

# **Contribución a la Mejora de Terapias Eléctricas y a la Comprensión de Mecanismos Electrofisiológicos en Insuficiencia Cardíaca e Isquemia Aguda utilizando Simulación Computacional**

**AUTOR:** Edison Fernando Carpio Garay

**DIRECTORES:** Dra. Beatriz Trénor Gomis  
Dr. José María Ferrero De Loma-Osorio

## **RESUMEN**

Una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a las arritmias ventriculares, así como una mejora de las terapias eléctricas y farmacológicas asociadas, son un factor clave para prevenir la muerte súbita cardíaca en pacientes con cardiopatías estructurales y eléctricas.

Una miocardiopatía importante que puede provocar arritmias ventriculares potencialmente mortales es la insuficiencia cardíaca (HF). Los pacientes con HF a menudo sufren también de bloqueo de rama izquierda (LBBB) que deteriora su condición. Actualmente, el tratamiento más eficaz para estos pacientes es la terapia de resincronización cardíaca (CRT). Sin embargo, no se alcanza una respuesta positiva en todos los casos, por lo que es necesario un mayor estudio para mejorar este tratamiento.

Una segunda patología cardíaca que también produce arritmias letales es la isquemia miocárdica. Evidencia experimental ha demostrado que las alteraciones electrofisiológicas en el miocardio ventricular constituyen un sustrato para la generación de arritmias durante la fase aguda de isquemia. Estas alteraciones son inducidas por los tres componentes isquémicos principales: hipercalemia, hipoxia y acidosis. Sin embargo, la influencia de cada componente en los mecanismos de inicio y mantenimiento de las arritmias no se comprende aún con claridad.

Una primera parte de esta tesis doctoral, se centra en la optimización de la CRT durante su aplicación en un corazón que padece HF y LBBB. Para esto, se modificó el modelo de potencial de acción (AP) de O'Hara para simular una velocidad de conducción realista tanto en condiciones sanas como patológicas. Además, se estimó e incorporó un sistema de His-Purkinje (HPS) dentro de un modelo biventricular/torso humano 3D para simular un LBBB realista. A continuación, se desarrolló un conjunto de simulaciones computacionales para diferentes configuraciones de la CRT a fin de determinar la posición y el instante de estimulación óptimo que conducen a la duración más corta del QRS. Posteriormente, los resultados se compararon con otros criterios de optimización. Los principales hallazgos de este estudio mostraron la necesidad de definir criterios de optimización mejores o complementarios, como un índice basado en el tiempo hasta alcanzar el 90% del área del QRS sugerido en este trabajo, para alcanzar la mejor sincronía eléctrica ventricular durante la aplicación de la CRT. Además, nuestros resultados también muestran que el septo superior cercano al tracto de salida es un sitio alternativo para la estimulación del ventrículo derecho, lo cual evita los problemas de perforación de la pared apical durante el procedimiento típico de la CRT. Por último, para

obtener mejores resultados de la CRT se deben considerar protocolos de estimulación endocárdica en el ventrículo izquierdo.

En la segunda parte de esta tesis se investigó los efectos de los tres componentes principales de la isquemia sobre la vulnerabilidad a una reentrada, así como el papel del HPS y sus mecanismos de acción en la generación y mantenimiento de arritmias ventriculares. Para lograr este objetivo, en primer lugar, se modificó el modelo AP ventricular para simular de forma realista las principales alteraciones provocadas por la isquemia miocárdica aguda. Las simulaciones se realizaron en un modelo biventricular humano 3D, acoplado en un torso virtual, que incluye una geometría realista de las zonas isquémicas central y de borde, así como un HPS detallado. Se simularon cuatro escenarios de severidad isquémica correspondientes a diferentes minutos de oclusión de la arteria coronaria para evaluar los efectos de la evolución de la isquemia en el tiempo. Luego, se evaluó la influencia individual de la hipercalemia, hipoxia y acidosis en el ancho de la ventana vulnerable (VW) a reentradas durante siete escenarios de isquemia aguda. Finalmente, se repitió este último conjunto de simulaciones isquémicas utilizando el modelo anatómico sin el HPS para evaluar el efecto de este último en la VW. Los resultados muestran que una condición isquémica moderada es el peor escenario para la generación de una reentrada. La hipoxia es el componente isquémico con el efecto más significativo en el ancho de la VW. Además, el flujo de corriente retrógrado desde el miocardio hacia el HPS en la región isquémica, los bloqueos de conducción en secciones discretas del HPS y el grado de hipercalemia que afecta a las células de Purkinje, son sugeridos como mecanismos que podrían favorecer la aparición de arritmias ventriculares.

# **Contribució a la Millora de Teràpies Elèctriques i a la Comprensió de Mecanismes Electrofisiològics en Insuficiència Cardíaca i Isquèmia Aguda utilitzant Simulació Computacional**

**AUTOR:** Edison Fernando Carpio Garay

**DIRECTORS:** Dra. Beatriz Trénor Gomis  
Dr. José María Ferrero De Loma-Osorio

## **RESUM**

Una millor comprensió dels mecanismes subjacents a les arrítmies ventriculars, així com una millora de les teràpies elèctriques i farmacològiques associades, són un factor clau per a previndre la mort sobtada cardíaca en pacients amb cardiopaties estructurals i elèctriques.

Una miocardiopatia important que pot provocar arrítmies ventriculars potencialment mortals és la insuficiència cardíaca (HF). Els pacients amb HF sovint pateixen també de bloqueig de branca esquerra (LBBB) que deteriora la seua condició. Actualment, el tractament més eficaç per a aquests pacients és la teràpia de resincronització cardíaca (CRT). No obstant això, no s'aconsegueix una resposta positiva en tots els casos, per la qual cosa és necessari un major estudi per a millorar aquest tractament.

Una segona patologia cardíaca que també produeix arrítmies letals és la isquèmia miocàrdica. Evidència experimental ha demostrat que les alteracions electrofisiològiques en el miocardi ventricular constitueixen un substrat per a la generació d'arrítmies durant la fase aguda d'isquèmia. Aquestes alteracions són induïdes pels tres components isquèmics principals: hipercalèmia, hipòxia i acidosi. No obstant això, la influència de cada component en els mecanismes d'inici i manteniment de les arrítmies no es comprén encara amb claredat.

Una primera part d'aquesta tesi doctoral, se centra en l'optimització de la CRT durant la seua aplicació en un cor que pateix HF i LBBB. Per a això, es va modificar el model de potencial d'acció (AP) de O'Hara per a simular una velocitat de conducció realista tant en condicions sanes com patològiques. A més, es va estimar i es va incorporar un sistema de His-Purkinje (HPS) dins d'un model biventricular/tors humà 3D per a simular un LBBB realista. A continuació, es va desenvolupar un conjunt de simulacions computacionals per a diferents configuracions de la CRT a fi de determinar la posició i l'instant d'estimulació òptim que condueixen a la duració més curta del QRS. Posteriorment, els resultats es van comparar amb altres criteris d'optimització. Les principals troballes d'aquest estudi van mostrar la necessitat de definir millors o complementaris criteris d'optimització, com un índex basat en el temps fins a aconseguir el 90% de l'àrea del QRS suggerida en aquest treball, per a aconseguir la millor sincronia elèctrica ventricular durant l'aplicació de la CRT. A més, els nostres resultats també mostren que el septe superior pròxim al tracte d'eixida és un lloc alternatiu per a l'estimulació del ventricle dret, la qual cosa evita els problemes de perforació de la paret apical durant el procediment típic de la CRT. Finalment, per a obtenir millors resultats de la CRT s'han de considerar protocols d'estimulació endocàrdica en el ventricle esquerre.

En la segona part d'aquesta tesi es va investigar els efectes dels tres components principals de la isquèmia sobre la vulnerabilitat a una reentrada, així com el paper del HPS i els seus mecanismes d'acció en la generació i manteniment d'arrítmies ventriculars. Per a aconseguir aquest objectiu, en primer lloc es va modificar el model AP ventricular per a simular de manera realista les principals alteracions provocades per la isquèmia miocàrdica aguda. Les simulacions es van realitzar en un model biventricular humà 3D, acoblat en un tors virtual, que inclou una geometria realista de les zones isquèmiques central i de vora, així com un HPS detallat. Es van simular quatre escenaris de severitat isquèmica corresponents a diferents minuts d'oclusió de l'artèria coronària per a avaluar els efectes de l'evolució de la isquèmia en el temps. Després, es va avaluar la influència individual de la hipercalèmia, hipòxia i acidosi en l'ample de la finestra vulnerable (VW) a reentrades durant set escenaris d'isquèmia aguda. Finalment, es va repetir aquest últim conjunt de simulacions isquèmiques utilitzant el model anatòmic sense el HPS per a avaluar l'efecte d'aquest últim en la VW. Els resultats mostren que una condició isquèmica moderada és el pitjor escenari per a la generació d'una reentrada. La hipòxia és el component isquèmic amb l'efecte més significatiu en l'ample de la VW. A més, el flux de corrent retrògrad des del miocardi cap al HPS a la regió isquèmica, els bloquejos de conducció en seccions discretes del HPS i el grau d'hipercalèmia que afecta les cèl·lules de Purkinje, són suggerits com a mecanismes que podrien afavorir l'aparició d'arrítmies ventriculars.

# **Contribution to the Improvement of Electrical Therapies and to the Comprehension of Electrophysiological Mechanisms in Heart Failure and Acute Ischemia using Computational Simulation**

**AUTHOR:** Edison Fernando Carpio Garay

**SUPERVISORS:** Dra. Beatriz Trénor Gomis  
Dr. José María Ferrero De Loma-Osorio

## **ABSTRACT**

A better understanding of the mechanisms underlying ventricular arrhythmias, as well as an improvement of the associated electrical and pharmacological therapies, are a key factor to prevent sudden cardiac death in patients with structural and electrical heart diseases.

An important cardiomyopathy that can lead to life-threatening ventricular arrhythmias is heart failure (HF). Patients with HF also often suffer from left bundle branch block (LBBB), which worsens their condition. Currently, the most effective treatment to these patients is cardiac resynchronization therapy (CRT). However, many patients are non-responders, so further studies are needed to improve this treatment.

A second cardiac pathology that also produces lethal arrhythmias is myocardial ischemia. Substantial experimental evidence has shown that electrophysiological alterations in the ventricular myocardium constitute a substrate for the generation of arrhythmias during the acute phase of ischemia. These alterations are induced by the three main ischemic components: hyperkalemia, hypoxia and acidosis. However, the influence of each component in the mechanisms of arrhythmia initiation and maintenance is still not completely understood.

In the first section of this doctoral thesis, we focus on the optimization of CRT during its application in a heart suffering from HF and LBBB. For this purpose, we modified the O'Hara action potential (AP) model to simulate a realistic conduction velocity both in healthy and pathological conditions. In addition, a His-Purkinje system (HPS) was generated and incorporated into a 3D human biventricular/torso model to simulate realistic LBBB. A set of computational simulations were performed for different CRT configurations to determine the optimal pacing leads location and delay values leading to the shortest QRS duration. Subsequently, results were compared with other optimization criteria. The main findings of this study showed the need of better or complementary optimization criteria, such as an index based on the time to reach the 90% of the QRS area suggested in this work, to reach the best ventricular electrical synchrony during the CRT application. In addition, our results also show that the upper septum close to the outflow tract is an alternative site for the right ventricle (RV) stimulation, which avoids the perforation problems of the RV apical wall during the typical CRT procedure. Finally, protocols of left ventricle endocardial pacing should be considered to obtain better CRT results.

In the second section of this thesis, we investigated the effects of the three main components of ischemia on the vulnerability to reentry, as well as the role of the HPS and its mechanisms of action in the generation and maintenance of ventricular arrhythmias. In order to achieve our goal, we first modified the ventricular AP model to realistically simulate the major alterations caused by acute myocardial ischemia. Simulations were performed in a 3D human biventricular model, embedded in a virtual torso, which includes a realistic geometry of the central and border ischemic zones, as well as a detailed HPS. Four scenarios of ischemic severity corresponding to different minutes after coronary artery occlusion were simulated to evaluate the effects of the evolution of ischemia over time. Then, the individual influence of hyperkalemia, hypoxia and acidosis in the width of the vulnerable window (VW) for reentry was assessed during seven scenarios of acute ischemia. Finally, this last set of ischemic simulations was repeated using the anatomical model without the HPS to evaluate the effect of the latter in the VW. Results show that a moderate ischemic condition is the worst scenario for reentry generation. Hypoxia is the ischemic component with the most significant effect on the width of the VW. Furthermore, the retrograde current flow from the myocardium to the HPS in the ischemic region, conduction blocks in discrete sections of the HPS, and the degree of hyperkalemia affecting the Purkinje cells, are suggested as HPS mechanisms that could favor the triggering of ventricular arrhythmias.