

MÁSTER INTERUNIVERSITARIO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

*Trabajo de Fin de Máster*

# **Análisis de la sincronización espacial en señal de fibrilación ventricular**

*Autor:* Miguel Ángel Velasco Garasa

*Directores:* Juan Francisco Guerrero Martínez  
Luis Such Belenguer



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



## Resumen

Durante la fibrilación cardíaca, tanto en el caso de fibrilación auricular (FA) como ventricular (FV), la actividad eléctrica presenta un patrón de activación altamente desorganizado, y se pierde la efectividad mecánica. Esto ha propiciado que clásicamente se definiera la fibrilación como una arritmia aleatoria y completamente desorganizada. No obstante, trabajos recientes sugieren que existe cierta organización entre activaciones.

Los mecanismos por los cuales se inicia y mantiene la fibrilación han tratado de ser explicados con hipótesis como la existencia de frentes de onda múltiples o la presencia de rotores. En fibrilación, la dispersión espacial de propiedades electrofisiológicas, como la velocidad de conducción y los períodos refractarios, puede influir en la estabilidad de la propagación. De esa manera, durante FA o FV, las regiones pueden ser activadas por la misma onda o por ondas diferentes, produciéndose cambios continuos en la dirección y velocidad de propagación, y fragmentación de los frentes de activación.

El objetivo del presente trabajo es la descripción del grado de organización espacial de diferentes registros de fibrilación ventricular en modelos experimentales de corazón aislado mediante el cálculo de un número reducido de parámetros. Se analiza, por tanto, la posibilidad de utilizar esos parámetros en el diseño de sistemas de clasificación de diferentes clases de FV.

En primer lugar se lleva a cabo una revisión bibliográfica de parámetros usados en procesado de señal de fibrilación (auricular o ventricular) y se seleccionan algunos de ellos para su implementación en código Matlab y su aplicación en registros multi-electrodo de FV. En total, se calculan 7 parámetros: frecuencia dominante (FrD), frecuencia media (FrM), índice de regularidad ( $\rho$ ), correlación espacial, coherencia espectral (CS) e índices de sincronización ( $S_y$ ) y acoplamiento ( $\chi$ ). Los tres primeros se consideran métodos de *single-site*, es decir, se calculan a partir de canales individuales; el resto son métodos *two-site* ya que se calculan como comparación de la actividad eléctrica en 2 canales.

Previamente a su aplicación, los algoritmos se calibran para ajustarse a las características de la señal con la que se trabaja: FV en corazones de conejo de la raza *Nueva Zelanda*. En un principio se analizan registros monopolares pertenecientes a 11 subclases que se agrupan en 4 clases: FV y entrenamiento físico, FV e isquemia, y FV y estiramiento de fibras con y sin administración de fármaco. Más tarde, se crean 11 registros bipolares a partir de los 11 de partida. Se representan mapas de organización y se crean tablas de resultados que se almacenan en ficheros de datos para un posible análisis posterior. Los resultados también son almacenados en una estructura de tipo *array de celdas*.

Las pruebas de comparación de medias realizadas demuestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre parámetros calculados para diferentes subclases de fibrilación dentro de cada clase. Asimismo, todos los parámetros son capaces de distinguir entre las subclases de FV bajo estiramiento con y sin fármaco. Por último, se ilustra la diferencia que existe en los parámetros calculados cuando se realizan registros monopolares o bipolares de un mismo proceso. Desde el punto de vista de los parámetros, el índice de sincronización y la correlación espacial son los que presentan mayor capacidad de discriminación entre subclases.



# Contenido

<b>1. Introducción.....</b>	<b>3</b>
1.1. Fibrilación Ventricular .....	3
1.1.1. Epidemiología: incidencia y mortalidad.....	3
1.1.2. Mecanismos de la fibrilación .....	4
1.1.2.1. Hipótesis de los Frentes de Onda Múltiples .....	4
1.1.2.2. Hipótesis de los Rotores .....	5
1.2. Procesado de la señal cardiaca en FV .....	7
1.2.1. Registro de señales de fibrilación.....	7
1.2.1.1. Cartografía óptica .....	7
1.2.1.2. Medidas con multi-electrodos .....	8
1.2.1.3. Tipos de registros: monopolares y bipolares .....	9
1.2.2. Medida de la sincronización.....	10
1.2.2.1. Motivación. Medida cuantitativa de la organización. ....	10
1.2.2.2. Revisión bibliográfica de parámetros.....	11
1.2.2.2.1. Frecuencia dominante (FrD) y ratio de FrD. ....	11
1.2.2.2.2. Índice de sincronización por entropía de Shannon. ....	13
1.2.2.2.3. Índices de regularidad y acoplamiento. ....	15
1.2.2.2.4. Coherencia Espectral .....	17
1.2.2.2.5. Correlación Espacial .....	19
1.3. Objetivos del TFM .....	21
<b>2. Materiales y Métodos .....</b>	<b>23</b>
2.1. Registros de fibrilación ventricular .....	23
2.2. Parámetros de organización. Algoritmos .....	24
2.2.1. Frecuencia dominante, frecuencia media y ratio de frecuencia dominante.....	24
2.2.2. Índice de regularidad .....	25
2.2.3. Coherencia espectral .....	25
2.2.4. Correlación espacial .....	26
2.2.5. Índice de sincronización.....	26
2.2.6. Índice de acoplamiento.....	26
2.3. Caracterización de los parámetros.....	27
2.3.1. Parámetros: análisis temporal y espacial.....	27

## Contenido

---

2.4.	Casos de estudio: registros de la matriz de electrodos .....	29
2.4.1.	Procesado de la matriz de electrodos .....	31
2.5.	Clases .....	32
2.5.1.	Clase C1, fibrilación y entrenamiento físico .....	32
2.5.2.	Clase C2, fibrilación ventricular en isquemia .....	33
2.5.3.	Clase C3, fibrilación y estiramiento .....	34
2.5.4.	Clase C4, fibrilación y estiramiento con fármaco .....	35
2.5.5.	Estudio de canales bipolares .....	36
2.6.	Formato de los resultados.....	38
2.6.1.	Tablas de resultados .....	38
2.6.2.	Mapas de organización.....	40
2.7.	Análisis estadístico de los resultados .....	40
<b>3.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>43</b>
3.1.	Caracterización de los parámetros.....	43
3.1.1.	Coherencia Espectral.....	43
3.1.2.	Correlación Espacial .....	44
3.1.3.	Índice de Acoplamiento .....	45
3.1.4.	Índice de Sincronización .....	47
3.2.	Organización espacial en los registros de FV .....	49
3.2.1.	Organización en los registros monopolares.....	57
3.2.2.	Organización en los registros bipolares.....	60
3.3.	Comparación cualitativa de parámetros .....	62
3.3.1.	Comparación cualitativa de parámetros en registros monopolares .....	62
3.3.2.	Comparación cualitativa de parámetros en registros bipolares .....	65
3.4.	Comparación cuantitativa de parámetros .....	67
3.4.1.	Comparación de medias en registros monopolares .....	67
3.4.2.	Comparación de medias en registros bipolares .....	68
3.4.3.	Diferencias entre registros monopolares y bipolares.....	70
<b>4.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>73</b>
4.1.	Resumen del trabajo realizado .....	73
4.2.	Discusión de resultados .....	73
4.3.	Proyección futura .....	74
<b>Bibliografía .....</b>	<b>.....</b>	<b>77</b>

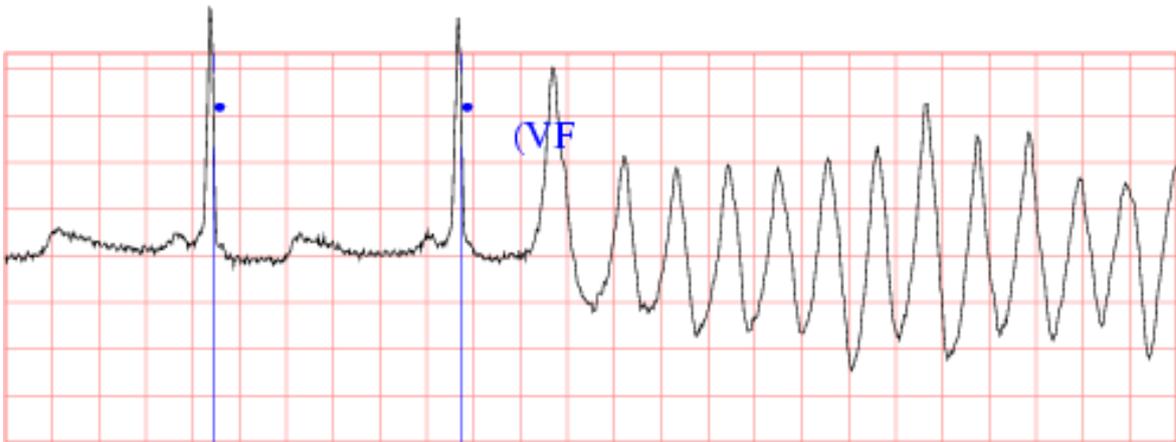
# 1. Introducción

## 1.1. Fibrilación Ventricular

### 1.1.1. Epidemiología: incidencia y mortalidad

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de morbilidad y mortalidad en la sociedad occidental. Un gran porcentaje de las muertes súbitas de origen cardíaco se produce como consecuencia directa de la fibrilación ventricular; se estima que la fibrilación ventricular es responsable del 85% de los casos de parada cardíaca y se ha comprobado en el 90% de las intervenciones es posible restaurar el ritmo sinusal si el tratamiento se ha iniciado antes del primer minuto. El principal problema es que aproximadamente dos tercios de los episodios de FV se inician fuera de los hospitales (Holmberg, 1999) y la atención sanitaria recibida no es inmediata. Se estima que cada minuto extra durante el cual el paciente no es atendido se traduce en una reducción del 10 al 15% de probabilidades en el éxito de la desfibrilación (Zakariassen, 2008).

La fibrilación ventricular es la arritmia de mayor gravedad y se considera mortal si no es revertida en un plazo menor a 3 minutos desde su inicio (Guyton, 2006). Durante un episodio de FV, las células del músculo cardíaco pierden su sincronización debido a que los impulsos cardíacos se propagan de manera errática propiciando que existan pequeñas regiones aisladas de músculo que están siendo excitadas y que por tanto se contraen frente a regiones que se relajan al mismo tiempo. El resultado de este comportamiento, en apariencia desorganizado, es la imposibilidad de las células cardíacas para contraerse simultáneamente de manera que la contracción realizada por el corazón no tendrá la potencia suficiente como para bombear sangre al resto del organismo.



**Figura 1.** Ritmo sinusal e inicio de fibrilación ventricular. Tomada de Physionet, Creighton University Ventricular Tachy-arrhythmia Database (Goldberger, 2000).

En esta situación de contracción incompleta e ineficaz, la sangre deja de fluir hacia tejidos de la periferia (en el plazo de segundos se pierde la consciencia por falta de flujo sanguíneo en el cerebro) y el propio corazón deja de ser nutrido ya que tampoco llega sangre oxigenada por las arterias coronarias.

En consecuencia, la fibrilación se vuelve irreversible y se inicia la muerte de los diferentes tejidos a los pocos minutos.

El uso de cardioversores y desfibriladores implantables para pacientes de riesgo así como el diseño de una red de desfibriladores de uso público a nivel de cada población puede reducir significativamente el impacto de esta patología en la sociedad. Además, una mejor comprensión de los mecanismos de inicio y mantenimiento de la fibrilación es indispensable para mejorar las técnicas terapéuticas existentes.

### **1.1.2. Mecanismos de la fibrilación**

Los mecanismos de inicio y perpetuación de la fibrilación, ya sea ventricular o auricular, son complejos y los avances alcanzados en el conocimiento de los mismos han venido siempre de la mano de nuevas técnicas de registro y análisis de la actividad eléctrica miocárdica.

Las dos hipótesis descritas a continuación tratan de explicar dichos mecanismos desde contextos muy diferentes. En la segunda mitad del Siglo XX la hipótesis que explicaba dichos mecanismos tanto para fibrilación ventricular como para fibrilación auricular fue la existencia de frentes de onda múltiples que se propagan de manera aleatoria y desorganizada. Más recientemente, a mediados de los 90, el desarrollo de la técnica permitió que se llevase a cabo nuevos ensayos. Se introdujo la teoría de la existencia de rotores eléctricos tridimensionales, que si bien tiene puntos en común con la hipótesis de frentes de onda múltiples, describe la fibrilación como un proceso menos desorganizado de lo que sugerían teorías previas.

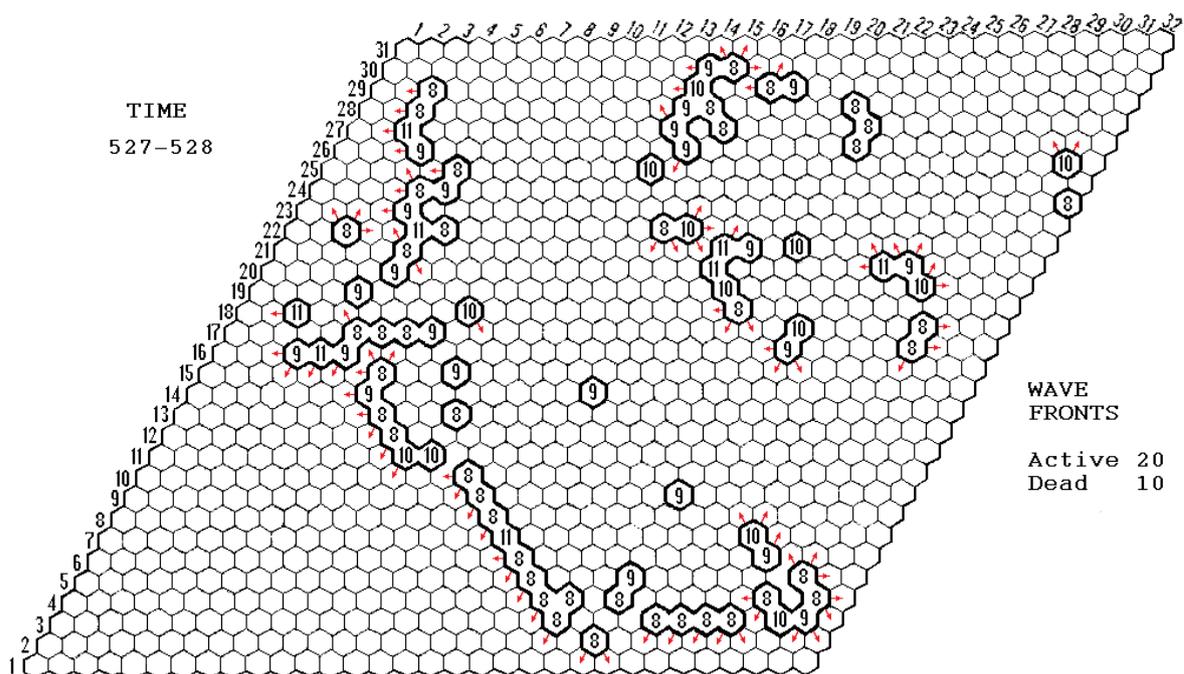
#### **1.1.2.1. Hipótesis de los Frentes de Onda Múltiples**

En 1962, Gordon Moe expone su teoría sobre la presencia de múltiples frentes de onda o *wavelets* durante la fibrilación auricular en base a los resultados obtenidos en una serie de ensayos de simulación con un modelo computacional (Moe, 1964). En las simulaciones se modelaba el tejido cardiaco como una matriz de elementos excitables acoplados con periodos refractarios distribuidos de manera aleatoria.

Moe describe la propagación durante la FA como múltiples frentes de onda que evolucionan de manera independiente en función del estado en el que se encuentra el tejido cardiaco a su paso y trata de asociar la probabilidad de aparición de la arritmia a la heterogeneidad del tejido cardiaco en periodo refractario.

Durante cada simulación, la fibrilación puede ser disparada por un tren de estímulos externos con un intervalo de acoplamiento demasiado corto, muy próximo al periodo refractario de las células de miocardio. De esa manera, un impulso determinado se propaga por la matriz hasta que se aproxima a una zona aún refractaria. En ese momento, existen 2 alternativas. Puede suceder que el impulso se extinga o, en caso contrario, ese único frente de ondas se transformará en 2 frentes menores o *wavelets* que tratarán de rodear al tejido refractario por ambos flancos y viajar por zonas excitables hasta formar reentradas por lo general no sostenibles. La mayor parte de las *wavelets* en los ensayos desaparecen al llegar a la frontera de la matriz o al colisionar con otras

*wavelets*. Únicamente en caso de que la cantidad de *wavelets* y el área simulada es suficientemente grande se podrá encontrar algún tipo de actividad sostenida de manera autónoma.



**Figura 2.** Frentes de onda representados en un instante temporal (528). Las flechas resaltadas en color rojo representan la dirección del frente de onda; los números indican el instante de disparo. (Moe, 1964).

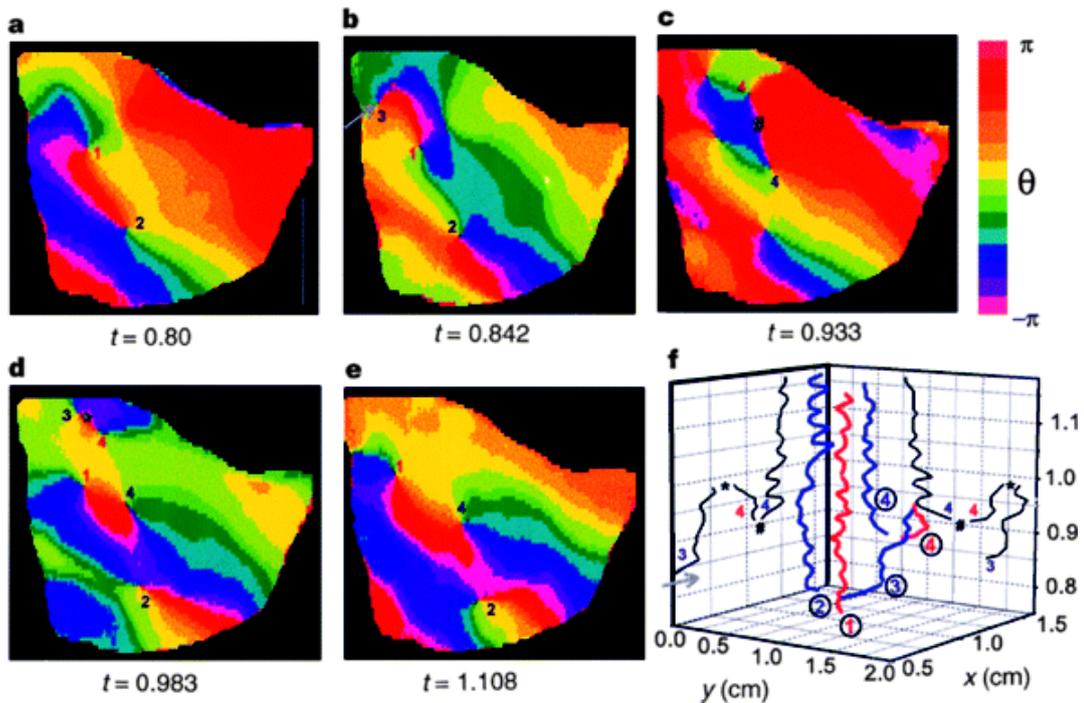
Con la hipótesis de Moe se explica la persistencia de la fibrilación una vez finalizado el estímulo inicial y estudios experimentales posteriores han corroborado la existencia de una correlación entre dispersión de periodos refractarios y presencia de fibrilación. Sin embargo, no está probado que esa heterogeneidad sea una condición necesaria para la aparición y mantenimiento de la FV (Panfilov, 2001).

### 1.1.2.2. Hipótesis de los Rotores

Esta segunda hipótesis apunta a la posibilidad de que la fibrilación cardíaca es consecuencia de ciertos rotors que giran a velocidad excesiva y generan un tipo de conducción fibrilatoria. El estudio de los rotors y su papel en la fibrilación precisa de técnicas específicas de análisis de la actividad eléctrica cardíaca. Una de ellas es la cartografía de frecuencias dominantes, usada para realizar un mapeado óptico de la distribución espacial de frecuencias de activación en los cardiomiocitos durante FV y FA (Zaitsev, 2000). También está muy extendido el uso de registros multi-electrodo situados a lo largo y ancho de la pared ventricular (o auricular).

El término rotor hace referencia a un “motor” rotario que es origen de los frentes de onda en forma de espiral observados frecuentemente durante procesos de fibrilación. En 1994 se especula por primera vez sobre rotors eléctricos tridimensionales estables fijados en la pared ventricular que pueden volverse inestables si el grosor de la pared supera un valor determinado (Jalife, 2006). En ese escenario, una determinada cantidad de rotors que permanezcan “estáticos” pueden generar una actividad eléctrica que localmente parece periódica pero que

globalmente tiene un comportamiento parecido a la fibrilación. Se ha demostrado experimentalmente que ciertos obstáculos funcionales son capaces de mantener actividad de reentrada a su alrededor. En ese sentido, los rotores tal vez sean los centros alrededor de los cuales se organiza la FV.



**Figura 3.** a-e, Representación de la dinámica de rotores en la superficie del corazón de conejo durante fibrilación sostenida. f, Trayectorias en sentido horario (azul) y antihorario (rojo) de 4 rotores (Gray, 1998).

En sus estudios relativos a la fibrilación auricular José Jalife y sus colaboradores postulan que, en corazones normales, existe una organización espacial y temporal durante la fibrilación. En cuanto al papel de los rotores en la fibrilación, se han observado diferentes comportamientos. Por un lado, la migración del centro de giro de un único rotor denominado madre puede generar patrones de activación que asemejan los de la fibrilación, pero también la FV puede depender de la actividad ininterrumpida de no más de tres rotores estacionarios a muy altas frecuencias (Jalife, 2002).

Es posible que la alta complejidad de los patrones de activación observados sean consecuencia del carácter transitorio e inestable de los rotores y la posterior propagación de los diversos frentes de onda que se encuentran con tejidos en grados diversos de recuperación. Sin embargo esa estabilidad parece variar entre especies y además, se ha comprobado que la longevidad de las ondas observadas en la superficie ventricular que parecían mantener la FV es muy limitada. Eso hace pensar en la posibilidad de que existan rotores tridimensionales, responsables de la mayor parte del espectro de frecuencias registrado, que jugarán un papel fundamental en la FV.

Ciertas investigaciones han relacionado la inestabilidad de los rotores tridimensionales con la anisotropía estructural tridimensional del miocardio (la dirección de las fibras cambia gradualmente entre epicardio y endocardio). Sin embargo, para seguir avanzando en el conocimiento se hace necesario el

desarrollo de nuevas técnicas de análisis y registro de la actividad eléctrica cardiaca, como por ejemplo la cartografía tridimensional de los ventrículos.

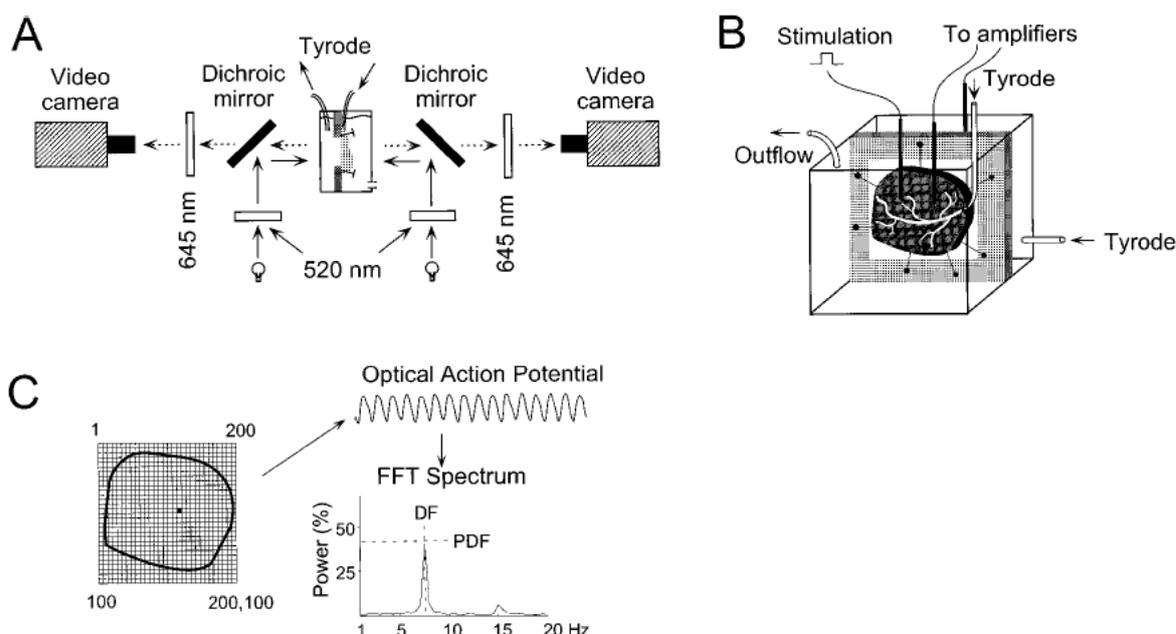
## 1.2. Procesado de la señal cardiaca en FV

### 1.2.1. Registro de señales de fibrilación

Los métodos clásicos de representación y análisis de la actividad cardiaca usados en la clínica habitual como el electrocardiograma de superficie (ECG), la medida de la variabilidad pulso a pulso (HRV) y otros métodos derivados son útiles a la hora de identificar desviaciones respecto del comportamiento normal de un corazón que funciona en ritmo sinusal y diagnosticar posibles dolencias en base a una serie de parámetros muy concretos. Sin embargo, para una actividad tan compleja como la fibrilatoria (ya sea auricular o ventricular) se precisa de técnicas más avanzadas que proporcionen información temporal y sobretodo espacial con mucho mayor nivel de detalle. Las técnicas desarrolladas para el mapeo de la actividad cardiaca se pueden clasificar como técnicas con y sin contacto con el músculo cardiaco pero también como medidas ópticas y eléctricas.

#### 1.2.1.1. Cartografía óptica

Cuando la actividad cardiaca supera cierto grado de complejidad, la interpretación de los registros con multi-electrodos realizados generalmente para la representación de electrogramas (comentados en el siguiente apartado) puede llegar a ser complicada. Como alternativa, Zaitsev *et al.* utilizan un sistema óptico de cartografía que refleja no corrientes extracelulares, sino potenciales de acción (Zaitsev, 2000).



**Figura 4.** A, Sistema de mapeo óptico simultáneo de endocardio y epicardio. B, porción pared ventricular de corazón de oveja en perfusión. C, técnica de mapeado de la FrD a partir de potenciales de acción ópticos (Zaitsev, 2000).

La técnica descrita consta de dos videocámaras de alta resolución capaces de registrar variaciones rápidas y de pequeña amplitud en la fluorescencia de una

sonda marcada dependiente del voltaje de modo que la señal medida por el detector es proporcional a la amplitud del potencial de acción. Se usarán dos cámaras porque se pretende registrar actividad tanto del endocardio como del epicardio de manera simultánea.

En los ensayos se tienen corazones de oveja aislados y perfundidos con una solución de Tyrode. Además, se administra un fármaco (DAM) a la solución con el fin de eliminar las contracciones aunque no la actividad eléctrica. Por último se añade un tinte sensible al voltaje (di-4-ANEPPS), teniendo en cuenta que en zonas de menor perfusión el tinte no se distribuirá correctamente y las zonas permanecerán oscuras en el análisis posterior.

Las imágenes registradas por el sistema de dos cámaras (situadas para enfocar a endocardio y epicardio de una misma región) son de unos 200x100 píxeles y están tomadas a 120 fotogramas por segundo con una resolución espacial efectiva tras el filtrado digital de entre 0.4 y 0.8 mm.

Uno de los parámetros que pueden ser cuantificados a partir de este tipo de registros es la frecuencia dominante o FrD. Con ese fin los autores realizan para cada pixel de las dos imágenes (endocárdica y epicárdica) una FFT de de 2.17 segundos con una resolución espectral de 0.47 Hz. La FrD se asocia al mayor de los picos en los espectros calculados. La complejidad de los mapas tal y como la definen los autores está caracterizada por el coeficiente de variación de la FrD en la superficie observada.

El desarrollo de este tipo de registros ha sido muy positivo para el estudio de los mecanismos de la fibrilación ya que ha mostrado que la distribución de las frecuencias locales de activación es mucho más simple y organizada de lo que podría esperarse a partir de las simulaciones de Moe (Moe, 1964), (Panfilov, 2001). La técnica, sin embargo tiene una limitación importante consecuencia de la influencia de los llamados desacopladores electromecánicos como el DAM. Es cierto que para ciertas especies su comportamiento es óptimo ya que son capaces de evitar las contracciones sin influir en la actividad eléctrica cardiaca. Sin embargo, se han observado también casos en los que la administración del fármaco afecta a las características de la FV e incluso la transforma en taquicardia ventricular (TV). Es, por tanto, necesario realizar más pruebas con el DAM y buscar posibles alternativas a su uso.

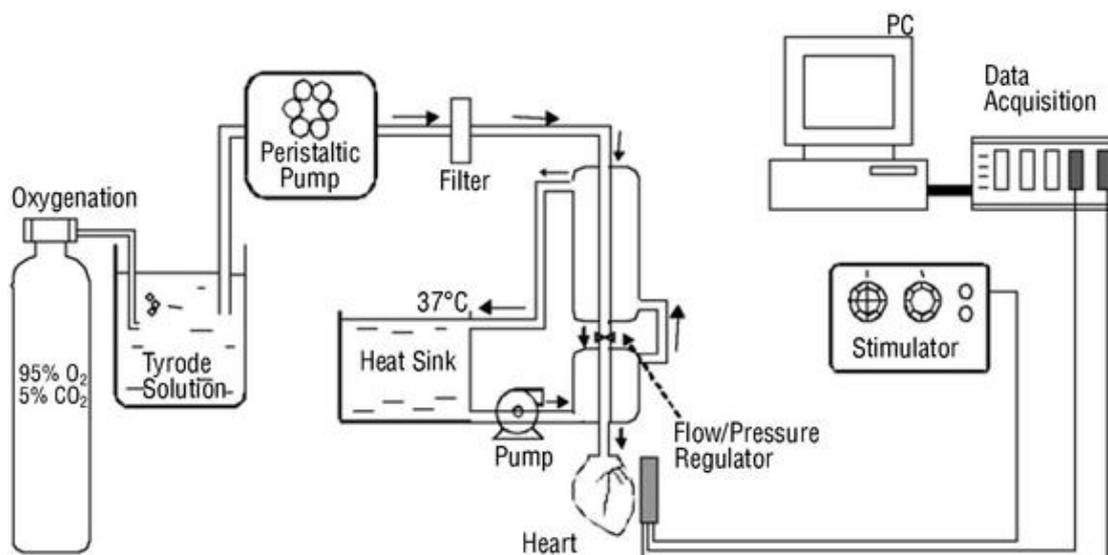
#### **1.2.1.2. Medidas con multi-electrodos**

El electrograma o medida directa sobre superficie del corazón es una de las opciones para registrar la actividad eléctrica con información espacial. Para medidas *in vivo* lo habitual es introducir los electrodos en los diferentes compartimentos del corazón por medio de catéteres (Hindricks, 2001), (Haïssaguerre, 2003). En caso de que el corazón pueda aislarse, se empleará una matriz de electrodos fijada sobre una estructura en forma de balón hinchable si lo que se pretende es registrar actividad endocárdica o sobre una estructura que envuelva al corazón para registrar la actividad del epicardio.

Uno de los métodos habituales para la realización de ensayos es el uso de corazones de animales de laboratorio perfundidos y aislados. El corazón extraído se sumerge en Tyrode frío a 4°C y, tras aislar la aorta, se conecta ésta a un sistema de Langendorff que perfundirá solución de Tyrode. Es vital mantener el

corazón oxigenado y a una temperatura adecuada para imitar lo más fielmente posible las condiciones ambientales en las que se encuentra el corazón antes de la extracción.

En su investigación, Chorro *et al.* utilizan un multi-electrodo compuesto por 240 electrodos unipolares con una distancia entre electrodos de 1 mm para registrar electrogramas epicárdicos del ventrículo izquierdo, en concreto en su pared antero-lateral. La frecuencia de muestreo de los electrogramas es de 1KHz y han sido filtrados para una banda ente 1 y 400 Hz. Para los análisis espectrales y de tiempo-frecuencia realizados por los autores, se alcanzan resoluciones frecuenciales de 0.5 y 1 Hz respectivamente (Chorro, 2006), (Chorro, 2007).



**Figura 5.** Esquema del sistema de Langendorff con estimulación externa y registro con matriz de electrodos. Una bomba peristáltica bombea la solución desde un tanque en el que se oxigena (izquierda) hasta la aorta (centro). En su camino, pasa por un filtro, una válvula de regulación de presión y un sistema de control de la temperatura. A la derecha se tiene el esquema de un sistema de estimulación eléctrica y adquisición de la señal (Ibáñez, 2009).

La gran ventaja de esta técnica es el mantenimiento de la perfusión cardiaca que permite el estudio de la fibrilación auricular en condiciones estables, sin que se den indicios de deterioro metabólico y los cambios en las características de la FV y sus patrones de activación producidos por la interferencia de este.

Existen limitaciones relacionadas con el tamaño de la matriz de electrodos y la superficie de corazón cubierta por los mismos. Por un lado un mayor número de electrodos incrementaría notablemente el tamaño de la información registrada. Por otra parte, un incremento en la distancia interelectrodo para cubrir un mayor área sin aumentar el número de electrodos usados reduce la resolución espacial.

### 1.2.1.3. Tipos de registros: monopolares y bipolares

Una de las cuestiones que se plantean si se revisa la literatura sobre el estudio de la actividad cardiaca por medio de sistemas de multi-electrodo es la influencia que tiene sobre la medida la decisión de realizar registros unipolares o registros bipolares. Chorro *et al.* presentan una comparativa entre estos dos tipos de medida para la misma señal cardiaca y tratan de responder a la pregunta de si la configuración escogida influye en los análisis espectrales habituales para este tipo de estudios (Chorro, 2007).

La morfología de los electrogramas varía sustancialmente cuando se realiza un registro bipolar en función de cuál sea la dirección desde la cual incide el frente de onda y del desfase temporal producido entre las señales registradas por los dos electrodos del par. De hecho, puede darse el caso extremo de que la activación pase desapercibida si el frente de onda llega al par de electrodos en el mismo instante.

A partir de la técnica descrita en el apartado 1.2.1.2 se realiza un análisis de Fourier consistente en un periodograma de Welch con el fin de obtener una estimación de la densidad espectral de frecuencia (PSD) y parámetros como las frecuencias media (FrM) y dominante (FrD), la energía normalizada en una banda de 1 Hz alrededor de la FrD (EnN) y la coherencia espectral (CS). El análisis de la coherencia fue realizado entre cada par de canales unipolares y el canal bipolar obtenido a partir de ellos, así como para los canales unipolares individuales. Se realizó un análisis estadístico y se buscaron diferencias significativas en estos parámetros en función del método de medida usado (unipolar o bipolar), la separación entre electrodos y la dirección a lo largo de la cual se sitúa el par de electrodos (vertical, horizontal o diagonal).

Los resultados muestran que para registros de fibrilación ventricular el factor de separación entre electrodo influye significativamente tanto para FrM como para EnN. No así el factor de dirección. En cuanto a la coherencia espectral, también existen diferencias significativas en función de la separación existente entre electrodos. No se observan diferencias significativas entre unipolares y bipolares en la medida de la FrD, de modo que ésta puede considerarse como un parámetro robusto frente a la técnica de registro.

Como conclusión, se dice que en el análisis espectral de la señal fibrilatoria hay una importante influencia del tipo de registro (unipolar o bipolar) elegido. Las mayores variaciones se producirán en parámetros que estén relacionados con la distribución de frecuencias del espectro, tales como FrM y EnN y en menor medida en la frecuencia dominante.

## **1.2.2. Medida de la sincronización**

### **1.2.2.1. Motivación. Medida cuantitativa de la organización.**

Se ha comentado a lo largo del capítulo de introducción que estudios recientes demuestran que la actividad eléctrica durante la fibrilación auricular no es tan caótica como se pensó durante buena parte del Siglo XX sino que presenta un cierto grado de organización. En el análisis de esa organización está la clave para el desarrollo de terapias más eficaces en el tratamiento de este tipo de arritmias.

Hoy en día se acepta como una realidad que la actividad eléctrica de los cardiomiocitos en fibrilación auricular y ventricular presenta patrones de organización tanto temporal como espacial así como localizaciones anatómicas y periodos de tiempo en los cuales la actividad eléctrica se vuelve fragmentada e irregular. La correcta identificación de las fuentes tanto de actividad organizada como fragmentada es fundamental para el éxito de terapias para la fibrilación no basadas en fármacos, como es la ablación en el caso de FA.

Debido a la ambigüedad del término, la organización en la fibrilación no puede cuantificarse mediante el valor que tome un único parámetro sino que deberá ser

descrita a partir del análisis conjunto de ciertos aspectos de la actividad eléctrica registrada. Mientras que las mediciones *single-site*, o medidas en canales individuales, dan información sobre actividad eléctrica local de regiones específicas del endocardio, los algoritmos *two-site* incorporan el concepto de coordinación espacial entre diferentes regiones y realizan una comparación de pares de canales.

Un objetivo de este Trabajo de Fin de Máster es hacer una revisión de los parámetros existentes para la medida de la sincronización tanto espacial como temporal de la actividad eléctrica durante la fibrilación en corazones aislados.

### **1.2.2.2. Revisión bibliográfica de parámetros.**

A continuación se realiza la revisión de una serie de publicaciones en las cuales se enfoca el estudio de la fibrilación (tanto ventricular como auricular) desde el punto de vista de la organización espacio-temporal. Se describirán la metodología empleada en cada caso y se discutirán los resultados obtenidos por los autores.

#### **1.2.2.2.1. Frecuencia dominante (FrD) y ratio de FrD.**

El análisis de la actividad eléctrica del corazón en diferentes regiones de los ventrículos puede llevar a entender de una manera más precisa el grado de organización que existe en las activaciones de las células cardiacas a lo largo del corazón durante la FV.

K. Umaphy *et al.* simplifican el problema de analizar la actividad eléctrica en todo el espectro de frecuencias de una serie de regiones anatómicas a la medida de la frecuencia dominante (FrD) de las activaciones en cada una de esas regiones. Por otro lado, realizan el cálculo de lo que ellos denominan ratio de frecuencia dominante según el cual se describe la dispersión que presenta el parámetro de FrD en las diferentes regiones, con el fin de buscar diferencias anatómicas en cuanto a la organización de la fibrilación ventricular en corazones humanos aislados. (Umaphy, 2009).

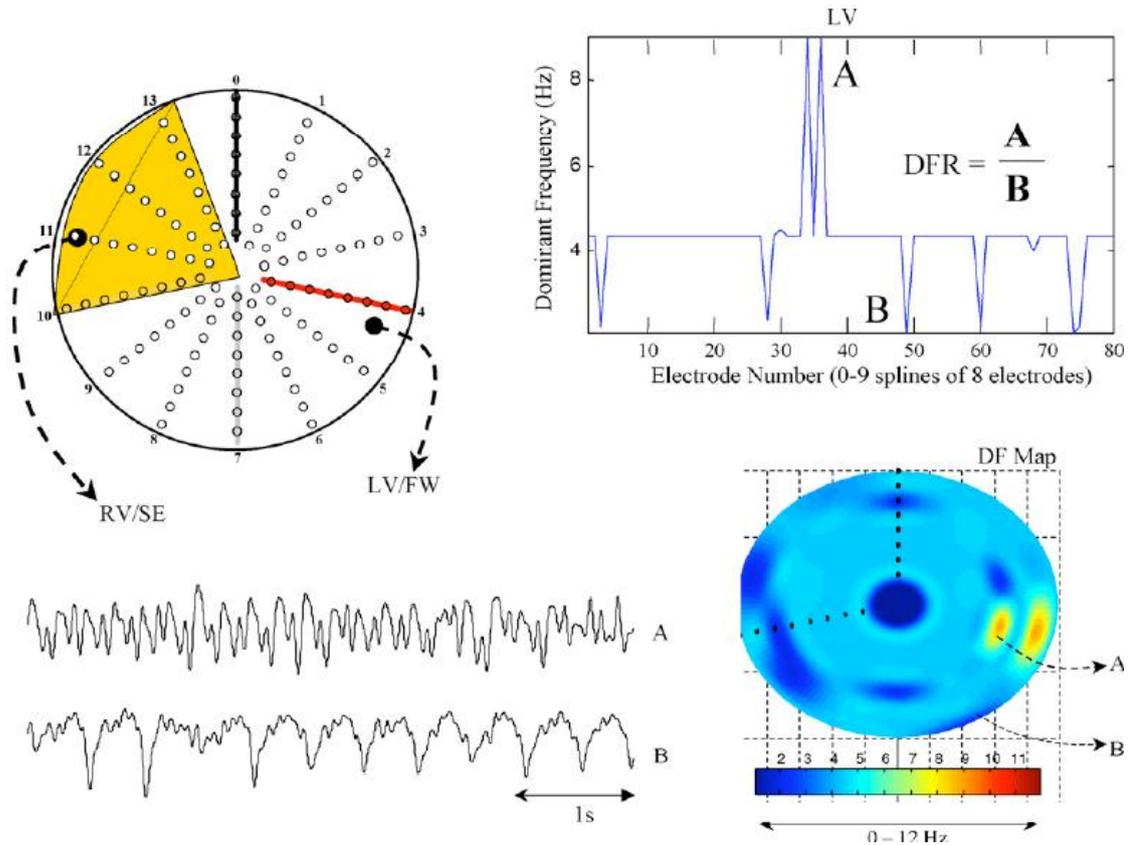
En el artículo se idea también un método para deducir el sustrato anatómico. Cada uno de los canales se clasifica en 1 de los 3 posibles grupos dependiendo de la amplitud de señal del electrograma: tejido sano, tejido de miocardio anormal y áreas de mal contacto de los electrodos. Es importante analizar si las propiedades físicas del sustrato anatómico pueden influir en la FrD.

La metodología que se emplea es la siguiente. A partir de las medidas realizadas en endocardio y epicardio, con un array de electrodos fijados a un balón extensible para el registro endocárdico y otro array de electrodos situados en un "calcetín" que envuelve al corazón aislado para la medida epicárdica, se obtienen una serie de registros de la actividad cardiaca durante fibrilación agrupados en 112 canales. Los canales a su vez corresponderán a 4 regiones anatómicas, a saber:

- Regiones registradas por el calcetín: epicardio en el ventrículo izquierdo (LV) y epicardio en el ventrículo derecho (RV).
- Regiones registradas por el balón: tabique interventricular (SE) y endocardio de la pared del ventrículo izquierdo (FW).

Durante los ensayos se tienen episodios de fibrilación ventricular de 30 segundos de duración (transcurrido ese tiempo se lleva a cabo una desfibrilación) en los cuales se realizan mediciones después de 5 segundos de fibrilación. Se provocan 5 episodios de FV con intervalos de 7 minutos entre episodios. Cada episodio de 20 segundos es analizado en eventos de 4 segundos.

Los arrays (14 filas, 8 columnas) contenían 112 electrodos que podían realizar mediciones tanto unipolares como bipolares. La separación entre electrodos varía entre 1 y 3cm. El mapeo consiste en señales medidas unipolarmente y en un rango de frecuencias de 0.5 a 200Hz, con frecuencia de muestreo de 1KHz.



**Figura 6.** Ejemplo del cálculo del ratio de FrD (DFR en la figura) en la región LV/FW. Se estiman las frecuencias dominantes de todos los canales que forman parte de la región y se hace el cociente entre el valor máximo, A, y mínimo de FrD, B (Umapathy, 2009).

Las frecuencias dominantes de cada canal se estimarán a partir del máximo de la densidad espectral de potencia obtenida (PSD) usando como estimador el periodograma de Welch modificado. Dado que cada región agrupará un determinado número de canales, se tendrán tantos valores de FrD como canales pertenezcan a la región y se podrá calcular el siguiente cociente:

$$RFrD_R = \left( \frac{FrD_{max}}{FrD_{min}} \right)_R$$

Para cada uno de los 112 electrogramas unipolares se ha estimado la PSD con el Periodograma de Welch Modificado con segmentos de 256 muestras y solapamiento de 128 muestras entre segmentos. Se calcula una 2048-FFT de cada segmento y se promedia. Por último se busca en la PSD la componente de

frecuencia asociada a la máxima energía entre 1.5 y 12Hz para eliminar posibles artefactos a altas y bajas frecuencias.

En los 35 episodios de fibrilación registrados se observa una dispersión en las velocidades de activación muy diferentes en las 4 regiones. De mayor a menor ratio de FrD, las diferentes regiones anatómicas se ordenan como: LV, RV, FW, SE, con medias de 2.1, 1.75, 1.55 y 1.34, respectivamente.

En media el epicardio (LV, RV) presenta un rango de frecuencias superior al endocardio (FW, SE) y, por otro lado, existen una variaciones entre las  $FrD_{min}$  y  $FrD_{max}$  estimadas de LV y RV. En concreto los valores mínimos de frecuencia dominante son considerablemente menores en LV. Aunque los valores máximos son muy similares para ambas regiones, el resultado final es una diferencia en el ratio de frecuencias dominantes. En cuanto a las 2 regiones del endocardio, no se han descubierto diferencias significativas entre los comportamientos en FW y SE.

La primera conclusión que sacan los autores es que las diferencias que hay entre el comportamiento de epicardio en los ventrículos izquierdo y derecho indican que esas regiones anatómicas participan en los mecanismos de la fibrilación de manera diferente. Un mayor ratio de FrD implica una menor organización. De hecho, en estudios anteriores se observaron rotores persistentes en el endocardio y desorganización en el epicardio.

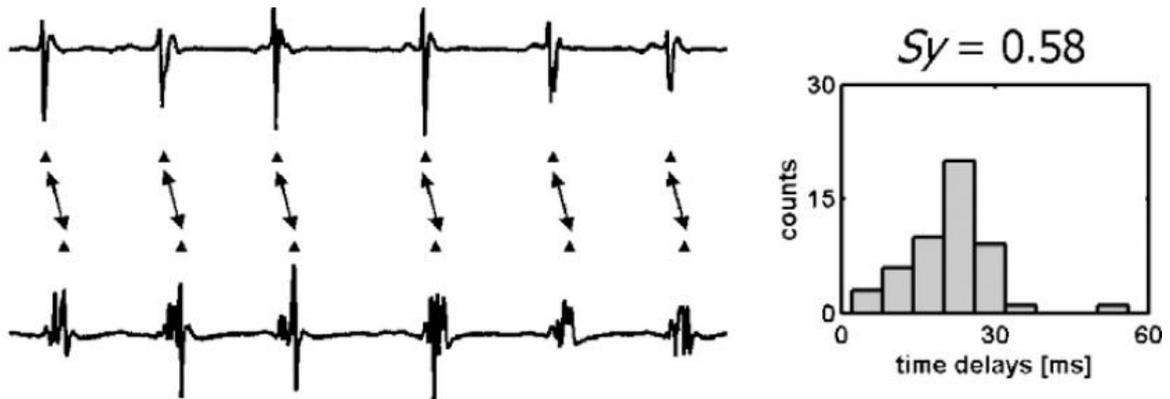
Los autores destacan que la dinámica de la fibrilación ventricular no es enteramente reproducible en episodios de FV inducidos por el mismo mecanismo en un mismo corazón. Además, un miocardio anormal no explica por completo las diferencias en las dinámicas fibrilatorias, aunque sí se pueden adjudicar propiedades dinámicas de fibrilación específicas de cada compartimento del corazón que pueden ayudar a comprender los fenómenos de fibrilación.

#### 1.2.2.2.2. Índice de sincronización por entropía de Shannon.

Una opción para medir el grado de organización de la actividad eléctrica cardiaca durante la fibrilación es estimar la sincronización existente entre las activaciones registradas por electrodos situados dentro de una matriz de electrodos donde las distancias entre cada punto de medida son conocidas.

En el segundo artículo analizado Masè *et al.* presentan un nuevo índice para la cuantificación de la sincronización durante fibrilación auricular y lo hacen para aurícula humana. Se define el índice de sincronización  $S_y$  para la cual se trabajará con la estimación por Entropía de Shannon (Masè, 2005) como alternativa a otras medidas de la variabilidad (Barbaro, 2002).

Esta técnica busca comparar las actividades en diferentes localizaciones y trata de dar información sobre la dinámica de la propagación en el endocardio. A diferencia de publicaciones anteriores, en este estudio se presta más atención a la información temporal de las activaciones que a la forma del electrograma. Una sincronización perfecta significaría que un único frente de onda se propaga por todas las regiones. La desincronización aparece cuando el frente de onda se fragmenta debido, por ejemplo, a variaciones en la conductividad del sustrato que impliquen cambios en la dirección o velocidad de la propagación.



**Figura 7.** Canales registrados en fibrilación auricular por dos bipolos dentro de un mismo catéter e histograma de los retardos medidos entre activaciones emparejadas para el cálculo de  $Sy$  (Masè, 2005).

El índice de sincronización se estimará siempre como comparación de dos canales, correspondientes a dos localizaciones distintas. Se deben registrar sendas series temporales de activaciones y asociar cada activación en la primera serie con la más cercana en la segunda. Los autores definen entonces el *delay* entre activaciones como el valor absoluto de la diferencia entre los tiempos de activación y describen la distribución de los valores que puede tomar por medio de la entropía de Shannon (SE).

$$Sy = 1 - \frac{SE}{N}$$

Donde  $N$  es el número de observaciones. Debido a que las probabilidades discretas de ocurrencia de cada elemento  $p(i)$  son desconocidas, se partirá de estimaciones de esas probabilidades en base a frecuencia de ocurrencia. Los autores utilizan el estimador de Miller-Meadow para obtener estimaciones de SE a partir de las  $N$  observaciones. Para la FA, el uso de ese estimador supuso una corrección de entre el 1% y el 8% de  $Sy$  aproximadamente.

El índice de sincronización  $Sy$  toma valores entre 0 y 1, donde 0 equivale a una dispersión máxima de los *delays* y 1 simularía la forma de una delta de Dirac.

Los parámetros que pueden modificarse para calibrar el modelo y que la significancia estadística del índice de sincronización estimado sea máxima son:

- El número de ocurrencias o activaciones,  $N$
- El *bin size*, que corresponde con el tamaño de los segmentos en que dividimos nuestro histograma de retardos temporales.

La malla de registro cuenta con 64 electrodos que son aparejados (con electrodos adyacentes) para tener 32 canales bipolares. Asimismo se obtiene un ECG en la derivación II. Se registran 60 pares de señales de fibrilación auricular, medidas entre electrodos adyacentes, con el fin de clasificar la FA en 3 tipos a partir de su grado de sincronización.

El índice de sincronización ha demostrado ser eficaz a la hora de diferenciar diferentes tipos de FA en función de su complejidad (grado de organización). Tanto el histograma de la variable *delay* como el valor de  $Sy$  cambian para cada tipo de fibrilación.

Se puede realizar un análisis de la variabilidad del índice de sincronización en función de la localización física que corresponde a cada canal y de la distancia entre los electrodos correspondientes a cada canal. Se ha estimado que los valores óptimos de los parámetros para la correcta discriminación de diferentes grados de sincronización en caso de estudiar FA en corazón humano son:

- $N = 50$
- $bin\ size = 6\ ms$

Como referencia, tenemos que para un registro de flutter auricular se miden índices de sincronización cercanos a 1. En los ensayos realizados sobre FA el índice de sincronización varía en función del tipo que estemos tratando:  $Sy$  valdrá 0.76 para FA tipo I, 0.57 para el tipo II y 0.4 en el caso de la FA tipo III.

Cabe destacar que se lleva a cabo un análisis de datos por *surrogates* con el fin de evaluar la significancia de los resultados obtenidos. El acoplamiento se considera significativo ( $p < 0.01$  para tipo I y  $p < 0.05$  para tipo II) para todos los pares de canales en FA-I y FA-II pero sólo para el 65% de los canales en la FA de tipo II ( $p < .005$ ).

Se lleva a cabo un análisis espacial de  $Sy$  para todas los canales disponibles consistente en una medida de la variación del índice en función de la distancia entre canales.  $Sy$  decrece a medida que aumenta la distancia entre canales a medir, con la particularidad de que la disminución observada en la sincronización es diferente en las diversas regiones. El hecho es que algunas regiones presentaban mayor sincronización (por ejemplo, la lateral y antero-lateral) como consecuencia de la presencia de uno o dos frentes de onda en propagación mientras que en la pared anterior se registraron múltiples frentes de onda que se tradujeron en índices de sincronización bajos.

Se puede afirmar que un menor valor del índice de sincronización equivale a una mayor desorganización, si bien la validez de los resultados debe considerarse algo menor para valores pequeños de  $Sy$  relativos a una muy baja sincronización.

#### 1.2.2.2.3. Índices de regularidad y acoplamiento.

Faes *et al.* realizan un análisis de organización de la fibrilación auricular en corazón humano a dos niveles: *single-site* y *two-site*. La técnica presentada se centra en un análisis de la forma de la onda de activación local y medir el valor que toman dos parámetros: la regularidad de un canal (Faes, 2002) y el grado de acoplamiento entre 2 canales (Faes, 2007).

La onda de activación local (OAL) corresponde con el frente de onda que pasa por el electrodo en su propagación. Un registro de alrededor de 90 ms de duración es suficiente para capturar una despolarización auricular y nos asegura que no registraremos dos despolarizaciones consecutivas. Para conocer los instantes temporales de las activaciones se calcula el baricentro de cada OAL.

El índice de regularidad ( $\rho_x$ ) es una medida de la probabilidad de encontrar OALs similares en un canal  $x$ . Ese factor se calcula como el cociente entre el número de OALs considerados similares y el número de comparaciones realizadas en total. Un índice de regularidad  $\rho_x$  elevado indica similitud en los OAL, esto es, estabilidad en el canal  $x$ .

$$\rho_x = \frac{N_s}{N_{tot}} = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i, j=1}^N \Theta(\varepsilon - d(\hat{x}_i, \hat{x}_j))}{N(N-1)}$$

Donde  $N$  corresponde al número ondas de activación local detectadas,  $N_s$  representa el número de pares de OALs que resultan ser similares frente al número total de comparaciones realizadas ( $N_{tot}$ ).

Por su parte,  $\rho_{xy}$ , mide la probabilidad de encontrar OALs similares en las dos canales  $x$  e  $y$  simultáneamente. Un valor  $\rho_{xy}=0$  indicará que las señales no guardan parecido.

$$\rho_{xy} = \frac{N_s}{N_{tot}} = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i, j=1}^N \Theta(\varepsilon - \max\{d(\hat{x}_i, \hat{x}_j), d(\hat{y}_i, \hat{y}_j)\})}{N(N-1)}$$

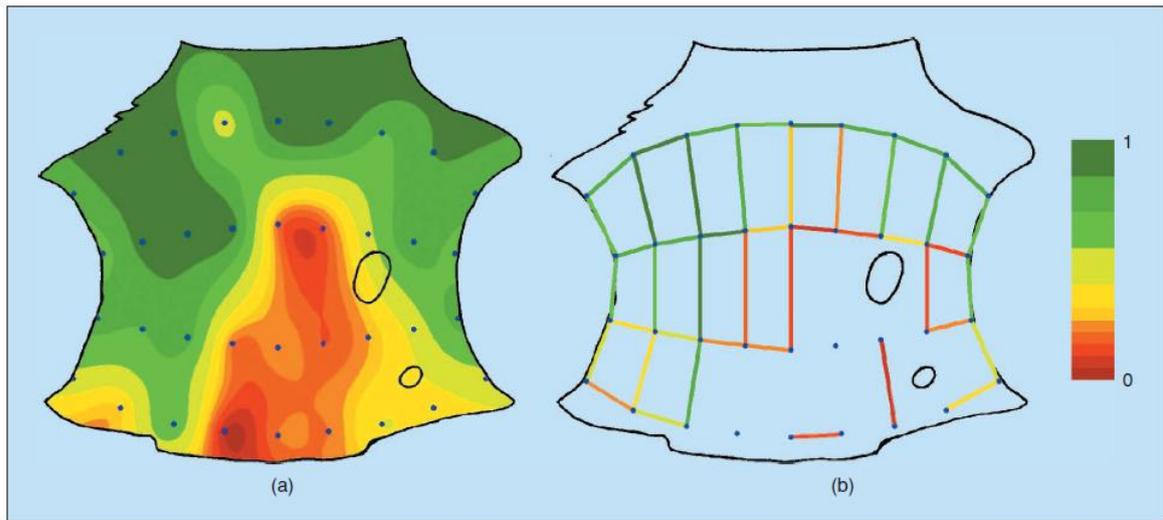
Dos OALs se considerarán similares si la distancia entre las representaciones de ambos en un espacio  $p$ -dimensional es menor que un valor umbral  $\varepsilon$ . Empíricamente se elige  $\varepsilon=\pi/3$  rad. Con este umbral se obtiene  $\rho=1$ , correspondiente a la máxima organización, para casos de flutter auricular.

$$\hat{\chi}_{xy} = \frac{2\rho_{xy}}{\rho_x + \rho_y}$$

El hecho de que el acoplamiento  $\hat{\chi}_{xy}$  sea cero podría indicar que, aunque  $\rho_i$ , ( $i=x, y$ ) tienen valores elevados (electrogramas muy regulares localmente), los dos canales pertenecen a circuitos de reentrada estables pero independientes entre sí. Se puede incluir además un factor corrector,  $\alpha$ , que tenga en cuenta los retrasos ( $\delta_i$ ) que existen entre las ocurrencias entre señales y se calculará dentro del algoritmo.

$$\alpha = 1 - \frac{1}{1 + e^{-0.46[SD(\delta_i)-15]}}$$

$$\chi_{xy} = \alpha \cdot \hat{\chi}_{xy}$$



**Figura 8.** Índices de regularidad en los 32 puntos de medida (se ha interpolado para representar el resto del mapa de colores) e índice de acoplamiento para cada par de puntos contiguos (Faes, 2007).

Se ha evaluado el índice de acoplamiento de la actividad eléctrica endocárdica de la aurícula derecha en pacientes con fibrilación auricular paroxística. El índice de

regularidad es capaz de distinguir entre tipos FA de diferentes grados de complejidad: FA tipo I ( $\rho = 0.75 \pm 0.28$ ), tipo II ( $\rho = 0.31 \pm 0.14$ ) y tipo III ( $\rho = 0.22 \pm 0.11$ ). Se obtienen valores decrecientes y estadísticamente significativos del índice de regularidad para niveles crecientes de complejidad en consonancia con los diferentes patrones de propagación observados estudios en los que se realizaba un mapeo de esta.

El índice de acoplamiento es analizado para dos situaciones bien diferentes: por un lado, y con ayuda de un cardiólogo, se eligen dos pares de electrodos situados según una dirección de propagación dominante. En ese caso el índice de acoplamiento es ( $\chi = 0.83 \pm 0.14$ ), muy cercano al máximo. En otra región identificada por el cardiólogo como de activación no coordinada se obtienen valores mucho menores de acoplamiento ( $\chi = 0.19 \pm 0.21$ ). Queda demostrado que el índice de acoplamiento es capaz de detectar aquellas direcciones de propagación de frentes de onda con mayor grado de organización.

Como conclusión habría que destacar que los índices presentados, analizados de manera conjunta proporcionan la información necesaria para identificar varios posibles escenarios de organización:

- Dos localizaciones con alta regularidad pulso a pulso y acoplados
- Dos localizaciones con mucha irregularidad y desacoplados
- Puntos con presencia de actividad muy regular pero desincronizados entre sí (bajo acoplamiento)
- Puntos que muestran baja regularidad entre pulsos consecutivos pero muy acoplados (debido a altos valores de  $\rho_{xy}$  y  $\alpha$ ).

La correcta identificación de cada uno de estos escenarios puede ser crucial para optimizar tratamientos como la ablación o la cardioversión.

#### 1.2.2.2.4. Coherencia Espectral

Se puede decir que la coherencia espectral (CS) es la medida análoga en el dominio de la frecuencia a la función correlación de dos señales en el dominio del tiempo. La CS proporciona una medida de cuánto se parecen los espectros de dos señales. En el artículo se presenta la coherencia en magnitud al cuadrado (MSC) como el parámetro análogo en frecuencia del coeficiente de correlación ( $r^2$ ). La MSC puede darnos una medida de cómo es la organización de los espectros de diferentes canales de fibrilación auricular humana en pacientes sometidos a tratamiento con fármacos antiarrítmicos (Lovett, 1997).

Las distribuciones tiempo-frecuencia (TFD) están basadas en estimadores del espectro de la señal y permiten rastrear variaciones en las características espectrales de un canal a lo largo del tiempo. El inconveniente es que arrastran las limitaciones propias de cada estimador.

Por ejemplo, el espectrograma es un periodograma simple de un segmento móvil por lo que la estimación será no consistente. Para solucionar este problema se puede recurrir a una solución de tipo Welch en la que se procesen L segmentos de igual tamaño, generalmente solapados. Esta técnica puede ser utilizada para el cálculo de un espectrograma MSC como el siguiente:

$$MSC[k] = \frac{|\sum_{l=0}^{L-1} X_l[k] Y_l^*[k]|^2}{\sum_{l=0}^{L-1} |X_l[k]|^2 \sum_{l=0}^{L-1} |Y_l[k]|^2}$$

Donde las transformadas de Fourier se calculan para L segmentos de longitud M:

$$X_l[k] = \sum_{m=0}^{M-1} x_l[m]w[m]e^{-j2\pi mk/M}$$

El principal problema a la hora de aplicar el método es la falta de criterios objetivos a la hora de realizar la partición de  $x[n]$ . Igual que con otros estimadores no paramétricos, por lo general se llega a una solución de compromiso en la cual se sacrifica la resolución de frecuencias para obtener una menor varianza y sesgo.

Existen otros estimadores llamados *multitaper* en los cuales en lugar de ventanas idénticas para múltiples segmentos se tiene un único segmento sobre el que actúan múltiples ventanas. En este caso se tendría la misma ecuación para  $MSC[k]$  pero variará el modo de calcular  $X_k[n]$ . Se asume que  $x[n]$  es estacionario de segundo orden para ese segmento de  $M$  muestras.

$$v_l[m] = \sqrt{\frac{2\mu_l}{M+1} \sin\left(\frac{\pi(l+1)(m+1)}{M+1}\right)}$$

Donde los valores  $\mu_l$  corresponden a cada uno de los pesos:

$$\mu_l = C(1 - (l/L)^2); (0 \leq l \leq L - 1)$$

$$X_l[n, k] = \sum_{m=0}^{M-1} x\left[n + m - \frac{M}{2}\right] v_l[m] e^{-\frac{j2\pi mk}{M}}$$

Además de medir correlaciones de frecuencia, la MSC detecta si dos canales contienen componentes frecuenciales que compartan una relación de fases constante. En ese caso, el MSC calculado se aproximará a la unidad en aquellas frecuencias.

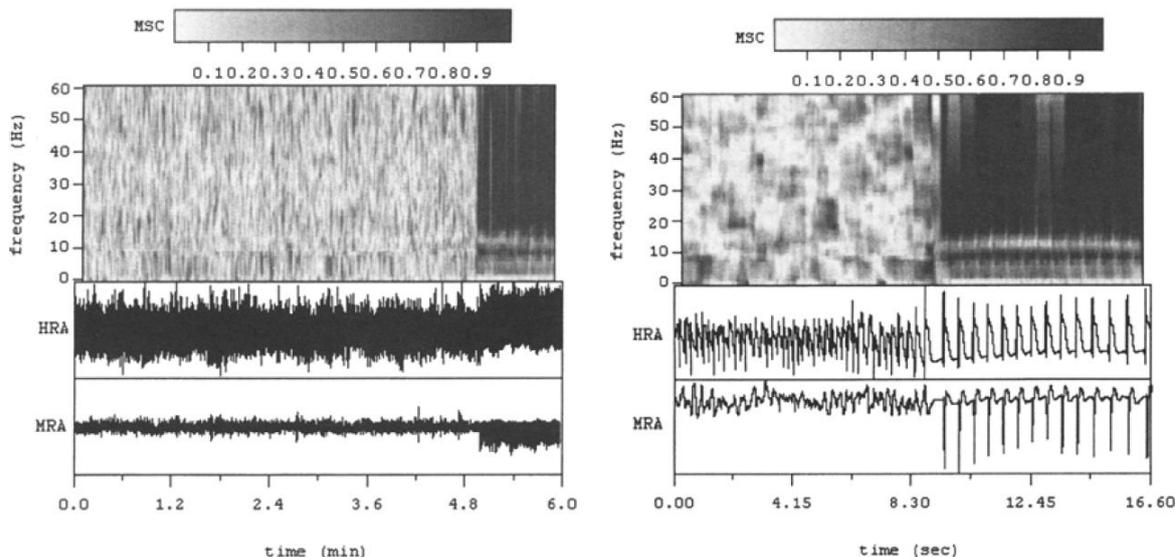
El CS (espectrograma de coherencia) actúa como un TFD análogo al MSC, toma valores del rango  $[0,1]$  y mide la correlación en frecuencias en función del tiempo. Se ha demostrado que su resolución espectral bajo ponderación uniforme viene dado por  $(L+1)f_s/(M+1)$ , donde  $f_s$  es la frecuencia de muestreo.

En los ensayos descritos se registraron varias señales bipolares con cuatro electrodos. La distancia entre pares de electrodos fue de 1, 2 o 3 cm dependiendo de cada paciente para un total de 7 casos. Además se esperó un mínimo de 5 minutos desde el inicio de cada episodio de fibrilación hasta la administración del fármaco para descartar casos de terminación espontánea de la fibrilación.

Se calcula el CS para los electrogramas con  $M=1200$  y  $L=7$ . Teniendo en cuenta que la frecuencia de muestreo es de 1200 Hz, la resolución estimada será de unos 6.2 Hz y 1 segundo. El estimador de espectro utilizado tendrá un comportamiento comparable a un periodograma de Welch con segmentos de 300 muestras y 150 muestras de solapamiento. En total se promediarán 7 segmentos enventanados con una Hanning de resolución próxima a los 8.3 Hz.

Los autores ejecutan dos tipos de CS: “gruesa” y “fina”. La CS “gruesa” consiste en  $MSC[n,k]$  de 0 a 60 Hz computados con incrementos de 1200 muestras desde  $n$ . La CS “fina” se computa para el mismo rango de frecuencias pero los

incrementos son de 600 muestras. Cada uno de ellos puede ser aplicado según la resolución temporal necesaria en cada caso.



**Figura 9.** A la izquierda, CS "gruesa" en un registro intraauricular de dos canales durante un episodio de FA y la conversión a ritmo sinusal normal. Los canales HRA (*high right atrium*) y MRA (*mid right atrium*) representan, respectivamente, la actividad en la parte alta y media de la aurícula derecha. A la derecha, la coherencia espectral "fina" y actividad en HRA y MRA. Se puede apreciar la gran diferencia en cuanto a resolución temporal (Lovett, 1997).

Los valores de CS antes de la restauración del ritmo sinusal por lo general presentan valores bajos con cierta fluctuación. En los ensayos, 5 de los 7 pacientes volvieron a ritmo sinusal tras la administración de determinado fármaco. Después de esta restauración, que en el parámetro CS "grueso" aparece como instantánea, los valores de coherencia son altos en toda la banda entre 0 y 60 Hz. El análisis de la CS "fina" demuestra que la vuelta a ritmo sinusal no es en realidad tan abrupta como aparece en la CS "gruesa". En realidad lo que se produce antes de la conversión es una caída de los valores del MSC, seguida de una breve oscilación en los valores de coherencia hasta que la MSC salta a valores de ritmo sinusal. El algoritmo propuesto puede ser utilizado para analizar los transitorios que se producen en el momento de terminación de un episodio de fibrilación con el fin de entender mejor los mecanismos que controlan el proceso.

En resumen, el parámetro coherencia espectral ofrece la suficiente resolución en tiempo y frecuencia para observar incrementos en la MSC en bandas de frecuencia más localizadas y periodos de tiempo más breves que lo ofrecido por todos los métodos tradicionales de espectrogramas.

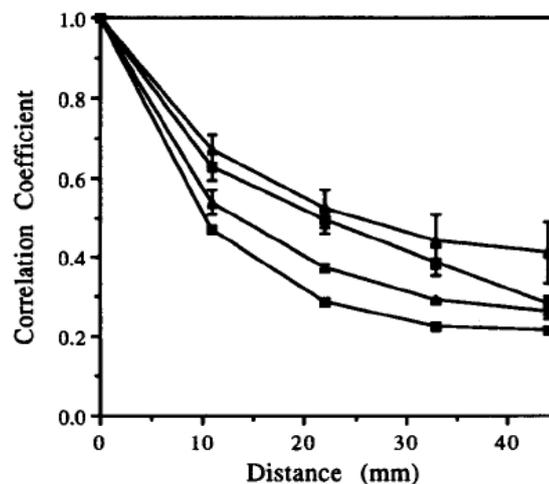
#### 1.2.2.2.5. Correlación Espacial

Un parámetro clásico en el análisis de la organización espacial de arritmias y fibrilación es la correlación espacial. En los artículos seleccionados Botteron y Smith proponen una técnica para la medida de la extensión para la cual se puede decir que la actividad eléctrica está organizada en aurículas de corazón humano. Para ello, se basan en la correlación cruzada de canales muy próximos y definen 2 parámetros: la constante de activación espacial  $\delta$ , y la longitud de onda del tejido,  $\lambda$ . (Botteron, 1995), (Botteron, 1996).

Se parte de la hipótesis de la existencia de múltiples frentes de onda reentrantes que circulan por el músculo cardíaco, en este caso auricular. La trayectoria, tamaño y morfología de cada frente de onda o *wavelet* evoluciona con el tiempo, en función de las interacciones de los diferentes frentes de onda de activación y la variabilidad espacial y temporal de la excitabilidad y refracción del tejido auricular. Existirán diferentes regiones de endocardio o epicardio en las cuales todas las activaciones están muy correlacionadas ya que han sido iniciadas por este frente de onda. Esas zonas se denominarán dominios del *wavelet*. Puede asumirse que el tamaño mínimo de esos dominios será una circunferencia de perímetro  $\lambda$ , siendo esta la longitud de onda del *wavelet* en el tejido. Con la técnica descrita a continuación se intenta estimar  $\lambda$ , es decir, el tamaño de ese dominio a partir de un cálculo mucho más sencillo como es la constante de activación espacial,  $\delta$ .

El conjunto de datos del estudio consiste en 5 canales, en los cuales la actividad cardíaca son registrados con pares de electrodos: 2mm entre electrodos y 11mm entre pares de electrodos. Para su procesado, los canales son troceados en segmentos no solapados de 2-3 y 10s que contienen hasta 10-12 activaciones. Se filtra la señal a 40-250Hz y se normaliza hasta energía unidad.

La técnica de procesado descrita cuantifica la correlación en series espaciales de activaciones registradas en 5 localizaciones equiespaciadas de la aurícula izquierda. Una constante de activación en el espacio (ASC) estimará la distancia en la cual secuencias de activación permanecen correladas durante la FA.



**Figura 10.** Relación del coeficiente de correlación cruzada con la distancia para 4 pacientes (Botteron, 1995).

Se calcula la correlación cruzada de todas las combinaciones de electrogramas de la aurícula izquierda: 10 correlaciones para 4 distancias predefinidas y para 4 pares de electrodos. Para cada segmento analizado se registra el valor máximo de la señal de correlación cruzada para representar el grado de correlación de las secuencias en ese periodo de tiempo. Se realiza un promediado hasta tener una relación correlación-tiempo que puede ser modelada como una función exponencial.

$$CC(\delta) = e^{-d/\delta}$$

Donde  $\delta$  es una constante espacial y CC define la correlación cruzada con la distancia. El valor  $\delta$  nos da una idea del nivel de organización de las activaciones en función de la distancia para un periodo de tiempo determinado.

La relación entre el coeficiente de activación espacial  $\delta$  y la longitud de onda del tejido  $\lambda$  se ha obtenido experimentalmente como:

$$\delta \approx R = \frac{\lambda}{2\pi}$$

La reproducibilidad de la técnica ha sido comprobada en condiciones fisiológicas estables para análisis de 30 segundos de FA y se ha demostrado que no se obtiene ningún tipo de beneficio al analizar la constante  $\delta$  para registros de duración superior a 60 segundos (suponiendo estabilidad fisiológica). Tanto en ritmo sinusal o como en Flutter Auricular, donde existe un único frente de onda, no se observó tal decaimiento en la correlación con la distancia.

El hecho de que en registros de fibrilación la correlación disminuya con la distancia da a entender que las activaciones en puntos lo suficientemente distanciados han sido generados, con una probabilidad elevada, por diferentes frentes de onda. La constante espacial  $\delta$  que se ha medido en el estudio varía entre 1.7 y 4.2 cm, en función del tipo de FA que se analiza. En concreto, pacientes con FA crónica presentaron la menor constante de activación especial; pacientes con FA paroxística presentaban valores intermedios de  $\delta$ ; y pacientes a los que la FA les había sido inducida presentaron los valores más elevados.

En el caso de que modelemos el dominio de un único *wavelet* como un círculo, la menor circunferencia en dicho dominio viene determinada por la longitud de onda del tejido y la su sección transversal se aproxima a su radio. Según en este modelo:

$$\lambda = 2\pi\delta$$

En el estudio se estima  $\lambda = 13 \pm 3.6$  cm, que está por encima de la  $\lambda_{min}$  que se considera necesaria para que se produzca FA en humanos (12 cm) (Zipes, 2009).

### 1.3. Objetivos del TFM

El objetivo principal del trabajo es la descripción del estado de organización espacial de diferentes registros de fibrilación ventricular mediante el cálculo de un número reducido de parámetros. A partir de los valores que tomen los parámetros se podrá realizar una clasificación de los registros en función de su grado de organización. Durante la realización del mismo, se han llevado a cabo los siguientes pasos:

- Estado del arte: análisis de parámetros y algoritmos que describen de manera cuantitativa el grado de organización en registros de fibrilación ventricular o auricular. Los resultados de dicho análisis son presentados en el presente capítulo.
- Selección de algunos de los parámetros revisados y diseño de funciones de Matlab para el cálculo de los mismos, en caso de que estas no hayan sido desarrolladas con anterioridad. Adaptación de aquellos algoritmos que no hayan sido diseñados para la especie animal con la trabajamos en este TFM o que hayan sido ajustados para trabajar con registros de FA.
- Diseño de una función para el cálculo conjunto de todos los índices y parámetros de canales registrados por una única matriz de electrodos que

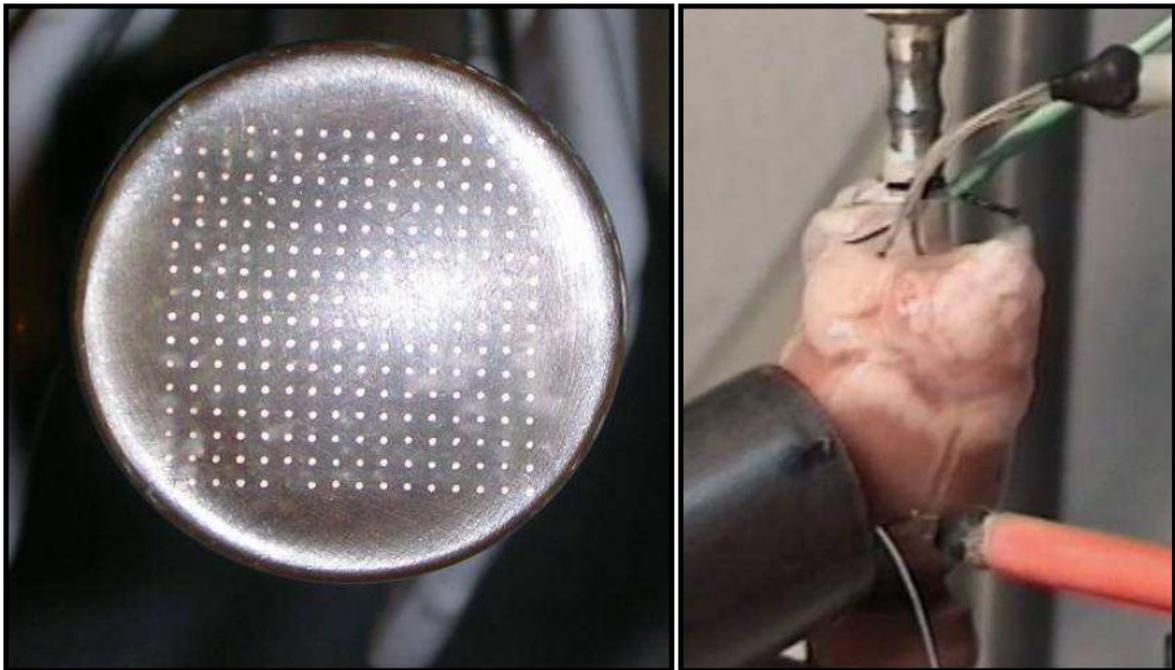
presente los resultados de manera gráfica o en forma de tabla o fichero de datos para su posterior análisis estadístico.

- Búsqueda de diferencias significativas entre los valores que proporcionan los parámetros de organización cuando son aplicados sobre electrogramas de corazones bajo diversas situaciones de fibrilación.

## 2. Materiales y Métodos

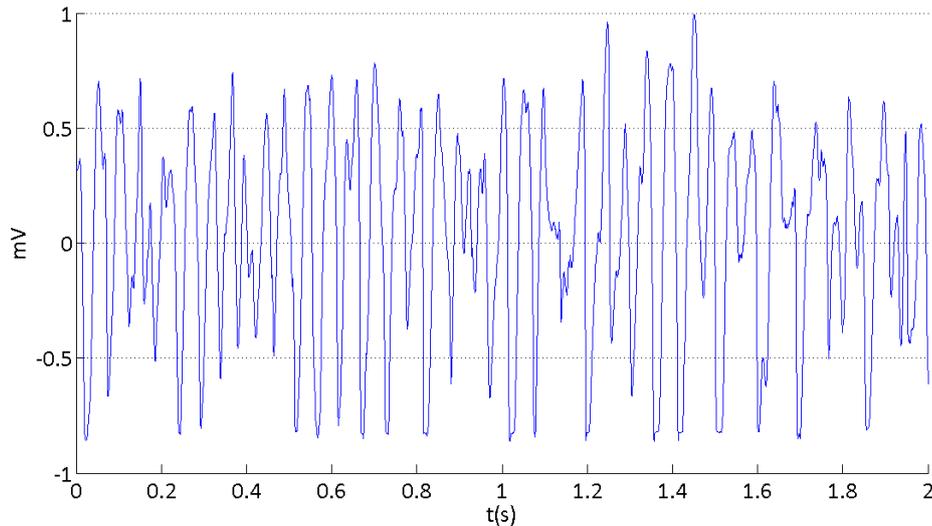
### 2.1. Registros de fibrilación ventricular

Los registros de fibrilación ventricular utilizados en el siguiente trabajo forman parte de ensayos previos y fueron adquiridos en el Laboratorio de Electrofisiología Cardíaca de la Universidad de Valencia mediante el uso de un sistema comercial de mapeo de 256 canales (MAPTECH) para cartografía de la actividad eléctrica cardíaca. Se registraron electrogramas con matrices de hasta 240 electrodos (diámetro, 0.125 mm; distancia entre electrodos, 1 mm en disposición cuadrangular) situadas sobre el epicardio ventricular de un corazón aislado de conejo, perfundido con un sistema de Langendorff. En la mayor parte de los casos se registra la actividad del epicardio de la pared libre del ventrículo izquierdo aunque en alguno de los ensayos la matriz de electrodos cubre tejido de ambos ventrículos. Se realiza estimulación ventricular con un electrodo bipolar y un estimulador GRASS S88 con unidad de aislamiento de estímulos; la fibrilación puede ser inducida mediante estimulación a frecuencias crecientes (Guerrero, 2009), (Chorro, 2007).



**Figura 11.** Fotografía de un multielectrodo para mapeo de la actividad cardíaca con una matriz de 16x16 electrodos unipolares. A la derecha se muestra el uso del multielectrodo sobre el epicardio ventricular (Ibañez Catalá, 2009).

Los conejos utilizados en ensayos eran de raza *Nueva Zelanda*, y la población total fue dividida en varios grupos, en función de si los animales habían llevado a cabo un protocolo determinado de entrenamiento físico u otras diferencias como la presencia de isquemia en el corazón aislado, administración de fármacos, estiramientos mecánicos, etc.



**Figura 12.** Segmento de electrograma registrado en *R1B1*. Laboratorio de Electrofisiología Cardíaca de la Universidad de Valencia

Debido a que la matriz de electrodos está montada sobre una estructura rígida, puede suceder que algunos de los electrodos no hagan un contacto adecuado con la superficie del epicardio. Por ello, y como se describe más adelante, se someten los electrogramas registrados en cada electrodo a una criba con el fin de marcar aquellos que no cumplan con unas especificaciones mínimas de calidad.

## 2.2. Parámetros de organización. Algoritmos

Tras la revisión bibliográfica realizada en el capítulo anterior se han seleccionado los parámetros enumerados a continuación:

1. Frecuencia dominante y ratio de frecuencia dominante
2. Frecuencia media
3. Índice de regularidad
4. Correlación espacial
5. Coherencia espectral
6. Índice de sincronización
7. Índice de acoplamiento

El cálculo de los siete parámetros enumerados requiere de la implementación de una serie de algoritmos y la adaptación de otros ya existentes a las características del corazón de conejo. A continuación se describen las funciones de Matlab utilizadas para la realización de dichos cálculos.

### 2.2.1. Frecuencia dominante, frecuencia media y ratio de frecuencia dominante

Tanto el parámetro FrD como el FrM se van a estimar por medio de la función *f\_param\_fm.m* (J. Guerrero, 2009). El algoritmo implementado dentro del código tiene como variables de entrada la señal a analizar, la frecuencia de muestreo, una banda de frecuencias de interés y un valor de frecuencia límite. Para nuestros registros de fibrilación ventricular en corazón de conejo se usan los siguientes valores:

- Frecuencia de muestreo, 1000 Hz.
- Banda interés, 5-35 Hz; frecuencia límite, 35 Hz.

La función original realiza una estimación del espectro del canal aplicando el método de Welch con una ventana Hanning y bloques de 4096 muestras sin zero-padding. El método de Welch promediaba 3 segmentos de 2048 muestras con un solapamiento de 1024. Una adaptación nos permitirá tener a la entrada canales de cualquier longitud. La frecuencia dominante FrD será la frecuencia del espectro con mayor amplitud y FrM será la frecuencia media del espectro (en Hz).

Por otro lado, para calcular el ratio de frecuencia dominante se calcula el cociente entre los valores máximo y mínimo de FrD calculados en los  $N$  canales de un registro. Se tendrá un parámetro adimensional de valores mayores o iguales a 1.

### 2.2.2. Índice de regularidad

El cálculo del índice de regularidad está basado en una función de detección de ondas de activación local,  $f\_det\_LAW.m$  (J. Guerrero, 2011). La función, a su vez, llama a otras 3 funciones  $f\_detecta\_fib.m$ ,  $f\_detec\_cruce.m$  y  $f\_deriv.m$  (J. Guerrero, 2011). La primera de ellas detecta las posiciones de ondas (del máximo de la señal y de la derivada negativa) en una señal de fibrilación mediante SNEO (Guerrero J. , 2009) (Guerrero, 2009). Las otras 2 se usan para detectar cruces de la señal por un umbral y calcular la derivada, respectivamente.

Procesado con  $f\_det\_LAW.m$ :

1. Filtrado pasa-banda (5-35 Hz, orden 40, ventana Kaiser) para eliminar la oscilación de banda base y el ruido de alta frecuencia.
2. Detección de ondas por cruce por umbral. Se hace una llamada a la función  $f\_detecta\_fib.m$ . El umbral es adaptativo y cambia en función de los valores de amplitud de los 10 últimos picos detectados.
3. Se establece un periodo de no búsqueda de picos para evitar la detección múltiple de una misma OAL.
4. Estimación de los tiempos de activación mediante la búsqueda del baricentro de la OAL. A las señales originales  $s_1(t)$  y  $s_2(t)$  se les aplica un filtro de media móvil (MA) de orden 90 que devuelve las señales  $s_{f1}(t)$  y  $s_{f2}(t)$ . Con la función  $f\_detect\_cruce.m$  se detectan los cruces por cero en las señales de salida del filtro. Los tiempos de activación serán los cruces ascendentes.
5. Normalización de las activaciones para tener energía unidad,  $s_{ni}(t)$ .
6. Cálculo del índice de regularidad como cociente entre el número de OAL similares y OAL totales. Dos ondas de activación local se consideran similares si el arco coseno del producto de  $s_{n1}(t)$  y  $s_{n2}(t)$  no supera un umbral  $\epsilon$ .

Como veremos para el caso del índice de acoplamiento, que también detecta OALs, el tiempo mínimo entre picos va a situarse en 21 ms y el umbral de similitud en  $\pi/4$ .

### 2.2.3. Coherencia espectral

Para la el cálculo de la coherencia espectral se utilizará la función  $f\_param\_csp.m$  (J. Guerrero, 2009) que, entre otras, proporciona un valor de la coherencia

espectral media normalizada en una banda especificada con respecto a una banda de interés entre 0 Hz y una frecuencia límite. Los dos segmentos a analizar deben ser de igual longitud y frecuencia de muestreo y se mantendrá la banda de interés utilizada hasta ahora: entre 0 y 35 Hz.

### 2.2.4. Correlación espacial

La correlación espacial es otro de los parámetros de comparación de dos canales de igual longitud y  $f_m$ . El algoritmo utilizado está basado en la función *xcorr.m* de la biblioteca de funciones de Matlab, a la cual se le han añadido instrucciones para conseguir que el valor de correlación calculado se encuentre en 0 y 1:

1. Normalización de los canales. La función *zscore* devuelve una versión centrada y escalada de los segmentos de entrada al algoritmo.
2. Cálculo de la correlación cruzada de los canales normalizados.
3. Multiplicación del valor de correlación cruzada por el factor  $1/(L-1)$ , siendo  $L$  la longitud de los segmentos.

### 2.2.5. Índice de sincronización

El índice de sincronización se estimará a partir de los retardos producidos entre las activaciones registradas en dos electrodos con una separación  $d$ . La dispersión de los retardos se estimará mediante la entropía de Shannon. Se ha creado la función *indice\_sincronizacion.m* que realiza las siguientes tareas:

1. Llamada a la función *f\_det\_LAW.m* (J. Guerrero, 2011) que detecta las ondas de activación local en los dos segmentos de entrada y devuelve un vector de valores con los tiempos en de activación.
2. Cálculo de los retardos como diferencia entre los instantes en los cuales se ha detectado una OAL en cada registro.
3. Llamada a la función *entropiaShannon.m* (implementada durante la realización de este trabajo) para unos valores de tamaño de contenedor  $Binsize$  y número de contenedores  $N_{bin}$  específicos.
4. Cálculo de la sincronización mediante la ecuación a partir de la estimación de SE y el número de OALs detectados.

$$Sy = 1 - \frac{SE}{N}$$

Los valores de sincronización devueltos por la función estarán entre 0 y 1, siendo 1 el valor de sincronización completa.

### 2.2.6. Índice de acoplamiento

Se ha escrito en código Matlab una función de cálculo del índice de acoplamiento *indice\_acoplamiento.m* basada en una modificación de la función *f\_det\_LAW.m*. La función original era capaz de estimar la similitud de las morfologías de las activaciones locales en un mismo registro,  $\rho_x$ . En la función *f\_det\_LAW\_modif.m* se ha incluido la opción de cálculo de similitud entre morfologías entre dos registros,  $\rho_{xy}$ . En cuanto a la detección de ondas de activación local y normalización de las mismas, se repiten los 5 primeros pasos del algoritmo de cálculo del índice de regularidad con la salvedad de que se utiliza la función modificada. Los pasos siguientes son:

6. Cálculo del índice acoplamiento a partir de los índices de regularidad de los dos segmentos de entrada ( $x$  e  $y$ ) y  $\rho_{xy}$ ;  $\chi_{xy} = 2 * \rho_{xy} / (\rho_x + \rho_y)$
7. Cálculo del parámetro  $\alpha$  para la corrección del índice de acoplamiento. Para ello se calcula la desviación estándar de los retardos entre AOL ( $\delta_i$ ).

$$\alpha = 1 - \frac{1}{1 + e^{-0.46[SD(\delta_i)-15]}}$$

El valor corregido de acoplamiento se obtiene al multiplicar el índice de acoplamiento obtenido en el paso 6 por el factor  $\alpha$ .

## 2.3. Caracterización de los parámetros

Los siete parámetros (junto con el ratio de frecuencia dominante) serán utilizados para la descripción desde el punto de vista de la organización de la actividad eléctrica de señal de fibrilación ventricular registrada en forma de electrogramas por el sistema multi-electrodo. Antes, sin embargo, será necesario caracterizar individualmente cada uno de los parámetros: sobre qué rango de valores se trabaja y cómo varían esos valores en función del tamaño de los segmentos analizado y su disposición espacial. Si es necesario se ajustarán los algoritmos, que han sido ideados para corazón humano, a corazón de conejo.

En esta fase del trabajo se dispondrá de los registros *R1A1* y *R1B1* que contienen los electrogramas recogidos por dos columnas de electrodos (pertenecientes a la clase C1). Ambos registros presentan las mismas características técnicas y están contenidos en ficheros de Matlab que contienen los siguientes elementos:

- Matriz *dato*, de 10000 filas por 16 columnas. Contiene los electrogramas registrados por una columna de 16 electrodos. Cada fila corresponde con un instante temporal, para una duración total de 10 segundos.
- Variable *fme*. Contiene el valor de la frecuencia de muestreo utilizada en el registro. En este caso es de 1000 muestras por segundo.
- Variable *nca*. Informa del número de canales contenidos en la matriz *dato*. Su valor es 16.

Los 32 electrogramas de 10 segundos de duración almacenados en esos dos ficheros serán los que se utilicen para caracterizar en primera instancia el comportamiento de los diferentes parámetros que se han seleccionado de cara al análisis de la organización.

### 2.3.1. Parámetros: análisis temporal y espacial

Cuantificar el grado de organización espacial de la actividad eléctrica registrada por una matriz de electrodos requiere de ciertas consideraciones previas, tales como el análisis de la dependencia de los parámetros con la longitud de segmento, o la dependencia de los valores calculados con la distancia entre electrodos.

Las ondas de activación local juegan un papel fundamental en el cálculo de la mayor parte de los parámetros, ya sea porque dichos parámetros buscan similitudes entre morfologías o porque miden los desfases que se producen entre electrodos en forma de retrasos en la aparición de una activación local. Es evidente que cuando se reduce el tamaño de los segmentos a analizar también se reduce la cantidad de ondas de activación local que hay disponibles para el

análisis. Por otro lado, cabe esperar que los valores estimados de organización se reduzcan a medida que aumentemos la distancia entre los electrodos correspondientes al par de canales bajo análisis.

Además de corroborar esta hipótesis nos interesa conocer cómo se produce esta disminución y a qué distancia podemos considerar que el parámetro deja de aportar información relevante debido a que la actividad está muy desorganizada.

Con el objetivo de buscar dependencias del valor que toman los parámetros de organización que realizan una comparación de canales frente a factores como la longitud del segmento o la distancia entre electrodos se realizan una serie de pruebas a los siguientes parámetros:

- Correlación espacial
- Coherencia espectral
- Índice de sincronización
- Índice de acoplamiento

Esos dos factores son comunes a todos los parámetros y por ello son un buen punto de partida a la hora de ajustar los 4 algoritmos de la manera más eficiente para la parametrización de los registros. Igualmente se estudiará el efecto de variables específicas de cada parámetro.

### **Efecto de la longitud de segmento**

Se ha realizado el cálculo de los valores que toman los parámetros de coherencia espectral, correlación espacial, índice de acoplamiento e índice de sincronización con segmentos de diferente longitud,  $L$  (el cual toma valores entre 500 y 2000 muestras). Como se comprueba más adelante, aunque es cierto que cada uno de los parámetros se comporta de manera diferente en cuanto a su dependencia respecto de  $L$ , se puede decir que para distancias entre electrodos pequeñas, y a excepción del índice de sincronización, la variación que experimentan cuando se modifica  $L$  es relativamente pequeña.

El cálculo de todos los parámetros se hace a partir de un promedio de los parámetros estimados sobre segmentos de  $L$  muestras. Cada canal recoge la actividad eléctrica durante 10 segundos muestreados a 1 KHz. En consecuencia, a menor longitud de segmento, mayor será la cantidad de valores que serán usados en el promediado.

### **Efecto de la distancia entre electrodos**

Una vez fijada una longitud de segmento de 500 muestras, vamos representar los valores de los 4 índices o coeficientes en función de la distancia entre canales y además representaremos la distribución de esos valores en forma de histograma.

Se calculan los índices de sincronización y acoplamiento así como la coherencia espectral y correlación espacial de 4 análisis diferentes: a los registros  $R1A1$  y  $R1B1$  en ambos sentidos (canal 1 con los quince restantes y, de la misma manera, el canal 16 con los otros quince).

En total vamos a tener 60 valores de cada parámetro que representaremos en forma de curvas índice/distancia entre electrodos e histogramas. Los histogramas nos pueden dar una idea de cuál es el rango donde se concentra la mayor proporción de valores, a qué distancias entre electrodos corresponden dichos

valores y cómo es la caída desde el valor máximo de organización calculada entre canales próximos y la organización con el resto de canales más alejados.

### Factores específicos de cada parámetro

Los algoritmos para el cálculo de los índices de regularidad, acoplamiento y sincronización contienen algunos parámetros que han de ser ajustados para la optimización de su funcionamiento.

Los índices de regularidad y acoplamiento se basan en la comparación de la morfología de ondas de activación local en diferentes instantes temporales y entre un mismo y distintos electrodos. Consecuentemente, detectar correctamente las activaciones locales es esencial para conseguir una precisión mínima en los parámetros. Factores a ajustar serán el tiempo mínimo que se exige que transcurra entre activaciones,  $t_{min}$ , o el umbral de similitud,  $\epsilon$ , según el cual se considerará que dos activaciones son lo suficientemente similares.

El índice de sincronización mide la variabilidad de los retardos que se producen entre una serie de activaciones sucesivas que son detectadas en dos electrodos a una distancia,  $d$ . La distribución de los retardos se realiza una determinada cantidad de grupos de cierto tamaño. Se analiza la dependencia de la sincronización con  $N_{bin}$  y *Bin Size*.

## 2.4. Casos de estudio: registros de la matriz de electrodos

El principal objetivo de este trabajo es realizar una comparativa de los parámetros de medida de la organización descritos en los apartados anteriores con el fin establecer de manera cuantitativa cuáles de ellos son capaces de distinguir con mayor precisión diferentes situaciones de fibrilación ventricular.

Clase	Subclase	Registro	Matriz Electrodo	Canales desechados
C1: Fibrilación y entrenamiento físico	C1A: Control	R1A	16x15	15
	C1B: Entrenamiento	R1B	16x15	17
C2: Fibrilación e isquemia	C2A: Perfusión	R2A	16x15	40
	C2B: Isquemia	R2B	16x15	96
	C2C: Reperfusión	R2C	16x15	35
C3: Fibrilación y estiramiento	C3A: Control	R3A	22x11	14
	C3B: Estiramiento	R3B	22x11	14
	C3C: Post-estiramiento	R3C	22x11	14
C4: Fibrilación y estiramiento con fármaco	C4A: Control	R4A	11x11	5
	C4B: Estiramiento	R4B	11x11	6
	C4C: Post-estiramiento	R4C	11x11	5

**Tabla 1.** Colección de clases, subclases y registros de fibrilación ventricular

Se dispone de una serie de registros provenientes de cuatro ensayos diferentes con corazones aislados de conejo entre los cuales se incluyen situaciones tales como la perfusión, isquemia o instantes iniciales de reperfusión. De la misma manera, se tienen registros de dos tipos de conejos, en función de si han realizado algún tipo de entrenamiento específico o no. Por último, se trabaja con una serie de registros en los cuales se trata de simular una distensión del músculo cardiaco por medio de estiramientos mecánicos, con y sin la acción de cierto fármaco.

Todos los registros se han almacenado en ficheros de Matlab que contienen tres variables: la frecuencia de muestreo, *fme*, el número total de canales almacenados, *nca*, que indica el número de canales que tiene el registro y una matriz *dato* en la que cada columna corresponde a un canal y cada fila a un instante temporal. La frecuencia de muestreo es 1000 Hz en todos los casos y el número de canales almacenados es 256. En todos los casos la duración del registro es de 4 segundos.

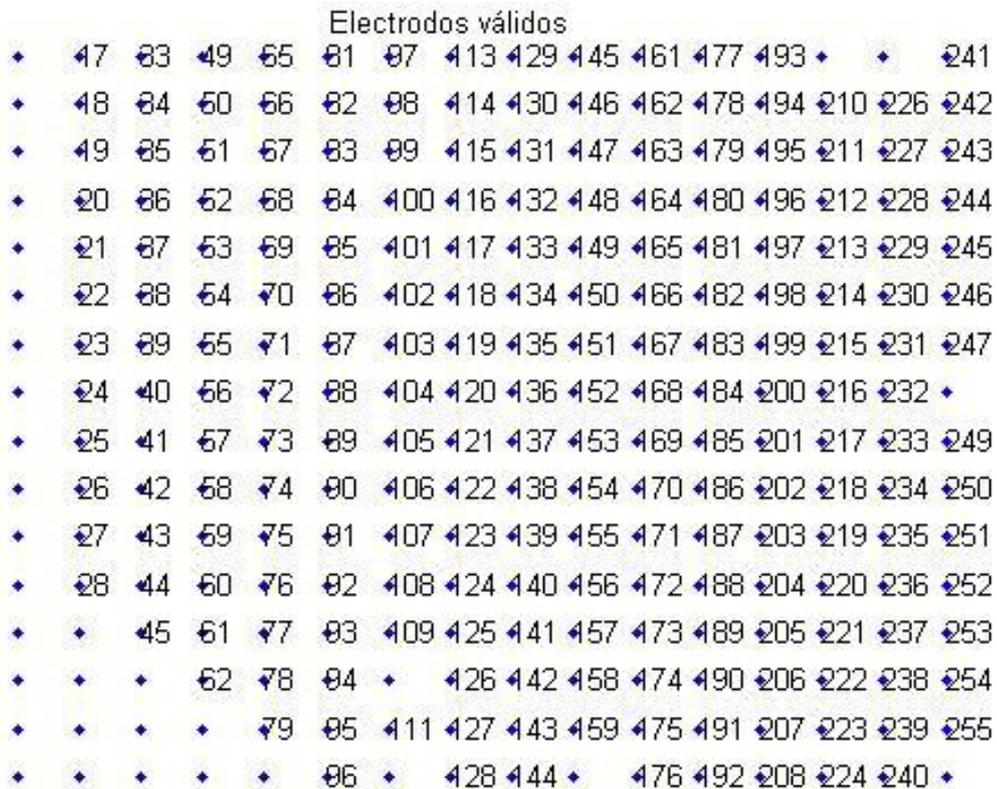


Figura 13. Conjunto de los canales considerados válidos en el registro *R1B* tras el test de calidad.

Si bien todas las matrices están formadas por 256 columnas, no todas estas columnas contienen información que pueda ser utilizada. Cada uno de los registros ha pasado un test previo de calidad en el cual se analiza el nivel de ruido o interferencias que tienen los canales. Si los electrodos no han hecho buen contacto o la señal es demasiado ruidosa, el canal será descartado. En la figura 13 tenemos un ejemplo de ello: los electrodos considerados como válidos están numerados de manera que pueden ser localizados dentro de la variable *dato*.

### 2.4.1. Procesado de la matriz de electrodos

La función diseñada va a permitir analizar la organización espacial de la fibrilación ventricular de manera tanto cuantitativa como cualitativa. Cuantitativa ya que los valores calculados de cada uno de los parámetros para un registro determinado van a ser almacenados en diferentes ficheros de datos que pueden ser utilizados más adelante para realizar análisis estadísticos. Cualitativa, porque se llamará a una segunda función de representación gráfica que construirá mapas 2D a partir de una cantidad menor de valores.

Aunque no estamos tratando con una función que deba trabajar en tiempo real y, por tanto, el tamaño del fichero de resultados generado no está limitado por el coste computacional, trataremos de minimizar ese tamaño para facilitar el análisis de cada registro. El objetivo final es poder caracterizar cada registro con una mínima cantidad de parámetros, y que los valores que estos tomen nos permitan distinguir entre diversas situaciones tales como las descritas en el apartado anterior: animales entrenados o no entrenados y corazones perfundidos, isquémicos o en re-perfusión, etc. No todas las matrices de electrodos son del mismo tamaño, por lo que se requiere una cierta flexibilidad de la solución propuesta.

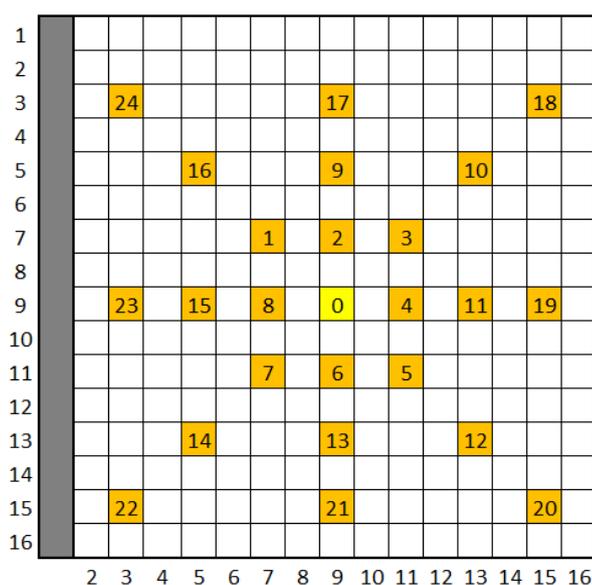


Figura 14. Selección de los 25 electrodos en una matriz de 16x16.

En la solución propuesta para los cuatro parámetros que relacionan dos canales se van a seleccionar, de entre los 240 canales de los que cuenta el registro de la matriz multi-electrodo, los siguientes:

- 1 canal central
- 24 canales periféricos, dispuestos en 3 anillos concéntricos

La idea es realizar la comparación del canal central con los 24 periféricos y almacenar los valores calculados en una tabla 25x4 que contenga la información de los parámetros en columnas y una pareja de canales por fila. Esa misma tabla puede servir como la entrada a una función que represente gráficamente las relaciones de organización en sentido vertical, horizontal y diagonal.

## 2.5. Clases

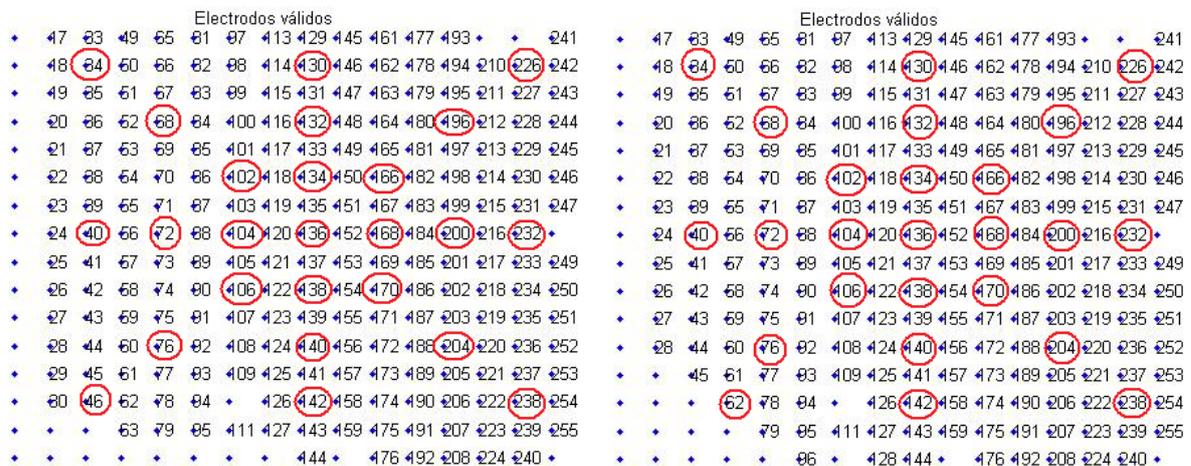
A continuación se describen con mayor detalle los registros sobre los cuales se evalúan los parámetros de sincronización. En total trabajaremos con 11 registros provenientes de cuatro experimentos diferentes. Los registros contienen una determinada cantidad de canales diferente en función de cuál sea el ensayo en el que hayan sido obtenidos. Todos los canales almacenan 4 segundos de fibrilación ventricular muestreada a 1000 Hz.

### 2.5.1. Clase C1, fibrilación y entrenamiento físico

Los registros analizados pertenecen a una serie de ensayos en los cuales se induce fibrilación ventricular en corazones aislados de conejo en perfusión. Los corazones se dividen en dos grupos, de cada uno de los cuales se ha escogido un registro como representante:

- C1A, subclase control, registro *R1A*. Contiene los corazones de aquellos conejos que no han recibido ningún tipo de entrenamiento,
- C1B, subclase entrenamiento, registro *R1B*. Corazones de conejos que han llevado a cabo un programa concreto de ejercicio físico.

En ambos casos partimos de una matriz de 240 electrodos distribuidos en 16 filas y 15 columnas. Se tienen un total de 240 canales de FV de los cuales, por mal contacto de los electrodos u otro tipo de artefactos o interferencias, se descartan 15 y 17 canales.



**Figura 15.** Registros de las subclases control y entrenamiento de la clase C1, *fibrilación ventricular y entrenamiento físico*. Se han marcado de rojo los canales seleccionados. A la izquierda, la subclase C1A; a la derecha, la subclase C1B.

En la figura 15 se muestran los registros *R1A* y *R1B* de entre los cuales se han seleccionado 25 canales de cada registro para la generación de una tabla reducida de valores de organización. La separación entre electrodos y, por tanto, entre canales es de 2 mm en dirección vertical y horizontal y de 2.82 mm en dirección diagonal salvo en el caso del canal 62 del registro *R1B*, cuya distancia con el canal 76 es de 2.23 mm.

## 2.5.2. Clase C2, fibrilación ventricular en isquemia

El ensayo trata de analizar diferencias en los mecanismos de fibrilación en tres escenarios metabólicos bien diferenciados.

- C2A, corazones perfundidos. El registro seleccionado es R2A.
- C2B, corazones en situación de isquemia, registro R2B.
- C2C, corazones en los primeros segundos de re-perfusión, tras un periodo de isquemia. El registro utilizado será R2C.

De igual manera que en el caso anterior, las matrices que vamos a manejar son de 16 filas y 15 columnas, para un número máximo de 240 canales. En estos registros, sin embargo, el número de canales validados es mucho menor: 200, 144 y 205. Siguiendo la filosofía del caso anterior, se ha tratado de describir la organización en los registros a partir de la comparación de un canal central (en este caso el 136) con una serie de canales a su alrededor siguiendo los sentidos vertical, horizontal y diagonal. Se han escogido para cada uno de los 3 casos 23, 20 y 25 canales.

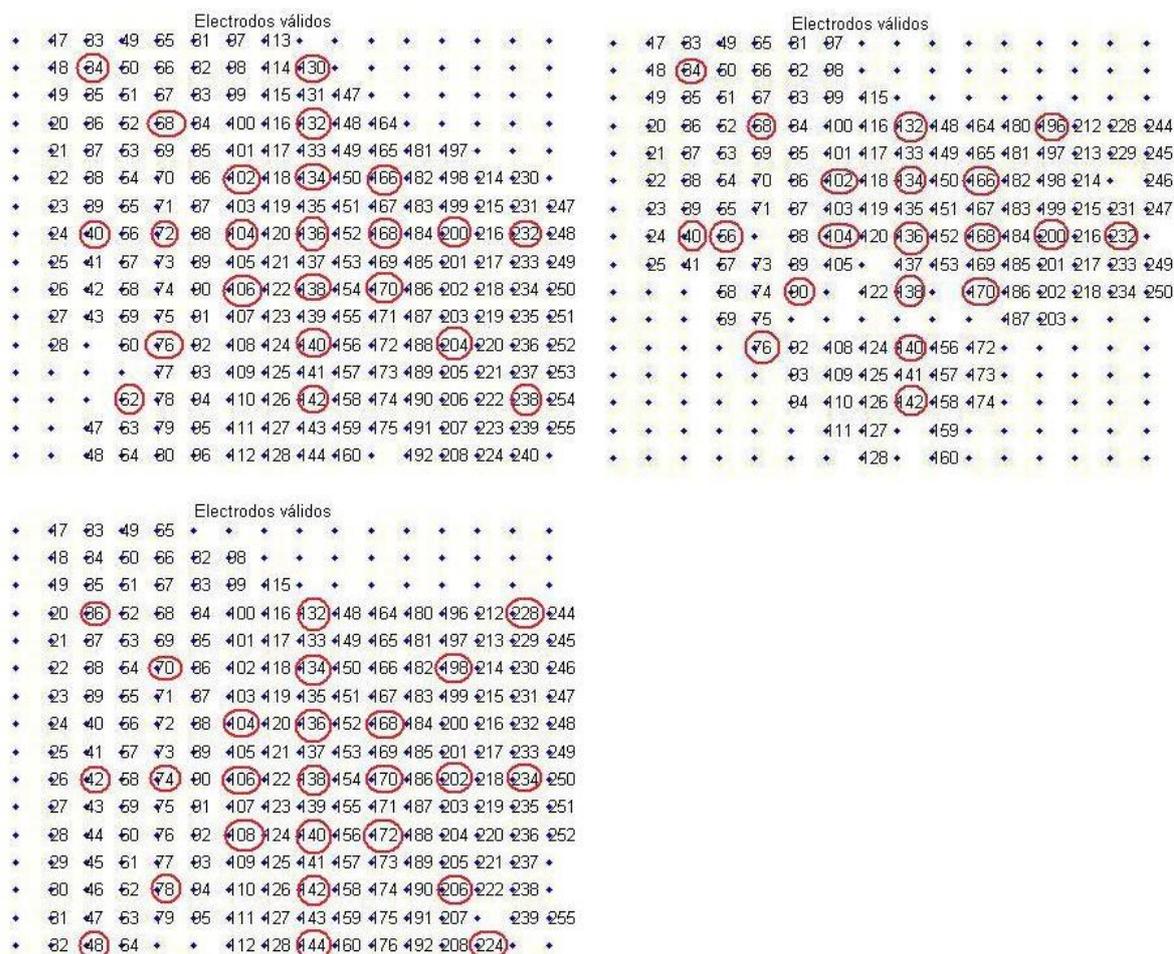


Figura 16. Registros de las subclases C2A, C2B y C2C. Arriba: a la izquierda, perfusión; a la derecha, isquemia. Abajo, instantes iniciales de la re-perfusión, y canales seleccionados para el caso C2, fibrilación ventricular en isquemia.

### 2.5.3. Clase C3, fibrilación y estiramiento

Este tercer ensayo trata la situación de distensión en el miocardio. Los grupos en los que se divide la muestra y los registros escogidos para representarlos son los siguientes:

- C3A, subclase de control. Corazones en perfusión en los cuales se ha inducido un episodio de fibrilación ventricular. El registro elegido para la estimación de la sincronización es R3A.
- C3B, subclase bajo estiramiento mecánico. Corazones que están sufriendo un esfuerzo mecánico: un globo hinchable produce un estiramiento en el miocardio para simular el efecto de la sangre acumulándose en el ventrículo. Se ha elegido el registro es R3B.
- Una tercera subclase (post-estiramiento) C3C está compuesta por aquellos corazones que han sufrido un estiramiento previo pero vuelven a la situación inicial. Registro R3C.

Los registros contienen información sobre la actividad eléctrica en el epicardio de ambos ventrículos adquirida por matrices de 22x11 electrodos. Tras el test de validez, de los 242 canales de partida nos quedamos en todos los tres registros con una cifra final de 228. Se han escogido 24 canales para comparar con un canal de referencia, el número 75.

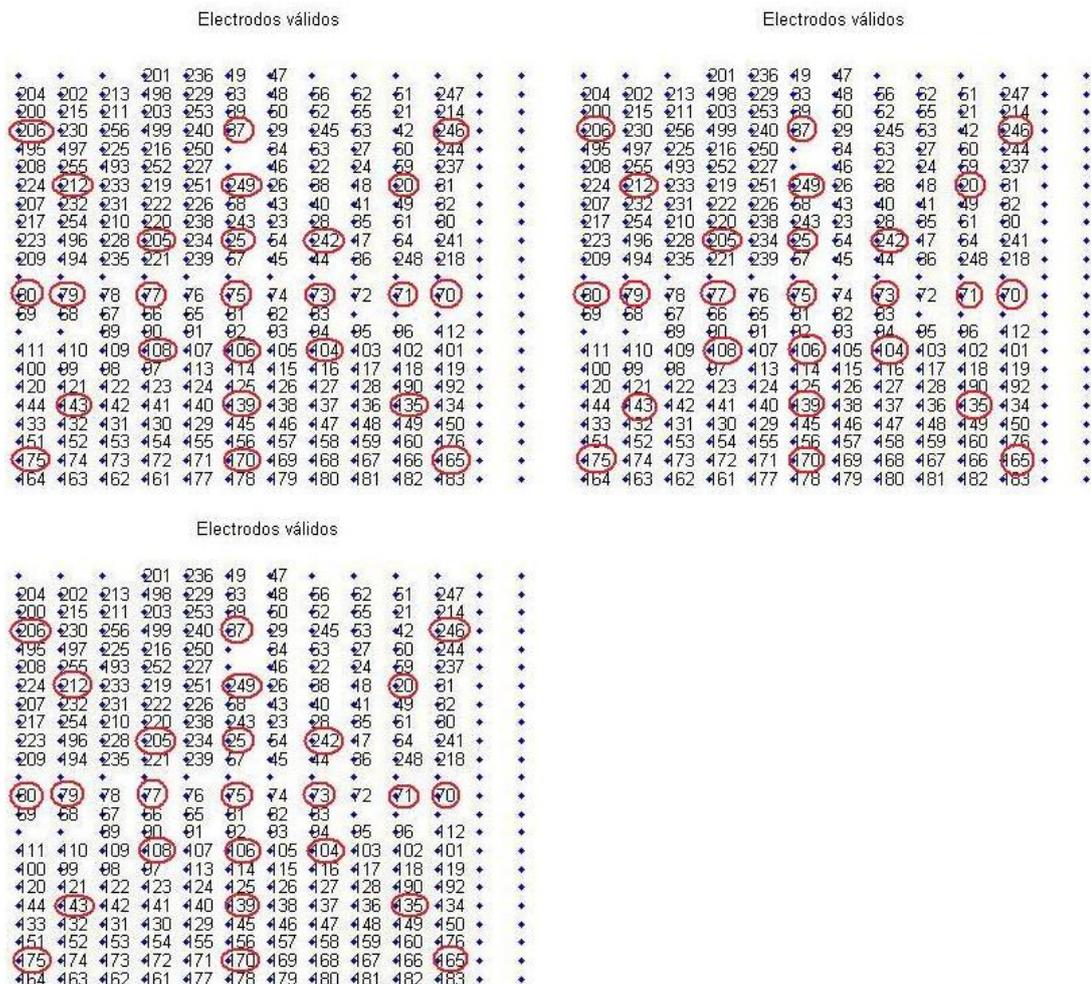


Figura 17. Registro de las subclases control, estiramiento y post-estiramiento y canales seleccionados en C3.

### 2.5.4. Clase C4, fibrilación y estiramiento con fármaco

El tipo de ensayo realizado para este caso es muy similar al de la clase 3, con la salvedad de que en esta clase se ha administrado un determinado fármaco cuyo efecto se cree que afectará a los parámetros de sincronización calculados. La configuración de la matriz de electrodos también cambia. Los registros utilizados son:

- C4A, subclase control. Registro *R4A*.
- C4B, subclase estiramiento. Registro *R4B*.
- C4C, subclase post-estiramiento. Registro *R4C*.

Se parte de una matriz de electrodos de 11 filas y 11 columnas de los cuales se descartan 5, 6 y 5 canales, respectivamente. Para los tres registros se escoge el canal 125 como referencia y 24 canales a su alrededor espaciados 1 y 2 mm en dirección vertical y horizontal y 1.41 y 2.82 mm en dirección diagonal salvo en el caso del canal 96.

Las clases 3 y 4 podrían en realidad considerarse una única clase en la que se manejan hasta 6 subclases. Por ello, se pueden buscar diferencias significativas en los parámetros de organización calculados en dos direcciones: diferencias entre los registros de control, estiramiento y post-estiramiento y diferencias entre cada uno de esos grupos en las dos situaciones con y sin la administración del fármaco.

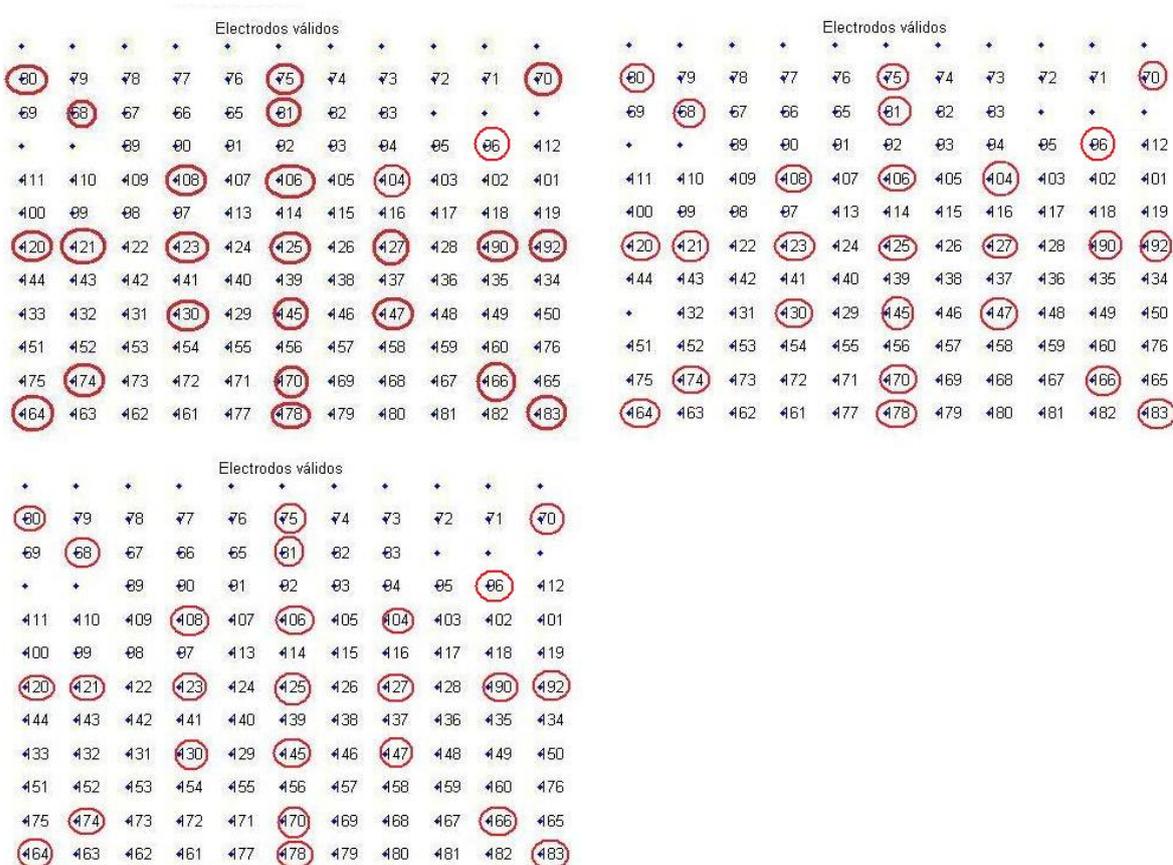


Figura 18. Registro de las subclases control, estiramiento y post-estiramiento y canales seleccionados en C4.

### 2.5.5. Estudio de canales bipolares

Otro de los objetivos de este trabajo es realizar una comparativa de los valores calculados sobre canales monopolares y bipolares para cada uno de los índices y parámetros de sincronización seleccionados. Debido a que no se dispone de registros bipolares *per se*, se van a crear nuevos registros derivados de los cuatro casos descritos en los apartados anteriores.

Electrodos válidos													Electrodos válidos												
* 47-83	49-65	81-87	413	429	445	461	477	493	*	*	241	* 47-83	49-65	81-87	413	429	445	461	477	493	*	*	241		
* 48-84	60-66	82-88	414	430	446	462	478	494	210	226	242	* 48-84	60-66	82-88	414	430	446	462	478	494	210	226	242		
* 49-85	61-67	83-89	415	431	447	463	479	495	211	227	243	* 49-85	61-67	83-89	415	431	447	463	479	495	211	227	243		
* 20-86	62-68	84-400	416	432	448	464	480	496	212	228	244	* 20-86	62-68	84-400	416	432	448	464	480	496	212	228	244		
* 21-87	63-69	85-401	417	433	449	465	481	497	213	229	245	* 21-87	63-69	85-401	417	433	449	465	481	497	213	229	245		
* 22-88	64-70	86-402	418	434	450	466	482	498	214	230	246	* 22-88	64-70	86-402	418	434	450	466	482	498	214	230	246		
* 23-89	65-71	87-403	419	435	451	467	483	499	215	231	247	* 23-89	65-71	87-403	419	435	451	467	483	499	215	231	247		
* 24-40	66-72	88-404	420	436	452	468	484	200	216	232	*	* 24-40	66-72	88-404	420	436	452	468	484	200	216	232	*		
* 25-41	67-73	89-405	421	437	453	469	485	201	217	233	249	* 25-41	67-73	89-405	421	437	453	469	485	201	217	233	249		
* 26-42	68-74	90-406	422	438	454	470	486	202	218	234	250	* 26-42	68-74	90-406	422	438	454	470	486	202	218	234	250		
* 27-43	69-75	91-407	423	439	455	471	487	203	219	235	251	* 27-43	69-75	91-407	423	439	455	471	487	203	219	235	251		
* 28-44	60-76	92-408	424	440	456	472	488	204	220	236	252	* 28-44	60-76	92-408	424	440	456	472	488	204	220	236	252		
* 29-45	61-77	93-409	425	441	457	473	489	205	221	237	253	* 29-45	61-77	93-409	425	441	457	473	489	205	221	237	253		
* 30-46	62-78	94	426	442	458	474	490	206	222	238	254	* 30-46	62-78	94	426	442	458	474	490	206	222	238	254		
* * * 63-79	95-411	427	443	459	475	491	207	223	239	255	* * * 79	95	411	427	443	459	475	491	207	223	239	255			
* * * * * 444	476	492	208	224	240	*	* * * * * 86	428	444	476	492	208	224	240	*										

Figura 19. Clase C1, fibrilación ventricular y entrenamiento físico. Registros de las subclases control y entrenamiento, y canales bipolares seleccionados.

Electrodos válidos													Electrodos válidos												
* 47-83	49-65	81-87	413	*	*	*	*	*	*	*	*	* 47-83	49-65	81-87	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
* 48-84	60-66	82-88	414	430	*	*	*	*	*	*	*	* 48-84	60-66	82-88	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
* 49-85	61-67	83-89	415	431	447	*	*	*	*	*	*	* 49-85	61-67	83-89	415	*	*	*	*	*	*	*	*		
* 20-86	62-68	84-400	416	432	448	464	*	*	*	*	*	* 20-86	62-68	84-400	416	432	448	464	480	496	212	228	244		
* 21-87	63-69	85-401	417	433	449	465	481	497	*	*	*	* 21-87	63-69	85-401	417	433	449	465	481	497	213	229	245		
* 22-88	64-70	86-402	418	434	450	466	482	498	214	230	246	* 22-88	64-70	86-402	418	434	450	466	482	498	214	230	246		
* 23-89	65-71	87-403	419	435	451	467	483	499	215	231	247	* 23-89	65-71	87-403	419	435	451	467	483	499	215	231	247		
* 24-40	66-72	88-404	420	436	452	468	484	200	216	232	248	* 24-40	66	88-404	420	436	452	468	484	200	216	232	248		
* 25-41	67-73	89-405	421	437	453	469	485	201	217	233	249	* 25-41	67-73	89-405	421	437	453	469	485	201	217	233	249		
* 26-42	68-74	90-406	422	438	454	470	486	202	218	234	250	* * * 68-74	90	422	438	454	470	486	202	218	234	250			
* 27-43	69-75	91-407	423	439	455	471	487	203	219	235	251	* * * 69-75	*	*	*	*	*	487	203	*	*	*			
* 28	* * * 76	92-408	424	440	456	472	488	204	220	236	252	* * * * 76	92-408	424	440	456	472	*	*	*	*	*			
* * * * 77	93-409	425	441	457	473	489	205	221	237	253	* * * * 77	93-409	425	441	457	473	*	*	*	*	*				
* * * * 62-78	94-410	426	442	458	474	490	206	222	238	254	* * * * 62-78	94-410	426	442	458	474	*	*	*	*	*				
* * 47	63-79	95-411	427	443	459	475	491	207	223	239	255	* * * * * 411	427	459	*	*	*	*	*	*	*				
* * 48	64-80	96-412	428	444	460	476	492	208	224	240	*	* * * * * 428	460	*	*	*	*	*	*	*	*				

Electrodos válidos												
* 47-83	49-65	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
* 48-84	60-66	82-88	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
* 49-85	61-67	83-89	415	*	*	*	*	*	*	*	*	
* 20-86	62-68	84-400	416	432	448	464	480	496	212	228	244	
* 21-87	63-69	85-401	417	433	449	465	481	497	213	229	245	
* 22-88	64-70	86-402	418	434	450	466	482	498	214	230	246	
* 23-89	65-71	87-403	419	435	451	467	483	499	215	231	247	
* 24-40	66-72	88-404	420	436	452	468	484	200	216	232	248	
* 25-41	67-73	89-405	421	437	453	469	485	201	217	233	249	
* 26-42	68-74	90-406	422	438	454	470	486	202	218	234	250	
* 27-43	69-75	91-407	423	439	455	471	487	203	219	235	251	
* 28-44	60-76	92-408	424	440	456	472	488	204	220	236	252	
* 29-45	61-77	93-409	425	441	457	473	489	205	221	237	*	
* 30-46	62-78	94-410	426	442	458	474	490	206	222	238	*	
* 31-47	63-79	95-411	427	443	459	475	491	207	223	239	255	
* 32-48	64	*	412	428	444	460	476	492	208	224	*	

Figura 20. Clase C2, fibrilación ventricular en isquemia. Registros de las subclases perfusión, isquemia y re-perfusión, y canales bipolares seleccionados

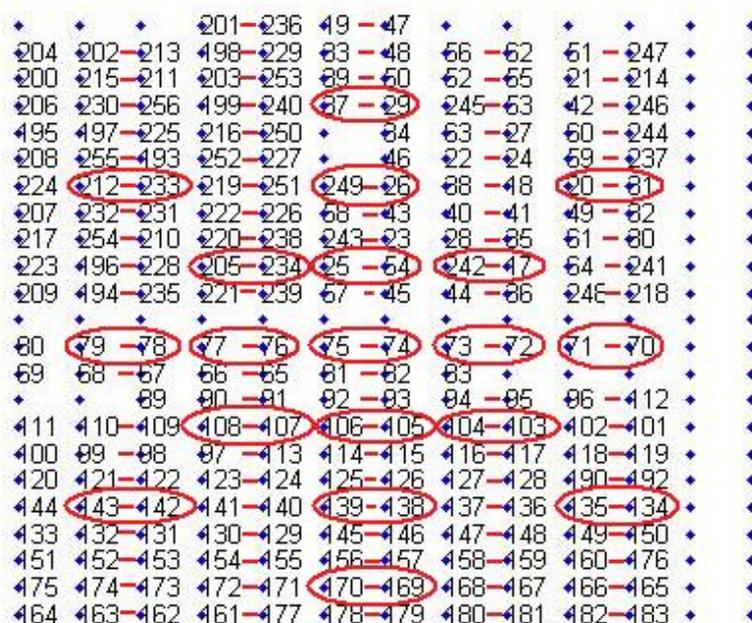


Figura 21. Clase C3, fibrilación ventricular bajo estiramiento. Registro de las subclases control, estiramiento y post-estiramiento, y canales bipolares seleccionados. Los electrodos válidos coinciden para R3A, R3B y R3C.

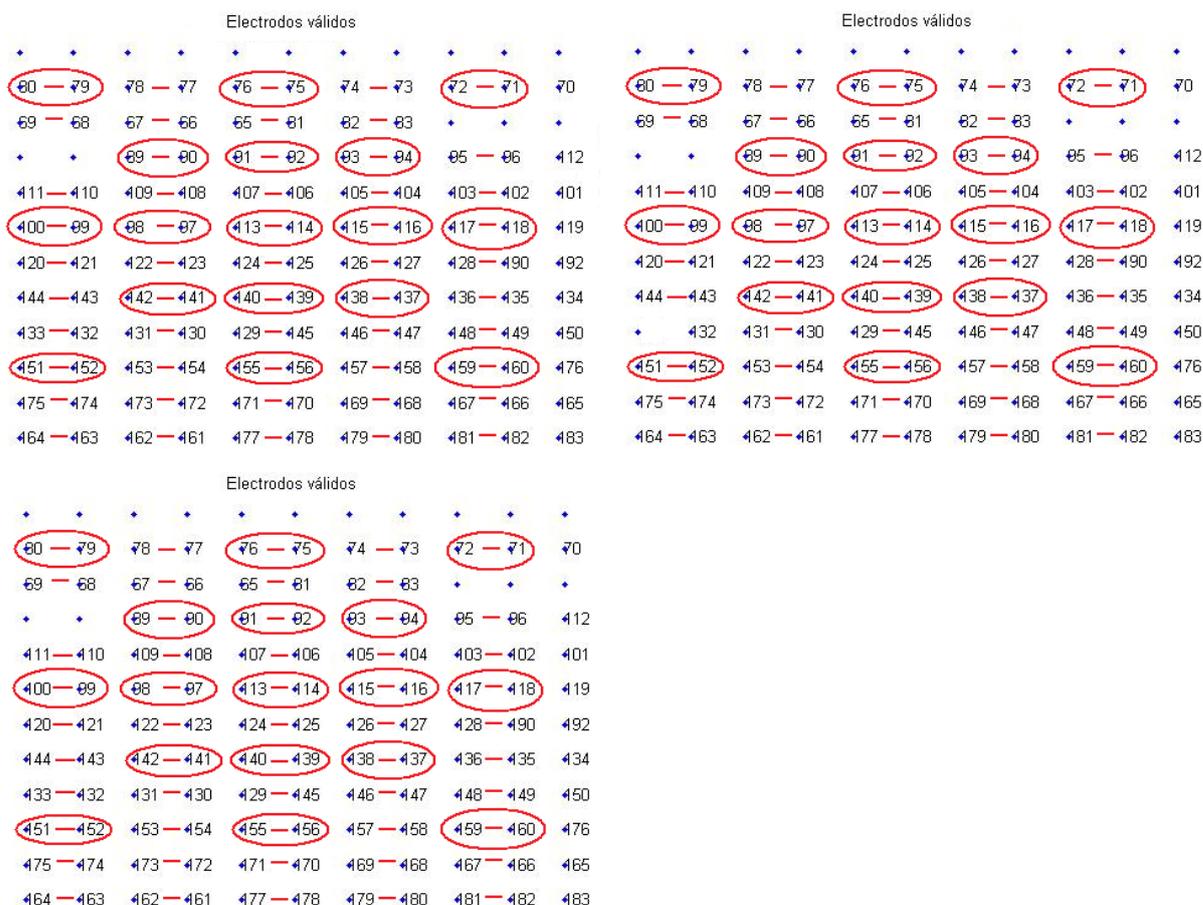


Figura 22. Clase C4, fibrilación ventricular en estiramiento con fármaco. Registro de las subclases control, estiramiento y post-estiramiento, y canales bipolares seleccionados.

## 2.6. Formato de los resultados

### 2.6.1. Tablas de resultados

Para cada registro se van a calcular un total de 7 parámetros e índices: las frecuencias dominante y media, el índice de regularidad, la correlación espacial y coherencia espectral y los índices de sincronización y acoplamiento. Se pretende generar una tabla de resultados que sea de fácil acceso por parte de cualquier usuario. Para ello se van presentar los resultados de dos formas:

- Fichero de datos. Se pueden tener dos tipos de fichero: el primero de ellos contiene una tabla con los valores de organización de cada parámetro calculados para un registro determinado; la segunda opción es un fichero de datos que contenga una tabla con los valores de un único parámetro de organización en todos los registros.
- *Array* de celdas en formato de Matlab. Contendrá los valores de organización calculados para todo el conjunto de registros de los que disponemos.

El fichero de datos tiene la ventaja de ser de muy sencilla y ocupar muy poca memoria. Sin embargo, si se quiere mantener la simplicidad del mismo, se deberá elegir entre almacenar todos los parámetros de organización de un único registro, *fichero por registro*, o bien de un parámetro concreto para todos los registros, *fichero por parámetro*. En la figura 23 se muestra un ejemplo de la tabla de valores de un registro: la primera columna informa del canal al que representa cada fila y cada columna contiene valores calculados de los parámetros de organización en el orden en que se enumeraron en el párrafo anterior. En el ejemplo se aprecia que el canal 80 no es válido porque se ha representado con una fila de ceros.

65	21.9727	21.4992	0.9768	0.3586	0.5302	0.6193	0.6295
66	24.0885	21.3027	0.9804	0.3522	0.5053	0.6092	0.5734
67	20.0195	20.4925	0.8658	0.3492	0.4959	0.5929	0.5543
68	19.0430	19.7370	0.8248	0.4039	0.5131	0.5764	0.5293
69	17.2526	19.5530	0.9561	0.4761	0.4892	0.6088	0.6570
70	20.6706	19.7722	0.8971	0.5626	0.4814	0.6453	0.7371
71	19.0430	19.5970	0.9321	0.6235	0.5495	0.6480	0.7440
72	19.0430	19.5035	0.9089	0.6369	0.5808	0.6531	0.7151
73	19.0430	19.7631	0.9706	0.6387	0.6322	0.6973	0.7643
74	19.5313	20.1179	0.9309	0.6284	0.6461	0.6626	0.7571
75	19.5313	20.2762	0.9351	0.6245	0.6436	0.6559	0.7496
76	19.5313	20.1877	0.9482	0.6683	0.6613	0.6332	0.7441
77	19.5313	20.0654	0.9518	0.7164	0.6914	0.6610	0.7939
78	19.5313	19.9836	0.9873	0.7663	0.7324	0.7216	0.8574
79	19.6940	19.9768	0.9828	0.8109	0.7652	0.7393	0.8296
80	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
81	24.0885	21.9310	0.9601	0.3752	0.5486	0.6024	0.6052
82	24.0885	21.5042	0.9903	0.4075	0.5496	0.6080	0.6078
83	23.2747	20.9674	0.9261	0.4521	0.5525	0.6161	0.6414
84	22.1354	20.4826	0.8120	0.5150	0.5612	0.6092	0.5874
85	21.4844	20.3814	0.9187	0.6092	0.5706	0.6583	0.6803
86	21.3216	20.4056	0.8997	0.6981	0.6022	0.7059	0.7600
87	19.3685	20.0080	0.9091	0.7508	0.6364	0.7512	0.7803
88	19.0430	19.8474	0.9425	0.7707	0.6841	0.7102	0.7983
89	19.2057	19.8920	0.9528	0.7554	0.7143	0.7098	0.8101
90	19.2057	20.0278	0.9490	0.7343	0.7060	0.7126	0.8139
91	19.5313	20.1431	0.8814	0.7277	0.7026	0.7062	0.7735
92	19.6940	20.0152	0.9887	0.8057	0.7570	0.7159	0.8354
93	19.6940	19.9042	0.9523	0.7893	0.7445	0.7099	0.8219
94	19.6940	19.9596	0.9860	0.8241	0.7751	0.7281	0.8417
95	19.5313	19.8177	0.9619	0.8429	0.7973	0.7502	0.8469
96	19.6940	19.9219	0.9789	0.8714	0.8207	0.7396	0.8940
97	23.9258	21.7147	0.9397	0.4475	0.5564	0.5878	0.6156
98	23.1120	21.4009	0.8798	0.4868	0.5787	0.6012	0.6230

Figura 23. Detalle de la tabla de parámetros contenida en el fichero *tablaOrganización.dat*.

0.4774	0.5192	0.7578	0.0905	0.4291	0.2649	0.4496	0.1619	0.2628
0.5449	0.5583	0.7584	0.0893	0.4358	0.1616	0.4615	0.1332	0.3400
0.6687	0.5528	0.4377	0.0646	0.4345	0.1866	0.3238	0.1591	0.2386
0.6722	0.5624	0.5137	0.0420	0.5933	0.1542	0.3981	0.1270	0.3766
0.7152	0.5994	0.7080	0.0366	0.6864	0.2112	0.5557	0.1606	0.1577
0.6387	0.6723	0.5236	0.0353	0.6245	0.1201	0.4349	0.1153	0.2969
0.5153	0.6253	0.6842	0.0543	0.7608	0.1295	0.5171	0.0879	0.2438
0.6022	0.5543	0.7203	0.0623	0.7489	0.1422	0.4823	0.0691	0.2562
0.5999	0.6387	0.3231	0.0481	0.7730	0.1340	0.3822	0.0991	0.1985
0.5770	0.5872	0.7297	0.0685	0.7536	0.1681	0.4724	0.1220	0.2217
0.5603	0.6201	0.7218	0.0562	0.7669	0.2772	0.6112	0.3351	0.2802
0.5558	0.6415	0.7436	0.0428	0.7906	0.3684	0.6576	0.3237	0.3117
0.5604	0.5389	0.6187	0.0386	0.7666	0.2858	0.5450	0.3817	0.3243
0.5947	0.5638	0.4835	0.0458	0.7569	0.2188	0.5967	0.3439	0.2120
0.5441	0.4870	0.5735	0.0382	0.7721	0.3286	0.5359	0.1987	0.2678
0.5242	0.5556	0.4766	0.0705	0.7816	0.2687	0.4210	0.2133	0.1638
0.6348	0.6145	0.6377	0.0731	0.4082	0.3180	0.3353	0.1803	0.2454
0.6836	0.6165	0.5905	0.1300	0.3697	0.1902	0.5167	0.1624	0.2647
0.6316	0.6197	0.6877	0.0555	0.4541	0.3011	0.5928	0.1195	0.3084
0.6099	0.5599	0.3459	0.0496	0.4977	0.1849	0.5199	0.1873	0.2011
0.5518	0.6221	0.6476	0.0471	0.6264	0.1776	0.5599	0.1699	0.2472
0.6200	0.6610	0.6098	0.0372	0.7393	0.2292	0.5552	0.1674	0.1736
0.5422	0.6245	0.7254	0.0454	0.7986	0.1994	0.5026	0.1516	0.2816
0.6267	0.7125	0.6994	0.0801	0.8437	0.1489	0.4560	0.1993	0.2495
0.6622	0.7328	0.7631	0.0721	0.8330	0.0942	0.5214	0.1177	0.1990
0.6060	0.5896	0.7409	0.1262	0.7538	0.1051	0.4992	0.1113	0.3081
0.5508	0.6392	0.4008	0.2334	0.7607	0.2089	0.4779	0.1309	0.2903
0.5578	0.5095	0.7718	0.2361	0.7112	0.1477	0.3795	0.0801	0.4213
0.6952	0.5130	0.7576	0.1748	0.7484	0.1833	0.5139	0.0835	0.3036
0.5446	0.6260	0.6744	0.0634	0.7735	0.1867	0.3861	0.1453	0.3003
0.6506	0.6342	0.8033	0.0426	0.7546	0.3537	0.6134	0.4950	0.2333
0.6220	0.6112	0.5254	0.0446	0.7529	0.3647	0.6531	0.4502	0.2575
0.7211	0.6197	0.3883	0.0381	0.4346	0.3403	0.4692	0.4837	0.3935

**Figura 24.** Representación de un fichero de datos con los valores del índice de sincronización de todos los registros de lo que disponemos. Cada columna corresponderá a un único registro y cada fila a un canal. No todos los registros están formados por el mismo número de canales.

Los valores estimados se van a almacenar también en un *array* de 20x23 celdas siguiendo la estructura que se muestra en la figura 25. La primera fila y la primera columna contienen únicamente datos de tipo *string* cuya función es puramente la de facilitar la exploración del *array*.

	1	2	3	4	5	6
1	"Nombre registro"	'...R1A '	'...R1B '	'...R2A '	'...R2B '	'...R2C '
2	"Filas, Columnas"	[16,15]	[16,15]	[16,15]	[16,15]	[16,15]
3	"Longitud de segmento"	1200	1200	1200	1200	1200
4	"Canales válidos"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
5	"Frecuencia dominante"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
6	"Frecuencia media"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
7	"Índice de regularidad"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
8	"Correlación espacial"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
9	"Coherencia espectral"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
10	"Índice de sincronización"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
11	"Índice de acoplamiento"	<224x1 double>	<222x1 double>	<199x1 double>	<143x1 double>	<204x1 double>
12	"Canal referencia"	136	136	136	136	138
13	"Canales comparados"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
14	"Frecuencia Dominante (tabla reducida)"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
15	"Frecuencia media (tabla reducida)"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
16	"Índice de regularidad (tabla reducida)"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
17	"Correlación espacial (tabla reducida)"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
18	"Coherencia espectral (tabla reducida)"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
19	"Índice de sincronización (tabla reducida)"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
20	"Índice de acoplamiento (tabla reducida)"	<24x1 double>	<24x1 double>	<22x1 double>	<19x1 double>	<24x1 double>
21						
22						

**Figura 25.** Detalle del *array* de celdas que contiene los resultados de calcular los parámetros de organización para los 22 registros de los que se dispone. El tamaño del *array* es de 20x23 celdas.

Para cada uno de los 22 registros (11 registros monop olares y 11 bipolares) almacenamos aparte de los propios parámetros de medida de la organización, otras variables de descripción del registro. El número de filas y columnas que tiene, el número de canales que se consideran válidos y su posición y la longitud de segmento que se ha utilizado para los análisis. Asimismo el *array* de celdas contiene conjuntos reducidos de unos 25 tal y como se detalla en el apartado 2.4.1 y siguientes. De la misma forma, se dice cuáles son los canales que están siendo analizados.

### 2.6.2. Mapas de organización

Para la generación de mapas de organización en los cuales estén representados los valores de organización calculados para todos los canales o pares de canales se va a utilizar la función *f\_vect2map.m* (J. Guerrero, 2011). La función tiene las siguientes entradas:

- *V*. Vector columna con una fila por canal de la matriz. Contendrá los valores que vayan a ser representados en el mapa.
- *M\_electr*. Definición de la matriz de electrodos. Nuestros casos de estudio con registros monop olares están basados en 3 configuraciones diferentes de la matriz de electrodos. Por ejemplo, en las clases *fibrilación con entrenamiento físico* y *fibrilación con isquemia* se trabajó con una matriz 16x16. En las clases *fibrilación en estiramiento* y *fibrilación en estiramiento con fármaco* las matrices originales eran de tamaño 23x13 y 12x11, respectivamente. Cada una de las tres configuraciones está descrita por una matriz *m\_electr*.
- El número de filas y de columnas de la matriz: *fila\_melectr* y *col\_melectr*
- *Visualiza*. Si vale 1 realiza una representación de la matriz.
- *Vis\_lim*. Vector de dos componentes utilizado para establecer unos valores mínimos y máximos entre los cuales debe estar un parámetro para ser representado en el mapa.

La ventaja de la estructura de array de celdas creada con los parámetros de organización es que almacena en una misma variable los propios valores de parámetros y los canales para los cuales han sido estimados. De esa manera, la llamada a la función de generación de mapas 2D es sencilla.

## 2.7. Análisis estadístico de los resultados

Una vez calculados los parámetros de organización de todos los registros, monop olares y bipolares, se llevará a cabo un análisis estadístico en el que se compararán los valores de organización calculados en registros de diferentes clases de fibrilación ventricular. Tanto el *array* de celdas *parametrosOrganizacion* como los 7 ficheros de datos con tablas de valores de cada parámetro creados tal como muestra la figura 24 pueden ser utilizados por funciones de Matlab que realicen dicho análisis.

Se van a tener tantas filas como canales válidos haya en cada registro y tantas columnas como registros se vayan a analizar. Si son tomados en cuenta tanto los registros monop olares como los bipolares, se tienen un total de 22 columnas.

Se considerará que se trabaja con datos relacionados, no independientes. Con el fin de comprobar si es posible llevar a cabo tests paramétricos, se ha realizado a todos los registros un test de normalidad. En vista de que en general la hipótesis de normalidad no se cumple, se van a realizar pruebas no paramétricas de comparación de medias.

Teniendo en cuenta los 4 casos de estudio de los que partimos, se podrían llevar a cabo dos tipos de comparaciones:

- Comparaciones de pares de clases. Utilizando *Wilcoxon signed Rank* (disponible como *signrank* en Matlab).
- Comparaciones de más de 2 variables, con el test de *Friedman*.

En principio se va a realizar únicamente el test *signed rank* de Wilcoxon para pares de clases. Los 11 registros monopolares de partida se agrupan en cuatro clases compuestas de todas ellas de 3 subclases salvo la clase 1, en la cual se tienen solo dos subclases: *control* y *entrenados*.

Se van a analizar un total de 37 combinaciones entre subclases y se aplicarán las pruebas de comparación de medias para los valores calculados de los 7 parámetros. En total, se van a hacer 259 pruebas, agrupadas de la siguiente manera:

- 70 comparaciones de los valores de organización calculados para las subclases de cada una de las clases de partida: C1, C2, C3, C4 (registros monopolares). Otras 70 comparaciones se harán para esos mismos parámetros de organización calculados cuando el registro es bipolar.
- 21 comparaciones para analizar las diferencias existentes entre los parámetros de organización calculados para las subclases C3A, C3B y C3C y sus análogas en la clase C4 con registro monopolar. Para los registros bipolares se harán 21 pruebas más.
- 77 pruebas para analizar las diferencias en los valores de organización en función del tipo de registro realizado: monopolar o bipolar.

En la prueba escogida, se rechazará la hipótesis nula (los dos conjuntos de valores no presentan diferencias estadísticamente significativas en sus valores medios) si el *p-valor* es inferior a 0.05. Si bien la cantidad de pruebas es elevada, el proceso se puede automatizar con Matlab.



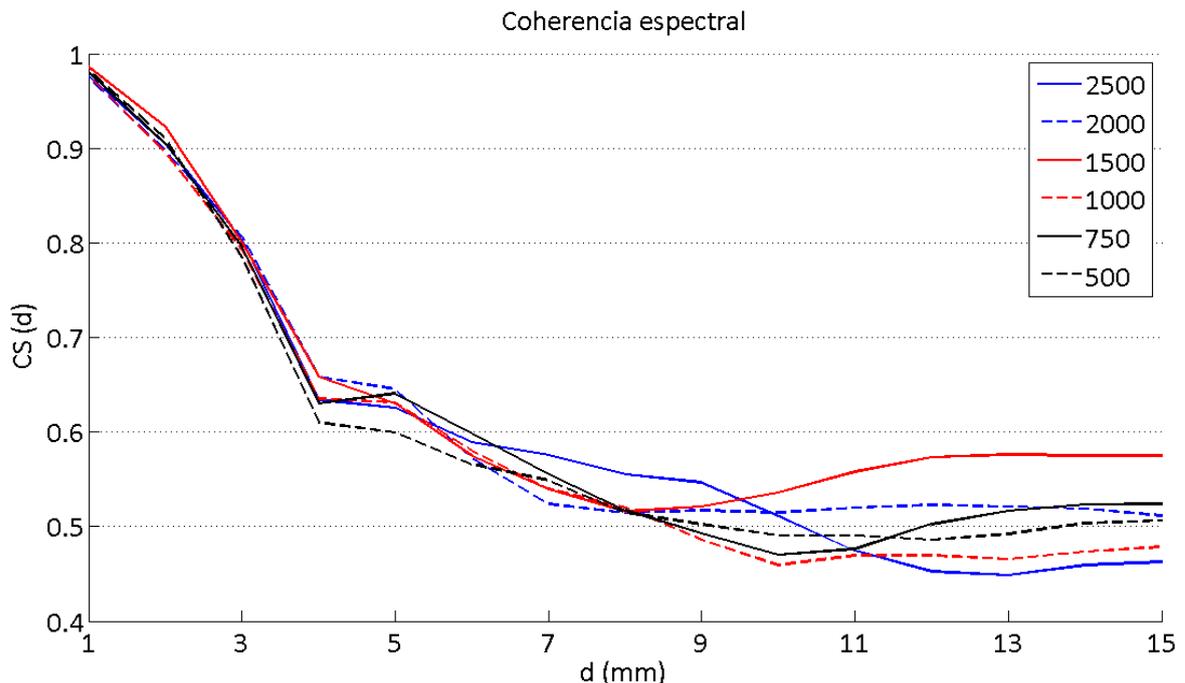
# 3. Resultados

## 3.1. Caracterización de los parámetros

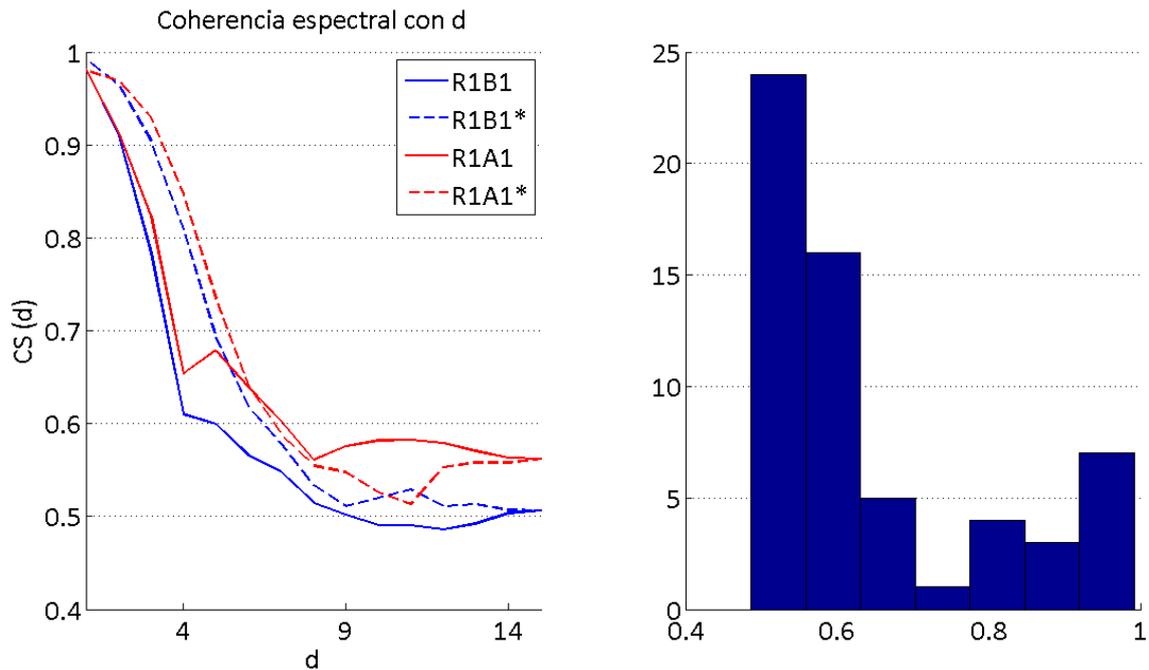
En el siguiente apartado se presentan los resultados de modificar la longitud de segmento y la distancia entre electrodos sobre los índices de organización que comparan canales. Asimismo, se muestra el efecto de modificar otros parámetros específicos de los algoritmos de cálculo de los índices de sincronización y acoplamiento y se busca qué valores optimizan el funcionamiento de los mismos.

### 3.1.1. Coherencia Espectral

La coherencia espectral, CS, se calcula en una banda de frecuencias de interés específica para el tipo de señales que estamos analizando, localizada entre 5 y 35 Hz. En las figuras 26 y 27 se ilustra cómo el valor de coherencia disminuye cuando aumenta la distancia entre los canales. No se aprecian diferencias importantes en el valor calculado cuando modificamos la longitud de los segmentos analizados, salvo quizás cuando la distancia entre canales supera los 10 mm. En cualquier caso, no parece que exista una relación clara en cuanto a la longitud de los segmentos y el valor de la coherencia para esas distancias.



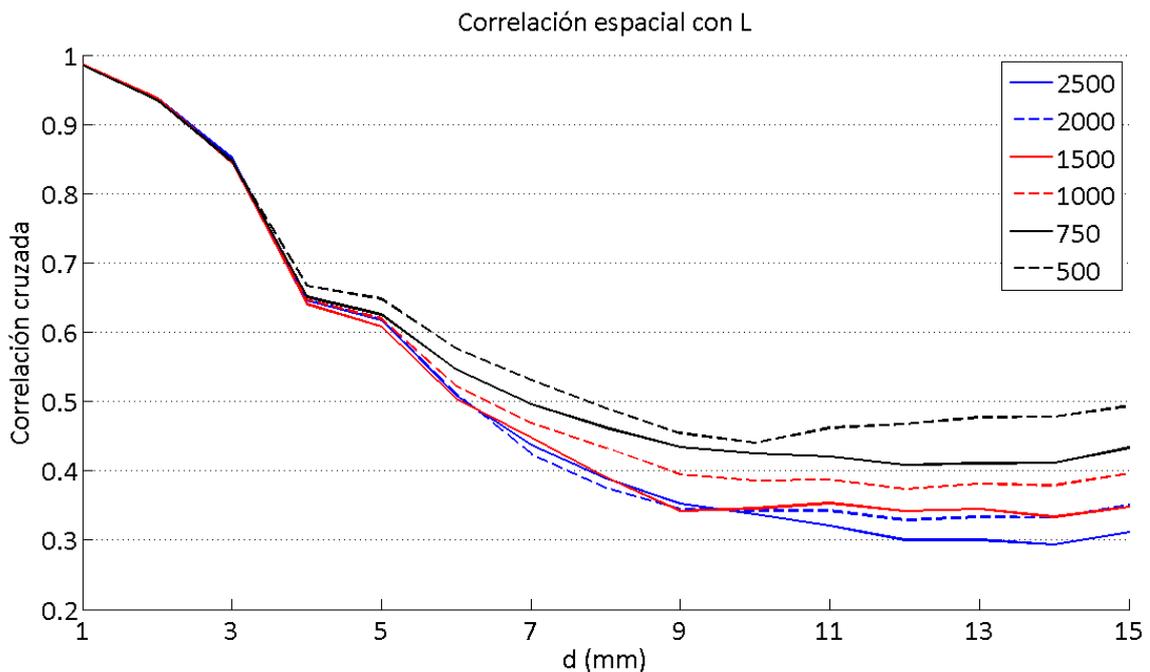
**Figura 26.** Valores del parámetro coherencia espectral CS entre pares de canales del registro *R1B1* para diferentes longitudes de segmento,  $L$  y distancias entre canales,  $d$ . Se fija un canal de referencia, en este caso el canal 1, y se realiza una comparación con el resto de canales (del canal 2 al 16). La distancia entre canales adyacentes es de 1 mm. La leyenda muestra el código de colores para los 6 valores de longitud de segmento analizados.



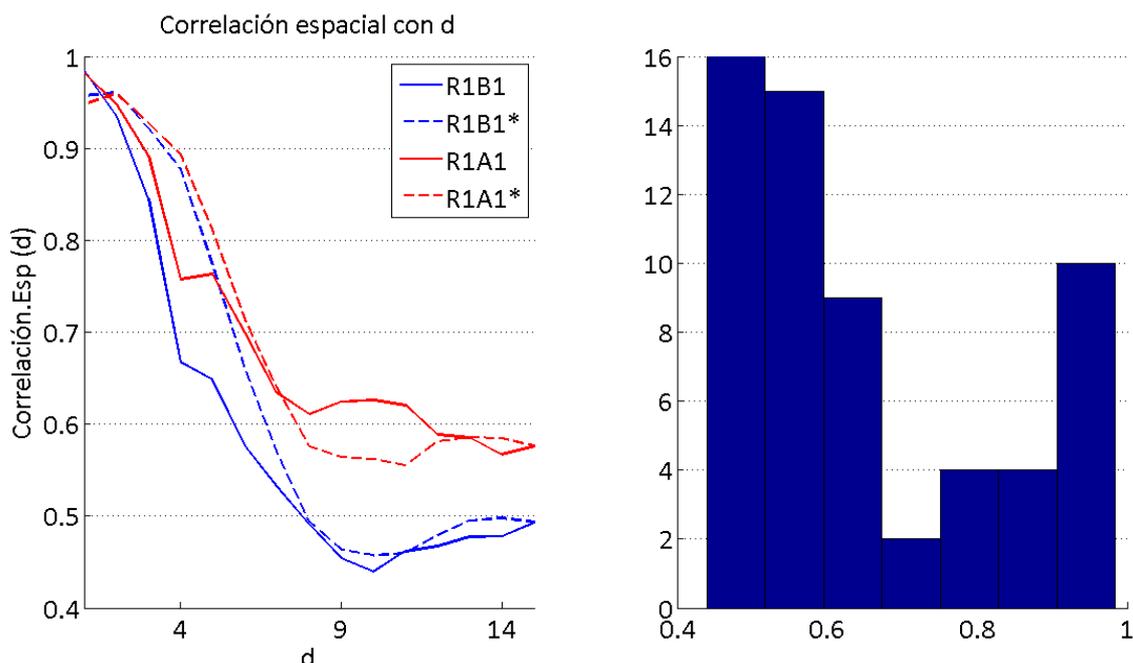
**Figura 27.** A la izquierda: coherencia espectral en función de la distancia entre canales,  $d$ , para los registros  $R1A1$  y  $R1B1$ , tomando como canales de referencia el canal 1 y el 16. A la derecha, distribución de los valores de organización calculados.

En el histograma se comprueba que la mayor parte de los valores están entre 0.5 y 0.6. Con una distancia entre electrodos consecutivos de 1 mm, todos estos valores han sido obtenidos para distancias entre electrodos superiores a 8 mm para las 4 curvas analizadas.

### 3.1.2. Correlación Espacial



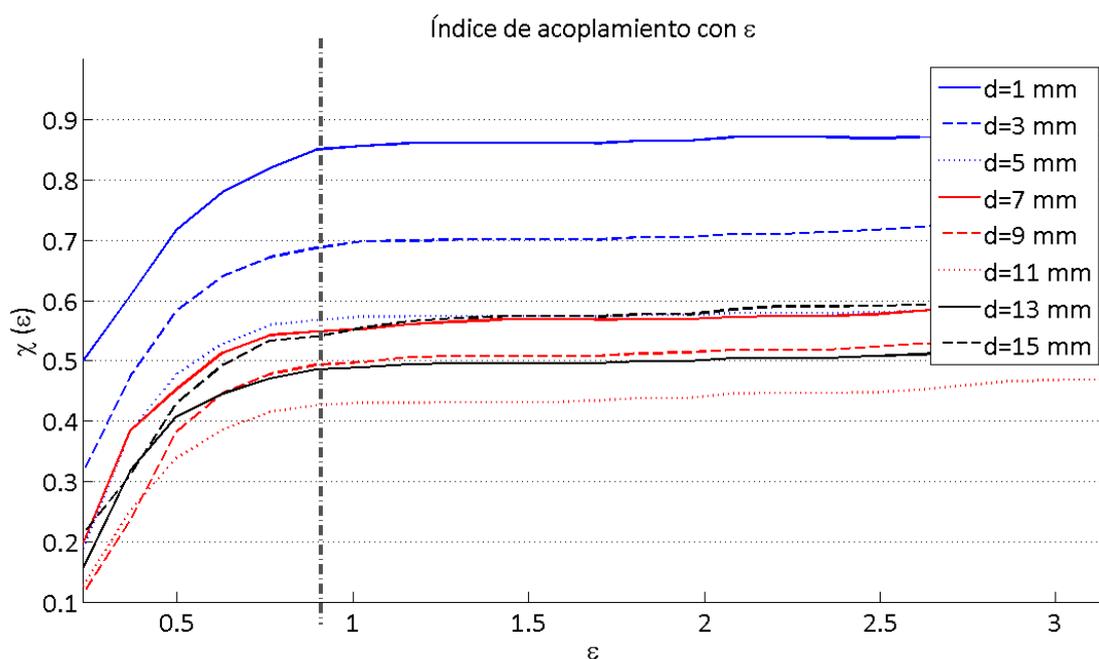
**Figura 28.** Valores del parámetro correlación espacial entre pares de canales del registro  $R1B1$  para diferentes longitudes de segmento,  $L$  y distancias entre canales,  $d$ . El canal de referencia es el 1, y se realiza una comparación con el resto de canales (del canal 2 al 16). La distancia entre canales adyacentes es de 1 mm. La leyenda muestra el código de colores para los 6 valores de longitud de segmento analizados.



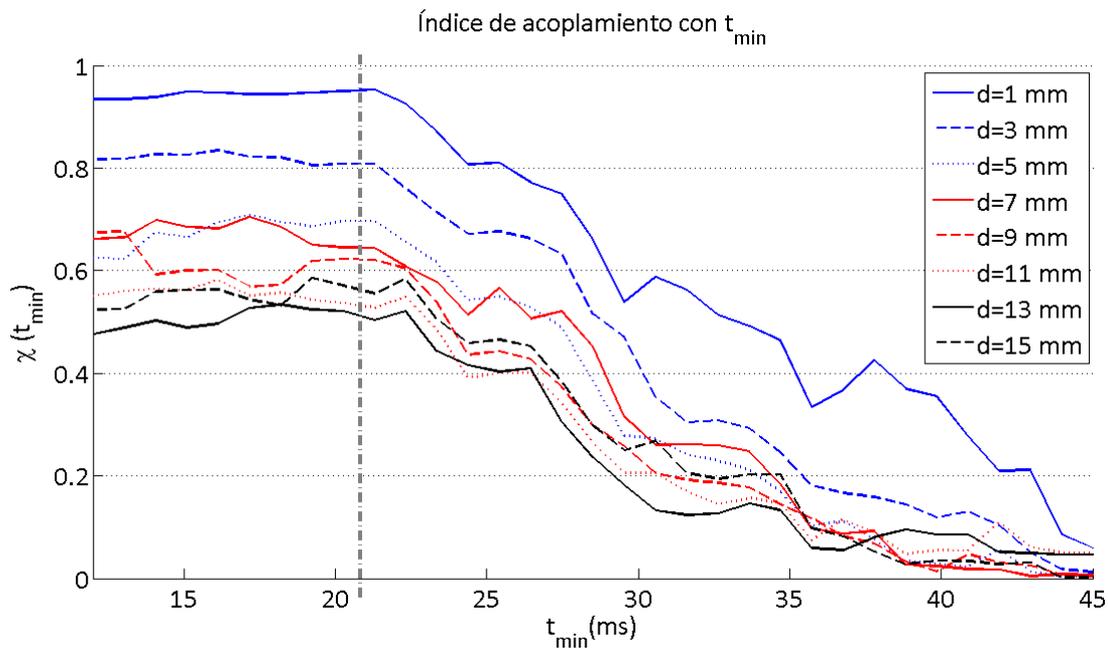
**Figura 29.** A la izquierda: correlación espacial en función de la distancia entre canales,  $d$ , para los registros  $R1A1$  y  $R1B1$ , tomando como canales de referencia el canal 1 y el 16. A la derecha, distribución de los valores de organización calculados.

En el caso de la correlación espacial aparecen ciertas diferencias entre los valores calculados cuando la distancia entre electrodos supera los 6 o 7mm. Se obtienen mayores valores de correlación cuanto menor es la longitud  $L$ . Además, la figura 29 muestra como, tras la caída inicial desde valores máximos de correlación, el parámetro se estabiliza en valores entre 0.45 y 0.6 a partir de distancia entre electrodos de 7 mm.

### 3.1.3. Índice de Acoplamiento

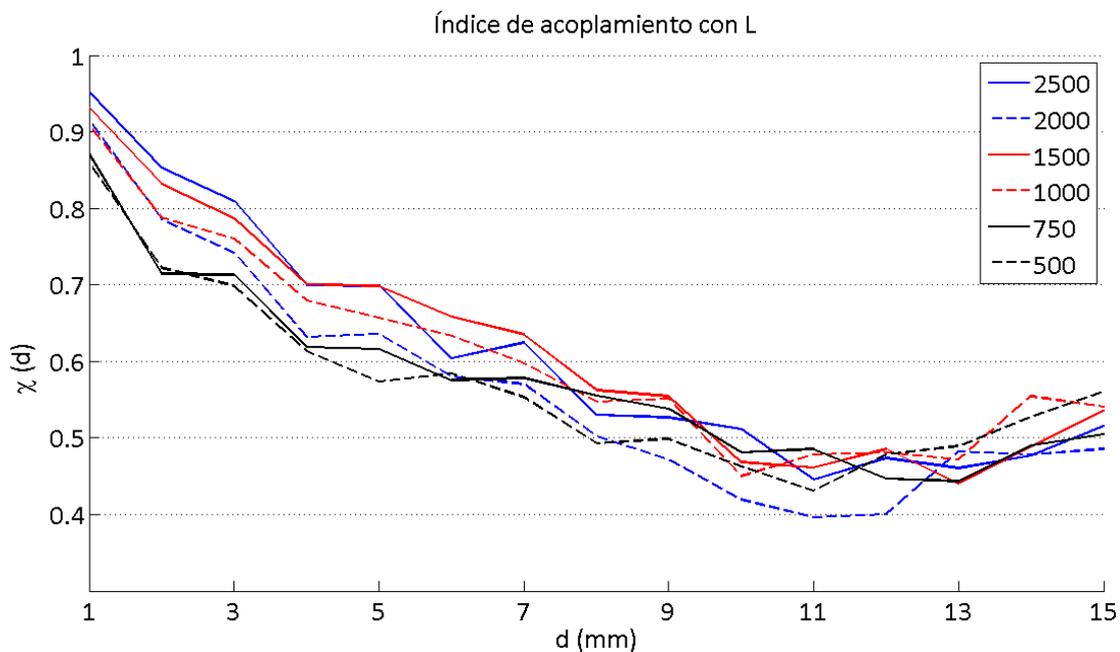


**Figura 30.** Índices de acoplamiento en función del umbral de similitud,  $\epsilon$ . Se representan los índices para los 8 valores de distancia entre canales (entre 1 y 15 mm) que indica la leyenda.

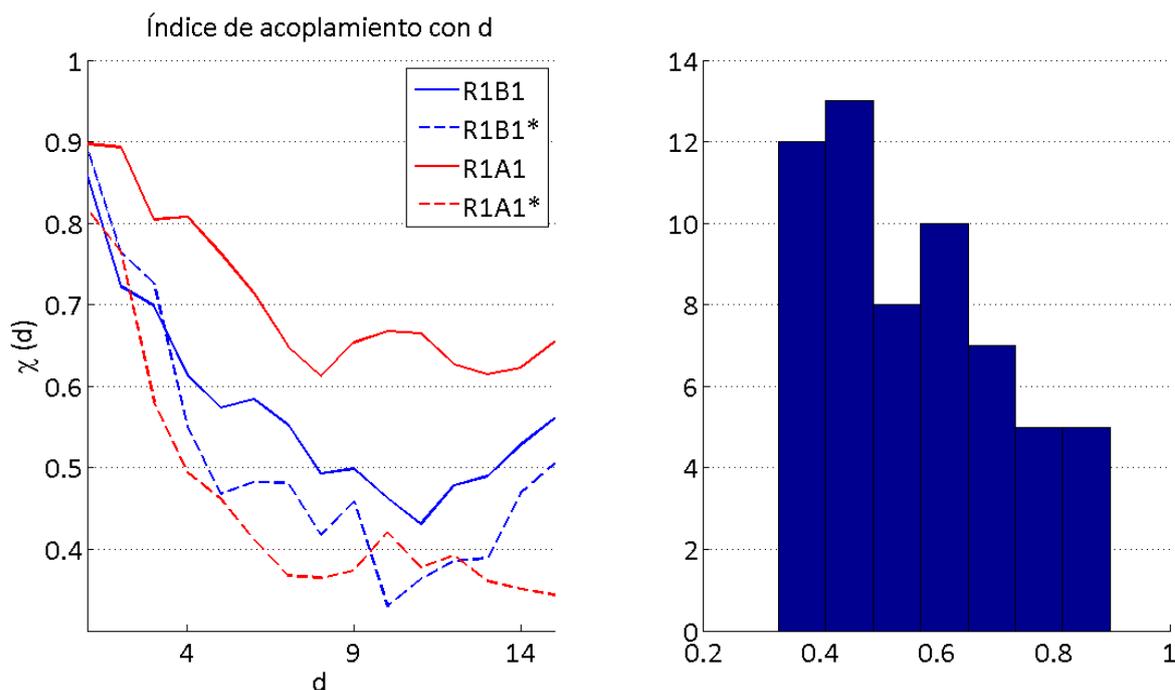


**Figura 31.** Índices de acoplamiento en función del tiempo mínimo establecido entre ondas de activación local consecutivas,  $t_{min}$ . Se representan los índices para los 8 valores de distancia entre canales (entre 1 y 15 mm) que indica la leyenda.

El ajuste del algoritmo de cálculo del índice de acoplamiento requiere fijar unos valores de umbral de similitud,  $\epsilon$ , y tiempo mínimo entre dos OAL consecutivas,  $t_{min}$ . Los valores escogidos,  $\pi/4$  y 21 ms respectivamente, maximizan el valor de acoplamiento calculado, como indican las figuras 30 y 31. La longitud de segmento no influye de manera significativa en la estimación del  $\chi$  como se ilustra en la figura 32.



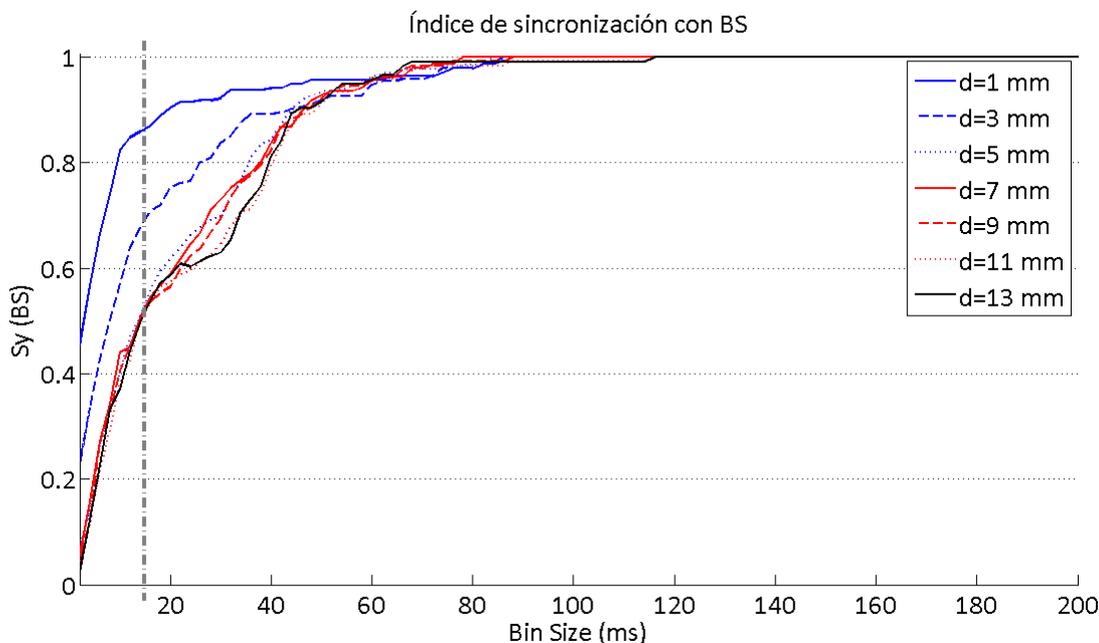
**Figura 32.** Valores del índice de acoplamiento entre pares de canales para diferentes longitudes de segmento  $L$  y distancias entre canales,  $d$ . Se toma el canal 1 del registro *R1B1* como canal de referencia y se compara con los otros 15 canales del registro, con una separación entre canales adyacentes de 1 mm. La leyenda muestra el código de colores para los 6 valores de longitud de segmento analizados.



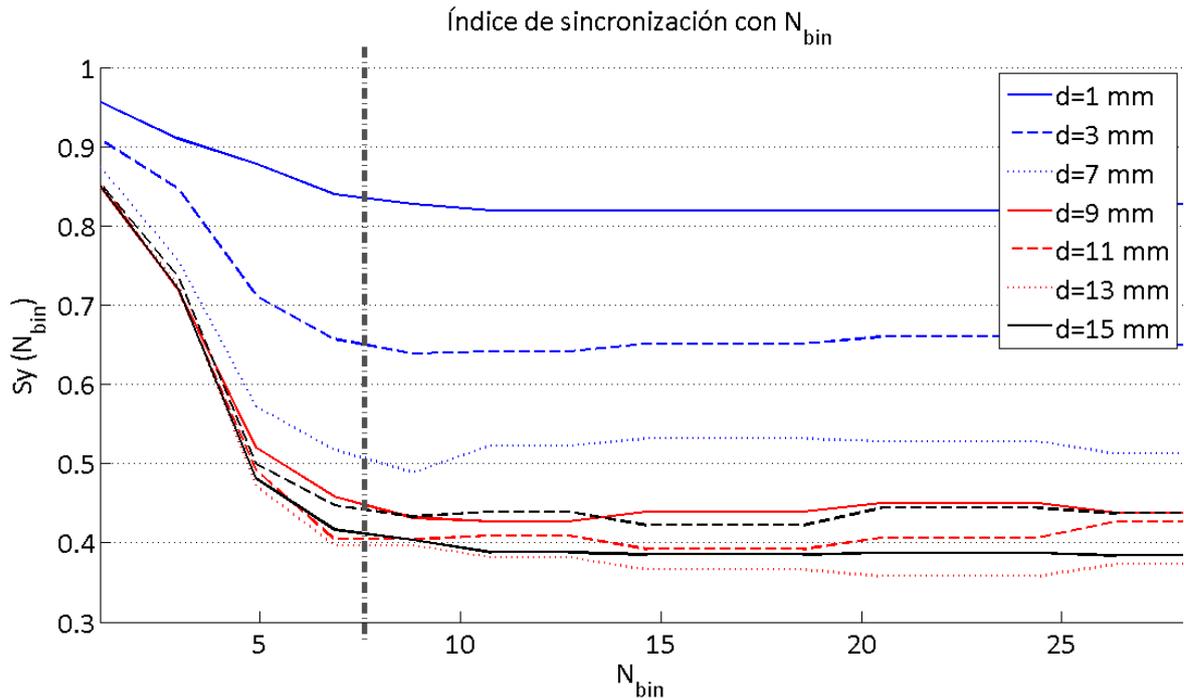
**Figura 33.** A la izquierda: el índice de acoplamiento en función de la distancia entre canales,  $d$ , para los registros  $R1A1$  y  $R1B1$ , tomando como canales de referencia el canal 1 y el 16. A la derecha, distribución de los valores de organización calculados.

### 3.1.4. Índice de Sincronización

El parámetro  $BS$  influye en el cálculo de  $Sy$  de manera que cuanto mayor es el tamaño los contenedores, mayor es la cantidad de ocurrencias que caen en ellos y menor es la dispersión de retardos percibida. Se escoge un valor de 15 ms con el fin de maximizar la variación en  $Sy$  con la distancia entre electrodos.

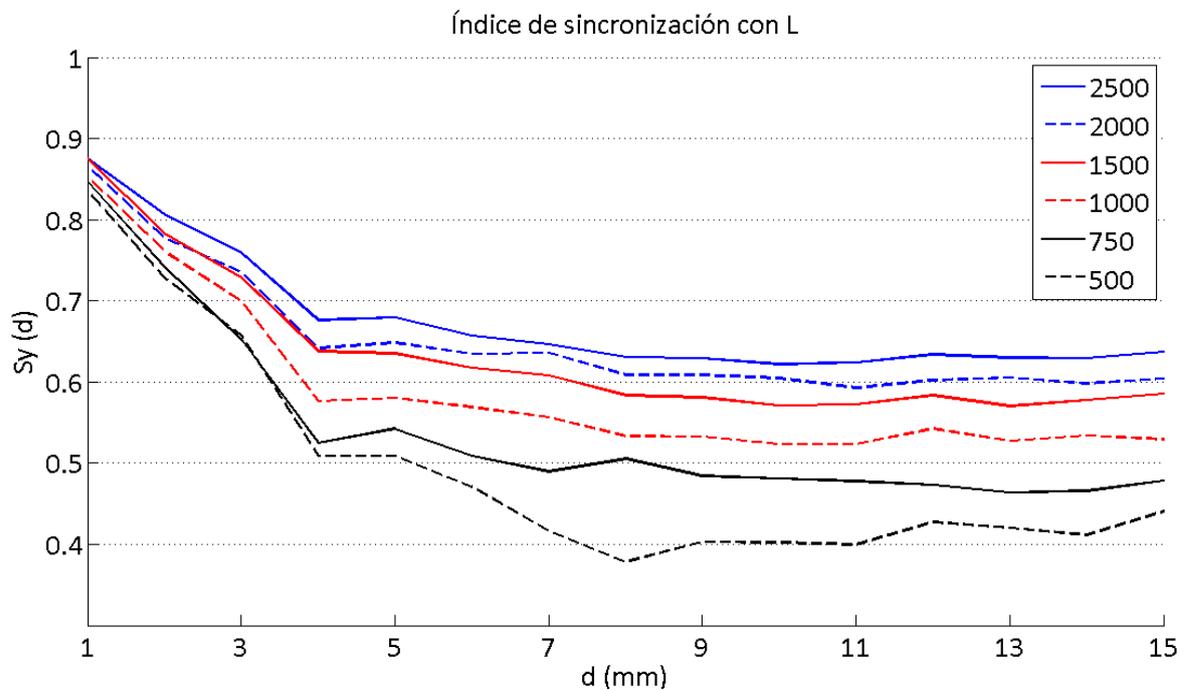


**Figura 34.** Índice de sincronización en función del tamaño de los contenedores ( $BS$ ) para diferentes distancias entre canales,  $d$ .

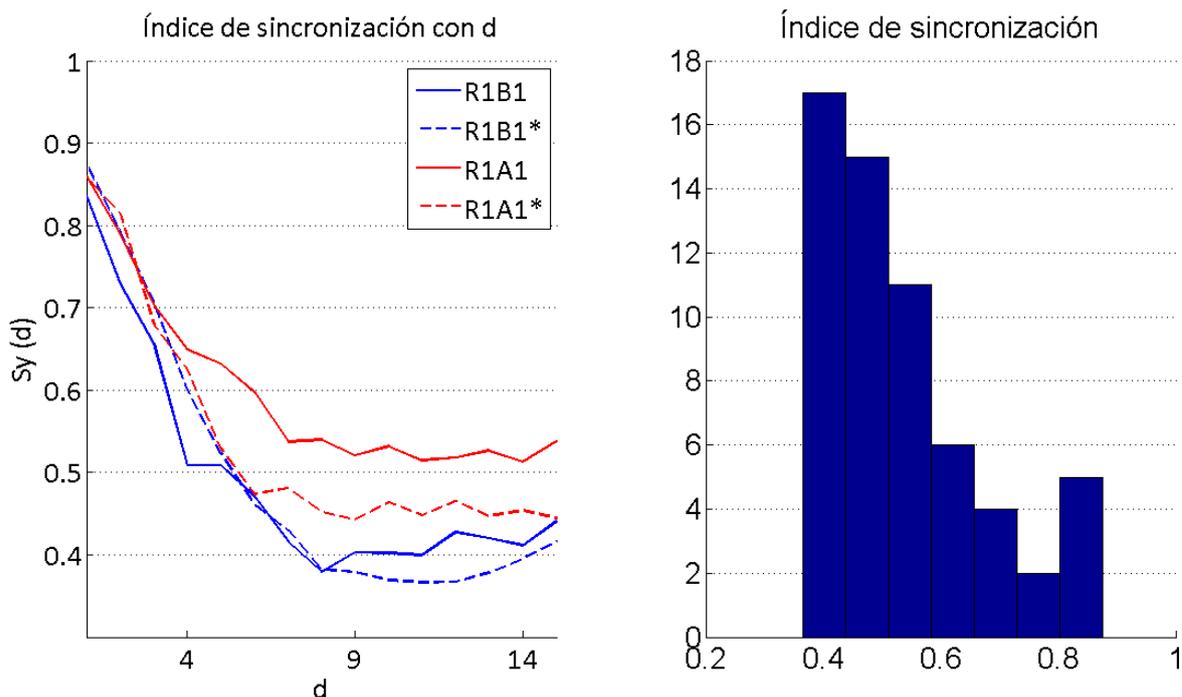


**Figura 35.** Índice de sincronización en función del número de contenedores ( $N_{bin}$ ) para las 8 distancias entre canales indicadas en la leyenda.

Para un tamaño de contenedor de 15 ms, la figura 35 muestra que el valor de  $S_y$  estimado se reduce desde una sincronización máxima cuando se tiene un único contenedor hasta volverse constante para un número de contenedores por encima de 7 u 8. Eso indicaría que los retardos procesados en nuestra señal de interés se localizarán mayoritariamente en un rango de 100 ms centrado en 0 ms.



**Figura 36.** Valores del índice de sincronización entre pares de canales para diferentes longitudes de segmento  $L$  y distancias entre canales,  $d$ . Se toma el canal 1 del registro  $R1B1$  como canal de referencia y se compara con los otros 15 canales del registro, con una separación entre canales adyacentes de 1 mm. La leyenda muestra el código de colores para los 6 valores de longitud de segmento analizados.



**Figura 37.** A la izquierda: el índice de sincronización en función de la distancia entre canales,  $d$ , para los registros  $R1A1$  y  $R1B1$ , tomando como canales de referencia el canal 1 y el 16. A la derecha, distribución de los valores de organización calculados.

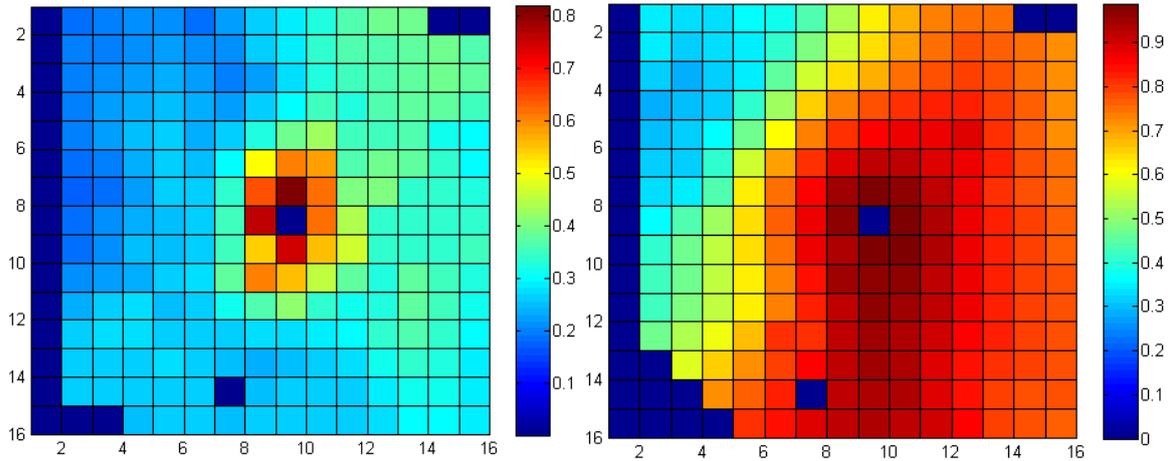
La longitud de los segmentos procesados tiene un papel de importancia en el cálculo del índice de sincronización. En la figura 36 se advierte que los valores estimados de sincronización son menores cuanto más pequeños son los segmentos. Además, esos valores de sincronización disminuyen desde un valor máximo cuando los canales comparados son adyacentes hasta estabilizarse en un valor constante cuando la distancia entre canales es suficientemente amplia. En la figura 37 se observa que a partir de una distancia entre electrodos de 7 mm (en la comparación entre en canal de referencia, 1, y el canal 8) los valores de sincronización se localizan en un rango entre 0.36 y 0.52.

### 3.2. Organización espacial en los registros de FV

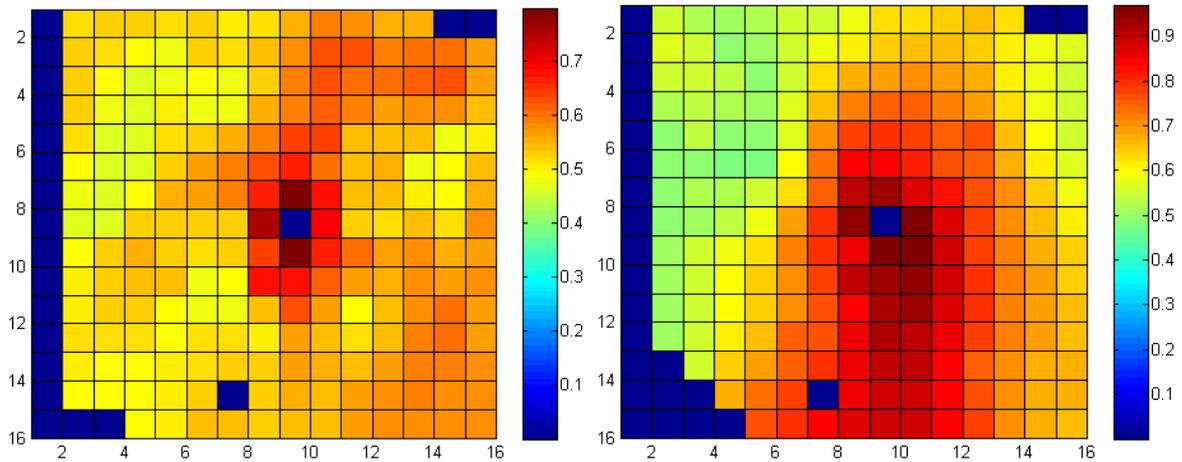
Tras realizar el ajuste de los algoritmos y la descripción de su comportamiento cuando se aplica a los canales registrados por una columna de electrodos, se puede pasar a estudiar la organización espacial en una matriz completa de canales.

Por medio de mapas 2D de organización se puede comprobar cualitativamente las diferencias entre la organización existente entre los diferentes grupos de estudio dentro de las 4 clases analizadas. Asimismo, se comprueba cómo esas diferencias no son tan marcadas para todos los parámetros de organización.

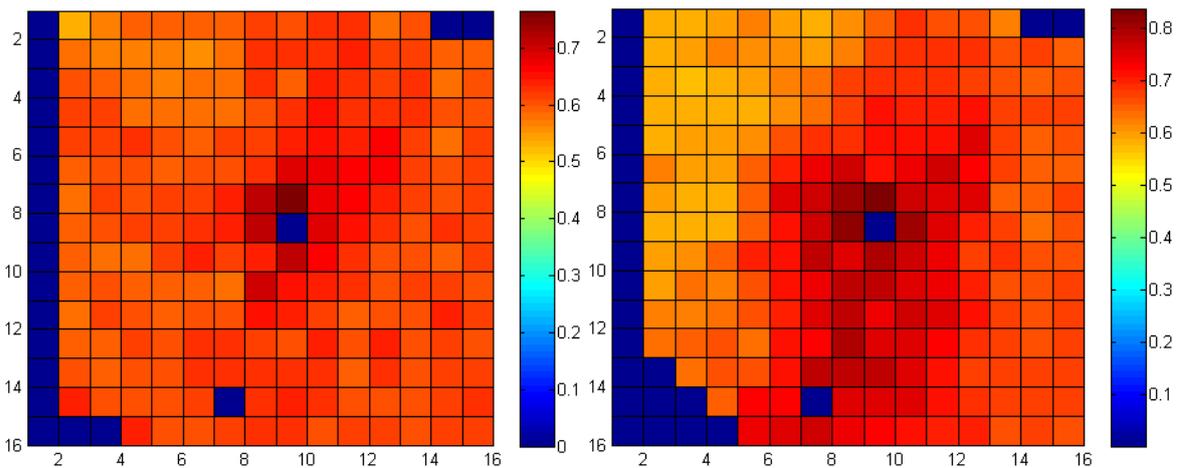
A continuación se muestran algunos de los mapas de organización de parámetros de análisis de canales individuales y parámetros de comparación de pares de canales. En este segundo caso, el canal de referencia se localizará en el centro del mapa y estará marcado de color azul para ser diferenciado del resto. Se muestran ejemplos de los 3 tamaños de matriz (16x16, 12x11 y 23x13).



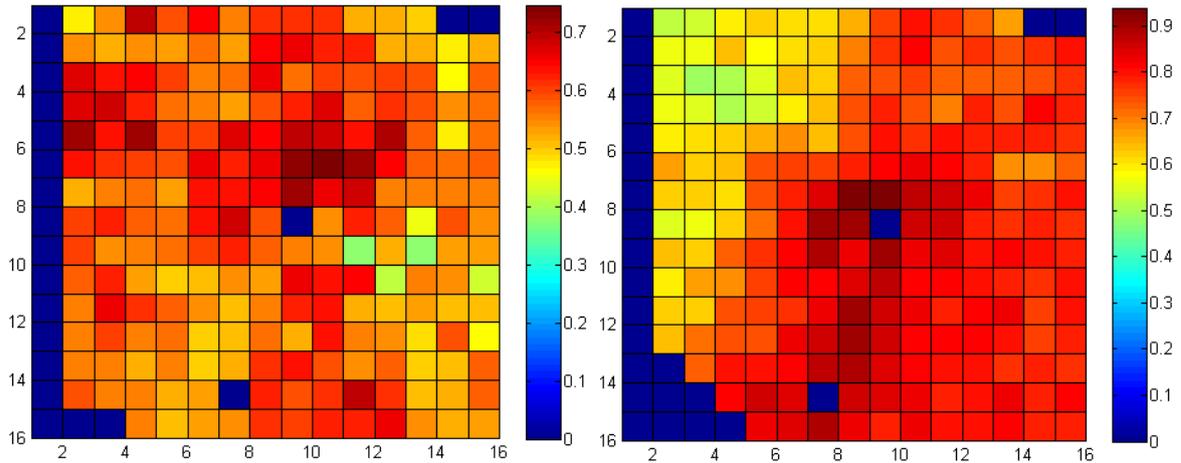
**Figura 38.** Correlación espacial para la clase C1. Los mapas de organización representan la correlación espacial entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. A la izquierda se tiene la subclase C1A de control y a la derecha la subclase C1B de conejos entrenados.



**Figura 39.** Coherencia espectral para la clase C1. Los mapas de organización representan el parámetro CS entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. A la izquierda se tiene la subclase C1A de control y a la derecha la subclase C1B de entrenamiento físico.

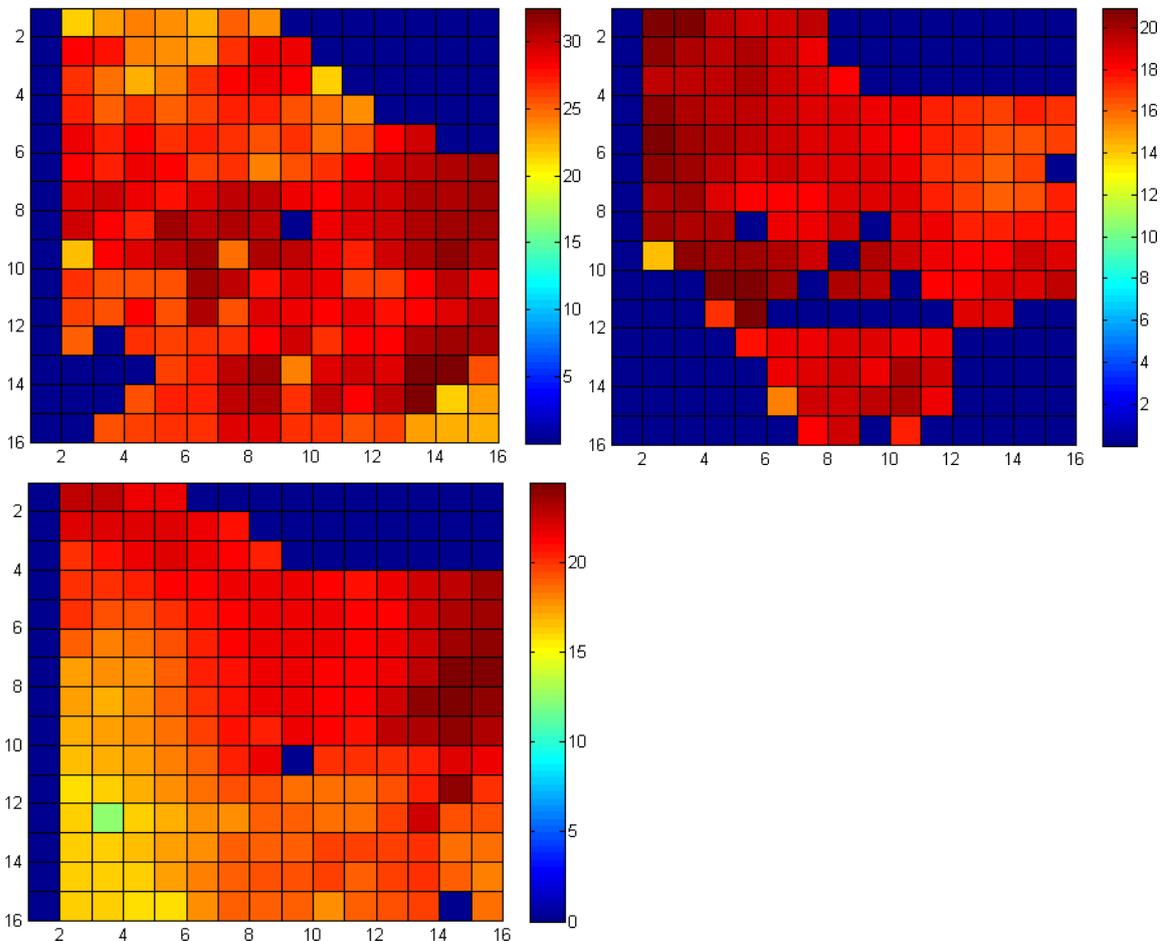


**Figura 40.** Índice de sincronización para la clase C1. Los mapas de organización representan el parámetro  $S_y$  entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. A la izquierda se tiene la subclase C1A de control y a la derecha la C1B, de entrenamiento físico.



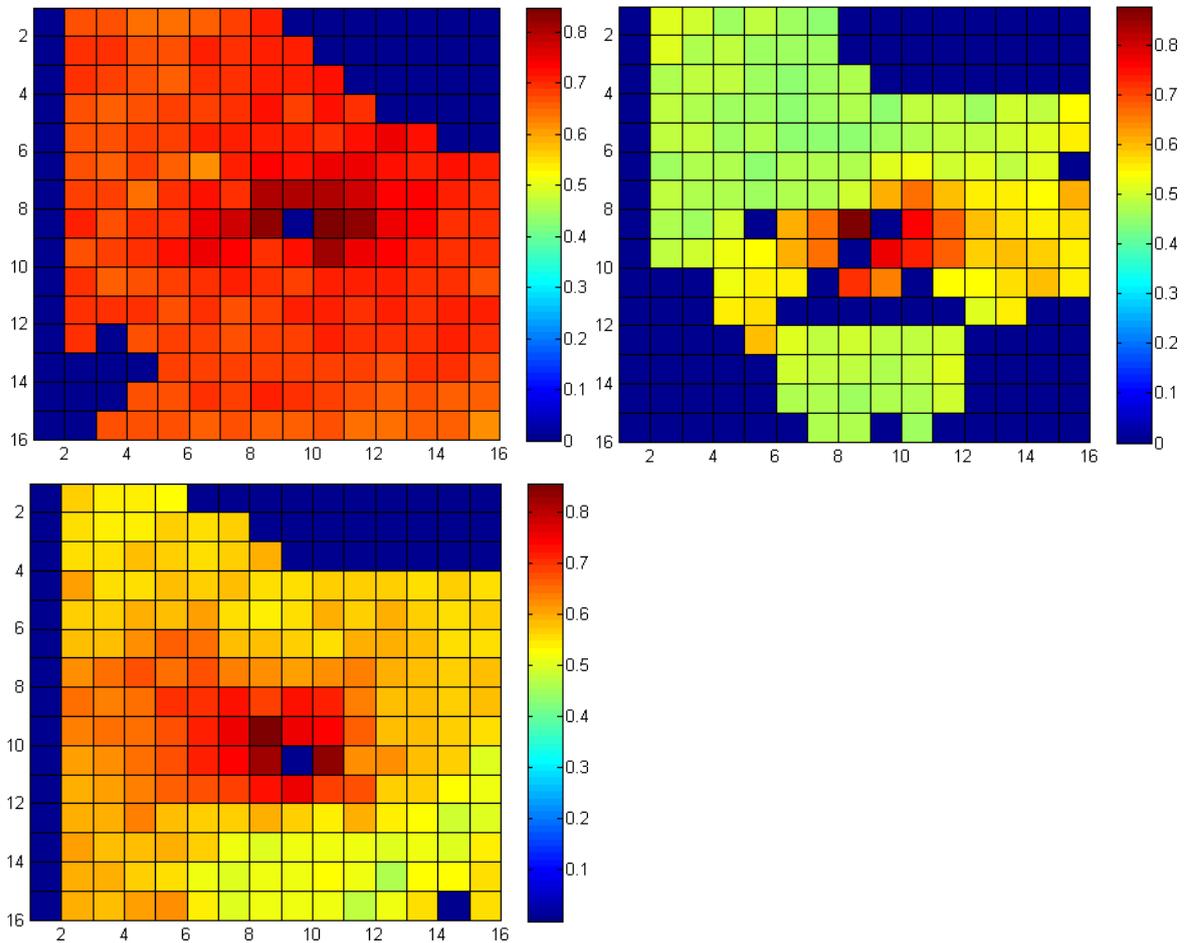
**Figura 41.** Índice de acoplamiento para la clase C1. Los mapas de organización representan el parámetro  $\chi$  entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. A la izquierda se tiene la subclase C1A de *control* y a la derecha, la C1B, de *entrenamiento físico*.

En las figuras 38-41 se ilustra como para la subclase C1B de entrenamiento del la clase C1 se obtienen mayores valores de organización que en la subclase control. De manera muy clara, se observa que en el grupo bajo entrenamiento la CS se mantiene en valores elevados para un radio mayor que en el caso la subclase C1A. Para el resto de parámetros el comportamiento reflejado es similar.

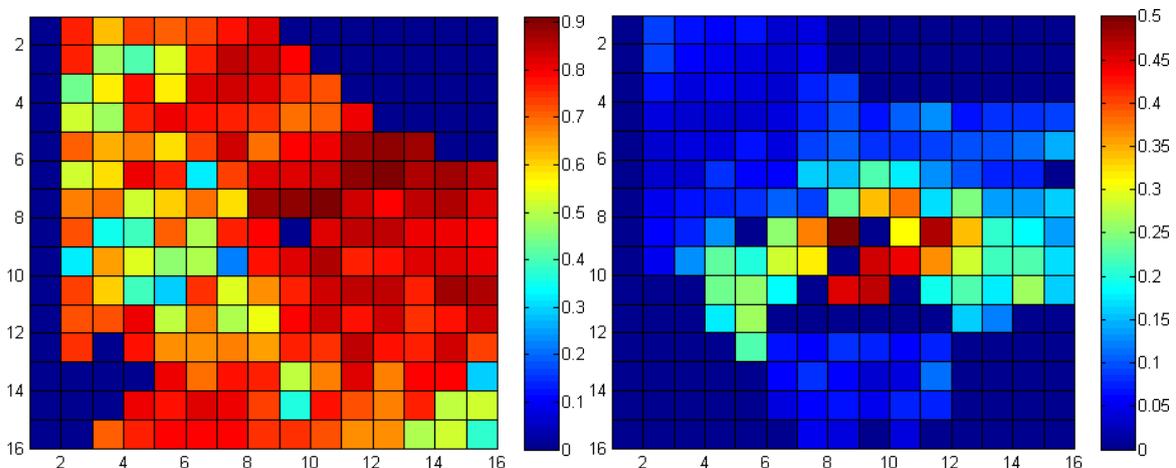


**Figura 42.** Frecuencia media para la clase C2. Los mapas de organización representan el parámetro FrM calculado para todos los canales de la matriz. Arriba: a la izquierda se tiene la clase C2A *FV en perfusión* y a la derecha la subclase C2B, *FV en isquemia*; abajo, la C2C, *instantes iniciales de la re-perfusión*.

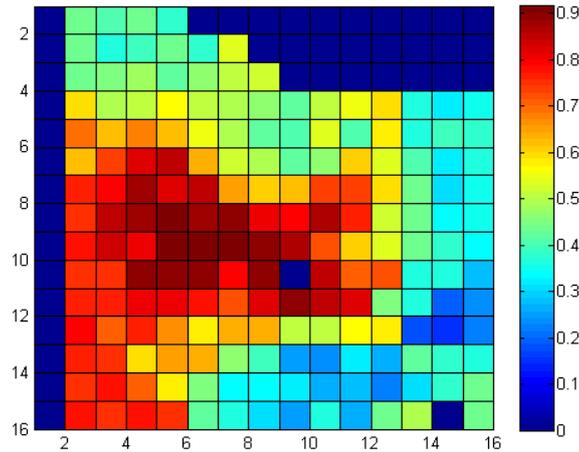
La FrM (ver figura 42) presenta valores máximos por encima de 30 Hz cuando se tiene FV y tejido en perfusión. Ese valor se reduce hasta un máximo de unos 20 Hz en isquemia y vuelve a subir cuando se recupera la perfusión, aunque con valores un poco inferiores a los de partida.



**Figura 43.** Índice de sincronización para la clase C2. Los mapas de organización representan el parámetro  $S_y$  entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. Arriba: a la izquierda se tiene la subclase C2A, *FV en perfusión* y a la derecha la subclase C2B, *FV en isquemia*; abajo, la subclase C2C, *instantes iniciales de la re-perfusión*.

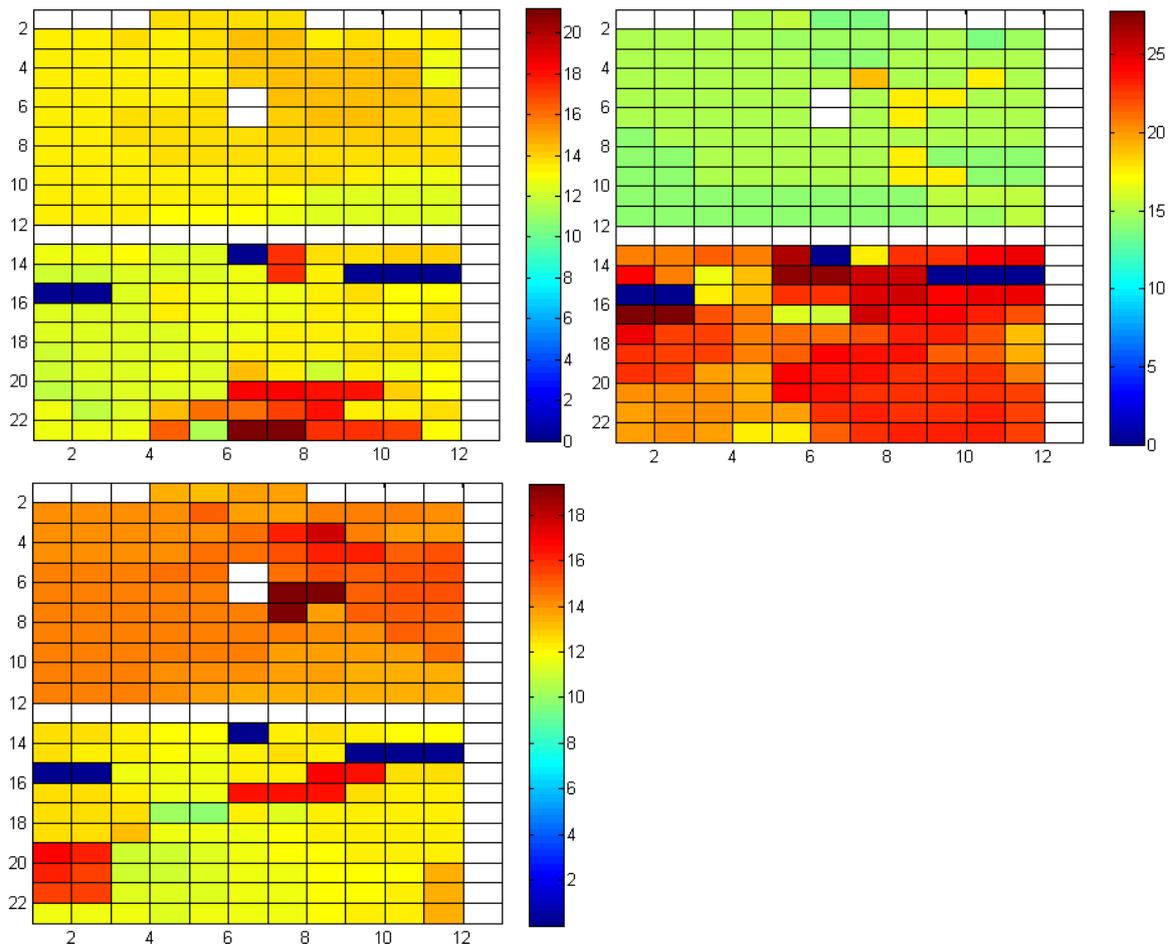


**Figura 44.** Índice de acoplamiento para la clase C2 (I). Los mapas de organización representan el parámetro  $\chi$  entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. A la izquierda se tiene la subclase C2A *FV en perfusión*; a la derecha la subclase C2B, *FV en isquemia*.



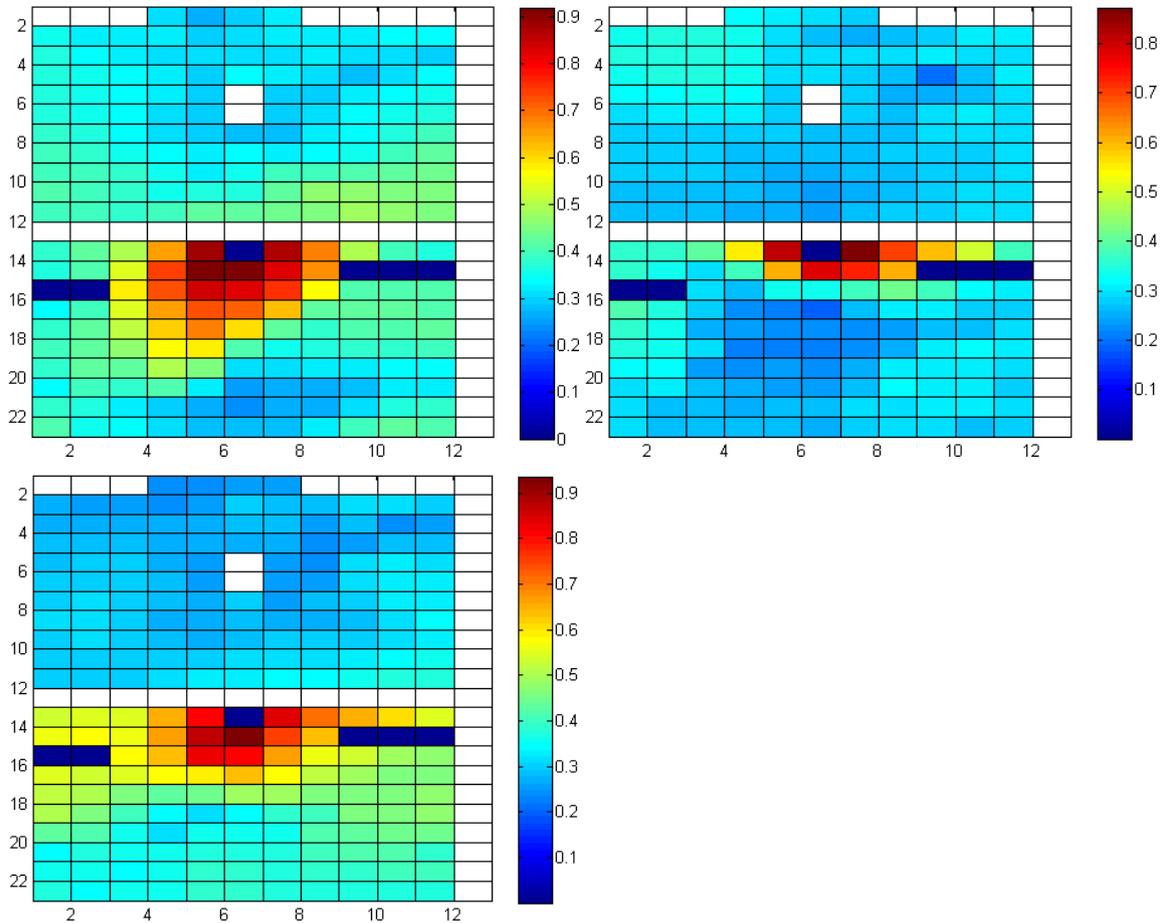
**Figura 45.** Índice de acoplamiento para la clase C2 (II): continuación de la figura 44. Los mapas de organización representan el parámetro  $\chi$  entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. En este caso se representa la subclase C2C, *FV en re-perfusión*.

De la misma manera, los índices de sincronización y acoplamiento también presentan una caída marcada en los valores estimados cuando se pasa de perfusión a isquemia durante FV. Esos valores aumentan al recuperarse la perfusión, aunque sin llegar a alcanzar los niveles de organización de partida (figuras 43-45).

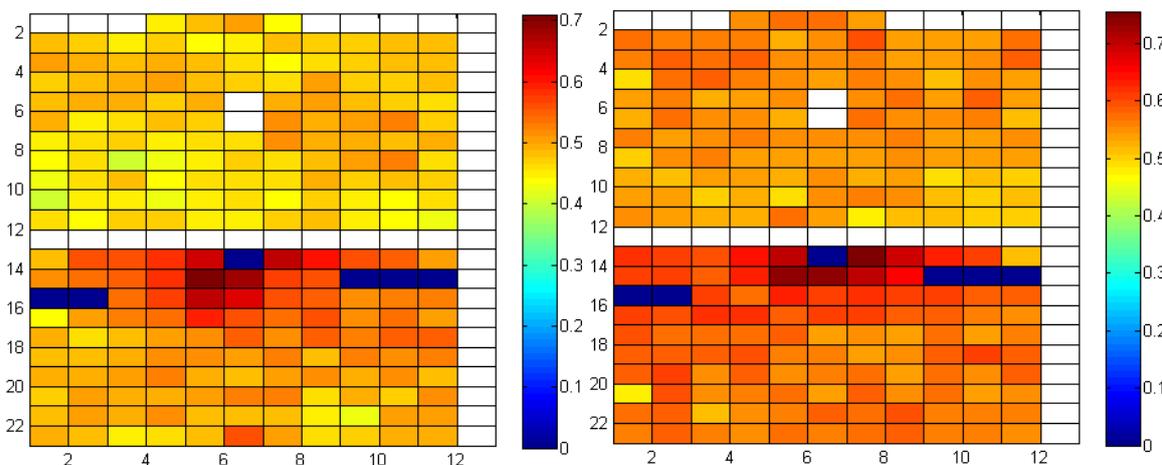


**Figura 46.** Frecuencia dominante para la clase C3. Los mapas de organización representan el parámetro FrD calculado para todos los canales de la matriz. Arriba: a la izquierda se tiene la subclase C3A, *control*, y a la derecha la subclase C3B, *FV bajo estiramiento*; abajo, la subclase C3C, *FV en post-estiramiento*.

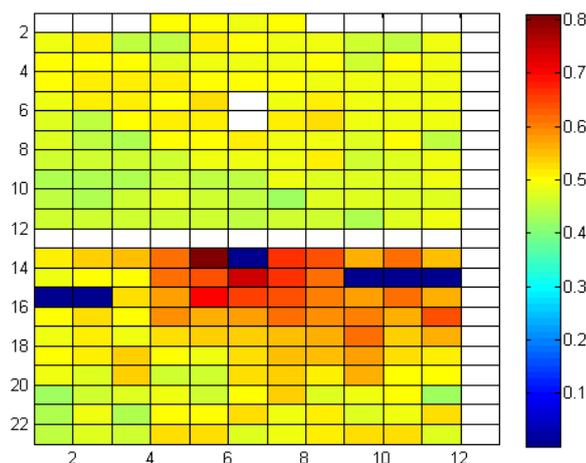
Lo primero que llama la atención en la clase C3 es la diferencia que existe en las actividades de ventrículo izquierdo y derecho. Observando las figuras 47-49 se puede comprobar cómo las actividades a ambos lados del tabique interventricular están muy desacopladas.



**Figura 47.** Correlación espacial para la clase C3. Los mapas de organización representan el parámetro de correlación espacial entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. Arriba: a la izquierda se tiene la subclase C3A, *control*, y a la derecha la subclase C3B, *FV en estiramiento*; abajo, la subclase C3C, *FV en post-estiramiento*.

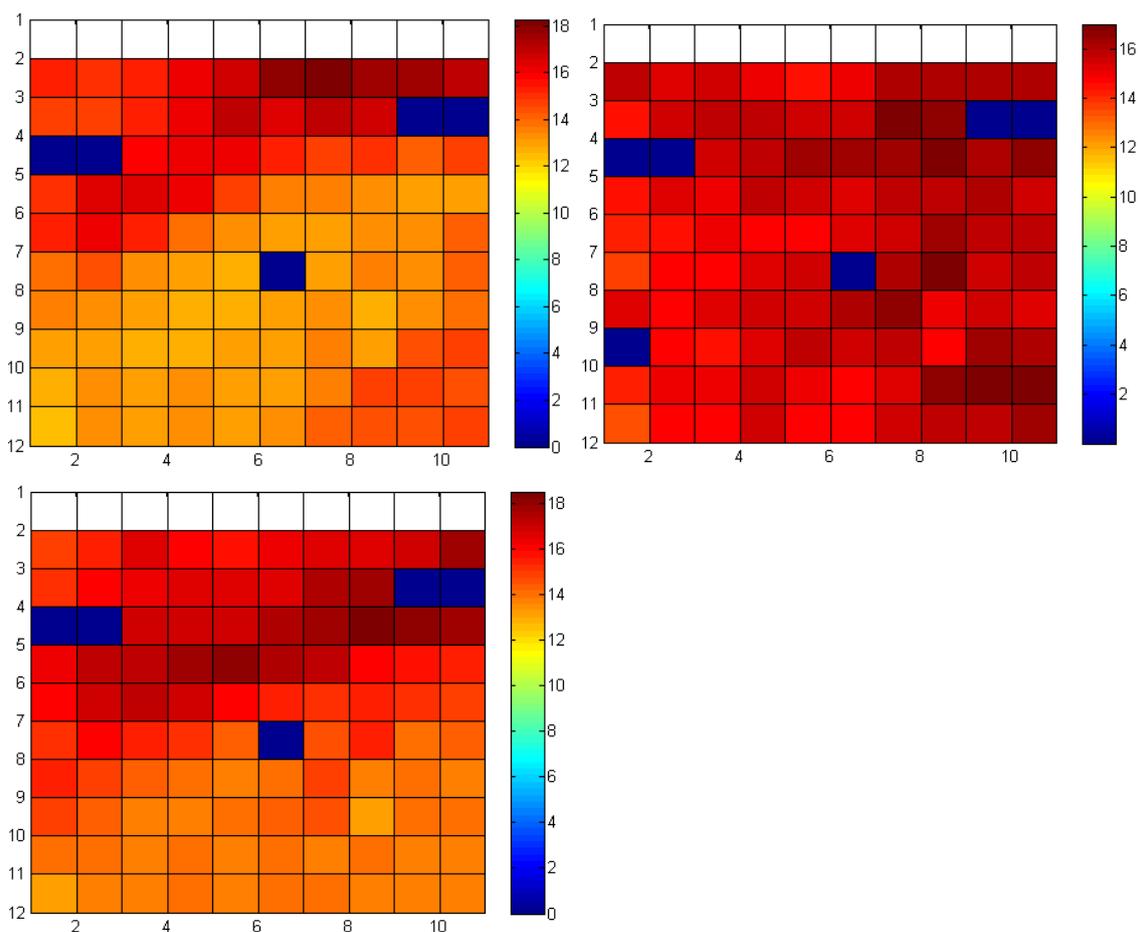


**Figura 48.** Índice de sincronización para la clase C3 (I). Los mapas de organización representan el parámetro  $Sy$  entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz. A la izquierda se tiene la subclase C3A, *control*; a la derecha, la subclase C3B, *FV en estiramiento*.



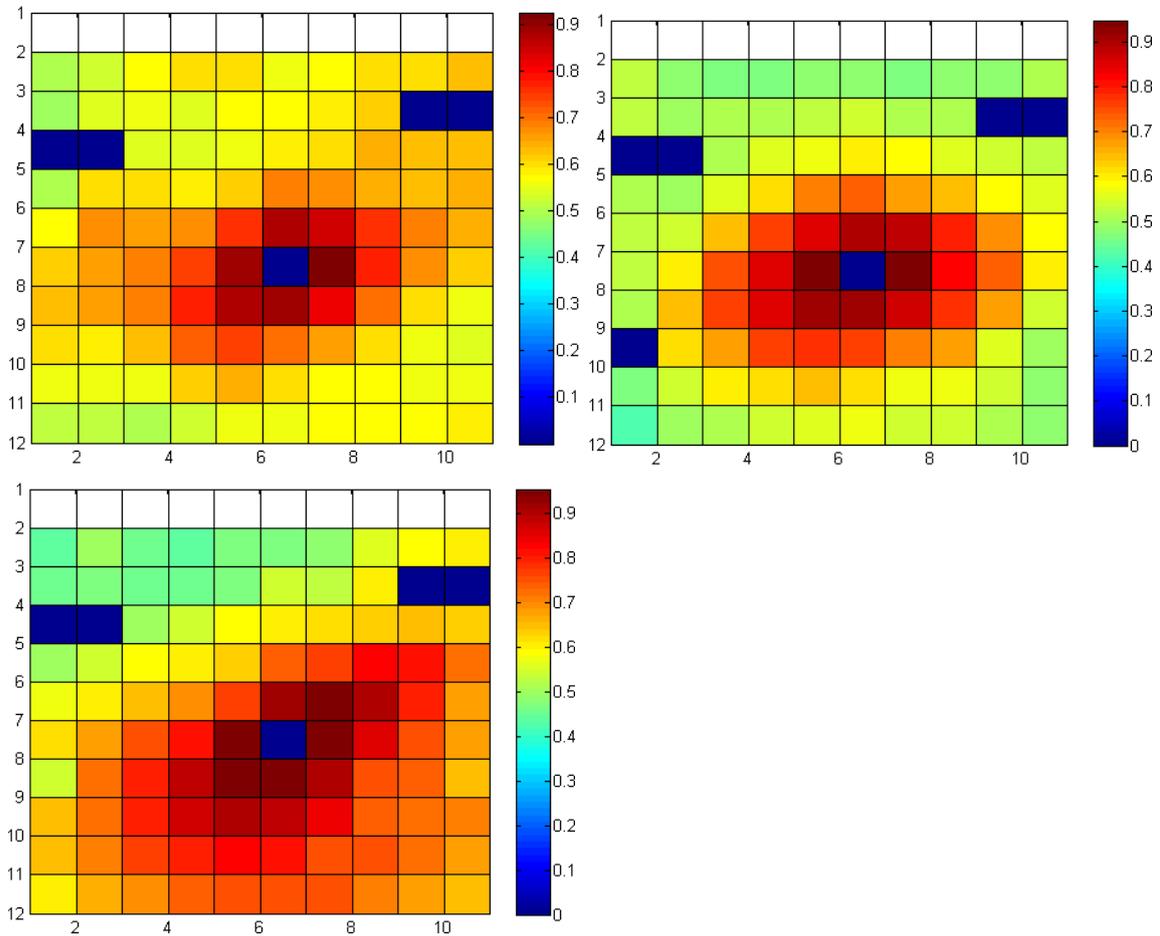
**Figura 49.** Índice de sincronización para la clase C3 (II). Continuación de la figura 48. El mapa de organización representa el parámetro  $S_y$  entre un canal de referencia (de color azul en el centro del mapa) y el resto de canales de la matriz para la subclase C3C, FV en *post-estiramiento*.

Aparte del desacoplamiento entre ventrículos, los valores calculados de sincronización y acoplamiento no sufren grandes variaciones aunque sí un una modificación del contorno de las curvas de organización debida al estiramiento mecánico (ver figura 47). La FrD, por su parte, aumenta bajo estiramiento únicamente en uno de los ventrículos, aquel en el cual hemos situado el canal de referencia.

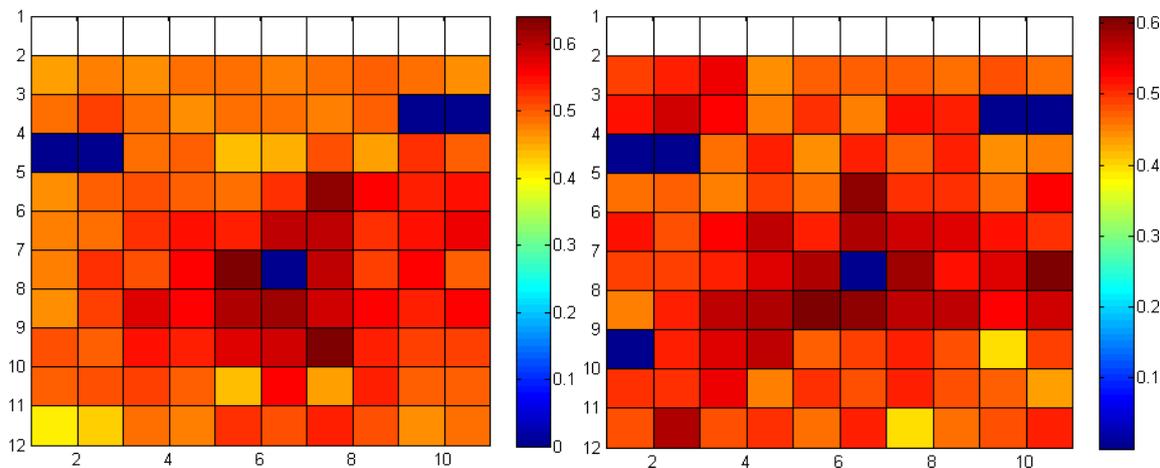


**Figura 50.** Frecuencia media para la clase C4. Los mapas de organización representan el parámetro FrM calculado para todos los canales de la matriz. Arriba: a la izquierda se tiene la subclase C4A, *control con fármaco*, y a la derecha la subclase C4B, FV en *estiramiento*; abajo, la subclase C4C, de *post-estiramiento*.

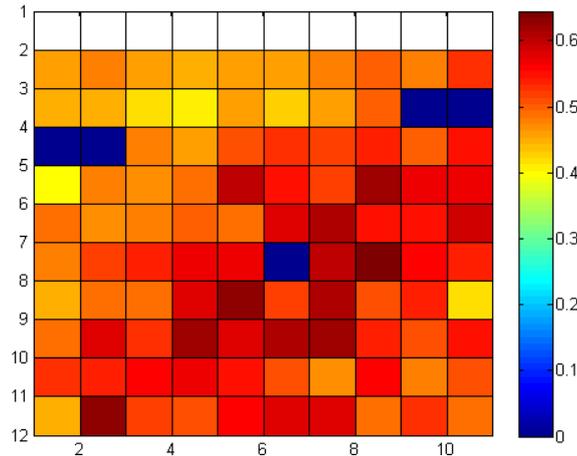
La clase C4 tiene un comportamiento similar a C3. Se observa un ligero aumento de FrM (figura 50) bajo estiramiento y también se comprueba cómo la elipse que marca la región de elevada correlación espacial alrededor del canal de referencia se vuelve más redondeada cuando se estira el tejido (figura 51). El índice de sincronización, en cambio, no presenta grandes diferencias entre casos.



**Figura 51.** Correlación espacial para la clase C4. Los mapas de organización representan el parámetro de organización calculado para todos los canales de la matriz. Arriba: a la izquierda se tiene la subclase C4A, *control con fármaco*, y a la derecha, la subclase C4B, *estiramiento*; abajo, la subclase C4C, *post-estiramiento*.



**Figura 52.** Índice de sincronización para la clase C4 (I). Los mapas de organización representan el parámetro de organización calculado para todos los canales de la matriz. A la izquierda se tiene la subclase C4A, *control con fármaco*; a la derecha, la subclase C4B, *FV en estiramiento con fármaco*.



**Figura 53.** Índice de sincronización para la clase C4 (II). Continuación de la figura 52. El mapa de organización representa el parámetro  $Sy$  calculado para todos los canales de la matriz en la clase C4C, *FV en post-estiramiento con fármaco*.

Lo que sí se observa, debido tal vez a la acción del fármaco administrado, es una mayor uniformidad en los valores de organización para los 3 grupos si se comparan los parámetros calculados para C4 con los que se estimaron para el caso C3, *FV en estiramiento sin fármaco*.

De cara a un posible análisis estadístico de los resultados, los parámetros de organización que describen cada registro se presentarán también en forma de tablas y gráficos de barras como dos valores: el valor medio y la desviación típica de cada conjunto de parámetros calculados. Ese conjunto de valores estará formado por los parámetros de organización calculados para cada canal válido que forma parte del registro y que es accesible a través del fichero *parametrosOrganizacion.mat*, descrito en la metodología, que contiene un array de celdas.

### 3.2.1. Organización en los registros monopoles

A continuación se presentan las tablas y gráficas correspondientes al análisis de los índices y parámetros de organización para registros monopoles.

Subclase		FrD	FrM	$\rho$	Corr. E	CS	Sy	$\chi$
C1A	Media	21,4655	21,1670	0,8742	0,3111	0,5468	0,6140	0,5746
	Desv. Tip.	2,7786	1,7869	0,0992	0,1012	0,0547	0,0280	0,0666
C1B	Media	20,4462	20,4250	0,9278	0,7196	0,6842	0,6788	0,7548
	Desv. Tip.	1,2292	0,6035	0,0426	0,1910	0,1276	0,0582	0,0939
C2A	Media	30,7568	27,5685	0,6361	0,3539	0,6285	0,6936	0,7092
	Desv. Tip.	3,7256	2,5286	0,2314	0,1362	0,0890	0,0358	0,1459
C2B	Media	17,6066	18,6957	0,7501	0,5595	0,7000	0,5201	0,1337
	Desv. Tip.	1,9430	1,1627	0,1326	0,1670	0,1086	0,0730	0,1082

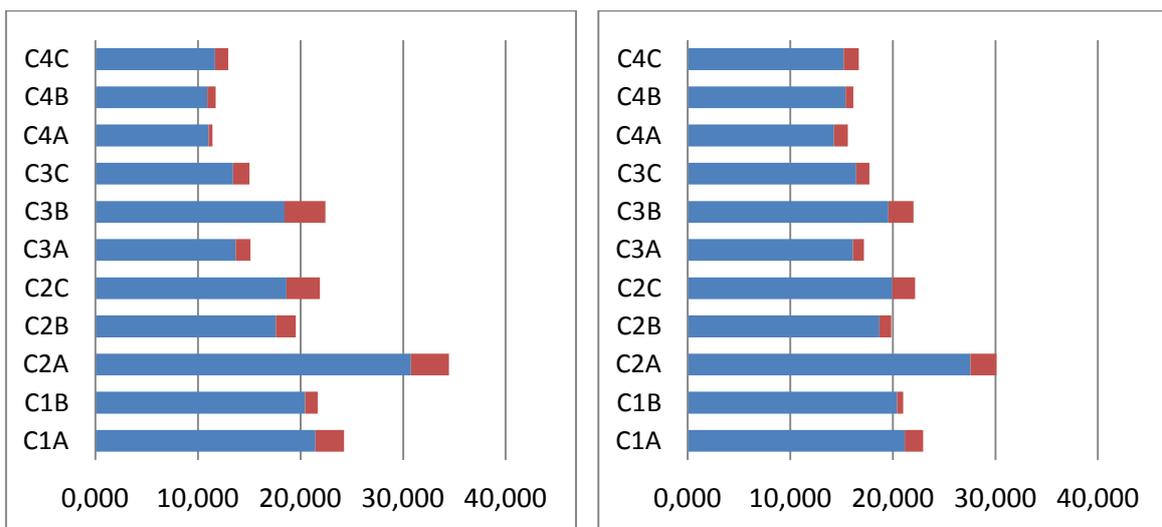
**Tabla 2.** Parámetros de organización estimados para los 4 registros monopoles de fibrilación con una longitud de segmento  $L=1200$  muestras. Los parámetros son los siguientes: FrD, frecuencia dominante; FrM, frecuencia media;  $\rho$ , índice de regularidad; Corr. E, correlación espacial; CS, coherencia espectral; Sy, índice de sincronización;  $\chi$ , índice de acoplamiento.

Resultados

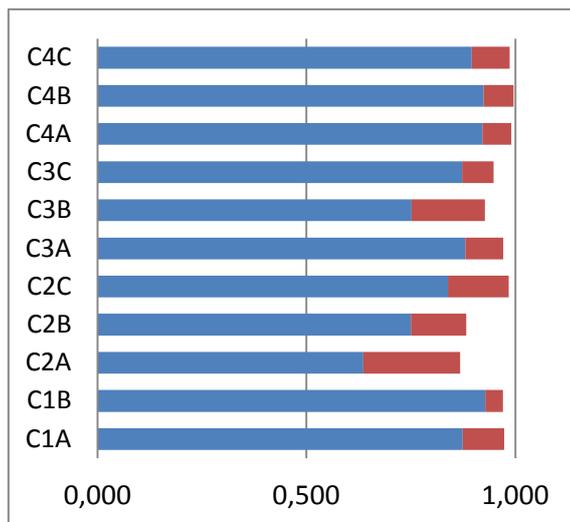
Subclase		FrD	FrM	$\rho$	Corr. E	CS	Sy	$\chi$
C2C	Media	18,6169	19,9585	0,8387	0,4616	0,6393	0,5888	0,5473
	Desv. Tip.	3,2886	2,2150	0,1451	0,1506	0,0813	0,0668	0,2052
C3A	Media	13,6805	16,1123	0,8802	0,3992	0,5317	0,4945	0,2380
	Desv. Tip.	1,4329	1,0611	0,0908	0,1271	0,0756	0,0455	0,1224
C3B	Media	18,4349	19,5587	0,7516	0,3037	0,5257	0,5623	0,4733
	Desv. Tip.	3,9958	2,4486	0,1754	0,0917	0,0635	0,0402	0,0935
C3C	Media	13,4159	16,4457	0,8727	0,3818	0,5451	0,5070	0,2580
	Desv. Tip.	1,6173	1,2610	0,0751	0,1304	0,0786	0,0550	0,1577
C4A	Media	11,0281	14,2782	0,9210	0,6986	0,6159	0,5124	0,3177
	Desv. Tip.	0,3775	1,3544	0,0689	0,1177	0,0924	0,0451	0,1066
C4B	Media	10,9135	15,3907	0,9239	0,5916	0,5858	0,5014	0,2805
	Desv. Tip.	0,8159	0,7696	0,0720	0,1294	0,0985	0,0445	0,1192
C4C	Media	11,6720	15,2127	0,8956	0,6790	0,6349	0,5221	0,3003
	Desv. Tip.	1,2691	1,4599	0,0908	0,1280	0,1013	0,0522	0,1468

**Tabla 3.** Continuación de la tabla 1. Parámetros de organización estimados para los 7 registros monopoles de fibrilación restantes con una longitud de segmento L=1200 muestras. Los parámetros son los siguientes: FrD, frecuencia dominante; FrM, frecuencia media;  $\rho$ , índice de regularidad; Corr. E, correlación espacial; CS, coherencia espectral; Sy, índice de sincronización;  $\chi$ , índice de acoplamiento.

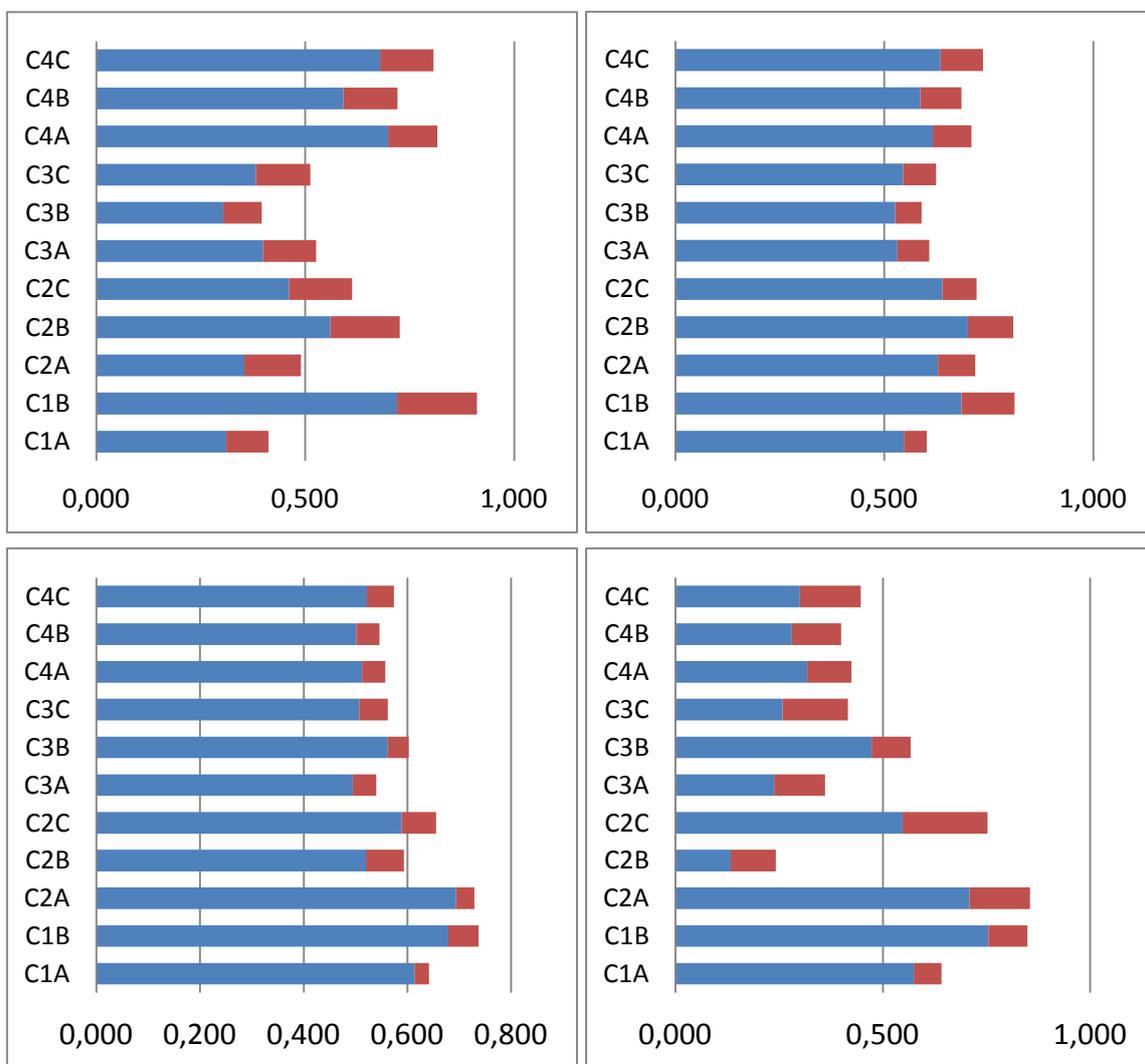
Los parámetros de organización tabulados en forma de valor medio y desviación estándar también puede ser representados en forma de gráfico de barras. En ellas se puede observar que los valores medios calculados para algunos parámetros, como por ejemplo el índice de regularidad, para cada registro presentan valores muy similares. Otros, como la frecuencia dominante o la correlación espacial presentan valores medios en un rango más amplio.



**Figura 54.** Parámetros de organización de análisis de canal individual (I): A la izquierda se representa la frecuencia dominante (FrD); a la derecha, la frecuencia media (FrM), Las barras azules representan valores medios; las rojas, desviaciones estándar.



**Figura 55.** Parámetros de organización de análisis de canal individual (II): índice de regularidad ( $\rho$ ). Las barras azules representan valores medios; las rojas, desviaciones estándar.



**Figura 56.** Parámetros de organización basados en comparación de canales: Arriba: a la izquierda, Correlación espacial; a la derecha, coherencia espectral (CS) Abajo: a la izquierda, índice de sincronización; a la derecha, índice de acoplamiento. Las barras azules representan valores medios; las rojas, desviaciones estándar.

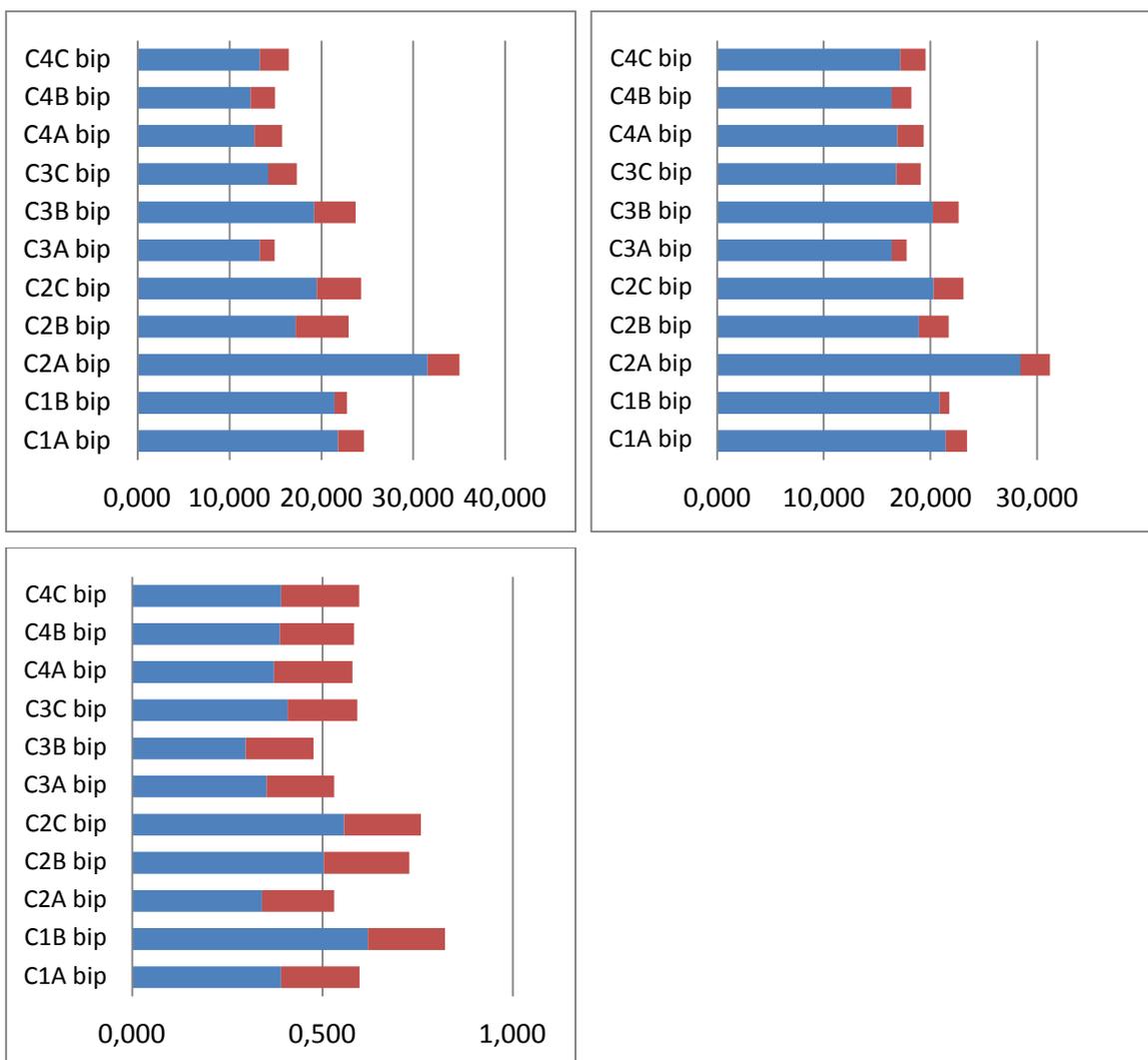
### 3.2.2. Organización en los registros bipolares

Los parámetros de organización calculados en canales individuales (*single-site*) y como comparación de canales (*two-site*) en los 11 registros bipolares construidos a partir de los registros monopolares originales también pueden ser descritos como su valor medio más una desviación estándar.

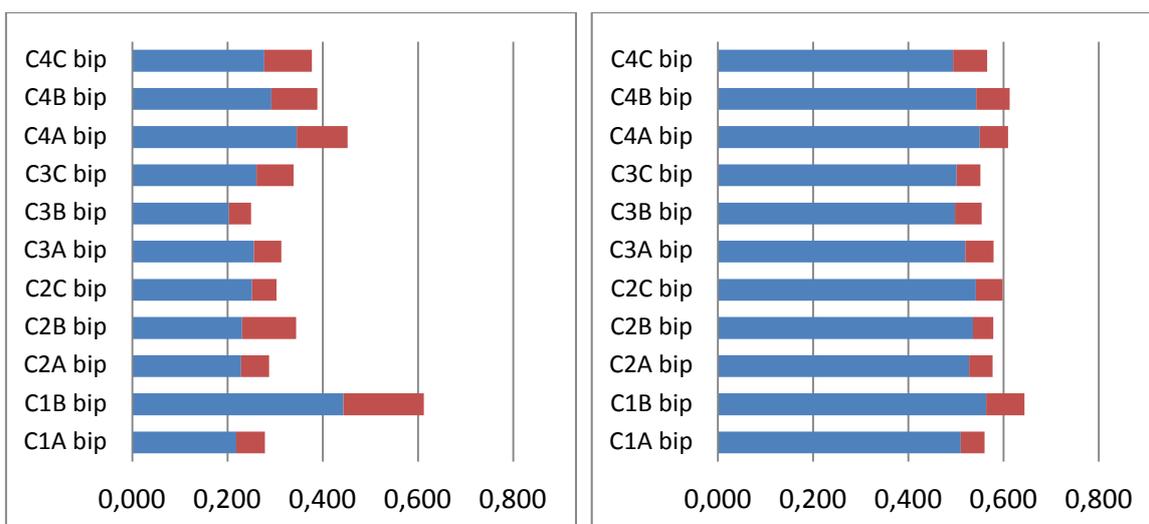
Subclases		FrD	FrM	$\rho$	Corr. E	CS	Sy	$\chi$
C1A bip	Media	21,8083	21,4511	0,3914	0,2185	0,5100	0,5995	0,3047
	Desv. Tip.	2,8097	1,9814	0,2064	0,0601	0,0503	0,0344	0,0823
C1B bip	Media	21,4102	20,8719	0,6192	0,4433	0,5638	0,5830	0,3995
	Desv. Tip.	1,3552	0,8917	0,2028	0,1689	0,0806	0,0476	0,1231
C2A bip	Media	31,5451	28,4524	0,3413	0,2288	0,5282	0,6977	0,3928
	Desv. Tip.	3,4592	2,7642	0,1893	0,0587	0,0490	0,0361	0,0935
C2B bip	Media	17,1975	18,9227	0,5039	0,2302	0,5358	0,5262	0,1041
	Desv. Tip.	5,7413	2,7982	0,2242	0,1141	0,0426	0,0672	0,0869
C2C bip	Media	19,4793	20,3075	0,5565	0,2513	0,5423	0,5692	0,2875
	Desv. Tip.	4,8512	2,7953	0,2020	0,0518	0,0558	0,0496	0,0960
C3A bip	Media	13,3028	16,3699	0,3531	0,2558	0,5199	0,4677	0,0721
	Desv. Tip.	1,5974	1,3841	0,1772	0,0572	0,0593	0,0282	0,0479
C3B bip	Media	19,2122	20,2283	0,2981	0,2031	0,4984	0,5414	0,2003
	Desv. Tip.	4,5104	2,4136	0,1783	0,0463	0,0562	0,0290	0,0661
C3C bip	Media	14,2021	16,8099	0,4083	0,2611	0,5013	0,4500	0,0528
	Desv. Tip.	3,1217	2,2828	0,1832	0,0776	0,0500	0,0288	0,0539
C4A bip	Media	12,6953	16,9026	0,3727	0,3451	0,5500	0,4484	0,0649
	Desv. Tip.	3,0070	2,4594	0,2064	0,1073	0,0596	0,0423	0,0489
C4B bip	Media	12,2677	16,3948	0,3875	0,2922	0,5429	0,3949	0,0324
	Desv. Tip.	2,6853	1,8243	0,1959	0,0965	0,0704	0,0414	0,0427
C4C bip	Media	13,3025	17,1591	0,3909	0,2771	0,4940	0,3066	0,0013
	Desv. Tip.	3,1324	2,3913	0,2060	0,0997	0,0719	0,0362	0,0032

**Tabla 4.** Parámetros de organización estimados para los 11 registros bipolares de fibrilación con una longitud de segmento  $L=1200$  muestras. Los parámetros son los siguientes: FrD, frecuencia dominante; FrM, frecuencia media;  $\rho$ , índice de regularidad; Corr. E, correlación espacial; CS, coherencia espectral; Sy, índice de sincronización;  $\chi$ , índice de acoplamiento.

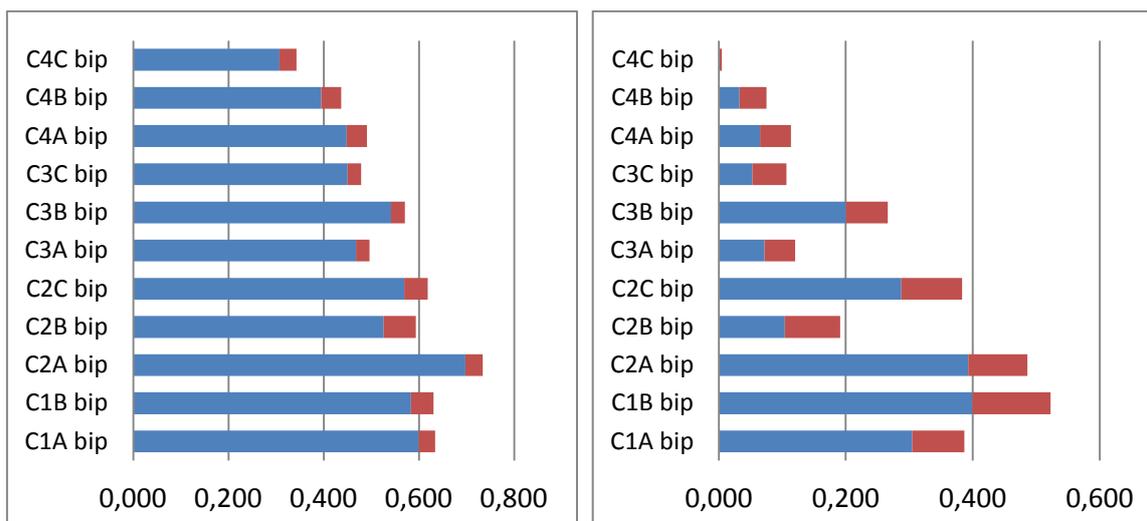
Los parámetros que analizan la actividad de canales individuales que presentan mayores diferencias de registro a registro son la frecuencia dominante y la frecuencia media. En cuanto a aquellos que realizan comparaciones entre pares de canales, los índices de sincronización y acoplamiento son aquellos para los cuales las diferencias parecen ser más pronunciadas. También en la correlación espacial se observan diferencias, aunque no tan marcadas.



**Figura 57.** Parámetros de organización de análisis de canal individual en registro bipolar: Arriba: a la izquierda, frecuencia dominante (FrD); a la derecha, frecuencia media (FrM). Abajo, índice de regularidad ( $\rho$ ). Las barras azules representan valores medios; las rojas, desviaciones estándar.



**Figura 58.** Parámetros de organización de registros bipolares basados en comparación de canales (I): A la izquierda, correlación espacial; a la derecha, coherencia espectral (CS). Las barras azules representan valores medios; las rojas, desviaciones estándar.



**Figura 59.** Parámetros de organización de registros bipolares basados en comparación de canales (II). Continuación de la figura 58: A la izquierda, Índice de sincronización; a la derecha, Índice de acoplamiento. Las barras azules representan valores medios; las rojas, desviaciones estándar.

### 3.3. Comparación cualitativa de parámetros

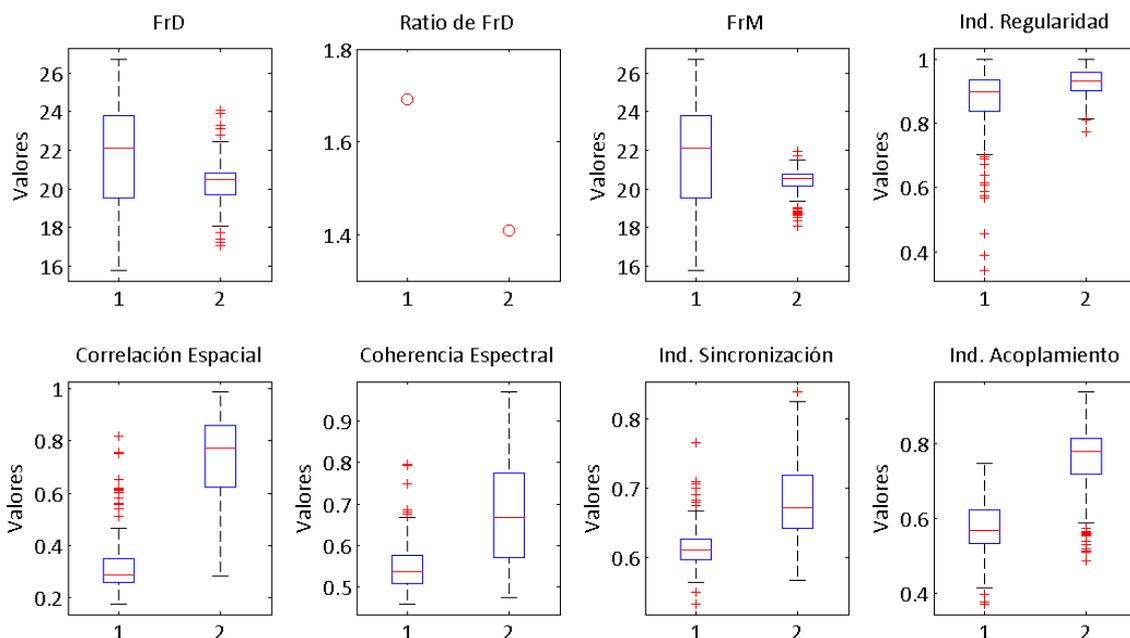
A continuación se representan en forma de diagrama de cajas, o *boxplot*, los valores calculados de los siete parámetros y almacenados en el array de celdas *parametrosOrganización*. También se ilustran los ratios de Frecuencia Dominante, que se estima a partir de los valores máximo y mínimo de FrD de cada registro.

Los *box plots* representan de manera gráfica el primer y tercer cuartiles y la mediana. Los dos bigotes (*whiskers*) corresponden a 1.5 veces el IQR o rango intercuartílico y las cruces marcan la posición de *outliers* o valores atípicos dentro de la muestra.

Los diagramas de cajas que se muestran a continuación representan de manera comparativa los parámetros de organización de cada registro para todas las subclases en los que se divide la población de corazones. Por consiguiente, exceptuando la clase C1 (*FV y entrenamiento físico*) en el cual sólo se tiene C1A y C1B, en todos los casos se mostrarán comparativas de 3 subclases dentro de la población total. De manera cualitativa se apreciarán diferencias entre subclases en alguno de los parámetros, que más tarde pueden ser corroboradas mediante un test no paramétrico de comparación de medias.

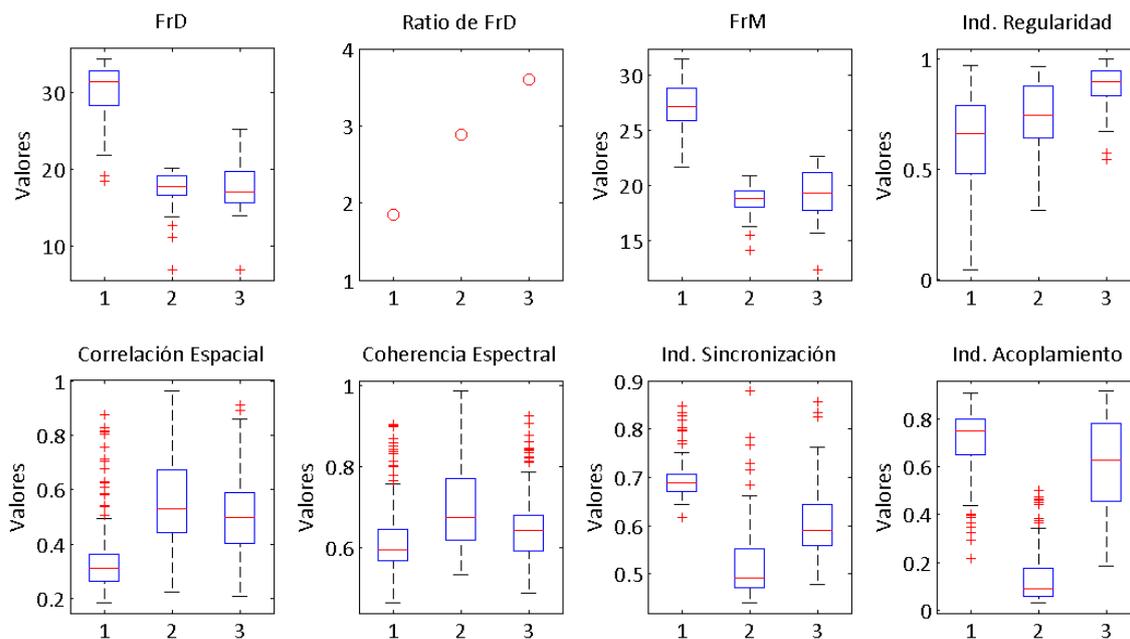
#### 3.3.1. Comparación cualitativa de parámetros en registros monopolares

La figura 60, para la clase C1, ilustra diferencias entre los valores medios de correlación espacial, coherencia espectral, índice de sincronización e índice de acoplamiento. En todos los casos esos valores son más elevados en el grupo de corazones entrenados. Se intuye que son diferencias grandes ya que, salvo en el caso del parámetro CS, los IQR de los dos grupos no están solapados. Los valores medios de FrD y FrM son mayores en los corazones de la subclase C1A, *control*, aunque las diferencias no son tan importantes; el ratio de FrD es mayor en la subclase C1A. Los índices de regularidad son similares para ambos grupos.

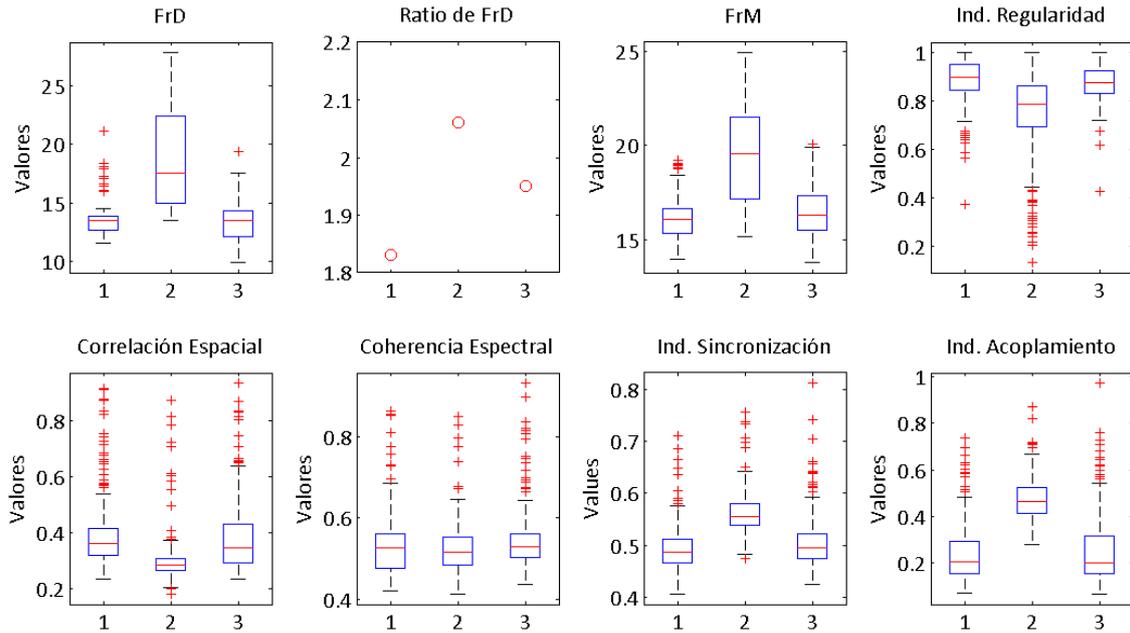


**Figura 60.** Clase C1, FV en entrenamiento. Dentro de cada cuadro: en la columna 1 se muestra la clase C1A control, sin entrenamiento específico; en la columna 2, la subclase C1B, de entrenamiento físico.

En la clase C2 se observan diferencias en la FrD y FrM calculadas entre la subclase C2A, perfusión, y las otras dos (isquemia y re-perfusión). Tanto los ratios de FrD como los índices de regularidad aumentan al pasar de perfusión a isquemia y recuperan después la perfusión. También existen diferencias entre los valores medios de correlación espacial entre la subclase perfusión y las otras 2. Por último, los índices de sincronización y acoplamiento tienen comportamientos similares: su valor medio es mayor para corazones en perfusión, se reducen significativamente en caso de isquemia y vuelven a aumentar en los instantes iniciales de re-perfusión. Las diferencias entre las subclases perfusión y re-perfusión deben ser evaluadas con tests de comparación de medias.



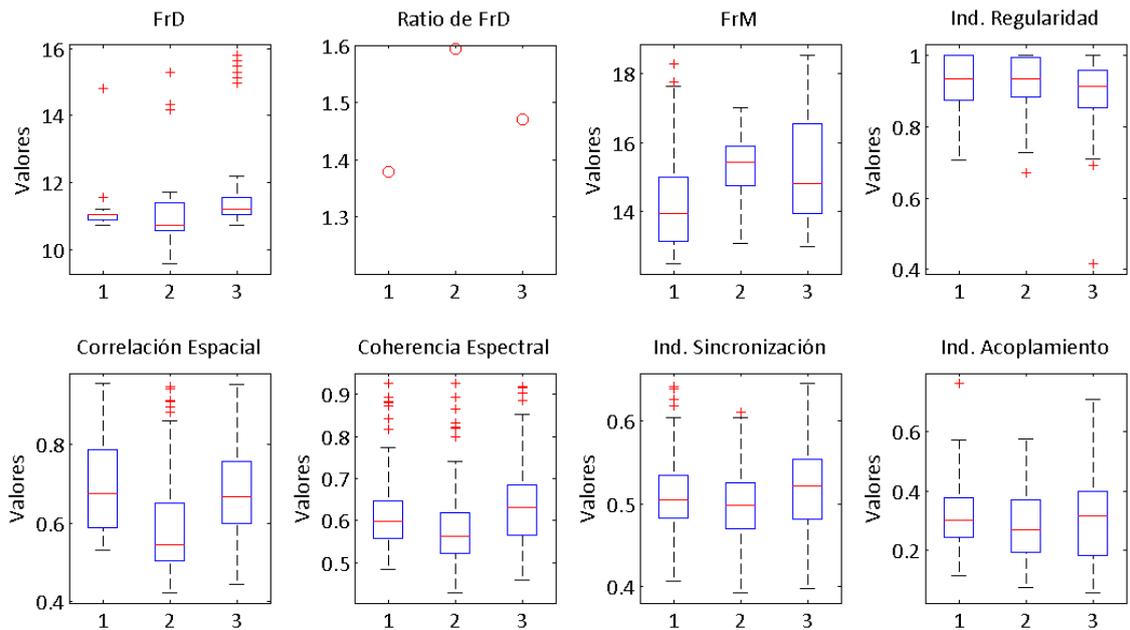
**Figura 61.** Caso C2, isquemia. Para cada cuadro: columna 1, la subclase C2A, perfusión; columna 2, subclase C2B isquemia; y columna 3, subclase C2C, re-perfusión (tras isquemia).



**Figura 62.** Clase C3, *FV en estiramiento*. Para cada cuadro: columna 1, subclase C3A, *control en relajación*; columna 2, subclase C3B, *FV en estiramiento*; y columna 3, subclase C3C, *FV en post-estiramiento*.

Los *box plots* de la figura 62 ilustran algunas de las características de la clase C3, *FV en estiramiento*. Las mayores diferencias entre las subclases están reflejadas en las frecuencias dominante y media y los índices de sincronización y acoplamiento. Los valores más elevados de esos cuatro parámetros se localizan en la subclase C3B, *estiramiento*; los valores calculados para la subclase C3A *control* y la de *post-estiramiento* C3C son menores y muy similares entre sí.

Las diferencias son menores en la correlación espacial e índice de regularidad. En cuanto a la coherencia espectral, esta no presenta cambios entre subclases.

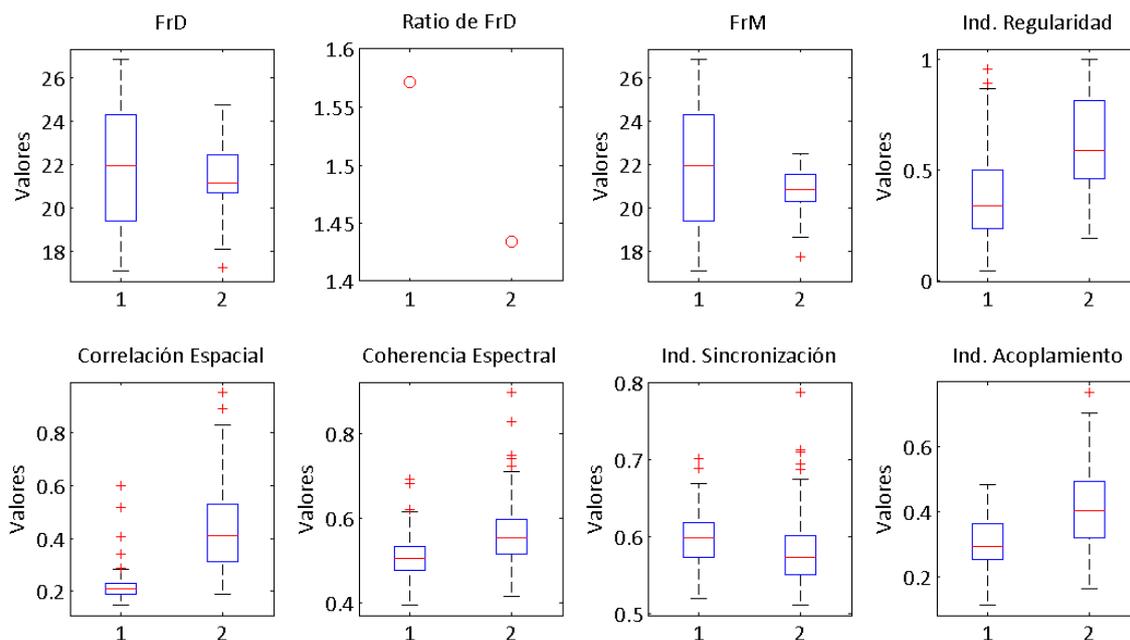


**Figura 63.** Clase C4, *FV en estiramiento con fármaco*. El ensayo es análogo al realizado en la clase C3, con la diferencia de que en este caso se ha producido la administración de cierto fármaco. Para cada cuadro: columna 1, subclase C4A, *control*; columna 2, subclase C4B de corazones bajo *estiramiento*; y columna 3, subclase C4C, de *post-estiramiento* y vuelta a la relajación.

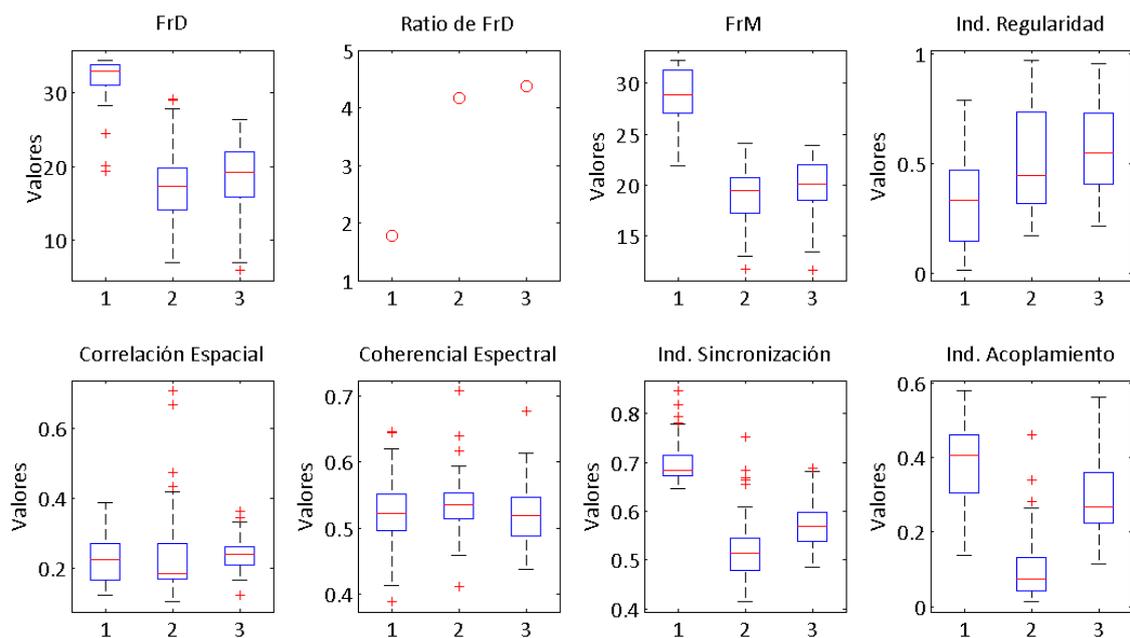
En C4, *estiramiento con fármaco*, las diferencias entre los parámetros calculados para las 3 subclases son pequeñas salvo para FrM y la correlación espacial.

### 3.3.2. Comparación cualitativa de parámetros en registros bipolares

Reproducimos los gráficos de diagrama de cajas para los cuatro casos de estudio con registros bipolares. Como se observa en las figuras 64-67, la cantidad de valores considerados *outliers* se reduce y, para algunos registros, los valores de algunos parámetros también cambian de manera sustancial.



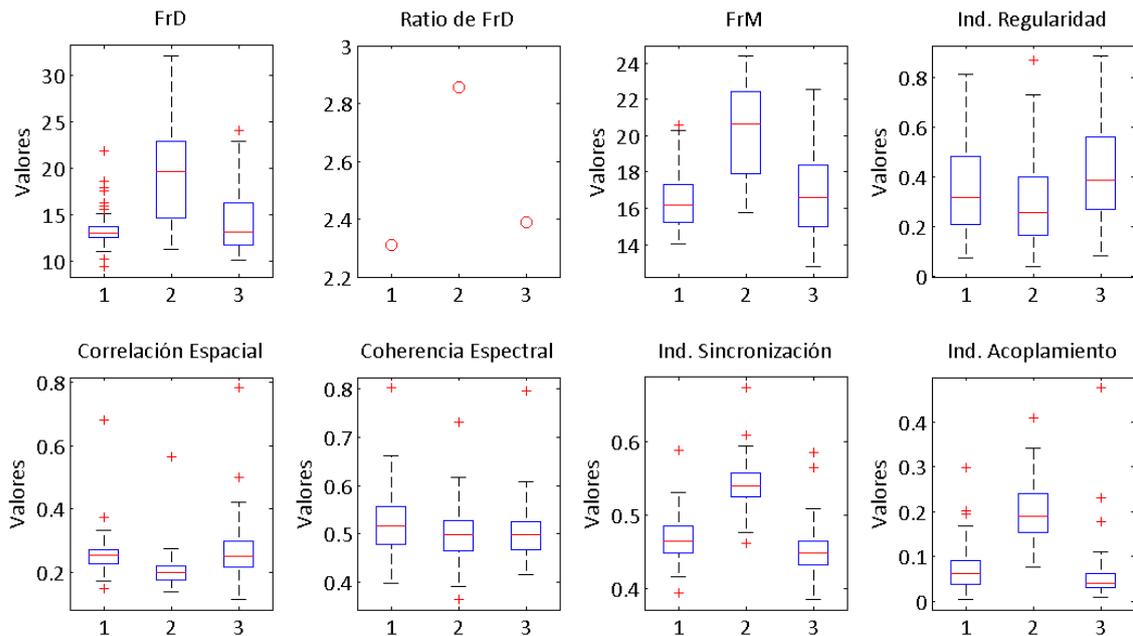
**Figura 64.** Clase C1 para análisis de canales bipolares. Dentro de cada cuadro: en la columna 1 se muestra la subclase C1A, *control*; en la columna 2, la subclase C1B de *entrenamiento físico*.



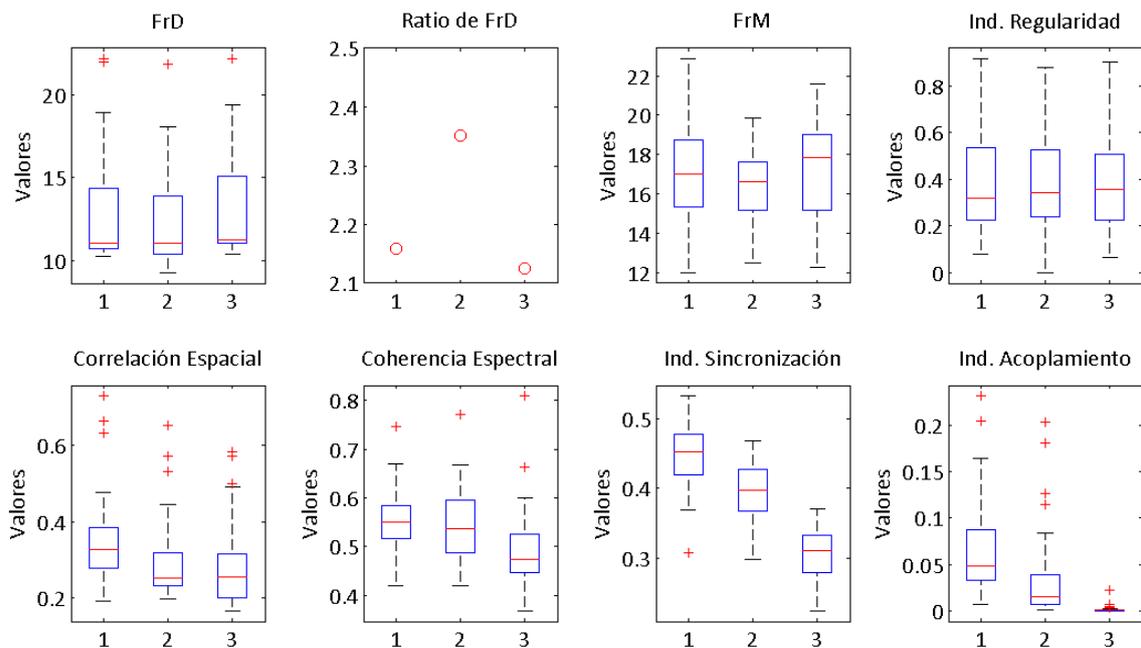
**Figura 65.** Clase C2, FV en *isquemia* para el análisis de canales bipolares. Para cada cuadro: columna 1, subclase C2A, de *perfusión*; columna 2, subclase C2B de *isquemia*; y columna 3, subclase C2C de *reperfusión* (primeros instantes tras la vuelta a la perfusión).

Las mayores diferencias observadas en el caso C1 entre las subclases control y entrenamiento (C1A y C1B) se localizan en la correlación espacial y los índices de regularidad y acoplamiento (figura 64).

En cuanto a la clase C2 (figura 65), la relación de diferencias entre las 3 subclases se mantiene con respecto a lo descrito para el caso de registros monopolares (figura 61), con la salvedad de que las diferencias en los valores de correlación espacial se han visto reducidas tras el paso a registros bipolares.



**Figura 66.** Clase C3, *FV en estiramiento* para análisis de canales bipolares. Para cada cuadro: columna 1, subclase C3A de *control* en relajación; columna 2, subclase C3B de *fibrilación bajo estiramiento*; y columna 3, subclase C3C de *FV en post-estiramiento* por la vuelta a la relajación.



**Figura 67.** Clase C4, *estiramiento con fármaco* para análisis de canal bipolar. El ensayo es análogo al realizado en la clase C3, con la diferencia de que en este caso se ha producido la administración de cierto fármaco. Para cada cuadro: columna 1, subclase C4A de *control en relajación*; columna 2, subclase C4B de *corazones bajo estiramiento*; y columna 3, subclase C4C de *post-estiramiento y vuelta a la relajación*.

No parece haber grandes diferencias en cuanto a los valores de organización calculados en la clase C3 para registros monopolares y bipolares (figuras 62 y 66).

De igual manera que cuando se analizaba la clase C4 (fibrilación ventricular en presencia de estiramiento con fármaco) para registros monopolares, los valores de parámetros de organización calculados en las 3 subclases C4A, C4B y C4C son por lo general muy similares. Aparecen sin embargo ciertas diferencias en los índices de sincronización y acoplamiento.

### 3.4. Comparación cuantitativa de parámetros

Se ha realizado la prueba de rango con signo de Wilcoxon a una serie de pares de registros con el fin de buscar diferencias significativas entre los valores estimados de organización en las subclases dentro de cada de las 4 clases para registros monopolares y bipolares. Además, se muestra una comparativa entre los valores estimados para subclases de C3 y C4, *FV en estiramiento* con y sin fármaco. Por último se realiza una comparativa entre registro monopolar y bipolar.

#### 3.4.1. Comparación de medias en registros monopolares

En las tablas 5 y 6 se ilustra la capacidad de los diferentes parámetros para discriminar entre todas las subclases de cada clase cuando trabajamos con registro monopolar así como las posibles diferencias que existen entre las 3 subclases de la clase C3 (*control, estiramiento y post-estiramiento*) y las de C4.

Clases	Subclases comparadas	FrD		FrM		p	
		p	H	p	H	p	H
C1	C1A, C1B	1,29E-07	1	8,11E-09	1	1,97E-11	1
	C2A, C2B	3,24E-25	1	3,25E-25	1	3,94E-06	1
C2	C2A, C2C	4,00E-25	1	3,39E-25	1	4,47E-21	1
	C2B, C2C	0,96264	0	0,00303	1	4,05E-18	1
C3	C3A, C3B	4,68E-38	1	6,68E-39	1	4,78E-21	1
	C3A, C3C	0,52260	0	0,00403	1	0,18854	0
	C3B, C3C	3,66E-31	1	1,99E-21	1	8,49E-19	1
C4	C4A, C4B	0,01944	1	2,22E-11	1	0,65783	0
	C4A, C4C	5,76E-15	1	2,37E-12	1	0,03130	1
	C4B, C4C	2,53E-12	1	0,29095	0	0,00946	1
C3, C4	C3A, C4A	2,08E-20	1	7,72E-13	1	0,00007	1
	C3B, C4B	1,90E-20	1	2,19E-20	1	4,73E-17	1
	C3C, C4C	1,19E-13	1	5,38E-10	1	0,00381	1

**Tabla 5.** *Wilcoxon signed rank* sobre parámetros de calculados en registros monopolares. La frecuencia dominante (FrD), frecuencia media (FrM) e índice de regularidad (p) son mediciones *single-site*. Si el p-valor es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula. H<sub>0</sub>: no existen diferencias significativas entre las medias.

Clases	Subclases Comparadas	Corr. E.		CS		Sy		X	
		P	H	p	H	p	H	p	H
<b>C1</b>	C1A, C1B	3,56E-38	1	2,28E-36	1	5,94E-34	1	2,29E-35	1
	C2A, C2B	5,19E-18	1	2,79E-11	1	5,41E-24	1	3,39E-25	1
<b>C2</b>	C2A, C2C	3,88E-20	1	0,00001	1	7,32E-20	1	0,00023	1
	C2B, C2C	0,01124	1	0,00002	1	9,45E-15	1	4,18E-25	1
	C3A, C3B	4,19E-33	1	0,60640	0	1,73E-38	1	8,17E-37	1
<b>C3</b>	C3A, C3C	0,00031	1	0,00056	1	2,07E-07	1	0,01772	1
	C3B, C3C	3,86E-24	1	9,87E-07	1	1,53E-33	1	3,51E-34	1
	C4A, C4B	3,55E-19	1	8,92E-07	1	0,03875	1	0,00504	1
<b>C4</b>	C4A, C4C	0,00531	1	0,00661	1	0,08058	0	0,22895	0
	C4B, C4C	3,50E-13	1	4,47E-08	1	0,00050	1	0,20376	0
	C3A, C4A	6,07E-19	1	4,09E-12	1	0,00001	1	1,58E-07	1
<b>C3, C4</b>	C3B, C4B	1,64E-19	1	0,00001	1	9,62E-16	1	1,89E-18	1
	C3C, C4C	3,04E-19	1	5,78E-13	1	9,97E-06	1	0,00008	1

**Tabla 6.** Wilcoxon signed rank sobre parámetros de calculados en registros monopolares. La correlación espacial (Corr. E.), coherencia espectral (CS), índice de sincronización (Sy) e índice de acoplamiento (X) son mediciones *two-site*. Si el p-valor es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula.  $H_0$ : no existen diferencias significativas entre las medias.

El parámetro de correlación espacial es el que mayor capaz de discriminación entre subclases posee ya que se han encontrado diferencias significativas en los valores de organización calculados en 13 de las 13 comparaciones. Otros parámetros, como la frecuencia media, la coherencia espectral y el índice de sincronización presentan diferencias estadísticamente significativas entre las subclases en 12 de las 13 comparaciones realizadas. Los valores de frecuencia dominante e índices de regularidad y acoplamiento son significativamente diferentes para 11 de las 13 comparaciones entre subclases.

Desde otro punto de vista, todos los parámetros son capaces de discriminar entre las subclases C1A y C1B, pertenecientes a la clase C1, FV y *entrenamiento físico*. En la clase C2, *FV en isquemia*, todos los parámetros salvo FrD presentan diferencias para las diferentes subclases. En el caso de C3, FrM, la correlación espacial, Sy y el índice de acoplamiento son capaces de discriminar entre subclases. Por último, únicamente FrM, correlación espacial y CS son capaces de hacerlo para la clase C4. Las subclases de *FV en estiramiento* de C3 y C4 también presentan diferencias significativas en los 7 parámetros cuando se comparan subclases con y sin la administración de fármaco (por ejemplo, las subclases con y sin fármaco de *FV en post-estiramiento*, C3C y C4C).

### 3.4.2. Comparación de medias en registros bipolares

Las tablas 7 y 8 ilustran el mismo tipo de análisis realizado para el apartado 3.4.1 y representado en las tablas 5 y 6 con la salvedad de que en este caso las subclases que se han comparado vienen de registros bipolares.

Hay que recordar que tanto las subclases bipolares como las monopolares analizadas anteriormente provienen de los mismos ensayos; la única diferencia entre ellas es la forma en la que se realizan los registros. Los resultados de aplicar el test no-paramétrico de comparación de medias son muy diferentes cuando se trabaja con estos nuevos registros.

Son 3 los parámetros que podrían utilizarse de manera general para clasificación de las subclases. El índice de sincronización, que presenta valores diferentes significativamente para las 13 comparaciones realizadas, es el que mejor discrimina entre subclases. Por su parte, el índice de acoplamiento presenta valores diferentes en 12 de las 13 comparaciones. Por último, en la frecuencia dominante se encuentran diferencias entre subclases en 10 de las 13 comparaciones.

Para el resto de parámetros, sin embargo, se rechaza la hipótesis nula (igualdad de valores medios) para un número mucho menor de comparaciones: 9 para el parámetro correlación espacial, 8 en el caso de FrM, y 7 en los casos de  $\rho$  y CS.

Desde el punto de vista de la discriminación de subclases dentro de cada clase, cabe destacar que en el paso a registros bipolares se ha perdido capacidad discriminativa. Una subclase podría ser clasificada dentro de C1 bipolar por 6 parámetros: todos menos FrD. En cuanto a C2 y C3 bipolares, 3 parámetros son capaces de realizar la clasificación, y únicamente los índices de sincronización y acoplamiento presentan valores significativamente diferentes para la clase C4 bipolar. Por último, FrD y Sy presentan valores diferentes entre subclases análogas de C3 y C4 bipolares.

Clases	Subclases Comparadas	FrD		FrM		$\rho$	
		p	H	p	H	p	H
<b>C1 bip.</b>	C1A bip, C1B bip.	0,18472	<b>0</b>	0,02292	1	1,51E-11	1
	C2A bip, C2B bip.	8,55E-12	1	7,96E-12	1	0,00084	1
<b>C2 bip.</b>	C2A bip, C2C bip.	7,95E-12	1	7,96E-12	1	6,09E-07	1
	C2B bip, C2C bip.	0,08801	<b>0</b>	0,04608	1	0,16190	<b>0</b>
	C3A bip, C3B bip.	6,86E-16	1	1,19E-16	1	0,01106	1
<b>C3 bip.</b>	C3A bip, C3C bip.	0,02262	1	0,07449	<b>0</b>	0,00226	1
	C3B bip, C3C bip.	4,31E-10	1	8,84E-11	1	9,25E-07	1
	C4A bip, C4B bip.	0,26415	<b>0</b>	0,10289	<b>0</b>	0,79810	<b>0</b>
<b>C4 bip.</b>	C4A bip, C4C bip.	0,01824	1	0,32501	<b>0</b>	0,29050	<b>0</b>
	C4B bip, C4C bip.	0,01665	1	0,02112	1	0,96150	<b>0</b>
<b>C3 bip,</b> <b>C4 bip.</b>	C3A bip, C4A bip.	0,03452	1	0,79297	<b>0</b>	0,11013	<b>0</b>
	C3B bip, C4B bip.	8,41E-09	1	1,14E-08	1	0,00179	1
	C3C bip, C4C bip.	0,04194	1	0,44770	<b>0</b>	0,38409	<b>0</b>

**Tabla 7.** Wilcoxon signed rank sobre parámetros de calculados en registros bipolares. La frecuencia dominante (FrD), frecuencia media (FrM) e índice de regularidad ( $\rho$ ) son mediciones *single-site*. Si el p-valor es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula.  $H_0$ : no existen diferencias significativas entre las medias.

## Resultados

Clases	Subclases comparadas	Corr. Espacial		CS		Sy		χ	
		p	H	P	H	p	H	p	H
<b>C1 bip.</b>	C1A bip, C1B bip.	2,83E-18	1	9,57E-10	1	0,00004	1	1,62E-09	1
	C2A bip, C2B bip.	0,83341	0	0,04882	1	7,58E-12	1	7,58E-12	1
<b>C2 bip.</b>	C2A bip, C2C bip.	0,03861	1	0,46805	0	7,58E-12	1	0,00002	1
	C2B bip, C2C bip.	0,04098	1	0,11149	0	0,00016	1	7,53E-11	1
	C3A bip, C3B bip.	1,03E-14	1	0,00815	1	3,09E-18	1	8,00E-18	1
<b>C3 bip.</b>	C3A bip, C3C bip.	0,34089	0	0,00321	1	2,18E-07	1	0,00007	1
	C3B bip, C3C bip.	1,75E-12	1	0,51432	0	2,92E-18	1	5,29E-18	1
	C4A bip, C4B bip.	0,00046	1	0,21948	0	5,43E-08	1	0,00016	1
<b>C4 bip.</b>	C4A bip, C4C bip.	0,00009	1	8,20E-07	1	5,15E-10	1	1,11E-09	1
	C4B bip, C4C bip.	0,56747	0	5,97E-06	1	7,80E-10	1	1,26E-09	1
<b>C3 bip, C4 bip.</b>	C3A bip, C4A bip.	6,03E-08	1	0,06758	0	0,00389	1	0,77680	0
	C3B bip, C4B bip.	1,77E-09	1	3,58E-07	1	5,15E-10	1	1,93E-09	1
	C3C bip, C4C bip.	0,12309	0	0,40415	0	5,15E-10	1	1,11E-09	1

**Tabla 8.** *Wilcoxon signed rank* sobre parámetros de calculados en registros bipolares. La correlación espacial (Corr. E.), coherencia espectral (CS), índice de sincronización (Sy) e índice de acoplamiento (χ) son mediciones *two-site*. Si el p-valor es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula.  $H_0$ : no existen diferencias significativas entre las medias.

### 3.4.3. Diferencias entre registros monopoles y bipolares

Clase	Subclases comparadas	FrD		FrM		ρ	
		p	H	p	H	p	H
<b>C1, C1 bip.</b>	C1A, C1A bip.	0,00034	1	0,00129	1	2,66E-18	1
	C1B, C1B bip.	1,88E-09	1	1,06E-07	1	1,26E-16	1
	C2A, C2A bip.	0,00003	1	0,00015	1	1,09E-13	1
<b>C2, C2 bip.</b>	C2B, C2B bip.	0,77645	0	0,34928	0	5,60E-10	1
	C2C, C2C bip.	0,01209	1	0,01086	1	2,51E-15	1
	C3A, C3A bip.	0,10796	0	0,05715	0	2,75E-18	1
<b>C3, C3 bip.</b>	C3B, C3B bip.	0,09127	0	0,01272	1	1,14E-17	1
	C3C, C3C bip.	0,04808	1	0,08496	0	2,75E-18	1
	C4A, C4A bip.	0,00190	1	2,50E-06	1	3,50E-10	1
<b>C4, C4 bip</b>	C4B, C4B bip.	0,00232	1	0,00036	1	7,56E-10	1
	C4C, C4C bip.	0,00647	1	0,00004	1	3,50E-10	1

**Tabla 9.** *Wilcoxon signed rank* sobre parámetros de calculados en registros monopoles y bipolares. La frecuencia dominante (FrD), frecuencia media (FrM) e índice de regularidad (ρ) son mediciones *single-site*. Si el p-valor es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula.  $H_0$ : no existen diferencias significativas entre las medias.

Clase	Subclases comparadas	Corr. Espacial		CS		Sy		χ	
		P	H	p	H	p	H	p	H
<b>C1, C1 bip.</b>	C1A, C1A bip.	3,37E-14	1	3,13E-06	1	0,04839	1	1,25E-18	1
	C1B, C1B bip.	3,45E-17	1	4,05E-14	1	6,32E-18	1	2,67E-18	1
<b>C2, C2 bip.</b>	C2A, C2A bip.	3,83E-15	1	3,07E-14	1	0,03490	1	1,36E-16	1
	C2B, C2B bip.	7,58E-12	1	7,58E-12	1	0,12728	0	0,12904	0
	C2C, C2C bip.	8,75E-17	1	4,58E-15	1	0,12163	0	2,41E-16	1
<b>C3, C3 bip.</b>	C3A, C3A bip.	3,99E-16	1	0,61730	0	0,00013	1	4,74E-17	1
	C3B, C3B bip.	3,57E-16	1	0,01260	1	0,00106	1	2,67E-18	1
	C3C, C3C bip.	4,43E-12	1	0,00009	1	2,38E-13	1	2,66E-17	1
<b>C4, C4 bip.</b>	C4A, C4A bip.	3,71E-10	1	0,00001	1	9,00E-08	1	3,50E-10	1
	C4B, C4B bip.	5,46E-10	1	0,01050	1	5,15E-10	1	5,15E-10	1
	C4C, C4C bip.	3,71E-10	1	1,28E-07	1	3,50E-10	1	1,11E-09	1

**Tabla 10.** Wilcoxon signed rank sobre parámetros de calculados en registros bipolares. La correlación espacial (Corr. E.), coherencia espectral (CS), índice de sincronización (Sy) e índice de acoplamiento (χ) son mediciones *two-site*. Si el p-valor es menor que 0.05 se rechaza la hipótesis nula. H<sub>0</sub>: no existen diferencias significativas entre las medias.

Entre registros monopolares y bipolares existen claras diferencias tal y como se ha planteado en los apartados anteriores y las tablas 5-8. En este nuevo apartado, se han realizado pruebas específicas para buscar significancia estadística en las diferencias entre los valores de los todos los parámetros calculados para cada uno de los registros monopolares y bipolares. Como se muestra en las tablas 9 y 10, únicamente en 10 de las 77 comparaciones realizadas se ha aceptado la hipótesis nula que dice que no hay diferencias significativas entre valores medios.

En conclusión, aunque se esté cuantificando la misma situación de fibrilación (para cada una de las 4 clases), el hecho de tener registros monopolares o bipolares tiene una fuerte influencia en los valores de organización que se obtendrán para los diferentes parámetros y subclases.



# 4. Conclusiones

## 4.1. Resumen del trabajo realizado

A lo largo de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión de parámetros utilizados en procesamiento de bioseñales para describir de manera cuantitativa el grado de organización espacial de la actividad eléctrica un proceso en apariencia desorganizado como es la fibrilación ventricular.

Tras escoger 7 de ellos, se han implementado los algoritmos para su cálculo en código matlab: se han adaptado aquellos algoritmos que ya existían pero no estaban calibrados para el tipo de señal con la que se trabaja (fibrilación ventricular en corazón de conejo de la raza *Nueva Zelanda*) y se han creado aquellos que no fueron encontrados en ninguna biblioteca de funciones.

A continuación se ha realizado una selección de registros que describen diferentes situaciones de FV con el fin de aplicar sobre ellos los algoritmos previamente implementados. Los registros, monopolares, fueron obtenidos en el Laboratorio de Electrofisiología Cardíaca de la Universidad de Valencia con matrices de electrodos situadas en el epicardio de los corazones aislados. Asimismo se crearon nuevos registros, en este caso bipolares, a partir de los registros monopolares de partida. Los parámetros de organización calculados pueden ser mostrados de manera gráfica con mapas 2D de organización (uno por parámetro y registro) o numérica, en forma de tablas de organización por registro, o por parámetro.

Finalmente se hicieron una serie de pruebas de comparación de medias para buscar posibles diferencias estadísticamente significativas entre los valores calculados por cada parámetro cuando se analizaban las diferentes clases y subclases.

## 4.2. Discusión de resultados

Algunos de los parámetros de medida de la organización espacial pueden ser utilizados para discriminar entre diferentes tipos de fibrilación ventricular. El análisis de los resultados se puede hacer desde 4 puntos de vista: diferencias entre las subclases de cada clase, diferencias entre subclases de diferentes clases, diferencias entre los parámetros calculados en registros monopolares y bipolares y, por último, conclusiones globales para cada parámetro.

Diferencias entre subclases dentro de las 4 clases:

- Los valores calculados de los 7 parámetros presentan diferencias estadísticamente significativas para las dos subclases de C1, *FV* y *entrenamiento físico*.
- Las subclases de C2, *FV* e *isquemia*, pueden ser diferenciadas por 6 de los 7 parámetros (todos salvo la frecuencia dominante).

- Los valores calculados de frecuencia media, correlación espacial e índices de sincronización y acoplamiento presentan diferencias significativas para las subclases de C3, *FV y estiramiento sin fármaco*.
- En la clase C4, *FV y estiramiento con fármaco*, se puede hacer una clasificación de las diferentes subclases si se calcula la frecuencia dominante, la coherencia espectral o la correlación espacial.

Diferencias entre subclases de clases diferentes:

- Se ha elegido comparar las clases C3 y C4 ya que son las que resultan más interesantes desde el punto de vista fisiológico.
- Los 7 parámetros presentan valores significativamente diferentes cuando comparamos las subclases C3A, C3B y C3C con sus análogas en C4 (C4A, C4B y C4C). Los parámetros de organización son, por tanto, capaces de detectar la presencia del fármaco.

Diferencias entre los parámetros calculados en registros monopoles y bipolares:

- De entre las 77 comparaciones realizadas, solo en 10 de ellas se acepta la hipótesis nula  $H_0$  de igualdad.
- En definitiva, aunque se esté analizando un mismo escenario de fibrilación, los valores de organización espacial calculados cambian sustancialmente en función de si el registro es monopolar o bipolar.

Conclusiones globales por parámetro:

- Tras llevar a cabo las comparaciones entre subclases descritas en la metodología (un total de 37), el índice de sincronización es el más potente a la hora de discriminar entre subclases (34), seguido de la correlación espacial y el índice de acoplamiento (33), la frecuencia dominante, el índice de regularidad y la coherencia espectral (29) y, por último, la frecuencia media (28).
- Si nos centramos únicamente en los registros monopoles, la correlación espacial presenta diferencias significativas para las 11 comparaciones realizadas.

En cualquier caso, todo análisis que se realice en un futuro deberá hacerse como contribución de los valores de varios parámetros de organización, y no solo uno de ellos.

### 4.3. Proyección futura

En este trabajo de fin de máster se ha desarrollado una metodología para la descripción del grado de organización espacial de registros de fibrilación ventricular y se han realizado pruebas con cuatro clases de FV. En el futuro, sería deseable aplicar las técnicas descritas a un número mayor de registros correspondientes a nuevas clases de fibrilación, en diferentes situaciones y tal vez para otras especies animales y matrices de electrodos de mayor tamaño. Asimismo, se podría aplicar a registros de fibrilación auricular.

La búsqueda y selección de los canales válidos dentro de cada registro y su reordenación dentro de la matriz de entrada (con una fila por cada instante temporal y cada canal en una columna) es manual. Realizado de manera

automática, el proceso sería más rápido y se podría generalizar su uso con nuevos registros de fibrilación.

Los resultados obtenidos del análisis estadístico de los parámetros indican que pueden ser utilizados como medio para diseñar un sistema clasificador que sea capaz de discriminar entre diferentes tipos de fibrilación. Además, con un preprocesado automático de los registros de fibrilación, se podrían desarrollar aplicaciones eficientes de ayuda al diagnóstico médico.

Una de las mayores limitaciones en este tipo de procesado quizás sea el hecho de que no existe un criterio único para la elección de la longitud de segmento analizado. Si en un futuro se pretende diseñar un sistema que sea capaz de detectar eventos basándose en cambios en la sincronización espacial a lo largo del tiempo, es necesario realizar nuevos estudios que ayuden a comprender mejor la evolución temporal de señales de fibrilación auricular o ventricular en diferentes especies.



# Bibliografía

Barbaro, V. *et al.* (2002). Measure of Synchronisation of Right Atrial Depolarisation Wavefronts During Atrial Fibrillation. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 40: 56-62.

Botteron, G.W. and Smith, J.M. (1995). A Technique for Measurement of the Extent of Spatial Organization of Atrial Activation During Atrial Fibrillation in the Intact Human Heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42:579-586.

Botteron, G.W. and Smith, J.M. (1996). Quantitative Assesment of the Spatial Organization of Atrial Fibrillation in the Intact Human Heart. *Circulation*, 93:513-518.

Chorro, F.J. *et al.* (2006). Análisis tiempo-frecuencia de la fibrilación ventricular. Estudio experimental. *Revista Española de Cardiología*, 59(9):869-878.

Chorro, F.J. *et al.* (2007). Influencia del tipo de registro (unipolar o bipolar) en las características espectrales de la fibrilación ventricular. Estudio experimental. *Revista Española de Cardiología*, 60(10):1059-69.

Faes, L. *et al.* (2002). A Method for Quantifying Atrial Fibrillation Organization Based on Wave-Morphology Similarity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(12):1504-1513.

Faes, L. and Ravelli, F. (2007). A Morphology-Based Approach to the Evolution of Atrial Fibrillation Organization. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 4:59-67.

Goldberger, A. *et al.* (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation*, 101(23):e215-e220.

Gray, R.A. *et al.* (1998). Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*, 392:75-78.

Guerrero, J. *et al.* (2009). Modifications on Regularity and Spectrum of Ventricular Fibrillation Signal Induced by Physical Training. *Computers in Cardiology*, 36:321-324.

Guerrero, J. *et al.* (2009). Analysis of Spatial and Temporal Evolution of Regularity Maps During Ventricular Fibrillation. *Computers in Cardiology*, 36:325-328.

Guyton, A.C. (2006). *Tratado de Fisiología Médica*. Madrid: Elsevier.

- Haïssaguerre. *et al.* (2003). Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated With Long-QT and Brugada Syndromes. *Circulation* , 108:925-928.
- Hindricks. and Kottkamp, H. (2001). Simultaneous Noncontact Mapping of Left Atrium in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* , 194:297-303.
- Holmberg, M. *et al.* (1999). Incidence, duration and survival of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* , 44: 7-17.
- Ibañez Catalá, X. (2009). Cuantificación de la Complejidad de la Fibrilación Mediante el Aislamiento Espacio-temporal de Frentes de Activación Miocárdica. *Trabajo de Fin de Máster, Universidad Politécnica de Valencia.*
- Jalife, J. *et al.* (2002). Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 54:204-216.
- Jalife, J. (2006). Tiempo. espacio y frecuencia en la fibrilación ventricular. *Revista Española de Cardiología*, 59(9):859-861.
- Lovett, E. and Ropella K.M. (1997). Time-Frequency Coherence Analysis of Atrial Fibrillation Termination During Procainamide Administration. *Annals of Biomedical Engineering*, 25:975-984.
- Masè, M. *et al.* (2005). Quantification of synchronization during atrial fibrillation by Shannon entropy: validation in patients and computer model of atrial arrhythmias. *Physiological Measurement* , 26:911-923.
- Moe, G.K. *et al.* (1964). A Computer Model of Atrial Fibrillation. *American Heart Journal*, 67(2):200-220.
- Panfilov, A. and Pertsov, A. (2001). Ventricular fibrillation: evolution of the multiple-wavelet hypothesis. *The Royal Society*, 359:1315-1325.
- Umapathy, K. *et al.* (2009). Regional frequency variation during human ventricular fibrillation. *Medical Engineering & Physics*, 31:964-970.
- Zaitsev, A.V. *et al.* (2000). Distribution of Excitation Frequencies on the Epicardial and Endocardial Surfaces of Fibrillating Ventricular Wall of the Sheep Heart. *Circulation Research*, 86:408-417.
- Zakariassen, E. and Hunskaar, S. (2008). GPs' use of defibrillators and the national radio network in emergency primary healthcare in Norway. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 26:123-128.
- Zipes, D.P. and Jalife, J. (2009). *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside.* WB Saunders.

