

Desarrollo de un modelo 3D de la aurícula humana para el estudio de la propagación tisular durante la fibrilación auricular crónica

S. Rocher ¹, A. López ¹, A. Ferrer ¹, L. Martínez ¹, D. Sánchez-Quintana², J. Saiz

¹ Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

² Departamento de Anatomía, Universidad de Extremadura, Badajoz, España

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente y se estima que en los próximos años su prevalencia aumentará. Aunque no se considera una arritmia maligna, su aparición supone riesgos para la salud del paciente y conlleva recurrentes ingresos hospitalarios. Sin embargo, no se conoce en detalle la fisiopatología de la enfermedad y su tratamiento sigue siendo un tema complejo. En este trabajo se presenta un nuevo modelo de aurícula humana, que incorpora heterogeneidad electrofisiológica, grosor realista de la pared auricular y diferenciación en la orientación de fibras entre el epicardio y el endocardio. El modelo ha sido validado comparando la secuencia de propagación en ritmo sinusal con los tiempos de activación local experimentales. Utilizando dicho modelo, se ha analizado el efecto del remodelado eléctrico en episodios de fibrilación auricular y se ha comparado la actividad fibrilar del nuevo modelo con dos modelos menos detallados anatómicamente. Los resultados obtenidos muestran la utilidad del nuevo modelo auricular para estudiar la propagación tanto fisiológica como patológica. Se demuestra que las propiedades anatómicas influyen en el comportamiento eléctrico de la propagación tisular.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más prevalente. Se caracteriza por una actividad eléctrica rápida, desorganizada e irregular que genera contracciones auriculares no efectivas. Aunque no es directamente mortal debido a que la sangre sigue entrando pasivamente al ventrículo, está asociada a una alta mortalidad porque incrementa el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca [1].

La mayor parte de los pacientes diagnosticados de FA presentan un estado cronicado de la enfermedad (cFA), en el que los episodios de FA son de larga duración y el tratamiento es muy complejo [2]. Esto sucede porque la alta frecuencia de estimulación durante la FA fuerza al sistema cardiovascular a desarrollar varios mecanismos de adaptación que alteran las propiedades auriculares y estabilizan la FA. Este fenómeno se denomina remodelado auricular e incluye cambios eléctricos, estructurales y contráctiles [3].

Actualmente la FA afecta a un 2% de la población mundial, pero se estima que en 2050 la prevalencia aumentará a un 4% por el envejecimiento de la población [4]. Es una cifra alarmante para el sistema de salud ya que los recurrentes ingresos hospitalarios de los pacientes con FA suponen un gran impacto en los presupuestos sanitarios [5].

A pesar de la problemática asociada a la FA, no se conocen en detalle los mecanismos subyacentes a esta patología, los tratamientos existentes no son completamente eficaces y los estudios experimentales disponibles son limitados. Este escenario ha potenciado que en los últimos años se haya desarrollado significativamente la modelización computacional en el campo de la electrofisiología cardíaca, ya que permite estudiar numerosas condiciones de un modo controlable. Existen en la literatura varios modelos computacionales de la aurícula humana que presentan geometrías anatómicas realistas, heterogeneidad electrofisiológica y descripción de la orientación de fibras. Sin embargo, hasta donde sabemos, ninguno de ellos tiene en cuenta la heterogeneidad del grosor de la pared auricular junto con la diferenciación en la orientación de fibras entre el epicardio y el endocardio.

El objetivo de este trabajo es desarrollar un nuevo modelo de la aurícula humana que incorpore grosor y transmuralidad de fibras, con la finalidad de poder analizar más fielmente la propagación tanto fisiológica como patológica.

2. Metodología

En el presente trabajo se desarrolla un nuevo modelo auricular que mejora nuestro modelo previo de aurícula humana [6]. El nuevo modelo mejora la definición anatómica del grosor auricular y la descripción de fibras. El modelo se dividió en 21 regiones, aunque algunas regiones se subdividieron para mejorar la definición de las fibras, resultando en un total de 54 subregiones.

2.1. Definición del grosor auricular

Dada la importancia de la anatomía auricular para comprender los mecanismos de iniciación y mantenimiento de las arritmias, varios autores han analizado en detalle su estructura [7][8][9].

El grosor de la pared de la aurícula derecha (RA) es muy desigual debido a la presencia de la cresta terminal (CT) y los músculos pectíneos (PM). La región más gruesa se encuentra en la parte superior de la CT con un grosor de entre 5 y 8 mm. La pared de la RA se vuelve extremadamente más fina hacia el vestíbulo de la válvula tricúspide (TV), donde alcanza grosores aproximados de 2 mm. El grosor de la pared de la aurícula izquierda (LA) es más uniforme y tiene un grosor medio de 3 mm. Es más gruesa que las paredes de la RA si no se tiene en consideración la región de la CT. La zona con más grosor se encuentra en la pared anterior, con unos 4-5 mm. La región más fina se encuentra en el vestíbulo de la válvula mitral (MV), con un grosor medio de 2 mm [7][8].

Partiendo de nuestro modelo previo, se desarrolló un procedimiento de 5 fases para definir el grosor recopilado en la bibliografía. En primer lugar, dado que el grosor transmural de la pared cardíaca se corresponde a la distancia entre la capa del epicardio y la capa del endocardio, se separaron de la malla de superficie estas dos capas. La distancia inicial entre los nodos de las dos mallas era de entre 600 y 900 μm . Para definir el grosor que le correspondía a cada región, se implementó un algoritmo con el software MATLAB para mover las coordenadas de los nodos hasta alcanzar el grosor anatómico.

Por último, se suavizaron manualmente las mallas resultantes, se unieron y se generó la malla volumétrica con el software MeshGems. Se malló con elementos hexaédricos de una resolución espacial de 300 μm .

2.2. Definición de las fibras

La arquitectura de las fibras musculares de la aurícula tiene un efecto directo en la actividad eléctrica del corazón, ya que influye en la propagación de la onda de excitación.

La aurícula derecha tiene una estructura fibrosa muy compleja que se caracteriza por los abundantes músculos pectíneos, la abrupta cresta terminal y la gran orejuela. Sin embargo, la aurícula izquierda tiene una apariencia más uniforme, pero presenta marcados cambios transmurales en la orientación de las fibras. Los estudios histológicos sugieren que estos cambios están presentes en la pared posterior y en la pared anterior de la aurícula izquierda [9]. En estas dos regiones la pared auricular es una estructura bicapa con fibras dispuestas casi perpendicularmente entre el epicardio y el endocardio. El cambio en el ángulo de las fibras tiene lugar de manera abrupta en la mitad del grosor de la pared [10].

Para poder definir diferentes orientaciones de fibras a nivel epicárdico y endocárdico, se definieron estas dos capas en el modelo auricular. En el epicardio se asignaron

las mismas orientaciones que en nuestro modelo anterior [6]. Se utilizó un algoritmo que calcula la dirección de la fibra como el producto vectorial entre la directriz de la región y la normal de la superficie externa de cada elemento. En el endocardio, se asignó el mismo vector calculado que para el epicardio en los elementos de todas las regiones, excepto en los elementos de la pared posterior y de la pared anterior de la aurícula izquierda. En estas dos regiones se rotó el vector del epicardio 45°.

2.3. Propiedades electrofisiológicas

Las propiedades electrofisiológicas de los modelos computacionales condicionan el comportamiento eléctrico de la simulación. En este estudio se ha utilizado el modelo iónico de Courtemanche, ya que es el modelo que mejor se comporta en condiciones de remodelado auricular. Para reproducir la heterogeneidad en la morfología y la duración del potencial de acción (PA) de las distintas regiones auriculares se modificaron las conductancias máximas de los canales I_{to} , I_{CaL} , I_{Kr} . Los nueve modelos se asignaron a los nodos de la geometría auricular de la región correspondiente. A continuación, se ajustaron las conductividades de los elementos del modelo para definir la propagación del estímulo por el tejido auricular.

Para modelizar el remodelado eléctrico que sufren los canales iónicos de los miocitos auriculares durante los episodios recurrentes de fibrilación auricular (cAF), se modificaron los nueve modelos celulares variando las conductancias máximas de los canales I_{to} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kur} y I_{Ks} , como en [11].

2.4. Protocolo de estimulación

Para estabilizar el modelo, se aplicó en el nodo sinusal (SAN) un tren de 20 estímulos con una longitud de ciclo base (BCL) de 500 ms, 2 ms de duración y 28 pA de amplitud. Se almacenó el estado del sistema para usarse como punto de partida en las siguientes simulaciones.

Para estudiar y validar el patrón de propagación fisiológico del PA en el nuevo modelo auricular, se aplicó un solo estímulo en el SAN. Para generar la actividad fibrilatoria se aplicó un tren continuo de estímulos durante 6 segundos en el seno coronario a alta frecuencia (BCL=110ms).

2.5. Método Computacional

La propagación eléctrica del PA se describió con el modelo monodominio:

$$\nabla \cdot (D \nabla V) = C_m \cdot \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}} \quad \text{en } \Omega_H \quad (2)$$

$$\mathbf{n} \cdot (D \nabla V) = 0 \quad \text{en } \partial \Omega_H \quad (3)$$

donde D es el tensor de conductividad, V_m el potencial transmembrana, I_{ion} la suma de las corrientes iónicas del modelo celular, C_m la capacitancia de la membrana y Ω_H el dominio del corazón.

Las ecuaciones del monodominio 1 y 2 se resolvieron usando el método numérico de partición del operador con el software ELVIRA con una resolución temporal de 0.01 ms. Las simulaciones se lanzaron en un nodo de 48 núcleos con procesador 6-core AMD Opteron 6234 a 2.4 GHz.

3. Resultados

3.1. Nuevo modelo auricular

El nuevo modelo 3D de aurícula humana está compuesto por 1.945.101 elementos hexaédricos y 2.174.034 nodos. La aurícula derecha presenta un grosor medio de 3 mm y la aurícula izquierda de 3,4 mm (Figura 1). El rango de valores del grosor para todas las regiones es consistente con los datos experimentales.

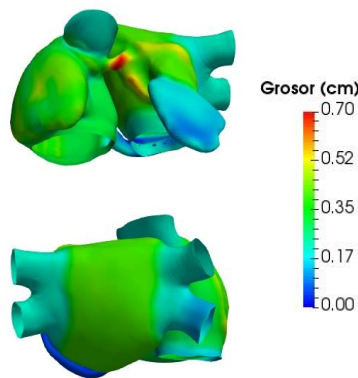


Figura 1. Grosor resultante en el modelo auricular después del suavizado.

El resultado de la estructura bilaminar de las fibras en la pared anterior y posterior de la aurícula izquierda se muestra en la figura 2. En la pared posterior, las fibras en el epicardio descienden perpendicularmente desde la pared superior hacia la válvula mitral y en el endocardio se orientan prácticamente de manera circunferencial desde las venas pulmonares derechas hacia las venas pulmonares izquierdas. En la pared anterior, las fibras en el epicardio se disponen paralelas al septum de la aurícula derecha y en el endocardio descienden desde el Haz de Bachmann hacia la válvula mitral, paralelamente a la posición de la orejuela izquierda.

3.2. Validación del modelo

Para validar el modelo, se ha comparado la propagación en ritmo sinusal del modelo con los tiempos de activación local de Lemery et al. [12]. Los instantes de activación de la simulación se encuentran dentro de los rangos experimentales (Tabla 1).

Después de la despolarización del SAN, las regiones de la aurícula derecha empiezan simultáneamente su despolarización y producen dos frentes de onda que desembocan en la TV. La TV es la última región de la aurícula derecha en activarse a los 80 ms. La activación se

mueve desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda a través del Haz de Bachmann, registrándose la primera activación de la LA a los 42 ms. Una vez en la LA, se generan dos frentes de onda que despolarizan las diferentes regiones de la aurícula izquierda. Finalmente, la última activación tiene lugar en la vena pulmonar izquierda inferior, a los 131 ms.

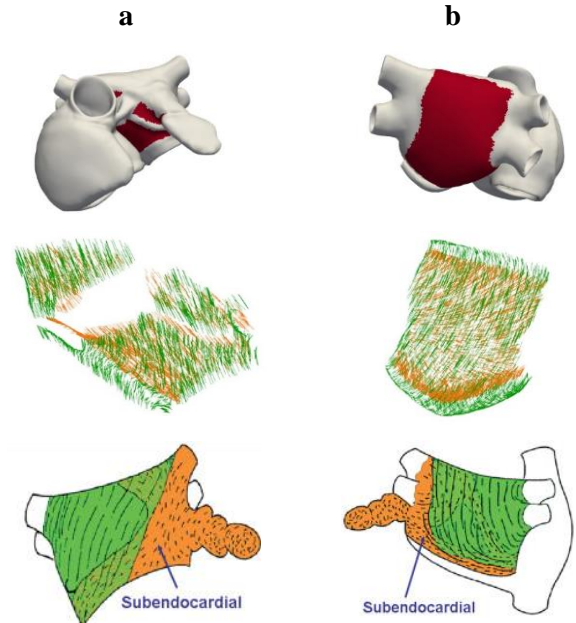


Figura 2. Transmuralidad de fibras en la pared anterior (a) y en la pared posterior (b). La primera fila marca la región en el nuevo modelo, la segunda la dirección de fibras resultante en esa región y la tercera las observaciones de Yen Ho et al. [9].

Secuencia	Modelo (ms)	Lemery (ms)
SAN	0	0
SCV	22	26 ± 22
BBL	37	31 ± 13
FO (RA)	40	45 ± 14
FO (LA)	45	52 ± 15
RAA	42	39 ± 21
IVC	76	88 ± 23
TV	80	87 ± 25
RPV	84	75 ± 24
LPV	108	89 ± 25
Última Activación	131	116 ± 18

Tabla 1. Tiempos de activación de distintas regiones del modelo respecto a los valores experimentales.

3.3. Efectos del remodelado eléctrico

Las modificaciones en las conductancias de los canales iónicos durante el remodelado eléctrico afectan a la morfología y la duración del PA. En todas las regiones del modelo auricular el remodelado acorta la duración del PA (Figura 3). De media, el APD90 se reduce de 266 ms a 116 ms, lo que supone una reducción de un 56%. Este

acortamiento favorece que haya más regiones de la aurícula vulnerables a la iniciación de la FA, dado que es más fácil encontrar el tejido fuera del periodo refractario.

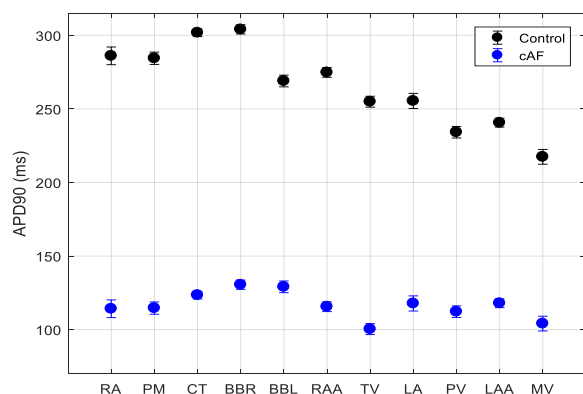


Figura 3. Media del APD90 en diferentes regiones del modelo auricular en control y en remodelado.

3.4. Fibrilación auricular

A partir del modelo estabilizado en remodelado eléctrico, se simuló un episodio de FA. Con el objetivo de analizar el patrón de la fibrilación según las propiedades anatómicas del modelo, se lanzaron tres simulaciones: en nuestro modelo previo con grosor homogéneo (1), en un modelo intermedio con el grosor añadido (2) y en el nuevo modelo auricular (3).

En los tres modelos se observa un patrón de fibrilación recurrente, con la aparición de un rotor. En el modelo 1 el rotor se establece en la vena cava superior, en el modelo 2 el rotor se establece en la vena pulmonar inferior derecha y en el modelo 3 el rotor se establece en la vena pulmonar superior izquierda (Figura 4).

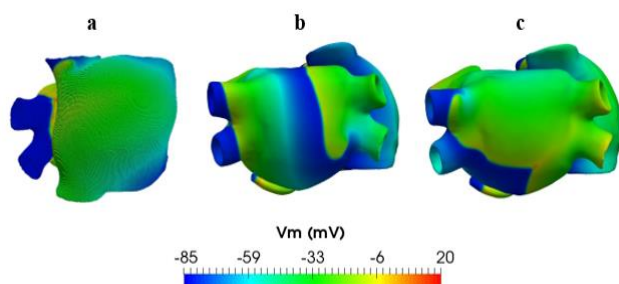


Figura 4. Localización del rotor en el modelo con grosor homogéneo (a), en el modelo con grosor (b) y en el nuevo modelo auricular (c).

4. Conclusión

En este trabajo se presenta un nuevo modelo 3D de la aurícula humana con mejoras importantes respecto a nuestro modelo previo: grosor heterogéneo y transmuralidad de fibras.

Se ha estudiado el efecto del remodelado eléctrico y se ha comprobado que produce un acortamiento de la duración del potencial de acción que favorece los episodios de FA.

Con el modelo en remodelado, se ha conseguido simular la actividad fibrilatoria. Al comparar el patrón de fibrilación del nuevo modelo con dos modelos menos detallados anatómicamente, pero con las mismas propiedades electrofisiológicas, se ha observado un cambio en la actividad eléctrica. Esto indica que las propiedades anatómicas afectan a la propagación auricular y resalta la necesidad de utilizar modelos realistas.

Los resultados obtenidos demuestran el potencial del nuevo modelo para estudiar la propagación tanto fisiológica como patológica. Por lo tanto, puede ser de gran utilidad para progresar en el diagnóstico, la planificación, la evaluación y el tratamiento de arritmias auriculares.

Referencias

- [1] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Tratado de fisiología médica*. Elsevier Saunders, 2007.
- [2] M. Wijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland, and M. Allesie, "Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats," *Circulation*, vol. 92, no. 7, pp. 1954–1968, 1995.
- [3] U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, and A. Goette, "Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal," *Physiol Rev*, vol. 91, pp. 265–325, 2011.
- [4] J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, and S. Nattel, "The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms," *Circ. Res.*, vol. 114, pp. 1453–1469, 2014.
- [5] E. Grandi and M. M. Maleckar, "Anti-arrhythmic strategies for atrial fibrillation. The role of computational modeling in discovery, development, and optimization," *Pharmacol. Ther.*, vol. 168, pp. 126–142, 2016.
- [6] A. Ferrer *et al.*, "Detailed anatomical and electrophysiological models of human atria and torso for the simulation of atrial activation," *PLoS One*, vol. 10, no. 11, pp. 1–29, 2015.
- [7] D. Sánchez-Quintana, G. Pizarro, J. R. López-Mínguez, S. Y. Ho, and J. A. Cabrera, "Standardized review of atrial anatomy for cardiac electrophysiologists," *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, vol. 6, no. 2, pp. 124–144, 2013.
- [8] K. C. Wang, S. Y. Ho, D. G. Gibson, and R. H. Anderson, "Architecture of atrial musculature in humans," *Heart*, vol. 73, no. 6, pp. 559–565, 1995.
- [9] S. Y. Ho and D. Sánchez-Quintana, "The importance of atrial structure and fibers," *Clin. Anat.*, vol. 22, no. 1, pp. 52–63, 2009.
- [10] F. Pashakhanloo *et al.*, "Myofiber architecture of the human atria as revealed by submillimeter diffusion tensor imaging," *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 9, no. 4, 2016.
- [11] L. Martínez-Mateu *et al.*, "Factors Affecting Basket Catheter Detection of Real and Phantom Rotors in the Atria: A Computational Study," *PLoS ONE (Man. subm.)*, 2017.
- [12] R. Lemery *et al.*, "Normal Atrial Activation and Voltage During Sinus Rhythm in the Human Heart: An Endocardial and Epicardial Mapping Study in Patients with a History of Atrial Fibrillation," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 18, pp. 402–408, 2007.