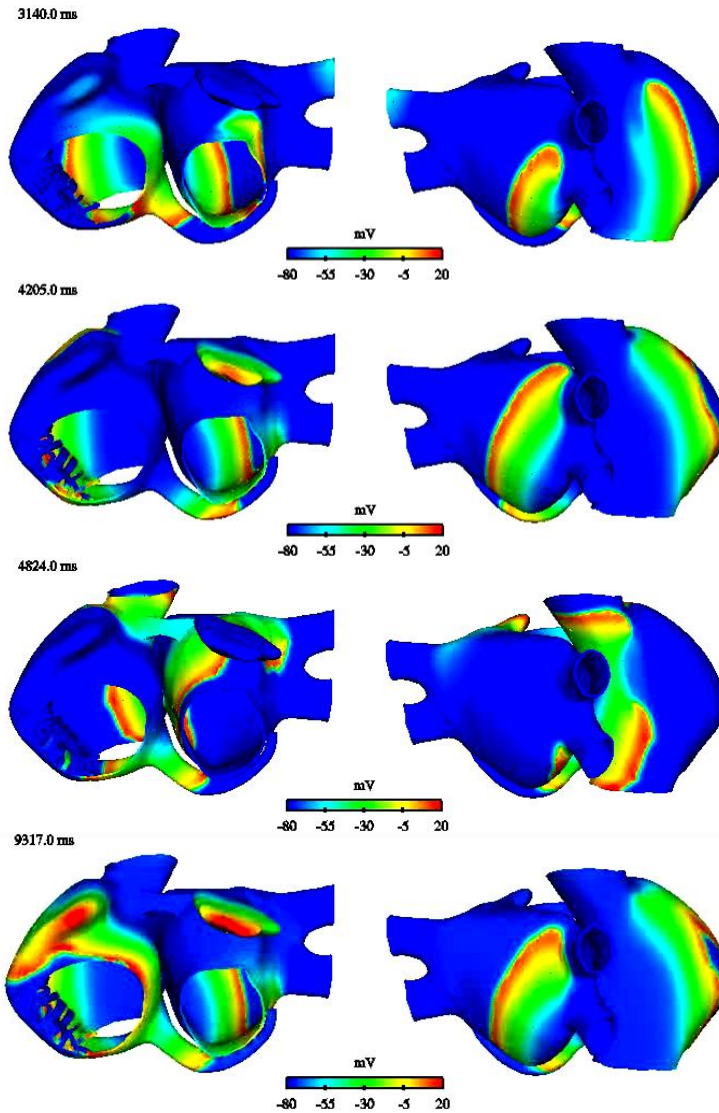


Figura 24.1 Mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica transitoria en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

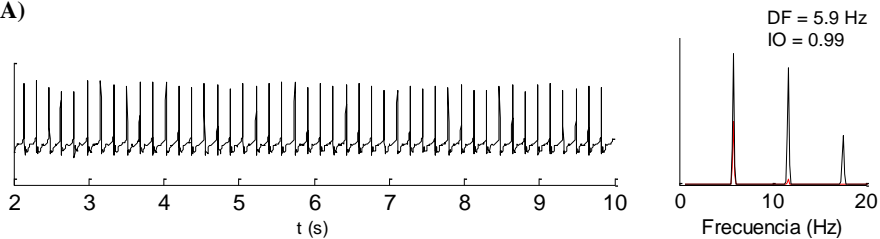
Se seleccionaron tres puntos en la aurícula izquierda: centro de la pared posterior, centro de la pared superior y apéndice; y tres en la aurícula derecha:



centro de la pared libre, cresta terminal y apéndice; para mostrar algunos ejemplos de los pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral. Como se muestra en la Figura 24.2, los pseudo-EGMs presentaron una activación auricular estable y regular, con complejos simples poco polimorfos, excepto en la cresta terminal donde se observan potenciales dobles debido al rotor y las fragmentaciones de onda que se producen en esta región.

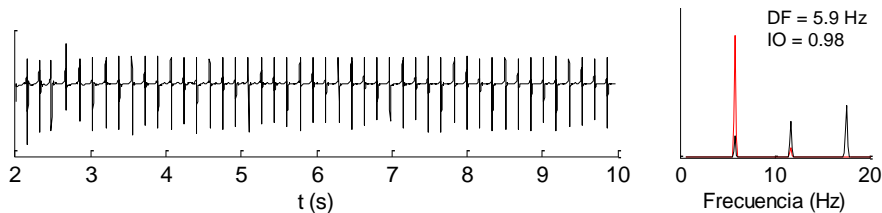
Se observaron valores de DF entre 5.9 y 6.0 Hz en los puntos de registro. No se observaron múltiples pico de frecuencia diferentes a los armónicos de la DF, lo que sugiere periodicidad en la señal. Los valores del IO obtenidos fueron altos, entre 0.84 y 0.99, muy cercanos a la unidad salvo en la cresta terminal.

A)



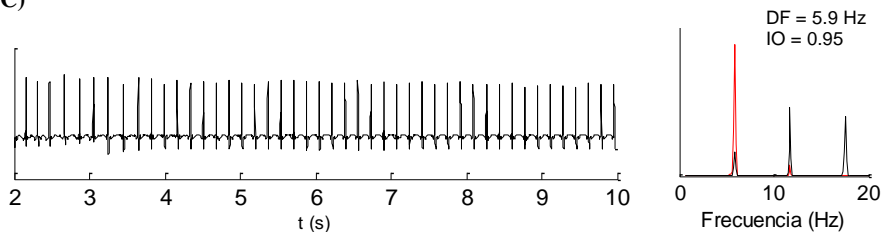
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

B)



Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

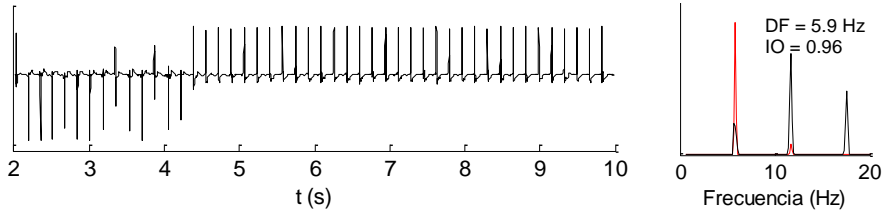
C)



Apéndice izquierdo

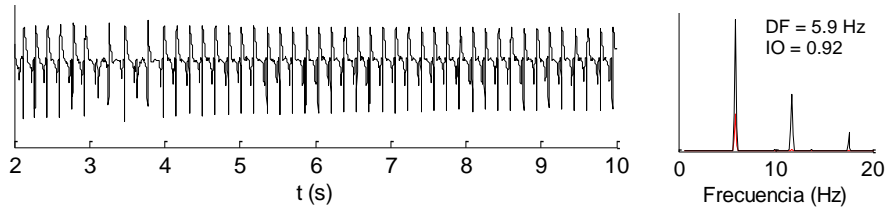
Continúa...

D)



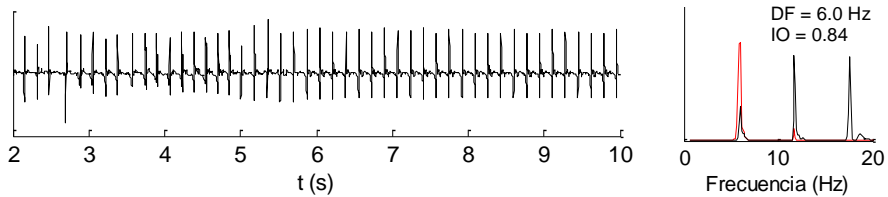
Centro de la pared libre de la aurícula derecha

E)



Cresta terminal

F)



Apéndice derecho

**Figura 24.2** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante la actividad reentrante iniciada por un foco ectópico transitorio en la base de las VPs izquierdas. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

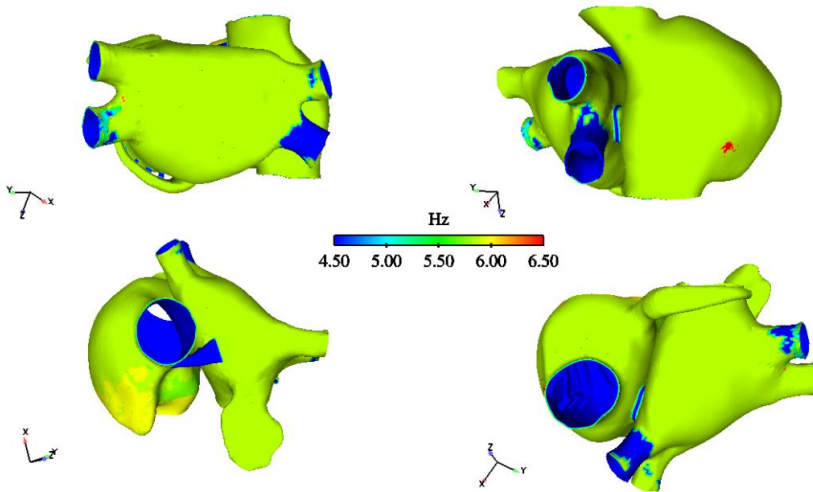
### Mapas de DF y del IO

A partir de los valores de DF e IO de los pseudo-EGMs registrados en 43345 nodos superficiales del modelo 3D de aurícula humana (salvo en la región del haz de Bachmann), se construyeron mapas de falso color en la superficie del modelo, como se describe en métodos.

Para este caso, el mapa de DF (Figura 24.3) indica que la aurícula está siendo activada aproximadamente a la misma frecuencia, observándose valores de DF

bajos en las VPs inferiores, y valores levemente superiores en el apéndice derecho y anillo tricuspídeo. Se observa además una zona muy pequeña en la parte inferior de la pared libre de la aurícula derecha, la cual presenta la frecuencia más alta de activación.

El promedio de DF en la aurícula derecha fue de 5.9 Hz, equivalente a una CL de 169 ms. En la aurícula izquierda el promedio de DF fue de 5.8 Hz, equivalente a una CL de 172 ms. La diferencia de 0.1 Hz, entre la DF de la aurícula derecha e izquierda, es inferior a la resolución espectral (0.12 Hz).

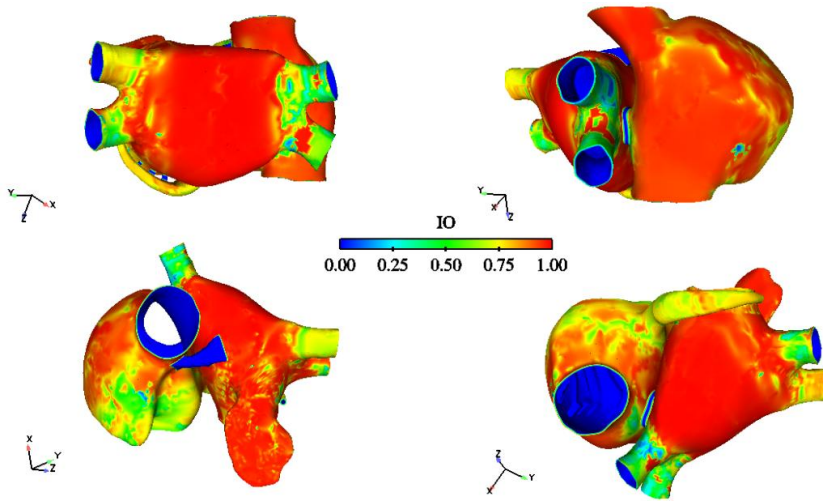


**Figura 24.3** Mapa de DF durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores de la DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de IO muestra un alto grado de organización en la mayor parte de ambas aurículas (Figura 24.4).

En regiones como las VPs, apéndice derecho, anillo tricuspídeo, istmo derecho y seno coronario, se observaron valores bajos del IO. El promedio del IO fue más alto en la aurícula izquierda (0.92), que en la aurícula derecha (0.83).

Los resultados nos permiten concluir que la arritmia auricular simulada, identificada como una taquicardia reentrante se caracteriza por una actividad regular y organizada, presentando pseudo-EGMs regulares y polimorfos en su gran mayoría, con un mapa de DF homogéneo en prácticamente toda la superficie auricular, y un mapa de IO donde predominan zonas con un alto grado de organización ( $> 0.8$ ).



**Figura 24.4** Mapa de IO durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

### 24.1.2 Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la base de las VPs izquierdas

Una vez aplicado el tren de 6 estímulos focales a una CL de 130 ms en la base de las VPs izquierdas, se generó un rotor de trayectoria irregular en la pared posterior de la aurícula izquierda, el cual se mantuvo durante unos pocos milisegundos (milisegundo 1815 en la Figura 24.5). A los 2 segundos de simulación aproximadamente, colisionó con otro frente (milisegundo 2160 en la Figura 24.5) generándose así un único frente reentrante que desciende por la pared posterior de la aurícula izquierda hacia la cara anterior para luego continuar por la pared superior en su parte más cercana a las VPs derechas dirigiéndose nuevamente hacia la pared posterior (milisegundo 2636 en la Figura 24.5). Esta reentrada se mantuvo hasta finalizada la simulación, manteniendo al tejido en un patrón de taquicardia reentrante.

Se observó además, un bloqueo 1:2 en las vías interauriculares, ya que los frentes generados por la reentrada en la aurícula izquierda atraviesan el haz de Bachmann y el anillo de la fosa oval sólo una vez cada dos reentradas (milisegundo 4738 en la Figura 24.5), activando así la aurícula derecha a la mitad de la frecuencia que a la aurícula izquierda.

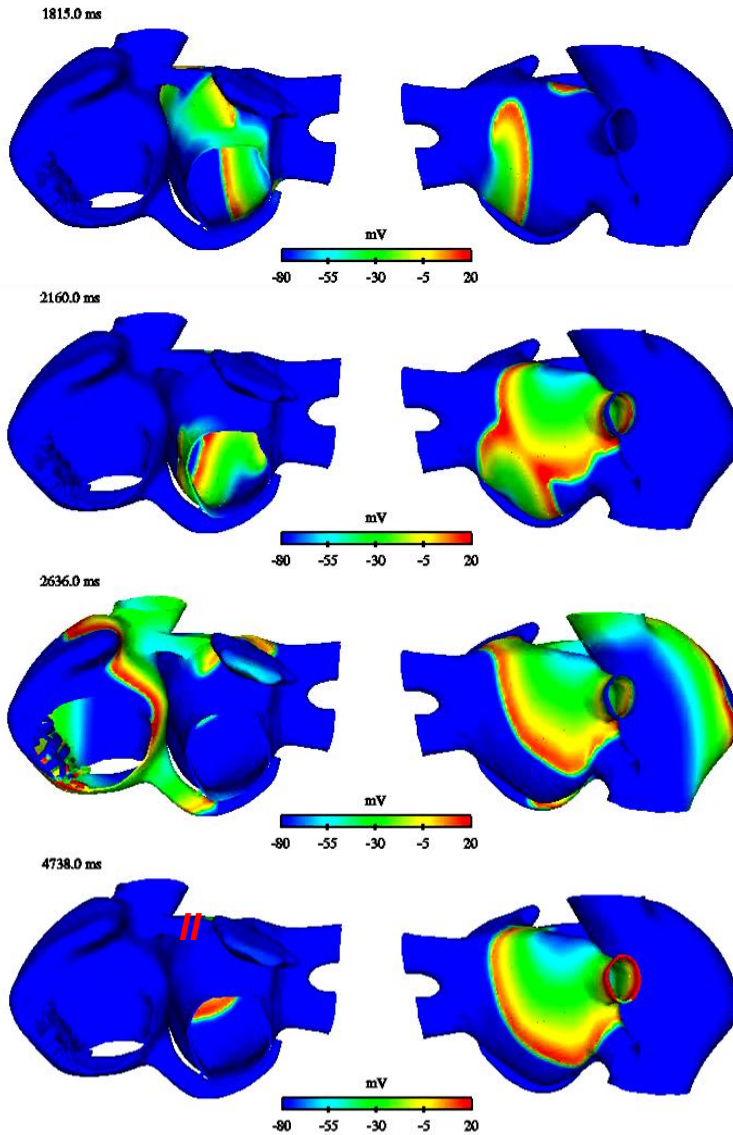


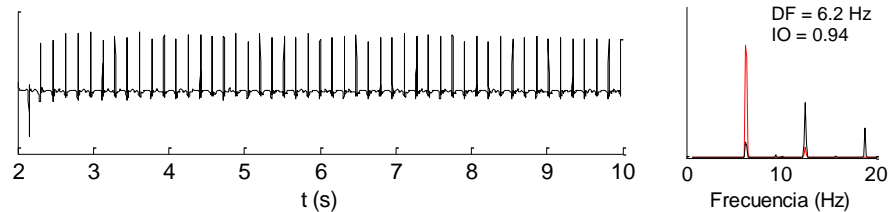
Figura 24.5 Mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs izquierdas. Las líneas paralelas “||” significan bloqueo de la conducción. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

*Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

La Figura 24.6 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral realizado. Los pseudo-EGMs presentaron una activación auricular estable y regular, con complejos simples poco polimorfos. En la pared superior de la aurícula izquierda se observan complejos simétricos intercalados con complejos de asimetría algo más negativa (Figura 24.6 B), esto se debe al bloqueo a través del haz de Bachmann; cuando éste se produce, el frente sufre una fragmentación en la desembocadura del haz en la pared superior de la aurícula izquierda. Adicionalmente, se observa claramente que la aurícula derecha está siendo activada a más baja frecuencia que la aurícula izquierda.

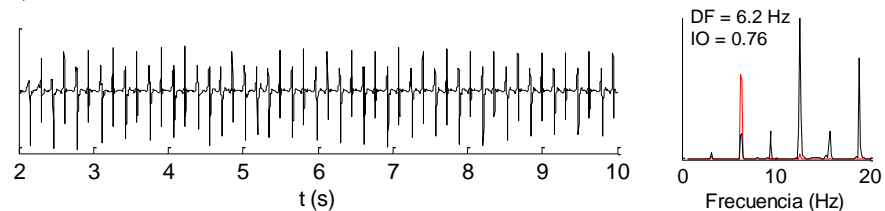
Del análisis espectral, se obtuvo un único pico de DF de 6.2 y 6.3 Hz en los puntos de registro en la aurícula izquierda, y de 3.2 Hz en la aurícula derecha. Los valores del IO obtenidos fueron relativamente altos, superiores a 0.76.

A)



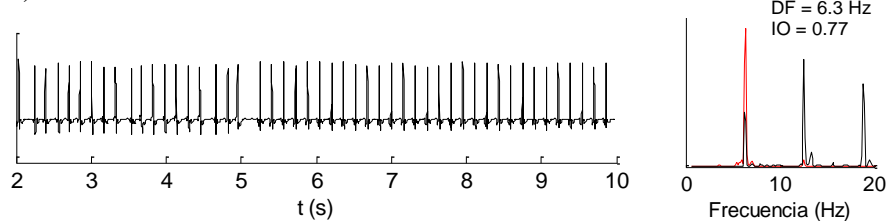
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

B)



Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

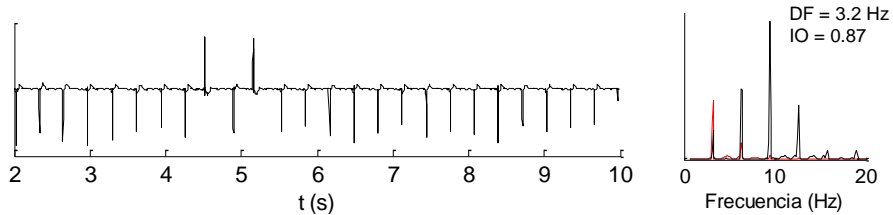
C)



Apéndice izquierdo

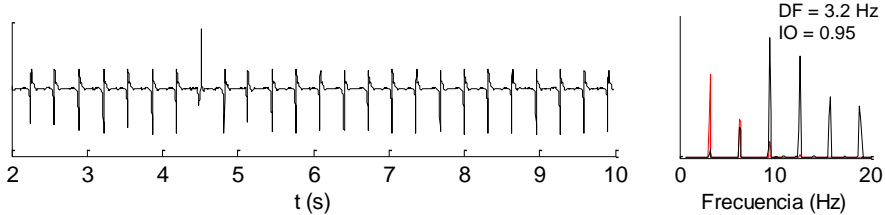
Continúa...

D)



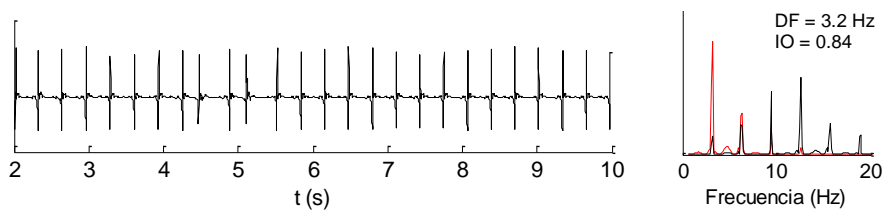
Centro de la pared libre de la aurícula derecha

E)



Cresta terminal

F)



Apéndice derecho

**Figura 24.6** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante la actividad reentrante iniciada por un foco ectópico transitorio en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

### Mapas de DF y del IO

La Figura 24.7 muestra el mapa de DF. En él puede observarse como la aurícula izquierda está siendo activada a una mayor frecuencia, aproximadamente al doble que la aurícula derecha y prácticamente a la misma frecuencia en todas las regiones, salvo en pequeñas zonas distales de la VP izquierda superior y derecha inferior. En la aurícula derecha sólo se observa una zona entre la fosa oval y la vena cava inferior donde la frecuencia es más elevada, en el resto de la aurícula la frecuencia es prácticamente la misma.

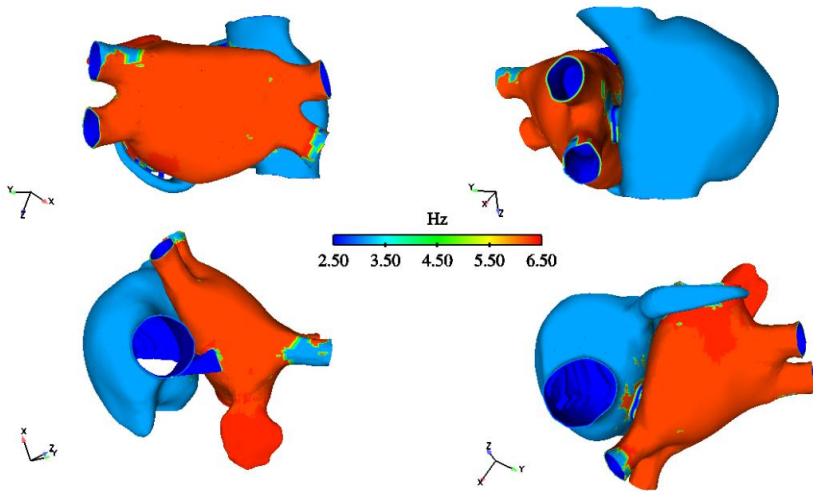


Figura 24.7 Mapa de DF durante la actividad reentrante desencadenado por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores de la DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El promedio de DF en la aurícula derecha fue de 3.3 Hz, equivalente a una CL de 303 ms. En la aurícula izquierda el promedio de DF fue de 6.2 Hz, equivalente a una CL de 161 ms, dando un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda de 2.9 Hz.

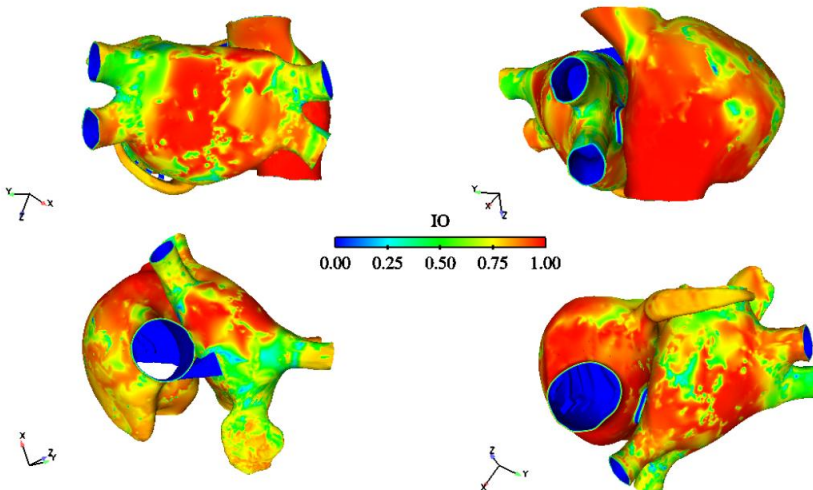


Figura 24.8 Mapa de IO durante la actividad reentrante desencadenado por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.



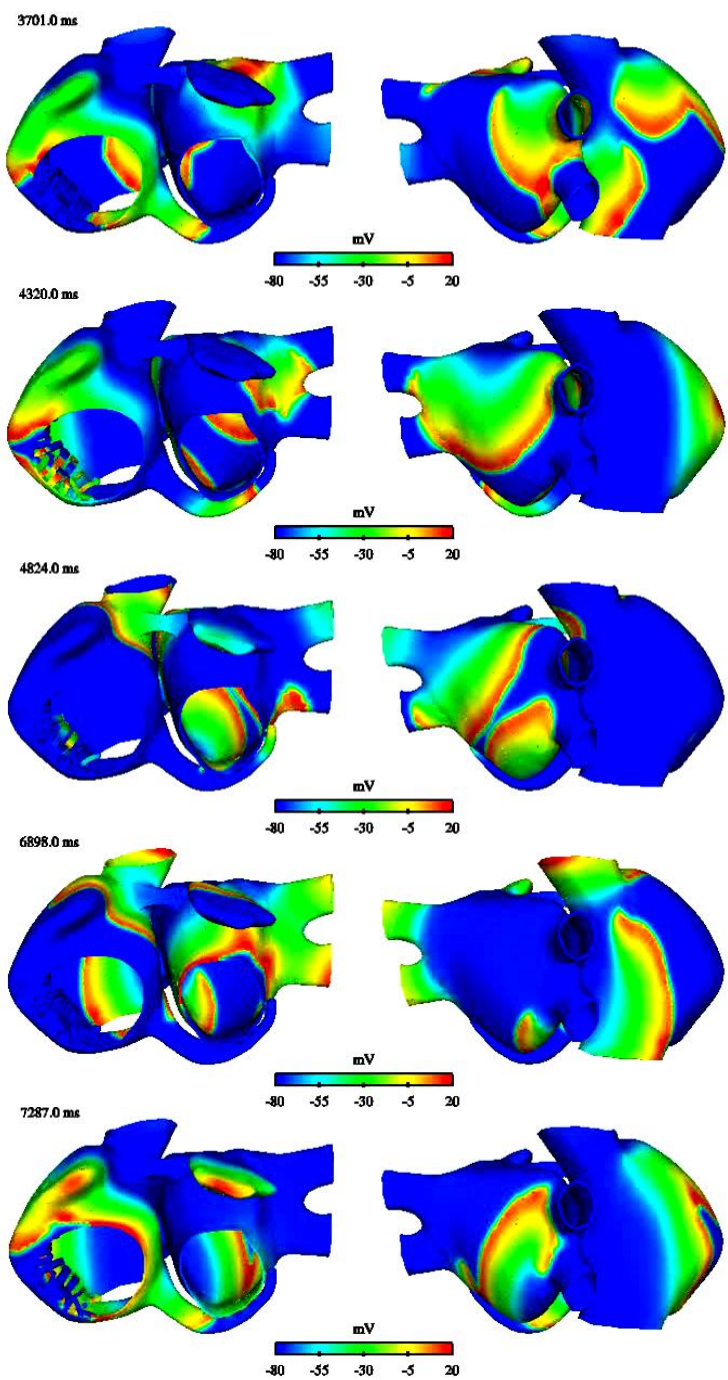
El mapa de IO muestra un alto grado de organización en gran parte de ambas aurículas (Figura 24.8), siendo más patente en la aurícula derecha.

En regiones como el apéndice derecho y seno coronario se observan valores por el orden de los 0.7 y 0.8. Y zonas como las VPs, apéndice izquierdo y anillo tricuspídeo, presentaron valores bajos del IO, del orden de 0.5. El promedio del IO fue más alto en la aurícula derecha (0.85), que en la aurícula izquierda (0.74).

En este caso, la arritmia auricular simulada, es identificada como una taquicardia reentrante con un bloqueo de la conducción interauricular 1:2, caracterizada por una actividad regular y organizada, presentando pseudo-EGMs regulares y polimorfos en su gran mayoría, con un mapa de DF en donde se observa claramente que la aurícula izquierda es activada al doble de frecuencia que la aurícula derecha. En el mapa de IO predominan las zonas de alto grado de organización ( $> 0.7$ ).

### **24.1.3 Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la base de las VPs derechas**

Al aplicar el tren de 6 estímulos focales a una CL de 130 ms en la base de las VPs derechas, se observaron diferentes mecanismos reentrantes durante toda la simulación (Figura 24.9). Inicialmente, se inició un rotor de trayectoria irregular en la pared posterior de la aurícula izquierda, observándose al mismo tiempo fragmentaciones y colisiones de los frentes de activación en ambas aurículas. A partir de los 4 segundos de simulación hasta los 6 segundos aproximadamente, se observaron macrorreentradas principalmente en la aurícula izquierda, colisiones de frentes de onda en ambas aurículas, principalmente a nivel de la cresta terminal en la aurícula derecha. A los 6.3 segundos se generó una reentrada anatómica alrededor de las VPs derechas, la cola de dicha reentrada se convirtió, a los 7.5 segundos aproximadamente, en una segunda reentrada alrededor de las VPs izquierdas, formando una reentrada en figura de ocho, la cual se mantuvo hasta los 9.4 segundos de simulación, mientras que en la aurícula derecha continuaron observándose fragmentaciones y colisiones de los frentes de onda provenientes de la aurícula izquierda. Al final de la simulación se observó nuevamente un rotor de trayectoria irregular en la pared posterior de la aurícula izquierda. Estos diversos mecanismos reentrantes mantuvieron al tejido en un patrón de fibrilación auricular durante toda la simulación.



Continúa...

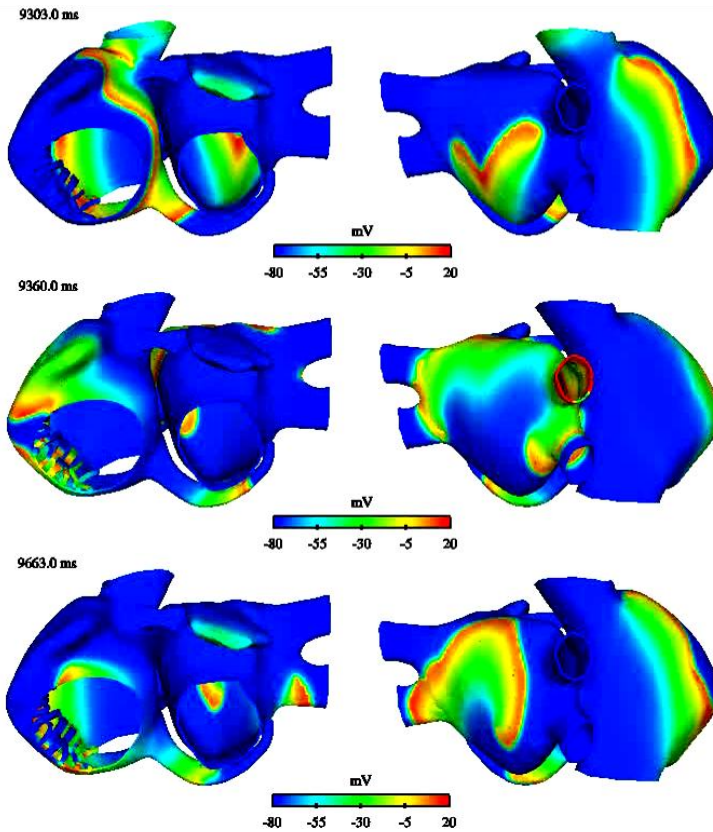


Figura 24.9 Mecanismos reentrantes durante la actividad reentrante iniciada por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

*Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

La Figura 24.10 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral. Los pseudo-EGMs presentaron complejos irregulares y polimorfos en diversos instantes de tiempo. Podemos observar como los complejos cambian su asimetría (relación entre la deflexión positiva y la negativa) durante la simulación, esto en función del patrón de activación que en ese momento esté activando al tejido circundante. Estas fluctuaciones indican cambios en la forma del frente de onda (frentes

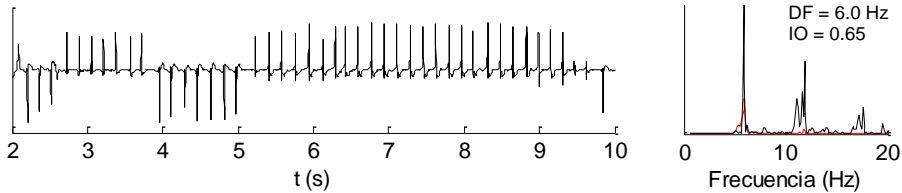
planos, frentes en espiral, fragmentaciones o colisiones de frentes de onda), provocados por la actividad fibrilar.

Los potenciales fueron simples en su gran mayoría, observándose también potenciales dobles en diversos instantes, principalmente en la cresta terminal. Se observaron sólo dos potenciales fragmentados. La presencia de potenciales dobles indica la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda.

Los espectros presentan picos de frecuencia alrededor del pico de DF, indicando un patrón de conducción irregular. Los valores de DF obtenidos fueron de 5.9 Hz y de 6.0 Hz.

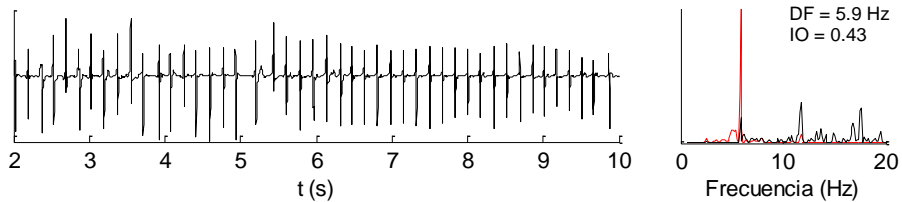
Los valores del IO obtenidos fueron bajos, desde 0.42 a 0.65, indicando variabilidad de la frecuencia, lo que reduce la “organización” de la señal.

A)



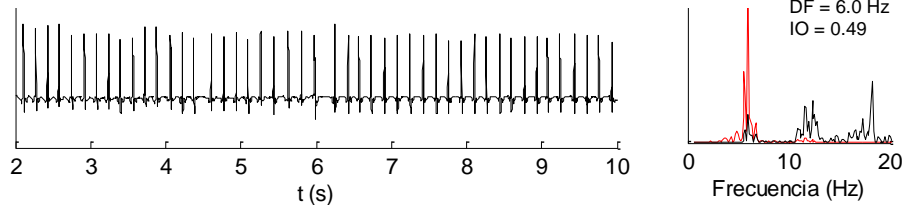
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

B)



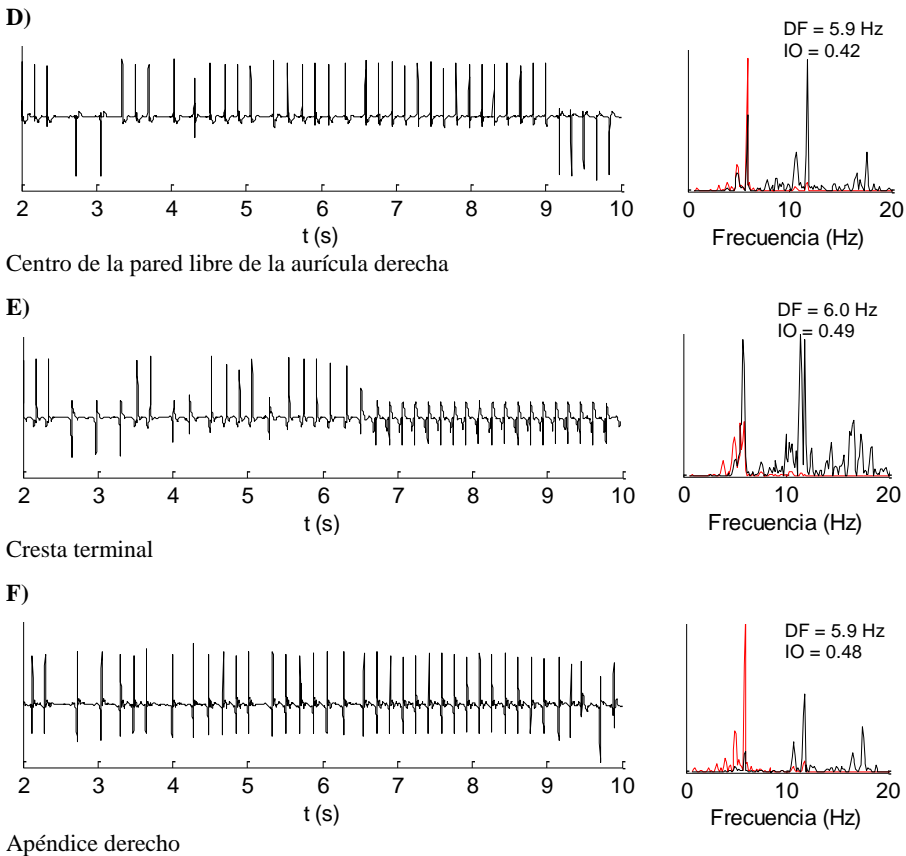
Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

C)



Apéndice izquierdo

Continúa...



**Figura 24.10** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad reentrante iniciada por un foco ectópico transitorio en la base de las VPs derechas. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

A continuación se muestra un ejemplo de cada uno de los cuatro tipos de EGMs clasificados por Konings, K.T. *et al.* [1997], obtenidos de los pseudo-EGMs mostrados anteriormente. La Figura 24.11 A muestra un ejemplo de potencial simple, en la Figura 24.11 B y C se muestran potenciales dobles, uno corto y otro largo, respectivamente. Por último, en la Figura 24.11 D se observa uno de los pocos potenciales fragmentados observados en los pseudo-EGMs registrados.

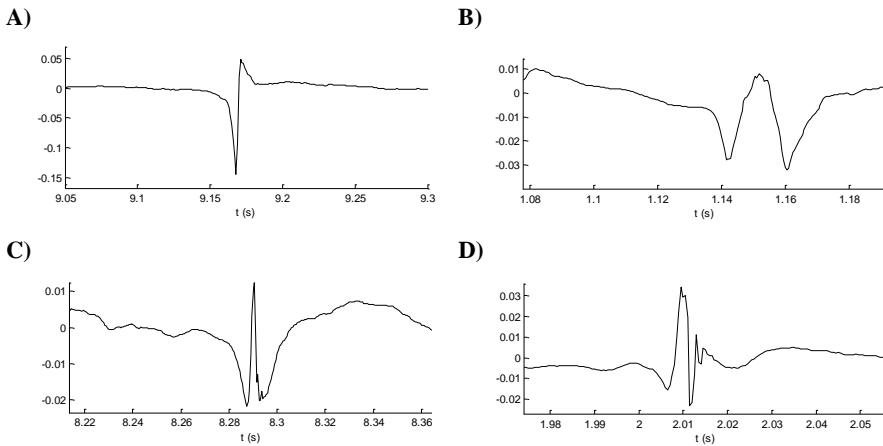


Figura 24.11 A) *Single potential*, caracterizado por una simple y larga deflexión negativa (o positiva). B) *Long-double potential*, compuesto por dos potenciales separados por un intervalo >10 ms. C) *Short-double potential*, el cual exhibe dos deflexiones negativas separadas por <10 ms. D) *Fragmented potential*, el cual muestra múltiples deflexiones.

Mapas de DF y del IO

En la Figura 24.12 se muestra el mapa de DF, en donde se observan zonas en ambas aurículas activadas a diferente frecuencia.

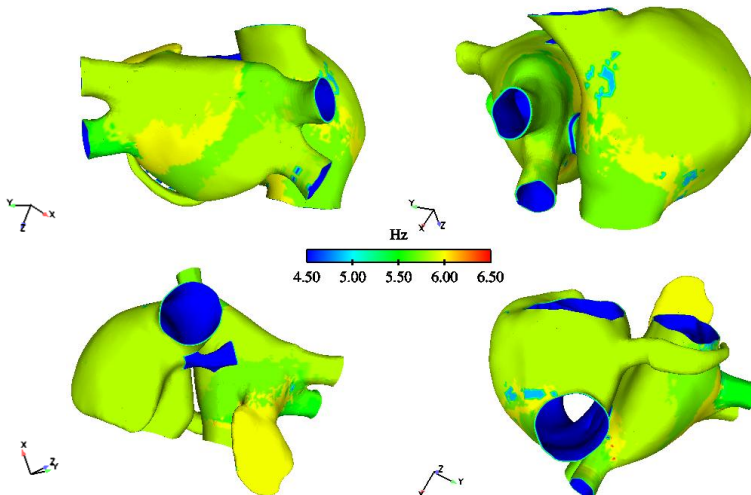
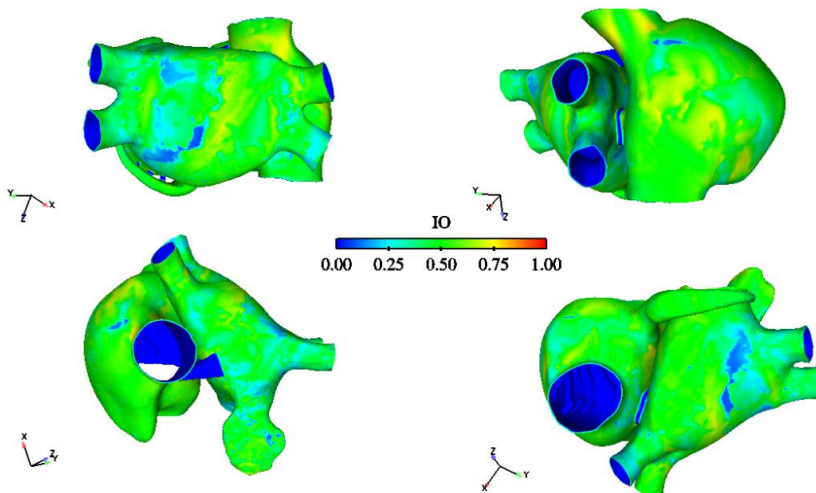


Figura 24.12 Mapa de DF durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores de la DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

En zonas como la pared posterior de la aurícula izquierda, pared superior y apéndice izquierdo y la zona comprendida por la cresta terminal y venas cavas, se observan franjas de tejido que están siendo activadas a diferentes frecuencias, sin embargo éstas diferencias son leves, por lo que no es posible identificar zonas de muy alta ni de muy baja frecuencia.

El promedio de DF en ambas aurículas fue de 5.8 Hz, equivalente a una CL de 172 ms. Por lo tanto, no se presentó un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda. En casos de FA permanente, donde el tejido ha sido previamente remodelado, las múltiples ondas reentrantes al propagar en un tejido que presenta periodos refractarios cortos, siguen una frecuencia de activación más o menos constante a lo largo de toda la aurícula, sin observarse gradientes significativos de DF [Sanders, P. *et al.* 2006; Lazar, S. *et al.* 2004].

El mapa de IO muestra un grado bajo de organización en ambas aurículas (Figura 24.13). Se observan algunas regiones dispersas, principalmente en la aurícula izquierda, que presentan valores más bajos del IO, inferiores a 0.3. De igual forma, se observan zonas dispersas en ambas aurículas, principalmente en regiones cercanas a la cresta terminal, en la vena cava superior y pared posterior de la aurícula izquierda, que presentan valores ligeramente superiores del IO, del orden de los 0.7. El promedio del IO fue más alto en la aurícula derecha (0.51), que en la aurícula izquierda (0.44). Estos valores indican que existe variabilidad de la frecuencia de activación en ambas aurículas.



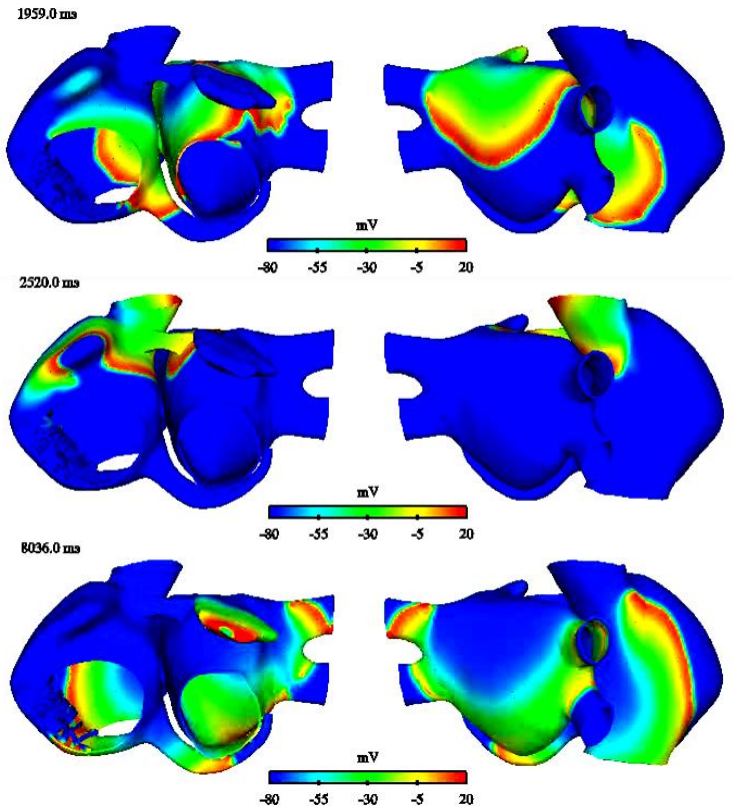
**Figura 24.13** Mapa de IO durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los más altos se identifican por el color rojo.

Podemos concluir, que la arritmia auricular simulada, identificada como FA, es caracterizada por una actividad más irregular y desorganizada que la

observada en taquicardia reentrante, observándose múltiples frentes de onda, con pseudo-EGMs más irregulares y polimorfos. El mapa de DF es heterogéneo y el de IO muestra bajos índices de organización en toda la superficie auricular (< 0.7).

### 24.1.4 Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la cresta terminal

Una vez aplicado el tren de 6 estímulos focales a una CL de 130 ms en la parte media de la cresta terminal, se inició un rotor de trayectoria irregular en la aurícula derecha, cuyo punto de pivote se desplazó entre la zona media y superior de la cresta terminal y base de la vena cava superior. La actividad de esta reentrada continuó durante toda la simulación, manteniendo el tejido en un patrón de taquicardia reentrante.



Continúa...



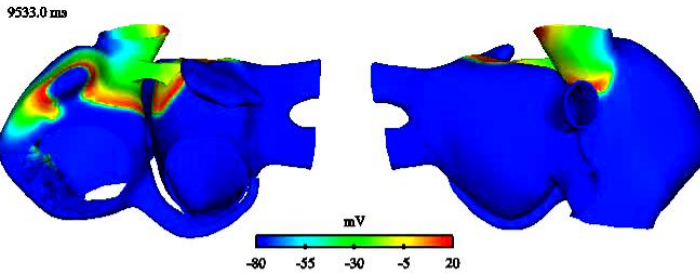
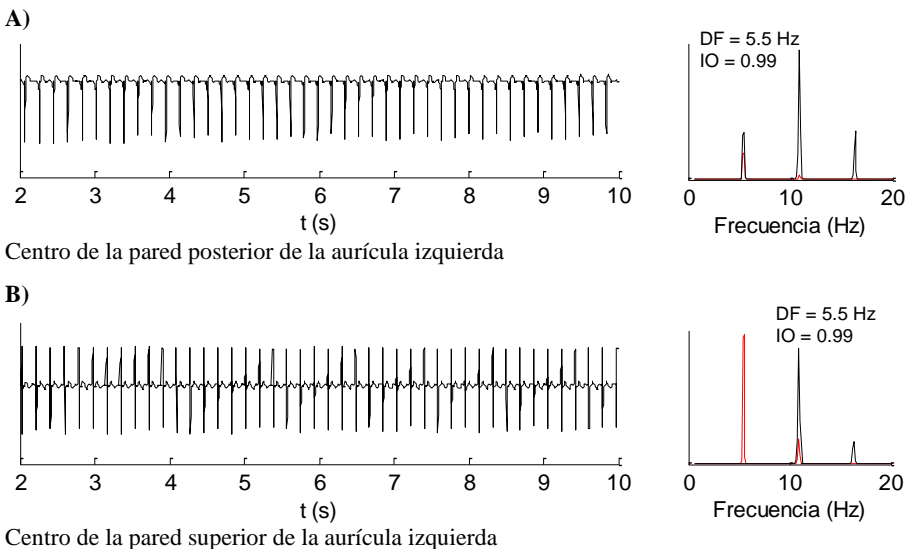


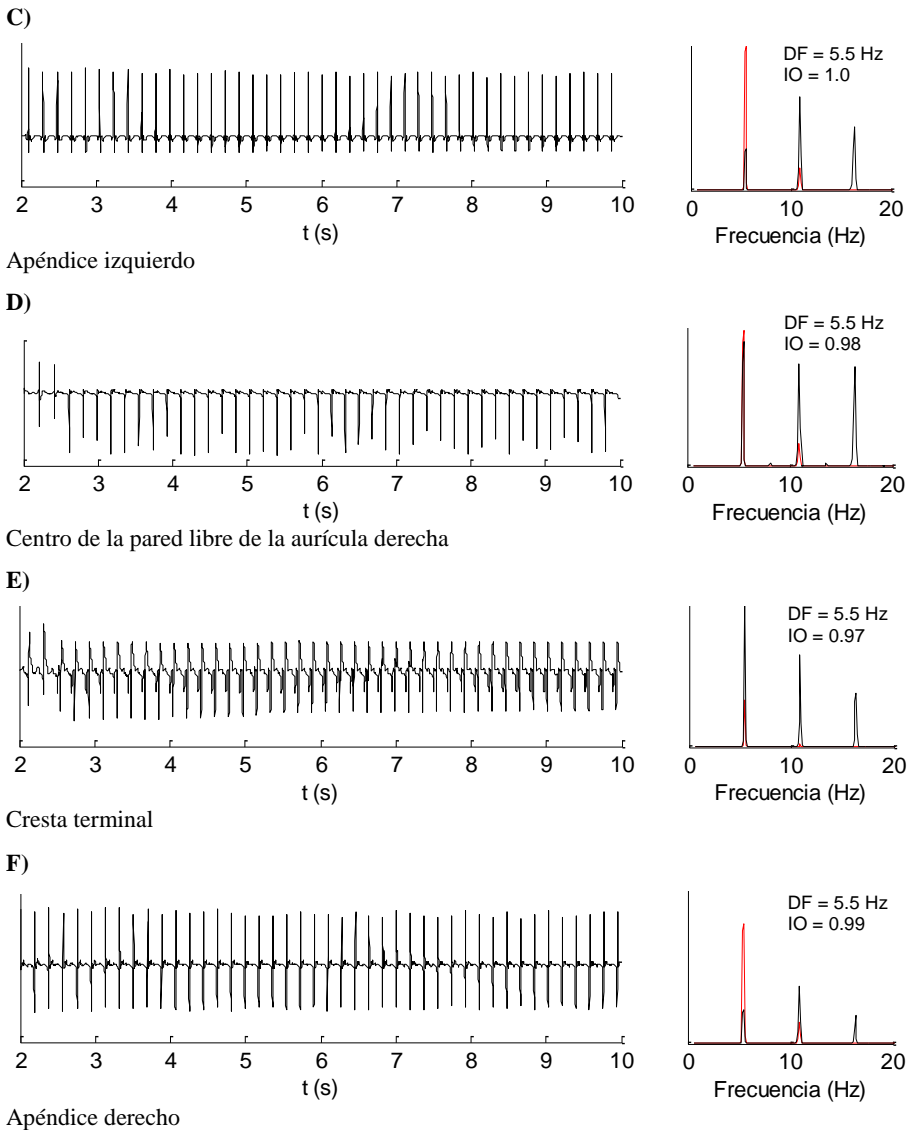
Figura 24.14 Mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

*Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

La Figura 24.15 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral. Los pseudo-EGMs presentaron una activación auricular estable y regular, con complejos simples, excepto en la cresta terminal donde se observan potenciales dobles debido al rotor actuando en esta región. No se observan prácticamente cambios en la morfología de los complejos durante la simulación en cada uno de los pseudo-EGMs mostrados. Adicionalmente, se obtuvo un único pico de DF de 5.5 Hz en todos los puntos de registro. Los valores del IO obtenidos fueron muy altos, llegando incluso a la unidad, entre 0.97 y 1.0.



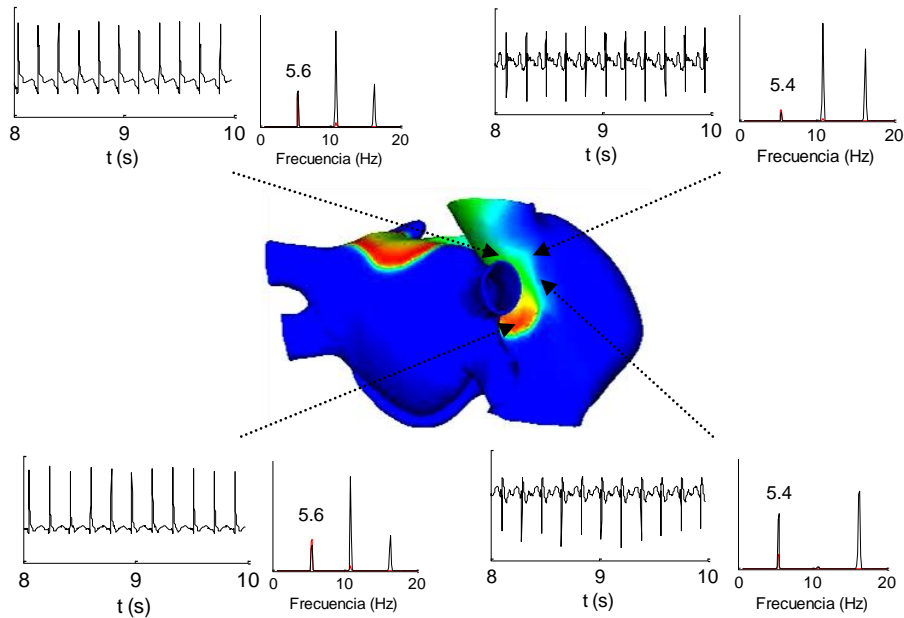
Continúa...



**Figura 24.15** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad reentrante iniciada por un foco ectópico transitorio en la cresta terminal. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

Se muestran además los pseudo-EGMs y su análisis espectral, calculados en dos puntos localizados en la zona de la cresta terminal sobre la cual el rotor

pivota de forma irregular y dos puntos cercanos a dicha zona, como se observa en la siguiente figura:



**Figura 24.16** Pseudo-EGMs y su análisis espectral, registrados en dos puntos en la zona de la cresta terminal sobre la cual el rotor pivota de forma irregular y dos puntos cercanos a dicha zona.

Los pseudo-EGMs registrados en la zona de la cresta terminal, sobre la cual el rotor pivota de forma irregular, mostraron potenciales dobles y fragmentados, por el contrario, los pseudo-EGMs calculados en dos puntos fuera de la cresta terminal, cercanos a al núcleo del rotor, presentaron pseudo-EGMs con complejos simples y una DF levemente superior.

### Mapas de DF y del IO

El mapa de DF mostrado en la Figura 24.17 indica que la aurícula está siendo activada prácticamente a la misma frecuencia, observándose valores de DF bajos en la VPs inferior izquierda y valores superiores en zonas muy pequeñas localizadas en el anillo mitral y VP superior izquierda. El promedio de DF en la aurícula derecha fue de 5.5 Hz, equivalente a una CL de 182 ms. En la aurícula izquierda el promedio de DF fue de 5.6 Hz, equivalente a una CL de 179 ms, dando un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda 0.1 Hz, valor inferior a la resolución espectral.

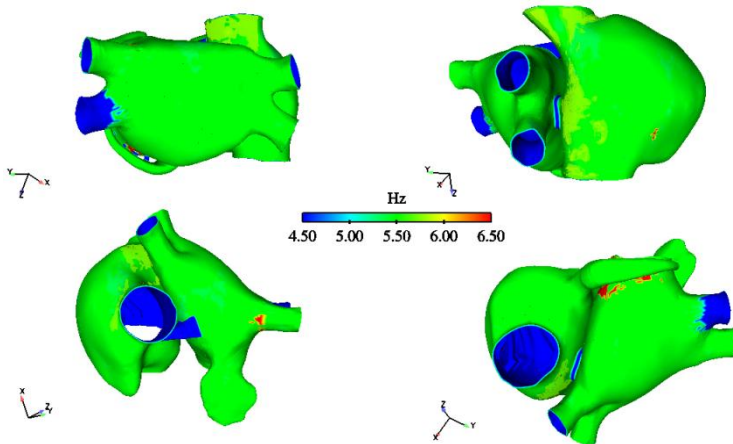


Figura 24.17 Mapa de DF durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores de la DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de IO muestra un alto grado de organización en prácticamente toda la aurícula (Figura 24.18), se observan valores bajos del IO en pequeñas zonas de las VPs izquierdas y del anillo mitral. El promedio del IO en la aurícula izquierda fue de 0.95 y en la aurícula derecha fue de 0.99.

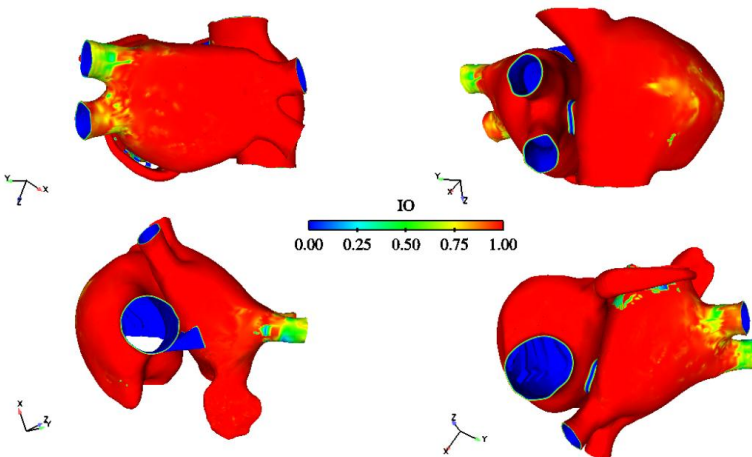


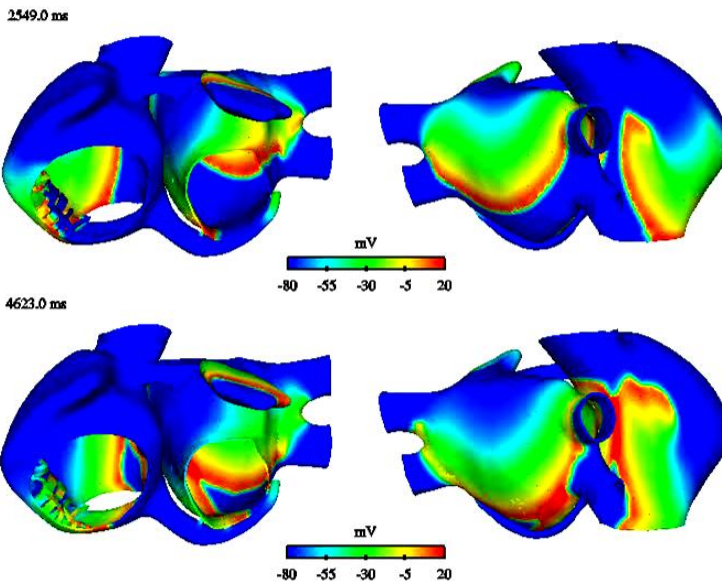
Figura 24.18 Mapa de IO durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

De los resultados podemos identificar la arritmia auricular simulada como una taquicardia reentrante, la cual presenta una actividad regular y organizada, con pseudo-EGMs regulares y polimorfos. El mapa de DF muestra valores

homogéneos y, en este caso, el mapa de IO presenta altos valores de organización en prácticamente toda la superficie auricular ( $> 0.9$ ).

### 24.1.5 Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en la vena cava superior

Una vez aplicado el tren de 6 estímulos focales a una CL de 130 ms en la vena cava superior, se inició un rotor de trayectoria irregular en la aurícula derecha, cuyo punto de pivote se mantuvo principalmente entre la región superior de la cresta terminal y la base de la vena cava superior, durante los primeros segundos. En algunos instantes el punto de pivote se desplazó hacia la pared libre de la aurícula derecha. Entre el segundo 4 y 5, el rotor se desplazó completamente hacia la pared libre de la aurícula derecha, observándose algunas colisiones y fragmentaciones del frente reentrante, manteniendo el tejido en un patrón de taquicardia reentrante. En el segundo 5.5 aproximadamente, el rotor colisiona, generándose una macrorreentrada alrededor del anillo tricuspídeo, desencadenando así un flúter típico, que se mantuvo hasta finalizada la simulación, manteniendo el tejido en un patrón de flúter auricular durante ese periodo. Por lo tanto, en esta simulación se observa como un tipo de arritmia, la taquicardia reentrante, puede convertirse en otra, en este caso, en un flúter auricular.



Continúa...

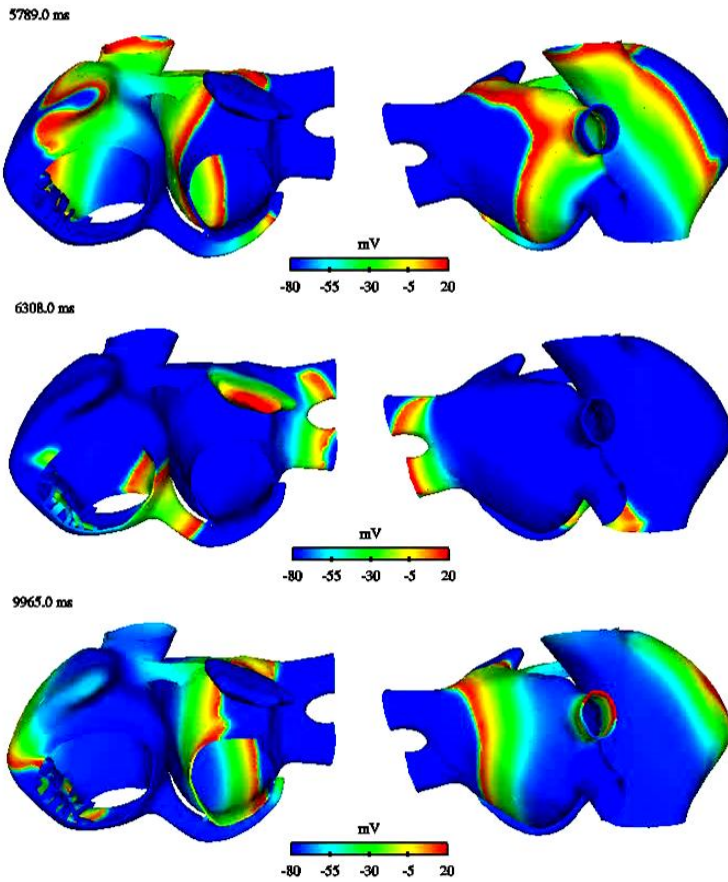


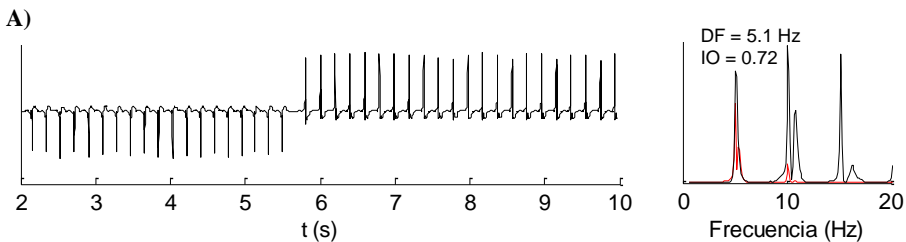
Figura 24.19 Mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

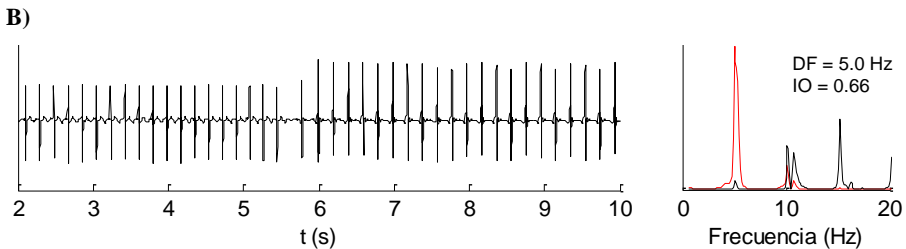
La Figura 24.20 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral. Los pseudo-EGMs presentaron complejos principalmente simples, observándose complejos dobles dentro de los primeros 5.5 segundos de simulación en la cresta terminal, indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda. Los complejos de los pseudo-EGMs en el centro de la pared libre de la aurícula derecha y en la cresta terminal mostraron algo de polimorfismo durante los primeros 5.5 segundos de simulación.

Adicionalmente, a los 5.5 segundos se observa un cambio brusco de la morfología de los complejos en los pseudo-EGMs calculados en el centro de la pared posterior y superior de la aurícula izquierda, en el centro de la pared libre de la aurícula derecha y en la cresta terminal, ocasionado por el cambio de taquicardia reentrante a flúter auricular. Los espectros de los pseudo-EGMs en la pared posterior de la aurícula izquierda y en el apéndice derecho e izquierdo, presentan un pico de frecuencia muy cerca del pico de DF, lo que indica que el patrón de conducción no es totalmente regular.

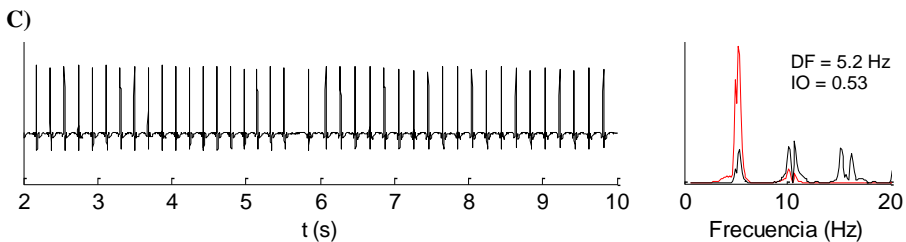
Los valores de DF obtenidos estuvieron entre los 5.0 Hz y los 5.4 Hz. El IO presentó valores entre los 0.48 y los 0.72, indicando variabilidad de la frecuencia. El cambio observado de un tipo de taquicardia mantenida por una reentrada de trayectoria irregular, a una arritmia mantenida por una macrorreentrada regular como es el flúter, contribuyó a incrementar la variabilidad en la frecuencia de activación, observándose valores bajos del IO que no se corresponden con un patrón netamente de flúter auricular.



Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

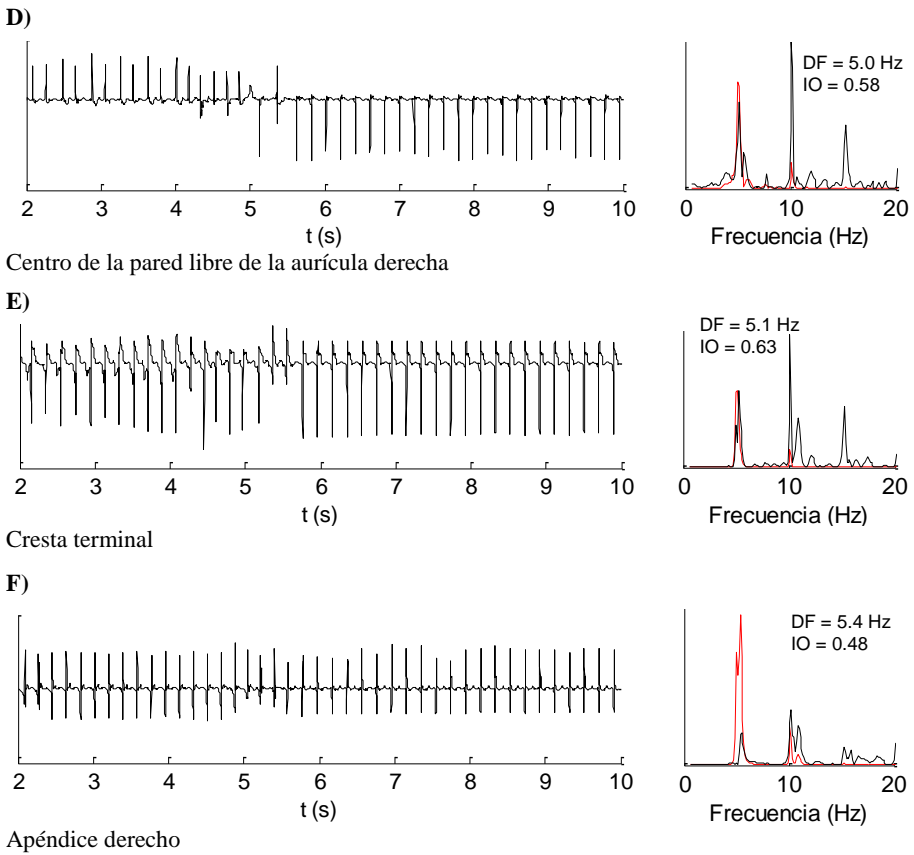


Centro de la pared superior de la aurícula izquierda



Apéndice izquierdo

Continúa...

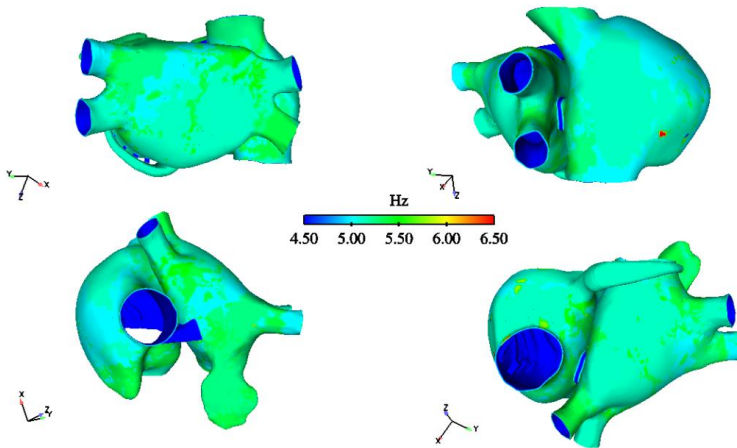


**Figura 24.20** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad reentrante iniciada por un foco ectópico transitorio en la vena cava superior. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

### Mapas de DF y del IO

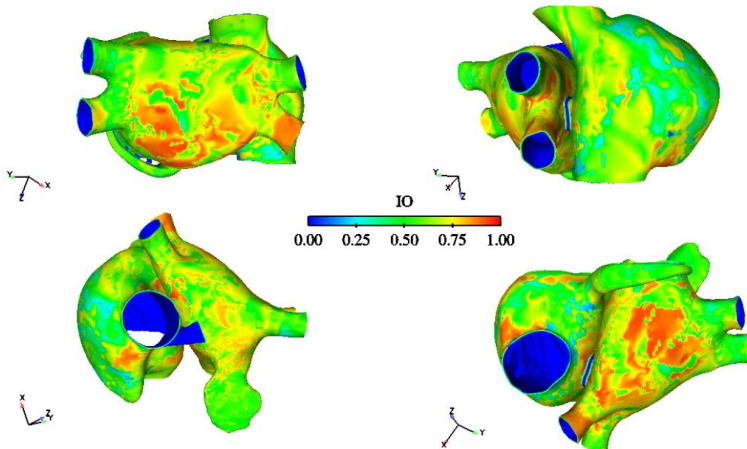
La Figura 24.21 muestra el mapa de DF. Se observan zonas en donde la DF sufre ligeras variaciones, manteniéndose dentro del rango de los 5 Hz y 5.5 Hz, salvo en una pequeña zona en la pared libre de la aurícula derecha, la cual presenta un DF de mayor valor, cercano a los 6.5 Hz.





**Figura 24.21** Mapa de DF durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores de la DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El promedio de DF en ambas aurículas fue de 5.2 Hz, equivalente a una CL de 192 ms. Por lo tanto, no se presentó un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda.



**Figura 24.22** Mapa de IO durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

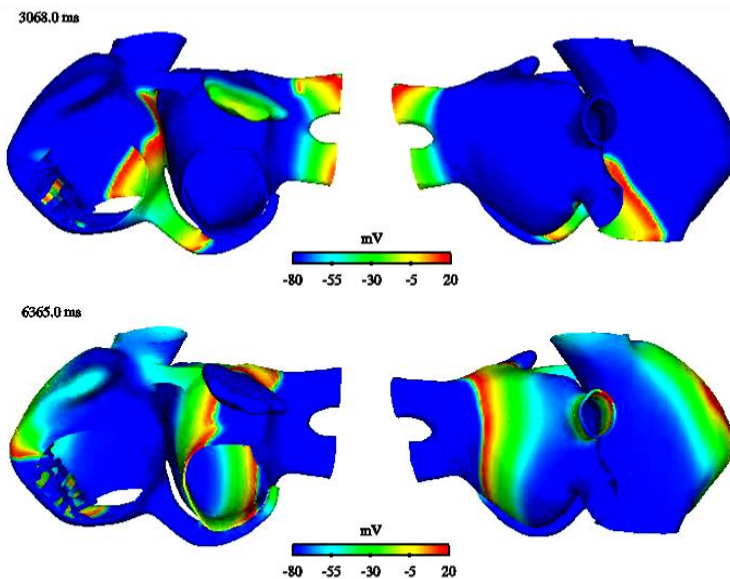
El mapa de IO (Figura 24.22) muestra un grado de organización ligeramente más bajo en la aurícula derecha (promedio 0.6) que en la izquierda (0.68). Se observan zonas, principalmente en la pared libre de la aurícula derecha, que presentan valores bajos del IO, del orden de 0.4; y zonas, principalmente en la pared posterior de la aurícula izquierda, que presentan valores del IO más altos,

del orden de 0.8. Estos valores indican que en general existe variabilidad de la frecuencia de activación en ambas aurículas.

En este caso, el mapa de IO permite saber que existió un cierto grado de variabilidad de la frecuencia dentro de la ventana de tiempo analizada, pero no ayuda a identificar el paso de una arritmia a otra, ni a identificar la arritmia predominante al final de la simulación como es el flúter típico para este caso.

### 24.1.6 Arritmia iniciada por un foco ectópico transitorio en el seno coronario

Una vez aplicado el tren de 6 estímulos focales a una CL de 130 ms en cercanías al seno coronario, los frentes de onda colisionaron para generar a los 2 segundos de simulación una macrorreentrada alrededor del anillo tricuspídeo, generándose así un flúter típico, que se mantuvo hasta finalizada la simulación y mantuvo al tejido en un patrón de flúter auricular.



Continúa...

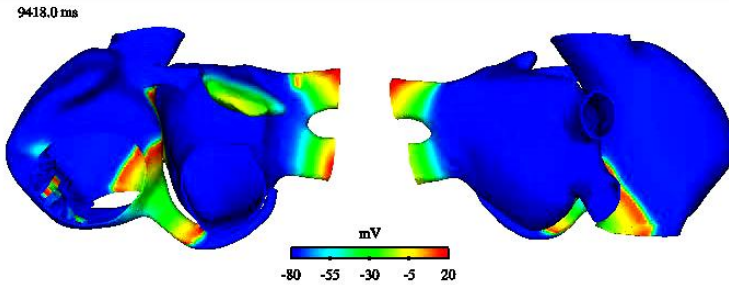
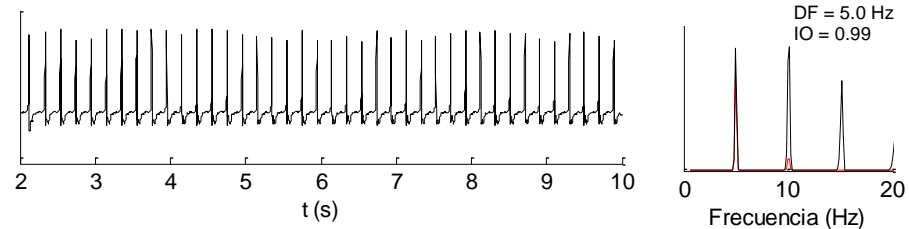


Figura 24.23 Mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

*Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

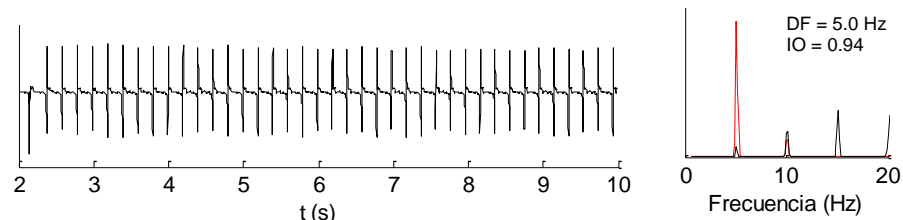
La Figura 24.24 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral. Los pseudo-EGMs presentaron una activación auricular estable y regular. No se observan cambios en la morfología de los complejos durante la simulación en cada uno de los pseudo-EGMs mostrados. Adicionalmente, se obtuvo un único pico de DF de 5.0 Hz en todos los puntos de registro. Los valores del IO obtenidos fueron muy altos y cercanos a la unidad, entre 0.93 y 0.99.

A)



Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

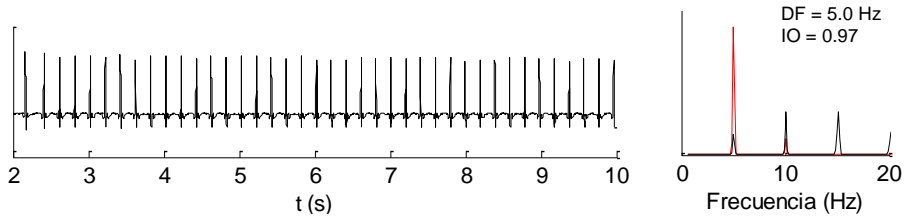
B)



Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

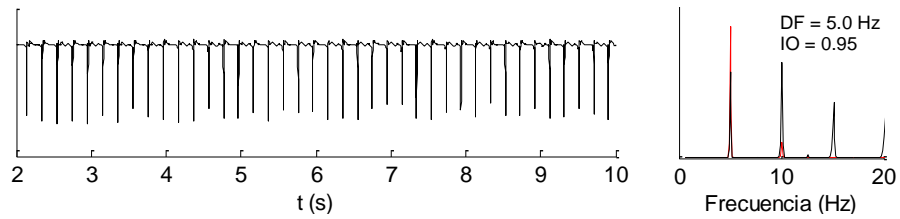
Continúa...

C)



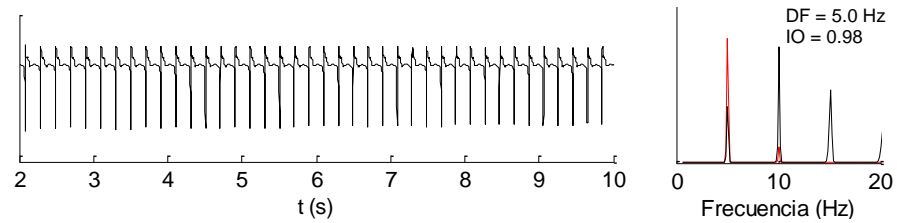
Apéndice izquierdo

D)



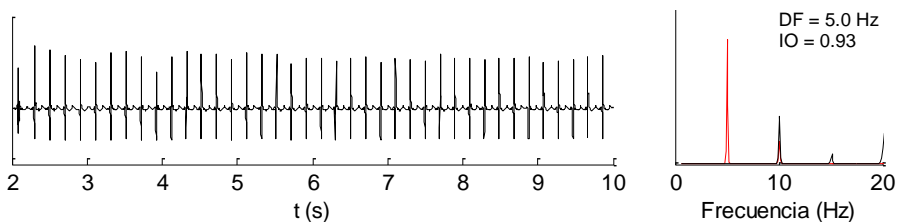
Centro de la pared libre de la aurícula derecha

E)



Cresta terminal

F)

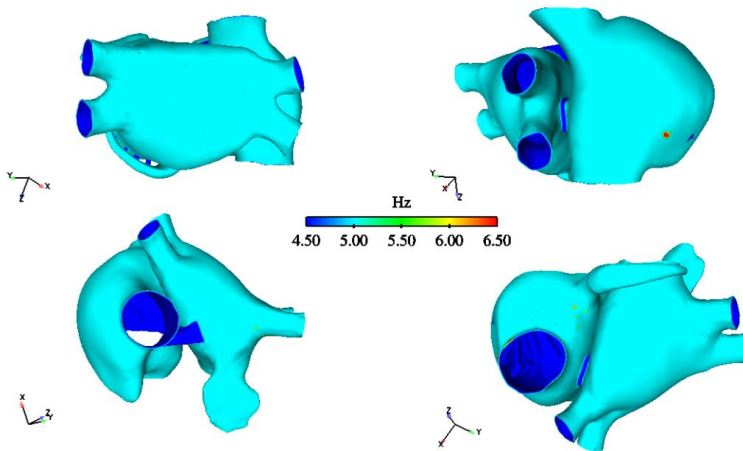


Apéndice derecho

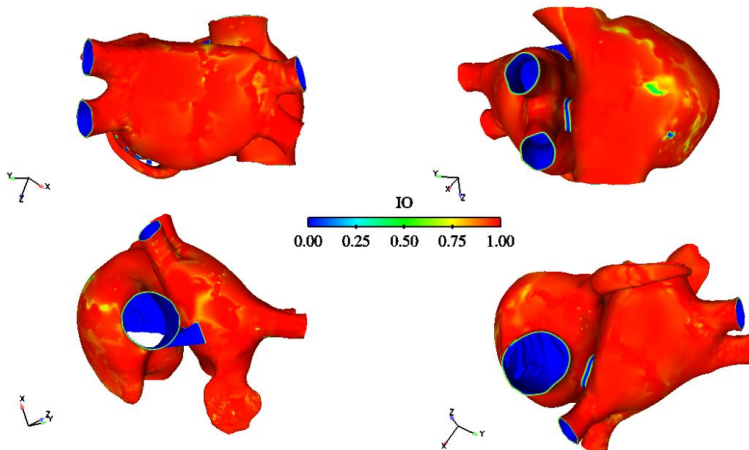
**Figura 24.24** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad reentrante iniciada por un foco ectópico transitorio en el seno coronario. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

*Mapas de DF y del IO*

La Figura 24.25 muestra un mapa de DF muy homogéneo, lo que indica que la aurícula está siendo activada prácticamente a la misma frecuencia, sólo se observan valores más altos de DF en una zona muy pequeña en la pared posterior de la aurícula derecha. El promedio de DF en la aurícula derecha e izquierda fue de 5.0 Hz, equivalente a una CL de 200 ms. No presentándose gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda.



**Figura 24.25** Mapa de DF durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores de la DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.



**Figura 24.26** Mapa de IO durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de IO muestra un alto grado de organización en prácticamente toda la aurícula (Figura 24.26), se observan valores bajos del IO en un par de zonas muy pequeñas en la pared libre de la aurícula derecha. El promedio del IO en la aurícula izquierda fue de 0.97 y en la aurícula derecha fue de 0.96.

La arritmia auricular simulada, identificada como flúter típico auricular, se caracteriza por una actividad altamente regular y organizada, con pseudo-EGMs regulares y polimorfos. Los mapas de DF y del IO son homogéneos en prácticamente toda la superficie auricular, presentando un alto grado de organización ( $> 0.9$ ) en prácticamente toda la aurícula. Los mapas de propagación permiten diferenciar este tipo de flúter al poder identificar la macroreentrada presente en el istmo cavotricuspidé.

### 24.1.7 Síntesis de los resultados obtenidos al caracterizar las diferentes arritmias simuladas

La aplicación de focos ectópicos de actividad transitoria en aurícula remodelada, localizados en seis diferentes zonas de la aurícula y en condiciones de remodelado eléctrico, generó diferentes arritmias auriculares. Las cuales fueron identificadas como taquicardias reentrantes, FA y flúter típico auricular.

Las arritmias generadas mediante la aplicación de la fuente focal en la pared posterior de la aurícula izquierda, en la base de las VPs izquierdas y en la cresta terminal, fueron identificadas como taquicardias auriculares reentrantes, éstas son mantenidas por un circuito reentrante anatómico o funcional. Las arritmias generadas al aplicar el foco ectópico en la vena cava superior y cerca al seno coronario, fueron identificadas como flúter típico auricular, teniendo presente que para el caso del foco en la vena cava superior, se presentó una taquicardia reentrante previa a la generación del flúter. El flúter es mantenido por una macroreentrada en el anillo tricuspídeo.

Ambas arritmias presentan activación auricular estable y regular, lo cual se ve reflejado en el espectro como un único pico estrecho de DF. Los mapas de DF son homogéneos, salvo al presentarse bloqueo interauricular 1:2. Los mapas de IO presentan valores altos en gran parte de ambas aurículas. Sin embargo, la caracterización de la arritmia puede ser errónea implementando mapas de DF e IO, en casos en los que se presente una transición de un tipo de arritmia a otro.

Por último, la arritmia generada al aplicar el foco en la base de las VPs derechas fue identificada como una fibrilación auricular, la cual es mantenida por múltiples ondas reentrantes, presentando un mayor grado de desorden en los patrones de activación, en forma de múltiples picos de frecuencia y/o mayores anchos de banda en el espectro y bajos valores de IO. Los mapas de DF e IO presentan mayor heterogeneidad, sin embargo, no se genera un gradiente de DF

entre aurícula izquierda y derecha, debido a que la aurícula remodelada es capaz de seguir la frecuencia de activación de los frentes reentrantes. Potenciales dobles y fragmentados son observados durante la FA y durante taquicardias reentrantes en zonas en donde la alta anisotropía causa fragmentaciones de onda y en puntos de pivote de reentradas funcionales tipo rotor de trayectoria irregular.

La Tabla 24.1 y la Tabla 24.2 resumen los resultados obtenidos al caracterizar las arritmias generadas.

**Tabla 24.1 Resumen de los resultados obtenidos al caracterizar las arritmias simuladas. DFm: DF promedio. IOm: IO promedio.**

Foco ectópico	Estímulos focales	CL (ms)	DFm AD / DFm AI (Hz)	Gradiente DF (Hz)	IOm AD / IOm AI	Arritmia
AI	6	130	5.9 / 5.8	0.1	0.83 / 0.92	TR
VPI	6	130	3.3 / 6.2	2.9	0.85 / 0.74	TR con bloqueo 1:2
CT	6	130	5.5 / 5.6	0.1	0.99 / 0.95	TR
VPD	6	130	5.8 / 5.8	0	0.51 / 0.44	FA
VCS	6	130	5.2 / 5.2	0	0.6 / 0.68	Flúter (TR previa)
SC	6	130	5.0 / 5.0	0	0.96 / 0.97	Flúter

**Tabla 24.2 Resumen de las características de las arritmias simuladas.**

Foco ectópico	Arritmia	Principal patrón reentrante	Pseudo-EGMs	Mapa DF	Mapa IO
AI	TR	Reentrada en VPD	Regulares	Homogéneo	Predominan zonas con IO > 0.8
VPI	TR con bloqueo 1:2	Reentrada en AI	Regulares	Homogéneo en c/aurícula	Predominan zonas con IO > 0.7
CT	TR	Rotor en AD	Regulares	Homogéneo	Predominan zonas con IO > 0.9
VPD	FA	Múltiples ondas reentrantes	Irregulares Polimorfos	Heterogéneo	Predominan zonas con IO < 0.7
VCS	TR previa/ Flúter	Rotor en AD/ Macroreentrada en ICT	2 tramos regulares c/u	— <sup>(*)</sup>	— <sup>(*)</sup>
SC	Flúter	Macroreentrada en ICT	Regulares	Homogéneo	Predominan zonas con IO > 0.9

(\*) Al presentarse transición de una arritmia a otra, no se tiene en cuenta esta información para la caracterización.

## 24.2 Aplicación de patrones de ablación

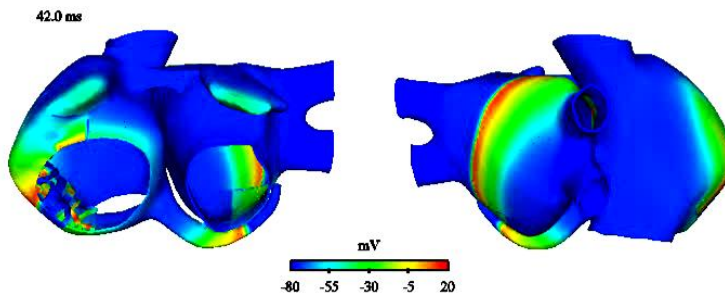
Para estudiar la eficacia de tres diferentes patrones de ablación en la terminación de las arritmias generadas en el apartado anterior, se simuló cada una de las técnicas: el Maze III, Maze parcial izquierdo y mini-Maze, sobre el modelo. Para ello, a los 10 segundos de simulación contados a partir de la aplicación del foco ectópico, se introdujo mediante simulación las líneas de ablación de cada técnica, como se describe en métodos. Una vez aplicada la técnica, la simulación se continuó durante 10 segundos más. A continuación se describen los resultados obtenidos al aplicar las técnicas de ablación sobre las tres diferentes arritmias auriculares simuladas.

### 24.2.1 Ablación de las taquicardias auriculares reentrantes iniciadas mediante actividad ectópica transitoria

Las arritmias generadas mediante la aplicación de un foco ectópico de actividad transitoria en la pared posterior de la aurícula izquierda, en la base de las VPs izquierdas y en la cresta terminal, fueron identificadas como taquicardias auriculares reentrantes. Los resultados obtenidos al aplicar los tres diferentes patrones de ablación sobre este tipo de arritmia se describen a continuación.

#### *Aplicación de la técnica Maze III*

El patrón de ablación Maze III terminó por completo la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la pared posterior de la aurícula izquierda (Figura 24.27). Las líneas de ablación en la aurícula derecha bloquearon los frentes reentrantes en esta zona. De igual forma, las líneas de ablación en la aurícula izquierda evitaron que los frentes en la pared posterior continuaran con su actividad reentrante. El último frente de despolarización finalizó en las VPs izquierdas a los 150 ms.



Continúa...



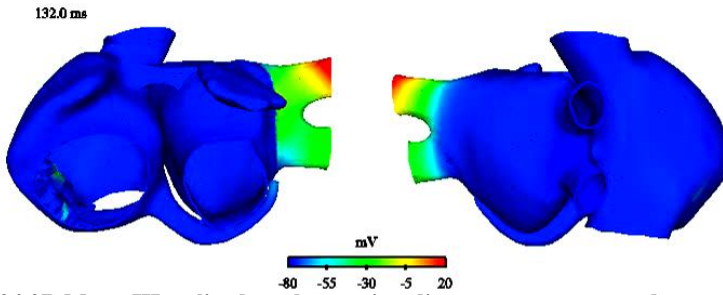


Figura 24.27 Maze III aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

El patrón de ablación Maze III terminó también por completo la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs izquierdas (Figura 24.28). Las líneas de ablación en la aurícula derecha interrumpieron el paso de los frentes reentrantes hacia la pared libre de la aurícula derecha. Las líneas en la aurícula izquierda bloquearon los frentes reentrantes, evitando su propagación hacia la aurícula derecha. El último frente de despolarización finalizó en el anillo tricuspídeo, bajo el apéndice derecho, a los 500 ms.

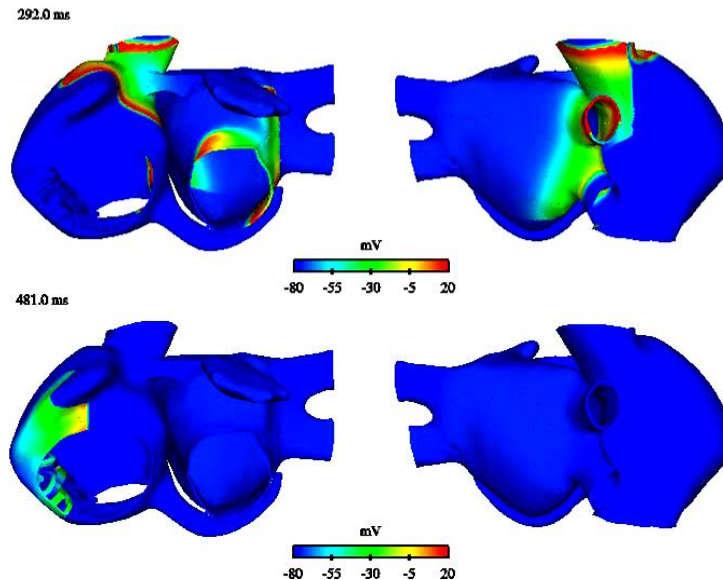


Figura 24.28 Maze III aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

Para el caso de la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal, se requieren más de 4 segundos para que la arritmia termine por completo (Figura 24.28).

Al aplicar el Maze III las líneas de ablación en la aurícula derecha bloquearon el rotor localizado entre la cresta terminal, vena cava superior y pared libre de la aurícula derecha y que mantenía la taquicardia, sin embargo, el frente de activación inicio una reentrada a través de las vías interauriculares, viajando a través del haz de Bachmann, descendiendo por la pared lateral de la aurícula izquierda y atravesando el anillo de la fosa oval hacia la aurícula derecha para dirigirse nuevamente al haz de Bachmann, así hasta los 4 segundos, en ese instante se genera un bloqueo en el haz de Bachmann y esto hace que la actividad reentrante termine por completo a los 4320 ms.

El último frente de despolarización finalizó en el anillo tricuspídeo, bajo el apéndice derecho.

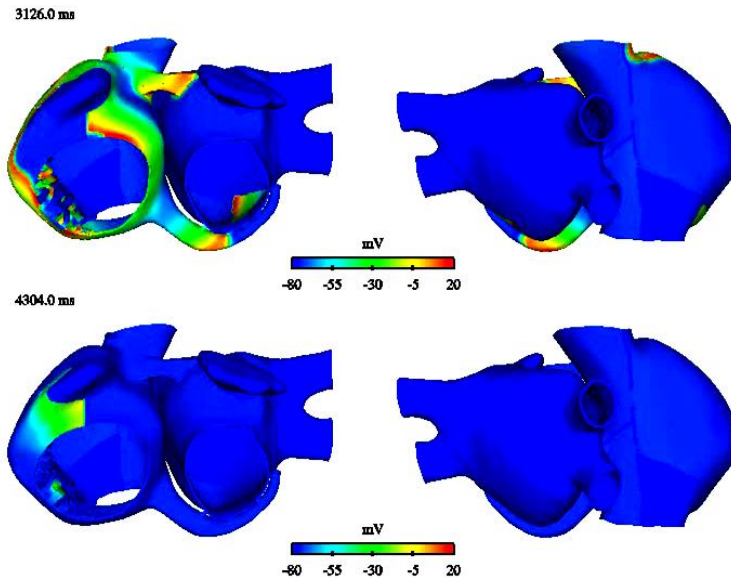


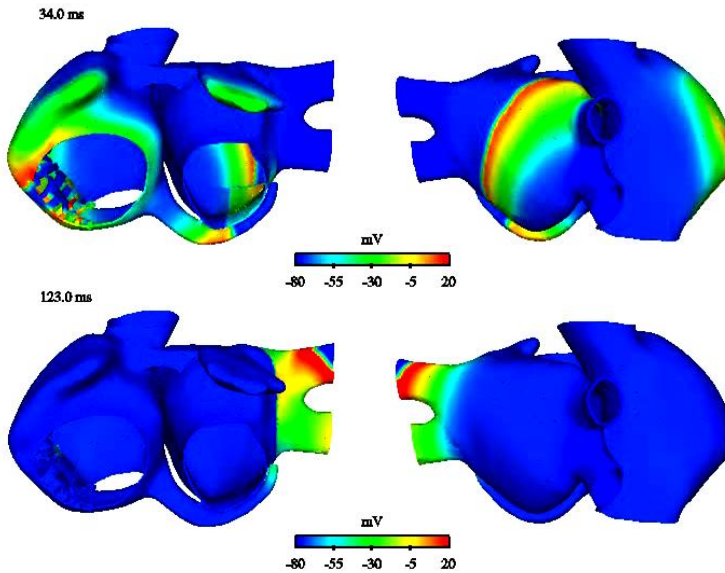
Figura 24.29 Maze III aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Aplicación de la técnica Maze parcial izquierdo*

Como se observa en la Figura 24.30, el patrón de ablación Maze parcial izquierdo terminó por completo la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la pared posterior de la aurícula izquierda.

Al estar mantenida la arritmia por un circuito reentrante en las VPs derechas, en la aurícula izquierda, es suficiente con las líneas de ablación limitadas a la aurícula izquierda para bloquear los circuitos reentrantes y finalizar por completo la arritmia.

El último frente de despolarización finalizó en las VPs izquierdas a los 160 ms.



**Figura 24.30** Maze parcial izquierdo aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

El patrón de ablación Maze parcial izquierdo terminó por completo la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs izquierdas (Figura 24.31).

Debido a que esta arritmia se mantiene gracias a la actividad de un circuito macrorreentrante en la aurícula izquierda, las líneas de ablación limitadas a la aurícula izquierda son suficientes para bloquear los circuitos reentrantes y finalizar por completo la arritmia. El último frente de despolarización finalizó en las VPs izquierdas a los 450 ms.

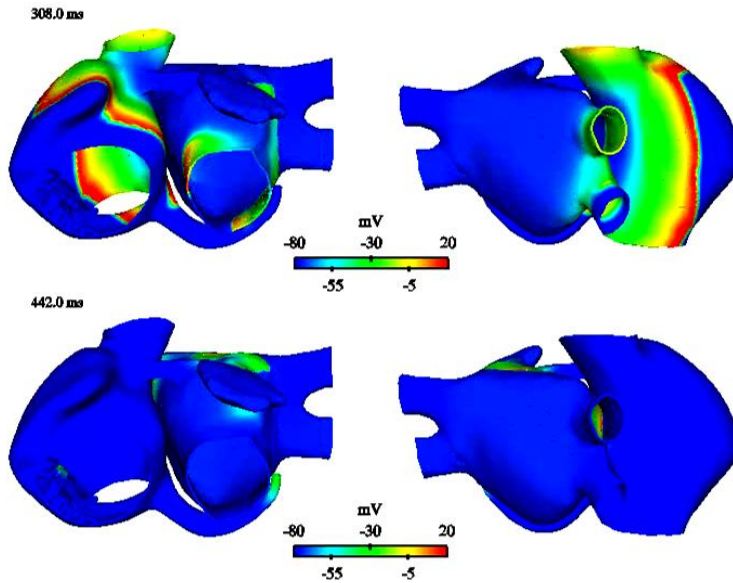


Figura 24.31 Maze parcial izquierdo aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

Para el caso de la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal, al aplicar el Maze parcial izquierdo la arritmia no terminó. Como se observa en la Figura 24.32, al no presentarse líneas de ablación en la aurícula derecha no es posible bloquear el rotor localizado en la región entre la cresta terminal, vena cava superior y pared libre de la aurícula derecha, por lo que éste continua su actividad reentrante, manteniendo a la aurícula derecha en un patrón de taquicardia reentrante.

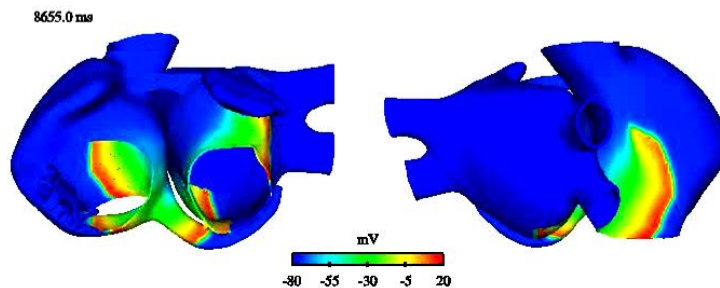
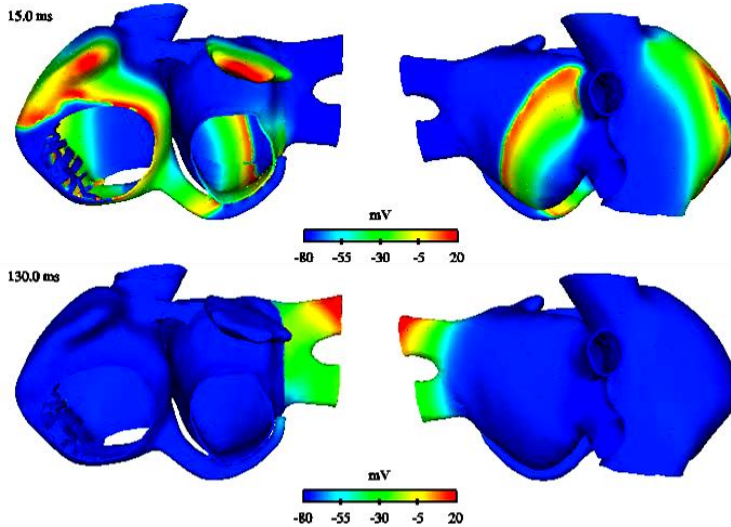


Figura 24.32 Maze parcial izquierdo aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Aplicación de la técnica mini-Maze*

Como era de esperar, el patrón de ablación mini-Maze terminó por completo la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la pared posterior de la aurícula izquierda (Figura 24.33).



**Figura 24.33** Mini-Maze aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

Para este caso, al estar mantenida la arritmia por un circuito reentrante en las VPs derechas, en la aurícula izquierda, es suficiente con las líneas de ablación limitadas a la aurícula izquierda para bloquear los circuitos reentrantes y finalizar por completo la arritmia, por lo que la línea adicional en el istmo cavotricuspidé que presenta ésta técnica no aporta ningún beneficio al tratamiento. El último frente de despolarización finalizó en las VPs izquierdas a los 160 ms.

Lo mismo ocurre con la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs izquierdas, la técnica mini-Maze terminó por completo la arritmia (Figura 24.34). Debido a que esta arritmia se mantiene gracias a la actividad de un circuito reentrante en la aurícula izquierda, las líneas de ablación limitadas a la aurícula izquierda son suficientes para bloquear los circuitos reentrantes, no siendo necesaria la línea en el istmo cavotricuspidé. El último frente de despolarización finalizó en la pared superior de la aurícula izquierda a los 450 ms.

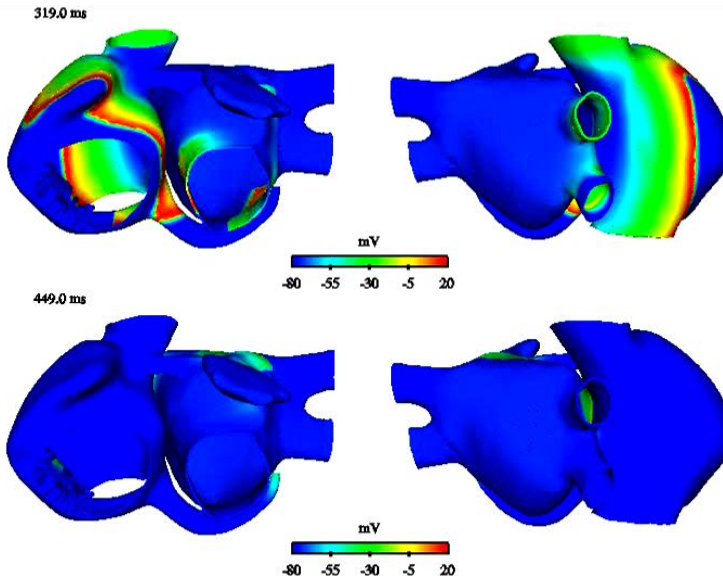


Figura 24.34 Mini-Maze aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

En la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal, la línea en el istmo cavotricuspidé no contribuyó a la terminación de la arritmia, al localizarse en la parte inferior de la aurícula derecha no logra bloquear la actividad reentrante proveniente del rotor localizado en la región entre la cresta terminal, vena cava superior y pared libre de la aurícula derecha. Por lo que la técnica mini-Maze no fue eficaz para terminar esta arritmia. El rotor continuó manteniendo a la aurícula derecha en un patrón de taquicardia reentrante (Figura 24.35).

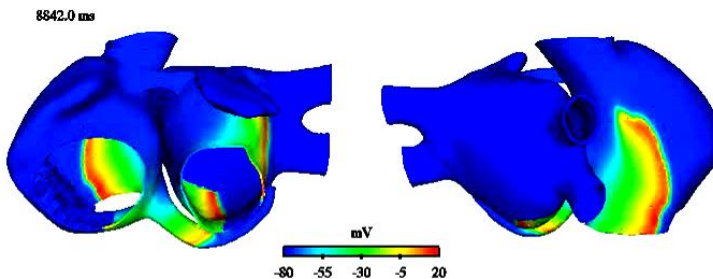


Figura 24.35 Mini-Maze aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### 24.2.2 Ablación de la fibrilación auricular iniciada mediante actividad ectópica transitoria

La arritmia generada mediante la aplicación de un foco ectópico transitorio en la base de las VP derechas, fue identificada como FA. Los resultados obtenidos al aplicar los tres diferentes patrones de ablación sobre este tipo de arritmia se describen a continuación.

#### *Aplicación de la técnica Maze III*

Como se observa en la Figura 24.36, el patrón de ablación Maze III terminó por completo la FA. Las líneas de ablación en la aurícula derecha bloquearon los frentes reentrantes en esta zona. De igual forma, las líneas de ablación en la aurícula izquierda evitaron que los frentes en la pared posterior continuaran con su actividad reentrante.

El último frente de despolarización finalizó en la pared inferior de la aurícula izquierda a los 320 ms.

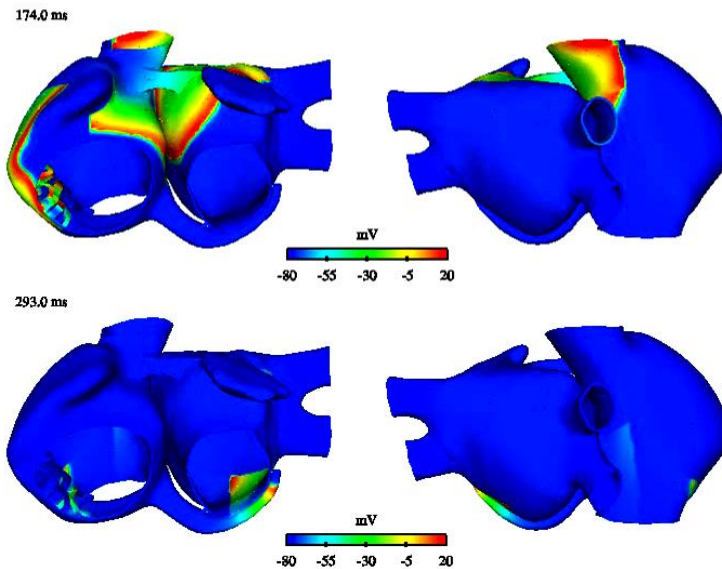
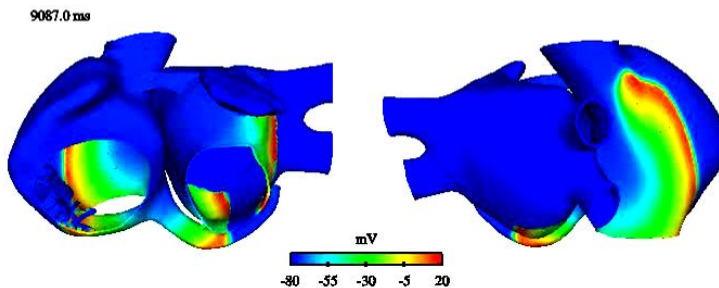


Figura 24.36 Maze III aplicado a la FA generada por actividad ectópica transitoria en las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

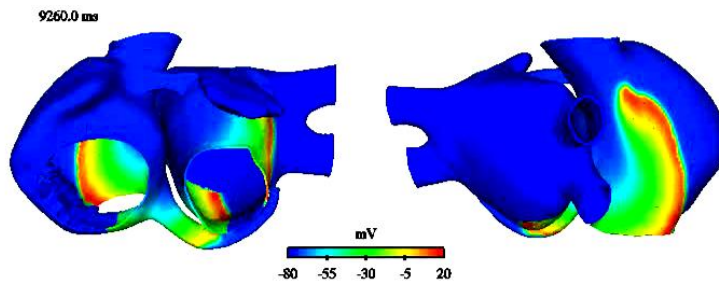
### *Aplicación de la técnica Maze parcial izquierdo*

Al aplicar el patrón de ablación Maze parcial izquierdo sobre la FA, a los pocos milisegundos, la actividad fibrilatoria fue convertida en una taquicardia reentrante (Figura 24.37), cuyo circuito reentrante tipo rotor continuó activando el tejido de forma regular y estable durante el resto de la simulación. Las líneas de ablación en la aurícula izquierda bloquearon la actividad reentrante en esta zona, sin embargo, la no presencia de líneas de ablación en la aurícula derecha, permitieron que el frente reentrante continuara su actividad en la zona de tejido entre la cresta terminal, vena cava superior y pared libre de la aurícula derecha. Al no encontrarse con frentes provenientes de la aurícula izquierda, no se observaron colisiones ni fragmentaciones del frente.



**Figura 24.37** Maze parcial izquierdo aplicado a la FA generada por actividad ectópica transitoria en las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Aplicación de la técnica mini-Maze*



**Figura 24.38** Mini-Maze aplicado a la FA generada por actividad ectópica transitoria en las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

De igual forma, la técnica mini-Maze provocó que la FA se convirtiera en una taquicardia reentrante, mantenida por un rotor localizado entre la cresta



terminal, vena cava superior y pared libre de la aurícula derecha (Figura 24.38). Las líneas de ablación en la aurícula izquierda bloquearon la actividad reentrante en esta zona. Por otra parte, la línea de ablación en el istmo cavotricuspídeo no logra bloquear la actividad reentrante de la aurícula derecha, permitiendo que el rotor continuara activando el tejido de forma regular y estable durante el resto de la simulación.

### 24.2.3 Ablación de flúter típico auricular iniciado mediante actividad ectópica transitoria

Las arritmias generadas mediante la aplicación de un foco ectópico de actividad transitoria en la vena cava superior y en el seno coronario, fueron identificadas como flúter típico.

Los resultados obtenidos al aplicar los tres diferentes patrones de ablación sobre este tipo de arritmia se describen a continuación.

#### *Aplicación de la técnica Maze III*

Como se observa en la Figura 24.39, el patrón de ablación Maze III terminó por completo el flúter generado por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior.

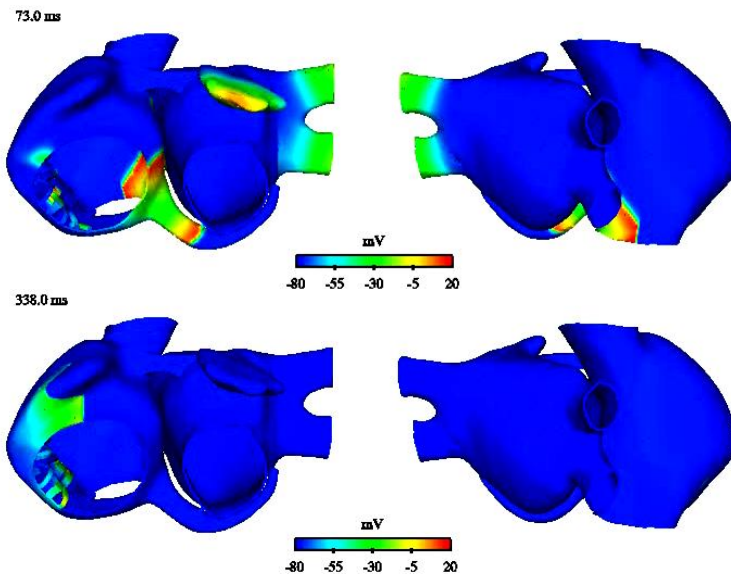


Figura 24.39 Maze III aplicado al flúter generado por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

Las líneas de ablación localizadas en la aurícula derecha, principalmente la línea ubicada en el istmo cavotricuspidé, la línea que aísla el apéndice derecho y la que une ésta última con el anillo tricuspídeo, fueron las responsables de bloquear el circuito macrorreentrante actuando en el anillo tricuspídeo y que mantenía a la aurícula en un patrón de flúter típico. El último frente de despolarización finalizó en el anillo tricuspídeo, bajo el apéndice derecho a los 350 ms.

El patrón de ablación Maze III terminó también por completo el flúter generado por actividad ectópica transitoria en el seno coronario (Figura 24.40). Las líneas de ablación localizadas en la aurícula derecha bloquearon el circuito reentrante que mantenía a la aurícula en un patrón de flúter típico. El último frente de despolarización finalizó en el anillo tricuspídeo, bajo el apéndice derecho a los 300 ms.

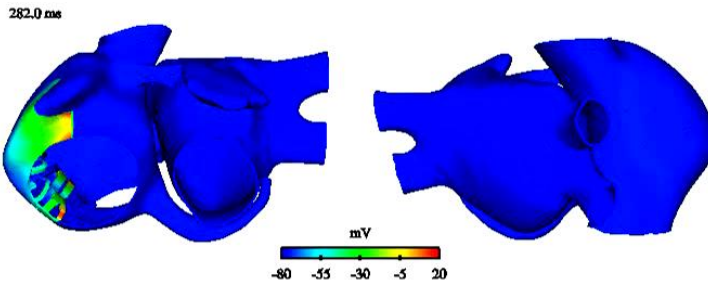
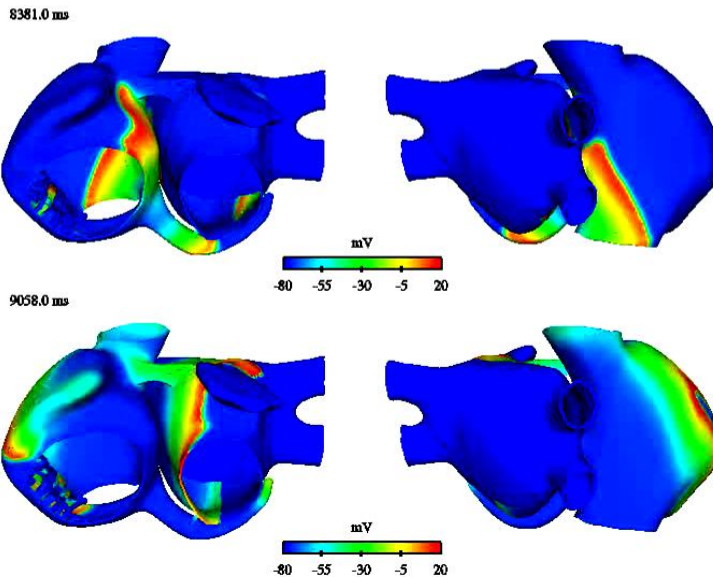


Figura 24.40 Maze III aplicado al flúter generado por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

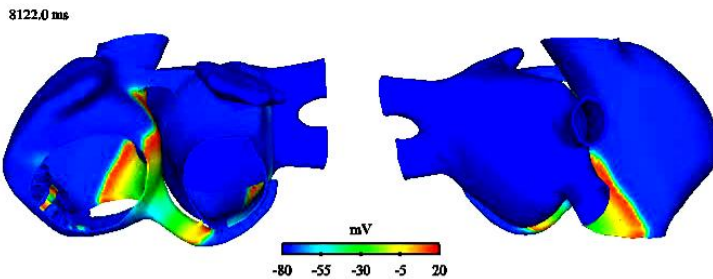
#### *Aplicación de la técnica Maze parcial izquierdo*

Como se observa en la Figura 24.41, la aplicación del Maze parcial izquierdo no terminó el flúter generado por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. Al no presentarse líneas de ablación en la aurícula derecha no es posible bloquear el circuito macrorreentrante alrededor del anillo tricuspídeo, por lo que éste siguió activando el tejido de forma regular y estable, manteniendo el tejido en un patrón de flúter auricular.



**Figura 24.41** Maze parcial izquierdo aplicado al flúter generado por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

La aplicación del Maze parcial izquierdo no terminó el flúter auricular generado por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. Al no presentarse líneas de ablación en la aurícula derecha no es posible bloquear el circuito macrorreentrante alrededor del anillo tricuspídeo, por lo que éste siguió activando el tejido de forma regular y estable, manteniendo el tejido en un patrón de flúter auricular, como se observa en la Figura 24.42.



Continúa...

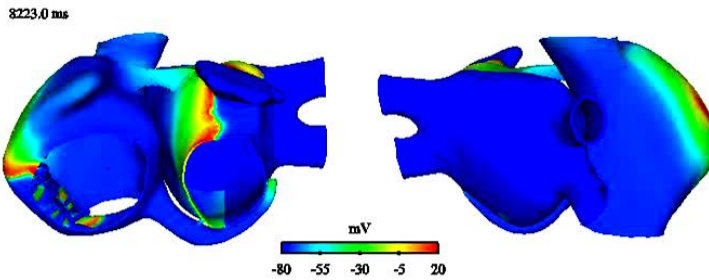


Figura 24.42 Maze parcial izquierdo aplicado al flúter generado por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Aplicación de la técnica mini-Maze*

En la Figura 24.43 se observa como el patrón de ablación mini-Maze terminó por completo el flúter generado por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. La línea de ablación en el istmo cavotricuspídeo bloqueó el circuito macrorreentrante, cuya actividad a través del anillo tricuspídeo mantenía a la aurícula en un patrón de flúter típico. El último frente de despolarización finalizó en la pared inferior de la aurícula izquierda a los 320 ms.

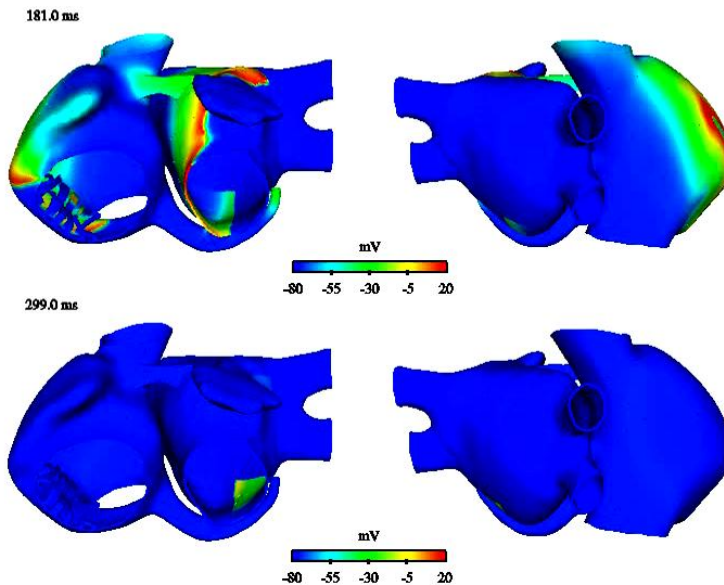


Figura 24.43 Mini-Maze aplicado al flúter generado por actividad ectópica transitoria en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

Puede verse como el patrón de ablación Maze III terminó por completo el flúter generado por actividad ectópica transitoria en el seno coronario (Figura 24.44). La línea de ablación localizada en el istmo cavotricuspidé bloqueó el circuito macrorreentrante que mantenía a la aurícula en un patrón de flúter típico.

El último frente de despolarización finalizó en el istmo derecho y pared inferior de la aurícula izquierda a los 260 ms.

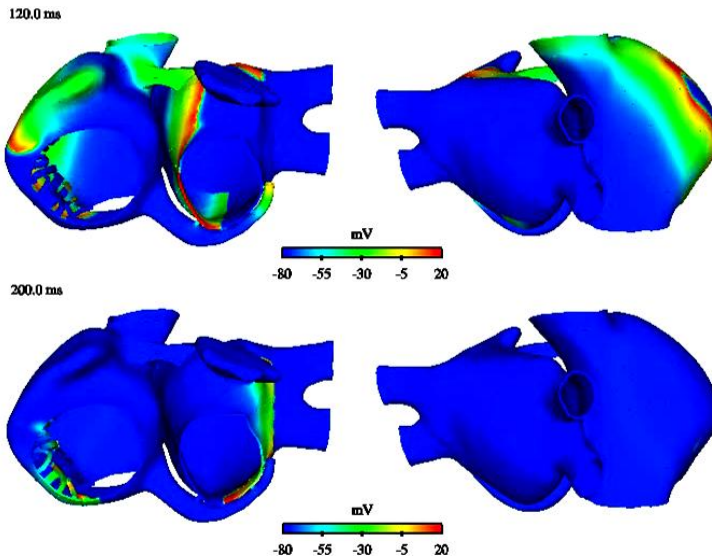


Figura 24.44 Mini-Maze aplicado al flúter generado por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

#### 24.2.4 Síntesis de los resultados obtenidos al aplicar los patrones de ablación

En resumen, los resultados obtenidos al aplicar los tres diferentes patrones de ablación: el Maze III, Maze parcial izquierdo y mini-Maze, sobre las tres diferentes arritmias auriculares simuladas: taquicardia reentrante, FA y flúter, muestran que el Maze III es la técnica más eficaz para acabar con las diferentes arritmias simuladas en la presente tesis, ya que las termina por completo del primer segundo, excepto en la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica en la cresta terminal, donde fueron necesario un poco más de 4 segundos para terminar la arritmia, como se muestra en la Tabla 24.3.

**Tabla 24.3** Resumen de los resultados obtenidos al aplicar el patrón de ablación Maze III sobre las arritmias generadas mediante una fuente focal transitoria.

Foco ectópico	Arritmia	Localización reentrada	Maze III Finaliza la arritmia?	Tiempo (ms) finalización	Arritmia post-ablación
AI	TR	AI	Si	150	-
VPI	TR	AI	Si	500	-
CT	TR	AD	Si	4320	-
VPD	FA	AI / AD	Si	320	-
VCS	Flúter	AD	Si	350	-
SC	Flúter	AD	Si	300	-

Por otra parte, la técnica Maze parcial izquierdo sólo fue eficaz para terminar las taquicardias reentrantes cuyo circuito reentrante estuviera localizado en la aurícula izquierda, como se muestra en la Tabla 24.4.

Adicionalmente, al aplicarse durante el episodio de FA, provocó que esta arritmia se convirtiera en una taquicardia reentrante.

**Tabla 24.4** Resumen de los resultados obtenidos al aplicar el patrón de ablación Maze parcial izquierdo sobre las arritmias generadas mediante una fuente focal transitoria.

Foco ectópico	Arritmia	Localización reentrada	Maze parcial izq. Finaliza la arritmia?	Tiempo finalización	Arritmia post-ablación
AI	TR	AI	Si	160	-
VPI	TR	AI	Si	450	-
CT	TR	AD	No	-	TR / AD
VPD	FA	AI / AD	No	-	TR / AD
VCS	Flúter	AD	No	-	Flúter
SC	Flúter	AD	No	-	Flúter

La técnica mini-Maze fue eficaz en la terminación de taquicardias reentrantes cuyo circuito reentrante estuviera localizado en la aurícula izquierda. Adicionalmente y gracias a la línea de ablación en el istmo cavotricuspidé que aporta esta técnica, fue también eficaz en la terminación del flúter típico, como se muestra en la Tabla 24.5. Por otra parte, al aplicarse durante el episodio de FA, provocó que esta arritmia se convirtiera en una taquicardia reentrante.

**Tabla 24.5** Resumen de los resultados obtenidos al aplicar el patrón de ablación mini-Maze sobre las arritmias generadas mediante una fuente focal transitoria.

Foco ectópico	Arritmia	Localización reentrada	Mini-Maze Finaliza la arritmia?	Tiempo finalización	Arritmia post-ablación
AI	TR	AI	Si	160	-
VPI	TR	AI	Si	450	-
CT	TR	AD	No	-	TR / AD
VPD	FA	AI / AD	No	-	TR / AD
VCS	Flúter	AD	Si	320	-
SC	Flúter	AD	Si	260	-

### 24.3 Localización de fuentes reentrantes estables mediante mapas de OHF

De los resultados anteriores se vio la importancia de localizar los circuitos reentrantes, ya que esto permitiría la aplicación de unas pocas líneas de ablación en regiones estratégicas que bloquearían los frentes reentrantes, no siendo necesario recurrir a métodos tan agresivos como el Maze III para lograr la terminación de la arritmia. Es por esto, que en el presente apartado se pretende desarrollar un método que permita localizar circuitos reentrantes estables causantes del mantenimiento de algunos tipos de arritmias auriculares.

Para esto, se seleccionaron aquellas arritmias en las que se observó un solo circuito reentrante relativamente estable durante prácticamente toda la simulación, estas son las taquicardias reentrantes generadas por el foco localizado en la pared posterior de la aurícula izquierda, en las VPs izquierdas y en la cresta terminal, y el flúter generado por la aplicación del foco en el seno coronario. Se llevó a cabo un análisis de los mapas de falso color formados por los valores del factor OHF obtenidos en cada nodo de la superficie del modelo de aurícula, como se describe en métodos. El resultado indicaría las regiones que son activadas a mayor frecuencia y con una mayor periodicidad y poca variabilidad en la frecuencia, por lo que es posible que aquellas reentradas recurrentes que activen el tejido a alta frecuencia puedan ser localizadas.

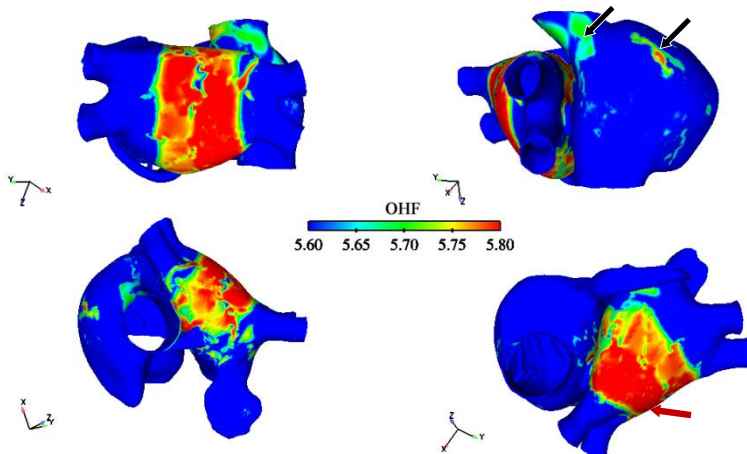
En los mapas desarrollados la escala de colores va desde el máximo valor en color rojo y en color azul un valor igual al valor máximo menos 0.2, por lo que es necesario acotar considerablemente el rango de valores para poder visualizar las diferencias de valores en el mapa. Los resultados obtenidos muestran que el factor OHF permite dar una idea de la localización de la actividad reentrante relativamente estable durante taquicardia reentrante. No ocurre lo mismo para el

flúter auricular típico, en el cual este método no es capaz de localizar el circuito macrorreentrante.

A continuación se describen los resultados obtenidos.

### 24.3.1 Localización de fuentes reentrantes estables en taquicardias reentrantes

La taquicardia reentrante desencadenada por actividad focal transitoria en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, fue mantenida principalmente por una reentrada anatómica girando alrededor de las VPs derechas, cuya actividad se mantuvo hasta finalizada la simulación. Adicionalmente, durante los primeros segundos se observó un rotor de trayectoria irregular, cuyo punto de pivote se encontró entre la base de la vena cava superior y la parte superior de la cresta terminal.



**Figura 24.45** Mapa de OHF, durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. Los valores más altos se identifican por el color rojo.

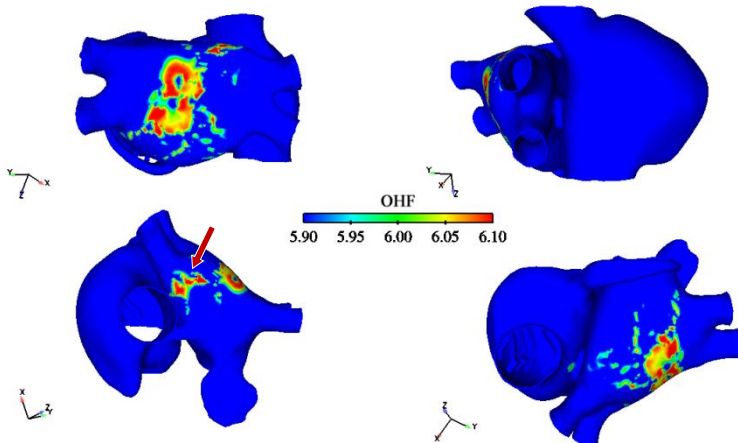
La Figura 24.45 muestra el mapa de OHF, en él puede observarse una franja roja, formada por los valores más altos, en la pared posterior de la aurícula izquierda, localizada más cerca de las VPs derechas, como lo indica la flecha de color rojo. Esta franja se extiende hacia la pared anterior a través de la pared superior e inferior rodeando las VPs derechas, indicando que en esta zona existe actividad organizada actuando a alta frecuencia. Sin embargo, la franja es tan amplia que no permite localizar con mayor precisión el circuito reentrante. Adicionalmente, se observan pequeñas regiones que muestran valores altos en el mapa, en una zona de la pared libre de la aurícula derecha cerca de la cresta terminal y en una zona en la vena cava superior, indicadas mediante flechas de



color negro en la figura, lo cual podría estar relacionado con la actividad reentrante presentada en esta zona durante los primeros segundos de la arritmia.

La taquicardia reentrante desencadenada por actividad focal transitoria en la base de las VPs izquierdas, fue mantenida por una reentrada en la aurícula izquierda que desciende por la pared posterior hacia la cara anterior para luego continuar por la pared superior en su parte más cercana a las VPs derechas dirigiéndose nuevamente hacia la pared posterior.

En el mapa de OHF (Figura 24.46), puede observarse una zona de color rojo localizada en la pared posterior de la aurícula izquierda. Adicionalmente, se observa otra zona de color rojo en la pared superior de la aurícula izquierda, en su parte más cercana a las VPs derechas, indicada por la flecha de color rojo en la figura, indicando que en estas zonas existe actividad organizada actuando a alta frecuencia, por lo que dan una idea acertada de por donde actúa el frente reentrante que mantiene la arritmia.



**Figura 24.46** Mapa de OHF, durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en las VPs izquierdas. Los valores más altos se identifican por el color rojo.

La taquicardia reentrante desencadenada por actividad focal transitoria en la cresta terminal, fue mantenida por un rotor de trayectoria irregular en la aurícula derecha, cuyo punto de pivote se mantuvo entre la cresta terminal y la base de la vena cava superior.

La Figura 24.47 muestra el mapa de OHF, puede observarse que los valores más altos, mostrados en color rojo, se localizan en la parte posterior de la vena cava superior y en la zona adyacente a la cresta terminal, indicando que en estas zonas existe actividad organizada actuando a alta frecuencia, localizando la zona adyacente al punto de pivote del rotor que mantiene la arritmia.

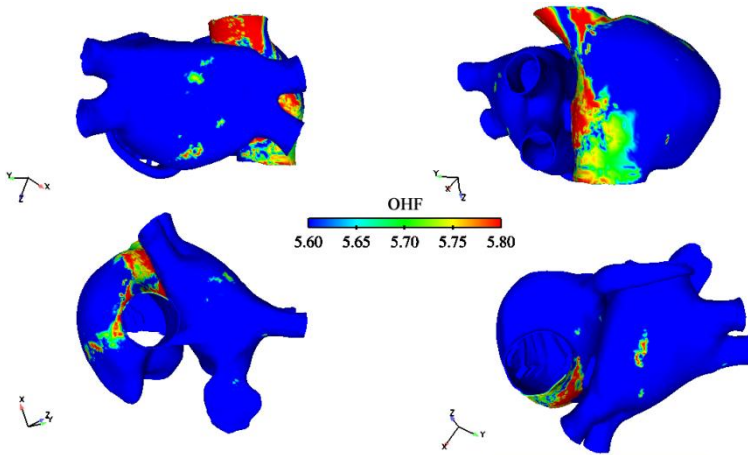


Figura 24.47 Mapa de OHF, durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. Los valores más altos se identifican por el color rojo.

### 24.3.2 Localización de la fuente macrorreentrante en el flúter típico auricular

El flúter típico auricular desencadenado por actividad ectópica transitoria en el seno coronario, es mantenido, como se mencionó anteriormente, por un circuito macrorreentrante en el anillo tricuspídeo durante toda la simulación.

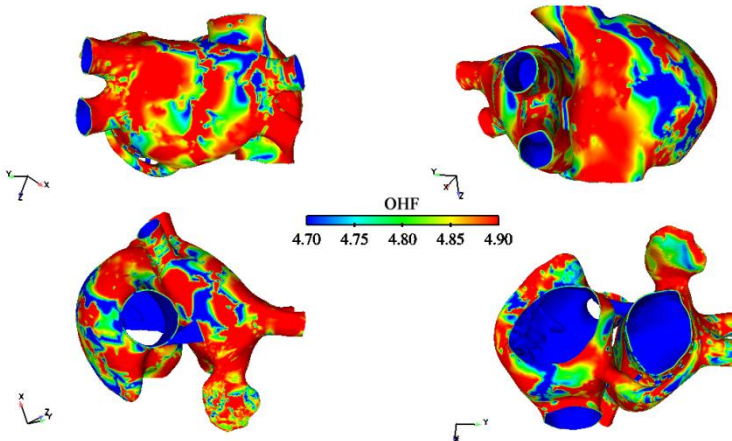


Figura 24.48 Mapa de OHF, durante la actividad reentrante desencadenada por actividad ectópica transitoria en el seno coronario. Los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de OHF (Figura 24.48) muestra una gran cantidad de zonas en color rojo, distribuidas en ambas aurículas, por lo que no es posible localizar la fuente reentrante que mantiene la arritmia.

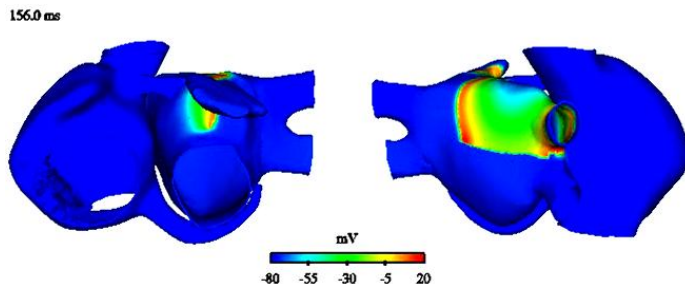
#### 24.4 Aplicación de patrones de ablación simples

En este apartado, se simulan dos diferentes patrones simples de ablación, con el fin de estudiar si unas pocas líneas de ablación en zonas estratégicas, pueden terminar arritmias en las que el circuito reentrante se ha localizado previamente. Para esto, se seleccionaron dos taquicardias reentrantes simuladas anteriormente, en las cuales se han identificado con cierta precisión las zonas donde podrían estar actuando los circuitos reentrantes estables.

La taquicardia reentrante desencadenada por actividad focal transitoria en la base de las VPs izquierdas fue mantenida por una reentrada en la aurícula izquierda. El mapa de OHF (Figura 24.46), muestra una zona en la pared posterior de la aurícula izquierda en la que existe actividad organizada actuando a alta frecuencia. En base a esto, se aplicó un patrón simple de ablación que consiste en una línea transversal que corta la pared posterior de la aurícula izquierda en su parte central. Abarca desde la base de las VPs izquierdas a la base de las VPs derechas, como se explicó en métodos.

Como se observa en la Figura 24.49, la línea de ablación fue capaz de terminar la taquicardia reentrante. El frente de activación del circuito reentrante fue bloqueado en la pared posterior de la aurícula izquierda, sin embargo, parte de este circuito continuó activando el tejido alrededor del anillo mitral, hasta los 1480 ms cuando el frente se dirigió hacia la pared posterior y fue bloqueado por completo.

El último frente de despolarización finalizó en el anillo tricuspídeo, bajo el apéndice derecho a los 1560 ms.



Continúa...

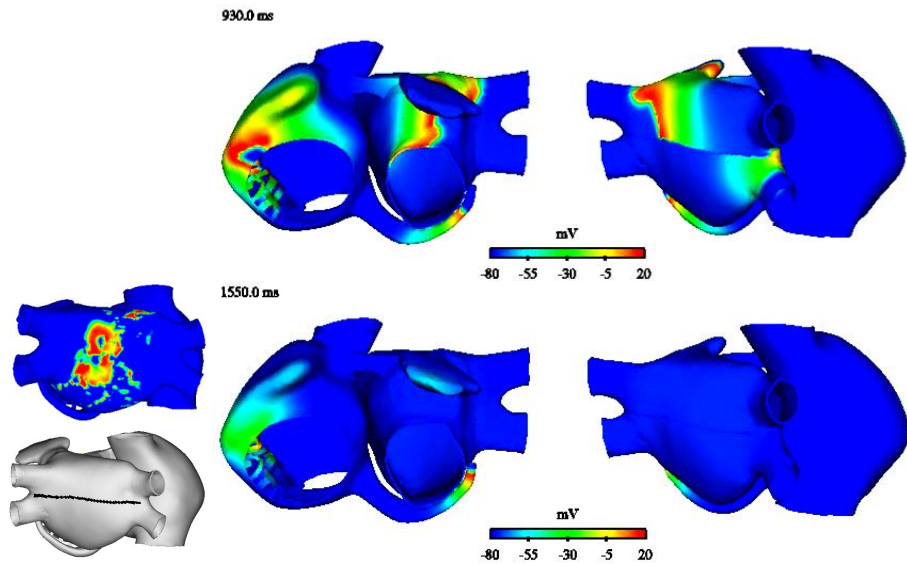
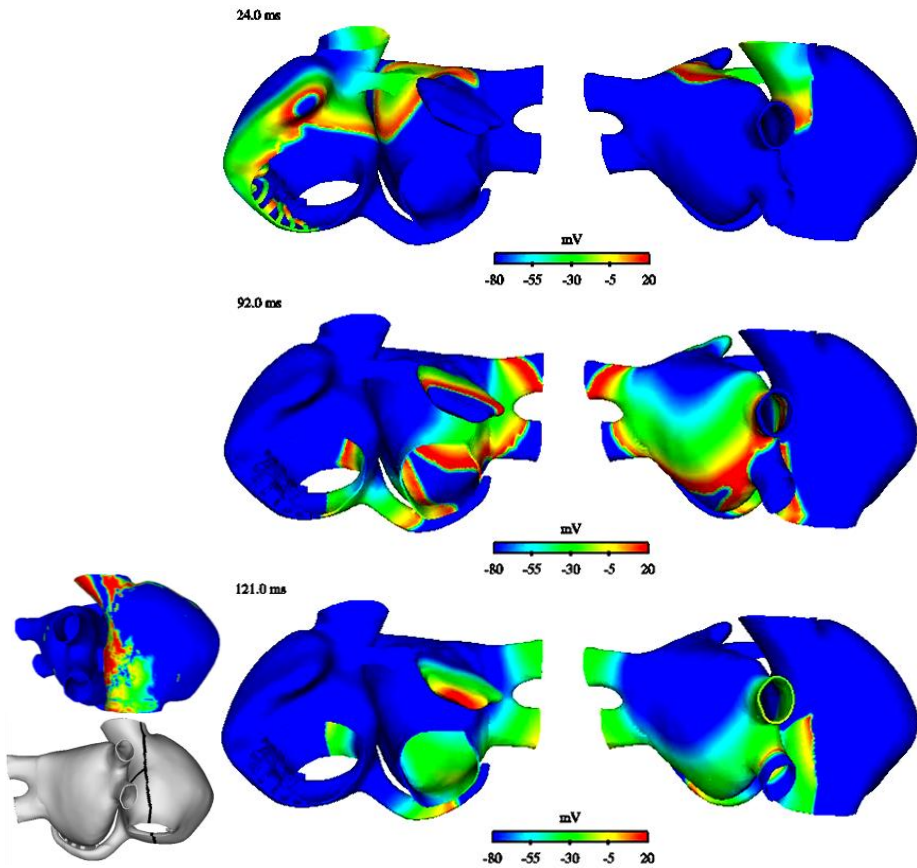


Figura 24.49 Patrón simple de ablación, aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la base de las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra el mapa de OHF y el patrón de ablación simple.

Por otro lado, la taquicardia reentrante desencadenada por actividad focal transitoria en la cresta terminal, fue mantenida por un rotor de trayectoria irregular en la aurícula derecha, cuyo punto de pivote se mantuvo entre la cresta terminal y la base de la vena cava superior. El mapa de OHF (Figura 24.47), muestra una zona en la parte posterior de la vena cava superior y en la zona adyacente a la cresta terminal en la que existe actividad organizada actuando a alta frecuencia. En base a esto, se aplicó un patrón simple de ablación que consiste de una línea intercava, una línea interauricular que sale desde la parte media de la línea intercava hacia la fosa oval, y de una línea cavotricuspídea, esta última se realiza en base a estudios clínicos [Cosio, F.G. *et al.* 1993; Poty, H. *et al.* 1995; Tai, C.T. *et al.* 1998], los cuales sugieren realizar esta línea de ablación para evitar episodios de flúter postquirúrgico, como se explicó en métodos.

Como se observa en la Figura 24.50, este patrón simple de ablación fue capaz de terminar la taquicardia reentrante. La “cabeza” del frente de activación del circuito reentrante fue bloqueada por las líneas localizadas en la zona de la cresta terminal y pared interauricular. La línea cavotricuspídea impidió que la “cola” de la actividad reentrante desencadenara un flúter postquirúrgico. El último frente de despolarización finalizó a los 150 ms.



**Figura 24.50** Patrón simple de ablación, aplicado a la taquicardia reentrante generada por actividad ectópica transitoria en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra el mapa de OHF y el patrón de ablación simple.

Estos resultados indican que mediante la localización del circuito reentrante es posible aplicar patrones simples de ablación que permitan terminar la arritmia mediante unas pocas líneas de ablación que minimicen el daño al tejido. Para el primer caso, a pesar de que la taquicardia es terminada de forma eficaz por los tres diferentes patrones de ablación, Maze III, Maze parcial y mini-Maze, se observa como la técnica de ablación puede ser reducida a una sólo línea, siendo igualmente eficaz en la terminación de la arritmia. En el segundo caso, se observa como la localización de la fuente reentrante permite aplicar un patrón simple de ablación eficaz en la terminación de la arritmia sin tener que recurrir a técnicas complejas como el Maze III que deterioran la actividad contráctil de la aurícula.

## **25 Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica continua y localización de la fuente focal**

En este apartado se busca simular episodios de arritmias auriculares, las cuales son iniciadas y mantenidas por la actividad continua de un foco ectópico activando el tejido a alta frecuencia. Para esto, se aplicó un foco ectópico a una CL de 130 ms a un intervalo de acoplamiento que coincide con la mitad de la ventana vulnerable a reentrada obtenida en el apartado 23.3. Los estímulos se aplicaron en las 6 diferentes localizaciones del foco ectópico. Una vez aplicado el primer estímulo el ritmo sinusal es interrumpido y las simulaciones son finalizadas 10 segundos después.

Al simular episodios de arritmias mantenidas por una actividad rápida y continua de una fuente focal, la ablación focalizada sería el tratamiento a seguir según algunos autores [Tsai,C.F. *et al.* 2000; Lin,W.S. *et al.* 2003; Jais,P. *et al.* 1997; Haissaguerre,M. *et al.* 2000] Por lo que la localización de la fuente focal es de vital importancia para llevar a cabo el procedimiento de forma eficaz, sin embargo, la localización de estas fuentes focales mediante un análisis de DF es a veces difícil y no se logra suficiente precisión, principalmente en pacientes con FA permanente [Sanders,P. *et al.* 2005; 2006]. Por lo tanto, se plantea en la presente tesis un nuevo método para su localización.

### **25.1 Caracterización de las arritmias simuladas**

Las arritmias simuladas son caracterizadas mediante el análisis de los patrones reentrantes observados, de los pseudo-EGMs calculados y de los mapas de DF y del IO desarrollados. El análisis espectral se realiza sobre los últimos 8 segundos de simulación.

A continuación se describen los resultados obtenidos para cada una de las seis diferentes localizaciones del foco ectópico.

#### **25.1.1 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda**

Al aplicar el foco ectópico continuo en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, se observan múltiples frentes reentrantes en la aurícula derecha que se fragmentan y colisionan principalmente en zonas de la pared libre de la aurícula derecha, cresta terminal y vena cava superior (Figura 25.1).

En algunos periodos de tiempo puede observarse la actividad de un rotor de trayectoria irregular en la pared libre de la aurícula derecha. Por el contrario, la aurícula izquierda es activada de forma periódica por el foco ectópico, observándose algunas colisiones y fragmentaciones del frente durante los primeros 2 segundos de simulación.

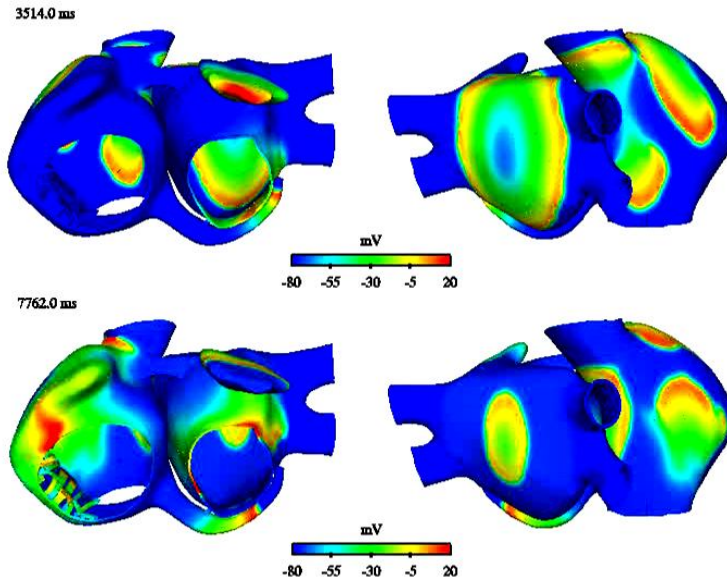


Figura 25.1 Actividad arritmica causada por un foco ectópico continuo en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

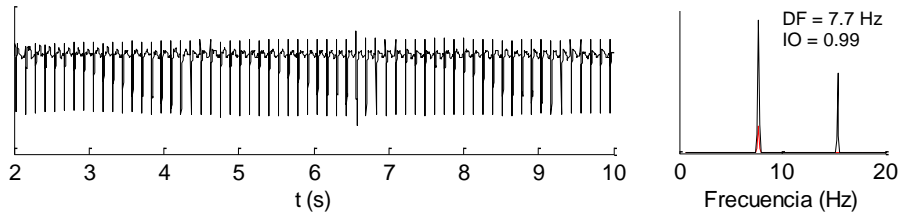
### *Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

La Figura 24.15 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral. Los tres pseudo-EGMs calculados en la aurícula izquierda presentaron una activación auricular rápida, regular y estable, mostrando complejos simples, sin prácticamente cambios en la morfología durante la simulación. Adicionalmente, se obtuvo un único pico de DF de 7.7 Hz en los tres puntos de registro. Los valores del IO obtenidos fueron muy altos, de 0.99.

Por otra parte, los tres pseudo-EGMs calculados en la aurícula derecha presentaron complejos irregulares y polimorfos, los cuales cambian su asimetría durante la simulación, esto en función del patrón de activación que en ese momento esté activando al tejido circundante. Estas fluctuaciones indican cambios en la forma de los frentes de activación, provocados por la actividad

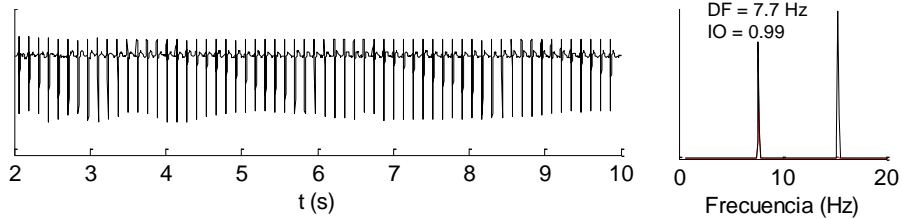
fibrilatoria presente en esta zona. Los potenciales fueron simples en su gran mayoría, observándose también potenciales dobles en diversos instantes y en menor medida potenciales fragmentados. Indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda.

A)



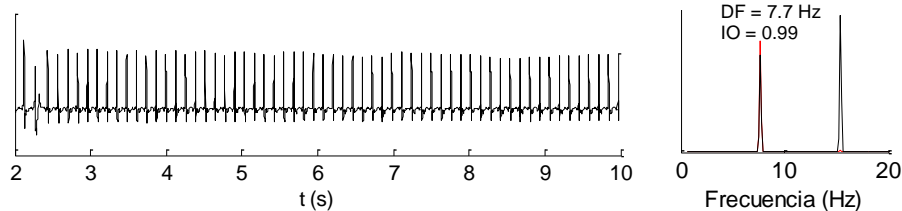
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

B)



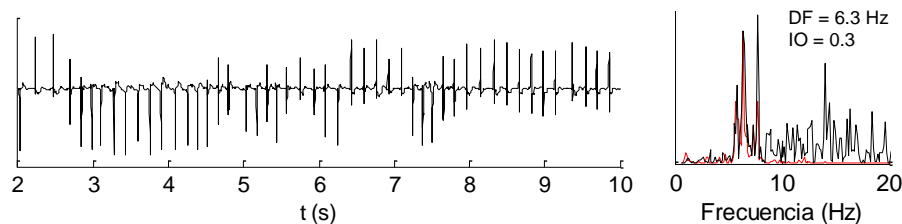
Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

C)



Apéndice izquierdo

D)

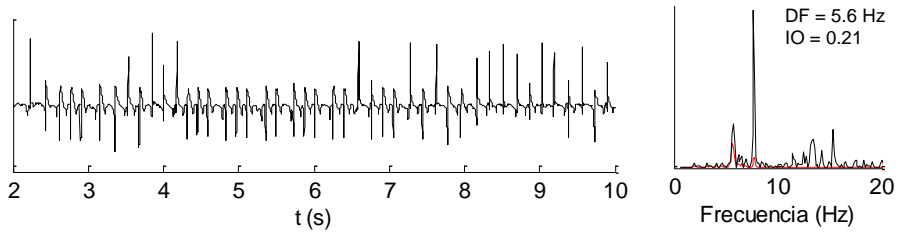


Centro de la pared libre de la aurícula derecha

Continúa...

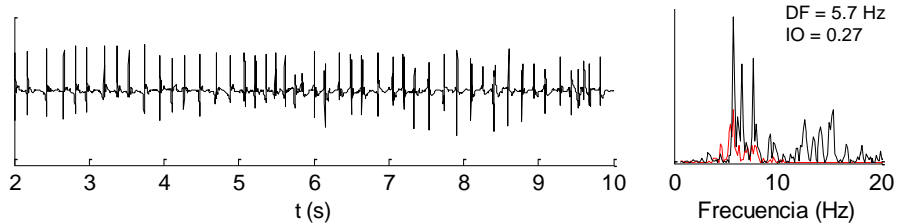


E)



Cresta terminal

F)



Apéndice derecho

**Figura 25.2** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

Los espectros presentan múltiples picos de frecuencia alrededor del pico de DF, indicando un patrón de conducción irregular. Los valores de DF obtenidos fueron de 5.6 Hz, 5.7 Hz y 6.3 Hz. Los valores del IO obtenidos fueron muy bajos, de 0.21, 0.27 y 0.3, indicando una gran variabilidad de frecuencia.

### **Mapas de DF y del IO**

La Figura 25.3 muestra el mapa de DF. Se observa como la aurícula izquierda está siendo activada a alta frecuencia (superior a los 7 Hz) y prácticamente de forma homogénea en toda la aurícula izquierda, salvo en las VPs derechas, activadas a una menor frecuencia (alrededor de los 4 Hz). Por el contrario, la aurícula derecha presenta zonas que están siendo activadas a diferentes frecuencias, la región que incluye la pared lateral izquierda, las venas cavas, parte media e inferior de la cresta terminal y una parte de la pared libre cercana a la cresta terminal está siendo activada a alta frecuencia. La pared libre de la aurícula derecha, el istmo, el apéndice y seno coronario, presentan zonas de tejido activadas a diferentes frecuencias, entre los 5 Hz y 6.5 Hz.

El promedio de DF en la aurícula izquierda fue de 7.7 Hz, equivalente a la CL de 130 ms del foco ectópico. El promedio de DF en la aurícula derecha fue de 6.7 Hz, equivalente a una CL de 149 ms, presentándose un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda de 1.0 Hz

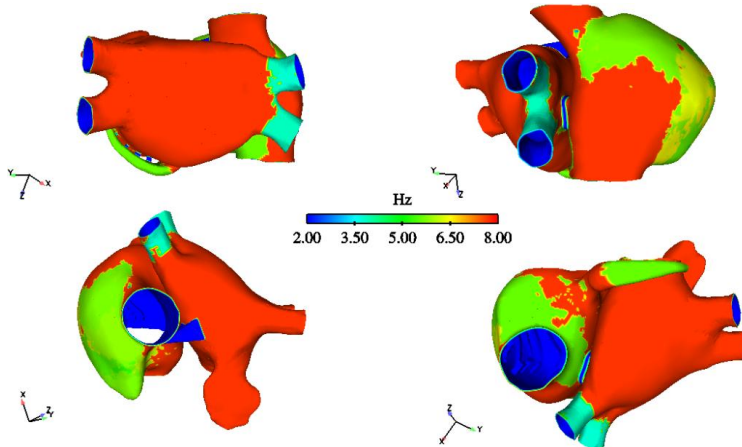


Figura 25.3 Mapa de DF durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores de la DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de IO muestra un grado bajo de organización en prácticamente toda la aurícula derecha y un alto grado de organización en la aurícula izquierda (Figura 25.4).

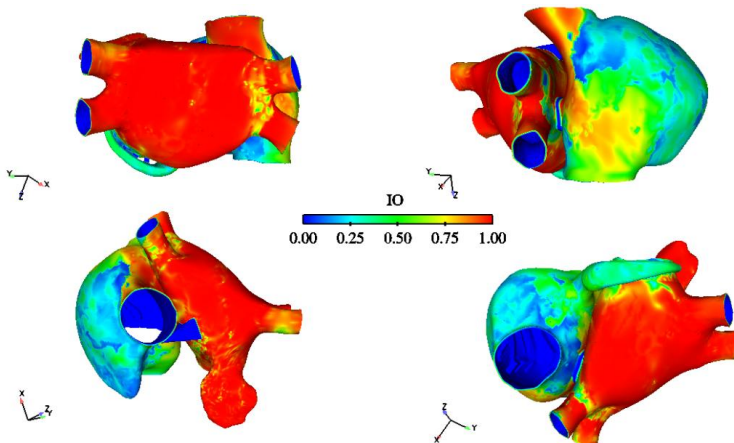


Figura 25.4 Mapa de IO durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

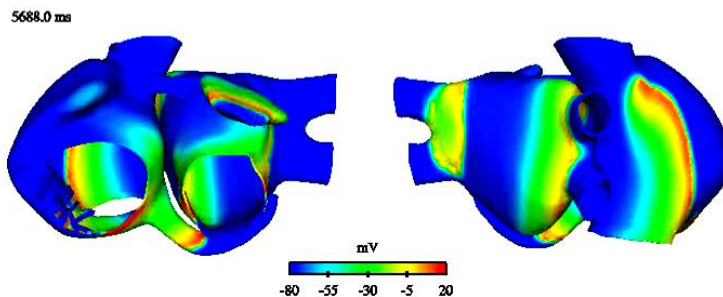
En la aurícula derecha se observan regiones en la pared libre, en el apéndice y el istmo, que presentan valores muy bajos del IO, inferiores a 0.3. Y zonas localizadas en la vena cava superior, pared lateral izquierda y cresta terminal, que presentan valores superiores del IO. El promedio del IO fue más alto en la aurícula izquierda (0.91), que en la aurícula derecha (0.45). Lo cual indica que en la aurícula izquierda prácticamente no existe variabilidad de frecuencia, y que por el contrario, existe una gran variabilidad en la aurícula derecha.

Estos resultados, permiten identificar la arritmia simulada como una fibrilación auricular, caracterizada por pseudo-EGMs irregulares y polimorfos, cuyos espectros presentan múltiples picos de frecuencia y bajos valores de IO en zonas donde se observan múltiples ondas reentrantes. Los mapas de DF e IO son heterogéneos, mostrando gradientes de DF e IO entre la aurícula izquierda, donde se localiza la actividad ectópica y la aurícula derecha.

### 25.1.2 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs izquierdas

Al aplicar el foco ectópico continuo en la base de las VPs izquierdas, se observa en la aurícula derecha actividad periódica proveniente de la aurícula izquierda, presentando algunas fragmentaciones y colisiones en la región de la cresta terminal, los primeros segundos de simulación. A partir de los 5.5 segundos, se observan principalmente episodios de un rotor de trayectoria irregular actuando en la aurícula derecha en la zona de la cresta terminal y vena cava superior (Figura 25.5), y algunos episodios de fragmentaciones y colisiones del frente.

La aurícula izquierda es activada de forma relativamente periódica por el foco ectópico, observándose fragmentaciones y rotores de corta duración entre los segundos 1 y 2, entre los 4 y 5 segundos y a los 7.5 segundos de simulación.



Continúa...

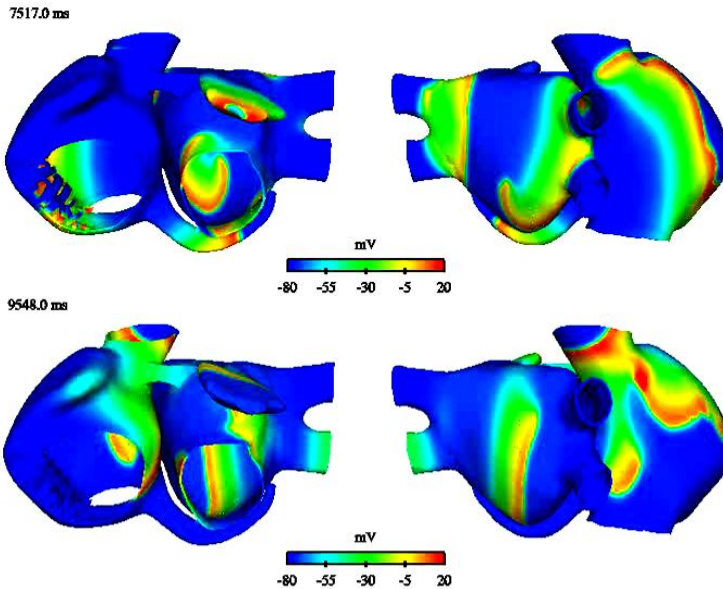


Figura 25.5 Actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

La Figura 25.6 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral.

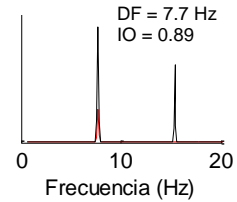
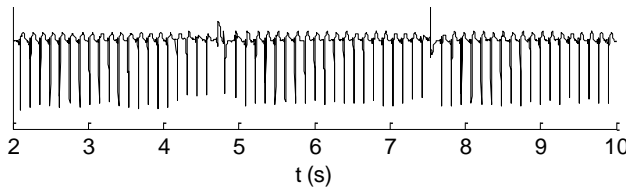
Los pseudo-EGMs calculados en el centro de la pared posterior y apéndice izquierdo presentaron una activación auricular rápida, relativamente regular y estable, mostrando complejos simples, sin prácticamente cambios en la morfología durante la simulación.

El pseudo-EGM calculado en la pared superior de la aurícula izquierda muestra complejos rápidos y regulares, pero con un cierto grado de polimorfismo, presentando potenciales dobles. En los tres pseudo-EGMs se obtuvo un único pico de DF de 7.7 Hz. Los valores del IO obtenidos fueron relativamente altos, de 0.78, 0.81 y 0.89.

Por otra parte, los tres pseudo-EGMs calculados en la aurícula derecha presentaron complejos menos rápidos y más irregulares y polimorfos. Se observaron potenciales simples, dobles principalmente en la cresta terminal y en menor medida fragmentados. Indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda.

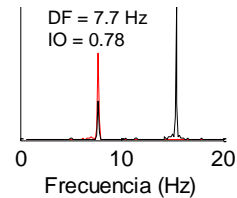
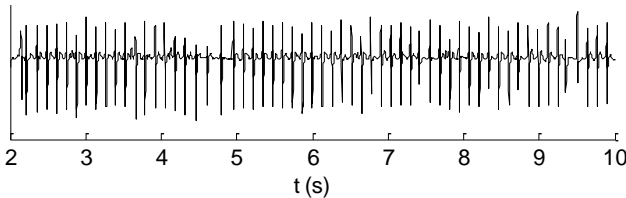
Los espectros presentan algunos picos de frecuencia alrededor del pico de DF, siendo más evidentes en el apéndice derecho, indicando un patrón de conducción irregular. El valor de DF obtenido en los tres casos fue de 5.1 Hz. Los valores del IO obtenidos fueron bajos, de 0.4, 0.49 y 0.5, indicando variabilidad en la frecuencia.

A)



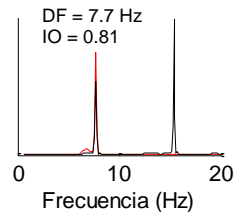
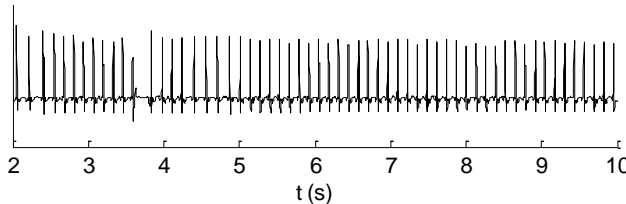
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

B)



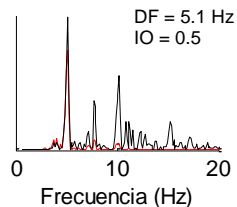
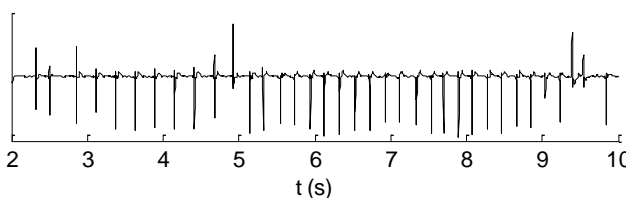
Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

C)



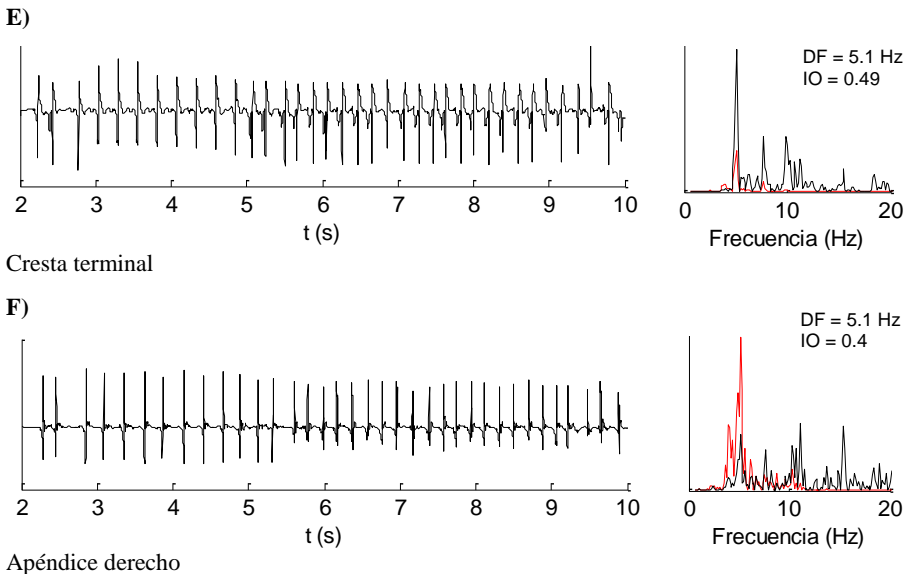
Apéndice izquierdo

D)



Centro de la pared libre de la aurícula derecha

Continúa...

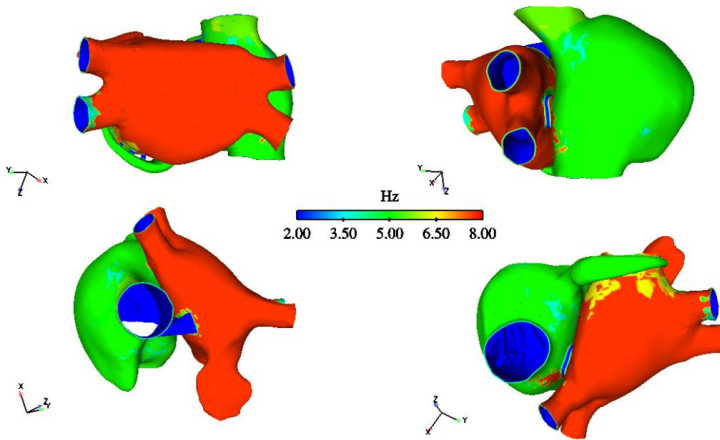


**Figura 25.6** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en **A)** el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, **B)** el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, **C)** apéndice izquierdo, **D)** centro de la pared libre de la aurícula derecha, **E)** en la cresta terminal y **F)** apéndice derecho; durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs izquierdas. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

### Mapas de DF y del IO

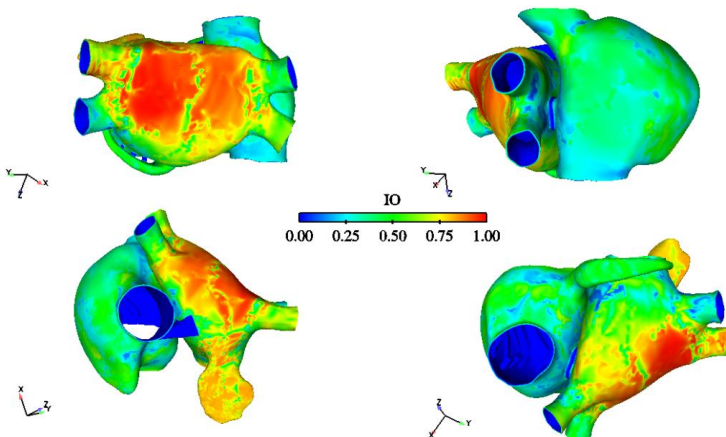
La Figura 25.7 muestra el mapa de DF. Se observa como la aurícula izquierda está siendo activada a alta frecuencia (superior a los 7 Hz) y de forma homogénea prácticamente en toda la aurícula izquierda, salvo en algunas zonas en el anillo mitral, activadas a una frecuencia de unos 6.5 Hz. Por otra parte, la aurícula derecha está siendo activada a una menor frecuencia, alrededor de los 5 Hz y de forma prácticamente homogénea, salvo algunas pequeñas zonas dispersas que presentan valores más bajos y más altos de DF.

El promedio de DF en la aurícula izquierda fue de 7.5 Hz, equivalente a una CL de 133 ms, similar a la CL del foco ectópico. El promedio de DF en la aurícula derecha fue de 5.1 Hz, equivalente a una CL de 196 ms, presentándose un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda de 2.4 Hz.



**Figura 25.7** Mapa de DF durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores de DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de IO muestra un grado bajo de organización en prácticamente toda la aurícula derecha, mostrando zonas con valores alrededor de los 0.5 y zonas con valores más bajos alrededor de los 0.25. En la aurícula izquierda se observa un alto grado de organización en la pared posterior de la aurícula izquierda, en el resto se observan zonas con valores ligeramente altos como en el apéndice y más bajos como en la pared anterior (Figura 25.8). El promedio del IO fue más alto en la aurícula izquierda (0.61), que en la aurícula derecha (0.38). Estos valores indican que existe variabilidad de la frecuencia en ambas aurículas, siendo mucho mayor en la aurícula derecha.

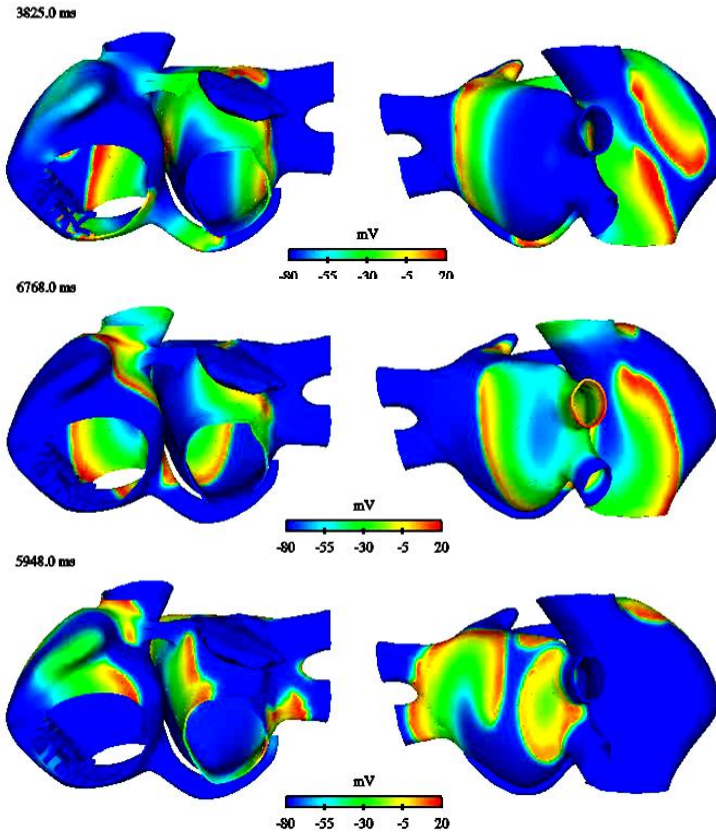


**Figura 25.8** Mapa de IO durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs izquierdas. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

Los resultados, permiten identificar la arritmia simulada como una fibrilación auricular, caracterizada de igual forma, por pseudo-EGMs irregulares y polimorfos, cuyos espectros presentan múltiples picos de frecuencia y bajos valores de IO en zonas donde se observan múltiples ondas reentrantes. Con mapas de DF e IO heterogéneos.

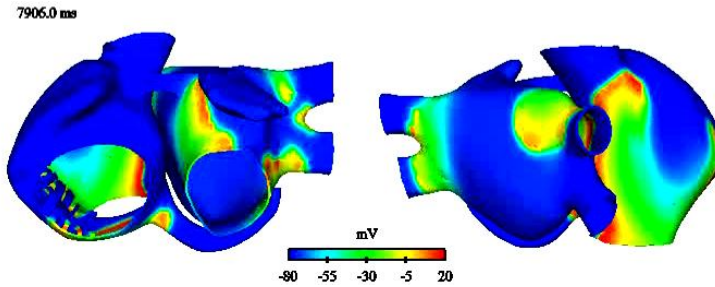
### 25.1.3 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs derechas

Al aplicar el foco ectópico continuo en la base de las VPs derechas, se observan múltiples frentes reentrantes (Figura 25.9), generalmente tipo rotor de trayectorias irregulares en la aurícula derecha que colisionan y se fragmentan, generando nuevos frentes de activación.



Continúa...





**Figura 25.9** Actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

La aurícula izquierda es activada de forma relativamente periódica por el foco ectópico, observándose fragmentaciones y colisiones de onda en diversos instantes de tiempo en la pared posterior y principalmente en la pared superior y anterior.

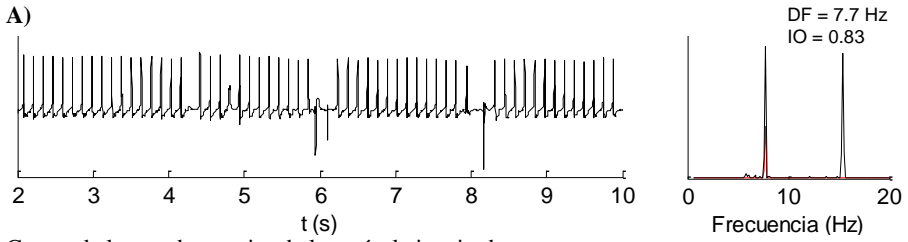
### *Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

La Figura 25.10 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral.

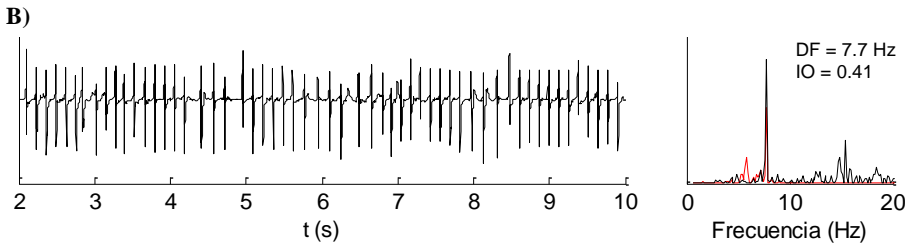
El pseudo-EGM calculado en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda presentó una activación auricular rápida, regular y estable, mostrando complejos simples, con pocos cambios en la morfología durante la simulación. El espectro mostró un único pico de DF de 7.7 Hz con un valor relativamente alto del IO, de 0.83.

Por otra parte, los otros cinco pseudo-EGMs calculados presentaron complejos irregulares y polimorfos, con potenciales simples, dobles principalmente en la cresta terminal y en menor medida fragmentados. Indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda. Se observan además cambios de asimetría durante la simulación, principalmente en la pared libre de la aurícula derecha y cresta terminal, indicando fluctuaciones en la forma del frente de onda, provocados por la actividad fibrilatoria.

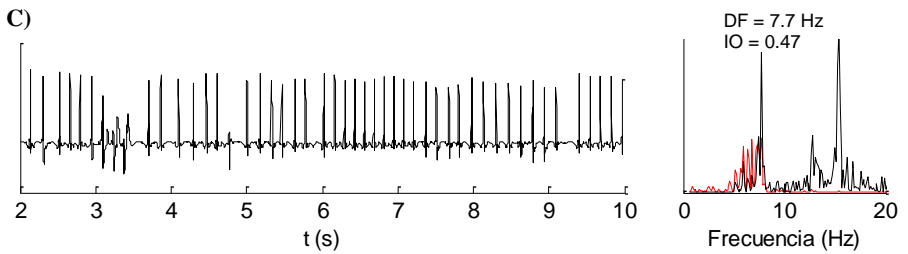
Los espectros presentan múltiples picos de frecuencia alrededor del pico de DF, indicando un patrón de conducción irregular. Los valores de DF obtenidos fueron de 7.7 Hz en la aurícula izquierda y de 5.2 y 5.7 Hz en la aurícula derecha. Los valores del IO obtenidos de estos cinco pseudo-EGMs, fueron muy bajos, desde 0.25 a 0.47, indicando una gran variabilidad de la frecuencia.



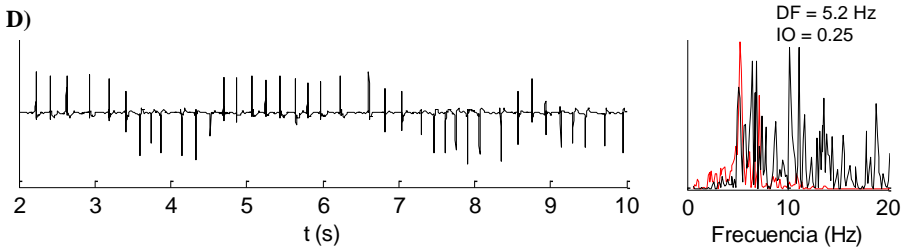
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda



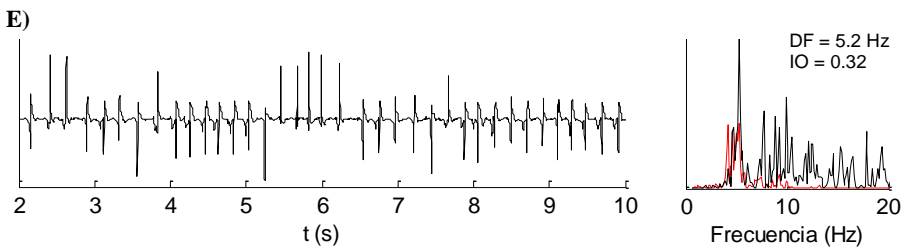
Centro de la pared superior de la aurícula izquierda



Apéndice izquierdo

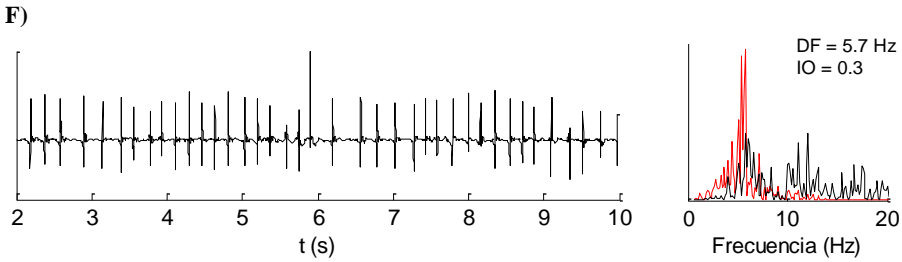


Centro de la pared libre de la aurícula derecha



Cresta terminal

Continúa...

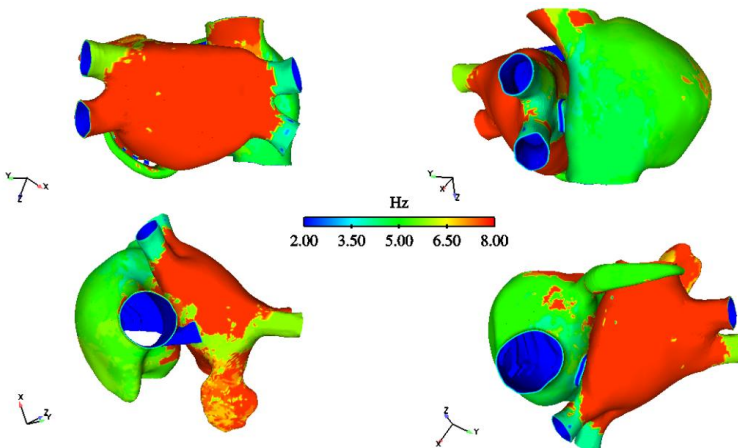


Apéndice derecho

**Figura 25.10** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs derechas. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

*Mapas de DF y del IO*

La Figura 25.11 muestra el mapa de DF. Se observa como la aurícula izquierda está siendo activada a alta frecuencia (superior a los 7 Hz) y de forma homogénea prácticamente en toda la aurícula izquierda, salvo en algunas zonas en las VPs derechas, VP superior izquierda y en pequeñas zonas de la pared superior, activadas a frecuencias entre los 4 y 6 Hz.



**Figura 25.11** Mapa de DF durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores de DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

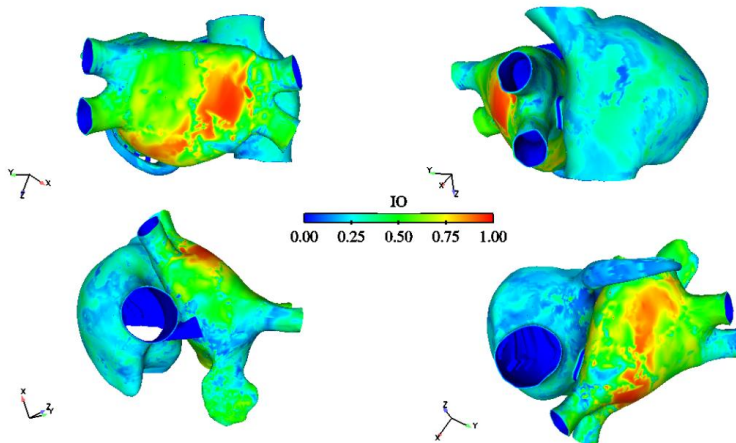
Por otra parte, la aurícula derecha está siendo activada a una menor frecuencia, alrededor de los 5 Hz, presentando valores más cercanos a los 4 Hz en la región de la cresta terminal y más cercanos a los 6 Hz en la región próxima

al apéndice. Adicionalmente, algunas zonas de la vena cava superior, anillo tricuspídeo y pequeñas zonas dispersas en el istmo y pared libre, presentan valores altos de DF.

El promedio de DF en la aurícula izquierda fue de 7.4 Hz, equivalente a una CL de 135 ms, similar a la CL del foco ectópico. El promedio de DF en la aurícula derecha fue de 5.6 Hz, equivalente a una CL de 179 ms, presentándose un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda de 1.8 Hz.

El mapa de IO muestra un grado bajo de organización en prácticamente toda la aurícula derecha, mostrando zonas con valores alrededor de los 0.3 y zonas con valores inferiores a los 0.25. En la aurícula izquierda se observa un alto grado de organización en una zona de la pared posterior de la aurícula izquierda ubicada muy cerca a la base de las VPs derechas y en zonas de la pared inferior de la aurícula izquierda. En el resto se observan zonas con valores entre los 0.5 y 0.7 alternadas con zonas que presentan valores inferiores a los 0.5 (Figura 25.12).

El promedio del IO fue más alto en la aurícula izquierda (0.48), que en la aurícula derecha (0.25). Estos valores indican que existe una gran variabilidad de la frecuencia en ambas aurículas, siendo mayor en la aurícula derecha.



**Figura 25.12** Mapa de IO durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la base de las VPs derechas. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

La arritmia simulada es identificada de igual forma, como una fibrilación auricular, al presentar pseudo-EGMs irregulares y polimorfos, con espectros con múltiples picos de frecuencia y bajos valores de IO en zonas donde se observan múltiples ondas reentrantes. Observándose mapas de DF e IO heterogéneos y gradientes de DF e IO.

### 25.1.4 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la cresta terminal

Al aplicar el foco ectópico continuo en la cresta terminal, se observan fragmentaciones de onda en la región adyacente a la cresta terminal y vena cava superior, generándose nuevos frentes reentrantes que colisionan en la pared libre de la aurícula derecha. Se observan además reentradas tipo rotor de corta duración generados principalmente entre la parte inferior de la cresta terminal y la vena cava inferior.

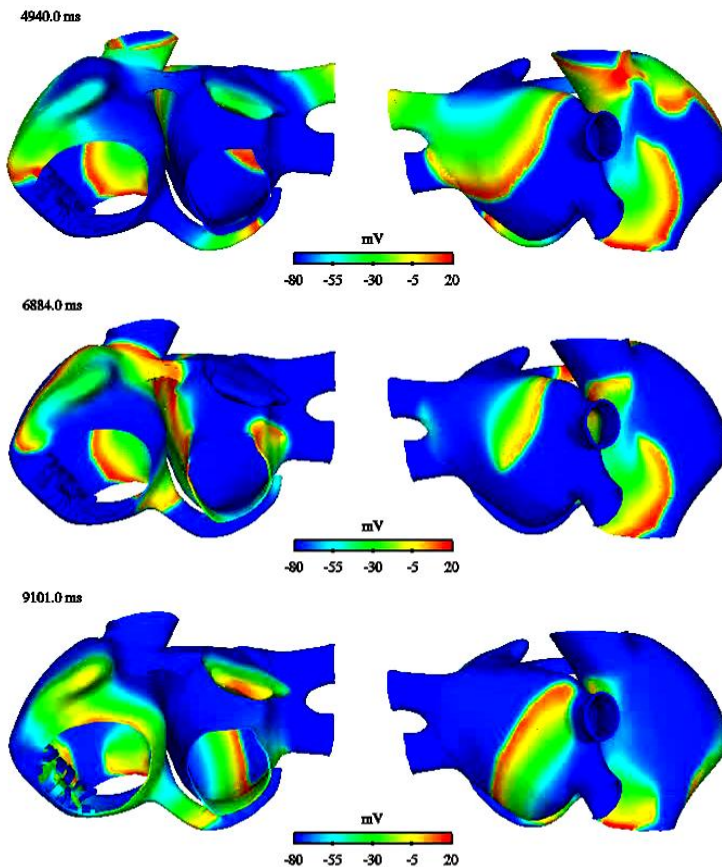


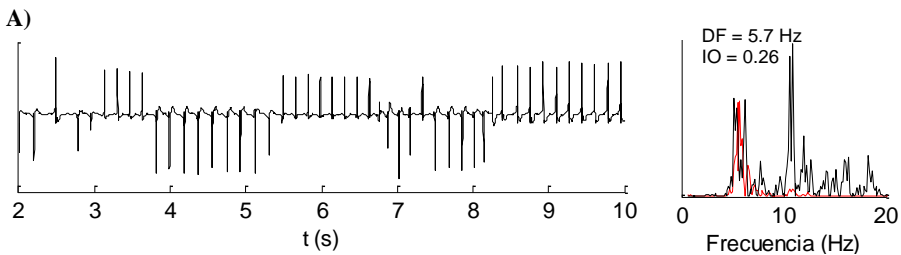
Figura 25.13 Actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

La aurícula izquierda es activada por el frente de activación proveniente de la aurícula derecha hasta los 3.7 segundos aproximadamente. Posteriormente se observa una macrorreentrada a través de la pared posterior y anterior,

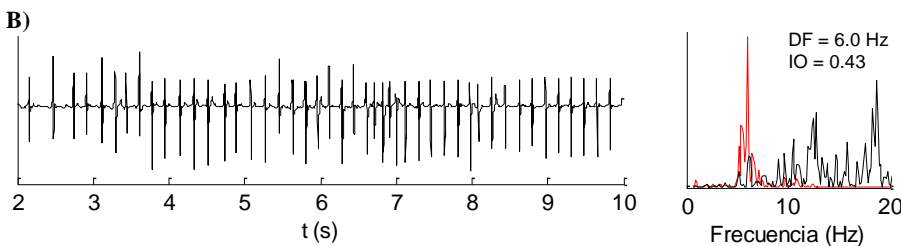
observándose algunas colisiones en la pared superior. A partir de los 6.8 segundos se observan algunas fragmentaciones y colisiones de onda y un rotor de corta duración en la pared posterior. A partir de los 8.5 segundos se genera una reentrada anatómica alrededor de las VPs derechas, que actúa hasta el final de la simulación (Figura 25.13).

**Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo**

La Figura 25.14 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral. El pseudo-EGM calculado en la cresta terminal el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda presentó una activación auricular rápida, regular y estable, mostrando complejos simples, con pocos cambios en la morfología durante la simulación. El espectro mostró un único pico de DF de 7.7 Hz con un valor relativamente alto del IO, de 0.83. Los pseudo-EGMs calculados en las demás regiones, presentaron complejos irregulares y polimorfos, excepto en el apéndice izquierdo, donde el pseudo-EGM presenta poco polimorfismo. Se observan potenciales simples, dobles principalmente en la pared superior de la aurícula izquierda, cresta terminal y apéndice derecho, y en menor medida potenciales fragmentados. Indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda. Se observan además cambios de asimetría durante la simulación, principalmente en la pared posterior de la aurícula izquierda y pared libre de la aurícula derecha.

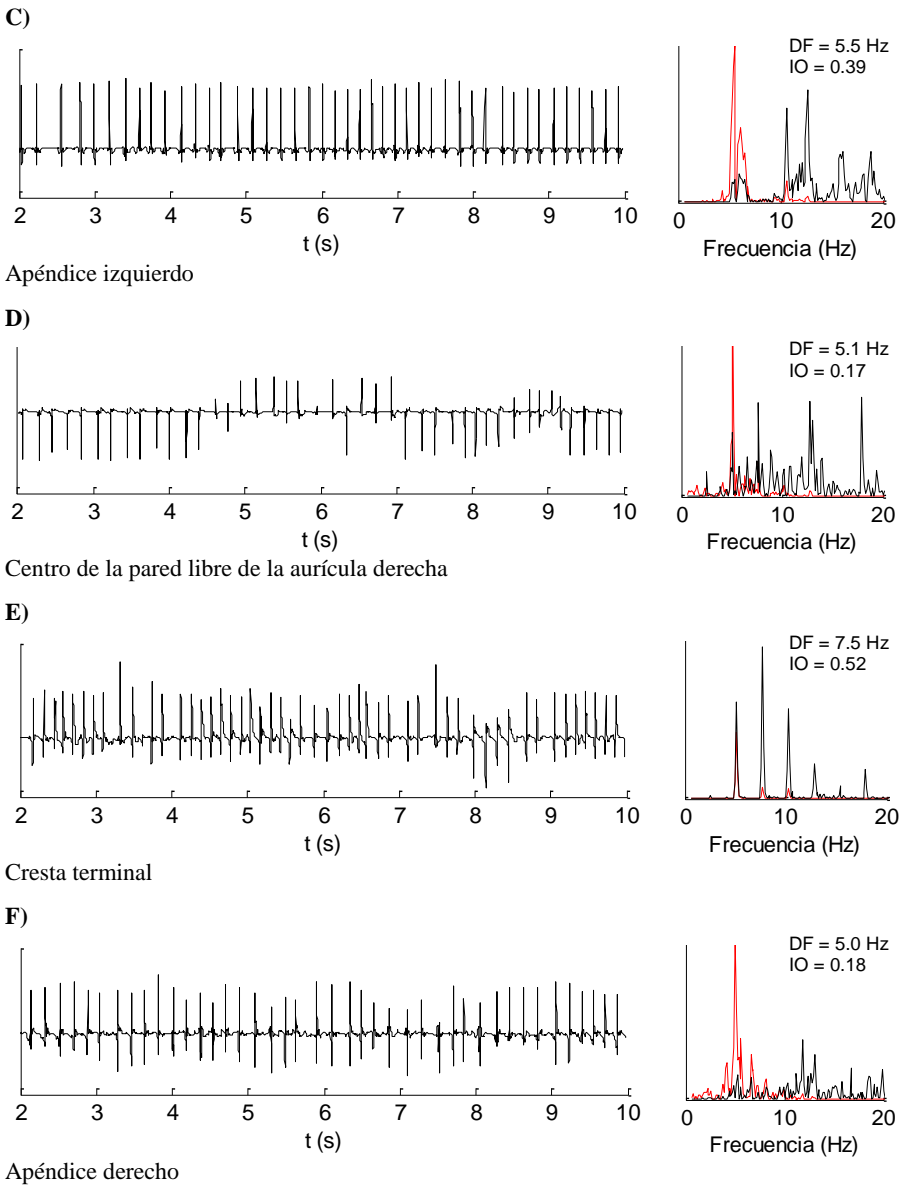


Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda



Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

Continúa...

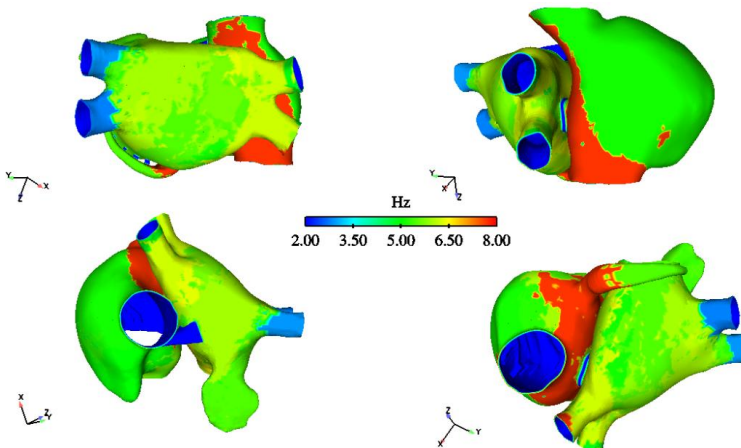


**Figura 25.14** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la cresta terminal. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

Los espectros presentan múltiples picos de frecuencia alrededor del pico de DF, indicando un patrón de conducción irregular, salvo en la cresta terminal donde se observa un pico más definido de DF. Los valores de DF obtenidos fueron desde los 5.0 Hz hasta los 6.0 Hz, salvo en la cresta terminal, donde el valor de DF fue de 7.5 Hz. Los valores del IO obtenidos fueron muy bajos, desde 0.17 en la pared libre de la aurícula derecha, hasta 0.52 en la cresta terminal, indicando una gran variabilidad de la frecuencia.

### Mapas de DF y del IO

La Figura 25.15 muestra el mapa de DF. Se observa como la aurícula izquierda está siendo activada a diferentes frecuencias, entre los 5.0 y 6.5 Hz, salvo en las VPs izquierdas, activadas a más baja frecuencia. En la aurícula derecha se diferencian prácticamente dos zonas, una activada a muy alta frecuencia (superior a los 7.0 Hz) y que comprende la cresta terminal, pared lateral izquierda, parte de la pared inferior y seno coronario y una pequeña zona en la pared libre. Y el resto de tejido que es activado a una frecuencia alrededor de los 5.0 Hz.



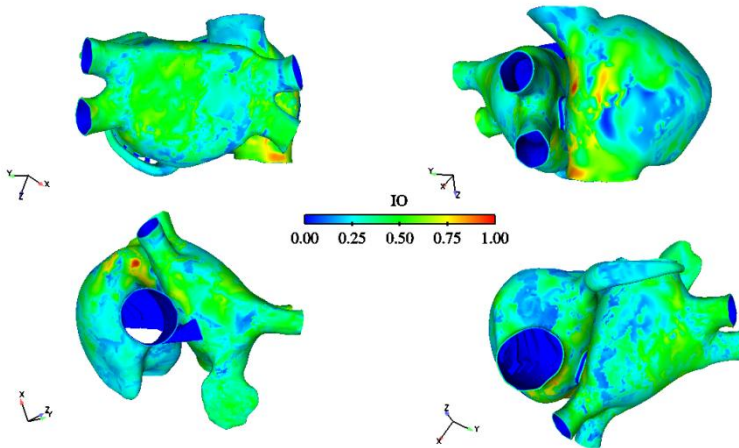
**Figura 25.15** Mapa de DF durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores de DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El promedio de DF en la aurícula izquierda fue de 5.6 Hz, equivalente a una CL de 179 ms, y en la aurícula derecha fue de 5.9 Hz, equivalente a una CL de 169 ms, presentándose un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda de 0.3 Hz.

El mapa de IO muestra un grado bajo de organización en prácticamente toda la aurícula, mostrando zonas en su gran mayoría con valores inferiores a los 0.5. Sólo se observa un mayor grado de organización en tres pequeñas zonas



localizadas en la cresta terminal, en la pared libre de la aurícula derecha adyacente a la cresta terminal y en la vena cava inferior (Figura 25.16). El promedio del IO fue levemente más alto en la aurícula izquierda (0.36), que en la aurícula derecha (0.32). Estos valores indican que existe una gran variabilidad de la frecuencia en ambas aurículas.



**Figura 25.16** Mapa de IO durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la cresta terminal. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

Los resultados permiten identificar la arritmia simulada como una fibrilación auricular. La cual presenta pseudo-EGMs irregulares y polimorfos, con espectros con múltiples picos de frecuencia y bajos valores de IO. Los mapas de DF e IO son heterogéneos, mostrando bajos valores de organización en gran parte de la aurícula.

### 25.1.5 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en la vena cava superior

Al aplicar el foco ectópico continuo en la vena cava superior, se observa la generación de múltiples frentes de onda entre la cresta terminal y vena cava superior, debido a la fragmentación y colisión de los frentes de onda. Se observan entre tres y cuatro diferentes frentes reentrantes que colisionan en la aurícula derecha durante gran parte de la simulación (Figura 25.17). La aurícula izquierda es activada por el frente de activación proveniente de la aurícula derecha hasta los 6.7 segundos aproximadamente. Posteriormente se observa una reentrada en la pared superior y anterior de corta duración. Y la generación de un rotor en la pared posterior. A partir de los 8 segundos la aurícula izquierda

vuelve a ser activada únicamente por el frente proveniente de la aurícula derecha, observándose bloqueos a nivel del haz de Bachmann.

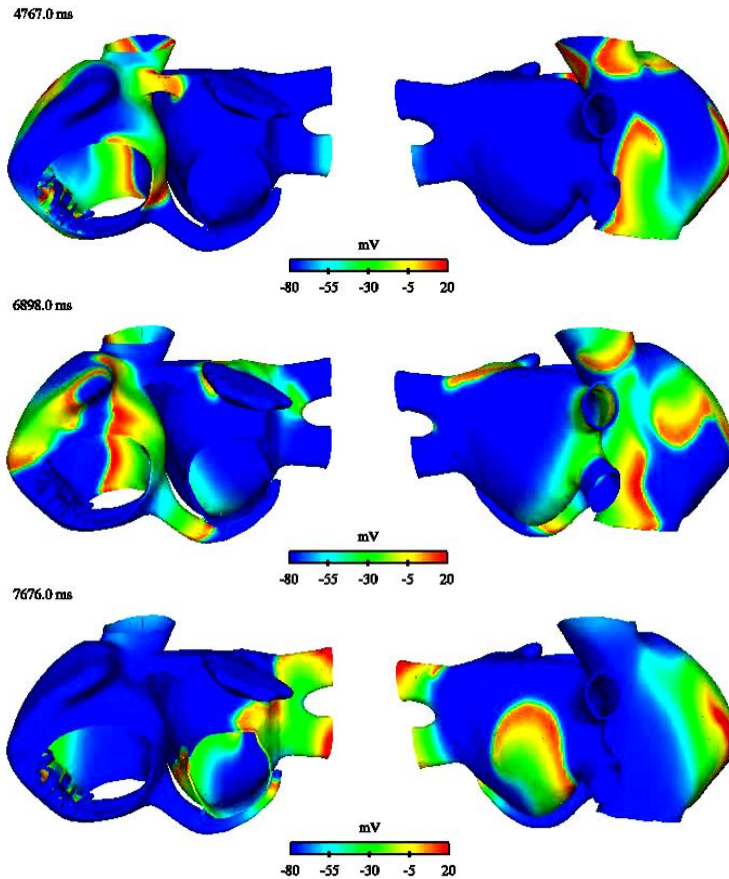


Figura 25.17 Actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

### *Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo*

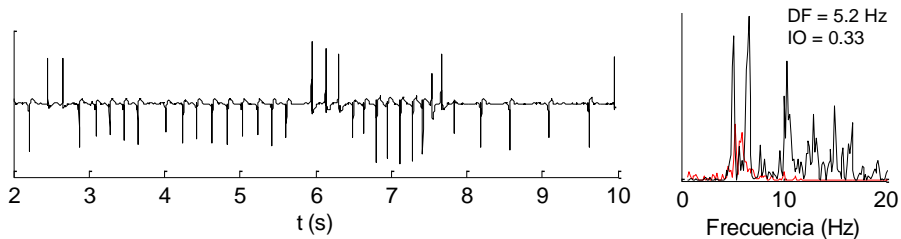
La Figura 25.18 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral.

Los pseudo-EGMs calculados presentaron complejos irregulares y polimorfos, excepto en el apéndice izquierdo, donde el pseudo-EGM es irregular pero presenta poco polimorfismo. Se observan potenciales simples, dobles principalmente en la cresta terminal y apéndice derecho, y en menor medida

potenciales fragmentados. Indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda. Se observan además cambios de asimetría durante la simulación, principalmente en la pared posterior de la aurícula izquierda, pared libre de la aurícula derecha y cresta terminal.

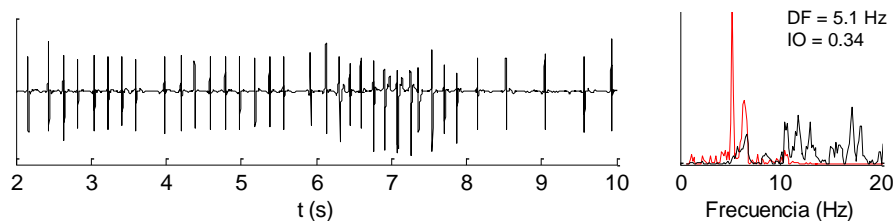
Los espectros presentan múltiples picos de frecuencia alrededor del pico de DF, siendo de gran energía en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, pared libre de la aurícula derecha y apéndice derecho, indicando un patrón de conducción irregular. Los valores de DF obtenidos estuvieron entre los 5.0 Hz y los 5.7 Hz, salvo en el apéndice derecho, donde el valor de DF fue de 7.7 Hz. Los valores del IO obtenidos fueron muy bajos, desde 0.17 en la pared libre de la aurícula derecha, hasta 0.52 en el apéndice derecho, indicando una gran variabilidad de la frecuencia.

A)



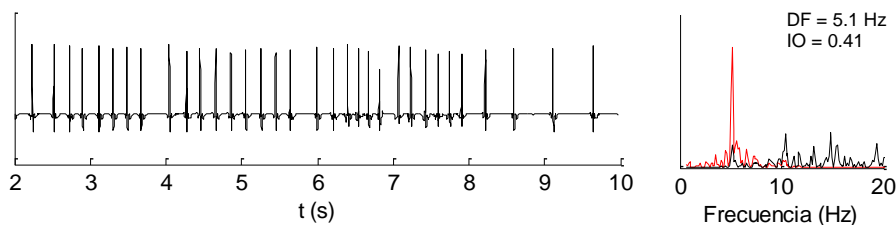
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

B)



Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

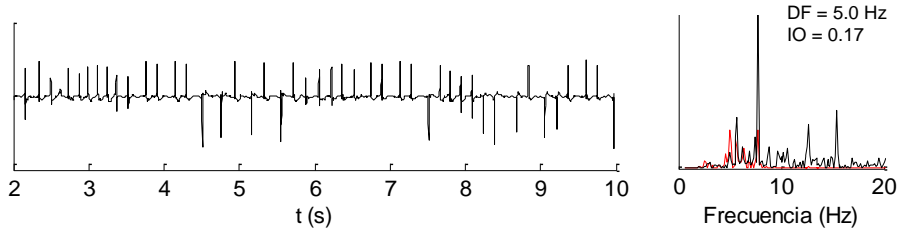
C)



Apéndice izquierdo

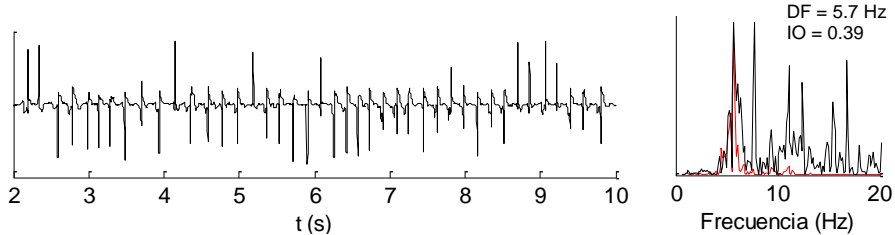
Continúa...

D)



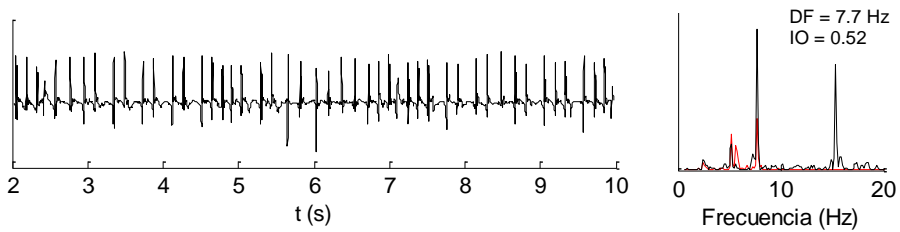
Centro de la pared libre de la aurícula derecha

E)



Cresta terminal

F)



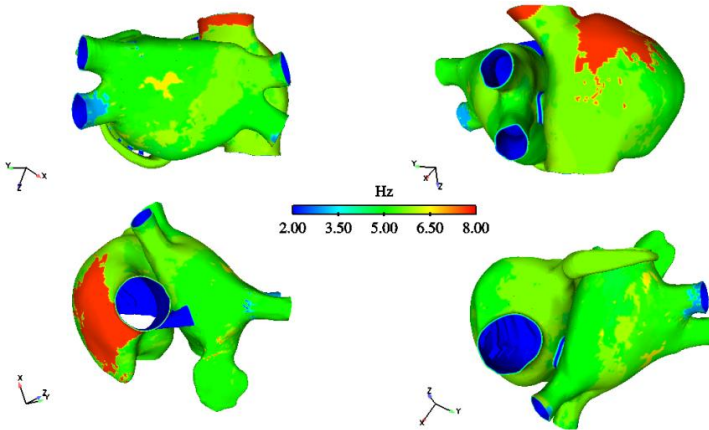
Apéndice derecho

**Figura 25.18** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la vena cava superior. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.

### Mapas de DF y del IO

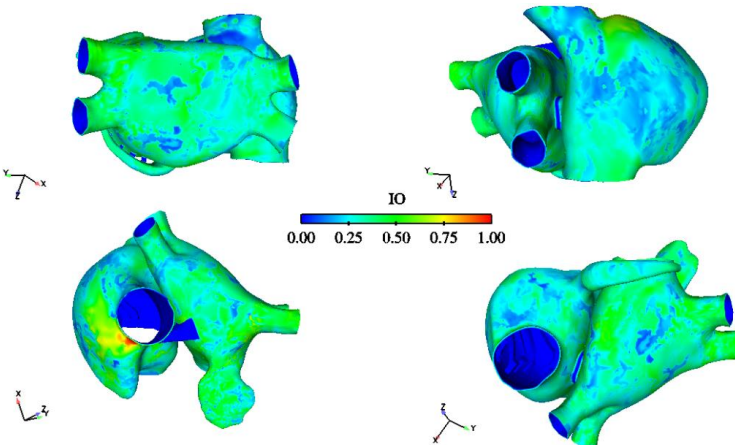
El mapa de DF muestra como la aurícula izquierda está siendo activada a diferentes frecuencias, entre los 5.0 y 6.5 Hz, salvo en la parte distal de la VP inferior izquierda y zonas muy pequeñas en las otras VPs, activadas a más baja frecuencia. La aurícula derecha está siendo activada en su gran mayoría a frecuencias entre los 5.0 Hz y 6.0 Hz, salvo una zona, la cual está activada a una

frecuencia superior a los 7.0 Hz y que comprende la parte distal y anterior de la vena cava superior, parte la pared libre de la aurícula derecha, en su parte mas superior y parte de el apéndice derecho, como se observa en la Figura 25.15. El promedio de DF en la aurícula izquierda fue de 5.2 Hz, equivalente a una CL de 192 ms, y en la aurícula derecha fue de 5.8 Hz, equivalente a una CL de 172 ms, presentándose un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda de 0.6 Hz.



**Figura 25.19** Mapa de DF durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores de DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de IO muestra un grado bajo de organización en prácticamente toda la aurícula, mostrando zonas en su gran mayoría con valores inferiores a los 0.5.



**Figura 25.20** Mapa de IO durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en la vena cava superior. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

Sólo se observa un mayor grado de organización en una zona de la vena cava inferior, donde se encuentra localizado el foco ectópico (Figura 25.20). El promedio del IO fue levemente más alto en la aurícula izquierda (0.36), que en la aurícula derecha (0.31). Estos valores indican que existe una gran variabilidad de la frecuencia en ambas aurículas.

La arritmia simulada es identificada como una fibrilación auricular, al presentar pseudo-EGMs irregulares y polimorfos, con espectros con múltiples picos de frecuencia y bajos valores de IO en gran parte de la aurícula. Los mapas de DF e IO son heterogéneos, mostrando bajos valores de IO en prácticamente toda la aurícula.

### 25.1.6 Arritmia generada por un foco ectópico continuo en el seno coronario

Al aplicar el foco ectópico continuo en el seno coronario, se observa la generación de múltiples frentes de onda en la pared libre de la aurícula derecha, cresta terminal y vena cava superior, debido a la fragmentación y colisión de los frentes de onda en estas zonas.

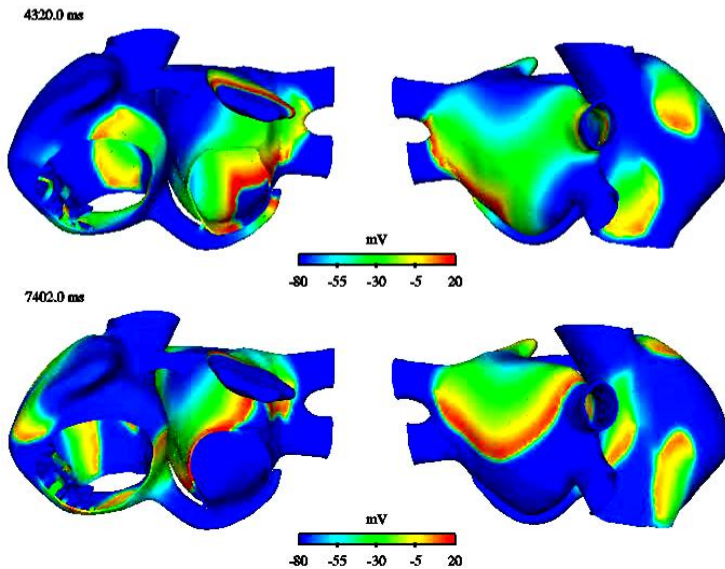


Figura 25.21 Actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores del PA en mV. La curva despolarizante se identifica por el color rojo.

Se observan además rotadores de corta duración en diversos instantes de tiempo. Durante los segundos finales de simulación, se llegan a observar hasta

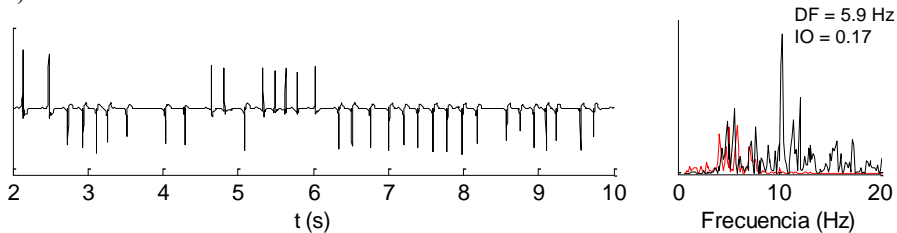
cuatro diferentes frentes reentrantes que colisionan en la aurícula derecha durante gran parte de la simulación (Figura 25.21). La aurícula izquierda es activada por los frentes de activación provenientes de la aurícula derecha. Sólo se observa la generación de una reentrada del segundo 5.6 al 5.9 entre la pared anterior y superior. Sin embargo, la frecuencia con la cual es activada cambia constantemente al presentarse bloqueos de conducción en las vías interauriculares.

**Pseudo-EGMs en diferentes puntos del modelo**

La Figura 25.22 muestra un ejemplo de seis pseudo-EGMs calculados durante la simulación y el correspondiente análisis espectral.

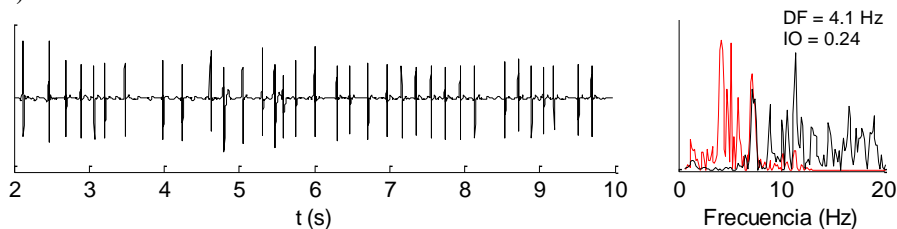
Los pseudo-EGMs calculados presentaron complejos irregulares y polimorfos, excepto en el apéndice izquierdo, donde el pseudo-EGM es irregular pero presenta poco polimorfismo. Se observan potenciales simples, dobles principalmente en la pared libre de la aurícula derecha, cresta terminal y apéndice derecho, y en menor medida potenciales fragmentados. Indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda. Se observan además cambios de asimetría durante la simulación, principalmente en la pared posterior de la aurícula izquierda, pared libre de la aurícula derecha y cresta terminal.

A)



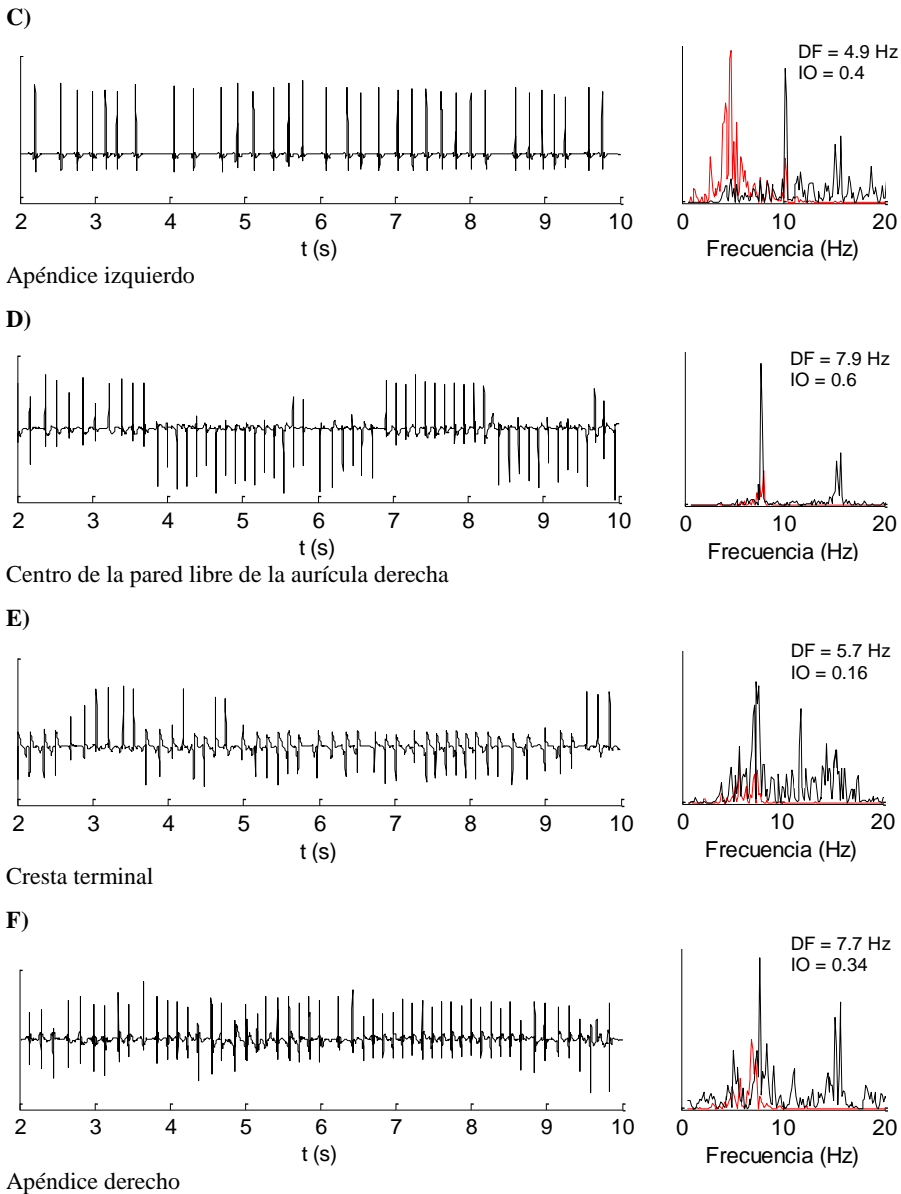
Centro de la pared posterior de la aurícula izquierda

B)



Centro de la pared superior de la aurícula izquierda

Continúa...



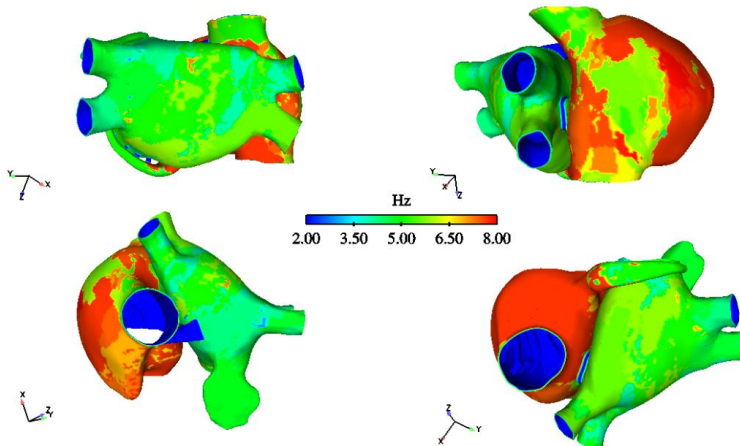
**Figura 25.22** Pseudo-EGMs y su análisis espectral registrados en A) el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, B) el centro de la pared superior de la aurícula izquierda, C) apéndice izquierdo, D) centro de la pared libre de la aurícula derecha, E) en la cresta terminal y F) apéndice derecho; durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en el seno coronario. En color rojo se superpone el análisis espectral de la señal filtrada.



Los espectros presentan múltiples picos de frecuencia alrededor del pico de DF, siendo de gran energía principalmente en el centro de la pared posterior y superior de la aurícula izquierda, indicando un patrón de conducción irregular. Los valores de DF obtenidos estuvieron entre un amplio rango de frecuencias, desde 4.1 Hz en la pared superior de la aurícula izquierda, hasta 7.9 Hz en el centro de la pared libre de la aurícula derecha. Los IOs obtenidos mostraron valores principalmente muy bajos, entre 0.16 y 0.4, indicando gran variabilidad de la frecuencia, salvo en la cresta terminal, donde el valor de IO fue 0.6.

### Mapas de DF y del IO

En el mapa de DF mostrado en la Figura 25.23 se observa como la aurícula izquierda está siendo activada a frecuencias que se encuentran entre los 4.0 Hz y 6.0 Hz. Por otra parte, la aurícula derecha está siendo activada en su gran mayoría a altas frecuencias, superiores a los 6.5 Hz, salvo en algunas zonas localizadas en la vena cava superior y en la región de la pared libre de la aurícula derecha adyacente a la cresta terminal. El promedio de DF en la aurícula izquierda fue de 5.0 Hz, equivalente a una CL de 200 ms, y en la aurícula derecha fue de 7.0 Hz, equivalente a una CL de 143 ms, presentándose un gradiente de DF entre la aurícula derecha e izquierda de 2.0 Hz.



**Figura 25.23** Mapa de DF durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores de DF, los valores más altos se identifican por el color rojo.

El mapa de IO muestra un grado bajo de organización en prácticamente toda la aurícula, mostrando zonas en su gran mayoría con valores inferiores a los 0.5. Salvo en la mayor parte del istmo cavotricuspídeo, donde se observa un alto grado de organización (Figura 25.24). El promedio del IO fue más alto en la aurícula derecha (0.4), que en la aurícula izquierda (0.28). Estos valores indican

que existe una gran variabilidad de la frecuencia en ambas aurículas, siendo mayor en la aurícula izquierda.

Los resultados permiten identificar la arritmia simulada como una fibrilación auricular, caracterizada por pseudo-EGMs irregulares y polimorfos, cuyos espectros presentan múltiples picos de frecuencia y bajos valores de IO en la mayor parte de la aurícula. Los mapas de DF e IO son heterogéneos, mostrando gradientes de DF e IO entre la zona donde se localiza la actividad ectópica y el resto de la aurícula derecha, observándose valores bajos de IO en la mayor parte de la superficie auricular.

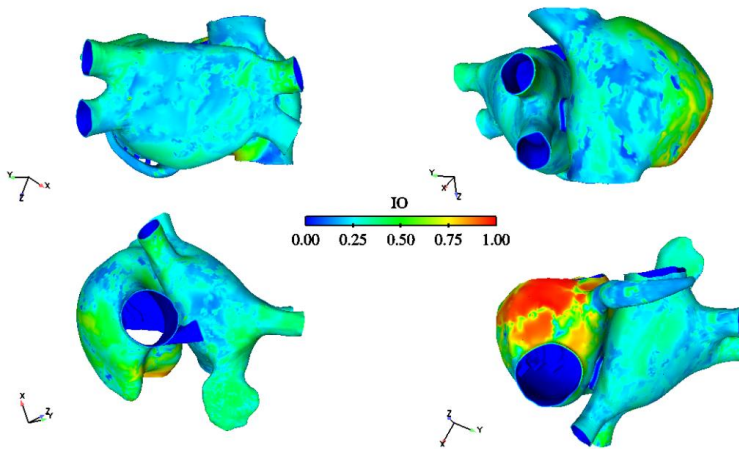


Figura 25.24 Mapa de IO durante actividad arrítmica causada por un foco ectópico continuo en el seno coronario. La escala de colores representa el rango de valores del IO, los valores más altos se identifican por el color rojo.

### 25.1.7 Síntesis de los resultados obtenidos al caracterizar las arritmias simuladas

La

Tabla 25.1 resume los resultados obtenidos al caracterizar las arritmias generadas mediante la actividad de un foco ectópico de actividad continua, localizado en seis diferentes zonas de la aurícula y en condiciones de remodelado eléctrico.

Todas ellas fueron caracterizadas como episodios de FA, observándose gradientes de DF entre la aurícula derecha e izquierda desde 0.3 Hz hasta 2.4 Hz. El promedio de DF fue siempre mayor en la aurícula donde se localiza la fuente focal, siendo similar a la frecuencia del foco cuando éste es localizado en la aurícula izquierda. El promedio del IO en ambas aurículas fue bajo (inferior a

0.61), salvo en la aurícula izquierda cuando el foco es localizado en el centro de la pared posterior de ésta, observándose un valor alto de 0.91.

**Tabla 25.1** Resumen de los resultados obtenidos al caracterizar las arritmias generadas mediante una fuente focal transitoria. DFm: DF promedio. IOm: IO promedio.

Foco ectópico	CL del foco (ms)	DFm AD / DFm AI (Hz)	Gradiente DF (Hz)	IOm AD / IOm AI	Arritmia
AI	130	6.7 / 7.7	1.0	0.45 / 0.91	FA
VPI	130	5.1 / 7.5	2.4	0.38 / 0.61	FA
VPD	130	5.6 / 7.4	1.8	0.25 / 0.48	FA
CT	130	5.9 / 5.6	0.3	0.32 / 0.36	FA
VCS	130	5.8 / 5.2	0.6	0.31 / 0.36	FA
SC	130	7.0 / 5.0	2.0	0.4 / 0.28	FA

## 25.2 Localización de la fuente focal mediante mapas de OHF

Como se mencionó anteriormente, la ablación focalizada sería el tratamiento a seguir para tratar episodios de arritmias automáticas generadas por una actividad rápida y continua de una fuente focal, según algunos autores [Tsai, C.F. *et al.* 2000; Lin, W.S. *et al.* 2003; Jais, P. *et al.* 1997; Haissaguerre, M. *et al.* 2000]. Por lo que la localización de la fuente focal es de vital importancia para llevar a cabo el procedimiento de forma eficaz. Sin embargo y como se pudo observar en los resultados obtenidos, mediante mapas de DFs no es posible localizar la fuente focal.

Por otra parte, los mapas de IO permiten acotar mejor las zonas que presentan una mayor organización, sin embargo se requiere un método más preciso para acotar mejor estas zonas. Por tanto, se plantea la creación de mapas de OHF, como se describe en métodos.

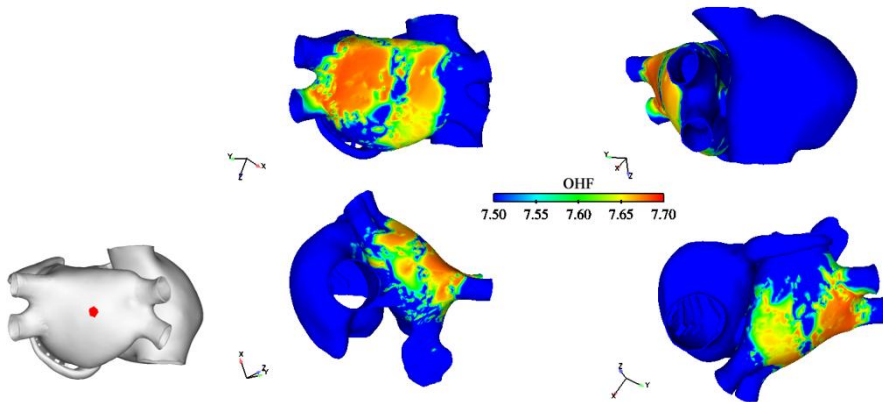
En los mapas desarrollados la escala de colores muestra en color rojo el máximo valor OHF obtenido y en color azul un valor igual al valor máximo menos 0.5 o 0.6, salvo para el caso en el que la fuente focal está localizada en la pared posterior de la aurícula izquierda, en donde se acotó la escala hasta alcanzar una diferencia entre el valor máximo y mínimo de 0.2.

Los resultados obtenidos muestran que este método permite localizar con gran precisión las fuentes focales para los casos en donde ésta es localizada en la cresta terminal y vena cava superior. Para los casos en los que la fuente focal es localizada en la base de las VPs derechas e izquierdas y en el seno coronario,

este método permite identificar la zona más próxima y limítrofe a la fuente focal. Sin embargo, para el caso en el que la fuente focal es localizada en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, el método indica que la mayor parte de la pared posterior está siendo activada a alta frecuencia y posee un alto grado de organización, pero no permite localizar la fuente focal.

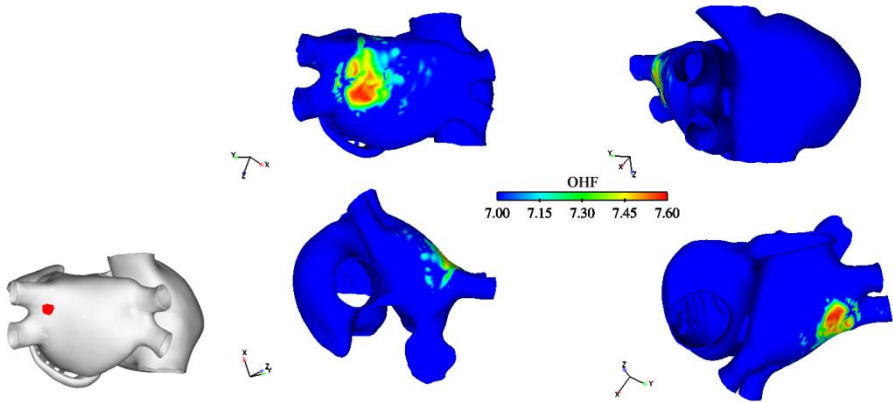
A continuación se muestran los resultados obtenidos para cada una de las seis diferentes localizaciones del foco ectópico continuo.

En la Figura 25.25 se observa como el mapa de OHF no permite localizar la fuente focal ubicada en el centro de la pared posterior de la aurícula humana, ofreciendo una idea muy general y poco precisa de la región donde podría estar localizado.



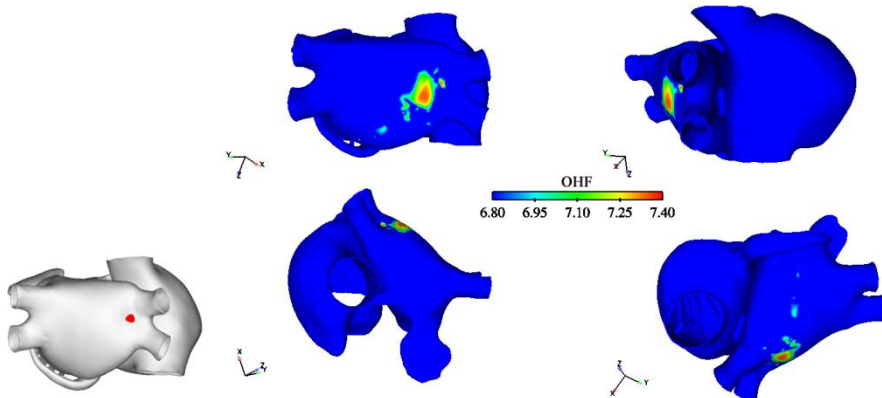
**Figura 25.25** Mapa de OHF, durante la FA desencadenada por actividad ectópica continua en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda. Los valores más altos se identifican por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra la ubicación del foco ectópico.

Sin embargo, en la Figura 25.26 se observa como el mapa de OHF permite identificar una pequeña zona muy próxima a la fuente focal ubicada en la base de las VPs izquierdas. Esta zona incluye incluso elementos de la zona ectópica.



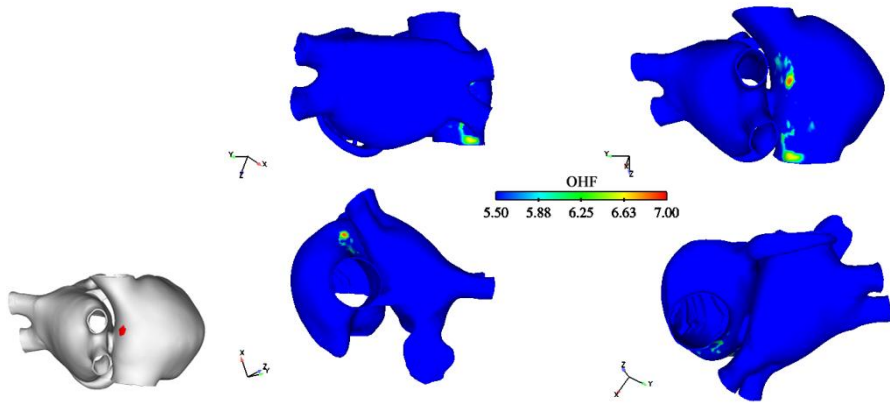
**Figura 25.26** Mapa de OHF, durante la FA desencadenada por actividad ectópica continua en la base de las VPs izquierdas. Los valores más altos se identifican por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra la ubicación del foco ectópico.

De igual forma sucede para la fuente focal ubicada en la base de las VPs derechas (Figura 25.27). El mapa de OHF permite identificar una pequeña zona muy próxima a la fuente focal, en la cual se incluyen algunos elementos de la zona ectópica.



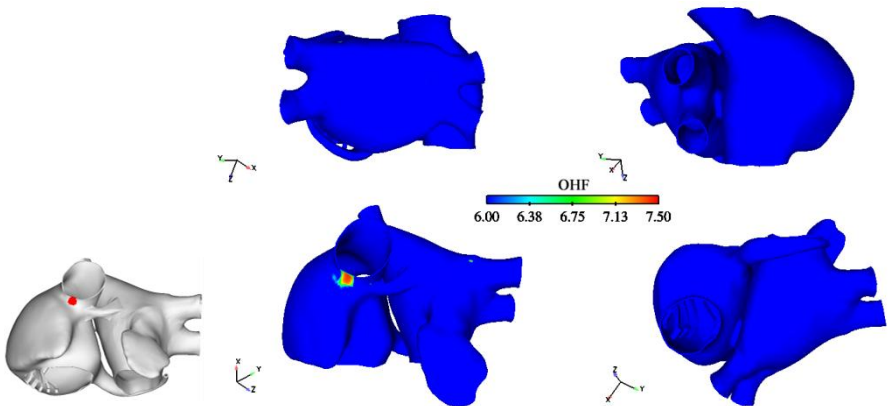
**Figura 25.27** Mapa de OHF, durante la FA desencadenada por actividad ectópica continua en la base de las VPs derechas. Los valores más altos se identifican por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra la ubicación del foco ectópico.

En la Figura 25.28 se observa como el mapa de OHF permite localizar con precisión la fuente focal ubicada en la parte media de la cresta terminal.



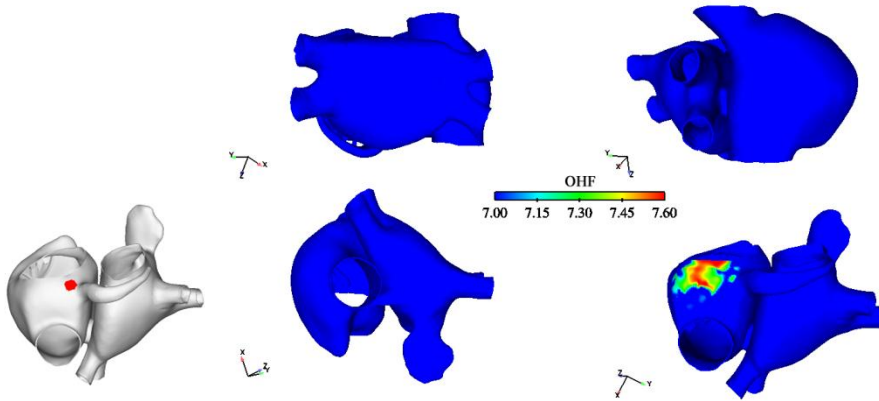
**Figura 25.28** Mapa de OHF, durante la FA desencadenada por actividad ectópica continua en la cresta terminal. Los valores más altos se identifican por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra la ubicación del foco ectópico.

De igual forma, el mapa de OHF permite localizar con precisión la fuente focal ubicada en la vena cava superior (Figura 25.29).



**Figura 25.29** Mapa de OHF, durante la FA desencadenada por actividad ectópica continua en la vena cava superior. Los valores más altos se identifican por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra la ubicación del foco ectópico.

En la Figura 25.30 se observa como el mapa de OHF permite identificar una zona muy próxima a la fuente focal ubicada cerca de la unión entre el seno coronario y la aurícula derecha.



**Figura 25.30** Mapa de OHF, durante la FA desencadenada por actividad ectópica continua en el seno coronario. Los valores más altos se identifican por el color rojo. A la izquierda de la figura se muestra la ubicación del foco ectópico.

De los resultados anteriores se puede decir que este método funciona en cinco de los seis casos, permitiendo localizar de forma precisa la fuente focal en dos casos y una zona muy próxima y limítrofe a la fuente focal en los otros tres casos, aportando información valiosa para llevar a cabo una ablación localizada de la zona circundante a estas regiones, lo que podría ser eficaz en el tratamiento de la arritmia.





# CAPÍTULO V

---

## *Discusión*



---

---

## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

En el capítulo anterior se han expuesto con detalle los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas en modelos auriculares 1D, 2D y 3D.

Se han estudiado, mediante simulaciones 1D, las características del PA, su dependencia a la frecuencia de estimulación y la dinámica de restitución del APD. Se estudió el efecto del remodelado eléctrico sobre el PA, sobre la dinámica de restitución del APD, sobre la velocidad de conducción y vulnerabilidad del tejido. Se estudió además la morfología del pseudo-EGM en condiciones normales y de remodelado.

Se estudió, implementando modelos 2D de tejido auricular, el efecto de la forma del frente de onda sobre los complejos del pseudo-EGM. Se estudió el efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante en tejido auricular, desencadenada por estimulación cruzada y por actividad ectópica en VPs. Mediante simulación de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos, uno continuo y otro transitorio, se estudió el efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en los mecanismos reentrantes, el efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio y del foco ectópico continuo en la generación de actividad reentrante compleja y el efecto de factores como la velocidad de conducción y anisotropía sobre los patrones reentrantes.

Implementando un modelo 3D de aurícula humana altamente realista, se estudió la secuencia de propagación del PA en condiciones normales y de remodelado eléctrico, analizando la heterogeneidad electrofisiológica y características de conducción en las diferentes zonas del modelo. Adicionalmente, se estudió el efecto de diferentes factores sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por actividad ectópica, factores como el remodelado eléctrico, la localización del foco ectópico, el número de estímulos focales emitidos por un foco ectópico transitorio y la frecuencia del foco.

Se simularon además arritmias auriculares mediante la aplicación de un foco ectópico transitorio. Se implementó el análisis de los patrones reentrantes, de los pseudo-EGMs calculados y de los mapas de DF y del IO para su caracterización. A estas arritmias se les aplicó tres diferentes patrones de ablación implementados en la práctica clínica y se estudió su eficacia en la terminación de las diferentes arritmias simuladas. Se estudió además la eficacia de un método planteado en la presente tesis doctoral para la localización de las fuentes

Reentrantes estables. En base a esto, se aplicaron dos diferentes patrones simples de ablación a dos casos cuyo circuito reentrante fue localizado, y se estudió su eficacia en la terminación de la arritmia.

Se simularon también arritmias auriculares mediante la aplicación de un foco ectópico de actividad continua. Para su caracterización se implementó el análisis de los patrones reentrantes, los pseudo-EGMs y mapas de DF y del IO. Se estudió además la eficacia del método mencionado anteriormente para la localización de las fuentes focales.

En este capítulo se discutirán los resultados obtenidos en cada uno de los estudios realizados. Se describirán además las limitaciones de los modelos implementados y de las simulaciones realizadas.

## **EFFECTO DE FACTORES ELECTROFISIOLÓGICOS SOBRE LOS PATRONES REENTRANTES ESTUDIO EN MODELOS 1D Y 2D**

### **26 Caracterización del modelo de potencial de acción**

Todas las simulaciones computacionales llevadas a cabo en esta tesis implementan el modelo de miocito de aurícula humana desarrollado por Nygren, A. *et al.* [1998], sin embargo, existe otro modelo de célula de aurícula humana desarrollado por Courtemanche, M. *et al.* [1998]. Tanto el modelo de Nygren, como el de Courtemanche poseen una formulación específica para cada corriente y concentración iónica, lo que implica que los resultados obtenidos en simulaciones de PAs varía en función del modelo que se utilice. Puesto que ambos fueron desarrollados casi simultáneamente, estas diferencias nacen de la diferente localización en la aurícula de las células empleadas en los experimentos en los que se basa cada modelo, así como de los distintos métodos de extracción, estimulación y registro de las corrientes. En consecuencia, esto influye en la importancia relativa que se da en cada modelo a cada corriente iónica respecto del resto de corrientes, y afecta directamente a los valores que toma el potencial transmembrana. Así por ejemplo, en el modelo de Nygren la morfología del PA es más triangular y tanto el APD como el potencial de reposo son menores. En un exhaustivo estudio llevado a cabo por Nygren, A. *et al.* [2001] se analizan las causas de las diferencias entre los dos modelos,

comparando ambos corriente a corriente, llegando a la conclusión de que ponderando de manera adecuada las conductancias iónicas asociadas a cada corriente, pueden obtenerse resultados prácticamente iguales en los PAs de ambos modelos. Cherry, E.M. *et al.* [2008] también estudian ambos modelos y comparan los resultados que se obtienen tras aplicar los mismos protocolos de estimulación en cada modelo, concluyendo que ambos difieren notablemente en algunos aspectos. No obstante, los resultados cualitativos que se puedan obtener implementando ambos modelos han de ser concordantes, ya que los mecanismos iónicos subyacentes son los mismos en uno y otro modelo.

Para simular con aceptable precisión estados fisiológicos normales y patológicos de los tejidos y órganos, es necesario llevar a cabo una caracterización del modelo celular y anatómico a implementar.

Implementando el modelo de Nygren, se obtuvo un PA que a pesar de observarse un leve “domo”, su morfología puede caracterizarse como triangular. Este tipo de morfología ha sido identificada experimentalmente por varios grupos de investigación [Benardeau, A. *et al.* 1996; Wang, Z. *et al.* 1993] en células de aurícula humana. Los valores de las características principales del PA obtenidas, como son el potencial de reposo, derivada máxima, APD y APD<sub>90</sub>, presentan valores acordes a los obtenidos en trabajos experimentales con miocitos auriculares aislados [Dawodu, A.A. *et al.* 1996; Schneider, M. *et al.* 1994].

La dependencia del APD a la frecuencia de estimulación es una propiedad esencial de las células auriculares, que ha sido demostrada mediante preparaciones experimentales [Fermini, B. *et al.* 1992; Le Grand, B.L. *et al.* 1994]. Los cambios obtenidos en nuestro estudio del APD a diferentes frecuencias de estimulación, son cuantitativamente similares a los obtenidos por Bosch, R.F. *et al.* [1999], los cuales miden el APD<sub>90</sub> a pacientes en ritmo sinusal a diferentes frecuencias de estimulación. A una frecuencia de 0.2 Hz, 1 Hz y 4 Hz sus registros muestran valores de APD<sub>90</sub> de 319±48 ms, 255±48 ms y 213±26 ms, respectivamente; en nuestros resultados, a frecuencias de 0.2 Hz, 1 Hz y 2 Hz, obtuvimos un APD<sub>90</sub> de 303 ms, 284 ms y 265 ms, respectivamente. Estos resultados son también cuantitativamente similares a los obtenidos por Wang, Z.G. *et al.* [1990], en preparaciones de tejido auricular, en las cuales miden el APD<sub>90</sub> a diferentes periodos de estimulación 1000 ms, 600 ms y 300 ms.

Otra característica importante analizada es la dinámica de restitución del APD. Dado que la curva de restitución del APD ha sido medida experimentalmente en las aurículas [Kim, B.S. *et al.* 2002], los modelos de células cardíacas auriculares deben reproducir las propiedades de restitución y poder así ajustarse a condiciones clínicas particulares o situaciones experimentales, por lo tanto. Se ha visto además que las propiedades de restitución tienen un impacto importante sobre la dinámica de la onda de

despolarización, donde la estabilidad de reentradas y ondas espirales dependen de la restitución del APD [Qu,Z. *et al.* 2000b; Vigmond,E.J. *et al.* 2002]. Por ejemplo, los análisis de las condiciones que promueven alternancias en el APD [Pastore,J.M. *et al.* 2000] demostraron la influencia que tiene la pendiente de la curva de restitución [Qu,Z. *et al.* 1999b; Qu,Z. *et al.* 2000a], relacionando las roturas del frente de onda con una pendiente de la curva de restitución menor a la unidad ( $<1$ ). Se ha demostrado que la restitución del APD y la velocidad de conducción son factores dominantes que regulan la inestabilidad dinámica y por lo tanto desempeñan un papel importante en la predisposición de taquicardias para degenerar en fibrilación. La relevancia de estos resultados para el desarrollo de medicamentos ha sido también objeto de estudio [Weiss,J.N. *et al.* 1999; Gilmour,R.F., Jr. 2003].

En este trabajo, las curvas de restitución del APD obtenidas a diferentes frecuencias de estimulación, muestran como a medida que disminuye el intervalo de acoplamiento la curva de restitución se vuelve cada vez con una mayor pendiente y el APD se acorta. A intervalos de acoplamiento más cortos y próximos al límite a partir del cual falla la conducción, la pendiente de la curva llega a ser negativa ( $<1$ ). Adicionalmente, las curvas obtenidas sugieren que el APD en condiciones normales, es sensible no sólo a la frecuencia de estimulación, siendo APDs más cortos para BCLs cortos, sino también a la longitud del intervalo de acoplamiento, como lo sugieren investigaciones previas [Xie,F. *et al.* 2002].

## **27 Efecto del remodelado eléctrico en el potencial de acción y corrientes iónicas**

Ha sido ampliamente demostrado que las taquicardias inducen alteraciones en las propiedades auriculares que ayudan a perpetuarlas. Los cambios fisiológicos están en relación directa con la duración de los episodios de taquicardia previos y se les denomina “remodelado auricular”. Este término fue utilizado inicialmente para describir cambios electrofisiológicos inducidos por la fibrilación auricular de larga duración (días o semanas) promoviendo el mantenimiento o reaparición de la FA [Gaspo,R. *et al.* 1997; Morillo,C.A. *et al.* 1995]. Posteriormente, el término remodelado eléctrico también fue aplicado a los cambios inducidos en electrofisiología por breves períodos de estimulación auricular o de fibrilación auricular inducida [Pandozi,C. *et al.* 2001]. Con base en estas observaciones, el estudio de la actividad auricular en condiciones de remodelado facilita la comprensión de los mecanismos causantes del mantenimiento de las arritmias auriculares.

El remodelado eléctrico auricular en la FA ha sido descrito en varios modelos animales [Wijffels, M.C. *et al.* 1995] y humanos [Bosch, R.F. *et al.* 1999; Workman, A.J. *et al.* 2001]. Su principal efecto en el PA es el acortamiento del ERP. En esta tesis doctoral se realizaron simulaciones para observar el efecto del remodelado eléctrico auricular sobre el PA. De los resultados obtenidos, se observó una disminución de aproximadamente el 70% en el APD<sub>90</sub> y ERP, y 7 mV de hiperpolarización en el potencial de reposo. Estos resultados fueron cuantitativamente similares a datos experimentales observados por Bosch, R.F. *et al.* [1999] y Workman, A.J. *et al.* [2001], durante episodios de FA permanente y a los resultados obtenidos de simulaciones hechas por Zhang, H. *et al.* [2003] y por Seemann, G. *et al.* [2005], en los cuales se observó una marcada disminución del APD y del ERP, y una hiperpolarización del potencial de reposo, todo esto provocado por cambios en las diferentes corrientes iónicas.

Es importante destacar que la reducción de la corriente de potasio sostenida  $I_{sus}$ , provocada por el remodelado eléctrico, causa un mayor acortamiento del APD. Van Wagoner, D.R. [2003] demostró el importante papel que tiene  $I_{sus}$  en determinar el APD, al registrar una significativa reducción de esta corriente en pacientes con FA permanente.

Las curvas de restitución del APD y de la velocidad de conducción obtenidas en condiciones de remodelado eléctrico, concuerdan con las obtenidas en estudios experimentales [Bosch, R.F. *et al.* 1999; Franz, M.R. *et al.* 1997] y de simulación [Courtemanche, M. *et al.* 1999M; Kharche, S. *et al.* 2007; Pandit, S.V. *et al.* 2005], donde se ha demostrado un aplanamiento de la curva de restitución, después de haber sufrido remodelado eléctrico, inducido por episodios prolongados de taquicardia o FA permanente. En nuestros resultados, la curva de restitución en condiciones de remodelado eléctrico es prácticamente plana comparada con la curva en condiciones normales, lo que sugiere una pérdida de sensibilidad del APD a cambios en el intervalo de acoplamiento.

Al comparar las curvas de restitución de la velocidad de conducción en condiciones normales y de remodelado eléctrico, se observa una disminución de la velocidad de conducción causada por el remodelado eléctrico, lo que indica una reducción de la excitabilidad del tejido. Sin embargo, la conducción auricular es soportada a más cortos intervalos de acoplamiento en condiciones de remodelado eléctrico. Cuando el intervalo de acoplamiento es inferior a 248 ms, la propagación falla en el tejido normal, por otra parte, el tejido remodelado permite la propagación hasta los 90 ms de intervalo de acoplamiento. Kharche, S. *et al.* [2007], en simulaciones 1D de tejido auricular obtuvieron el mismo efecto, pero a intervalos de acoplamiento mayores, observando fallo en la conducción a intervalos de acoplamiento inferiores a 303.5 ms, en tejido normal y a intervalos de acoplamiento inferiores a 142.7 ms.

## 28 Efecto del remodelado eléctrico en la vulnerabilidad del tejido

Como se mencionó en la introducción, el periodo o ventana vulnerable del tejido, se refiere al intervalo de tiempo durante el cual un estímulo prematuro es capaz de generar un bloqueo unidireccional en la conducción Ferris, L. *et al.* [1936]. Starmer, C.F. *et al.* [1993] definió la ventana vulnerable como la diferencia entre el más largo y más corto retardo entre un estímulo prematuro y la estimulación condicional, que es capaz de producir un bloqueo unidireccional.

En la presente tesis, en simulaciones llevadas a cabo en una fibra 1D auricular, el remodelado eléctrico incrementó la ventana vulnerable dentro de la cual se genera bloqueo unidireccional del frente de activación.

Kharche, S. *et al.* [2007], sin embargo, en simulaciones hechas en un modelo 1D obtuvieron ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional para dos diferentes tipos de remodelado eléctrico, inferiores a la obtenida en condiciones normales. Dado que en este trabajo se implementó el mismo protocolo y el remodelado eléctrico implementado en la presente tesis se basó en los mismos estudios experimentales, la diferencia podría deberse a los diferentes tipos de modelos celulares utilizados, ya que estos autores implementan el modelo de célula auricular desarrollado por Courtemanche, M. *et al.* [1998]. Sin embargo, ya que el bloqueo unidireccional es una de las condiciones necesarias para que se produzca una reentrada [Garrey, W.E. 1914], nuestro resultado indica que el remodelado eléctrico facilita la arritmogénesis del tejido, apoyando lo que sugieren diversos autores [Wijffels, M.C. *et al.* 1995; Veenhuyzen, G.D. *et al.* 2004].

Estudios experimentales realizados en ventrículos de cobaya aislados [Nesterenko, V.V. *et al.* 1992] y en aurículas de conejo [Starmer, C.F. *et al.* 1991] revelaron como el periodo vulnerable durante el cual un estímulo prematuro puede iniciar una propagación unidireccional, era incrementado debido a un bloqueo en el canal de sodio. Este efecto fue atribuido a la reducción de la velocidad de conducción [Starmer, C.F. *et al.* 1991]. Ya que uno de los efectos del remodelado eléctrico es reducir la velocidad de conducción, es posible pensar que este efecto contribuya de igual forma a incrementar el periodo vulnerable.



## 29 Caracterización del pseudo-electrograma

La evaluación clínica de la actividad eléctrica del corazón se basa principalmente en el análisis de las señales medidas en superficie, por lo que es necesario un análisis de los pseudo-EGMs calculados mediante aproximaciones numéricas, durante simulaciones realizadas de la activación auricular.

Mediante el análisis de la morfología de los pseudo-EGMs calculados en un modelo 1D y en condiciones normales y de remodelado, se observó que el remodelado eléctrico no altera significativamente la forma del pseudo-EGM, esto se debe a que la morfología del pseudo-EGM depende de la fase de despolarización del PA y no de su duración [Hoffman,B.F. *et al.* 1959].

Diversos estudios [Jacquemet,V. 2004; Chorro,F.J. *et al.* 2003] han demostrado que la morfología del EGM está relacionada con la forma del frente de onda y en particular a su curvatura, por lo que los potenciales simples registrados del EGM puede presentar diferentes morfologías.

En nuestras simulaciones, en un modelo 2D de tejido auricular anisotrópico, fue posible caracterizar tres diferentes patrones de activación simulados. Para frentes de activación planos, la morfología del pseudo-EGM presenta una deflexión positiva aproximadamente igual a la deflexión negativa, dando por consiguiente una asimetría próxima a cero. Para frentes curvos, la morfología del pseudo-EGM presentó una deflexión positiva mucho menor a la deflexión negativa, mostrando una asimetría negativa. Por último, al presentarse una colisión entre dos frentes de onda, la morfología del pseudo-EGM presentó una deflexión positiva mucho mayor a la deflexión negativa, por lo que se obtuvo una asimetría positiva.

Estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos por Jacquemet,V. [2004] en estudios de simulación en tejido uniforme isotrópico. Demostrando, que la morfología del pseudo-EGM está relacionada con la forma del frente de onda y en particular a su curvatura.

La asimetría levemente negativa de los pseudo-EGMs obtenidos durante frentes planos en tejidos anisotrópicos, ha sido observada también por estudios de simulación en tejido anisotrópico [Jacquemet,V. 2004].

### 30 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante en un trozo limitado de tejido auricular

Se cree que el acortamiento del ERP es el responsable de la iniciación y favorece la permanencia de ondas reentrantes en una masa limitada de tejido auricular, como lo sugieren diferentes autores [Wijffels, M.C. *et al.* 1995; Nattel, S. 2002; Gaspo, R. *et al.* 1997]. El acortamiento del ERP puede ser el resultado de episodios prolongados de taquicardias que conllevan a un remodelado auricular.

En esta tesis doctoral se realizaron simulaciones para observar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de actividad reentrante. Para lo cual se implementó el protocolo de estimulación cruzada en el modelo 2D anisotrópico, en condiciones normales y de remodelado eléctrico. Este protocolo ha sido utilizado en varios estudios de simulación para desarrollar reentradas funcionales [Nygren, A. *et al.* 2001; Takahashi, Y. *et al.* 2003; Xie, F. *et al.* 2002]. Los resultados obtenidos muestran como en condiciones normales, el fenómeno de reentrada no es posible inducirlo. Por el contrario, en condiciones de remodelado eléctrico fue posible generar un rotor que se mantuvo hasta finalizada la simulación. Esto ocurre principalmente por el acortamiento del ERP, lo que causa una disminución en la longitud de onda y de esta forma el frente de activación no se encuentra a su paso tejido refractario que lo bloquee.

Los resultados están de acuerdo con diferentes estudios experimentales, los cuales han demostrado que el remodelado favorece la generación de patrones reentrantes y/o fibrilatorios [Wijffels, M.C. *et al.* 1995; Veenhuizen, G.D. *et al.* 2004; Nattel, S. 2002; Gaspo, R. *et al.* 1997]. Sin embargo, estos resultados no sugieren que no es posible obtener patrones reentrantes en tejido normal, estudios experimentales y de simulación [Klos, M. *et al.* 2008; Mansour, M. *et al.* 2001; Sih, H.J. *et al.* 1999] han obtenido patrones reentrantes y fibrilatorios mediante estimulación a alta frecuencia.

Allessie, M.A. *et al.* [1977], en tejido auricular aislado de conejo, introdujeron lo que es probablemente el primer modelo detallado de la actividad reentrante funcional basada en observaciones experimentales [Moe, G.K. *et al.* 1959]. Este tipo de reentradas no están confinadas en fronteras anatómicas y pueden ocurrir en fibras contiguas que presenten diferentes propiedades funcionales electrofisiológicas. Así, el determinante del tiempo de revolución en la reentrada funcional depende de las características electrofisiológicas como el ERP y la velocidad de conducción por el tejido involucrado en la reentrada.

Posteriormente, avances en el estudio de las reentradas funcionales han conducido al concepto de “rotor”. Winfree, A.T. [1978] define como rotor a un

patrón de rotación estable de reacción y difusión que rodea a un punto de pivote, conocido como singularidad de fase. En la presente tesis doctoral, el rotor observado posee una trayectoria irregular, es decir, es pivotado por un punto singular que se desplaza a lo largo del tejido en el tiempo, del rotor irradia un frente de onda curvilíneo, con la forma geométrica de una espiral de Arquímedes, hacia el medio excitable en el que ocurre. Experimentalmente, se han observado rotores en animales y humanos. Gray, R.A. *et al.* [1996], mediante imágenes en aurícula derecha de oveja identificaron una “onda madre” o rotor. Skanes, A.C. *et al.* [1998] y Mandapati, R. *et al.* [2000] mediante registros ópticos, identificaron rotores con actividad periódica durante FA en corazones aislados de cabra. Tanaka, K. *et al.* [2007] en corazones aislados de cabra, observaron rotores de corta duración en la pared posterior de la aurícula izquierda, durante episodios de FA.

Los mapas de potenciales presentados en la presente tesis doctoral, al igual que los mapeos ópticos implementados en el ámbito clínico y experimental [Girouard, S.D. *et al.* 1996], permiten visualizar la dinámica del tejido, pudiendo observar la secuencia de los patrones de activación y la localización de mecanismos reentrantes. Sin embargo, se hace necesario el registro de las señales eléctricas medidas en superficie (EGMs), ya que es la herramienta fundamental de la que se valen los electrofisiólogos para estudiar los desórdenes eléctricos del corazón. Actualmente, se ha incrementado el uso del análisis espectral de los EGMs registrados [De Groot, N.M. *et al.* 2006; Kumagai, K. *et al.* 2004; Ryu, K. *et al.* 2006], ya que es de gran ayuda para el estudio y caracterización de las arritmias auriculares, usada principalmente para la determinación de los patrones de activación auricular.

El pseudo-EGM obtenido durante la actividad del rotor mostró complejos de asimetría negativa, característica de ondas espirales [Jacquemet, V. 2004].

### **31 Efecto del remodelado eléctrico en la generación de reentradas desencadenadas por un estímulo ectópico en VPs**

Existe un gran número de resultados experimentales que sugieren que una actividad ectópica, originada principalmente en las VPs puede desencadenar mecanismos reentrantes [Chen, S.A. *et al.* 1999; Belhassen, B. *et al.* 2004; Haissaguerre, M. *et al.* 1998; Jais, P. *et al.* 2002]. Adicionalmente, recientes estudios de la electrofisiología de las VPs y sus proximidades muestran la existencia de todos los “ingredientes” para sostener mecanismos de reentrada,

diversos estudios han mostrado que la velocidad de conducción alrededor de las VPs es lenta [Belhassen,B. *et al.* 2004; Jais,P. *et al.* 1997; Shah,D.C. *et al.* 2002], lo que podría contribuir a la generación de actividad caótica. En estudios llevados a cabo por Arora,R. *et al.* [2003] en perros, fue observada una velocidad de conducción más lenta en la región proximal a las VPs, comparado con el resto del tejido auricular (45.8 cm/s vs 67.6 cm/s en endocardio y 31.3 cm/s vs 90.2 cm/s en el epicardio). En base a esto, se asignó una velocidad de conducción longitudinal de 40 cm/s al modelo 2D de tejido auricular, ya que en este modelo se incluyen los orificios para las VPs derecha y las zonas de la aurícula más próximas a estas.

Existen aún muchas dudas acerca de los mecanismos que inician y mantienen las arritmias auriculares. Se desconoce si el papel de los focos automáticos se limita a iniciar un mecanismo reentrante que mantenga los episodios de taquicardia o si ambos mecanismos se alternan. Estudios clínicos y experimentales [Chen,S.A. *et al.* 1999; Haissaguerre,M. *et al.* 1998; Arentz,T. *et al.* 2007] han demostraron que actividad ectópica presentada como un simple estímulo prematuro o un corto tren de estímulos de 2 o más descargas principalmente en las VPs, pueden desencadenar arritmias auriculares. Sin embargo, otros estudios [Kumagai,K. *et al.* 2000b; Jais P a focal 1997], muestran el papel de los focos ectópicos en la iniciación y mantenimiento de arritmias auriculares.

En esta tesis doctoral se realizaron simulaciones aplicando un protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar, en condiciones fisiológicas normales y de remodelado eléctrico. Donde  $S_1$  corresponde a un ritmo sinusal y  $S_2$  a un estímulo ectópico prematuro aplicado entre las VPs derecha. El protocolo  $S_1$ - $S_2$  estándar ha sido utilizado en varios estudios de simulación para desencadenar mecanismos reentrantes [Jacquemet,V. 2004; Kharche,S. *et al.* 2008; Ridler,M. *et al.* 2006].

De los resultados obtenidos, se observó la generación de una reentrada anatómica alrededor de las VPs que se mantiene durante toda la simulación, sólo en condiciones de remodelado eléctrico. El remodelado eléctrico al reducir el ERP hace que la longitud de onda de excitación (estimada como el producto entre el ERP y la velocidad de conducción) sea menor a la longitud de la trayectoria para cada una de las VPs, por lo que el frente de onda encuentra tejido excitable, produciéndose así, una reentrada anatómica alrededor de ambas VPs. Por el contrario, en tejido normal no fue posible iniciar reentradas mediante la aplicación de un estímulo ectópico, ya que el ERP es lo suficientemente largo como para que la longitud de onda de excitación sea mayor a la longitud de la trayectoria, así el frente de onda colisiona con su propia cola refractaria y se extingue, confirmándose el efecto proarrítmico del remodelado.

Estos resultados están de acuerdo con diferentes estudios experimentales, los cuales sugieren que el remodelado favorece la generación de patrones reentrantes [Wijffels, M.C. *et al.* 1995; Veenhuyzen, G.D. *et al.* 2004; Nattel, S. 2002; Gaspo, R. *et al.* 1997]. Adicionalmente, las VPs actúan como un obstáculo, facilitando un camino para el circuito reentrante. La reentrada anatómica fue propuesta por Mayer, A.G. [1906] y Mines, G.R. [1913]. En este tipo de reentrada el impulso se propaga alrededor de barreras anatómicas. Diversos estudios han remarcado la importancia de obstáculos anatómicos en la generación de mecanismos reentrantes [Chen, S.A. *et al.* 1999; Chen, Y.J. *et al.* 2000; Ikeda, T. *et al.* 1997; Wieser, L. *et al.* 2008]. Claramente, la anatomía de la aurícula, con su compleja red de músculos pectíneos, orificios venosos y anillos auriculoventriculares, es un excelente sustrato para mantener circuitos reentrantes. Hocini, M. *et al.* [2002] informaron de reentradas en las VPs caninas. Posteriormente, similares hallazgos fueron informados por diferentes autores en humanos [Belhassen, B. *et al.* 2004; Arora, R. *et al.* 2003; Jais, P. *et al.* 2002; Takahashi, Y. *et al.* 2003].

Los resultados obtenidos sugieren además que un solo estímulo prematuro aplicado a un intervalo de acoplamiento adecuado y en condiciones de remodelado, es capaz de iniciar un mecanismo reentrante que se automantiene y que activa el tejido a alta frecuencia durante el tiempo de simulación, no siendo necesaria una estimulación continua del foco para mantener la actividad reentrante. El no presentarse actividad reentrante compleja, hace pensar que son necesarios otros factores para iniciar episodios de FA, como podrían ser la geometría compleja de la aurícula [Gray, R.A. *et al.* 1996; Berenfeld, O. *et al.* 2000], una descarga repetitiva del foco a alta frecuencia [Haissaguerre, M. *et al.* 1998; Arentz, T. *et al.* 2007], o la interacción de múltiples focos [Lee, S.H. *et al.* 2005; Lin, W.S. *et al.* 2003], entre otros.

Los pseudo-EGMs obtenidos durante la actividad reentrante alrededor de las VPs, mostraron organización global con complejos uniformes y regulares, reflejado en el análisis espectral como un pico estrecho de DF de igual valor en ambos sitios de registro y en los altos valores del IO obtenidos. Estos resultados indican que el patrón de activación es homogéneo a través de la región que esta siendo caracterizada, siguiendo una activación 1:1, característico de taquicardias focales y reentrantes [De Groot, N.M. *et al.* 2006; Lin, Y.J. *et al.* 2006a; Ryu, K. *et al.* 2005; Skanes, A.C. *et al.* 1998; Lin, W.S. *et al.* 2003]. Ryu, K. *et al.* [2006] en estudios con perros, observaron el mismo valor de DF en todos los sitios de registro durante episodios de taquicardia focal (5.62 Hz).

## 32 Efecto de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos en los patrones de activación

Desde los trabajos iniciales de Haissaguerre, M. *et al.* [1998] en humano, se ha confirmado que las fuentes focales se encuentran en su gran mayoría en la aurícula izquierda y principalmente en las VPs. Sin embargo, han sido reportados focos automáticos en la aurícula derecha [Jais, P. *et al.* 1997; Lin, Y.J. *et al.* 2006b; Kumagai, K. *et al.* 2000a; Arora, R. *et al.* 2003; Marchlinski, F.E. *et al.* 2003], en zonas como la cresta terminal y vena cava superior [Lee, S.H. *et al.* 2005; Lin, W.S. *et al.* 2003]. En adultos, de los focos ectópicos encontrados en la aurícula derecha, una proporción significativa ha sido en la desembocadura de la vena cava superior [Tsai, C.F. *et al.* 2000]. Se ha observado además la coexistencia de múltiples focos ectópicos. Lee, S.H. *et al.* [2005] registraron focos ectópicos en 293 pacientes con FA, de los cuales, un 20% presentaron múltiples focos ectópicos, localizados en VPs y en diferentes zonas de la aurícula, principalmente en la pared posterior de la aurícula izquierda, en la cresta terminal y vena cava superior. Lin, W.S. *et al.* [2003] registraron en 12 de 68 pacientes múltiples focos ectópicos localizados en la vena cava superior y zonas como VPs y cresta terminal. Nitta, T. *et al.* [2004], observaron múltiples focos en la aurícula derecha e izquierda durante FA permanente.

Aún no está claro cuáles son los factores que intervienen en la generación de múltiples ondas reentrantes en el tejido auricular, capaces de mantener el tejido en conducción fibrilatoria. La interacción de estos múltiples focos ectópicos podría generar patrones complejos de conducción, facilitando el inicio y mantenimiento de conducción fibrilatoria. Existiendo además otros factores, como la frecuencia de estimulación y características propias del tejido, que podrían afectar los patrones reentrantes.

En base a esto, y teniendo presente que en un modelo de geometría simplificada, como el implementado para este estudio, es necesario simular escenarios más complejos para desencadenar actividad reentrante compleja, se llevó a cabo en la presente tesis doctoral un estudio de la interacción de dos diferentes focos ectópicos. Para esto, se implementó el protocolo de estimulación  $S_1$ - $S_2$  estándar, donde  $S_1$  corresponde a un foco ectópico de actividad continua localizado virtualmente en la aurícula derecha, y  $S_2$  a un estímulo ectópico prematuro localizado entre las VPs derechas.

Otro escenario que podría estar representando este estudio, es la interacción de una estimulación auricular programada en la aurícula derecha ( $S_1$ ), empleado en estudios experimentales para inducir episodios de FA [Chen, S.A. *et al.* 1999; Lin, Y.J. *et al.* 2006b], con una contracción prematura espontánea desencadenada por dicho protocolo ( $S_2$ ).

Bajo las condiciones de velocidad de conducción (40 cm/s) y anisotropía (1:2) establecidas para este estudio, la interacción de la actividad reentrante desencadenada por el estímulo prematuro en VPs, con la actividad focal continua, causó fragmentaciones en el frente de onda, observándose episodios de una reentrada en figura de ocho. La reentrada en figura de ocho la conforman dos frentes de onda que rotan a favor y en contra de las manecillas del reloj en torno a un arco de bloqueo funcional que convergen en una zona central que representa la parte lenta del circuito. La zona central permanece inactiva bloqueando de forma bidireccional el frente reentrante. Este patrón reentrante ha sido observado experimentalmente [Ryu, K. *et al.* 2005; Uno, K. *et al.* 1999] y en modelos computacionales de tejido cardiaco [Vigmond, E.J. *et al.* 2004].

Zhang, H. *et al.* [2005], en un modelo 2D de tejido auricular mostró que la interacción entre una reentrada y una fuente focal podía desencadenar fragmentaciones de onda y la generación de múltiples ondas reentrantes. Davidenko, J.M. *et al.* [1995], en simulaciones 2D implementando el modelo celular FitzHugh-Nagumo, estudiaron los efectos de los estímulos ectópicos sobre la reentrada funcional, observando que al colisionar una onda generada por estimulación ectópica con una onda espiral puede ocurrir: 1) aniquilación de la espiral, o 2) multiplicación de la espiral, o 3) desplazamiento del centro de la espiral; en función de la localización de la estimulación.

El polimorfismo de los pseudo-EGMs calculados fue mayor en las proximidades de la actividad irregular reentrante, mostrando además potenciales dobles. Estudios experimentales [Konings, K.T. *et al.* 1997; Mandapati, R. *et al.* 2000; Ryu, K. *et al.* 2006] han observado que el polimorfismo de las señales registradas es mayor en áreas de actividad irregular e inestable durante conducción fibrilatoria. Konings, K.T. *et al.* [1997], en pacientes en los que se indujo FA mediante sobreestimulación, clasificó como potenciales dobles a aquellos potenciales del EGM que exhiben dos deflexiones negativas separadas por <10 ms o que están compuestos por dos potenciales separados por un intervalo >10 ms. Este tipo de potenciales fueron registrados durante colisiones entre dos frentes de activación, puntos de pivote y durante la generación de “arcos” de bloqueo de conducción.

El análisis espectral durante actividad reentrante irregular, muestra un mayor ancho de banda, que el observado durante actividad reentrante regular. Además, los valores de DF y del IO son menores en la pared lateral, en donde se presenta la actividad irregular, observándose además un pequeño gradiente de 0.3 Hz entre la pared posterior y lateral. Estudios experimentales, han observado como los EGMs intracardiacos de áreas con conducción fibrilatoria muestran patrones de activación irregulares y desorganizados, donde los bloqueos en la conducción y colisiones de onda reducen la DF y el IO [Lin, Y.J. *et al.* 2006a; Ryu, K. *et al.* 2005; Berenfeld, O. *et al.* 2002; Sahadevan, J. *et al.* 2004]. Ryu, K. *et al.* [2006] en estudios con perros, obtuvieron durante episodios de FA, debidos a circuitos

reentrantes alrededor de las VPs, valores similares de DF (7.3 Hz) en la región cercana al circuito y valores diferentes (desde 6.7 Hz a 6.2 Hz) en zonas remotas, debido a las múltiples ondas reentrantes generadas, mostrando gradientes de DF entre las VPs y la aurícula izquierda de aproximadamente 0.6 Hz. Obtuvieron además múltiples picos de frecuencia y un mayor ancho de banda en áreas con activación irregular e inestable.

### ***32.1 Efecto del número de estímulos ectópicos transitorios en los mecanismos reentrantes***

A pesar de que ha sido demostrada la existencia de focos ectópicos intermitentes, no se tiene claro si la cantidad de estímulos emitidos durante la actividad transitoria de este tipo de focos, influye en los mecanismos reentrantes. Estudios llevados a cabo por Tsai, C.F. *et al.* [2000], con 130 pacientes, casi la mitad de los focos ectópicos iniciaron espontáneamente FA mediante un tren rápido de  $>3$  estímulos ectópicos, en el resto, se iniciaron episodios de FA mediante una corta salva de  $\geq 3$  descargas focales repetitivas. En estudios llevados a cabo por Haissaguerre, M. *et al.* [1998], una sola descarga del foco generó FA en 3 de 43 pacientes, por otra parte una corta salva de dos o más descargas repetitivas del foco generaron FA espontáneamente en 40 pacientes.

En base a esto, se incrementó el número de estímulos focales en las VPs. El valor de 130 ms de CL a la cual son aplicados, se encuentra dentro de los valores registrados por Haissaguerre, M. *et al.* [1998] durante actividad ectópica en VPs de aurícula humana, rango de 110 ms a 270 ms.

Una mayor permanencia de la reentrada en figura de ocho al incrementar a 3 el número de estímulos focales se ve reflejada en un breve incremento en el gradiente de DF y una reducción en los IOs, lo que confirma lo discutido en el apartado anterior, los bloqueos en la conducción y colisiones de onda presentes en este tipo de mecanismo reentrante incrementan la irregularidad y variabilidad en la frecuencia [Konings, K.T. *et al.* 1997; Lin, Y.J. *et al.* 2006a; Berenfeld, O. *et al.* 2002; Sahadevan, J. *et al.* 2004].

Al incrementar a 6 el número de estímulos focales se observa un cambio en los patrones reentrantes, apoyando la “hipótesis del rotor” propuesta por Jalife, J. [2003], esta hipótesis plantea que “la FA es desencadenada por una salva de latidos ectópicos originados en las VPs, cuyos frentes de onda se fragmentarían al llegar a la curvatura de la unión veno-auricular generando dos vórtices que rotan en sentidos opuestos, finalmente, uno de estos vórtices se estabilizaría en la pared posterior dando lugar a la formación de una reentrada funcional o rotor, que actuaría como mecanismo del mantenimiento activando el tejido local a



elevada frecuencia y de forma altamente regular, generando frentes de onda que se fragmentarían y propagarían en direcciones altamente recurrentes”.

En nuestras simulaciones sin embargo, el rotor es generado en la pared lateral y no en la pared posterior como lo sugiere esta hipótesis. Adicionalmente, posee una trayectoria irregular ya que su punto de pivote se desplaza durante la simulación.

Estudios de simulación han obtenido también actividad reentrante en forma de rotores. Pandit, S.V. *et al.* [2005], en un modelo 2D de tejido auricular isotrópico, mediante un protocolo de estimulación cruzada obtuvo un rotor cuya estabilidad se debió a un acortamiento en el APD. Wieser, L. *et al.* [2007], en simulaciones 2D observó un rotor de trayectoria regular y estable anclado alrededor de un haz de fibra simulado cuando éste era iniciado cerca al haz, sin embargo, cuando éste era iniciado lejos del haz, la trayectoria del rotor fue irregular desplazándose a lo largo del tejido.

Analizando el análisis espectral obtenido en el presente estudio, la no presencia de gradiente de DF y el incremento en los valores del IO sugiere que este tipo de patrón reentrante (rotor) presenta una actividad más regular y estable. Ha sido demostrado que en presencia de un rotor “madre” la variabilidad en frecuencia es menor (mayor IO) en sitios cercanos al rotor, y mayor (menor IO) en sitios más alejados debido a conducción fibrilatoria [Mansour, M. *et al.* 2001]. El valor del IO más bajo obtenido en la pared lateral podría deberse a la reentrada en figura de ocho precedente al rotor, a la irregularidad en la trayectoria del rotor que en ocasiones sale de la zona de computo del pseudo-EGM y/o a las interacciones con la actividad ectópica continua, que aunque no alteran la actividad del rotor, podrían contribuir a la irregularidad en esta zona. Se ha demostrado, que un patrón irregular en el ECG puede ser producido por múltiples rotores simultáneos o por un rotor único con centro de giro migratorio [Gray, R.A. *et al.* 1995]. Takahashi, Y. *et al.* [2006] obtuvieron IOs significativamente menores en pacientes a los que se les identificó múltiples focos ectópicos. Zlochiver, S. *et al.* [2008], en modelos 2D, demostraron que el incremento en la irregularidad de la trayectoria del rotor reduce la periodicidad de la activación e incrementa el fraccionamiento de los complejos presentes en el pseudo-EGM.

En el pseudo-EGM calculado en la pared lateral se observaron potenciales dobles. Este tipo de potenciales han sido registrados en puntos de pivote y durante la generación de “arcos” de bloqueo de conducción [Konings, K.T. *et al.* 1997]. Zlochiver, S. *et al.* [2008], en modelos 2D plantean que una trayectoria irregular de rotor contribuye a la irregularidad de los EGMs durante FA.

Durante el último segundo de simulación, sin embargo, se observaron potenciales simples y regulares, sugiriendo que luego de un breve periodo de transición el rotor podría estabilizarse, convirtiéndose en un mecanismo

reentrante más regular y estable. Estudios experimentales [Skanes,A.C. *et al.* 1998; Schuessler,R.B. *et al.* 1992; Mandapati,R. *et al.* 2000] han publicado fuerte evidencia de actividad periódica espaciotemporal durante FA. Skanes,A.C. *et al.* [1998] en corazones aislados, observaron rotores estacionarios en el apéndice izquierdo, donde los EGMs en esta zona mostraron alta regularidad respecto a EGMs obtenidos de la aurícula derecha. Mandapati,R. *et al.* [2000] en estudios con corazones aislados de cabra demostraron que la FA era mantenida por fuentes microrreentrantes en el lado izquierdo del corazón, donde la región de las VPs mostró fuentes estables de mayor DF y periodicidad. Sin embargo, este análisis esta fuera del marco del presente estudio.

### ***32.2 Efecto de la frecuencia del foco ectópico transitorio en los mecanismos reentrantes***

Diferentes estudios [Arora,R. *et al.* 2003; Mandapati,R. *et al.* 2000; Jais,P. *et al.* 1997] sugieren que cuanto más alta sea la frecuencia de la fuente focal, mayor es el grado de conducción fibrilatoria. Experimentalmente ha sido observada actividad ectópica en un amplio rango de frecuencias. Arora,R. *et al.* [2003] registraron focos ectópicos espontáneos con CLs desde 330 ms a 1000 ms. Sin embargo, en la mayoría de los casos en los que estos focos provocan arritmias auriculares se presentan como latidos ectópicos de actividad muy rápida. Haissaguerre,M. *et al.* [1998], registró focos ectópicos que desencadenaron FA con un rango de CL entre 110 ms y 270 ms. Jais,P. *et al.* [1997], observaron patrones de FA sólo a CLs cortos del foco, entre 130 ms y 160 ms. [Nanthakumar,K. *et al.* 2004] registró focos ectópicos a CLs entre 108 y 280 ms.

Bajo las condiciones del presente estudio, cuando la CL del foco ectópico en VPs fue incrementada a 390 ms, por encima de la CL del foco ectópico continuo (300 ms), toda actividad reentrante fue terminada a los pocos segundos. Tomando el control de la activación auricular la actividad ectópica continua. Por otro lado, cuando el foco ectópico en VPs se mantuvo a más alta frecuencia (CL de 130 ms y 260 ms) que el foco continuo, se observó actividad reentrante que se mantuvo durante toda la simulación sin verse afectada por la actividad focal continua. Un escenario similar fue documentado por Arora,R. *et al.* [2003] en estudios con perros, donde fueron registrados focos ectópicos en dos diferentes localizaciones, siendo uno de ellos significativamente más rápido que el otro (330 ms vs 1000 ms de CL). El foco de alta frecuencia presentó actividad transitoria y era inducible sólo mediante estimulación programada. Por el contrario, el foco de baja frecuencia presentó actividad continua, pero fue

suprimido en presencia del foco a alta frecuencia, tomando este último el control de la activación auricular.

Por otra parte, se observa que la morfología y periodicidad de los complejos del pseudo-EGM durante actividad reentrante es diferente a la de la actividad ectópica continua, durante la cual se registran potenciales simples y periódicos separados por una línea base. Más aún, cuando el tejido está siendo activado por mecanismos reentrantes donde predominan múltiples ondas reentrantes (reentrada en figura de ocho), se presentan pequeños gradientes de DF entre la pared posterior y lateral, y valores del IO bajos principalmente en la pared lateral. Mientras que cuando el tejido es activado en la mayor parte del tiempo por una actividad periódica, no se observa gradiente de DF y los valores de IO son más altos. Everett, T.H. *et al.* [2001b], mostraron que un alto grado del IO está asociado con un incremento en la organización de la FA o con un pequeño número de ondas reentrantes.

### ***32.3 Efecto de la frecuencia del foco ectópico continuo en los mecanismos reentrantes***

Como se mencionó anteriormente, la actividad ectópica continua simulada como estímulos provenientes de la aurícula derecha a través de las vías interauriculares, puede representar ya sea la actividad de un foco ectópico continuo (como se considera en la presente tesis) o una estimulación auricular programada. Hasta ahora esta actividad había sido aplicada a una CL de 300 ms, sin embargo, en este apartado se incrementó al doble (600 ms) y posteriormente al triple (900 ms), con el fin de estudiar el efecto de la frecuencia de esta actividad ectópica en los mecanismos reentrantes. Arora, R. *et al.* [2003] registraron focos ectópicos espontáneos de actividad continua a CLs tan altos como de 1000 ms. Adicionalmente, en la estimulación auricular programada que implementan algunos autores para inducir episodios de FA se han implementado diferentes frecuencias de estimulación, principalmente altas frecuencias. Chen, S.A. *et al.* [1999] sin embargo, implementaron CLs de 700 ms, 500 ms y 300 ms.

Bajo las condiciones del presente estudio, al incrementar significativamente la CL del foco ectópico continuo a 900 ms, no se observó actividad reentrante compleja. La reentrada anatómica alrededor de las VPs generada por la estimulación ectópica transitoria mantuvo al tejido en un patrón de taquicardia durante toda la simulación, observándose potenciales simples y periódicos, reflejados en el análisis espectral como un pico estrecho de DF de igual valor en ambos sitios de registro, como se ha observado experimentalmente y altos valores del IO.

Este resultado sugiere que para las condiciones del presente estudio, es necesaria una relativa alta frecuencia del foco ectópico continuo y su interacción con otra fuente focal para obtener actividad reentrante compleja. Como se mencionó anteriormente, al implementar modelos de geometría simplificada, como el implementado para este estudio, se hace necesario simular escenarios complejos para desencadenar actividad reentrante compleja. Kneller, J. *et al.* [2002], en un modelo 2D de tejido auricular canino obtuvieron fragmentaciones del los frentes de onda mediante la introducción de efectos colinérgicos de forma heterogénea en el tejido. Xie, F. *et al.* [2002], en un modelo 2D de tejido cardiaco, obtuvieron fragmentaciones del frente reentrante al incrementar el tamaño del tejido y la conductancia de los canales  $I_{CaL}$ . Clayton, R.H. *et al.* [2005], obtuvieron patrones reentrantes complejos implementado el protocolo cruzado  $S_1S_2S_3$ , en un tejido 2D con dos regiones de diferentes propiedades de restitución del APD. Zhang, H. *et al.* [2005], obtuvieron múltiples ondas reentrantes mediante la interacción de un frente reentrantes y una fuente focal, sólo cuando la frecuencia del foco fue mayor a la frecuencia de la reentrada.

### ***32.4 Efecto de la velocidad de conducción en los mecanismos reentrantes***

Recientes estudios han observado velocidades de conducción lentas alrededor de las VPs [Arora, R. *et al.* 2003; Jais, P. *et al.* 2002; ], lo que podría contribuir no solo a la generación de mecanismos reentrantes, debidos a la disminución en la longitud de onda, sino también a la generación de conducción fibrilatoria, al favorecer la aparición de múltiples ondas reentrantes. En estudios llevados a cabo por Arora, R. *et al.* [2003] en perros, observaron una velocidad de conducción más lenta en la región próxima a las VPs, comparada con el resto del tejido auricular (45.8 cm/s vs 67.6 cm/s en endocardio, y 31.3 cm/s vs 90.2 cm/s en epicardio). En base a estos trabajos, se seleccionaron velocidades de 30 cm/s, 40 cm/s y 60 cm/s, para estudiar el efecto que tiene la velocidad de conducción sobre los mecanismos reentrantes.

Los resultados obtenidos sugieren que, bajo las condiciones del presente estudio, a velocidades de conducción lentas (30 cm/s y 40 cm/s) se presentan patrones reentrantes complejos, como reentradas en figura de ocho y rotores. Por el contrario, implementando una velocidad de conducción similar a la observada en la pared libre auricular (60 cm/s), no se observó actividad reentrante compleja. La reentrada anatómica alrededor de las VPs generada por la estimulación ectópica transitoria mantuvo al tejido en un patrón de taquicardia [De Groot, N.M. *et al.* 2006; Ryu, K. *et al.* 2005; Ryu, K. *et al.* 2006] durante toda la simulación, observándose potenciales simples y periódicos, reflejados en el

análisis espectral como un pico estrecho de DF de igual valor en ambos sitios de registro y altos valores del IO.

El aumento en la velocidad de conducción, incrementa la longitud de onda, impidiendo la generación de múltiples ondas reentrantes o el mantenimiento de reentradas funcionales como reentradas en figura de ocho o rotores. Estos resultados apoyan los trabajos de Moe, G.K. *et al.* [1959], quienes han reportado que una lenta velocidad de conducción disminuye la longitud de onda y por lo tanto favorece la estabilidad de la FA. Gray, R.A. *et al.* [1996] sugiere que si la velocidad de conducción es mayor, aumenta la probabilidad de que las múltiples ondas reentrantes que pueden mantener la FA se fusionen en una y posiblemente cese la FA.

### ***32.5 Efecto de la anisotropía del tejido en los mecanismos reentrantes***

Estudios experimentales [Spach, M.S. *et al.* 1982; Wilders, R. *et al.* 2000], los cuales han demostrado que la anisotropía intrínseca del tejido ayuda a la generación de fragmentaciones de onda y conducción fibrilatoria.

En los resultados obtenidos implementando modelos isotrópicos y con diferente anisotropía, fue posible observar patrones reentrantes complejos sólo en tejidos anisotrópicos (anisotropía 1:2 y 1:3), por el contrario, en tejido isotrópico no se observó actividad reentrante compleja. La reentrada anatómica alrededor de las VPs generada por la estimulación ectópica transitoria mantuvo el tejido en un patrón de taquicardia [De Groot, N.M. *et al.* 2006; Ryu, K. *et al.* 2005; Ryu, K. *et al.* 2006] durante toda la simulación, observándose potenciales simples y periódicos, reflejados en el análisis espectral como un pico estrecho de DF de igual valor en ambos sitios de registro y altos valores del IO.

Al incrementar la anisotropía del tejido a 1:3, se incrementó la complejidad en los patrones reentrantes, presentándose múltiples ondas reentrantes. La reentrada en figura de ocho fue convertida en una reentrada de cuatro lóbulos actuando en la pared lateral. Lin, S.F. *et al.* [1999] fueron los primeros en observar este tipo de reentrada experimentalmente en corazones de conejos y Saypol, J.M. *et al.* [1990] fueron los primeros en simularla numéricamente.

La reentrada de cuatro lóbulos causó una mayor actividad fibrilatoria, reflejada en pseudo-EGMs más irregulares, principalmente en la pared lateral, presentando gran polimorfismo con potenciales dobles y fragmentados. Experimentalmente el polimorfismo de los EGMs registrados, es mayor en cercanías a colisiones y fragmentaciones de onda durante actividad fibrilatoria [Konings, K.T. *et al.* 1997; Ryu, K. *et al.* 2006]. Han sido registrados además

potenciales fragmentados en áreas de conducción lenta y durante la actividad de múltiples ondas reentrantes que colisionan, se bloquean y pivotan alrededor de líneas de bloqueo, durante FA tipo II y III [Konings,K.T. *et al.* 1997].

El análisis espectral del pseudo-EGM registrado en la pared lateral muestra múltiples picos de frecuencia, provocados por la gran variabilidad en la frecuencia que aportan las múltiples ondas reentrantes que colisionan y fragmentan, viéndose reflejado en un bajo IO.

Durante FA, los análisis de frecuencia revelan una DF variable en los diferentes sitios de registro. Se observan además valores más altos de DF y mayores anchos de banda con múltiples picos de frecuencia, que los observados durante taquicardia reentrante o flúter [Lin,Y.J. *et al.* 2006a]. Ryu,K. *et al.* [2006] obtuvieron espectros con múltiples picos de frecuencia y un mayor ancho de banda en áreas con activación irregular e inestable, durante episodios de FA. Kalifa,J. *et al.* [2006], en estudios con corazones aislados de cabra, observaron múltiples picos de frecuencia en el espectro y menores índices de regularidad en sitios cuyos EGMs presentaban mayor polimorfismo con potenciales fragmentados.

## CARACTERIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE ARRITMIAS AURICULARES EN UN MODELO 3D REALISTA DE AURÍCULA HUMANA

La anatomía de la aurícula, la heterogeneidad electrofisiológica, la anisotropía en la conducción y la dirección de las fibras, juegan un papel importante durante la propagación del PA [Gray,R.A. *et al.* 1996; Berenfeld,O. *et al.* 2002; Ho,S.Y. *et al.* 2002a]. Por tanto, implementar modelos de aurícula anatómicamente realistas permite obtener resultados más precisos y coherentes. El problema radica en la compleja anatomía auricular y los altos costes computacionales, lo que ha hecho que la mayoría de los trabajos sobre la propagación del PA en modelos de aurícula humana hayan implementado modelos 3D con geometría simplificada y poco realista [Virag,N. *et al.* 2002; Vigmond,E.J. *et al.* 2004; Jacquemet,V. 2004]. Actualmente se están desarrollando modelos anatómicamente más realistas, que tienen en cuenta estructuras complejas. Un ejemplo es el desarrollado por Harrild y Henríquez [Harrild,D. *et al.* 2000], sin embargo, este modelo no incorpora la heterogeneidad electrofisiológicas, ni orientación de las fibras musculares. Otro ejemplo es el modelo desarrollado por Seemann,G. *et al.* [2006], tomado del proyecto “mujer visible”, el cual incorpora las heterogeneidades electrofisiológicas de la aurícula, sin embargo, no incorpora la orientación de las fibras.

Ninguno de estos modelos contempla una aproximación realista con el detalle utilizado en la presente tesis doctoral. El modelo 3D de aurícula humana implementado fue desarrollado por el grupo [Ruiz,C. 2009] y complementado en esta tesis. Este modelo es actualmente, a nuestro parecer, el modelo de aurícula humana más completo y realista que se ha desarrollado, ya que incluye las principales estructuras anatómicas como son los músculos pectíneos [Wu,T.J. *et al.* 1998], la cresta terminal [Akçay,M. *et al.* 2007], los apéndices derecho e izquierdo [Ho,S.Y. *et al.* 1999] y cortas ramificaciones de las VPs [Ho,S.Y. *et al.* 1999] y venas cavas. Incluye también los principales caminos de conducción interauriculares que han sido identificados, como son el haz de Bachmann [Lemery,R. *et al.* 2003], anillo de la fosa oval [Ott,P. *et al.* 2007] y pequeñas uniones musculares a través del seno coronario [Antz,M. *et al.* 1998]. El modelo incluye también una dirección de fibras realista, basada en estudios anatómicos [Cabrera,J.A. *et al.* 1998; Ho,S.Y. *et al.* 2002a; Ho,S.Y. *et al.* 2002b; Sanchez-Quintana,D. *et al.* 2002] y en imágenes médicas suministradas por el Hospital General de Valencia y por el Dr. Sanchez-Quintana (Catedrático, Universidad de Extremadura).

Adicionalmente, al modelo le fue incorporada en la presente tesis doctoral, una completa información electrofisiológica auricular, que ha sido observada experimentalmente. Se le incorporó la heterogeneidad electrofisiológica del PA Feng, J. *et al.* [1998] y se ajustaron las conductividades en diferentes regiones del modelo para obtener velocidades de conducción y valores de anisotropía acordes a datos experimentales [Hansson, A. *et al.* 1998; Spach, M.S. *et al.* 1982; Spach, M.S. *et al.* 1985; Koura, T. *et al.* 2002].

Por tanto, este modelo biofísico altamente realista, permite reproducir con una fiabilidad extraordinaria el comportamiento real auricular, convirtiéndose en una potente herramienta de estudio, que puede incluso, sugerir nuevos estudios experimentales o clínicos y nuevas terapias.

A continuación se discuten los resultados obtenidos de las simulaciones implementando el modelo 3D de aurícula humana.

### **33 Propagación del potencial de acción en el modelo 3D de aurícula humana**

La propagación del estímulo sinusal en las aurículas humanas se ha investigado experimentalmente en corazones perfundidos [Durrer, D. *et al.* 1970], durante procedimientos quirúrgicos [Boineau, J.P. *et al.* 1988] y recientemente mediante técnicas de electrofisiología anatómica [De, P.R. *et al.* 2002]. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios en humanos presentan sesgos al llevarse a cabo en pacientes con condiciones patológicas. Por otra parte, las observaciones hechas en animales no pueden extrapolarse a los humanos, ya que los modelos animales pueden diferir de la anatomía y fisiología auricular humana.

Los modelos computacionales han ido cobrando fuerza por la enorme posibilidad de observar detalles imposibles de analizar en la experimentación. Los estudios de simulación, en combinación con estudios llevados a cabo en animales [Antz, M. *et al.* 1998; Schuessler, R.B. *et al.* 1992; Spach, M.S. *et al.* 1982] y humanos [Chauvin, M. *et al.* 2000; Ho, S.Y. *et al.* 1999; Ho, S.Y. *et al.* 2002a; Ho, S.Y. *et al.* 2002b], contribuyen enormemente a incrementar el conocimiento del fenómeno de propagación en las cavidades auriculares.

El estudio presentado en esta tesis muestra la propagación del PA en condiciones fisiológicas normales y de remodelado eléctrico. El frente de propagación se extendió rápidamente por la pared posterior de la aurícula derecha, como consecuencia del incremento en la conductividad de la cresta



terminal en la dirección longitudinal de las fibras. En esta zona el frente de onda adopta una forma ligeramente triangular, esto ha sido observado también por Harrild, D. *et al.* [2000] en su modelo 3D de aurícula.

La activación del haz de Bachmann en condiciones normales se inició a los 22 ms. Datos experimentales han reportado la primera activación de este haz a los 19 ms [Lemery, R. *et al.* 2003].

A los 60 ms en condiciones normales y a los 68 ms en remodelado, el frente de onda despolarizó por completo la pared libre de la aurícula derecha. Estos resultados concuerdan con datos experimentales ( $\approx 60$  ms) reportados por Boineau, J.P. *et al.* 1988].

La activación de la aurícula izquierda se hace a través de tres conexiones interauriculares, en primer lugar a través del haz de Bachmann [Sun, H. *et al.* 1999], posteriormente a través del anillo fibroso de la fosa oval y por último, como ha sido documentado recientemente, a través del seno coronario [Antz, M. *et al.* 1998; Roithinger, F.X. *et al.* 1999]. Por lo que la progresión del frente de despolarización va, preferencialmente, desde la pared superior a la inferior [Sun, H. *et al.* 1999].

La última activación auricular se observó en la porción distal del apéndice izquierdo, a los 120 ms en condiciones normales y a los 138 ms en remodelado. El retraso en la conducción se debe a la reducción en la velocidad de conducción ocasionada por el remodelado eléctrico. Canavan, T.E. *et al.* [1988] presentaron un mapa de activación, en el cual la última activación en la aurícula ocurrió justo antes de los 120 ms. Sin embargo, estos autores mencionan que la última activación ocurre en la región postero-lateral de la aurícula derecha. Nuestros resultados concuerdan con observaciones publicadas por Cabrera, J.A. *et al.* [1998] y Durrer, D. *et al.* [1970], en donde la activación auricular termina en el apéndice izquierdo.

### 33.1 Heterogeneidad electrofisiológica

La heterogeneidad electrofisiológica es uno de los factores que se ha visto juega un papel importante en la conducción auricular durante condiciones fisiológicas normales y patológicas [Seemann, G. *et al.* 2006]. Medidas experimentales llevadas a cabo por Feng, J. *et al.* [1998] en tejido auricular canino de diferentes regiones anatómicas muestran diferencias electrofisiológicas. En miocitos de la cresta terminal registraron PAs con un “domo” más prominente y el mayor APD, de  $270 \pm 10$  ms. En miocitos de los músculos pectíneos y del apéndice registraron APDs de longitud intermedia, de

190±3 ms y 180±3 ms, respectivamente. Y en el anillo auriculoventricular registraron PAs sin “domo” y un APD corto, de 160±4 ms.

En el presente estudio, en condiciones normales, los PAs registrados en zonas del modelo con diferentes características electrofisiológicas, presentaron diferentes APDs y morfologías, acorde a lo reportado experimentalmente. En el PA registrado de la cresta terminal se observó un “domo” prominente y el mayor APD<sub>90</sub>, de 307 ms. Los PAs de los músculos pectíneos y del apéndice izquierdo presentaron un APD<sub>90</sub> de longitud intermedia, de 237 ms y 245 ms, respectivamente, pero inferiores al registrado en el tejido auricular general. Adicionalmente, en el apéndice izquierdo no se aprecia la fase 1 o repolarización inicial. El PA del anillo auriculoventricular es de morfología netamente triangular, no presentan fase 1 ni “domo” y posee un APD<sub>90</sub> corto, de 180 ms. Los valores difieren de los observados experimentalmente, ya que éstos han sido obtenidos de tejido auricular canino, sin embargo, la morfología de los PAs es muy similares a los reportados experimentalmente [Feng,J. *et al.* 1998].

Seemann,G. *et al.* [2006], en un modelo 3D de aurícula humana, mediante la introducción en el modelo celular de Courtemanche,M. *et al.* [1998], de las heterogeneidades electrofisiológicas reportadas por Feng,J. *et al.* [1998], obtuvieron variaciones del “domo” y del APD, sin embargo, la morfología que obtuvieron de las curvas del PA difiere de las experimentales.

Por otra parte, en condiciones de remodelado eléctrico, los PAs registrados presentaron morfologías similares con ligeras variaciones en el APD. El mayor APD fue registrado en la cresta terminal y el menor en el anillo auriculoventricular. No se encontraron estudios experimentales con los cuales comparar estos resultados.

### **33.2 Velocidades de conducción y anisotropía**

Diversos estudios han afirmado que las estructuras de la anatomía auricular y su anisotropía intrínseca son de alta importancia para determinar la propagación del frente de onda de activación [Lesh,M.D. *et al.* 1996; Wei,D. *et al.* 1995]. La velocidad a la cual se propaga el PA no es constante, sino que depende de las propiedades del medio, por lo que las velocidades de conducción difieren entre diferentes regiones. La aurícula posee haces musculares bien definidos en los que el flujo de corriente es rápido, como el haz de Bachmann, músculos pectíneos y cresta terminal. Contiene además regiones de conducción lenta como el istmo de la aurícula derecha y el NSA.

La velocidad de conducción depende de las propiedades del tejido y la orientación de la fibra. En modelos 3D complejos es difícil medir con precisión,

en las diferentes estructuras anatómicas, las velocidades de conducción en el sentido longitudinal y transversal. Tradicionalmente, los investigadores han identificado la dirección de propagación manualmente para calcular la velocidad. Tal planteamiento es válido, siempre y cuando el tamaño de los electrodos sea lo suficientemente pequeño como para distinguir la actividad local y la resolución en el tiempo sea suficiente para medir con precisión el tiempo de propagación. La dificultad radica en que la dirección de propagación debe ser conocida con exactitud, algo muy difícil de obtener con precisión. Si el frente de onda no es perpendicular a la línea que conecta los dos electrodos de medida, ambos sitios de registro se activarán casi simultáneamente y los valores de velocidad serán erróneos. Estas dificultades muestran la necesidad de utilizar modelos simplificados para determinar las velocidades de conducción que presentan las diferentes regiones del modelo 3D [Bayly,P.V. *et al.* 1998].

En este estudio, dada la complejidad que conlleva medir las velocidades de conducción en las diferentes zonas del modelo 3D de aurícula humana, se implementaron modelos 2D, en los cuales se simulan las condiciones de conductividad que presentan las diferentes regiones de la aurícula.

La velocidad de conducción obtenida mediante la simulación de las condiciones de conductividad que presenta el haz de Bachmann y músculos pectíneos, fueron de 120 cm/s en condiciones normales y de 107 cm/s en remodelado. La relación de anisotropía fue 1:2. Dolber,P.C. *et al.* [1989] reportaron velocidades de conducción en el haz de Bachmann de 92 a 167 cm/s. Hayashi,H. *et al.* [1982], reportaron velocidades entre 117 cm/s y 154 cm/s en los músculos pectíneos.

Mediante la simulación de las condiciones de conductividad propias de la cresta terminal, las velocidades de conducción obtenidas fueron de 143 cm/s en condiciones normales y de 130 cm/s en remodelado. Las relaciones de anisotropía obtenidas fueron de 1:9 y 1:10 respectivamente. Boineau,J.P. *et al.* [1988] registraron en corazones humanos, velocidades de conducción en la cresta terminal de 70 a 130 cm/s. Adicionalmente, estudios experimentales [Hansson,A. *et al.* 1998; Koura,T. *et al.* 2002] han reportado que la anisotropía en la cresta terminal puede llegar a ser 1:10. La velocidad de conducción en condiciones normales sobrepasa el rango de valores registrados experimentalmente, esto se debe a que en este caso fue necesario incrementar aún más la conductividad en la dirección longitudinal, para conseguir una relación de anisotropía 1:9 y al mismo tiempo asegurar una propagación en ambas direcciones.

La velocidad de conducción registrada en las VPs fueron de 54 cm/s en condiciones normales y de 46 cm/s en condiciones de remodelado. Diversos estudios han mostrado que la velocidad de conducción alrededor de las VPs es lenta [Belhassen,B. *et al.* 2004; Jais,P. *et al.* 1997; Shah,D.C. *et al.* 2002]. En estudios llevados a cabo por Arora,R. *et al.* [2003] en perros, fue observada una

velocidad de conducción más lenta en la región proximal a las VPs, comparado con el resto del tejido auricular (45.8 cm/s vs 67.6 cm/s en endocardio y 31.3 cm/s vs 90.2 cm/s en el epicardio).

La velocidad de conducción registrada en la zona isotrópica del istmo cavotricuspídeo fue de 44 cm/s en condiciones normales y de 37 cm/s en condiciones de remodelado. Estos valores son inferiores a los obtenidos experimentalmente por Feld, G.K. *et al.* [1997], quienes reportaron velocidades entre 50 cm/s y 55 cm/s en el istmo, en 17 pacientes. Sin embargo, otros estudios han reportado velocidades entre 30 cm/s y 40 cm/s en regiones de conducción lenta [Hansson, A. *et al.* 1998].

Simulando las condiciones isotrópicas y baja conductividad del NSA, la velocidad de conducción registrada fue de 25 cm/s en condiciones de control y de 19 cm/s en condiciones de remodelado. Honjo, H. *et al.* [2002], reportaron baja conductividad en las células del NSA.

Por último, las velocidades de conducción obtenidas en el resto de tejido auricular, fueron de 69 cm/s en condiciones normales este valor se encuentran dentro del rango reportado por Hansson, A. *et al.* [1998] (68 a 103 cm/s). En remodelado, la velocidad fue de 61 cm/s. La anisotropía obtenida fue de 1:2 y 1:2.3, respectivamente. Kleber, A.G. *et al.* [2004] demostraron que la resistencia intercelular es menor en el eje longitudinal de las fibras, lo que da como resultado una velocidad de conducción en la dirección longitudinal 2 a 5 veces más rápida que la velocidad de conducción en la dirección transversal.

Los valores obtenidos de las velocidades de conducción registradas en condiciones de remodelado eléctrico, mostraron una disminución de entre un 9% y un 24%. Estos resultados son acordes a datos obtenidos en estudios experimentales [Shinagawa, K. *et al.* 2000], donde se ha observado una marcada disminución de la velocidad de conducción en el tejido auricular remodelado. En estudios llevados a cabo por Gaspo, R. *et al.* [1997], provocaron FA sostenida en siete perros y obtuvieron una reducción media del 25% en las velocidades de conducción.

Sin embargo, nuestro modelo es el modelo 3D de aurícula humana que posee una mayor cantidad de zonas auriculares con la heterogeneidad en la velocidad de conducción y anisotropía reportada en la literatura. Algunos autores han incorporado cierta heterogeneidad en su modelo de aurícula, Seemann, G. *et al.* [2006], asignaron diferentes propiedades de conductividad en su modelo 3D de aurícula humana, para obtener velocidades de conducción en condiciones normales, de 120 cm/s en la cresta terminal, 160 cm/s en los músculos pectíneos y 110 cm/s en el haz de Bachmann, todas ellas con anisotropía 1:9. El resto del tejido fue considerado isotrópico con velocidad de conducción de 60 cm/s. Harrild, D. *et al.* [2000], asignaron tres diferentes conductividades a su modelo 3D de aurícula humana, para obtener velocidades de entre 150 cm/s y 200 cm/s

en los principales haces, entre 30 cm/s y 40 cm/s en regiones lentas y entre 60 cm/s y 75 cm/s en el resto del tejido. Asignando anisotropía sólo a los haces. Gong, Y. *et al.* [2007] asignaron también tres diferentes conductividades a su modelo 3D de aurícula humana. Las velocidades de conducción fueron registradas en una fibra 1D, obteniendo valores de 120 cm/s en los haces principales, 36 cm/s en las regiones lentas y 65 cm/s en el resto del tejido. Pero ninguno de estos modelos contempla una aproximación realista con el detalle del utilizado en la presente tesis.

### 33.3 Caracterización de los pseudo-electrogramas

Durante un estímulo sinusal, debido a las estructuras anatómicas, a la dirección de fibras y heterogeneidades propias del tejido, es posible observar diferentes formas del frente de onda. Por lo tanto, los EGMs registrados en diferentes puntos de la aurícula durante el ritmo sinusal, pueden presentar variaciones en su morfología y en amplitud.

Durante simulaciones del ritmo sinusal implementando el modelo 3D de aurícula, se observó, al igual que en las simulaciones en tejido 2D, que la morfología de los pseudo-EGMs calculados está relacionada con la forma del frente de onda y en particular a su curvatura, como lo sugieren diversos autores [Jacquemet, V. 2004; Chorro, F.J. *et al.* 2003].

En condiciones normales y de remodelado, los complejos del pseudo-EGM calculado en medio de la pared libre de la aurícula derecha, presentaron asimetría levemente negativa, próxima a cero. Esto se debe a que en esta zona se presenta un frente de propagación plano descendiendo por la pared libre.

Los complejos del pseudo-EGM calculado en medio de la pared posterior de la aurícula izquierda, presentaron asimetría negativa, debido a la presencia de un frente curvo descendiendo por la pared posterior de la aurícula izquierda.

Por último, los complejos del pseudo-EGM calculado en cercanía a las VPs derechas, presentaron asimetría positiva, debido a la colisión observada en dicha zona de los frentes provenientes de dos diferentes rutas interauriculares, haz de Bachmann y anillo de la fosa oval.

La morfología de los pseudo-EGMs calculados para las tres diferentes formas del frente de onda concuerdan con los resultados obtenidos por Jacquemet, V. [2004] en estudios de simulación en modelos 2D.

## 34 Estudio de vulnerabilidad en el modelo 3D de aurícula humana

### 34.1 Efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por un estímulo ectópico

Modelos experimentales de FA habitualmente involucran alguna intervención, como la aplicación de fármacos o estimulación crónica programada [Mansour, M. *et al.* 2001; Sih, H.J. *et al.* 1999], para crear un sustrato para arritmogénesis. La mayoría de intervenciones causan un acortamiento considerable del ERP y de la longitud de onda, favoreciendo la permanencia de ondas reentrantes en el tejido e incrementando la probabilidad de arritmias.

De los resultados en simulaciones 2D, se observó que el remodelado eléctrico favorece la generación de patrones reentrantes desencadenados por un estímulo ectópico. Diversos estudios han mostrado la importancia de remodelado en facilitar la generación de mecanismos reentrantes [Wijffels, M.C. *et al.* 1995; Veenhuyzen, G.D. *et al.* 2004; Nattel, S. 2002; Gaspo, R. *et al.* 1997]. Por lo tanto, en este estudio se comprobó dicha hipótesis implementando el modelo realista de aurícula humana.

Para llevar a cabo el estudio, se seleccionaron las VPs derechas como localización del foco ectópico. Esta elección está basada en resultados experimentales que sugieren que una actividad ectópica, originada principalmente en las VPs puede desencadenar mecanismos reentrantes [Chen, S.A. *et al.* 1999; Belhassen, B. *et al.* 2004; Haissaguerre, M. *et al.* 1998; Jais, P. *et al.* 2002]. Se implementó además el protocolo de estimulación S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> estándar. Como se mencionó anteriormente, este protocolo ha sido utilizado en varios estudios de simulación para desencadenar mecanismos reentrantes [Gong, Y. *et al.* 2007; Xie, F. *et al.* 2002; Virag, N. *et al.* 2002], sin embargo, para este estudio, S<sub>2</sub> es considerado como un único estímulo ectópico.

En condiciones normales, a pesar de haberse obtenido una ventana vulnerable a bloqueo unidireccional de 61 ms, no fue posible generar reentradas mediante la aplicación de un estímulo ectópico en VPs. Esto se debe a que el ERP es lo suficientemente largo, como para que el frente de onda reentrante se encuentre con tejido refractario y se extinga. Por otra parte, en condiciones de remodelado, la ventana vulnerable a bloqueo unidireccional fue mayor, de 89 ms. Adicionalmente, se obtuvo una ventana vulnerable a reentrada de 17 ms, en la cual fue posible desencadenar reentradas sostenidas por al menos 2 segundos de simulación. Esto se debe al acortamiento de la longitud de onda a causa de la

disminución de la velocidad de conducción y principalmente por el acortamiento del ERP, producidos por el remodelado eléctrico.

Estos resultados sin embargo, no sugieren que no es posible obtener patrones reentrantes en tejido normal, estudios experimentales y de simulación [KlosKlos,M. *et al.* 2008; Mansour,M. *et al.* 2001; Sih,H.J. *et al.* 1999] han obtenido patrones reentrantes y fibrilatorios mediante estimulación a alta frecuencia.

En nuestras simulaciones, las VPs actúan como un obstáculo, facilitando un camino para el circuito reentrante, como se ha visto experimentalmente [Hocini,M. *et al.* 2002; Belhassen,B. *et al.* 2004; Arora,R. *et al.* 2003; Jais,P. *et al.* 2002; Takahashi,Y. *et al.* 2003].

La reentrada generada continuó reentrando en forma de reentrada funcional en figura de ocho, localizada en la pared posterior de la aurícula izquierda. Este patrón reentrante ha sido observado experimentalmente desde 1981 [El-Sherif,N. *et al.* 1981; Uno,K. *et al.* 1999; Ryu,K. *et al.* 2005] y en modelos computacionales de tejido cardiaco [Vigmond,E.J. *et al.* 2004]. Esta reentrada continuo con su actividad reentrante hasta completar tres giros, posteriormente uno de sus vórtices se estabilizó convirtiéndose en una reentrada tipo rotor, girando de forma regular en la pared posterior de la aurícula izquierda. Estos resultados concuerda con la hipótesis del rotor, propuesta por Jalife,J. [2003]. La hipótesis del rotor, descrita en apartados anteriores, plantea que uno de los vórtices de la reentrada en figura de ocho es estabilizado en la pared posterior dando lugar a la formación de un rotor. Para Jalife,J. [2003] las VPs y la pared posterior juegan un papel sustancial en el inicio y mantenimiento de la actividad fibrilatoria. En simulaciones 2D, se observó como en algunos de los estudios el rotor era desencadenado en la pared lateral de la aurícula izquierda. Sin embargo, en la realidad esta pared posee conexiones interauriculares complejas que haría difícil el mantenimiento de un rotor en dicha zona. Al implementar modelos anatómicamente realistas, como el implementado en el presente estudio, es posible obtener resultados que reproduzcan con mayor precisión lo observado experimentalmente.

Estudios de simulación en modelos 3D de aurícula, han obtenido también actividad reentrante en forma de rotores. Kharche,S. *et al.* [2007], en un modelo 3D homogéneo, mediante un protocolo de estimulación cruzada obtuvieron rotores en la pared libre de la aurícula derecha en condiciones de remodelado. Reumann,M. *et al.* [2007], en un modelo 3D de aurícula isotrópico, observaron rotores desencadenados por la interacción de dos estímulos ectópicos, reduciendo el ERP y la velocidad de conducción. Sin embargo, estos modelos no tienen en cuenta la dirección de las fibras, ni propiedades electrofisiológicas importantes para la actividad auricular, como son la anisotropía y la heterogeneidad del PA y de la velocidad de conducción.

### **34.2 Efecto de la localización del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado**

Estudios llevados a cabo por Haissaguerre, M. *et al.* [1998] confirmaron que los focos ectópicos se localizan principalmente en las VPs. Sin embargo, han sido reportados focos automáticos en otras zonas de la aurícula. En un extenso informe de casos realizado por Lin, W.S. *et al.* [2003] se señaló el hallazgo de focos ectópicos en la pared posterior de la aurícula izquierda, incluyendo VPs (38.3% de los casos), en la vena cava superior (37%), en la cresta terminal (3.7%), en el ligamento de Marshall (8.2%), en el seno coronario (1.4%) y en el tabique interauricular (1.4%). En adultos, estos focos ectópicos han sido encontrados, en una proporción significativa, en la desembocadura de la vena cava superior [Tsai, C.F. *et al.* 2000]. Chen, Y.J. *et al.* [2002], encontraron que algunos cardiomiocitos en la vena cava superior presentaban una actividad de marcapaso. Hogan, P.M. *et al.* [1971], encontraron un tipo de fibra especializada en la cresta terminal, con una lenta despolarización diastólica, lo cual facilita actividad ectópica en presencia de catecolaminas.

En base a estos estudios, implementando el protocolo de estimulación S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> y en condiciones de remodelado eléctrico, se aplicó el estímulo ectópico en seis diferentes zonas de la aurícula; en la base de las VPs derechas e izquierdas, en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, en la cresta terminal, en la vena cava superior y en cercanía al seno coronario, con el objetivo de estudiar el efecto de la localización del foco sobre la vulnerabilidad a reentrada.

Los resultados muestran una mayor ventana vulnerable a reentrada en las VPs izquierdas, seguida de las VPs derechas. Esto sugiere que existe una mayor probabilidad de generar mecanismos reentrantes en cercanía de las VPs, más aún, en las VPs izquierdas. Cuando los focos ectópicos se encuentran en las VPs o cerca de ellas, éstas se convierten en obstáculos anatómicos, los cuales hacen que la longitud de la trayectoria que debe recorrer el circuito reentrante sea mayor que la longitud de onda de excitación, facilitando el mantenimiento de ondas reentrantes. Por lo tanto, la presencia de estructuras anatómicas en la aurícula y su propia geometría juegan un papel importante en la vulnerabilidad a reentradas [Chen, S.A. *et al.* 1999; Chen, Y.J. *et al.* 2000; Ikeda, T. *et al.* 1997; Wieser, L. *et al.* 2008], como se mencionó anteriormente. Contribuyen también a incrementar la arritmogénesis en esta zona, la lenta velocidad de conducción y los bruscos cambios en la dirección de fibras que se observan en la desembocadura de las VPs. Un gran número de resultados experimentales han observado actividad ectópica desencadenante de episodios arrítmicos, principalmente en o en cercanía a las VPs [Chen, S.A. *et al.* 1999; Belhassen, B. *et al.* 2004; Haissaguerre, M. *et al.* 1998; Arentz, T. *et al.* 2007; Jais, P. *et al.* 2002]. Arentz, T. *et al.* [2007] en un estudio con 35 pacientes, registraron focos ectópicos en VPs izquierdas que iniciaron FA en el 39% de los casos.



Haissaguerre, M. *et al.* [1998], en un estudio con 45 pacientes identificó 65 focos ectópicos en VPs, de los cuales 42 (65%) eran localizados en las VPs izquierdas. Lin, W.S. *et al.* [2003], de los focos ectópicos hallados en las VPs el 48.7% fueron localizados en la VP superior izquierda y el 38.5% en la VP superior derecha.

La cresta terminal presentó la tercera mayor ventana vulnerable a reentrada, seguida de la vena cava superior y el seno coronario, los cuales presentaron ventanas vulnerables de igual longitud. Por último, la pared posterior de la aurícula izquierda presentó la menor ventana vulnerable a reentrada. Lee, S.H. *et al.* [2005], en un estudio con 293 pacientes, observaron que 94 de ellos presentaron focos ectópicos fuera de las VPs que iniciaron episodios de FA. Un 40% se localizaron en la vena cava superior, un 34% en la pared posterior de la aurícula izquierda, un 15% en la cresta terminal y un 1% en el seno coronario. En nuestro estudio, la corta ventana vulnerable a reentrada, obtenida al localizar el foco ectópico en la pared posterior de la aurícula izquierda puede deberse a que fue simulado en la parte central, la cual es más homogénea, alejado de estructuras anatómicas, o de zonas con cambios bruscos en la orientación de fibra o de gran anisotropía, que favorezcan la generación de circuitos reentrantes.

Por otra parte, comparando las ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional con las ventanas vulnerables a reentrada en las diferentes localizaciones del foco, puede verse que, el hecho de que determinadas zonas presenten una mayor ventana vulnerable a bloqueo unidireccional no garantiza que en dichas zonas haya una mayor probabilidad a desencadenar mecanismos reentrantes. La mayor ventana vulnerable a reentrada se observó en las VPs izquierdas, seguida de las VPs derechas. Esto sugiere que existe una mayor probabilidad de generar mecanismos reentrantes en cercanía de las VPs, más aún a las VPs izquierdas. Las VPs actúan como un obstáculo, facilitando un camino para el circuito reentrante, por lo que la presencia de estructuras anatómicas en la aurícula y su propia geometría juegan un papel importante en la vulnerabilidad a reentradas.

Adicionalmente, sólo se observan reentradas a intervalos cortos de acoplamiento, coincidiendo siempre el límite inferior de las ventanas vulnerables a reentrada con el límite inferior de las ventanas vulnerables a bloqueo unidireccional. Arentz, T. *et al.* [2007], en 35 pacientes observó focos ectópicos espontáneos en VPs que generaron FA sólo a intervalos de acoplamiento cortos (promedio  $236 \pm 90$  ms), a intervalos mayores de acoplamiento (promedio  $281 \pm 70$  ms) no generaron FA. Haissaguerre, M. *et al.* [1998] en pacientes, registraron focos ectópicos en VPs, los cuales generaron FA a intervalos de acoplamiento de  $212 \pm 34$  ms. En nuestros resultados los focos ectópicos en VPs generaron reentradas a intervalos de acoplamiento entre 215 ms y 251 ms.

A medida que la localización del foco está más alejada del SAN es necesario un mayor intervalo de acoplamiento entre el último ritmo sinusal y el estímulo ectópico, para observar tanto un bloqueo unidireccional como una reentrada. En un modelo 3D de aurícula humana, Gong, Y. *et al.* [2007] consiguieron patrones de FA y flúter mediante la simulación de actividad ectópica en diferentes regiones. En la cresta terminal observaron patrones arrítmicos a intervalos de acoplamiento cortos, en las VPs fueron necesarios intervalos de acoplamiento mayores. Sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, observaron patrones arrítmicos a intervalos de acoplamiento cortos en el seno coronario y a intervalos mayores en la vena cava.

### ***34.3 Efecto del número de estímulos ectópicos y de la frecuencia del foco ectópico sobre la vulnerabilidad a reentrada en tejido remodelado***

Como se comentó en apartados anteriores, resultados experimentales publicados por diversos autores [Tsai, C.F. *et al.* 2000; Haissaguerre, M. *et al.* 1998], sugieren que una salva de latidos ectópicos, ya sea espontánea o aplicada mediante estimulación programada, inicia episodios de FA con mayor facilidad que una única descarga focal. Adicionalmente, diferentes estudios [Arora, R. *et al.* 2003; Mandapati, R. *et al.* 2000; Jais, P. *et al.* 1997], sugieren que cuanto más alta sea la frecuencia de la fuente focal, mayor es el grado de conducción fibrilatoria.

Con el fin de estudiar el efecto del número de estímulos ectópicos y de la frecuencia a la cual son aplicados, sobre la longitud de la ventana vulnerable a reentrada, se incrementó el número de estímulos focales a seis. Estos fueron aplicados a una CL de 130 ms y posteriormente a una CL de 260 ms, valores que se encuentran dentro de los registrados por Haissaguerre, M. *et al.* [1998] en aurícula durante actividad ectópica, rango entre 110 ms y 270 ms.

Los resultados obtenidos muestran como un pequeño incremento en el número de estímulos ectópicos emitidos a alta frecuencia, da lugar a un alargamiento significativo de las ventanas vulnerables a reentrada en las seis diferentes localizaciones del foco ectópico.

Los resultados muestran además, que la probabilidad de obtener reentradas disminuye considerablemente al disminuir la frecuencia a la cual son aplicados los estímulos focales, llegando incluso a no presentarse ventana vulnerable en una de las seis localizaciones del foco.

Al aplicarse a alta frecuencia el tren de estímulos focales, el tejido circundante no tiene tiempo suficiente para salir completamente de su fase

refractaria, por lo que el frente proveniente del siguiente foco encontraría zonas que ya han recuperado su excitabilidad y zonas que no, esta heterogeneidad en la refractariedad sería la causante de la generación de patrones reentrantes, los cuales propagan por toda la aurícula y se mantienen gracias al acortamiento del APD que causa el remodelado eléctrico. Por el contrario, al disminuir la frecuencia a la cual son aplicados los estímulos focales, el tejido tiene tiempo de recuperar su excitabilidad, por lo que el frente propaga sin obstáculos funcionales. Sólo a intervalos cortos de acoplamiento entre el frente sinusal y el primer estímulo ectópico, se presentaría heterogeneidad en la refractariedad, permitiendo la generación de actividad reentrante. Esto se ve reflejado en cortas ventanas vulnerables a reentrada a una frecuencia más baja del foco.

Gong, Y. *et al.* [2007], en un modelo 3D de aurícula humana, consiguieron patrones de FA y flúter mediante la aplicación de un tren de estímulos ectópicos ( $< 10$ ) en la VP superior izquierda, sólo a CLs entre 160 ms y 210 ms, observando ventanas vulnerables más cortas a CLs de 200 ms y superiores.

### **35 Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica transitoria, aplicación de técnicas de ablación y localización de fuentes reentrantes**

Los diversos tratamientos de las arritmias auriculares están basados en gran medida en consideraciones empíricas. Por lo que claramente son necesarios nuevos enfoques para investigar y comprender estas arritmias. Una alternativa es el uso de modelos de arritmias auriculares para evaluar el efecto de diferentes patrones de ablación y lograr información sobre los mecanismos subyacentes.

En este estudio se simuló arritmias auriculares, sobre las cuales se evaluó la eficacia de diferentes procedimientos de ablación conocidos en la práctica clínica y de dos procedimientos simples de ablación sugeridos en base a una localización previa de la fuente reentrante.

Para llevar a cabo el presente estudio, se implementó el protocolo  $S_1$ - $S_2$  en el modelo en condiciones de remodelado, protocolo que ha sido utilizado en varios estudios para desencadenar arritmias auriculares [Gong, Y. *et al.* 2007; Xie, F. *et al.* 2002; Virag, N. *et al.* 2002]. La actividad ectópica transitoria consiste de seis estímulos focales, aplicados a una CL de 130 ms. Como ya se mencionó, este valor se encuentran dentro de los valores registrados por Haissaguerre, M. *et al.* [1998] en aurícula humana durante actividad ectópica desencadenante de FA.

### 35.1 Caracterización de las arritmias simuladas

Las arritmias generadas son caracterizadas mediante el análisis de los patrones reentrantes observados en mapas de propagación, el análisis de los pseudo-EGMs calculados y de los mapas de DF y del IO desarrollados.

El mapeo de la actividad auricular ha contribuido a describir la secuencia de la activación durante las arritmias, principalmente a través de la construcción de isocronas, o mapas en el dominio del tiempo [Lin,Y.J. *et al.* 2006a]. En la presente tesis doctoral, podría decirse, que los mapas de propagación generados son equivalentes a una combinación entre el mapa de propagación y el mapa de voltaje que presentan sistemas como el de cartografía electroanatómica CARTO (Biosense Ltd., Israel) [Ben-Haim,S.A. *et al.* 1996]. En este sistema, el mapa de propagación es una animación de la propagación del impulso eléctrico superimpuesta a la reconstrucción tridimensional. Lo cual facilita la interpretación de la secuencia de la despolarización, ayudando a definir con mayor claridad si la arritmia es debida a un mecanismo de reentrada o a un foco automático. Los mapas de propagación mostrados en esta tesis, presentan una escala de colores equivalente a la amplitud de la señal, en milivoltios, en el que el vector rojo corresponde al área de mayor voltaje, siendo éste a su vez el frente de propagación. Por lo tanto, se muestra al mismo tiempo sobre el modelo geométrico, la amplitud y propagación del impulso eléctrico.

El análisis de los EGMs intracavitarios registrados, permite obtener información sobre la dinámica de la despolarización y repolarización del tejido [Konings,K.T. *et al.* 1997]. El procesamiento y la interpretación de los EGMs en diferentes partes de la aurícula, juega un papel importante en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las arritmias [Houben,R.P. *et al.* 2006]. Recientemente, se ha propuesto la identificación de complejos fragmentados de los EGMs auriculares, como localización de sitios de ablación para mejorar la eficacia en la terminación de arritmias auriculares [Stiles,M.K. *et al.* 2008; Kalifa,J. *et al.* 2006; De Groot,N.M. *et al.* 2006; Takahashi,Y. *et al.* 2006]. Sin embargo, durante arritmias como la FA, es técnicamente difícil relacionar y comparar la distribución regional de la arritmia mediante señales sólo en el dominio temporal [Lin,Y.J. *et al.* 2006a]. Por lo tanto, la información potencialmente valiosa también puede ser obtenida mediante otras técnicas, como es el de transformar la señal del EGM en el dominio temporal al dominio frecuencial [Ropella,K.M. *et al.* 1989]. El análisis espectral es usado para detectar áreas de EGMs de alta frecuencia, ayudando así en el estudio y caracterización de las arritmias, por lo que su uso se ha incrementado en los últimos años [Kumagai,K. *et al.* 2004; De Groot,N.M. *et al.* 2006; Ryu,K. *et al.* 2006]. Es usado principalmente para la determinación de los patrones de activación auricular.

La cartografía durante arritmias como la FA es muy difícil de interpretar. El incesante cambio de los patrones de activación dentro de las aurículas resulta en señales complejas y fraccionadas que dificultan la interpretación e identificación fiable de las regiones de actividad de muy corta CL. De ahí la utilidad de los mapas de frecuencia. Mediante el análisis espectral en diferentes puntos de la aurícula, se construyen mapas de DF que permite localizar sitios de actividad a alta frecuencia que puedan estar estrechamente vinculados a las fuentes que mantienen la arritmia [Skanes,A.C. *et al.* 1998; Mandapati,R. *et al.* 2000; Mansour,M. *et al.* 2001].

Otro parámetro que actualmente está empezando a ser utilizado en el estudio de las arritmias auriculares, es el índice de organización, definido por Everett,T.H. *et al.* [2001a], ya que es una buena medida de organización de la actividad cardiaca. Algunos estudios sugieren que el índice de la organización es útil para identificar las formas de FA susceptibles de ablación limitada [Takahashi,Y. *et al.* 2006], sin embargo son muy pocos los trabajos que hacen referencia a éste índice. Los mapas de IO permiten localizar zonas de alta regularidad y periodicidad.

La gran mayoría de estudios llevados a cabo en modelos 3D de aurícula humana, han caracterizado las arritmias simuladas mediante la observación de los patrones reentrantes. Sólo dos autores han implementado además el cálculo de pseudo-EGMs, Jacquemet,V. [2004], calculó pseudo-EGMs en una región circular en la pared libre de la aurícula derecha, mediante 16 x 16 electrodos virtuales unipolares. Gong,Y. *et al.* [2007], calcularon el pseudo-EGM en tres puntos del modelo. Este trabajo es el único estudio de simulación en el que se han calculado pseudo-EGMs en toda la superficie auricular, mediante 43345 electrodos virtuales unipolares. La cantidad de puntos registrados supera en gran medida los puntos de cartografía que registran sistemas como el CARTO (límites de 50-327 puntos) [González-Torrecilla,E. *et al.* 2004]. Adicionalmente, a partir de los valores de DF y del IO obtenidos del análisis espectral de los pseudo-EGMs, se construyeron mapas de DF y de IO, siendo también el único trabajo que ha desarrollado e implementado este tipo de mapas sobre modelos de aurícula, para ayudar a caracterizar las arritmias simuladas.

Mediante la caracterización de las arritmias simuladas en este estudio, se obtuvo diferentes tipos de arritmias: taquicardias auriculares reentrantes al aplicar el foco ectópico en la pared posterior de la aurícula izquierda, en la base de las VPs izquierdas y en la cresta terminal; fibrilación auricular al aplicar el foco en la base de las VPs derechas; y flúter típico auricular al aplicar el foco ectópico en la vena cava superior y cerca al seno coronario. Para el caso del foco en la vena cava superior, se presentó una taquicardia reentrante previa a la generación del flúter. Gong,Y. *et al.* [2007], en un modelo 3D de aurícula humana, observaron diferentes patrones arrítmicos dependiendo no solo de la localización de foco ectópico, sino también del intervalo de acoplamiento.

A continuación se discuten las arritmias auriculares desencadenadas al aplicar la actividad ectópica transitoria en las seis diferentes localizaciones.

### 35.1.1 Taquicardias reentrantes

Las taquicardias reentrantes obtenidas en este estudio fueron mantenidas principalmente por un circuito reentrante. Al inicio se observó la presencia de más de un frente reentrante, sin embargo a los pocos segundos, la arritmia se mantuvo gracias a un único circuito.

La taquicardia iniciada por un foco ectópico transitorio aplicado en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda se mantuvo por una reentrada anatómica alrededor de las VPs derechas. Diversos estudios han informado de reentradas en las VPs en animales [Hocini, M. *et al.* 2002] y en humanos [Belhassen, B. *et al.* 2004; Arora, R. *et al.* 2003; Jais, P. *et al.* 2002; Takahashi, Y. *et al.* 2003].

Al aplicar el foco ectópico en la base de las VPs izquierdas, la taquicardia fue mantenida principalmente por una reentrada en la aurícula izquierda, presentando un bloqueo 1:2 en la conducción a través de las vías interauriculares, este tipo de bloqueo ha sido visto durante taquicardias auriculares en animales [Hayashi, H. *et al.* 2003] y humanos [Leier, C.V. *et al.* 1977].

Al aplicar el foco ectópico en la cresta terminal, la taquicardia se mantuvo por un rotor de trayectoria irregular en la aurícula derecha, cuyo punto de pivote se desplaza entre la parte media de la cresta terminal y la base de la vena cava superior. Estudios experimentales han observado que gran parte de las taquicardias reentrantes generadas, en ausencia de enfermedad cardíaca estructural, surgen a lo largo de la cresta terminal [Kalman, J.M. *et al.* 1998; Sanchez-Quintana, D. *et al.* 2002], debido a la marcada anisotropía en esta región, a causa del acoplamiento débil en la dirección transversal de la fibra. Sanchez-Quintana, D. *et al.* [2002], describió el papel de la cresta terminal como una barrera natural para el sistema de conducción cardiaco. Ha sido ampliamente demostrado en estudios experimentales y clínicos que la cresta terminal es el sustrato anatómico subyacente al bloqueo de conducción intercaval [Becker, R. *et al.* 2001; Friedman, P.A. *et al.* 2000], por lo que es una estructura importante en el estudio de arritmias cardiacas.

Al igual que lo observado en nuestro estudio, los registros obtenidos durante taquicardias en estudios experimentales y clínicos [Ryu, K. *et al.* 2006; De Groot, N.M. *et al.* 2006; Lin, Y.J. *et al.* 2006a; Ryu, K. *et al.* 2005; Skanes, A.C. *et al.* 1998; Lin, W.S. *et al.* 2003], muestran EGMs con complejos simples en su gran mayoría, uniformes y regulares, demostrando activación auricular estable y

regular. En el análisis espectral, esto se ve reflejado como un único pico estrecho de DF de similar valor en todos los puntos de registro, el cual se corresponde con la CL de la taquicardia, indicando un patrón de activación homogéneo a través de ambas aurículas, siguiendo una activación 1:1. Esta homogeneidad se ve reflejada en mapas de DF homogéneos. Sin embargo, en algunos casos pueden presentarse bloqueos interauriculares. La frecuencia registrada durante la taquicardia es usualmente  $\leq 4$  Hz, pero puede llegar a ser tan alta como  $\geq 5$  Hz. La frecuencia promedio obtenida en este estudio fue de 5.4 Hz, valor que se sale ligeramente del rango registrado por De Groot, N.M. *et al.* [2006] durante diferentes taquicardias focales en 15 pacientes, frecuencias entre 1.8 Hz y 5.3 Hz.

Los complejos dobles y fragmentados observados en la cresta terminal se deben a los bloqueos funcionales que el alto grado de anisotropía genera y, en el tercer caso, se debe también a los puntos de pivote que continuamente se desplazan debido a la trayectoria irregular del rotor. Estudios experimentales han demostrado que el fraccionamiento de los EGMs es también determinado anatómicamente (heterogeneidad en las estructuras auriculares) y funcionalmente (dispersión del periodo refractario) [Joly, D. *et al.* 1990].

Zlochiver, S. *et al.* [2008], demostraron mediante simulación en un modelo 2D y registros en corazones aislados de oveja, que el incremento de la irregularidad de la trayectoria (“serpenteo”) del rotor contribuye a la irregularidad en los EGMs, incrementando el fraccionamiento. Wieser, L. [2007], mediante la simulación de rotores en modelos 2D observó mayor irregularidad y menor DF cuando el rotor presentaba trayectoria irregular, por el contrario observó una alta regularidad y DF en el núcleo del rotor cuando esté fue estacionario. Resultados similares se observan en este estudio al registrar pseudo-EMGs en puntos localizados en la zona de la cresta terminal sobre la cual el rotor pivota de forma irregular, donde se observan potenciales dobles y fragmentados. Por el contrario, en puntos cercanos a dicha zona se observan complejos simples y un leve incremento en el valor de DF. En pacientes en los que se han identificado arritmias mantenidas por un solo circuito reentrante, han sido registrados sitios de alto DF alrededor del circuito reentrante estacionario [Lin, Y.J. *et al.* 2005]. Stiles, M.K. *et al.* [2008], en 20 pacientes con FA, mediante un estudio de la relación espacial demostraron que los complejos auriculares fraccionados de los EGMs se localizan en áreas adyacentes muy próximas a sitios de alto DF. De Groot, N.M. *et al.* [2006] en su estudio, observaron principalmente potenciales simples en los EGMs registrados. En ese mismo estudio, observaron que la ocurrencia de potenciales dobles y fragmentados localizados a  $< 2$  cm del sitio de la activación más temprana (área focal), fue mayor comparada con el resto.

Los valores del IO obtenidos en este estudio fueron altos, valores promedio superiores a los 0.7. Los mapas de IO muestran un alto grado de organización en

prácticamente toda la aurícula. Everett, T.H. *et al.* [2006] demostró que los EGMs con potenciales simples y regulares están relacionados con valores más altos del IO.

### 35.1.2 Fibrilación auricular

Durante la fibrilación auricular desencadenada mediante la aplicación de un foco ectópico en la base de las VPs derechas, se observaron de dos a tres frentes reentrantes que colisionan y fragmentan durante toda la simulación, como se describe en el capítulo de resultados, característico de conducción fibrilatoria [Konings, K.T. *et al.* 1994; Konings, K.T. *et al.* 1997; Mandapati, R. *et al.* 2000; Ryu, K. *et al.* 2006]. Se observa una tendencia a generarse mecanismos reentrantes en la aurícula izquierda, ya sea en forma de rotor, reentrada alrededor de las VPs derechas, macrorreentrada o reentrada en figura de ocho en la pared posterior; que gobiernan la activación auricular. Estudios experimentales [Skanes, A.C. *et al.* 1998; Schuessler, R.B. *et al.* 1992; Mandapati, R. *et al.* 2000] han publicado fuerte evidencia de actividad periódica espaciotemporal, principalmente en la aurícula izquierda durante episodios de FA, debidos a circuitos reentrantes relativamente regulares y estables en esta zona. Es posible que el periodo de 10 segundos de simulación implementado para este estudio, contados a partir de la aplicación del foco ectópico, muestre una fase de transición de los patrones reentrantes, a partir de la cual podrían estabilizarse circuitos reentrantes cuyos frentes de onda se propagarían y fragmentarían, sin embargo, los costes computacionales y de almacenamiento hacen que este análisis esté fuera del marco del presente estudio.

Al igual que lo observado en este estudio, los registros de EGMs obtenidos durante episodios de FA en estudios experimentales y clínicos [Ryu, K. *et al.* 2006; Lin, Y.J. *et al.* 2006a; Ryu, K. *et al.* 2005; Kalifa, J. *et al.* 2006], muestran patrones de activación irregulares y desorganizados en áreas con conducción fibrilatoria. Se observan potenciales simples principalmente, potenciales dobles (cortos y largos) en diversos instantes, principalmente en la cresta terminal, y dos potenciales fragmentados. Konings, K.T. *et al.* 1997, en 25 pacientes, registró durante episodios de FA tipo I, II y III, potenciales simples en un  $88\pm 7\%$ ,  $76\pm 6\%$  y  $64\pm 7\%$ , respectivamente; potenciales dobles cortos en un  $7\pm 3\%$  en los tres tipos de FA; potenciales dobles largos en un  $4\pm 2\%$ ,  $12\pm 3\%$  y  $18\pm 7\%$ , respectivamente, y potenciales fragmentados en un  $2\pm 2\%$ ,  $6\pm 3\%$  y  $10\pm 4\%$ , respectivamente. El registro de potenciales dobles indica la presencia de cortos arcos de bloqueos de conducción y de colisiones de ondas. El registro de potenciales fragmentados indica la presencia de líneas de bloqueo funcional, zonas de lenta conducción y puntos de pivote de las ondas reentrantes.



Los análisis espectrales mostraron múltiples picos de frecuencia y mayores anchos de banda, que los observados durante taquicardia reentrante. Los valores del IO fueron bajos, con promedios de 0.51 en la aurícula derecha y 0.44 en la aurícula izquierda. El mapa de IO muestra heterogeneidad y un bajo grado de organización en prácticamente toda la aurícula. Estudios experimentales en aurícula canina [Olsson, S.B. 2001; Oral, H. *et al.* 2003] y humana [Konings, K.T. *et al.* 1997; Pandit, S.V. *et al.* 2005; Lin, Y.J. *et al.* 2006b], han demostrado que los análisis espectrales de los electrogramas registrados durante episodios de FA, presentan un mayor ancho de banda con múltiples picos de frecuencia. Ryu, K. *et al.* [2006] obtuvieron espectros con múltiples picos de frecuencia y un mayor ancho de banda en áreas con activación irregular e inestable, durante episodios de FA. Kalifa, J. *et al.* [2006], en estudios con corazones aislados de oveja, observaron múltiples picos de frecuencia en el espectro y menores índices de regularidad para EGMs irregulares y fragmentados, durante FA. Takahashi, Y. *et al.* [2006], en un estudio con 25 pacientes, observaron múltiples fuentes en la aurícula que colisionan e interactúan unas con otras, produciendo espectros de frecuencia con múltiples picos y mayores anchos de banda, presentando bajos valores de IO. Everett, T.H. *et al.* [2006] en modelos caninos de FA relacionaron valores bajos del IO con la presencia de EGM fraccionados, con potenciales dobles y fragmentados.

En este protocolo de estimulación no se observó un gradiente de DF entre la aurícula izquierda y derecha. La FA es mantenida por múltiples ondas reentrantes que al propagar en un tejido en condiciones de remodelado eléctrico siguen una frecuencia de activación más o menos constante a lo largo de toda la aurícula. Resultado que concuerda con diversos estudios [Sanders, P. *et al.* 2006; Lazar, S. *et al.* 2004] en los cuales no observaron gradientes significativos de DF entre la aurícula derecha e izquierda en FA permanente, pero sí en FA paroxística, la cual es mantenida por actividad ectópica continua.

El promedio de DF obtenido, de 5.8 Hz, se encuentra dentro del rango de frecuencias registradas durante FA, de 300 a 600 veces por minuto (5 – 10 Hz) [Cabrera, J.A. *et al.* 1998; Harada, A. *et al.* 1996].

### 35.1.3 Flúter auricular

Los patrones reentrantes observados al aplicar un foco ectópico en la vena cava superior, como se describió en el capítulo de resultados, mostraron durante la primera mitad del tiempo de simulación, un rotor de trayectoria irregular en la aurícula derecha, observándose algunas colisiones y fragmentaciones del frente, manteniendo el tejido en un patrón de taquicardia reentrante. Sin embargo, durante la segunda mitad del tiempo de simulación, es generada una macrorreentrada alrededor del anillo tricuspídeo en sentido antihorario,

manteniendo el tejido en un patrón de flúter auricular típico hasta finalizada la simulación. Conversiones espontáneas de unos patrones arrítmicos a otros, han sido observados en estudios experimentales [Ortiz,J. *et al.* 1994] y de modelización [Gong,Y. *et al.* 2007].

En la mayoría de los pseudo-EGMs calculados es posible observar dos tramos diferentes de actividad, dentro de la ventana registrada, desde los 2 hasta los 5.5 segundos y desde los 5.5 hasta los 10 segundos, separados por un largo CL de 330 ms entre pico y pico a los 5.5 segundos aproximadamente. Ambos tramos presentan regularidad, observándose polimorfismo en algunos puntos durante el primer tramo. La frecuencia en ambos tramos es ligeramente diferente, esto se ve reflejado en el análisis espectral con la presencia de un pico de frecuencia muy cerca del pico de DF en la mayoría de los espectros. Esta variabilidad hace que los valores del IO obtenidos sean bajos (promedio de 0.6 y 0.68 en aurícula derecha e izquierda, respectivamente), resultados que no se corresponden a los obtenidos durante patrones de flúter auricular [Ryu,K. *et al.* 2006; Takahashi,Y. *et al.* 2006; Lin,Y.J. *et al.* 2006a]. Para obtener patrones característicos de flúter sería adecuado realizar un análisis de ambos tramos por separado. Por lo tanto, para este caso, el análisis de los mapas de activación y de los pseudo-EGMs es necesario para reconocer un cambio en los patrones reentrantes, ya que el mapa de IO muestra un patrón más propio de episodios de FA, por lo que no permite identificar la arritmia predominante al final de la simulación como es el flúter típico. Un análisis tiempo-frecuencia ampliaría las posibilidades de estudio de las variaciones temporales de la frecuencia [Chorro,F.J. *et al.* 2006].

Por otra parte, al aplicar el foco ectópico cerca al seno coronario, se observó un patrón de flúter típico durante toda la simulación. Estudios en animales y humanos demostraron que el flúter típico es una arritmia cuyo mecanismo depende de un circuito localizado en la aurícula derecha, dependiente del istmo cavotricuspidéico [De Harta,J. *et al.* 1998].

Los EGMs registrados reflejaron una organización global, con complejos uniformes y regulares, la macrorreentrada en aurícula derecha activó al resto de la aurícula de un modo 1:1. Los EGMs en ambas aurículas mostraron la misma CL. Resultados acordes a los obtenidos en registros hechos durante flúter auricular en diversos estudios experimentales y clínicos [Ryu,K. *et al.* 2006; Takahashi,Y. *et al.* 2006]. Los espectros mostraron un único pico estrecho de DF, de igual valor en prácticamente toda la aurícula, como se ha observado experimentalmente [Lin,Y.J. *et al.* 2006a], lo cual se ve reflejado en la homogeneidad en los mapas de DF.

Los valores tan altos de IO, superiores a los 0.95, se deben a la gran regularidad en la activación. Los mapas de IO muestran un alto grado de organización en prácticamente toda la aurícula. Everett,T.H. *et al.* 2006,

relacionó los valores más altos de IO con EGMs que presentan potenciales simples y regulares.

La frecuencia promedio registrada durante flúter fue de 5 Hz, valor que se encuentra dentro del rango aproximado registrado en humanos, entre 250 y 350 lpm (4.2 – 5.8 Hz) [Olshansky, B. *et al.* 1992].

### 35.2 Técnicas de ablación

Como se mencionó en la introducción, el objetivo de la ablación es crear líneas de bloqueo de conducción para interrumpir los caminos potenciales de reentrada [Cox, J.L. 1991]. Aunque los procedimientos quirúrgicos reportan altas tasas de éxito, el lugar ideal, el número de líneas de ablación, su mejor interconexión y longitud adecuada, no han sido determinadas con certeza.

Para la comprensión de los progresos de la ablación son necesarios, o bien los modelos animales de experimentación, o ensayos clínicos bien diseñados. Dado que el avance de la informática ha permitido el desarrollo de diferentes modelos biofísicos de arritmias auriculares, pueden utilizarse para comprender mejor los mecanismos básicos y las implicaciones terapéuticas. Dependiendo del diseño del estudio, la elección de un modelo biofísico adecuado puede aportar mejores respuestas cercanas a entornos clínicos. Con estos modelos es posible llevar a cabo estudios de la eficacia y consecuencias electrofisiológicas de las líneas de ablación.

Dos grupos de investigación han evaluado, mediante simulación, la eficacia de diferentes patrones de ablación en la terminación de episodios de FA, un grupo de la Universidad de Lausanne [Dang, L. *et al.* 2005; Ruchat, P. *et al.* 2007] y otro de la Universidad de Karlsruhe [Reumann, M. *et al.* 2007]. El primer grupo, sin embargo, implementa un modelo 3D simplificado de aurícula, homogéneo e isotrópico, el cual no tiene en cuenta complejas estructuras auriculares ni la orientación de fibras. El segundo grupo, implementa un modelo de aurícula de geometría realista, pero isotrópico y sin orientación de fibras; adicionalmente, al utilizar un modelo de autómatas celulares para describir el comportamiento eléctrico del tejido cardíaco, no tienen en cuenta de forma directa el comportamiento de los canales y las corrientes celulares iónicas, lo cual se aleja del comportamiento eléctrico cardíaco real. Por otra parte, no se han encontrado trabajos de simulación que evalúen la eficacia de las técnicas de ablación en otro tipo de taquicardias como flúter o taquicardia reentrante.

Un aporte novedoso de esta tesis es la evaluación de patrones de ablación implementando un modelo altamente realista desde el punto de vista anatómico y electrofisiológico. Adicionalmente, evaluamos estos patrones sobre diferentes

arritmias auriculares. Así pues, el objetivo de este estudio fue estudiar tres diferentes patrones de ablación conocidos en la práctica clínica, sobre diferentes arritmias auriculares simuladas (FA, flúter y taquicardia reentrante). El patrón de ablación ideal debería ser capaz de prevenir la arritmia con un número limitado de líneas, de longitud mínima y mantener o permitir la recuperación de la actividad mecánica de las dos aurículas durante el ritmo sinusal [Melo, J. *et al.* 1999]. Por lo tanto, si al simular patrones de ablación, cuyos efectos sean conocidos, se consiguen resultados coherentes, tendremos un modelo con el cual poder simular diferentes y novedosos patrones de líneas de ablación que puedan acercarse al patrón de ablación ideal.

De los resultados obtenidos en el presente estudio, el Maze III fue la técnica más eficaz, terminando por completo las seis arritmias auriculares, en tiempos muy cortos. Estos resultados concuerdan con datos clínicos, los cuales han reportado porcentajes de éxito para recuperar y mantener el ritmo sinusal desde 80% al 99% [Sandoval, N. *et al.* 1996; Cox, J.L. *et al.* 1996; Sie, H.T. *et al.* 2003]. Un grupo de la Universidad de Washington ha demostrado una efectividad del 95% con procedimiento Maze III para cualquier tipo de cardiopatía y variedad de FA [Khargi, K. *et al.* 2005]. El *Registry of Atrial Fibrillation Surgery* (RAFS), con 2.059 pacientes y un 94% de procedimientos con ablación, muestra mayor efectividad con el patrón biauricular [Hornero, F. 2005]. En simulaciones hechas por Dang, L. *et al.* [2005], donde compararon diversos patrones de ablación en un modelo simplificado de aurícula, concluyeron que el procedimiento más eficiente es el Maze III, con una tasa de éxito del 100%, con un tiempo promedio de terminación de la FA de  $1,3 \pm 0,8$  segundos.

Las limitaciones del Maze III son la necesidad de cirugía a corazón abierto y tiempos prolongados debido a la complejidad del procedimiento [Cox, J.L. *et al.* 1996]. La ablación por RF es una alternativa menos invasiva, sin embargo, el procedimiento del Maze es técnicamente difícil de reproducir con RF, debido a las frecuentes discontinuidades en la líneas de ablación.

Las actuales investigaciones sobre ablación están encaminadas en conseguir patrones que permitan reproducir los buenos resultados obtenidos con el Maze III, con un procedimiento mínimo de ablación [Sueda, T. *et al.* 1997; Kottkamp, H. *et al.* 1999]. Recientes estudios electrofisiológicos sugieren que la gran parte de las arritmias auriculares se origina en la aurícula izquierda. Sobre la base de estos hallazgos, diversos grupos han intentado simplificar el Maze describiendo modificaciones en su patrón de lesiones, apareciendo técnicas como el mini-Maze y Maze parcial izquierdo. Sin embargo, estas técnicas son a veces aplicadas de forma indiscriminada a todos los pacientes, incluso en los casos de fibrilación auricular permanente. En este último grupo los resultados no podrán ser los mejores, especialmente cuando se emplean técnicas menos invasivas.

En esta tesis, la técnica de ablación Maze parcial izquierdo, fue eficaz en la terminación de la arritmia sólo en taquicardias cuyo circuito reentrante era localizado en la aurícula izquierda (en 2 de 6 episodios arrítmicos), como lo indican los resultados. En las arritmias cuyo circuito es localizado en la aurícula derecha, al no presentarse líneas que bloqueen los puntos de giro o zonas de paso del circuito, éste continuó reentrando. Comprobando la importancia de localizar dichos circuitos, con el fin de aplicar patrones de ablación más eficaces.

Por otra parte, la técnica de ablación mini-Maze fue eficaz en la terminación de flúter y de taquicardias cuyo circuito reentrante era localizado en la aurícula izquierda (eficaz en 4 de 6 episodios arrítmicos). La eficacia en la terminación de arritmias como el flúter se debe a la línea de bloqueo localizada en el istmo cavotricuspidé, ya que esta zona es un lugar preferencial para la generación de circuito que produce flúter auricular, por lo tanto debe ser intervenido durante el acto operatorio [Cox, J.L. *et al.* 2000; Sie, H.T. *et al.* 2001], lo que impide que el circuito de flúter se complete, con lo cual se restablece y mantiene el ritmo sinusal [García, R. *et al.* 1999]. Dada la alta recurrencia del flúter y su refractariedad al tratamiento farmacológico, la interrupción de la conducción en el istmo cavotricuspidé es, en la actualidad, el tratamiento de elección y definitivo a partir del primer episodio de esta arritmia [Poty, H. *et al.* 1995; Cauchemez, B. *et al.* 1996]. Por lo tanto, bastaría con el bloqueo bidireccional del istmo cavotricuspidé para su tratamiento.

Para la taquicardia con circuito reentrante en la aurícula derecha, sería necesaria la ablación dirigida más específicamente a la zona en donde se encuentre el rotor, disminuyendo así la generación indiscriminada de lesiones en el tejido auricular y aumentando la eficacia en la terminación de la arritmia [Vacca, M.A. *et al.* 2007].

Interesantemente, en los pacientes con FA paroxística, los rotores se encuentran predominantemente en la región de las VPs y la arritmia puede ser revertida mediante ablación sobre esa zona [Sanders, P. *et al.* 2005]. Sin embargo, la ubicación de los rotores en los pacientes con FA permanente es más difusa, ubicados incluso en la aurícula derecha. Dado que en esta tesis se asume una condición de remodelado eléctrico causado por FA permanente, es decir, las arritmias simuladas son episodios que un paciente con aurícula remodelada pueda sufrir por actividad ectópica espontánea, es posible que este sea el motivo por el cual no haya una preferencia a presentarse reentradas sólo en las VPs. Esto en términos prácticos implica que para el control de la arritmia se requiere la modulación del sustrato fuera de dichas venas.

Al aplicarse ambas técnicas, el Maze parcial y el mini-Maze, durante FA, el frente reentrante en la aurícula derecha al no encontrarse con líneas de bloqueo continuó reentrando en forma de rotor en la pared libre de la aurícula derecha,

con centro de giro en la cresta terminal, transformándose la FA en una taquicardia reentrante.

Diversos grupos, han utilizando la RF en el tratamiento de la FA, realizando parcialmente el Maze en la aurícula izquierda y los resultados iniciales han variado entre un 50 y 77% de éxito [Melo,J. *et al.* 1999; Kottkamp,H. *et al.* 1999]. Es frecuente que luego de la ablación de la FA por métodos limitados a la aurícula izquierda, se presenten nuevas arritmias supraventriculares postoperatorias, entre las que destacan el flúter típico, el atípico y las taquicardias reentrantes derecha o izquierda [Kobza,R. *et al.* 2004; Usui,A. *et al.* 2002; Oral,H. *et al.* 2003], que requieren reintervenciones posteriores. Su incidencia no se suele documentar en las series quirúrgicas, sin embargo, alcanza cifras de 4 – 43% [Scharf,C. *et al.* 2004]. En pacientes con FA no paroxística es frecuente la aplicación de lesiones lineales en la aurícula izquierda de forma escalonada, durante la cual es frecuente una conversión del ritmo cardiaco de FA a taquicardias auriculares organizadas de macro o microrreentrada que también pueden abordarse con ablación [Pappone,C. *et al.* 2009], aunque es factible, este enfoque tiene como limitación la larga duración de la intervención.

En simulaciones hechas por Dang,L. [2005], los procedimientos limitados a la aurícula izquierda obtuvieron una tasa de éxito de 55-80%, con tiempos de terminación de la FA muy superiores a los presentados en el Maze III. Este estudio también demostró, que si a las técnicas de ablación parcial les añadían líneas de ablación en la aurícula derecha, la tasa de éxito aumentaba a 95-100%. Reumann,M. *et al.* [2008], en simulaciones hechas de procedimientos limitados a la aurícula izquierda obtuvieron una tasa de éxito de entre 17.4-78.3% en la terminación de FA.

### **35.3 Localización de fuentes reentrantes estables mediante mapas de OHF**

El análisis de los resultados obtenidos al aplicar las tres técnicas de ablación sugiere que la eficacia de la técnica tiene relación con la localización de las líneas de bloqueo en zonas de paso de los circuitos reentrantes, como lo sugieren diversos estudios [González-Torrecilla,E. *et al.* 2004; Vacca,M.A. *et al.* 2007; Pappone,C. *et al.* 2009]. La localización de los circuitos reentrantes, permitiría la aplicación de unas pocas líneas de ablación en regiones estratégicas que bloquearían los frentes reentrantes, no siendo necesario recurrir a métodos tan agresivos como el Maze III para lograr altas tasas de éxito.

En pacientes con taquicardias auriculares refractarias al tratamiento farmacológico [Almendral,J. *et al.* 2001], que muestran una gran variabilidad

anatómica en la localización de los puntos óptimos para realizar la ablación, es de especial importancia la obtención de una cartografía precisa. En estudios clínicos, como los llevados a cabo por González-Torrecilla, E. *et al.* [2004], para la ablación de taquicardias reentrantes, se intenta localizar previamente el circuito reentrante. Para lo cual se realiza inicialmente, y de forma paralela a la cartografía electroanatómica, la búsqueda de electrogramas dobles. Intentando determinar las áreas de escaras (puntos endocárdicos con voltajes de la señal bipolar  $\leq 0,1$  mV) mediante la realización de un mapa de voltaje.

En la presente tesis se propuso el cálculo de un nuevo factor, denominado OHF, calculado en cada uno de los 43345 nodos de la superficie del modelo, con los cuales se conforman mapas de OHF, para localizar las zonas preferenciales de conducción de circuitos reentrantes relativamente estables. Mediante este método se identifican las zonas que son activadas a alta frecuencia y con una mayor periodicidad. El método es propuesto en base a diversos estudios, los cuales han registrado sitios de alto DF y alto grado de organización alrededor del circuito reentrante estacionario, en pacientes cuya arritmia es mantenida por un solo circuito reentrante [Lin, Y.J. *et al.* 2005; Kalifa, J. *et al.* 2006; Mansour, M. *et al.* 2001]. Kalifa, J. *et al.* [2006], mediante el mapeo de corazones aislados de oveja, registraron diferentes tipos de EGMs e índices de regularidad en zonas de alto DF, observándose siempre dentro de esta zona, regiones más pequeñas que presentan los valores más altos de índice de regularidad. Observaron además, que las ondas reentrantes con organización espaciotemporal emanan desde las zonas de más alta frecuencia al resto del tejido, en donde cambian de dirección y/o quiebran. Adicionalmente, ha sido demostrado que en presencia de un rotor “madre” la variabilidad en frecuencia es menor (mayor IO) en sitios cercanos al rotor, y mayor (menor IO) en sitios más alejados [Mansour, M. *et al.* 2001].

Los resultados muestran que este método permite dar una idea de la localización de la actividad reentrante relativamente estable durante taquicardias reentrantes. Sin embargo es necesario acortar el rango de valores significativamente, hasta alcanzar diferencias entre el máximo y el mínimo de  $\sim 0.2$ . Esto se debe a la gran homogeneidad que presentan los mapas de DF y de IO en este tipo de arritmias.

Para las dos taquicardias reentrantes, mantenidas por circuitos relativamente estables en la aurícula izquierda, este método identificó las zonas preferenciales de propagación de los circuitos reentrantes.

En el caso de la taquicardia reentrante mantenida por un rotor en la cresta terminal, este método localiza zonas del frente espiral adyacentes al centro de giro, localizadas hacia la pared lateral de la aurícula derecha y vena cava superior. El motivo por el cual las zonas adyacentes al centro de giro localizadas en la pared libre no son identificadas, puede ser la gran anisotropía presentada por la cresta terminal, la cual alteraría la regularidad del frente espiral al

dirigirse a la pared libre. El uso de este método en combinación con un análisis de EGMs fragmentados podría localizar además la zona de giro del rotor. Se ha demostrado que el incremento de la irregularidad de la trayectoria del rotor, incrementa el fraccionamiento de los EGMs [Zlochiver,S. *et al.* 2008; Wieser,L. *et al.* 2008]. Diversos estudios han demostrado la presencia de potenciales fragmentados en los límites o zonas adyacentes a la zona que presenta la más alta DF [Berenfeld,O. *et al.* 2000; Kalifa,J. *et al.* 2006] y en puntos de pivote [Konings,K.T. *et al.* 1997]. Stiles,M.K. *et al.* [2008] sugieren que un uso combinado del análisis de EGMs fraccionados y mapas de DF permite enfocar el sustrato crítico para ablacionar de forma más rápida y específica.

Por otra parte, durante el flúter típico auricular, este método no localiza el circuito macrorreentrante. Al ser un circuito altamente regular y periódico, cuyos frentes de onda propagan de forma homogénea hacia el resto de la aurícula sin retraso en la conducción ni cambios en la dirección, se observan mapas con áreas extensas de alto valores, indicando que la mayor parte de toda la aurícula es activada a la misma frecuencia y en un alto grado de organización. Es posible que este tipo de mapa pueda relacionarse con este tipo de arritmia, sin embargo, será necesario un estudio más amplio con un mayor número de casos de flúter.

### ***35.4 Aplicación de patrones de ablación simples***

Los métodos de ablación son tan variables que en ocasiones se hace difícil conocer y aplicar de manera adecuada algún procedimiento específico.

Las actuales investigaciones sobre ablación están encaminadas en conseguir patrones que permitan reproducir los buenos resultados obtenidos con el Maze III, con un procedimiento mínimo de ablación [Sueda,T. *et al.* 1997; Kottkamp,H. *et al.* 1999]. Intuitivamente, el patrón de ablación ideal debería ser capaz de prevenir la arritmia con un número limitado de líneas, de longitud mínima y mantener o permitir la recuperación de la actividad mecánica de las dos aurículas durante el ritmo sinusal [Melo,J. *et al.* 1999].

El conocimiento de la estructura de los circuitos reentrantes ha cambiado el concepto de taquicardia auricular, en las que se han demostrado circuitos reentrantes en ambas aurículas, que son también asequibles a tratamiento por ablación y que en el ECG son indistinguibles de una taquicardia focal automática [García-Cosío,F. 2006]. Para estos casos el mapeo electroanatómico, que construye modelos anatómicos virtuales de las aurículas, es de gran ayuda en la localización de zonas susceptibles de ablación.



En el presente estudio, una vez localizadas las zonas preferenciales de conducción del circuito reentrante que mantiene la arritmia, se aplicaron patrones simples de ablación en zonas estratégicas. Estos patrones fueron eficaces en la terminación de la arritmia. Para la taquicardia donde la trayectoria del circuito reentrante fue localizada en zonas de la pared superior y posterior de la aurícula izquierda, fue necesaria una única línea de ablación en la pared posterior, perpendicular a la trayectoria del circuito, para finalizar la arritmia.

Para el caso de la taquicardia reentrante mantenida por un rotor en la cresta terminal, fueron necesarias tres líneas de ablación para terminar la arritmia. Dos líneas de ablación fueron aplicadas en base a lo observado en el mapa de OHF, una línea intercava, que atraviesa longitudinalmente la zona indicada en el mapa, y una línea interauricular que atraviesa de forma transversal dicha zona en su parte media. La tercera línea se aplicó en el istmo cavotricuspidé, la cual cruza en toda su longitud, para evitar episodios de flúter posquirúrgico, como lo recomiendan los estudios clínicos [Cosio,F.G. *et al.* 1993; Poty,H. *et al.* 1995; Tai,C.T. *et al.* 1998]. La ablación de esta zona resulta muy efectiva y ampliamente difundida, con una tasa de éxito superior al 85% [Cosio,F.G. *et al.* 1993]. El bloqueo bidireccional de la conducción a través del istmo representa el objetivo más efectivo para verificar el procedimiento y asegurar su éxito a largo plazo [Poty,H. *et al.* 1995; Tai,C.T. *et al.* 1998].

Estos resultados indican la importancia de determinar las trayectorias preferenciales de conducción de los circuitos reentrantes en arritmias como la taquicardia reentrante, con el fin de impedir la arritmia con el mínimo número de líneas de ablación, permitiendo al mismo tiempo una buena contracción de ambas aurículas durante el ritmo sinusal [Sie,H.T. *et al.* 2003; Oral,H. *et al.* 2004]. González-Torrecilla,E. *et al.* [2004], durante taquicardias focales y macrorreentrantes, con el sistema CARTO, realizó una valoración inicial de su origen auricular. Tras completar el mapa, las aplicaciones de RF se dirigieron a esos puntos de origen. Los procedimientos de ablación finalizaron con éxito en 19 pacientes (79,2%): 10 con taquicardias focales y nueve con macrorreentradas auriculares.

### **36 Arritmias auriculares iniciadas por actividad ectópica continua y localización de la fuente focal**

La presencia de grupos celulares con potencialidad automática ha sido ampliamente demostrada [Chen,Y.J. *et al.* 2000; Blom,N.A. *et al.* 1999]. Diversos estudios además muestran el papel de los focos ectópicos en la

iniciación y mantenimiento de arritmias auriculares [Kumagai,K. *et al.* 2000b; Jais,P. *et al.* 1997]. La taquicardia o fibrilación que se origina en algún punto de la aurícula, a causa de actividad ectópica continua, puede ser controlada con procedimientos de radiofrecuencia. Diversos estudios han propuesto que las áreas que presentan altos valores de DF son regiones críticas para mantener arritmias auriculares, convirtiéndose en puntos susceptibles de ablación [Berenfeld,O. *et al.* 2000; Sanders,P. *et al.* 2005], sin embargo, su relación es pobremente entendida. Se ha demostrado que la ablación de estos sitios de alta DF es eficaz en FA paroxística, pero no en FA permanente [Sanders,P. *et al.* 2005].

En este estudio se simularon episodios de fibrilación auricular mantenida por actividad ectópica continua y se evaluó un método para la localización de la fuente focal. La actividad ectópica se aplicó a una CL de 130 ms, valor que se encuentran dentro de los valores registrados por Haissaguerre,M. *et al.* [1998] en aurícula humana durante actividad ectópica desencadenante de FA.

### ***36.1 Caracterización de las arritmias simuladas***

Las arritmias generadas en este estudio, son de igual forma caracterizadas mediante el análisis de los patrones reentrantes observados en mapas de propagación, el análisis de los pseudo-EGMs calculados y de los mapas de DF y del IO desarrollados.

Todas ellas fueron caracterizadas como episodios de FA, observándose múltiples frentes reentrantes que colisionan y fragmentan durante toda la simulación, lo cual se ve reflejado en pseudo-EGMs irregulares y polimorfos con potenciales simples, dobles y fragmentados, indicando la presencia de bloqueos de conducción y fragmentaciones de onda, característico de conducción fibrilatoria [Konings,K.T. *et al.* 1994; Konings,K.T. *et al.* 1997; Mandapati,R. *et al.* 2000; Ryu,K. *et al.* 2006]. Los espectros de frecuencia presentan múltiples picos de frecuencia y valores bajos del IO, indicando un patrón de conducción irregular y gran variabilidad de la frecuencia. Salvo en las zonas donde se encuentra localizado el foco ectópico y regiones cercanas, las cuales presentan una activación auricular rápida y de mayor regularidad, reflejado en el espectro como un único o pocos picos de frecuencia alrededor de la DF, con valores más altos de IO.

Estudios experimentales y clínicos, durante episodios de FA, han registrado EGMs que muestran patrones de activación irregulares y desorganizados en áreas con conducción fibrilatoria [Ryu,K. *et al.* 2006; Lin,Y.J. *et al.* 2006a; Ryu,K. *et al.* 2005; Kalifa,J. *et al.* 2006], por el contrario, los EGMs intracardiacos localizados sobre las fuentes focales revelan activación rápida,

regular y estable [Lin, Y.J. *et al.* 2006]. El espectro en frecuencia obtenido de las fuentes que mantienen la FA usualmente muestra un solo pico de frecuencia con una estrecha base morfológica [Sahadevan, J. *et al.* 2004]. Takahashi, Y. *et al.* [2006], en 25 pacientes, observaron durante FA múltiples frentes que colisionan unos con otros, produciendo espectros de frecuencia con múltiples picos y mayores anchos de banda, presentando bajos valores de IO. Por el contrario, valores altos de IO fueron asociados a la fuente que lleva la activación auricular.

Las frecuencias obtenidas en este estudio, estuvieron entre los 5.0 Hz y los 7.7 Hz, valores dentro del rango que caracteriza una FA en humanos (5 - 8 Hz) [Harada, A. *et al.* 1996; Nattel, S. 2002]. Adicionalmente, las diferentes frecuencias obtenidas provocan la aparición de gradientes de DF entre la aurícula derecha e izquierda, desde 0.3 Hz hasta 2.4 Hz. Esto se debe a la alta frecuencia que presenta el foco ectópico, por lo que el resto de la aurícula no puede seguir una activación 1:1 y el bloqueo en la conducción resulta en una reducción de la DF en áreas más alejadas de la fuente focal, como lo sugieren diversos autores [Berenfeld, O. *et al.* 2002; Sanders, P. *et al.* 2005; Lazar, S. *et al.* 2004]. Lin, Y.J. *et al.* [2006b], en estudios llevados a cabo en pacientes con diferentes tipos de FA paroxísticas, encontraron gradientes de DF entre regiones de actividad ectópica automática, como las VPs o vena cava superior, y el resto del tejido auricular. Ryu, K. *et al.* [2006], en estudios con perros, obtuvieron gradientes de DF  $\geq 0.6$  Hz. Sanders, P. *et al.* [2006], estudiando 34 pacientes con FA paroxística, obtuvieron gradientes de DF  $\geq 3$  Hz.

De los resultados se observa que el promedio de DF es siempre mayor en la aurícula donde se localiza la fuente focal. Los mayores gradientes de DF ( $\geq 1.0$  Hz), se consiguen cuando el foco es localizado en la aurícula izquierda y en el seno coronario. Cuando el foco es aplicado en la vena cava superior y cresta terminal, los gradientes de DF son  $\leq 0.6$  Hz, indicando una menor adaptación de la aurícula derecha a la alta frecuencia, debido posiblemente a la localización del foco en cercanías o sobre la cresta terminal, la cual contribuye rápidamente a enlentecer y fraccionar los frentes provenientes del foco. Diversos estudios en los que la FA es mantenida por una fuente focal en la aurícula izquierda, han reportado valores de DF mayores en esta aurícula que en la aurícula derecha [Mansour, M. *et al.* 2001; Lin, Y.J. *et al.* 2006b; Berenfeld, O. *et al.* 2000].

Los mapas de DF y del IO permiten visualizar estos resultados sobre toda la superficie auricular. En los mapas de DF se identifican grandes zonas con altos valores de DF, dentro de las cuales siempre está ubicado el foco. En los mapas de IO, las zonas que presentan valores más altos son más pequeñas en extensión y se localizan siempre dentro de las zonas de alta DF. Se observa además que gran parte de ambas aurículas presentan valores muy bajos de IO ( $< 0.6$ ), salvo al aplicar el foco en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, donde se observan valores altos en prácticamente toda la aurícula izquierda, al tener una gran extensión, y ser relativamente homogénea con fibras en su gran

mayoría longitudinales, los frentes provenientes del foco ectópico propagan de forma muy homogénea hasta encontrarse con estructuras complejas en la aurícula derecha.

### ***36.2 Localización de la fuente focal mediante mapas de OHF***

Diversos estudios han implementado mapas de DF para la localización de fuentes focales durante episodios de FA [Lin, Y.J. *et al.* 2006; Stiles, M.K. *et al.* 2008; Kalifa, J. *et al.* 2006]. Durante FA paroxística, analizaron la distribución de frecuencias en múltiples sitios de mapeo y demostraron que los sitios con la mayor DF correlacionaban bien con sitios ectópicos. Sin embargo, durante la FA permanente esta correlación no está tan clara. Sanders, P. *et al.* [2005], en 32 pacientes, mediante el análisis espectral y un mapeo de frecuencias identificaron sitios localizados de actividad a alta frecuencia durante FA, con diferentes distribución en FA paroxística y permanente. En pacientes con FA paroxística, las zonas de alta DF fueron localizadas en las VPs, por el contrario, en pacientes con FA permanente, las zonas de alta DF fueron localizadas por toda la aurícula, incluyendo la aurícula derecha. La ablación de estos sitios de alta DF terminó la arritmia sólo en los pacientes con FA paroxística. El fracaso en los pacientes con FA permanente puede deberse a que la ablación no incluya sitios críticos que mantienen la FA, debido a la diferente distribución de estos puntos, o a que no fue posible reconocer un gradiente debido a la habilidad de la aurícula remodelada a ser activada a una frecuencia similar a la de la fuente.

Es posible que esta habilidad de la aurícula remodelada a ser activada a alta frecuencia, sea lo que no permita localizar de forma precisa las fuentes focales mediante los mapas de DF en este estudio, ya que, como se vio en el capítulo de resultados, estos mapas identifican grandes zonas de alta DF. En base a esto, se propuso implementar mapas del factor OHF, para localizar las fuentes focales.

Los resultados muestran que este método es capaz de identificar el foco ectópico en 5 de 6 casos. Con una alta precisión en 2 casos, cuando el foco ectópico es localizado en la cresta terminal y en la vena cava superior. En los otros 3 casos, el método identifica una zona muy próxima y limítrofe a la fuente focal, cuando el foco ectópico es localizado en las VPs derechas e izquierdas y en el seno coronario. Sólo en 1 caso, cuando el foco es aplicado en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda, el método identifica gran parte de la pared posterior, por lo que no permite localizar la fuente focal.

Un uso combinado de este método y el análisis de EGMs fraccionados podría ayudar a identificar con mayor precisión el sustrato crítico para ablacionar, en aurículas previamente remodeladas.

## LIMITACIONES DEL MODELO Y DEL ESTUDIO

A continuación se mencionarán algunas de las limitaciones que presenta este estudio.

El modelo de Nygren implementado en este trabajo, a pesar de ser un modelo bastante complejo y detallado, no está completo. Este modelo carece de una dinámica intracelular de  $Ca^{2+}$  detallada, la cual puede ser muy importante en las arritmias cardíacas. Adicionalmente, tratamos el tejido cardíaco como un medio continuo y lo integramos por medio de ecuaciones diferenciales parciales, usando una discretización espacial. Sin embargo, el tejido cardíaco no es un medio continuo e incluye características bidominio, las cuales no han sido incluidas en este trabajo.

Para llevar a cabo el presente estudio, se implementaron los cambios iónicos reportados por Bosch, R.F. *et al.* [1999] y Workman, A.J. *et al.* [2001] con el fin de simular las condiciones de remodelado eléctrico en humanos. Aunque estas condiciones pueden reproducir con exactitud el fenotipo del potencial de acción observado en pacientes con FA permanente, como por ejemplo, una acortamiento del APD y la falta de dependencia a la frecuencia de estimulación, futuros estudios tendrían que tener en cuenta los cambios en otras corrientes iónicas, como  $I_{K,ACH}$ , la cual, se conoce es reducida durante episodios de FA permanente.

El remodelado eléctrico no es el único proceso que acompaña a la FA permanente. Muchos de estos pacientes presentan un remodelado estructural muy significativo con presencia de fibrosis, lo que aumenta la complejidad de la arritmia y la hace mucho más difícil de tratar [Ordóñez, A. 2002]. En este trabajo sin embargo, no fueron consideradas las posibles alteraciones en los *gap-junctions*, ni la dilatación auricular y fibrosis, producidas durante FA permanente.

Tampoco se tuvo en cuenta los gradientes en las densidades de las corrientes iónicas, los cuales puedan explicar los gradientes de frecuencia que se han encontrado tanto en animales como en pacientes durante la FA.

En las simulaciones 2D no se llevo a cabo el cálculo de los pseudo-EGMs en toda el área simulada. Es importante tomar un registro en diferentes regiones del tejido, procurando abarcar la mayor parte de la superficie, para poder caracterizar de forma correcta los diferentes patrones de activación.

Un uso confiable del análisis espectral requiere una adecuada resolución de registro para poder discriminar los patrones de activación con alta precisión, por lo que sería necesario realizar simulaciones que tengan una mayor duración en el tiempo o implementar técnicas, como la aproximación paramétrica ARMA, que mejoren la resolución en frecuencia.

El modelo anatómico 3D de aurícula humana implementado, tiene algunas limitaciones. No posee el grosor real que presentan las paredes y estructuras auriculares, y faltan algunos detalles anatómicos por incluir en el modelo, como son los músculos pectíneos del apéndice derecho.

Otra limitación a tener en cuenta cuando se trabaja con modelos altamente realistas, es el tiempo prolongado necesario para llevar a cabo cada estudio, debido al alto coste computacional. En la presente tesis, 10 segundos de simulación en cuatro procesadores en paralelo cuesta aproximadamente 22 horas de cálculo.

A pesar de las limitaciones antes mencionadas, nuestros resultados aportan conceptos útiles acerca de los factores electrofisiológicos que determinan la iniciación y el mantenimiento de arritmias auriculares, en condiciones de remodelado eléctrico; adicionalmente, han permitido caracterizar las diferentes arritmias, simular y evaluar diferentes patrones de ablación en el tratamiento de las arritmias auriculares simuladas y desarrollar un nuevo método para la localización de fuentes reentrantes estables y focales.

# CAPÍTULO VI

---

## *Conclusiones*





---

---

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

En la presente tesis doctoral se han simulado y caracterizado diferentes arritmias auriculares, se han evaluado diversos factores que favorecen su iniciación y mantenimiento, se ha propuesto y evaluado un nuevo método para la localización de fuentes reentrantes estables y focales, por último, se han simulado diferentes patrones de ablación y evaluado su eficacia en la terminación de arritmias auriculares simuladas.

A continuación se resumen las principales conclusiones de esta tesis doctoral, relacionándolos con los objetivos expuestos en el capítulo 2.

*1. Desarrollar modelos computacionales 1D y 2D, biofísicamente detallados de la actividad eléctrica del tejido auricular, que permitan simular, desde el punto de vista anatómico, regiones de la aurícula izquierda, e introducir en ellos los cambios en la conductancia y cinética de canales iónicos reportados durante episodios de fibrilación auricular permanente, con el fin de reconstruir el remodelado eléctrico auricular.*

Se desarrollaron tres diferentes modelos geométricos, un modelo 1D que representa una fibra auricular y dos modelos 2D de tejido auricular, uno de ellos representa un trozo de la pared libre de la aurícula izquierda y el otro una región de la aurícula izquierda, la cual abarca parte de la pared libre, de la pared superior y lateral, e incluye dos orificios que representan las venas pulmonares derechas. A estos modelos les fue acoplado el modelo de potencial de acción de Nygren, que simula de forma realista la actividad eléctrica auricular.

Al introducir los cambios en la conductancia y cinética de canales iónicos reportados durante episodios de fibrilación auricular permanente, el modelo de PA modificado se ajusta a la realidad al reproducir los efectos del remodelado eléctrico auricular. Se observa que el remodelado eléctrico disminuye el APD, reduce la velocidad de conducción y hace que el APD pierda su sensibilidad a los cambios en la frecuencia de estimulación, por lo que el remodelado claramente reduce la habilidad de las células auriculares para adaptarse a los cambios del ritmo cardiaco.

En tejido remodelado, al disminuir el intervalo de acoplamiento, la velocidad de conducción permanece prácticamente constante, por el contrario, en tejido normal disminuye.

2. *Estudiar el efecto del remodelado eléctrico en la generación de una reentrada funcional en un trozo limitado de tejido auricular y en la generación de reentradas anatómicas alrededor de las venas pulmonares, iniciadas por un estímulo ectópico.*

El remodelado eléctrico favorece la generación de una reentrada funcional, en forma de onda espiral, en un trozo limitado de tejido auricular, y la generación de reentradas anatómicas alrededor de las PVs, iniciadas por un estímulo ectópico. Esto se debe en parte a la disminución de la velocidad de conducción y principalmente al acortamiento del ERP. Por el contrario, en condiciones normales y bajo las condiciones de este estudio, no fue posible generar reentradas.

3. *Estudiar el efecto de la interacción entre dos diferentes focos ectópicos en los patrones de activación y el efecto de factores como: el número de estímulos ectópicos transitorios, la frecuencia de los diferentes focos ectópicos, la velocidad de conducción y anisotropía, en los mecanismos reentrantes.*

La interacción entre un foco ectópico de actividad continua y un estímulo prematuro, genera actividad reentrante compleja, en forma de episodios de reentrada en figura de ocho.

Al incrementar el número de estímulos focales transitorios, la actividad reentrante compleja se mantiene por más tiempo. Al implementar 6 estímulos focales a alta frecuencia, la reentrada en figura de ocho degenera en un rotor.

Bajo las condiciones del estudio, la interacción de una actividad ectópica continua y un tren de estímulos focales transitorios, genera actividad reentrante sostenida a lo largo de la simulación, cuando la frecuencia del foco transitorio es mayor que la del foco de actividad continua. Adicionalmente, al disminuir significativamente la frecuencia del foco ectópico continuo no se generan patrones reentrantes complejos.

Una lenta velocidad de conducción favorece la generación de patrones reentrantes complejos. Al incrementar la velocidad de conducción no se observan patrones reentrantes complejos.

Una mayor anisotropía favorece la generación y mantenimiento de conducción fibrilatoria. En tejido isotrópico no se obtuvo conducción fibrilatoria. Por el contrario, un mayor grado de anisotropía facilitó la generación de múltiples ondas reentrantes.

4. *Relacionar los pseudo-electrogramas calculados en diferentes regiones y su análisis espectral, con los patrones reentrantes.*

Mediante el análisis de la morfología de los pseudo-EGMs se observó que el remodelado eléctrico no altera significativamente la forma del pseudo-EGM. La morfología del pseudo-EGM está relacionada con la forma del frente de onda y en particular a su curvatura.

Durante actividad reentrante estable y regular, los pseudo-EGMs presentan complejos simples y regulares, con un pico estrecho de DF en el espectro de frecuencia, y altos valores de IO.

Patrones reentrantes complejos presentan pseudo-EGMs irregulares y polimorfos, con un pico de frecuencia de mayor ancho de banda y/o múltiples picos. Durante episodios de reentrada en figura de ocho los pseudo-EGMs presentan potenciales simples y dobles, y variabilidad en la frecuencia. Los episodios de reentrada tipo rotor, presentan una actividad más regular y estable que la reentrada en figura de ocho. Por el contrario, la reentrada de cuatro lóbulos presenta un mayor grado de desorden en los patrones de activación, en forma de pseudo-EGMs simples, dobles y fragmentados, con múltiples picos de frecuencia en el espectro y bajos valores de IO.

5. *Introducir en el modelo 3D, biofísicamente detallado de la aurícula humana, la heterogeneidad en la velocidad de conducción, heterogeneidad electrofisiológica y anisotropía.*

La heterogeneidad electrofisiológica propia del tejido auricular y las diferencias regionales en cuanto a velocidad de conducción y anisotropía, fueron introducidas en el modelo 3D de aurícula humana. Los potenciales de acción presentan las diferentes morfologías propias de cada región. Las velocidades de conducción y anisotropía obtenidas son acordes a datos experimentales. Esto permite al grupo contar con el modelo de aurícula humana más altamente realista desarrollado hasta la fecha, ya que incluye las principales estructuras anatómicas y una completa información electrofisiológica auricular. Este modelo reproduce con una fiabilidad extraordinaria el comportamiento real auricular, convirtiéndose en una potente herramienta de estudio, que puede sugerir nuevos estudios experimentales o clínicos y nuevas terapias.

6. *Estudiar el efecto del remodelado eléctrico sobre la vulnerabilidad a reentrada desencadenada por actividad ectópica en el modelo 3D de aurícula humana.*

El remodelado eléctrico incrementa la vulnerabilidad a bloqueo unidireccional en tejido auricular. Adicionalmente es un factor clave para permitir la generación de mecanismos reentrantes desencadenados por actividad ectópica. En condiciones normales no fue posible inducir reentradas.

7. *Estudiar el efecto de factores como: la localización del foco ectópico, el número de estímulos ectópicos, la frecuencia del foco ectópico, sobre la vulnerabilidad a reentrada en aurícula remodelada.*

La localización de la actividad ectópica influye en la vulnerabilidad a bloqueo unidireccional y a reentradas, sin embargo, los resultados sugieren que el presentar una mayor ventana vulnerable a bloqueo unidireccional, no garantiza que en dicha zona haya una mayor probabilidad a desencadenar mecanismos reentrantes. La mayor ventana vulnerable a reentrada se observó en las VPs izquierdas, seguida de las VPs derechas. Esto sugiere que existe una mayor probabilidad de generar mecanismos reentrantes en cercanía de las VPs, más aún a las VPs izquierdas. Las VPs actúan como un obstáculo, facilitando un camino para el circuito reentrante, por lo que la presencia de estructuras anatómicas en la aurícula y su propia geometría juegan un papel importante en la vulnerabilidad a reentradas.

Adicionalmente, a medida que la localización del foco está más alejada del SAN es necesario un mayor intervalo de acoplamiento entre el último ritmo sinusal y el estímulo ectópico, para generar reentradas.

Un incremento en el número de estímulos ectópicos emitidos a alta frecuencia da lugar a un alargamiento significativo de las ventanas vulnerables a reentrada en las seis diferentes localizaciones del foco ectópico estudiadas (pared posterior de la aurícula izquierda, base de las VPs derechas e izquierdas, cresta terminal, vena cava superior y en cercanías al orificio del seno coronario).

La probabilidad de generarse reentradas disminuye considerablemente al disminuir la frecuencia a la cual son aplicados los estímulos focales, llegando incluso a no presentarse ventana vulnerable en una de las seis localizaciones del foco.

8. *Simular arritmias auriculares mediante focos ectópicos de actividad transitoria y continua, y caracterizarlas mediante el análisis de los patrones reentrantes, de los pseudo-EGMs calculados en superficie y de los mapas de DF y del IO.*

La aplicación de focos ectópicos de actividad transitoria generó diferentes arritmias auriculares, siendo caracterizadas mediante el análisis de los patrones reentrantes observados en mapas de propagación, el análisis de los pseudo-EGMs calculados y de los mapas de DF y del IO desarrollados.

Las taquicardias reentrantes simuladas son mantenidas por un circuito reentrante anatómico o funcional. El flúter auricular es mantenido por una macroreentrada en el anillo tricuspídeo. Ambas arritmias presentan activación auricular estable y regular, lo cual se ve reflejado en el espectro como un único pico estrecho de DF. Los mapas de DF son homogéneos, salvo al presentarse

bloqueo interauricular 1:2. Los mapas de IO presentan valores altos en gran parte de ambas aurículas.

La caracterización de la arritmia puede ser errónea implementando mapas de DF e IO, en casos en los que se da la transición de un tipo de arritmia a otro.

La FA simulada es mantenida por múltiples ondas reentrantes, presentando un mayor grado de desorden en los patrones de activación, en forma de múltiples picos de frecuencia y/o mayores anchos de banda en el espectro y bajos valores de IO. Los mapas de DF e IO presentan mayor heterogeneidad, sin embargo, no se genera un gradiente de DF entre aurícula izquierda y derecha.

Potenciales dobles y fragmentados son observados durante la FA y durante taquicardias reentrantes en zonas en donde la alta anisotropía causa fragmentaciones de onda y en puntos de pivote de reentradas funcionales tipo rotor de trayectoria irregular.

La aplicación de focos ectópicos de actividad continua y a alta frecuencia, generan episodios de FA, observándose múltiples ondas reentrantes y gradientes de DF entre la aurícula derecha e izquierda. El promedio de DF es siempre mayor en la aurícula donde se localiza la fuente focal. Los mapas de DF e IO son heterogéneos, con grandes regiones de alto DF en y alrededor de la fuente focal. Los mapas de IO muestran valores bajos, salvo en zonas localizadas sobre o muy próximas a la fuente focal.

*9. Plantear y evaluar un nuevo método para la localización de fuentes reentrantes estables y fuentes focales.*

El método planteado para la localización de fuentes reentrantes estables y focales, el cual consiste en el cálculo de un nuevo factor denominado OHF, con el que se conforman mapas en la superficie auricular, da una aproximación de la localización de actividad reentrante relativamente estable durante taquicardias reentrantes. No ocurre lo mismo para el flúter auricular típico.

Este método permite localizar con gran precisión las fuentes focales localizadas en la cresta terminal y vena cava superior. Identifica la zona más próxima y limítrofe a la fuente focal cuando ésta es localizada en la base de las VPs derechas e izquierdas y en el seno coronario. Sin embargo, no localiza la fuente cuando ésta es localizada en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda.

*10. Simular y evaluar la eficacia de los procedimientos de ablación Maze III, Maze parcial izquierdo, mini-Maze y de dos procedimientos de ablación simples sobre la terminación de arritmias auriculares simuladas.*

La técnica de ablación Maze III fue la más eficaz, terminando por completo los tres tipos de arritmias auriculares simuladas.

La técnica Maze parcial izquierdo fue eficaz en la terminación de taquicardias reentrantes cuyo circuito reentrante estuviera localizado en la aurícula izquierda. Al aplicarse durante FA, provocó que ésta se convirtiera en taquicardia reentrante.

La técnica mini-Maze fue eficaz en la terminación de taquicardias reentrantes cuyo circuito reentrante estuviera localizado en la aurícula izquierda y en la terminación del flúter típico. Al aplicarse durante FA, provocó que ésta se convirtiera en taquicardia reentrante.

Los patrones simples de ablación, aplicados sobre taquicardias reentrantes, en las cuales el circuito reentrante se ha localizado previamente, fueron eficaces en la terminación de la arritmia, comprobando la importancia en localizar dichos circuitos.

## LÍNEAS FUTURAS

Esta tesis doctoral deja abiertas líneas de investigación futuras muy importantes en el campo de la modelización y estudio de los mecanismos subyacentes a las arritmias auriculares y su tratamiento fármaco-quirúrgico.

Se enumeran a continuación algunas de las líneas más importantes a seguir:

- Se estudiará el efecto de diferentes parámetros sobre la interacción entre la actividad generada por la estimulación ectópica transitoria y un mecanismo de reentrada. Parámetros que incluyen la posición y tamaño de los electrodos virtuales, la relación temporal entre el estímulo y el frente de onda reentrante, así como la posición de los nuevos frentes fragmentados que se generan por la interacción.
- Realizar un estudio detallado de los efectos de la estimulación a alta frecuencia sobre el potencial de acción y excitabilidad de los tejidos auriculares sanos y patológicos.
- Perfeccionar el modelo 3D de aurícula humana, mediante la inclusión del grosor real que presentan las paredes y estructuras auriculares, ya que es un factor importante a tener en cuenta en los tratamientos de ablación por catéter.
- Incluir el modelo del SAN, con el fin de estudiar alteraciones en la generación del impulso sinusal.
- Simular las alteraciones en los *gap-junctions* y la dilatación auricular producidas por episodios de FA permanente, con el fin de estudiar su efecto en favorecer y mantener la FA.
- En base a datos biofísicos de la literatura, incluir en el modelo la fibrosis como sustrato de la fibrilación auricular.
- Simular episodios arrítmicos en modelos auriculares bajo condiciones fisiológicas normales, implementando protocolos de estimulación aplicados en estudios experimentales, con el fin de estudiar los mecanismos que generan arritmias auriculares en corazones sanos.
- Simular episodios de FA paroxística en el modelo, mediante la conversión del tejido remodelado durante la FA simulada, a tejido normal.

- Simular y evaluar el efecto de novedosos patrones simples de ablación, con el objetivo de encontrar la mejor estrategia al aplicar esta técnica, para las diferentes arritmias auriculares. El patrón ideal de ablación debe ser capaz de prevenir la arritmia con un limitado número de líneas de ablación y de mínimo espesor, permitiendo el mantenimiento o la recuperación de la actividad mecánica de ambas aurículas durante el ritmo sinusal.
- Perfeccionar el factor OHF propuesto en la presente tesis, con el fin de obtener un factor de mayor eficacia en la localización de fuentes reentrantes y focales.
- Desarrollar un método de detección de electrogramas fraccionados durante las diferentes arritmias auriculares, con el fin de complementar los métodos implementados para la localización de las fuentes arrítmicas.
- Simular y estudiar los efectos de las mutaciones en diversos canales iónicos sobre las arritmias auriculares.
- Incluir el modelo bidominio, ya que éste considera los flujos de corriente intra y extracelulares, con el fin de estudiar la desfibrilación auricular.
- Simular y estudiar la acción de fármacos antiarrítmicos, como el dofetilide y la lidocaína, sobre el tejido auricular remodelado y sobre las arritmias auriculares.



**Anexo. Modelo de Nygren para el potencial de acción auricular en miocitos de humano**

**Voltaje de membrana:  $V$**

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{Na} + I_{Ca,L} + I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{B,Na} + I_{B,Ca} + I_{NaK} + I_{CaP} + I_{NaCa} - I_{stim}}{-C_m}$$

**Corriente de sodio:  $I_{Na}$**

$$I_{Na} = P_{Na} m^3 (0.9h_1 + 0.1h_2) [Na^+]_e V \frac{F^2}{RT} \frac{e^{(V-E_{Na})F/RT} - 1.0}{e^{VF/RT} - 1.0}$$

$$\bar{m} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+27.12)/-8.21}}$$

$$\bar{h} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+63.6)/5.3}}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{\bar{m} - m}{\tau_m}$$

$$\tau_m = 0.000042 e^{-((V+25.57)/28.8)^2} + 0.000024$$

$$\frac{dh_1}{dt} = \frac{\bar{h} - h_1}{\tau_{h_1}}$$

$$\tau_{h_1} = \frac{0.03}{1.0 + e^{(V+35.1)/3.2}} + 0.0003$$

$$\frac{dh_2}{dt} = \frac{\bar{h} - h_2}{\tau_{h_2}}$$

$$\tau_{h_2} = \frac{0.12}{1.0 + e^{(V+35.1)/3.2}} + 0.003$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \log \frac{[Na^+]_c}{[Na^+]_i}$$

**Corriente de calcio:  $I_{Ca,L}$**

$$I_{Ca,L} = \bar{g}_{Ca,L} d_L [f_{Ca} f_{L_1} + (1 - f_{Ca}) f_{L_2}] (V - E_{Ca,app})$$

$$\bar{d}_L = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+9.0)/-5.8}}$$

$$\bar{f}_L = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+27.4)/7.1}}$$

$$\frac{dd_L}{dt} = \frac{\bar{d}_L - d_L}{\tau_{dL}}$$

$$\tau_{dL} = 0.0027 e^{-((V+35.0)/30.0)^2} + 0.002$$

$$\frac{df_{L_1}}{dt} = \frac{\bar{f}_L - f_{L_1}}{\tau_{f_{L_1}}}$$

$$\tau_{f_{L_1}} = 0.161 e^{-((V+40.0)/14.4)^2} + 0.010$$

$$\frac{df_{L_2}}{dt} = \frac{\bar{f}_L - f_{L_2}}{\tau_{f_{L_2}}}$$

$$\tau_{f_{L_2}} = 1.3323 e^{-((V+40.0)/14.2)^2} + 0.0626$$

$$f_{Ca} = \frac{[Ca^{2+}]_d}{[Ca^{2+}]_d + k_{Ca}}$$

**Corrientes de salida de potasio, transitoria y sostenida:  $I_t$ ,  $I_{sus}$**

$$I_t = \bar{g}_t r s (V - E_k)$$

$$\bar{r} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-1.0)/-11.0}}$$

$$\bar{s} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-40.5)/11.5}}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{\bar{r} - r}{\tau_r}$$

$$\tau_r = 0.0035e^{-(V/30.0)^2} + 0.0015$$

$$\frac{ds}{dt} = \frac{\bar{s} - s}{\tau_s}$$

$$\tau_s = 0.4812e^{-((V+52.45)/14.97)^2} + 0.1414$$

$$I_{sus} = \bar{g}_{sus} r_{sus} s_{sus} (V - E_k)$$

$$\bar{r}_{sus} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+4.3)/-8.0}}$$

$$\bar{s}_{sus} = \frac{0.4}{1.0 + e^{(V+20.0)/10.0}} + 0.6$$

$$\frac{dr_{sus}}{dt} = \frac{\bar{r}_{sus} - r_{sus}}{\tau_{r_{sus}}}$$

$$\tau_{r_{sus}} = \frac{0.009}{1.0 + e^{(V+5.0)/12.0}} + 0.0005$$

$$\frac{ds_{sus}}{dt} = \frac{\bar{s}_{sus} - s_{sus}}{\tau_{s_{sus}}}$$

$$\tau_{s_{sus}} = \frac{0.047}{1.0 + e^{(V+60.0)/10.0}} + 0.300$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$$

**Corrientes retrazadas rectificadoras de potasio:  $I_{K,s}$ ,  $I_{K,r}$**

$$I_{K,s} = \bar{g}_{K,s} n (V - E_K)$$

$$\bar{n} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-19.9)/-12.7}}$$

$$\tau_n = 0.7 + 0.4e^{-((V-20.0)/20.0)^2}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\bar{n} - n}{\tau_n}$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$$

$$I_{K,s} = \bar{g}_{K,s} p_a p_i (V - E_K)$$

$$\bar{p}_a = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+15.0)/-6.0}}$$

$$p_i = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+55.0)/24.0}}$$

$$\frac{dp_a}{dt} = \frac{\bar{p}_a - p_a}{\tau_{p_a}} \quad \tau_{p_a} = 0.03118 + 0.21718e^{-(V+20.1376)/22.1996)^2}$$

**Corriente de entrada rectificadora de potasio:  $I_{K1}$**

$$I_{K1} = \bar{g}_{K1} [K^+]_c^{0.4457} \frac{V - E_K}{1.0 + e^{1.5(V-E_K+3.6)F/RT}}$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$$

**Corriente de entrada de fondo de sodio y calcio:  $I_{B,Na}$ ,  $I_{B,Ca}$**

$$I_{B,Na} = \bar{g}_{B,Na} (V - E_{Na}) \quad I_{B,Ca} = \bar{g}_{B,Ca} (V - E_{Ca})$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \log \frac{[Na^+]_c}{[Na^+]_i} \quad E_{Ca} = \frac{RT}{2F} \log \frac{[Ca^{2+}]_c}{[Ca^{2+}]_i}$$

**Corrientes en bombas e intercambiadores:  $I_{NaK}$ ,  $I_{CaP}$ ,  $I_{NaCa}$**

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \frac{[K^+]_c}{[K^+]_c + k_{NaK,K}} \cdot \frac{[Na^+]_i^{1.5}}{[Na^+]_i^{1.5} + k_{NaK,Na}^{1.5}} \cdot \frac{V + 150.0}{V + 200.0}$$

$$I_{CaP} = \bar{I}_{CaP} \frac{[Ca^{2+}]_c}{[Ca^{2+}]_i + k_{CaP}}$$

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{[Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_c e^{\gamma VF/RT} - [Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i e^{(\gamma-1.0)VF/RT}}{1.0 + d_{NaCa} ([Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i + [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_c)}$$

**Concentraciones iónicas intracelulares:  $[Na^+]_i$ ,  $[K^+]_i$ ,  $[Ca^{2+}]_i$**

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = - \frac{I_{Na} + I_{B,Na} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa} + \Phi_{Na,en}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = - \frac{I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{K,s} + I_{K,r} - 2I_{NaK}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = - \frac{-I_{di} + I_{B,Ca} + I_{CaP} - 2I_{NaCa} + I_{up} - I_{rel}}{2.0 Vol_i F} - \frac{dO}{dt}$$

$$\frac{dO}{dt} = 0.08 \frac{dO_{TC}}{dt} + 0.16 \frac{dO_{TMGC}}{dt} + 0.045 \frac{dO_c}{dt}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_d}{dt} = - \frac{I_{Ca,L} - I_{di}}{2.0 Vol_d F}$$

$$I_{di} = ([Ca^{2+}]_d - [Ca^{2+}]_i) \frac{2F Vol_d}{\tau_{di}}$$

**Concentraciones iónicas del espacio *cleft*:  $[Na^+]_c$ ,  $[K^+]_c$ ,  $[Ca^{2+}]_c$**

$$\begin{aligned}\frac{d[Na^+]_c}{dt} &= \frac{[Na^+]_b - [Na^+]_c}{\tau_{Na}} + \frac{I_{Na} + I_{B,Na} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa} + \Phi_{Na,en}}{Vol_i F} \\ \frac{d[K^+]_c}{dt} &= \frac{[K^+]_b - [K^+]_c}{\tau_K} + \frac{I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{K,s} + I_{K,r} - 2I_{NaK}}{Vol_i F} \\ \frac{d[Ca^{2+}]_c}{dt} &= \frac{[Ca^{2+}]_b - [Ca^{2+}]_c}{\tau_{Ca}} + \frac{I_{Ca,L} + I_{B,Ca} + I_{CaP} - 2I_{NaCa}}{2.0 Vol_c F}\end{aligned}$$

**Bufer intracelular de calcio:**

$$\begin{aligned}\frac{dO_c}{dt} &= 200000.0[Ca^{2+}]_i(1.0 - O_c) - 476.0 O_c \\ \frac{dO_{TC}}{dt} &= 78400.0[Ca^{2+}]_i(1.0 - O_{TC}) - 392.0 O_{TC} \\ \frac{dO_{TMgC}}{dt} &= 200000.0[Ca^{2+}]_i(1.0 - O_{TMgC}) - O_{TMgMg} - 6.6 O_{TMgC} \\ \frac{dO_{TMgMg}}{dt} &= 2000.0[Mg^{2+}]_i(1.0 - O_{TMgC} - O_{TMgMg}) - 666.0 O_{TMgMg}\end{aligned}$$

**Dinámica del calcio en el retículo sarcoplásmico:**

$$\begin{aligned}I_{up} &= \bar{I}_{up} \frac{[Ca^{2+}]_i/k_{cyca} - k_{xcs}^2 [Ca^{2+}]_{up}/k_{srca}}{([Ca^{2+}]_i + k_{cyca})/k_{cyca} - k_{xcs} ([Ca^{2+}]_{up} + k_{srca})/k_{srca}} \\ I_{tr} &= ([Ca^{2+}]_{up} - [Ca^{2+}]_{rel}) \frac{2F Vol_{rel}}{\tau_{tr}} \\ I_{rel} &= \alpha_{rel} \left( \frac{F_2}{F_2 + 0.25} \right)^2 ([Ca^{2+}]_{rel} - [Ca^{2+}]_i) \\ \frac{dO_{Calse}}{dt} &= 480.0[Ca^{2+}]_{rel}(1.0 - O_{Calse}) - 400.0O_{Calse} \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{rel}}{dt} &= \frac{I_{tr} - I_{trl}}{2 Vol_{rel} F} - 31.0 \frac{dO_{Calse}}{dt} \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{up}}{dt} &= \frac{I_{up} - I_{trl}}{2 Vol_{up} F} \\ \frac{dF_1}{dt} &= r_{recov} (1.0 - F_1 - F_2) - r_{act} F_1 \\ \frac{dF_2}{dt} &= r_{act} F_1 - r_{inact} F_2\end{aligned}$$

$$r_{act} = 203.8 \left\{ \left( \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{rel,i}} \right)^4 + \left( \frac{[Ca^{2+}]_d}{[Ca^{2+}]_d + k_{rel,d}} \right)^4 \right\}$$

$$r_{inact} = 33.96 + 339.6 \left( \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{rel,i}} \right)^4$$

### Valores de los parámetros

$[Na^+]_b = 130.0$ mmol/L	$\bar{I}_{NaK} = 70.8253$ pA
$[K^+]_b = 5.4$ mmol/L	$K_{NaK,K} = 1.0$ mmol/L
$[Ca^{2+}]_b = 1.8$ mmol/L	$K_{NaK,Na} = 11.0$ mmol/L
$[Mg^{2+}]_i = 2.5$ mmol/L	$I_{CaP} = 4.0$ pA
$E_{Ca,app} = 60.0$ mV	$k_{CaP} = 0.0002$ mmol/L
$k_{Ca} = 0.25$ mmol/L	$k_{NaCa} = 0.0374842$ pA/(mmol/L) <sup>4</sup>
$R = 8314.0$ mJ/mol <sup>o</sup> K	$\gamma = 0.45$
$T = 306.15$ °K (33° C)	$d_{NaCa} = 0.0003$ (mmol/L) <sup>-4</sup>
$F = 96487.0$ C/mol	$\Phi_{Na,en} = -1.68$ pA
$C_m = 0.05$ nF	$I_{up} = 2800.0$ pA
$Vol_c = 0.136$ Vol <sub>i</sub>	$k_{cyca} = 0.0003$ mmol/L
$Vol_i = 0.005884$ nL	$k_{srca} = 0.5$ mmol/L
$Vol_d = 0.02$ Vol <sub>i</sub>	$k_{xcs} = 0.4$
$Vol_{rel} = 0.0000441$ nL	$\tau_{tr} = 0.01$ s
$Vol_{up} = 0.0003969$ nL	$\alpha_{rel} = 200000.0$ pA L/mmol
$\tau_{Na} = 14.3$ s	$k_{rel,i} = 0.0003$ mmol/L
$\tau_K = 10.0$ s	$k_{rel,d} = 0.003$ mmol/L
$\tau_{Ca} = 24.7$ s	$r_{recov} = 0.815$ s <sup>-1</sup>
$\tau_{dt} = 0.010$ s	

### Valores de máxima conductancia

$P_{Na} = 0.0016$ nL/s	$\bar{g}_{K,r} = 0.5$ nS
$\bar{g}_{Ca,L} = 6.75$ nS	$\bar{g}_{K1} = 3.0$ nS
$\bar{g}_t = 7.5$ nS	$\bar{g}_{B,Na} = 0.060599$ nS
$\bar{g}_{sus} = 2.75$ nS	$\bar{g}_{B,Ca} = 0.078681$ nS
$\bar{g}_{K,s} = 1.0$ nS	

### Condiciones iniciales

$V = -74.2525$ mV	$f_{L2} = 0.9986$
$[Na^+]_c = 130.0110$ mmol/L	$r = 1.0678 \times 10^{-3}$
$[K^+]_c = 5.3581$ mmol/L	$s = 0.9490$
$[Ca^{2+}]_c = 1.8147$ mmol/L	$r_{sus} = 1.5949 \times 10^{-4}$
$[Na^+]_i = 8.5547$ mmol/L	$s_{sus} = 0.9912$
$[K^+]_i = 129.4350$ mmol/L	$n = 4.8357 \times 10^{-3}$
$[Ca^{2+}]_i = 6.7290 \times 10^{-5}$ mmol/L	$p_a = 0.0001$
$[Ca^{2+}]_d = 7.2495 \times 10^{-5}$ mmol/L	$F_1 = 0.4284$
$[Ca^{2+}]_{up} = 0.6646$ mmol/L	$F_2 = 0.0028$
$[Ca^{2+}]_{rel} = 0.6465$ mmol/L	$O_C = 0.0275$

$$m = 3.2017 \times 10^{-3}$$

$$h_1 = 0.8814$$

$$h_2 = 0.8742$$

$$d_L = 1.3005 \times 10^{-5}$$

$$f_{L1} = 0.9986$$

$$O_{TC} = 0.0133$$

$$O_{TMgC} = 0.1961$$

$$O_{TMgMg} = 0.7094$$

$$O_{Calse} = 0.4369$$

## Glosario

$I_{Na^+}$ : corriente  $Na^+$

$I_{Ca,L}$ : corriente  $Ca^{2+}$  tipo L

$I_t$ : corriente transitoria de salida  $K^+$

$I_{sus}$ : corriente sostenida de salida  $K^+$

$I_{K,s}$ : corriente lenta retrasada rectificadora  $K^+$

$I_{K,r}$ : corriente rápida retrasada rectificadora  $K^+$

$I_{K1}$ : corriente rectificadora de entrada  $K^+$

$I_{B,Na}$ : corriente de retorno  $Na^+$

$I_{B,Ca}$ : corriente de retorno  $Ca^{2+}$

$I_{NaK}$ : corriente de la bomba  $Na^+ - K^+$

$I_{CaP}$ : corriente de la bomba del sarcolema  $Ca^{2+}$

$I_{NaCa}$ : corriente del intercambiador  $Na^+ - Ca^{2+}$

$\Phi_{Na,en}$ : entrada electroneutral  $Na^+$

$I_{di}$ : corriente de difusión  $Ca^{2+}$  de la difusión restringida del espacio del subsarcolema al citosol.

$I_{up}$ : corriente de absorción  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico.

$I_{tr}$ : corriente de traslación del retículo sarcoplásmico  $Ca^{2+}$  (desde la absorción al compartimiento de liberación)

$I_{rel}$ : corriente liberada del retículo sarcoplásmico  $Ca^{2+}$

$[Na^+]_b$ : concentración de  $Na^+$  en el medio (baño).

$[K^+]_b$ : concentración de  $K^+$  en el medio (baño).

$[Ca^{2+}]_b$ : concentración de  $Ca^{2+}$  en el medio (baño).

$[Na^+]_c$ : concentración de  $Na^+$  en cleft space extracelular.

$[K^+]_c$ : concentración de  $K^+$  en cleft space extracelular.

$[Ca^{2+}]_c$ : concentración de  $Ca^{2+}$  en cleft space extracelular.

$[Na^+]_i$ : concentración de  $Na^+$  en el medio intracelular.

$[K^+]_i$ : concentración de  $K^+$  en el medio intracelular.

$[Ca^{2+}]_i$ : concentración de  $Ca^{2+}$  en el medio intracelular.

$[Mg^{2+}]_i$ : concentración de  $Mg^{2+}$  en el medio intracelular.

$[Ca^{2+}]_d$ : concentración de  $Ca^{2+}$  en el espacio restringido del subsarcolema.

$[Ca^{2+}]_{up}$ : concentración de  $Ca^{2+}$  en el compartimiento de absorción del retículo sarcoplásmico.

$[Ca^{2+}]_{rel}$ : concentración de  $Ca^{2+}$  en el compartimiento de liberación del retículo sarcoplásmico .

$E_{Na}$ : potencial de equilibrio (Nernst) para  $Na^+$

$E_K$ : potencial de equilibrio (Nernst) para  $K^+$

$E_{Ca}$ : potencial de equilibrio (Nernst) para  $Ca^{2+}$

$E_{Ca,app}$ : potencial aparente inverso para  $I_{Ca,L}$  (difiere de  $E_{Ca}$ )

$P_{Na}$ : permeabilidad para  $Na^+$

$\bar{g}_{Ca,L}$ : máxima conductancia para  $I_{Ca,L}$

$\bar{g}_t$ : máxima conductancia para  $I_t$

$\bar{g}_{sus}$ : máxima conductancia para  $I_{sus}$

- $\bar{g}_{K,s}$ : máxima conductancia para  $I_{K,s}$   
 $\bar{g}_{K,r}$ : máxima conductancia para  $I_{K,r}$   
 $\bar{g}_{K1}$ : máxima conductancia para  $I_{K1}$   
 $\bar{g}_{B,Na}$ : máxima conductancia para  $I_{B,Na}$   
 $\bar{g}_{B,Ca}$ : máxima conductancia para  $I_{B,Ca}$   
 $m$ : variable de activación de conmutación para  $I_{Na}$   
 $h_1, h_2$ : variables de conmutación de inactivación rápida y lenta para  $I_{Na}$   
 $d_L$ : variable de conmutación de activación para  $I_{Ca,L}$   
 $f_{L1}, f_{L2}$ : variables de conmutación de inactivación rápida y lenta para  $I_{Ca,L}$   
 $f_{Ca} [Ca^{2+}]_d$ : relación de dependencia de inactivación rápida ( $f_{L1}$ ) a lenta ( $f_{L2}$ ) de  $I_{Ca,L}$   
 $k_{Ca}$ : Media máxima de la concentración vinculante de  $Ca^{2+}$  para  $f_{Ca}$   
 $r$ : variable de activación de conmutación para  $I_t$   
 $s$ : variable de inactivación de conmutación para  $I_t$   
 $s_1, s_2$ : recuperación rápida y lenta de las variables de conmutación de inactivación para  $I_t$   
 $r_{sus}$ : variable de activación de conmutación para  $I_{sus}$   
 $s_{sus}$ : variable de inactivación de conmutación para  $I_{sus}$   
 $n$ : variable de activación de conmutación para  $I_{K,s}$   
 $pa$ : variable de activación de conmutación para  $I_{K,r}$   
 $pi$ : variable de inactivación de conmutación (instantánea) para  $I_{K,r}$   
 $\bar{m}, \bar{h}_1, \dots$ : valores de las variables de estado de  $m, h_1$ , etc  
 $F_1$ : cantidad relativa de "precursor inactivo" en la formulación de  $I_{rel}$   
 $F_2$ : cantidad relativa de "activador" en la formulación de  $I_{rel}$   
 $\tau_m$ : constante de activación de tiempo para  $I_{Na}$   
 $\tau_{h1}, \tau_{h2}$ : constantes de tiempo de inactivación rápido y lento para  $I_{Na}$   
 $\tau_{dL}$ : constante de tiempo de activación para  $I_{Ca,L}$   
 $\tau_{f_{L1}}, \tau_{f_{L2}}$ : constantes de tiempo de inactivación rápido y lento para  $I_{Ca,L}$   
 $\tau_r$ : constante de tiempo de activación para  $I_t$   
 $\tau_s$ : constante de tiempo de inactivación para  $I_t$   
 $\tau_{s1}, \tau_{s2}$ : constantes de recuperación de tiempo de inactivación rápido y lento para  $I_t$   
 $\tau_{rsus}$ : constante de tiempo de activación para  $I_{sus}$   
 $\tau_{ssus}$ : constante de tiempo de inactivación para  $I_{sus}$   
 $\tau_n$ : constante de tiempo de activación para  $I_{K,s}$   
 $\tau_{pa}$ : constante de tiempo de activación para  $I_{K,r}$   
 $O$ : ocupación del buffer  
 $O_C$ : fracción de ocupación del buffer de calmodulina por  $Ca^{2+}$   
 $O_{TC}$ : fracción de ocupación del buffer de troponina por  $Ca^{2+}$   
 $O_{TMgC}$ : fracción de ocupación del buffer de troponina- $Mg^{2+}$  por  $Ca^{2+}$   
 $O_{TMgMg}$ : fracción de ocupación del buffer de troponina- $Mg^{2+}$  por  $Mg^{2+}$   
 $O_{Calse}$ : fracción de ocupación del buffer de calsequestrin (en el compartimiento de liberación del retículo sarcoplásmico) por  $Ca^{2+}$   
 $R$ : constante universal de los gases  
 $T$ : temperatura absoluta  
 $F$ : constante de Faraday  
 $C_m$ : capacitancia de la membrana  
 $V$ : voltaje de membrana  
 $Vol_c$ : volumen del cleft space extracelular  
 $Vol_i$ : volumen total citosólico  
 $Vol_j$ : volumen de difusión-restringido en el espacio del subsarcolema  
 $Vol_{up}$ : volumen del compartimiento de absorción del retículo sarcoplásmico  
 $Vol_{rel}$ : volumen del compartimiento de liberación del retículo sarcoplásmico





## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Akcay,M., E.S.Bilen, M.Bilge, T.Durmaz, and M.Kurt. Prominent crista terminalis: as an anatomic structure leading to atrial arrhythmias and mimicking right atrial mass. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 20(2):197-10, 2007.
- [2] Almendral,J., E.Marín, O.Medina, R.Peinado, L.Pérez, R.Ruiz, and X.Viñolas. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 54:307-367, 2001.
- [3] Allessie,M.A., K.Konings, C.J.Kirchhof, and M.Wijffels. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am.J.Cardiol.* 77(3):10A-23A, 25-1-1996.
- [4] Allessie,M.A., F.I.Bonke, and F.J.Schopman. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ.Res.* 41(1):9-18, 1977.
- [5] Anguera,I., J.Brugada, M.Roba, L.Mont, L.Aguinaga, P.Geelen, and P.Brugada. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am.J.Cardiol.* 87(7):886-890, 2001.
- [6] Antz,M., K.Otomo, M.Arruda, B.J.Scherlag, J.Pitha, C.Tondo, R.Lazzara, and W.M.Jackman. Electrical conduction between the right atrium and the left atrium via the musculature of the coronary sinus. *Circulation.* 98(17):1790-1795, 1998.
- [7] Arentz,T., L.Haegeli, P.Sanders, R.Weber, F.J.Neumann, D.Kalusche, and M.Haissaguerre. High-density mapping of spontaneous pulmonary vein activity initiating atrial fibrillation in humans. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 18(1):31-38, 2007.
- [8] Arora,R., S.Verheule, L.Scott, A.Navarrete, V.Katari, E.Wilson, D.Vaz, and J.E.Olgin. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation.* 107(13):1816-1821, 2003.
- [9] Atienza,F., J.Jalife, J.Almendral, J.Moreno, A.Talkachou, and A.Arenal. Adenosine accelerates drivers and increases frequency gradients differently in paroxysmal versus persistent human atrial fibrillation [abstract]. *Circulation.* 112(2):3272, 2004.
- [10] Bachmann,G. The inter-auricular time interval. *Am.J.Physiol.* 41:309-320, 1916.

- [11] Bayly,P.V., B.H.KenKnight, J.M.Rogers, R.E.Hillsley, R.E.Ideker, and W.M.Smith. Estimation of conduction velocity vector fields from epicardial mapping data. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 45(5):563-571, 1998.
- [12] Becker,R., A.Bauer, S.Metz, R.Kinscherf, J.C.Senges, K.D.Schreiner, F.Voss, W.Kuebler, and W.Schoels. Intercaval block in normal canine hearts : role of the terminal crest. *Circulation.* 103(20):2521-2526, 2001.
- [13] Beeler,G.W. and H.Reuter. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J.Physiol.* 268(1):177-210, 1977.
- [14] Beeler,G.W.Jr. Ionic currents in cardiac muscle: a framework for glycoside action. *Fed.Proc.* 36(9):2209-2213, 1977.
- [15] Belhassen,B., A.Glick, and S.Viskin. Reentry in a pulmonary vein as a possible mechanism of focal atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 15(7):824-828, 2004.
- [16] Ben-Haim,S.A., D.Osadchy, I.Schuster, L.Gepstein, G.Hayam, and M.E.Josephson. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat.Med.* 2(12):1393-1395, 1996.
- [17] Benardeau,A., S.N.Hatem, C.Rucker-Martin, G.B.Le, L.Mace, P.Dervanian, J.J.Mercadier, and E.Coraboeuf. Contribution of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange to action potential of human atrial myocytes. *Am.J.Physiol.* 271(3):H1151-H1161, 1996.
- [18] Berenfeld,O., A.V.Zaitsev, S.F.Mironov, A.M.Pertsov, and J.Jalife. Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. *Circ.Res.* 90(11):1173-1180, 14-6-2002.
- [19] Berenfeld,O., R.Mandapati, S.Dixit, A.C.Skanes, J.Chen, M.Mansour, and J.Jalife. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 11(8):869-879, 2000.
- [20] Bink-Boelkens,M.T., H.Velvis, J.J.van der Heide, A.Eygelaar, and R.A.Hardjowijono. Dysrhythmias after atrial surgery in children. *Am.Heart J.* 106(1 Pt 1):125-130, 1983.
- [21] Blaauw,Y., H.Gogelein, R.G.Tieleman, H.A.van, U.Schotten, and M.A.Allessie. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation.* 110(13):1717-1724, 2004.
- [22] Blanc,O. A computer model of human atrial Arrhythmia. *PhD thesis, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.* 2002.
- [23] Blom,N.A., A.C.Gittenberger-de Groot, M.C.DeRuiter, R.E.Poelmann, M.M.Mentink, and J.Ottenkamp. Development of the cardiac conduction

- tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation*. 99(6):800-806, 1999.
- [24] Boineau, J.P., T.E.Canavan, R.B.Schuessler, M.E.Cain, P.B.Corr, and J.L.Cox. Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in the human heart. *Circulation*. 77(6):1221-1237, 1988.
- [25] Bosch, R.F., X.Zeng, J.B.Grammer, K.Popovic, C.Mewis, and V.Kuhlkamp. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res*. 44(1):121-131, 1999.
- [26] Cabrera, J.A., D.Sanchez-Quintana, S.Y.Ho, A.Medina, and R.H.Anderson. The architecture of the atrial musculature between the orifice of the inferior caval vein and the tricuspid valve: the anatomy of the isthmus. *J.Cardiovasc.Electrophysiol*. 9(11):1186-1195, 1998.
- [27] Canavan, T.E., R.B.Schuessler, M.E.Cain, B.D.Lindsay, J.P.Boineau, P.B.Corr, and J.L.Cox. Computerized global electrophysiological mapping of the atrium in a patient with multiple supraventricular tachyarrhythmias. *Ann.Thorac.Surg*. 46(2):232-235, 1988.
- [28] Cauchemez, B., M.Haissaguerre, B.Fischer, O.Thomas, J.Clementy, and P.Coumel. Electrophysiological effects of catheter ablation of inferior vena cava-tricuspid annulus isthmus in common atrial flutter. *Circulation*. 93(2):284-294, 1996.
- [29] Chauvin, M., D.C.Shah, M.Haissaguerre, L.Marcellin, and C.Brechenmacher. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation*. 101(6):647-652, 2000.
- [30] Chen, S.A., M.H.Hsieh, C.T.Tai, C.F.Tsai, V.S.Prakash, W.C.Yu, T.L.Hsu, Y.A.Ding, and M.S.Chang. 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.
- [31] Chen, Y.J., Y.C.Chen, H.I.Yeh, C.I.Lin, and S.A.Chen. Electrophysiology and arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from canine superior vena cava. *Circulation*. 105(22):2679-2685, 4-6-2002.
- [32] Chen, Y.J., S.A.Chen, M.S.Chang, and C.I.Lin. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res*. 48(2):265-273, 2000.
- [33] Cherry, E.M., H.M.Hastings, and S.J.Evans. Dynamics of human atrial cell models: restitution, memory, and intracellular calcium dynamics in single cells. *Prog.Biophys.Mol.Biol*. 98(1):24-37, 2008.
- [34] Cheung, D.W. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*. 94:582-584, 1981.

- [35] Chorro,F.J., J.Guerrero, I.Trapero, L.Such-Miquel, L.Mainar, J.Cánoves, E.Blasco, A.Ferrero, J.Sanchís, V.Bodí, and L.Such. Análisis tiempo-frecuencia de la fibrilación ventricular. Estudio experimental . *Rev Esp Cardiol.* 59:869-878, 2006.
- [36] Chorro,F.J., A.Ferrero, J.Canoves, L.Mainar, J.C.Porres, A.Navarro, J.Sanchís, J.Millet, V.Bodí, V.Lopez-Merino, and L.Such. Significance of the morphological patterns of electrograms recorded during ventricular fibrillation: an experimental study. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 26(5):1262-1269, 2003.
- [37] Chorro,F.J., L.Mainar, J.Sanchis, J.Canoves, J.C.Porres, J.Guerrero, J.Millet, E.Llavador, L.M.Such, S.Egea, V.Lopez-Merino, and L.Such. The activation patterns during atrial fibrillation in an experimental model. *Rev.Esp.Cardiol.* 52(5):327-338, 1999.
- [38] Clayton,R.H. and P.Taggart. Regional differences in APD restitution can initiate wavebreak and re-entry in cardiac tissue: a computational study. *Biomed.Eng Online.* 4:54, 2005.
- [39] Cohen,G.I., M.White, R.A.Sochowski, A.L.Klein, P.D.Bridge, W.J.Stewart, and K.L.Chan. Reference values for normal adult transesophageal echocardiographic measurements. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 8(3):221-230, 1995.
- [40] Colli Franzone,P., P.Deuffhard, B.Erdmann, J.Lang, and L.F.Pavarino. Adaptivity in space and time for reaction-diffusion systems in electrocardiology. *SIAM J Sci Comput.* 28(3):942-962, 2006.
- [41] Comtois,P., J.Kneller, and S.Nattel. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace.* 7 Suppl 2:10-20, 2005.
- [42] Cosio,F.G., M.Lopez-Gil, A.Goicolea, F.Arribas, and J.L.Barroso. Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am.J.Cardiol.* 71(8):705-709, 1993.
- [43] Courtemanche,M., R.J.Ramirez, and S.Nattel. Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovasc.Res.* 42(2):477-489, 1999.
- [44] Courtemanche,M., R.J.Ramirez, and S.Nattel. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am.J.Physiol.* 275(1):H301-H321, 1998.
- [45] Cox,J.L. Atrial fibrillation I: a new classification system. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 126(6):1686-1692, 2003a.
- [46] Cox,J.L. Atrial fibrillation II: rationale for surgical treatment. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 126(6):1693-1699, 2003b.

- [47] Cox,J.L. and N.Ad. The importance of cryoablation of the coronary sinus during the Maze procedure. *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 12(1):20-24, 2000.
- [48] Cox,J.L. Atrial transport function after the maze procedure for atrial fibrillation: a 10-year clinical experience. *Am.Heart J.* 136(6):934-936, 1998.
- [49] Cox,J.L., R.B.Schuessler, D.G.Lappas, and J.P.Boineau. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann.Surg.* 224(3):267-273, 1996.
- [50] Cox,J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 101(4):584-592, 1991.
- [51] Dang,L. An investigation into therapies for atrial arrhythmias using a biophysical model of the human atria. *PhD thesis, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.* 2005.
- [52] Dang,L., N.Virag, Z.Ihara, V.Jacquemet, J.M.Vesin, J.Schlaepfer, P.Ruchat, and L.Kappenberger. Evaluation of ablation patterns using a biophysical model of atrial fibrillation. *Ann.Biomed.Eng.* 33(4):465-474, 2005.
- [53] Davidenko,J.M., R.Salomonsz, A.M.Pertsov, W.T.Baxter, and J.Jalife. Effects of pacing on stationary reentrant activity. Theoretical and experimental study. *Circ.Res.* 77(6):1166-1179, 1995.
- [54] Davidenko,J.M., A.V.Perstov, R.Salamonsz, W.Baxter, and J.Jalife. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature.* 355:349-351, 1992.
- [55] Dawodu,A.A., F.Monti, K.Iwashiro, M.Schiariti, R.Chiavarelli, and P.E.Puddu. The shape of human atrial action potential accounts for different frequency-related changes in vitro. *Int.J.Cardiol.* 54(3):237-249, 1996.
- [56] De,P.R., S.Y.Ho, J.A.Salerno-Uriarte, M.Tritto, and G.Spadacini. Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 13(1):1-10, 2002.
- [57] De Groot,N.M. and M.J.Schaliij. Fragmented, long-duration, low-amplitude electrograms characterize the origin of focal atrial tachycardia. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 17(10):1086-1092, 2006.
- [58] De Harta,J., W.Reyes, F.Calleriza, J.Pouso, and E.Besada. Taquicardias auriculares: nuevos conceptos fisiopatológicos y terapéuticos Revisión de la literatura y presentación de la casuística del Servicio. *Rev.Med.Uruguay.* 14:248-259, 1998.
- [59] Demir,S.S., J.W.Clark, C.R.Murphey, and W.R.Giles. A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell. *Am.J.Physiol.* 266(3):C832-C852, 1994.

- [60] DiFrancesco,D. and D.Noble. 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.
- [61] Dolber,P.C. and M.S.Spach. Structure of canine Bachmann's bundle related to propagation of excitation. *Am.J.Physiol.* 257(5 Pt 2):H1446-H1457, 1989.
- [62] Duffy,H.S. and A.L.Wit. Is there a role for remodeled connexins in AF? No simple answers. *J.Mol.Cell Cardiol.* 44(1):4-13, 2008.
- [63] Durrer,D., R.T.van Dam, G.E.Freud, M.J.Janse, F.L.Meijler, and R.C.Arzbacher. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation.* 41(6):899-912, 1970.
- [64] Ebihara,L. and E.A.Johnson. Fast sodium current in cardiac muscle. A quantitative description. *Biophys.J.* 32(2):779-790, 1980.
- [65] El-Sherif,N., R.A.Smith, and K.Evans. Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ.Res.* 49(1):255-265, 1981.
- [66] Everett,T.H., E.E.Wilson, S.Verheule, J.M.Guerra, S.Foreman, and J.E.Olgin. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol.* 291(6):H2911-H2923, 2006.
- [67] Everett,T.H., L.C.Kok, R.H.Vaughn, J.R.Moorman, and D.E.Haines. Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 48(9):969-978, 2001a.
- [68] Everett,T.H., J.R.Moorman, L.C.Kok, J.G.Akar, and D.E.Haines. Assessment of global atrial fibrillation organization to optimize timing of atrial defibrillation. *Circulation.* 103(23):2857-2861, 2001b.
- [69] Feinberg,M.S., A.D.Waggoner, K.M.Kater, J.L.Cox, B.D.Lindsay, and J.E.Perez. Restoration of atrial function after the maze procedure for patients with atrial fibrillation. Assessment by Doppler echocardiography. *Circulation.* 90(5 Pt 2):II285-II292, 1994.
- [70] Feld,G.K., M.Mollerus, U.Birgersdotter-Green, O.Fujimura, T.D.Bahnsen, K.Boyce, and M.Rahme. Conduction velocity in the tricuspid valve-inferior vena cava isthmus is slower in patients with type I atrial flutter compared to those without a history of atrial flutter. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 8(12):1338-1348, 1997.
- [71] Feng,J., L.Yue, Z.Wang, and S.Nattel. Ionic mechanisms of regional action potential heterogeneity in the canine right atrium. *Circ.Res.* 83(5):541-551, 1998.

- [72] Fermini,B., Z.Wang, D.Duan, and S.Nattel. Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium. *Am.J Physiol.* 263(6 Pt 2):H1747-H1754, 1992.
- [73] Fernando,H. Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular. ¿Dónde estamos? *Circulation.* 12(3):197-201, 2005.
- [74] Ferrero,J.M., J.M.Jr.Ferrero, J.Saiz, and A.Arnau. Bioelectrónica. Señales Bioeléctricas. *SPUPV.* 1994.
- [75] Ferris,L., B.King, P.Spence, and B.Williams. Effect of electric shock on the heart. *Elect.Eng.* 55:489-515, 1936.
- [76] Finta,B. and D.E.Haines. Catheter ablation therapy for atrial fibrillation. *Cardiol.Clin.* 22(1):127-45, ix, 2004.
- [77] Firek,L. and W.R.Giles. Outward currents underlying repolarization in human atrial myocytes. *Cardiovasc.Res.* 30(1):31-38, 1995.
- [78] Fitzhugh,R. Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophys.J.* 1(6):445-466, 1961.
- [79] Franz,M.R., P.L.Karasik, C.Li, J.Moubarak, and M.Chavez. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am.Coll.Cardiol.* 30(7):1785-1792, 1997.
- [80] Friedman,P.A., D.Luria, A.M.Fenton, T.M.Munger, A.Jahangir, W.K.Shen, R.F.Rea, M.S.Stanton, S.C.Hammill, and D.L.Packer. Global right atrial mapping of human atrial flutter: the presence of posteromedial (sinus venosa region) functional block and double potentials : a study in biplane fluoroscopy and intracardiac echocardiography. *Circulation.* 101(13):1568-1577, 2000.
- [81] Fuster,V., L.E.Ryden, R.W.Asinger, D.S.Cannom, H.J.Crijns, R.L.Frye, et al. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J.Am.Coll.Cardiol.* 38(4):1231-1266, 2001.
- [82] Gaita,F., R.Riccardi, D.Caponi, D.Shah, L.Garberoglio, L.Vivalda, A.Dulio, A.Chiecchio, E.Manasse, and R.Gallotti. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation.* 111(2):136-142, 2005.

- [83] García,R., R.Ruiz, S.Morell, R.Sanjuán, J.Martínez, and S.Botella. Flutter Auricular, En: *Electrofisiología Cardíaca Clínica y Ablación. Editorial McGraw - Hill Interamericana de España, S.A.U.* 287-303, 1999.
- [84] García-Cosío,F. Flúter auricular: perspectiva clínica actual. *Rev Esp Cardiol.* 59(8):816-831, 2006.
- [85] Garrey,W.E. The nature of fibrillatory contraction of the heart: its relations to tissue mass and form. *Am.J.Physiol.* 33:397, 1914.
- [86] Gaspo,R., R.F.Bosch, M.Talajic, and S.Nattel. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation.* 96(11):4027-4035, 1997.
- [87] Gilmour,R.F., Jr. A novel approach to identifying antiarrhythmic drug targets. *Drug Discov.Today.* 8(4):162-167, 2003.
- [88] Gillette,P.C. and A.Jr.Garson. Electrophysiologic and pharmacologic characteristics of automatic ectopic atrial tachycardia. *Circulation.* 56(4):571-575, 1977.
- [89] Girouard,S.D., J.M.Pastore, K.R.Laurita, K.W.Gregory, and D.S.Rosenbaum. Optical mapping in a new guinea pig model of ventricular tachycardia reveals mechanisms for multiple wavelengths in a single reentrant circuit. *Circulation.* 93(3):603-613, 1996.
- [90] Gong,Y., F.Xie, K.M.Stein, A.Garfinkel, C.A.Culianu, B.B.Lerman, and D.J.Christini. Mechanism underlying initiation of paroxysmal atrial flutter/atrial fibrillation by ectopic foci: a simulation study. *Circulation.* 115(16):2094-2102, 2007.
- [91] González-Torrecilla,E., A.Arenal, J.Quiles, F.Atiienza, J.Jiménez-Candil, S.del Castillo, and J.Almendral. La cartografía electroanatómica no fluoroscópica (sistema CARTO) en la ablación de las taquicardias auriculares. *Rev Esp Cardiol.* 57(1):37-44, 2004.
- [92] Gray,R.A., A.M.Pertsov, and J.Jalife. Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation.* 94(10):2649-2661, 1996.
- [93] Gray,R.A., J.Jalife, A.V.Panfilov, W.T.Baxter, C.Cabo, J.M.Davidenko, and A.M.Pertsov. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science.* 270(5239):1222-1223, 1995.
- [94] Gros,D.B. and H.J.Jongsma. Connexins in mammalian heart function. *Bioessays.* 18(9):719-730, 1996.
- [95] Guiraudon,G.M., C.S.Campbell, and et al. Combined sinoatrial node, atrio-ventricular node isolation: a surgical alternative to his bundle ablation in patientswith atrial fibrillation [abstract]. *Circulation.* 72(3):220, 1985.



- [96] Haines,D.E. and J.P.DiMarco. Sustained intraatrial reentrant tachycardia: clinical, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and long-term follow-up. *J.Am.Coll.Cardiol.* 15(6):1345-1354, 1990.
- [97] Haissaguerre,M., P.Jais, D.C.Shah, S.Garrigue, A.Takahashi, T.Lavergne, M.Hocini, J.T.Peng, R.Roudaut, and J.Clementy. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 101(12):1409-1417, 2000.
- [98] Haissaguerre,M., P.Jais, D.C.Shah, A.Takahashi, M.Hocini, G.Quiniou, S.Garrigue, M.A.Le, M.P.Le, and J.Clementy. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N.Engl.J.Med.* 339(10):659-666, 1998.
- [99] Hamill,O.P., A.Marty, E.Neher, B.Sakmann, and F.J.Sigworth. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch.* 391(2):85-100, 1981.
- [100] Hansson,A., M.Holm, P.Blomstrom, R.Johansson, C.Luhrs, J.Brandt, and S.B.Olsson. Right atrial free wall conduction velocity and degree of anisotropy in patients with stable sinus rhythm studied during open heart surgery. *Eur.Heart J.* 19(2):293-300, 1998.
- [101] Harada,A., K.Sasaki, T.Fukushima, M.Ikeshita, T.Asano, S.Yamauchi, S.Tanaka, and T.Shoji. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann.Thorac.Surg.* 61(1):104-111, 1996.
- [102] Harrild,D. and C.Henriquez. A computer model of normal conduction in the human atria. *Circ.Res.* 87(7):E25-E36, 2000.
- [103] Harrild,D.M. and C.S.Henriquez. A finite volume model of cardiac propagation. *Ann.Biomed.Eng.* 25(2):315-334, 1997.
- [104] Hayashi,H., C.Omichi, Y.Miyauchi, W.J.Mandel, S.F.Lin, P.S.Chen, and H.S.Karagueuzian. Age-related sensitivity to nicotine for inducible atrial tachycardia and atrial fibrillation. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol.* 285(5):H2091-H2098, 2003.
- [105] Hayashi,H., R.L.Lux, R.F.Wyatt, M.J.Burgess, and J.A.ABILDSKOV. Relation of canine atrial activation sequence to anatomic landmarks. *Am.J.Physiol.* 242(3):H421-H428, 1982.
- [106] Heidenreich,E.A. Algoritmos para ecuaciones de reacción difusión aplicados a electrofisiología. *PhD thesis, Universidad de Zaragoza.* 2009.
- [107] Henriquez,C.S. and A.A.Papazoglou. Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis. *Proceedings of the Ieee.* 84(3):334-354, 1996.

- [108] Ho,S.Y., R.H.Anderson, and D.Sanchez-Quintana. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc.Res.* 54(2):325-336, 2002a.
- [109] Ho,S.Y., R.H.Anderson, and D.Sanchez-Quintana. Gross structure of the atriums: more than an anatomic curiosity? *Pacing Clin.Electrophysiol.* 25(3):342-350, 2002b.
- [110] Ho,S.Y., D.Sanchez-Quintana, J.A.Cabrera, and R.H.Anderson. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 10(11):1525-1533, 1999.
- [111] Hocini,M., S.Y.Ho, T.Kawara, A.C.Linnenbank, M.Potse, D.Shah, P.Jais, M.J.Janse, M.Haissaguerre, and J.M.de Bakker. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation.* 105(20):2442-2448, 2002.
- [112] HODGKIN,A.L. and A.F.HUXLEY. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J.Physiol.* 117(4):500-544, 1952.
- [113] HOFFMAN,B.F., P.F.CRANEFIELD, E.LEPESCHKIN, B.SURAWICZ, and H.C.HERRLICH. Comparison of cardiac monophasic action potentials recorded by intracellular and suction electrodes. *Am.J.Physiol.* 196(6):1297-1301, 1959.
- [114] Hogan,P.M. and L.D.Davis. Electrophysiological characteristics of canine atrial plateau fibers. *Circ.Res.* 28(1):62-73, 1971.
- [115] Honjo,H., M.R.Boyett, S.R.Coppen, Y.Takagishi, T.Opthof, N.J.Severs, and I.Kodama. Heterogeneous expression of connexins in rabbit sinoatrial node cells: correlation between connexin isotype and cell size. *Cardiovasc.Res.*53(1):89-96, 2002.
- [116] Hornero,F. Tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular. ¿Dónde estamos? *Cir.Cardiov.* 12(3):197-201, 2005.
- [117] Houben,R.P. and M.A.Allessie. Processing of intracardiac electrograms in atrial fibrillation. Diagnosis of electropathological substrate of AF. *IEEE Eng Med.Biol.Mag.* 25(6):40-51, 2006.
- [118] Huang,B.H., M.H.Wu, H.M.Tsao, C.T.Tai, K.T.Lee, Y.J.Lin, M.H.Hsieh, S.H.Lee, Y.J.Chen, J.Y.Kuo, and S.A.Chen. Morphology of the thoracic veins and left atrium in paroxysmal atrial fibrillation initiated by superior caval vein ectopy. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 16(4):411-417, 2005.
- [119] Ikeda,T., M.Yashima, T.Uchida, D.Hough, M.C.Fishbein, W.J.Mandel, P.S.Chen, and H.S.Karagueuzian. Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium. Role of the obstacle size. *Circ.Res.* 81(5):753-764, 1997.

- [120] Ilnicki, T. Electrophysiological and Mechanical Measurements in Human and Rabbit Atria. *PhD thesis. University of Calgary.* 1987.
- [121] Iyer, V., R. Mazhari, and R.L. Winslow. A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte. *Biophys.J.* 87(3):1507-1525, 2004.
- [122] Jacquemet, V. and C.S. Henriquez. Finite volume stiffness matrix for solving anisotropic cardiac propagation in 2-D and 3-D unstructured meshes. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 52(8):1490-1492, 2005.
- [123] Jacquemet, V. A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms: Formulation, validation and applications. *PhD thesis, Swiss Federal Institute of Technology.* 2004.
- [124] Jacquemet, V., N. Virag, Z. Ihara, L. Dang, O. Blanc, S. Zozor, J.M. Vesin, L. Kappenberger, and C. Henriquez. Study of unipolar electrogram morphology in a computer model of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 14(10):S172-S179, 2003.
- [125] Jais, P., M. Hocini, L. Macle, K.J. Choi, I. Deisenhofer, R. Weerasooriya, D.C. Shah, S. Garrigue, F. Raybaud, C. Scavee, M.P. Le, J. Clementy, and M. Haissaguerre. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 106(19):2479-2485, 2002.
- [126] Jais, P., D.C. Shah, M. Haissaguerre, M. Hocini, J.T. Peng, A. Takahashi, S. Garrigue, M.P. Le, and J. Clementy. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation.* 101(25):2928-2934, 2000.
- [127] Jais, P., M. Haissaguerre, D.C. Shah, S. Chouairi, L. Gencel, M. Hocini, and J. Clementy. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 95(3):572-576, 1997.
- [128] Jalife, J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 14(7):776-780, 2003.
- [129] Janse, M.J. and A.L. Wit. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev.* 69(4):1049-1169, 1989.
- [130] Joly, D., P. Savard, F.A. Roberge, M. Vermeulen, and M. Shenasa. Simulation and experimental studies of the factors influencing the frequency spectrum of cardiac extracellular waveforms. *J. Electrocardiol.* 23(2):109-125, 1990.
- [131] Jongsma, H.J. and R. Wilders. Gap junctions in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 86(12):1193-1197, 2000.
- [132] Kalifa, J., K. Tanaka, A.V. Zaitsev, M. Warren, R. Vaidyanathan, D. Auerbach, S. Pandit, K.L. Vikstrom, R. Ploutz-Snyder, A. Talkachou, F. Atenza, G. Guiraudon, J. Jalife, and O. Berenfeld. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the

- isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 113(5):626-633, 2006.
- [133] Kalman, J.M., J.E.Olgin, M.R.Karch, M.Hamdan, R.J.Lee, and M.D.Lesh. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J.Am.Coll.Cardiol*. 31(2):451-459, 1998.
- [134] Keener, J.P. and K.Bogar. A numerical method for the solution of the bidomain equations in cardiac tissue. *Chaos*. 8(1):234-241, 1998.
- [135] Kharche, S. and H.Zhang. Simulating the effects of atrial fibrillation induced electrical remodeling: a comprehensive simulation study. *Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc*. 1:593-596, 2008.
- [136] Kharche, S., G.Seemann, J.Leng, A.V.Holden, C.J.Garratt, and H.Zhang. Scroll Waves in 3D Virtual Human Atria: A Computational Study. FIMH. Springer Berlin / Heidelberg:129-138, 2007.
- [137] Khargi, K., B.Lemke, and T.Deneke. Concomitant anti-arrhythmic procedures to treat permanent atrial fibrillation in CABG and AVR patients are as effective as in mitral valve patients. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*. 27(5):841-846, 2005.
- [138] Kim, B.S., Y.H.Kim, G.S.Hwang, H.N.Pak, S.C.Lee, W.J.Shim, D.J.Oh, and Y.M.Ro. Action potential duration restitution kinetics in human atrial fibrillation. *J Am.Coll.Cardiol*. 39(8):1329-1336, 2002.
- [139] Kleber, A.G. and Y.Rudy. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 84(2):431-488, 2004.
- [140] Klos, M., D.Calvo, M.Yamazaki, S.Zlochiver, S.Mironov, J.A.Cabrera, D.Sanchez-Quintana, J.Jalife, O.Berenfeld, and J.Kalifa. Atrial septopulmonary bundle of the posterior left atrium provides a substrate for atrial fibrillation initiation in a model of vagally mediated pulmonary vein tachycardia of the structurally normal heart. *Circ.Arrhythm.Electrophysiol*. 1(3):175-183, 2008.
- [141] Kneller, J., R.Zou, E.J.Vigmond, Z.Wang, L.J.Leon, and S.Nattel. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ.Res*. 90(9):E73-E87, 2002.
- [142] Kobza, R., H.Kottkamp, A.Dorszewski, H.Tanner, C.Piorkowski, P.Schirdewahn, J.H.Gerds-Li, and G.Hindricks. Stable secondary arrhythmias late after intraoperative radiofrequency ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanism, and treatment. *J.Cardiovasc.Electrophysiol*. 15(11):1246-1249, 2004.
- [143] Konings, K.T., J.L.Smeets, O.C.Penn, H.J.Wellens, and M.A.Allessie. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 95(5):1231-1241, 1997.

- [144] Konings, K.T., C.J. Kirchhof, J.R. Smeets, H.J. Wellens, O.C. Penn, and M.A. Allessie. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 89(4):1665-1680, 1994.
- [145] Kottkamp, H., G. Hindricks, D. Hammel, R. Autschbach, J. Mergenthaler, M. Borggrefe, G. Breithardt, F.W. Mohr, and H.H. Scheld. Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic "anchor" reentrant circuits. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10(6):772-780, 1999.
- [146] Kumagai, K., M. Ogawa, H. Noguchi, T. Yasuda, H. Nakashima, and K. Saku. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(12):2281-2289, 2004.
- [147] Kumagai, K., N. Gondo, N. Matsumoto, H. Noguchi, H. Tojo, T. Yasuda, H. Nakashima, and K. Saku. New technique for simultaneous catheter mapping of pulmonary veins for catheter ablation in focal atrial fibrillation. *Cardiology*. 94(4):233-238, 2000a.
- [148] Kumagai, K., T. Yasuda, H. Tojo, H. Noguchi, N. Matsumoto, H. Nakashima, N. Gondo, and K. Saku. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 23(11):1823-1827, 2000b.
- [149] Lazar, S., S. Dixit, F.E. Marchlinski, D.J. Callans, and E.P. Gerstenfeld. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 110(20):3181-3186, 2004.
- [150] Le Grand, B.L., S. Hatem, E. Deroubaix, J.P. Couetil, and E. Coraboeuf. Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovasc. Res.* 28(4):548-556, 1994.
- [151] Lee, S.H., C.T. Tai, M.H. Hsieh, H.M. Tsao, Y.J. Lin, S.L. Chang, J.L. Huang, K.T. Lee, Y.J. Chen, J.J. Cheng, and S.A. Chen. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(6):1054-1059, 2005.
- [152] Leier, C.V. and S.F. Schaal. Dissimilar atrial rhythms. A patient with interatrial block. *Br. Heart J.* 39(6):680-684, 1977.
- [153] Lemery, R., D. Birnie, A.S. Tang, M. Green, M. Gollob, M. Hendry, and E. Lau. 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.
- [154] Lemery, R., G. Guiraudon, and J.P. Veinot. Anatomic description of Bachmann's bundle and its relation to the atrial septum. *Am. J. Cardiol.* 91(12):1482-1485, A8, 2003.

- [155] Lesh, M.D., J.M. Kalman, and J.E. Olgin. An electrophysiologic approach to catheter ablation of atrial flutter and tachycardia: from mechanism to practice. *En: Singer I (ed). Interventional Electrophysiology. Baltimore: William and Wilkins. 347-382, 1997.*
- [156] Lesh, M.D., J.M. Kalman, J.E. Olgin, and W.S. Ellis. The role of atrial anatomy in clinical atrial arrhythmias. *J. Electrocardiol. 29 Suppl:101-113, 1996.*
- [157] Lewis, T. and H.G. Schlegel. The relation of regular tachycardias of auricular origin to auricular fibrillation. *Heart. 3:173-193, 1912.*
- [158] Lin, S.F., B.J. Roth, and J.P. Jr. Wikswo. Quatrefoil reentry in myocardium: an optical imaging study of the induction mechanism. *J. Cardiovasc. Electrophysiol. 10(4):574-586, 1999.*
- [159] Lin, W.S., C.T. Tai, M.H. Hsieh, C.F. Tsai, Y.K. Lin, H.M. Tsao, J.L. Huang, W.C. Yu, S.P. Yang, Y.A. Ding, M.S. Chang, and S.A. Chen. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation. 107(25):3176-3183, 2003.*
- [160] Lin, Y.J., C.T. Tai, and S.A. Chen. Can mapping and ablation of atrial fibrillation be guided by frequency analysis of fibrillatory waves? *J. Cardiovasc. Electrophysiol. 17(3):S44-S49, 2006a.*
- [161] Lin, Y.J., C.T. Tai, T. Kao, H.W. Tso, S. Higa, H.M. Tsao, S.L. Chang, M.H. Hsieh, and S.A. Chen. Frequency analysis in different types of paroxysmal atrial fibrillation. *J Am. Coll. Cardiol. 47(7):1401-1407, 2006b.*
- [162] Lin, Y.J., C.T. Tai, T. Kao, H.W. Tso, J.L. Huang, S. Higa, Y. Yuniadi, B.H. Huang, T.Y. Liu, P.C. Lee, M.H. Hsieh, and S.A. Chen. Electrophysiological characteristics and catheter ablation in patients with paroxysmal right atrial fibrillation. *Circulation. 112(12):1692-1700, 2005.*
- [163] Luo, C.H. and Y. Rudy. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ. Res. 74(6):1071-1096, 1994.*
- [164] Luo, C.H. and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ. Res. 68(6):1501-1526, 1991.*
- [165] Mandapati, R., A. Skanes, J. Chen, O. Berenfeld, and J. Jalife. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation. 101(2):194-199, 2000.*
- [166] Mansour, M., R. Mandapati, O. Berenfeld, J. Chen, F.H. Samie, and J. Jalife. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation. 103(21):2631-2636, 2001.*
- [167] Marchlinski, F.E., D. Callans, S. Dixit, E.P. Gerstenfeld, R. Rho, J.F. Ren, and E. Zado. Efficacy and safety of targeted focal ablation versus PV isolation

- assisted by magnetic electroanatomic mapping. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 14(4):358-365, 2003.
- [168] Matta,R.J., R.L.Verrier, and B.Lown. Repetitive extrasystole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *Am.J.Physiol.* 230(6):1469-1473, 1976.
- [169] Mayer,A.G. Rhythmical pulsation in scyphomedusa. *PhD thesis.Carnegie Institution of Washington.* 1906.
- [170] McAllister,R.E., D.Noble, and R.W.Tsien. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J.Physiol.* 251(1):1-59, 1975.
- [171] Melo,J., P.Adragao, J.Neves, M.M.Ferreira, M.M.Pinto, M.J.Rebocho, L.Parreira, and T.Ramos. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: assessment of results at one year. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 15(6):851-854, 1999.
- [172] Mines,G.R. On dynamic equilibrium in the heart. *J.Physiol.* 46(4-5):349-383, 1913.
- [173] Moe,G.K. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch.Int.Pharmacodyn.* 140:183-188, 1962.
- [174] Moe,G.K. and J.A.ABILDSKOV. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am.Heart J.* 58(1):59-70, 1959.
- [175] Moltó,G. Computación de altas prestaciones sobre entornos grid en aplicaciones biomédicas: simulación de la actividad eléctrica cardiaca y diseño de proteínas. *PhD thesis, UPV.* 2007.
- [176] Morillo,C.A., G.J.Klein, D.L.Jones, and C.M.Guiraudon. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 91(5):1588-1595, 1995.
- [177] Moukabary,T. Understanding atrial fibrillation: a historical perspective. *Cardiol J.* 15(4):396-397, 2008.
- [178] Nanthakumar,K., Y.R.Lau, V.J.Plumb, A.E.Epstein, and G.N.Kay. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation.* 110(2):117-123, 2004.
- [179] Nattel,S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 415(6868):219-226, 2002.
- [180] Nesterenko,V.V., A.A.Lastra, L.V.Rosenshtraukh, and C.F.Starmer. A proarrhythmic response to sodium channel blockade: modulation of the vulnerable period in guinea pig ventricular myocardium. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 19(5):810-820, 1992.

- [181] Nitta,T., Y.Ishii, Y.Miyagi, H.Ohmori, S.Sakamoto, and S.Tanaka. Concurrent multiple left atrial focal activations with fibrillatory conduction and right atrial focal or reentrant activation as the mechanism in atrial fibrillation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 127(3):770-778, 2004.
- [182] Nygren,A., L.J.Leon, and W.R.Giles. Simulations of the human atrial action potential. *Philos. Trans.Roy.Soc.Lond.A.* 359:1111-1125, 2001.
- [183] Nygren,A., C.Fiset, L.Firek, J.W.Clark, D.S.Lindblad, R.B.Clark, and W.R.Giles. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K<sup>+</sup> currents in repolarization. *Circ.Res.* 82(1):63-81, 1998.
- [184] Olshansky,B., D.J.Wilber, and R.J.Hariman. Atrial flutter--update on the mechanism and treatment. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 15(12):2308-2335, 1992.
- [185] Olsson,S.B. Atrial fibrillation--Where do we stand today? *J.Intern.Med.* 250(1):19-28, 2001.
- [186] Oral,H. and F.Morady. Ablation of atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 15(1):112-113, 2004.
- [187] Oral,H., C.Scharf, A.Chugh, B.Hall, P.Cheung, E.Good, S.Veerareddy, F.Pelosi, Jr., and F.Morady. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation.* 108(19):2355-2360, 2003.
- [188] Oral,H., B.P.Knight, H.Tada, M.Ozaydin, A.Chugh, S.Hassan, C.Scharf, S.W.Lai, R.Greenstein, F.Pelosi, Jr., S.A.Strickberger, and F.Morady. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 105(9):1077-1081, 2002.
- [189] Ordóñez,A. Estratificación de los factores de riesgo clínico asociados con fibrilación auricular. *RCC.* 9(4):499-502, 2002.
- [190] Ortiz,J., S.Niwano, H.Abe, Y.Rudy, N.J.Johnson, and A.L.Waldo. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights into mechanisms. *Circ.Res.* 74(5):882-894, 1994.
- [191] Ott,P., M.M.Kirk, C.Koo, D.S.He, B.Bhattacharya, and A.Buxton. Coronary sinus and fossa ovalis ablation: effect on interatrial conduction and atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 18(3):310-317, 2007.
- [192] Pandit,S.V., O.Berenfeld, J.M.Anumonwo, R.M.Zaritski, J.Kneller, S.Nattel, and J.Jalife. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. *Biophys.J.* 88(6):3806-3821, 2005.
- [193] Pappone,C. and V.Santinelli. Atrial fibrillation ablation: how far have we come? *Rev.Esp.Cardiol.* 62(10):1087-1091, 2009.



- [194] Pappone,C., S.Rosanio, G.Oreto, M.Tocchi, F.Gugliotta, G.Vicedomini, A.Salvati, C.Dicandia, P.Mazzone, V.Santinelli, S.Gulletta, and S.Chierchia. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 102(21):2619-2628, 2000.
- [195] Pastore,J.M. and D.S.Rosenbaum. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ.Res.* 87(12):1157-1163, 2000.
- [196] Pertsov,A.M., J.M.Davidenko, R.Salomonsz, W.T.Baxter, and J.Jalife. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ.Res.* 72(3):631-650, 1993.
- [197] Polontchouk,L., J.A.Haeffliger, B.Ebelt, T.Schaefer, D.Stuhlmann, U.Mehlhorn, F.Kuhn-Regnier, E.R.De Vivie, and S.Dhein. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J.Am.Coll.Cardiol.* 38(3):883-891, 2001.
- [198] Poty,H., N.Saoudi, A.A.Abdel, M.Nair, and B.Letac. Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter. Prediction of late success by electrophysiological criteria. *Circulation*. 92(6):1389-1392, 1995.
- [199] Qu,Z., A.Garfinkel, P.S.Chen, and J.N.Weiss. Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. *Circulation*. 102(14):1664-1670, 3-10-2000a.
- [200] Qu,Z., J.Kil, F.Xie, A.Garfinkel, and J.N.Weiss. Scroll wave dynamics in a three-dimensional cardiac tissue model: roles of restitution, thickness, and fiber rotation. *Biophys.J.* 78(6):2761-2775, 2000b.
- [201] Qu,Z.L. and A.Garfinkel. An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*. 46(9):1166-1168, 1999a.
- [202] Qu,Z., J.N.Weiss, and A.Garfinkel. Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: a simulation study. *Am.J Physiol.* 276(1 Pt 2):H269-H283, 1999b.
- [203] Reddy,J.N. and D.K.Gartling. The Finite Element Method in Heat Transfer and Fluid Dynamics. *CRC Press*. 1994.
- [204] Reumann,M., J.Bohnert, G.Seemann, B.Osswald, and O.Dossel. Preventive ablation strategies in a biophysical model of atrial fibrillation based on realistic anatomical data. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 55(2 Pt 1):399-406, 2008.
- [205] Reumann,M., J.Bohnert, B.Osswald, S.Hagl, and O.Doessel. Multiple wavelets, rotors, and snakes in atrial fibrillation--a computer simulation study. *J.Electrocardiol.* 40(4):328-334, 2007.

- [206] Ridler,M., D.M.McQueen, C.S.Peskin, and E.Vigmond. Action potential duration gradient protects the right atrium from fibrillating. *Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.* 1:3978-3981, 2006.
- [207] Rohr,S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential. *Cardiovasc.Res.* 62(2):309-322, 2004.
- [208] Roithinger,F.X., J.Cheng, A.SippensGroenewegen, R.J.Lee, L.A.Saxon, M.M.Scheinman, and M.D.Lesh. Use of electroanatomic mapping to delineate transseptal atrial conduction in humans. *Circulation.* 100(17):1791-1797, 1999.
- [209] Ropella,K.M., A.V.Sahakian, J.M.Baerman, and S.Swiryn. The coherence spectrum. A quantitative discriminator of fibrillatory and nonfibrillatory cardiac rhythms. *Circulation.* 80(1):112-119, 1989.
- [210] Ruchat,P., L.Dang, N.Virag, J.Schlaepfer, L.K.von Segesser, and L.Kappenberger. A biophysical model of atrial fibrillation to define the appropriate ablation pattern in modified maze. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 31(1):65-69, 2007.
- [211] Ruiz,C. Estudio de la vulnerabilidad a reentradas a través de modelos matemáticos y simulación de la aurícula humana. *PhD thesis, UPV.* 2010.
- [212] Ryu,K., J.Sahadevan, C.M.Khrestian, B.S.Stambler, and A.L.Waldo. Use of fast fourier transform analysis of atrial electrograms for rapid characterization of atrial activation-implications for delineating possible mechanisms of atrial tachyarrhythmias. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 17(2):198-206, 2006.
- [213] Ryu,K., S.C.Shroff, J.Sahadevan, N.L.Martovitz, C.M.Khrestian, and B.S.Stambler. Mapping of atrial activation during sustained atrial fibrillation in dogs with rapid ventricular pacing induced heart failure: evidence for a role of driver regions. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 16(12):1348-1358, 2005.
- [214] Sahadevan,J., K.Ryu, L.Peltz, C.M.Khrestian, R.W.Stewart, A.H.Markowitz, and A.L.Waldo. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation.* 110(21):3293-3299, 2004.
- [215] Sakmann,B. and G.Trube. Conductance properties of single inwardly rectifying potassium channels in ventricular cells from guinea-pig heart. *J.Physiol.* 347:641-657, 1984.
- [216] Saleheen,H.I. and K.T.Ng. A new three-dimensional finite-difference bidomain formulation for inhomogeneous anisotropic cardiac tissues. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 45(1):15-25, 1998a.
- [217] Saleheen,H.I. and K.T.Ng. A new three-dimensional finite-difference bidomain formulation for inhomogeneous anisotropic cardiac tissues. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering.* 45(1):15-25, 1998b.

- [218] Sanchez-Quintana,D., R.H.Anderson, J.A.Cabrera, V.Climent, R.Martin, J.Farre, and S.Y.Ho. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. *Heart*. 88(4):406-411, 2002.
- [219] Sanders,P., C.J.Nalliah, R.Dubois, Y.Takahashi, M.Hocini, M.Rotter, T.Rostock, F.Sacher, L.F.Hsu, A.Jonsson, M.D.O'Neill, P.Jais, and M.Haissaguerre. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol*. 17(9):965-972, 2006.
- [220] Sanders,P., O.Berenfeld, M.Hocini, P.Jais, R.Vaidyanathan, L.F.Hsu, S.Garrigue, Y.Takahashi, M.Rotter, F.Sacher, C.Scavee, R.Ploutz-Snyder, J.Jalife, and M.Haissaguerre. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 112(6):789-797, 2005.
- [221] Sandoval,N., V.M.Velasco, H.Orjuela, V.Caicedo, H.Santos, F.Rosas, J.R.Carrea, I.Melgarejo, and C.A.Morillo. Concomitant mitral valve or atrial septal defect surgery and the modified Cox-maze procedure. *Am.J.Cardiol*. 77(8):591-596, 1996.
- [222] Sanguinetti,M.C. and N.K.Jurkiewicz. Two components of cardiac delayed rectifier K+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J.Gen.Physiol*. 96(1):195-215, 1990.
- [223] Saypol,J.M. and B.J.Roth. A mechanism for anisotropic reentry in electrically active tissue. *J.Cardiovasc.Electrophysiol*. 3:558-566, 1990.
- [224] Scanavacca,M. and E.Sosa. Catheter ablation of atrial fibrillation. Techniques and results. *Arq.Bras.Cardiol*. 85(4):295-301, 2005.
- [225] Scharf,C., S.Veerareddy, M.Ozaydin, A.Chugh, B.Hall, P.Cheung, E.Good, F.Pelosi, Jr., F.Morady, and H.Oral. Clinical significance of inducible atrial flutter during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *J.Am.Coll.Cardiol*. 43(11):2057-2062, 2004.
- [226] Scheinman,M.M., F.Morady, D.S.Hess, and R.Gonzalez. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA*. 248(7):851-855, 1982.
- [227] Schneider,M., T.Proebstle, V.Hombach, A.Hannekum, and R.Rudel. Characterization of the sodium currents in isolated human cardiocytes. *Pflügers Arch*. 428:84-90, 1994.
- [228] Schuessler,R.B., T.M.Grayson, B.I.Bromberg, J.L.Cox, and J.P.Boineau. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ.Res*. 71(5):1254-1267, 1992.
- [229] Seemann,G., C.Hoper, F.B.Sachse, O.Dossel, A.V.Holden, and H.Zhang. Heterogeneous three-dimensional anatomical and electrophysiological model

- of human atria. *Philos.Transact.A Math.Phys.Eng Sci.* 364(1843):1465-1481, 2006.
- [230] Seemann,G., H.Ying, D.L.Weiss, F.B.Sachse, and O.Dössel. Effects of electrophysiological remodelling in human right atrium: a simulation study. *Computers in Cardiology Congress.* 32:69-72, 2005.
- [231] Shah,D.C., M.Haissaguerre, P.Jais, and J.Clementy. High-resolution mapping of tachycardia originating from the superior vena cava: evidence of electrical heterogeneity, slow conduction, and possible circus movement reentry. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 13(4):388-392, 2002.
- [232] Shibasaki,T. Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart. *J.Physiol.* 387:227-250, 1987.
- [233] Shinagawa,K., H.Mitamura, A.Takeshita, T.Sato, H.Kanki, S.Takatsuki, and S.Ogawa. Determination of refractory periods and conduction velocity during atrial fibrillation using atrial capture in dogs: direct assessment of the wavelength and its modulation by a sodium channel blocker, pilsicainide. *J.Am.Coll.Cardiol.* 35(1):246-253, 2000.
- [234] Sie,H.T., W.P.Beukema, A.Elvan, and A.R.Ramdat Misier. New strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res.* 58(3):501-509, 2003.
- [235] Sie,H.T., W.P.Beukema, A.R.Misier, A.Elvan, J.J.Ennema, M.M.Haalebos, and H.J.Wellens. Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 122(2):249-256, 2001.
- [236] Sih,H.J., D.P.Zipes, E.J.Berberari, and J.E.Olgin. A high-temporal resolution algorithm for quantifying organization during atrial fibrillation. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 46(4):440-450, 1999.
- [237] Skanes,A.C., R.Mandapati, O.Berenfeld, J.M.Davidenko, and J.Jalife. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 98(12):1236-1248, 1998.
- [238] Spach,M.S., P.C.Dolber, and J.R.Sommer. Discontinuous propagation: an hypothesis based on known cardiac structural complexities. *Int.J.Cardiol.* 7(2):167-174, 1985.
- [239] Spach,M.S., W.T.Miller, III, P.C.Dolber, J.M.Kootsey, J.R.Sommer, and C.E.Jr.Mosher. The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circ.Res.* 50(2):175-191, 1982.
- [240] Starmer,C.F., V.N.Biktashev, D.N.Romashko, M.R.Stepanov, O.N.Makarova, and V.I.Krinsky. Vulnerability in an excitable medium:

- analytical and numerical studies of initiating unidirectional propagation. *Biophys.J.* 65(5):1775-1787, 1993.
- [241] Starmer,C.F., V.V.Nesterenko, A.I.Undrovinas, A.O.Grant, and L.V.Rosenshtraukh. Lidocaine blockade of continuously and transiently accessible sites in cardiac sodium channels. *J.Mol.Cell Cardiol.* 23 Suppl 1:73-83, 1991.
- [242] Stiles,M.K., A.G.Brooks, P.Kuklik, B.John, H.Dimitri, D.H.Lau, L.Wilson, S.Dhar, R.L.Roberts-Thomson, L.Mackenzie, G.D.Young, and P.Sanders. High-density mapping of atrial fibrillation in humans: relationship between high-frequency activation and electrogram fractionation. *J.Cardiovasc. Electrophysiol.* 19(12):1245-1253, 2008.
- [243] Strang,G. On the construction and comparison of difference schemes. *SIAM J Num Anal.* 5(3):506-517, 1968.
- [244] Sueda,T., H.Nagata, K.Orihashi, S.Morita, K.Okada, M.Sueshiro, S.Hirai, and Y.Matsuura. Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann.Thorac.Surg.* 63(4):1070-1075, 1997.
- [245] Sueda,T., H.Nagata, H.Shikata, K.Orihashi, S.Morita, M.Sueshiro, K.Okada, and Y.Matsuura. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann.Thorac.Surg.* 62(6):1796-1800, 1996.
- [246] Sun,H., E.O.Velipasaoglu, D.E.Wu, H.A.Kopelen, W.A.Zoghbi, W.H.Spencer, III, and D.S.Khoury. Simultaneous multisite mapping of the right and the left atrial septum in the canine intact beating heart. *Circulation.* 100(3):312-319, 1999.
- [247] Szalay,Z.A., W.Skwara, W.P.Klovekorn, H.P.Brunner-La Rocca, I.Knez, K.Graves, P.R.Vogt, and E.P.Bauer. Predictors of failure to cure atrial fibrillation with the mini-maze operation. *J.Card Surg.* 19(1):1-6, 2004.
- [248] Tai,C.T., S.A.Chen, C.E.Chiang, S.H.Lee, Z.C.Wen, J.L.Huang, Y.J.Chen, W.C.Yu, A.N.Feng, Y.J.Lin, Y.A.Ding, and M.S.Chang. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter: risk prediction of recurrent arrhythmias. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 9(2):115-121, 1998.
- [249] Takahashi,Y., P.Sanders, P.Jais, M.Hocini, R.Dubois, M.Rotter, T.Rostock, C.J.Nalliah, F.Sacher, J.Clementy, and M.Haissaguerre. Organization of frequency spectra of atrial fibrillation: relevance to radiofrequency catheter ablation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 17(4):382-388, 2006.
- [250] Takahashi,Y., Y.Iesaka, A.Takahashi, M.Goya, K.Kobayashi, H.Fujiwara, and M.Hiraoka. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 14(9):927-932, 2003.

- [251] Tanaka,K., S.Zlochiver, K.L.Vikstrom, M.Yamazaki, J.Moreno, M.Klos, A.V.Zaitsev, R.Vaidyanathan, D.S.Auerbach, S.Landas, and et al. Spatial Distribution of Fibrosis Governs Fibrillation Wave Dynamics in the Posterior Left Atrium During Heart Failure. *Circ.Res.* 101(8):839-847, 2007.
- [252] ten Tusscher,K.H., D.Noble, P.J.Noble, and A.V.Panfilov. A model for human ventricular tissue. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol.* 286(4):H1573-H1589, 2004.
- [253] ten,V., I, J.B.de, E.E.Verheijck, M.J.van Kempen, L.Analbers, D.Gros, and H.J.Jongsma. Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, visualizes the cellular network for impulse propagation from sinoatrial node to atrium. *Circ.Res.* 76(5):802-811, 1995.
- [254] Trangenstein,J.A. and C.Kim. Operator splitting and adaptive mesh refinement for the Luo-Rudy I model. *J Comput Phys.* 196(2):645-679, 2004.
- [255] Tsai,C.F., C.T.Tai, M.H.Hsieh, W.S.Lin, W.C.Yu, K.C.Ueng, Y.A.Ding, M.S.Chang, and S.A.Chen. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation.* 102(1):67-74, 2000.
- [256] Tung,L. A bidomain model for describing ischemic myocardial DC potentials. *PhD thesis, MIT.* 1978.
- [257] Uno,K., K.Kumagai, C.M.Khrestian, and A.L.Waldo. New insights regarding the atrial flutter reentrant circuit : studies in the canine sterile pericarditis model. *Circulation.* 100(12):1354-1360, 1999.
- [258] Usui,A., Y.Inden, S.Mizutani, Y.Takagi, T.Akita, and Y.Ueda. Repetitive atrial flutter as a complication of the left-sided simple maze procedure. *Ann.Thorac.Surg.* 73(5):1457-1459, 2002.
- [259] Vacca,M.A., L.C.Sáenz, and M.Cabrales. Conceptos fisiopatológicos en fibrilación auricular. *Rev Col de Cardiol.* 14(3):59-64, 2007.
- [260] van der Velden,H.M., J.Ausma, and M.B.Rook. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc.Res.* 46:476-486, 2000.
- [261] van Kempen,M.J., V.ten, I, A.Wessels, P.W.Oosthoek, D.Gros, H.J.Jongsma, A.F.Moorman, and W.H.Lamers. Differential connexin distribution accommodates cardiac function in different species. *Microsc.Res.Tech.* 31(5):420-436, 1995.
- [262] Van Wagoner,D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 26(7):1572-1575, 2003.
- [263] Veenhuizen,G.D., C.S.Simpson, and H.Abdollah. Atrial fibrillation. *CMAJ.* 171(7):755-760, 2004.

- [264] Vigmond,E.J., V.Tsoi, S.Kuo, H.Arevalo, J.Kneller, S.Nattel, and N.Trayanova. The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 1(3):334-344, 2004.
- [265] Vigmond,E.J. and L.J.Leon. Restitution curves and the stability of reentry in three-dimensional simulations of cardiac tissue. *Comput.Visual Sci.* 4:237-247, 2002.
- [266] Vigmond,E.J. and L.J.Leon. Computationally efficient model for simulating electrical activity in cardiac tissue with fiber rotation. *Ann.Biomed.Eng.* 27(2):160-170, 1999.
- [267] Virag,N., V.Jacquemet, C.S.Henriquez, S.Zozor, O.Blanc, J.M.Vesin, E.Pruvot, and L.Kappenberger. Study of atrial arrhythmias in a computer model based on magnetic resonance images of human atria. *Chaos*. 12(3):754-763, 2002.
- [268] Wang,K., S.Y.Ho, D.G.Gibson, and R.H.Anderson. Architecture of atrial musculature in humans. *Br.Heart J.* 73(6):559-565, 1995.
- [269] Wang,Z., B.Fermini, and S.Nattel. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K<sup>+</sup> current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ.Res.* 73(6):1061-1076, 1993.
- [270] Wang,Z.G., L.C.Pelletier, M.Talajic, and S.Nattel. Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials. Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation*. 82(1):274-283, 1990.
- [271] Wei,D., O.Okazaki, K.Harumi, E.Harasawa, and H.Hosaka. Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 42(4):343-357, 1995.
- [272] Weidmann,S. Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart. *J.Physiol.* 210(4):1041-1054, 1970.
- [273] Wieser,L., C.N.Nowak, B.Tilg, and G.Fischer. Mother rotor anchoring in branching tissue with heterogeneous membrane properties. *Biomed.Tech.(Berl)*. 53(1):25-35, 2008.
- [274] Wieser,L. Computer Models and the Mother Wavelet Hypothesis of Atrial Fibrillation. *PhD.Thesis.UMIT - university for health sciences, medical informatics and technologyinstitute of biomedical engineering*. 2007.
- [275] Wieser,L., G.Fischer, C.N.Nowak, and B.Tilg. Fibrillatory conduction in branching atrial tissue--Insight from volumetric and monolayer computer models. *Comput.Methods Programs Biomed.* 86(2):103-111, 2007.

- [276] Weiss,J.N., A.Garfinkel, H.S.Karagueuzian, Z.Qu, and P.S.Chen. Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation*. 99(21):2819-2826, 1999.
- [277] Wijffels,M.C., C.J.Kirchhof, R.Dorland, and M.A.Allessie. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 92(7):1954-1968, 1995.
- [278] Wilders,R., M.B.Wagner, D.A.Golod, R.Kumar, Y.G.Wang, W.N.Goolsby, R.W.Joyner, and H.J.Jongmsa. Effects of anisotropy on the development of cardiac arrhythmias associated with focal activity. *Pflugers Arch*. 441(2-3):301-312, 2000.
- [279] Williams,J.M., R.M.Ungerleider, G.K.Lofland, and J.L.Cox. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg*. 80(3):373-380, 1980.
- [280] Winfree,A.T. Stably rotating patterns of reaction and diffusion. *Prog.Theor.Chem*. 4:1-51, 1978.
- [281] Workman,A.J., K.A.Kane, and A.C.Rankin. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc.Res*. 52(2):226-235, 2001.
- [282] Wouter,L. Structural remodelling of atrial myocardium in patients with cardiac valve disease and atrial fibrillation. *Exp.Clin.Cardiol*. 5:158-163, 2001.
- [283] Wu,T.J., M.Yashima, F.Xie, C.A.Athill, Y.H.Kim, M.C.Fishbein, Z.Qu, A.Garfinkel, J.N.Weiss, H.S.Karagueuzian, and P.S.Chen. Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ.Res*. 83(4):448-462, 1998.
- [284] Xie,F., Z.Qu, A.Garfinkel, and J.N.Weiss. Electrical refractory period restitution and spiral wave reentry in simulated cardiac tissue. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*. 283(1):H448-H460, 2002.
- [285] Yue,L., J.Feng, R.Gaspo, G.R.Li, Z.Wang, and S.Nattel. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ.Res*. 81(4):512-525, 1997.
- [286] Zaitsev,A.V., O.Berenfeld, S.F.Mironov, J.Jalife, and A.M.Pertsov. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. *Circ.Res*. 86(4):408-417, 3-3-2000.
- [287] Zalaquett,R., E.Pérez, B.Garayar, I.Vergara, S.Moran, and et al. Cryoablation of pulmonary veins as complementary treatment of atria I fibrillation in valvular surgery. *Rev Méd Chile*. 135:871-878, 2007.



- [288] Zhang,H., J.-H.Liu, C.J.Garratt, and A.V.Holden. Competitive interactions between ectopic foci and reentry in virtual human atrium. *Computers in Cardiology Congress.* 32:73-76, 2005.
- [289] Zhang,H., J.-H.Liu, C.J.Garratt, and A.V.Holden. Cellular modelling of electrical remodelling in two different models of human atrial myocytes. *Computers in Cardiology Congress.* 30:777-780, 2003.
- [290] Zhang,H., A.V.Holden, I.Kodama, H.Honjo, M.Lei, T.Varghese, and M.R.Boyett. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol.* 279(1):H397-H421, 2000.
- [291] Zlochiver,S., M.Yamazaki, J.Kalifa, and O.Berenfeld. Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 5(6):846-854, 2008.
- [292] Zozor,S., O.Blanc, V.Jacquemet, N.Virag, J.M.Vesin, E.Pruvot, L.Kappenberger, and C.Henriquez. A numerical scheme for modeling wavefront propagation on a monolayer of arbitrary geometry. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 50(4):412-420, 2003.



## PUBLICACIONES

### *En revistas científicas internacionales:*

Tobón,C., J.Sáiz, F.Hornero, L.Romero, J.M.Ferrero (Jr.) and G.Molto. Atrial arrhythmias induced by the interaction of two different ectopic foci. A simulation study. *Ann. Biomed. Ing.* (Eviado para evaluación).

Romero,L., B.Trenor. J.M.Alonso, C.Tobón, J.Saiz, J.M. Ferrero (Jr.). The relative role of refractoriness and source–sink relationship in reentry generation during simulated acute ischemia. *Ann. Biomed. Ing.* 37(8): 1560–1571, 2009.

ISSN: 0090-6964

### *En revistas científicas Colombianas:*

Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich. Efecto del remodelado eléctrico auricular en un modelo tridimensional de aurícula humana. *Ingeniería Biomédica.* 2(4):46-53, 2008.

ISSN: 1909-9762

### *En congresos internacionales:*

Tobón,C., J.Sáiz, F.Hornero, C.Ruiz, V.Hernández and G.Molto. Contribution of electrophysiological remodelling to generation of anatomical re-entries around the right pulmonary veins in human atrium: a simulation study. *Actas del Congreso Computers in Cardiology.* 33:773-776, 2006.

ISBN: 0276–6547

Tobón,C., J.Sáiz, J.M.Ferrero (Jr), G.Molto, J.M.Alonso. Effect of ectopic focus frequency on fibrillatory conduction in atrial remodelling tissue. A simulation study. *Actas del Congreso Computers in Cardiology.* 34:609-612, 2007.

ISBN: 0276-6574

Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich, F.Hornero. Reentrant mechanisms triggered by ectopic activity in a 3D realistic model of human atria. A computer

simulation study. *Actas del Congreso Computers in Cardiology*. 35:629-632, 2008.

ISBN: 0276-6574

Tobón,C., C.Ruiz, E.Heidenreich, F.Hornero, J.Sáiz. Effect of the ectopic beats location on vulnerability to reentries in a three - dimensional realistic model of human atria. *Actas del Congreso Computers in Cardiology*. 36:449–452, 2009.

ISBN: 0276-6574

Ruiz-Villa,C.A. C.Tobón, J.F.Rodríguez, J.M.Ferrero, F.Hornero and J.Sáiz. Influence of atrial dilatation in the generation of re-entries caused by ectopic activity in the left atrium. *Actas del Congreso Computers in Cardiology*. 36:457–460, 2009.

ISBN: 0276-6574

***En congresos nacionales:***

Tobón,C., J.Sáiz, J.M.Ferrero (Jr.), G.Molto, J.Gomis-Tena, and F.Hornero. Simulación de la propagación del potencial de acción en tejido auricular humano. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 23:393-396, 2005.

ISBN: 84-7402-325-4

Tobón,C., J.Sáiz, G.Molto and F.Hornero. Remodelado eléctrico y sus efectos en un modelo de tejido auricular humano. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 24: 213-216, 2006.

ISBN: 84-9769-160-1

Ruiz,C., C.Tobón, J.Sáiz, E.Heidenreich and F.Hornero. Propagación del potencial de acción en un modelo 3D realista de aurícula humana. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 24:113-116, 2006.

ISBN: 84-9769-160-1

Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich and F.Hornero. Efecto de la frecuencia del ritmo sinusal en la generación de reentradas en un modelo 3D de aurícula humana remodelada. Estudio de simulación. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 25:89-92, 2007.

ISBN: 84-612-0369-7

Ruiz,C., C.Tobón, J.Sáiz, E.Heidenreich, J.F.Rodríguez and F.Hornero. Efecto del Remodelado eléctrico en la velocidad de conducción en un modelo 3D de aurícula humana. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 25:515-518, 2007.

ISBN 84-612-0369-7

Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich and F.Hornero. Rotor iniciado por actividad focal en un modelo 3D de aurícula humana remodelada: mecanismo de fibrilación auricular. Estudio de simulación. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 26:198-201, 2008.

ISBN: 978-84-691-3640-9

Ruiz,C., C.Tobón, J.F.Rodríguez, E.Heidenreich, F.Hornero and J.Sáiz. Efecto de la dilatación auricular sobre la vulnerabilidad a reentradas. Aplicación de “virtual heart”. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 26:205-208, 2008.

ISBN: 978-84-691-3640-9

Tobón,C., C.Ruiz, J.F.Rodríguez, F.Hornero and J.Sáiz. Evaluación de dos patrones de ablación para fibrilación auricular crónica, simulados en un modelo 3D de aurícula humana. *Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 27:103-106, 2009.

ISBN: 978-84-608-0990-6