



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

ESCOLA TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERS  
DE TELECOMUNICACIÓ

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA



# **Modelización y análisis del efecto de las arritmias auriculares sobre la respuesta ventricular**

Proyecto Final de Carrera

Autor:

Jesús Escrivá Muñoz

Directores:

Andreu Martínez Climent

María de la Salud Guillem Sánchez



*A mis chicas: mamá, mi hermana Iris,  
la abuela, mi tía Charo y mi prima Dafne.*

## Índice

1. Introducción .....	8
1.1 El nodo AV y los modelos matemáticos .....	8
1.2 Motivación del proyecto .....	8
2. Objetivos.....	10
3. Antecedentes .....	11
3.1 Antecedentes clínicos.....	11
3.1.1 Actividad cardíaca electrofisiológica.....	11
3.1.2 Introducción al nodo AV.....	12
3.1.3 Funcionamiento del nodo AV.....	14
3.1.4 Substrato anatómico del nodo AV .....	15
3.1.5 Arritmias auriculares .....	16
3.1.6 La fibrilación auricular .....	17
3.2 Antecedentes técnicos .....	19
3.2.1 Modelos matemáticos.....	19
3.2.2 Modelado del tiempo AV .....	20
3.2.3 Técnicas de análisis de series AA y VV .....	23
4. Métodos .....	26
4.1 Algoritmo matemático .....	26
4.2 Modelos matemáticos.....	27
4.3 Generación de series AA .....	29
4.4 Generación y análisis de series VV .....	30
5. Resultados .....	31
5.1 Funcionamiento básico del algoritmo.....	31
5.2 Análisis de sensibilidad del algoritmo diseñado .....	32
5.3 Análisis del modelo I.....	34
5.3.1 Régimen sinusal.....	34
5.3.2 Taquicardia y flúter auriculares.....	34
5.3.3 Fibrilación auricular .....	41
5.3.4 Resumen del modelo I.....	46
5.4 Análisis del modelo II.....	49
5.5 Análisis del modelo III.....	53

5.6 Análisis de ablaciones.....	56
5.7 Introducción de varias frecuencias en el nodo AV.....	60
5.8 Análisis de la influencia de las series auriculares sobre la respuesta ventricular.....	64
6. Discusión.....	66
6.1 Principales aportaciones .....	66
6.2 Comparación con otros trabajos .....	67
6.3 Limitaciones.....	69
6.4 Trabajo futuro .....	69
7. Conclusiones.....	70
8. Bibliografía.....	71

## Índice de figuras

Figura 1. Anatomía del corazón.....	11
Figura 2. Sistema de conducción intrínseco del corazón .....	12
Figura 3. Visión endocárdica normal y por transiluminación de la aurícula derecha .....	13
Figura 4. Distribución de Cx43 en la unión AV humana .....	16
Figura 5. ECG durante ritmo sinusal (arriba) y durante fibrilación auricular (abajo) .....	18
Figura 6. Modelos conceptuales de generación de la FA [19] .....	18
Figura 7. Periodicidades de Wenckebach. Patrón de conducción donde el tiempo de conducción nodal AV se incrementa progresivamente hasta que ocurre un bloqueo [22] ....	20
Figura 8. Familia de curvas de conducción AV [22].....	21
Figura 9. Curvas de conducción del modelo de Climent [22] .....	22
Figura 10. Análisis de series RR usando PS (paneles a), histogramas (líneas discontinuas en los paneles b) y PSPs (líneas sólidas en los paneles b) [28] .....	25
Figura 11. Representación esquemática del modelo [16] .....	26
Figura 12. Ilustración de diferentes escenarios de conducción entre los caminos de propagación rápido y lento .....	27
Figura 13. Respuesta fundamental del Modelo I - A3H3 versus A2A3 .....	28
Figura 14. Respuesta fundamental del Modelo II - A3H3 versus A2A3 .....	28
Figura 15. Respuesta fundamental del Modelo III - A3H3 versus A2A3 .....	29
Figura 16. Representación esquemática del proceso usado para generar series de intervalos AA realistas durante FA [29].....	29
Figura 17. Comparación entre transmisiones AV de activaciones auriculares rápidas y lentas para los caminos rápido y lento .....	31
Figura 18. Comparación entre transmisiones AV de activaciones auriculares rápidas y lentas para los caminos rápido y lento .....	32
Figura 19. Análisis de sensibilidad de los parámetros del modelo del algoritmo del nodo AV33	
Figura 20. Análisis de sensibilidad de los parámetros del modelo del algoritmo del nodo AV33	
Figura 21. PSPs para AA medios de 600 ms (panel A) y 900 ms (panel B).....	34
Figura 22. Análisis ventricular del modelo I a 450 ms (paneles 1) y a 300 ms (paneles 2) usando histogramas (a) y superficies de Poincaré (b) .....	35
Figura 23. Análisis ventricular del modelo I a 450 ms (panel a) y a 300 ms (panel b) usando una representación gráfica de las transmisiones del nodo .....	36
Figura 24. Análisis ventricular del modelo I a 260 ms (panel 1) y a 220 ms (panel 2) usando histogramas .....	36
Figura 25. Análisis ventricular del modelo I a 260 ms (panel 1) y a 220 ms (panel 2) usando superficies de Poincaré (a) y la representación gráfica de las transmisiones del nodo (b).....	37
Figura 26. Análisis ventricular del modelo I a 180 ms usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y la representación gráfica de las transmisiones del nodo (c) .....	38
Figura 27. Representación gráfica de la serie SP-bloqueo-SP para 180 ms.....	39
Figura 28. Representación gráfica de la serie SP-bloqueo-bloqueo-FP-bloqueo para 180 ms	39
Figura 29. Análisis ventricular del modelo I a 160 ms (paneles 1) y 140 ms (paneles 2) usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c) .....	40

Figura 30 . Análisis ventricular en FA del modelo I a 300 ms (panel 1) y 260 ms (panel 2) usando histogramas .....	41
Figura 31. Análisis ventricular del modelo I a 300 ms (paneles 1) y 140 ms (paneles 2) usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c) .....	42
Figura 32. Análisis ventricular FA del modelo I a 220 ms (paneles 1) y 200 ms (paneles 2) usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c) .....	43
Figura 33. Análisis ventricular en FA del modelo I a 180 ms (paneles 1) y 160 ms (paneles 2) usando histogramas (a) y superficies de Poincaré (b).....	44
Figura 34. Análisis ventricular en FA del modelo I a 140 ms usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c).....	45
Figura 35. Porcentaje de estímulos auriculares conducidos por el camino rápido (en azul), lento (en verde) o bloqueados (en rojo) según el ritmo auricular para el modelo I .....	46
Figura 36. Representación de series de Wenckebach 4:1 y 3:1 para el modelo I .....	48
Figura 37. Representación de la serie 2:1 para el modelo I.....	49
Figura 38. Comparación Modelos AV I y II .....	49
Figura 39. Porcentaje de estímulos auriculares conducidos por el camino rápido (en azul), lento (en verde) o bloqueados (en rojo) según el ritmo auricular para el modelo II .....	50
Figura 40. Representación de la serie de Wenckebach 5:1 para el modelo II .....	51
Figura 41. Porcentaje de estímulos auriculares conducidos por el camino rápido (en azul), lento (en verde) o bloqueados (en rojo) según el ritmo auricular para el modelo III .....	53
Figura 42. Ablación en los caminos lento (a la izda.) y rápido (a la dcha.) para el modelo nodal I a 750 ms .....	56
Figura 43. Ablación en los caminos rápido (izda.) y lento (dcha.) para el modelo nodal I a 300 ms .....	56
Figura 44. Ablación del camino lento del modelo I para 220 (a), 180 (b), 160 (c) y 140 ms (d). .....	57
Figura 45. Efecto de las ablaciones de los caminos rápido (dcha.) y lento (izda.).....	58
Figura 46. Perfiles de superficies de Poincaré en las cuales la activación auricular llega antes (50 ms) o después (50 ms) al FP respecto al SP .....	60
Figura 47. Histogramas (columna A) y contribuciones SP (columna B) y FP (columna C) cuando la señal llega 25 ms (fila 1) o 10 ms (fila 2) antes al FP que al SP respecto al caso en el que la señal llega por igual a ambos caminos (fila 3).....	61
Figura 48. Histogramas (columna A) y contribuciones SP (columna B) y FP (columna C) cuando la señal llega 10 ms (fila 2) o 25 ms (fila 3) después al FP que al SP respecto al caso en el que la señal llega por igual a ambos caminos (fila 1) .....	62
Figura 49. Respuestas ventriculares para diferentes combinaciones de AA (ver texto) .....	64

## 1. Introducción

### 1.1 El nodo AV y los modelos matemáticos

El nodo auriculoventricular (AV) es una de las partes más importantes y complicadas de la fisiología cardíaca ya que se encarga de comunicar la actividad eléctrica auricular y ventricular. Formalmente, se trata de una red compacta de células fusiformes organizada en forma de nodo en conexión con el haz de His. [1]

El nodo AV constituye una vía de transmisión de los impulsos auriculares hacia los ventrículos y que a su vez presenta una fisiología dual en la conducción de dos frentes de onda diferentes. Dichos frentes de onda se propagan simultáneamente desde las aurículas hacia el haz de His [2], uno con un periodo refractario efectivo (ERP por sus siglas en inglés) menor que otro: caminos lento SP y rápido FP respectivamente.

Durante la fibrilación auricular (FA), una de las arritmias cardíacas más comunes en la población anciana [3], los impulsos eléctricos auriculares generados por el nodo sinusal son sustituidos por impulsos eléctricos desorganizados. Esto está asociado con un bombardeo rápido e irregular de activaciones auriculares hacia el nodo AV. Por su parte, el *flúter* o aleteo auricular se caracteriza por una frecuencia auricular anormalmente alta. Dado que el nodo AV no puede conducir todas estas activaciones, algunas de ellas son bloqueadas en el nodo. Esta propiedad de *filtrado* que tiene el nodo es fundamental para mantener el ritmo cardíaco en un rango compatible con la vida. Sin embargo, la respuesta ventricular durante FA presenta intervalos RR (tiempo entre dos activaciones) más cortos e irregulares que durante el ritmo sinusal. Este rápido y variable ritmo cardíaco puede causar algunos de los síntomas más severos de esta arritmia, por lo que es de absoluta prioridad conocer los mecanismos que rigen esta estructura cardíaca.

El control de la tasa ventricular durante la FA es uno de los principales objetivos terapéuticos cuando no se consigue restablecer el ritmo sinusal. Aunque los agentes bloqueantes del nodo AV suelen considerarse la primera opción, la terapia farmacológica es inefectiva para lograr un control en el ritmo cardíaco en pacientes con respuestas ventriculares muy rápidas en situación de FA. En estos casos, la aplicación de energía de radiofrecuencia en el camino lento SP de la unión AV ha demostrado ser un método seguro y efectivo para controlar la frecuencia ventricular durante FA. [4,5] Sin embargo, el impacto de la ablación selectiva de este camino en el nodo AV no puede ser analizado previamente en los pacientes y es un procedimiento irreversible.

### 1.2 Motivación del proyecto

La principal motivación del presente proyecto es profundizar en el comportamiento del nodo AV, puesto que, a pesar de su importancia en la correcta actividad del corazón, siguen existiendo muchas incógnitas relacionadas con los mecanismos de funcionamiento del mismo. En concreto, los mecanismos de propagación aurículo-ventriculares durante arritmias auriculares, como la fibrilación auricular (FA), sigue siendo una de las mayores incógnitas que se pretende esclarecer en la actualidad mediante la elaboración, uso y



estudio de modelos matemáticos como el que se presenta en este proyecto. No cabe duda, de que disponer de un conocimiento detallado de las propiedades de conducción del nodo AV, permitiría desarrollar nuevos tratamientos más efectivos que pudiesen ser utilizados para reducir los síntomas del flúter y la fibrilación auricular.

Los modelos matemáticos son una herramienta imprescindible para la investigación biomédica de la electrofisiología cardíaca y su finalidad principal es entender ampliamente el fenómeno que se trata de estudiar y de esta manera poder predecir su comportamiento. La ingeniería biomédica es la ciencia que trata de encontrar las soluciones a los problemas ingenieriles que plantean la medicina y la biología. Hasta ahora, el campo de la electrofisiología cardíaca ha recibido muchas soluciones por parte de nuestros ingenieros: modelos matemáticos celulares, modelos de transmisión del nodo AV, etc.

Por último, cabe resaltar que este proyecto se está llevando a cabo en colaboración con investigadores de la Cleveland Clinic de Ohio (Estados Unidos), la cual es una de las clínicas más importantes dedicadas al estudio de la cardiología a nivel mundial.

## 2. Objetivos

El objetivo del presente proyecto final de carrera es el estudio de algunos de los mecanismos que gobiernan el nodo auriculoventricular humano. Para ello se desarrollará y hará uso de un modelo matemático del nodo auriculoventricular humano que permita estudiar el comportamiento de este complejo tejido cardíaco y su repercusión sobre la respuesta ventricular durante arritmias supraventriculares. Dicho modelo deberá incluir las propiedades electrofisiológicas descritas en la literatura: la doble fisiología del nodo AV, la refractariedad y la conducción oculta (del inglés *concealed conduction*).

Para conseguir este objetivo principal, se establecen distintos subobjetivos:

- Recopilación bibliográfica sobre el nodo AV, el modelado matemático, la fibrilación auricular y su respuesta ventricular: se estudiarán todos los antecedentes necesarios para poder comprender la totalidad del trabajo desarrollado.
- Adaptación de los modelos matemáticos implementados en la literatura para modelo de nodo AV de animal a corazón humano: se fusionarán distintos modelos de nodo AV encontrados en la literatura, tanto de origen animal como humano, para así poder incorporar todos los efectos que dan lugar a las respuestas ventriculares deseadas.
- Estudio y evaluación del efecto producido sobre la respuesta ventricular de las arritmias auriculares más frecuentes: usando el modelo de nodo AV obtenido, se estudiará la variabilidad de la respuesta ventricular frente a la FA y al flúter o aleteo auricular para distintos modelos de nodo AV.
- Estudio y evaluación del papel que juega la doble fisiología del nodo AV sobre la respuesta ventricular durante las arritmias supraventriculares: la doble fisiología del nodo AV jugará un papel primordial, ya que analizaremos las contribuciones en la respuesta ventricular final de cada uno de los caminos fisiológicos del nodo AV y las posibles consecuencias de las ablaciones de dichos caminos.

### 3. Antecedentes

En este capítulo se explican las principales áreas que se cubren en esta disertación, proporcionando así un contexto suficiente de los principales conceptos envueltos en los siguientes capítulos. En primer lugar, analizaremos los antecedentes clínicos encontrados en la literatura para posteriormente entrar en una temática más técnica.

#### 3.1 Antecedentes clínicos

Empezamos con la descripción de los principales conceptos sobre electrofisiología del corazón y especialmente sobre conducción auriculoventricular. Además, encontraremos un resumen del conocimiento actual de la patofisiología de la fibrilación auricular junto con algunos conceptos aún por resolver que guardan relación con el contenido de este trabajo.

##### 3.1.1 Actividad cardíaca electrofisiológica

El corazón es una bomba biológica de tipo pulsátil que se encarga de mantener el flujo sanguíneo circulando por el organismo a la presión adecuada y con el caudal necesario en cada momento [6].

Este órgano se compone de cuatro cámaras, dos superiores o aurículas y dos inferiores o ventrículos. La sangre entra en la aurícula derecha y pasa a través del ventrículo derecho, el cual bombea la sangre a los pulmones donde ésta se oxigena. La sangre oxigenada es traída de nuevo al corazón por medio de las venas pulmonares que entran a la aurícula izquierda. De allí, la sangre fluye al ventrículo izquierdo, el cual la bombea hacia la aorta que distribuye sangre oxigenada a todas las partes del cuerpo. El recorrido descrito se puede seguir en la Figura 1.

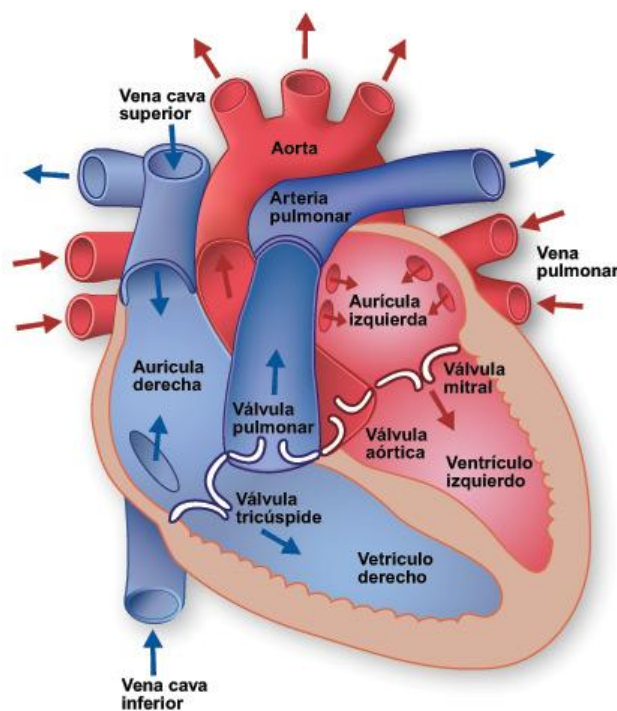


Figura 1. Anatomía del corazón

El sistema de conducción de impulsos del corazón (Figura 2) consiste en unas células especializadas que inician los latidos y coordinan eléctricamente las contracciones de las cámaras cardíacas. La iniciación del ciclo cardíaco ocurre en una pequeña masa de células especializadas que se encuentran localizadas en la pared de la aurícula derecha y que cuentan con la habilidad de despolarizarse espontáneamente y generar un potencial de acción. Esta pequeña masa de células *marcapasos* se conoce como el nódulo sinoauricular (SA). Los impulsos eléctricos se transmiten rápidamente a través de los tractos internodales que conectan el nódulo SA con el nodo auriculoventricular (AV), un grupo de células autorrítmicas cerca de la parte inferior de la aurícula derecha. Desde el nodo AV, el impulso eléctrico se mueve hacia el haz de His, que perfora el septum interventricular posterior. En el septum, el haz de His se bifurca en los haces izquierdo y derecho. Finalmente, las fibras de Purkinje transmiten los impulsos eléctricos al músculo ventricular. Para una descripción más detallada de la anatomía y funcionamiento del corazón, véase [7,8].

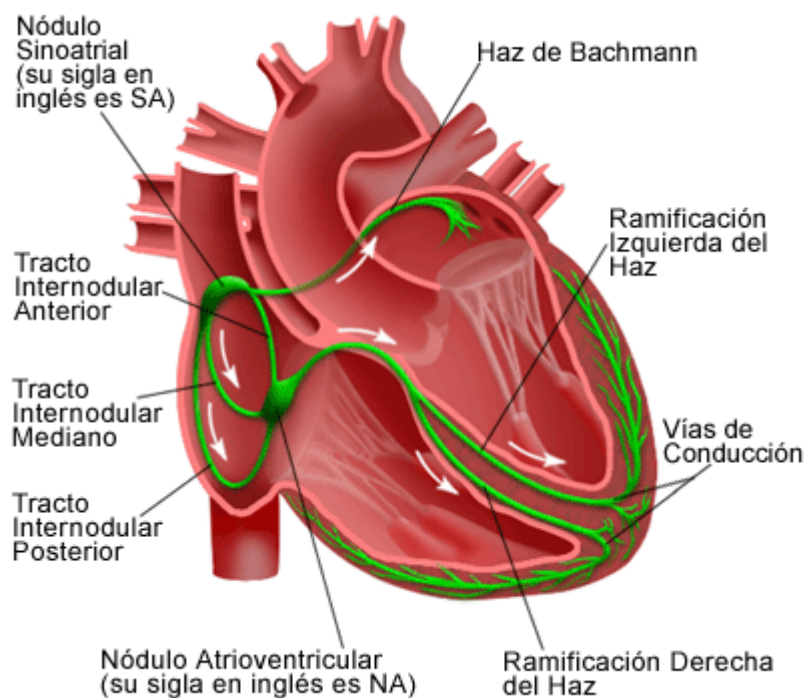


Figura 2. Sistema de conducción intrínseco del corazón

### 3.1.2 Introducción al nodo AV

El nodo AV es la parte del corazón conocido por los expertos en electrofisiología como el área de unión auriculoventricular. La función inherente del nodo AV es retrasar el impulso cardíaco. Aunque hace ya más de 100 años desde que Tawara [9] describiese la localización anatómica y estructura morfológica del nodo AV, dicho nodo ha sido la fuente de un importante número de controversias. Recientemente, se han publicado diversos análisis extensos intentando recopilar lo que sabemos y desconocemos del nodo AV [10,11] (por mencionar algunos).

El nodo AV se compone de una compacta red de células agrupadas en un nodo que se conecta al haz de His, siendo ambas estructuras las responsables del único eje de conducción

fisiológico auriculoventricular. El nodo AV se encuentra en la base del tabique interauricular, en el ápex de un área triangular que Koch [12] ilustró por primera vez. Este triángulo se sitúa sobre la superficie endocárdica de la aurícula derecha y se encuentra delimitado anteriormente por la inserción del velo septal de la válvula tricúspide y posteriormente por un tendón fibroso conocido como tendón de Todaro. Este tendón es la continuación fibrosa subendocárdica de la válvula de Eustaquio, que se introduce en la musculatura auricular que separa el orificio del seno coronario de la fosa oval. El ápex del triángulo se sitúa en la parte superior en la zona de intersección de los bordes anterior y posterior, lo que se corresponde con el cuerpo fibroso central (CFC) del corazón. La base del triángulo está formada por el orificio del seno coronario y, además, el vestíbulo de la aurícula derecha, que sirve de inserción al velo septal de la válvula tricúspide. La base es conocida por los expertos en electrofisiología como «istmo septal».

En la Figura 3 tenemos la visión endocárdica normal y por transiluminación de las paredes posterior y septal de la aurícula derecha, donde se pueden observar la fosa oval (FO) y los límites del triángulo de Koch (líneas discontinuas blancas): tendón de Todaro (TT) e inserción del velo septal de la válvula tricúspide (VT). El vestíbulo (V) de la aurícula derecha y el orificio del seno coronario (SC) forman el límite inferior. La localización del nodo AV ha sido representada mediante un nódulo ovalado de color rosado [13].

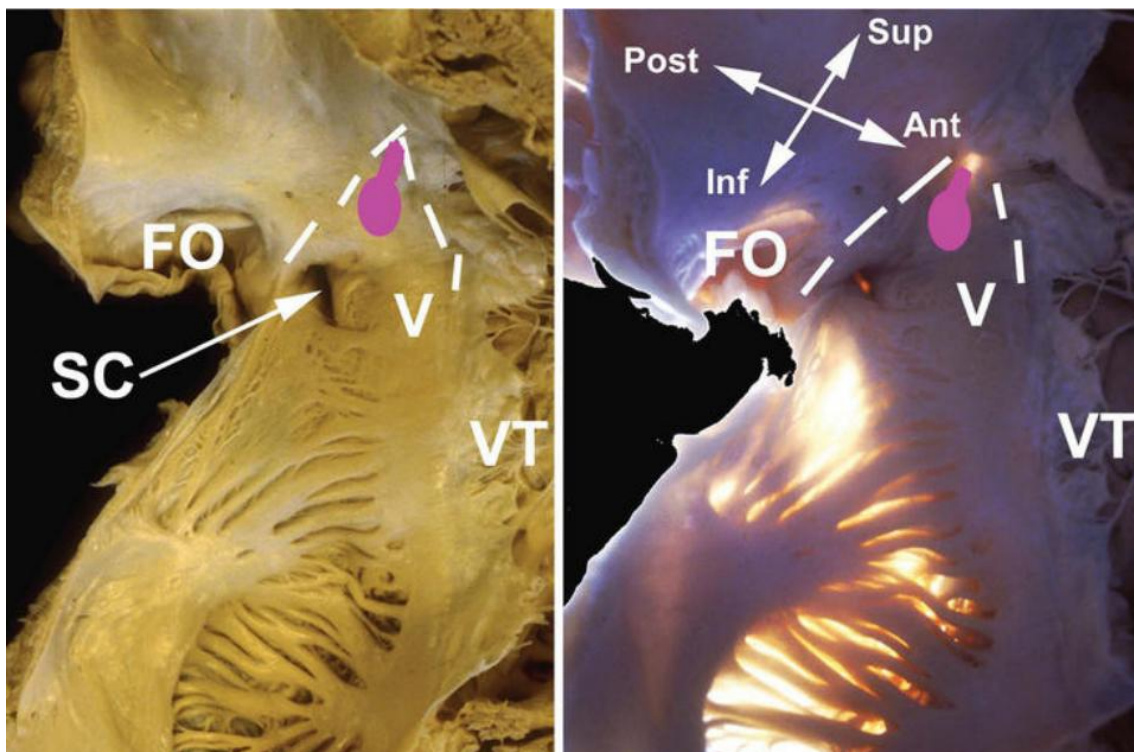


Figura 3. Visión endocárdica normal y por transiluminación de la aurícula derecha

No se puede precisar los bordes precisos del nodo AV. Por tanto, la región en general del triángulo de Koch contiene una estructura morfológica multicapa muy compleja y funcionalmente forma un continuum entre la aurícula y el haz de His. Aunque diversos autores usan nomenclaturas diferentes, el área de unión auriculoventricular se describe

normalmente en términos de células de transición, células nodales especializadas (nodo AV), células del bajo nodo, y el haz AV penetrante (haz de His).

El término “célula de transición” se usa ampliamente para describir la región entre el miocárdico auricular en movimiento hasta el nodo AV. Debería matizarse que aunque el término “transicional” pueda implicar incorrectamente que la región se encuentra fuera del nodo AV, su importancia funcional para la transmisión del impulso no debe ser subestimada. Las células del nodo AV “típicas” comprenden el así llamado medio-nodal o región del nodo compacto. Estas son las células que forman una densa red en forma de disco para la cual Tawara acuñó el término “Knoted” (que quiere decir “nodo”), frecuentemente usado para describir la región enteramente. Además de estar muy juntas, las células medio-nodales son las más pequeñas típicamente, tienen una orientación aleatoria y contienen diversos nexos o lazos de unión. En el haz nodal más bajo, las células son más largas y se disponen de forma más paralelas entre ellas que en el nodo más compacto. Más cerca del nodo compacto, son reconocibles haces individuales más grandes separados por tejido fibroso, y conforme las células más bajas progresan, de forma cada vez más distal, forman el haz AV penetrante sin ningún límite abrupto.

En la literatura, basándose en la funcionalidad y en la morfología de su potencial de acción, se han definido distintos tipos de células nodales AV incluyendo células auriculares (A), nodales (N) y células de His (H), así como células intermedias AN, NH y otros tipos. En general, la morfología del potencial de acción AN proviene de las células en la región de transición y, tal y como sugiere el nombre, su potencial de acción es algo intermedio entre las células nodales y auriculares. Las células N, supuestamente las más típicas entre las células nodales, tienen un potencial de acción más largo con una subida lenta. Las células NH tienen un mayor parecido al potencial de acción largo del haz de His con una subida más rápida. Cabe percatarse de que no existe una correspondencia estricta entre estos tipos de células y las distintas localizaciones desde las cuales se registra la morfología del potencial de acción. De hecho, aunque la proporción de cada tipo de célula cambia con la localización, todos los tipos parecen estar presentes en todas las regiones de la unión AV. Adicionalmente, algunas de dichas células en el nodo AV pueden desencadenar actividad de marcapasos automática.

### **3.1.3 Funcionamiento del nodo AV**

Existen tres mecanismos imprescindibles para entender el funcionamiento del nodo AV: su capacidad de bloqueo o filtrado, la conducción oculta y su fisiología dual.

#### *Fisiología dual del nodo AV y capacidad de bloqueo*

Moe et al. proporcionaron pruebas de lo que describieron como un sistema de conducción auriculoventricular dual en corazones de perros y conejos [14]. Este concepto se aplicó pronto al corazón humano [15]. Una definición simplificada de la electrofisiología dual del nodo AV asume que existe más de un frente de onda en un mismo instante en el triángulo de Koch. Cada uno de estos frentes de onda puede presentar propiedades de conducción distintas (a saber, velocidad de conducción y periodo refractario). Gordon Moe et al. establecieron que dependiendo del tiempo transcurrido desde la última activación

nodal (es decir, el intervalo entre dos impulsos auriculares correlativos) el frente de onda podría tener propiedades funcionales y espaciales diferentes.

Asumamos que existen dos caminos funcionales  $\alpha$  y  $\beta$  entre las aurículas y el haz de His que se encuentran en algún punto y luego prosiguen por un único camino final común. En la propagación desde las aurículas a los ventrículos, el impulso cardíaco tiene la oportunidad de proceder a través de cualquiera de los caminos. Sin embargo, para un latido sinusal normal (o latidos correlativos con intervalos largos entre ellos) el camino beta proporciona una ruta preferente más corta; así sucede la conducción por el camino rápido. Esta situación cambia drásticamente cuando se acorta el intervalo entre dos latidos. Para tal latido, el camino beta puede estar funcionalmente bloqueado. En otras palabras, su periodo refractario es más largo que el intervalo AA. El impulso auricular procedería en este caso por el camino alfa hasta el haz de His. Así se explica la clásica manifestación de la electrofisiología dual del nodo AV. La forma en que estos caminos interactúan durante tasas auriculares rápidas e irregulares como en la fibrilación auricular o el flúter (aleteo) auricular no está perfectamente clara.

En general, siempre que un camino funcional tenga un periodo refractario mayor que el último intervalo AA, se producirá un bloqueo y dicha activación auricular no atravesará completamente el camino funcional en cuestión. De esta forma, pueden producirse bloqueos en el camino rápido, lento o en ambos, en cuyo caso la activación auricular no llegará a los ventrículos.

#### *Conducción oculta*

Junto con la doble fisiología del nodo auriculoventricular, existe otro mecanismo sin el cual no podemos explicar satisfactoriamente el comportamiento del nodo AV: la conducción oculta [16]. Este efecto consiste en el efecto fisiológico mediante el cual un latido bloqueado provoca un aumento en la refractariedad del nodo AV, de modo que el tiempo de conducción a través del nodo se incrementa como si el bloqueo no se hubiera producido. Durante la FA, la actividad auricular es muy rápida y se produce una cantidad considerable de bloqueos totales, por lo que el efecto de la conducción oculta es significativa.

#### **3.1.4 Substrato anatómico del nodo AV**

Aunque la naturaleza funcional descrita del sistema dual de conducción AV parece ser evidente, el substrato anatómico permanece mucho más difícil de entender. Véase una excelente publicación que trata diferentes malentendidos en el concepto de la dualidad de la electrofisiología nodal [10]. Anatómicamente, la transición aurículo-nodal ha sido descrita desde dos puntos de vista espaciales diferenciados. Desde uno de ellos, el inferior, dicha transición está formada por una continuación de la crista terminlis y el istmo entre el ostium del seno coronario y el panfleto septal de la válvula tricúspide. El segundo, desde una posición superior, la transición aurículo-ventricular supone una conexión con el septum interauricular. Sin embargo, en vistas de que nunca se ha demostrado que estas estructuras representen líneas de conducción separadas y especializadas, esta clasificación morfológica no implica que dos caminos morfológicos conduzcan desde las aurículas hasta el nodo AV. Por tanto, el concepto de la electrofisiología dual del nodo AV debería entenderse como un concepto funcional tal y como está descrito en los estudios electrofisiológicos.



Algunos autores [17] han encontrado cierta relación entre los distintos tipos de célula en la fisiología del nodo AV y las dos funcionalidades de los caminos SP y FP. Por una parte, gracias a técnicas de biología molecular, se ha usado una proteína Cx43 para marcar distintas regiones en el tejido de la unión AV, encontrando una extensión izquierda en la parte inferior del nodo AV (proteína Cx43-) y otra extensión derecha de la parte más compacta del nodo AV (proteína Cx43+). En la figura siguiente, la primera zona viene denotada CN/LE y la segunda por LNB/RE.

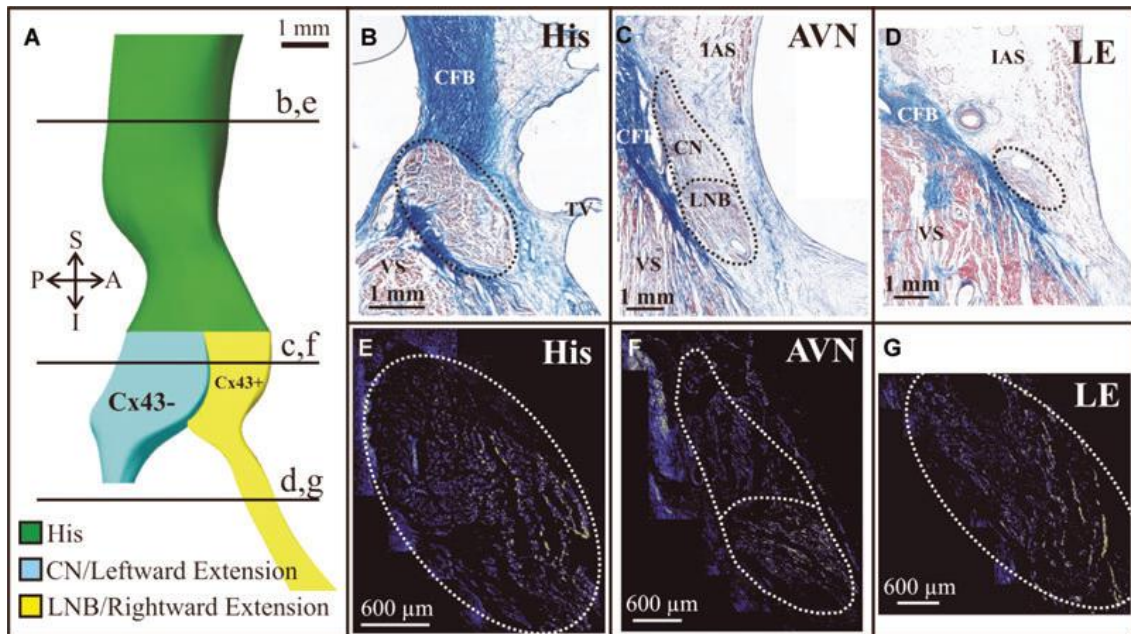


Figura 4. Distribución de Cx43 en la unión AV humana

Por otra parte, en el mismo artículo [17] Kurian et. al descubren las regiones que corresponden a los caminos FP y SP y los relaciona finalmente con la zona CN/LE y con LND/RE gracias a técnicas de mapeo óptico de preparaciones de nodos AV.

### 3.1.5 Arritmias auriculares

Las arritmias supraventriculares o auriculares se originan por encima de ventrículos, tal como en las aurículas o en las vías de conducción auricular. En general, no son tan graves como las ventriculares y en algunos casos, ni siquiera necesitan tratamiento. A continuación, resumimos las principales arritmias auriculares que podemos encontrar [18]:

- **Taquicardia supraventricular (TSV)** o taquicardia supraventricular paroxística (TSVP): la TSV es una frecuencia cardíaca regular pero elevada, de alrededor de 150–250 latidos por minuto, que se origina en las aurículas. El término *paroxístico* se emplea cuando la taquicardia es esporádica. La taquicardia supraventricular o TSVP se produce cuando se originan señales eléctricas anormales en las cavidades superiores del corazón, lo cual interfiere con las señales eléctricas que se originan en el nódulo SA. Entonces, los latidos en las aurículas aumentan la frecuencia cardíaca.



- **Síndrome de Wolff-Parkinson-White:** El síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) es un grupo de anomalías ocasionadas por vías de conducción adicionales entre las aurículas y los ventrículos. Debido a estas vías de conducción adicionales, las señales eléctricas llegan a los ventrículos antes de lo debido y regresan a las aurículas. El resultado es una frecuencia cardíaca muy elevada.
- **Aleteo auricular o Flúter Auricular:** A diferencia de la fibrilación auricular por su patrón regular y coordinado, el aleteo o flúter auricular es un golpeteo rápido coordinado de la aurícula. El flúter auricular se clasifica en dos tipos, de acuerdo a las vías que lo producen. El tipo I normalmente hace que la frecuencia cardíaca aumente y permanezca en 150 latidos por minuto. Rara vez, la frecuencia puede alcanzar los 300 latidos por minuto, a veces disminuye a 75 latidos por minuto. El tipo II aumenta en velocidad la frecuencia auricular, de modo que la frecuencia ventricular puede ser de 160 a 170 latidos por minuto. Como en el caso de fibrilación auricular, el flúter auricular aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular.
- **Fibrilación auricular (FA):** Se trata sin duda de la arritmia estrella y más extendida entre la población. Aproximadamente el 15 % de los accidentes cerebrovasculares se producen en personas con fibrilación auricular debido a los coágulos de sangre que se forman en las aurículas por la acumulación de sangre en dichas estructuras provocada por esta enfermedad. Se caracteriza por un ritmo cardíaco rápido e irregular debido a movimientos convulsivos de fibras musculares individuales del corazón. Esta arritmia se explica con más detalle en el siguiente apartado.
- **Contracciones supraventriculares prematuras:** También se las denomina «contracciones auriculares prematuras» (CAP) y se producen cuando las aurículas se contraen antes de lo debido, ocasionando un ritmo cardíaco irregular.
- **Bloqueo cardíaco:** Se produce un bloqueo cardíaco cuando el nódulo SA envía correctamente la señal eléctrica pero ésta no pasa por el nódulo auriculoventricular (AV) o las vías de conducción eléctrica inferiores con la rapidez debida. Existen varias clases distintas de bloqueo cardíaco y se clasifican según su gravedad:
  - Primer grado: los impulsos que pasan por el nódulo AV son demasiado lentos pero llegan a los ventrículos.
  - Segundo grado: algunos impulsos ya no llegan a los ventrículos.
  - Tercer grado: los impulsos no llegan a los ventrículos. Para compensar, los ventrículos utilizan su propio marcapasos «auxiliar» con su frecuencia más baja. El bloqueo cardíaco de tercer grado es muy grave y puede dar lugar a insuficiencia cardíaca e incluso la muerte.

### 3.1.6 La fibrilación auricular

La Fibrilación auricular (FA) es una arritmia supraventricular en la cual las activaciones eléctricas en las aurículas muestran un patrón descoordinado. Esta actividad eléctrica caótica provoca una pérdida en la contracción efectiva que se refleja en el ECG de superficie

como una pérdida de la onda P que aparece durante el ritmo sinusal y en la aparición de ondas de FA (ver Figura 5).



Figura 5. ECG durante ritmo sinusal (arriba) y durante fibrilación auricular (abajo)

Normalmente, el corazón está controlado por el nodo sinoauricular (SA) y se adapta las necesidades del cuerpo en un rango entre los 60 latidos por minutos hasta los 200 latidos por minuto durante ejercicio extremo. Durante la FA, las células auriculares disparan a intervalos de 300 hasta 600 latidos por minuto. Si cada impulso auricular fuese conducido a los ventrículos, una tasa ventricular tan rápida provocaría una pérdida de la contracción efectiva de los ventrículos y una rápida muerte. Esto se previene mediante la función de filtrado del nodo AV que permite sólo a parte de los impulsos alcanzar los ventrículos. Como consecuencia de la actividad eléctrica descoordinada de las aurículas y el efecto del nodo AV, la tasa ventricular también es irregular (ver figura anterior).

No existe un entendimiento completo sobre los mecanismos que subyacen tras el desarrollo y mantenimiento de la fibrilación auricular. Durante el siglo XX coexistieron números teorías sobre los orígenes de la FA: la existencia de un foco ectópico auricular de descarga rápida (Figura 6a), por un circuito de re-entrada simple (Figura 6b) o por circuitos re-entrantes múltiples (Figura 6c). Para tanto para el foco rápido como para las teorías de los circuitos de re-entrada simple, la irregularidad es presuntamente producida por las interacciones entre frentes de onda producidas por el generador principal mientras que para la re-entrada de circuito múltiple, dicha irregularidad es una consecuencia del mecanismo de la arritmia primaria [19].

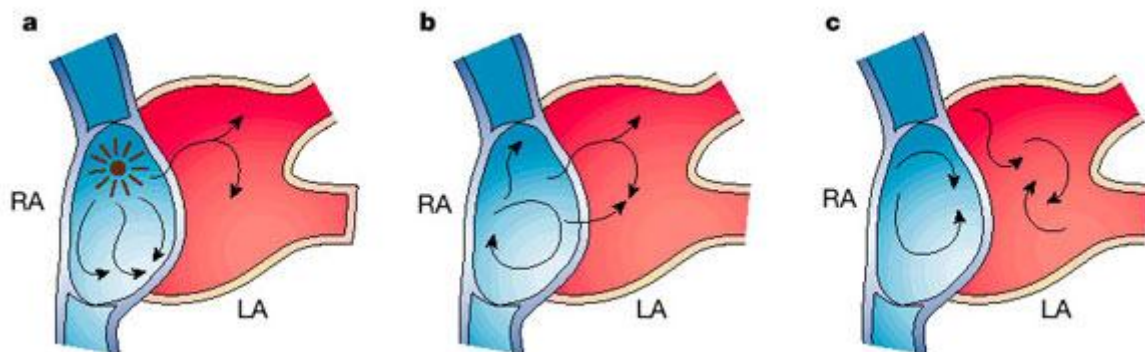


Figura 6. Modelos conceptuales de generación de la FA [19]

Recientes observaciones sobre la iniciación de la FA desde el área de las venas pulmonares [20] y estudios sobre mapeo óptico han demostrado que rotores madre y conducción fibrilatoria conllevan a la perpetuación de la FA, lo cual sugiere un complejo mecanismo en el cual estén envueltos actividad ectópica, circuitos de re-entrada simple y fraccionamiento del frente de onda.

El mayor conocimiento sobre un número de procesos denominados colectivamente remodelado se ha añadido al ya de por sí complejo problema de la patofisiología de la FA [21]. El remodelado es el nombre dado a la alteración de distintas propiedades en las aurículas como consecuencia de una FA que favorece la facilidad de iniciación y mantenimiento de la arritmia. El remodelado puede dividirse en eléctrico, estructural y mecánico-contractivo. El remodelado eléctrico se refiere a la alteración de las propiedades electrofisiológicas en las aurículas como resultado del acortamiento de la refractariedad auricular. Este fenómeno se desarrolla en los primeros días de la FA y contribuye a una mayor estabilidad de la FA. El remodelado mecánico se basa en la pérdida de contractibilidad en el músculo miocárdico que persiste también después de la restauración del ritmo sinusal. Finalmente, el remodelado estructural está asociado a la fibrosis auricular que ocurre cuando la FA se perpetúa durante largos periodos de tiempo. Una de las principales razones para distinguir entre los distintos tipos de remodelado es que los dos primeros tipos parecen ser reversibles, mientras que el último tipo no lo es tanto.

Los médicos distinguen tres tipos básicos de fibrilación auricular: paroxística, persistente y permanente. La FA paroxística está caracterizada por episodios de FA que se inician y terminan espontáneamente. Este tipo de FA se activa a raíz de un gatillo, por lo que la eliminación de este tipo de actividad espontánea es la clave para terminar la arritmia. La FA persistente requiere de una intervención médica para que se produzca la terminación del fenómeno. En este tipo, el remodelado eléctrico aparece mientras que se observa poco o nada de remodelado estructural, por lo que esta forma de fibrilación se considera reversible. Por último, la FA permanente se caracteriza por fibrosis extensiva en la aurícula que imposibilita la restauración del ritmo sinusal aunque se apliquen terapias agresivas.

## **3.2 Antecedentes técnicos**

A lo largo de este apartado se exponen los modelos matemáticos más relevantes que han sido propuestos en la literatura para la caracterización del nodo auriculoventricular durante fibrilación auricular.

### **3.2.1 Modelos matemáticos**

Los modelos matemáticos son un repositorio de conocimiento así como una herramienta de enseñanza e investigación. Normalmente, los modelos matemáticos son usados para explicar algunos comportamientos y mecanismos que no son analizables por medio de modelos experimentales. Este ha sido el caso de la electrofisiología y específicamente en la conducción AV. De hecho, los modelos matemáticos han sido indispensables para aclarar algunas características de la función nodal AV. Estas incluyen algunas características también presentes en otros tejidos cardíacos como la ralentización de la conducción de impulsos auriculares prematuros y la respuesta variable en la conducción a las aceleraciones en la

frecuencia auricular y algunas características específicas de la FA como las periodicidades de Wenckebach y la conducción oculta.

Las periodicidades de Wenckebach están caracterizadas por un patrón de conducción donde el tiempo de conducción nodal AV aumenta progresivamente de latido en latido hasta que ocurre un bloqueo (Figura 7):

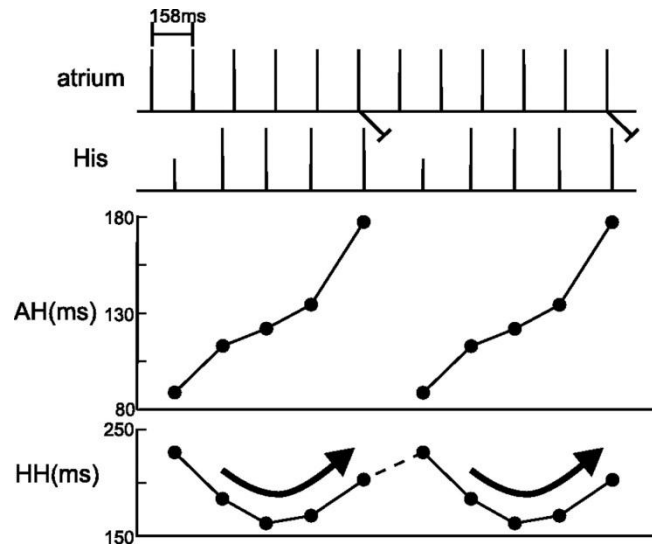


Figura 7. Periodicidades de Wenckebach. Patrón de conducción donde el tiempo de conducción nodal AV se incrementa progresivamente hasta que ocurre un bloqueo [22]

La conducción oculta es el efecto que produce una activación auricular que no consigue atravesar el nodo AV hasta el haz de His pero que lo penetra parcialmente y altera consecuentemente el tiempo de conducción AV de la siguiente activación auricular.

En la literatura, podemos encontrar distintos modelos matemáticos que intentan reflejar algunas de estas características del nodo AV desde distintas perspectivas y los principales objetivos son: 1) modelado del tiempo AV 2) modelado de series de intervalos RR y 3) modelado de células nodales AV y estructuras anatómicas. En nuestro trabajo, aplicaremos únicamente modelos del tiempo AV.

### 3.2.2 Modelado del tiempo AV

Uno de los primeros intentos de modelar el tiempo de conducción auriculoventricular fue llevado a cabo por Decherd et al. [23]. En dicho trabajo, Decherd intentaba desenmascarar el papel del nodo AV en las periodicidades de Wenckebach. En primer lugar, se representaban curvas de conducción AV o de recuperación y conducción para así estimar el tiempo de conducción AV. Estos diagramas representan la conducción A-V en función de el tiempo V-A precedente o del intervalo A-A. En este trabajo preliminar se sugiere un compartimiento exponencial de estas curvas, aunque el análisis de la conducción AV estaba basado en interpretaciones gráficas.

Algunos años después, Moe y Abildskov [24], presentaron un análisis en profundidad del patrón de respuesta ventricular durante arritmias auriculares. En aquel trabajo, se analizaba en experimentos con perros los efectos de la conducción oculta o el efecto de las

activaciones bloqueadas en los siguientes latidos. Este trabajo descriptivo fue la base de uno de los modelos más extensos presentados nueve años después por Heethaar et al. [25]. En este trabajo, se llevaron a cabo experimentos en ratas que fueron usados para validar el modelo que, según nuestras investigaciones, fue el primer estudio en el cual el tiempo de conducción AV se estimaba usando una ecuación exponencial [25].

$$AH_n = A + B \cdot \exp(-\lambda \cdot A_{n-1}A_n) \quad (1)$$

donde  $AH_n$  es el tiempo de conducción desde las aurículas hasta el haz de His (es decir, el tiempo de conducción AV) de una activación auricular  $n$ ,  $A_{n-1}A_n$  es el tiempo entre las dos últimas activaciones auriculares y  $A$ ,  $B$ , y  $\lambda$  son constantes.

La formulación matemática presentada en la ecuación 1 ha sido ampliamente usada como la base para trabajos futuros. Normalmente las constantes de modelos matemáticos diferentes son halladas usando una familia de curvas de conducción como las mostradas en la Figura 8.

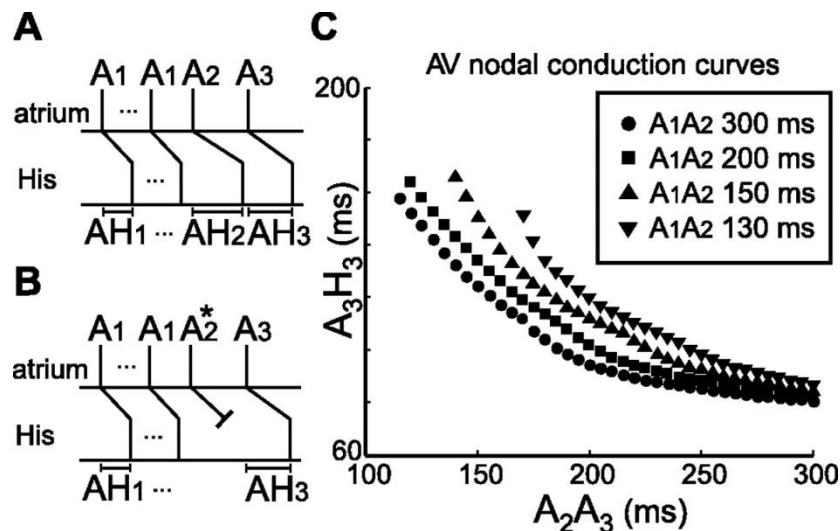


Figura 8. Familia de curvas de conducción AV [22]

Un análisis detallado de estos trabajos podría ser demasiado extenso. Sin embargo, algunos comentarios en aquellos más influyentes puede ser de utilidad para entender el desarrollo de los subsiguientes modelos en este trabajo. Desde nuestro punto de vista, junto con el modelo de Heethaar et al. [25], el modelo presentado en 1991 por Talajic et al. [26] incorpora con gran exactitud algunas características del nodo AV como las periodicidades de Wenckebach y la conducción oculta [25, 26]. Ambos fenómenos juegan un papel importante en el tiempo de conducción auriculoventricular en arritmias supraventriculares. Sin embargo, aunque un gran número de autores ha intentado explicarlos en detalle, no se ha encontrado un mecanismo específico que produzca ambos efecto: las periodicidades de Wenckebach y la conducción oculta. No obstante, la incorporación de ambos fenómenos ha sido necesaria para una estimación precisa del tiempo de conducción AV en modelos experimentales y en registros humanos.

El trabajo Zhang et al. [27] introduce la técnica de la alternancia His del ECG que permite la identificación del camino dominante en la transmisión auriculoventricular y,

consecuentemente, el análisis del papel de cada uno de los caminos implicados por el proceso.

Por otra parte, destaca el trabajo de AM Climent [22] et al. sobre el modelo matemático funcional de doble fisiología para nodo AV en conejos. En este extenso trabajo, se analizan distintos protocolos de estimulación junto con la técnica de la alternancia His del ECG para así desarrollar un modelo matemático del nodo AV con una fisiología dual. El modelo se detalla y se usa para explicar algunos fenómenos intrigantes de la conducción AV. Específicamente, se analiza el papel de los frentes de ondas en la transmisión por ambos caminos y su interacción en la generación de las periodicidades de Wenckebach. Además, el modelo se usa para predecir el comportamiento bloqueante del nodo durante arritmias como la FA. Finalmente, también se modelizan y evalúan modificaciones en el nodo AV como por ejemplo la ablación destructiva de uno de los dos caminos de conducción.

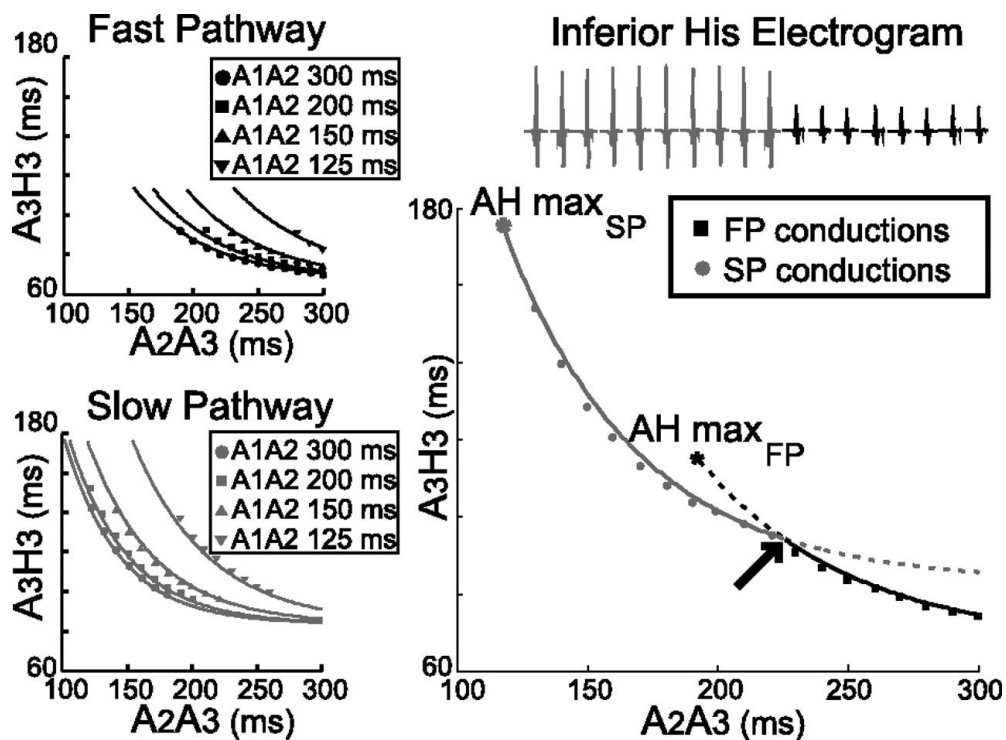


Figura 9. Curvas de conducción del modelo de Climent [22]

En los paneles izquierdos encontramos las curvas de conducción para el camino rápido FP (líneas sólidas) y para el camino lento SP (líneas sombreadas) para diferentes intervalos de condicionamiento A1A2 derivados de un conejo. En la parte derecha, encontramos una curva para el nodo AV intacto con sus dos caminos de conducción. Los puntos son los datos experimentales obtenidos, mientras que los alternantes de His asocian el camino SP a los alternantes de alta amplitud, mientras que los del FP están asociados a los alternantes de baja amplitud.

El último modelo a analizar previamente es el aportado por Magin et al. [16], quienes usan un modelo matemático para identificar el efecto de distintos agentes farmacológicos sobre la fisiología del nodo AV. Estudios anteriores han demostrado que el tiempo de conducción nodal AV es una función que depende del tiempo de recuperación precedente

VA, de forma que intervalos de recuperación más largos causan tiempos de conducción menores. Esta relación puede aproximarse por una función exponencial:

$$AV = AV_{min} + \alpha \exp\left(-\frac{VA}{\tau}\right) \quad (2)$$

Donde AVmin es el tiempo de conducción correspondiente a una propagación en tejido totalmente en reposo, alfa y tau son constantes positivas y VA es cualquier tiempo de recuperación superior al periodo refractario efectivo theta del nodo AV.

Con este modelo, los tiempos de conducción sucesivos son calculados mediante una relación iterativa:

$$AV_{i+1} = AV_{min} + \alpha \exp\left(-\frac{VA_i}{\tau}\right) \quad (3)$$

Donde  $AV_{i+1}$  es el tiempo de conducción del latido conducido i+1 y  $VA_i$  es el tiempo de recuperación precedente. Si el tiempo de recuperación precedente no es superior al periodo refractario mínimo theta, entonces, el latido i+1 no puede llegar a conducir y el tiempo de recuperación precedente acumula desde el último impulso conducido hasta el primer impulso en el cual dicho tiempo de recuperación es superior al periodo refractario mínimo.

La conducción oculta ocurre cuando un impulso que penetra en el nodo AV pero no consigue atravesarlo completamente. Durante la fibrilación auricular, muchos impulsos auriculares son bloqueados por el nodo AV, lo cual conlleva un aumento en el periodo refractario. Dada la gran variabilidad de los grados de penetración en el nodo AV, asumimos un incremento del periodo refractario normalmente distribuido:

$$\Delta_i = \Omega_i \Delta_{std} + \Delta_{mean} \quad (4)$$

donde  $\Omega_i$  es un número aleatorio normalmente distribuido de media nula y desviación estándar unidad. Después de un latido conducido, el periodo refractario se reinicia a su valor inicial theta y un latido bloqueado produce un incremento del periodo refractario.

### 3.2.3 Técnicas de análisis de series AA y VV

Las principales técnicas de análisis vienen descritas en uno de los artículos de Climent [28] donde desarrolla un método para detectar automáticamente poblaciones de secuencias en los tiempos VV entre dos activaciones ventriculares.

#### *Histogramas de intervalos RR*

Para series RR (VV) largas, los histogramas de intervalos RR pueden considerarse una aproximación de la función de densidad de probabilidad donde los intervalos RR son discretizados en diferentes categorías. Es imprescindible buscar un compromiso entre el número de intervalos RR para la representación y la exactitud en la estimación para así obtener una buena resolución en el histograma. La máxima resolución del histograma es el intervalo de muestreo, pero para ello se necesitarían registros muy largos. Además, se

recomienda una acción de filtrado paso-bajo para reducir la variabilidad estadística del histograma.

#### *Poincaré Plot*

En los *Poincaré Plots* (PP en adelante), cada intervalo RR se presenta en el eje vertical y el inmediatamente anterior en el eje horizontal. En esta representación, el PP toma el valor de 1 en cada par  $(RR_{n-1}, RR_n)$ :

$$PP(x, y) = \begin{cases} 1, & \text{si } \exists RR_{n-1} = x, RR_n = y, 2 \leq n \leq N \\ 0, & \text{si } \nexists \end{cases} \quad (5)$$

donde N es el número total de intervalos RR. La máxima resolución es de nuevo el periodo de muestreo. Esta representación produce un diagrama de dispersión que permite identificar dependencias entre latidos.

#### *PPs histográficos y Poincaré Surface (PS)*

En los PPs histográficos, se añade un tercer eje en el cual se contabiliza la frecuencia de cada pixel del PP. En estas representaciones para pacientes con FA podemos llegar a observar agrupaciones de intervalos RR más probables. Finalmente, Climent define las superficies de Poincaré (PS) como el resultado de aplicar a los PPs un filtro paso bajo 2D para así reducir la variabilidad debida al limitado número de intervalos RR. El filtro utilizado es un paso-bajo gaussiano rotacionalmente simétrico:

$$h(\tau_1, \tau_2) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-(\tau_1^2 + \tau_2^2)/2\sigma^2} \quad (6)$$

#### *Poincaré Surface Profile (PSP)*

Los PSP se definen como la diagonal del PS:

$$PSP(x) = PS(x, x) \quad (7)$$

Esto puede interpretarse como un filtrado del histograma de intervalos RR en el cual sólo se consideran los intervalos RR precedidos por latidos del mismo RR aproximadamente y usando información de los intervalos RR vecinos debido al proceso de suavizado previo.

Podemos observar las distintas técnicas de análisis de secuencias RR en la Figura 10. Las series RR proceden de pacientes con FA persistente (duración  $18 \pm 20$  meses). Para cada paciente, se ha realizado una grabación de aproximadamente 24 horas usando un Holter y luego se han aplicado las técnicas de análisis anteriormente descritas. Aunque los cuatro pacientes muestran un periodo RR medio similar (en torno a los  $700 \pm 200$  ms), los paneles A muestran los PS de cuatro distribuciones RR muy distintas. Los paneles B muestran los histogramas (líneas discontinuas) y los PSP (líneas sólidas).



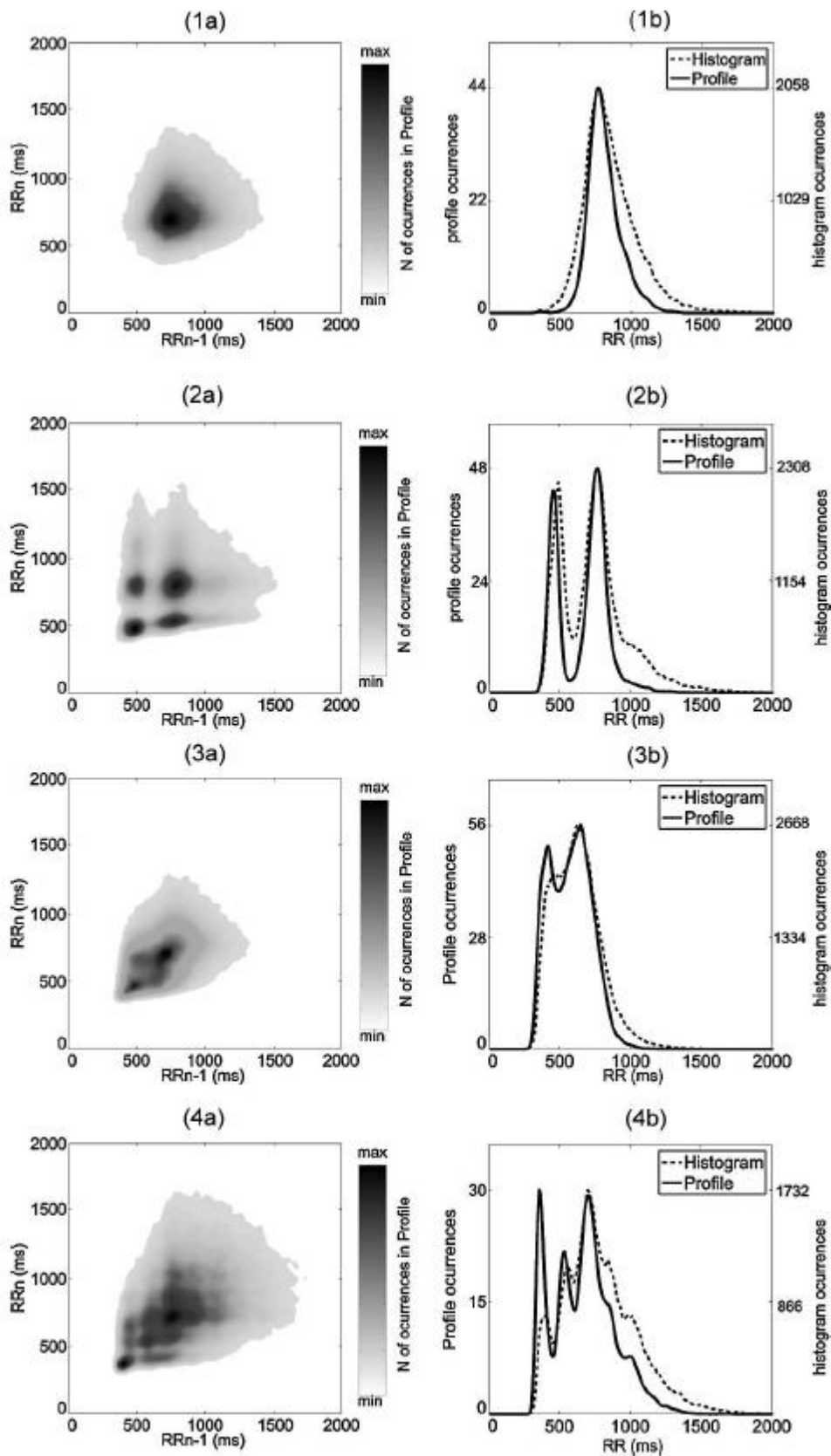


Figura 10. Análisis de series RR usando PS (paneles a), histogramas (líneas discontinuas en los paneles b) y PSPs (líneas sólidas en los paneles b) [28]

## 4. Métodos

### 4.1 Algoritmo matemático

Nuestro nuevo modelo de nodo AV se basa principalmente en los modelos de Mangin [16] y Climent [22]. Estos modelos ya han sido descritos en los antecedentes de este proyecto, así que aquí se describe las particularidades del modelo diseñado para nuestro proyecto. El algoritmo del nodo AV queda plasmado conceptualmente en el siguiente gráfico:

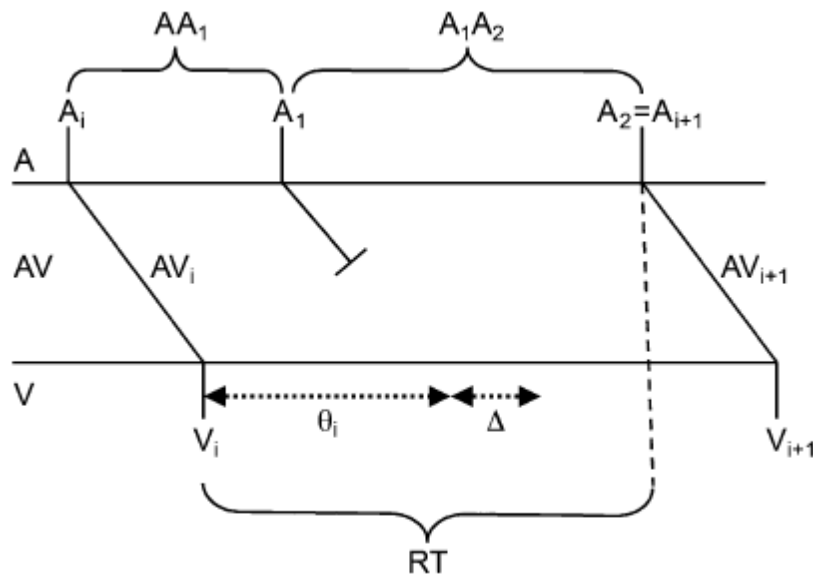


Figura 11. Representación esquemática del modelo [16]

Un impulso auricular llega al nodo AV en  $T_i$  y es conducido hasta los ventrículos con un tiempo de conducción  $AV_i$  produciendo un latido ventricular en  $V_i$  (Fig. 11). El siguiente tiempo refractario que sigue a este latido es inicialmente  $\theta_i$ . Otro impulso auricular,  $A_1$ , llega al nodo AV en un intervalo de tiempo  $AA_1$  después del primer latido menor que  $\theta_i$ , por lo que queda bloqueado y prolonga el tiempo refractario a  $\theta_i + \Delta$ , donde  $\Delta = \Omega\Delta_{std} + \Delta_{mean}$  y  $\Omega$  es un número aleatorio normalmente distribuido. Este esquema ya incluye el efecto de la conducción oculta y los bloqueos.

La doble fisiología del nodo AV sigue la metodología propuesta por Climent [22]. Usando las ecuaciones de Mangin [17], se calculan dos tiempos AV distintos a partir de constantes distintas que representan cada uno de los caminos SP y FP. Como se muestra en la Figura 12 inferior, hemos usado una simple estructura en forma de Y para representar los caminos SP y FP que parten desde las aurículas y convergen en un camino único final que alcanza el haz de His. Esta representación esquemática es de hecho muy similar a la fisiología real humana y permite una fácil diferenciación entre caminos: nuestro modelo decide cuál es el camino dominante determinando cuál es el camino que produce un AV menor. Dependiendo de la secuencia auricular, la onda dominante puede ser la proveniente del camino FP (Figura 12, A y D), o del camino SP (Figura 12, B y C). Tal y como evidencia la figura adyacente, la onda dominante puede invadir retrógradamente el camino con un AV menor colisionando y

destruyendo la segunda onda A3H3 (Figura 12, A y B). Un frente de onda puede también ser bloqueado debido a la función filtradora del nodo AV cuando el intervalo AA precedente es menor que el periodo refractario del nodo (Figura 12, D y E).

Por último, puede ocurrir que ambos caminos queden bloqueados y se produzca un bloqueo total del nodo AV, en cuyo caso, el comportamiento posterior del nodo AV dependerá del grado de penetración del impulso bloqueado.

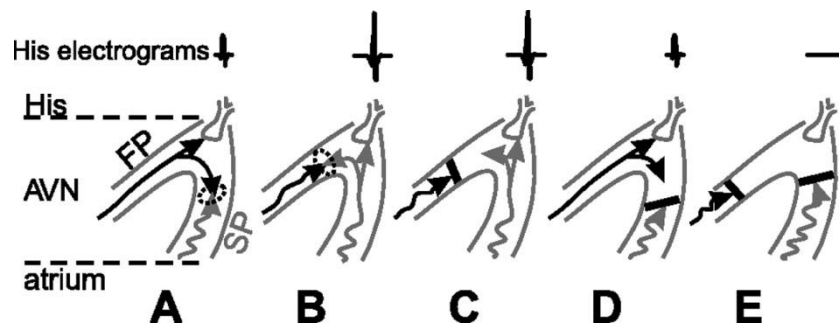


Figura 12. Ilustración de diferentes escenarios de conducción entre los caminos de propagación rápido y lento

En las situaciones en las que un camino queda bloqueado pero el otro camino consigue transmitir el impulso (Figura 12, C y D) el incremento al periodo refractario posterior aplicable a los dos caminos –tanto el que ha transmitido como el que se ha bloqueado– quedan reinicializados a cero.

## 4.2 Modelos matemáticos

Cada uno de los modelos implementados se caracteriza por dos juegos de parámetros de conducción para cada uno de los caminos del nodo AV. Todos los modelos se han implementado usando el *software* matemático MatLab® R2010.a.

Consideramos la respuesta fundamental de un nodo AV como la gráfica A2A3 versus A3H3. En vista del alto grado de complejidad de las propiedades de conducción del nodo AV, se han desarrollado distintos protocolos estandarizados usados en la práctica clínica y experimental. Estas técnicas se basan en la construcción de gráficas que representan el tiempo que el último impulso auricular de una serie tarda en atravesar el nodo AV. Estas series siguen un protocolo A1A2A3 en el cual el intervalo A1A1 se repite varias veces (del orden de 10 o 20) para así estabilizar el nodo AV, seguido por un A1A2 condicionante (que se usa como un parámetro constante) y finalmente un impulso con A2A3 variable con el que diseñamos las gráficas.

Para abarcar distintas características encontradas en humanos, se diseñan tres modelos distintos de nodo AV. En general, tal y como demuestran distintos estudios, el camino SP tiene un AV mínimo mayor que el camino FP, además de llegar a conducir correctamente con periodos AA mucho menores. Además, el cambio entre los dos caminos es normalmente más pronunciado en humanos que en animales. Previamente, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad para investigar cómo influyen los parámetros del modelo con un único camino en el resultado final. En los tres modelos,  $\Delta_{media}$  y  $\Delta_{std}$  son 50 ms.

- Modelo 1: es el más básico de todos. Los caminos rápido y lento se cruzan marcando un pico pronunciado. Los parámetros de este modelo son:  $\tau_{FP} = 110$ ,  $\theta_{iniFP} = 305$  ms,  $AV_{minFP} = 50$  ms,  $\alpha_{FP} = 300$ ;  $\tau_{SP} = 90$ ,  $\theta_{iniSP} = 210$  ms,  $AV_{minSP} = 55$  ms,  $\alpha_{SP} = 140$ .

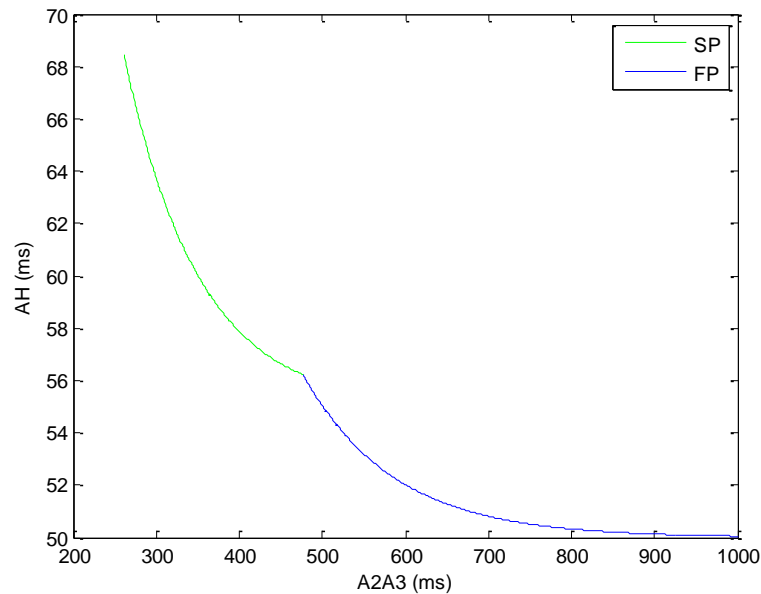


Figura 13. Respuesta fundamental del Modelo I - A3H3 versus A2A3

- Modelo 2: se basa en el modelo anterior y es exactamente igual pero con un marcado salto entre los dos caminos. El objetivo de este modelo era analizar las diferencias producidas por la inclusión de este salto respecto al primer modelo pero no se han encontrado notables diferencias. Los parámetros de este modelo son:  $\tau_{FP} = 100$ ,  $\theta_{iniFP} = 400$  ms,  $AV_{minFP} = 50$  ms,  $\alpha_{FP} = 280$ ;  $\tau_{SP} = 90$ ,  $\theta_{iniSP} = 220$  ms,  $AV_{minSP} = 55$  ms,  $\alpha_{SP} = 160$ .

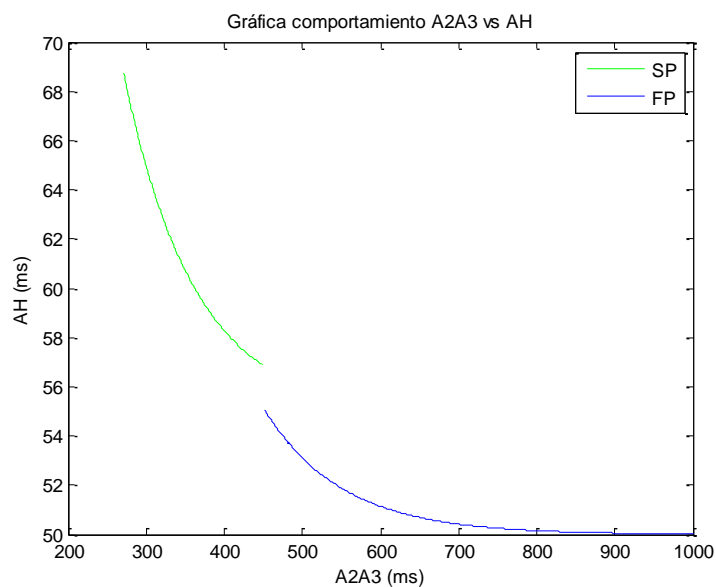


Figura 14. Respuesta fundamental del Modelo II - A3H3 versus A2A3

- Modelo 3: este modelo introduce una variación del camino rápido al lento mucho menor. Los parámetros de este modelo son:  $\tau_{FP} = 100$ ,  $\theta_{iniFP} = 260$  ms,  $AV_{minFP} = 50$  ms,  $\alpha_{FP} = 260$ ;  $\tau_{SP} = 90$ ,  $\theta_{iniSP} = 230$  ms,  $AV_{minSP} = 55$  ms,  $\alpha_{SP} = 190$ .

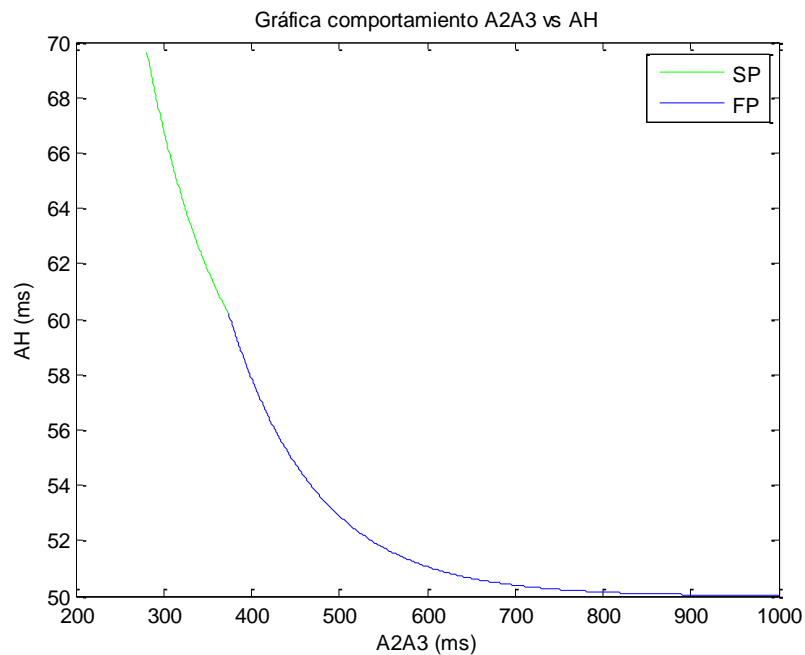


Figura 15. Respuesta fundamental del Modelo III - A3H3 versus A2A3

### 4.3 Generación de series AA

En uno de sus trabajos, Climent [29] presenta un método para la generación de series de intervalos AA con una función de densidad de probabilidad (FDP) y una función de autocorrelación idéntica a las características estadísticas de series AA reales. En este artículo, primero se crea una serie aleatoria con una FDP deseada y luego se fuerza la serie para que presente una función de autocorrelación dada. Para modelar la FDP se utiliza una distribución de Pearson Tipo IV dado que permite variar de forma independiente la media, desviación estándar, la *skewness* y la *kurtosis*, por lo que es ideal para aquellas aplicaciones cuyas distribuciones son asimétricas y cuentan con colas extensas.

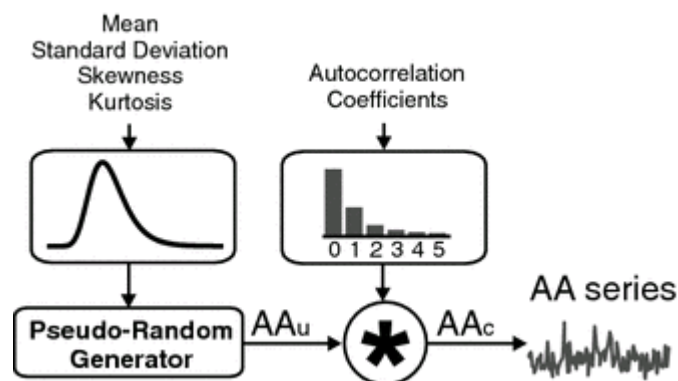


Figura 16. Representación esquemática del proceso usado para generar series de intervalos AA realistas durante FA [29]

Una vez definimos la distribución, generamos una serie aleatoria AA que siga dicha distribución. La serie AA obtenida es entonces una secuencia de intervalos AA incorrelados que se filtra con los coeficientes de correlación deseados.

Para el análisis de nuestros modelos, se generan series AA usando esta metodología con una *kurtosis* de 8, *skewness* de 1,1 y unos coeficientes de correlación 1 0,21 0,07 0,05 y 0,01. En estas series se modifican sólo dos parámetros:

- Desviación estándar: se usan distintas desviaciones estándar: Típicamente, 20-27 ms para la fibrilación auricular; menores que 5 ms el flúter auricular y unos 10-17 ms para los regímenes sinusales.
- Media: se hace un barrido desde los 1000 ms hasta los casi 100 ms.

La modificación de estos parámetros tiene como objetivo la simulación de distintas situaciones auriculares. El régimen sinusal de un corazón sano viene dado por una desviación mínima con una media bastante alta. Cuando entramos en el terreno de las arritmias, en primer lugar encontramos el flúter o aleteo auricular caracterizado por una media mucho menor y una desviación estándar aún controlada. Finalmente, las situaciones de fibrilación auricular se caracterizan por una desviación estándar mayor acompañada por una media similar a la del flúter o aleteo.

#### 4.4 Generación y análisis de series VV

Las series ventriculares se generan usando los modelos nodales y las series auriculares anteriormente descritos. Los algoritmos se ejecutan en MatLab® y se procede al análisis de los resultados.

El análisis de resultados se realiza usando las siguientes herramientas matemáticas explicadas en el capítulo anterior: los histogramas ventriculares, las superficies de Poincaré y sus perfiles PSP y la representación temporal de las transmisiones en el nodo AV. Además, se ha introducido una modificación en el histograma para así visualizar la proporción en la procedencia de las transmisiones AV entre camino rápido FP y lento SP.

Usando las citadas herramientas matemáticas podemos localizar series de Wenckebach (Figura 7) típicas en los procesos fibrilatorios y la interacción entre los dos caminos de conducción nodales rápido SP y lento FP, así como su distribución estadística. Además, el algoritmo del nodo AV nos permite anular uno de los dos caminos simulando así una ablación en el nodo. Esto nos permite estudiar los efectos de las ablaciones reales en humanos.

Por otra parte, se ha estudiado la introducción de dos frecuencias en la aurícula ya que no existe ningún estudio que pruebe que las frecuencias de los frentes de onda que se transmiten en ambos caminos electrofisiológicos sean la misma. Por ello, apostamos por introducir el concepto de la doble frecuencia para los caminos AV. Este mecanismo supone que puede existir un retardo entre los frentes de onda que llegan a cada camino. Se realizan así distintos experimentos en los que se analizan las consecuencias de este supuesto.

## 5. Resultados

### 5.1 Funcionamiento básico del algoritmo

Aquí mostramos el funcionamiento más básico del algoritmo. En la sección anterior, hemos comentado que una estimulación más rápida en la que el AA es menor (eje X) se corresponde con una conducción auriculoventricular mayor (eje Y) (Figura 13, Figura 14 y Figura 15).

Este comportamiento también se puede observar cuando representamos series de activaciones auriculares más o menos rápidas. En la Figura 17, en el primer panel A, encontramos una serie de 4 activaciones auriculares cada 800 ms y otras cuatro cada 600 ms. En la parte superior de la figura encontramos una representación gráfica de las transmisiones, considerándose que los impulsos viajan desde la zona auricular (zona superior marcada temporalmente con asteriscos) hacia los ventrículos (zona inferior marcada con círculos). En la parte inferior de la gráfica, vemos cómo, para este modelo de nodo AV, las activaciones auriculares cada 800 ms producen transmisiones AV algo menores de 50,5 ms, mientras que las activaciones cada 600 ms producen transmisiones cada unos 52 ms. Todas las conducciones en el primer panel proceden del camino rápido, y a estos ritmos, ninguno de los dos caminos está bloqueado y el camino rápido cuenta con un tiempo de transmisión AV menor. Sin embargo, en el panel B trabajamos con estimulaciones auriculares más rápidas, por lo que el camino rápido ya no puede seguir el ritmo y se bloquea y es el camino lento el que conduce. Para las primeras activaciones cada 500 ms, el tiempo de conducción AV es de 56 ms, tiempo que aumenta hasta los 58 ms cuando disminuimos la media de las activaciones auriculares a 400 ms.

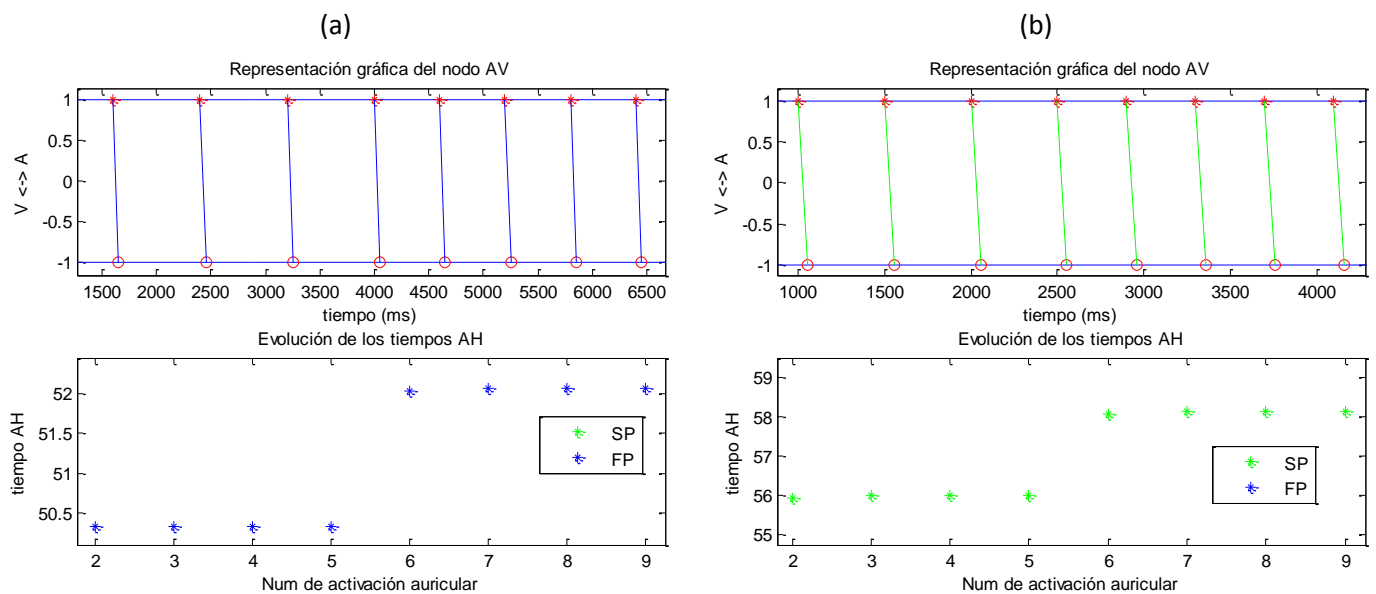


Figura 17. Comparación entre transmisiones AV de activaciones auriculares rápidas y lentas para los caminos rápido y lento

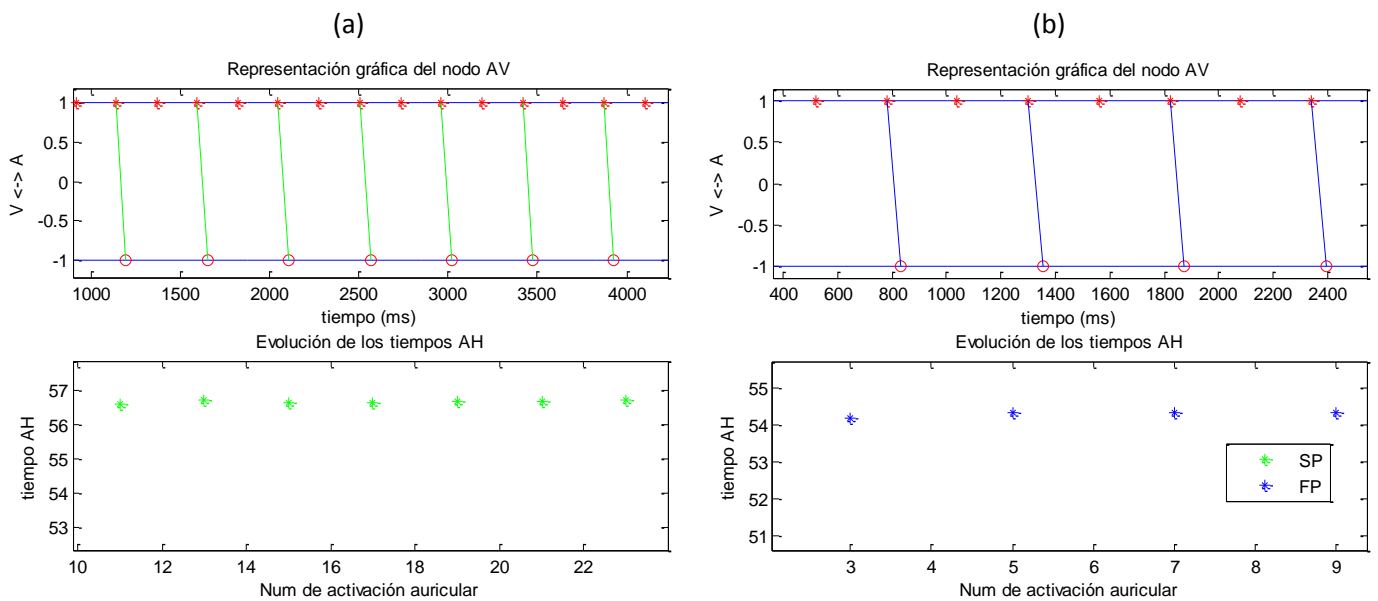


Figura 18. Comparación entre transmisiones AV de activaciones auriculares rápidas y lentas para los caminos rápido y lento

En la Figura 18 podemos observar dos series en las cuales se producen bloqueos en ambos caminos. Son situaciones extraídas usando el modelo I a 227 ms y 260 ms (paneles A y B, respectivamente). En el primer panel, podemos observar el comportamiento explicado anteriormente en las Figura 12C y E. El camino rápido se encuentra bloqueado permanentemente y el camino lento, que dispone de un periodo refractario menor, puede llegar a seguir un ritmo 2:1. Por otra parte, en la Figura B encontramos otro comportamiento distinto dado por las Figura 12A y E: tras un bloqueo, el periodo auricular (sensiblemente mayor que en el caso anterior) permite recuperarse a ambos caminos, por lo que el camino rápido es más rápido conduciendo y el lento nunca llega a conducir.

## 5.2 Análisis de sensibilidad del algoritmo diseñado

El modelo con la doble fisiología ya integrada presenta una buena estabilidad ante distintos tipos de series AA y en un rango de parámetros nodales bastante amplio. Las siguientes gráficas la sensibilidad a cambios de los parámetros nodales. En la Figura 9A se observa como un aumento del tiempo de conducción mínimo  $AV_{min}$  produce una elevación de la línea base de la respuesta fundamental y una disminución del A2A3 máximo soportado en la conducción. Al aumentar al mismo tiempo este parámetro en los dos caminos, el punto de intersección entre los dos caminos no varía. Una variación en únicamente uno de los dos caminos sí produciría un cambio en este punto de intersección. En el panel B, el parámetro theta controla únicamente el tiempo mínimo de reposo entre activaciones del nodo AV, por lo que un aumento o disminución de dicho parámetro en ambos caminos sólo comporta una disminución del A2A3 soportado sin introducir ningún otro cambio en la respuesta fundamental.



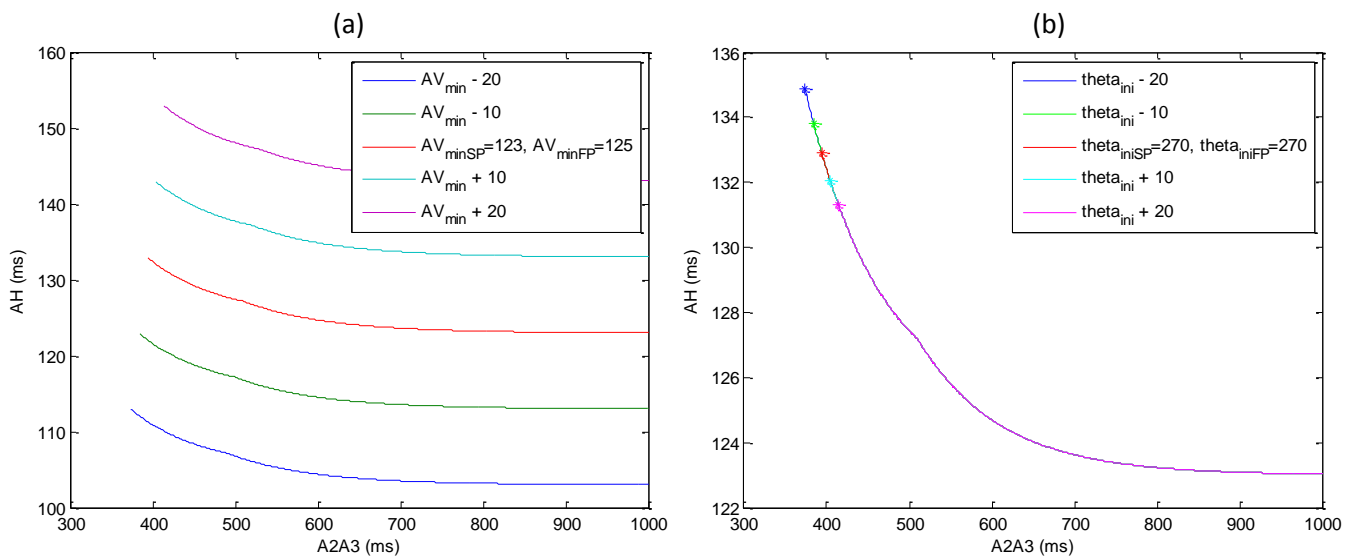


Figura 19. Análisis de sensibilidad de los parámetros del modelo del algoritmo del nodo AV

El aumento en los parámetros alfa y tau producen un resultado un incremento en la inclinación de la respuesta fundamental, si bien un incremento en tau comporta unos efectos mucho más visibles. En este caso, sí que varía siempre el punto de intersección entre los dos caminos y, como en el caso del tiempo de conducción mínimo, el A2A3 soportado disminuye ligeramente conforme aumentan alfa y tau, tal y como muestran los paneles a y b de la Figura 20.

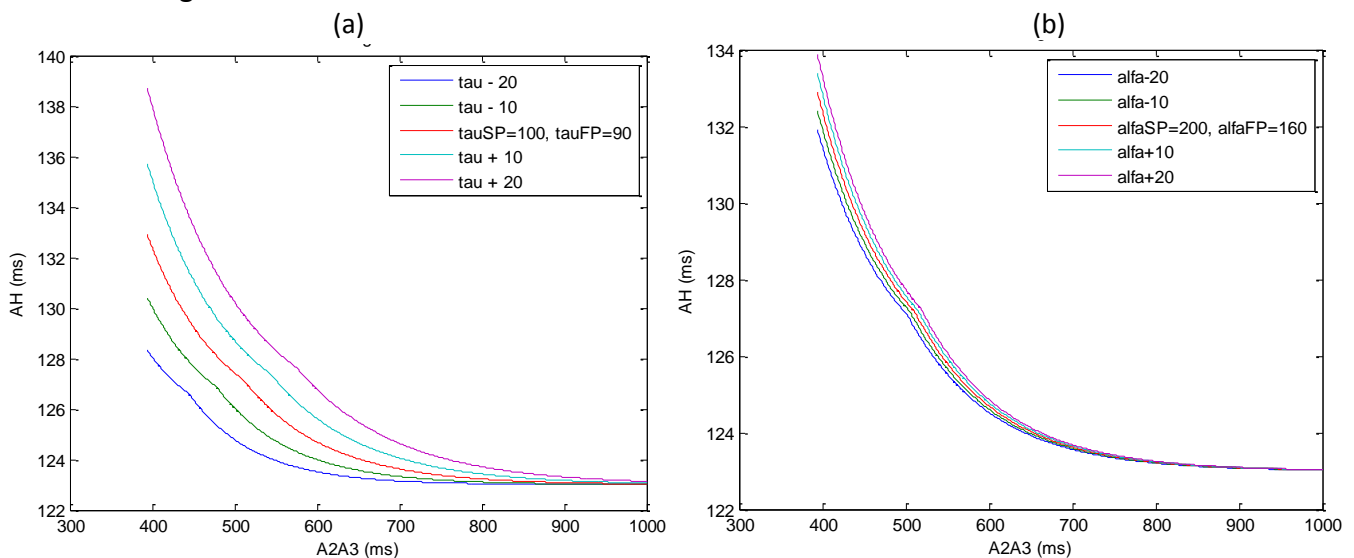


Figura 20. Análisis de sensibilidad de los parámetros del modelo del algoritmo del nodo AV

Es importante entender que no hemos realizado un análisis de sensibilidad para los parámetros estadísticos de delta porque resulta inviable: dicho parámetro controla la prolongación del tiempo mínimo de reposo del nodo theta tras un bloqueo, pero teniendo en cuenta nuestro método de excitación del nodo para obtener la respuesta fundamental, nunca se producen bloqueos.

## 5.3 Análisis del modelo I

### 5.3.1 Régimen sinusal

En primer lugar, analizamos la serie VV producida por un par de series AA típicas de régimen sinusal a 900 y a 600 ms. La desviación estándar es de 17 ms en ambos casos. Ambas respuestas se analizan en la Figura 21 usando los Poincaré Surface Profiles explicados en la metodología.

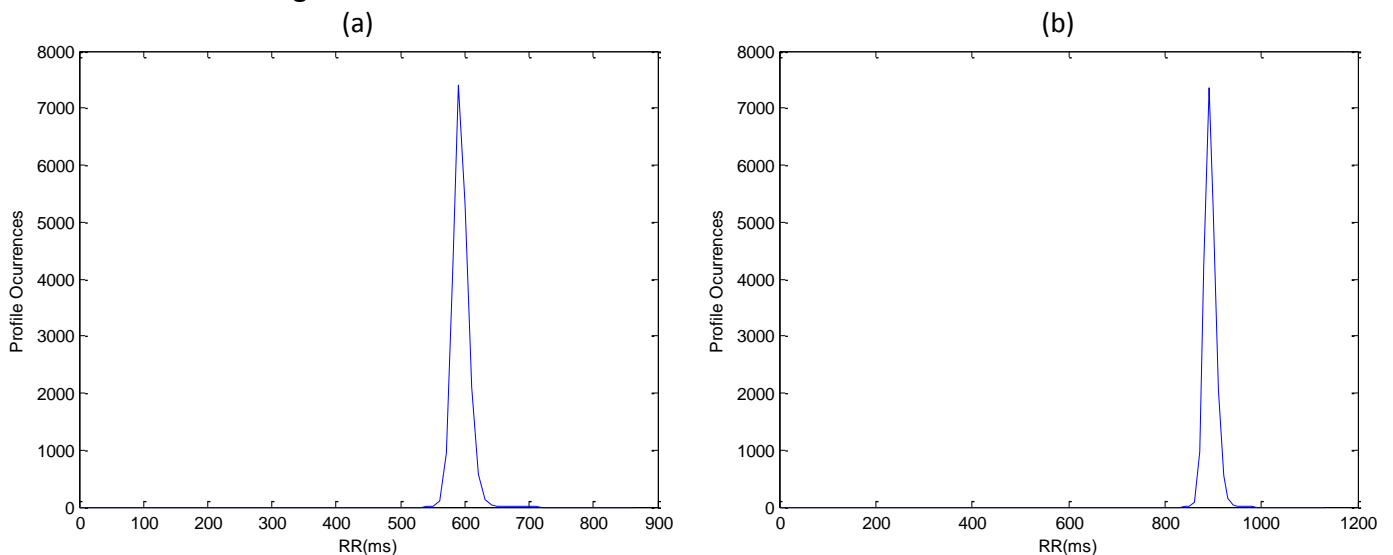


Figura 21. PSPs para AA medios de 600 ms (panel A) y 900 ms (panel B)

Bajo estos ritmos de conducción, el nodo AV no está sometido a ninguna presión y funciona en la zona del FP estable. Ambos caminos, FP y SP no llegan a bloquearse nunca por lo que el FP es siempre más rápido. Las respuestas VV del nodo corresponden con un pico situado en la misma posición que el  $AA_{medio}$  con una desviación proporcional a la desviación de AA. Esta situación queda reflejada también en la Figura 12A explicada en los antecedentes técnicos

### 5.3.2 Taquicardia y flúter auriculares

El flúter auricular es una arritmia estadísticamente parecida a la fibrilación auricular pero caracterizada por una desviación estándar auricular reducida, lo cual produce una variabilidad reducida en los cambios entre caminos. El flúter auricular se caracteriza por una macroentrada auricular alrededor de obstáculos anatómicos normales, como puede ser una válvula cardíaca, o adquiridos (cicatrices post-quirúrgicas, fibrosis auricular asociada a edad avanzada, enfermedad del seno, etc.). Cuando el ritmo es rápido pero no existe una macroentrada auricular como el caso del flúter, se trata de una taquicardia auricular. En esta sección analizamos los resultados para la activación del nodo AV durante ritmos rápidos regulares similares a una de estas dos arritmias.

Como muestra la Figura 22, cuando el nodo AV es excitado por una serie de impulsos cada 450 ms ya no se produce ninguna transmisión por el FP como en el caso del régimen sinusal y todo se transmite usando el SP, lo cual se correspondería a la Figura 12B estudiada

en los antecedentes. Conforme desciende el periodo auricular, el camino FP ya no puede seguir las rápidas activaciones auriculares dado que el periodo refractario del FP es mayor que el intervalo AA medio. En esta situación, el SP empieza a sustituir al FP cuando éste último queda bloqueado. En 450 ms, el único camino involucrado es el SP, que tiene un periodo refractario mucho menor que el FP a costa de una transmisión AV más lenta.

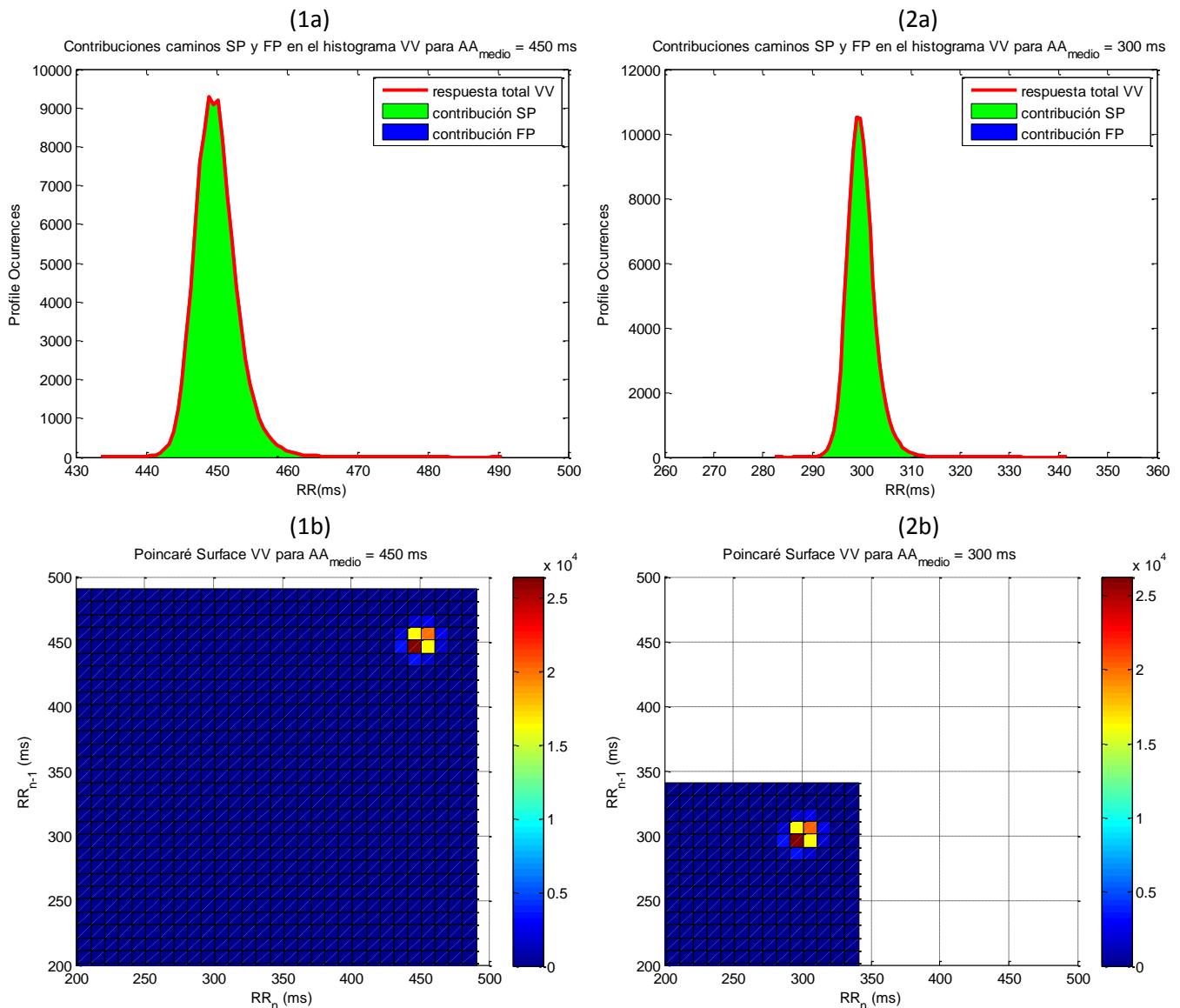


Figura 22. Análisis ventricular del modelo I a 450 ms (paneles 1) y a 300 ms (paneles 2) usando histogramas (a) y superficies de Poincaré (b)

Además, podemos seguir viendo en la Figura 23 cómo la transmisión AV para 450 ms (panel A) es de 57 ms y para 300 ms (panel B) es de 59 ms: de nuevo, a menor media auricular, mayor tiempo de transmisión AV.

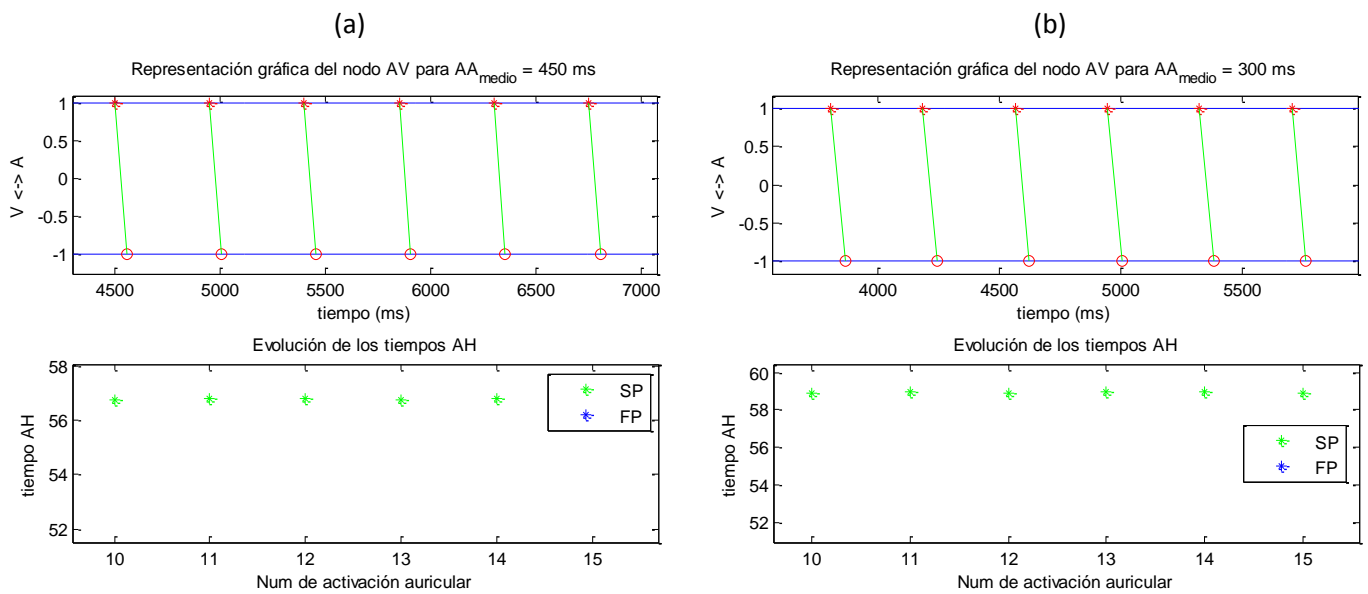


Figura 23. Análisis ventricular del modelo I a 450 ms (panel a) y a 300 ms (panel b) usando una representación gráfica de las transmisiones del nodo

Si continuamos haciendo descender el valor medio auricular, en 260 ms podemos encontrar una serie de Wenckebach 2:1 dominada por el camino rápido, mientras que en 220 ms encontramos la misma serie de Wenckebach pero dominada por el camino lento SP. Este comportamiento varía del mostrado en 300 ms (Figura 22 y Figura 23): en la primera de las situaciones mostradas en los paneles 1 de las Figura 24 y Figura 25, ni el FP ni el SP pueden seguir el ritmo al que las aurículas les someten, por lo que se producen bloqueos en ambos caminos prácticamente a ritmo de Wenckebach 2:1. Tras un bloqueo, ambos caminos se encuentran en reposo, por lo que el FP conduce más rápidamente que el SP y dominan las series 2:1 a 260 ms.

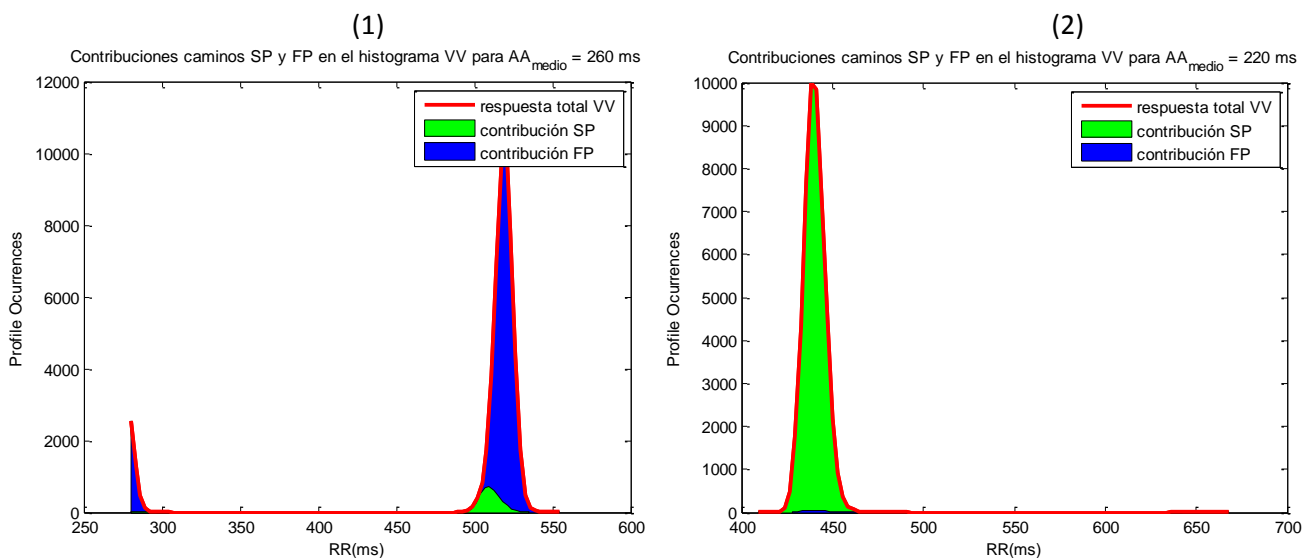


Figura 24. Análisis ventricular del modelo I a 260 ms (panel 1) y a 220 ms (panel 2) usando histogramas

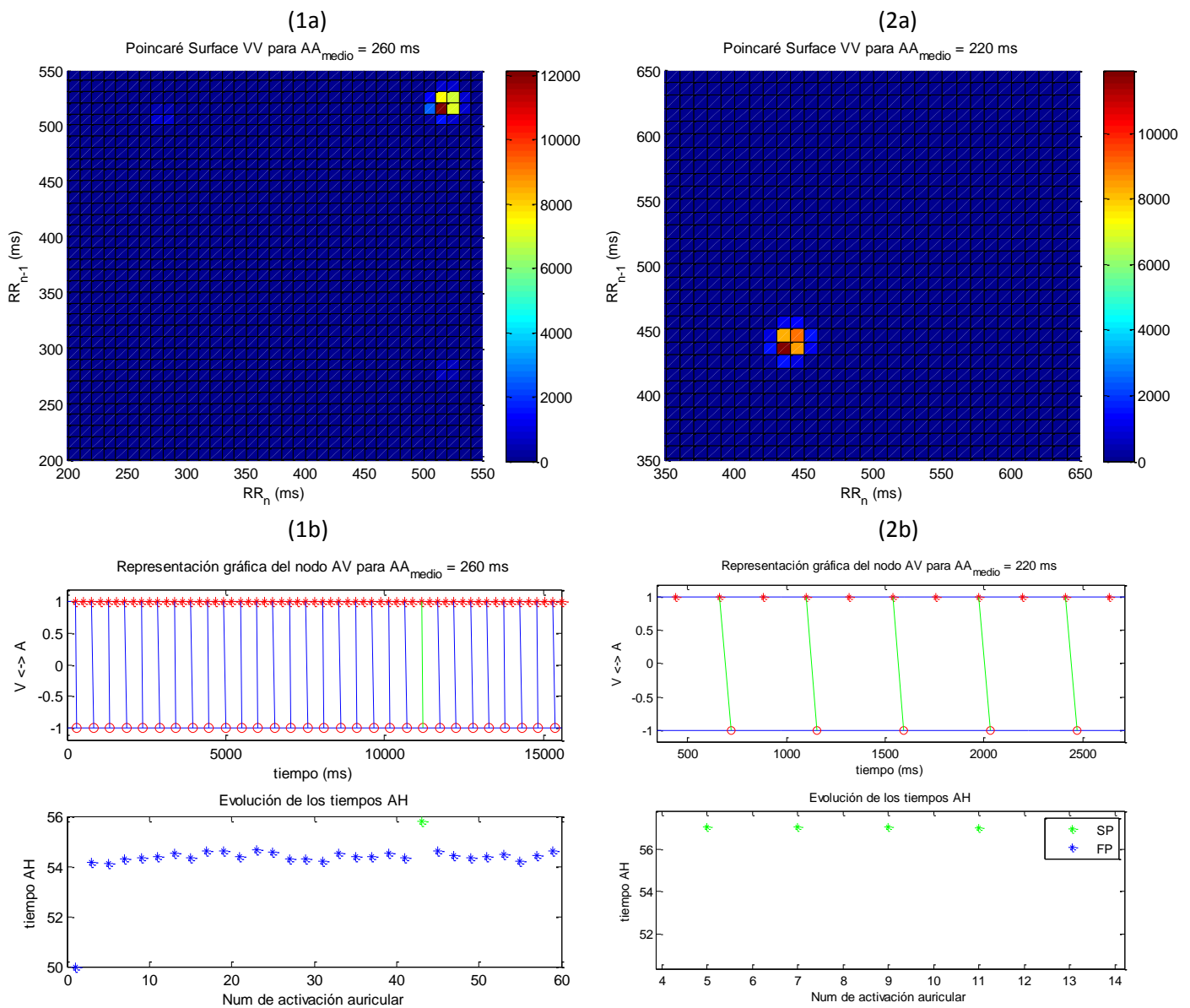


Figura 25. Análisis ventricular del modelo I a 260 ms (panel 1) y a 220 ms (panel 2) usando superficies de Poincaré (a) y la representación gráfica de las transmisiones del nodo (b)

A partir de ahí, en 220 ms cambia la situación como demuestran los paneles 2 de las Figura 24 y Figura 25: el FP no puede seguir de nuevo el ritmo auricular ni siquiera en series de 2:1, pero el camino SP sí que puede debido a su menor periodo refractario, por lo que dicho último camino domina las transferencias AV en 220 ms a ritmo 2:1. Además, vemos como a 220 ms el ritmo ventricular es muy estable (57ms de tiempo de transmisión AV) y a 260 ms, aunque el tiempo de transmisión también es muy estable (entre 54 y 54,5 ms) también se producen activaciones del camino SP de forma muy esporádica.

Por debajo de los 200 ms empezamos a encontrar ya en la respuesta ventricular diversos múltiplos de la estimulación auricular, llegando incluso a producirse 3 o 4 múltiplos al llegar a los 140 ms. En 180 ms, encontramos una interacción especial entre los caminos SP y FP, tal y como muestra la Figura 26. Esta figura nos muestra la presencia de dos periodos ventriculares iguales al doble y triple del periodo auricular (panel A). Sin embargo, vemos

gracias al panel B como las series de transmisiones con tiempos iguales al triple del periodo auricular no son muy frecuentes, aunque después de una transmisión en 360 ms (el doble de la media auricular) sí que se pueden dar transmisiones a 540 ms (el triple). Esto puede observarse también en el panel C.

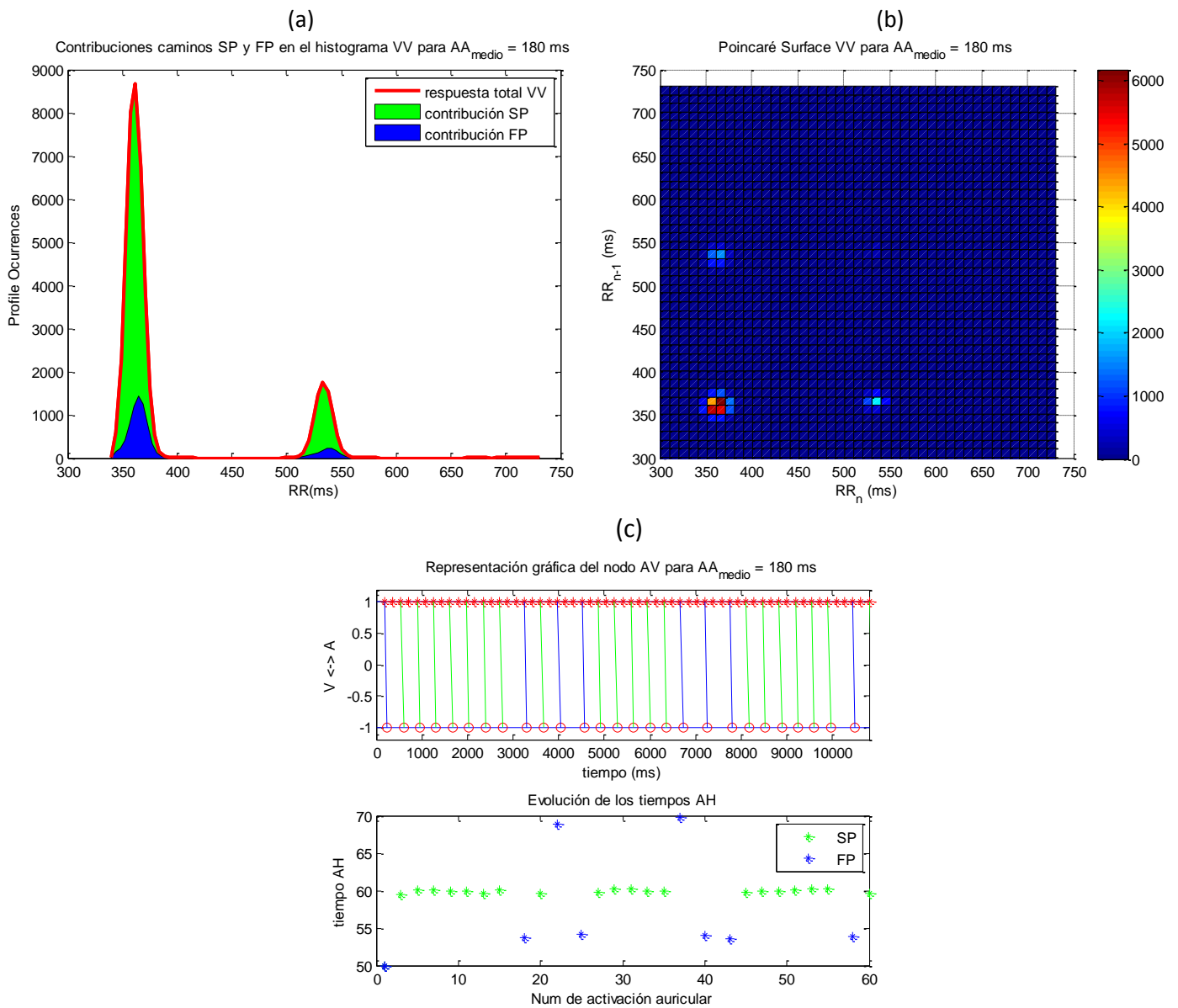


Figura 26. Análisis ventricular del modelo I a 180 ms usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y la representación gráfica de las transmisiones del nodo (c)

Gracias a este último panel C podemos definir dos tipos de comportamientos del nodo según se produzca uno o dos bloqueos:

- Bloqueo simple: tal y como muestra la siguiente figura, ninguno de los dos caminos SP o FP pueden seguir el ritmo auricular y por tanto se produce un primer bloqueo. Después de este bloqueo, se producen tiempos refractarios distintos para los caminos FP y SP y únicamente el SP (en verde) puede llegar a conducir. En la siguiente activación auricular, de nuevo ninguno de los dos caminos puede

conducir tan rápidamente y vuelve a producirse un bloqueo, por lo que la secuencia es SP-bloqueo-SP (ritmo 2:1 por el SP).

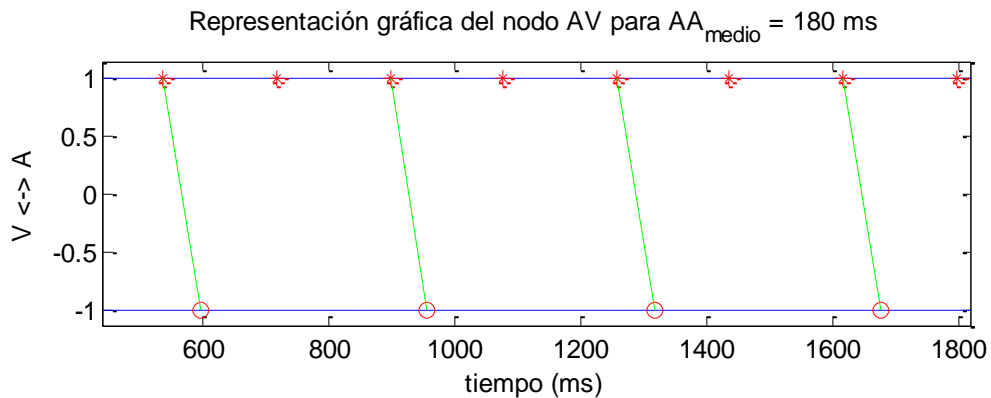


Figura 27. Representación gráfica de la serie SP-bloqueo-SP para 180 ms

- Bloqueo doble: después de una conducción SP (en verde), ninguno de los caminos puede llegar a conducir las rápidas activaciones auriculares, por lo que se produce un primer bloqueo. Sin embargo, el siguiente latido auricular llega antes de que termine el periodo refractario de ambos caminos, por lo que se produce un segundo bloqueo. Tras este segundo bloqueo, ambos caminos ya están en reposo y en igualdad de condiciones, por lo que el camino FP es más rápido que el SP y conduce. En este caso, la serie sería SP-bloqueo-bloqueo-FP-bloqueo, la cual no se produce de forma continuada si no en combinación con la serie descrita en el punto anterior.

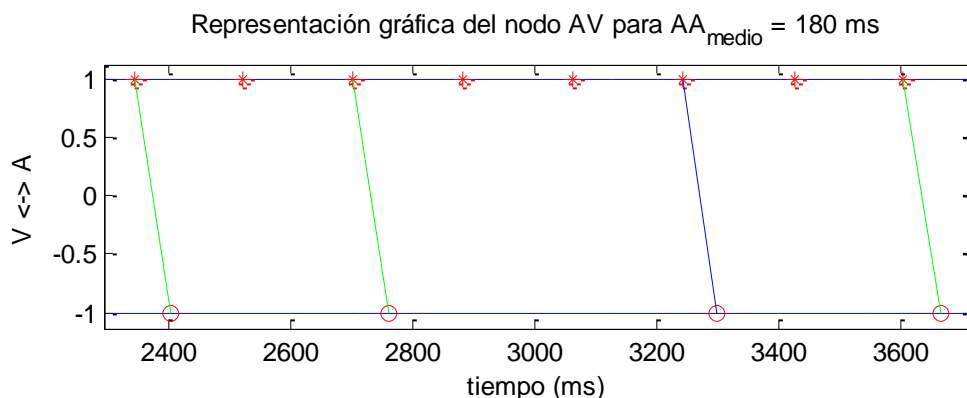


Figura 28. Representación gráfica de la serie SP-bloqueo-bloqueo-FP-bloqueo para 180 ms

Finalmente, también hemos reproducido series de 160 y 140 ms de periodo auricular. En la Figura 29 correspondiente observamos la presencia de agrupaciones de intervalos ventriculares típicos (paneles a) que se corresponden con agrupaciones de distintos tiempos de transmisión (paneles c). En el primer caso sí que observamos que todas las agrupaciones son en gran medida igual de frecuentes (paneles b). En el caso de 140 ms vemos que hay una cierta predilección por el triple periodo auricular acompañado por todas las combinaciones posibles en el doble y el cuádruple.

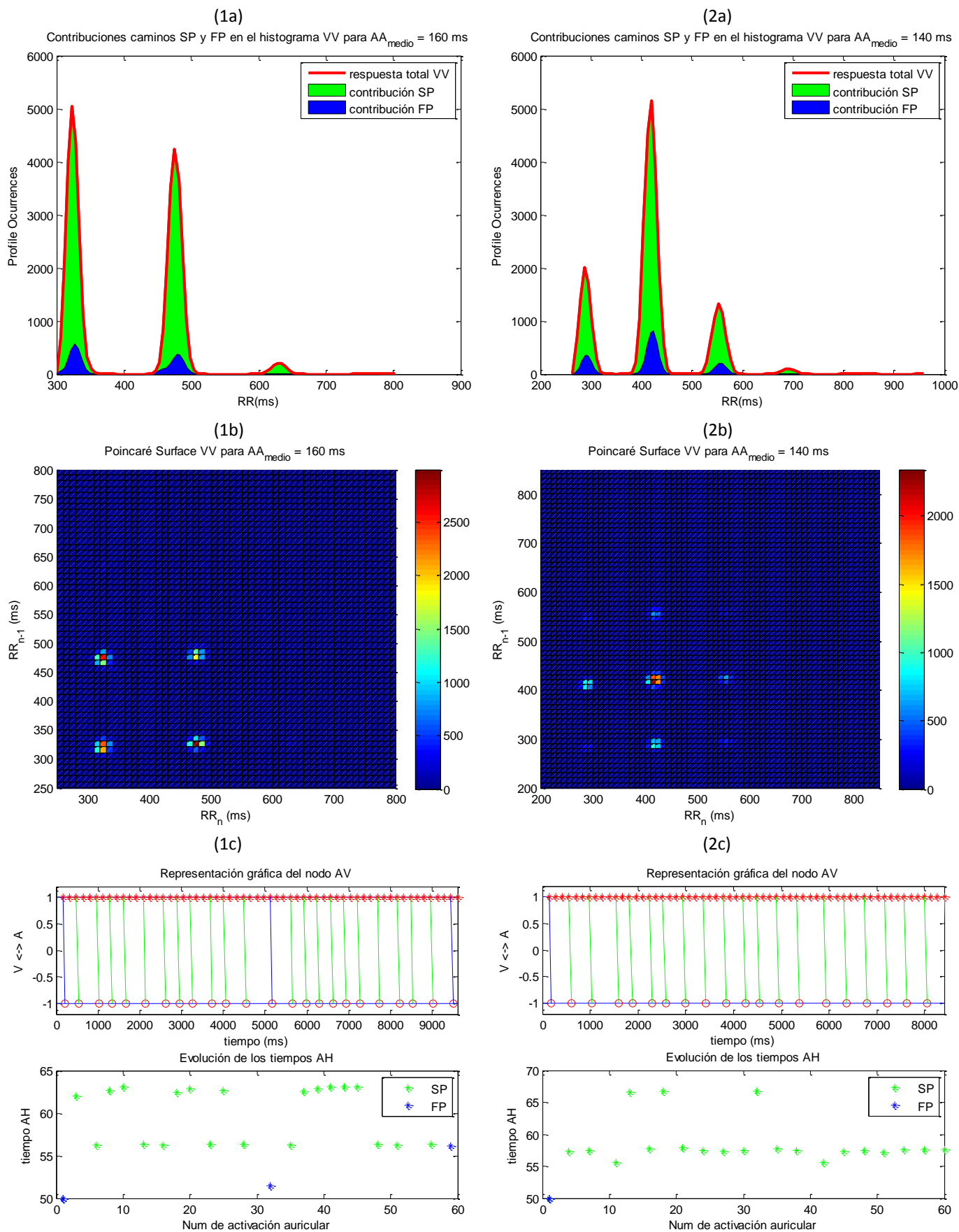


Figura 29. Análisis ventricular del modelo I a 160 ms (paneles 1) y 140 ms (paneles 2) usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c)



### 5.3.3 Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es sin duda la arritmia más usual y está caracterizada por ritmos rápidos e irregulares. Así, respecto al caso anterior con flúter auricular se aumenta la desviación estándar de las series auriculares para simular la irregularidad de las activaciones fibrilatorias, en concreto se utilizan 22 ms de desviación estándar y se disminuye los valores medios a valores realistas para esta arritmia.

En general, utilizaremos las mismas medias auriculares que en el caso del flúter auricular. Desde los 300 ms de media en las activaciones auriculares hasta los 140 ms es donde encontramos la mayor interacción entre los bloqueos y ambos caminos de conducción AV. Desde los 300 ms hasta los 260-270 ms de media encontramos un aumento en la contribución del camino FP:

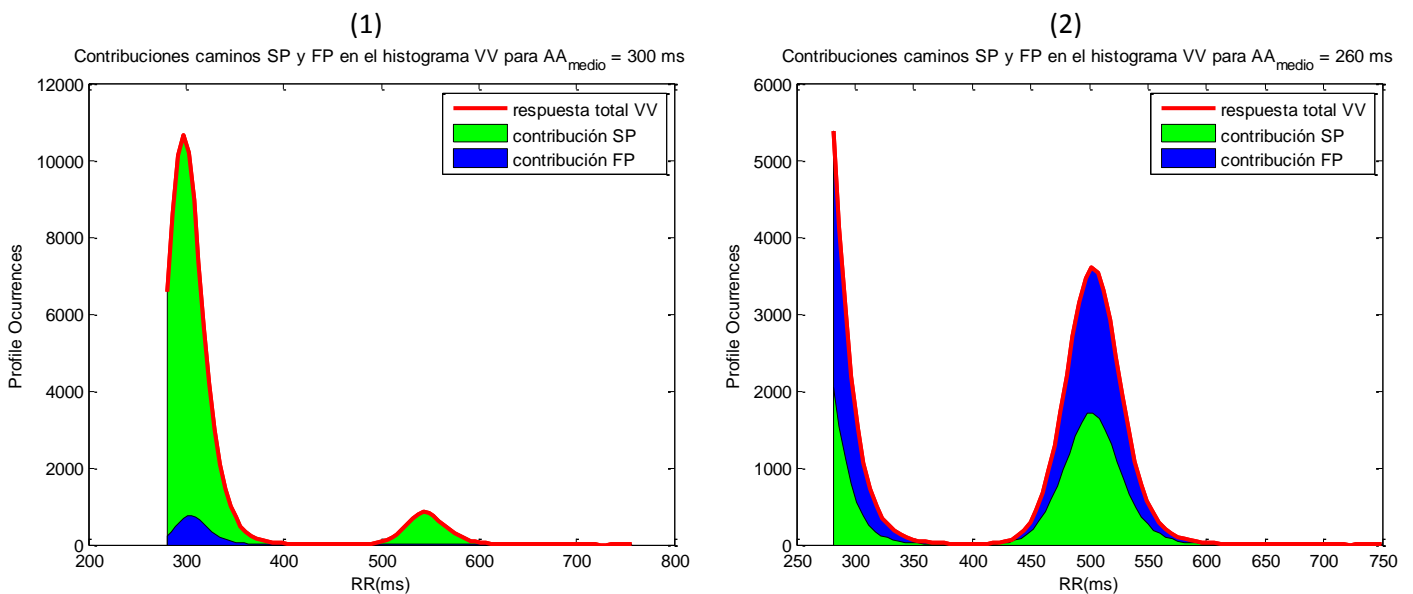


Figura 30 . Análisis ventricular en FA del modelo I a 300 ms (panel 1) y 260 ms (panel 2) usando histogramas

Según los paneles A de la Figura 31, a 300 ms la mayoría de activaciones auriculares se transmiten: el FP está siempre bloqueado pero el SP puede conducir debido a su menor periodo refractario, salvo en las situaciones en las que el SP tampoco llega a relajarse y se produce el bloqueo. Después de un bloqueo y en esta situación, la opción lógica es el camino rápido, ya que ambos caminos están en reposo y es éste último el que transmite rápidamente. En los paneles 2, vemos como a 260 ms los bloqueos explicados son más frecuentes, por lo que el papel del FP es mayor; además, se llegan a producir bloqueos alternativos en los que el FP es el protagonista.

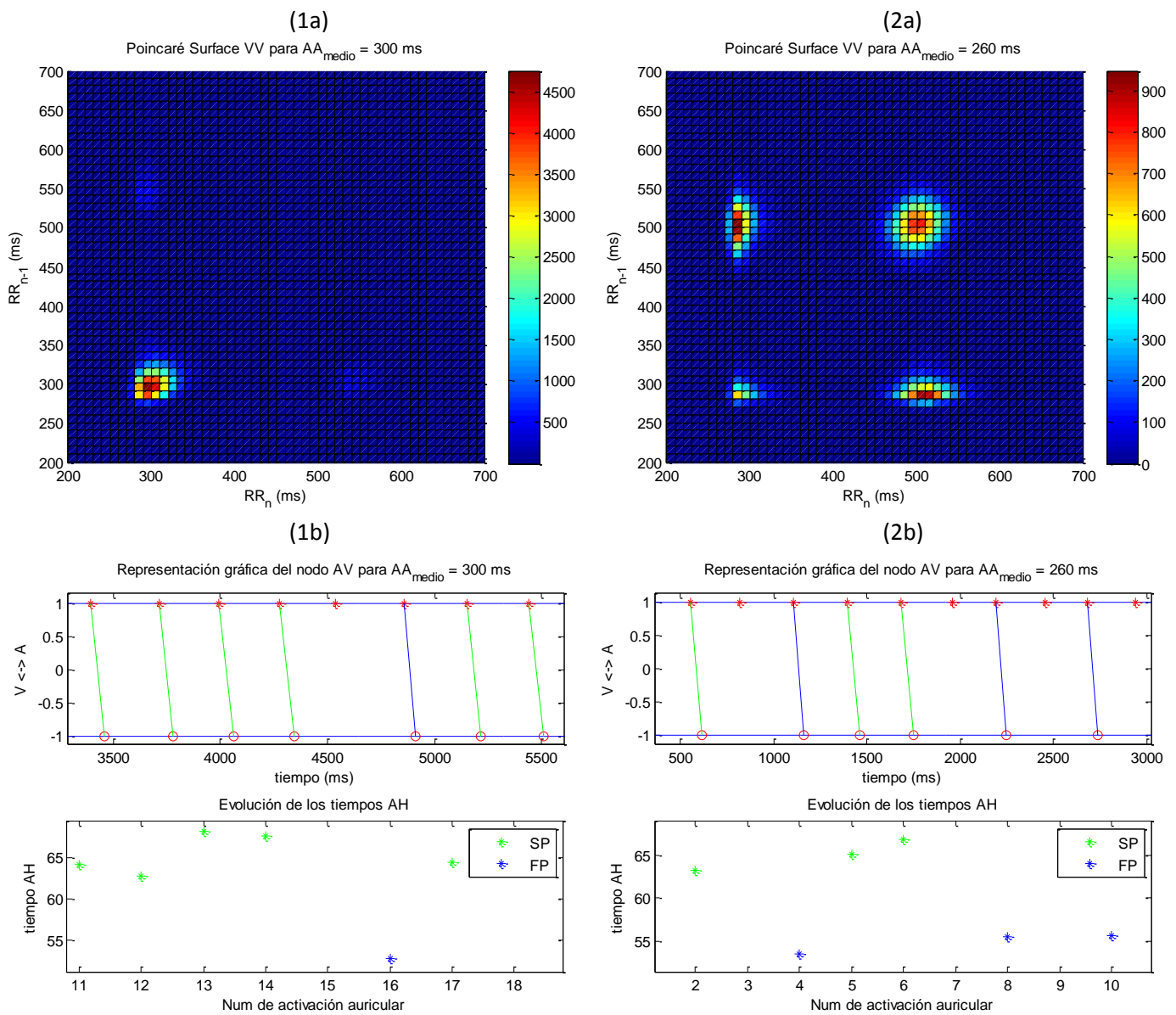


Figura 31. Análisis ventricular del modelo I a 300 ms (paneles 1) y 140 ms (paneles 2) usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c)

A partir de los 260 ms y hasta los 200 ms se produce el efecto contrario: el camino FP pierde importancia dando paso al FP, aunque el 50% de las activaciones auriculares son bloqueadas por el nodo AV. En 200 ms, por ejemplo, podemos observar claramente el patrón del ritmo 2:1 que produce que todas las activaciones ventriculares se produzcan cada en torno al doble la media auricular.

# Modelización y análisis del efecto de las arritmias auriculares sobre la respuesta ventricular

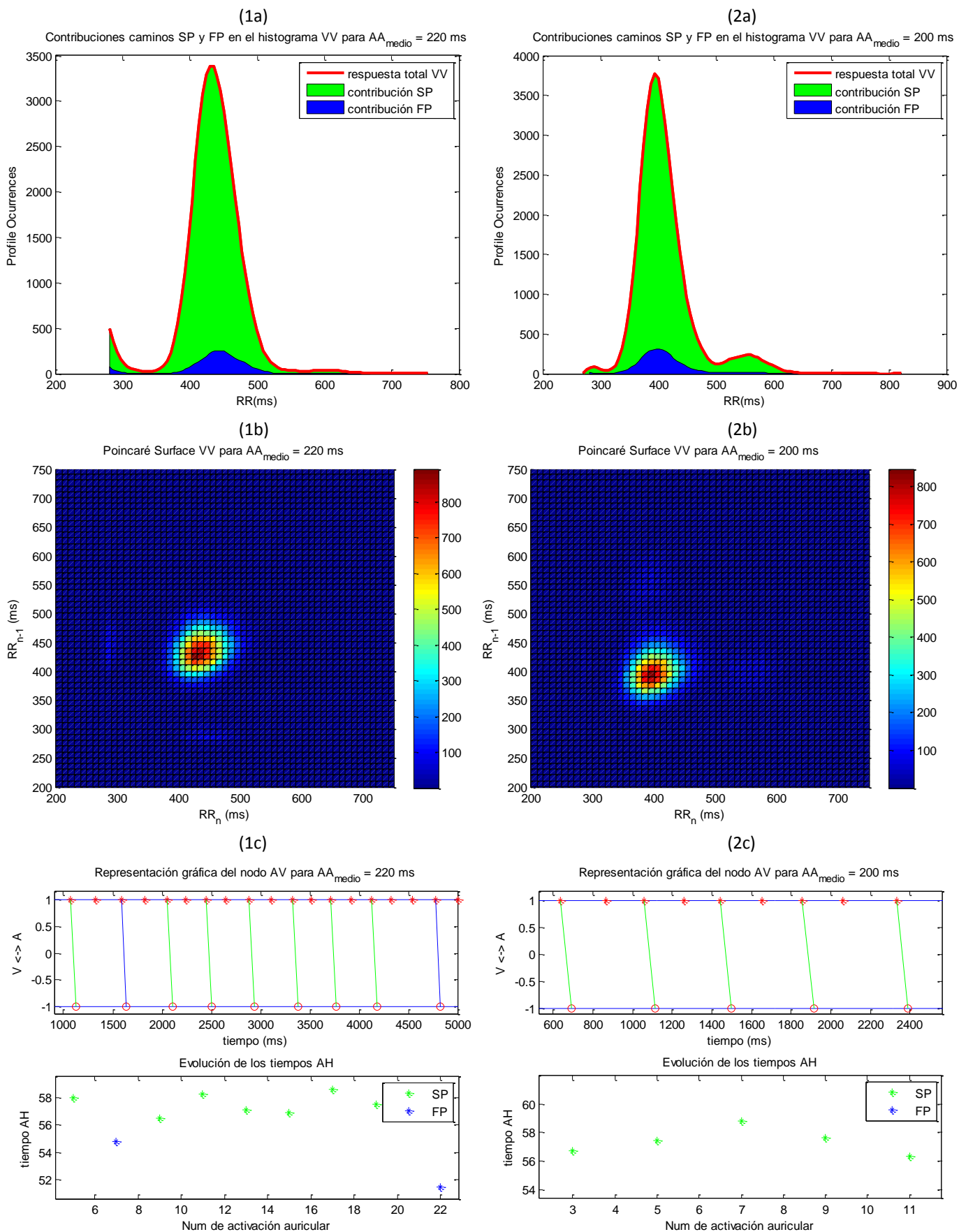


Figura 32. Análisis ventricular FA del modelo I a 220 ms (paneles 1) y 200 ms (paneles 2) usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c)

Más abajo de los 200 ms de media auricular la implicación del camino FP se reduce y los bloqueos empiezan a ser muy frecuentes a ritmos mayores que 2:1. Para 180 ms de media auricular, los paneles 1 de la Figura 33 muestran una distribución ventricular bimodal muy típica en casos de FA. Las principales contribuciones se producen al doble y al triple de la excitación auricular. Además, en el panel 1b vemos cómo las activaciones ventriculares en el triple del periodo auricular no suelen repetirse continuamente. Por su parte, a 160 ms de periodo auricular, además del doble y triple del estímulo auricular podemos empezar a visualizar un grupo de conducciones AV situadas en el cuádruple del periodo auricular.

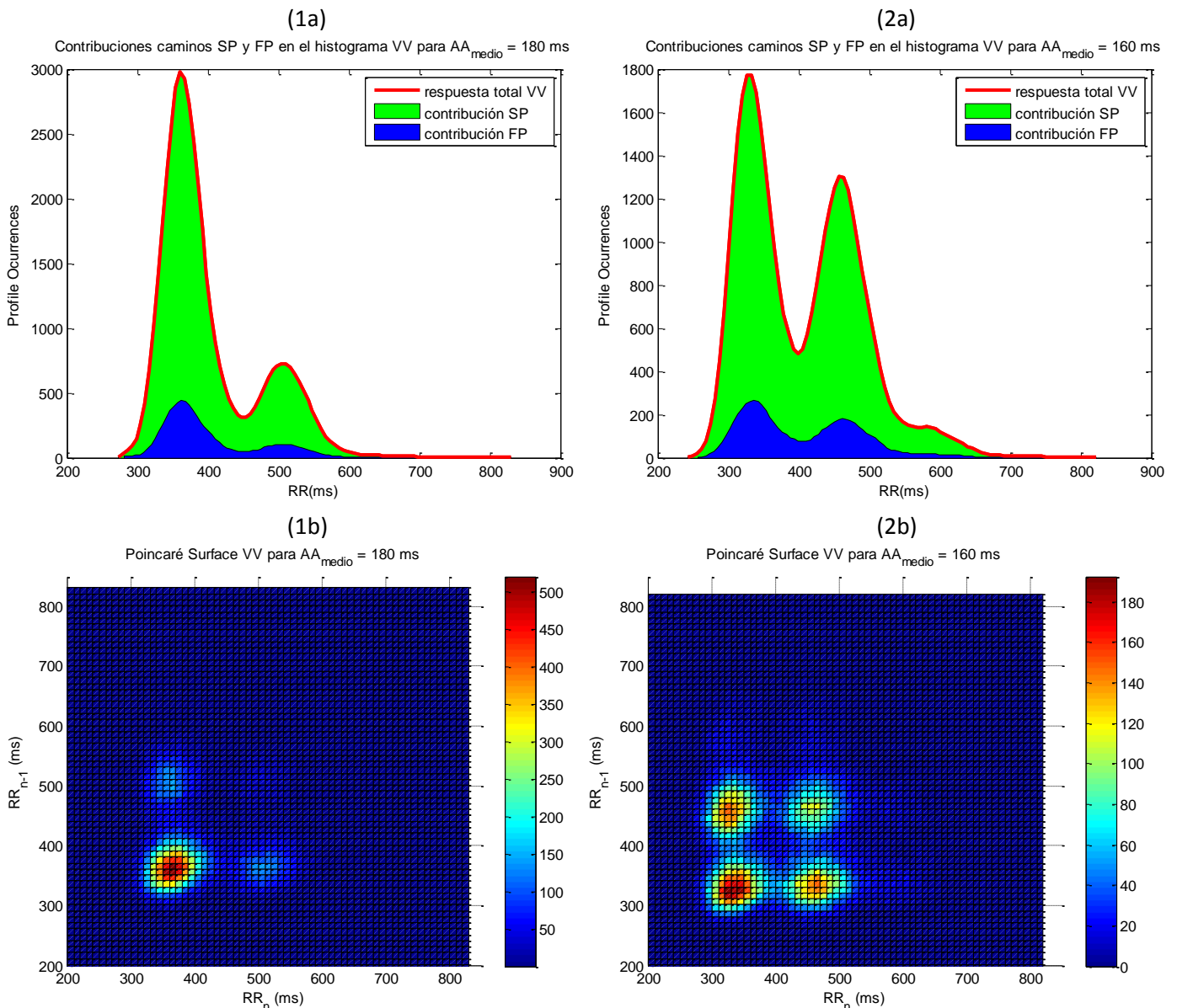


Figura 33. Análisis ventricular en FA del modelo I a 180 ms (paneles 1) y 160 ms (paneles 2) usando histogramas (a) y superficies de Poincaré (b)

El último ejemplo que hemos analizado es una fibrilación auricular con un periodo auricular medio de 140 ms. Ahora ya son visibles los 2 grupos de activaciones ventriculares. En el histograma (panel A en la Figura 34), vemos como los ventrículos trabajan al doble, triple y cuádruple del periodo auricular. La superficie de Poincaré (panel b), vemos como la activación ventricular más frecuente se produce al triple de la frecuencia auricular y que es muy frecuente la situación en la que el doble de la frecuencia auricular precede o sigue al triple. Sin embargo, secuencias ventriculares continuadas al doble o al cuádruple del periodo auricular son mucho más reducidas. Finalmente, el panel C muestra la desorganización en los tiempos de conducción típica de la FA.

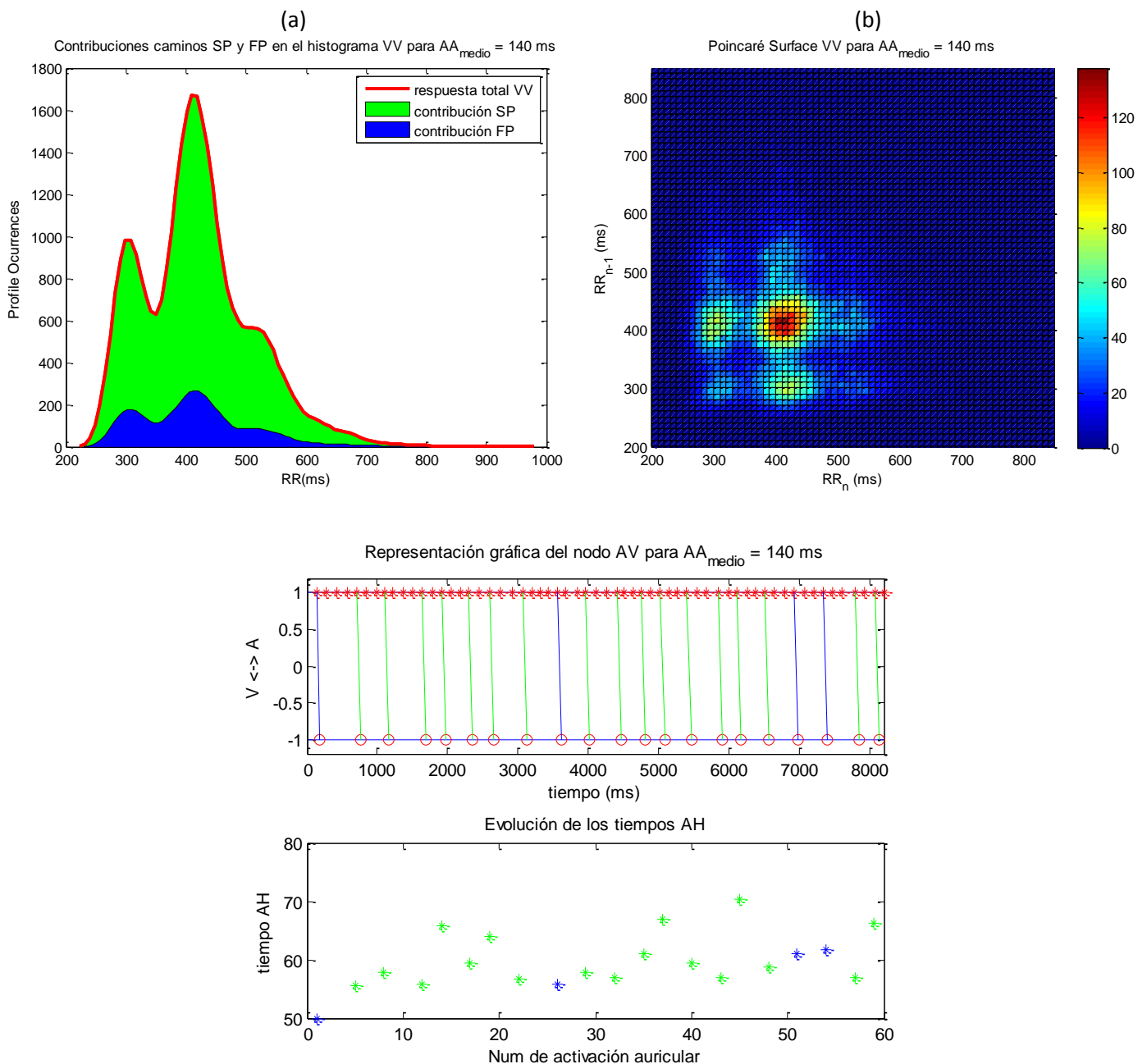


Figura 34. Análisis ventricular en FA del modelo I a 140 ms usando histogramas (a) superficies de Poincaré (b) y representación gráfica de las transmisiones del nodo (c)

### 5.3.4 Resumen del modelo I

En esta sección se resume el comportamiento general del modelo I. En la Figura 35 se muestra el porcentaje de conducciones FP, SP y de bloqueos para cada valor medio de AA. Por ejemplo, cuando el valor medio de la serie auricular es de 270 ms (eje horizontal), en la serie ventricular encontramos un 35% de activaciones procedentes del camino FP, un 15% de activaciones procedentes del camino SP y un 50% de bloqueos de ambos caminos, por lo que podemos además suponer un ritmo 2:1.

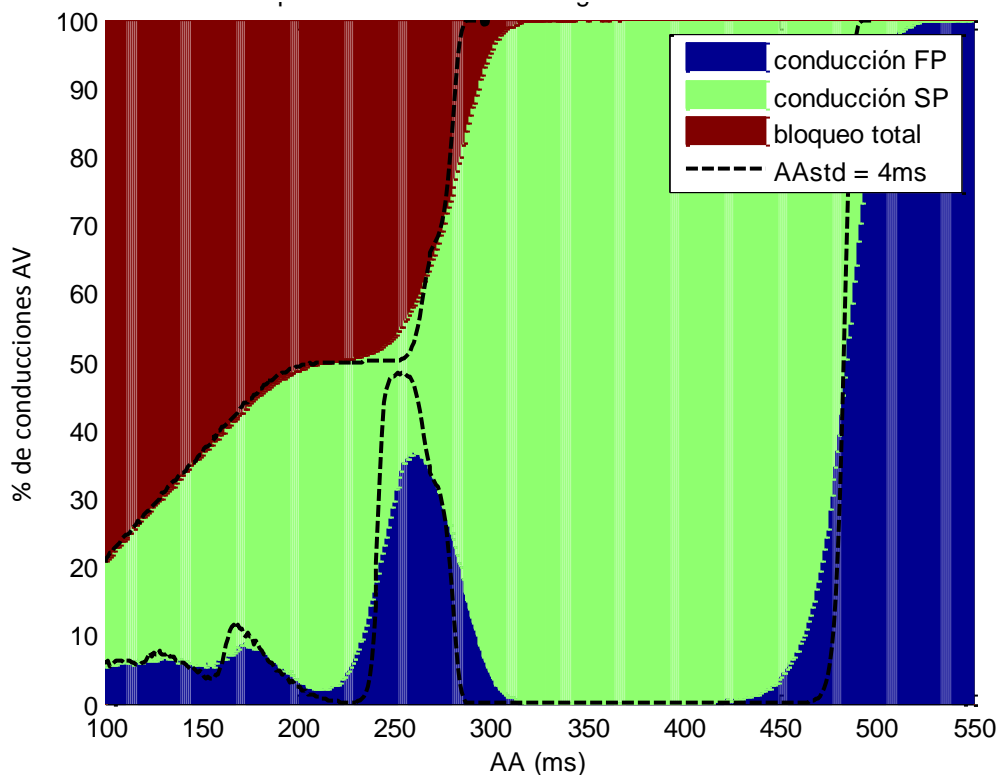


Figura 35. Porcentaje de estímulos auriculares conducidos por el camino rápido (en azul), lento (en verde) o bloqueados (en rojo) según el ritmo auricular para el modelo I

Para este modelo, vamos a definir cuatro zonas diferenciadas según la gráfica anterior. Estos datos han sido obtenidos con una desviación estándar de 17ms, lo cual correspondería con un ritmo sinusal desordenado en la parte alta de la gráfica y con una fibrilación auricular en la parte baja. Por otra parte, con una línea punteada tenemos las modificaciones que sufren las distintas zonas como resultado de una desviación estándar menor de 4 ms, lo que se correspondería con un ritmo sinusal regular en la parte alta de la gráfica y con un flúter o aleteo auricular en la parte baja de la gráfica.

#### *Zona de estabilidad FP*

A esta zona pertenecen todas las series auriculares con un AA medio superior a los 525 ms y en ella se producen conducciones exclusivamente por el camino rápido FP ya que estos ritmos permiten descansar suficientemente a ambos caminos y el FP siempre será más rápido respecto al SP en condiciones de reposo. Esta situación se ilustra en la Figura 12A que vuelve a incluirse más abajo.

### *Zona de transición FP-SP y Zona de estabilidad SP*

Entre los 525 y los 425 ms de periodo auricular medio encontramos una zona de transición entre la hegemonía del camino rápido y la del lento. Esto se produce porque conforme vamos disminuyendo la media auricular, el periodo refractario del camino rápido es mayor que el periodo auricular, por lo que se bloquea y es el camino lento el que conduce. Esta situación puede verse en la Figura 12C. Finalmente, el camino FP desaparece y entramos en la zona de conducción estable SP, que abarca desde los 450 ms hasta los 325 ms.

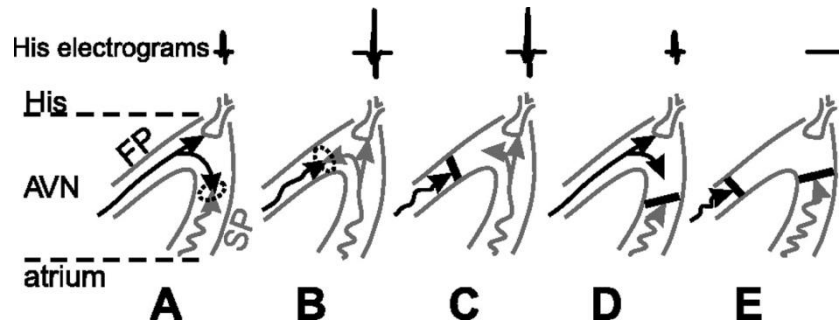


Figura 12. Ilustración de diferentes escenarios de conducción entre los caminos de propagación rápido y lento

### *Zona de interacción SP-FP-bloqueo*

Entre los 225 ms y los 325 ms de periodo auricular se produce una gran interacción entre los caminos SP y FP con una presencia creciente de bloqueos. En 325 ms, el camino rápido se encuentra bloqueado debido a su largo periodo refractario y es el SP quien conduce (Figura 12C). Sin embargo, el periodo auricular empieza a ser mayor que el periodo refractario del camino lento también, por lo que se producen los primeros bloqueos totales (Figura 12E). Después de un bloqueo, los dos caminos están relajados por lo que es el camino rápido quien transmite el impulso auricular (Figura 12A). Por tanto, es lógico el hecho de que en prácticamente toda esta zona se producen series de Wenckebach 2:1.

Esta situación tiene su punto álgido en los 260 ms, donde el 50% de las activaciones auriculares se bloquean, más del 35% son conducidas por el camino rápido y el restante 15% van por el camino lento. Desde los 260 ms, el FP tampoco puede seguir el ritmo auricular ni siquiera en un ritmo 2:1, por lo que es el SP quien conduce (Figura 12C).

### *Zona de bloqueo*

La zona de bloqueo se encuentra por debajo de los 200 ms y se caracteriza por la poca presencia del camino FP que ya no puede seguir de ninguna forma el rápido ritmo auricular debido a su mayor periodo refractario y una importancia creciente de los bloqueos en detrimento del papel del camino lento.

### *Series de Wenckebach*

En la región de interacción anteriormente explicada encontramos las series de Wenckebach que quedan ilustradas en las Figura 36 y Figura 37. A partir de los datos de la gráfica anterior podemos obtener la siguiente tabla 1 que nos permite encontrar fácilmente



los distintos ritmos característicos en el nodo AV de forma estadística. Así por ejemplo, cuando la media de las activaciones auriculares es de 227,4 ms, vemos como el 50,0% de las activaciones acaban bloqueándose, mientras que el 49,86% se transmiten por el camino lento y el 0,13% por el camino rápido. Esto supone un ritmo 2:1 en el que sólo una de cada dos activaciones llega a transmitirse por el nodo AV. Este ritmo no constituye una serie de Wenckebach propiamente dicha porque dichas series tienen la característica de que en cada activación el tiempo de transmisión aumenta, lo cual no se puede observar en una serie 2:1 ya que no hay continuidad entre activaciones transmitidas. Sin embargo, los casos en los que la media de las activaciones auriculares se sitúa en 269,8 y 277,6 ms sí se constituyen ritmos de Wenckebach a 3:1 y 4:1 respectivamente, en los cuales observamos cómo a cada activación el tiempo de transmisión aumenta hasta que se produce un bloqueo.

AAmedio (ms)	FP	SP	bloqueo	Ritmo
227,4	0,13%	49,86%	50,01%	2:1
269,8	33,02%	33,65%	33,33%	Wenckebach 3:1
277,6	24,91%	50,09%	25,00%	Wenckebach 4:1

Tabla 1. Localización de las series de Wenckebach para el modelo I

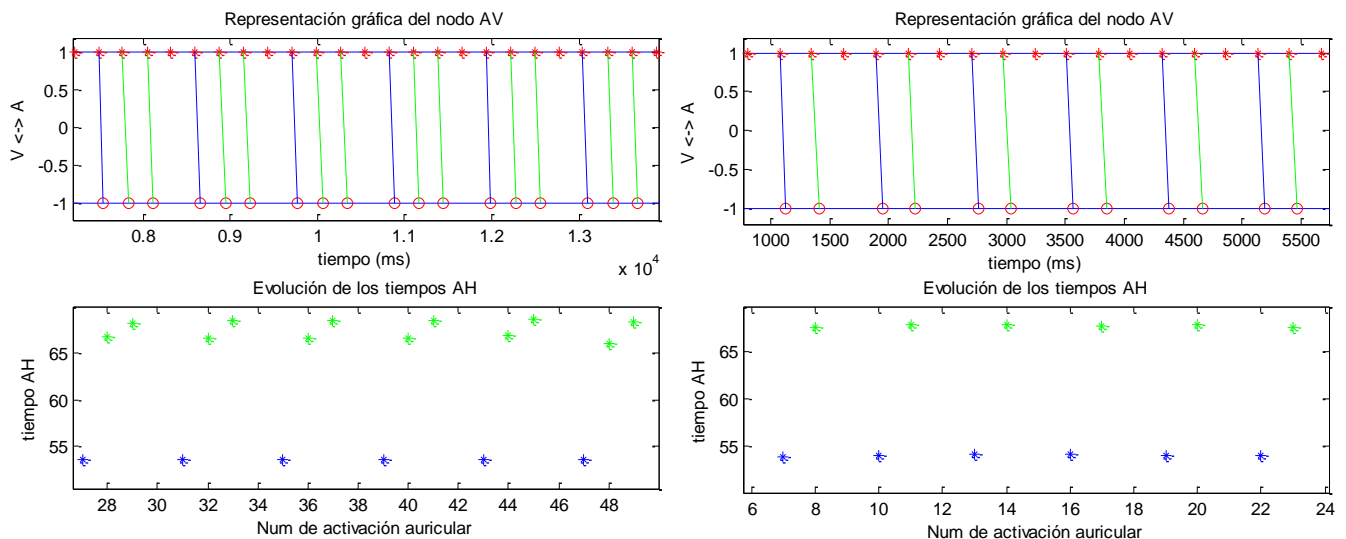


Figura 36. Representación de series de Wenckebach 4:1 y 3:1 para el modelo I



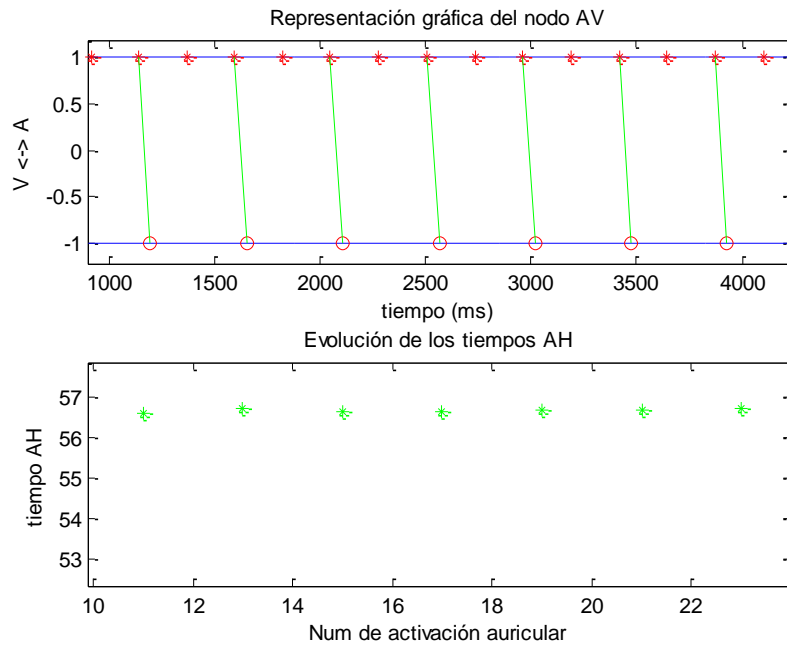


Figura 37. Representación de la serie 2:1 para el modelo I

## 5.4 Análisis del modelo II

En esta sección analizaremos el segundo modelo diseñado. Debemos recordar que el objetivo del segundo modelo era comprobar el efecto introducido por la presencia de un salto en la respuesta fundamental del nodo (Figura 14). Este salto se sitúa entre los 400 y los 450 ms de A2A3. Además la pendiente del camino FP es en general mayor que la del camino SP y en comparación con el modelo I, en el segundo modelo la respuesta fundamental del camino rápido proporciona valores de transmisión mucho menores que en el primer modelo (Figura 14 y Figura 13). Estas diferencias pueden observarse en la siguiente figura:

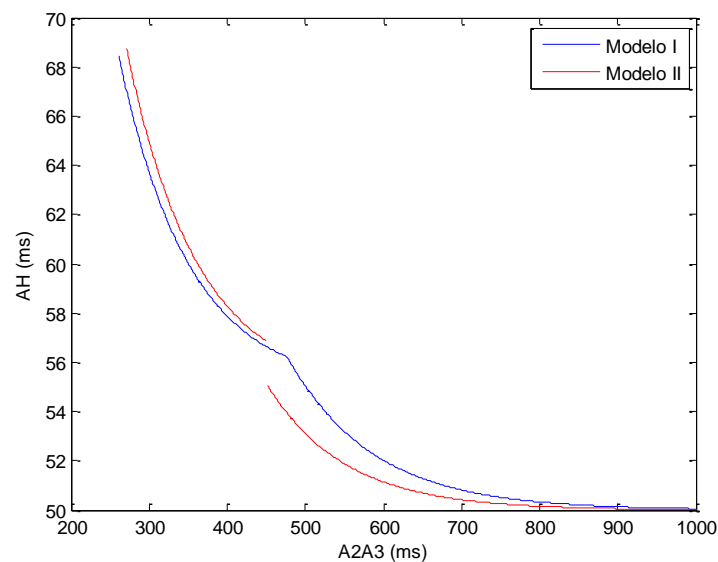


Figura 38. Comparación Modelos AV I y II

Para analizar las diferencias entre el modelo I y el modelo II empezaremos analizando la siguiente Figura 39 que debe ser comparada con la equivalente gráfica del modelo I (Figura 35). En primer lugar, volvemos a definir las distintas zonas de conducción ya explicadas en el modelo I. El comportamiento en los dos modelos vistos es muy parecido, pero con ciertas peculiaridades.

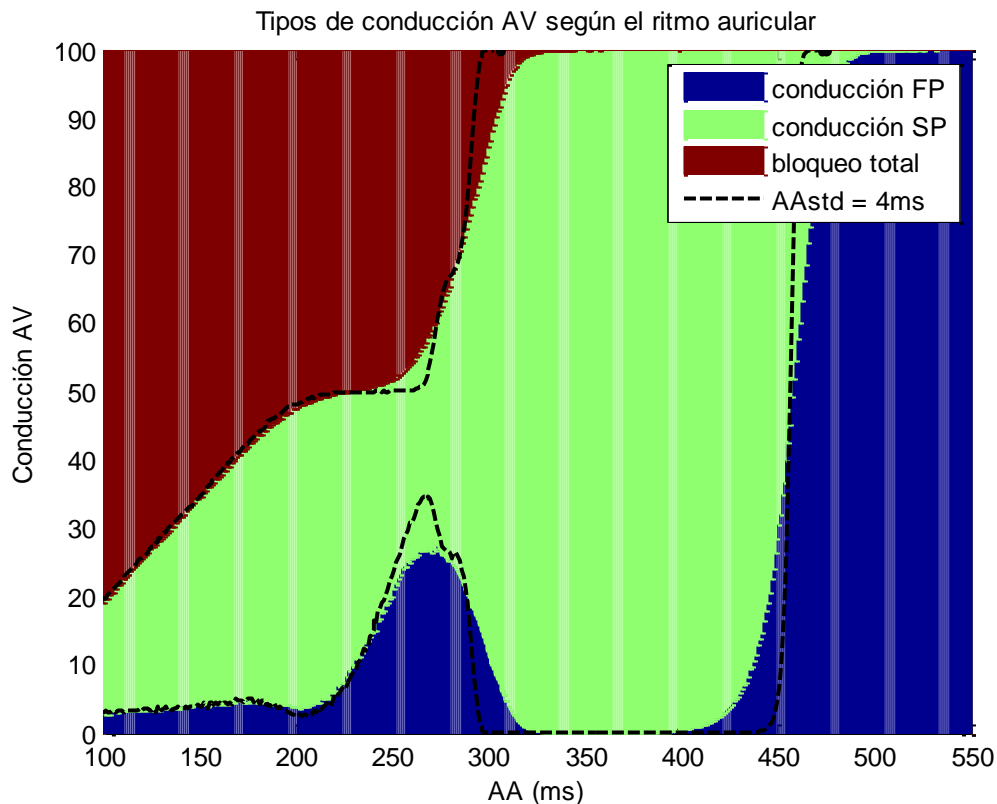


Figura 39. Porcentaje de estímulos auriculares conducidos por el camino rápido (en azul), lento (en verde) o bloqueados (en rojo) según el ritmo auricular para el modelo II

*Zona de estabilidad FP, Zona de transición FP-SP y Zona de estabilidad SP*

A esta zona pertenecen todas las series auriculares con un AA medio superior a los 500 ms y en ella se producen conducciones exclusivamente por el camino rápido FP. En comparación con el primer modelo, la zona de estabilidad FP es mayor en este segundo modelo, aunque la región de transición es muy parecida y no se encuentran cambios en el comportamiento del nodo.

Entre los 400 y los 475 ms de periodo auricular medio encontramos una zona de transición entre ambos caminos. Finalmente, por debajo de los 400 y hasta los 325 ms nos encontramos en la zona de conducción estable SP. Con estos datos, podemos asegurar ya que la zona de conducción SP es mucho menor para el modelo II que para el modelo I. Esto es debido a que, tal y como muestran las gráficas de las respuestas fundamentales de los nodos (Figura 14 y Figura 13), los tiempos de transmisión AV en el camino rápido del modelo II son mucho menores que para el modelo I.

*Zona de interacción SP-FP-bloqueo*

Entre los 200 ms y los 325 ms de periodo auricular se produce una gran interacción entre los caminos SP y FP con una presencia creciente de bloqueos. En 260 ms, el 50% de las activaciones auriculares se bloquean y el resto de activaciones son conducidas a medias entre el camino rápido y el camino lento. Esta es una de las principales diferencias entre ambos modelos: en el modelo I teníamos series producidas exclusivamente tanto por el camino rápido como por el lento, mientras que en el modelo II el camino FP nunca llega a ser el protagonista de estas series.

Podemos realizar un análisis de estas series estadísticamente tal y como habíamos hecho para el primer modelo.

<b>AAmedio (ms)</b>	<b>FP</b>	<b>SP</b>	<b>bloqueo</b>	<b>Ritmo</b>
<b>244,6</b>	18,74%	31,26%	50,00%	ritmo 2:1
<b>279,6</b>	26,44%	40,26%	33,31%	Wenckebach 3:1
<b>287,6</b>	21,69%	53,31%	25,00%	Wenckebach 4:1
<b>289</b>	17,40%	62,58%	20,02%	Wenckebach 5:1

Tabla 2. Localización de las series de Wenckebach para el modelo II

Cabe destacar el hallazgo de una zona muy estable entre los 242 ms y los 256 ms en la cual el 50% de las activaciones quedan bloqueadas. Además, en este modelo también hemos encontrado series de Wenckebach 5:1 bastante estables, tal y como muestra la Figura 40.

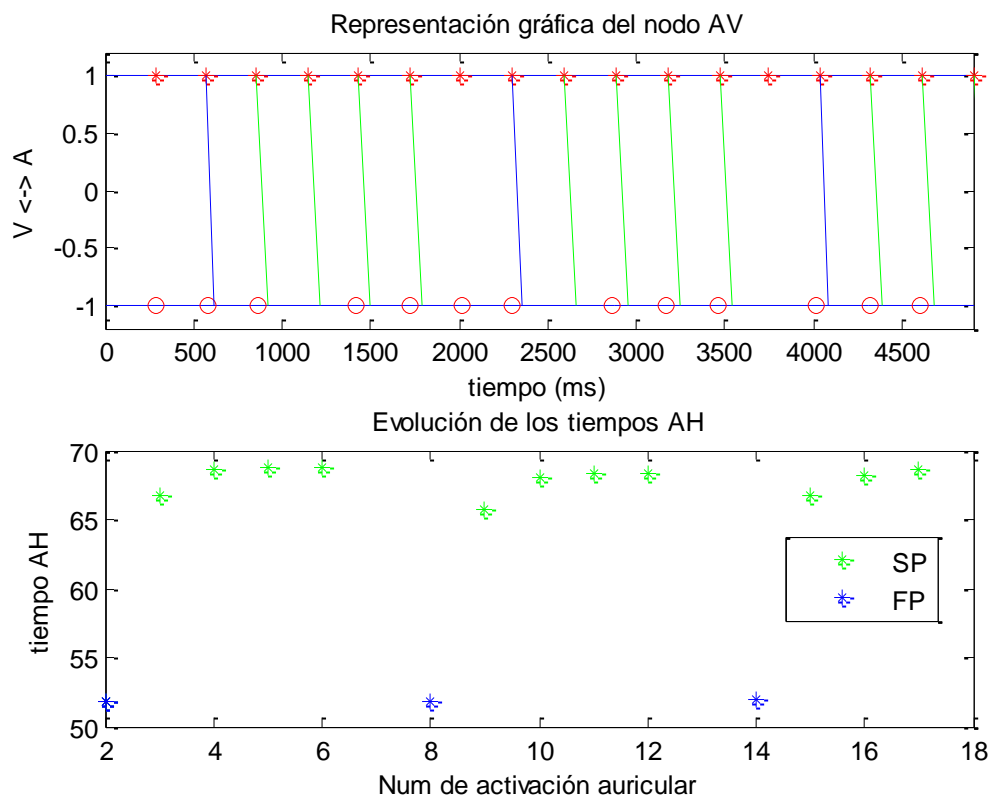


Figura 40. Representación de la serie de Wenckebach 5:1 para el modelo II

### *Zona de bloqueo*

La zona de bloqueo se encuentra por debajo de los 200 ms y se caracteriza por la poca presencia del camino FP que es incluso menos representativa incluso que en el caso del modelo I. El comportamiento del SP es el mismo en ambos modelos.

A partir de todos estos resultados, resulta evidente que la inclusión de un salto entre los dos caminos de la respuesta fundamental del nodo AV haciendo disminuir los valores de transmisión AV del camino rápido comporta una menor participación del camino rápido en la zona de interacción SP-FP-bloqueos y un alargamiento de la zona de estabilidad FP.

### 5.5 Análisis del modelo III

El modelo del nodo III fue diseñado con el objetivo de probar un modelo muy distinto a los precedentes, caracterizado por una respuesta fundamental muy suave con un salto entre caminos muy poco evidente (Figura 15). El resultado es un modelo con un camino rápido muy amplio, tal y como también podemos observar en la siguiente gráfica:

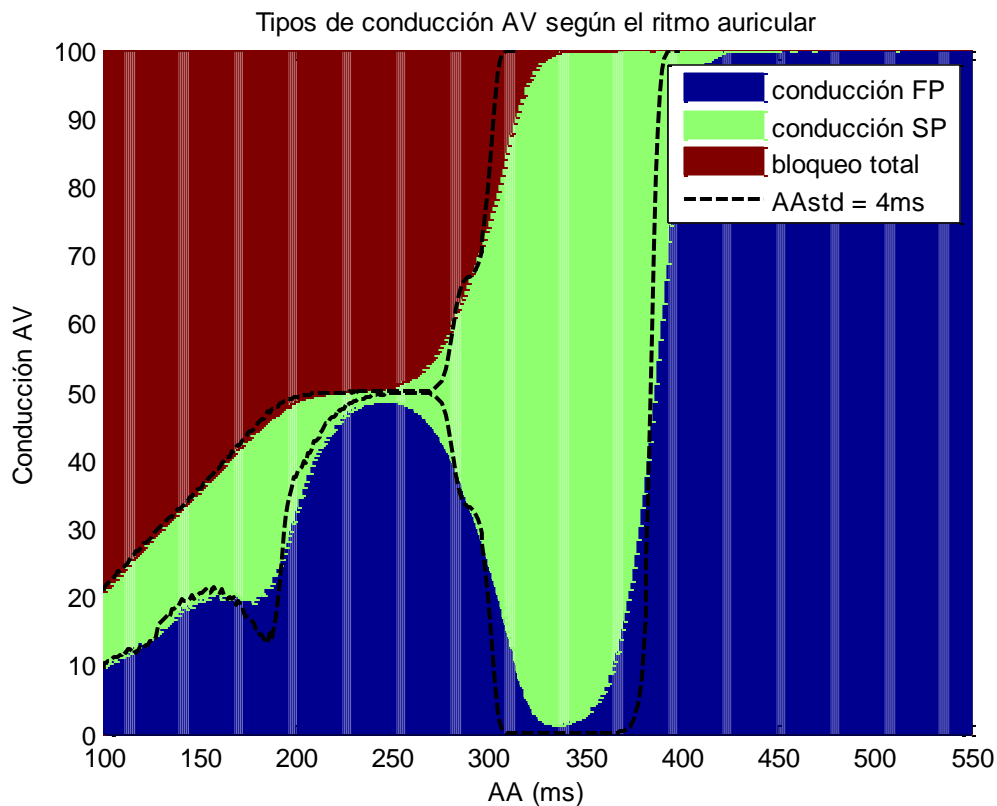


Figura 41. Porcentaje de estímulos auriculares conducidos por el camino rápido (en azul), lento (en verde) o bloqueados (en rojo) según el ritmo auricular para el modelo III

Resulta evidente que este modelo dispone de características muy distintas a los modelos anteriores. Con motivo de facilitar la comprensión de los resultados al lector, incluimos de nuevo la Figura 12.

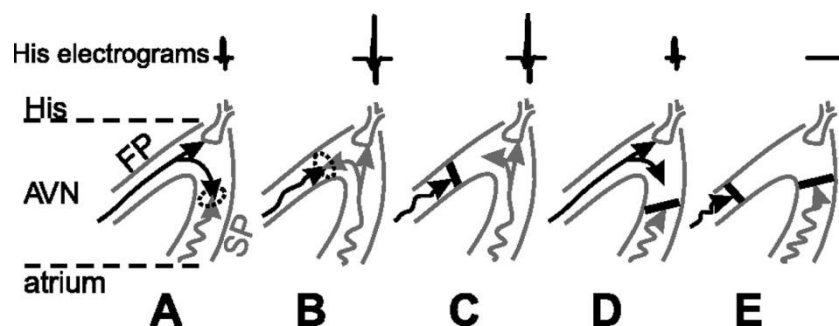


Figura 12. Ilustración de diferentes escenarios de conducción entre los caminos de propagación rápido y lento

### *Zona de estabilidad FP*

A esta zona pertenecen todas las series auriculares con un AA medio superior a los 425 ms y en ella se producen conducciones exclusivamente por el camino rápido FP ya que estos ritmos permiten descansar suficientemente a ambos caminos y el FP siempre será más rápido respecto al SP en condiciones de reposo. Esta situación se ilustra en la Figura 12A que acaba de incluirse. Se trata de una zona de estabilidad mucho mayor que en los otros modelos. Esto ya lo habíamos presupuesto cuando, al diseñar la gráfica de la respuesta fundamental del modelo, habíamos obtenido una gráfica en la cual el camino rápido se prolongaba mucho más que en los demás modelos.

### *Zona de transición FP-SP y Zona de estabilidad SP*

Entre los 425 y los 350 ms de periodo auricular medio, el periodo refractario del camino rápido es mayor que el del periodo auricular, por lo que el primero se bloquea y es el camino lento el que conduce. Esta situación puede verse en la Figura 12C. El camino rápido nunca llega a desaparecer como en los otros modelos anteriores, por lo que la zona de estabilidad SP no existe prácticamente.

### *Zona de interacción SP-FP-bloqueo*

Entre los 325 ms y los 175 ms de periodo auricular se produce una gran interacción entre los caminos SP y FP con una presencia creciente de bloqueos. En 325 ms, el camino rápido se encuentra bloqueado debido a su largo periodo refractario y es el SP quien conduce (Figura 12C). Sin embargo, el periodo auricular empieza a ser mayor que el periodo refractario del camino lento también, por lo que se producen los primeros bloqueos totales (Figura 12E). Desde los 200 hasta los 270 ms encontramos también una zona muy estable de Wenckebach 2:1, en donde los bloqueos constituyen el 50% de todas las transmisiones AV. La principal diferencia entre este modelo y los anteriores es que el camino rápido sí tiene un papel mucho más importante y es superior en número de activaciones conducidas al camino lento. Esto es debido principalmente al hecho de que el camino lento cuenta con unos tiempos de conducción mucho más altos que el camino rápido.

### *Zona de bloqueo*

La zona de bloqueo se encuentra por debajo de los 175 ms y se caracteriza por un gran número de bloqueos. Los caminos rápido y lento actúan prácticamente en la misma proporción y los bloqueos aumentan linealmente conforme disminuye la media de las activaciones auriculares.

*Series de Wenckebach*

En la región de interacción anteriormente explicada encontramos las series de Wenckebach que quedan ilustradas en las Figura 36 y Figura 37. A partir de los datos de esta gráfica podemos obtener la siguiente tabla 1 que nos permite encontrar fácilmente las distintas series de Wenckebach de forma estadística.

<b>AAmedio (ms)</b>	<b>FP</b>	<b>SP</b>	<b>bloqueo</b>	<b>Ritmo</b>
<b>259,6</b>	49,96%	0,04%	50,00%	ritmo 2:1
<b>288</b>	33,32%	33,36%	33,32%	Wenckebach 3:1
<b>298,4</b>	24,85%	50,31%	24,85%	Wenckebach 4:1

Tabla 3. Localización de las series de Wenckebach para el modelo III

## 5.6 Análisis de ablaciones

Para analizar el efecto de las ablaciones, realizamos un análisis ventricular del modelo I al cual se le han sustraído sendos caminos. La siguiente figura muestra ablaciones en sendos caminos para un régimen sinusal. En estos ritmos tan relajados no se aprecia ningún cambio entre la respuesta íntegra sin ablaciones (en azul) y la respuesta con ablaciones (en el camino SP a la izquierda y en el camino FP en la derecha):

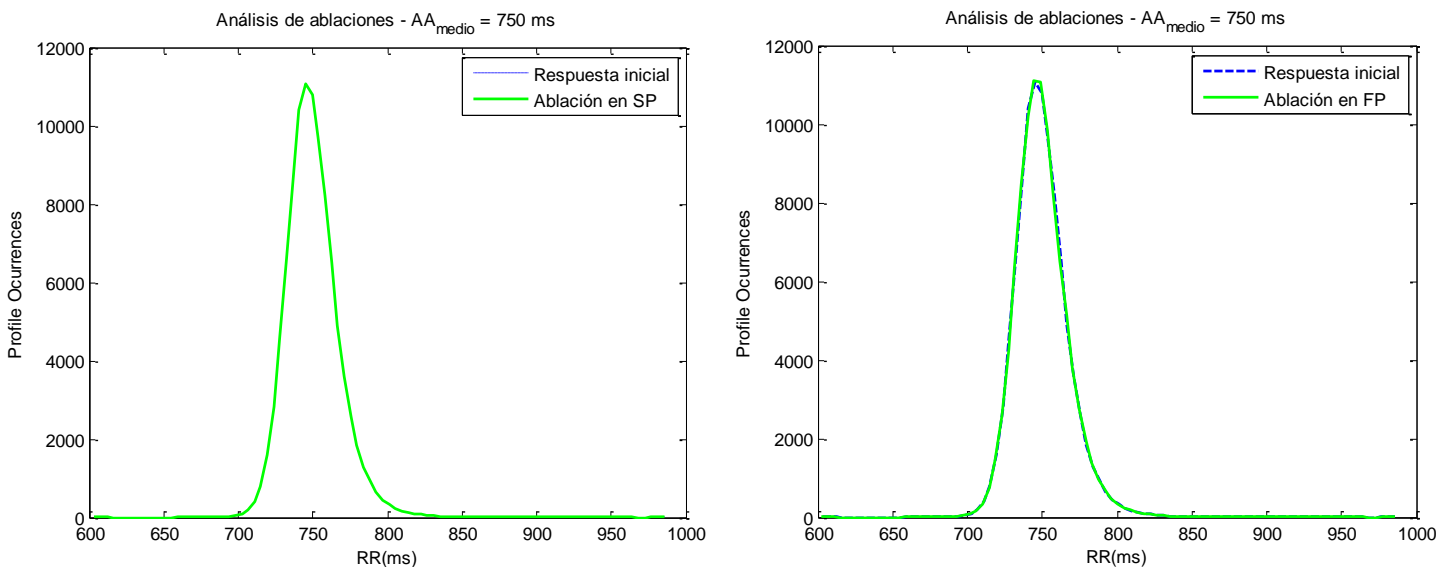


Figura 42. Ablación en los caminos lento (a la izda.) y rápido (a la dcha.) para el modelo nodal I a 750 ms

Los principales cambios pueden observarse a ritmos auriculares mucho más rápidos. La Figura 43 muestra series ventriculares típicas de un régimen fibrilatorio, en las que se produce una ablación de alguno de los dos caminos de conducción. Es inmediato observar cómo las ablaciones en el camino rápido no introducen prácticamente ningún efecto. Sin embargo, el efecto producido por la ablación del camino lento es muy notable.

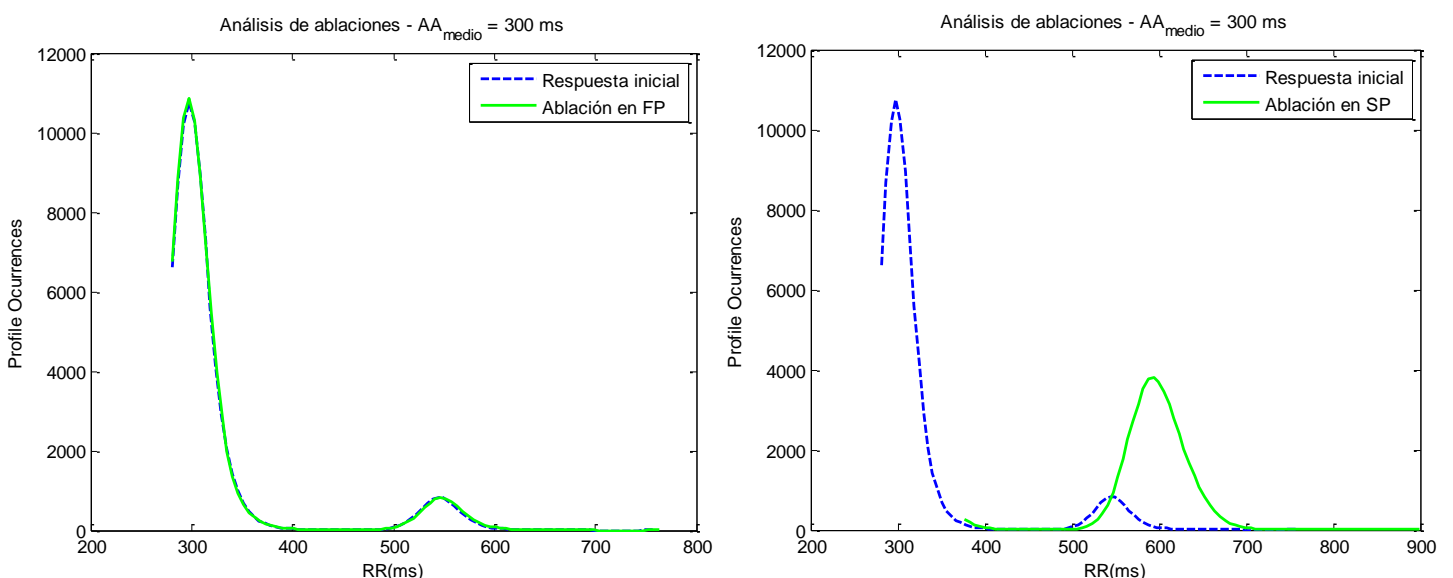


Figura 43. Ablación en los caminos rápido (izda.) y lento (dcha.) para el modelo nodal I a 300 ms



Tal y como habíamos avanzado anteriormente, las ablaciones en el camino rápido no introducen prácticamente ningún cambio en la respuesta ventricular del nodo AV. Sin embargo, las ablaciones del camino lento producen un incremento muy notable de la frecuencia ventricular tal y como muestran todas las gráficas. Un ejemplo muy claro es el anterior en el que un ritmo auricular de 300 ms pasa de producir un régimen ventricular de 300 ms a otro de 600 ms.

Los efectos de la ablación del camino lento del nodo AV son cada vez más visibles conforme vamos excitando al nodo con periodos auriculares menores. En la Figura 44 podemos encontrar cuatro casos de ablaciones del camino lento con excelentes resultados. En el panel a encontramos un régimen fibrilatorio con una respuesta ventricular en torno a los 440 ms (el doble del periodo auricular) que con una ablación en el SP se transforma en un régimen bimodal en los periodos doble y triple de la frecuencia auricular.

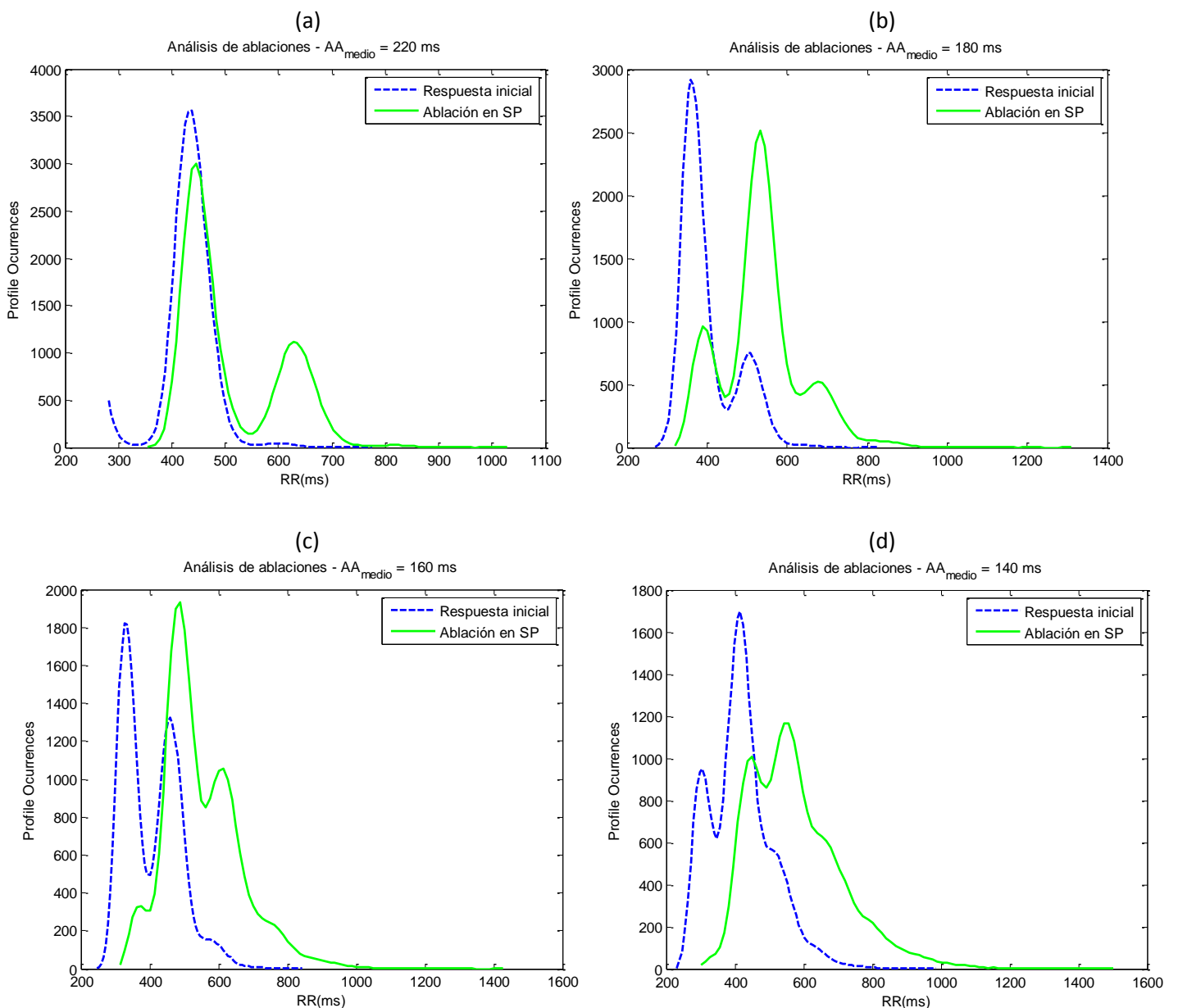


Figura 44. Ablación del camino lento del modelo I para 220 (a), 180 (b), 160 (c) y 140 ms (d).

Este último resultado descrito no es tan impresionante como lo pueden ser los siguientes. En el panel b pasamos de un régimen bimodal con un pico dominante en 360 (el doble del periodo auricular) a un régimen trimodal en el cual el pico dominante se sitúa en el triple del periodo auricular. Esta misma situación se produce en el panel c, en el cual se pasa de un régimen bimodal de 320 y 480 ms a un régimen también bimodal de 480 y 640 ms. Por último, en el panel d la ablación del camino lento nos permite pasar de una respuesta bimodal fundamentada en el tercer armónico del periodo auricular a otra respuesta centrada en el cuarto armónico.

Por otra parte, como en el análisis de los modelos en las anteriores secciones hemos diseñado las siguientes gráficas que resumen el efecto producido por ablaciones en sendos caminos de conducción del nodo AV. A simple vista, vemos como en los casos de ablaciones la desviación estándar no afecta en exceso la respuesta final: la figura con una desviación estándar de 18 ms y el mismo caso pero con 4 ms (línea punteada) no presenta casi ninguna variación.

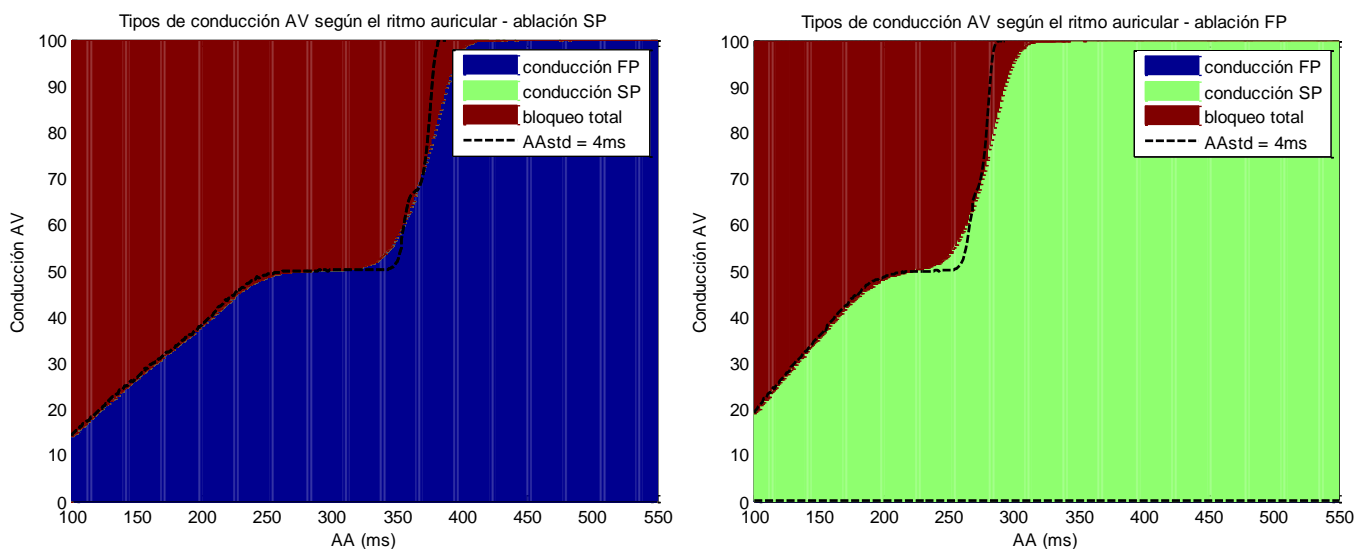


Figura 45. Efecto de las ablaciones de los caminos rápido (dcha.) y lento (izda.)

Podemos observar como la ablación en el camino SP produce una zona de estabilidad entre 250 ms y 350 ms en la cual el nodo conduce el 50% de las activaciones auriculares produciéndose una serie a ritmo 2:1, con lo cual, podemos esperar un VV resultante medio de entre 500 ms y 750 ms. En la gráfica inicial sin ablaciones (Figura 35), la región en la que los bloqueos sucedían en el 50% de las activaciones auriculares se extendía desde los 200 hasta los 270 ms, por lo que la ablación en el camino SP produce un incremento generalizado en la media de las activaciones ventriculares.

Por el contrario, no se observan diferencias entre la situación sin ablaciones y la ablación del FP. Esto es debido al menor peso que tiene el FP cuando sometemos el nodo AV a periodos auriculares menores.

Así pues, el análisis de ablaciones muestra claramente que la eliminación del camino lento en el nodo AV produce una reducción en el ritmo cardíaco resultante. El camino lento consigue transmitir, aunque más lentamente, ritmos más rápidos que el camino rápido, por lo que al eliminar dicho camino, entra en juego únicamente el camino rápido, que no puede seguir ritmos auriculares tan rápido y, por tanto, se bloquea más a menudo consiguiendo así ritmos ventriculares mucho más lentos.

## 5.7 Introducción de varias frecuencias en el nodo AV

A lo largo de todo este trabajo, hemos supuesto que los dos frentes de onda que se propagan por el nodo AV son idénticos y se activan al mismo tiempo. Esto no es una hipótesis demostrada y podría no ser completamente acertada. Es por ello que hemos realizado algunas pruebas en las que simulamos que la activación auricular no llega al mismo tiempo a los dos caminos de conducción AV. En la siguiente Figura 46 encontramos las superficies de Poincaré halladas con nuestro modelo, en el cual la activación auricular y las características del modelo son siempre las mismas. La única diferencia entre cada una de las gráficas es el diferente retraso con el que la onda auricular llega al camino FP.

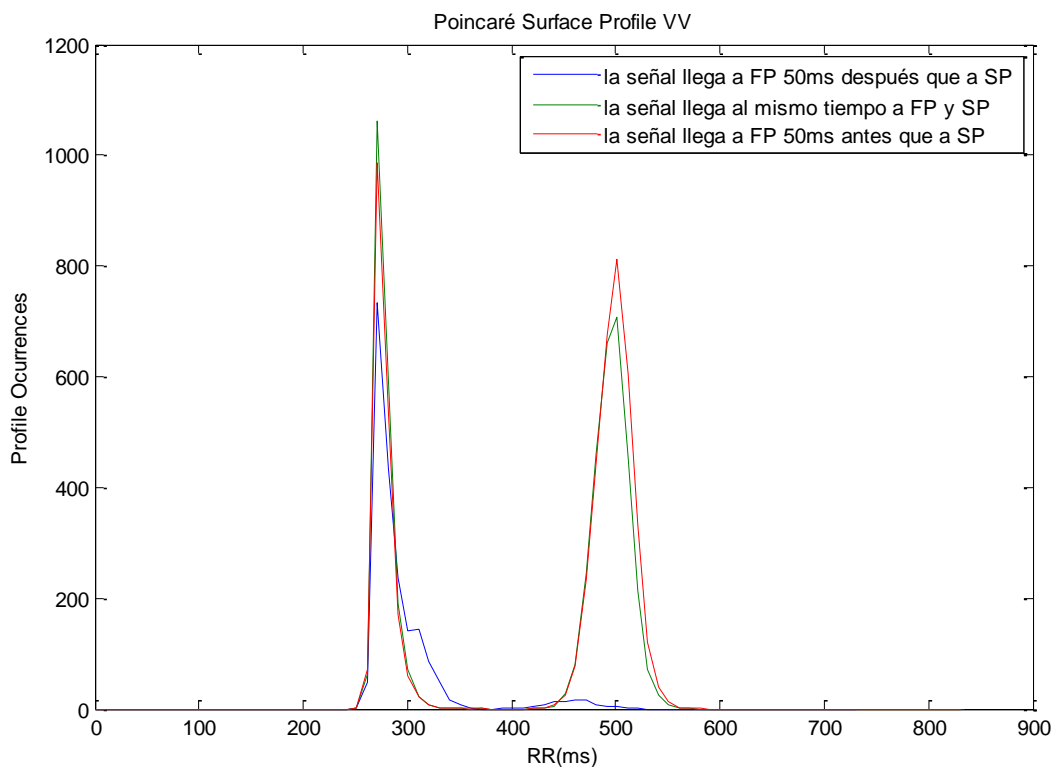


Figura 46. Perfiles de superficies de Poincaré en las cuales la activación auricular llega antes (50 ms) o después (50 ms) al FP respecto al SP

En la figura se aprecia como cuando la señal auricular llega antes al FP, los perfiles de superficie de Poincaré son muy similares. La situación no es así cuando la señal llega antes al SP. Para investigar en profundidad lo que sucede podemos observar en las **Error! No s'ha trobat l'origen de la referència.** y **Error! No s'ha trobat l'origen de la referència.** la distribución de las activaciones auriculares según el camino por el que se transmiten.

En la primera figura vemos como cuando la señal auricular llega antes al camino rápido, los histogramas ventriculares no varían significativamente:

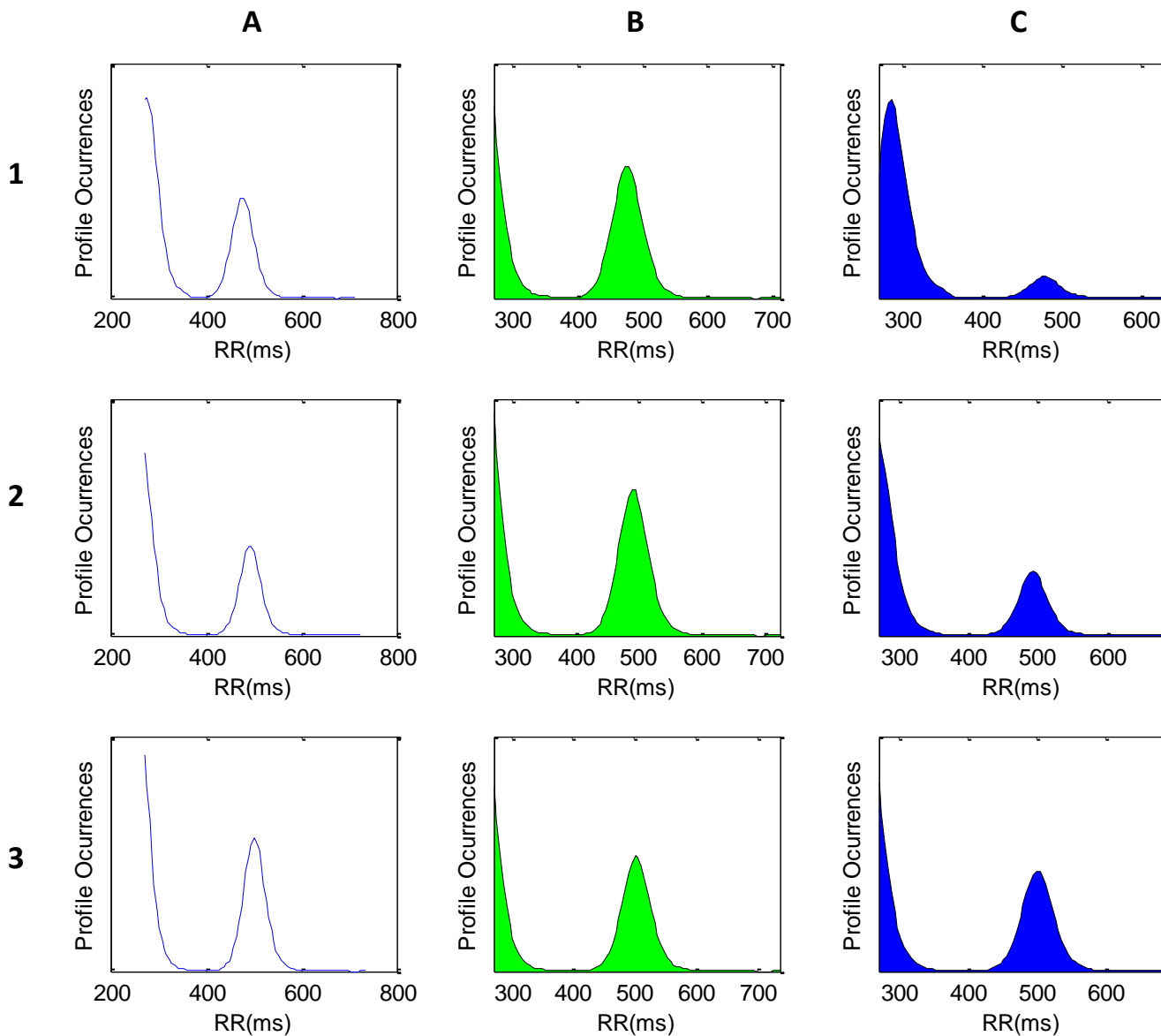


Figura 47. Histogramas (columna A) y contribuciones SP (columna B) y FP (columna C) cuando la señal llega 25 ms (fila 1) o 10 ms (fila 2) antes al FP que al SP respecto al caso en el que la señal llega por igual a ambos caminos (fila 3)

Sin embargo, como vemos en la **Error! No s'ha trobat l'origen de la referència.** como cuando el retardo es positivo la morfología de la distribución entre los caminos rápidos y lentos cambia mucho:

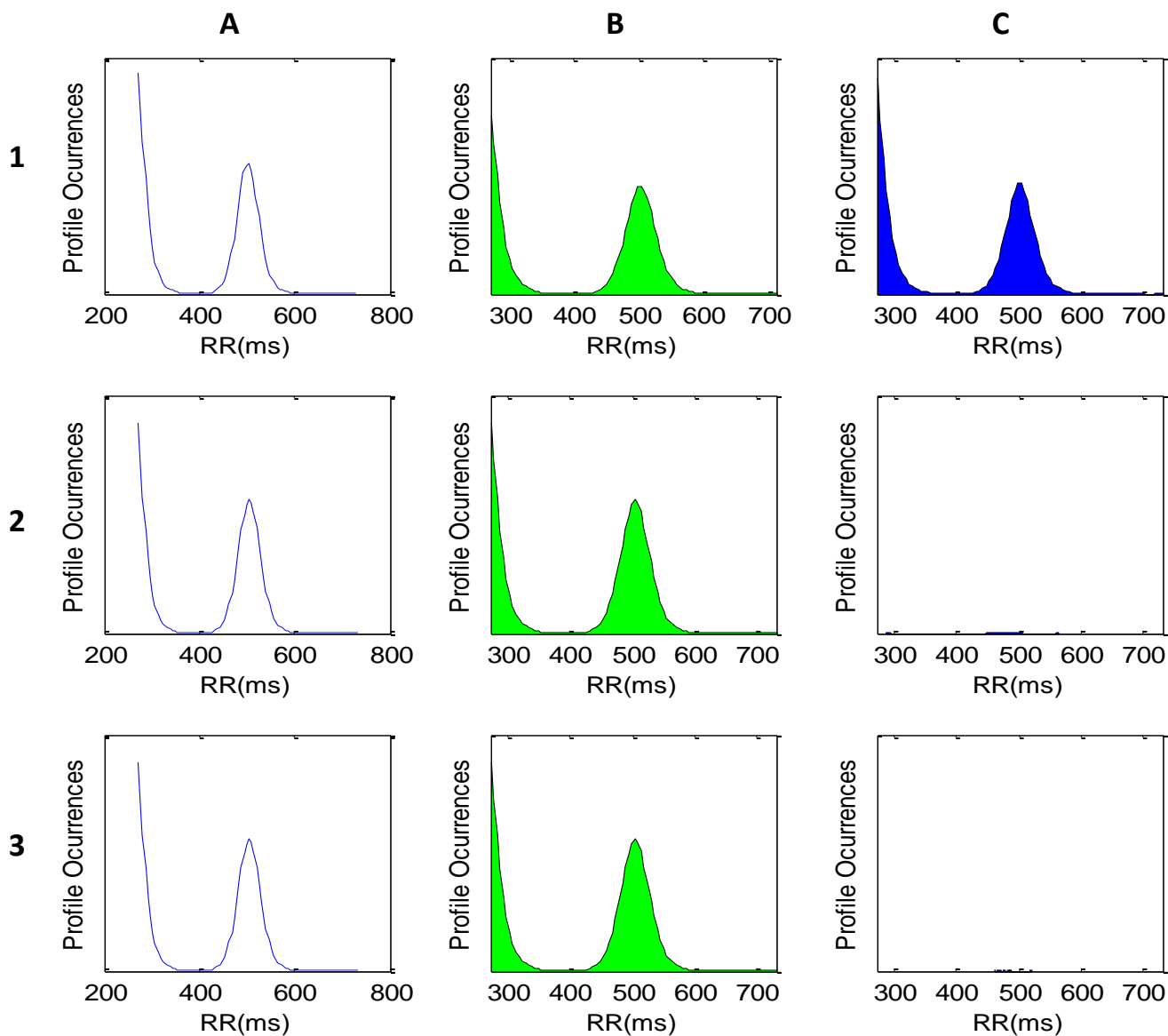


Figura 48. Histogramas (columna A) y contribuciones SP (columna B) y FP (columna C) cuando la señal llega 10 ms (fila 2) o 25 ms (fila 3) después al FP que al SP respecto al caso en el que la señal llega por igual a ambos caminos (fila 1)

Esto es debido a que en un principio es el camino rápido el que domina, pero al incluir un cierto retardo, el camino lento siempre consigue llegar antes que el rápido y entonces este último desaparece. Se comprende mejor en la siguiente tabla, en la que vemos como cuando el retardo supera los 4 ms, el camino rápido siempre llega más tarde que el lento. Esto unido al hecho de que el periodo refractario  $\Theta_{ini}$  es siempre menor en el camino lento provoca la definitiva desaparición del camino rápido, tal y como muestra la Figura 48.

		Retardo = 0 ms	Retardo = 4 ms	Retardo = 6 ms
AVmin	SP	55 ms	55 ms	55 ms
	FP+retardo	50 ms	54 ms	56 ms
Theta_ini	SP	210 ms		
	FP	305 ms		

Tabla 4. Comparación entre las características AVmin efectivo y  $\Theta_{ini}$  en los caminos SP y FP para retardos distintos en el FP

En definitiva, introducir un retardo en el camino rápido equivale matemáticamente a modificar el  $AV_{min}$  de dicho camino.

## 5.8 Análisis de la influencia de las series auriculares sobre la respuesta ventricular

Las series auriculares que hemos utilizado en todo este trabajo han sido producidas usando el algoritmo propuesto por Climent et al. [29]. Tal y como hemos explicado en la Metodología de este trabajo, Climent usaba una distribución *Pearson Tipo IV* ya que de esta forma podía controlar de forma independiente cinco parámetros característicos: media, varianza, *skewness*, *kurtosis* y autocorrelación.

En esta sección analizamos cómo varía la respuesta ventricular de un nodo AV cuando únicamente varía uno de los parámetros anteriores en la serie de entrada auricular. En las siguientes figuras podemos ver los resultados. A menos que se indique lo contrario, todas las simulaciones se han obtenido usando el Modelo I con una serie auricular media de 155 ms, desviación 22 ms, *skewness* 1,1, *kurtosis* 8 y coeficientes de autocorrelación [1 0,21 0,07 0,05 0,01].

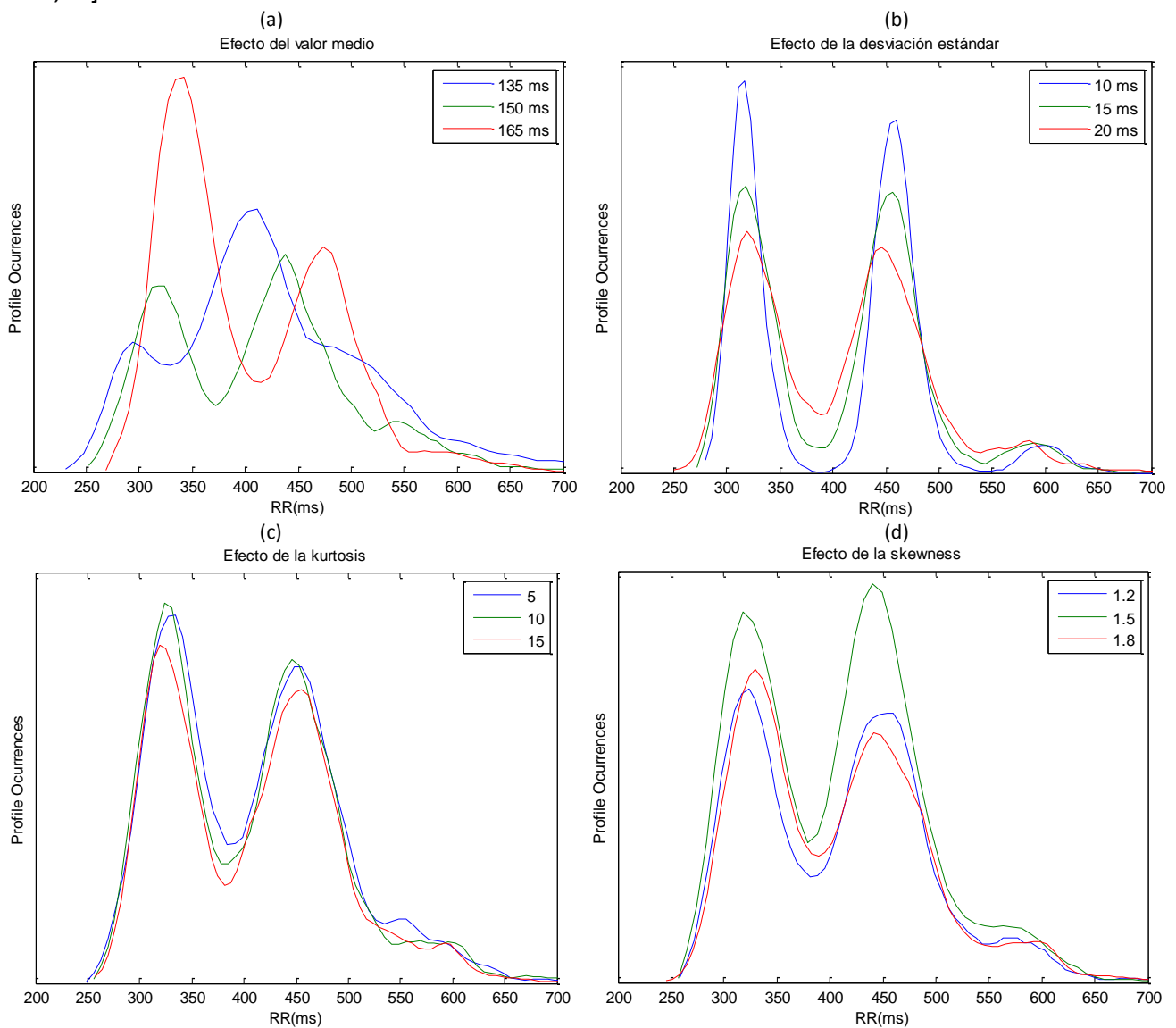


Figura 49. Respuestas ventriculares para diferentes combinaciones de AA (ver texto)



En la figura anterior podemos ver que el cambio en el valor medio de la serie auricular tiene una gran influencia sobre el histograma ventricular (panel a), modificando tanto la localización de la población RR dominante como el número de ellas. La desviación estándar de las series auriculares tiene su efecto sobre la anchura de cada población ventricular, como observamos en el panel b. Un incremento en el valor de la desviación estándar se corresponde con una disminución del valle que separa las poblaciones de RR, dificultando así su identificación. Por último, la *skweness* y la *kurtosis* también influyen la respuesta ventricular final, tal y como se muestra en los paneles c y d.

## 6. Discusión

### 6.1 Principales aportaciones

Con este proyecto hemos desarrollado el primer modelo de nodo auriculoventricular humano disponible en la bibliografía que cuenta con un sistema de doble fisiología en el cual los impulsos auriculares vienen transmitidos por un camino denominado lento o por otro denominado rápido. Las principales diferencias en cada uno de estos caminos fisiológicos consisten en sus tiempos de transmisión auriculoventricular y en sus periodos refractarios.

A partir del diseño del sistema auriculoventricular, se ha estudiado el efecto que produce cada uno de los parámetros del nodo AV sobre la respuesta ventricular durante arritmias supraventriculares. El sistema base del nodo auricular se compone de una familia de parámetros para cada uno de los caminos existentes:  $\tau$  es la constante de refractariedad que controla el efecto del tiempo transcurrido entre la última transmisión AV no bloqueada y la siguiente activación auricular;  $\alpha$  limita la acción del conjunto anterior, que viene sumado siempre a  $AV_{\min}$  que delimita el mínimo tiempo de transmisión auriculoventricular. Por otra parte, se incorpora un sistema de bloqueo por el cual uno o ambos caminos son incapaces de conducir un latido auricular debido al citado efecto de refractariedad. Este sistema de bloqueo se limita a aumentar el tiempo refractario mínimo entre latidos ventriculares usando una variable aleatoria definida, según Mangin et al. [16] por  $\Delta_{media}$  y  $\Delta_{std}$ . Los estudios de Mangin han comparado ya el efecto de esta aleatoriedad en el sistema y se ha demostrado el efecto beneficioso de esta introducción en comparación con series ventriculares reales.

Como hemos visto, las distintas combinaciones de estos parámetros dan resultado a distintos modelos que presentan importantes diferencias entre ellos emulando las diferencias que se pueden registrar en la práctica clínica. Con la intención de evaluar el efecto que estas diferencias pueden tener sobre la respuesta clínica de los pacientes, hemos evaluado el comportamiento de distintos nodos AV para una misma patología. En primer lugar, hemos elegido un primer modelo en el que domina el camino lento. A su vez, el modelo II juega con los parámetros del camino rápido para obtener un salto entre los dos caminos en la respuesta fundamental del nodo AV, muy típico en las respuestas reales de nodo AV humanos. En nuestro tercer modelo, domina el efecto del camino rápido en gran parte de todo el espectro auricular posible, debido a la combinación de sus parámetros que han dado lugar a una respuesta fundamental (Figura 15) con una línea de corte muy baja en términos de media auricular entre el camino rápido (a medias auriculares altas) y el camino lento (a medias auriculares más bajas). Así, tenemos un primer modelo en el que domina el camino lento con una transición entre caminos muy definida, un segundo modelo más proporcionado con un salto muy marcado entre caminos y un tercer modelo dominado por el camino rápido con una transición muy suave.

Por otra parte, el análisis de ablaciones nos ha llevado a la conclusión de que dicho procedimiento aplicado sobre el camino lento del nodo AV puede provocar una reducción del ritmo cardiaco del paciente. En pacientes con arritmias fibrilatorias, el ritmo cardiaco es muy alto y esto ocasiona numerosos otros síntomas. Así, los médicos tratan de reducir el ritmo cardíaco de una forma controlada para no llegar a provocar bradicardias o ritmos

excesivamente irregulares que podrían desbalancear la presión sanguínea. Es por ello que las terapias ablativas podrían ser efectivas tal y como algunos autores afirman [4,5], aunque en los casos en los que el camino rápido es el predominante, como en el modelo III, la ablación puede no tener un efecto destacable.

La aplicación de distintas series auriculares sobre el algoritmo diseñado que implementa el nodo AV permite la consecución de series ventriculares muy distintas. Uno de los hallazgos más evidentes es la relación entre la desviación estándar de las series y la variabilidad en el camino de conducción auriculoventricular. Así, aquellas series, típicas de la fibrilación auricular, en las que la desviación estándar auricular era mayor han producido series ventriculares en las cuales es mucho más usual el cambio del camino de conducción entre rápido y lento para cada impulso auricular. Por el contrario, encontramos menos variación en la elección del camino que conduce cada impulso auricular entre las series auriculares menos dispersivas, más típicas entre los ritmos sinusales y de flúter auricular.

Por otra parte, hemos encontrado respuestas ventriculares muy variadas: unimodales, bimodales e incluso respuestas ventriculares en las cuales hemos localizado 3 o más longitudes de periodo ventricular distintas. Si bien es cierto que cuanto más descende el periodo auricular medio, más complicada de descifrar es la respuesta ventricular, se puede establecer una primera aproximación en la cual cada periodo ventricular más común es un múltiplo del tiempo auricular medio, lo cual está en consonancia con las publicaciones recientes al respecto [Andreu et al. 30].

Por último, hemos investigado la influencia que puede ocasionar el hecho de que la señal auricular no llegue al mismo tiempo a la entrada de los dos caminos de conducción y la influencia de los parámetros de diseño de las series auriculares sobre la respuesta ventricular final.

## 6.2 Comparación con otros trabajos

Nuestro modelo se ha basado a partir de la experiencia de otros autores. Jorgensen et al. [32] propuso nuestro mismo modelo matemático pero con un parámetro  $\Delta_{std} = 0$ , de forma que cada bloqueo AV provoca un aumento del periodo refractario idéntico. Una de las interesantes propiedades que introdujo este modelo es que durante estimulación auricular rápida en flúter y fibrilación auricular, el número de latidos conducidos es inversamente proporcional a la frecuencia de activación auricular para unas características auriculares invariantes. Es decir, a mayor frecuencia de activación, menor número de latidos conducidos por el nodo AV. Estos resultados, que nuestro modelo también comparte, se correspondían con los experimentos conducidos en conejos por Chorro en 1990 [33].

Nuestro modelo está basado principalmente en el de Mangin et al. [16], quien estudió el efecto de introducir un  $\Delta$  uniformemente distribuido al modelo anterior y encontró que esta fórmula se adaptaba mucho mejor a pacientes reales. El modelo con un  $\Delta_{std} = 0$  también funciona bien a efectos probabilísticos en comparación con series ventriculares reales, pero los histogramas que se producen son demasiado multi-modales y no concuerdan con resultados médicos observados. Respecto a la elección del valor de  $\Delta_{std}$ , nosotros hemos usado el modelo uniformemente distribuido de Mangin para la transmisión de los impulsos auriculares ya que ofrece resultados muy coherentes con los datos encontrados en pacientes

reales. No obstante, ninguno de estos autores incluye el efecto de la doble fisiología del nodo AV.

Climent et al. sí que introduce las herramientas matemáticas para incluir la doble fisiología [22] en el caso de conejos. En su estudio, Climent construye gráficas fundamentales de transmisión (como en las Figura 13, Figura 14 y Figura 15) a partir de experimentos realizados en conejos con protocolos de estimulación A1A2A3. Además, también se efectúan pruebas para evaluar series de Wenckebach y los efectos de la conducción durante fibrilación auricular. Mediante el uso de los alternantes de His, podemos discernir los latidos transmitidos provenientes de los caminos rápido y lento.

Climent utiliza estos alternantes para así llevar a cabo un análisis de la fisiología dual del nodo AV a partir del cual configura su modelo matemático de nodo AV. Dicho modelo, incluye una estructura fisiológica dual que nosotros hemos utilizado. Por tanto, el modelo de Climent ya incluye los efectos de la doble fisiología y de los latidos bloqueados sobre conejos y sus resultados son validados mediante la comparación con series experimentales, localización de series de Wenckebach y análisis de ablaciones en su modelo. Finalmente, Climent puntualiza ciertas limitaciones que deben ser consideradas: la aplicabilidad de su modelo en conejos al caso del nodo AV humano y la posibilidad de incluir diferencias entre las activaciones en cada uno de los caminos de conducción.

Nuestro modelo de doble fisiología parte del modelo propuesto por Climent, el cual ha sido adaptado para cumplir con las características de conducción humanas. Una de las principales diferencias es que el modelo matemático de Climent es mucho más flexible, ya que en su descripción matemática tanto  $\tau$  como  $\alpha$  son también variables. Nuestro modelo ha intentado simplificar esta mayor variabilidad para así poder contrarrestar la dificultad de incluir el efecto de la doble fisiología en humanos.

Nosotros, sin embargo, hemos extrapolado su modelo a las características típicas del ser humano y hemos usado gráficas fundamentales obtenidas a partir de experimentos en humanos encontrados en la literatura [31]. Para la creación de la doble fisiología, a partir de la base de los modelos humanos encontrados y de las conclusiones de Climent se han diseñado los parámetros distintos para cada uno de los caminos de conducción. El modelo de elección de la doble fisiología sigue exactamente las indicaciones de Climent: el haz de His es activado siempre por el camino con un menor tiempo de conducción. Por tanto, podemos considerar nuestro trabajo como una continuación del trabajo de Climent con la adaptación de su modelo al caso humano.

En cuanto a los resultados, los de Climent et al. no son directamente extrapolables ya que dicho trabajo usa modelos auriculoventriculares de conejos. Sin embargo, el funcionamiento de las series de Wenckebach y de las ablaciones coincide totalmente con nuestros resultados. Jorgensen y Mangin también muestran los mismos resultados en cuánto a series de Wenckebach aunque no estudian las posibles ablaciones de los caminos ya que no disponen de un modelo de fisiología dual. Sin embargo, estos dos últimos autores sí que tratan con datos de pacientes humanos y nuestros resultados sí que concuerdan con lo expuesto en sus trabajos.

### **6.3 Limitaciones**

Uno de nuestras principales limitaciones a la hora de evaluar nuestro modelo matemático consiste en que no disponemos de registros intracardiacos humanos reales, por lo que todo el proceso de construcción del modelo de transmisión AV se ha realizado a partir de extrapolaciones a partir del modelo de conejo de Climent. No obstante, las respuestas ventriculares obtenidas son similares a las obtenidas en pacientes clínicos. Esta es una limitación con la que se enfrentan todos los grupos de investigación del mundo ya que hoy en día existen importantes limitaciones técnicas que nos permiten obtener dichos registros de forma fácil.

Además, existen distintos cambios en la respuesta fundamental del nodo AV que depende de factores temporales. El tiempo de conducción AV no depende únicamente del tiempo de recuperación sino también de la historia de conducción pasada descrita por los conceptos de facilitación y fatiga [31]. Estos conceptos introducen distintas respuestas fundamentales en función de la serie precedentes de bloqueos y conducciones. La incorporación de la fatiga y la facilitación en los modelos matemáticos del nodo AV puede conducir a una gran variedad de efectos dinámicos y, aunque la inclusión de estos efectos podría haber sido posible en el modelo actual, la incorporación de parámetros extra hubiera complicado en exceso nuestro espacio paramétrico. Otro factor limitante en nuestro modelo es la falta de entrada desde los ventrículos a las aurículas que también podría llegar a afectar a las propiedades conductivas del nodo.

### **6.4 Trabajo futuro**

A pesar de las distintas limitaciones comentadas, la principal limitación de este trabajo viene dada por su propia naturaleza matemática. Los modelos matemático son unas herramientas que, como hemos visto, proporcionan una buena fuente para poder investigar y entender mejor los distintos fenómenos biomédicos. Nuestro modelo ha conseguido arrojar un poco más de luz sobre las propiedades de la conducción auriculoventricular, pero estos hallazgos deberían ser validados con registros intracavitarios que demuestren que realmente nuestro modelo se ajusta a la realidad.

Claramente, un modelo iónico del corazón debería ser capaz de reproducir todas las propiedades funcionales de la conducción auriculoventricular. Sin embargo, estos modelos son extremadamente complejos. Nosotros creemos que el análisis de modelos simplificados, como el aquí propuesto, ofrece un medio para identificar las propiedades funcionales AV bajo la compleja dinámica del nodo AV. Por tanto, nuestro enfoque debe ser considerado complementario al desarrollo de modelos iónicos.

## 7. Conclusiones

Este trabajo modela la respuesta ventricular durante FA, flúter auricular y régimen sinusal. Tomamos como hipótesis que los latidos auriculares no transmitidos conducen a un incremento en el periodo refractario del nodo AV. Además, también suponemos la existencia de dos caminos de conducción auriculoventricular con distintas propiedades de transmisión.

Usando un modelo altamente simplificado, se establecen los parámetros que dan lugar a respuestas fundamentales de transmisión realistas en comparación con otros trabajos médicos consultados. Después, se introduce una entrada auricular y se analizan los resultados ventriculares dados por nuestro modelo. En particular, estas técnicas deberían ayudar a dilucidar el funcionamiento del nodo AV para así poder hallar técnicas que permitan mejorar la situación de pacientes con flúter o fibrilación auriculares.

En concreto, nuestro modelo ha ayudado a explicar los mecanismos por los cuales la ablación del camino de conducción auriculoventricular lento es un enfoque acertado a la hora de tratar estas enfermedades, por lo que deberíamos considerar este trabajo como un avance en el estudio de la conducción auriculoventricular. Es por ello que se puede afirmar que el objetivo principal del presente proyecto final de carrera ha sido alcanzado.

Respecto a los objetivos específicos planteados cabe destacar lo siguiente:

- Hemos estudiado y recopilado información bibliográfica sobre el modelado matemático, la fibrilación auricular y su respuesta ventricular.
- Hemos adaptado los modelos matemáticos precedentes de otros autores para obtener un modelo de nodo AV humano a partir de un modelo animal. Dicho modelo incluye, además, muchas características propias del nodo AV humano observadas en experimentos.
- Hemos estudiado y evaluado el efecto producido sobre la respuesta ventricular de las arritmias auriculares más frecuentes: usando el modelo de nodo AV obtenido, hemos obtenido y comparado las respuestas ventriculares en situaciones de FA, flúter o ritmo sinusal con distintos modelos de nodo AV.
- Hemos analizado en profundidad el papel que juega la doble fisiología del nodo AV sobre la respuesta ventricular durante las arritmias supraventriculares. Hemos estudiado las distintas contribuciones en la respuesta ventricular final de cada uno de los caminos fisiológicos del nodo AV en cada uno de los modelos y situaciones propuestas y las consecuencias de las ablaciones de dichos caminos.

## 8. Bibliografía

1. T Kurian, C Ambrosi, W Hucker, VV Federov, I R Efimov, "Anatomy and Electrophysiology of the Human AV Node" *PACE*; vol. 33: págs. 754-762 2010.
2. Y Zhang, S Bharati, KA Mowrey, S Zhuang, PJ Tchou and TN Mazgalek. "His electrogram alternants reveal dual-wavefront inputs into and longitudinal dissociation within the bundle of His" *Circulation*; vol. 104: págs. 832-838 2001.
3. S Nattel "New ideas about atrial fibrillation 50 years on" *Nature*; vol. 415: págs. 219-226 2002.
4. Z Blanck, A Dhala, J Sra, SS Deshpande, AJ Anderson, M Akhtar, MR Jazayeri. "Characterization of Atrioventricular Nodal Behavior and Ventricular Response during Atrial Fibrillation before and After a Selective Slow-Pathway Ablation". *Circulation*; vol. 91: págs. 1086-1094 1995.
5. GK Feld, RP Fleck, O Fujimura, DL Prothro, TD Bahson and M Ibarra, "Control of rapid response by radiofrequency catheter modification of the Atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation" *Circulation*; vol. 90: págs. 2299-2307 1994.
6. José M. Ferrero Corral, José M. Ferrero y de Loma-Osorio, F. Javier Saiz Rodríguez, Antonio Arnau Vives. "Bioelectronics. Señales bioeléctricas". SPUPV, 1994
7. Lilly LS. "Pathophysiology of heart disease. A collaborative study of medical students and faculty". Ed. Baltimore, 2003.
8. Silverthorn. *Human Physiology. An integrated approach*. Pearson education, 2004.
9. S.Tawara, "Das Reizleitungssystem des Suetierherzens. Eine Anatomisch-Histologische Studie ber das Atrioventrikularbndel und die Prukinjeschen Fden". Gutav Fischer, 1906.
10. T.Mazgalek and P.J. Tchou, *Atria-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. Blackwell Publishing, 2000.
11. T. Kurian, C. Ambrosi, W. Hucker, V. Federov, and I.Efimov, "Anatomy and electrophysiology of the human AV node", *PACE*; vol. 33, nº 6, págs. 754-752 2010.
12. W. Koch, "Weiter mitteilungen uber en sinusnoten der herzens." *Verhandlungen del Deutshen Pathologischen Gesellschaft*; vol. 13, nº 85 1909.
13. Damián Sánchez-Quintana, Siew Yen Ho. "Anatomía de los nodos cardíacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular". *Revista española de cardiología*; vol. 56, págs. 1085-1092 2003.
14. GK Moe, JB Preston and H Burlington, "Physiologic evidence for a dual AV transmission system", *Circulation Research*; vol. 4, págs. 357-375 1956.
15. RM Schuilenburg and D Durrer, "Atrial echo beats in the human heart elicited by induced atrial premature beats," *Circulation*, vol. 37, no. 5, pp. 680-693 1968.
16. L Mangin, A Vinet, P Pagé, L Glass, "Effects of antiarrhythmic drug therapy on atrioventricula nodal function during atrial fibrillation in humans", *Eurospace* 7; S71-S82 2005.
17. T Kurian, C Ambrosi, W Hucker, VV Fedorov, IR Efimov, "Functional Anatomy of AV Node". *PACE*; vol. 33, págs. 754-762 2010.
18. [http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics\\_Esp/Cond/arcat\\_sp.cfm](http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics_Esp/Cond/arcat_sp.cfm)

19. S Nattel, "New ideas about atrial fibrillation 50 years on", *Nature*, vol. 415, nº 6868, pp. 219-226 2002.
20. M Haissaguerre, P Jais, DC Shah, A Takahashi, M Hocini, G Quiniou, S Garrigue, A Le Mouroux, P Le Metayer and J. Clementy, "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins", *New England Journal of Medicine*; vol. 339, nº 10, págs. 659-666 1998.
21. M Alessie, J Ausma and U Schotte, "Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation", *Cardiovascular Research*; vol. 54, nº 2, págs. 230-246 2002.
22. AM Climent, MS Guillem, Y Zhang, J Millet and TN Mazgalev, "Functional mathematical model of dual pathway AV nodal conduction" *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; vol. 300, págs. H1393-H1401, 2011.
23. GM Dechard and A Ruskin, "The mechanism of the Wenckebach type of AV block", *British Heart Journal*; vol.8, nº.1, págs 6-16 1946.
24. GM Koe and JA Abildskov, "Observations on ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in dog heart", *Circulation Research*; vol.14, nº 5, págs. 447-460 1964
25. RM Heethaar, D. Van der Gon JJ, and FL Meijler, "Mathematical model of AV conduction in the rat heart", *Cardiovascular Research*; vol.7, nº 1, págs 105-114 1973
26. M Talajic, D Papadatos, C Villemaire, L Glas and S Nattel, "A unified model of Atrioventricular nodal conduction predicts dynamic changes in Wenckebach periodicity", *Circulation Research*; vol.68, nº 5, págs. 1280-1293 1991
27. Y Zhang, S Bharati, KA Mowrey, TN Mazgalev, "His electrogram alternants reveal dual Atrioventricular nodal pathway conduction during atrial fibrillation: the role of slow-pathway modification", *Circulation*; vol. 107, págs. 1059-1065 2003.
28. AM Climent, MS Guillem, D Husser, F Castells, J Millet and A Bollmann, "Poincaré Surface Profiles of RR Intervals: A Novel Noninvasive Method for the Evaluation of Preferential AV Nodal Conduction During Atrial Fibrillation", *IEEE Trans on Biom Eng.*; vol.56, nº 2, Febrero 2009.
29. AM Climent, F Atienza, J Millet, MS Guillem, "Generation of realistic atrial to atrial interval series during atrial fibrillation", *Med Biol Eng Comput.* Vol. 49, págs. 1261-1268. Noviembre 2011.
30. AM Climent, MS Guillem, D Husser, F Castells, J Millet, A Bollmann, "Role of the Atrial Rate as Factor Modulating Ventricular Response during Atrial Fibrillation", *PACE* 2010
31. JM Wu, ML Young, M-H Lin, GS Wolff, "Effects of Blocked Atrial Beats on the Atrioventricular Nodal Recovery Property: Facilitation or Depression?", *Journ of Cardiovascular Electro*; vol. 9 Nº 5, Mayo 1998.
32. P Jorgensen, C Schäfer, PG Guerra, M Talajic, S Nattel, L Glass, "A Mathematical Model of Human Atrioventricular Nodal Function Incorporating Concealed Conduction", *Bull of Math Biology*; vol.64, págs. 1083-1099 2002.
33. FJ Chorro, CJHJ Kirchof, J Brugada, "Ventricular Response during Irregular Atrial Pacing and Atrial Fibrillation", *Am. J. Physiol.*; Vol. 259, págs H1015-H1021, 1990.