

Simulación de la actividad electrofisiológica auricular y mapas eléctricos de superficie en episodios de flutter auricular

A. Liberos Mascarell¹, J. Pedrón Torrecilla¹, J. Millet¹, A. Quesada²,
A.M. Climent^{1,3}, M.S. Guillem¹

¹Bio-ITACA, Universitat Politècnica de Valencia, Valencia, España, allimas@doctor.upv.es

²Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario, Valencia, España

³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

El flutter auricular (FLA) es una arritmia supraventricular mantenida por un circuito macroreentrante alrededor de un obstáculo fisiológico. Se conoce como FLA atípico todos aquellos flutter cuyo circuito de reentrada no sea alrededor de la válvula tricúspide. En estos casos la identificación de la zona responsable de la macroreentrada es complicada tanto mediante las señales electrocardiográficas estándar como mediante registros intracardíacos. En el presente trabajo presentaremos la utilización de registros de cartografía eléctrica de superficie (i.e. mapas obtenidos a partir de 67 señales electrocardiográficas sobre el torso) y el modelado matemático de la actividad auricular como dos herramientas combinadas que pueden permitir caracterizar el circuito de rotación de forma no invasiva y por tanto servir como herramienta de planificación previa a una intervención de ablación. En concreto, en este trabajo se trata de identificar el circuito de reentrada, para pacientes con flutter típico y atípico, mediante la comparación entre los mapas de propagación sobre el torso obtenidos y el resultado de la simulación matemática de la actividad auricular en un modelo de aurículas realista. Así, se presenta la simulación de comportamientos arritmicos sobre modelos multicelulares realistas y el cálculo de su reflejo sobre la superficie del torso como una herramienta prometedora a la hora de verificar técnicas de diagnóstico basadas en BSPM.

1. Introducción

El aleteo auricular o *flutter* (FLA) es una arritmia supraventricular caracterizada por la presencia en el electrocardiograma (ECG) de complejos auriculares con morfología constante a una velocidad de 250-300 latidos por minuto. Aunque el FLA no es una arritmia mortal, afecta a la calidad de vida de los pacientes por el efecto de la rapidez de estas activaciones sobre la respuesta ventricular [1]. El mecanismo de perpetuación del FLA es un circuito macroreentrante o una activación circular alrededor de un obstáculo. Dependiendo de la estructura que define el circuito de reentrada, el FLA se subdivide en dos categorías: FLA típico, causado por una rotación alrededor del anillo tricúspide y atípicos, FLA causado por una rotación alrededor de cualquier otra estructura[2].

La ablación es un procedimiento común a la hora de terminar el FLA, al imponer un obstáculo en el circuito de reentrada, preferentemente en la porción más estrecha del mismo[3]. Mientras que en los FLA típicos este es un procedimiento casi rutinario donde la ablación consiste en

el aislamiento de la conducción a través del istmo cavotricuspidio, en los FLA atípicos la identificación del circuito de reentrada es complicada tanto mediante el uso del electrocardiograma estándar como incluso mediante la utilización de registros intracavitarios. La localización del circuito responsable de la reentrada antes del procedimiento de ablación podría ayudar en la planificación de la intervención y por lo tanto en la reducción de los tiempos de intervención y la mejora de las tasas de éxito.

En este contexto, el mapeo multicanal de la actividad eléctrica del corazón sobre la superficie del torso (BSPM) ha sido utilizado exitosamente en la determinación no invasiva de las características espaciales no evidentes en el ECG estándar. Resultando una herramienta útil en la descripción de patologías como el Wolf-Parkinson-White[4], la fibrilación auricular [5] o también en la discriminación de la dirección de rotación típica en pacientes con FLA [6, 7]. Sin embargo, la interpretación del patrón de propagación intracavitario a partir de los mapas de BSPM no es trivial, lo cual dificulta su utilización en la práctica clínica. En este trabajo presentaremos las técnicas de simulación matemática de la actividad intracardiaca y su reflejo sobre el torso como una nueva herramienta para la interpretación de los mapas de BSPM durante flutter típico y atípico. En concreto se analizarán en detalle un flutter típico con sentido antihorario y un flutter atípico dependiente de la vena cava superior. Los registros BSPM obtenidos para dos pacientes previamente a su intervención por ablación serán comparados con los mapas obtenidos a partir de la simulación matemática de la actividad cardíaca en un modelo realista de aurículas y torso.

2. Métodos

2.1. Cálculo de potenciales transmembrana auriculares

La actividad auricular se simuló mediante la utilización una estructura auricular anatómicamente realista basada en [8] de 285.780 nodos y 566.549 parches (Figura 1). El potencial de acción para cada nodo se calculó matemáticamente basándonos en el modelo celular de aurícula humana de Courtemanche [9] que describe el comportamiento de los canales, bombas e

intercambiadores iónicos, y los procesos que regulan los cambios de las concentraciones de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} . La propagación del potencial se logró acoplando las células vecinas mediante una conductancia g ajustada para obtener una velocidad de conducción isotrópica y de módulo realista. De esta manera, la evolución del potencial transmembrana para cada célula V_i se describe mediante la siguiente ecuación dependiente del tiempo:

$$\frac{dV_i}{dt} = -\frac{1}{C_m} \left(I_{total,i} + \sum_j g_{i,j} \{V_i - V_j\} \right) \quad (1)$$

Donde $I_{total,i}$ resume la contribución de todas las corrientes transmembrana[9], C_m es la capacidad transmembrana, y $g_{i,j}$ es la conductancia entre la células vecinas i y j .

Los cálculos matemáticos se realizaron sobre un sistema Intel Core i5 2500 3,30Ghz 6MB, RAM 8GB con el sistema operativo Linux-Ubuntu, equipado con una GPU NVIDIA Tesla C2075 6G basada en la arquitectura Fermi y CUDA 4.0, para ello se utilizó un algoritmo de resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias de paso adaptativo basado en Runge-Kutta implementado para GPU [10].

Para la simulación del FLA típico con sentido anti horario se aseguró, la circulación del frente de propagación alrededor de la válvula tricúspide (VT) mediante una lesión en la región de istmo cavo-tricuspídeo, situado entre la vena cava inferior y la VT. Para la simulación del FLA atípico alrededor de la vena cava superior se forzó una macroreentrada a su alrededor sin necesidad de realizar ninguna lesión.

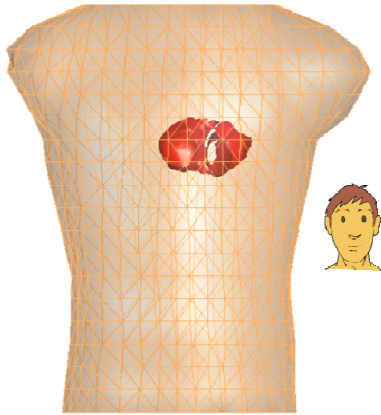


Figura 1. Modelo de torso de 771 nodos y 1538 parches y modelo de aurículas de 5988 nodos y 10680 parches.

2.2. Cálculo de la actividad en la superficie del torso

A partir de potenciales transmembrana calculados con el modelo multicelular auricular se estimaron los electrogramas (EGMs) para 5988 nodos distribuidos alrededor de ambas aurículas de acuerdo con la siguiente formulación:

$$EGM = \sum_r \left(\frac{\vec{r}}{r^3} \right) \cdot \vec{\nabla} V_m \quad (2)$$

Donde \vec{r} es el vector distancia entre el punto registrado y el punto en el tejido fuente (r es la distancia escalar), $\vec{\nabla}$

denota el operador gradiente y V_m es el potencial transmembrana.

Los EGMs se emplearon para el cálculo de las señales electrocardiográficas en la superficie del torso mediante la resolución del problema directo de la electrocardiografía. Concretamente, se calcularon los ECGs en un modelo de torso con 771 nodos y 1538 parches [11] (Figura 1) a partir de los EGMs del modelo de aurícula. Las conductividades isotrópicas y homogéneas asignadas a cada volumen conductor que componen el modelo fueron de 0.6 S/m para la sangre –interior de la aurícula- y de 0.2 S/m para los tejidos internos –resto del torso-.

De acuerdo con la formulación del Método de Elementos de Contorno (MEC) [12-15], los potenciales en la superficie del torso se calcularon partir de los potenciales en la superficie de la aurícula por medio de (3)-(5):

$$A_1 x = b \quad (3)$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} D_{CC(nxn)} & G_{CC(nxn)} \\ D_{TC(mxn)} & G_{TC(mxn)} \end{pmatrix}, \quad x = \begin{pmatrix} \Phi_C \\ \Gamma_C \end{pmatrix}, \quad b = \begin{pmatrix} -D_{CT(nxm)} \Phi_T \\ -D_{TT(mxm)} \Phi_T \end{pmatrix} \quad (4)$$

$$\Phi_T = A \Phi_C = (D_{TT} - G_{TC} G_{CC}^{-1} D_{CT})^{-1} \cdot (G_{TC} G_{CC}^{-1} D_{CC} - D_{TC}) \Phi_C \quad (5)$$

Donde Φ_C es el potencial en el epicardio del corazón, Φ_T es el potencial en la superficie del torso, Γ_C es el gradiente del potencial del epicardio, D_{XY} es la matriz de coeficientes que representa la contribución del potencial de un punto de Y a un punto de X. G_{XY} es la matriz de coeficientes que representa la contribución del gradiente de un punto de Y a un punto de X.

Los ECGs obtenidos se filtraron paso bajo a 40Hz. Para la representación del mapa de propagación sobre la superficie se utilizó la transformada de Hilbert.

2.3. Registro y procesado de BSPM real

Los resultados obtenidos mediante las simulaciones se compararon con los registros BSPM obtenidos para dos pacientes diagnosticados como flutter típico y atípico respectivamente [7]. Estos mapas de BSPM se obtuvieron tras adquirir simultáneamente un total de 67 derivaciones unipolares (i.e. 36 distribuidos por la parte anterior, 28 en la parte posterior del torso y las 3 derivaciones de las extremidades).

Las señales de ECG se procesaron utilizando Matlab 7.10.0 (The Mathworks Inc, Países Bajos). La línea de base se redujo mediante la resta de la misma calculada utilizando un filtro Chebyshev de 3r orden. Además las señales se filtraron paso bajo con una frecuencia de corte de 40 Hz. Al igual que en los BSPM simulados, se calcularon los mapas de fase mediante la utilización de la transformada de Hilbert para evaluar los patrones de propagación en la superficie.

De la señal resultante se seleccionaron tramos sin interferencia ventricular para la realización de mapas de propagación los cuales fueron utilizados para su comparación con los resultados obtenidos mediante los modelos matemáticos.

3. Resultados

En la Figura 2, se muestra el comportamiento del FLA rotando alrededor de la VT durante 200 ms y la correspondiente onda auricular en la derivación II. Se observa un comportamiento coherente con la bibliografía [1], donde el circuito reentrante atraviesa con una baja velocidad de conducción el istmo cavotricuspeideo permitiendo la recuperación del resto del tejido auricular para ser activado de forma macroreentrante.

De igual manera se ha logrado la reentrada alrededor de la vena cava superior con un comportamiento similar.

En el panel A de la Figura 3 está representado el mapa de propagación para el BSPM simulado a partir de las simulaciones mostradas en la Figura 2. Si comparamos dicho patrón de propagación con el obtenido en el paciente con flutter típico antihorario (panel 3.B) podemos observar como aparece dos singularidades de fase en zonas similares sugiriendo una reentrada similar. Se observa que el comportamiento es coherente con los estudios anteriores[6, 7], al observarse una propagación en dirección descendiente por la parte anterior del torso continuada por una propagación en sentido ascendente por la parte posterior del torso.

En los paneles C y D de la Figura 3 podemos comparar los mapas de propagación resultantes de la simulación matemática del flutter atípico (panel C) y del registro sobre el paciente con flutter atípico (panel D). Se observa una propagación en sentido anti horario alrededor de la parte anterior del torso, esto resulta muy coherente con la simulación realizada.

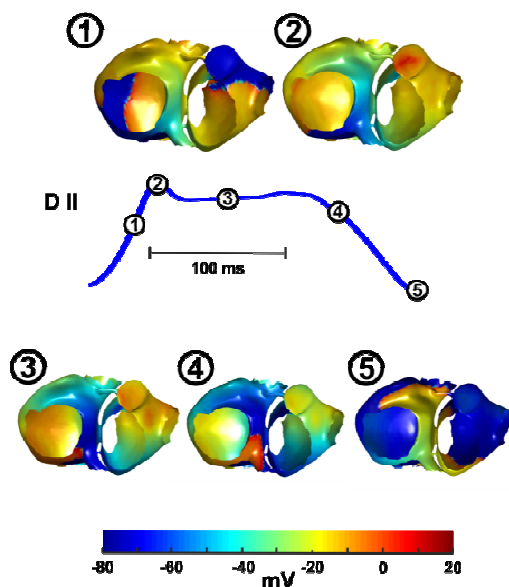


Figura 2. Secuencia de activación auricular en FLA típico en relación con la onda correspondiente a la derivación II. Mapa de propagación auricular durante 5 instantes, en el centro representación de la onda electrocardiográfica calculada sobre la derivación II con las marcas temporales de los 5 instantes mostrados.

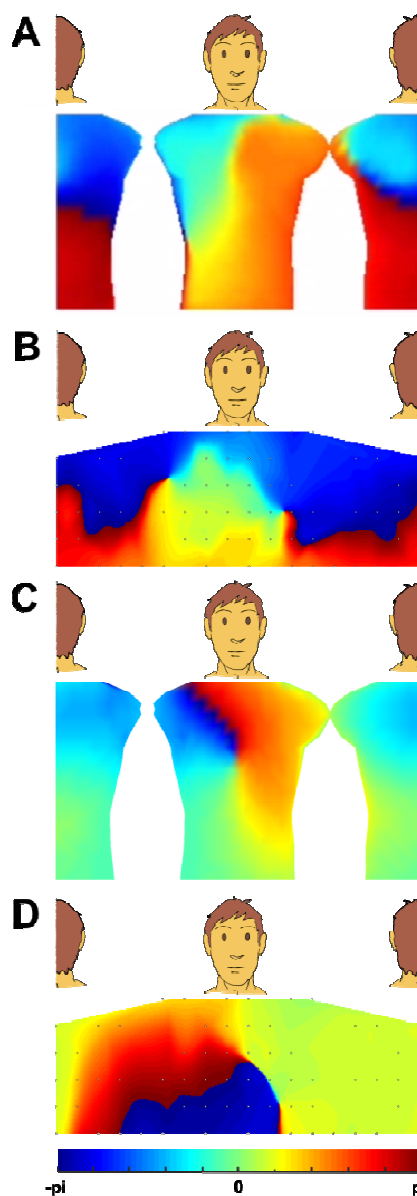


Figura 3. Mapas de fase del BSPM a partir del modelo matemático (Panel A y C) y de los registros reales (Panel B y D).

4. Discusión

En el presente estudio se han utilizado modelos matemáticos como una herramienta para caracterizar la respuesta electrocardiográfica de flutters típico y atípico. Se ha demostrado como mediante la resolución de modelos auriculares realistas y la resolución del problema directo de la electrocardiografía se pueden obtener registros de cartografía eléctrica de superficie muy similares a los obtenidos en la práctica clínica. Esta herramienta puede ser de gran utilidad para ayudar a interpretar dichos mapas de propagación no invasiva así como herramienta de validación para la resolución del problema inverso de la electrocardiografía.

En el presente trabajo además se han utilizado, por primera vez, los mapas de fase como una herramienta de interpretación de los mapas de propagación de la actividad electrocardiográfica sobre el torso. Esta técnica facilita la interpretación de los registros obtenidos dado

que en cada instante es capaz de resumir la dirección de propagación de las señales sin necesidad de la realización de detección de activaciones y mapas de isócronas las cuales son altamente susceptibles al ruido. Esto se debe a la capacidad de los mapas de fase de resumir la información espacial y temporal en una sola imagen.

Como se puede observar en nuestros resultados, estos mapas de fase han permitido comprobar la similitud entre los mapas de fase de los flutters simulados y los registrados en la práctica clínica la similitud. En concreto para el caso del FLA típico (Figura 3 paneles A y B) los resultados observados sobre el BSPM simulado son coherentes con los obtenidos en el registro real, describiendo una trayectoria descendiente en la parte anterior del torso y ascendiente en la parte posterior. En el caso del flutter atípico en sentido anti horario alrededor de la vena cava superior, hemos observado una propagación en la parte anterior del torso en el sentido esperado muy similar al presente en el registro real de FLA atípico. Estos resultados muestran el potencial de la técnica, sin embargo será necesaria de la utilización de registros intracavitarios para poder evaluar la precisión de la misma.

Pese a dichas limitaciones, los resultados del presente estudio demuestran la capacidad de discernir entre diferentes comportamientos auriculares mediante la utilización del BSPM, esto refuerza la fiabilidad del BSPM como herramienta para la discriminación entre diferentes comportamientos cardiacos. De esta manera observamos que la metodología presentada define la viabilidad del uso de modelos, basados en modelo multicelular más cálculo de BSPMs simulados, como una herramienta útil a la hora de verificar diferentes técnicas de diagnóstico basadas en BSPM.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia español bajo los proyectos AP2010-4365 y TEC2009-13939, por la Universitat Politècnica de València a través de su programa de investigación PAID-2009-2012 y por la Generalitat Valenciana por sus programas AP-145/10 y PROMETEO2010/093.

Referencias

- [1] Garcia-Cosio F, Pastor Fuentes A, Nunez Angulo A. Clinical Approach to Atrial Tachycardia and Atrial Flutter From an Understanding of the Mechanisms. Electrophysiology Based on Anatomy. *Revista Española de Cardiología*, vol 65, 2012, pp 363-375 (ISBN/ISSN:0300-8932).
- [2] Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen S, Iesaka Y, Lesh M, Saksena S, Salerno J, Schoels W. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases - A statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and electrophysiology. *European Heart Journal*, vol 22, 2001, pp 1162-1182 (ISBN/ISSN:0195-668X).
- [3] Morady F. Drug therapy - Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *New England Journal of*

Medicine, vol 340, 1999, pp 534-544 (ISBN/ISSN:0028-4793).

- [4] Dubuc M, Nadeau R, Tremblay G, Kus T, Molin F, Savard P. Pace Mapping using Body-Surface Potential Maps to Guide Catheter Ablation of Accessory Pathways in Patients with Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Circulation Research*, vol 87, 1993, pp 135-143 (ISBN/ISSN:0009-7322).
- [5] Guillem M.S, Climent A.M, Castells F, Husser D, Millet J, Arya A, Piorkowski C, Bollmann A. Noninvasive Mapping of Human Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol 20, 2009, pp 507-513 (ISBN/ISSN: 1045-3873).
- [6] SippensGroenewegen A, Lesh M, Roithinger F, Ellis W, Steiner P, Saxon L, Lee R, Scheinman M. Body surface mapping of counterclockwise and clockwise typical atrial flutter: A comparative analysis with endocardial activation sequence mapping. *Journal of the American College of Cardiology*, vol 35, 2000, pp 1276-1287 (ISBN/ISSN:0735-1097).
- [7] Guillem M.S, Quesada A, Donis V, Climent A.M, Mihi N, Millet J, Castells F. Surface Wavefront Propagation Maps: Non-invasive characterization of atrial flutter circuit. *International Journal of Bioelectromagnetism*, vol 11, 2009, pp 22-26.
- [8] Harrild D.M, Henriquez C.S. A computer model of normal conduction in the human atria. *Circulation Research*, vol 87, 2000, pp E25-E36 (ISBN/ISSN:0009-7330).
- [9] Courtemanche M., Ramirez R.J, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: Insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology -Heart Circul Physiol*, vol 275, 1998, pp H301-21 (ISSN: 0002-9513).
- [10] Garcia V.M, Liberos A, Climent A.M, Vidal A, Millet J, González A. An adaptive step size GPU ODE solver for simulating the electric cardiac activity. *Computing in Cardiology*, vol 38, Hangzhou, 2011, pp 233-6 (ISSN: 0276-6574).
- [11] MacLeod R.S, Johnson C.R, Ershler P.R. Construction of an Inhomogeneous Model of the Human Torso for Use in Computational Electrocardiography. *13th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol 1991, 1991, pp 688-9 (ISBN: 0-7803-0216-8).
- [12] Cowper G.R. Gaussian Quadrature Formulas for Triangles. *International Journal of Numerical Methods in Engineering*, vol 7, sup 3, 1972, pp 405-8 (ISSN: 0002-3531).
- [13] Horáček B.M, Clements J.C. The Inverse Problem of Electrocardiography: A Solution in Terms of Single- and Double-Layer Sources on the Epicardial Surface. *Mathematical Biosciences*, vol 144, 1997, pp 119-54 (ISSN: 0025-5564).
- [14] De Munck J.C. A linear Discretization of the Volume Conductor Boundary Integral Equation Using Analytically Integral Elements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 39, sup 9, 1992, pp 986-90 (ISSN: 0018-9294).
- [15] Stenroos M. The transfer matrix for epicardial potential in a piece-wise homogeneous thorax model: boundary element formulation. *Physics in Medicine and Biology*, vol 54, 2009, pp 5443-55 (ISSN: 0031-9155).