

Document downloaded from:

<http://hdl.handle.net/10251/182553>

This paper must be cited as:

Bragard, JR.; Cámara, Ó.; Echebarria, B.; Giorda, LG.; Pueyo, E.; Saiz Rodríguez, FJ.; Sebastián, R.... (2021). Cardiac computational modelling. *Revista Española de Cardiología*. 74(1):65-71. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.040>



The final publication is available at

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.040>

Copyright Elsevier

Additional Information

Artículo especial

Modelización computacional cardiaca

Jean R. Bragard^a, Oscar Camara^b, Blas Echebarria^c, Luca Gerardo Giorda^d, Esther Pueyo^e, Javier Saiz^{f,*}, Rafael Sebastián^g, Eduardo Soudah^h y Mariano Vázquez^{i,◇}

^a Grupo de Biofísica (BIOFIS), Departamento de Física y Matemática Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Sensing in Physiology and Biomedicine (PhySense), Department of Information and Communication Technologies, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

^c Grupo de Biología Computacional y Sistemas Complejos (BIOCOM-SC), Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España

^d Basque Center for Applied Mathematics (BCAM), Bilbao, Vizcaya, España

^e Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation (BSICoS), Universidad de Zaragoza, CIBER-BBN, Zaragoza, España

^f Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (CI2B), Universitat Politècnica de València, Valencia, España

^g Computational Multiscale Simulation Lab (CoMMLab), Universitat de València, Burjassot, Valencia, España

^h International Centre for Numerical Methods in Engineering (CIMNE), Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España

ⁱ Barcelona Supercomputing Center & ELEM Biotech, Barcelona, España

Palabras clave:

Modelos cardiacos
Modelos cardiovasculares
Modelos multiescala
Modelos específicos de paciente

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares tienen en la actualidad un gran impacto social y económico y constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad. Los modelos computacionales personalizados del corazón están demostrando ser útiles tanto para ayudar a comprender los mecanismos subyacentes a las patologías cardiacas como para optimizar su tratamiento prediciendo la respuesta del paciente. En este contexto, se ha puesto en marcha la Red Española de Investigación en Modelización Computacional Cardiaca (V-Heart SN). El objetivo general de V-Heart SN es el desarrollo de un modelo computacional multifísico y multiescala integrado del corazón. Este objetivo general se aborda a través de los siguientes objetivos específicos: *a*) integrar los diferentes modelos numéricos teniendo en cuenta la especificidad de los pacientes; *b*) ayudar a avanzar en el conocimiento de los mecanismos asociados a las diferentes patologías cardiacas y vasculares; y *c*) apoyar la aplicación de terapias personalizadas. Este artículo presenta el estado actual de la modelización computacional cardiaca y los diferentes trabajos científicos desarrollados por los miembros de la red para favorecer una mayor comprensión de las características y utilidad de los modelos.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiac computational modelling

ABSTRACT

Cardiovascular diseases currently have a major social and economic impact, constituting one of the leading causes of mortality and morbidity. Personalized computational models of the heart are demonstrating their usefulness both to help understand the mechanisms underlying cardiac disease, and to optimize their treatment and predict the patient's response. Within this framework, the Spanish Research Network for Cardiac Computational Modelling (VHeart-SN) has been launched. The general objective of the VHeart-SN network is the development of an integrated, modular and multiscale multiphysical computational model of the heart. This general objective is addressed through the following specific objectives: *a*) to integrate the different numerical methods and models taking into account the specificity of patients; *b*) to assist in advancing knowledge of the mechanisms associated with cardiac and vascular diseases; and *c*) to support the application of different personalized therapies. This article presents the current state of cardiac computational modelling and different scientific works conducted by the members of the network to gain greater understanding of the characteristics and usefulness of these models.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Cardiac models
Cardiovascular models
Multiscale modelling
Patient-specific models

* Autor para correspondencia: Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, España.
Correo electrónico: jsaiz@ci2b.upv.es (J. Saiz).

◇ Todos los autores han contribuido por igual a este artículo y se listan en orden alfabético.

Abreviaturas

3D: tridimensional
DFC: dinámica de fluidos computacional
FA: fibrilación auricular
RM: resonancia magnética

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares tienen un gran impacto social y económico en España y en el resto del mundo, en morbilidad, mortalidad y coste para el sistema de asistencia sanitaria. La evaluación diagnóstica y terapéutica de los pacientes depende todavía de los estudios empíricos, en los que se comparan estadísticamente los resultados de distintos grupos de pacientes con similares enfermedades. La elección del tratamiento óptimo resulta difícil y la eficacia del tratamiento es escasa, ya que cada paciente tiene su propio perfil específico de la enfermedad. Están surgiendo modelos computacionales del corazón (también denominados corazón virtual, corazón *in silico* o gemelo digital) como una herramienta útil que proporciona un marco de referencia en el que integrar datos diversos de pacientes individuales, que pueden usarse para mejorar el diagnóstico y optimizar y planificar tratamientos personalizados¹.

Los modelos matemáticos multiescala del corazón, basados en principios biofísicos, proporcionan un puente entre los modelos celulares a menor escala y la función del órgano a mayor escala. Por ejemplo, en la electrofisiología cardíaca, los datos experimentales y clínicos se integran mediante modelos computacionales del potencial de acción humano² y su propagación en estructuras cardíacas bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Estos modelos se están utilizando para generar y probar hipótesis que son difíciles de abordar en experimentos. Se han elaborado modelos cardíacos no patológicos de las aurículas^{3,4} y los ventrículos⁵ humanos con un alto grado de detalle electroanatómico. Actualmente se dispone también de modelos del torso humano⁶ que permiten la reconstrucción de los potenciales eléctricos que generan el electrocardiograma de superficie.

Para simular de un modo realista el complejo comportamiento multifísico del corazón, los modelos computacionales tienen que simular la electrofisiología, la contracción muscular y la mecánica del flujo sanguíneo⁷. Los avances realizados en la modelización matemática en la última década y los recursos computacionales permiten actualmente la resolución de modelos acoplados multifísicos sumamente complejos que pueden tener en cuenta mecanismos de retroalimentación a nivel biofísico para llevar a cabo estudios *in silico* fiables, que son útiles para la estratificación del riesgo de los pacientes, la planificación del tratamiento o la realización de ensayos clínicos *in silico*, entre otras aplicaciones^{8,9}.

Las crecientes disponibilidad de imágenes cardíacas *in vivo* y tendencia hacia la medicina personalizada han hecho posible la creación de modelos específicos de cada paciente. Se puede extraer la anatomía cardíaca de una persona concreta a partir de las imágenes médicas obtenidas *in vivo* (p. ej., tomografía computarizada o resonancia magnética [RM]). También pueden incorporarse a los modelos parámetros estimados a partir de estadísticas de ámbito poblacional o a partir de experimentos *ex vivo* (orientación de las fibras, anisotropía o heterogeneidad electrofisiológica, entre otros) cuando no se dispone de datos específicos del paciente, y ello asegura que estos parámetros se mantengan dentro de la banda fisiológica. Luego, se obtiene el modelo específico del paciente mediante el ajuste de los parámetros, de tal forma que los resultados de la simulación del modelo sean coherentes con lo obtenido en los registros clínicos.

Sin embargo, el camino que va desde la elaboración de un modelo cardíaco específico del paciente a su aplicación clínica es complejo y requiere la participación de un equipo multidisciplinario. Los clínicos proporcionan datos anatómico-fisiológicos y un conocimiento previo para la construcción de los modelos, su personalización y su validación. Otros profesionales, con diferentes tipos de formación

en matemáticas, ingeniería y física, formulan entonces las ecuaciones, elaboran los programas informáticos necesarios para resolverlas y realizan simulaciones que imiten fenómenos multifísicos cardíacos en situaciones de salud y de enfermedad. Recientemente se ha creado la Red Española de Investigación en Modelización Computacional Cardíaca (VHeart-SN), de la que forman parte 9 universidades y centros de investigación españoles que tienen una amplia experiencia en diferentes aspectos de los modelos computacionales del corazón. El objetivo principal de la red es elaborar un modelo computacional multifísico y multiescala integrado del corazón y aumentar las colaboraciones con los equipos clínicos y las empresas médicas para contribuir en última instancia a la traslación de los modelos virtuales del corazón a las aplicaciones clínicas. En este artículo se resume el estado actual de la modelización computacional cardíaca y diferentes trabajos científicos desarrollados por los miembros de la red.

MÉTODOS

Modelización anatómica

Hay un gran número de técnicas disponibles para obtener un modelo 3D del corazón de un paciente a partir de imágenes obtenidas *in vivo* mediante RM o tomografía computarizada¹⁰ (figura 1, geometría). De entre ellas, vale la pena mencionar las que se basan en el conocimiento previo de la anatomía del corazón, como las basadas en atlas estadísticos¹¹ o las más recientes basadas en técnicas de aprendizaje profundo (*deep learning*).

Además de la geometría 3D, cada modelo computacional del corazón tiene que incluir otras propiedades como, por ejemplo, la orientación de las fibras cardíacas o las enfermedades que afectan a la estructura del miocardio (figura 1, sistema de conducción y estructura del corazón). Es necesario utilizar modelos matemáticos para definir la dirección preferente en la que se propagará la activación eléctrica^{6,12} o la deformación mecánica. El último componente anatómico crucial necesario en los modelos cardíacos es el sistema de conducción del corazón. Algunos de los modelos cardíacos existentes han incluido el sistema de conducción cardíaco a un nivel funcional (propagación endocárdica rápida) o se han basado en datos obtenidos *ex vivo*¹³. Los métodos avanzados más recientes incluyen la red de Purkinje de un determinado paciente mediante estimación inversa basada en los datos de mapeo electroanatómico¹⁴.

Además de estos componentes anatómicos, es posible definir regiones en las que se observa un remodelado estructural y funcional, como las cicatrizaciones o el tejido fibroso. Estas lesiones fibrosas pueden segmentarse a partir de las imágenes de RM con realce tardío *in vivo*⁵, que proporcionan una información precisa acerca de la ubicación de las lesiones isquémicas (cicatriz de infarto y zona límite).

Modelos electrofisiológicos y mecánicos

La aplicación de diferentes modelos experimentales, como el de *patch-clamp*, ha permitido la cuantificación de las propiedades biofísicas de los cardiomiocitos, a escala tanto celular como tisular. Este conocimiento hizo posible elaborar modelos computacionales de miocitos individuales (figura 1, modelos electrofisiológicos). En general, se basan en el formalismo matemático de Hodgkin-Huxley¹⁵, en el que el potencial de acción celular se describe mediante un sistema de ecuaciones que modeliza la cinética de los canales iónicos individuales, las bombas y los intercambiadores, así como sus interacciones eléctricas. Se han elaborado varios modelos computacionales de la actividad eléctrica cardíaca celular, de los miocitos ventriculares² y auriculares¹⁶ y de las fibras de Purkinje¹⁷. Los modelos de propagación tisular utilizados habitualmente son el del bidominio y el del monodominio¹⁸, que se acoplan a modelos celulares para formar un modelo multiescala. Estos modelos tisulares (unidimensional [1D], 2D o 3D) pueden incluir una estructura heterogénea del tejido

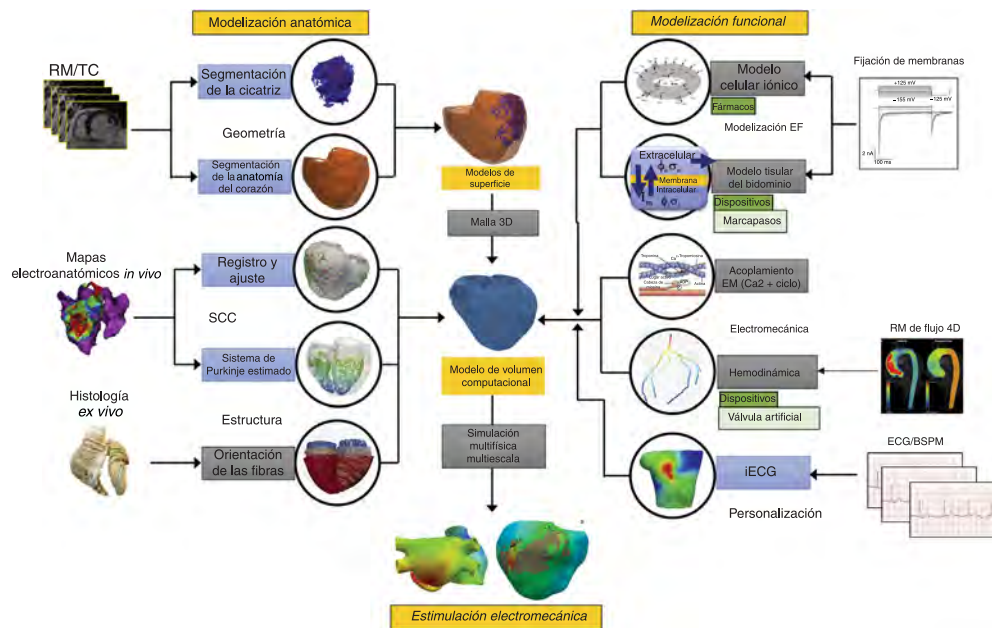


Figura 1. Representación esquemática de los productos en desarrollo para la creación de un modelo computacional tridimensional (3 D) del corazón. En este diagrama de flujo se muestran las principales fases del proceso de elaboración de un modelo cardíaco 3 D destinado a la simulación biofísica: generación de la geometría cardíaca 3 D y generación de la malla (*meshing*) (a partir de la resonancia magnética [RM] o la tomografía computarizada [TC]), generación del sistema de conducción cardíaco (SCC), generación de la estructura miocárdica, modelización biofísica (electrofisiología [EF] cardíaca y electromecánica) y finalmente simulación multifísica y multiescala. Los modelos pueden personalizarse mediante el electrocardiograma (ECG) o los mapas de potenciales de superficie corporal (BSPM) del paciente. Las flechas indican el avance desde los datos clínicos/biológicos (*ex vivo* e *in vivo*) hacia el modelo computacional final y la simulación electromecánica. Los recuadros azules indican métodos que permiten obtener una personalización de las propiedades específicas del modelo para un paciente concreto, mientras que los recuadros grises corresponden a descripciones de base poblacional o genéricas de otras propiedades. iECG: técnicas de imagen electrocardiográficas.

cardíaco y una expresión celular heterogénea (apical-basal, endocárdico-epicárdico y ventrículos izquierdo-derecho), lo cual les proporciona un alto grado de realismo¹⁹.

Los modelos cardíacos 3 D destinados a simulaciones computacionales electromecánicas deben incluir el acoplamiento electromecánico, también denominado acoplamiento de excitación-contracción. En él, la activación eléctrica induce una contracción del tejido cardíaco, que influye a su vez en el potencial de acción a través de las corrientes activadas por la actividad mecánica²⁰. La contracción se inicia por un aumento del calcio intracelular, cuya dinámica debe tenerse en cuenta también en la aparición de diferentes arritmias²¹.

Modelos hemodinámicos

Gracias a la dinámica de fluidos computacional (DFC), es posible obtener matemáticamente el comportamiento de la sangre en el interior del corazón. Los modelos del corazón tienen en cuenta el movimiento y la deformación a gran escala, la interacción entre fluido y estructura de las válvulas, la dinámica de flujo complejo inducida en el interior de las cámaras y la transición del impulso eléctrico a través del tejido, entre otros factores. Se puede resolver mediante computación todos estos fenómenos acoplados con códigos computacionales multifísicos y multiescala^{8,22}. Por lo que respecta a la personalización del modelo, las técnicas diagnósticas avanzadas, como la RM de contraste de fase tetradimensional (4 D) o la ecocardiografía ultrarrápida 3D/4D, han permitido obtener el flujo sanguíneo complejo del interior de los vasos sanguíneos y del corazón del paciente. La combinación de estas técnicas de imagen con la DFC permite personalizar la simulación numérica y obtener modelos computacionales específicos para un determinado paciente²³.

Los modelos computacionales más sencillos, denominados modelos 0D/modelos de parámetros concentrados (*lumped*), son también herramientas computacionales de interés para el estudio de la hemodinámica en el conjunto del sistema cardiovascular, que no pueden obtenerse con modelos de más dimensiones como la DFC y la

interacción entre fluido y estructura. Por ejemplo, se elaboró un modelo de la circulación fetal, personalizado con los datos de ecografía Doppler disponibles, para cuantificar la redistribución de la sangre en casos de restricción del crecimiento intrauterino²⁴. Los modelos de parámetros concentrados se han utilizado también recientemente para un estudio holístico de las interacciones entre corazón y cerebro, para la personalización de modelos cardiovasculares con datos procedentes de miles de casos de la base de datos UK Biobank y para identificar nuevas relaciones entre factores neurológicos como las lesiones de hiperintensidad de sustancia blanca y anomalías cardíacas como la fibrilación auricular (FA)²⁵. En este sentido, también es posible crear un modelo simple basado en el acoplamiento de modelos 1 D o 0 D con modelos 3 D para estudiar de manera eficiente problemas de hemodinámica²⁶. Los modelos 1 D permiten investigar los mecanismos físicos que subyacen a los cambios de la presión y de la forma de onda del pulso de flujo a que da lugar en una enfermedad cardiovascular²⁷.

APLICACIONES CLÍNICAS

Arritmias auriculares

Es bien sabido que las arritmias auriculares pueden ser causadas por diversos mecanismos, como una reentrada de circuito único, una reentrada de circuitos múltiples, una actividad ectópica local rápida o rotors. La identificación de los mecanismos que subyacen a las arritmias auriculares puede tener una repercusión importante en la personalización del tratamiento para determinados tipos de pacientes o para un paciente específico. Una de las aplicaciones de los modelos computacionales es facilitar el conocimiento de la relación existente entre los patrones de activación auricular y las características de los electrogramas registrados mediante catéteres^{8,28,29} y proponer mejores biomarcadores del electrograma que puedan aportar información acerca de la dinámica de la FA y de la zona del tejido que

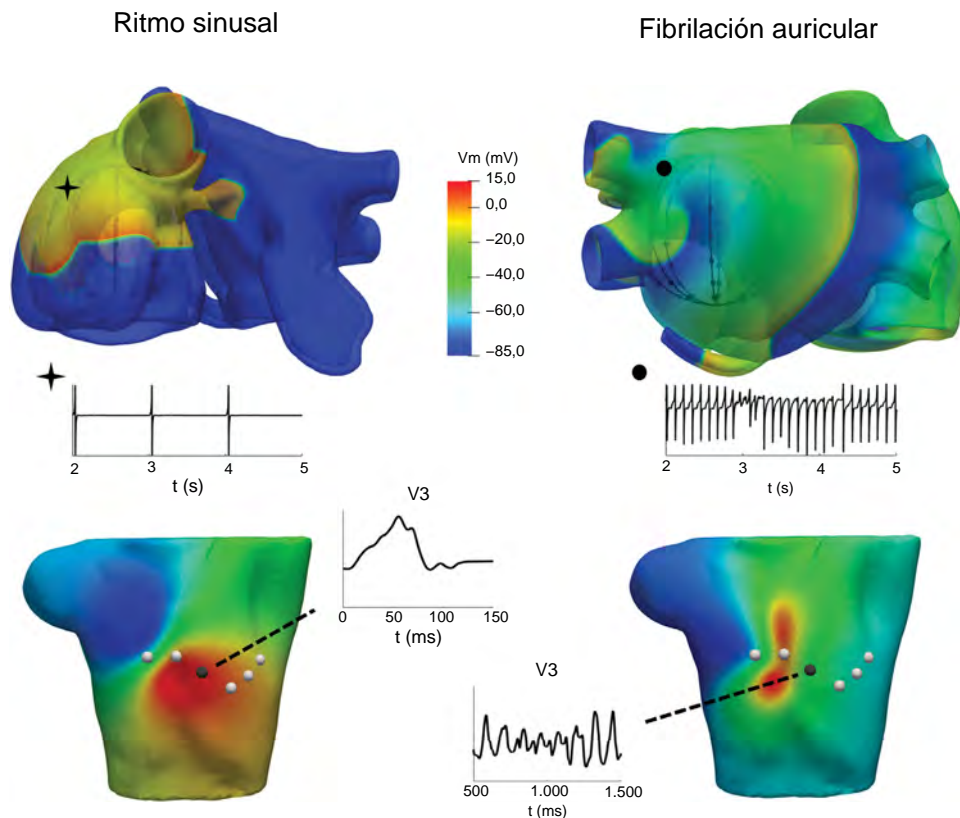


Figura 2. Arriba: propagación auricular producida por un ritmo sinusal (izquierda) y por una estimulación ectópica procedente del seno coronario (derecha) y sus señales de electrograma registradas en 1 electrodo intracavitario. Abajo: mapas de potenciales de la superficie corporal en un instante de las simulaciones de arriba y onda P registrada en la derivación precordial V₃.

mantiene la FA. En la [figura 2](#) se muestra la relación entre 2 activaciones auriculares, en ritmo sinusal (izquierda) y en FA (derecha), los electrogramas registrados mediante un catéter intracavitario, los mapas de superficie y la onda P en la derivación precordial V₃.

Los modelos computacionales son también una plataforma adecuada para el estudio de la influencia de las características electrofisiológicas y del remodelado específico del paciente (es decir, el remodelado eléctrico y la distribución de la fibrosis), en la aparición y el mantenimiento de la FA, lo cual puede ser útil para orientar el tratamiento. Empleando modelos tisulares 2D y de modelos 3D de las aurículas izquierda y derecha específicos para el paciente, se ha observado que la fibrosis y el gradiente de grosor de la pared auricular pueden afectar a la estabilización de los factores desencadenantes de la FA³⁰.

Además, para profundizar en el conocimiento de los mecanismos de inicio y perpetuación de la FA, las simulaciones de ordenador podrían desempeñar un papel en la planificación y la predicción del efecto de un tratamiento en un futuro próximo. Actualmente la ablación de la FA es el tratamiento de primera línea para el control del ritmo en la FA de algunos pacientes seleccionados, sobre todo los que tienen una FA paroxística y prefieren un tratamiento de intervención³¹. Sin embargo, es bien sabido que los resultados de la ablación de la FA dependen de muchos factores importantes, como el tipo de FA (paroxística, persistente o permanente), la edad, las comorbilidades, el tamaño de la aurícula, la toma de fármacos antiarrítmicos y el número y el momento de aplicación de las repetidas intervenciones de ablación. El principal obstáculo al que se enfrentan las intervenciones de ablación de la FA es la selección correcta de los pacientes y la identificación del tamaño adecuado de las lesiones generadas, con objeto de evitar un daño innecesario en la aurícula. La eficacia de la ablación de la FA puede mejorarse con una estrategia de ablación optimizada, específica para cada paciente, predicha con un modelo

computacional antes de realizar la intervención de ablación. Por ejemplo, un estudio *in silico* ha mostrado recientemente el impacto térmico de una oclusión con balón del seno coronario durante la ablación por radiofrecuencia del istmo mitral³².

Como prueba de concepto de que los modelos computacionales pueden guiar las intervenciones de ablación, Boyle et al.¹ llevaron a cabo un estudio prospectivo en 10 pacientes con FA persistente y fibrosis auricular a los que se realizó una ablación óptima dirigida. Los autores utilizaron modelos computacionales personalizados de las aurículas reconstruidas a partir de las exploraciones de imagen de RM con realce tardío de gadolinio del paciente, con objeto de identificar los lugares que estaban manteniendo la FA o serían posibles orígenes de FA en el futuro. Sus resultados indicaron que el uso de esta metodología aumenta la eficacia de la intervención.

La ubicación de los focos ectópicos durante una taquicardia auricular focal es difícil de determinar con técnicas no invasivas. Los métodos basados en electrocardiogramas de 12 derivaciones estándares o en mapas de potenciales de superficie corporal no han aportado luz suficiente sobre la forma de correlacionar con exactitud las ubicaciones del foco ectópico con la distribución de las características del potencial o de la onda P en la superficie del torso. Esta limitación implica intervenciones de mapeo invasivas intraoperatorias más prolongadas, que podrían resultar en una ablación deficiente de los focos de la arritmia. Recientemente se ha utilizado un modelo de aurícula-torso multiescala muy detallado para elaborar una metodología de aprendizaje automático (*machine learning*) para clasificar los mapas de potenciales de superficie corporal en función de la ubicación de los focos ectópicos auriculares^{6,33}.

La modelización computacional ha contribuido también a la caracterización de los efectos en el sistema autónomo de la actividad eléctrica auricular y el establecimiento de acciones que llevan a interrumpir o perpetuar la arritmia auricular, y hay un interés reciente por la modelización del sistema nervioso autónomo intrínseco

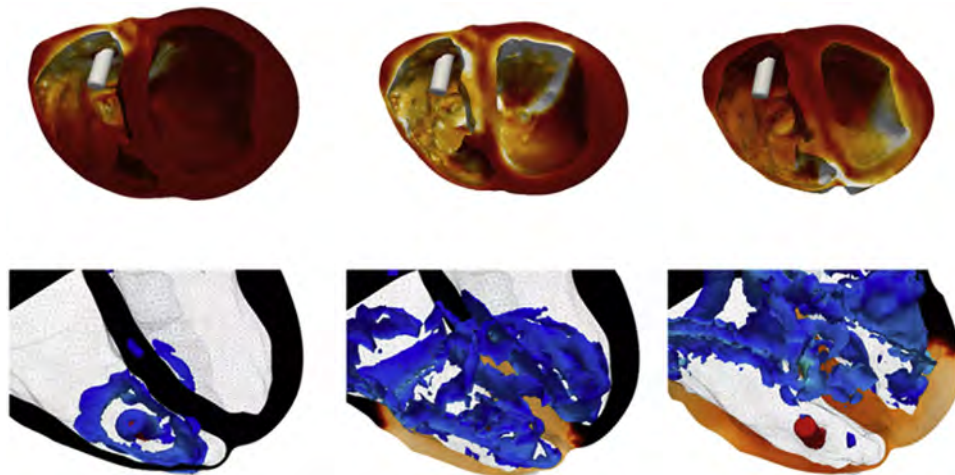


Figura 3. Estimulación intraventricular percutánea. Arriba: evolución de las tensiones en la pared cardiaca durante la estimulación del ritmo cardiaco; el color del tejido se basa en la tensión de VonMises. Abajo: evolución de la mecánica de la sangre en el interior de los ventrículos; el color del tejido se basa en la propagación de la actividad eléctrica. La mecánica de fluidos se analiza mediante los vórtices producidos.

cardiaco para evaluar la ablación de plexos ganglionados en combinación con el aislamiento de las venas pulmonares³⁴.

Taquicardias ventriculares y planificación de la intervención de terapia de resincronización cardiaca

Los modelos ventriculares electrofisiológicos han sido útiles para esclarecer los mecanismos que subyacen a los fenómenos de repolarización ventricular^{35,36} y mejorar la definición de los marcadores del riesgo de arritmia cuantificados a partir de los signos del electrograma y el electrocardiograma. A modo de ejemplo, las oscilaciones de baja frecuencia de la repolarización ventricular, propuestas recientemente para guiar el implante de un desfibrilador automático implantable profiláctico³⁷, se han investigado mediante modelización computacional y simulación para identificar sus bases celulares, establecer una relación con el riesgo de arritmia y relacionarlo con otros fenómenos arritmogénicos^{38,39}. Otro reciente modelo electrofisiológico específico del paciente, denominado mapeo *in silico* de ritmo, predijo el origen en el tracto de salida derecho en las arritmias ventriculares idiopáticas de 10/11 casos⁴⁰. También se ha

utilizado un modelo específico del paciente para investigar el mecanismo de microrreentrada que conduce a la generación de extrasístoles cerca de las áreas de infarto^{41,42}. Los resultados de la simulación explican cómo surgen las extrasístoles a partir de microrreentradas que se mantienen por la estructura heterogénea de las regiones de infarto.

Las terapias de resincronización cardiaca, también denominadas de estimulación biventricular, son el tratamiento más ampliamente utilizado para este tipo de disfunción cardiaca. Un modelo integrado fluido-electro-mecánico del corazón, que incluye la dinámica de la sangre en el interior de las cavidades cardiacas, ha pasado a ser una herramienta de simulación predictiva de inestimable valor para analizar la terapia de resincronización cardiaca en diferentes etapas, para las empresas de tecnología médica en la mejora del diseño de dichos dispositivos y para médicos en la mejora de un tratamiento adaptado al paciente concreto.

El modelo computacional cardiaco aplicado dentro del código Alya⁷⁻⁹ comprende los principales mecanismos de la función del músculo cardiaco, incluida la electrofisiología, la mecánica del músculo cardiaco y del flujo de sangre, el acoplamiento de excitación-contracción y la retroalimentación mecanicoeléctrica para

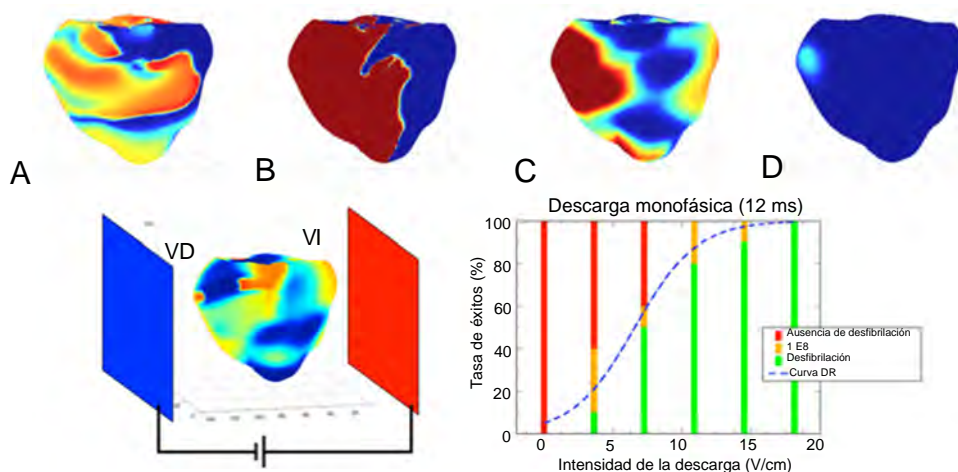


Figura 4. Arriba: 4 instantáneas consecutivas obtenidas durante una descarga de desfibrilación de 12 ms con resultado satisfactorio. A: actividad eléctrica antes de la descarga. B: actividad polarizada intensa durante la descarga. C: actividad 50 ms después del final de la descarga. D: ausencia de actividad 100 ms después del final de la descarga. Abajo: disposición y gráfico que muestra el porcentaje de éxitos de la desfibrilación en función de la intensidad de la descarga eléctrica según lo obtenido mediante 50 simulaciones numéricas. La curva logística (curva dosis-respuesta [DR]) corresponde al mejor ajuste de los datos. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

el estudio del músculo cardíaco de una forma holística. Gracias a este modelo, es posible simular la terapia de resincronización cardíaca aplicada con un marcapasos tradicional (figura 3, arriba) y un marcapasos intraventricular percutáneo (figura 3, abajo). Concretamente, en el segundo caso, se analiza la mecánica de fluidos en el interior de los ventrículos mediante los vórtices generados por el marcapasos.

Desfibrilación

Otra aplicación en la que los modelos numéricos han sido muy útiles para mejorar la tecnología es el diseño de marcapasos y desfibriladores⁴³. Los estudios numéricos más recientes han mostrado que la orientación de las fibras y la cinética de la membrana (electroporación)⁴⁴ son cruciales para determinar los resultados de la desfibrilación⁴⁴. No se ha alcanzado aún el objetivo último de un dispositivo eléctrico personal optimizado que preste apoyo al corazón cuando este falla. A pesar de las mejoras que se han realizado en este sentido, todavía hay que impulsar más los modelos computacionales para alcanzar este objetivo. Las principales perspectivas que han revelado los modelos computacionales son que la geometría realista del corazón y el remodelado de la enfermedad son importantes⁴³.

Se realizaron y analizaron simulaciones numéricas 3 D realistas del problema de la desfibrilación en una geometría ventricular. Con el aumento de la intensidad de la descarga, la tasa de éxitos de la desfibrilación aumenta y sigue una curva logística clásica (curva de dosis-respuesta), tal como se muestra en la figura 4. Los datos de simulación concuerdan bien con los datos clínicos. En estudios posteriores se utilizaron simulaciones numéricas para facilitar el diseño de la forma de onda ideal⁴⁵ y de la colocación de los electrodos⁴⁶. Continúa siendo necesaria mucha más investigación para identificar la estrategia óptima para la desfibrilación.

Hemodinámica cardiovascular

La hemodinámica cardíaca puede contribuir también a un mejor conocimiento de los patrones del flujo de sangre en cámaras cardíacas complejas, como la aurícula izquierda, y a optimizar dispositivos médicos como los de cierre de la orejuela izquierda. En los pacientes con contraindicaciones para los anticoagulantes orales, se implantan dispositivos de cierre de la orejuela para impedir la entrada de flujo de sangre en la orejuela de la aurícula izquierda, que es donde se forma el 99% de los trombos asociados con FA. Un implante deficiente del dispositivo de cierre de la orejuela puede generar trombos fuera del dispositivo. Se creó una plataforma virtual 3 D interactiva del implante a través de internet⁴⁷, denominada VIDAA, para la elección de las configuraciones de cierre de la orejuela más apropiadas para cada morfología de la orejuela de la aurícula izquierda de cada paciente, que predijo la región de formación del trombo peridispositivo en algunos casos⁴⁸. En relación con la hemodinámica cardiovascular, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ha autorizado una nueva herramienta, denominada HeartFlow FFR_{CT} Analysis, para evaluar la reserva fraccional de flujo. El programa informático HeartFlow's FFR_{CT} fue uno de los primeros códigos de DFC que se utilizó en la práctica clínica ordinaria, y abrió el camino a los códigos computacionales avanzados, como el CaaS 3D-QCA vFFR (Pie Medical Imaging, Países Bajos). El proceso de trabajo del 3D-QCA vFFR crea una reconstrucción 3 D de la arteria coronaria mediante la combinación de proyecciones angiográficas ortogonales y evalúa la disminución de la presión, que proporciona un valor de reserva fraccional de flujo virtual utilizando un código de DFC²⁷.

DISCUSIÓN

Los progresos tecnológicos de los últimos años, como las infraestructuras computacionales avanzadas, los programas informáticos de

código abierto y las bases de datos médicas de libre acceso, han llevado a elaborar modelos biofísicos más próximos a la traslación al ámbito clínico. Actualmente se están utilizando en el contexto académico y en la industria para un mejor conocimiento de la fisiología y para la optimización de los dispositivos y tratamientos médicos. Sin embargo, las herramientas basadas en la modelización rara vez se emplean en otras decisiones clínicas, como el diagnóstico y las recomendaciones de tratamiento.

Varios motivos explican que no haya un uso más establecido de los modelos biofísicos en la práctica clínica ordinaria. El amplio proceso de validación clínica necesario exige una robustez y unos tiempos que no son fáciles de cumplir. Aunque varios estudios de investigación clínica basados en modelos biofísicos han mostrado ya su potencial, continúa siendo necesario demostrar su valor añadido en ensayos clínicos aleatorizados. Aunque resulte difícil, la formación de equipos multidisciplinarios que definan conjuntamente proyectos desde el principio es esencial para acercar los modelos biofísicos a la práctica clínica ordinaria. Los modelos biofísicos requieren de los clínicos un conocimiento previo para obtener simulaciones realistas que imiten el comportamiento complejo del corazón. Además, las herramientas computacionales suelen requerir muchos datos, pero no todos los tipos de datos clínicos resultan útiles: deben ser datos apropiados para la pregunta que se pretende responder con el diseño del modelo y, de ser posible, obtenidos de manera prospectiva. Por otra parte, los datos deben haber sido depurados y anotados de forma completa, lo cual es a menudo un proceso tedioso y laborioso. Es necesario que los ingenieros biomédicos estén incluidos en las unidades clínicas con una infraestructura de tecnologías de la información moderna, para proporcionar las capacidades y herramientas tecnológicas necesarias para llevar a cabo tareas relativas a los datos, como la armonización, la anonimización y la estandarización. Además, las bases de datos amplias, con un equilibrio apropiado entre controles y casos patológicos con eventos, requieren estudios multicéntricos, con centros clínicos que adopten la filosofía de puesta en común de los datos y cumplan siempre las leyes de protección de datos. Por último, es necesario un esfuerzo de aplicación para pasar del desarrollo de las herramientas en un entorno académico a un uso regular en el proceso de trabajo clínico, con la creación de interfaces de visualización de fácil acceso para los clínicos y específicos de la aplicación, para la búsqueda, integración y exploración de datos multimodales específicos de los pacientes, estadísticas de base poblacional, resultados de simulaciones y conocimientos clínicos. Están en desarrollo entornos de programas informáticos, como el ecosistema Rocket⁴⁹, para abordar estos retos.

Las herramientas computacionales tienen un futuro brillante en cardiología; estamos al comienzo de un cambio de paradigma en la medicina, en el que los modelos biofísicos avanzados desempeñarán un papel importante en la cardiología. En los próximos años, los modelos biofísicos mejorarán significativamente gracias a la fuerte implicación de los clínicos en su diseño y desarrollo, definiendo las preguntas de mayor interés por responder e incorporando datos de gran calidad, específicos del paciente, para validar el valor añadido de las simulaciones. Los clínicos no deben tener miedo de las herramientas computacionales, sino que deben adoptarlas; los modelos biofísicos y los algoritmos de inteligencia artificial no reemplazarán a los clínicos, sino que los apoyarán y les permitirán centrarse en tareas de mayor interés humano, como el razonamiento y la comunicación médico-paciente.

En España, hay equipos de investigación excelentes con expertos mundiales en sus respectivos campos médicos y de ingeniería. La iniciativa VHeart-SN ha facilitado la integración de los grupos de investigación nacionales que trabajan en la modelización cardíaca, con un espíritu de puesta en común de los conocimientos y los recursos. El siguiente paso debe ser integrar plenamente a los equipos médicos en la iniciativa y formar unidades multidisciplinarias para facilitar la traslación clínica de las herramientas computacionales con objeto de mejorar la toma de decisiones clínicas para nuestros pacientes y fomentar la innovación a través de la conexión con las grandes empresas de asistencia sanitaria y la creación de nuevas empresas innovadoras.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado en parte por: Acciones de Dinamización Redes de Excelencia 2016, Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación, Ministerio de Economía y Competitividad (DPI2016-81873-REDT) y CompBioMed2, acuerdo de subvención ID: 823712. Los autores agradecen también el apoyo del Consejo de Investigación Europeo (ERC-StG 638284) y del Gobierno de España a través de los siguientes programas: Retos I+D (TIN2014-59932-JIN, RTI2018-093416-B-I00, SAF2017-88019-C3-3R, RTI2018-101193-B-I00, DPI2016-75799-R y PID2019-105674RB-I00); María de Maeztu (MDM-2015-0502), y Severo Ochoa (SEV-2017-0718 y CEX2018-000797-S).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen nada que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyle PM, Zghaib T, Zahid S, et al. Computationally guided personalised targeted ablation of persistent atrial fibrillation. *Nature biomedical engineering*. 2018. <http://doi.org/10.1038/s41551-019-0437-9>.
- O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol*. 2011;7:e1002061.
- Tobón C, Ruiz-Villa CA, Heidenreich E, et al. A three-dimensional human atrial model with fiber orientation. Electrograms and arrhythmic activation patterns relationship. *PLoS ONE*. 2013;8:e50883.
- Ferrer A, Sebastian R, Sánchez-Quintana D, et al. Detailed anatomical and electrophysiological models of human atria and torso for the simulation of atrial activation. *PLoS ONE*. 2015;10:e0141573.
- Lopez-Perez A, Sebastian R, Ferrero JM. Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications. *Biomed Eng Online*. 2015;14:35.
- Ferrer-Albero A, Godoy EJ, Lozano M, et al. Non-invasive localization of atrial ectopic beats by using simulated body surface P-wave integral maps. *PLoS ONE*. 2017;12:e0181263.
- Santiago A, Aguado-Sierra J, Zavala-Aké M, et al. Fully coupled fluid-electro-mechanical model of the human heart for supercomputers. *Int J Numer Meth Biomed Engng*. 2018;34:1-30.
- Vázquez M, Houzeaux G, Koric S, et al. Alya: Multiphysics engineering simulation towards exascale. *J Comput Sci*. 2016;14:15-27.
- García-Canadilla P, Dejea H, Bonnin A, et al. Complex Congenital Heart Disease Associated With Disordered Myocardial Architecture in a Midtrimester Human Fetus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007753.
- Niederer SA, Lumens J, Trayanova NA. Computational models in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:100-111.
- Hoogendoorn C, Duchateau N, Sanchez-Quintana D, et al. A high-resolution atlas and statistical model of the human heart from multislice CT. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013;32:28-44.
- Doste R, Soto-Iglesias D, Bernardino G, et al. A rule-based method to model myocardial fiber orientation in cardiac biventricular geometries with outflow tracts. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2019;35:1-17.
- Sebastian R, Zimmerman V, Romero D, et al. Characterization and Modeling of the Peripheral Cardiac Conduction System. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013;32:45-55.
- Barber F, Lozano M, García-Fernández I, Sebastian R. Automatic Estimation of Purkinje-Myocardial Junction hot-spots from Noisy Endocardial Samples: A simulation study. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2018;34:e2988.
- Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 1952;117:500-544.
- Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol Circ Physiol*. 1998;275:H301-H321.
- Stewart P, Aslanidi OV, Noble D, et al. Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2009;367:2225-2255.
- Potse M, Dube B, Richer J, et al. A Comparison of Monodomain and Bidomain Reaction-Diffusion Models for Action Potential Propagation in the Human Heart. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006;53:2425-2435.
- Liu DW, Gintant GA, Antzelevitch C. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ Res*. 1993;72:671-687.
- Hunter PJ, McCulloch AD, Ter Keurs DJ. Modelling the mechanical properties of cardiac muscle. *Prog Biophys Mol Biol*. 1998;69:289-331.
- Lugo CA, Cantalapiedra IR, Peñaranda A, et al. Are SR Ca content fluctuations or SR refractoriness the key to atrial cardiac alternans?: insights from a human atrial model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1540-H1552.
- Dadvand P, Rossi R, Oñate E. An object-oriented environment for developing finite element codes for multi-disciplinary applications. *Arch Comput Methods Eng*. 2010;17:253-297.
- Soudah E, Casacuberta J, Gamez-Montoro PJ, et al. Estimation of wall shear stress using 4 D flow cardiovascular MRI and computational fluid dynamics. *J Mech Med Biol*. 2017;17:175.
- García-Canadilla P, Rudenick PA, Crispi F, et al. A computational model of the fetal circulation to quantify blood redistribution in intrauterine growth restriction. *PLoS Comput Biol*. 2014;10:e1003667.
- Banus J, Lorenzi M, Camara O, Sermesant M. Large scale cardiovascular model personalisation for mechanistic analysis of heart and brain interactions. In: Coudière Y, Ozenne V, Vigmond E, Zemzemi N, eds. *Functional Imaging and Modeling of the Heart*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2020:285-293.
- Soudah E, Rossi R, Idelsohn S, Oñate E. A reduced-order model based on the coupled 1D-3D finite element simulations for an efficient analysis of hemodynamics problems. *Comput Mech*. 2014;54:1013-1022.
- Soudah E, Oñate E, Cervera M. Computational fluid dynamics indicators to improve cardiovascular pathologies. *CIMNE M167*. 2016;115-140. Disponible en: <https://upcommons.upc.edu/handle/2117/96285>. Consultado 11 May 2020
- Martinez-Mateu L, Ferrer-Albero A, Sebastian R, et al. Factors affecting basket catheter detection of real and phantom rotors in the atria: A computational study. *PLoS Comput Biol*. 2018;14:e1006017.
- Sánchez C, Bueno-Orovio A, Pueyo E, Rodríguez B. Atrial fibrillation dynamics and ionic block effects in six heterogeneous virtual atria with distinct repolarization dynamics. *Front Bioeng Biotechnol*. 2017;5:29.
- Roy A, Varela M, Aslanidi O. Image-based computational evaluation of the effects of atrial wall thickness and fibrosis on re-entrant drivers for atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2018;9:1352.
- Ibáñez-Criado JL, Quesada A, Cózar R; on behalf of the Spanish Catheter Ablation Registry collaborators. Spanish Catheter Ablation Registry. 18th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2018). *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:1031-1042.
- González-Suárez A, d'Ávila A, Pérez JJ, et al. Thermal impact of balloon occlusion of the coronary sinus during mitral isthmus radiofrequency ablation: an in-silico study. *Int J Hyperthermia*. 2019;36:1167-1176.
- Godoy E, Lozano M, García-Fernández I, et al. Atrial fibrosis hampers non-invasive localization of atrial ectopic foci from multi-electrode signals: A 3 D simulation study. *Front Physiol*. 2018;9:1-18.
- Hwang M, Lim B, Song JS, et al. Ganglionated plexi stimulation induces pulmonary vein triggers and promotes atrial arrhythmogenicity: In silico modeling study. *PLoS ONE*. 2017;12:e0172931.
- Cantalapiedra IR, Peñaranda A, Mont L, et al. Reexcitation mechanisms in epicardial tissue: Role of Ito density heterogeneities and INa inactivation kinetics. *J Theor Biol*. 2009;259:850-859.
- Pueyo E, Dangerfield CE, Britton OJ, et al. Experimentally-based computational investigation into beat-to-beat variability in ventricular repolarization and its response to ionic current inhibition. *PLoS ONE*. 2016;11:e0151461.
- Bauer A, Klemm M, Rizas KD, et al. EU-CERT-ICD investigators. Prediction of mortality benefit based on periodic polarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multi-centre cohort study. *Lancet*. 2019;394:1344-1351.
- Sampedro-Puente DA, Fernandez-Bes J, Porter B, et al. Mechanisms underlying interactions between low-frequency oscillations and beat-to-beat variability of cellular ventricular repolarization in response to sympathetic stimulation: implications for arrhythmogenesis. *Front Physiol*. 2019;10:916.
- Sampedro-Puente DA, Fernandez-Bes J, Szentandrassy N, et al. Time course of low-frequency oscillatory behavior in human ventricular repolarization following enhanced sympathetic activity and relation to arrhythmogenesis. *Front Physiol*. 2020;10:1547.
- Doste R, Lozano M, Gomez JF, et al. Predicting the Origin of Outflow Tract Ventricular Arrhythmias Using Machine Learning Techniques Trained with Patient-Specific Electrophysiological Simulations. *Comput Cardiol*. 2019. <http://doi.org/10.22489/CinC.2019.377>.
- Sachetto R, Alonso S, Dos Santos RW. Killing many birds with two stones: hypoxia and fibrosis can generate ectopic beats in a human ventricular model. *Front Physiol*. 2018;9:764.
- Oliveira RS, Alonso S, Campos FO, et al. Ectopic beats arise from micro-reentries near infarct regions in simulations of a patient-specific heart model. *Scientific reports*. 2018;8:1-14.
- Trayanova NA, Rantner IJ. New insights into defibrillation of the heart from realistic simulation studies. *Europace*. 2014;16:705-713.
- Trayanova N, Constantino J, Ashihara T, Plank G. Modeling defibrillation of the heart: approaches and insights. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2011;4:89-102.
- Bragard J, Simic A, Elorza J. Shock-induced termination of reentrant cardiac arrhythmias: Comparing monophasic and biphasic shock protocols. *Chaos*. 2013;23:3119.
- Bragard J, Simic A, Laroze D. Advantage of four-electrode over two-electrode defibrillators. *Phys Rev*. 2015;92:2919.
- Aguado AM, Olivares AL, Yagüe C, et al. In silico optimization of left atrial appendage occluder implantation using interactive and modeling tools. *Front Physiol*. 2019;10:237.
- Mill J, Olivares AL, Arzamendi D, et al. The impact of flow-dynamics on device related thrombosis after left atrial appendage occlusion. *Can J Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.12.036>.
- Universitat Pompeu Fabra. Rocket Ecosystem - The Rocket Platform. Disponible en: <https://www.upf.edu/web/bia/rocket>. Consultado 4 May 2020.