

Universidad Politécnica de Valencia



**UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA**

Universidad de Valencia

**VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA**

**EVALUACIÓN DE FACTORES QUE PROVOCAN
FIBRILACIÓN AURICULAR Y DE SU TRATAMIENTO
MEDIANTE TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.
ESTUDIO DE SIMULACIÓN**

TRABAJO FIN DE MASTER

Trabajo de Investigación

Presentado por:

CATALINA TOBÓN ZULUAGA

PARA OBTAR AL GRADO DE MAGISTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

Dirigido por:

Dr. Francisco Javier Saiz Rodríguez

Codirigido por:

Dr. Fernando Hornero Sos

Valencia 2009

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más común en la práctica clínica. La FA induce alteraciones en las propiedades auriculares que la perpetúan, estos cambios son llamados “remodelado auricular”. Recientes estudios han demostrado que una actividad ectópica en las venas pulmonares, en presencia de un substrato vulnerable (tejido remodelado), puede iniciar mecanismos de reentrada y conducir a una FA. La ablación por radiofrecuencia (RF) es un procedimiento terapéutico que consiste en la creación de líneas de bloqueo de la conducción para interrumpir la FA.

En el presente trabajo se estudia el efecto del remodelado auricular en la generación de mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica, se estudia el efecto de la localización del foco ectópico en la vulnerabilidad a la reentrada y se evalúan dos diferentes patrones de ablación, el Maze III y Maze parcial izquierdo. Se calcularon pseudo-electrogramas unipolares en diferentes regiones y se realizó un análisis espectral a las señales obtenidas.

Para llevar a cabo el estudio, los efectos del remodelado eléctrico fueron incorporados en un modelo de célula auricular e integrados en un modelo tridimensional (3D) de aurícula humana. Un foco ectópico fue aplicado en tres lugares diferentes de la aurícula izquierda, posteriormente, se aplicaron las líneas de ablación durante la FA simulada.

El modelo reproduce el comportamiento de la actividad eléctrica en toda la superficie auricular. Los resultados obtenidos muestran que: 1) el remodelado auricular favorece la generación de mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica; 2) la localización del foco ectópico influye en la longitud de la ventana vulnerable; 3) los electrogramas y su análisis espectral permiten caracterizar la FA; 4) el Maze III es el más eficiente de los dos procedimientos de ablación, terminando por completo la FA; 5) el Maze parcial izquierdo provocó la generación de un flutter en la aurícula derecha.

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

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice. AF induces changes in atrial properties that perpetuates to it, these changes are called "atrial remodelling". Recent studies have shown that an ectopic activity in the pulmonary veins in the presence of a vulnerable substrate (remodelling tissue), it can start reentrant mechanisms and lead to AF. Radiofrequency ablation is a therapeutic procedure which involves the creation of conduction block lines to interrupt AF.

In this paper we study the effect of atrial remodelling in the generation of reentrant mechanisms initiated by ectopic activity, the effect of the ectopic beats location on vulnerability to reentries and we evaluated two different patterns of ablation, the Maze III and the left-sided (partial) Maze. We calculated pseudo-unipolar electrograms in different regions and we made a spectral analysis to the signals obtained.

To carry out the study, the effects of electrical remodelling were incorporated in an atrial cell model and integrated in a three-dimensional (3D) model of human atrium. An ectopic beat was applied at three different locations in the left atrium. Subsequently, we applied the ablation lines during AF simulated.

The model reproduces the behaviour of the electrical activity across the atrial surface. The results show that: 1) atrial remodelling favours the generation of reentrant mechanisms initiated by ectopic activity, 2) the location of the ectopic beat affects the length of the vulnerable window, 3) electrograms and its spectral analysis allow characterizing AF, 4) the Maze III is the most efficient between two ablation procedures, it finished the AF completely, 5) the left-sided (partial) Maze caused a flutter in the right atrium.

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

Lista de Abreviaturas

Abreviaturas utilizadas en el texto:

AP	<i>Action potential</i> - Potencial de acción
APD	<i>Action potential duration</i> - Duración del potencial de acción
AVN	<i>Atrioventricular node</i> - Nodo ariculoventricular
BCL	<i>Basic cycle length</i> - Ciclo básico de estimulación
CL	<i>Cycle length</i> – Longitud del ciclo
CV	<i>Conduction velocity</i> - Velocidad de Conducción
DF	<i>Dominant frequency</i> - Frecuencia Dominante
EGM	Electrograma
ERP	<i>Effective refractory period</i> - Período refractario efectivo
FA	Fibrilación auricular
FEM	<i>Finite element method</i> - Método de elementos finitos
FFT	<i>Fast Fourier transform</i> - Transformada rápida de Fourier
JSR	<i>Junctional sarcoplasmic reticulum</i> – Compartimiento de salida de calcio
NSR	<i>Network sarcoplasmic reticulum</i> – Compartimiento de entrada de calcio
PRA	Período refractario absoluto
PRR	Período refractario relativo
RF	Radiofrecuencia
S ₁	Tren de estimulación básica
S ₂	Estímulo prematuro
SAN	<i>Sino-atrial node</i> - Nodo sinoauricular
SN	Periodo de excitabilidad supernormal
VCI	Vena cava inferior

VCS	Vena cava superior
VPD	Vena pulmonar derecha
VPI	Vena pulmonar izquierda
VPs	Venas pulmonares
VW	<i>Vulnerable Windows</i> - Ventana vulnerable
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional

Lista de Figuras

Figura 1.1. Esquema de corazón humano y sistema de conducción.....	1
Figura 1.2. Potencial de acción intracelular.	3
Figura 1.3. Ilustración de la propagación del impulso eléctrico en el miocardio.....	4
Figura 1.4. Circuito equivalente de la membrana celular.	5
Figura 1.5. Modelo multicelular.	5
Figura 1.6. Formas del AP auricular.....	6
Figura 1.7. Mecanismo focal.....	7
Figura 1.8. Mecanismo de reentrada.....	8
Figura 1.9. Circuito macrorreentrante durante <i>flutter</i> auricular.....	9
Figura 1.10. Mecanismos de mantenimiento de la FA.	10
Figura 1.11. Registro de EGMs y relación entre el AP y el EGM.....	11
Figura 1.12. Clasificación de EGMs unipolares durante FA.	11
Figura 1.13. Ejemplo representativo de FA en aurícula canina.	12
Figura 1.14. Prolongación de la duración de la FA.	13
Figura 1.15. Diagrama esquemático de la teoría unificada.....	14
Figura 1.16. Catéter de ablación y líneas de ablación en el Maze III.....	15
Figura 3.1. Esquema de miocito auricular, según el modelo de Nygren.....	21
Figura 3.2. Circuito equivalente de la membrana celular. ⁷⁶	22
Figura 3.3. Evolución temporal de las principales corrientes iónicas del modelo.....	22
Figura 3.4. Modelo inicial de aurícula humana.	26
Figura 3.5. Modelo 3D de aurícula humana.....	27
Figura 3.6. Vectores y planos para el direccionamiento de fibras.....	28
Figura 3.7. Modelo 3D con direccionamiento de fibras.	29
Figura 3.8. Líneas de ablación del procedimiento Maze III simuladas.	30
Figura 3.9. Líneas de ablación del procedimiento Maze parcial izquierdo simuladas.	31
Figura 3.10. Descomposición del tejido en tres dominios.	31
Figura 3.11. Equivalencia discreta bidominio para un medio continuo 1D.....	32
Figura 3.12. Equivalencia discreta monodominio para un medio continuo 1D.....	33
Figura 3.13. Protocolo de estimulación S_1 - S_2 estándar.....	36
Figura 3.14. Localización del foco ectópico y del SAN para tres estudios diferentes.	37
Figura 3.15. Localización de los 24 puntos de cálculo de los pseudo-EGMs.....	38
Figura 4.1. Corrientes iónicas simuladas.	42

Figura 4.2. Formas del AP bajo condiciones fisiológicas y de remodelado eléctrico.	42
Figura 4.3. Secuencia de propagación en el modelo.....	45
Figura 4.4. Frentes de propagación plano y convexo, y colisión del frente.....	46
Figura 4.5. Seudo-EGMs correspondientes a un frente de activación plano	46
Figura 4.6. Seudo-EGMs correspondientes a un frente de activación convexo.....	47
Figura 4.7. Seudo-EGMs correspondientes a una colisión del frente de activación.	47
Figura 4.8. Aplicación del foco ectópico.	48
Figura 4.9. Reentradas en tejido remodelado..	49
Figura 4.10. Mecanismos reentrantes en ambas aurículas.	50
Figura 4.11. Tipos de potenciales de los EGMs.	51
Figura 4.12. Seudo-EGMs en la aurícula derecha durante FA simulada.....	52
Figura 4.13. Análisis espectral de los seudo-EGMs en aurícula derecha durante FA simulada.	53
Figura 4.14. Seudo-EGMs en la pared posterior de la aurícula izquierda, durante FA simulada.	54
Figura 4.15. Seudo-EGMs en la pared superior de la aurícula izquierda y en el apéndice izquierdo, durante FA simulada.....	55
Figura 4.16. Análisis espectral de los seudo-EGMs en la pared posterior de la aurícula izquierda durante FA simulada.....	55
Figura 4.17. Análisis espectral de los seudo-EGMs en pared superior y apéndice de la aurícula izquierda durante FA simulada.	56
Figura 4.18. DFs obtenidos y el porcentaje en el que se presenta en las dos aurículas.	56
Figura 4.19. Comparación de los resultados entre aurícula derecha e izquierda.	57
Figura 4.20. Aplicación del foco ectópico en cercanías a las VPs izquierdas y en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda.	59
Figura 4.21. Ventanas vulnerables obtenidas en las tres simulaciones.....	60
Figura 4.22. Aplicación del Maze III durante FA simulada.....	61
Figura 4.23. Aplicación del Maze parcial izquierdo durante FA simulada.	62
Figura 4.24. Seudo-EGMs en ambas aurículas durante <i>flutter</i> auricular.....	63

Lista de Tablas

Tabla 3.1. Valores iniciales de las concentraciones de sodio, calcio y potasio.....	25
Tabla 3.2. Valores iniciales de las concentraciones de Ca^{2+} en JSN y NSR.....	25
Tabla 3.3. Dimensiones anatómicas en el modelo 3D de aurícula humana.....	27
Tabla 4.1. Parámetros del AP afectados por el remodelado eléctrico.	43
Tabla 4.2. CVs longitudinal y transversal medidas, para conductividad alta, media y baja, en condiciones fisiológicas y remodelado eléctrico.	44
Tabla 4.3. Resumen de los valores obtenidos en la aurícula derecha e izquierda.....	57

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	ANATOMÍA DEL CORAZÓN Y SISTEMA DE CONDUCCIÓN	1
1.1.1	<i>Anatomía y Fisiología Auricular</i>	<i>1</i>
1.2	POTENCIAL DE ACCIÓN	2
1.2.1	<i>Fases del Potencial de Acción.....</i>	<i>2</i>
1.2.2	<i>Refractariedad del Potencial de Acción.....</i>	<i>3</i>
1.2.3	<i>Propagación del Potencial de Acción</i>	<i>3</i>
1.2.4	<i>Modelización del Potencial de Acción y su Propagación.....</i>	<i>4</i>
1.3	TAQUICARDIAS AURICULARES	7
1.3.1	<i>Mecanismos Fisiopatológicos de las Taquicardias Auriculares</i>	<i>7</i>
1.3.2	<i>Clasificación de las Taquicardias Auriculares.....</i>	<i>8</i>
1.3.3	<i>Fibrilación Auricular</i>	<i>9</i>
1.3.4	<i>Caracterización de la FA Mediante Electrogramas y su Análisis Espectral.....</i>	<i>10</i>
1.4	REMODELADO AURICULAR	13
1.5	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	14
1.5.1	<i>Cirugía de Maze III</i>	<i>14</i>
1.5.2	<i>Maze Parcial Izquierdo</i>	<i>15</i>
1.5.3	<i>Otras Técnicas Combinadas.....</i>	<i>15</i>
1.6	SIMULACIÓN COMPUTACIONAL EN EL ESTUDIO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	16
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	19
3.	MÉTODOS.....	21
3.1	MODELO DE POTENCIAL DE ACCIÓN	21
3.1.1	<i>Corrientes Iónicas</i>	<i>23</i>
3.1.2	<i>Balance Iónico.....</i>	<i>24</i>
3.1.3	<i>Condiciones Iniciales</i>	<i>24</i>
3.1.4	<i>Dimensiones Geométricas a Nivel Celular.....</i>	<i>25</i>
3.2	REMODELADO ELÉCTRICO	25
3.3	MODELO 3D DE AURÍCULA HUMANA.....	26
3.3.1	<i>Direccionamiento de Fibras, Anisotropía y Conductividades.....</i>	<i>28</i>
3.4	SIMULACIÓN DE PATRONES DE ABLACIÓN	30
3.5	MODELO MATEMÁTICO DE PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN	31
3.5.1	<i>Método Numérico</i>	<i>33</i>
3.6	PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA.....	36
3.7	SIMULACIÓN DE ELECTROGRAMAS UNIPOLARES	37
3.8	ANÁLISIS ESPECTRAL DEL ELECTROGRAMA	38
3.9	SIMULACIÓN COMPUTACIONAL E IMPLEMENTACIÓN	39
3.9.1	<i>Preprocesado.....</i>	<i>40</i>

TABLA DE CONTENIDO

3.9.2	<i>Procesado</i>	40
3.9.3	<i>Posprocesado</i>	40
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
4.1	CARACTERIZACIÓN DEL MODELO DE POTENCIAL DE ACCIÓN AURICULAR	41
4.2	EFEECTO DEL REMODELADO ELÉCTRICO EN EL POTENCIAL DE ACCIÓN Y CORRIENTES IÓNICAS	41
4.3	CARACTERIZACIÓN DEL MODELO 3D DE AURÍCULA HUMANA	43
4.3.1	<i>Caracterización de los Seudo-Electrogramas</i>	46
4.4	EFEECTO DEL REMODELADO ELÉCTRICO EN LA GENERACIÓN DE MECANISMOS REENTRANTES, DESENCADENADOS POR ACTIVIDAD ECTÓPICA EN VPS	47
4.5	CARACTERIZACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR SIMULADA MEDIANTE ELECTROGRAMAS Y SU ANÁLISIS ESPECTRAL	50
4.6	EFEECTO DE LA LOCALIZACIÓN DEL FOCO ECTÓPICO EN LA VULNERABILIDAD A REENTRADAS	58
4.7	EVALUACIÓN DE LOS PATRONES DE ABLACIÓN MAZE III Y MAZE PARCIAL IZQUIERDO	60
5.	CONCLUSIONES	67
	IMPLICACIONES CLÍNICAS	60
	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	60
6.	LÍNEAS FUTURAS	73
	ANEXOS	75
	BIBLIOGRAFÍA	81
	PUBLICACIONES	89

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Anatomía del Corazón y Sistema de Conducción

El corazón es el órgano central del sistema cardiovascular. Se divide en dos compartimientos o cavidades superiores, las aurículas y dos compartimientos inferiores, los ventrículos (Figura 1.1). Su función 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. 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 (SAN). 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 aurículo-ventricular (AVN). El impulso se retrasa brevemente en el AVN y después viaja a través de un sistema especializado llamado Hiss-Purkinje. Esta activación eléctrica causa la contracción muscular, permitiendo la eyección de la sangre a través del sistema cardiovascular. Todo el proceso se repite a una frecuencia aproximada de 60 a 100 veces por minuto.

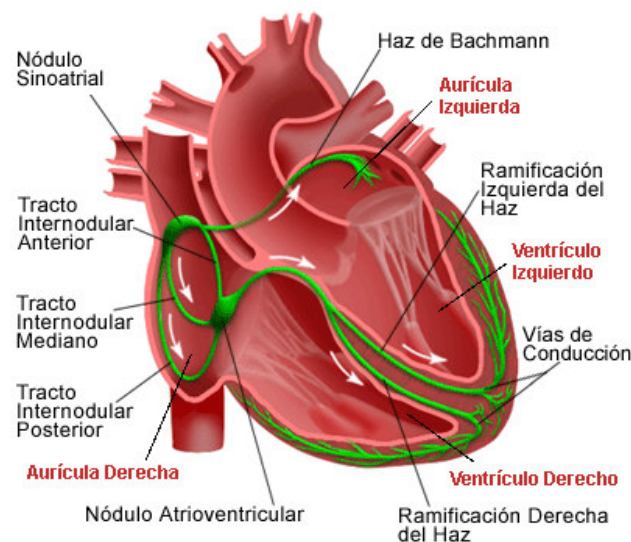


Figura 1.1. Esquema de corazón humano y sistema de conducción.

Cuando el corazón no late a una frecuencia constante los episodios son llamados arritmias. Si el latido del corazón es demasiado lento se llama bradiarritmia o bradicardia. Si es demasiado rápido se llama taquiarritmia o taquicardia.

1.1.1 Anatomía y Fisiología Auricular

Las aurículas recogen la sangre que vuelve al corazón para vaciarla en los ventrículos derecho e izquierdo respectivamente. La aurícula derecha acumula sangre del cuerpo que es pobre en oxígeno y la izquierda recibe la sangre oxigenada de los pulmones. Las paredes auriculares son delgadas y su superficie cavitaria es lisa en la aurícula izquierda y trabeculada en la aurícula derecha. A la aurícula izquierda abocan cuatro venas pulmonares (VPs) (dos derechas y dos izquierdas). Una pared muscular denominada “tabique” separa

las aurículas izquierda y derecha. El tabique interauricular es muscular, excepto en una porción oval media delgada y fibrosa llamada fosa oval.

Estudios anatómicos del corazón humano y de animal sugieren que haces de músculo auricular, como el haz de Bachmann^{4,108} y el limbo de la fosa oval^{96,98}, son los sitios preferenciales de conducción eléctrica interauricular, permitiendo la propagación del estímulo desde la aurícula derecha hacia la izquierda.

1.2 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 cardíacos. La contracción de cada célula está asociada a un potencial de acción (AP). El AP es la diferencia de potencial entre el medio intra y extracelular, es decir, entre ambos lados de la membrana celular. 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 (Na^+), calcio (Ca^{2+}), potasio (K^+), entre otras, que son a su vez el mecanismo responsable de la generación del AP.

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 AP, el cual provoca un cambio de polaridad momentáneo en el potencial de la membrana para luego volver de nuevo al potencial de equilibrio.

Los distintos tipos de células cardíacas presentan diferentes formas de AP, ya que cada uno de ellos desempeña diferentes funciones especializadas de generación o propagación de las señales eléctricas cardíacas, por lo tanto, la duración del potencial de acción (APD) es diferente para cada tipo de célula. El APD en los miocitos auriculares es de aproximadamente 300 ms²⁴.

1.2.1 Fases del Potencial de Acción

El AP consta de varias fases, fase 0, 1, 2, 3 y 4 (Figura 1.2), las cuales se caracterizan por la activación de distintas corrientes. La Despolarización o fase 0, es la fase inicial del AP, caracterizada por un cambio drástico en el valor del potencial de membrana, que en menos de un milisegundo 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 sodio y la entrada de iones a favor del gradiente de concentración (corriente rápida de sodio). En la Repolarización inicial o fase 1 se activa una corriente de salida de potasio a través de un canal transitorio, provocando una pequeña repolarización en el AP. 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. Se produce la activación de los canales de calcio tipo L. Esta

corriente entrante de calcio se ve compensada por varias corrientes salientes de potasio. La Repolarización o fase 3 es una tapa de unos 100 ms de duración, durante la cual el potencial de membrana retorna desde su nivel de meseta al valor negativo de reposo. Se produce el cierre progresivo de los canales de calcio y la activación progresiva de la corriente rectificadora inversa de potasio. Por último, la fase de Reposo o fase 4, corresponde a la fase de reposo diastólico.

Durante el transcurso del AP 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 electrogenitas.

1.2.2 Refractariedad del Potencial de Acción

El periodo refractario se conoce como el intervalo de tiempo desde que un tejido se despolariza hasta que recupera su excitabilidad, este se divide en: un periodo refractario absoluto (PRA), durante el cual ningún estímulo, sin importar su intensidad, induce una respuesta y un periodo refractario relativo (PRR) en el que sólo un estímulo intenso es capaz de producir una respuesta. El período refractario efectivo (ERP) incluye el período refractario absoluto y aquel con respuestas generadas no propagadas; este termina cuando aparecen las primeras respuestas propagadas. El periodo de excitabilidad supernormal (SN), es el periodo durante el cual un estímulo relativamente débil puede producir una respuesta (Figura 1.2).

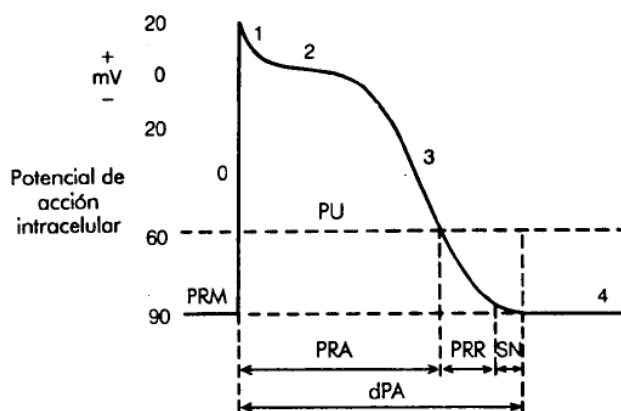


Figura 1.2. Potencial de acción intracelular. Se muestran las fases y periodos refractarios.

1.2.3 Propagación del Potencial de Acción

El miocardio está constituido por fibras musculares, formadas por miocitos de forma aproximadamente cilíndrica de unos 100 μm de longitud y de 10 a 15 μm de diámetro⁴⁹. 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 AP. 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 1.3). 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 1.3). Si la célula vecina no está refractaria, esta estimulación célula-célula será suficiente para inducir una despolarización en esa célula ((3) en Figura 1.3) y la excitación se propagará hacia delante ((4) en Figura 1.3).

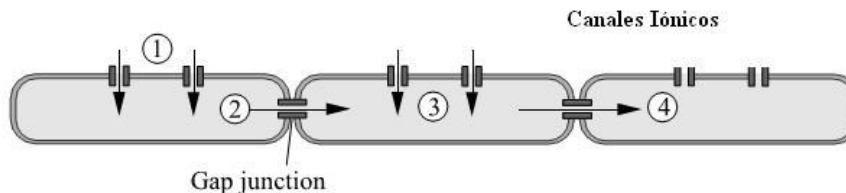


Figura 1.3. Ilustración de la propagación del impulso eléctrico en el miocardio.

La velocidad de conducción (CV) del AP depende enormemente de la dirección en la que se propaga. Este fenómeno es debido a la anisotropía estructural de tejido cardíaco, 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 CV en la dirección longitudinal 2 a 5 veces más rápida que la CV en la dirección transversal⁵⁶. La velocidad a la cual se propaga el AP no es constante, sino que depende de las propiedades del medio, por lo que las CVs 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 SAN, 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^{39,62}. Adicionalmente, la orientación de las fibras musculares en la aurícula es un componente importante de la anatomía en la determinación de la conducción.

1.2.4 Modelización del Potencial de Acción y su Propagación

Hoy en día, la modelización cardíaca constituye una importante herramienta de ayuda a la investigación básica en cardiología, permitiendo acceder a variables que de otro modo serían imposibles de registrar o manipular bajo condiciones experimentales. Muchos modelos electrofisiológicos se basan en la simulación del AP celular. El primer modelo matemático de AP fue desarrollado por Hodgkin y Huxley en los años 50⁴⁴. Aquel primer modelo estaba basado en datos experimentales obtenidos mediante la técnica de *voltaje clamp* (fijación de voltaje), 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 describe a continuación.

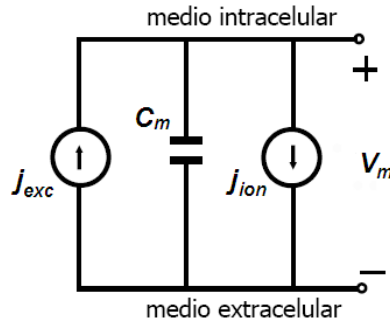


Figura 1.4. Circuito equivalente de la membrana celular.

Donde V_m representa el potencial de membrana (mV), C_m la capacidad de membrana por unidad de superficie ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$), j_{ion} engloba a todas las densidades de corriente iónicas que atraviesan la membrana celular ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) y j_{exc} representa una posible corriente de excitación aplicada desde el medio extracelular ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$).

El circuito se corresponde con la siguiente ecuación diferencial, que describe la evolución del potencial de membrana.

$$j_{exc} = j_{ion} + C_m \frac{\partial V_m}{\partial t}$$

Ecuación 1-1

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

Paralelamente al desarrollo de modelos matemáticos, en los que se estudia la formación del AP de las células cardíacas, se ha ido planteando el proceso de propagación de la activación cardíaca en modelos multicelulares, formados por una serie de células eléctricamente conectadas entre sí (Figura 1.5), los cuales permiten aproximarse de una manera más precisa a los fenómenos reales.

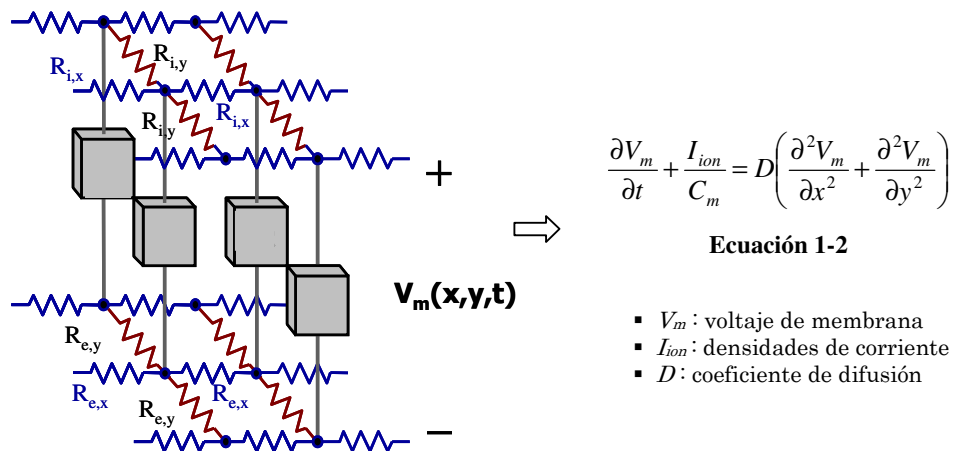


Figura 1.5. Modelo multicelular, representado mediante células conectadas eléctricamente y ecuación correspondiente a la propagación del AP.

En estos modelos, en los que generalmente se asume que el tejido cardíaco es un medio excitable continuo, se ha descrito la propagación del AP mediante una ecuación de

difusión-reacción (Ecuación 1-2) en la que el término del lado derecho de la ecuación hace referencia a la difusión del voltaje a través del tejido y el del lado izquierdo, al flujo de corriente a través de la membrana celular.

Se han desarrollado modelos unidimensionales, bidimensionales y tridimensionales que han permitido analizar la propagación del AP en tejidos heterogéneos y han servido para aproximarse, entre otros aspectos, a la biofísica de la propagación de ondas de activación planas, circulares y espirales, así como a los mecanismos de reentrada (explicados más adelante).

Modelos de Potencial de Acción Auricular

La forma del AP auricular es diferente al de la célula ventricular. Las características principales que distinguen el AP 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 AP auricular.

En 1998 se publicaron dos modelos matemáticos de la electrofisiología de las células auriculares en humanos, el modelo de Courtemanche *et al.*¹⁹ y el modelo de Nygren *et al.*⁷⁶. Ambos modelos están basados en datos experimentales, sin embargo, presentan algunas diferencias, principalmente en la forma del AP. En el modelo de Courtemanche, el AP exhibe una morfología *spike-and-dome* (espiga y domo), por el contrario, el AP del modelo de Nygren presenta una forma triangular. Esto se debe a la sustancial variabilidad de la morfología del AP registrada en miocitos aislados de aurícula humana, en donde han sido identificadas dos⁶ o tres¹⁰⁹ morfologías distintas: una forma triangular y una o dos formas *spike-and-dome*. La Figura 1.6 exhibe la forma del AP para cada uno de los modelos de miocito auricular.

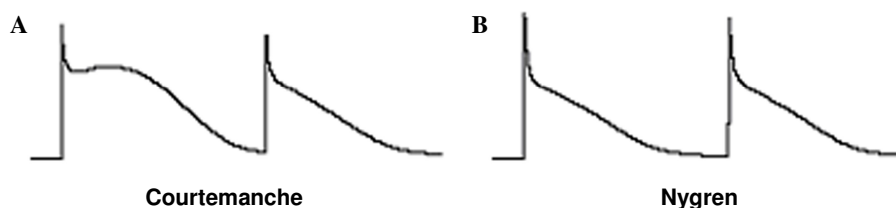


Figura 1.6. Formas del AP auricular. A) *Spike-and-dome* del modelo de Courtemanche. B) Triangular del modelo de Nygren.

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 Na^+ , de K^+ y de 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 AP, por ejemplo la dependencia con la frecuencia, una variedad de formas del AP y el remodelado celular durante la fibrilación auricular. La ventaja del modelo de Nygren es la inclusión de la corriente I_{sus} , la cuál determina sobre todo la forma del AP durante el pico y la meseta. Con estos modelos, la contribución de varias corrientes a diferentes arritmias auriculares se puede explorar por separado.

1.3 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. 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.

Están caracterizadas por un incremento del ritmo cardíaco (>100 lpm), pueden tener 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 dirigirse al cerebro provocando algún tipo de tromboembolismo.

1.3.1 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.

Mecanismo Focal

En los albores de la electrocardiografía Lewis⁶⁷ en 1912, sostuvo que una rápida actividad automática de uno o más centros (Figura 1.7) era el determinante de algunas de las taquicardias auriculares.

Los primeros estudios fueron realizados con cobayas en 1981, por Cheung *et al.*¹⁵, quienes encontraron actividad eléctrica en las VPs. Estos focos ectópicos eran exacerbados por la acción de digoxina, desencadenando episodios de taquicardia auricular. Recientes estudios⁶⁸, mediante mapeo endocárdico con catéteres, han registrado latidos ectópicos en su gran mayoría en las VPs. Sin embargo, han sido descritos también en otras zonas auriculares, como en la pared posterior de la aurícula izquierda, apéndice izquierdo, cresta terminal, entre otros.

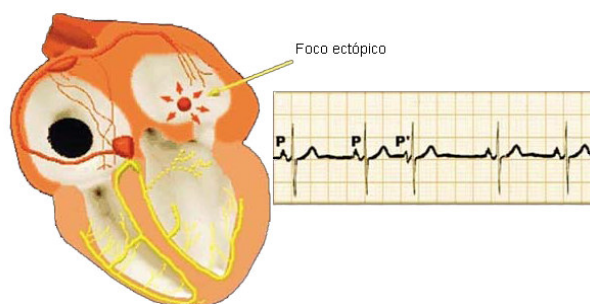


Figura 1.7. Mecanismo focal. En el electrocardiograma se observa la extrasístole supraventricular (foco ectópico) como un latido anticipado (P') en relación con el impulso precedente (P).

Mecanismo de Reentrada

El mecanismo de reentrada fue propuesto en 1914 por Garrey³³, quien afirmaba que diferencias en la excitabilidad y la conductividad podrían producir movimientos circulares.

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).
- 2) Lenta propagación del mismo sobre una ruta alterna.
- 3) Reexcitación del tejido proximal al lugar inicial del bloqueo en dirección retrógrada.

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 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.

De acuerdo al tamaño de los circuitos, se habla de macroreentrada y de microreentrada. Según si la reentrada se origina alrededor de obstáculos fijos o funcionales es llamada reentrada anatómica o reentrada funcional. En la reentrada anatómica (Figura 1.8 A) el impulso se propaga alrededor de un circuito anatómicamente determinado (venas cavas, seno coronario, VPs).

Las reentradas funcionales (Figura 1.8 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 AP 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.

Las ondas reentrantes circulan como rotores simples, o como parejas de rotores contrarrotatorios (reentrada en figura de ocho)²⁸. Estas reentradas en figura de ocho pueden iniciarse como consecuencia de la interacción de un frente de onda con un obstáculo “apropiado” que se interpone en su camino⁸⁰.

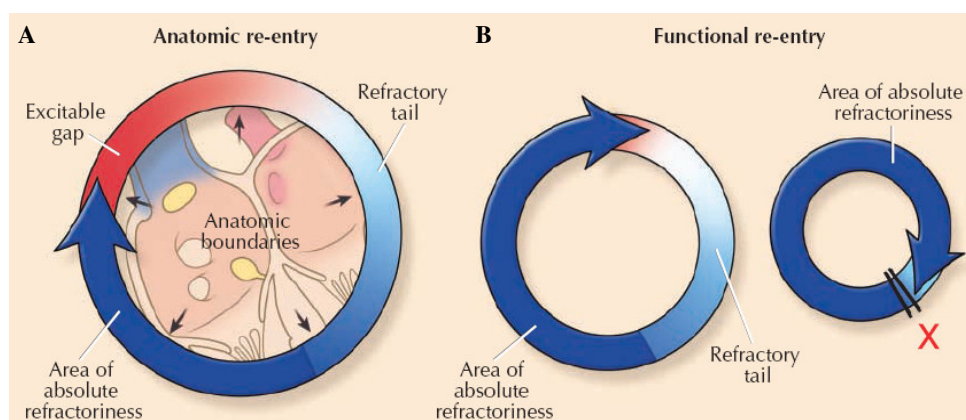


Figura 1.8. Mecanismo de reentrada. A) Reentrada anatómica. B) Reentrada funcional. Si el frente de onda viaja muy rápido, o el ERP es demasiado largo, se encuentra con tejido refractario y se extingue (X).¹⁰⁵

1.3.2 Clasificación de las Taquicardias Auriculares

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

Lesh *et al.*⁶⁶ agruparon las taquicardias auriculares tomando en cuenta el mecanismo electrofisiológico y el sustrato anatómico en:

- 1) Taquicardias auriculares focales (FAT «*Focal Atrial Tachycardias*»): aquellas cuyo foco de origen y mantenimiento está circunscrito a una zona limitada de tejido auricular.
- 2) Taquicardias macrorreentrantes: presentan *flutter* auricular (aleteo auricular) y taquicardia auricular incisional. Dependen del funcionamiento de un macrocircuito de reentrada creado por barreras funcionales o fijas. El *flutter* se define como una taquicardia auricular macrorreentrante regular, a una frecuencia próxima a 300 lpm. Estudios en modelos animales y en humanos demostraron que el *flutter* es una arritmia cuyo mecanismo es la reentrada, dependiendo de un circuito localizado en la aurícula derecha, con una zona crítica para su actividad ubicada en el istmo entre la válvula tricúspide, el ostium del seno coronario y la desembocadura de la vena cava inferior²⁶.

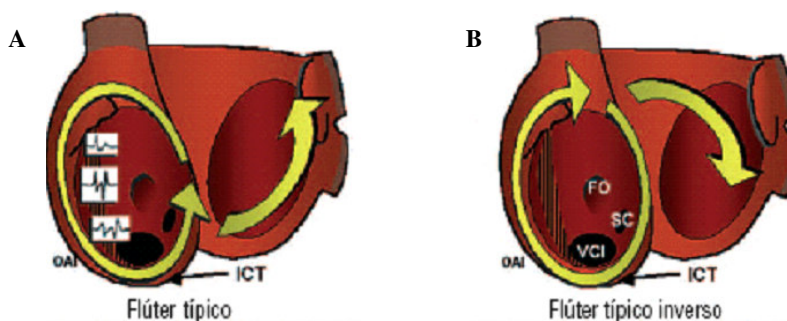


Figura 1.9. Circuito macrorreentrante en aurícula derecha, característico de *flutter*. A) *Flutter* típico. B) *Flutter* típico inverso.

- 3) Fibrilación auricular: depende de múltiples microcircuitos reentrantes en una o ambas aurículas. (Una explicación más amplia se hace en el apartado 1.3.3).

1.3.3 Fibrilación Auricular

La FA se define como un ritmo auricular rápido, caótico y desincronizado, 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 fibrilen a una frecuencia de 300 a 600 veces por minuto.

La FA es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y conlleva un notable incremento de la morbimortalidad. Su prevalencia depende de la edad, aumentando notablemente por encima de los 60 años⁷, casi el 10% de las personas de más de 80 años tienen FA. Hay tres tipos de FA: paroxística, persistente y permanente; a las dos últimas se les suele llamar FA crónica. La FA paroxística se define como episodios recurrentes que terminan espontáneamente. La FA persistente es definida 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.

Hipótesis sobre el Mecanismo de Mantenimiento de la Fibrilación Auricular

Moe⁷⁴ en 1962, propuso la **hipótesis de múltiples ondas reentrantes** (Figura 1.10 A). 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 *et al.*³⁷, quienes propusieron la **hipótesis focal** (Figura 1.10 B), en la cual la FA no sólo se iniciaría sino que también estaría mantenida por un foco de muy alta frecuencia originado en las VPs o sus proximidades, cuyos frentes de activación se fraccionan y desorganizan en el tejido circundante, dando lugar a lo que se conoce como conducción fibrilatoria.

Jalife *et al.*⁵³ en el 2003, propuso la **hipótesis del rotor** (Figura 1.10 C), esta hipótesis sugiere que la FA es desencadenada por latidos ectópicos originados en las VPs o sus proximidades, 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 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.

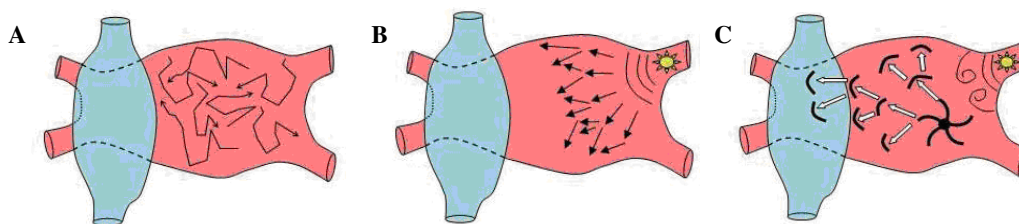


Figura 1.10. Mecanismos de mantenimiento de la FA. A) Teoría de múltiples ondas reentrantes. B) Hipótesis focal. C) Hipótesis del rotor.³

1.3.4 Caracterización de la FA Mediante Electrogramas y su Análisis Espectral

El estudio electrofisiológico convencional se basa principalmente en el análisis de las señales eléctricas medidas en superficie (electrogramas) y es la herramienta fundamental de la que se valen los electrofisiólogos para estudiar los desórdenes eléctricos del corazón. Se utilizan electrocatéteres (Figura 1.11 A) que son llevados al endocardio mediante una guía de fluoroscopia y luego conectados a sistemas computarizados. Estos sistemas permiten la identificación, ampliación, registro y reproducción de señales eléctricas. Estas señales son el código básico sobre el que se fundamenta la interpretación, diagnóstico y tratamiento de las arritmias.

Los tiempos de activación local se determinan a partir de la forma del electrograma (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 más empinada del EGM unipolar, el cuál coincide con la porción más empinada de la pendiente del AP⁴⁵ (Figura 1.11 B).

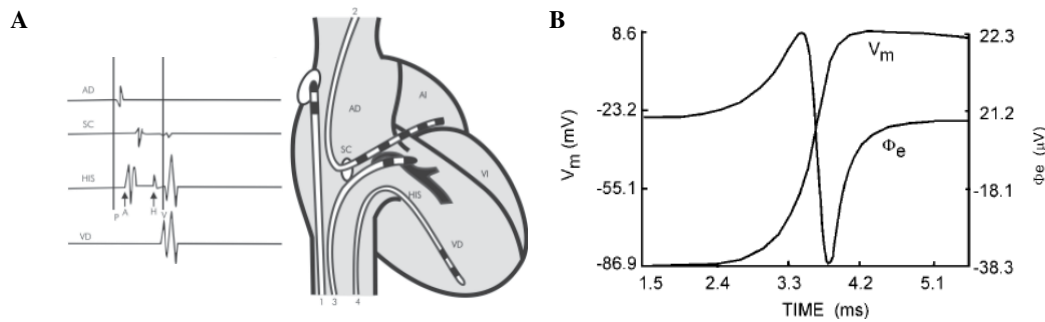


Figura 1.11. A) Registro de EGMs. B) Relación entre la pendiente del AP auricular (V_m) y el EGM unipolar extracelular (ϕ_e).⁵⁶

Diversos estudios^{16,25,50,59} han investigado los efectos de factores como la anisotropía, los bloqueos de conducción, reentradas y colisiones de las ondas de activación en la morfología de los EGMs unipolares y bipolares. Sin embargo, durante la 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.

Konings *et al.*⁵⁹, 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 1.12):

- 1) *Single potentials*, caracterizados por una simple y larga deflexión negativa.
- 2) *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) *Long-double potentials*, están compuestos por dos potenciales separados por un intervalo > 10 ms.
- 4) *Fragmented potentials*, los cuales muestran múltiples deflexiones negativas resultando en una duración prolongada y compleja de activación.

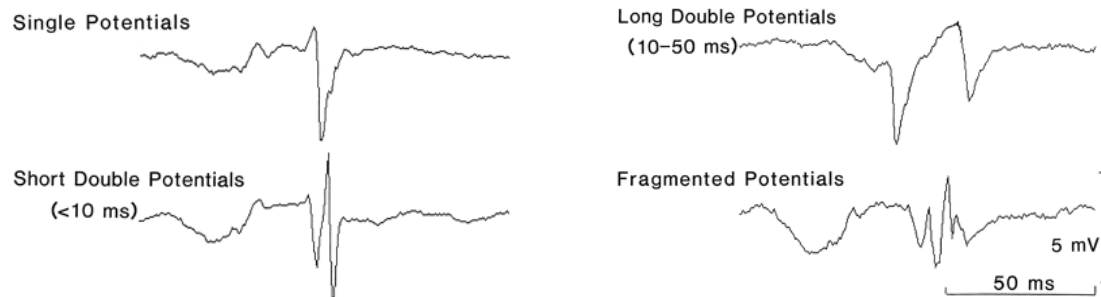


Figura 1.12. Clasificación de EGMs unipolares durante FA.⁵⁹

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. Las ondas formadas son conocidas como el espectro de energía. Para obtener este espectro de energía es necesario aplicar la Transformación Rápida de Fourier (FFT), función matemática que permite convertir los datos del EGM en el dominio de tiempo al dominio de frecuencia.

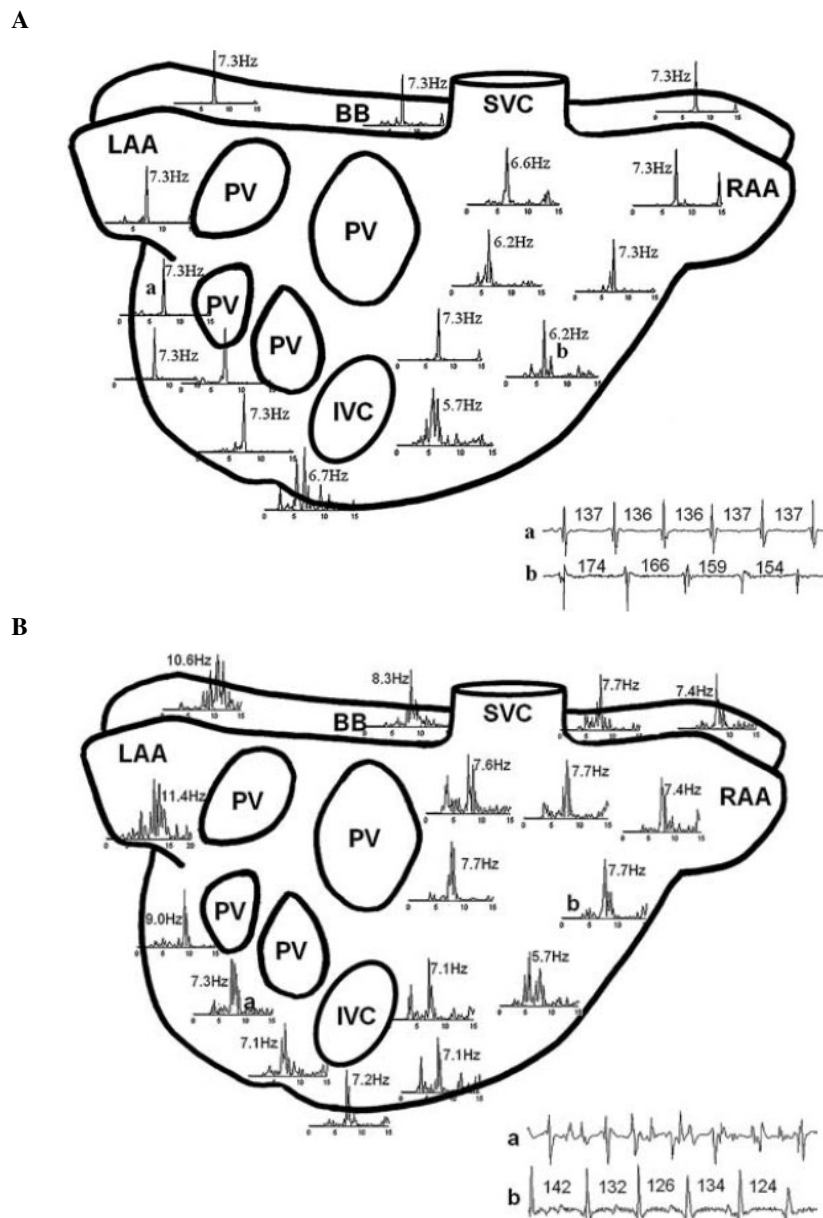


Figura 1.13. Ejemplo representativo de FA en aurícula canina. Los EGMs bipolares registrados en aurícula izquierda (a) y aurícula derecha (b) son mostrados en la parte inferior de las figuras. A) FA debido a un circuito reentrante estable en aurícula izquierda. B) FA debida a activación irregular en ambas aurículas.⁸³

Actualmente, se ha incrementado el uso del análisis espectral de los EGMs registrados^{25,63,83}, ya que es de gran ayuda para el estudio y caracterización de las arritmias auriculares. Estudios experimentales en aurícula canina^{83,84} y humana^{59,69,86}, han demostrado que los análisis espectrales que presentan un mayor ancho de banda con múltiples picos de frecuencia (Figura 1.13) y diferentes longitudes del ciclo (CL) y frecuencias dominantes (DF) en los sitios de registro, se corresponden a conducción irregular e inestable, característica de FA. 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 1.13 A). Por lo que el análisis FFT permite identificar patrones de activación regulares e irregulares durante diferentes tipos de arritmias auriculares.

1.4 Remodelado Auricular

Estudios realizados por Wijffels *et al.*¹¹⁰ en corderos, demostraron que cuanto más tiempo duraban los episodios de FA más fácil era inducirlos nuevamente y los episodios se prolongaban en el tiempo (Figura 1.14). 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 ha sido demostrado que la FA induce alteraciones en las propiedades auriculares que ayudan a perpetuarlas. La duración de estos cambios fisiológicos está en relación directa con la duración de los episodios de FA previos y se les denominó “remodelado auricular”, el cual ha sido descrito en varios modelos animales¹¹⁰ y humanos^{9,112}. Los cambios en las propiedades auriculares incluyen: cambios eléctricos^{9,110,112}, cambios en los *gap junctions*^{103,54} y cambios en la estructura anatómica¹¹³.

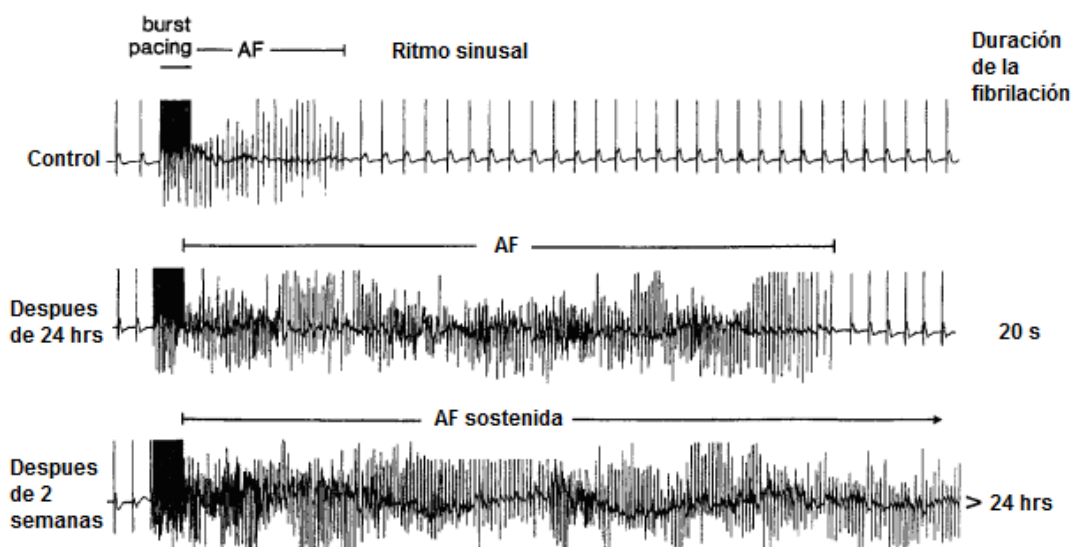


Figura 1.14. Prolongación de la duración de la FA. Se muestran 3 EGMs registrados en la misma aurícula de oveja durante FA inducida por 1 s de estimulación a 50 Hz. En el primer EGM la FA termina de forma espontánea. En el segundo caso, el EGM fue registrado después de una FA mantenida durante 24 horas. El tercer EGM fue registrado después de una FA mantenida por 2 semanas, en este caso la FA no termina.¹¹⁰

Los cambios eléctricos causan una disminución del ERP, producido por un acortamiento significativo del APD^{9,112,116}. 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 experimentales¹¹⁰.

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, 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 *et al.*¹⁰⁵ en el 2004 plantean una hipótesis unificada (Figura 1.15), 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.

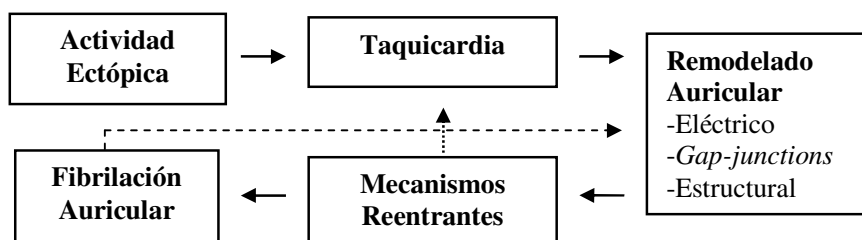


Figura 1.15. Diagrama esquemático de la teoría unificada de Veenhuyzen *et al.*

1.5 Tratamiento Quirúrgico de la Fibrilación Auricular

El intervencionismo con catéter de RF para el tratamiento de la FA sin enfermedad estructural concomitante, ha aumentado en los últimos años. La fibrilación intermitente que se origina en algún punto de las VPs, puede ser controlada con procedimientos de RF con un éxito entre un 50% y un 80% con medicamento antiarrítmico; sin embargo, los resultados a corto y mediano plazo revelan también complicaciones como eventos isquémicos transitorios, hemotórax, perforación esofágica y, especialmente, estenosis de VPs³¹.

1.5.1 Cirugía de Maze III

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 izquierdo¹¹¹, la ablación del haz de His⁸⁸, el cual aún se emplea en algunos casos para el control de la respuesta ventricular, y el procedimiento del “corredor” de Guirardon³⁶.

Posteriormente, gracias a los estudios electrofisiológicos en los cuales se demostró que la arritmia era producida por circuitos de reentrada, se pensó que era posible la sección quirúrgica de éstos, permitiendo la conducción eléctrica del SAN al AVN y reestableciendo la conducción aurículo-ventricular. Se comenzó a diseñar la cirugía de Maze o laberinto que tuvo varias modificaciones hasta llegar a un procedimiento que se denomina Maze III²⁰ (Figura 1.16), el cual cumple con los siguientes objetivos: 1) Eliminar la arritmia; 2) restaurar el ritmo sinusal; 3) reestablecer la sincronía aurículo-ventricular; 4) reestablecer la función de transporte de las aurículas y 5) evitar el tromboembolismo sistémico.

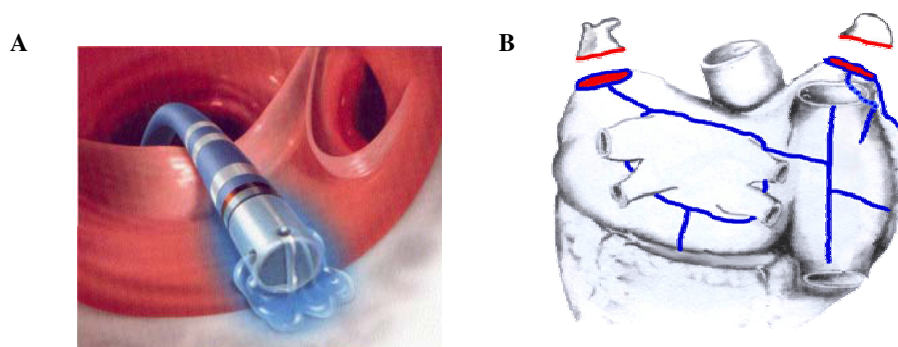


Figura 1.16. A) Catéter de ablación irrigado (sistema abierto) durante la emisión de RF. B) Líneas de ablación en el Maze III.

La técnica quirúrgica total es compleja y por este motivo no fue utilizada sino en algunos centros especializados, sin embargo el porcentaje de éxito para recuperar y mantener el ritmo sinusal es del 87%⁸⁷ al 93%²¹ y alcanza el 100% cuando se adiciona un medicamento antiarrítmico. La posibilidad de cura depende de las patologías asociadas, especialmente del tamaño de la aurícula izquierda y del tiempo en fibrilación.

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 crioablación, la RF, el láser, el ultrasonido, las microondas y las cirugías menos extensas.

1.5.2 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 simplificado la técnica quirúrgica, pues permite aplicar, entre otros, el concepto de Maze parcial izquierdo, que combina diferentes líneas de ablación en la aurícula izquierda, para lograr el aislamiento de la VPs, el apéndice izquierdo y anillo mitral.

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 50% al 77% de éxito¹⁰¹. Esta técnica permite que en casos de FA intermitente o paroxística, la arritmia se pueda confinar con el aislamiento de la aurícula izquierda solamente, pero no en casos de FA crónica. También es frecuente que luego de la ablación de la FA por estos métodos limitados a la aurícula izquierda, se presenten hasta en un 14% episodios de flutter auricular que requieren reintervenciones posteriores percutáneas para la ablación de la arritmia. 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 en donde se genera un circuito que produce flutter auricular, por lo tanto deben ser intervenidos durante el acto operatorio con alguna fuente de energía o crioablación^{94,22}.

1.5.3 Otras Técnicas Combinadas

Se han aplicado un gran número de variaciones a las técnicas estándar, obteniendo técnicas como el miniMaze, aislamiento segmentario de las VPs, aislamiento circunferencial de las VPs, entre otras. 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, la selección de los pacientes (FA intermitente, o permanente) 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.

1.6 Simulación Computacional en el Estudio de la Fibrilación Auricular

La modelización y simulación computacional son una herramienta altamente prometedora para estudiar arritmias auriculares. Una comprensión del papel del comportamiento celular y del tejido durante la arritmia es fundamental, ya que puede conducir a un mejoramiento de las terapias actuales.

Las simulaciones pueden ayudar a contestar preguntas tales como cuál es el mecanismo o los mecanismos que inician la FA y si difieren de los mecanismos que la perpetúan.

Mediante los modelos celulares de Courtemanche y de Nygren, se ha podido explorar por separado la contribución de varias corrientes iónicas a la FA en humanos. En estos modelos, el bloqueo de diversas corrientes ha servido para identificar blancos iónicos en la terapia con drogas para la FA. Se ha modelizado la acción de diferentes fármacos, pudiéndose estudiar sus efectos a nivel celular. Adicionalmente, se han llevado a cabo simulaciones del remodelado eléctrico mediante la incorporación de los cambios sufridos en la dinámica y cinética celular registrados experimentalmente después de una taquicardia o episodios de FA. Estos estudios reproducen los efectos del remodelado sobre la forma del AP, el APD y el ERP^{19,117}, permitiendo analizar y comprender cómo variaciones en el APD pueden ser responsables de la iniciación y permanencia de ondas reentrantes.

Posteriormente, para reproducir la dinámica del tejido auricular y con el fin de comprender y dar nuevas ideas sobre los procesos de iniciación y mantenimiento de arritmias auriculares, fueron modelizadas estructuras multicelulares que han permitido entender gran parte de la dinámica del tejido sano y enfermo. Por ejemplo, Xie *et al.*¹¹⁵ han estudiado los efectos de la pendiente de la curva de restitución en el aumento de la probabilidad de quiebres de una onda espiral generada en un modelo bidimensional (2D) de tejido. Analizan a su vez, la influencia del tamaño del tejido para mantener la onda espiral. Keneller *et al.*⁵⁷, analizaron los efectos colinérgicos en el AP y en la inestabilidad de una onda espiral reentrante en tejido 2D auricular. Zhang *et al.*¹¹⁸, analizaron los efectos de las interacciones entre una reentrada y un foco ectópico, mediante variaciones en las frecuencias. Pandit *et al.*⁷⁹, estudiaron los determinantes iónicos de una reentrada funcional en un modelo 2D de tejido auricular, durante FA crónica simulada.

Poco a poco se ha ido incorporando mayor complejidad en cuanto a estructuras y geometría de la aurícula, proporcionando información valiosa sobre el papel de estructuras particulares en la conducción y arritmias auriculares. Por ejemplo, varios estudios^{32,114} han explorado la anatomía de la estructura de los músculos pectíneos, la cual agrega complejidad a la estructura auricular, lo que afecta los patrones de conducción y por lo tanto pueden afectar la inducibilidad y la evolución de arritmias.

Se ha demostrado que la geometría y la anisotropía en la conducción juegan un papel importante durante la propagación del AP, por tanto, desarrollar un modelo de aurícula anatómicamente realista es necesario para obtener resultados más precisos durante el estudio de su actividad eléctrica. Sin embargo, la compleja anatomía auricular y los altos

costes computacionales han hecho que la mayoría de los trabajos sobre la propagación del AP en modelos de aurícula humana hayan implementado modelos 3D con geometría simplificada, como los desarrollados por Virag *et al.*¹⁰⁷, Vigmond *et al.*¹⁰⁶ y Jacquemet *et al.*⁵⁰. Dang *et al.*²³, implementando un modelo 3D simplificado, evaluó la eficacia de diferentes patrones de ablación.

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 Henríquez⁴¹, que representa una anatomía auricular más realista y que puede reproducir la sincronización de la activación observada durante el ritmo sinusal. El modelo desarrollado por Seemann *et al.*⁹¹, consiste en un modelo geométrico 3D tomado del proyecto “mujer visible” que incorpora las heterogeneidades electrofisiológicas de la aurícula.

Implementando estos modelos se han llevado a cabo algunos estudios sobre la iniciación y mantenimiento de la FA, Reumann *et al.*⁸¹ demostraron que las estructuras anatómicas macroscópicas de la aurícula juegan un importante papel en los patrones de activación durante la FA simulada. Kharche *et al.*⁵⁵ demostraron, mediante simulación, que el remodelado eléctrico ayuda a perpetuar y sostener la FA.

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.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A diferencia de lo que ocurre con un gran número de arritmias, la FA continúa siendo un reto terapéutico que ha estimulado la búsqueda de nuevas modalidades de tratamiento. Los mecanismos de iniciación y mantenimiento de la FA todavía no se conocen con precisión y son objeto de intenso debate. Un mejor conocimiento de estos mecanismos permitirá diseñar tratamientos y estrategias más seguras y eficaces basadas en la fisiopatología de la enfermedad. La experimentación con modelos animales y la simulación con modelos computacionales continúan siendo una herramienta valiosa para el estudio de las diferentes arritmias auriculares y sus terapias.

Objetivo General

El objetivo general de este trabajo es estudiar, mediante simulación computacional, el efecto del remodelado auricular en la generación de mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica y su progresión a conducción fibrilatoria, estudiar el efecto de la localización del foco ectópico en la vulnerabilidad a reentradas y evaluar la eficacia de dos diferentes patrones de ablación, el Maze III y Maze parcial izquierdo, en la terminación de la FA simulada.

Objetivos Específicos

Así pues, implementando un modelo 3D, biofísicamente detallado de la aurícula humana, que incluye las principales estructuras anatómicas, direccionamiento de fibras, heterogeneidad en la velocidad de conducción y anisotropía, los objetivos específicos de este estudio son:

- Introducir los cambios en la conductancia y cinética de algunos de los canales iónicos reportados durante episodios de FA crónica, con el fin de reconstruir el remodelado eléctrico auricular.
- Estudiar la importancia del remodelado eléctrico en la generación de mecanismos reentrantes, desencadenados por actividad ectópica en cercanías a las VPs y su progresión a conducción fibrilatoria.
- Desarrollar mapas de potenciales que permitan visualizar la dinámica del tejido y localizar los mecanismos causantes de conducción fibrilatoria.
- Calcular pseudo-EGMs en diferentes regiones del modelo con el fin de analizar la morfología de las señales.
- Realizar un análisis espectral a las señales obtenidas con el fin de caracterizar la arritmia simulada.
- Estudiar el efecto de la localización del foco ectópico en la vulnerabilidad a reentradas.
- Simular los procedimientos de ablación Maze III y Maze parcial izquierdo en el modelo y aplicarlos durante la FA simulada.
- Evaluar la eficiencia de ambos patrones de ablación, Maze III y Maze parcial izquierdo, en la terminación de la FA.
- Comparar los resultados obtenidos con los reportados por estudios experimentales.

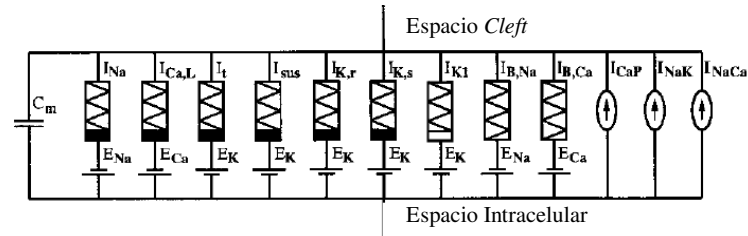


Figura 3.2. Circuito equivalente de la membrana celular.⁷⁶

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:

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

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

Ecuación 3-1

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 ± 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 electrogenicas (I_b) y de los intercambiadores iónicos (I_i) e I_{test} es la corriente de estimulación externa.

En la Figura 3.3 se puede observar el comportamiento de las diferentes corrientes iónicas en función del tiempo.

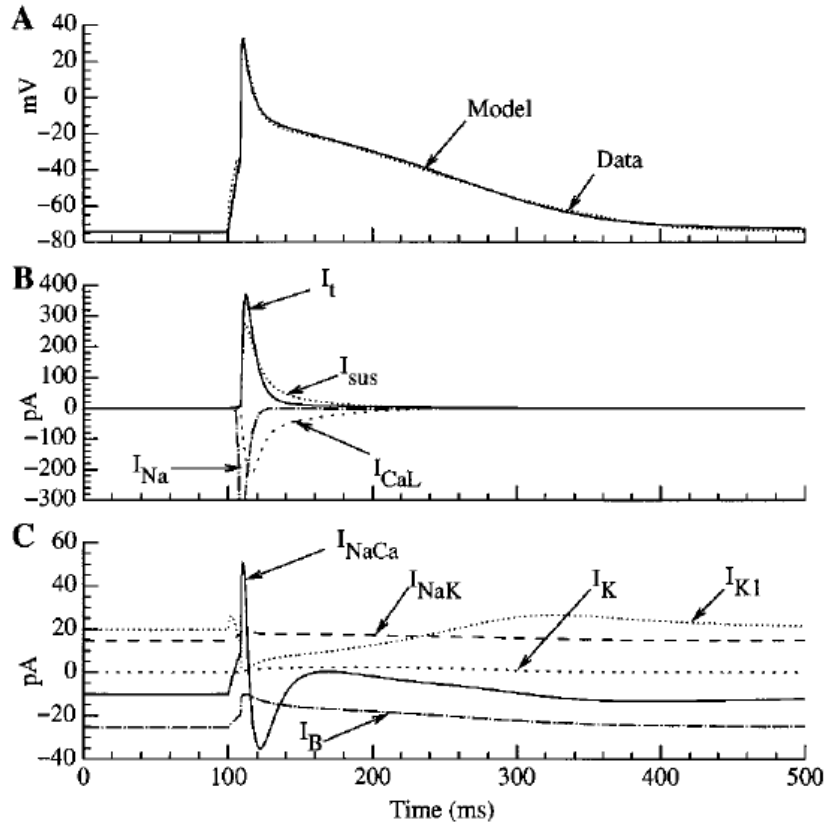


Figura 3.3. Evolución temporal de las principales corrientes iónicas del modelo.⁷⁶

3.1.1 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 3-2

donde los coeficientes α_{x_i} y β_{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 3-3

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 Nearst:

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

Ecuación 3-4

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 3-5

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 3-6

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.

3.1.2 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 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 3-7

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 calcio, 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.

3.1.3 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 sodio, calcio y potasio se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3.1. 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)
$[\text{Na}^+]_i$	8.5547	$[\text{Na}^+]_b$	130.0	$[\text{Na}^+]_c$	130.011
$[\text{Ca}^{2+}]_i$	6.7290×10^{-5}	$[\text{Ca}^{2+}]_b$	5.4	$[\text{Ca}^{2+}]_c$	1.8147
$[\text{K}^+]_i$	129.435	$[\text{K}^+]_b$	1.8	$[\text{K}^+]_c$	5.3581

Las concentraciones de calcio almacenadas en los compartimentos JSR y NSR se expresan como $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{rel}}$ y $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{up}}$, y sus valores iniciales son:

Tabla 3.2. Valores iniciales de las concentraciones de Ca^{2+} en JSN y NSR.

Concentración	Valor inicial (mmol/L)
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{rel}}$	0.6465
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{up}}$	0.6646

3.1.4 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.

3.2 Remodelado Eléctrico

Datos experimentales reportados por Bosh *et al.*⁹ y Workman *et al.*¹¹², han demostrado 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_{KJ} , 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 de 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 siguientes, fueron las modificaciones hechas al modelo:

- La conductancia del canal I_{KJ} 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_f 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 AP de miocitos auriculares humanos de pacientes con FA crónica.

3.3 Modelo 3D de Aurícula Humana

Los datos geométricos que sirvieron como base para la generación del modelo 3D de aurícula humana, se obtuvieron de la contribución de Harrild y Henriquez⁴¹, obtenidos a partir de imágenes de resonancia magnética. Este modelo inicial está compuesto por 18332 elementos triangulares y 9043 nodos que forman una envolvente volumétrica (Figura 3.4).

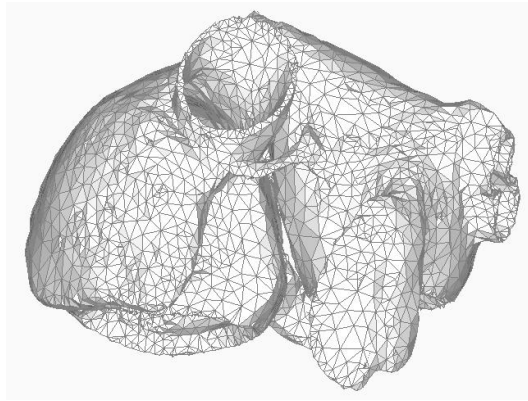


Figura 3.4. Modelo inicial de aurícula obtenida de la contribución de Harrild y Henriquez.

El proceso de mallado y refinamiento consistió en transformar la superficie inicial en un mallado suavizado compuesto de elementos hexaédricos, para lo cual se implementó el programa comercial FEMAP con Nastran NX¹. El tejido auricular se consideró como una monocapa, cuyo grosor es la anchura del elemento (excepto en los músculos pectíneos).

El modelo inicial fue ajustado a las especificaciones anatómicas de Wang *et al.*¹⁰⁸, Chauvin *et al.*¹³ y Cohen *et al.*¹⁸. Se redefinieron y modificaron estructuras anatómicas relevantes como son las VPs, el haz de Bachmann, el seno coronario y su unión a la aurícula izquierda, la fosa oval, el anillo de la fosa oval, los músculos pectíneos, la cresta terminal, el apéndice izquierdo y la válvula mitral. De esta manera, el modelo final incluye las principales estructuras anatómicas que conforman las aurículas izquierda y derecha (Figura 3.5).

El modelo definitivo consiste de 52.906 elementos hexaédricos y 100.554 nodos. La discretización espacial varía desde ~320 μm a ~910 μm .

¹ NX Nastran for FEMAP, desarrollado por UGS Corporation, es un solver avanzado que combina dos de los programas más populares y potentes del mundo de análisis estructural y térmico: las capacidades avanzadas de pre&postprocesado de FEMAP y los módulos de análisis por elementos finitos de NX Nastran.

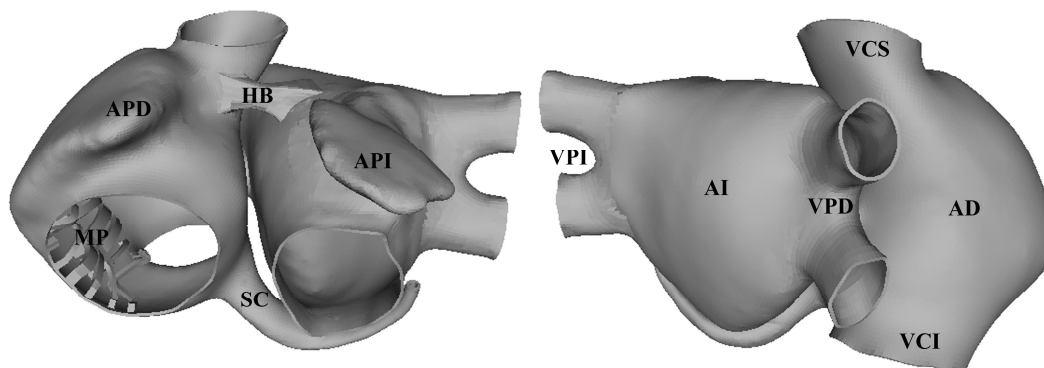


Figura 3.5. A) Vista anterior y B) posterior del modelo 3D de aurícula humana. Conformado por aurícula derecha (AD), aurícula izquierda (AI), apéndice izquierdo (API) y derecho (APD), venas pulmonares izquierdas (VPI) y derechas (VPD), venas cava superior (VCS) e inferior (VCI), haz de Bachmann (HB), seno coronario (SC) y músculos pectíneos (MP).

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

Tabla 3.3. Dimensiones anatómicas en el modelo 3D de aurícula humana.

Estructura anatómica	Eje	Valores (cm)
Aurícula derecha	Antero-Posterior	4.27
	Medio-Lateral	3.66
	Supero-Inferior	3.73
Aurícula Izquierda	Antero-Posterior	4.32
	Medio-Lateral	4.49
	Supero-Inferior	4.19
VPI superior	Medio-Lateral	0.87
	Supero-Inferior	1.04
VPI inferior	Medio-Lateral	0.86
	Supero-Inferior	1.1
VPD superior	Medio-Lateral	0.9
	Supero-Inferior	1.07
VPD inferior	Medio-Lateral	0.87
	Supero-Inferior	1.08
Válvula mitral	Medio-Lateral	2.09
	Supero-Inferior	2.76
Válvula tricúspide	Medio-Lateral	2.93
	Supero-Inferior	2.78
VCS	Antero-Posterior	2.15
	Medio-Lateral	1.98
VCI	Antero-Posterior	1.93
	Medio-Lateral	2.1

3.3.1 Direccionamiento de Fibras, Anisotropía y Conductividades

La aurícula está formada por una pared de fibras musculares, cuya orientación puede ser circular, longitudinal, transversal u oblicua, por lo que el modelo se dividió en 42 zonas de acuerdo con la dirección de los haces musculares, con el fin de asignar a cada zona una dirección de fibra realista, con base en datos obtenidos de estudios histológicos de aurícula humana¹². En cada una de las zonas se trazó un eje perpendicular a la dirección de la fibra. La perpendicular a este eje y a su normal se proyectó sobre la superficie para obtener la dirección. El sistema se resolvió algebraicamente, determinando el direccionamiento de todos los puntos de cada una de las regiones.

A continuación se detallan los pasos que se siguieron para este proceso:

- Una vez dividida la aurícula en zonas, en donde el direccionamiento de fibra es relativamente uniforme, se asignó a cada uno de los nodos de los elementos de la malla un vector unitario de direccionamiento tangente al elemento.
- Se definieron vectores base y se establecieron cilindros hipotéticos para cada zona, de manera que el direccionamiento marcado fuera tangente al cilindro.
- El vector unitario representa en si mismo el direccionamiento de la fibra del tejido en esa zona.
- Para determinar la anisotropía longitudinal y transversal, el vector unitario se proyectó en términos de sus componentes, sobre un plano tangente al nodo en la superficie analizada.
- Puesto que algunas zonas de la aurícula no pueden realizar la técnica del cilindro hipotético, se definieron direcciones longitudinales simples en esas zonas, como el caso de las conexiones interauriculares.

En la Figura 3.6 A, se indican las consideraciones en cuanto a las funciones de forma, coordenadas locales y globales definidas en términos de $\{\xi_1, \xi_2, \xi_3\}$ y en la Figura 3.6 B se muestran los vectores y planos de proyección para el direccionamiento de las fibras.

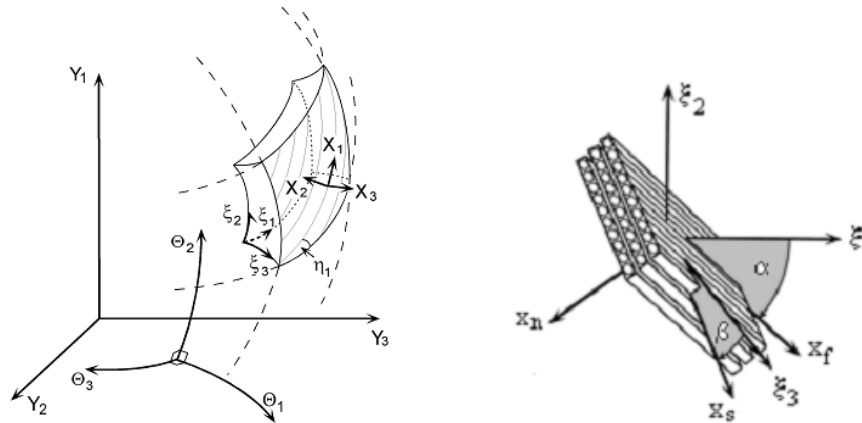


Figura 3.6. A) Coordenadas locales y globales para un elemento típico. B) Dirección de los vectores proyectados sobre el plano para el establecimiento de la dirección de las fibras.

Cuatro sistemas de coordenadas fueron necesarios para usar el método de elementos finitos. El sistema global de coordenadas rectangulares de referencia $\{Y_1, Y_2, Y_3\}$ y el sistema ortogonal curvilíneo $\{\Theta_1, \Theta_2, \Theta_3\}$ se utilizaron para describir la geometría. Las coordenadas

locales curvilíneas del elemento finito son $\{\xi_1, \xi_2, \xi_3\}$ y localmente las coordenadas ortonormales son $\{X_1, X_2, X_3\}$.

La geometría sobre la cual se busca la solución por elementos finitos, está definida con respecto a un sistema de coordenadas. En el caso de la aurícula se optó por una geometría irregular utilizando un sistema global de coordenadas cartesianas Y_A , o un sistema convenientemente de coordenadas \mathcal{O}_A . La geometría del cuerpo se discretizó y las variables nodales se interpolaron usando funciones polinómicas en coordenadas de elementos finitos normalizados ξ_k como se indica en la Figura 3.6 A.

La fibra se define usando las coordenadas locales ortonormales cuerpo/fibra X_i , en la cual X_f es alineada con el eje de la fibra y es tangente al plano de coordenadas (plano $\xi_1 - \xi_2$) epicárdico. X_s está ubicado en el plano laminar y X_n es la ortogonal al plano, como se ve en la Figura 3.6. Las relaciones entre estos sistemas de coordenadas se describen por transformación matricial.

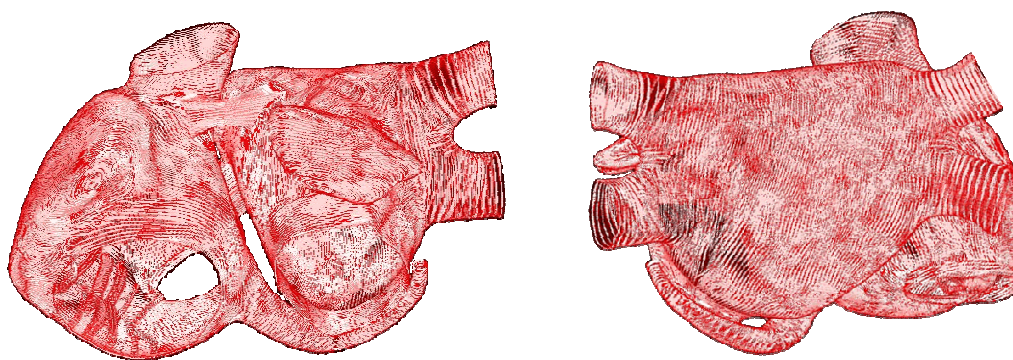


Figura 3.7. A) Vista posterior y B) anterior del modelo 3D con direccionamiento de fibras.

La anisotropía de la estructura fibrosa del miocardio es definida usando localmente las coordenadas ortonormales, siguiendo la dirección de la microestructura de la fibra del tejido y derivada en términos de las coordenadas locales del elemento finito $\{\xi_A\}$.

Las constantes de difusión (conductividades) del tejido normal (en la dirección de la fibra y en la ortogonal), se ajustaron para obtener CVs acordes a datos experimentales^{39,97,98,8}. Se identificaron zonas de conductividad alta (cresta terminal, haz de Bachmann y anillo de la fosa oval), baja (istmo de la aurícula derecha y fosa oval) y media (el resto del tejido auricular). Los valores asignados a las conductividades fueron de 0.20, 0.50 y 0.10 S/cm para las zonas de conductividad media, alta y baja respectivamente.

Debido a la gran dificultad de medir con precisión las CVs longitudinal y transversal en el modelo 3D, se desarrolló un modelo 2D de 150x150 elementos y resolución espacial de 600 μm . En este modelo, las conductividades fueron ajustadas para reproducir las zonas de conductividad alta, media y baja. Las CVs longitudinal y transversal fueron medidas entre dos nodos separados una distancia de 3 cm, ubicados en la dirección longitudinal y transversal de la fibra, respectivamente.

De igual forma, la anisotropía en diferentes estructuras auriculares fue ajustada para obtener tejido isotrópico (anisotropía 1:1) en el istmo de la aurícula derecha y anisotropía 1:2 en el resto de tejido auricular. La dirección en sentido longitudinal de la fibra es considerada paralela a la dirección de los grandes haces.

3.4 Simulación de Patrones de Ablación

Para simular las lesiones lineales ocasionadas por los procedimientos quirúrgicos de ablación, Maze III y Maze parcial izquierdo, 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^{31,20,94}. Posteriormente, a estos elementos se les asignó conductividad nula para así convertirlos en verdaderos obstáculos para los frentes de activación.

Para simular el procedimiento Maze III se realizaron 10 líneas de ablación (Figura 3.8), las cuales se detallan a continuación:

- 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.

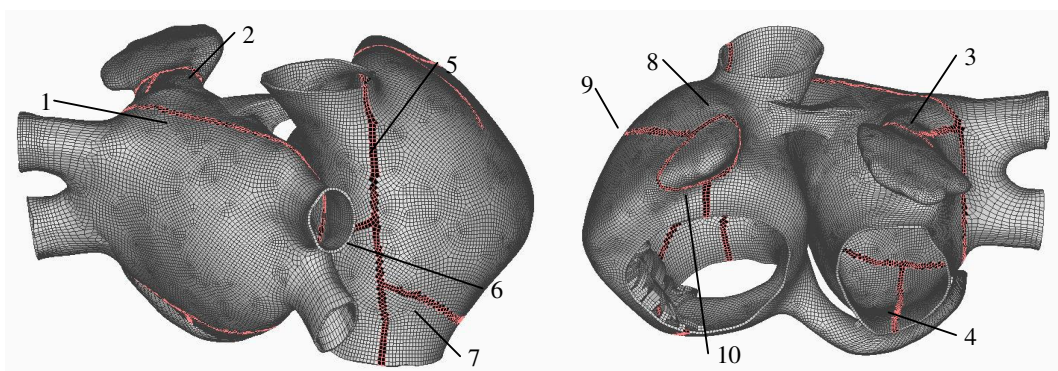


Figura 3.8. Líneas de ablación del procedimiento Maze III simuladas.

Para simular el procedimiento Maze parcial izquierdo se realizaron 4 líneas en la aurícula izquierda (Figura 3.9), las líneas 1, 2, 3 y 4 del procedimiento Maze III.

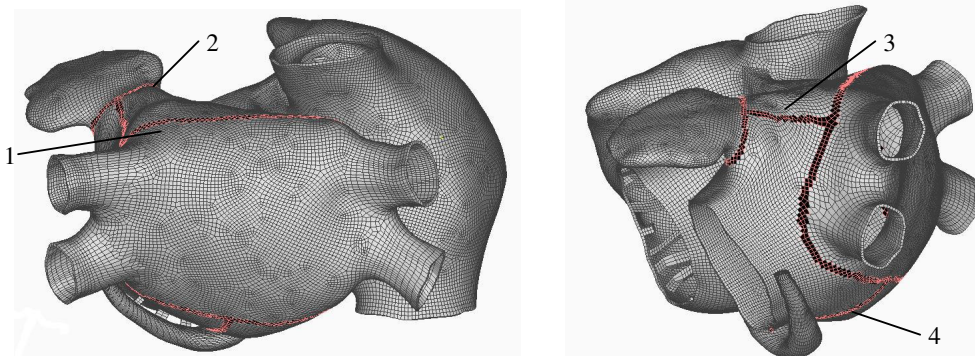


Figura 3.9. Líneas de ablación del procedimiento Maze parcial izquierdo simuladas.

3.5 Modelo Matemático de Propagación del Potencial de Acción

Desde el punto de vista eléctrico, un tejido cardíaco es un conjunto de células interconectadas con las vecinas a través de *gap junctions*. Las corrientes iónicas fluyen por ese camino de célula a célula, o a través de los canales de membrana entre el espacio intracelular y el espacio extracelular o intersticial. Los modelos toman en cuenta la naturaleza de la propagación eléctrica y requieren información sobre la microestructura del tejido (geometría celular, estructura de la fibra, distribución de *gap junctions*). Los medios excitables son generalmente modelados por modelos continuos, resultando en una homogenización espacial⁴⁶.

El medio intracelular, la membrana celular y el medio extracelular son extraídos virtualmente del tejido cardíaco excitable y se homogenizan por un promedio mesoscópico, es decir, en una escala nanométrica de modo que los tres dominios (membrana celular, medio intracelular y medio extracelular), ocupan el mismo espacio físico continuo denominado Ω_{activo} .

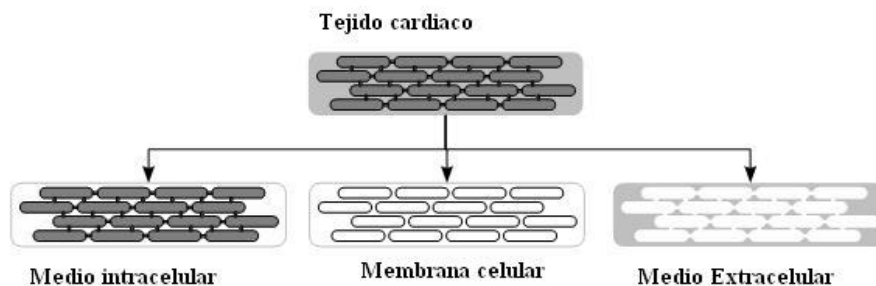


Figura 3.10. Descomposición del tejido en tres dominios subrayando la homogenización espacial.

El potencial intracelular Φ_i , el estado s y el potencial extracelular Φ_e de las células, vienen a ser los campos $\Phi_i(x)$, $s(x)$ y $\Phi_e(x)$ definidos sobre Ω_{activo} . La carga de difusión en el medio intra y extracelular se describe en el medio continuo a través de tensores de conductividad de campos $\sigma_i(x)$ y $\sigma_e(x)$, los cuales resumen toda la información sobre la microestructura y distribución de los *gap junctions* sobre la membrana celular, incluyendo las propiedades anisotrópicas del tejido.

La propagación de la onda en el medio continuo excitable, se describe por ecuaciones diferenciales parciales. La resolución de estas ecuaciones requiere una discretización espacial del dominio, pero los elementos discretos que componen la malla pueden

diseñarse sin que necesariamente su forma y tamaño correspondan a la forma de la célula real. Por ejemplo elementos cuadráticos o triangulares que pueden ser significativamente más grandes que la célula real.

Para propósitos de modelización el miocardio se considera un medio continuo excitable, aun cuando esto claramente no corresponde a la naturaleza discreta de las células y a su organización fibrosa, esta simplificación se utiliza para reducir los requerimientos de computación en los modelos de acoplamiento celular.

El flujo de corrientes intracelular y extracelular puede escribirse usando las leyes de conservación de la carga, dada su naturaleza pasiva y no selectiva, pueden modelarse como un flujo continuo puramente resistivo⁴⁶:

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (D_i \nabla \Phi_i) = I_m$$

Ecuación 3-8

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (D_e \nabla \Phi_e) = -I_m$$

Ecuación 3-9

En donde S_v es la relación superficie/volumen, D_i y D_e son los tensores de resistividad intracelular y extracelular, Φ_i y Φ_e son los potenciales intracelular y extracelular y I_m es la corriente transmembrana. A estas se les conoce como ecuaciones bidominio.

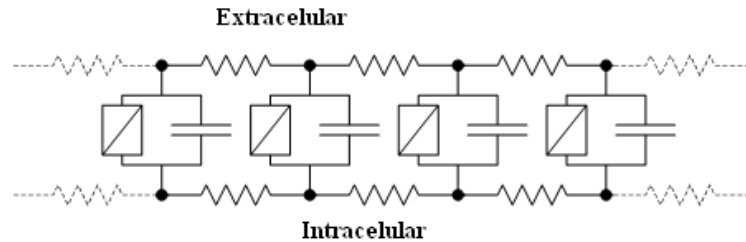


Figura 3.11. Equivalencia discreta bidominio para un medio continuo 1D.

El término S_v esta relacionado con dos clases de contribuciones, el flujo volumétrico a través de los espacios intra y extracelular y el flujo a través de la membrana. D_i y D_e reflejan las propiedades eléctricas que son espacialmente promediadas sobre todas las células cardiacas. El potencial transmembrana V_m involucrado en la corriente iónica incluida en I_m se define como:

$$V_m = \Phi_i - \Phi_e$$

Ecuación 3-10

La resolución numérica de las ecuaciones bidominio, requiere el cálculo simultáneo de los campos de potencial Φ_i y Φ_e . Es válido simplificar el formalismo bidominio considerando solamente el dominio intracelular. 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 3.12.

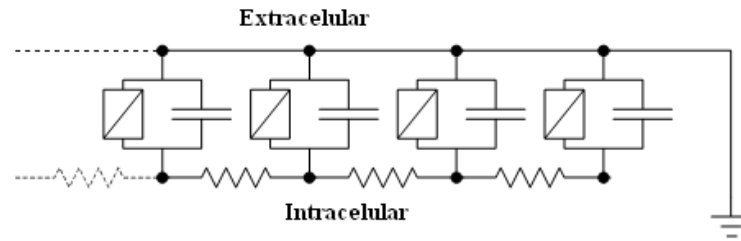


Figura 3.12. Equivalencia discreta monodominio para un medio continuo 1D.

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

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (D_i \nabla V_m) = I_m$$

Ecuación 3-11

Consecuentemente la propagación en el tejido cardiaco se describe siempre por las ecuaciones de reacción-difusión, así:

$$\frac{1}{S_v} \nabla \cdot (D \nabla V_m) = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} - I_{stim}$$

Ecuación 3-12

Las fronteras del tejido cardiaco tienen propiedades eléctricas que imponen condiciones al modelo. La condición de frontera más común aplicada al dominio intracelular es la de No-flujo, o condición de Neumann:

$$\frac{\Gamma_T}{n} D_i \nabla V_m = 0$$

Ecuación 3-13

La Ecuación 3-12, es la ecuación que gobierna la propagación en el tejido auricular, el termino V_m es desconocido y varía espacialmente dentro del dominio del problema en términos de ecuaciones diferenciales parciales. Para generar anisotropía en el tejido, la matriz D_i implementada fue:

$$D_i = \begin{bmatrix} 0.3 & 0 \\ 0 & 0.7 \end{bmatrix}$$

3.5.1 Método Numérico

Para la solución de las ecuaciones de propagación, se optó por el método de discretización por elementos finitos (FEM), puesto que este método tiene una fundamentación teórica muy sólida, y converge incluso para pasos de tiempo relativamente grandes.

El método se ha utilizado para aplicaciones que tienen que ver con flujo sanguíneo, distribución de la tensión en el miocardio, transferencias de calor, desfibrilación etc. Información mas detallada sobre el método puede consultarse en la referencia 17.

El sistema que se resuelve, asociado a sus condiciones naturales de frontera se resume en:

$$\nabla \cdot D\nabla V_m = S_v C_m \frac{dV_m}{dt} + S_v I_{ion} \text{ en } \Omega$$

Ecuación 3-14

$$n \cdot D\nabla V_m = 0 \text{ en } \Gamma_E$$

Ecuación 3-15

Aplicando pesos residuales se obtiene:

$$\int_{\Omega} \varphi_k S_v C_m \frac{dV_m}{dt} d\Omega - \int_{\Omega} \nabla \varphi_k \cdot D\nabla V_m d\Omega = - \int_{\Omega} \varphi_k S_v I_{ion} d\Omega \quad k = 1 \dots M$$

Ecuación 3-16

En donde las condiciones de frontera se han utilizado para cancelar el término fuera de la integral de superficie desde la integración por partes del segundo término del lado izquierdo. Usando integración por partes nuevamente:

$$\sum_{j=1}^M \left[\int_{\Omega} \varphi_k \cdot S_v C_m \frac{d(\varphi_j V_{mj})}{dt} d\Omega - \left(\int_{\Omega} \nabla \varphi_k \cdot D\nabla \varphi_j d\Omega \right) V_{mj} \right] = - \int_{\Gamma} \varphi_k S_v I_{ion} d\Omega$$

Ecuación 3-17

Como la integral sobre todo el dominio es la suma de las integrales de cada subdominio, el método de los elementos finitos provee un mecanismo, para resolver el problema numérico por ensamblado. Discretizando el dominio en elementos, resulta la siguiente ecuación para cada elemento del subdominio cuya suma es la ecuación anterior:

$$\sum_{j=1}^M \left[\int_{\Omega^e} \varphi_k \cdot S_v C_m \frac{d(\varphi_j V_{mj})}{dt} d\Omega^e - \left(\int_{\Omega^e} \nabla \varphi_k \cdot D\nabla \varphi_j d\Omega^e \right) V_{mj} \right] = - \int_{\Omega^e} \varphi_k S_v I_{ion} d\Omega^e$$

Ecuación 3-18

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 del tejido son incorporadas utilizando una combinación 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} .

Algoritmo Solución

La Ecuación 3-18 debe discretizarse tanto en tiempo como en espacio. Los esquemas de diferencias finitas basados en la regla delta (θ) son los más utilizados. Para un problema de primer orden en el tiempo:

$$\frac{du}{dt} = G$$

Ecuación 3-19

en donde G varía espacialmente en función de u y puede ser escrita como:

$$\frac{u^{n+1} - u^n}{\Delta t} = \theta G^{n+1} + (1 - \theta)G^n$$

Ecuación 3-20

en donde los valores de u^n son conocidos, u^{n+1} es el valor desconocido y el tiempo ha sido discretizado en pasos de Δt . La escogencia de θ conlleva varios métodos, por ejemplo si $\theta = 0$, Euler hacia delante (*forward-Euler*); si $\theta = 1/2$, Crank-Nicolson y si $\theta = 1$, Euler hacia atrás (*backward-Euler*).

Para discretizar el problema en el tiempo, se ha utilizado el esquema de Sundnes *et al.*¹⁰⁰, con el método del operador *splitting*. Este consiste en separar las ecuaciones diferenciales ordinarias calculadas a partir de las ecuaciones diferenciales parciales, dividiendo un simple paso de tiempo. Durante la primera parte del paso de tiempo se resuelven las ecuaciones diferenciales ordinarias. Esta solución luego se utiliza para actualizar las ecuaciones diferenciales parciales, antes de resolverlas en la segunda mitad del paso de tiempo. Siguiendo esta línea, el término I_{ion} se convierte en una constante, como parte de la función de V_m durante la solución de la ecuación en derivadas parciales y con un valor de la solución de la ecuación diferencial ordinaria en la mitad del tiempo.

Este término en la Ecuación 3-18 puede discretizarse y así obtener:

$$\int_{\Omega^e} S_v C_m \varphi_k \frac{d(\varphi_j V_{mj})}{dt} d\Omega^e = \int_{\Omega^e} \frac{S_v C_m}{\Delta t} \varphi_k \varphi_j (V_{mj}^{n+1} - V_m^n) d\Omega^e V_{mj}$$

Ecuación 3-21

en donde V_m^n es conocido y V_{mj}^{n+1} es la variable para la cual la aproximación está siendo buscada. Empleando el operador *splitting* de Sundnes, tratando el término I_{ion} como conocido de una serie de integraciones separadas de las ecuaciones diferenciales que lo conforman sobre el intervalo de tiempo global desde $t = n$ a $t = n + 1/2$, la Ecuación 3-18 puede ahora escribirse como:

$$\sum_{j=1}^M \left[\int_{\Omega^e} \left[\frac{S_v C_m}{\Delta t} \varphi_k \varphi_j - \nabla \varphi_k \cdot \underline{g} D \nabla \varphi_j \right] V_{mj}^{n+1} d\Omega^e \right] = \int_{\Omega^e} \left(\frac{S_v C_m}{\Delta t} \varphi_k \varphi_j V_m^n - \varphi_k S_v I_{ion}^{n+1/2} \right) d\Omega^e$$

Ecuación 3-22

Los pasos para encontrar la solución son los siguientes: primero se encuentra el término I_{ion} por integración, separada de las ecuaciones diferenciales ordinarias en cada punto de integración, en la malla discretizada representando la aurícula y usando cantidades conocidas en el tiempo n como condiciones iniciales. Luego los resultados de la integración de las ecuaciones diferenciales ordinarias en el tiempo $n + 1/2$ se combinan con la solución conocida de V_m en el tiempo n para encontrar los términos de la derecha de la Ecuación 3-12. Lo que sigue es el ensamble de una solución de un sistema lineal de la forma $Ax = b$, que se resuelve para V_{mj}^{n+1} en cada uno de los nodos. En el siguiente tiempo V_m^n toma el valor de V_{mj}^{n+1} del paso previamente calculado y se continúa con el proceso hasta alcanzar el número de iteraciones establecidas.

3.6 Protocolo de Estimulación Eléctrica

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 unidimensional, 2D o 3D.

El protocolo de estimulación implementado en este modelo es el protocolo S_1 - S_2 estándar (Figura 3.13), el cual permite determinar las dinámicas de restitución eléctrica del AP. Este protocolo consiste en aplicar, inicialmente un tren de impulsos (S_1) en un punto del tejido. Posteriormente, se provoca 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 AP en una sola célula aislada (280 pA), este incremento en la amplitud es necesario para que la corriente sea capaz de superar las resistencias de acoplamiento entre células, que aparecen a la hora de formar modelos multicelulares (fibras o tejidos).

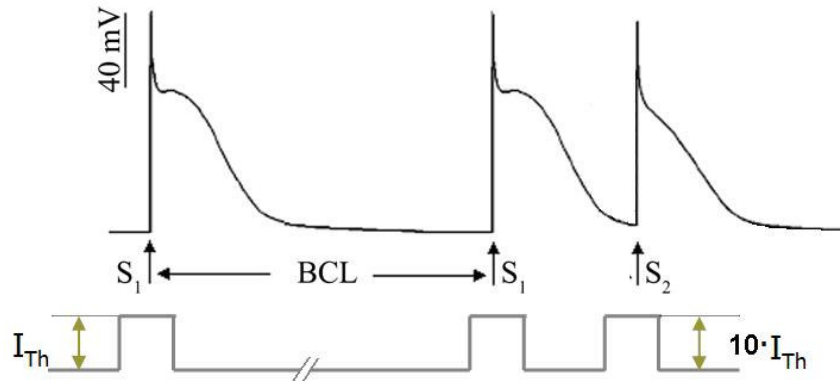


Figura 3.13. Protocolo de estimulación S_1 - S_2 estándar.

Para este trabajo, S_1 corresponde a la actividad del SAN. Con el fin de simular un ritmo sinusal en condiciones de estrés físico o emocional, la longitud del ciclo base (BCL) S_1 - S_1 , se estableció en 300 ms. En el modelo, tanto en condiciones fisiológicas (control) como de remodelado eléctrico, se aplicó un tren de 10 ritmos sinusales antes de aplicar el estímulo S_2 .

El estímulo prematuro S_2 corresponde a un foco ectópico, formado por una zona circular de unos 0.3 cm de diámetro. En este trabajo se realizaron simulaciones localizando el foco en tres diferentes sitios de la pared posterior de la aurícula izquierda: cerca a las venas pulmonares izquierdas, en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda y cerca a las venas pulmonares derechas, como se observa en la Figura 3.14. Esto con el propósito de estudiar el efecto de la localización del foco ectópico en la vulnerabilidad a reentradas.

Para cada una de las tres localizaciones del foco, un estímulo S_2 fue aplicado en la fase de repolarización del décimo ritmo sinusal.

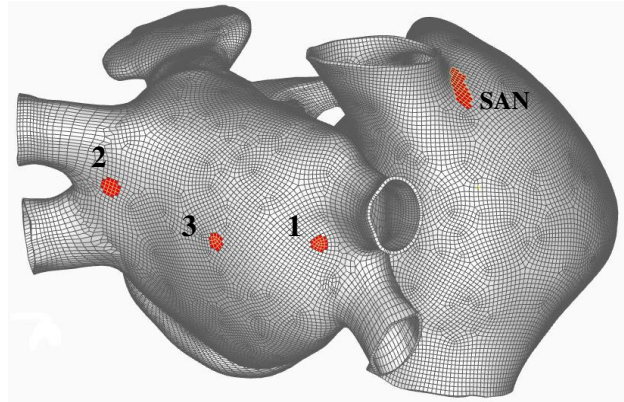


Figura 3.14. Localización del foco ectópico y del SAN para tres estudios diferentes.

Posteriormente, a los 6 s después de aplicado el estímulo S_2 , para un episodio de AF simulado, se continuó la simulación de tres formas diferentes:

- 1) Se continuó la simulación sin ningún cambio, durante 4 s más.
- 2) Se aplicó el protocolo de ablación Maze III y se continuó la simulación durante 4 s.
- 3) Se aplicó el protocolo de ablación Maze parcial izquierdo y se continuó la simulación durante 4 s.

3.7 Simulación 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 (ϕ_e) está dado por la siguiente ecuación³⁰:

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

Ecuación 3-23

Donde ∇V_m es el gradiente espacial de V_m , σ_i es la conductividad intracelular, σ_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 AP.

En las simulaciones realizadas implementando el modelo 3D de aurícula humana, los pseudo-EGMs fueron computados cada 0.5 ms, para 24 electrodos virtuales, localizados 9 en la pared libre de la aurícula derecha, 10 en la pared posterior de la aurícula izquierda, 1 en cada apéndice izquierdo y derecho y 3 en la pared superior de la aurícula izquierda, como se muestra en la Figura 3.15.

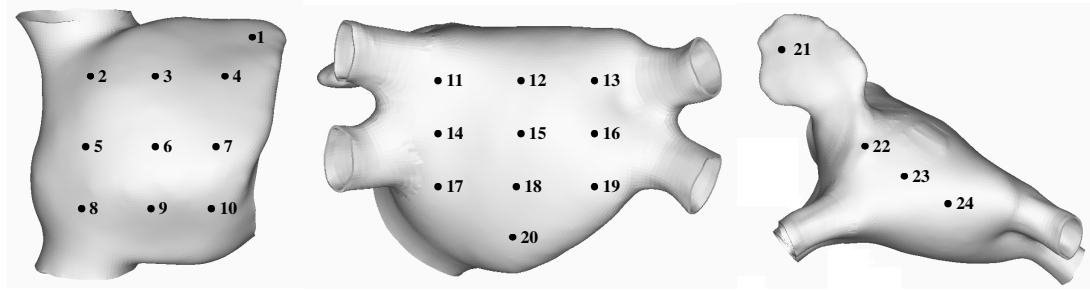


Figura 3.15. Localización de los 24 puntos de cálculo de los pseudo-EGMs.

3.8 Análisis Espectral del Electrograma

En este trabajo, la señal es muestreada a 2 KHz durante 10 s, para un total de 20000 puntos, lo que da una resolución espectral de 0.1 Hz.

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).

Básicamente, la transformada de Fourier se encarga de transformar una señal $x(t)$ del dominio del tiempo, al dominio de la frecuencia. La transformada de Fourier discreta de la secuencia periódica $x[n]$, se puede deducir a partir de la transformada de Fourier continua, pasando del tiempo continuo al tiempo discreto con un cambio de variable, así la transformada de Fourier discreta de $x[n]$ se expresa como:

$$x_p(\Omega) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x[n] \cdot e^{-j\Omega n}$$

Ecuación 3-24

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 3-25

Donde $\Omega = 2\pi/N$. 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 3-26

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 3-27

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.

Las ventanas son funciones matemáticas usadas cuando interesa una señal de longitud voluntariamente limitada. Para observar una señal en un tiempo finito, se multiplica por una función ventana. 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. Se define a través de la función:

$$vh(k) = 0.5(1 - \cos(2\pi \frac{k}{n+1})), k = 1, \dots, n$$

Ecuación 3-28

Esta ventana atenúa la señal en los bordes de la misma.

La frecuencia con mayor potencia espectral (amplitud) dentro del rango 3-10 Hz se consideró como la frecuencia auricular dominante (DF). Se ha demostrado que en FA su inversa se corresponde con la longitud del ciclo auricular.

3.9 Simulación Computacional e Implementación

La discretización espacial y temporal necesaria para la resolución de la ecuación que gobierna la propagación del AP 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 μ s. Para poder abordar esta complejidad se precisa el empleo de técnicas que aceleren la ejecución de las simulaciones, es por este motivo que se empleó un software de simulación de propagación del AP en tejidos cardiacos multidimensionales monodominio desarrollado por el grupo de materiales de la Universidad de Zaragoza. El software es implementado en FORTRAN 95 en versión linux red hat, en un sistema Sun microsystems Ultra 40.

Las simulaciones contemplan tres etapas fundamentales: preprocesado, procesado y posprocesado.

3.9.1 Preprocesado

La preparación de los ficheros necesarios para efectuar una simulación corresponde a la etapa de preproceso. En esta etapa se preparan los archivos que llevan la información de la malla utilizada, indicando cada elemento y los nodos que lo conforman con sus respectivas coordenadas. Para la asignación de la orientación de fibras en cada región, se diseñó un programa en Matlab. En los archivos de configuración para el posprocesado, se indica el formato elegido para efectos de visualización de los resultados. En esta etapa, también se determinan las variables que se van a controlar y se define en que paso de tiempo se desean grabar esos valores. A su vez, se configura el archivo general para los elementos finitos en el cual se determinan entre otros, el número de iteraciones que se harán para efectos de la resolución matricial, el grado de precisión que asumirá el programa, el tiempo de simulación total, el método de resolución de las ecuaciones diferenciales, el método de discretización, el tipo de elemento utilizado y el número de nodos por elemento que se va a utilizar para este cálculo.

3.9.2 Procesado

El sistema está basado en la parametrización de los datos fundamentales de entrada. Los datos de entrada corresponden a nodos, elementos, conductividades, dirección de fibras y nodos estimulados. Como resultado se obtiene un fichero que contiene el paso de tiempo, el nodo y el valor de potencial para ese punto. El proceso se basa en un ciclo de cálculo que inicia en un valor de referencia de tiempo y avanza en incrementos necesarios para el cálculo hasta alcanzar o bien un número determinado de iteraciones o bien un tiempo global de simulación. En cada paso de tiempo se utiliza el operador *splitting* para calcular los valores de las corrientes iónicas del modelo y se sigue un proceso de iteración en la solución de la matriz de ensamble hasta alcanzar un valor de tolerancia previamente definido en los parámetros.

3.9.3 Posprocesado

Una vez obtenidos los resultados de la simulación, es necesaria la visualización de resultados y que depende de los requerimientos del estudio. Para nuestro estudio, los resultados de las simulaciones son visualizados con el software Ensign, que permite, mediante mapas de falso color, mostrar la evolución del potencial de acción. La escala de colores representa los valores que puede tomar el AP. 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.

Adicionalmente, el software permite a partir de los valores del potencial de nodos seleccionados, calcular los electrogramas asociados. Implementando Matlab se realiza su análisis espectral.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Caracterización del Modelo de Potencial de Acción Auricular

El desarrollo de modelos suficientemente perfeccionados capaces de simular con aceptable precisión los estados fisiológicos normales, permiten crear virtualmente condiciones de enfermedad, 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 AP fue llevada a cabo en presencia de estímulos de acondicionamiento de 6 ms de duración y 2.8 nA de amplitud en un extremo del modelo 2D de 150x150 elementos, con lo cual fue posible desencadenar APs que se propagaron a lo largo del tejido, pudiendo ser registrados en cualquier célula aislada.

En condiciones fisiológicas normales (control), el AP simulado, registrado en la célula central del modelo, presentó una morfología triangular (Figura 4.1 A), esta morfología ha sido identificada experimentalmente por varios grupos de investigación^{6,109} en células de aurícula humana. El potencial de reposo fue de -74 mV y derivada máxima de 144 V/s. La curva del AP presenta un APD de 312 ms, y un APD₉₀ (APD al 90% de la repolarización) de 283 ms. El umbral para la corriente de sodio I_{Na} fue de -67 mV. Estos resultados presentan valores acordes a los obtenidos en trabajos experimentales con miocitos auriculares aislados^{24,89,85}.

4.2 Efecto del Remodelado Eléctrico en el Potencial de Acción y Corrientes Iónicas

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que las taquicardias 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. El remodelado auricular ha sido descrito en varios modelos animales¹¹⁰ y humanos^{9,112}.

Los cambios aplicados a las corrientes iónicas para llevar al modelo a esta condición de remodelado eléctrico auricular son mostrados en la Figura 4.1. Se pueden observar claramente las reducciones hechas a las corrientes de potasio transitoria (I_t) y de los canales de calcio tipo L (I_{CaL}) y el incremento en la corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1}).

Estos cambios han ocasionado a su vez alteraciones en las corrientes de potasio sostenida (I_{sus}) y de la bomba sodio-calcio (I_{NaCa}), en las cuales se observa una reducción considerable a partir de la fase de meseta del AP, contribuyendo de igual forma a un acortamiento del APD.

El APD se redujo de 312 ms en estado fisiológico a 92 ms en remodelado (Figura 4.2) y el ERP fue acortado de 284 ms a 86 ms. El AP 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 del 70% en el APD₉₀ y ERP.

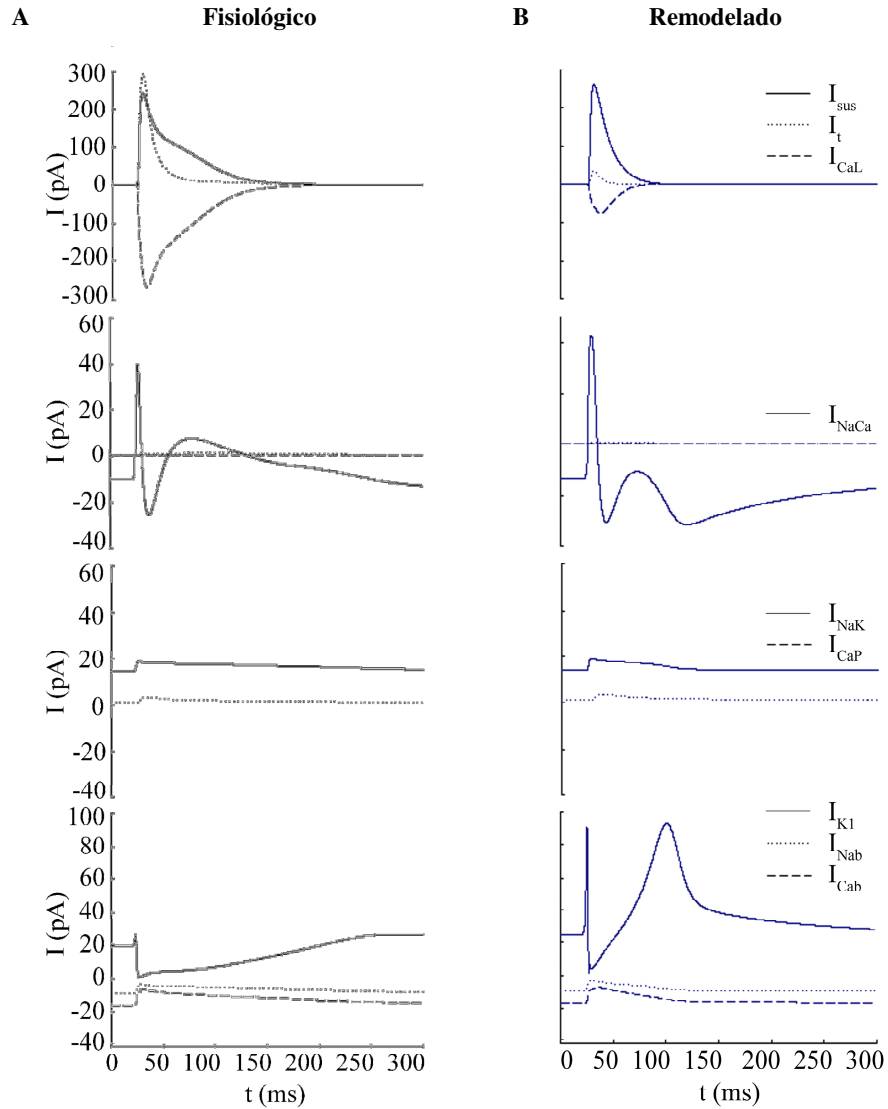


Figura 4.1. Corrientes iónicas simuladas, A) bajo condiciones fisiológicas normales y B) bajo condiciones de remodelado eléctrico.

Las formas de onda de los APs simulados, bajo condiciones fisiológicas y de remodelado eléctrico, son mostrados en la siguiente figura:

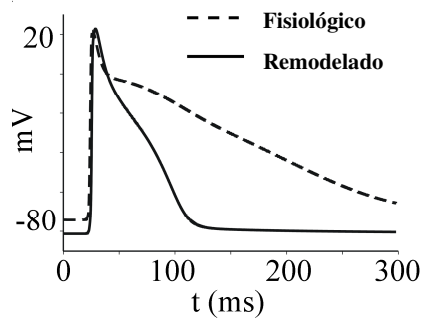


Figura 4.2. Formas del AP bajo condiciones fisiológicas y de remodelado eléctrico.

Los resultados obtenidos del modelo con remodelado fueron cuantitativamente similares a datos experimentales observados por Bosch *et al.*⁹ y Workman *et al.*¹¹², durante episodios de FA crónica y a resultados obtenidos de simulaciones hechas por Zhang *et al.*¹¹⁷ y por Seemann *et al.*⁹⁰, 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 *et al.*¹⁰⁴ demostró el importante papel que tiene I_{sus} en determinar el APD, al registrar una significativa reducción de esta corriente en pacientes con FA crónica.

La siguiente tabla resume los principales efectos sobre el AP, ocasionados por el remodelado eléctrico:

Tabla 4.1. Valores de los principales parámetros del AP afectados por el remodelado eléctrico.

	Potencial en reposo (mV)	APD (ms)	APD ₉₀ (ms)	ERP (ms)
Fisiológico	-74	312	283	284
Remodelado	-81	92	84	86
% de reducción	9.5 %	70.5 %	70.3 %	69.7 %

4.3 Caracterización del Modelo 3D de Aurícula Humana

Debido a la gran dificultad de medir con precisión, en el modelo 3D, las CVs longitudinal y transversal para las tres diferentes conductividades, alta, media y baja; éstas fueron medidas en el modelo 2D, como se describe en la metodología.

En condiciones fisiológicas, las CVs en el sentido longitudinal y transversal, implementando conductividad alta (conductividad correspondiente al haz de Bachmann y cresta terminal), fueron de 128 cm/s y 64 cm/s respectivamente. Y en condiciones de remodelado, fueron de 113 cm/s y 55 cm/s, respectivamente. Estudios experimentales llevados a cabo por Boineau *et al.*⁸ sobre la CV longitudinal en la cresta terminal (en condiciones fisiológicas) presentan valores de 70 a 130 cm/s. Dolber *et al.*²⁷ reportaron CVs en el haz de Bachmann de 92 a 167 cm/s.

Las CVs longitudinal y transversal, medidas implementando conductividad media, fueron de 74 cm/s y 33 cm/s respectivamente, en condiciones fisiológicas. El valor de la CV longitudinal se encuentran dentro del rango reportado por Hansson *et al.*³⁹ (68 a 103 cm/s). En tejido remodelado, los valores fueron de 63 cm/s y 25 cm/s, respectivamente.

La CV medida implementando conductividad baja (conductividad correspondiente al istmo), fue de 45 cm/s en condiciones fisiológicas y de 37 cm/s con remodelado. Estos valores son algo menores a los obtenidos experimentalmente por Feld *et al.*²⁹, quienes reportaron velocidades entre 50 y 55 cm/s en 17 pacientes; sin embargo, otros estudios han reportado velocidades entre 30 y 40 cm/s en regiones de conducción lenta³⁹.

En general, los valores obtenidos de las CVs medidas en condiciones de remodelado eléctrico, mostraron una disminución de entre un 11.5% y un 22%. Estos resultados son acordes a datos obtenidos en estudios experimentales⁹³, donde se ha observado una

marcada disminución de la CV en el tejido auricular remodelado. En estudios llevados a cabo por Gaspo *et al.*³⁴, provocaron FA sostenida en 7 perros y obtuvieron una reducción media del 25% en las CVs.

La Tabla 4.2 muestra las CVs implementando conductividad alta, media y baja en el modelo 2D, en condiciones fisiológicas y de remodelado eléctrico.

Tabla 4.2. CVs longitudinal y transversal (CV_L y CV_T) medidas, para conductividad alta (HB v CT), media y baja (Istmo), en condiciones fisiológicas y remodelado eléctrico.

Conductividad	Fisiológico		Remodelado	
	CV_L (cm/s)	CV_T (cm/s)	CV_L (cm/s)	CV_T (cm/s)
Alta	128	64	113	55
Media	74	33	63	25
Baja	45		37	

Con el objetivo de comparar las secuencias de propagación, se estableció un ritmo sinusal en el modelo 3D, tanto en condiciones fisiológicas como de remodelado; mediante la aplicación de un tren de impulsos en la zona del SAN, a un BCL de 300 ms. El ritmo sinusal se aplicó a alta frecuencia con el fin de simular situaciones de estrés, ya que estudios clínicos⁷⁸ sugieren que la estimulación a alta frecuencia proveniente del ritmo sinusal en condiciones de estrés físico o emocional puede crear no solo un sustrato para arritmogénesis, sino también, desencadenar actividad automática, facilitando la generación de mecanismos reentrantes. 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.

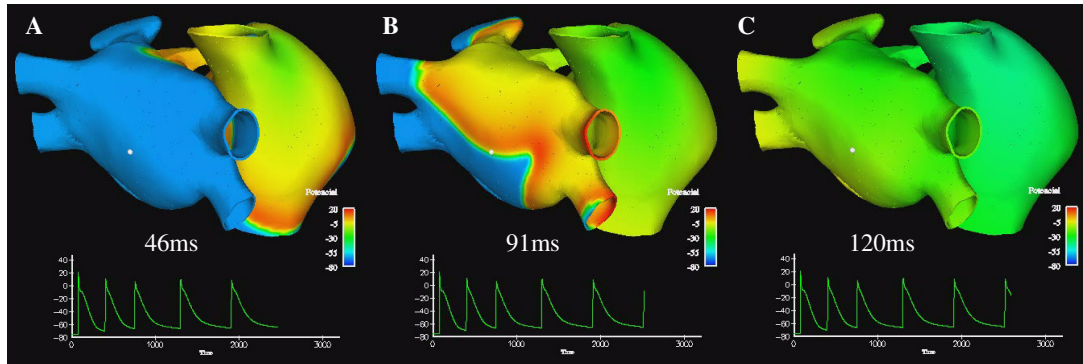
Una vez activado el nodo sinoauricular, la onda de propagación se extendió rápidamente por la pared posterior de la aurícula derecha, como consecuencia del incremento en la conductividad de la cresta terminal (Figura 4.3 A). A los 46 ms (después de iniciado el noveno estímulo sinusal) en condiciones fisiológicas y a los 55 ms con remodelado, el frente atravesó el haz de Bachmann para comenzar la activación de la aurícula izquierda (Figura 4.3 A y D); 7 ms más tarde el frente de onda cruzó el anillo de la fosa oval para contribuir a la activación de la aurícula izquierda (Figura 4.3 B). El haz de Bachmann y el anillo de la fosa oval representan las conexiones interauriculares.

A los 60 ms en condiciones fisiológicas y a los 68 ms con remodelado, el frente de onda despolarizó por completo la pared libre de la aurícula derecha. Estos resultados concuerdan con datos experimentales (≈ 60 ms) reportados por Boineau *et al.*⁸. A los 91 ms en condiciones fisiológicas y a los 104 ms con remodelado, la aurícula derecha se despolarizó por completo (Figura 4.3 B y E). En la aurícula izquierda el frente se extendió por toda la pared posterior y comenzó a despolarizar el apéndice izquierdo y venas pulmonares izquierdas (Figura 4.3 C). La despolarización de toda la aurícula se produjo a los 120 ms en condiciones fisiológicas y a los 138 ms con remodelado, terminando en la porción distal del apéndice izquierdo. Canavan *et al.*¹¹ presentaron un mapa de activación, en el cual la última activación en la aurícula ocurrió justo antes de los 120 ms (Figura 4.3 C y F). Sin

embargo, estos autores mencionan que la última activación ocurre en la región posterolateral de la aurícula derecha. Nuestros resultados concuerdan con observaciones publicadas por Cabrera *et al.*¹⁰, en donde la activación auricular termina en el apéndice izquierdo.

Como se puede observar en la Figura 4.3 C, en condiciones fisiológicas la aurícula se encuentra aún en la fase de meseta del PA, por el contrario, con remodelado la mayor parte de la aurícula derecha ya se ha repolarizado (Figura 4.3 F). La repolarización de toda la aurícula se produjo a los 432 ms en tejido fisiológico y a los 234 ms en tejido remodelado.

Fisiológico:



Remodelado:

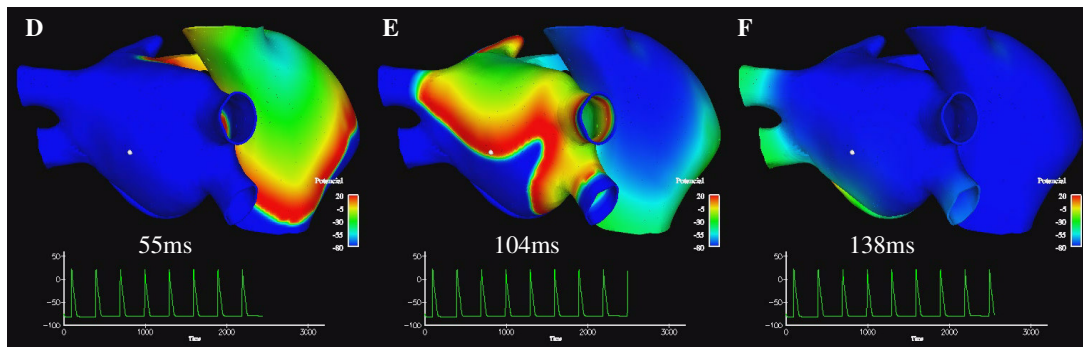


Figura 4.3. Secuencia de propagación en el modelo, en condiciones fisiológicas (arriba) y con remodelado eléctrico (abajo). El color rojo representa el voltaje de despolarización del AP, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización. El tiempo en “ms” es el transcurrido a partir del noveno estímulo sinusal. Debajo de cada figura se grafican los APs generados en el punto de color blanco localizado en la pared posterior de la aurícula izquierda.

Las gráficas de los potenciales registrados en un nodo central de la pared posterior de la aurícula izquierda (punto 15 en la Figura 3.15), muestran los APs antes del noveno estímulo sinusal, sin embargo, podemos observar en la Figura 4.3, como en condiciones fisiológicas sólo aparecen 5 APs y no 8, como aparecen en condiciones de remodelado. El cuarto, sexto y octavo ritmo sinusal no logran generar una propagación en el tejido fisiológico, lo que indica un ritmo de bloqueo 2:1 a partir del segundo estímulo, esto es, que de cada dos estímulos recibidos se produce sólo una respuesta. Este bloqueo es ocasionado por la alta frecuencia de estimulación en un tejido cuyo periodo refractario es lo suficientemente largo, como para que el tejido no tenga tiempo de recuperarse y salir completamente de su refractariedad; funcionando así un mecanismo de protección del corazón contra incrementos elevados en la frecuencia de estimulación.

Esto sin embargo, no ocurre en condiciones de remodelado, ya que al acortarse el ERP el tejido se recupera por completo antes de recibir el siguiente estímulo; lo que permite el mantenimiento de taquicardias.

4.3.1 Caracterización de los Seudo-Electrogramas

Diversos estudios¹⁶ han demostrado que la morfología del EGM está relacionada con la forma del frente de onda y en particular a su curvatura. Jacquemet⁵⁰, mediante el análisis de la asimetría en la morfología del EGM, caracterizó tres patrones de activación sobre 200 mapas construidos durante FA simulada en tejido uniforme isotrópico: 1) frente de activación plano, donde la morfología del EGM presenta una deflexión positiva aproximadamente igual a la deflexión negativa; 2) frente en espiral o convexo, donde la morfología del EGM presenta una deflexión positiva mucho menor a la deflexión negativa; y 3) colisiones de frente de onda, donde la morfología del EGM presenta una deflexión positiva mucho mayor a la deflexión negativa.

Con el fin de caracterizar los seudo-EGMs calculados durante la propagación del ritmo sinusal, tanto en condiciones fisiológicas, como de remodelado, seleccionamos tres puntos de medida de la Figura 3.15, el punto 2, 15 y 16; en los cuales se observa un frente de propagación plano, un frente convexo y colisión del frente, respectivamente; como se observa en la Figura 4.4.

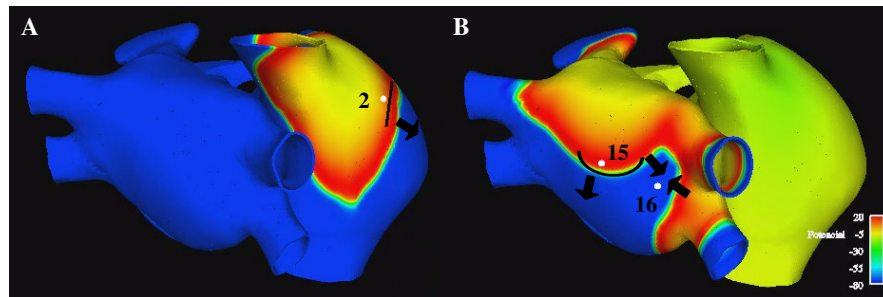


Figura 4.4. Localización de tres puntos de cálculo de seudo-EGMs: 2, 15 y 16; donde se observa (A) un frente de propagación plano, (B) un frente convexo y colisión del frente, respectivamente.

Los seudo-EGMs calculados en el punto 2, en condiciones fisiológicas y de remodelado para nueve estímulos sinusales a un BCL de 300 ms, se muestran en la Figura 4.5. En ellos podemos observar, para cada impulso sinusal un complejo en donde la deflexión positiva y la negativa tienen aproximadamente la misma amplitud (~ 0.1 mV), indicando un frente de propagación plano.

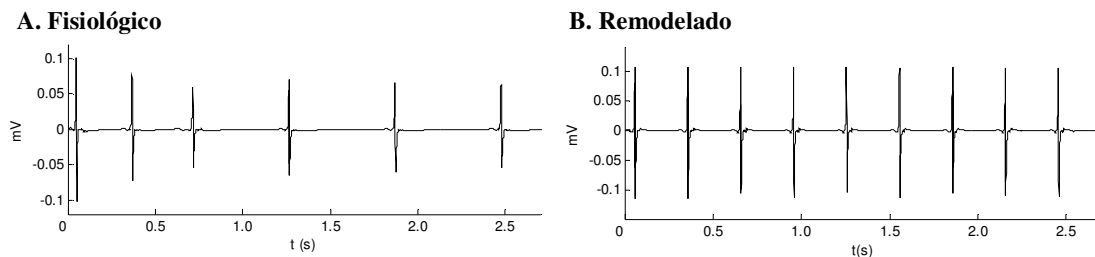


Figura 4.5. Seudo-EGMs calculados, correspondientes a un frente de activación plano, para un tejido (A) fisiológico y (B) remodelado.

Los pseudo-EGMs calculados en el punto 15 en condiciones fisiológicas y de remodelado se muestran en la Figura 4.6. En ellos podemos observar para cada impulso sinusal, un complejo en donde la deflexión negativa es mucho mayor que la positiva (esta última casi imperceptible), indicando un frente de propagación convexo.

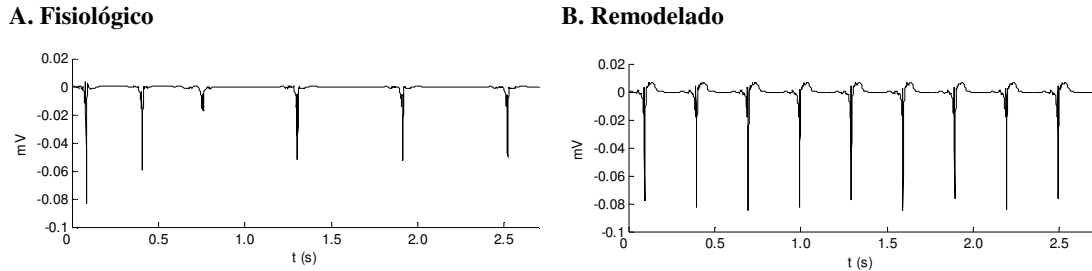


Figura 4.6. Pseudo-EGMs calculados, correspondientes a un frente de activación convexo, para un tejido (A) fisiológico y (B) remodelado.

Los pseudo-EGMs calculados en el punto 16 en condiciones fisiológicas y de remodelado se muestran en la Figura 4.7. En ellos podemos observar para cada impulso sinusal, un complejo en donde la deflexión positiva es mucho mayor que la negativa, indicando colisión del frente de activación.

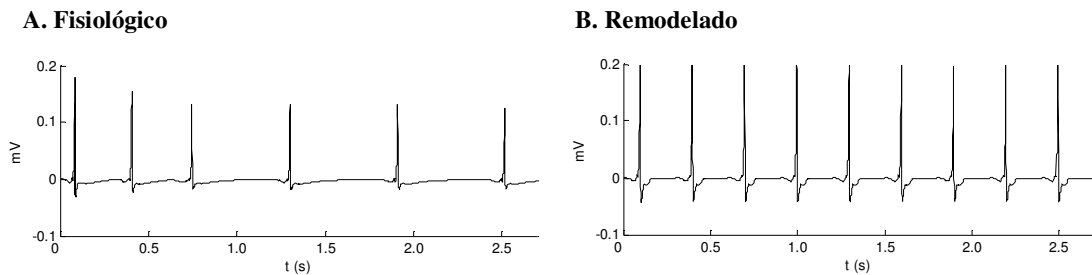


Figura 4.7. Pseudo-EGMs calculados, correspondientes a una colisión del frente de activación, para un tejido (A) fisiológico y (B) remodelado.

Estos resultados concuerdan con la literatura antes mencionada, por lo que los pseudo-EGMs calculados durante la propagación de APs en el modelo, permiten identificar correctamente los frentes de activación simulados.

4.4 Efecto del Remodelado Eléctrico en la Generación de Mecanismos Reentrantes, Descadenados por Actividad Ectópica en VPs

Estudios experimentales, como los llevados a cabo por Haissaguerre *et al.*³⁷, han registrado, en humanos, latidos ectópicos originados en su gran mayoría en o alrededor de las VPs. Adicionalmente, recientes estudios de la electrofisiología de las VPs y sus proximidades muestran la existencia de todos los “ingredientes” para sostener mecanismos de reentrada. Hocini *et al.*⁴³ informaron de reentradas en las VPs caninas. Posteriormente, similares hallazgos fueron informados por Belhassen *et al.*⁵, Arora *et al.*², entre otros^{52,92,102}, en humanos.

Sin embargo, aun existen 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 FA o si ambos mecanismos se alternan⁵³.

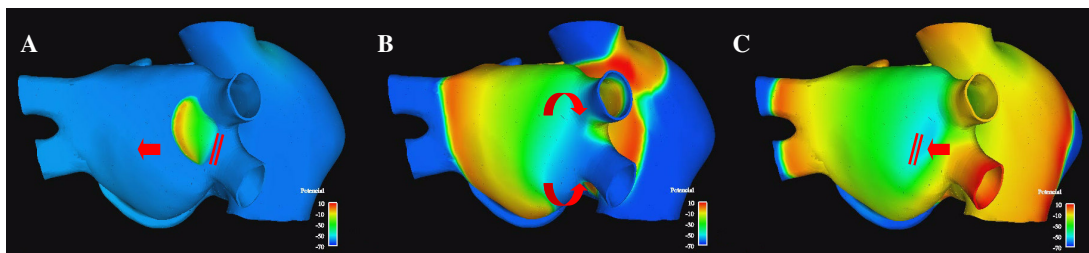
Con el propósito de estudiar el efecto del remodelado en la generación de reentradas, desencadenadas por actividad ectópica, se aplicó el protocolo de estimulación S_1 - S_2 en el modelo 3D de aurícula humana, tanto en condiciones de control como de remodelado eléctrico. Primero, se estableció el ritmo sinusal con un tren de impulsos a un BCL de 300 ms, como se explicó en el apartado anterior.

El estímulo ectópico fue aplicado durante la fase de repolarización del décimo estímulo sinusal, en cercanías a las VPs derechas (foco 1 en Figura 3.14).

Al aplicar el foco ectópico se generó un bloqueo unidireccional (Figura 4.8 A y D). El frente de onda iniciado propagó hacia la pared posterior de la aurícula izquierda. Los extremos del frente se separaron moviéndose en direcciones opuestas, posteriormente, cada extremo se curvó sobre sí mismo (Figura 4.8 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 4.8 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 4.8 F). 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. Este tipo de reentrada ha sido observado experimentalmente desde 1976⁷¹. El ancho de la ventana vulnerable (VW), espacio de tiempo dentro del cual se produce la reentrada, fue de 2 ms.

Fisiológico:



Remodelado:

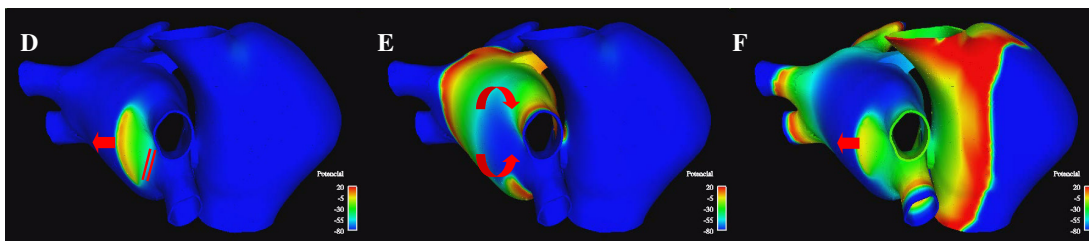


Figura 4.8. Aplicación del foco ectópico, en condiciones fisiológicas (arriba) y con remodelado eléctrico (abajo). Las flechas indican la dirección de propagación del frente de onda. Las líneas paralelas “||” significan bloqueo de la conducción. El color rojo representa el voltaje de despolarización del AP, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización.

Este resultado apoya la idea de que el remodelado eléctrico es un factor clave para generar reentradas funcionales en tejido auricular, desencadenadas por actividad ectópica en las VPs. Observaciones publicadas por Hobbs *et al.*⁴², demostraron la importancia del remodelado eléctrico en la progresión de taquicardia focal a FA persistente. Estudios publicados por Haissaguerre *et al.*³⁷, Chen *et al.*¹⁴ y Kumagai *et al.*⁶⁴, han demostrado el papel de la activación focal en la generación de conducción fibrilatoria, iniciada por focos ectópicos en las VPs, los cuales pueden ser tratados por ablación por RF.

La reentrada en figura de ocho (Figura 4.9 A), generada en tejido remodelado, continuó su actividad completando tres giros completos, 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 4.9 B, C y D). Lo observado concuerda con la hipótesis del rotor, propuesta por Jalife *et al.*⁵³ en 2003, esta hipótesis, como se describe en la introducción, sugiere que la FA es desencadenada por latidos ectópicos en las VPs, cuyos frentes de onda se fragmentarían generando una reentrada en figura de ocho; finalmente, se estabilizaría en la pared posterior de la aurícula izquierda dando lugar a un rotor que actuaría como mecanismo de mantenimiento, generando frentes de onda que se fragmentarían y propagarían.

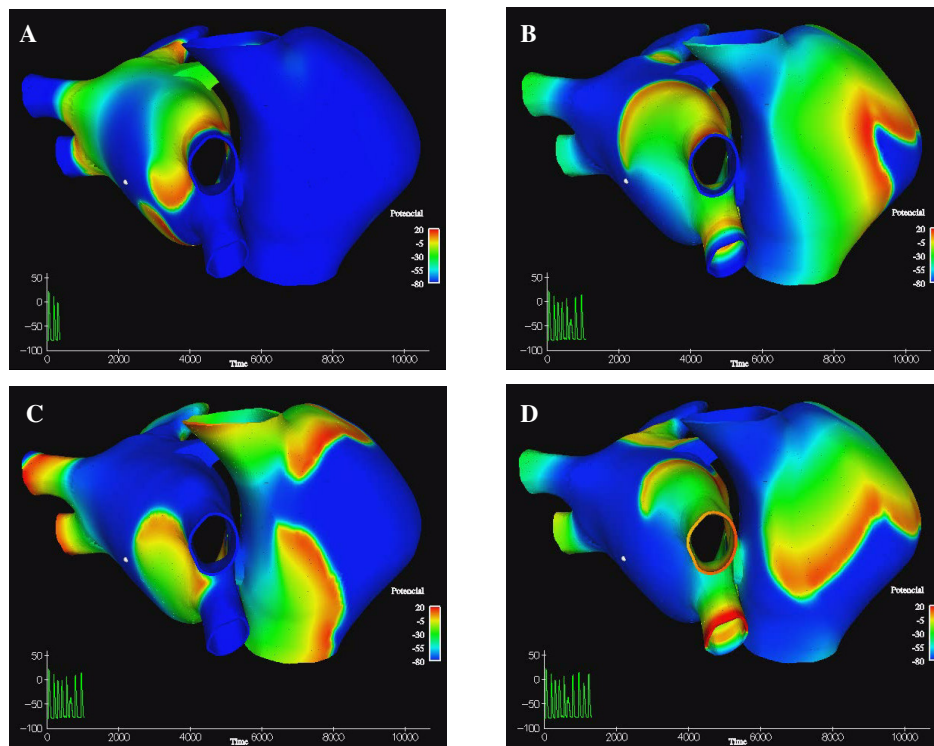


Figura 4.9. Reentradas en tejido remodelado. A) Reentrada en figura de ocho en la pared posterior de la aurícula izquierda. B), C) y D) Rotor en la aurícula izquierda y fragmentaciones y colisiones de onda en la aurícula derecha. El color rojo representa el voltaje de despolarización del AP, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización. Debajo de cada figura se grafican los APs generados en el punto de color blanco localizado en la pared posterior de la aurícula izquierda.

Adicionalmente, nuestros resultados soportan la idea de que un foco ectópico en cercanías a las VPs, actuando en tejido vulnerable (remodelado), es un mero iniciador de un mecanismo reentrante. Este hecho explicaría como en la práctica clínica la eliminación del foco de origen no logra resultados tan satisfactorios en la eliminación de la arritmia como

los obtenidos de procedimientos destinados a aislar las VPs en el miocardio auricular circundante³⁸.

Continuando con la simulación, el rotor mantuvo su actividad estable durante un segundo aproximadamente, tiempo dentro del cual se pudo observar fragmentaciones y colisiones de onda, principalmente en la pared libre de la aurícula derecha (Figura 4.9 B y C). Posteriormente y hasta el final de la simulación (10 s contados a partir de la aplicación del foco), la actividad reentrante se desorganizó, combinando periodos de macroreentradas (Figura 4.10 C), rotadores y reentradas en figura de ocho en ambas aurículas (Figura 4.10 A, B, D y E), mostrando sin embargo, una actividad más regular y organizada en la aurícula izquierda que en la derecha. Esta observación concuerda con estudios experimentales^{70,95} y clínicos⁶⁵, en los cuales se ha observado una mayor organización en la aurícula izquierda durante FA. Las fragmentaciones y colisiones de onda fueron más recurrentes en la aurícula derecha (Figura 4.10 E y F).

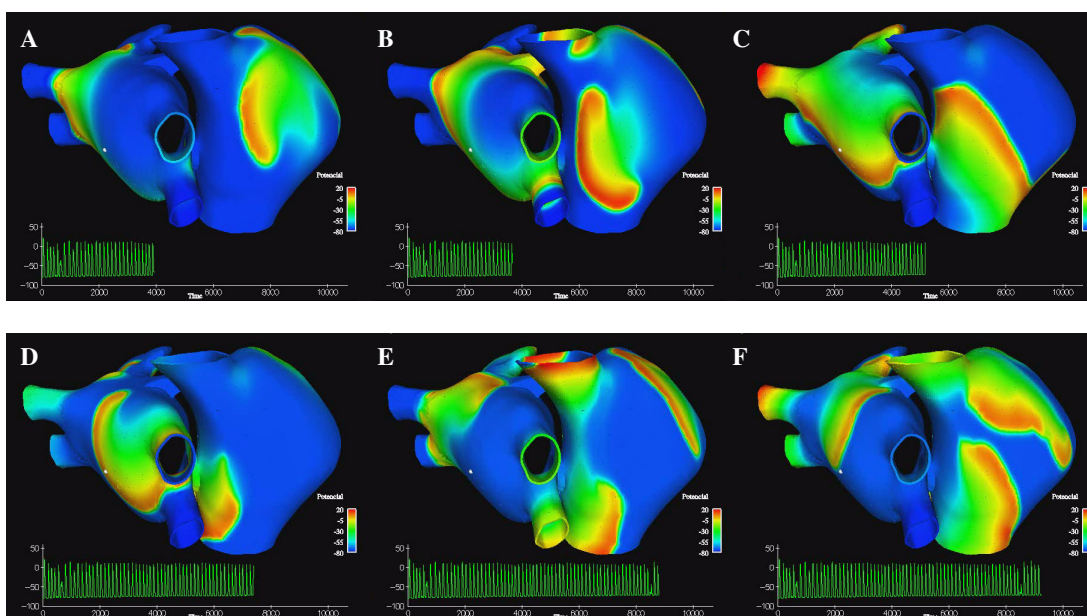


Figura 4.10. Mecanismos reentrantes en ambas aurículas. El color rojo representa el voltaje de despolarización del AP, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización. Debajo de cada figura se grafican los APs generados en el punto de color blanco localizado en la pared posterior de la aurícula izquierda.

Estos resultados apoyan la hipótesis propuesta por Moe⁷³, la cual plantea que la FA es mantenida por múltiples frentes de onda simultáneos y cambiantes que se bloquean y fragmentan para formar nuevos frentes de ondas. Adicionalmente, estudios experimentales llevados a cabo en humanos^{53,58} y animales^{70,84}, han reportado una mayor actividad fibrilatoria en la aurícula derecha que en la izquierda, durante episodios de FA.

4.5 Caracterización de la Fibrilación Auricular Simulada Mediante Electrogramas y su Análisis Espectral

Estudios experimentales han demostrado que la morfología de los EGMs y su análisis espectral^{59,83,84}, permiten identificar rápidamente patrones de activación los cuales pueden proporcionar evidencia de los mecanismos subyacentes a las arritmias.

En nuestras simulaciones, los pseudo-EGMs calculados en los 24 puntos de medida, durante los 10 segundos de actividad fibrilatoria en tejido remodelado, muestran complejos rápidos, irregulares y polimorfos (variación en tamaño y forma); con potenciales simples, dobles y fragmentados, lo cual indica la presencia de ondas espirales, colisiones, bloqueos de conducción y quiebres de onda, característicos durante episodios de FA⁵⁹.

A continuación se muestra un ejemplo de cada uno de los cuatro tipos de EGMs clasificados por Konings *et al.*⁵⁹, obtenidos de los pseudo-EGMs calculados durante la simulación en diferentes puntos:

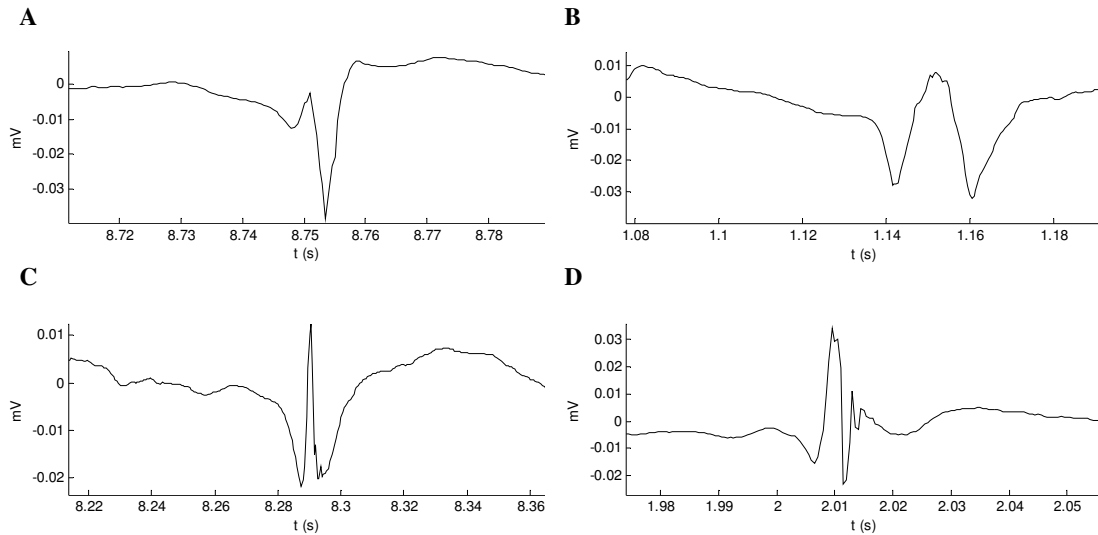


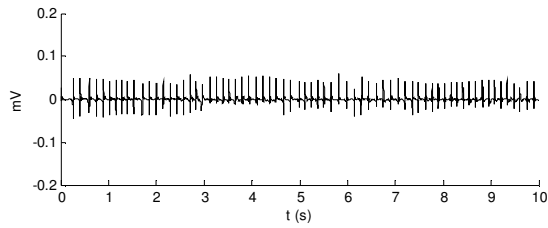
Figura 4.11. A) Single potential, caracterizado por una simple y larga deflexión negativa. B) Long-double potential, compuesto por dos potenciales separados por un intervalo >10 ms. C) Short-double potencias, el cual exhibe dos deflexiones negativas separadas por <10 ms. D) Fragmented potential, el cual muestra múltiples deflexiones.

La Figura 4.12 muestra los pseudo-EGMs calculados en los 10 puntos seleccionados sobre la pared libre de la aurícula derecha y apéndice derecho. Como se mencionó, presentan complejos rápidos, irregulares y polimorfos. Podemos observar como los complejos cambian continuamente su asimetría (relación entre la deflexión positiva y la negativa) en función del patrón de activación que en ese momento esté activando al tejido circundante. Estas fluctuaciones indican continuos cambios en la forma del frente de onda (frentes planos, frentes en espiral, quiebres o colisiones de frentes de onda), provocados por la actividad fibrilatoria.

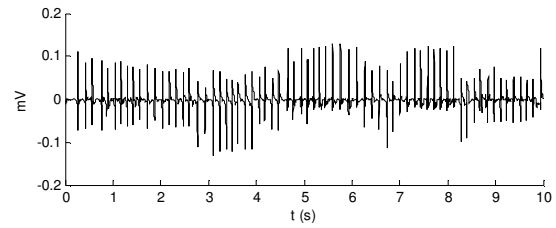
En la Figura 4.13, se muestra la aurícula derecha del modelo 3D, en donde se encuentra ubicado el análisis espectral de cada uno de los 10 pseudo-EGMs calculados en esta zona. Los espectros presentan múltiples picos de frecuencia y DFs diferentes en varios puntos de medida, con valores que van desde los 7.0 Hz hasta los 7.6 Hz, lo que indica variaciones en la longitud del ciclo (CL), con valores que van desde los 142.9 ms hasta los 131.6 ms.

Estos resultados nos indican un patrón de conducción irregular e inestable en la aurícula derecha, característico de conducción fibrilatoria, según estudios experimentales realizados en aurícula canina^{83,84} y humana^{59,69,86}.

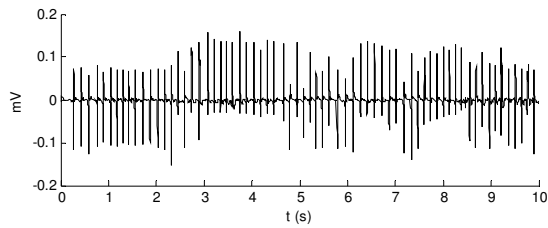
Seudo-EGMs en el punto 1.



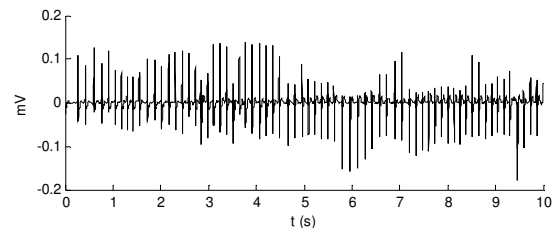
Seudo-EGMs en el punto 2.



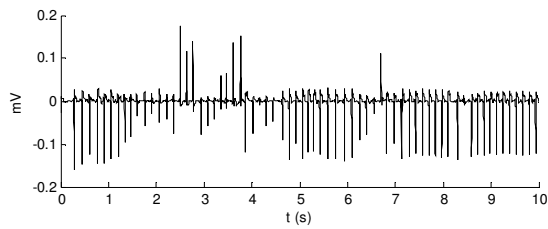
Seudo-EGMs en el punto 3.



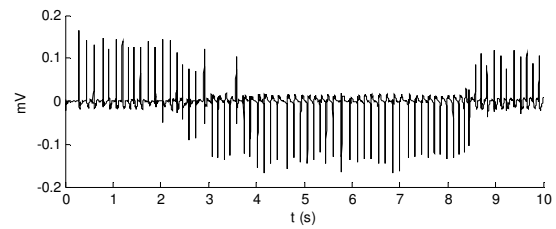
Seudo-EGMs en el punto 4.



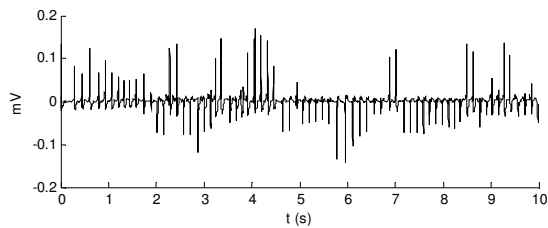
Seudo-EGMs en el punto 5.



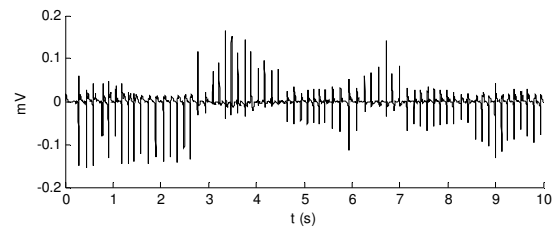
Seudo-EGMs en el punto 6.



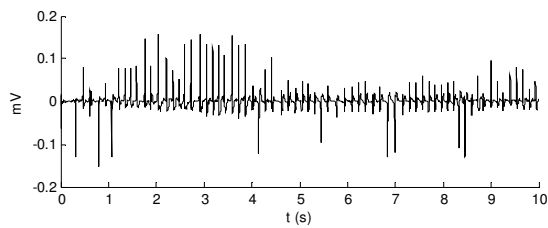
Seudo-EGMs en el punto 7.



Seudo-EGMs en el punto 8.



Seudo-EGMs en el punto 9.



Seudo-EGMs en el punto 10.

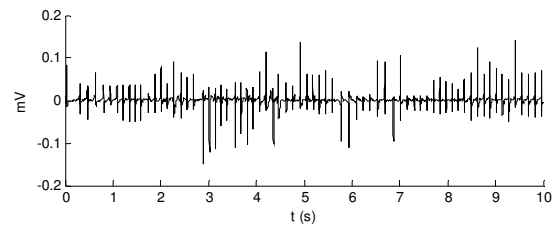


Figura 4.12. Seudo-EGMs calculados en la aurícula derecha durante actividad fibrilatoria simulada. 9 puntos en la pared libre y 1 punto en el apéndice derecho.

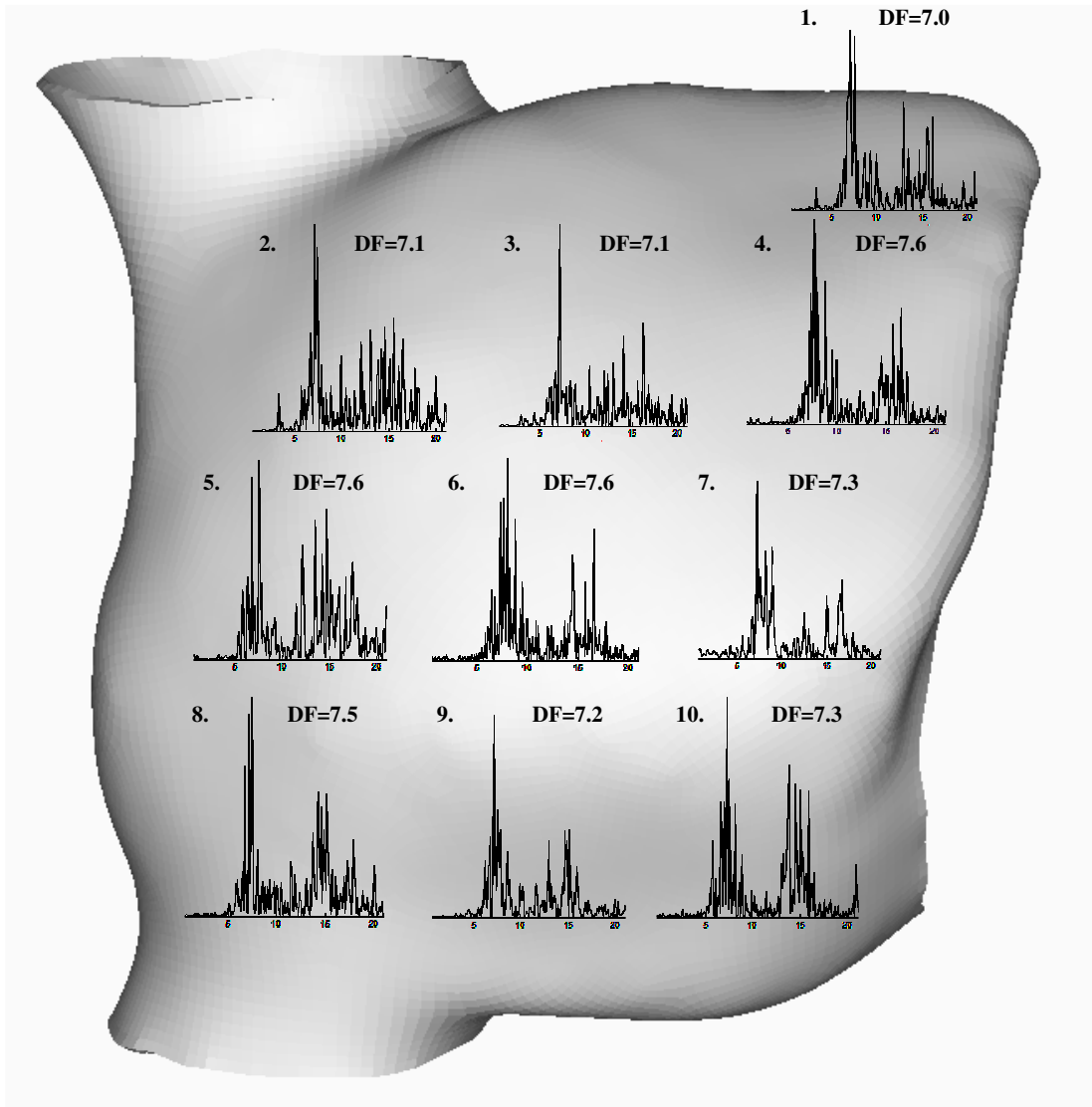


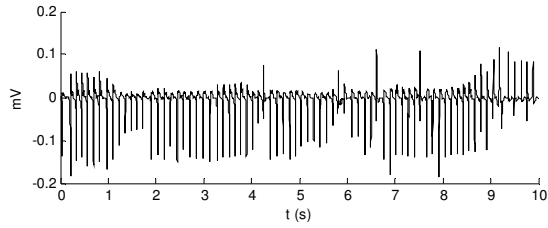
Figura 4.13. Análisis espectral de los pseudo-EGMs calculados en la aurícula derecha durante actividad fibrilatoria simulada. Se indica la frecuencia dominante (DF).

La Figura 4.14 y la Figura 4.15 muestran los pseudo-EGMs calculados en la pared posterior de la aurícula izquierda, y en la pared superior y apéndice izquierdo, respectivamente. De igual forma que en la aurícula derecha, presentan complejos rápidos, irregulares y polimorfos, característicos de conducción fibrilatoria^{59,83,84}. Los complejos cambian continuamente su asimetría en función del patrón de activación.

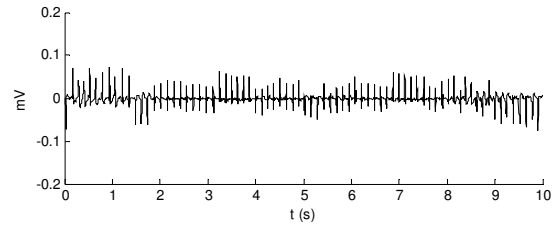
En la Figura 4.16, se muestra la pared posterior de la aurícula izquierda y en la Figura 4.17 la pared superior y apéndice izquierdo del modelo 3D, en donde se encuentra ubicado el análisis espectral de cada uno de los pseudo-EGMs calculados en estas zonas. Los espectros presentan múltiples picos de frecuencia y DFs diferentes en varios puntos de medida, con valores que van desde los 7.6 Hz hasta los 7.9 Hz, lo que indica variaciones en la longitud del ciclo, desde 131.6 ms hasta 126.6 ms.

De igual forma, y en base a los estudios experimentales antes mencionados, estos resultados indican un patrón de conducción irregular e inestable en la aurícula izquierda, característico de conducción fibrilatoria.

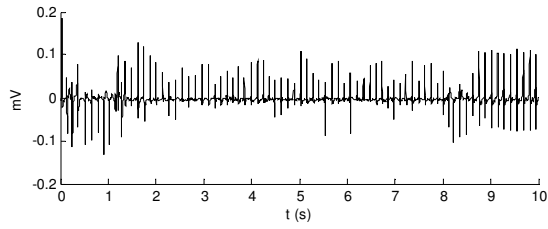
Seudo-EGMs en el punto 11.



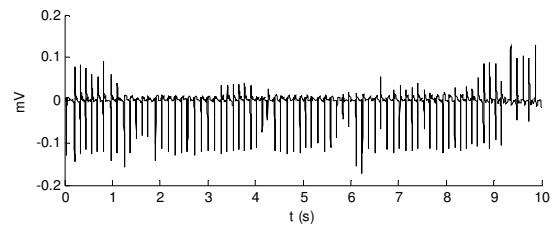
Seudo-EGMs en el punto 12.



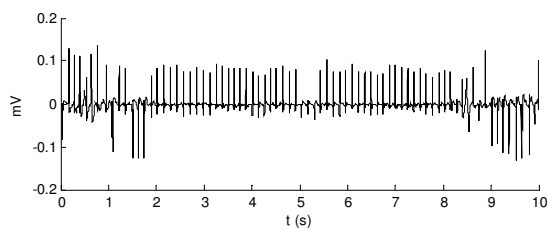
Seudo-EGMs en el punto 13.



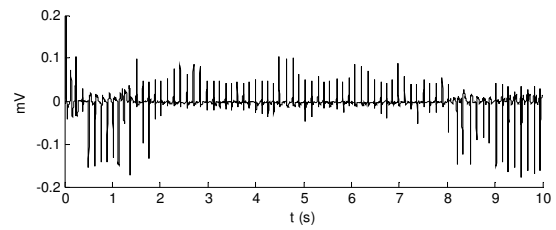
Seudo-EGMs en el punto 14.



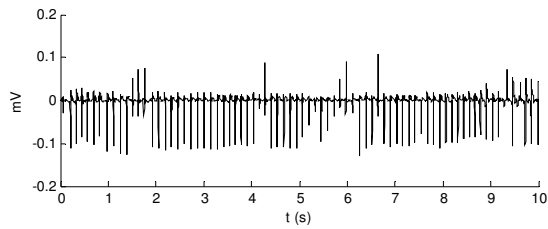
Seudo-EGMs en el punto 15.



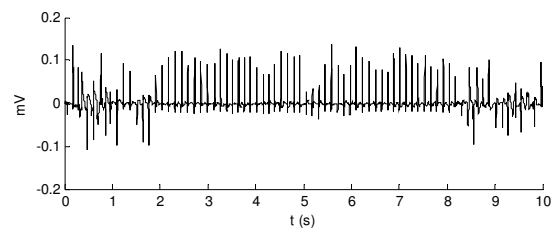
Seudo-EGMs en el punto 16.



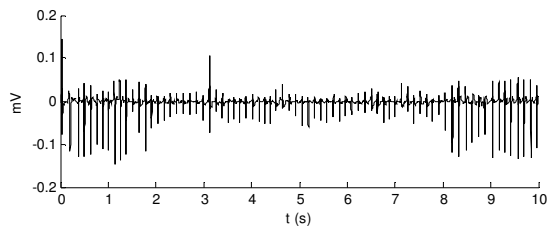
Seudo-EGMs en el punto 17.



Seudo-EGMs en el punto 18.



Seudo-EGMs en el punto 19.



Seudo-EGMs en el punto 20.

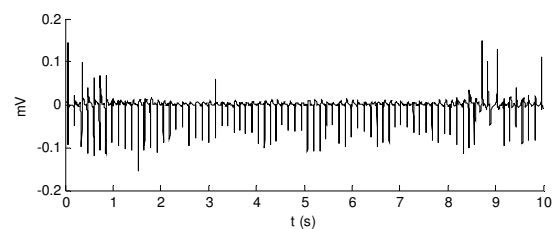
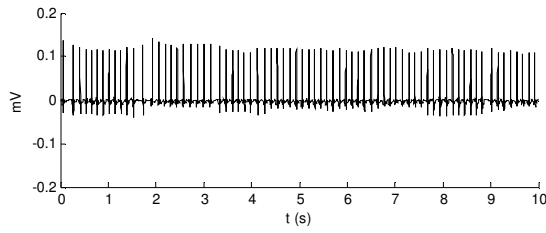
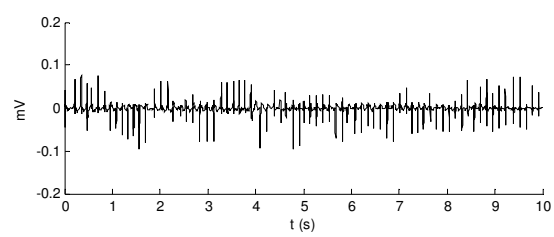


Figura 4.14. Seudo-EGMs calculados en 10 puntos en la pared posterior de la aurícula izquierda, durante actividad fibrilatoria simulada.

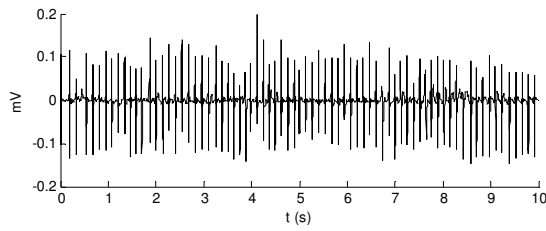
Seudo-EGMs en el punto 21.



Seudo-EGMs en el punto 22.



Seudo-EGMs en el punto 23.



Seudo-EGMs en el punto 24.

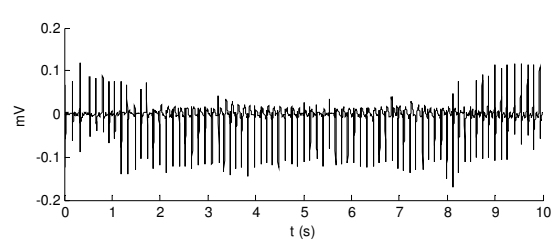


Figura 4.15. Seudo-EGMs calculados en 3 puntos de la pared superior de la aurícula izquierda y en 1 punto del apéndice izquierdo, durante actividad fibrilar simulada.

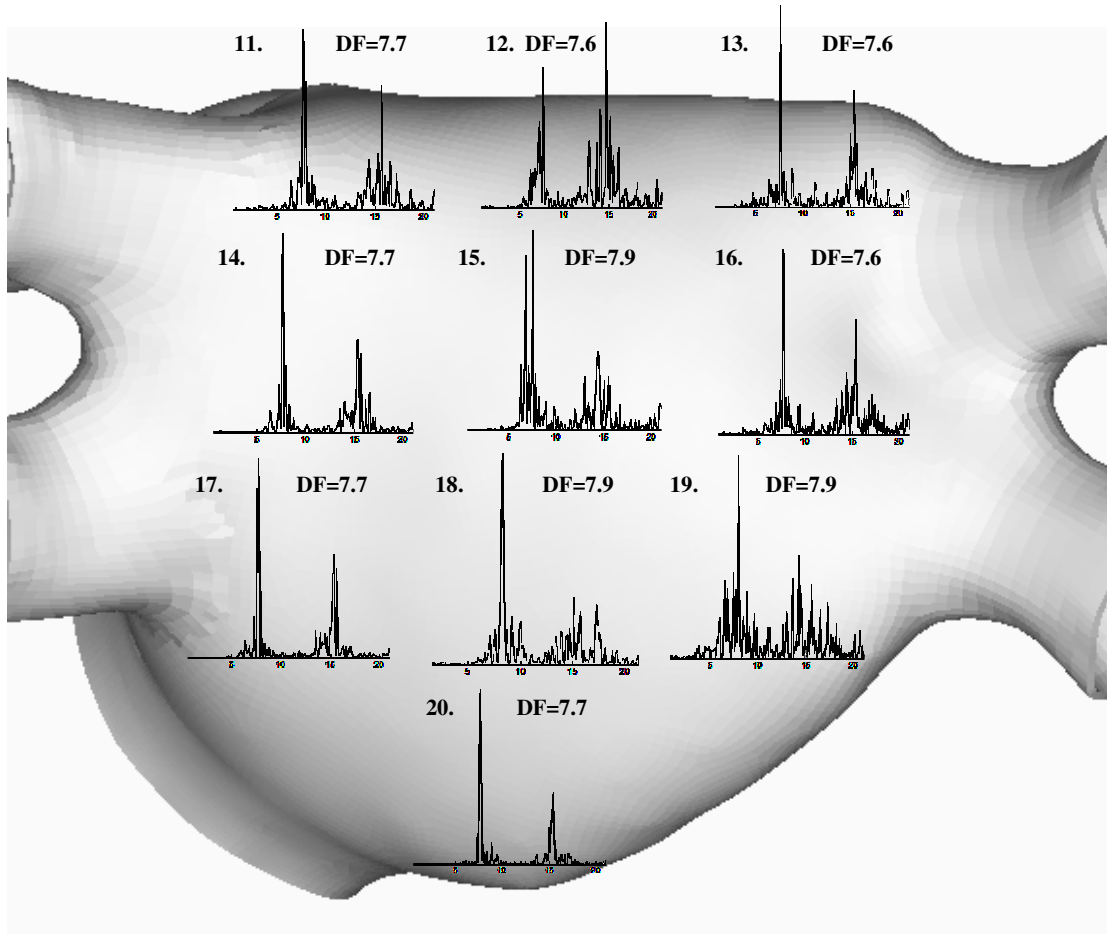


Figura 4.16. Análisis espectral de los seudo-EGMs calculados en la pared posterior de la aurícula izquierda durante actividad fibrilar simulada. Se indica la frecuencia dominante (DF).

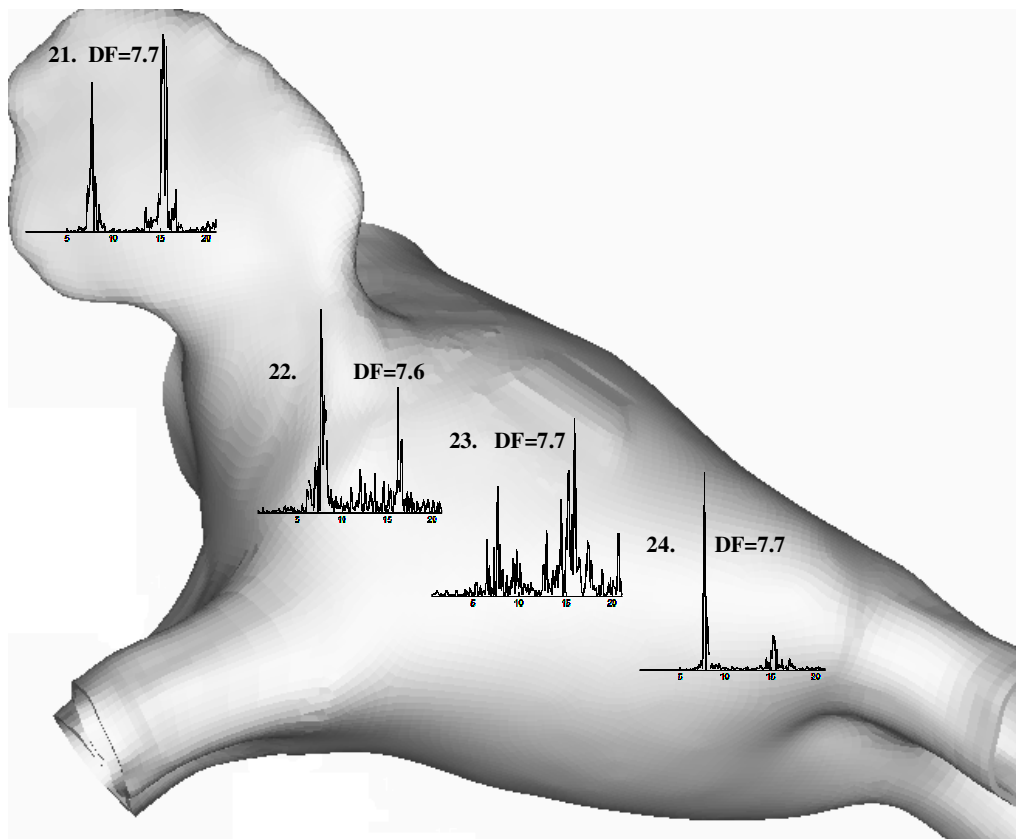


Figura 4.17. Análisis espectral de los pseudo-EGMs calculados en pared superior y apéndice de la aurícula izquierda durante actividad fibrilatoria simulada. Se indica la frecuencia dominante (DF).

Podemos observar, sin embargo, que la mayoría de los espectros de los pseudo-EGMs calculados en la aurícula izquierda (Figura 4.16 y Figura 4.17), presentan pocos picos de frecuencia y de baja amplitud, con un pico de frecuencia dominante muy definido; comparados con los obtenidos en la aurícula derecha. Adicionalmente, la aurícula izquierda presenta valores de DFs mayores en comparación con la aurícula derecha; esto lo podemos observar en la Figura 4.18, donde se muestran los DFs obtenidos en los diferentes puntos de cálculo y el porcentaje en el que se presenta el valor en cada una de las dos aurículas, derecha e izquierda.

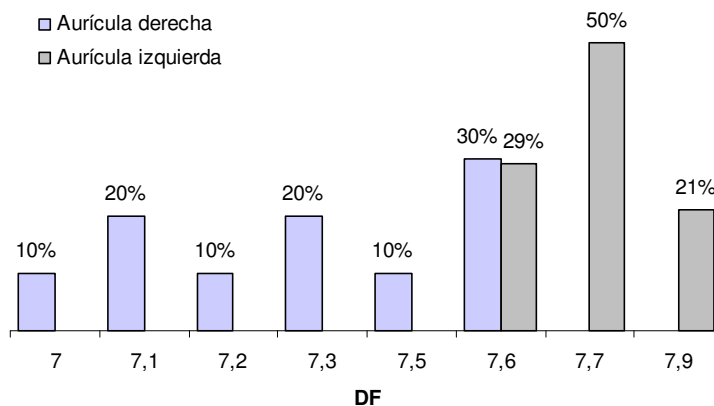


Figura 4.18. DFs obtenidos en los diferentes puntos de medida y el porcentaje en el que se presenta el valor en cada una de las dos aurículas, derecha e izquierda.

De la figura anterior, se observa que en la aurícula derecha se presenta una mayor variación de los valores de DF, con una diferencia entre el valor máximo y el mínimo de 0.6 Hz, comparados con 0.3 Hz que se presenta en la aurícula izquierda.

La DF promedio en la aurícula derecha es de 7.3 Hz y en la aurícula izquierda es de 7.7 Hz, lo cual indica un CL promedio de 136.4 ms y de 129.6 ms, respectivamente. Estudios llevados a cabo en animales^{95,70} y humanos⁶⁵, han demostrado que la DF obtenida durante episodios de FA, debida a actividad reentrante relativamente estable en aurícula izquierda, es mayor en la aurícula izquierda que en la derecha. Ryu *et al.*⁸⁴, en estudios con perros durante episodios de FA, debida a actividad reentrante alrededor de las VPs, obtuvieron el mismo valor de DF (7.3 Hz) en la aurícula izquierda y valores diferentes y de menor amplitud en la aurícula derecha (desde 5.7 Hz hasta 7.3Hz), ocasionado por múltiples ondas reentrantes generadas en esta zona. Otros estudios^{40,51,99} han obtenido longitudes del ciclo menores en la auricular izquierda que en derecha, durante episodios de FA.

Adicionalmente, el rango de frecuencias que caracteriza una FA en humanos, está aproximadamente entre 5 Hz y 8 Hz^{40,75}, rango dentro del cual se encuentran los resultados obtenidos en este estudio, durante FA simulada.

Las diferencias de frecuencia en ambas aurículas provoca la aparición de un gradiente auricular izquierda-derecha de frecuencias dominantes (calculado como la diferencia entre las DFs promedio de aurícula izquierda y derecha). En nuestras simulaciones, se obtuvo un gradiente auricular izquierda-derecha de 0.4 Hz. Ryu *et al.*⁸³, en sus estudios con perros, obtuvo gradientes ≥ 0.6 Hz. Sanders *et al.*⁸⁶, estudiando 34 pacientes con FA, obtuvieron un gradiente auricular ≥ 3 Hz.

En la Tabla 4.3 y la Figura 4.19 se resumen las diferencias entre los valores obtenidos en la aurícula derecha y la izquierda.

Tabla 4.3. Resumen de los valores obtenidos en la aurícula derecha e izquierda.

	Aurícula Derecha	Aurícula Izquierda
DF promedio (Hz)	7.3	7.7
CL promedio (ms)	136.4	129.6
DFmax - DF min (Hz)	0.6	0.3
Gradiente (Hz)	0.4	

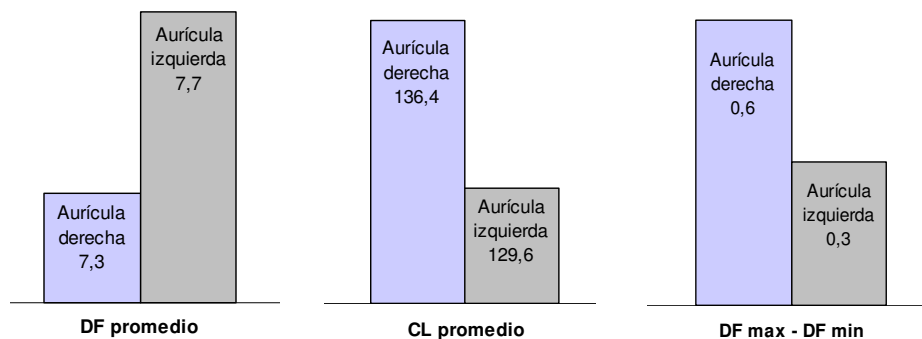


Figura 4.19. Comparación de los valores DF y CL promedio y la diferencia entre los valores máximo y mínimo de DF, entre aurícula derecha e izquierda.

El bajo gradiente obtenido en nuestras simulaciones puede deberse, a que en el modelo no consideramos la heterogeneidad en la refractariedad, ni el remodelado de los *gap junctions*, que causa una reducción heterogénea de la conductividad en el tejido, cuando la FA es mantenida por más tiempo⁴⁸ y que facilita aún más la aparición de múltiples reentradas, incrementándose así el gradiente auricular izquierda-derecha.

En resumen, los resultados obtenidos indican la presencia de actividad irregular e inestable en ambas aurículas, característico de FA, sin embargo y como se mencionó anteriormente, las fragmentaciones y colisiones de onda fueron más recurrentes en la aurícula derecha, por lo cual, los datos obtenidos del análisis espectral de los pseudo-EGMs, reflejaron una actividad más regular y estable en la aurícula izquierda. Lo que concuerda con estudios experimentales^{70,95}, los cuales han demostrado cierta organización espaciotemporal, principalmente en la aurícula izquierda, durante algunos tipos de FA.

4.6 Efecto de la Localización del Foco Ectópico en la Vulnerabilidad a Reentradas

Como se mencionó anteriormente, estudios experimentales³⁷ han registrado latidos ectópicos originados en su gran mayoría en las VPs. Adicionalmente, recientes estudios^{5,2} han encontrado que el tejido en/o alrededor de las VPs posee una electrofisiología característica que le permite sostener mecanismos reentrantes con mayor facilidad.

Con el objetivo de comparar los efectos que tiene el localizar el foco ectópico en cercanía a las VPs o en un lugar de la pared posterior de la aurícula izquierda alejado de las VPs, se realizaron dos simulaciones con el modelo en condiciones de remodelado eléctrico: una en donde el foco es aplicado en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda (punto 3 en la Figura 3.14) y otra en donde el foco es aplicado en cercanías a la VPs izquierdas (punto 2 en Figura 3.14). Se siguió el mismo protocolo de estimulación S₁-S₂ utilizado anteriormente; primero se estableció el ritmo sinusal con un tren de impulsos a un BCL de 300 ms y posteriormente, el estímulo ectópico fue aplicado durante la fase de repolarización del décimo estímulo sinusal.

Los resultados de las simulaciones realizadas con el foco en cercanías a las VPs derechas (simulación realizada anteriormente) e izquierdas, se compararon con la simulación realizada localizando el foco en la pared posterior alejado de las VPs.

En la Figura 4.20, se puede observar como al aplicar el foco ectópico en cercanía a las VPs izquierdas, se generó un bloqueo unidireccional. Al igual que ocurrió al aplicar el foco en cercanías a la VPs derechas, el frente de onda iniciado propagó hacia la pared posterior de la aurícula izquierda (Figura 4.20 A), los extremos del frente giraron sobre sí mismos y rodearon las VPs izquierdas (Figura 4.20 B), generando actividad reentrante que se mantuvo durante toda la simulación (Figura 4.20 C). El ancho de la VW, sin embargo, fue de 16 ms, ocho veces mayor a la obtenida anteriormente, por lo que la probabilidad de generarse reentradas alrededor de las VPs izquierdas es mayor que en las VPs derechas, es muy posible que esto se deba a que el perímetro que rodea las VPs izquierdas es ligeramente mayor (~6.8 cm) al de las VPs derechas (~5.8 cm), lo que implica que el frente reentrante tardará más tiempo en regresar hacia su “cola” refractaria, por lo que el tejido se recupera aún más de su refractariedad.

Esto concuerda con estudios experimentales y clínicos^{37,2}, los cuales han observado focos ectópicos desencadenantes de FA, principalmente en o alrededor de las VPs izquierdas. Arentz *et al.*¹ en un estudio con 35 pacientes, registraron focos ectópicos en VPs izquierdas que iniciaron FA en el 39% de los casos. Haissaguerre *et al.*³⁷, en un estudio con 45

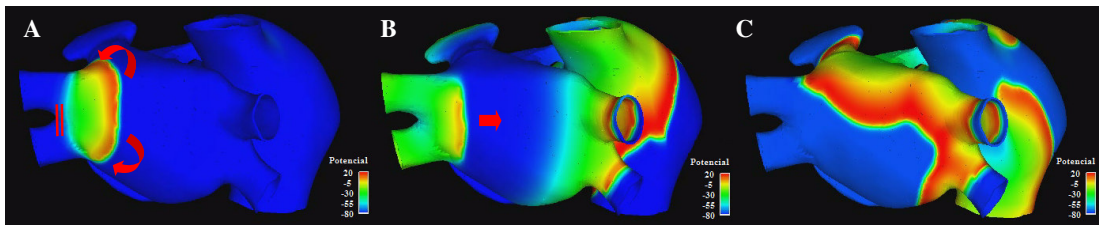
pacientes identificó 65 focos ectópicos en VPs, de los cuales 42 (65%) en las VPs izquierdas.

Se observaron fragmentaciones y colisiones de onda, principalmente en la pared libre de la aurícula derecha (Figura 4.20 C). Mostrando una actividad más regular y estable la aurícula izquierda que la derecha.

Por otro lado, al aplicar el foco ectópico en medio de la pared posterior de la aurícula izquierda, se generó un bloqueo unidireccional (Figura 4.20 D), donde el frente de onda iniciado propagó hacia la pared superior de la aurícula izquierda. Los extremos del frente se separaron moviéndose en direcciones opuestas y se curvaron sobre sí mismos (Figura 4.20 E). Sin embargo, los extremos colisionaron con su propia cola refractaria (Figura 4.20 F), por lo que no fue posible inducir una reentrada. Esto ocurre porque la longitud de onda de excitación es mayor a la longitud de la trayectoria, es decir, el obstáculo funcional producido durante el bloqueo unidireccional no alcanza a recuperarse de su refractariedad antes que los frentes de onda que lo rodean intenten atravesarlo.

Por el contrario, cuando los focos son localizados en cercanías a las VPs, éstas se convierten en obstáculos anatómicos, los cuales hacen que la longitud de la trayectoria sea mayor que la longitud de onda de excitación, por lo que el tejido alcanza a recuperarse de su refractariedad antes que los frentes de onda que lo rodean vuelvan a atravesarlo, generándose así una reentrada.

Foco ectópico localizado en cercanías a las VPs izquierdas:



Foco ectópico localizado en la pared posterior de aurícula izquierda:

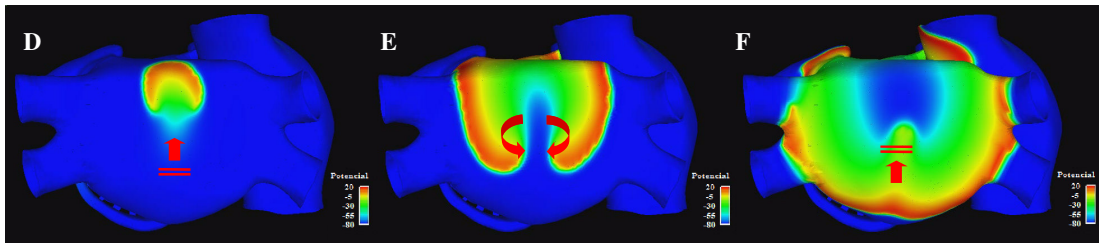


Figura 4.20. Aplicación del foco ectópico, en cercanías a las VPs izquierdas (arriba) y en el centro de la pared posterior de la aurícula izquierda (abajo). Las flechas indican la dirección de propagación del frente de onda. Las líneas paralelas “||” significan bloqueo de la conducción. El color rojo representa el voltaje de despolarización del AP, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización.

Algunos estudios³⁷, sin embargo, han observado focos ectópicos en la pared posterior de la aurícula izquierda que conllevan a una FA. Esto puede deberse a heterogeneidades en la refractariedad, producidas por la FA crónica, las cuales no hemos tenido en cuenta para este estudio y que podrían favorecer la generación de reentradas.

A continuación, se muestran las ventanas vulnerables obtenidas en las tres simulaciones, donde el foco 1, como se mencionó anteriormente, está localizado en cercanías a las VPs

derechas, el foco 2 en cercanías a las VPs izquierdas y el foco 3 en la pared posterior de la aurícula izquierda.

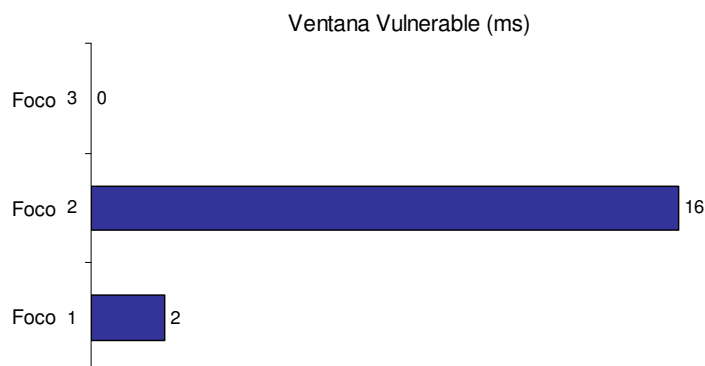


Figura 4.21. Ventanas vulnerables obtenidas en las tres simulaciones.

De la Figura 4.21 podemos concluir que la vulnerabilidad a reentradas es mayor alrededor de las VPs izquierdas que alrededor de las VPs derechas, es decir, que aunque en ambas zonas es posible iniciar reentradas mediante actividad ectópica, existe una mayor probabilidad que se generen en cercanías a las VPs izquierdas. Por otro lado, bajo las condiciones de nuestro estudio, la actividad ectópica en la pared posterior alejada de las VPs, no pudo generar actividad reentrante. Por lo tanto, la presencia de estructuras anatómicas en la aurícula y su propia geometría juegan un papel importante en la vulnerabilidad a reentradas.

4.7 Evaluación de los Patrones de Ablación Maze III y Maze Parcial Izquierdo

La validación del modelo 3D de aurícula humana, mediante la confirmación de los resultados obtenidos con estudios experimentales, nos ha permitido comprobar que nuestro modelo reproduce el comportamiento del tejido en condiciones de remodelado eléctrico durante episodios de FA crónica; hemos comprobado además la importancia del remodelado en la generación de mecanismos reentrantes, desencadenados por actividad ectópica en cercanías a las VPs y su progresión a conducción fibrilatoria; los pseudo-EGMs y su análisis espectral nos han permitido caracterizar la FA simulada; y por último, hemos comprobado la importancia de la localización de los focos ectópicos en cercanías a las VPs para permitir mecanismos reentrantes que conduzcan a conducción fibrilatoria.

Todo esto, nos ha permitido simular episodios de FA crónica durante 10 s de simulación. El objetivo del estudio en este apartado es por lo tanto, simular técnicas quirúrgicas, que permitan terminar la arritmia y comparar los resultados obtenidos con los reportados en estudios clínicos.

Como se mencionó en la introducción, el objetivo de la ablación es crear líneas de bloqueo de conducción para interrumpir los caminos potenciales de reentrada²⁰. 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. El principal problema asociado al procedimiento de ablación Maze III es la necesidad de una cirugía a corazón abierto y el tiempo que requiere la naturaleza del procedimiento²¹. 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^{99,61}. Intuitivamente, el patrón de ablación

ideal debería ser capaz de prevenir la FA 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 sinusal⁷².

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.

Para llevar a cabo el estudio, a los 6 s después de aplicado el estímulo ectópico y de haber conseguido FA, se aplicó en un primer estudio, el procedimiento de ablación Maze III y se continuó la simulación durante 4 s más; en un segundo estudio, se aplicó el procedimiento de ablación Maze parcial izquierdo y se continuó de igual forma la simulación durante 4 s.

Como se observa en la Figura 4.22 D, el patrón de ablación Maze III terminó por completo la FA a los 205 ms de su aplicación. Las líneas de ablación en la aurícula derecha bloquearon los frentes reentrantes en esta zona (Figura 4.22 A), interrumpiendo su paso hacia la pared libre de la aurícula derecha y por lo tanto su consecuente paso hacia la aurícula izquierda. De igual forma, las líneas de ablación en la aurícula izquierda evitaron que los frentes en la pared posterior (Figura 4.22 B y C) continuara con su actividad reentrante.

Posteriormente, el ritmo sinusal continuó con su actividad, como se observa en la Figura 4.22 E y F. Las líneas de ablación permiten que el impulso generado en el SAN continúe hacia el AVN, lo que permitiría la contracción de los ventrículos.

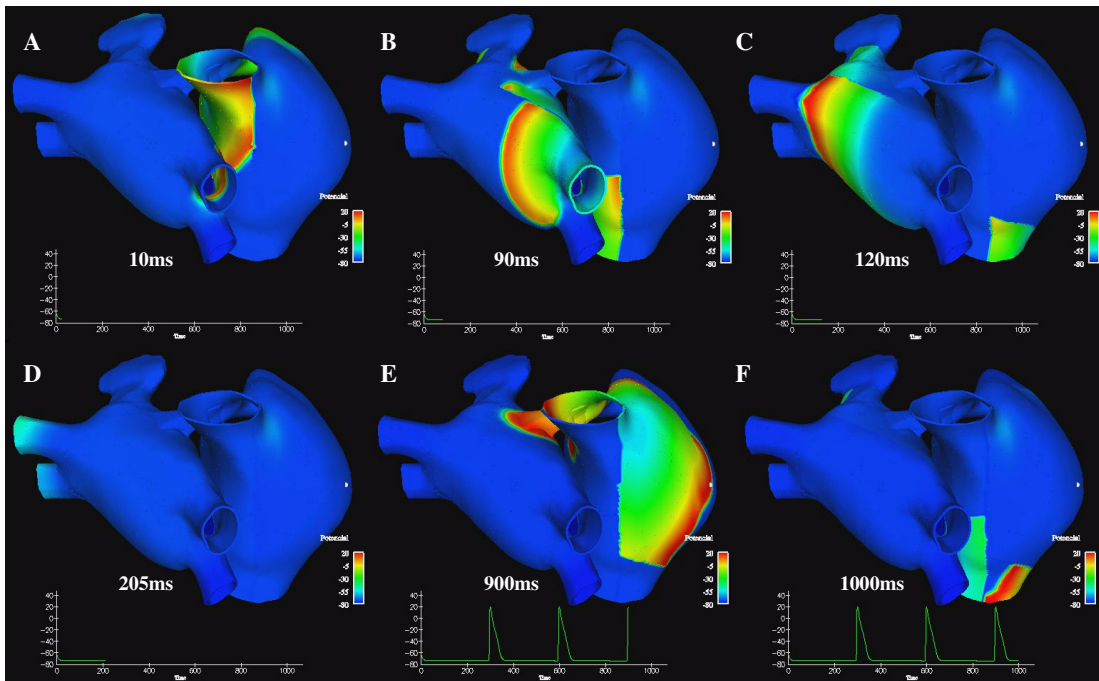


Figura 4.22. Aplicación del Maze III durante FA simulada. El color rojo representa el voltaje de despolarización del AP, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización. El tiempo en “ms” es el transcurrido a partir de la aplicación del Maze III (sólo se muestra hasta los 1000 ms). Debajo de cada figura se grafican los APs generados en el punto de color blanco localizado en la pared libre de la aurícula derecha.

Por otro lado, al aplicar el patrón de ablación Maze parcial izquierdo, a los pocos milisegundos, la actividad fibrilatoria fue convertida en un *flutter* típico inverso, cuyo

circuito reentrante alrededor de la válvula tricúspide, girando en sentido horario (Figura 4.23), 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 en esta zona continuara su actividad rodeando el ostium de la válvula tricúspide. Al no encontrarse con frentes provenientes de la aurícula izquierda, no se observaron colisiones ni fragmentaciones del frente, por lo que éste continuó activando ambas aurículas a alta frecuencia.

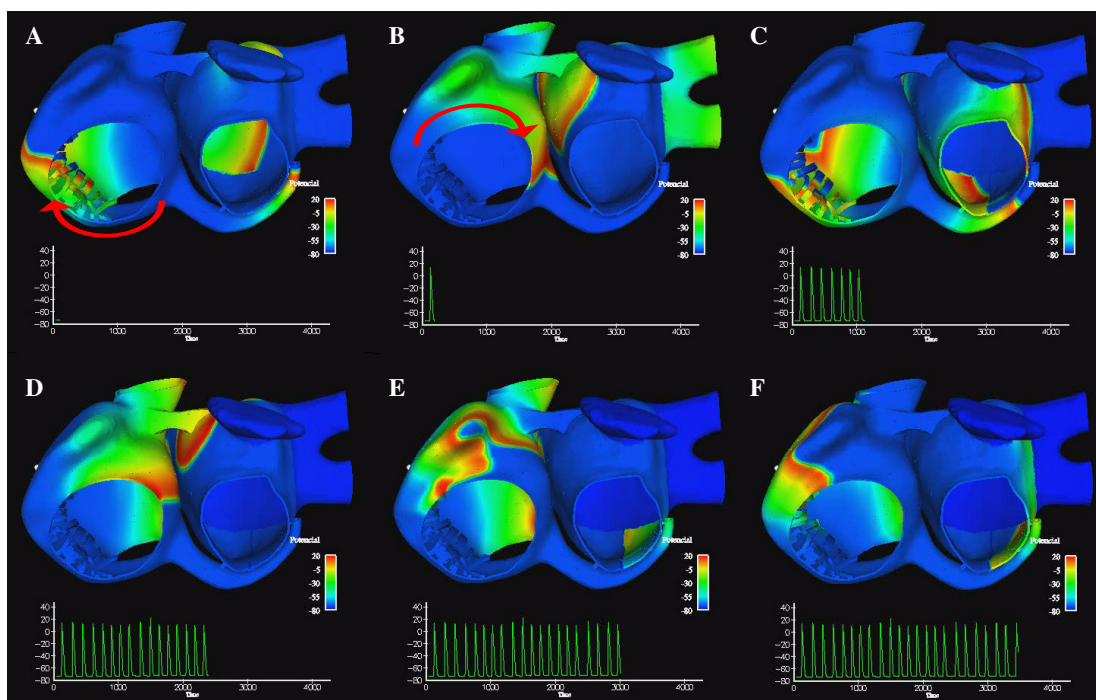


Figura 4.23. Aplicación del Maze parcial izquierdo durante FA simulada. El color rojo representa el voltaje de despolarización del AP, el color verde el voltaje en la fase de meseta y el color azul el voltaje de repolarización. El tiempo en “ms” es el transcurrido a partir de la aplicación del Maze parcial izquierdo. Debajo de cada figura se grafican los APs generados en el punto de color blanco localizado en la pared libre de la aurícula derecha.

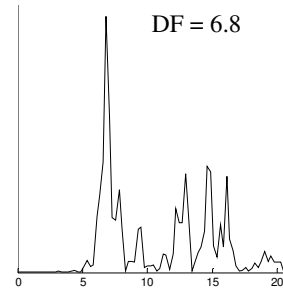
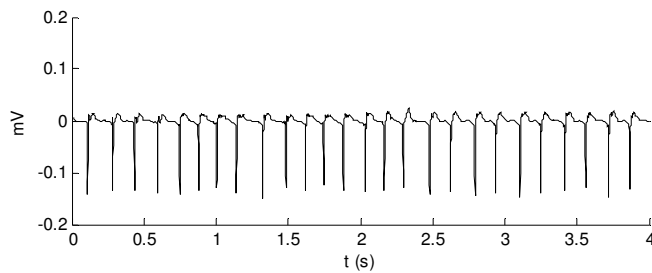
En la Figura 4.24, se muestran 2 pseudo-EGMs de los 9 calculados en la aurícula derecha y 2 pseudo-EGMs de los 3 calculados en la aurícula izquierda, durante el *flutter* generado al aplicar el Maze parcial izquierdo. Los pseudo-EGMs mostraron una activación auricular estable y regular en los sitios de registro. En la aurícula derecha, se obtuvo un pico de DF de 6.8 Hz en todos los sitios de registro, lo cual corresponde a un patrón de activación 1:1 en esta zona, con una longitud del ciclo media de 147.1 ms. En ningún momento se observó conducción fibrilatoria.

En la aurícula izquierda, se obtuvo un pico de DF de 6.6 Hz en todos los sitios de registro localizados fuera de las zonas aisladas por las líneas de ablación; lo cual corresponde a un patrón de activación 1:1 en esta zona, con una longitud del ciclo media de 151.5 ms. En ningún momento se observó conducción fibrilatoria.

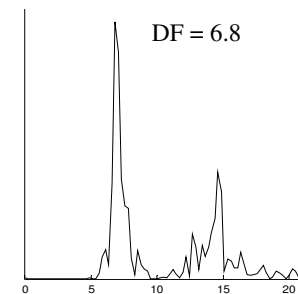
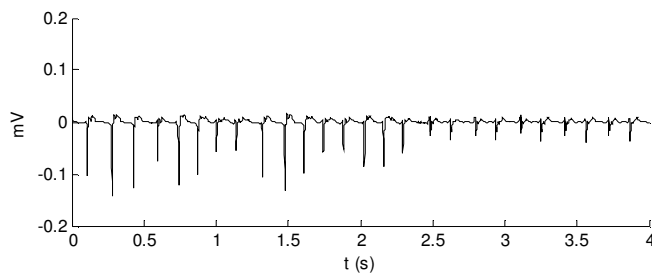
La diferencia en los valores de DF obtenidos en la aurícula derecha y en la izquierda se debe a que en cinco oportunidades se presentó un bloqueo de la conducción a través del Haz de Bachmann (Figura 4.23 E), debido posiblemente a la alta frecuencia. Por lo que el impulso, en algunos casos, se propagó sólo a través del haz interauricular, sufriendo un

pequeño retraso y en otros casos, no se propagó hacia la aurícula izquierda, ya que el haz interauricular presentó también un bloqueo de la conducción.

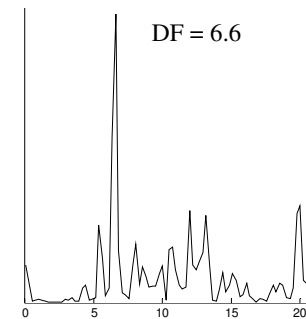
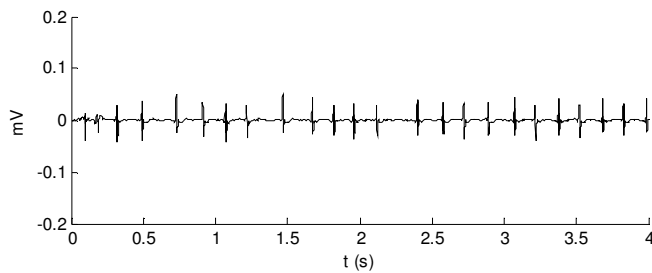
Seudo-EGMs y FFT en el punto 6, de aurícula derecha.



Seudo-EGMs y FFT en el punto 7, de aurícula derecha.



Seudo-EGMs y FFT en el punto 22, de aurícula izquierda.



Seudo-EGMs y FFT en el punto 24, de aurícula izquierda.

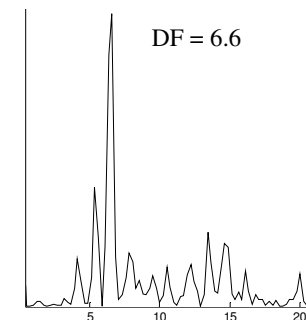
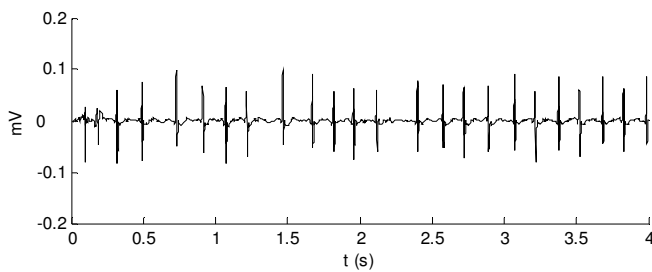


Figura 4.24. Seudo-EGMs calculados en 2 puntos de la aurícula derecha y en 2 puntos de la aurícula izquierda, durante el *flutter* auricular generado al aplicar el patrón Maze parcial izquierdo.

En el análisis espectral de los pseudo-EGMs de la aurícula derecha, podemos observar que predomina prácticamente un único pico de frecuencia (sin tener en cuenta sus armónicos), lo que indica una activación auricular estable y regular. En el análisis espectral de los pseudo-EGMs de la aurícula izquierda, se puede observar, sin embargo, uno o dos picos con una potencia relativamente significativa, debido a las pequeñas inestabilidades generadas por los bloqueos en el haz de Bachmann antes mencionados.

Los valores de DF obtenidos durante el *flutter* son algo más elevados (un ~34% más) a los obtenidos en estudios experimentales (~5 Hz). Ryu *et al.*⁸³, en estudios con perros, obtuvieron el mismo valor de DF en todos los sitios de registro durante *flutter* (5.95 Hz). Feld *et al.*²⁹, estudiaron 12 pacientes con *flutter* y obtuvieron una longitud de ciclo promedio de 253 ms (rango entre 200 y 350 ms). La elevada frecuencia obtenida en la simulación, podría deberse a varios factores, entre ellos a que no hemos tenido en cuenta en este estudio las heterogeneidades en la refractariedad y en la conducción producidas por el remodelado auricular; es posible también, que haya un decremento adicional de la conductividad en la zona del anillo tricuspídeo a medida que avanza la arritmia. Adicionalmente, si hubiéramos obtenido una frecuencia inferior durante el *flutter*, más acorde a los datos experimentales, es posible que los bloqueos en las conexiones interauriculares no se hubieran presentado, por lo que se podría obtener una activación en ambas aurículas 1:1, con valores de DFs iguales en ambas, como se observa experimentalmente⁸³.

Para concluir, los resultados obtenidos al aplicar ambos patrones de ablación, concuerdan con estudios clínicos^{21,94} y de simulación²³. En nuestro estudio, la técnica de ablación Maze III terminó por completo la FA, por el contrario, la técnica de Maze parcial izquierdo provocó que la FA derivara en *flutter* auricular. En la clínica, la cirugía de Maze III completa tiene la mayor tasa de éxito, hasta el 98%. Gaynor³⁵, en uno de los estudios con mayor seguimiento y que comparó varias técnicas de Maze, concluye que el Cox Maze III o IV, es el procedimiento “*gold standard*” para la FA y que el mayor factor para recurrencia de la fibrilación auricular es la duración de la FA preoperatoria.

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^{72,61}. Es frecuente que luego de la ablación de la FA por estos métodos limitados a la aurícula izquierda, se presenten hasta en 14% episodios de *flutter* auricular que requieren reintervenciones posteriores percutáneas para la ablación de la arritmia^{94,22}.

En simulaciones hechas por Dang *et al.*²³, donde compararon diversos patrones de ablación, en un modelo muy simple 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±0,8 s. Este patrón de ablación es capaz de poner fin a la FA independiente de los estadios iniciales presentes en el tejido auricular en el momento de la aplicación de las líneas. Sin embargo, 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%.

Es importante recalcar, que algunos artículos recomiendan hacer siempre una línea de ablación en el istmo cavotricuspídeo, en procedimientos de ablación de la FA, con el fin de disminuir la posibilidad de *flutter* auricular postoperatorio.

Los estudios de Harada *et al.*⁴⁰ y Sueda *et al.*⁹⁹ han demostrado con Maze izquierdo en la valvulopatía mitral una recuperación del ritmo sinusal del 74%, sin embargo, el número de recidivas durante el seguimiento es superior en el procedimiento parcial⁶⁰. Una de las razones por las que el grupo de Hornero *et al.*⁴⁷ prefiere el patrón biauricular de lesiones ha sido la posibilidad de tratar quirúrgicamente la FA asociada a enfermedad no mitral, es decir, asociada a valvulopatía aórtica, comunicación interauricular y/o cardiopatía isquémica. En estos pacientes existe una mayor unificación de criterios a favor del Maze completo, es decir, el tratamiento de la FA se realiza siempre mediante el Maze III debido a que los resultados han sido mejores que con los Maze parciales^{21,60}. La incidencia de arritmias auriculares postoperatorias es uno de los principales problemas del Maze con RF. En la actualidad, entre el 40 y el 60% de pacientes con valvulopatía mitral presentan recidiva de la FA tras Maze izquierdo con RF durante el primer mes del postoperatorio⁴⁷.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo, mediante simulación computacional en un modelo 3D biofísicamente detallado de aurícula humana, que incluye las principales estructuras anatómicas, direccionamiento de fibras, heterogeneidad en la velocidad de conducción y anisotropía; se estudió el efecto del remodelado auricular en la generación de mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica, el efecto de la localización del foco ectópico en la vulnerabilidad a reentradas y su progresión a conducción fibrilatoria, y se evaluó la eficacia de dos diferentes patrones de ablación, el Maze III y Maze parcial izquierdo, en la terminación de FA simulada.

En el modelo celular se introdujo cambios en la conductancia y cinética de algunos de los canales iónicos. Cambios que han sido reportados durante episodios de FA crónica en el tejido auricular. El modelo modificado reconstruyó los mecanismos del remodelado eléctrico.

La validación del modelo 3D de aurícula humana, mediante la confirmación de los resultados obtenidos con estudios experimentales, nos permitió comprobar la importancia del remodelado en la generación de reentradas, desencadenados por actividad ectópica en VPs y comprobar la importancia de la localización del foco ectópico en iniciar mecanismos reentrantes que conduzcan a FA. Todo esto, nos ha permitido simular episodios de FA crónica y aplicar las técnicas de ablación Maze III y Maze parcial izquierdo, cuyos efectos generales son conocidos. Los resultados obtenidos al aplicar ambas técnicas son coherentes a los resultados clínicos, lo que nos permite validar el modelo y tener así una herramienta con la cual poder simular diferentes y novedosos patrones de líneas de ablación que puedan acercarse al patrón de ablación ideal, o simular otras terapias farmacológicas o quirúrgicas.

A continuación se enumeran las principales conclusiones obtenidas en este estudio:

1. El modelo de AP auricular modificado, reproduce el remodelado eléctrico ocasionado por FA crónica. El APD₉₀ y el ERP se reducen en un 70%, se induce 7 mV de hiperpolarización en el potencial de reposo y se reducen las CVs entre un 11.5% y un 22%.
2. El modelo en condiciones fisiológicas estimulado a alta frecuencia, sufre un ritmo de bloqueo 2:1, ocasionado por el largo ERP del tejido que no permite la completa recuperación de su refractariedad; funcionando así un mecanismo de protección del corazón contra incrementos elevados en la frecuencia de estimulación.
3. La morfología de los complejos de los pseudo-EGMs calculados durante la propagación del AP en el modelo 3D de aurícula humana, permite caracterizar los frentes de activación en planos, espirales o convexos e identificar colisiones del frente de onda.
4. El remodelado eléctrico es un factor clave para permitir la generación de mecanismos reentrantes en tejido auricular, desencadenados por actividad ectópica en cercanías a las VPs.
5. Nuestros resultados soportan la idea que un foco ectópico en cercanías a las VPs, actuando en tejido vulnerable (remodelado), es un mecanismo generador de reentradas.
6. Nuestros resultados apoyan la hipótesis del rotor, la cual sugiere que la FA es desencadenada por latidos ectópicos en las VPs, cuyos frentes de onda generarían una reentrada en figura de ocho que posteriormente daría lugar a un rotor en la pared

- posterior de la aurícula izquierda, generando frentes de onda que se fragmentarían y propagarían.
7. Nuestros resultados también apoyan la hipótesis de múltiples ondas reentrantes, la cual plantea que la FA es mantenida por múltiples frentes de onda simultáneos y cambiantes que se bloquean y fragmentan para formar nuevos frentes de ondas.
 8. Los mapas de potenciales permitieron visualizar la dinámica del tejido y localizar los patrones reentrantes causantes de conducción fibrilatoria.
 9. Los pseudo-EGMs calculados durante FA simulada, muestran complejos rápidos, irregulares y polimorfos; con potenciales simples, dobles y fragmentados, lo cual indica la presencia de ondas espirales, colisiones, bloqueos de conducción y quiebres de onda, permitiéndonos caracterizar la arritmia.
 10. Los pseudo-EGMs calculados durante FA simulada indicaron la presencia de actividad irregular e inestable en ambas aurículas, sin embargo, su análisis espectral mostró una cierta organización espaciotemporal en la aurícula izquierda.
 11. El análisis FFT brindó criterios para la caracterización de la FA simulada.
 12. El rango de frecuencias obtenido durante la FA simulada, está dentro del rango que caracteriza a una FA, en humanos.
 13. La localización de la actividad ectópica influye en la iniciación de mecanismos reentrantes. En este estudio se consiguieron reentradas con estímulos ectópicos localizados en cercanías a las VPs, siendo la vulnerabilidad a reentradas mayor en las VPs izquierdas que en las derechas.
 14. La presencia de estructuras anatómicas en la aurícula y su propia geometría juegan un papel importante en la vulnerabilidad a reentradas.
 15. En nuestro estudio, la técnica de ablación Maze III terminó por completo la FA simulada, por el contrario, la técnica de Maze parcial izquierdo provocó que la FA derivara en *flutter* típico inverso.
 16. Los resultados obtenidos en todo el estudio han sido coherentes a los reportados por estudios experimentales y clínicos, pudiendo mejorarse si se corrigen las limitaciones del presente estudio (mencionadas más adelante).
 17. El modelo implementado es uno de los pocos modelos 3D de aurícula humana con una geometría altamente realista y el único que además incluye orientación de fibras. Adicionalmente, en la literatura se ha encontrado información de un solo grupo de investigación que ha evaluado patrones de ablación en un modelo 3D de aurícula humana, sin embargo, su geometría es simplificada y poco realista.

Implicaciones Clínicas

Una mayor comprensión de la generación y mantenimiento de las arritmias auriculares, gracias a la simulación computacional, conducirá a mejorar las terapias actuales para tratar arritmias como la FA. Muchas de las condiciones, incluyendo paro cardíaco congestivo, enfermedad de la arteria coronaria, e hipertensión, se conoce promueven la ocurrencia de FA; sin embargo, los mecanismos por los cuales esto ocurre no son del todo conocidos.

A medida que la modelización continua avanzando, los efectos en la función cardiaca de enfermedades como las antes mencionadas, pueden ser simulados e identificadas sus características proarrítmicas. Adicionalmente, los efectos de fármacos antiarrítmicos pueden ser modelizados, simulando sus efectos sobre corrientes y concentraciones iónicas. Por ejemplo, puesto que la ocurrencia de la FA ocurre más a menudo dentro de los primeros días después de la conversión al ritmo sinusal, se pueden diseñar terapias farmacológicas, centrándose en este periodo crítico. Pueden también mejorarse técnicas terapéuticas tales como la ablación del tejido auricular; mediante simulación es posible revelar las localizaciones ideales en donde se deben generar las líneas de bloqueo que permitan prevenir los circuitos reentrantes que causan la arritmia. Por otra parte, se pueden estudiar otro tipo de intervenciones, como la cardioversión eléctrica o los cambios que ocurren en la expresión génica durante FA prolongada, lo que podría señalar la mejor manera de llevar a cabo terapias génicas, útiles en un futuro.

Limitaciones del Estudio

Finalmente, 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 cardiacas. Adicionalmente, tratamos el tejido cardiaco como un medio continuo y lo integramos por medio de ecuaciones diferenciales, usando una discretización espacial que varía desde $\sim 320 \mu\text{m}$ a $\sim 910 \mu\text{m}$. Sin embargo, el tejido cardiaco no es un medio continuo, generado por células discretas aproximadamente cilíndricas, 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 Bosh *et al.*⁹ y Workman *et al.*¹¹² 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 crónica, como por ejemplo, una acortamiento del APD, 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 crónica.

El potencial de acción auricular humano también varía considerablemente en su morfología y corrientes iónicas subyacentes, esto puede observarse cuando el modelo auricular de Nygren es comparado con otra formulación matemática para el AP auricular humano¹⁹. Una detallada comparación entre ambos modelos puede encontrarse en un estudio reciente⁷⁷.

En el modelo 3D de aurícula humana, no consideramos las heterogeneidades en la forma del AP en zonas como la cresta terminal, apéndices y músculos pectíneos. Adicionalmente, no tuvimos en cuenta la gran anisotropía que presenta la cresta terminal (hasta 1:10).

En este trabajo, no se consideraron las posibles alteraciones en los *gap-junctions*, ni heterogeneidades en la refractariedad, producidas por episodios de FA crónica. Todo esto puede jugar un importante papel en mantener la FA⁷⁵.

No se implementó ningún índice de regularidad, en los análisis espectrales, para evaluar el nivel de organización durante la actividad fibrilatoria en las diferentes zonas de registro.

A pesar de las limitaciones antes mencionadas, nuestros resultados aportan conceptos útiles acerca de los parámetros electrofisiológicos que determinan la iniciación y el mantenimiento de conducción fibrilatoria en un modelos 3D de aurícula humana, en condiciones de remodelado eléctrico; adicionalmente, han permitido evaluar los patrones de ablación Maze III y Maze parcial izquierdo implementados en el tratamiento de la FA.

6. LÍNEAS FUTURAS

A continuación se enuncian las mejoras al modelo y los estudios a realizar en un futuro:

- Se incorporarán en el modelo 3D de aurícula humana, las heterogeneidades en la forma del AP en zonas como la cresta terminal, apéndices y músculos pectíneos, con el fin de estudiar su efecto sobre los patrones de activación.
- Se implementará una anisotropía 1:10 en la cresta terminal.
- Se simularán las alteraciones en los *gap-junctions* y la heterogeneidad en la refractariedad, producidas por episodios de FA crónica, para ser incorporadas en el modelo, de forma individual o en combinación, con el fin de estudiar su efecto en favorecer y mantener la FA.
- Se incluirá el modelo del SAN, con el fin de estudiar alteraciones en la generación del impulso sinusal.
- Para evaluar el nivel de organización durante la actividad fibrilatoria en las diferentes zonas de registro, se desarrollaran mapas de DF y se implementará un índice de regularidad en los análisis espectrales.
- Se estudiarán diferentes patrones de ablación, tanto técnicas actualmente implementadas, como nuevas combinaciones de líneas de ablación, con el objetivo de encontrar la mejor estrategia al aplicar esta técnica. El patrón ideal de ablación debería ser capaz de prevenir la FA 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.
- Se simulará FA paroxística en el modelo, mediante la conversión del tejido remodelado durante FA simulada, a tejido normal.
- Se realizará un estudio sobre el *flutter* auricular, sus mecanismos de iniciación y mantenimiento y las posibles estrategias terapéuticas para su terminación.
- Se estudiará la acción de fármacos antiarrítmicos, como el dofetilide y la lidocaína, sobre el tejido auricular remodelado y sobre las arritmias auriculares como FA y *flutter* auricular.

ANEXOS

Modelo de Célula de Aurícula Humana Formulado por Nygren *et al.*

TABLE 5. Membrane Voltage: V

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{Na} + I_{Ca,L} + I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{B,Na} + I_{B,Ca} + I_{NaK} + I_{CaP} + I_{NaCa} - I_{stim}}{-C_m}$$

TABLE 6. Na⁺ Current: I_{Na}

$$I_{Na} = P_{Na} m^3 (0.9 h_1 + 0.1 h_2) [Na^+]_c V \frac{F^2}{RT} \frac{e^{(V-E_{Na})F/RT} - 1.0}{e^{VF/RT} - 1.0}$$

$$\bar{m} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+27.12)/-8.21}} \quad \bar{h} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+63.6)/5.3}}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{\bar{m} - m}{\tau_m} \quad \tau_m = 0.000042 e^{-((V+25.57)/28.8)^2} + 0.000024$$

$$\frac{dh_1}{dt} = \frac{\bar{h} - h_1}{\tau_{h1}} \quad \tau_{h1} = \frac{0.03}{1.0 + e^{(V+35.1)/3.2}} + 0.0003$$

$$\frac{dh_2}{dt} = \frac{\bar{h} - h_2}{\tau_{h2}} \quad \tau_{h2} = \frac{0.12}{1.0 + e^{(V+35.1)/3.2}} + 0.003$$

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \log \frac{[Na^+]_c}{[Na^+]_i}$$

TABLE 7. Ca²⁺ Current: $I_{Ca,L}$

$$I_{Ca} = \bar{g}_{Ca,L} d_L [f_{Ca} f_{L1} + (1 - f_{Ca}) f_{L2}] (V - E_{Ca,app})$$

$$\bar{d}_L = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+9.0)/-5.8}} \quad \bar{f}_L = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+27.4)/7.1}}$$

$$\frac{dd_L}{dt} = \frac{\bar{d}_L - d_L}{\tau_{dL}} \quad \tau_{dL} = 0.0027 e^{-((V+35.0)/30.0)^2} + 0.002$$

$$\frac{df_{L1}}{dt} = \frac{\bar{f}_L - f_{L1}}{\tau_{fL1}} \quad \tau_{fL1} = 0.161 e^{-((V+40.0)/14.4)^2} + 0.010$$

$$\frac{df_{L2}}{dt} = \frac{\bar{f}_L - f_{L2}}{\tau_{fL2}} \quad \tau_{fL2} = 1.3323 e^{-((V+40.0)/14.2)^2} + 0.0626$$

$$f_{Ca} = \frac{[Ca^{2+}]_d}{[Ca^{2+}]_d + k_{Ca}}$$

TABLE 8. Transient and Sustained Outward K^+ Currents: I_t and I_{sus}

$I_t = \bar{g}_t r s (V - E_K)$	
$\bar{r} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-1.0)/-11.0}}$	$\bar{s} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+40.5)/11.5}}$
$\frac{dr}{dt} = \frac{\bar{r} - r}{\tau_r}$	$\tau_r = 0.0035 e^{-(V/30.0)^2} + 0.0015$
$\frac{ds}{dt} = \frac{\bar{s} - s}{\tau_s}$	$\tau_s = 0.4812 e^{-((V+52.45)/14.97)^2} + 0.01414$
$I_{sus} = \bar{g}_{sus} r_{sus} s_{sus} (V - E_K)$	
$\bar{r}_{sus} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+4.3)/-8.0}}$	$\bar{s}_{sus} = \frac{0.4}{1.0 + e^{(V+20.0)/10.0}} + 0.6$
$\frac{dr_{sus}}{dt} = \frac{\bar{r}_{sus} - r_{sus}}{\tau_{r_{sus}}}$	$\tau_{r_{sus}} = \frac{0.009}{1.0 + e^{(V+5.0)/12.0}} + 0.0005$
$\frac{ds_{sus}}{dt} = \frac{\bar{s}_{sus} - s_{sus}}{\tau_{s_{sus}}}$	$\tau_{s_{sus}} = \frac{0.047}{1.0 + e^{(V+60.0)/10.0}} + 0.300$
$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$	

TABLE 9. Delayed Rectifier K^+ Currents: $I_{K,s}$ and $I_{K,r}$

$I_{K,s} = \bar{g}_{K,s} n (V - E_K)$	
$\bar{n} = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V-19.9)/-12.7}}$	$\tau_n = 0.7 + 0.4 e^{-((V-20.0)/20.0)^2}$
$\frac{dn}{dt} = \frac{\bar{n} - n}{\tau_n}$	$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$
$I_{K,r} = \bar{g}_{K,r} p_a p_i (V - E_K)$	
$\bar{p}_a = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+15.0)/-6.0}}$	$p_i = \frac{1.0}{1.0 + e^{(V+55.0)/24.0}}$
$\frac{dp_a}{dt} = \frac{\bar{p}_a - p_a}{\tau_{p_a}}$	$\tau_{p_a} = 0.03118 + 0.21718 e^{-((V+20.1376)/22.1996)^2}$

TABLE 10. Inward Rectifier K^+ Current: I_{K1}

$I_{K1} = \bar{g}_{K1} [K^+]_c^{0.4457} \frac{V - E_K}{1.0 + e^{1.5(V - E_K + 3.6)/RT}}$
$E_K = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_c}{[K^+]_i}$

TABLE 11. Background Inward Currents: $I_{B,Na}$ and $I_{B,Ca}$

$I_{B,Na} = \bar{g}_{B,Na} (V - E_{Na})$	$I_{B,Ca} = \bar{g}_{B,Ca} (V - E_{Ca})$
$E_{Na} = \frac{RT}{F} \log \frac{[Na^+]_c}{[Na^+]_i}$	$E_{Ca} = \frac{RT}{2F} \log \frac{[Ca^{2+}]_c}{[Ca^{2+}]_i}$

TABLE 12. Pump and Exchanger Currents: I_{NaK} , I_{CaP} , and I_{NaCa}

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} \frac{[K^+]_c}{[K^+]_c + k_{NaK,K}} \cdot \frac{[Na^+]_i^{1.5}}{[Na^+]_i^{1.5} + k_{NaK,Na}^{1.5}} \cdot \frac{V + 150.0}{V + 200.0}$$

$$I_{CaP} = \bar{I}_{CaP} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{CaP}}$$

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{[Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_c e^{yVF/RT} - [Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i e^{(y-1.0)VF/RT}}{1.0 + d_{NaCa} ([Na^+]_c^3 [Ca^{2+}]_i + [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_c)}$$

TABLE 13. Intracellular Ion Concentrations: $[Na^+]_i$, $[K^+]_i$, and $[Ca^{2+}]_i$

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = \frac{I_{Na} + I_{B,Na} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa} + \Phi_{Na,en}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = \frac{I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{K,s} + I_{K,r} - 2I_{NaK}}{Vol_i F}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = \frac{-I_{di} + I_{B,Ca} + I_{CaP} - 2I_{NaCa} + I_{up} - I_{rel}}{2.0 Vol_i F} - \frac{dO}{dt}$$

$$\frac{dO}{dt} = 0.08 \frac{dO_{TC}}{dt} + 0.16 \frac{dO_{TMgC}}{dt} + 0.045 \frac{dO_C}{dt}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_d}{dt} = \frac{I_{Ca,L} - I_{di}}{2.0 Vol_d F}$$

$$I_{di} = ([Ca^{2+}]_d - [Ca^{2+}]_i) \frac{2F Vol_d}{\tau_{di}}$$

TABLE 14. Cleft Space Ion Concentrations: $[Na^+]_c$, $[K^+]_c$, and $[Ca^{2+}]_c$

$$\frac{d[Na^+]_c}{dt} = \frac{[Na^+]_b - [Na^+]_c}{\tau_{Na}} + \frac{I_{Na} + I_{B,Na} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa} + \Phi_{Na,en}}{Vol_c F}$$

$$\frac{d[K^+]_c}{dt} = \frac{[K^+]_b - [K^+]_c}{\tau_K} + \frac{I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{K,s} + I_{K,r} - 2I_{NaK}}{Vol_c F}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_c}{dt} = \frac{[Ca^{2+}]_b - [Ca^{2+}]_c}{\tau_{Ca}} + \frac{I_{Ca,L} + I_{B,Ca} + I_{CaP} - 2I_{NaCa}}{2.0 Vol_c F}$$

TABLE 15. Intracellular Ca^{2+} Buffering

$$\frac{dO_C}{dt} = 200000.0 [Ca^{2+}]_i (1.0 - O_C) - 476.0 O_C$$

$$\frac{dO_{TC}}{dt} = 78400.0 [Ca^{2+}]_i (1.0 - O_{TC}) - 392.0 O_{TC}$$

$$\frac{dO_{TMgC}}{dt} = 200000.0 [Ca^{2+}]_i (1.0 - O_{TMgC} - O_{TMgMg}) - 6.6 O_{TMgC}$$

$$\frac{dO_{TMgMg}}{dt} = 2000.0 [Mg^{2+}]_i (1.0 - O_{TMgC} - O_{TMgMg}) - 666.0 O_{TMgMg}$$

TABLE 16. Ca^{2+} Handling by the Sarcoplasmic Reticulum

$$I_{up} = \bar{I}_{up} \frac{[Ca^{2+}]_i / k_{cyca} - k_{xcl}^2 [Ca^{2+}]_{up} / k_{srca}}{([Ca^{2+}]_i + k_{cyca}) / k_{cyca} + k_{xcl} ([Ca^{2+}]_{up} + k_{srca}) / k_{srca}}$$

$$I_{tr} = ([Ca^{2+}]_{up} - [Ca^{2+}]_{rel}) \frac{2F Vol_{rel}}{\tau_{tr}}$$

$$I_{rel} = \alpha_{rel} \left(\frac{F_2}{F_2 + 0.25} \right)^2 ([Ca^{2+}]_{rel} - [Ca^{2+}]_i)$$

$$\frac{dO_{Calse}}{dt} = 480.0 [Ca^{2+}]_{rel} (1.0 - O_{Calse}) - 400.0 O_{Calse}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{rel}}{dt} = \frac{I_{tr} - I_{rel}}{2 Vol_{rel} F} - 31.0 \frac{dO_{Calse}}{dt}$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{up}}{dt} = \frac{I_{up} - I_{tr}}{2 Vol_{up} F}$$

$$\frac{dF_1}{dt} = r_{recov} (1.0 - F_1 - F_2) - r_{act} F_1$$

$$\frac{dF_2}{dt} = r_{act} F_1 - r_{inact} F_2$$

$$r_{act} = 203.8 \left\{ \left(\frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{rel,i}} \right)^4 + \left(\frac{[Ca^{2+}]_d}{[Ca^{2+}]_i + k_{rel,d}} \right)^4 \right\}$$

$$r_{inact} = 33.96 + 339.6 \left(\frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_{rel,i}} \right)$$

TABLE 17. Parameter Values

$[\text{Na}^+]_b = 130.0 \text{ mmol/L}$	$\bar{I}_{\text{NaK}} = 70.8253 \text{ pA}$
$[\text{K}^+]_b = 5.4 \text{ mmol/L}$	$k_{\text{NaK,K}} = 1.0 \text{ mmol/L}$
$[\text{Ca}^{2+}]_b = 1.8 \text{ mmol/L}$	$k_{\text{NaK,Na}} = 11.0 \text{ mmol/L}$
$[\text{Mg}^{2+}]_i = 2.5 \text{ mmol/L}$	$\bar{I}_{\text{CaP}} = 4.0 \text{ pA}$
$E_{\text{Ca,app}} = 60.0 \text{ mV}$	$k_{\text{CaP}} = 0.0002 \text{ mmol/L}$
$k_{\text{Ca}} = 0.25 \text{ mmol/L}$	$k_{\text{NaCa}} = 0.0374842 \text{ pA}/(\text{mmol/L})^4$
$R = 8314.0 \text{ mJ/molK}$	$\gamma = 0.45$
$T = 306.15 \text{ K} (= 33^\circ\text{C})$	$d_{\text{NaCa}} = 0.0003 \text{ (mmol/L)}^{-4}$
$F = 96487.0 \text{ C/mol}$	$\Phi_{\text{Naen}} = -1.68 \text{ pA}$
$C_m = 0.05 \text{ nF}$	$\bar{I}_{\text{up}} = 2800.0 \text{ pA}$
$\text{Vol}_c = 0.136 \text{ Vol}_i$	$k_{\text{cyta}} = 0.0003 \text{ mmol/L}$
$\text{Vol}_l = 0.005884 \text{ nL}$	$k_{\text{srca}} = 0.5 \text{ mmol/L}$
$\text{Vol}_d = 0.02 \text{ Vol}_i$	$k_{\text{Kcs}} = 0.4$
$\text{Vol}_{\text{rel}} = 0.0000441 \text{ nL}$	$\tau_{\text{r1}} = 0.01 \text{ s}$
$\text{Vol}_{\text{up}} = 0.0003969 \text{ nL}$	$\alpha_{\text{rel}} = 200000.0 \text{ pA L}/\text{mmol}$
$\tau_{\text{Na}} = 14.3 \text{ s}$	$k_{\text{rel,1}} = 0.0003 \text{ mmol/L}$
$\tau_{\text{K}} = 10.0 \text{ s}$	$k_{\text{rel,d}} = 0.003 \text{ mmol/L}$
$\tau_{\text{Ca}} = 24.7 \text{ s}$	$r_{\text{reov}} = 0.815 \text{ s}^{-1}$
$\tau_{\text{a}} = 0.010 \text{ s}$	

TABLE 18. Maximum Conductance Values

$\bar{P}_{\text{Na}} = 0.0016 \text{ nL/s}$	$\bar{g}_{\text{Kr1}} = 0.5 \text{ nS}$
$\bar{g}_{\text{CaL}} = 6.75 \text{ nS}$	$\bar{g}_{\text{K1}} = 3.0 \text{ nS}$
$\bar{g}_{\text{a}} = 7.5 \text{ nS}$	$\bar{g}_{\text{E,Na}} = 0.060599 \text{ nS}$
$\bar{g}_{\text{Sus}} = 2.75 \text{ nS}$	$\bar{g}_{\text{E,Ca}} = 0.078681 \text{ nS}$
$\bar{g}_{\text{K,s}} = 1.0 \text{ nS}$	

TABLE 19. Initial Conditions

$V = -74.2525 \text{ mV}$	$f_{\text{L}_2} = 0.9986$
$[\text{Na}^+]_c = 130.0110 \text{ mmol/L}$	$r = 1.0678 \times 10^{-3}$
$[\text{K}^+]_c = 5.3581 \text{ mmol/L}$	$s = 0.9490$
$[\text{Ca}^{2+}]_c = 1.8147 \text{ mmol/L}$	$r_{\text{Sus}} = 1.5949 \times 10^{-4}$
$[\text{Na}^+]_i = 8.5547 \text{ mmol/L}$	$s_{\text{Sus}} = 0.9912$
$[\text{K}^+]_i = 129.4350 \text{ mmol/L}$	$n = 4.8357 \times 10^{-3}$
$[\text{Ca}^{2+}]_i = 6.7290 \times 10^{-5} \text{ mmol/L}$	$\beta_3 = 0.0001$
$[\text{Ca}^{2+}]_d = 7.2495 \times 10^{-5} \text{ mmol/L}$	$F_1 = 0.4284$
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{up}} = 0.6646 \text{ mmol/L}$	$F_2 = 0.0028$
$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{rel}} = 0.6465 \text{ mmol/L}$	$O_{\text{C}} = 0.0275$
$m = 3.2017 \times 10^{-3}$	$O_{\text{TC}} = 0.0133$
$h_1 = 0.8814$	$O_{\text{TMgC}} = 0.1961$
$h_2 = 0.8742$	$O_{\text{TMgMg}} = 0.7094$
$d_{\text{L}} = 1.3005 \times 10^{-5}$	$O_{\text{CaSe}} = 0.4369$
$f_{\text{L}_1} = 0.9986$	

Glossary

I_{Na}	Na ⁺ current	f_{i_1}, f_{i_2}	Fast and slow inactivation gating variables for $I_{Ca,L}$
$I_{Ca,L}$	L-type Ca ²⁺ current	f_{Ca}	[Ca ²⁺] _i -dependent ratio of fast (f_{i_1}) to slow (f_{i_2}) inactivation of $I_{Ca,L}$
I_t	Transient outward K ⁺ current	k_{Ca}	Half-maximum Ca ²⁺ binding concentration for f_{Ca}
I_{sus}	Sustained outward K ⁺ current	r	Activation gating variable for I_t
$I_{K,s}$	Slow delayed rectifier K ⁺ current	s	Inactivation gating variable for I_t
$I_{K,r}$	Rapid delayed rectifier K ⁺ current	s_1, s_2	Rapidly and slowly recovering inactivation gating variables for I_t
I_{K1}	Inwardly rectifying K ⁺ current	r_{sus}	Activation gating variable for I_{sus}
$I_{B,Na}$	Background Na ⁺ current	s_{sus}	Inactivation gating variable for I_{sus}
$I_{B,Ca}$	Background Ca ²⁺ current	n	Activation gating variable for $I_{K,s}$
I_{NaK}	Na ⁺ -K ⁺ pump current	p_a	Activation gating variable for $I_{K,r}$
I_{CaP}	Sarcolemmal Ca ²⁺ pump current	p_i	Inactivation gating variable (instantaneous) for $I_{K,r}$
I_{NaCa}	Na ⁺ -Ca ²⁺ exchange current	$\bar{m}, \bar{h}_1, \dots$	Steady-state value of m, h_1 , etc
$\Phi_{Na,en}$	Electroneutral Na ⁺ influx	F_1	Relative amount of "inactive precursor" in the I_{rel} formulation
I_d	Ca ²⁺ diffusion current from the diffusion-restricted subsarcolemmal space to the cytosol	F_2	Relative amount of "activator" in the I_{rel} formulation
I_{up}	Sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ uptake current	τ_w	Activation time constant for I_{Na}
I_{tr}	Sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ translocation current (from uptake to release compartment)	τ_{n_1}, τ_{n_2}	Fast and slow inactivation time constants for I_{Na}
I_{rel}	Sarcoplasmic reticulum Ca ²⁺ release current	τ_{i_1}	Activation time constant for $I_{Ca,L}$
$[Na^+]_b$	Na ⁺ concentration in bulk (bathing) medium	τ_{i_1}, τ_{i_2}	Fast and slow inactivation time constants for $I_{Ca,L}$
$[K^+]_b$	K ⁺ concentration in bulk (bathing) medium	τ_r	Activation time constant for I_t
$[Ca^{2+}]_b$	Ca ²⁺ concentration in bulk (bathing) medium	τ_i	Inactivation time constant for I_t
$[Na^+]_c$	Na ⁺ concentration in the extracellular cleft space	τ_{i_1}, τ_{i_2}	Rapidly and slowly recovering inactivation time constants for I_t
$[K^+]_c$	K ⁺ concentration in the extracellular cleft space	$\tau_{i_{sus}}$	Activation time constant for I_{sus}
$[Ca^{2+}]_c$	Ca ²⁺ concentration in the extracellular cleft space	$\tau_{i_{sus}}$	Inactivation time constant for I_{sus}
$[Na^+]_i$	Na ⁺ concentration in the intracellular medium	τ_n	Activation time constant for $I_{K,s}$
$[K^+]_i$	K ⁺ concentration in the intracellular medium	τ_r	Activation time constant for $I_{K,r}$
$[Ca^{2+}]_i$	Ca ²⁺ concentration in the intracellular medium	O	Buffer occupancy
$[Mg^{2+}]_i$	Mg ²⁺ concentration in the intracellular medium	O _C	Fractional occupancy of the calmodulin buffer by Ca ²⁺
$[Ca^{2+}]_d$	Ca ²⁺ concentration in the restricted subsarcolemmal space	O _{TC}	Fractional occupancy of the troponin-Ca ²⁺ buffer by Ca ²⁺
$[Ca^{2+}]_{up}$	Ca ²⁺ concentration in the sarcoplasmic reticulum uptake compartment	O _{TMgC}	Fractional occupancy of the troponin-Mg ²⁺ buffer by Ca ²⁺
$[Ca^{2+}]_{rel}$	Ca ²⁺ concentration in the sarcoplasmic reticulum release compartment	O _{TMgMg}	Fractional occupancy of the troponin-Mg ²⁺ buffer by Mg ²⁺
E_{Na}	Equilibrium (Nernst) potential for Na ⁺	O _{Cabe}	Fractional occupancy of the calsequestrin buffer (in the sarcoplasmic reticulum release compartment) by Ca ²⁺
E_K	Equilibrium (Nernst) potential for K ⁺	R	Universal gas constant
E_{Ca}	Equilibrium (Nernst) potential for Ca ²⁺	T	Absolute temperature
$E_{Ca,app}$	Apparent reversal potential for $I_{Ca,L}$ (differs from E_{Ca})	F	Faraday's constant
P_{Na}	Permeability for I_{Na}	C_m	Membrane capacitance
$\bar{g}_{Ca,L}$	Maximum conductance for $I_{Ca,L}$	V	Membrane voltage
\bar{g}_t	Maximum conductance for I_t	Vol _c	Volume of the extracellular cleft space
\bar{g}_{sus}	Maximum conductance for I_{sus}	Vol _i	Total cytosolic volume
$\bar{g}_{K,s}$	Maximum conductance for $I_{K,s}$	Vol _d	Volume of the diffusion-restricted subsarcolemmal space
$\bar{g}_{K,r}$	Maximum conductance for $I_{K,r}$	Vol _{up}	Volume of the sarcoplasmic reticulum uptake compartment
\bar{g}_{K1}	Maximum conductance for I_{K1}	Vol _{rel}	Volume of the sarcoplasmic reticulum release compartment
$\bar{g}_{B,Na}$	Maximum conductance for $I_{B,Na}$		
$\bar{g}_{B,Ca}$	Maximum conductance for $I_{B,Ca}$		
m	Activation gating variable for I_{Na}		
h_1, h_2	Fast and slow inactivation gating variables for $I_{Ca,L}$		
d_L	Activation gating variable for $I_{Ca,L}$		

τ_{Na} , τ_K , τ_{Ca}	Time constant of diffusion of Na^+ , K^+ , and Ca^{2+} from the bulk medium to the extracellular left space	d_{NaCa}	Denominator constant for I_{NaCa}
τ_{di}	Time constant of diffusion from the restricted subsarcolemmal space to the cytosol	\bar{I}_{up}	Maximum sarcoplasmic reticulum uptake current
\bar{I}_{NaK}	Maximum Na^+ - K^+ pump current	k_{cyca}	Half-maximum binding concentration for $[Ca^{2+}]_i$ to I_{up}
$k_{NaK,K}$	Half-maximum K^+ binding concentration for I_{NaK}	k_{scca}	Half-maximum binding concentration for $[Ca^{2+}]_{up}$ to I_{up}
$k_{NaK,Na}$	Half-maximum Na^+ binding concentration for I_{NaK}	k_{scs}	Ratio of forward to back reactions for I_{up}
\bar{I}_{CaP}	Maximum Ca^{2+} pump current	τ_{tr}	Time constant of diffusion ("translocation") of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum uptake to release compartment
k_{CaP}	Half-maximum Ca^{2+} binding concentration for I_{CaP}	α_{rel}	Scaling factor for I_{rel}
k_{NaCa}	Scaling factor for I_{NaCa}	$k_{rel,i}$	Half-activation $[Ca^{2+}]_i$ for I_{rel}
γ	Position of energy barrier controlling voltage dependence of I_{NaCa}	$k_{rel,d}$	Half-activation $[Ca^{2+}]_d$ for I_{rel}
		t_{recov}	Recovery rate constant for the sarcoplasmic reticulum release channel

BIBLIOGRAFÍA

1. Arentz,T., L.Haegeli, P.Sanders, R.Weber, F.J.Neumann, D.Kalusche and M.Haïssaguerre. High-density mapping of spontaneous pulmonary vein activity initiating atrial fibrillation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 18(1):31-38, 2007.
2. Arora,R., S.Verheule, L.Scott, A.Navarrete, V.Katari and E.Wilson. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation.* 107:1816-1821, 2001.
3. Atenza,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.
4. Bachmann,G. The inter-auricular time interval. *Am. J. Physiol.* 41:309-320, 1916.
5. Belhassen,B., A.Glick and S.Viskin. Reentry in a pulmonary vein as a possible mechanism of focal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 15:824-28, 2004.
6. Benardeau,A., S.N.Hatem, C.Rucker-Martin, B.Le Grand, L.Mace, P.Dervanian, J.J.Mercadier and E.Coraboeuf. Contribution of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange to action potential of human atrial myocytes. *Am. J. Physiol.* 271:H1151-H1161, 1996.
7. Benjamin,E.J., P.A.Wolf, R.B.D'Agostino, H.Silbershatz, W.B.Kannel and D.Levy. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation.* 98(10):946-952, 1998.
8. 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,* 77:1221-1237, 1988.
9. Bosch,R.F., X.Zeng, J.B.Grammer, C.M.Popovic and V.Kuhlkamp. Ionic mechanisms of electrical remodelling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 44:121-131, 1999.
10. Cabrera J.A., Sanchez-Quintana D., Ho S.Y., Medina A., Anderson R.H. The architecture of the atrial musculature between the orifice of the inferior caval vein and the tricuspid valve: the anatomy of the isthmus. *J Cardiovasc Electrophysiol,* 11, 1186-1195, 1998.
11. Canavan T.E., Schuessler R.B., Boineau J.P., Corr P.B., Cain M.E., Cox J.L. Computerized global electrophysiological mapping of the atrium in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Ann Thorac Surg,* 46, 223-231, 1988.
12. Carreno,J.E., F.Aplaza, M.P.Ocaranza, and J.E.Jalil. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events. *Rev. Esp. Cardiol.* 59:473-486, 2006.
13. Chauvin,M., D.C.Shah, M.Haïssaguerre, L.Marcellin, and C.Brechenmacher. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation,* 101:647-652, 2000.
14. Chen,S.A, M.H.Hsieh, C.T.Tai, C.F.Tsai, V.S.Prakash and W.C.Yu. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. Electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation. *Circulation.* 100:1879-1886, 1999.

15. Cheung,D.W. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*. 94:582-584, 1981.
16. Chorro,F.J., A.Ferrero, J.Cánoves, L.Mainar, J.C.Porres, A.Navarro, J.Sanchis, J.Millet, V.Bodí, V.López-Merino, L.Such. Significance of the morphological patterns of electrograms recorded during ventricular fibrillation: an experimental study. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 26:1262-1269, 2003.
17. Ciarlet,P.G. and J.L.Lions. Finite element methods (part 1). *North-Holland, Amsterdam*. 1991.
18. 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*. 8:221-230, 1995.
19. 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:H301-H321, 1998.
20. Cox,J.L., R.B.Schuessler, H.J.Dagostino, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation .IV: surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 101:584-92,1991.
21. Cox,J.L., R.B.Shuessler, D.G.Lappas and J.P.Boineau. An 8 .5 years Clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg*. 224:267-275, 1996.
22. Cox,J.L. and N.Ad. The importance of cryoablation of the coronary sinus during the maze procedure. *Seminars Thorac Cardiovasc Surg*. 12:20-4, 2000.
23. 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*. 33:465-74, 2005.
24. 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. *J. Cardiol*. 54(3):237-49, Jun. 1996.
25. De Groot,N.M.S and M.J.Schalij. Fragmented, long-duration, low-amplitude electrograms characterize the origin of focal atrial tachycardia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 17:1086-1092, Oct. 2006.
26. 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.
27. Dolber,P. and Spach M.S. Thin collagenous septa in cardiac muscle. *Anat. Rec*. 218:45-55, 1987.
28. El-Sherif,N., A.Smith and K.Evans. Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ. Res*. 49:255-265, 1981.
29. 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*. 8:1338-1348, 1997.
30. Ferrero,J.M., J.M.Ferrero (Jr.), J.Saiz, and A.Arnau. Bioelectrónica. Señales Bioeléctricas. *SPUPV*. 1994.

31. Finta,B. and D.E.Haines Catheter ablation therapy for atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 22(1):127-45, 2004.
32. Foster,E., R.A.Gray and J.Jalife. Role of the pectinate muscle structure in atrial fibrillation: A Computer Study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 20:1134, 1997.
33. Garrey,W.E. The nature of fibrillatory contraction of the heart: its relations to tissue mass and form. *Am. J. Physiol.* 33:397, 1914.
34. Gaspo,R., Bosch R.F., Talajic M., Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation.* 96:4027-4035, 1997.
35. Gillinov,A.M. Ablation of atrial fibrillation with mitral valve surgery. *Curr Opin Cardiol.* 20(20):107-14, 2005.
36. Guiraudon,G.M., C.S.Campbell, 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.
37. Haïssaguerre,M., P.Jais, D.C.Shah, A.Takahashi, M.Hocini and G.Quiniou. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 339:659-666, 1998.
38. Haïssaguerre,M., P.Sanders, M.Hocini, L.F.Hsu, D.C.Shah and C.Scavée. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation.* 109:3007-3013, 2004.
39. Hansson,A., M.Holm, P.Blomström, R.Johansson, C.Lührs 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.* 19:293-300, 1998.
40. Harada,A., K.Sasaki, T.Fukushima, M.Ikeshita, T.Asano, S.Yamauchi, S.Tanaka, T.Shoji. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann. Thorac. Surg.* 61:104-112, 1996.
41. Harrild,D.M. and C.S.Henriquez. A computer model of normal conduction in the human atria. *Circ. Res.* 87:25e-36e, 2000.
42. Hobbs,W.J., I.C.Van Gelder, A.P.Fitzpatrick, H.J.Crijns and C.J.Garratt. The role of atrial electrical remodelling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10:866-870, 1999.
43. Hocini,M., Y.Ho and T.Kawara. Electrical conduction in canine pulmonary veins. Electrophysiologic and anatomic considerations. *Circulation.* 105:2442-2448, 2002.
44. 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: 500-544, 1952.
45. Hoffman,B., P.Cranefield, E.Lepeschkin, B.Surawicz and H.Herrlich. Comparison of cardiac monophasic action potentials recorded by intracellular and suction electrodes. *Am. J. Physiol.* 196:1297-1301, 1959.
46. Holden,A.V. and A.V.Panfilov. Computational biology of the heart. *Wiley, Chichester.* 1997.

-
47. Hornero,F., et al. Ablación quirúrgica de la fibrilación auricular con radiofrecuencia biauricular epicárdico-endocárdica: experiencia inicial. *Rev Esp Cardiol.* 55(3):235-44, 2002.
 48. Hornero,F. Reducción de auricular izquierda en el tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular por valvulopatía mitral. *PhD thesis, Universidad de Valencia, Spain.* 2002.
 49. Ilnicki T. Electrophysiological and Mechanical Measurements in Human and Rabbit Atria. *PhD thesis. University of Calgary.* 1987.
 50. Jacquemet,V. A biophysical model of atrial fibrillation and electrograms: Formulation, validation and applications. *PhD thesis, Swiss Federal Institute of Technology,* 2004.
 51. Jais,P., M.Haïssaguerre, D.C.Shah, S.Chouairi, L.Gencel and M.Hocinil. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 95:572-576, 1997.
 52. Jais,P., M.Hocini, L.Macle, K.J.Choi, I.Deisenhofer and R.Weerasooriya. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 106:2479-2485, 2002.
 53. Jalife,J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 14:776-780, 2003.
 54. Jongsma.H.J and R.Wilders. Gap junctions in cardiovascular disease. *Circulation.* 86(12):1193-1197, 2000.
 55. Kharche,S., G.Seemann, L.Margetts, J.Leng, A.V.Holden and H.Zhang. Simulation of clinical electrophysiology in 3D human atria: a high-performance computing and high-performance visualization application. *Concurrency Computat.: Pract. Exper.* 20:1317-1328, 2008.
 56. Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol. Rev.* 84(2):431-488, 2004.
 57. Kneller,J., R.Zou, E.J.Vigmond, Z.Wang, L.J.Leon and S.Nattel. Cholinergic atrial fibrillation in a computer modelo f a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ. Res.* 90:e73-e87, 2002.
 58. 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.* 89:1665-80, 1994.
 59. Konings,K.T.S, J.L.R.M.Smeets, O.C.Penn, H.J.J.Wellens and M.A.Allessie. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 95:1231-11241, 1997.
 60. Kosakai,Y. Treatment of atrial fibrillation using the maze procedure: The Japanese experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 12:44-52, 2000.
 61. Kottkamp,H., G.Hindricks, D.Hammel, R.Autschbach, J.Mergenthaler, M.Borggrete et al. Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic «anchor» reentrant circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 10:772-780, 1999.
-

-
62. Koura,T. M.Hara, S.Takeuchi, K.Ota, Y.Okada, S.Miyoshi, A.Watanabe, K.Shiraiwa, H.Mitamura, I.Kodama and S.Ogawa. Anisotropic Conduction Properties in Canine Atria Analyzed by High-Resolution Optical Mapping: Preferential Direction of Conduction Block Changes From Longitudinal to Transverse With Increasing Age. *Circulation*. 105(17):2092-2098, 2002.
 63. Kumagai,K., M.Ogama, H.Noguchi, T.Yasuda, H.Nakashima and K.Saku. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J. Am. Coll. Cardiol*. 43:2281-2289, 2004.
 64. Kumagai,K., T.Yasuda, H.Tojo, H.Noguchi, N.Matsumoto and H.Nakashima. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 23(11):1823-1827, 2000.
 65. Lazar,S., S.Dixit, F.E.Marchlinski, D.J.Callans and P.Edward. Gerstenfeld. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 110:3181-3186, 2004.
 66. Lesh,M.D., J.M.Kalman, J.E.Olght. An electrophysiologic approach to catheter ablation of atrial flutter and tachycardia: frommechanism to practice. *En: Singer 1 (ed). Interventional Electrophysiology. Baltimore: William and Wilkins*. 347-382, 1997.
 67. Lewis,T. and H.G.Schleitr. The relation of regular tachycardias of auricular origin to auricular fibrillation. *Heart*. 3:173-193, 1912.
 68. Lin,W.S., C.T.Tai and M.H.Hsieh. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 107:3176-3183, 2003.
 69. Lin,Y-J., C-T.Tai and S-A.Chen. Can mapping and ablation of atrial fibrillation be guided by frequency analysis of fibrillatorywaves?. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 17(3):S44-S49, 2006.
 70. Mandapati,R., A.C.Skanes, J.Chen, O.Berenfeld and J.Jalife. Stable microentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 101:194-199, 2000.
 71. Matta,R.J., R.L.Verrier and B.Lown. Repetitive extrasystole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *Am. J. Physiol*. 230:1469-1473, 1976.
 72. 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*. 15:851-4, 1999.
 73. Moe,G.K. and J.A.Abildskov. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharges. *Am. Heart. J*. 58:59-70, 1959.
 74. Moe,G.K. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch. Int. Pharmacodyn*. 140:183-188, 1962.
 75. Nattel,S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 415(6868):219-226, 2002.
 76. Nygren,A., C.Fiset, L.Firek, J.W.Clark, D.S.Lindblad and R.B.Clark. Mathematical model of an adult human atrial cell - The role of K⁺ currents in repolarization. *Circ. Res*. 82(1):63-81, 1998.
-

-
77. 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.
 78. Ordóñez,A. Estratificación de los factores de riesgo clínico asociados con fibrilación auricular. *RCC.* 9(4):499-502, 2002.
 79. Pandit,S.V., O.Berenfeld, J.M.B.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. *Biophysical J.* 88:3806-3821, 2005.
 80. 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.*72:631-650, 1993.
 81. Reumann,M., J.Bohnert, B.Osswald, S.Hagl and O.Doessel. Multiple wavelets, rotors, and snakes in atrial fibrillation – a computer simulation study. *J. of Electrocardiology.* 40:328-334, 2007.
 82. Ruchat,P., L.Dang, N.Virag, J.Schlaepfer, L.Karl and L.Kappenberger. A biophysical model of atrial fibrillation to define the appropriate ablation pattern in modified maze. *Eur J Cardiothorac Surg.* 31:65-69, 2007.
 83. 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.* 17:198-206, 2006.
 84. 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.* 16:1348-1358, 2005.
 85. Sakakibara,Y., J.A.Wasserstrom, T.Furukawa, H.Jia, CE.Arentzen, RS.Hartz and DH.Singer. Characterization of the sodium current in single human atrial myocytes. *Circ. Res.* 71:535-546, 1992.
 86. Sanders,P., C.J.Nalliah, R.Dubois, Y.Takahashi, M.Hocini, M.Rotter, T.Rostock, F.Sacher, L-F.Hsu, A.JÖNsson, M.D.O’neill, P.Jaš and M.Haïssaguerre. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 17:965-972, 2006.
 87. Sandoval,N., V.M.Velasco, H.Orjuela, V.Caicedo, H.Santos, F.Rosas, J.Correa and I.Melgarejo, C.Morillo. Concomitant mitral valve or atrial septal defect and the modified cox-maze procedure. *Am J Cardiol.* 77:591-6, 1996.
 88. Scheinman,M.M., F.Morady, et al. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA,* 248:851, 1982.
 89. 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.
 90. 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.
 91. Seemann,G., C.Hoper, F.B.Sachse, O.Dossel, A.V.Holden and H.G.Zhang. Heterogeneous three-dimensional anatomical and electrophysiological model of
-

-
- human atria. *Philosophical Transactions of the Royal Society A-Mathematical Physical and Engineering Sciences*. 364(1843):1465-1481, 2006.
92. Shah,D.C., M.Haissaguerre and P.Jais. 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*. 13:388-392, 2002.
 93. Shinagawa,K., Mitamura H., Takeshita A., Sato T., Kanki H., Takatsuki S., Ogawa S. Determination of refractory periods and conduction velocity during atrial fibrillation using atrial capture in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 35:246-253, 2000.
 94. Sie,H., W.Beukema, A.R.Ramdat, 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*. 122:249-56, 2001.
 95. Skanes,A.C., R.Mandapati, O.Berenfeld, J.M.Davidenko and J.Jalife. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 98:1236-1248, 1998.
 96. Spach,M.S., M.Lieberman, J.G.Scott, R.C.Barr, E.A.Johnson and J.M.Kootsey. Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. *Circ. Res*. 29:156-172, 1971.
 97. Spach,M.S., W.T.Miller, P.C.Dolber, J.M.Kootsey, J.R.Sommer and C.E.Mosher (Jr.). 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*. 50:175-191, 1982.
 98. Spach,M.S., P.C.Dolber and J.R.Sommer. Discontinuous propagation: an hypothesis based on known cardiac structure complexities. *Int. J. Cardiol*. 7:167-174, 1995.
 99. 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*. 63:1070-5, 1997.
 100. Sundnes,J., B.F.Nielsen, K.A.Mardal, G.T.Lines, and A.Tveito. On the computational complexity of the bidomain and the monodomain models of electrophysiology. *Annals of Biomedical Engineering*. 34:1088-1097, 2006.
 101. Szalay,Z.A., A.Civelek, T.Dill, W.P.Klovekorn, I.Kilb and E.P.Bauer. Long-term follow-up after the mini-maze procedure. *Ann Thorac Surg*. 77(4):1277-81, 2004.
 102. Takahashi,Y., Y.Iesaka, A.Takahashi, M.Goya, K.Kobayashi and H.Fujiwara. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 14:927-932, 2003.
 103. Van der Velden,H.M.W. and H.J.Jongasma. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. *Cardiovasc. Res*. 54(2):270-279, 2002.
 104. Van Wagoner,D.R., A.Pond, P.M.McCarthy and J.M.Nerbonne. Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ. Res*. 80:772-781, 1997.
-

-
105. Veenhuyzen,G.D., C.S.Simpson and H.Abdollah. Atrial fibrillation. *Canadian Medical Association J.* 171(7):755-760, 2004.
 106. 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.* 3:334-344, 2004.
 107. 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.* 12:754-763, 2002.
 108. Wang,K., S.Y.Ho, D.G.Gibson and R.H.Anderson. Architecture of atrial musculature in humans. *Br. Heart J.* 73:559-565, 1995.
 109. Wang,Z., B.Fermini and S.Nattel. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes: evidence for a novel delayed rectifier K1 current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ. Res.* 73:1061-1076, 1993.
 110. Wijffels,M.C.E.F., C.J.H.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.
 111. Williams,J.M., R.M.Ungerleider, et al. Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 80:373, 1980.
 112. Workman,A.J, A.K.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.
 113. Wouter,L., Structural remodelling of atrial myocardium in patients with cardiac valve disease and atrial fibrillation. *Exp. Clin. Cardiol.* 5:158-163, 2001.
 114. 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.* 83:448-462, 1998.
 115. 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.* 283:448-460, 2002.
 116. Yue,L., J.L.Feng, R.Gaspo, G.R.Li, Z.Wang and S.Nattel. Ionic remodelling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ. Res.* 81:512-525, 1997.
 117. Zhang,H., J.J.Zhu, 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.
 118. 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.
-

PUBLICACIONES

Este trabajo ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

En revistas científicas internacionales (en preparación):

- Tobón,C., J.Sáiz, J.Garcia, J.M.Ferrero (Jr.) and G.Molto. Influence of electrophysiological factors in the initiation and maintenance of atrial arrhythmias. *Ann. Biomed. Ing.* En preparación.

En revistas científicas (Colombianas):

- Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich. Efecto del remodelado eléctrico auricular en un modelo tridimensional de aurícula humana. *Revista Ingeniería Biomédica.* 2(4):46-53, 2008.

ISBN: 1909-9762

En congresos internacionales:

- Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich, F.Hornero. Reentrant mechanisms triggered by ectopic activity in a 3D realistic model of human atrium. a computer simulation study. *Actas del Congreso Computers in Cardiology.* 35:629-632, 2008.

ISBN: 0276-6574

- 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

En congresos nacionales:

- Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich, 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

- Tobón,C., C.Ruiz, J.Sáiz, E.Heidenreich, 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, 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