

Efecto de la Frecuencia del Ritmo Sinusal en la Generación de Reentradas en un Modelo 3D de Aurícula Humana Remodelada. Estudio de Simulación

C. Tobón¹, C. Ruiz¹, J. Sáiz¹, E. Heidenreich², F. Hornero³

¹ Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, España, {catozul,carruivi}@doctor.upv.es, jsaiz@eln.upv.es

² Grupo de estructuras y modelado de materiales, Universidad de Zaragoza, España, elvioheidenreich@hotmail.com

³ Servicio Cirugía Cardíaca, Hospital General Universitario de Valencia, España, hornero_fer@gva.es

Resumen

Las arritmias auriculares son las taquiarritmias más comunes en humanos. Recientemente, se ha demostrado que una actividad ectópica alrededor de las venas pulmonares puede generar mecanismos reentrantes en presencia de un sustrato vulnerable. En este estudio, examinamos el efecto de la frecuencia del ritmo sinusal para contribuir en la generación de mecanismos reentrantes iniciados por actividad ectópica. Los efectos del remodelado en las corrientes iónicas se incorporaron en un modelo 3D de aurícula humana, altamente realista. Sólo a altas frecuencias del ritmo sinusal (longitud del ciclo base ≤ 300 ms), la actividad ectópica provocó la generación de reentradas en figura de ocho en la aurícula derecha. Nuestro estudio sugiere que la interacción de actividad ectópica con un ritmo sinusal a alta frecuencia facilita la generación de mecanismos reentrantes en aurícula humana remodelada.

1. Introducción

Las arritmias auriculares son las taquiarritmias más comunes en humanos. La presencia de fibrilación auricular (AF) está asociada con un incremento considerable en la morbilidad y mortalidad [1]. Típicamente, las arritmias auriculares se caracterizan por una activación rápida e irregular de la aurícula (300-500 bpm) [2], lo cual resulta en una masiva reducción de su contractilidad.

Clásicamente se han utilizado dos teorías para explicar esta actividad caótica. Por un lado, la presencia de un foco ectópico que emitiría impulsos eléctricos de forma muy rápida que se conducirían al resto de la aurícula. Por otro lado se ha desarrollado la teoría de múltiples frentes de onda reentrantes que recorrerían de forma aleatoria el miocardio. Estudios cartográficos en modelos experimentales, han demostrado que la mayoría de AF crónicas son debidas a la presencia de múltiples frentes de onda. Según la teoría de Moe y col. [3], la AF se mantiene debido a la presencia simultánea de un cierto número de frentes de onda que se propagan de forma aleatoria por el miocardio auricular. West y col. [4] descubrieron que una masa crítica de tejido es necesaria para que la AF sea estable.

Asimismo, ha sido demostrado que la AF induce alteraciones en las propiedades auriculares que la perpetúan, estos cambios son llamados “Remodelado auricular”. El remodelado auricular ha sido descrito en varios modelos animales [5] y humanos [6]. Es un conjunto de cambios en las propiedades auriculares: cambios en la estructura anatómica, cambios eléctricos y cambios en las uniones intercelulares llamadas gap junction.

Los cambios eléctricos causan una disminución del periodo refractario, producido por un acortamiento significativo de la duración del potencial de acción (APD) [2,6,7]. Se cree que el acortamiento del APD es el responsable de la iniciación y favorece la permanencia de múltiples ondas reentrantes en una masa limitada de tejido auricular, como lo sugieren diferentes estudios experimentales [2,5]. Recientemente se ha propuesto una teoría unificada, la cual sugiere que las taquicardias focales promueven el remodelado eléctrico, necesario para iniciar y mantener un sustrato para múltiples ondas reentrantes [8]. Adicionalmente, estudios experimentales han demostrado que un aumento de la frecuencia sinusal en tejido auricular previamente remodelado, facilita la generación de actividad fibrilatoria [5,9].

El objetivo de este trabajo es estudiar los efectos de la frecuencia sinusal sobre la generación de reentradas, cuando un foco ectópico es aplicado cerca de las venas pulmonares, en un modelo altamente realista de aurícula humana previamente remodelada.

2. Métodos

2.1. Refinamiento de la malla

Los datos geométricos que sirvieron como base para la generación del modelo 3D de aurícula humana, se obtuvieron de la contribución de Harrild y Henriquez [10], a partir de imágenes MRI. El proceso de refinamiento de la malla consistió en transformarla en una superficie suavizada con elementos cuadriláteros, buscando que el método de elementos finitos fuese aplicable y convergente. Por extrusión se generaron elementos hexaédricos.

2.2. Dirección de fibras y anisotropía regional

La aurícula está formada por una pared de fibras musculares, cuya orientación puede ser circular, longitudinal, trasversal u oblicua, por lo que el modelo se dividió en 19 regiones de acuerdo con la dirección de los principales haces, con el fin de asignar a cada región una dirección de fibra lo mas aproximada a la realidad.

Tomando como base información obtenida de cortes histológicos de aurícula humana [11]. En cada una de las regiones se trazó un eje perpendicular a la dirección aproximada de la fibra. La perpendicular a éste eje y a su normal se proyectó sobre la superficie para obtener la dirección. El sistema se resolvió algebraicamente, determinando el direccionamiento de todos los puntos de cada una de las regiones. La figura 1 muestra el resultado final de este proceso.

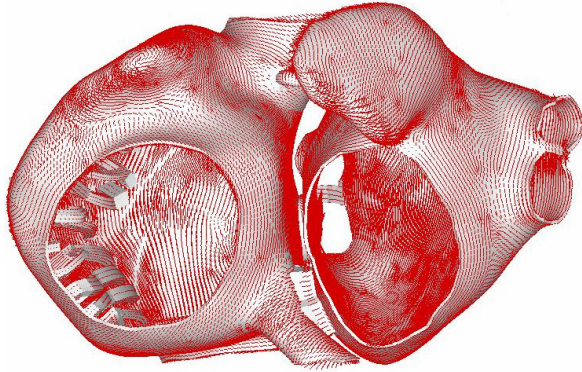


Figura 1. Orientación de fibras en el modelo 3D de aurícula humana.

Los valores de conductividades fueron seleccionados para obtener velocidades de conducción realistas de ≈ 100 cm/s a 150 cm/s en la dirección longitudinal de las fibras y una anisotropía 2:1 en el haz de Bachmann y anillo de la fosa oval; velocidades de 30 a 40 cm/s e isotropía en las regiones lentas, como son el piso de la aurícula derecha y la unión interauricular en la fosa oval; y velocidades de 60 a 75 cm/s y anisotropía 2:1 en el resto del tejido auricular.

2.3. Propagación de potencial de acción

El modelo matemático para el potencial de acción (AP) corresponde a la formulación de Nygren y col. [12].

El modelo monodominio de la propagación del AP, extendido a un tejido 3D reconstruido, se describe como:

$$\nabla \cdot J_i = S_v \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right) \quad (1)$$

Donde V_m representa el potencial en el espacio intracelular. La densidad de corriente que atraviesa el volumen celular es:

$$J_i = D_i \nabla V_m \quad (2)$$

donde D_i es el tensor de conductividad anisotrópico, por lo que:

$$\nabla \cdot D_i \nabla V_m = S_v \left(C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} \right) \quad (3)$$

Assumiendo un espacio extracelular con resistencia infinita la con condición de frontera para esta ecuación es:

$$-\nabla \cdot (D_i \nabla V_m) = 0 \text{ en } \Gamma$$

La ecuación (3) gobierna la propagación en el tejido auricular, el termino V_m es desconocido y varía espacialmente dentro del dominio del problema en términos de ecuaciones diferenciales parciales (EDP). I_{ion} es una función de V_m y corresponde al conjunto de corrientes que describen el estado iónico de las células en el tejido como una función del tiempo y de las concentraciones iónicas.

Para resolver el sistema se utilizó el método de los elementos finitos (FEM).

2.4. Método de los elementos finitos

Para efectos de la aplicación del FEM, se utilizó la aproximación Galerkin para la ecuación monodominio. Como se indicó, el elemento base es un hexaedro. Aplicando residuos ponderados y reordenando términos tenemos:

$$\int_{\Omega} \psi_k S_v C_m \frac{dV_m}{dt} d\Omega - \int_{\Omega} \nabla \psi_k \cdot D_i \nabla V_m d\Omega = \int_{\Omega} \psi_k (-S_v I_{ion}) d\Omega \quad (4)$$

$k = 1..M$

Integrando por partes y discretizando el dominio en e_{max} elementos podemos escribir la ecuación:

$$\sum_{j=1}^M \left[\int_{\Omega^e} \psi_k S_v C_m \frac{d(\psi_j V_{m,j})}{dt} d\Omega^e - \left(\int_{\Omega^e} \nabla \psi_k \cdot D_i \nabla \psi_j d\Omega^e \right) V_{m,j} \right] = - \int_{\Omega^e} \psi_k S_v I_{ion} d\Omega^e \quad (5)$$

En donde se tiene un sistema de $M \times M$ ecuaciones. Puesto que los elementos comparten nodos globales el sistema no puede resolverse por separado, por tanto se ensambla todo el conjunto en un solo sistema de ecuaciones. En este punto se incorporan las características particulares de la geometría auricular de los elementos, las propiedades estructurales del tejido para el direccionamiento de la fibras y los parámetros de la conductividad para D_i .

Una especificación del procedimiento puede consultarse en Belik y col. [13].

2.5. Remodelado Eléctrico

Datos experimentales, reportados por Bosh y col. [7] y Workman y col. [6] han demostrado que episodios de AF inducen cambios en la conductancia y cinética de los canales iónicos de miocitos auriculares en humano. Estos cambios se han incorporado en el modelo de AP, con el fin de reproducir el remodelado auricular. Las modificaciones hechas a diferentes parámetros en el modelo para conseguir el remodelado auricular fueron: un incremento del 250% en la conductancia del canal I_{K1} ,

una disminución del 74% en la conductancia del canal I_{CaL} , una disminución del 85% en la conductancia del canal I_{to} , un incremento del 62% en la cinética de la rápida inactivación de I_{CaL} , la curva de activación de I_{to} fue desplazada +16 mV y la curva de inactivación de I_{Na} fue desplazada +1.6 mV. Con estos cambios, el modelo modificado puede reproducir el AP de miocitos auriculares humanos de pacientes con AF crónica.

El modelo electrofisiológico modificado fue integrado en el modelo 3D de aurícula humana.

2.6. Protocolo de estimulación

Se aplicó un tren de impulsos en la región del nodo sinoauricular, con el fin de simular el ritmo sinusal del corazón. La longitud del ciclo base (BCL) se disminuyó de forma progresiva desde 1000 ms a 150 ms. Un foco ectópico fue modelado por un tren de impulsos supraumbrales dados en un pequeño grupo de células en la pared posterior de la aurícula izquierda, cerca de las venas pulmonares derechas. La actividad focal se aplicó a una longitud de ciclo (CL) de 130 ms, valor que se encuentra dentro de valores reportados por Haïssaguerre y col. [14], rango entre 110 ms y 270 ms.

3. Resultados y discusión

Implementando el modelo 3D de aurícula humana, conformado por 87755 elementos hexaédricos y 45520 nodos, con una resolución espacial entre 0.032 cm y 0.09 cm, se llevaron a cabo simulaciones de la propagación del AP. Las velocidades de conducción promedio obtenidas fueron de 125 cm/s en regiones rápidas, 41 cm/s en regiones lentas y de 68 cm/s en el resto del tejido.

El remodelado eléctrico indujo una hiperpolarización de 6 mV en el potencial de reposo y una reducción del 70% en el APD, cuyo valor se redujo de 312 ms a 92 ms. Estos resultados son cuantitativamente similares a los observados experimentalmente por Bosch y Workman y col. [6,7].

Al aplicar el foco ectópico a un CL de 130 ms y manteniendo el BCL del ritmo sinusal en valores de 1000 ms, 800 ms, 600 ms y 450 ms, durante toda la simulación, no se observó actividad reentrante. Por el contrario, al disminuir el BCL del ritmo sinusal a 300 ms, 250 ms, 200 ms y 150 ms, se generó una reentrada en figura de ocho en la pared posterior de la aurícula derecha (Figura 2).

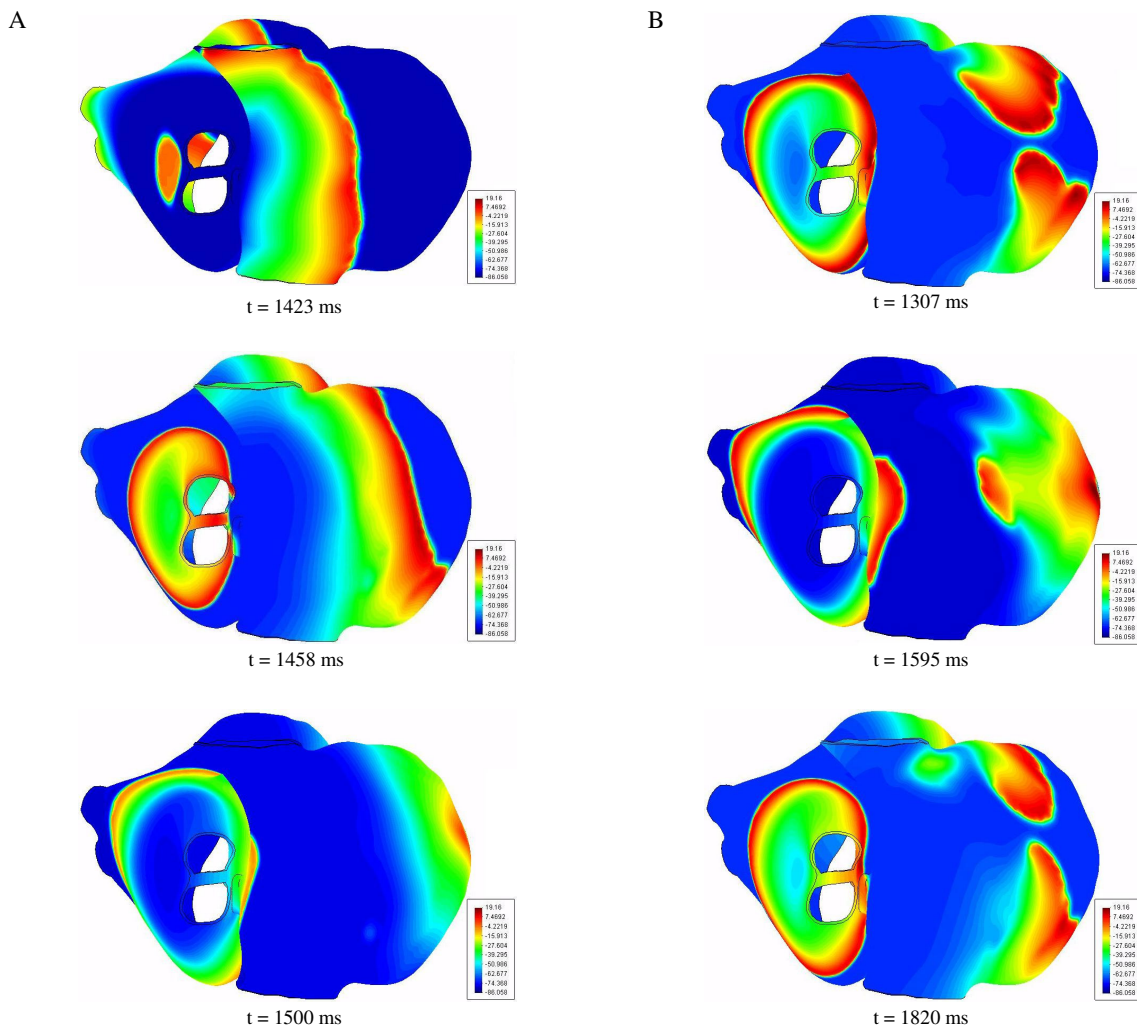


Figura 1. Modelo 3D de aurícula humana. A) a un BCL > 300 ms, la actividad ectópica no genera un mecanismo reentrante. B) a un BCL ≤ 300 ms, se genera una reentrada en figura de ocho en la aurícula derecha. La escala de colores representa el valor del AP, dado en mV.

Este tipo de reentrada en figura de ocho ha sido observada experimentalmente desde 1976 [15].

Observaciones publicadas por Hobbs y col. [16] y otros estudios experimentales han demostrado el papel del remodelado eléctrico en la generación de mecanismos reentrantes. Estudios como los publicados por Haïssaguerre y col. [5], Chen y col. [17] y Kumagai y col. [18] han demostrado el papel de la activación focal, originada principalmente alrededor de las venas pulmonares, en la iniciación y mantenimiento de AF. Otros estudios han demostrado que una alta frecuencia del ritmo sinusal favorece la inducción del automatismo focal y facilita la generación de actividad fibrilatoria [19,20].

4. Conclusiones

Nuestro estudio sugiere que la interacción de actividad ectópica con un ritmo sinusal a alta frecuencia facilita la generación de mecanismos reentrantes en aurícula humana remodelada.

Agradecimientos

Por último agradecer el soporte financiero recibido por (1) el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Educación y Ciencia de España (TIN2004-03602 y TEC2005-04199) y (2) la Consellería de Empresa Universidad y Ciencia de de la Generalitat Valenciana (BFPI06/068).

Referencias

- [1] Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The Natural-History of Atrial-Fibrillation - Incidence, Risk-Factors, and Prognosis in the Manitoba Follow-Up-Study. *American Journal of Medicine*, vol 98, sup 5, 1995, pp 476-84.
- [2] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, vol 415, sup 6868, 2002, pp 219-26.
- [3] Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharges. *Am. Heart. J.*, vol 58, 1959, pp 59-70.
- [4] West TC, Landa JF. Minimal mass required for induction of a sustained arrhythmia in isolated atrial segments. *Am. J. Physiol.*, vol 202, 1962, pp 232-36.
- [5] Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial-fibrillation begets atrial-fibrillation - a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, vol 92, sup 7, 1995, pp 1954-68.
- [6] Workman AJ, Kane AK, Rankin AC. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, vol 52, sup 2, 2001, pp 226-35.
- [7] Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic CM, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodelling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, vol 44, 1999, pp 121-31.
- [8] Veenhuizen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *Canadian Medical Association Journal*, vol 171, sup 7, 2004, pp 755-60.
- [9] Mandapati R, Skanes AC, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*, vol 101, 2000, pp 194-9.
- [10] Harrild DM, Henriquez CS. A computer model of normal induction in the human atria. *Circ. Res.*, vol 87, 2000, pp 25e-36e.
- [11] Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc. Res.*, vol 54, 2002, pp 325-36.
- [12] Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB et al. Mathematical model of an adult human atrial cell - The role of K⁺ currents in repolarization. *Circulation Res.*, vol 82, sup 1, 1998, pp 63-81.
- [13] Belik ME, Usyk TP, McCulloch AD. Computational methods for cardiac electrophysiology. *Elsevier*, vol Computational Models for the Human Body, 2004, pp 69.
- [14] Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.*, vol 339, 1998, pp 659-66.
- [15] Matta RJ, Verrier RL, Lown B. Repetitive extrasystole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *Am. J. Physiol.*, vol 230, 1976, pp 1469-73.
- [16] Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP, Crijns HJ, Garratt CJ. The role of atrial electrical remodelling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol 10, 1999, pp 866-70.
- [17] Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Linb CI. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, vol 48, 2000, pp 265-73.
- [18] Kumagai K, Yasuda T, Tojo H, Noguchi H, Matsumoto N, Nakashima H et al. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiol.*, vol 23, sup 11, 2000, pp 1823-7.
- [19] Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. Electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, vol 100, 1999, pp 1879-86.
- [20] Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*, vol 107, 2001, pp 1816-21.