



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIERÍA
INDUSTRIAL VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

ANÁLISIS MULTIMODAL DE LA RESTITUCIÓN DINÁMICA DE LA ACTIVACIÓN-REPOLARIZACIÓN CARDÍACA DURANTE LA INDUCCIÓN A LA FIBRILACIÓN VENTRICULAR

AUTOR: ENRIQUE ALMAR MUÑOZ

TUTOR: CONRADO JAVIER CALVO SAIZ

COTUTOR: MANUEL ZARZOSO MUÑOZ

Curso Académico: 2020-21

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi profundo agradecimiento a todas aquellas personas que han sido claves en la realización de este trabajo.

En primer lugar, me gustaría destacar la inestimable ayuda del profesor Javier Conrado Calvo Saiz, por guiarme en el complicado mundo de la investigación cardiaca. Además, de por estar pendiente de mi en todo momento, animándome y facilitándome ayuda en todas las fases de la realización del trabajo. Todavía recuerdo la emoción que sentí el día que se ofreció a dirigirme el trabajo y me propuso este tema.

A continuación, quiero hacer referencia a mi familia, empezando por mis abuelos. Ellos son un verdadero ejemplo para mí, dejando todo atrás para garantizarnos unos estudios y mejor calidad de vida. Sin duda, son un apoyo diario para mi y su cuidado me ha ayudado a ser quién soy actualmente. Me gustaría dedicarle unas líneas en especial a mi abuelo Enrique Almar, un gran doctor que desde pequeño me transmitió su pasión por el mundo médico.

A continuación, quiero hacer mención de mis padres, Luz y Rafa, las personas más sacrificadas y trabajadoras que conozco. Desde pequeño se han preocupado por darme la mejor educación posible, sin importar el tiempo invertido en mi. Siempre tendré muy presentes los valores que me habéis transmitido, la importancia de la constancia y de ser agradecido.

Por último, quería dedicarle unas palabras a mi hermana pequeña Luz. Gracias por estar siempre a mi lado y por dejarme ser un referente para ti.

RESUMEN

La fibrilación ventricular (FV) es una arritmia cardíaca fatal en la que la contracción orquestada del miocardio ventricular se convierte en una excitación desorganizada, caótica, que resulta en el fallo de la eficiencia de la bomba cardíaca en llevar la sangre al circuito cardiovascular. Por tanto, la FV típicamente resulta en la muerte súbita del individuo, a no ser que se apliquen de manera inmediata estrategias terapéuticas. Crear un método robusto que permita identificar de manera temprana la vulnerabilidad miocárdica y susceptibilidad a sufrir dichos eventos, es de gran interés. El análisis automatizado de las características de la restitución de parámetros como la activación-repolarización ventricular pueden ayudar a identificar la vulnerabilidad de la estabilidad eléctrica cardíaca o la susceptibilidad a desarrollar FV dadas las condiciones adecuadas. El análisis de las pendientes de las curvas de restitución dinámica y cambios dinámicos de activación-repolarización han demostrado aportar información valiosa del proceso de arritmogénesis ventricular. Este proceso puede evaluarse desde la superficie corporal de manera no invasiva, o desde la superficie del corazón a nivel local. En este trabajo se plantea la reconstrucción y análisis automatizado de la restitución de la actividad eléctrica cardíaca mediante técnicas de procesamiento avanzado de señal en registros unidimensional durante protocolos de inducción a la FV. A lo largo de la inducción, los complejos ventriculares sufren complejas adaptaciones progresivas que conllevan cambios morfológicos dependientes de la frecuencia de activación, lo que supone un desafío para reconstrucción precisa y su interpretación. Finalmente se plantea aportar valor mediante una integración de datos de forma multimodal a partir de registros eléctricos y ópticos, señales y secuencias de imagen del proceso de activación-repolarización cardíaco durante la inducción a la FV. Entre los casos de uso bajo estudio, se abordará la comparativa entre sujetos sanos y sujetos que han sufrido un remodelado del miocardio debido a alteraciones metabólicas.

Palabras Clave: Electrofisiología, Restitución dinámica, Procesado avanzado de señal e imagen biomédica, Fibrilación cardíaca, Muerte súbita cardíaca

RESUM

La fibril·lació ventricular (FV) és una arrítmia cardíaca fatal en la qual la contracció orquestrada del miocardi ventricular es converteix en una excitació desorganitzada, caòtica, que resulta en la fallada de l'eficiència de la bomba cardíaca a portar la sang al circuit cardiovascular. Per tant, la FV típicament resulta en la mort sobtada de l'individu, llevat que s'apliquen de manera immediata estratègies terapèutiques. Crear un mètode robust que permeti identificar de manera primerenca la vulnerabilitat miocàrdica i susceptibilitat a patir aquests esdeveniments, és de gran interès. L'anàlisi automatitzada de les característiques de la restitució de paràmetres com l'activació-repolarització ventricular poden ajudar a identificar la vulnerabilitat de l'estabilitat elèctrica cardíaca o la susceptibilitat a desenvolupar FV donades les condicions adequades. L'anàlisi dels pendents de les corbes de restitució dinàmica i canvis dinàmics d'activació-repolarització han demostrat aportar informació valuosa del procés de arritmogènesis ventricular. Aquest procés pot avaluar-se des de la superfície corporal de manera no invasiva, o des de la superfície del cor a nivell local. En aquest treball es planteja la reconstrucció i anàlisi automatitzada de la restitució de l'activitat elèctrica cardíaca mitjançant tècniques de processament avançat de senyal en registres uniderivació durant protocols d'inducció a la FV. Al llarg de la inducció, els complexos ventriculars pateixen complexes adaptacions progressives que comporten canvis morfològics dependents de la freqüència d'activació, la qual cosa suposa un desafiament per a reconstrucció precisa i la seua interpretació. Finalment es planteja aportar valor mitjançant una integració de dades de manera multimodal a partir de registres elèctrics i òptics, senyals i seqüències d'imatge del procés d'activació-repolarització cardíac durant la inducció a la FV. Entre els casos d'ús sota estudi, s'abordarà la comparativa entre subjectes sans i subjectes que han patit un remodelat del miocardi degut a alteracions metabòliques.

Paraules Clau: Electrofisiologia, Restitució dinàmica, Processament avançat de imatge i senyal biomèdica, Fibril·lació cardíaca, Mort sobtada cardíaca

ABSTRACT

Ventricular fibrillation (VF) is a fatal cardiac arrhythmia in which the orchestrated contraction of the ventricular myocardium turns into disorganized, chaotic excitation, resulting in failure of the cardiac pump's efficiency to deliver blood to the cardiovascular circuit. Therefore, VF typically results in the sudden death of the individual, unless therapeutic strategies are applied immediately. Creating a robust method that allows early identification of myocardial vulnerability and susceptibility to such events is of great interest. Automated analysis of the restitution characteristics of parameters such as ventricular activation-repolarization can help to identify the vulnerability of cardiac electrical stability or susceptibility to developing VF given the appropriate conditions. The analysis of the slopes of the dynamic restitution curves and dynamic activation-repolarization changes have been shown to provide valuable information on the process of ventricular arrhythmogenesis. This process can be assessed from the body surface non-invasively, or from the surface of the heart locally. This work proposes the reconstruction and automated analysis of the restoration of cardiac electrical activity using advanced signal processing techniques in uniderivating recordings during VF induction protocols. Throughout induction, ventricular complexes undergo complex progressive adaptations that lead to morphological changes dependent on the activation rate, posing a challenge for accurate reconstruction and interpretation. Finally, it is proposed to add value by integrating data in a multimodal way from electrical and optical recordings, signals and image sequences of the cardiac activation-repolarization process during VF induction. Among the use cases under study, the comparison between healthy subjects and subjects who have undergone myocardial remodeling due to metabolic alterations will be addressed.

Key words: Electrophysiology, Dynamic Restitution, Advanced Biomedical Imaging and Signal Processing, Cardiac Fibrillation, Sudden Cardiac Death

ÍNDICE

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto
- Anexos

DOCUMENTO I - MEMORIA

1. Introducción (pág. 1)

- 1.1. Introducción general (pág. 1)
- 1.2. Justificación (pág. 2)
- 1.3. Objetivos, e hipótesis (pág. 3)

2. Antecedentes (pág. 5)

- 2.1. Antecedentes clínicos (pág. 5)
 - 2.1.1. Introducción (pág. 5)
 - 2.1.1.1. Anatomía y fisiología cardíaca (pág. 5)
 - 2.1.1.2. Actividad eléctrica y mecánica cardíaca (pág. 8)
 - 2.1.1.3. El electrocardiograma (pág. 9)
 - 2.1.1.4. Bases, mecanismos y teorías de las arritmias cardíacas (pág. 11)
 - 2.1.1.5. Estudios de electrofisiología y análisis de la restitución (pág. 12)
 - 2.1.2. Modelos experimentales y animales traslacionales para el estudio de enfermedades cardiovasculares y arritmias complejas (pág. 13)
 - 2.1.3. El síndrome metabólico y la obesidad (pág. 15)
 - 2.1.3.1. Epidemiología (pág. 15)
 - 2.1.3.2. Fisiopatología (pág. 16)
 - 2.1.4. Efectos sobre el remodelado cardíaco y cardiovascular (pág. 17)
 - 2.1.4.1. Cambios estructurales (pág. 17)
 - 2.1.4.2. Cambios funcionales (pág. 18)
 - 2.1.4.3. Cambios electrofisiológicos (pág. 19)
 - 2.1.4.4. Cambios autonómicos (pág. 19)
- 2.2. Antecedentes técnicos (pág. 20)
 - 2.2.1. Introducción (pág. 20)
 - 2.2.2. Técnicas experimentales en electrofisiología (pág. 20)
 - 2.2.2.1. Estudios en corazón aislado: La preparación Langendorff (pág. 20)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- 2.2.2.2. Técnicas de registro y mapeo cartográfico eléctrico (pág. 21)
- 2.2.2.3. Artefactos e interferencias en registros eléctricos (pág. 23)
- 2.2.2.4. Técnicas de registro óptico (pág. 24)
- 2.2.2.5. Artefactos en registros de mapeo óptico (pág. 25)
- 2.2.2.6. Limitaciones uso individualizado técnicas de registro óptico y eléctrico actual (pág. 26)
- 2.2.3. Técnicas de análisis de la refractariedad (pág. 26)
- 2.2.4. Protocolos y técnicas de análisis de la restitución (pág. 27)
- 2.2.5. Técnicas de análisis y detección automática en registros electrocardiográficos durante inducción programada (pág. 29)
 - 2.2.5.1. Técnicas clásicas basadas en derivadas (pág. 29)
 - 2.2.5.2. Técnicas espectrales y tiempo-frecuencia (pág. 30)
- 2.2.6. Técnicas de compensación de movimiento y análisis en registros de mapeo óptico (pág. 32)
- 2.2.7. Técnicas de análisis multimodal en electrofisiología (pág. 34)

3. Materiales y Métodos

- 3.1. Base de datos (pág. 36)
 - 3.1.1. Registros eléctricos uniderivación unipolares (pág. 36)
 - 3.1.2. Registros ópticos (pág. 36)
- 3.2. Materiales (pág. 37)
 - 3.2.1. Animales y grupos de estudio (pág. 37)
 - 3.2.2. Reactivos (pág. 37)
- 3.3. Métodos (pág. 38)
 - 3.3.1. Estudio electrocardiográfico (pág. 38)
 - 3.3.1.1. Preparación experimental (pág. 38)
 - 3.3.1.1.1. Legislación experimental (pág. 39)
 - 3.3.1.2. Protocolo de inducción a la fibrilación (pág. 39)
 - 3.3.1.3. Definición y determinación de parámetros de interés (pág. 39)
 - 3.3.2. Análisis dinámico de la restitución mediante técnicas clásicas (pág. 41)
 - 3.3.2.1. Técnica transformadas de wavelets y derivadas (pág. 41)
 - 3.3.2.1.1. Prefiltrado (pág. 42)
 - 3.3.2.1.2. Eliminación artefactos de estimulación (pág. 42)
 - 3.3.2.1.3. Detección intervalos R-R (pág. 44)
 - 3.3.2.1.4. Detección de bloqueos en la conducción (pág. 44)
 - 3.3.2.1.5. Detección inicio intervalo ARI (pág. 45)
 - 3.3.2.1.6. Detección final intervalo ARI (pág. 45)
 - 3.3.2.1.7. Identificación entrada a la fibrilación (pág. 46)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

3.3.2.1.8. Construcción y ajuste curva de restitución (pág. 46)

3.3.2.2. Técnica filtrado analógico y derivadas (pág. 47)

3.3.3. Análisis dinámico de la restitución mediante señal óptica (pág. 47)

3.3.3.1. Prefiltrado de la señal (pág. 47)

3.3.3.2. Cálculo duraciones del APD (pág. 48)

3.3.3.3. Cálculo intervalo de acoplamiento (pág. 48)

3.3.3.4. Cálculo curva restitución óptica (pág. 48)

3.3.4. Análisis estadístico (pág. 48)

4. Resultados

4.1. Registros eléctricos (pág. 49)

4.1.1. Determinación automática y análisis del protocolo de inducción en registros experimentales eléctricos (pág. 49)

4.1.2. Eliminación del estímulo de inducción mediante técnicas wavelet en registros experimentales eléctricos (pág. 49)

4.1.3. Resultado de la detección automática de los picos R y correlación con la inducción (pág. 50)

4.1.4. Identificación entrada a la fibrilación (pág. 51)

4.1.5. Resultado y ajuste de la detección de los intervalos activación-repolarización. Comparativa tipos de ajuste y extracción de pendientes, mediante técnica de wavelets y derivadas (pág. 52)

4.1.5.1. Detecciones inicio intervalo ARI (pág. 52)

4.1.5.2. Detecciones final intervalo ARI (pág. 52)

4.1.5.3. Ajuste de la detección de los intervalos ARI (pág. 53)

4.1.6. Resultado de la detección de los intervalos activación al final de la repolarización (pág. 53)

4.1.7. Curvas de restitución dinámica en controles y análisis de los parámetros de restitución en controles (pág. 54)

4.1.8. Obtención de las curvas promedio intragrupo control (pág. 54)

4.1.9. Curvas de restitución dinámica en controles y análisis de los parámetros de restitución en el contexto de síndrome metabólico. (pág. 55)

4.1.10. Obtención de la curva promedio en el contexto del síndrome metabólico y comparación con los controles (pág. 56)

4.1.11. Análisis de las pendientes (pág. 56)

4.2. Registros ópticos (pág. 57)

4.2.1. Análisis de la restitución de la duración del potencial de acción entre la activación y la repolarización empleando registros ópticos (pág. 57)

4.2.1.1. Prefiltrado de la señal (pág. 57)

4.2.1.2. Cálculo duraciones del APD (pág. 58)

4.2.1.3. Cálculo longitud ciclo estimulado (PCL) (pág. 58)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- 4.2.2. Restitución en el ventrículo izquierdo (pág. 58)
- 4.2.3. Restitución en el ventrículo derecho (pág. 59)
- 4.2.4. Comparación ambos ventrículos (pág. 60)
- 4.2.5. Análisis de las pendientes en registro ópticos. Interpretación (pág 60)
- 4.3. Aproximación a la comparación multimodal de los registros eléctricos y ópticos del protocolo de inducción (pág. 61)
- 4.4. Desarrollo aplicación (pág. 62)
- 5. Discusión** (pág. 63)
 - 5.1. Discusión general y principales aportaciones (pág. 63)
 - 5.1.1. Principales puntos de innovación (pág. 63)
 - 5.1.2. Importancia del tipo de protocolo de inducción (pág. 63)
 - 5.1.3. Método de reconstrucción de la restitución eléctrica (pág. 64)
 - 5.1.4. Métodos de reconstrucción óptica (pág. 64)
 - 5.1.5. Correlación entre la activación-repolarización eléctrica y óptica (pág. 65)
 - 5.1.6. Detección automática de la entrada en fibrilación (pág. 66)
 - 5.1.7. Observaciones sobre la restitución de los grupos bajo estudio (pág. 66)
 - 5.2. Principales líneas de trabajo futuro (pág. 67)
 - 5.3. Contribuciones y aportaciones científicas (pág. 68)
- 6. Conclusiones** (pág. 69)
- 7. Bibliografía** (pág. 71)

DOCUMENTO II - PRESUPUESTO

- 1. Coste de personal (pág. 78)
- 2. Costes de ejecución (pág. 79)
- 3. Coste total del proyecto (pág. 80)

DOCUMENTO III - ANEXOS

- 1. Discusión wavelet madre (pág. 81)
- 2. Técnica señal eléctrica basada en derivadas y filtrado analógico (pág. 81)
- 3. Instrucciones uso aplicación clínica (pág. 83)

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1– Anatomía cardíaca y vasos asociados (Fields, 2016)</i>	<i>6</i>
<i>Figura 2 – Diagrama esquemático de los canales iónicos de un cardiomiocito ventricular (Courtemanche et al., 1998).....</i>	<i>9</i>
<i>Figura 3 – Potencial acción cardíaco en miocitos (Catterall, 2018)</i>	<i>9</i>
<i>Figura 4 – Diferentes ondas del electrocardiograma (Barajas, 2019)</i>	<i>10</i>
<i>Figura 5 – Esquema principales tipos de mecanismos causantes de arritmias (Antzelevitch & Burashnikov, 2011).....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 6 – Registro electrocardiográfico alterado por interferencias de la red eléctrica estadounidense (60 Hz) (Mauvila, 2004)</i>	<i>23</i>
<i>Figura 7 – Esquema básico del método registro de mapeo óptico (Arora et al., 2003).....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 8 – Relaciones entre DI, APD y BCL (Tse et al., 2016).....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 9 - Curva de restitución que describe la relación entre el APD y ID anterior (Tse et al., 2016)</i>	<i>28</i>
<i>Figura 10 - El gráfico de telaraña muestra que cuando el gradiente de restitución de APD es menor que uno, se produce un punto de equilibrio estable en latidos sucesivos. [71]</i>	<i>28</i>
<i>Figura 11 – Flujograma técnica Pan-Tompkins.....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 12 – Aplicación paso a paso del algoritmo de Pan-Tompkins en Matlab [77].....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 13 – Aplicación transformada de Hilbert a una señal ECG (Benitez et al., 2001).....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 14 – Relación intuitiva entre los registros de potencial de acción (arriba) y registros electrocardiográficos (abajo) durante un protocolo de estimulación S1-S2. Esta idea básica nos permite crear una correspondencia entre imagen eléctrica y óptica. (Illanes & Sérandour, 2014)</i>	<i>35</i>
<i>Figura 15 – Diferencia entre cámara utilizada y su predecesora. Recalca la limitación física superada (Shih et al., 2010).....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 16 - Esquema básico de una preparación de corazón aislado de conejo NZW. El líquido (Tyrode) se almacena en un recipiente conectado a un depósito de carbógeno desde donde es bombeado al sistema mediante una bomba peristáltica. El líquido nutricio es calentado hasta llegar al corazón mediante una bomba circulante que contiene agua destilada a 40°C circulando en el interior del sistema.</i>	<i>38</i>
<i>Figura 17 – Electrograma representativo que indica los tiempos de activación-repolarización y el método para determinar el intervalo diastólico.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 18 – Características asociadas al APD (Sierra et al., 2008).....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 19 – Esquema estructura básica método detección intervalos ARI propuesto</i>	<i>41</i>
<i>Figura 20 - Espectro de potencia representativo del ECG (Liu et al., 2009)</i>	<i>42</i>
<i>Figura 21 – Morfología de la wavelet madre utilizada para la eliminación de los artefactos de estímulo</i>	<i>43</i>
<i>Figura 22 – Flujograma del método empleado para la eliminación de estímulos</i>	<i>43</i>
<i>Figura 23 – Flujograma detección activación registro real.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 24 – Flujograma para la identificación del instante de entrada a la fibrilación</i>	<i>46</i>
<i>Figura 25 – Flujograma para el procesamiento de la señal óptica</i>	<i>47</i>
<i>Figura 26 – Detecciones de los estímulos (izq.) y duraciones de los PCL (der.)</i>	<i>49</i>
<i>Figura 27 – Efecto filtrado y eliminación de artefactos de estimulación.</i>	<i>50</i>
<i>Figura 28 – Duración intervalos R-R. El cambio de color representa la entrada en fibrilación</i>	<i>50</i>
<i>Figura 29 – Representación Bland-Altman (valoración método entrada en fibrilación).....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 30– Detecciones inicio intervalos activación-repolarización para el registro E10.</i>	<i>52</i>
<i>Figura 31 – Finales del intervalo ARI (también se muestran el inicio y final de las ventanas).....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 32 – Curva ajuste intervalos R-R y ARI</i>	<i>53</i>

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

<i>Figura 33 – Medida subrogada del ARI frente al QT.....</i>	<i>53</i>
<i>Figura 34 – Curva ajuste restitución dinámica para todos los registros del grupo control.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 35 – Curva ajuste restitución para todos los registros y promedio del grupo control</i>	<i>55</i>
<i>Figura 36– Curva restitución dinámica para todos los sujetos (Intervalos RR entre 115 y 180ms).</i>	<i>55</i>
<i>Figura 37– Diferencia entre curvas de restitución promedio por grupos (grupo patológico menos el grupo control).</i>	<i>56</i>
<i>Figura 38 – Representación box-plot que grafica los valores de pendientes máxima agrupados</i>	<i>56</i>
<i>Figura 39 – Selección de píxeles para la obtención de señal óptica.....</i>	<i>57</i>
<i>Figura 40 – Efecto filtrado señal óptica.</i>	<i>57</i>
<i>Figura 41 – Intervalos APD₉₀.</i>	<i>58</i>
<i>Figura 42 – Intervalos de acoplamiento para el registro E23.</i>	<i>58</i>
<i>Figura 43 – Intervalos APD₉₀ frente a BCL para todas las adquisiciones del VI.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 44 – Gráfico barras error para registro ventricular izquierdo.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 45 – Intervalos APD₉₀ frente a PCL para todas las adquisiciones del VD del registro E23.</i>	<i>59</i>
<i>Figura 46 – Curva de restitución dinámica, donde la curva naranja es obtenida desde el VD, la amarilla del VI y la discontinua gris representa el promedio de ambas.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 47 – Diferencia curvas restituciones ópticas promedio por grupos.</i>	<i>60</i>
<i>Figura 48 – Curvas de restitución óptica y eléctrica para ambos grupos.....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 49 – Captura del programa desarrollado para ayuda clínica</i>	<i>62</i>
<i>Figura 50 – Curvas de restitución realiza con valores de APD₉₀, APD₈₀, APD₇₀, APD₆₀ y APD₅₀.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 51 – Detecciones inicio y fin intervalos ARI mediante el método de filtrado analógico y derivadas.</i>	<i>85</i>
<i>Figura 52 – Intervalos ARI detectados por el método filtrado analógico y derivadas</i>	<i>86</i>

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1 – Prevalencia se SM según la definición del IDF (Cornier et al., 2008).....</i>	<i>15</i>
<i>Tabla 2 – Principales ventajas e inconvenientes del uso del registro por mapeo óptico cardíaco.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 3 – Búsqueda bibliográfica diferentes softwares compensación artefactos causados por movimiento cardíaco y significancia.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 4 – Comparativa composición dietas control y SM.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 5 – Número de muestra sobre pico RR del último latido efectivo.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabla 6 – Recopilación ajuste de curvas grupo control e intervalos fiduciales.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 7 – Ajuste curva promedio grupo control e intervalos fiduciales.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 8 – Parámetros curva ajuste restitución dinámica para todos los registros SM.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 9 – Pendientes máximas agrupadas por grupo y modalidad.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 10 – Valores de entropía conjunta obtenidos para los distintos APDn.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 11 – Valores RMS tras aplicar diferentes wavelets madre sobre la señal E10 y variaciones respecto el valor RMS original, siendo este de 0.5568.....</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 12 – Número de detecciones correctas tras aplicar diferentes wavelets madre sobre el registro del sujeto E10.....</i>	<i>84</i>

ÍNDICE DE ECUACIONES

<i>Ecuación 1 - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz.....</i>	<i>21</i>
<i>Ecuación 2 – Método Pan-Tompkins.....</i>	<i>30</i>
<i>Ecuación 3 – Método Fourier.....</i>	<i>30</i>
<i>Ecuación 4 – Método Fourier Discreto.....</i>	<i>31</i>
<i>Ecuación 5 – Transformada Wavelet.....</i>	<i>31</i>
<i>Ecuación 6 – Transformada Wavelet Discreta.....</i>	<i>31</i>
<i>Ecuación 6 – Transformada Hilbert.....</i>	<i>32</i>

LISTADO DE ACRÓNIMOS

APD	Duración Potencial de Acción
ARI	Intervalo Activación-Repolarización
ATP	Adenosina trifosfato
BCL	Duración del ciclo básico
CC	Corriente Continua
DI	Intervalo Diástolico
DM2	Diabetes Mellitus de tipo II
DWT	Transformada Discreta de Wavelet
ECG	Electrocardiograma
EMG	Electrograma
FV	Fibrilación Ventricular
IDF	Federación Internacional de Diabetes
PA	Potencial de Acción
SM	Síndrome Metabólico
VD	Ventrículo Derecho
VI	Ventrículo Izquierdo
WT	Transformada de Wavelet
PCL	Longitud de ciclo estimulado
SCD	Muerte súbita cardíaca
RMS	Valor cuadrático medio

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Documento I. Memoria

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción general

La ingeniería biomédica es la aplicación de principios ingenieriles al campo médico y biológico con fines sanitarios. Por tanto, su objetivo es reducir la brecha entre la ingeniería y la medicina, combinando el diseño y las habilidades de resolución de problemas de la ingeniería con las ciencias biológicas médicas. Ello permite avanzar en tanto el diagnóstico como en el monitoreo y la terapia. (Enderle, 2012)

Para el estudio funcional del cuerpo humano se registran señales de diferente origen (eléctrico, óptico, químico y acústico, principalmente). La extracción de la información relevante de estas señales es un proceso clave, ya que, de este dependerá que conozcamos los procesos biológicos que las producen. En otros términos, dichas señales reflejan propiedades subyacentes de los sistemas biológicos, siendo de gran ayuda en el momento de analizar condiciones patológicas.

Concretamente en el ámbito cardíaco, el estudio electrofisiológico de las enfermedades cardíacas, así como de los procesos de excitación y contracción nos proporciona información del comportamiento mecánico y eléctrico. Pudiendo identificar situaciones patológicas que pueden acabar en situaciones fatales.

Concretamente, las arritmias suponen uno de los problemas más complejos e insuficientemente estudiados actuales. Siendo, por tanto, uno de los problemas más urgentes de la cardiología moderna. Típicamente, el registro electrocardiográfico ha sido utilizado para la detección de estas alteraciones rítmicas, sin embargo, actualmente se pueden utilizar otros métodos más informativos que se describirán a lo largo del trabajo.

Para contextualizar la gravedad de esta situación, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la principal causa de defunción a nivel mundial es la cardiopatía isquémica, siendo la causante del 16% del total de muertes. Concretamente, desde el año 2000, el número de muertes por esta enfermedad ha aumentado descomunalmente, pasando de más de 2 millones de fallecimientos en 2000 a 8,9 millones en 2019 (aumento de aproximadamente un 445%).

Recientemente, además del registro de la señal eléctrica, han sido desarrollados sistemas de registro óptico de alta resolución. Particularmente, estos permiten estudiar las heterogeneidades en la conducción cardíaca mediante el uso de tintes voltaje-dependientes. Para cambiar los cambios en el potencial de membrana usaremos una serie de lentes y filtros, así como una cámara o sensor lumínico capaz de transformar la fluorescencia en señal eléctrica.

Para crear una correlación entre señal eléctrica y óptica será necesario la detección muy precisa de una serie de puntos fiduciales que se expondrán más adelante. Dichas detecciones

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

presentan una dificultad añadida. Durante la inducción a la fibrilación se producen continuos cambios en la morfología de la señal debido a las distintas frecuencias de estimulación empleadas.

Se plantea la hipótesis de que este estudio multimodal podrá aportar valor a nivel clínico, ya que, dispondremos de información sobre la restitución a nivel de membrana y a nivel de órgano completo.

Por tanto, se va a perseguir el objetivo de encontrar marcadores que permitan identificar corazones, condiciones y conocer la vulnerabilidad/susceptibilidad a sufrir una fibrilación ventricular. Además, se pretende automatizar dicho análisis para que pueda ser utilizado por personal médico sin conocimiento ingenieril.

Dicho de otra manera, este trabajo busca un método dinámico potente capaz de analizar las restituciones de una forma sencilla, siendo robusto ante paradas compensatorias y continuos cambios en la frecuencia de estimulación.

Se empleará como caso de aplicación la reconstrucción de restituciones durante inducción dinámica en un grupo de sujetos sanos y en otro que ha desarrollado síndrome metabólico. Esta patología se ha convertido en uno de los mayores retos de salud pública a nivel mundial, ya que, se ha demostrado una estrecha relación entre el síndrome metabólico (obesidad visceral, dislipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, colesterol HDL bajo e hipertensión), los problemas y complicaciones vasculares, la aparición de eventos pro-arrítmicos y la muerte súbita cardíaca.

1.2 Justificación

El análisis automatizado de las características de la restitución de parámetros como la activación-repolarización ventricular pueden ayudar a identificar la vulnerabilidad de la estabilidad eléctrica cardíaca o la susceptibilidad a desarrollar FV dadas las condiciones adecuadas. El análisis de las pendientes de las curvas de restitución dinámica y cambios dinámicos de activación-repolarización han demostrado aportar información valiosa del proceso de arritmogénesis ventricular. Este proceso puede evaluarse desde la superficie corporal de manera no invasiva, o desde la superficie del corazón a nivel local. El empleo combinado de técnicas que combinan la información global y local sobre el órgano cardíaco puede aportar valor al proceso de detección temprana de vulnerabilidad miocárdica. Además, el uso de técnicas de registro multimodal, que combinan información eléctrica y óptica sobre el proceso de activación durante protocolos electrofisiológicos de inducción a la FV podría aportar valor a la interpretación y extracción de marcadores que permitan cuantificar mejor la susceptibilidad al desarrollo de arritmogénesis. En este trabajo se plantean estos retos con el objetivo de aplicarlos en el análisis de la inducción en el síndrome metabólico como caso de uso principal.

Los trastornos metabólicos como el síndrome metabólico han demostrado una prevalencia en continuo aumento siendo actualmente un problema de salud pública reconocido. Específicamente, el síndrome metabólico describe un grupo de alteraciones cardiovasculares y metabólicas que incluyen obesidad abdominal, hipertensión, aumento de triglicéridos y colesterol LDL e intolerancia a la glucosa, entre otros factores. Estas afecciones se han

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

relacionado con una mayor prevalencia de mortalidad cardiovascular, incluida la muerte cardíaca súbita. Sin embargo, no se comprenden los mecanismos subyacentes. Algunos estudios y experimentos han demostrado que los mecanismos que subyacen a estos trastornos pueden estar fuertemente relacionados con las arritmias cardíacas. Entre las teorías actuales, tanto la modulación anormal del sistema autónomo como la remodelación intrínseca de la electrofisiología cardíaca podrían potencialmente ser la base para la aparición y albergue de arritmias ventriculares complejas y el deterioro a la muerte súbita en algunos casos. Los protocolos de inducción dinámica en el laboratorio de electrofisiología permiten estudiar de manera controlada los marcadores de riesgo que determinan vulnerabilidad y susceptibilidad miocárdica al inicio y mantenimiento de estas arritmias.

Nuestra hipótesis principal es que la reconstrucción dinámica de la restitución empleando para ello información eléctrica de superficie (pseudo-electrogramas) y óptica (potenciales de acción celulares y sobre el tejido) puede aportar valor a la interpretación y cuantificación de la vulnerabilidad miocárdica durante inducción a la fibrilación ventricular.

En relación al caso bajo estudio, nuestra hipótesis de partida es que el síndrome metabólico y la obesidad produce un remodelado patológico a través de cambios estructurales y modificaciones electrofisiológicas que pueden estar relacionadas con el incremento de vulnerabilidad miocárdica, y la aparición de automaticidad y eventos arrítmicos con una mayor susceptibilidad; apareciendo a frecuencias más bajas (tempranas), disminuyendo el umbral en frecuencia, y por tanto, aumentando la vulnerabilidad miocárdica.

Además, se establece la hipótesis de que estudiando la dinámica de restitución durante la inducción continua y progresiva se pueden extraer parámetros de interés para detección temprana de vulnerabilidad miocárdica y establecer las implicaciones del remodelado sobre la progresión de susceptibilidad al inicio y mantenimiento de arritmias complejas.

1.3 Objetivos, e hipótesis

El **principal objetivo** de este estudio es ***desarrollar un flujo de postproceso de registros electrofisiológicos durante protocolos de inducción a la fibrilación ventricular para investigar la susceptibilidad y vulnerabilidad miocárdica.*** Específicamente se pretende aportar valor integrando la información de registro multimodales de origen eléctrico y óptico. Como aplicación, se investigarán las modificaciones que se producen sobre la electrofisiología cardíaca, intervalos de activación y repolarización durante protocolos de inducción, en el síndrome metabólico con interés en las características de restitución a alta frecuencia y la aparición de eventos anormales que precedan al inicio de la fibrilación ventricular.

Los **objetivos específicos** que se plantean por tanto alcanzar durante el desarrollo de este trabajo son:

1. Estudiar y revisar el estado del arte sobre las técnicas clínico-experimentales y el valor del estudio de los protocolos de inducción dinámica a la fibrilación ventricular en laboratorios de electrofisiología. Revisar el estado del arte de las modificaciones que se producen a nivel electrofisiológico ante alteraciones metabólicas con interés en su impacto sobre la activación ventricular y la aparición de arritmias fatales.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

2. Validar un algoritmo basado en técnicas wavelet y derivadas para la detección robusta de complejos ventriculares y la eliminación de los artefactos de estimulación durante protocolos de inducción dinámica.
3. Adaptar y validar un flujo de postproceso de registros eléctricos obtenidos durante protocolos de inducción a la FV que permita reconstruir y estudiar las características de restitución de los intervalos de activación-repolarización y sus cambios en frecuencia hasta la inducción a la FV. Esto implicará desarrollar y validar un algoritmo para detección de intervalos de activación-repolarización durante protocolos de inducción a frecuencia creciente y extraer las características más relevantes de dicho proceso.
4. Adaptar y validar un flujo de postproceso que integre medidas de activación-repolarización de registros locales de cartografía óptica durante protocolos de inducción a la FV que permita reconstruir e integrar la información de restitución dinámica cardíaca.
5. Analizar y comparar las características de restitución en sujetos con síndrome metabólico y controles. Investigar e interpretar las implicaciones de dichas modificaciones sobre la electrofisiología ventricular.
6. Integrar el flujo de análisis en una herramienta que permita visualizar los resultados y que pueda servir de apoyo al análisis e interpretación de la inducción dinámica desde el punto de vista clínico-experimental.

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2.1 Antecedentes clínicos

2.1.1 Introducción

El sistema circulatorio es el responsable de transportar oxígeno, nutrientes y hormonas, así como eliminar ciertos productos de desecho. Concretamente, el corazón actúa como una bomba encargada de propulsar sangre al resto del cuerpo.

En cada latido, suceden una secuencia periódica de fenómenos tanto eléctricos como mecánicos que producen cambios de volumen, presión y flujo sanguíneo que permiten enviar sangre al resto del cuerpo. Además, se producen aperturas y cierres de válvulas cardíacas, impidiendo el retroceso de sangre. En situaciones patológicas, este mecanismo puede fallar y causar situaciones fatales.

A lo largo de este bloque se establecerán las bases, desde el punto de vista clínico, del funcionamiento del corazón. En primer lugar, se presentará el comportamiento en condiciones fisiológicas. Por último, nos centraremos en el síndrome metabólico y obesidad, patologías que incrementan el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca.

2.1.1.1 Anatomía y fisiología cardíaca

El corazón es un órgano muscular hueco que se ubica en la cavidad torácica, entre los pulmones. Se encuentra cubierto por una membrana de dos capas, el pericardio, que lo une a la espina dorsal y diafragma, entre otros, mediante ligamentos. Además, una capa de líquido lubricante se encuentra confinado entre ambas capas, lo que facilita el movimiento del corazón al latir.

Centrándonos en su interior, está constituido por cuatro cavidades: dos aurículas y dos ventrículos. Asimismo, como se puede observar en la figura 1, existen cuatro válvulas que controlan el flujo sanguíneo. Estas son: tricúspide (ubicada entre la aurícula y el ventrículo derechos), pulmonar (situada entre el ventrículo derecho y las arterias pulmonares), mitral (comunica la aurícula izquierda con el ventrículo izquierdo) y aórtica (unión entre ventrículo izquierdo y aorta) (del Giudice, 2009).

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

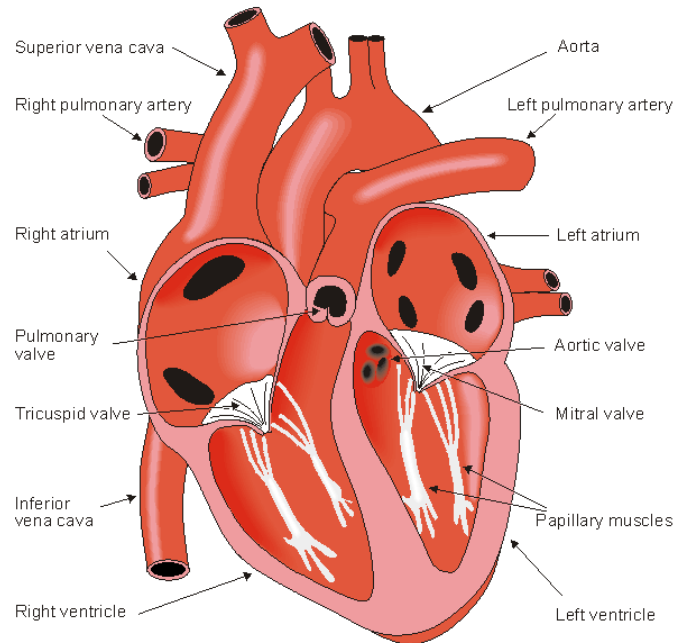


Figura 1– Anatomía cardíaca y vasos asociados (Fields, 2016)

A nivel histológico, el corazón está compuesto principalmente por tejido muscular que forma el miocardio. Pero, también podemos encontrar otros tejidos como conectivo y fibroso que forman las válvulas, tejido de sostén y de conducción.

Si recorremos el grosor del corazón desde el interior hacia fuera, encontramos las siguientes capas: endocardio (compuesto por una membrana serosa y tejido conectivo de revestimiento), miocardio (parte contráctil encargada del bombeo) y pericardio (membrana fibroserosa que envuelve toda la superficie cardíaca). (Filipoiu, 2014)

Del miocardio es interesante destacar su composición microscópica. Esta está formada por fibras musculares estriadas cortas y poco circulares comparadas con las pertenecientes al músculo esquelético. Además, contiene numerosas ramificaciones interconectadas entre sí mediante engrosamientos transversales en sus membranas celulares.

- Recorrido sanguíneo en el órgano coronario:

La sangre desoxigenada es recogida por el sistema de retorno venoso y transportada hasta el corazón. Su entrada se produce por las venas cavas superior e inferior que la transportan a la aurícula derecha.

A continuación, gracias a la apertura de la válvula tricúspide, la sangre fluye hasta el ventrículo derecho. Desde aquí, mediante la apertura de la válvula pulmonar, se envía la sangre a través las arterias pulmonares hasta el interior de los pulmones donde ocurrirá el intercambio de gases. En este intercambio, se le incorpora oxígeno a la sangre y se le retira dióxido de carbono mediante el proceso de respiración.

La sangre oxigenada viaja por las venas pulmonares hasta el interior de la aurícula izquierda. Finalmente, viajará al ventrículo izquierdo, a través de la válvula mitral, donde será bombeada hacia la arteria aorta.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- **Inervación e irrigación:**

La inervación es llevada a cabo por el plexo cardíaco. Dicho plexo es una aglomeración de fibras tanto del sistema simpático (procedente de los segmentos medulares cervicales y torácicos) como del parasimpático (derivado de los nervios vagos o X par craneal). Los distintos nervios del flexo inervan el tejido de conducción, el miocardio y los vasos sanguíneos. (Mendoza Peña, 2018)

En cuanto a la irrigación, se realiza mediante las arterias coronarias. Estas nacen de la aorta ascendente y se bifurcan para dispensar la sangre oxigenada en toda la superficie miocárdica. La sangre se drena por las venas coronarias que vierten la sangre desoxigenada al seno coronario, para llegar finalmente a la aurícula derecha. (Naberan, 1988)

- **Sistema de conducción cardíaca (CCS):**

Sistema encargado de iniciar y transmitir impulsos eléctricos que controlan esta actividad. El corazón cuenta con su propio sistema eléctrico. Concretamente, los cardiomiocitos son células autoexcitables que no requieren un estímulo externo para realizar su función contráctil. La capacidad de contracción automática y rítmica se llama ritmicidad miogénica.

La forma de las fibras miocárdicas no es uniforme, presenta ramificaciones. La zona de unión entre las diferentes fibras cardíacas forma discos intercalares. Esta unión tipo GAP garantiza la comunicación eléctrica entre todas las células que forman la red. Es decir, el corazón se comporta como un sincitio funcional, ya que cada célula mantiene su individualidad, pero las se encuentran comunicadas. (Comlatlons, 1993)

Este puede subdividirse en componentes con función de marcapasos (nodo sinoauricular y el nodo auriculoventricular) y en componentes que distribuyen el impulso (haz de His y la red de fibra de Purkinje).

Concretamente, el haz de His está dividido en dos ramas con dirección al septo, la rama derecha e izquierda. A su vez, la rama izquierda se divide en otras dos, anterior y posterior. De las diversas ramas del Haz de His surgen una gran cantidad de fibras de propagación rápida, conocidas como las Fibras de Purkinje. El objetivo de estas fibras es lograr que la excitación llegue de manera casi simultánea a todo el tejido muscular ventricular. (Lev, 1960)

Todos los componentes tienen una función, forma y composición molecular únicas, pero comparten propiedades particulares adquiridas durante la embriogénesis.

El impulso eléctrico se genera habitualmente en el nodo sinoauricular, propagándose a las aurículas. Antes de que las aurículas se contraigan, el impulso eléctrico viaja rápidamente por miocardio hasta el nodo auriculoventricular. Este nodo es la única conexión miocárdica entre aurículas y ventrículos donde la conducción es lenta. Este enlentecimiento permite que transcurra el tiempo suficiente para la contracción de las aurículas y el llenado ventricular.

Posteriormente, el impulso eléctrico se conduce a través del haz de His y se propaga con alta velocidad hacia la red de Purkinje para activar la masa muscular ventricular, dando como resultado la contracción ventricular y la eyección sanguínea hacia las arterias aorta y pulmonar. Aunque el nodo sinoauricular es el marcapasos dominante, por tener una tasa de generación de impulsos mayor, existen otros componentes del sistema de conducción que también pueden generarlos de forma autónoma. (Mohan, n.d.)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

La actividad del marcapasos viene determinada por el sistema nervioso autónomo y puede ser modulada por una amplia variedad de factores sistémicos. La actividad parasimpática reduce la tasa de descarga de las células marcapasos y la simpática la aumenta.

2.1.1.2 Actividad eléctrica y mecánica cardíaca

En el corazón se producen contracciones rítmicas y autónomas, que dan lugar al ciclo cardíaco. A lo largo de este suceden cambios eléctricos (potenciales de acción), que se traducen a cambios mecánicos, ya que, el corazón realiza una función de bomba. Durante la contracción, las distintas cámaras reducen su volumen, gracias a la contractibilidad de las fibras musculares, para eyectar la sangre a las arterias. Esta contracción se produce de forma eficiente gracias a la orientación espiral de sus fibras.

Concretamente, dicho ciclo cardíaco se divide en dos etapas: sístole y diástole. Durante la sístole el corazón se contrae impulsando la sangre y durante la segunda etapa, los miocitos se relajan para permitir el llenado de las cámaras cardíacas.

El ciclo empieza con la diástole. Las dos aurículas comienzan a llenarse de sangre, mientras el nodo sinusal genera un impulso eléctrico que excita la contracción de las dos aurículas. Esta contracción provoca que la sangre acumulada en las dos aurículas se dirija a los ventrículos gracias a la apertura de las válvulas mitral y tricúspide.

La segunda fase, la sístole, comienza cuando los ventrículos están llenos de sangre. La contracción de los ventrículos provoca la propulsión de la sangre contenida en ellos. El cierre de las válvulas tricúspide y mitral evita el retroceso, mientras que la apertura de la válvula pulmonar y la válvula aórtica permite la salida sanguínea del órgano.

Una vez finalizada la contracción ventricular, éstos se relajan. Además, las válvula pulmonar y aórtica se cierran. La disminución de la presión ventricular provoca la apertura de las válvulas tricúspide y mitral para permitir el llenado de las cavidades.

El latido cardíaco se repite constantemente, aumentando su frecuencia de latido en situaciones de trabajo o estrés y disminuyendo en situaciones de reposo o calma.

Concretamente, la contracción de los miocitos viene dada por los cambios en los potenciales de acción. Para conocer en detalle la formación y propagación de estos debemos reducir nuestro estudio a la escala milimétrica.

La membrana celular separa los medio intra y extracelulares. En esta se encuentran una multitud de canales proteicos (como se pueden ver esquematizados en la figura 2), tanto activos como pasivos, que permiten controlar las concentraciones y composiciones iónicas de ambos medios. La mayoría de estos canales son específicos, permitiendo únicamente el paso de un determinado ion. La membrana se comporta como un excelente material dieléctrico permitiendo que se cree una diferencia de potencial entre ambos medios, conocido como potencial de membrana. Por tanto, este potencial dependerá del balance de cargas iónicas y su distribución. (Kléber & Rudy, 2004)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

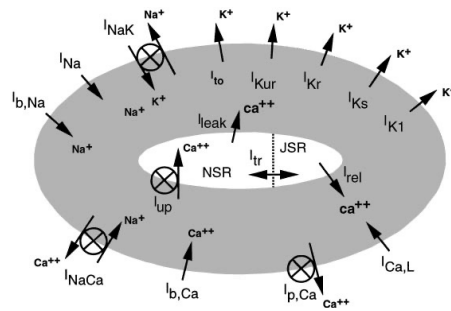


Figura 2 – Diagrama esquemático de los canales iónicos de un cardiomiocito ventricular (Courtemanche et al., 1998)

Las células excitables tienen la propiedad de poder modificar la conductancia de sus canales para regular el intercambio iónico. Siendo la formación del potencial de acción movimientos de cargas iónicas que describen las siguientes fases:

1. **Despolarización:** Cuando se supera el umbral de activación del potencial de acción, se produce la apertura de compuertas de activación de los canales de sodio, permitiendo una rápida entrada de estos iones. Además, cuanto más sodio entra, más aumenta el potencial de membrana y más canales de sodio se van abriendo. Cuando el potencial de acción llega hasta 20mV aproximadamente, cesa la entrada de sodio.
2. **Repolarización parcial:** Se caracteriza por la apertura de canales de potasio y la salida de este hacia el medio extracelular. Esto provoca una ligera disminución en el potencial de membrana.
3. **Meseta:** Durante esta fase el potencial se mantiene aproximadamente constante. Los canales de sodio y potasio se encuentran abiertos, contrarrestandose la entrada de calcio con la salida de potasio. Sin embargo, a lo largo de esta fase, las compuertas de inactivación de los canales de sodio se van cerrando, aunque velocidad baja.
4. **Repolarización final:** Los canales de calcio se desactivan, mientras que los de potasio continúan abiertos permitiendo la salida de este (baja potencial de membrana).
5. **Reposo:** La célula vuelve a la situación inicial. Este potencial de reposo suele estar comprendido entre los -80 y -90 mV.

En la siguiente figura podemos observar la curva típica del potencial de acción tanto en la zona auricular izquierda como en la ventricular izquierda.

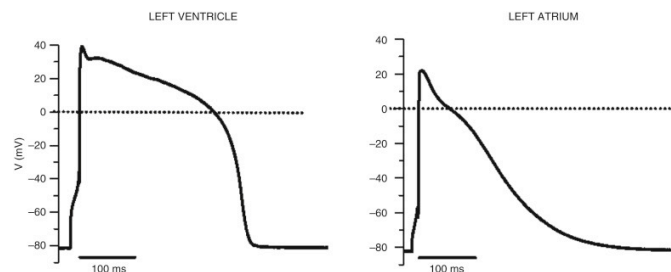


Figura 3 – Potencial acción cardíaco en miocitos (Catterall, 2018)

2.1.1.3 El electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es un método diagnóstico y de monitorización para el registro de la actividad eléctrica cardíaca. Como hemos visto en los apartados anteriores, en el corazón

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

existen cambios eléctricos de forma periódica que permiten su contracción y el bombeo de la sangre al resto del cuerpo. Estas diferencias de potencial pueden ser registradas. (Alfredo Zavala-Villeda, 2017)

Mediante una serie de cables que presentan electrodos de superficie en sus extremos, se conectan a la superficie corporal del paciente. La señal captada es enviada a un amplificador para aumentar la magnitud de la medida. Además de dicho amplificador, el sistema de registro cuenta con otros elementos como: multiplexor, circuitos de muestreo y retención conversor analógico/digital, procesador...

En cuanto a las derivaciones que se pueden obtener en un registro electrocardiográfico es variable. En muchas ocasiones, se usan las 12 derivaciones “estándar” donde 6 de ellas recogen información desde el plano frontal (3 de ellas son monopares y las otras 3 bipolares) y las otras 6 recogen la información del plano transversal (derivaciones precordiales).

El médico neerlandés Einthoven denominó el conjunto de ondas presentes en un ECG de acuerdo con el orden temporal de aparición (Alfredo Zavala-Villeda, 2017). Por tanto, las ondas son las distintas curvaturas que toma el trazado del electrocardiograma y son el resultado de los potenciales de acción de las células cardíacas. Las distintas ondas van unidas entre sí por una línea isoelectrica. A continuación, se explican y representan (figura 4) las distintas curvaturas y segmentos:

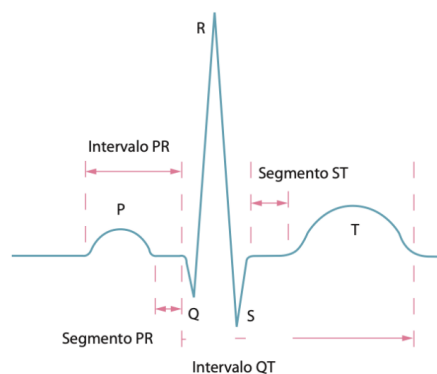


Figura 4 – *Diferentes ondas del electrocardiograma* (Barajas, 2019)

- Onda P: Primera deflexión hacia arriba. Representa la despolarización auricular, momento en el cual se contraen las aurículas enviando la sangre a los ventrículos. Se compone por la superposición de la actividad eléctrica de ambas aurículas.
- Segmento P-R: Tramo de la línea basal entre la onda P y la siguiente deflexión. Corresponde con el vaciado de las aurículas y enlentecimiento en la transmisión del estímulo eléctrico a los ventrículos.
- Complejo QRS: Este complejo es un conjunto de ondas que recogen el fenómeno de la despolarización ventricular. Durante el transcurso de este complejo, los ventrículos se contraen, expulsando el volumen sanguíneo contenido en ellos. Concretamente:
 - o Onda Q: Primera onda negativa del complejo. No siempre está presente.
 - o Onda R: Primera onda positiva del complejo
 - o Onda S: Onda negativa que aparece después de la onda R
- Segmento ST: Trazado en la línea basal entre las ondas S y T. Su elevación puede indicar una situación patológica, isquemia principalmente. (Barajas, 2019)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- Onda T: Representa la repolarización ventricular. Corresponde con el momento de relajación cardíaca una vez la sangre ha sido bombeada de los ventrículos.
- Onda U: Solo aparece en derivaciones precordiales y es de escasa amplitud. Su origen no es claro, pero podría deberse a la repolarización de los músculos papilares.

2.1.1.4 Bases, mecanismos y teorías de las arritmias cardíacas

Las aurículas y los ventrículos del corazón se contraen de forma rítmica y secuencial, esto permite lograr un flujo sanguíneo eficiente. Sin embargo, pueden surgir alteraciones del ritmo cardíaco habitual cuando los impulsos no funcionan adecuadamente, lo que provocan cambios en la frecuencia cardíaca o alteraciones en su regularidad.

Como hemos visto en los puntos anteriores, el sistema de conducción cardíaco es el encargado de crear el patrón de contracción, dirigiendo la iniciación y propagación de impulsos. Sin embargo, los defectos genéticos causan disfunciones en el sistema de conducción, aumentando el riesgo de aparición de arritmias. Es de suma importancia comprender los mecanismos moleculares y celulares involucrados en su desarrollo y función.

Las arritmias se suelen clasificar tanto por su origen (auriculares o ventriculares) como por la frecuencia cardíaca que causan, distinguiendo entre:

- Taquicardia: Alta frecuencia cardíaca (ritmo cardíaco superior a 100 latidos/minuto)
- Bradicardia: Baja frecuencia cardíaca (ritmo cardíaco inferior a 60 latidos/minuto)

Sin embargo, no todas las taquicardias o bradicardias implican una situación patológica. Por ejemplo, durante el sueño, la frecuencia cardíaca es más baja, pudiendo ser en algunos casos fisiológicos inferior a 60 latidos por minuto.

En cuanto a los mecanismos que causan las arritmias, los podemos dividir en trastornos durante la formación de impulsos y trastornos durante la conducción de estos (reentradas principalmente). Dentro de cada grupo encontramos los siguientes mecanismos:

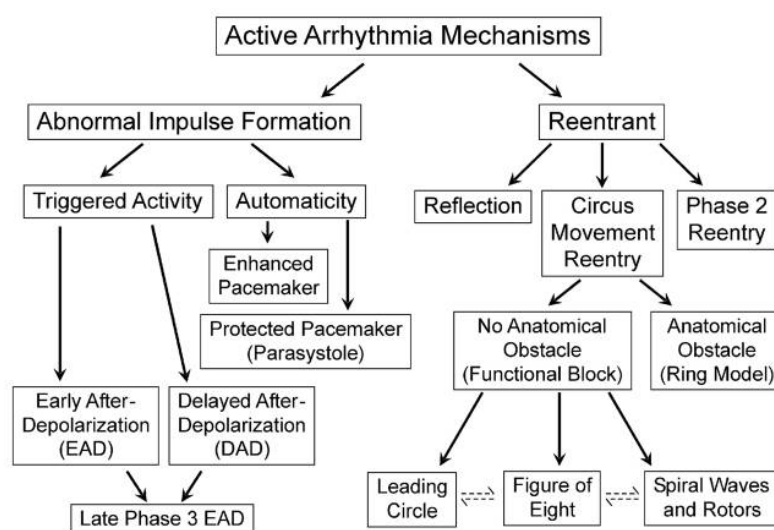


Figura 5 – Esquema principales tipos de mecanismos causantes de arritmias (Antzelevitch & Burashnikov, 2011)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- Trastornos en la formación de impulsos: (Hu et al., 2013)
 - **Automaticidad normal alterada:** Debido a un cambio en la tasa de iniciación del impulso. En ciertas situaciones puede que las células del marcapasos sinusal sufran una supresión en su actividad, lo que resulta en bradicardia o parada. Como resultado, un marcapasos secundario puede controlar el ritmo.
 - **Automaticidad anormal:** Miocardiocitos sin función de marcapasos presentan propiedades de automaticidad.
 - **Actividad desencadenada:** La iniciación de los impulsos es provocada por las posdespolarizaciones, es decir, por oscilaciones del potencial de membrana durante o justo después de un potencial de acción precedente.
- Trastornos en la conducción de impulsos:
 - **Bloqueos:** Se producen cuando el impulso no se conduce. Habitualmente, se bloquean como recuperación incompleta de la refractariedad.
 - **Reentrada:** Se produce cuando la propagación de un frente de activación se realiza de forma continua. El inicio y mantenimiento de estas dependerá de la velocidad de conducción y periodo refractario de cada vía. (Scm & Scd, 2015)
 - **Reentradas anatómicas:** Causada por un obstáculo anatómico inexcitable (diferentes orientaciones de las fibras cardíacas, cicatriz de un infarto anterior...) rodeado por una vía circular en la cual el frente de onda puede reentrar. Son las más habituales.
 - **Reentradas funcionales:** El circuito está determinado por obstáculos funcionales como heterogeneidades dinámicas en las propiedades electrofisiológicas. Por tanto, al no ser un obstáculo fijo, la ubicación y el tamaño de los circuitos reentrantes funcionales pueden variar.

2.1.1.5 Estudio de electrofisiología y análisis de la restitución

Durante un estudio electrofisiológico se realizan las pruebas pertinentes con el fin de diagnosticar actuales o posibles futuras alteraciones del ritmo cardíaco, arritmias. Mediante este estudio podemos conocer el tipo y gravedad de dichas arritmias, así como la ubicación y trastornos que producen. Una vez diagnosticadas, es muy importante planificar el mejor tratamiento. Habitualmente se tratan mediante ablación por catéter o quirúrgica.

Generalmente para llevar a cabo esta prueba se introduce un electrocatéter (tubo de plástico fino guiado). Para la introducción de este se realiza una punción en la ingle y se guía por el interior de la vena femoral hasta llegar al corazón. Una vez ahí, se puede desplazar para llegar a la región de interés.

Con los catéteres colocados en el punto deseado, podemos usar dos funciones diferentes: estimulación (emitir pulsos para crear extraestímulos) o registro (obtener la señal eléctrica local).

Estos registros se pueden llevar a cabo de forma menos invasiva, pero menos precisa desde la superficie, mediante un electrocardiograma superficial. Sin embargo, no podremos tener un registro localizado ni realizar la estimulación.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Para la detección de eventos atípicos, es decir, que ocurren con muy poca frecuencia, no podemos usar estas técnicas. Por tanto, debemos recurrir a la técnica "Holter". Esta permite registrar un periodo temporal muy elevado mientras el sujeto realiza su vida cotidiana normal. Además, cuenta con un potente software para realizar una evaluación automática del registro obtenido, reduciendo el tiempo destinado a emitir diagnósticos. Recientemente, se han desarrollado los Holter Subcutáneos (ICM) permitiendo reducir las complicaciones y aumentar el tiempo de monitorización hasta los 3 años.

Además de los métodos mencionados, también se utilizan polígrafos. Esta técnica está basada en un sistema de ECG avanzado, y se utiliza como complemento de fluoroscopia. Se compone de un electroestimulador que permite extra-excitar el tejido cardíaco, una fuente de alimentación, un ECG superficial para la monitorización, canales intracardiacos y entradas de medida de presión arterial.

El campo electrofisiológico se vio revolucionado con la aparición de los navegadores electroanatómicos que permiten pasar de la fluoroscopia 2D a una simulación tridimensional (evolución de los polígrafos desde 2005). Estos dispositivos se suelen utilizar para la detección y tratamiento de arritmias cardíacas complejas. Además, aportan tanto información anatómica como funcional (González Torrecilla, 2004). Actualmente se basan principalmente en la micronavegación por posicionamiento electromagnético.

Una vez detectado el evento arrítmico y su localización debemos anular dicha anomalía. Para ello se suele usar la ablación, método quirúrgico que mediante la aplicación de medios físicos o químicos extirpa, anula o lesiona una región del corazón. Por lo general, la ablación se suele realizar sobre los focos que emiten impulsos eléctricos patológicos o sobre puntos que generan reentradas. Dichas regiones extirpadas son muy pequeñas, por lo que la actividad cardíaca no se ve afectada.

Para llevar a cabo esta interacción se usan catéteres y sistemas de navegación basados en fluoroscopia para guiar el catéter hasta el foco anómalo. La energía utilizada para suele ser de radiofrecuencia produciendo quemaduras irreversibles de 4-6mm de diámetro. En ocasiones, donde el sistema de conducción se encuentra cerca del foco a extirpar se utiliza la crioblación, ya que, la ablación se realiza de forma progresiva y se puede detener al observar efectos indeseables. Sin embargo, la eficacia de esta segunda técnica es menor.

2.1.2 Modelos experimentales y animales traslacionales para el estudio de enfermedades cardiovasculares y arritmias complejas

Con el fin de conocer la patogenia y poder desarrollar técnicas diagnósticas, preventivas y terapéuticas se han utilizado diversos modelos experimentales y animales. Estos modelos van desde células aisladas a animales modificados genéticamente. Centrándonos en los modelos animales, las diferencias entre las distintas especies residen principalmente en los mecanismos de regulación genética y en factores determinantes del funcionamiento cardíaco y vascular. En la actualidad el uso de estos modelos es un requisito legal, ya que, antes de probarlos en los humanos, se prueban en dichos modelos animales para garantizar la seguridad de los pacientes.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Según el procedimiento que deseamos testar se debe elegir específicamente un modelo u otro. La elección se basa en la respuesta que se desea obtener ante una determinada modificación. Es decir, los diferentes modelos pueden presentar respuestas diversas ante la misma modificación, por tanto, la elección del modelo se debe realizar en base al objetivo de ese estudio. (Chorro et al., 2009)

A continuación, vamos a repasar los distintos modelos que se han usado en este ámbito:

- **Células aisladas o cultivos celulares:** Para la obtención de las células es necesario degradar la matriz de colágeno. Para la experimentación se utilizan técnicas de patch-clamp (análisis de corrientes iónicas) o de variaciones de voltaje.
- **Baño de órganos y tejidos:** Permite el estudio de estructuras anatómicas completas, como músculos, fibras, tejidos musculares...
- **Sistema de Langendorff:** Esta técnica permite perfundir las arterias coronarias mediante una cánula de perfusión conectada a la aorta. Este método permite: estandarización y control de las condiciones iniciales, medición de variables en ausencia de factores de confusión, recreación de circunstancias mortales, posibilidad de adición de factores neurohormonales y control de la presión de perfusión. (Baltaxe & a, 2004).
- **Mamíferos de pequeño tamaño:** Como ventajas de esta técnica encontramos la alta tasa de reproductividad, semejanza genética en determinadas alteraciones con los humanos y la vida media corta permitiendo analizar la historia de la enfermedad en menor tiempo. Sin embargo, los corazones de estos mamíferos son pequeños dificultado o imposibilitando ciertas técnicas de análisis. Idealmente, las investigaciones preliminares se realizan en animales pequeños, siendo el ratón es la especie más usada. Además, existe una amplia disponibilidad de modelos transgénicos y técnicas de regulación de la expresión génica sobre estos animales.

Para superar estas limitaciones y poder trasladar los hallazgos a la práctica clínica, es obligatorio el uso de modelos de animales grandes.

- **Mamíferos de mayor tamaño:** Mecanismos de regulación neurohormonal y homeostáticos mas similares a los de los seres humanos.

Centrándonos en el estudio de las arritmias, es difícil encontrar un modelo animal que reúna todos los factores determinantes anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y moleculares. Por tanto, aunque cada especie es útil y podría ser ideal para estudiar una hipótesis específica, se sugiere un trío práctico para el estudio de enfermedades cardiacas, concretamente de arritmias. Cada uno de estos tres modelos presenta ventajas y desventajas. Además, cada uno puede ser apropiado para una hipótesis en concreto. Este trío lo forman:

- **Ratones** para investigaciones genéticas, mecánicas o identificación de dianas farmacológicas
- **Conejos** para investigación de canales iónicos, repolarización o arritmias reentrantes
- **Cerdos** para estudios preclínicos traslacionales. (Clauss et al., 2019)

Por último, también existen modelos traslacionales permitiendo realizar alteraciones genéticas sobre los modelos animales con el fin de acercar sus mecanismos a los humanos.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Los animales translacionales se agrupan en: knock-out (ciertos genes de interés son alterados), knock-in (reemplazo genético) y animales transgénicos (DNA exógeno se introduce en una célula embrionaria).

2.1.3 El síndrome metabólico y la obesidad

El síndrome metabólico (SM) se ha convertido en uno de los mayores retos de salud pública a nivel mundial. El interés por conocer la relación con el riesgo cardiovascular ha sido creciente. Se ha demostrado una estrecha relación entre SM (obesidad visceral, dislipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, colesterol HDL bajo e hipertensión) y problemas vasculares. Los individuos con estas características comúnmente manifiestan un estado protrombótico y también un estado proinflamatorio. En esta revisión se tratará tanto la epidemiología como la fisiopatología de este trastorno. (Alberti et al., 2005)

El síndrome metabólico, por tanto, es un término para un aumento de factores de riesgo endógenos que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica y diabetes mellitus tipo 2 (Grundy et al., 2005). Por tanto, la importancia clínica se destaca por una asociación con un aumento de dos a cuatro veces en la enfermedad cardíaca y la mortalidad global. (Lopes & Egan, 2006)

Es muy difícil recoger todas las características del síndrome en una única definición. Una de las definiciones más aceptada y completa es la elaborada por la International Diabetes Federation (IDF). Esta lo definió como: aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), aumento de la presión arterial y/o incremento de la glucemia. (Alberti et al., 2005)

2.1.3.1 Epidemiología

Debido a las diferentes definiciones que podemos encontrar, es complicado establecer una epidemiología, ya que, esta dependerá de los factores que incluyamos en la definición. Tomando la definición anterior de la IDF, los datos mostraron una relación entre sexo y etnia de los adultos de mediana edad. Los hombres blancos no hispanos de este rango de edad presentan una prevalencia mayor que las mujeres blancas no hispanas. Mientras que en latinoamericanos la incidencia era similar entre hombre y mujeres.

	n	IDF
Mujeres		
Blancas, no hispanas	506	24.7%
Latinoamericanas	1171	38.5%
Hombre		
Blancos, no hispanos	422	28.4%
Latinoamericanos	842	40.4%

Tabla 1 – Prevalencia se SM según la definición del IDF (Cornier et al., 2008)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

La prevalencia mundial de síndrome metabólico varía de datos menores al 10% hasta algunos del 84%. Esta amplia variación se debe a la región, el entorno urbano o rural, composición de la población estudiada y la definición del síndrome utilizada. En general, la Federación Internacional de Diabetes estima que una cuarta parte de la población adulta mundial padece este trastorno.

La incidencia del SM aumenta por cada década de vida, aumentando en paralelo junto a la obesidad y adiposidad central. Aunque aumenta considerablemente entre los 12 y 60 años sin tener en cuenta el sexo. En cambio, si el SM está presente en población joven, puede ser un gran predictor de riesgo futuro de Diabetes Mellitus de tipo II (DM2) y enfermedad cardiovascular. (Cornier et al., 2008)

El estilo de vida sedentario junto con el elevado índice de masa corporal se relacionó de forma significativa con el síndrome. Otros factores como los antecedentes genéticos, dieta, niveles de actividad física, tabaquismo y educación influyen en la prevalencia. (Kaur, 2014) La obesidad es el mayor factor que determina la resistencia a la insulina en los niños, aumentando el riesgo de padecer SM en la edad adulta, enfermedades cardiovasculares y DM2. (Cornier et al., 2008)

El porcentaje de adolescentes obesos que sufren SM es mayor que en adolescentes con sobrepeso. Es por ello, que con el paso del tiempo la incidencia de SM en Estados Unidos ha aumentado.

Volviendo a las patologías cardíacas, el aumento del riesgo de sufrirlas puede variar según los componentes del síndrome presentes, siendo la obesidad abdominal y resistencia a la insulina los que peores consecuencias suelen provocar.

Otras afecciones asociadas pueden ser la inactividad física, el envejecimiento y el desequilibrio hormonal. Una dieta aterogénica también puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Un estudio de la Asociación Americana de Diabetes sostiene que el síndrome metabólico se observó en el 10 y el 15% de los sujetos con tolerancia normal a la glucosa, el 42 y el 64% de los que tenían glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa y el 78 y el 84% de los que tenían diabetes tipo 2. Además, la mortalidad cardiovascular aumentó notablemente en sujetos con síndrome metabólico (12% frente a 2,2%). (Isomaa et al., 2001)

2.1.3.2 Fisiopatología

El síndrome no es una entidad discreta que se sepa que sea causada por un solo factor, tiene múltiples orígenes y factores causales. Además, muestra una variación considerable en los componentes entre diferentes individuos. Esta variación es aún mayor entre los diferentes grupos raciales y étnicos.

Las intervenciones en el estilo de vida son las terapias iniciales recomendadas para el tratamiento del síndrome metabólico. Si el cambio de estilo de vida no es suficiente, pueden estar indicadas las terapias con medicamentos para las anomalías en los factores de riesgo individuales. Hasta la fecha, no hay pruebas suficientes para el uso primario de fármacos que se dirijan a las causas subyacentes del síndrome metabólico. (Grundy et al., 2005)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Es decir, para conocer la fisiopatología de este trastorno, deberíamos conocerla de cada uno de los factores que la causan. Como este estudio escapa de la extensión del trabajo, vamos a centrarnos en la fisiopatología de la resistencia a la insulina por ser el factor más estrechamente relacionado con el síndrome.

La resistencia a la insulina se define como una afección en la que una concentración de insulina normal no produce de manera adecuada una respuesta de insulina normal en los tejidos diana periféricos. En esta condición, las células beta pancreáticas secretan más insulina para superar la hiperglucemia entre los individuos resistentes a la insulina. [13]

Los mecanismos responsables del desarrollo de la resistencia son varios. Se suelen clasificar según el lugar donde se produce la alteración, Distinguiendo entre: nivel prerreceptor, nivel de unión insulina-receptor y nivel post-receptor, siendo este último el mayoritario. Algunos de los defectos del nivel post-receptor son anomalías en las vías de transmisión de señales post-receptor, antagonismo de las adipocitoquinas derivadas del tejido adiposo y de los ácidos grasos libres o factores ambientales (obesidad, mala distribución de la grasa corporal, dietas hipercalóricas, sedentarismo...).

2.1.4 Efectos sobre el remodelado cardíaco y cardiovascular

Desde el punto de vista teórico, el remodelado cardíaco es un proceso resultante de cambios en la estructura y/o geometría cardíaca. En estos cambios aparece tejido fibrótico acompañado de modificaciones de la contractilidad cardíaca.

Actualmente, el grado de remodelado es un predictor de la progresión de enfermedades cardiovasculares. La remodelación cardíaca se suele producir tras: infarto miocárdico, enfermedades cardíacas valvulares, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca.

A continuación, se procederá explicando los cambios, a los distintos niveles, que se producen durante el remodelado.

2.1.4.1 Cambios estructurales

Mayoritariamente los sujetos que padezcan dicha patología sufrirán hipertensión arterial, por tanto, la carga de trabajo a la que se verá sometido el corazón será mayor. Por tanto, se producirá una sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo. Debida a este hecho, la elevada resistencia periférica y bajo volumen sistólico, el corazón se adaptará mediante una hipertrofia concéntrica (Hong et al., 2004). También podemos encontrar en los corazones de este tipo de pacientes hipertrofia excéntrica en el ventrículo izquierdo debida a factores genéticos y neurohumorales (Piskorz, 2013).

El aumento de la presión arterial, hipertrofia izquierda e incremento de la resistencia vascular provoca una disminución en la reserva de flujo coronario. Además, se produce una notoria reducción en la densidad de capilares y arteriolas debido a la hipertrofia y decremento en el área de sección vascular. (Hunter & Chien, 1999)

Otra causa del incremento de la masa cardíaca es el aumento de la grasa epicárdica e infiltración grasa del miocardio. Dicho incremento es paralelo a la cantidad de tejido adiposo

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

visceral. Esto puede derivar en una penetración en la pared del ventrículo derecho causando la infiltración grasa del miocardio ventricular derecho. (Abel et al., 2008)

Otros efectos presentes son la disminución en la capacidad coronaria de vasodilatación y un aumento del espesor parietal de las arterias coronarias epicárdicas.

Estudiando los cambios en la anatomía microscópica observamos un enorme aumento de tamaño, principalmente transversal, en los miocitos cardíacos. Como consecuencia se produce una reducción progresiva del número de miocitos, reduciendo la efectividad del ventrículo izquierdo. Es decir, tendrá que realizar la misma función, con un número de células inferior. (Piskorz, 2013)

En el campo farmacológico, encontramos que los fármacos anorexígenicos, utilizados para la reducción de peso se asocian con fenómenos de regurgitación en las válvulas mitral y aórtica. (Abel et al., 2008)

2.1.4.2 Cambios funcionales

Como hemos visto anteriormente, los pacientes con síndrome metabólico pueden sufrir con mayor probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca y función sistólica del ventrículo izquierdo alterado, presentando anomalías en la función diastólica. Probablemente, la prolongación en el tiempo de relajación isovolumétrico es la anomalía diastólica más observada en pacientes obesos. (Abel et al., 2008)

En pacientes que padecen diabetes de tipo II se puede observar un aumento del tono simpático, así como un aumento en la función sistólica secundaria y mayor gasto cardíaco. (Levitt Katz et al., 2015)

Asimismo, también se producen alteraciones en la función lusitrópica, provocando una relajación alterada del ventrículo izquierdo y una reducción en la función auricular izquierda. Esto provoca una deformación durante su fase contráctil. (Abel et al., 2008)

Además, de estos cambios podemos observar otras anomalías a nivel funcional como alteraciones en el metabolismo de fosfatos con elevada energía, irregularidades durante el transporte del calcio y cambios en el metabolismo de ácidos grasos y glucosa. (Piskorz, 2013)

Principalmente, en pacientes con obesidad central y/o acumulación de grasa visceral, así como otras patologías asociadas al síndrome, sufren activaciones en sistemas neurohumorales, tales como el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, estimulando la producción de angiotensina II (Belén et al., 2009). Además, debido a la hipertrofia ventricular izquierda, se estimulará la producción de renina plasmática causando un aumento de la presión arterial, de la resistencia periférica a la insulina y generará efectos tróficos en el miocardio.

La acción combinada de angiotensina II, catecolaminas y insulina provocan la activación de mecanismos inflamatorios con su consecuente producción de citoquinas y factores de crecimiento celular, aumentando así, la síntesis proteica. Dicha síntesis proteica causa a nivel cardíaco la hipertrofia de los miocitos y el aumento de la matriz extracelular al crecer la cantidad de colágeno y osteopenia producidos. (Piskorz, 2013)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Por último, también podemos encontrar anomalías en la acumulación intersticial de productos de la glicosilación y en el balance entre la síntesis y degradación del colágeno.

2.1.4.3 Cambios electrofisiológicos

Las principales diferencias las encontramos en un aumento de la duración de la onda P, complejo QRS, intervalo PR e intervalo QT (Fernandes-Cardoso et al., 2017)(Elffers et al., 2017). Sin embargo, la amplitud de las ondas O, T y complejo QRS es menor que en situación fisiológica (Elffers et al., 2017).

Concretamente, dicho aumento en la duración y dispersión de la onda P es asociado con la prolongación en la conducción auricular, la hipertrofia auricular izquierda y la hipertensión auricular izquierda (Kosar et al., 2008). Y la disminución de la amplitud del complejo QRS es debida a la excesiva presencia de grasa en la pared torácica (Fralely et al., 2005).

En cuanto a las alteraciones microscópicas, podemos observar alteraciones en las corrientes iónicas. Concretamente, corazones de sujetos con este síndrome exhiben una señalización alterada de calcio. Esto se debe a una mal función en el retículo sarcoplasmático (cambios en la actividad de RyR2 y SERCA2a). (Okatan et al., 2016). Además, los canales de potasio ATP dependientes también sufren cambios, al mostrar mayor sensibilidad al ATP. (Y. et al., 2004)

Por último, la síntesis de cadenas de miosina se ve alterada en esta patología. Esto conduce a un enlentecimiento en la velocidad de contracción y un retardo en la repolarización. Así pues, los tiempos sistólicos y diastólicos se verán prolongados para una determinada frecuencia cardíaca. Este efecto junto con el aumento en el espesor parietal causa un aumento en la presión diastólica. (Piskorz, 2013)

2.1.4.4 Cambios autonómicos

El sistema nervioso autónomo juega un papel central en la patogenia de múltiples arritmias cardíacas, incluidas la fibrilación auricular y la taquicardia ventricular (Stavrakis et al., 2020). Un desequilibrio entre la actividad nerviosa simpática y parasimpática da como resultado una disfunción autonómica cardíaca, que es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (Aaron I Vinik et al., 2010)(A I Vinik et al., 2011). El deterioro de la función autónoma se asocia con anomalías metabólicas. (Licht et al., 2010)

Por otro lado, en sujetos obesos se encuentra que el tono simpático aumenta en órganos clave, como el riñón, el músculo esquelético y los vasos periféricos. La evidencia de un aumento del tono simpático del corazón en humanos no es tan fuerte, especialmente en pacientes obesos normotensos. (Esler et al., 2001)

La activación simpática en muchos sitios diana parece jugar un papel importante en la patogenia de la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad (Pollare et al., 1988), la hipertensión (Rocchini et al., 1999), la activación del sistema renina-angiotensina (Sowers et al., 1982) y la muerte súbita. (Quilliot et al., 2001)

Multitud de factores como la leptina, los ácidos grasos, los eicosanoides y las endorfinas, pueden participar en esta activación simpática. Se especula que las citosinas y la

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

triyodotironina pueden activar o provocar el desarrollo de la activación simpática en la obesidad. Además, la apnea del sueño puede desencadenar una mayor actividad simpática a través de varios mecanismos. (Lopes & Egan, 2006)

2.2 Antecedentes técnicos

2.2.1 Introducción

A lo largo de este apartado, principalmente, se hará una revisión de las diferentes técnicas de análisis y detección. Concretamente, en primer lugar, se introducirá el sistema de Langendorff, el cual permite mantener el corazón aislado en condiciones. Posteriormente, analizaremos las técnicas de mapeo cardíaco y los posibles artefactos que pueden afectar a nuestros registros. Por último, se analizarán distintas técnicas como las de análisis de refractariedad, análisis de restitución, basadas en inteligencia artificial, análisis multimodal, entre otras.

2.2.2. Técnicas experimentales en electrofisiología

2.2.2.1. Estudios en corazón aislado: La preparación Langendorff

Esta técnica fue creada en 1895 y desde entonces no ha sufrido cambios significativos en su metodología. El corazón es perfundido mediante la canulación de la aorta. Se hace fluir un tampón de perfusión en oposición al flujo fisiológico normales por la aorta, cerrándose la válvula aórtica bajo presión. Mientras, las arterias coronarias son irrigadas a través de los dos orificios coronarios en los respectivos senos de valsalva de la raíz aórtica. (Bell et al., 2011)

Posteriormente, el tampón de perfusión fluye a través del lecho vascular hasta las venas coronarias. Finalmente, viaja por estas hasta el seno coronario de la aurícula derecha. De esta forma el bombeo cardíaco se realiza en seco, es decir, sin sangre en su interior.

Esta técnica nos ha permitido estudiar a fondo la anatomía y fisiología del órgano cardíaco. Concretamente permite el estudio de: función miocárdica, electrofisiología cardíaca, señalización celular, desarrollo de arritmias, regulación vascular, fisiopatología, así como estudiar diversos estados patológicos (hipertensión, síndrome metabólico, insuficiencia cardíaca, lesión isquémica...). (Bell et al., 2011)

En el contexto de este trabajo, se puede realizar con corazones que sufren síndrome metabólico para estudiar las diferencias fisiológicas y funcionales en comparación con uno sano, eliminando factores de confusión en nuestro estudio.

En conclusión, gracias a una presión/flujo de perfusión adecuado se consigue mantener la válvula aórtica ocluida, desviando todo el flujo hacia el orificio de las coronarias. Esto permite nutrir el corazón sin existir llenado. (Baltaxe & a, 2004)

2.2.2.2. Técnicas de registro y mapeo cartográfico eléctrico

El estudio de las propiedades eléctricas cardíacas comprende una multitud de escalas, ya que se puede realizar desde estudios individuales de canales iónicos hasta del órgano cardíaco. Por tanto, se dispone de una amplia cantidad de herramientas. A continuación, se describirán de forma breves las más utilizadas en el ámbito experimental.

- Registro Transmembrana:

Estas técnicas permiten medir las corrientes iónicas en una determinada célula aislada. Mediante el uso de micropipetas se puede registrar el comportamiento de los distintos canales iónicos. Esto se realiza estimulando la célula y monitorizando la actividad eléctrica como respuesta a este.

Una técnica ampliamente utilizada es el Voltage Clamp (fijación del potencial). En esta podemos medir la corriente iónica que atraviesa la membrana. Mientras, que con la técnica de Patch Clamp podremos seleccionar uno o múltiples canales iónicos para registrar únicamente el comportamiento de específico de este/estos. Es por ello que esta segunda técnica presenta una selectividad y precisión mayor.

También, se puede registrar la fracción de canales abiertos en un momento concreto. El potencial de membrana está determinado por el número de canales iónicos abiertos en la membrana celular y por la composición iónica a cada lado de esta. Conociendo esta información, se puede calcular el potencial de membrana usando la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz: (Hille, 1978)

$$V_m = (f_K \cdot E_K) + (f_{Na} \cdot E_{Na}) + (f_{Cl} \cdot E_{Cl}) + \dots$$

Ecuación 1 - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

Donde E_x representa el voltaje de Nersts de ese determinado ion y f_x la fracción de canales específicos al paso de ese ion abiertos. Por tanto, registrando los cambios en el potencial de membrana y conociendo los valores del voltaje de Nernst, podemos conocer la fracción de canales abiertos en cada instante.

- Electrograma:

Con esta técnica los registros eléctricos se toman sobre el miocardio. Los registros obtenidos se llaman electrogramas (EGM).

El electrograma extracelular es causado por las corrientes transmembrana fluyendo hacia el espacio extracelular durante la propagación del impulso eléctrico. Se registran en modo unipolar o bipolar. Concretamente, un electrograma bipolar es la suma de dos electrogramas unipolares con un retraso de tiempo debido a la distancia entre electrodos. En el caso del registro monopolar se realiza entre un punto virtual y un electrodo. Ambos métodos brindan información complementaria.

Los cardiomiocitos están acoplados eléctricamente por conexinas. Estos son pequeños canales proteicos mediante los cuales los iones y moléculas pequeñas fluyen. La corriente axial irá desde los cardiomiocitos activados a los no activados. A medida que dicha corriente fluye, una parte se filtra a través de la membrana como corriente transmembrana. Siendo la cantidad de corriente transmembrana igual y opuesta al cambio en la corriente axial.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Como se ha explicado, las corrientes transmembrana fluyen hacia el espacio extracelular. En dicho espacio está contenido un líquido que ofrece una determinada resistencia, generando así un campo de potencial extracelular (dipolo). Este campo es positivo por delante del frente de activación y negativo por detrás. El cambio en el potencial extracelular con el tiempo en un determinado punto es el electrograma extracelular. (de Bakker, 2019)

Para la conversión de dicho flujo de iones en una corriente de electrones se necesitan sensores y una instrumentación adecuada. El sensor más simple es el electrodo, el cual realiza el registro directamente desde el miocardio.

En el EGM no es necesario disponer de un corazón. Sin embargo, es necesario utilizar una gran cantidad de electrodos para lograr una elevada resolución espacial, lo que puede dañar el tejido y crear interferencias electrónicas.

- **Mapeo cartográfico eléctrico:**

El mapeo cardíaco se refiere al proceso de identificación tanto de distribuciones temporales como espaciales de los potenciales eléctricos miocárdicos. Este estudio se puede realizar de la superficie corporal, endocárdico y epicárdico.

Esta técnica es esencial para el manejo eficaz de cualquier arritmia cardíaca, permitiendo conocer los mecanismos de su iniciación y mantenimiento. Convencionalmente, este mapeo se ha logrado mediante un estudio minucioso del electrocardiograma de superficie (ECG) y la correlación con los datos de los electrogramas intracardíacos registrados en ubicaciones clave dentro de las cámaras cardíacas (mapeo de activación). Para lograr esta correlación es imprescindible determinar la ubicación y dirección de la propagación del impulso. (Issa et al., 2019)

El establecimiento de criterios para la determinación precisa del momento de activación en el electrodo de registro es fundamental para la construcción de un mapa de activación. Generalmente, los registros EGM bipolares se utilizan para el mapeo de activación, mientras que los unipolares se utilizan para complementar la información obtenida. (STEVENSON & SOEJIMA, 2005)

En el electrograma unipolar el punto de máxima amplitud, el corte con el eje x, el punto de máxima pendiente y la mínima segunda derivada se han propuesto como indicadores de la activación miocárdica subyacente. Sin embargo, la pendiente descendente máxima o cambio máximo de potencial (dV/dt) es el indicador que mejor coincide con la llegada del frente de onda y actualmente se considera el marcador más preciso de la activación tisular local. (Jadidi et al., 2013)

Por otro lado, los algoritmos para la detección del tiempo de activación local en electrogramas bipolares han sido más problemáticos. Esta dificultad se debe principalmente a la generación del electrograma por dos puntos de registro separados espacialmente. El tiempo de activación local se vuelve un desafío. La decisión del tiempo de activación más apropiado se realizará en base al ritmo particular que se esté mapeando. Por lo tanto, durante los procedimientos de mapeo, a menudo se usa el inicio de los componentes de alta frecuencia. (Josephson, 1993)

2.2.2.3. Artefactos e interferencias en registros eléctricos

En la salida de los sistemas de adquisición de registros eléctricos pueden aparecer efectos indeseados. Estos pueden formarse dentro del sistema de medida (ruido o artefacto) o de forma externa a estos (interferencia). El estudio de estas alteraciones de la señal de interés es fundamental, ya que, se amplifican junto con la señal cardíaca de interés. Como resultado de estos efectos indeseados la línea de base y morfología de las ondas se pueden ver distorsionadas. A continuación, realizaremos un repaso de los diferentes tipos que pueden aparecer y como reducirlos. (Pérez-Riera et al., 2018)

La principal interferencia que podemos encontrar es la capacitiva. Esto provocará interferencias en la frecuencia de red (50Hz en Europa) y pueden aparecer como resultado de dos mecanismos, que pueden afectar por separado o juntos mayoritariamente. Uno de ellos es el acoplamiento del campo eléctrico con las líneas eléctricas y el sistema. Como el sistema de adquisición y la red eléctrica se comportan como dos conductores, habiendo entre ellos una capa aislante (aire), se crea una capacidad entre ellos que los conecta, creando un circuito cerrado y causando un voltaje de modo común. Para minimizar este efecto se deben proteger las derivaciones y conectar a tierra cada parte del electrocardiógrafo (tercer electrodo a tierra, apantallar cables, etc.). Además, la reducción de las impedancias de los electrodos de la piel también es útil.

En la figura 6 podemos observar el efecto que tiene la red eléctrica en un registro ECG.

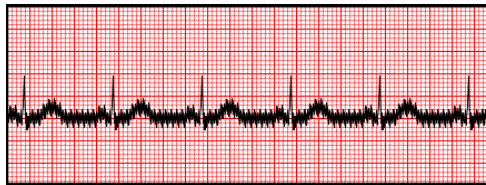


Figura 6 – Registro electrocardiográfico alterado por interferencias de la red eléctrica estadounidense (60 Hz) (Mauvila, 2004)

La segunda fuente son las inducciones magnéticas, ya que, la corriente a través de los cables de red crea un campo magnético. Cuando este campo magnético viaja a través de una bobina, se induce un voltaje en este bucle. Para reducirlo se debe mantener el sistema y los cables alejados de los campos magnéticos.

La otra fuente de interferencias principal proviene de la contracción muscular de las zonas donde se encuentran colocados los electrodos. Posee principalmente componentes de baja frecuencia que suma al ruido base, para anular su efecto, se suele derivar la señal. Además, los músculos torácicos se contraen durante la respiración, esto es registrado por el electrodo de superficie, modificándose así la línea base de nuestro registro. Para eliminar esta oscilación lo más sencillo también es derivar la señal.

Además, los movimientos o temblores del paciente (hipotermia, Parkinson...) también afectaran de forma significativa al resultado de esta prueba. Concretamente, un movimiento del individuo produce un ruido de alta frecuencia en el registro ECG. Es muy difícil de eliminarlo, por tanto, debemos evitar que aparezcan.

2.2.2.4. Técnicas de registro óptico

Las técnicas ópticas han supuesto una gran herramienta para el estudio de los mecanismos básicos de la actividad eléctrica, homeostasis del calcio y metabolismo. Estos se basan en los principios físicos de la interacción luz-tejido dependiente de la longitud de onda, dispersión de fotones, reflexión interna total, absorción, reflectancia y fluorescencia (Efimov et al., 2004).

Concretamente se usan tintes voltaje-dependientes para evaluar cambios de potencial. Estos tienen la propiedad de emitir cierta cantidad de fotones al ser estimulados por una fuente lumínica externa. Esta cantidad de fotones variará en función del potencial de acción de la célula en cada instante temporal. Las fuentes lumínicas puede ser: un láser, una lámpara halógena de tungsteno alimentada por CC, una fuente de mercurio o diodos emisores de luz (Efimov et al., 2004).

Posteriormente, y gracias a los fotodetectores, dicha luz emitida es registrada y convertida a señal eléctrica, obteniendo de esta forma, el potencial de acción simultáneo. La tecnología de imágenes actual presenta varios tipos de fotodetectores: fotomultiplicadores (PMT), escaneo láser, dispositivo de carga acoplada (CCD), 33 cámaras y fotomatrices de diodos (PDA). (Efimov et al., 2004)

Los datos de activación y repolarización generalmente se presentan como mapas isofásicos, isócronos o un campo vectorial de conducción en el músculo cardíaco permitiendo una evaluación cuantitativa de propagación de activación y repolarización en el músculo cardíaco altamente anisotrópico.

A pesar de existir multitud de métodos para registrar estos potenciales (fluorescencia, absorción, dicroísmo, birrefringencia, absorción Ramen...), el modo de fluorescencia es el más utilizado por presentar mayor sensibilidad y menores artefactos de movimiento.

Las principales ventajas y desventajas que presenta esta técnica se recogen en la siguiente tabla (tabla 2):

Ventajas	Desventajas
Posibilidad de registrar únicamente los transitorios de distintas concentraciones iónicas mediante el uso de tintes sensibles a los distintos iones.	Aparición de artefactos debidos al movimiento mecánico del corazón (se inmoviliza este para reducirlos, aunque puede alterar la morfología de los PA)
Permite estudiar las heterogeneidades y conducción cardíaca.	Aparición de efectos secundarios dañinos por el uso de tintes o desacoplantes
Amplia resolución espacial y temporal en una amplia región.	

Tabla 2 – Principales ventajas e inconvenientes del uso del registro por mapeo óptico cardíaco

Por último, se va a estudiar a groso modo el esquema típico (figura 7) para implementar este procedimiento.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

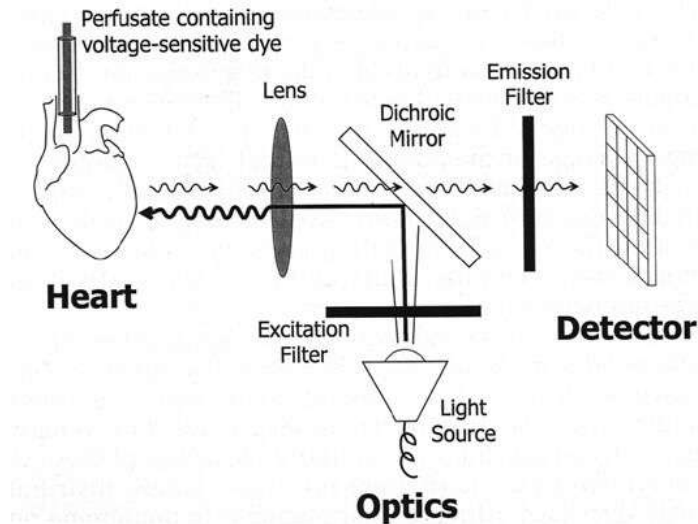


Figura 7 – Esquema básico del método registro de mapeo óptico (Arora et al., 2003)

En la parte inferior de la figura anterior se puede observar como una fuente lumínica que emite luz hacia un espejo dicróico. Entre ellos se sitúa un filtro de excitación cuya función es permitir únicamente el paso de una determinada longitud de onda, esta longitud será la que permita excitar el cromóforo del tinte. Posteriormente, el espejo dicróico reflejará el haz lumínico hacia el corazón (situado a 45° del haz).

En el corazón se introduce el tinte voltaje-dependiente. Por el mecanismo anterior, gracias a la excitación con el haz lumínico, las moléculas del tinte presentes en el tejido cardíaco emitirán luz con una longitud de onda superior a la utilizada para la estimulación. Este haz atravesará el haz dicróico y llegará al filtro de emisión para reducir el rango de longitudes de onda presentes en este. Finalmente, la luz llega al fotodetector obteniendo así un potencial de acción óptico.

2.2.2.5. Artefactos en registros de mapeo óptico

El principal artefacto que aparece en esta tecnología es el de movimiento. La contracción muscular del tejido miocárdico altera la intensidad de la fluorescencia emitida por el cromóforo del tinte, alterando la morfología de los potenciales ópticos.

Concretamente, al producirse los latidos cardíacos, la superficie del epicardio se desplaza respecto a los sensores ópticos. Esto causa una modulación en la intensidad de la luz detectada (Brandes et al., 1992). Estos son más notorios durante la meseta del potencial de acción (contracción máxima) y durante la fase de repolarización. (Rohde et al., 2005)

Este artefacto es evitable mediante la inmovilización. Para ello se emplean restricciones mecánicas (mallados) y químicas (desacoplantes) (Efimov et al., 1994). Otra opción, para reducir estos artefactos es aplicando un software para corregirlos (punto 2.2.7).

Concretamente, la inmovilización mecánica es la metodología más simple. Se emplea una ventana óptica o rejilla. No obstante, es susceptible a causar isquemia, siendo necesaria la monitorización continua de su oxigenación. (Del Nido et al., 1998)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

En cuanto al método de inmovilización por agentes químicos, se fundamenta en emplear sustancias que desacoplen el comportamiento mecánico del eléctrico, reduciendo la contracción miocárdica sin alterar los mecanismos eléctricos. (Xiaohong et al., 1995)

Las sustancias farmacológicas más comúnmente utilizadas son la 2,3-butanedione monoxime (2,3-BDM) o Blebistatina. Si bien consiguen un desacople reversible, provocan efectos indeseados en la electrofisiología cardíaca. El primer fármaco limita la corriente de potasio, además de la transitoria y la dependiente del tiempo de potasio. Esto conduce a una reducción en la duración del potencial. Por otro lado, la Blebistatina, es menos perjudicial. Presentando alteraciones menos significativas en las corrientes transitorias de calcio y alterando la morfología del potencial bajo circunstancias de fibrilación ventricular. (Brines et al., 2012)

2.2.2.6. Limitaciones uso individualizado técnicas de registro óptico y eléctrico actual

Realizar un uso combinado de ambas técnicas permite estudiar de forma más completa y precisa las patologías cardíacas. La principal ventaja la encontramos en poder caracterizar la restitución a nivel de órgano (registro óptico) y a nivel celular (registro eléctrico).

Detalladamente, la principal limitación del registro eléctrico la encontramos en la imposibilidad de estudiar de forma completa el tejido miocárdico. En segundo lugar, no podremos introducir una gran cantidad de electrodos, reduciendo considerablemente la resolución espacial de esta. Además, en caso de colocar electrodos muy cercanos entre sí, se producirán interferencias electrónicas.

En el caso del mapeo óptico, como hemos visto, es una herramienta especialmente poderosa en los estudios de electroestimulación, al poder registrar la actividad eléctrica durante y después de los estímulos. (Efimov et al., 2004)

Sin embargo, la profundidad de penetración y la resolución espaciotemporal de las imágenes que pueden obtenerse está limitada por la longitud de onda utilizada. Además, los artefactos de movimiento mal corregidos pueden causar imágenes enmascaradas.

El uso combinado de ambas permite estudiar como se comporta una región tisular mayor, así como conocer con mayor detalle la actividad eléctrica de una zona más reducida.

2.2.3. Técnicas de análisis de la refractariedad

El periodo refractario corresponde al intervalo temporal en el cual la membrana es insensible a un segundo estímulo. Es decir, durante este la célula no podrá despolarizarse. Este periodo se puede dividir en dos momentos críticos conocidos como período refractario relativo y periodo refractario absoluto (Barco-Ríos et al., 2020).

Tras un potencial de acción se produce un período en el cual la membrana no puede volver a ser excitada. Este intervalo se conoce como estado refractario absoluto y comienza justo en el instante en el cual la membrana alcanza el umbral de disparo (Ganong et al., 2010). Después de un intervalo, es posible provocar un potencial de acción, pero requiere un estímulo

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

anormalmente alto. Este segundo periodo se denomina periodo refractario relativo. (Delmar, 2006)

La técnica más utilizada para estudiar la refractariedad de las células cardíacas es el test de extraestímulo. La estimulación extrasistólica estándar se logra mediante la aplicación de un estímulo prematuro a intervalos de acoplamiento progresivamente reducidos después de un tren de estímulos regulares. (Osadchii, 2012)

En un entorno clínico, la restitución eléctrica generalmente se evalúa mediante estimulaciones extrasistólicas, porque la estimulación dinámica puede inducir taquicardias. (Selvaraj et al., 2007)

Los test de extraestímulo suelen utilizar protocolos de estimulación estándar y dinámico. El protocolo estándar se realizó mediante la aplicación de un extraestímulo (S2) después de un tren de pulsos regulares (S1) en un intervalo de estimulación de acoplamiento progresivamente reducido. Es decir, el intervalo S1-S2 se va reduciendo hasta alcanzar la refractariedad. (Osadchii, 2012)

La curva de APDR se origina haciendo decrecer el intervalo diastólico (ID) y representando frente a este el APD generado por el estímulo S2.

2.2.4. Protocolos y técnicas de análisis de la restitución

Las heterogeneidades preexistentes presentes en el tejido cardíaco son esenciales para mantener las funciones eléctricas y mecánicas normales del corazón. Sin embargo, un mayor riesgo de arritmias cardíacas puede resultar de la exacerbación de tales heterogeneidades.

Las relaciones entre el intervalo diastólico (DI), APD y la duración del ciclo básico (BCL) se muestran en la figura 8. Siendo el BCL la suma de APD y DI.

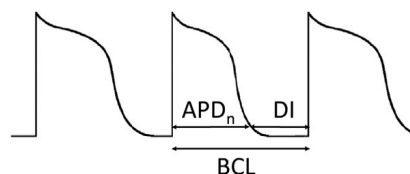


Figura 8 – Relaciones entre DI, APD y BCL (Tse et al., 2016)

El mecanismo de APD alternante se describió por primera vez en 1968 utilizando un método gráfico, relacionándolos con la restitución de APD (Nolasco & Dahlen, 1968). Esto se refiere al acortamiento normal de la APD en respuesta a frecuencias cardíacas más rápidas y se cree que es un mecanismo adaptativo para preservar la diástole a tales velocidades. Se puede definir como la dependencia de APD de la DI anterior.

Para obtener esta curva experimentalmente, se puede usar un protocolo S1-S2, que acorta gradualmente el intervalo entre estímulos, o usando un protocolo de estimulación dinámica, que aumenta la frecuencia cardíaca al reducir progresivamente el BCL. Si bien ambos métodos se pueden utilizar para medir la restitución de APD (Tolkacheva et al., 2003), la curva de restitución S1-S2 es una medida de la respuesta inmediata a un cambio en el BCL, mientras que la curva de restitución dinámica es una medida de la respuesta en estado estacionario (KALB et al., 2004).

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

En la figura 9 se puede observar una curva de restitución de APD típica, donde f es la función que relaciona el nuevo APD con su DI anterior y la línea discontinua indica el gradiente de la curva. El gradiente de la curva de restitución es una medida colectiva de la recuperación de todos los canales iónicos abiertos durante el potencial de acción cardíaco.

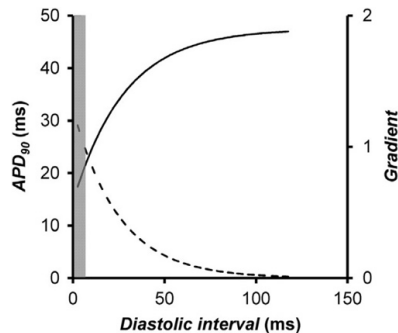


Figura 9 - Curva de restitución que describe la relación entre el APD y ID anterior (Tse et al., 2016)

Como los canales de sodio se recuperan rápidamente de la inactivación, sus efectos sobre la restitución de APD ocurren mayoritariamente en DI cortos (0-40ms en corazones humanos). Sin embargo, en condiciones isquémicas, si la recuperación de los canales de sodio se ralentiza, sus efectos sobre la restitución de APD se extenderían a DI más largos. (Pu & Boyden, 1997)

Por otro lado, los canales de calcio tipo L se recuperan más lentamente que los canales de sodio, por lo que sus efectos se observan en rangos de DI cortos e intermedios (0-100ms en corazones humanos). Estos canales de calcio proporcionan la mayor parte de la corriente de entrada durante la fase de meseta, ejerciendo efectos importantes sobre la restitución de APD. Su inhibición conduce a gradientes reducidos de curvas de restitución de APD.

En cuanto a los canales de potasio, estos presentan la recuperación más lenta, observándose sus efectos en un rango de DI mucho mayor (más de 100ms en corazones humanos).

Para estudiar la estabilidad de los APD alternantes se pueden mostrar los gráficos de telaraña (*cobweb plots*). La relación $BCL=APD+DI$ se puede mostrar gráficamente como una línea recta con un gradiente de 1. El punto de equilibrio de APD para cada BCL es el punto de intersección de la curva de restitución y esta línea, que tiene las coordenadas (figura 10).

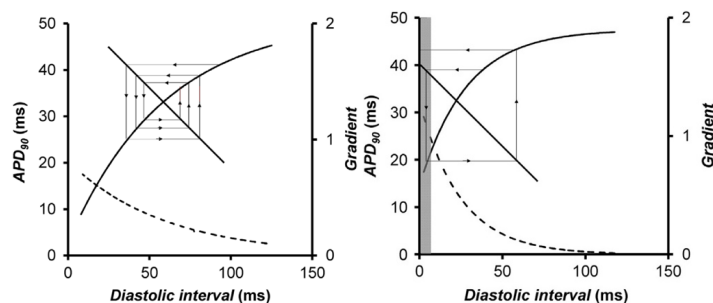


Figura 10 - El gráfico de telaraña muestra que cuando el gradiente de restitución de APD es menor que uno, se produce un punto de equilibrio estable en latidos sucesivos. [71]

Es decir, si el gradiente de la curva de restitución en la intersección con la línea BCL es menor que uno, entonces las alternancias son transitorias y volverán al punto de equilibrio en los

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

latidos posteriores. Sin embargo, si este gradiente es mayor que uno, entonces la amplitud de las alternancias aumentará, lo que conducirá a un bloqueo.

2.2.5. Técnicas de análisis y detección automática en registros electrocardiográficos durante inducción programada

Estas técnicas se basan mayoritariamente en la detección de las distintas ondas e intervalos entre ellas. Para conseguirlo a lo largo de la historia de la electrofisiología se han empleado diversos métodos. En esta revisión se tratarán tanto sus principios de detección como su eficacia. Es muy importante preprocesar la señal antes de aplicar las siguientes técnicas. El objetivo de esta etapa es limpiar la señal de ruidos e interferencias.

2.2.5.1. Técnicas clásicas basadas en derivadas

En esta sección se va a explicar la principal técnica cuyo principio de detección se basa en derivar la señal original preprocesada. Esto permite detectar pendientes en lugar de amplitudes.

- **Pan-Tompkins:** Este algoritmo, propuesto por Jiapu Pan y Willis J. Tompkins en 1985, se ha utilizado habitualmente para la detección de complejos QRS. Para lograrlo se aplican una serie de filtros con el fin de resaltar los componentes frecuenciales de este complejo (despolarización cardíaca) y eliminar el ruido. Finalmente, aplica umbrales adaptativos para detectar los picos de la señal filtrada. (Pan & Tompkins, 1985)

En primer lugar, se lleva a cabo el preprocesamiento de la señal para maximizar la energía del complejo QRS. Para ello se realizan los siguientes pasos:



Figura 11 – Flujograma técnica Pan-Tompkins

En el último paso, procesamiento con una ventana de integración móvil se obtiene un promedio de la muestra actual y algunas muestras anteriores. El ancho de la ventana se escoge de forma empírica y debe ser inferior al complejo QRS más ancho.

Una vez preprocesada la señal, pasamos a la etapa de decisión. Para ello se establecerán marcas de referencia en cada máximo. El algoritmo creará dos umbrales que se inicializarán en los 2 primeros segundos de la fase de entrenamiento, posteriormente se irán adaptando constantemente. Los umbrales son de señal y de ruido. (Sedghamiz, 2014)

Se recorrerá la señal inicialmente con el fin de clasificar las muestras distintas de cero entre señal o ruido. Si la amplitud de una muestra es superior al umbral de señal se clasificará como posible QRS, actualizando el umbral. Lo mismo se realiza con las muestras que se encuentran dentro de los umbrales de ruido. Las actualizaciones se realizan con las fórmulas:

$$SKPKI = 0,125 \times PEAKI + 0,875 \times SPKI \text{ (umbral de señal)}$$

$$NPKPKI = 0,125 \times PEAKI + 0,875 \times NPK \text{ (umbral de ruido)}$$

Ecuación 2 – Método Pan-Tompkins

Si transcurre un largo periodo de tiempo sin detección de un complejo, se asume que se ha perdido una detección y se vuelve atrás, reduciendo el umbral de búsqueda tanto de ruido como de señal a la mitad. Además, si se realizan diversas detecciones con un intervalo entre ellas inferior a 200 ms, se considera que hay detecciones erróneas, eliminando puntos identificados como QRS (reducción de falsos positivos). En la siguiente figura se puede observar un ejemplo de la aplicación de dicho algoritmo:

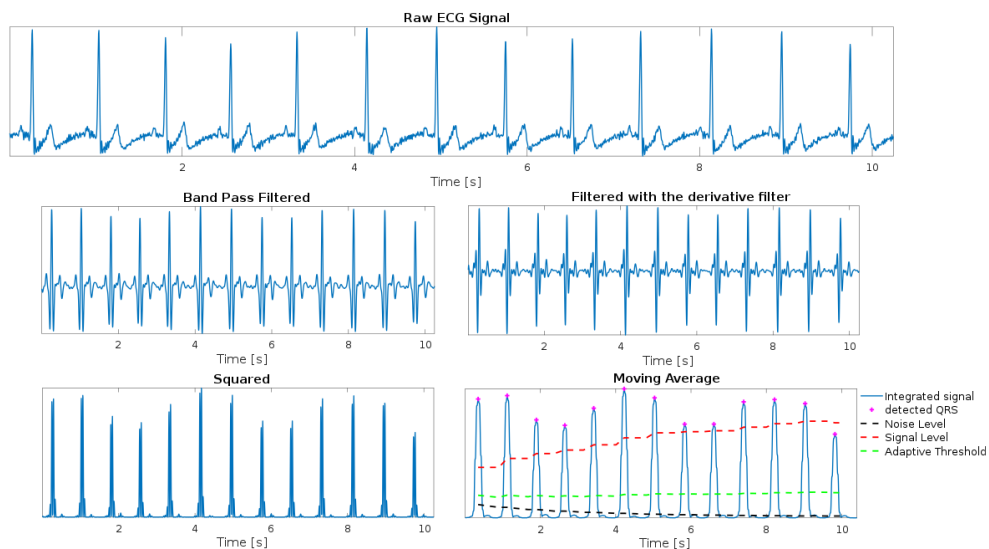


Figura 12 – Aplicación paso a paso del algoritmo de Pan-Tompkins en Matlab [77]

2.2.5.2. Técnicas espectrales y tiempo-frecuencia

El objetivo de estas técnicas se centra en descomponer dicha señal en sus diversas componentes dentro del dominio frecuencial. Es una técnica ampliamente utilizada tanto en ingeniería, como en procesamiento de datos.

- **Fourier:** El fundamento de esta transformación reside en que toda función periódica se puede expresar como una suma trigonométrica de senos y cosenos del mismo periodo que la función original. Se podrá aplicar para cualquier función f en $L^1(\mathbf{R})$, siendo la transformada: (González, 1997)

$$\hat{f}(\gamma) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \cdot e^{-2\pi i x \gamma} dx$$

Ecuación 3 – Método Fourier

También se puede usar la forma discreta de esta transformación, ya que, la versión continua es infinita y supondrá un altísimo peso computacional. La transformación de Fourier discreta (DTFT) implica analizar únicamente un segmento y extenderlo de forma infinita. Se define mediante:

$$X_k = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=0}^{N-1} x_n \cdot e^{\left(\frac{-2\pi i}{N} \cdot kn\right)} \quad \text{con } k=0, \dots, N-1$$

Ecuación 4 – Método Fourier Discreto

Esta transformación es muy interesante por ser la más sencilla dentro de las técnicas tiempo-frecuencia y por permitir capturar tanto periodicidad como energía. Sin embargo, solo se podrá aplicar en señales estacionarias, por lo que no se podrá usar para una señal electrocardiográfica.

- **Transformada de Wavelet:** Esta técnica se puede emplear tanto para la compresión de datos, como para el análisis de potenciales tardíos o detección de puntos característicos. El fundamento de la transformación se basa en realizar un eventanado de la señal para posteriormente realizar una transformada en su frecuencia. El WT usa un intervalo de tiempo corto para evaluar frecuencias más altas y un intervalo de tiempo largo para frecuencias más bajas. (Sasikala & R.S.D., 2010)

La transformada wavelet de una señal $f(t)$ se define como el sumatorio de toda la señal multiplicada por las versiones escaladas y desplazadas de la función wavelet ψ .

$$W(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \cdot \psi_{a,b}(t) dt$$

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \cdot \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right)$$

Ecuación 5 – Transformada Wavelet

Donde ψ^* representa el conjugado complejo de ψ , a es un factor de escala y b un factor de translación.

Es más avanzado que la transformada de Fourier, ya que, permite el análisis de señales no periódicas y no estacionarias. Sin embargo, la versión discreta (DWT) permite reducir de forma muy significativa el tiempo de computación.

$$W(a, b) = c(j, k) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} f(n) \cdot \psi_{j,k}(n)$$

$$\psi_{j,k}(n) = 2^{-j/2} \cdot \psi(2^{-j} \cdot n - k)$$

Ecuación 6 – Transformada Wavelet Discreta

El DWT emplea dos conjuntos de funciones, las funciones de escala (asociadas con el filtro de paso bajo) y las funciones de wavelet (asociadas con el filtro de paso alto). La señal se filtra pasándola por sucesivos filtros de paso alto y bajo para obtener versiones de la señal en las diferentes bandas de frecuencia.

Debido a que las transformadas con wavelets miden la similitud entre la función wavelet madre y la señal analizada, es importante encontrar las funciones madre más adecuadas para la señal de interés, es decir, aquellas que proporcionen un fuerte índice de semejanza. De hecho, la función wavelet debería tener una determinada forma que nos gustaría localizar en la señal original. (Abibullaev & Seo, 2011)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Para determinar las diferentes ondas debemos conocer la frecuencia asociada a ellas. Por ejemplo, la mayor parte de la energía del complejo QRS se encuentra entre 3 Hz y 40 Hz, para la detección de este se usa el módulo máximo de la Transformada Wavelet. (Sasikala & R.S.D., 2010)(Köhler et al., 2002)

- **Transformada de Hilbert:** La principal diferencia reside en que al ser una transformada con función impar, la señal va a pasar por cero en el eje de las abscisas en cada punto de inflexión con la señal inicial. Una de las principales ventajas de este método es la diferenciación con alto grado de precisión de las ondas R de las ondas T y P elevadas. Además, se minimizan los problemas con la deriva de la línea de base, los artefactos de movimiento y el ruido muscular. (Benitez et al., 2001)

Dada una función en dominio temporal de ECG $x(t)$, su transformada de Hilbert se define como:

$$\hat{x}(t) = H[x(t)] = \frac{-1}{\pi} \cdot \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau$$

Ecuación 7 – Transformada Hilbert

Asimismo, se puede considerar calcular la señal envolvente $B(t)$ de $x(t)$ de la siguiente forma:

$$B(t) = \sqrt{x^2(t) + \hat{x}^2(t)}$$

Su ángulo de fase instantáneo en el plano complejo quedará definido por:

$$\theta(t) = \arctan\left(\frac{\hat{x}(t)}{x(t)}\right)$$

A continuación, se muestra en la figura 13 un caso práctico de la aplicación de esta transformada. Podemos ver los cambios que sufre la señal original al ser derivada, aplicado la transformada de Hilbert y finalmente, calculado la envolvente.



Figura 13 – Aplicación transformada de Hilbert a una señal ECG (Benitez et al., 2001)

2.2.6. Técnicas de compensación de movimiento y análisis en registros de mapeo óptico

En el apartado 2.2.2.5 se ha destacado los efectos adversos que presenta el movimiento cardíaco en el registro de los mapas ópticos. Es sumamente importante reducir lo máximo

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

posible este artefacto para evitar errores en la medida. Las técnicas de inmovilización cardíaca físicas o químicas pueden causar efectos dañinos para el corazón o modificar la morfología del PA. Por tanto, utilizando softwares para compensar este movimiento sería la opción óptima y segura.

No hay una única forma para realizar esta compensación, debido a ello, se realizará una búsqueda bibliográfica para estudiar las distintas técnicas utilizadas. Los resultados de esta pesquisa se recogerán en la tabla 3.

Podemos observar como en multitud de experimentos se utilizan tintes ratiométricos. Estos son capaces de modular la señal de fluorescencia en dos direcciones opuestas. Esto provoca que los cambios debidos al movimiento y el fotoblanqueo (destrucción del fluoróforo) se eliminen. (Knisley et al., 2000)

También se puede observar que se usan técnicas de substracción. Este método propone que es posible eliminar el artefacto de movimiento si se puede identificar un componente común que dependa de la contracción cardíaca. Una vez identificado se debe combinar en señales de longitud de onda corta y larga con corrección de decaimiento. (Tai et al., 2004)

Referencia	Objetivo es eliminar artefactos...	Técnica empleada	Significancia y limitaciones
Rohde et al. (Rohde et al., 2005)	Geométricos	Buscan usar la imagen médica para maximizar la información mutua corrigiendo el movimiento	Logro una reducción significativa de los artefactos, pero no fue capaz de eliminar los residuales.
Svrcek et al. (Svrcek et al., 2009)	Geométricos	Correlación cruzada	Reducen el movimiento, pero sin eliminar artefactos residuales
Bourgeois et al. (Bourgeois et al., 2011)	Geométricos y ópticos	Ratiometría junto con correlación cruzada	Reducción significativa de los artefactos, pero siguen existiendo patrones de movimiento local
Inagaki et al. (Inagaki et al., 2004)	Geométricos y ópticos		Reducción significativa, sin embargo, aún quedan artefactos residuales
Bachatel et al. (Bachtel et al., 2011)	Geométricos y ópticos	Ratiometría y luz pulsada	Disminución de artefactos, pero es necesario emplear otras técnicas complementarias
Kong et al.	Geométricos	Ratiometría junto con	Reducción significativa sin

(Kong et al., 2003)	y ópticos	inmovilización mecánica	eliminación de artefactos residuales
Brandes et al. (Brandes et al., 1992)	Geométricos y ópticos		Misma significancia que Kong et al., pese a usar diferente metodología experimental
Tai et al. (Tai et al., 2004)	Geométricos y ópticos	Ratiometría combinada con métodos de sustracción	Resultados significativos, no obstante, requiere técnicas complementarias
Du et al. (Du et al., 2004)	Geométricos y ópticos	Filtrado frecuencial y métodos de sustracción	Reducción significativa, pero no corrige movimiento rotacional

Tabla 3 – *Búsqueda bibliográfica diferentes softwares compensación artefactos causados por movimiento cardíaco y significancia*

En cuánto a las técnicas empleadas de forma posterior a la adquisición encontramos que la maximización de la información mutua y correlación cruzada logran una reducción significativa, pese a no poder eliminar los artefactos residuales. Vamos a realizar un pequeño estudio de ambas técnicas.

2.2.7. Técnicas de análisis multimodal en electrofisiología

La fusión de datos es el proceso de combinar datos de varias fuentes, entradas de sensores, bloques de procesamiento o bases de datos en un formato de representación unificado (Hall & Llinas, 1997).

El objetivo de la multimodalidad es relacionar la actividad eléctrica cardíaca celular (potenciales de acción) con la actividad eléctrica cardíaca medida en un electrocardiograma uniderivación (ECG). El punto clave de este enfoque es la relación entre intervalos de tiempo medibles en señales ECG e intervalos definidos a nivel celular (PA).

Varios estudios han desarrollado técnicas y métricas que permitan relacionar la actividad celular cardíaca y sus proyecciones en potenciales en potenciales superficiales (ECG). Por ejemplo, en los trabajos (Fossa et al., 2006) (Fossa et al., 2007) se demostró la relación del intervalo QT con el intervalo diastólico y con la duración del potencial de acción. Estos trabajos muestran relaciones experimentales. Sin embargo, en (Manriquez et al., 2006) se relaciona mediante modelado matemático el estado del potencial de acción y la señal del ECG.

El APD representa el tiempo requerido para que una célula cardíaca logre la repolarización después de un estímulo despolarizante en la célula, y el intervalo QT registrado en la superficie corporal está relacionado con los APD de un gran número de células que varían de un sitio a otro del ventrículo (Franz et al., 1988). Además, muchas de las expresiones de ECG de la sístole eléctrica pueden ser canceladas por la naturaleza multidireccional del proceso de activación y recuperación (Kautzner, 2002).

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Otros trabajos como (Illanes & Sérandour, 2014) buscan relacionar los potenciales de acción con la actividad eléctrica medida mediante una única derivación de ECG. Para ello, se empleó un modelo paramétrico de PA. Es decir, se relacionaron dinámicas conocidas a nivel de una célula cardíaca, con dinámicas encontradas a nivel de un registro electrocardiográfico.

La dinámica celular más ampliamente utilizada para relacionar ambos registros es la relación del APD con los intervalos diastólicos (ID). En efecto, se ha logrado demostrar en investigaciones tanto experimentales (Elharrar & Surawicz, 1983) como analíticas (Mitchell & Schaeffer, 2003).

Por tanto, para explicar el método multimodal, es necesario conocer la correspondencia entre curvas de potencial de acción (obtenidas desde la imagen óptica) y electrogramas. Esta relación viene representada en la siguiente figura. Como se puede observar los picos R del electrograma se corresponden con los valores máximos de los PA. Además, el intervalo ARI se corresponde con un APD_x . El valor del APD con el que corresponda se discutirá posteriormente.

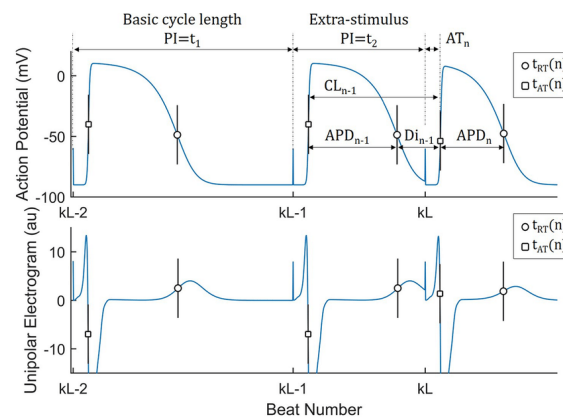


Figura 14 – Relación intuitiva entre los registros de potencial de acción (arriba) y registros electrocardiográficos (abajo) durante un protocolo de estimulación S1-S2. Esta idea básica nos permite crear una correspondencia entre imagen eléctrica y óptica. (Illanes & Sérandour, 2014)

La adaptación dinámica de estos registros, y la integración de la información extraída en ambas modalidades, puede permitir combinar de manera más precisa información global, local y regional sobre la activación y repolarización miocárdica en distintas fases.

Además de trabajar con señales con morfología de potenciales de acción se pueden relacionar con señales de orígenes muy diversos. Por ejemplo, en el caso de (Kenneth et al., 2005) se relacionaron los registros del ECG con señales de presión arterial, saturación de oxígeno y datos respiratorios para lograr un mejor diagnóstico clínico de los sujetos en las unidades de cuidados cardíacos.

Por último, en la bibliografía más reciente podemos encontrar métodos de relación multimodal basados en *machine learning* como el caso de (Li et al., 2021). En este caso la relación se realiza entre señal de ECG y PCG (fonocardiograma). Su finalidad es la detección y estudio de la susceptibilidad a sufrir enfermedades cardiovasculares. Para ello, se empleó una máquina de vectores de soporte para implementar clasificaciones.

CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Base de datos

3.1.1. Registros eléctricos uniderivación unipolares

Para realizar el siguiente registro, se colocó un electrodo en la aorta del corazón que está siendo perfundido mediante el sistema de Langendorff, y otro electrodo unipolar en el ápice del corazón. Ambos electrodos se encontraban conectados a un amplificador y éste, a su vez, a un ordenador donde se monitorizaron/registraron los registros electrocardiográficos de manera continua durante los estudios electrofisiológicos.

En cuanto a los sujetos, el grupo E recoge aquellos que han desarrollado el síndrome metabólico, mientras que el grupo C lo forman los sujetos control.

Además, cada registro contiene 3 vectores, el vector temporal y dos vectores que indican la amplitud de la señal eléctrica a nivel auricular y ventricular (muestreada a 1000Hz).

Estudiando la duración temporal de estos registros. Se observó el grupo control (C) presenta una duración de $317.97 \pm 104.2s$. Mientras que el grupo patológico $267.98 \pm 19.68ms$. Se observa que la duración promedio del grupo control es mayor, así como, su desviación típica.

3.1.2. Registros ópticos

Cualquier sistema de imágenes ópticas consta de un sensor óptico 2D y una fuente de luz estable. Para la obtención de los registros se usó la tecnología EMCCD. Concretamente, se emplearon cámaras de alta gama ultrasensibles. Esencialmente, son sensores de imagen capaces de detectar y cuantificar eventos de un solo fotón sin un intensificador de imágenes. Esto es posible gracias a una estructura única de multiplicación de electrones incorporada en el chip.

Estas cámaras superan una limitación física fundamental para ofrecer una alta sensibilidad con alta velocidad. Esta limitación se encuentra en el amplificador de carga CCD.

Las cámaras EMCCD evitan esta limitación al amplificar la señal de carga antes que el amplificador de carga y, por lo tanto, pueden ofrecer una sensibilidad sin precedentes a altas velocidades. La amplificación de la señal antes de la lectura significa que el ruido de lectura se omite de manera efectiva y que se niega el ruido de lectura que normalmente establece el límite de sensibilidad en CCD y CMOS.

En concreto se usó el modelo EVOLVE 128 de la empresa Teledyne Photometrics. Presenta un 95% de eficiencia cuántica, lectura ultrarrápida y enfriamiento profundo altamente estabilizado.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

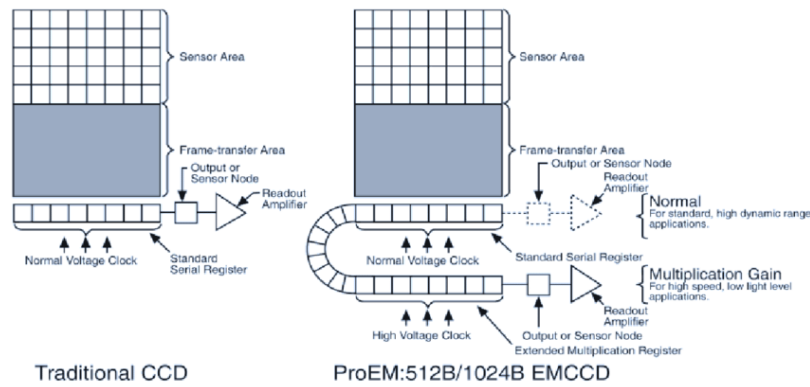


Figura 15 – Diferencia entre cámara utilizada y su predecesora. Recalca la limitación física superada (Shih et al., 2010)

3.2. Materiales

3.2.1. Animales y grupos de estudio

Para poder realizar este estudio experimental se ha utilizado un total de 10 conejos macho adultos (n=10) de la especie New Zealand White (NZW) cuyo peso medio inicial era 4.55 ± 0.18 kg, y con una edad al inicio del protocolo experimental de alrededor de 16 a 18 semanas.

Estos conejos estaban alojados en una habitación con condiciones de humedad ($50 \pm 5\%$) y temperatura ($20 \pm 1,50^\circ\text{C}$) reguladas. Asimismo, se usaron ciclos de luz-oscuridad de 12 horas.

Tras de 3 semanas de aclimatación donde los conejos fueron alimentados con 120 g de pienso estándar (V2333-000, Ssniff, Soest, Alemania), los animales fueron asignados aleatoriamente al grupo control (n=5) o al grupo de SM (n=5).

Los animales del grupo control siguieron el mismo régimen alimentario, que ha demostrado ser apropiado para el mantenimiento del conejo adulto. Mientras que los animales en el grupo de SM fueron alimentados *ad libitum* durante 28 semanas con una dieta rica en grasas (un 10% añadido de aceite de coco hidrogenado, y un 5% de manteca de cerdo; S9052-E020, Ssniff, Soest, Germany) y en azúcares (un 15% disuelto en agua).

En la siguiente tabla (tabla 4), se puede observar la comparativa entre la composición de las distintas dietas. Es importante destacar que la dieta control presenta 2,7 kcal/g mientras que la causante del SM 3,7 kcal/g. Asimismo, la segunda dieta fue complementada con una bebida que presentaba 0,6 kcal/mL.

	Dieta control	Dieta SM
Proteínas	23,4%	15,7%
Grasas	11,1%	43,1%
Carbohidratos	65,5%	41,2%

Tabla 4 – Comparativa composición dietas control y SM

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

La dieta control contenía un 23,4% de proteínas, un 11,1% de grasas y un 65,5% de carbohidratos (2,7 kcal/g). Este método alimentario fue validado in-vivo para el desarrollo del síndrome metabólico y tras 28 semanas se procedió al estudio electrofisiológico.

3.2.2. Reactivos

Durante el protocolo experimental fueron utilizadas las siguientes soluciones:

- Heparina sódica al 5% para la heparinización del animal.
- Propofol (8 mg/kg), para la anestesia del animal.
- Isoflurano al 2% para el mantenimiento del animal.
- Pentobarbital (100 mg/kg)
- Reactivos para la elaboración del Tyrode, que contiene en concentración mM: 130 NaCl, 5.6 KCl, 2.2 CaCl₂, 0.6 MgCl₂, 1.4 NaP₂PO₄, 25 NaHCO₃ y 12.2 glucosa.

3.3. Métodos

3.3.1. Estudio electrocardiográfico

3.3.1.1. Preparación experimental

Tras la eutanasia de los animales por sobredosis de anestésico (pentobarbital 100 mg/kg), se les realizó una toracotomía mediosternal y una pericardiotomía, para lograr una rápida extracción del corazón. A continuación, fue seccionado por su pedículo vascular y sumergido en una solución de Tyrode a baja temperatura (1-5°C) hasta su posterior manipulación. Tras seccionar la arteria pulmonar y disecar la arteria aorta ascendente, se conectó a través de esta un sistema de Langendorff (detallado en el apartado 2.2.2.1). Para ello se realizó una fijación mediante un hilo de seda, y se perfundió retrógradamente el corazón con la solución de Tyrode.

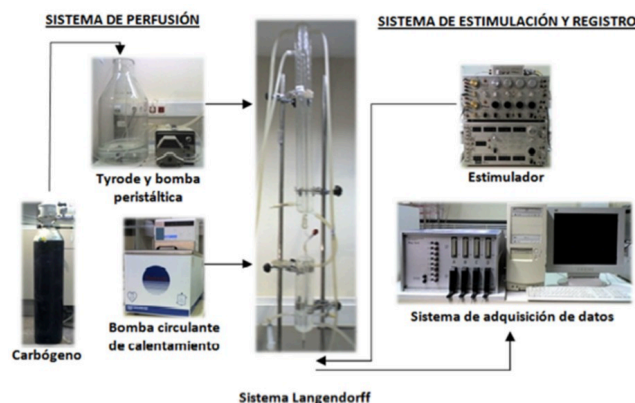


Figura 16 - Esquema básico de una preparación de corazón aislado de conejo NZW. El líquido (Tyrode) se almacena en un recipiente conectado a un depósito de carbógeno desde donde es bombeado al sistema mediante una bomba peristáltica. El líquido nutritivo es calentado hasta llegar al corazón mediante una bomba circulante que contiene agua destilada a 40°C circulando en el interior del sistema.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Recordemos, que el sistema de perfusión Langendorff permite la llegada al corazón de oxígeno, de dióxido de carbono y de los nutrientes necesarios por medio de la aorta ascendente. En la figura anterior se puede observar el sistema de perfusión normógrado utilizado. En este trabajo nos centraremos en los registros obtenidos durante los protocolos de restitución durante la inducción dinámica.

3.3.1.1.1. Legislación experimentación

Las condiciones y procedimientos experimentales comentados para la obtención de estos registros fueron llevados a cabo de acuerdo con lo establecido por la Unión Europea sobre la regulación en el uso de animales con fines científicos (2010/63/CE), promulgado en el Real Decreto 53/2013 de 8 de febrero sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (B.O.E. 8 de febrero de 2013).

Además, el comité ético del Servicio Central de Soporte a la Investigación Experimental de la Universidad de Valencia aprobó todos los procedimientos en el presente estudio experimental (protocolo 2015/VSC/PEA/00049).

3.3.1.1.2. Protocolo de inducción a la fibrilación

Para realizar la estimulación se aplican los estímulos eléctricos directamente sobre el corazón mediante el uso de una serie de electrodos.

Para inducir la fibrilación se utilizó un protocolo dinámico. Este consistía en estimular la célula con una frecuencia que iba aumentando a lo largo del tiempo. El inverso de la frecuencia se denomina longitud de ciclo (*CL, cycle length*).

Con el fin de conocer el acortamiento de las longitudes de ciclo, se ha implementado un algoritmo que mediante el uso de wavelets detecta el punto donde se produce el estímulo.

Una vez obtenidos estos puntos se realizaba una representación del valor de cada intervalo entre estímulos frente al tiempo de simulación.

3.3.1.1.3. Definición y determinación de parámetros de interés

- Intervalo de activación-recuperación (ARI):

En la arritmogénesis, el potencial de acción y el periodo refractario juegan un papel fundamental. Una duración del potencial de acción corta promueve la aparición de arritmias reentrantes (Mines, 2010). Por el contrario, una larga duración subyace en arritmias desencadenadas por despolarizaciones tempranas (Verkerk et al., 2003). La detección del PA requiere registros intracelulares, que no factibles en un entorno clínico. Como sustituto del APD, se utiliza el intervalo de activación-repolarización (IRA), que sí puede derivarse de registros unipolares.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Aunque la despolarización se puede determinar fácilmente en un registro unipolar, el punto de repolarización es menos claro. Por ello, el mayor reto que supone la detección de estos intervalos es la detección de estos puntos.

Como hemos explicado anteriormente (punto 2.1.1.4), áreas con diferentes duraciones del potencial de acción (correspondientes a períodos refractarios largos y cortos) pueden formar el sustrato para el bloqueo unidireccional, requisito previo para la reentrada (Mines, 2010). Técnicamente, los potenciales de acción son difícil de registrar en los latidos del corazón, mientras que medir los períodos refractarios requiere mucho tiempo. Como sustituto, las mediciones del potencial de acción monofásico (MAP) se emplean con frecuencia. Dentro de estas mediciones los intervalos de recuperación de activación de área (ARI) son muy empleados. (Tai et al., 2004)(Haws & Lux, 1990)

Los ARI se derivan de un electrograma unipolar local. A pesar de que estas medidas se han utilizado durante muchos años, todavía existe cierta controversia sobre estas técnicas. (Coronel et al., 2006)

El intervalo de activación-recuperación (ARI), fue definido como el intervalo entre los tiempos de derivada mínima del QRS y máxima derivada de la onda T en electrogramas unipolares por Haws et al (Haws & Lux, 1990). Este parámetro también se puede determinar a partir de múltiples electrogramas registrados simultáneamente proporcionando características espaciales de repolarización.

La validez de esta medición se ha demostrado principalmente con respecto al período refractario. Millar et al demostraron que los ARI se correlacionaban estrechamente con los períodos refractarios ventriculares en condiciones de duración de ciclo variable y estimulación adrenérgica. (Millar et al., 1985)

Posteriormente, Blanchard et al blanchard

concluyeron que los ARI miden eventos locales ya que la medición no se alteró significativamente al cambiar el tiempo de eventos eléctricos distantes.

En la figura 17 se muestran los momentos de activación (A) y repolarización (R) para 3 latidos. El tiempo de activación (AT) y el tiempo de repolarización (RT) se midieron a partir del tiempo de estímulo.

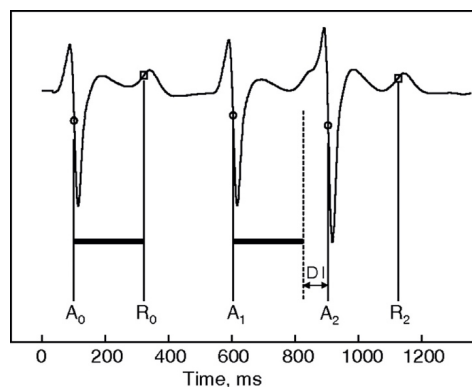


Figura 17 – *Electrograma representativo que indica los tiempos de activación-repolarización y el método para determinar el intervalo diastólico.*

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- **Duración del potencial de acción auricular al 90% de repolarización (APD₉₀):**

El APD₉₀ representa el momento en el que las células ventriculares se excitan y se repolarizan en un 90%. Para calcular el inicio de este intervalo usaremos la derivada $\frac{dV}{dt}$. En la figura 18 se muestra como coincide el inicio del APD₉₀ con la máxima derivada de la señal.

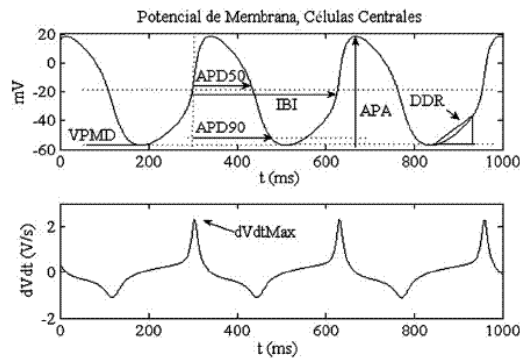


Figura 18 – Características asociadas al APD (Sierra et al., 2008)

3.3.2. Análisis dinámico de la restitución mediante señal eléctrica

El análisis de las señales eléctricas ha sido la parte que mayor complejidad ha requerido. Como se ha mencionado anteriormente, la dificultad radica en identificar el final de los intervalos ARI. Además, como es una inducción a la fibrilación los cambios de frecuencia y, consecuentemente, de morfología de la señal, dificultará la detección. Para lograr una precisa detección se han usado dos métodos distintos con el fin de discutir cual de ellos optimiza la detección.

3.3.2.1. Técnicas transformadas de wavelets y derivadas

En este método realizaremos una precisa detección de los picos R mediante varias técnicas. A partir de estas, y mediante ventanas dinámicas, vamos a buscar el resto de puntos fiduciales (inicio activación y repolarización). A continuación, se muestra el flujograma del método:

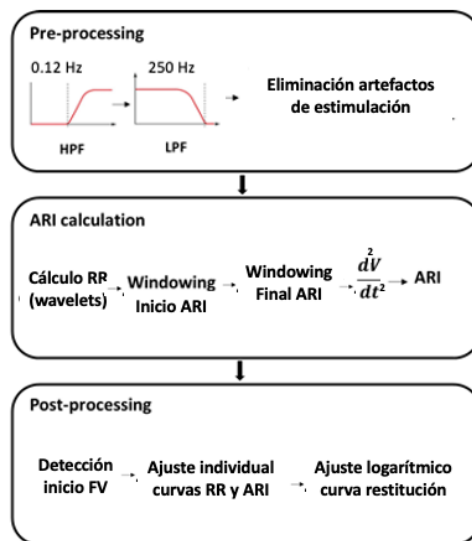


Figura 19 – Esquema estructura básica método detección intervalos ARI propuesto

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

3.3.2.1.1. Prefiltrado

Al tratarse de señales reales, estas presentan mucho ruido que se deberá minimizar. Para ello, se importaron los archivos a Matlab y eliminaron las cabeceras que presentan, exportando los datos como vectores numéricos.

A continuación, fue necesario eliminar las derivas de la línea base. A tal efecto, se eliminó la tendencia polinomial, restándole a la señal original su media. Seguidamente, se redujo la frecuencia de muestreo de la señal de entrada mediante un filtro de respuesta de impulso infinito (IIR) Chebyshev.

En segundo lugar, se aplicó un filtro paso alto con el objetivo de eliminar los componentes de baja frecuencia no deseados (distorsionadores). Estos se pueden deber a artefactos de movimiento muscular, ruido térmico, capacidades parásitas o ruido del electrodo/electrolito/contacto con la piel. Concretamente, el filtro utilizado es de tipo Butterworth de décimo orden, sometido a la misma frecuencia muestral que la señal ECG original (1000 Hz) y con una frecuencia de corte de 0.12 Hz.

Dicha frecuencia se determinó teniendo en cuenta la densidad espectral de potencia de las distintas ondas del ECG (figura 20). Como la información de la onda T (repolarización) es de interés debemos usar una frecuencia de corte inferior al pico que representa esta onda sobre el espectro. Posteriormente, al filtrado de paso alto fue aplicado un filtro de paso bajo del mismo tipo con una frecuencia de corte mayor.

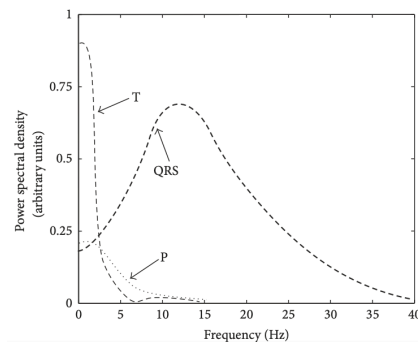


Figura 20 - Espectro de potencia representativo del ECG (Liu et al., 2009)

3.3.2.1.2. Eliminación artefactos de estimulación

Como se trata de una inducción, aparecen artefactos debidos a la estimulación. Estos presentan componentes de alta frecuencia y magnitud elevada. Para eliminarlos, primero han de ser detectados y posteriormente se restarán dichas detecciones a la señal original.

Para la detección se usaron wavelets. Concretamente, usaremos una DWT no estimada de 4 niveles de la familia Symlets (figura 21). Sin embargo, como la detección no se detectan la totalidad de artefactos de inducción se creó un algoritmo de recuperación de puntos no detectados.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

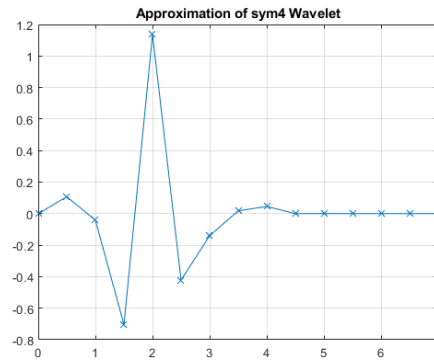


Figura 21 – Morfología de la wavelet madre utilizada para la eliminación de los artefactos de estímulo

Este comprobó que en cada intervalo R-R existía una detección del artefacto de estimulación. En caso de defecto, se creaban ventanas dinámicas y dentro de esta se busca el punto de mínima amplitud (correspondía con el complejo de estimulación). Para hacerlo robusto a los continuos cambios de frecuencia, la amplitud esta ventana dependió de la frecuencia del ciclo cardíaco anterior. Concretamente se calculó restándole a cada pico R el 30% (inicio de la ventana) y el 25% (final) y el de la longitud del intervalo R-R anterior.

Además, podría ocurrir que existiera un bloqueo, es decir, que tras una estimulación no se produjera un complejo QRS. Para hacer nuestro algoritmo robusto ante ellos, se comprueba que la distancia entre ondas R-R no sea muy superior al intervalo R-R anterior. Concretamente, si dicho intervalo es 1.3 veces mayor al intervalo justamente anterior, no se despolarizó el ventrículo correctamente, siendo necesaria la detección de varios estímulos dentro de dicho intervalo R-R.

Para realizar esta doble detección se crearon dos ventanas dinámicas:

- La primera de ellas será igual que las anteriores (25-30% del intervalo R-R anterior)
- La segunda de ellas será igual que las anteriores, pero se le sumará el valor de la longitud de ciclo anterior. Es decir, la ventana vendrá limitada por el 125-130% del intervalo R-R anterior.

Puede ocurrir, que ocurran varios bloqueos seguidos, por tanto, este proceso se repetirá cíclicamente, hasta que no se detecten más artefactos de estimulación que la vuelta anterior.

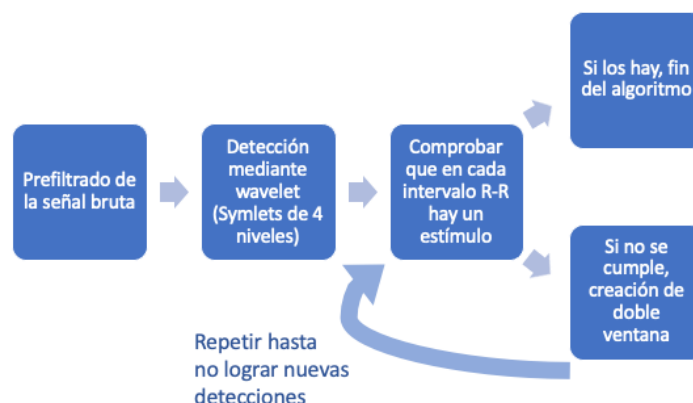


Figura 22 – Flujograma del método empleado para la eliminación de estímulos

3.3.2.1.3. Detección intervalos R-R

La detección de los picos R debe ser altamente precisa, ya que, a partir de estos se crearon las ventanas temporales para buscar el resto de puntos fiduciales. Esta localización se realizó mediante wavelets, siendo muy importante aplicar una wavelet madre que maximice el número de detecciones correctas minimizando la distorsión de la señal. A continuación, se procedió a la discusión y elección de esta.

Para analizar la distorsión de la señal se analizó el parámetro RMS (Root Mean Square). La raíz cuadrada media se definió como la raíz cuadrada del cuadrado medio, donde el cuadrado medio se calculó como la media aritmética de los cuadrados de un conjunto de números (de Bakker, 2019). El RMS también se puede definir para funciones continuas en términos de una integral de los cuadrados de los valores instantáneos durante un ciclo. Este parámetro será calculado mediante la siguiente ecuación:

$$x_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot (x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2)}$$

Donde n es el número de muestras contenidas en el registro electrocardiográfico.

Para poder analizar la distorsión de la señal al aplicar una determinada wavelet madre se calculó la variación de RMS. Para ello, se dividió el valor RMS obtenido al aplicar una determinada wavelet por el valor de la señal original. Se realizó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Variación RMS (\%)} = \left(1 - \frac{RMS_{wavelet}}{RMS_{original}}\right) \cdot 100$$

Por tanto, cuanto menor sea el valor de esta variación, menor será la deformación y más indicada será la utilización de esa wavelet madre.

Una vez seleccionada la wavelet a usar, se eligió el número de niveles esta. Recordemos que por cada nivel de descomposición que realizamos se aplica un filtrado paso alto y uno paso bajo de media banda para la obtención del detalle Dn y de la aproximación An.

Al igual que para la detección de estímulos, no se detectan la totalidad de puntos, por ende, es necesario un algoritmo de recuperación de puntos no detectados. Este calculó la distancia entre picos R-R y si esta es superior a la distancia R-R anterior por un factor de 1.3, se buscó entre ambos picos, el punto de mayor amplitud. Para hacer más robusto el algoritmo este valor de amplitud máxima se buscó dentro de una ventana dinámica cuyos límites están determinados por el 40% y el 60% de la duración R-R anterior. Esto se repitió cíclicamente hasta que el número de picos detectados se mantuvo constante.

3.3.2.1.4. Detección de bloqueos en la conducción

Es muy importante considerar la aparición de bloqueos durante el ensayo, ya que, en caso de que existan se deben realizar correcciones en el protocolo de inducción.

Para realizar este cálculo se utilizó la correlación de Pearson sobre las series temporales de marcas detectadas. El coeficiente de correlación de dos variables es una medida de su

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

dependencia lineal. Si tenemos dos variables con N observaciones escalares, el coeficiente de correlación de Pearson se define como:

$$\rho(A, B) = \frac{1}{N - 1} \cdot \sum_{i=1}^N \left(\frac{A_i - \mu_A}{\sigma_A} \right) \cdot \left(\frac{B_i - \mu_B}{\sigma_B} \right)$$

Donde μ_A y σ_A son la media y la desviación estándar de A, respectivamente para B. En nuestro caso A será el vector de posiciones del eje de abscisas donde se encuentran los estímulos y B donde se encuentran los picos R.

3.3.2.1.5. Detección inicio intervalo ARI (activación)

La metodología que se va a explicar ya ha sido empleada con anterioridad por otros autores como (Hanson et al., 2009).

Como el inicio del intervalo de activación-repolarización coincide con el punto de derivada máxima, debemos derivar la señal y mediante una ventana dinámica localizar los puntos máximos. La ventana tendrá su inicio $0,02 \cdot \text{Duración intervalo R-R anterior}$ posterior al pico R y su final $0,12 \cdot \text{Duración intervalo R-R anterior}$ posterior al pico R

A continuación, se presenta un flujograma de como se realiza dicha detección.

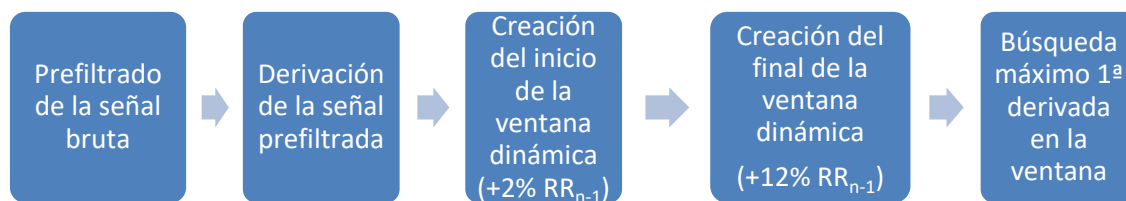


Figura 23 – Flujograma detección activación registro real

3.3.2.1.6. Detección final intervalo ARI (repolarización)

La localización de estos puntos se basa en la búsqueda de los mínimos presentes en el valor absoluto de la segunda derivada de la señal original. Sin embargo, como es una señal real y con ruido, se pueden detectar puntos mínimos que no correspondan con el deseado, por tanto, un correcto inventariado es clave. Un método muy similar fue empleado en (Orini et al., 2016).

A nivel práctico, la creación de estas ventanas ha supuesto un gran reto, ya que, la frecuencia cambia a lo largo de la experimentación. Por tanto, los límites de esta ventana deben depender de la frecuencia. En un primer momento se pensó crear una ventana del 20 al 55% de la longitud R-R anterior. Sin embargo, conforme aumentaba la frecuencia de estimulación esta ventana tenía una amplitud demasiado elevada.

Para solventarlo se creó un bucle que reducía iterativamente la longitud de esta. En los últimos ciclos cardíacos la ventana que mejoraba la detección era del 28 al 43%. Por tanto, el algoritmo propuesto conociendo el número de ciclos cardíacos presentes en la simulación y el tamaño de las ventanas inicial y final, calcula la reducción de amplitud unitaria tras cada ciclo cardíaco.

3.3.2.1.7. Identificación entrada a la fibrilación

Es muy importante identificar el momento en el que el corazón entra en fibrilación, ello permitirá no incluir las muestras pertenecientes a este periodo en el ajuste de la curva de restitución. Incluir en el ajuste logarítmico el intervalo temporal correspondiente a la fibrilación podría alterar el ajuste de la curva, falseando los resultados obtenidos.

Para determinar este instante se propone un algoritmo, que calcula la energía de cada ciclo cardíaco. Es decir, a partir de las detecciones de los intervalos R-R, se va a calcular la energía asociada a dicho periodo. Cuando la variación de este parámetro sea muy abrupta, supondrá que el corazón ha entrado en fibrilación.

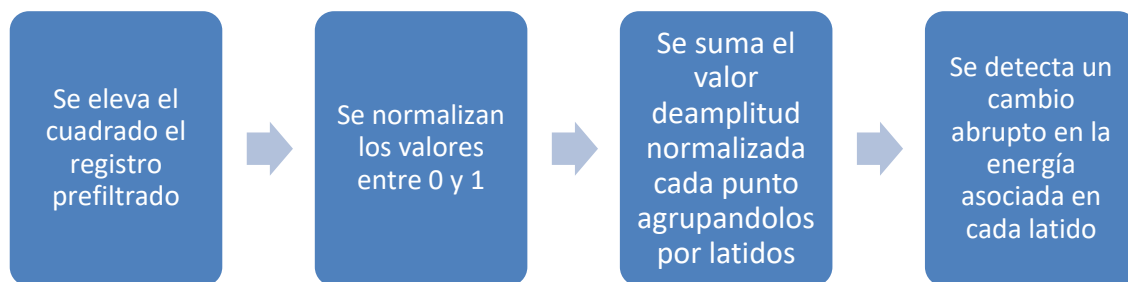


Figura 24 – Flujograma para la identificación del instante de entrada a la fibrilación

A continuación, se comparará el método no supervisado propuesto con un gold-estándar. Dicha comparación se realizará mediante un gráfico de Bland-Altman. Es decir, se utilizará para validar una metodología nueva respecto a una ya establecida. Para ello, el método cuantifica la diferencia de media entre ambas técnicas y un rango de confianza.

En la representación de Bland-Altman se muestran dos barras horizontales que representan los límites de aceptación (se aceptan aquellos que presentes una diferencia media de $\pm 1,96 \cdot SD$ (desviación estándar). La línea horizontal media representa la media promediada.

3.3.2.1.8. Construcción y ajuste curva de restitución

El método de construcción que se presentará a continuación se basa en otros que podemos encontrar en bibliografía como (Garfinkel et al., 2000)(Elharrar & Surawicz, 1983)

En un primer momento, se represento en una gráfica los intervalos R-R (eje de abscisas) frente a los intervalos ARI directamente y se calculo la recta de ajuste que mejor se ajustaba. Sin embargo, se cometían bastantes errores sobretodo en altas frecuencias.

Por tanto, se decidió realizar los ajustes por separado. En primer lugar, se ajustará la curva de los intervalos R-R e intervalos ARI. Posteriormente, los valores ajustados de estos se representarán en la misma gráfica y se obtendrá un último ajuste de la curva de restitución final.

Antes de empezar a hablar de ajustes concretos, se debe destacar que se eligió aquellos ajustes que maximizan el coeficiente de correlación múltiple (R^2). Este valor nos permitirá conocer cómo de bien nuestra recta podrá predecir esos resultados. Por tanto, este parámetro nos indica el porcentaje de variación de la variable de respuesta que explica su relación con otra variable predictora. Cuanto mayor sea su valor mejor será el ajuste realizado.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

En nuestra aplicación, se realizaron ajustes de Fourier de segundo grado para la curva de los intervalos RR. Sin embargo, para los intervalos ARI la curva que mejor ajuste logra es la polinómica de segundo grado.

Para realizar estos ajustes se utilizó la Toolbox de Matlab: *Curve Fitting*. Esta permite, además de comparar varios ajustes, realizar ajustes no lineales, interpolaciones, suavizados... También, permite generar código de forma automática para una vez seleccionado el modelo, poder automatizar el análisis. Esta última parte es muy interesante, ya que, permitirá una mejor integración en la posterior aplicación médica para personal clínico.

3.3.2.2. Técnica filtrado analógico y derivadas

Al igual que en la técnica anterior es necesario un paso de preprocesamiento y procesamiento para extraer correctamente el ARI y con él la curva de restitución del caso de control y MS. Este método, pese a funcionar correctamente, es menos robusto por estar basado en amplitudes. Por tanto, tras comparar resultados con la técnica recientemente mencionada (técnicas de wavelets y derivadas), se escogió la primera. Los fundamentos teóricos junto con los resultados obtenidos con este método se adjuntan en el anexo (Anexo 2).

3.3.3. Análisis dinámico de la restitución mediante señal óptica

En este tipo de registro estamos visualizando el corazón en una vista concreta y vamos a tener una grabación longitudinal (varias imágenes 128x128 píxeles a lo largo del tiempo). Nuestro objetivo es incluir en la curva de restitución la parte multimodal óptica. Para ello nos vamos a fijar en el centro de la imagen (zona ventricular que presenta la mayor señal a ruido).

De cada secuencia vamos a extraer una señal que será el promedio de un conjunto de píxeles de la imagen, 4 píxeles concretamente. Por tanto, será un conjunto de potenciales de acción reales. Ya no será de una célula exacta, pero será de un conjunto de ellas. Es decir, tendremos la duración del potencial de acción de una serie de células presentes en ese tejido. A partir de aquí vamos a obtener dos parámetros: APD_{90} e intervalo de acoplamiento (CI). Flujograma:

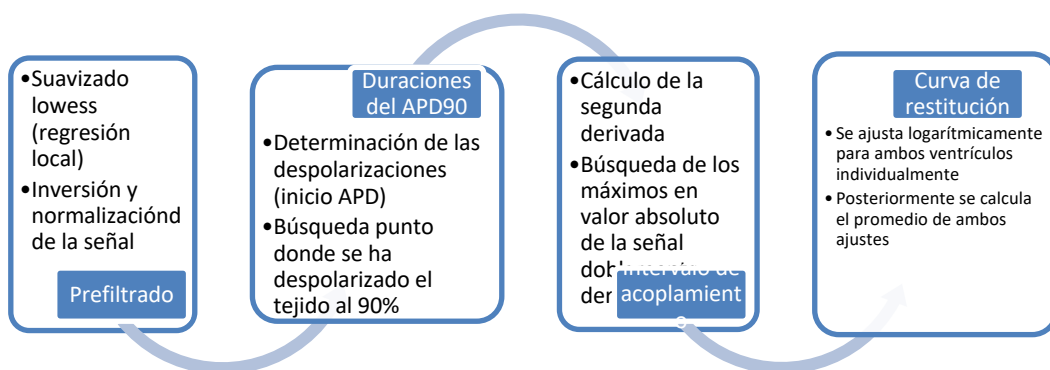


Figura 25 – Flujograma para el procesamiento de la señal óptica

3.3.3.1. Prefiltrado de la señal

Gracias al uso de desacoplantes antes de la adquisición de estas imágenes, los artefactos de movimiento son bajos. Sin embargo, se puede usar un prefiltrado de la señal para facilitar las posteriores detecciones. Se aplicará el mismo filtrado a todas las adquisiciones.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Este utiliza la función *smooth* de Matlab para suaviza los datos mediante el uso de un filtro de promedio móvil. Concretamente se aplica el método de suavizado *lowess* (Realiza una regresión local con mínimos cuadrados lineales ponderados y con un modelo polinomial de primer grado). Además, se toma 15 como el número de puntos de datos para calcular el valor suavizado. Posteriormente al filtrado, se invierte la señal y se normaliza.

3.3.3.2. Cálculo duraciones del APD

Para determinar los APD debemos, en primer lugar, determinar las despolarizaciones a partir de la derivada máxima. Ese punto de derivada máxima nos indicará la muestra a partir de la cual se empieza a medir el valor del potencial de acción. Un criterio sencillo sería determinar el APD₉₀ (indica cuando se ha completado el 90% de la despolarización, explicado en 3.3.2).

3.3.3.3. Cálculo intervalo de acoplamiento

Para obtener el valor del intervalo se van a seguir dos fases. En la primera se busca la distancia entre despolarizaciones (distancia picos R-R a nivel de cuerpo completo). Esta medida nos daría una medida subrogada bastante precisa de los intervalos de acoplamiento.

Con el fin de aumentar esta precisión, hemos realizado la segunda derivada y, posteriormente, su valor absoluto. En dicha señal transformada se buscarán los máximos de la señal. Esta medida no depende la amplitud de los picos, por tanto, la detección es mejor.

El intervalo de acoplamiento nos permitirá construir la curva de restitución, indicando en que punto comienza los intervalos acoplados de la parte óptica (no se toma de forma continua como la eléctrica, se realizan registros discretos).

3.3.3.4. Cálculo curva restitución óptica

Para calcular la curva de restitución óptica se empleará un método similar al empleado por Kappadan et al. (Inagaki et al., 2004). En este, se representan todos los puntos pertenecientes a las diferentes adquisiciones temporales de un mismo sujeto. Además de realizar el ajuste se representarán las barras de error.

Una vez representados se realiza un ajuste de logarítmico. Este modelo ya fue empleado por Lombardo et al. (Lombardo et al., 2016). Esto se realiza individualmente para el VI Y VD.

3.3.4. Análisis estadístico

El objetivo de este análisis será comprobar que los dos grupos (control y patológico) son estadísticamente independientes. Esto se realizará aplicando la prueba t-student sobre las pendientes de las distintas curvas de restitución. Este se fundamenta en dos premisas: distribución de normalidad e independencia entre muestras. Se utilizará para examinar las diferencias entre dos grupos muestrales pequeños (n=5) con homogeneidad en sus varianzas.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1. Registros eléctricos

4.1.1. Determinación automática y análisis del protocolo de inducción en registros experimentales eléctricos

Como se ha explicado anteriormente en el apartado 3.3.1.2, se utiliza un protocolo dinámico donde por cada 3 s de experimento, el intervalo entre estímulos se recortaba 3 ms. Para poder concluir esto, se ha realizado un algoritmo que realizaba las detecciones de los estímulos como se puede observar en la siguiente figura (Figura 26).

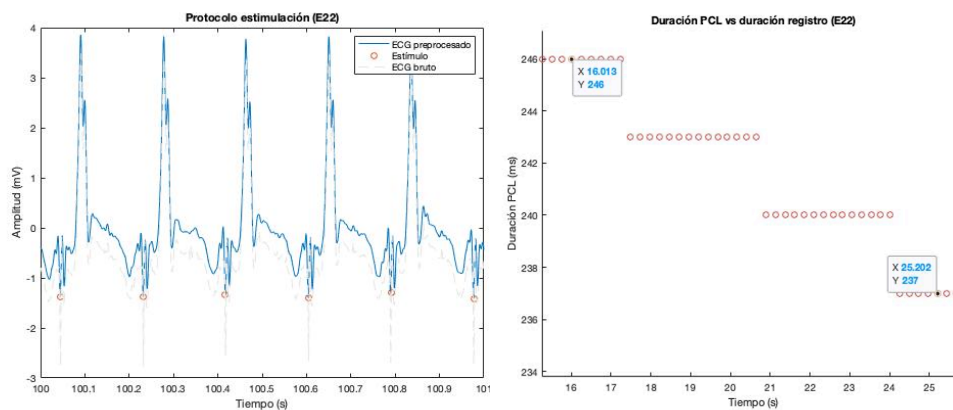


Figura 26 – Detecciones de los estímulos (izq.) y duraciones de los PCL (der.)

Es claramente observable, como el tiempo entre estímulos va disminuyendo de forma progresiva mientras va transcurriendo el experimento. A continuación, se calculará el intervalo entre estímulos (PCL) y se va a estudiar su disminución por segundo de experimento. Para ello, representaremos un gráfico que muestre la duración del PCL en función del tiempo de experimentación transcurrido.

Se observa como entre los 16 y 25s, la duración del PCL se recorta el 9 ms. Por tanto, se puede concluir que este protocolo de inducción cada 3s se acorta el periodo entre estímulos 3ms.

4.1.2. Eliminación del estímulo de inducción mediante técnicas wavelet en registros experimentales eléctricos

Tal y como se ha explicado en métodos, mediante el uso de wavelets se restan las detecciones de los estímulos a la señal original. En la figura 27, se puede observar el resultado del

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

prefiltrado y de la eliminación de artefactos de estimulación sobre un registro real (registro E10).

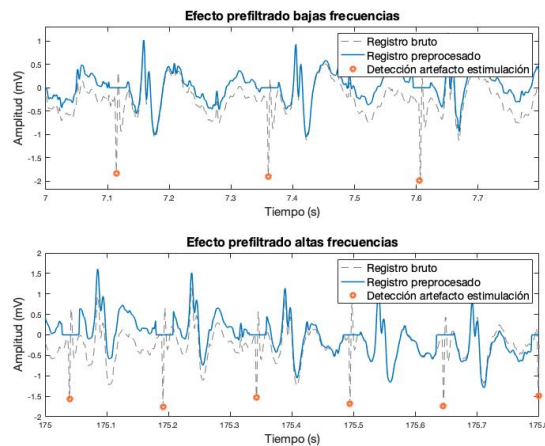


Figura 27 – Efecto filtrado y eliminación de artefactos de estimulación.

4.1.3. Resultado de la detección automática de los picos R y correlación con la inducción

Con el método planteado obtenemos la detección precisa y de la totalidad de picos R-R, siendo una fuerte base para, a partir de ellos localizar los intervalos ARI mediante el uso de ventanas dinámicas. Como la detección primaria de estos picos se va a realizar mediante wavelets, se va a estudiar cual ofrece mejor eficacia y menor deformación. Esta discusión está desarrollada en el anexo (Anexo 1).

Finalmente se escogió la wavelet madre Daubechies por ofrecer menor deformación en la señal reconstruida y presentar una alta proporción de detecciones correctas. Además, siguiente el criterio de optimizar el número de detecciones de ondas R correctas, se eligieron 3 niveles de descomposición.

En la siguiente representación (figura 28) se muestra la duración de los intervalos R-R en cada ciclo cardíaco. Se puede apreciar como no existen valores outliers en la parte previa a la fibrilación. Es decir, no hay ningún dato atípico debidos al algoritmo de detección (no hay puntos superiores a 3 desviaciones estándar) o alejado del patrón general que siguen los puntos (curva logarítmica decreciente).

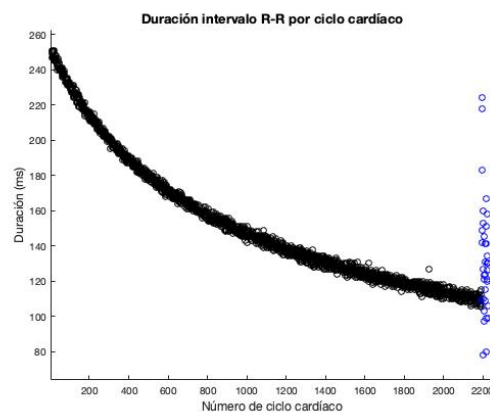


Figura 28 – Duración intervalos R-R. El cambio de color representa la entrada en fibrilación

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Una vez detectados todos los estímulos y picos R, se realiza una comprobación de que no existen bloqueos. Un bloqueo en la conducción cardíaca sucede cuando la velocidad de conducción eléctrica se ve bloqueada, impidiendo que los estímulos progresen y gobiernen el corazón alcanzando las cámaras inferiores del corazón. Es decir, si tras artefacto de estimulación no precede un pico R, existirá un bloqueo.

Para realizar este análisis de forma automatizada, se calculan los coeficientes de correlación de Pearson. Como se ha explicado en la parte referente a la metodología. Los resultados muestran una dependencia máxima entre ambos picos para todos los registros analizados y, por tanto, la inexistencia de bloqueos, asegurando la captura en todos los eventos.

4.1.4. Identificación de la entrada a la fibrilación

Para identificar si el método propuesto es correcto se van a confrontar dos técnicas (propuesta anteriormente y visual). La siguiente tabla (tabla 5) recoge dicha comparativa:

	Método visual	Método automático	Error porcentual
SM#1	337.538	337.849	0.0921%
SM#2	230.199	228.203	0.87%
SM#3	234.435	233.659	0.33%
SM#4	268.247	268.258	0.0041%
SM#5	250.453	250.080	0.15%
CTL#1	277.067	276.710	0.13%
CTL#2	170.063	169.426	0.37%
CTL#3	718.817	718.169	0.0901%
CTL#4	212.182	211.780	0.19%
CTL#5	187.792	187.807	0.0080%

Tabla 5 – Número de muestra sobre pico RR del último latido efectivo

Además, para compara los resultados obtenidos con la metodología automática no supervisada y los obtenidos con el método visual se emplea una representación Bland-Altman.

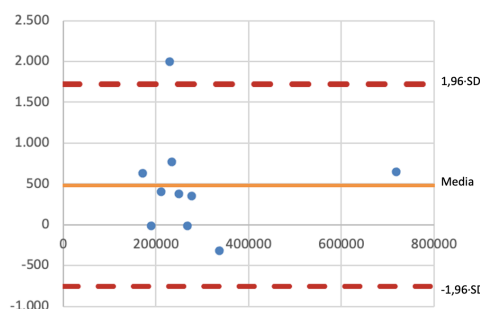


Figura 29 – Representación Bland-Altman (valoración método entrada en fibrilación).

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Como puede verse en la figura superior, los puntos se agrupan aproximadamente alrededor de una línea naranja. Estos presentarán un grado de dispersión determinado por la amplitud de las diferencias de resultados entre ambos métodos. Es decir, cuanto mayor sea la dispersión, peor será el acuerdo entre los dos métodos y, por tanto, peor funcionará el método no supervisado propuesto.

Además, se han graficado dos rectas horizontales que coinciden con una desviación estándar por debajo y por encima de la media, estos serán los límites considerables como válidos para aceptar el método.

4.1.5. Resultado y ajuste de la detección de los intervalos activación-repolarización. Comparativa tipos de ajuste y extracción de pendientes, mediante técnica de wavelets y derivadas

4.1.5.1. Detecciones inicio intervalo ARI (activación)

Siguiendo el método mencionado anteriormente en métodos, encontramos los siguientes valores de activación.

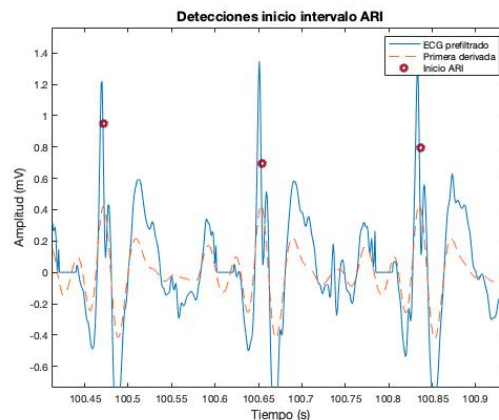


Figura 30– Detecciones inicio intervalos activación-repolarización para el registro E10.

4.1.5.2. Detecciones final intervalo ARI (repolarización)

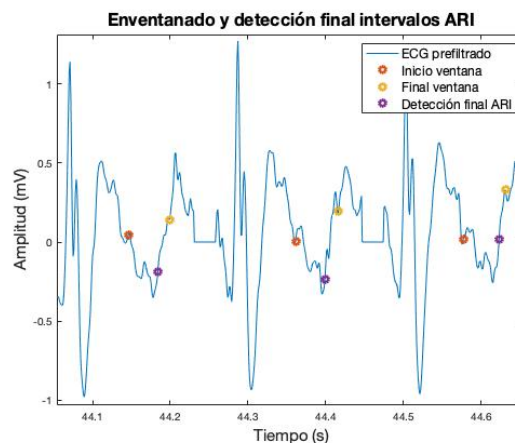


Figura 31 – Finales del intervalo ARI (también se muestran el inicio y final de las ventanas)

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

4.1.5.3. Ajuste de la detección de los intervalos ARI

Para la curva de los intervalos R-R se utilizó un ajuste de Fourier de segundo grado, ya que, aportaba valores de R^2 superiores a 99,8%. Por otro lado, esta curva no lograba un buen ajuste del intervalo ARI, por ello, se utilizó un ajuste polinómico de segundo grado.

El valor del parámetro R^2 para esta segunda curva, eran menores, pero nunca inferior al 99%.

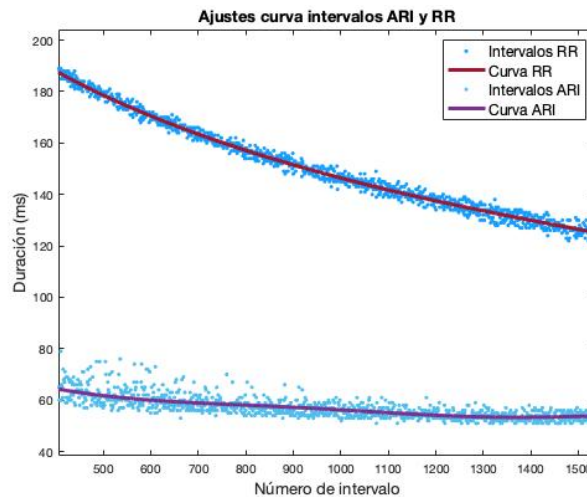


Figura 32 – Curva ajuste intervalos R-R y ARI

4.1.6. Resultado de la detección de los intervalos activación al final de la repolarización (pseudo-QTs)

En lugar de detectar el final del intervalo ARI (valor mínimo de la segunda derivada) es posible detectar el final de la onda T. De esta forma la duración del intervalo QT es la suma del intervalo ARI más la onda T. Para realizar la detección simplemente tenemos que desplazar la ventana hacia la derecha. El inicio de la ventana comienza en la onda R más el 45% del intervalo R-R anterior. El final de la ventana se situará en el 65% del intervalo R-R anterior.

En la siguiente figura se muestra la diferencia entre las curvas de restitución dinámica ARI-RR y QT-RR. Se puede observar como para bajas frecuencias la diferencia entre ambas medidas es de 45ms, mientras para altas frecuencias la diferencia es inferior a 25ms.

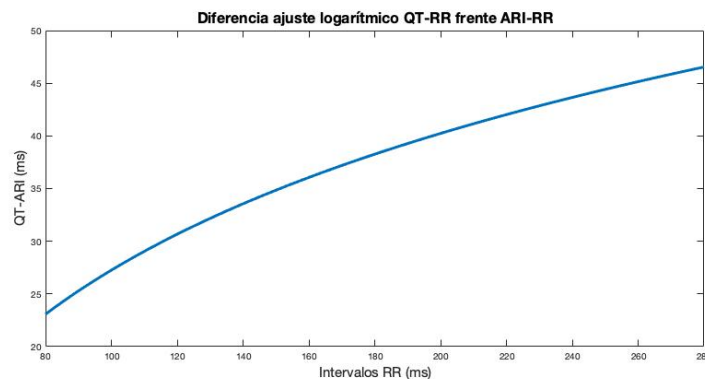


Figura 33 – Medida subrogada del ARI frente al QT

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

4.1.7. Curvas de restitución dinámica en controles y análisis de los parámetros de restitución en controles

Para realizar este ajuste se usó la forma logarítmica por ser la que mayor R^2 y bondad de ajuste presentaba. Se obtuvieron las siguientes 5 curvas (figura 34):

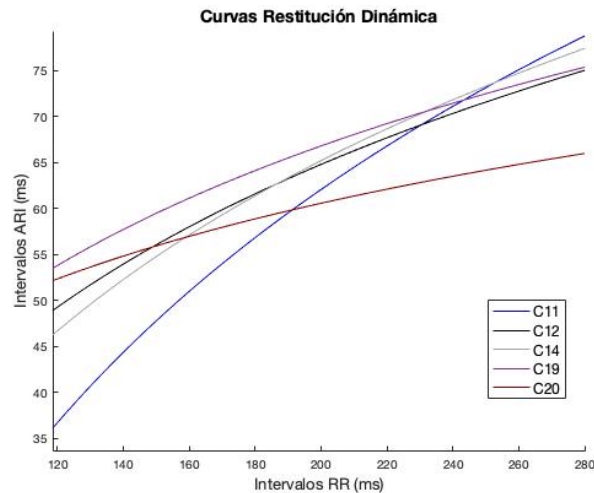


Figura 34 – Curva ajuste restitución dinámica para todos los registros del grupo control.

Estos valores los podemos registrar en la siguiente lista (tabla 6):

Registro	Intervalos fiduciales		Ajuste logarítmico	
	ARI medio (ms)	ARI dispersión (ms)	a	c
CTL#1	53.97	17.42	49.63	-200.9
CTL#2	59.83	10.67	30.39	-96.23
CTL#3	59.28	12.73	36.26	-126.92
CTL#4	62.64	8.93	25.45	-68.05
CTL#5	57.94	5.65	10.16	-24.74

Tabla 6 – Recopilación ajuste de curvas grupo control e intervalos fiduciales.

4.1.8. Obtención de la curva promedio intragrupo control

En cuanto al valor de la curva promedio, presenta los siguientes parámetros:

Registro	Intervalos fiduciales		Ajuste logarítmico	
	ARI medio (ms)	ARI dispersión (ms)	a	c
Media CTL	58.72	12.069	31.57	-103.4

Tabla 7 – Ajuste curva promedio grupo control e intervalos fiduciales.

Sobre la gráfica obtenemos la siguiente curva promedio (figura 35):

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

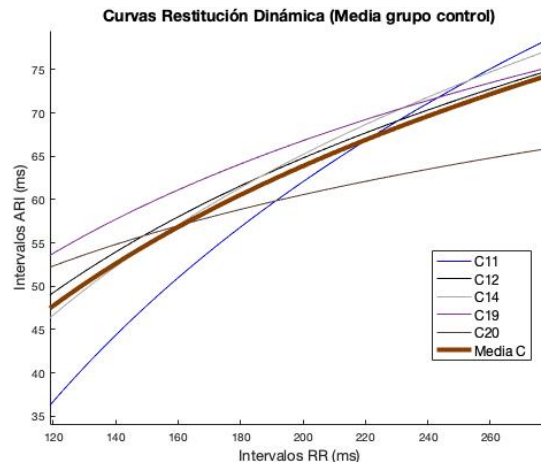


Figura 35 – Curva ajuste restitución para todos los registros y promedio del grupo control

4.1.9. Curvas de restitución dinámica y análisis de los parámetros de restitución en el contexto de síndrome metabólico

En cuanto a la parte eléctrica, obtenemos un gráfico de restitución dinámica RR-ARI donde cada recta logarítmica representa un caso de nuestra BBDD. En la siguiente figura podemos encontrar representados en colores cálidos los sujetos SM y en fríos los del grupo CTL.

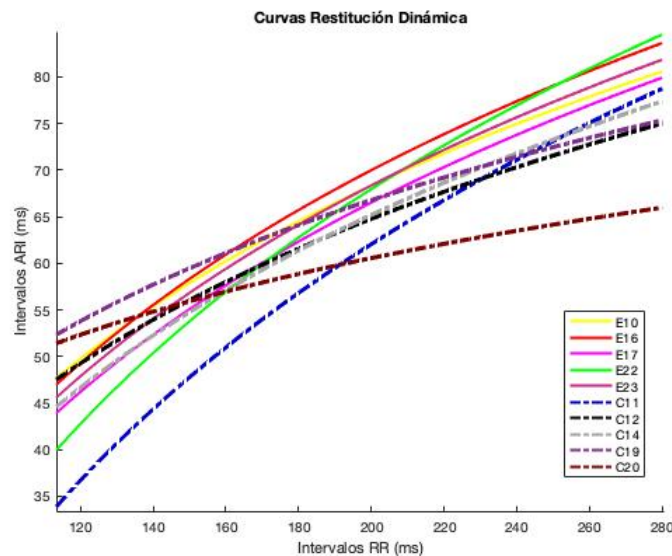


Figura 36– Curva restitución dinámica para todos los sujetos (Intervalos RR entre 115 y 180ms).

En cuanto a la morfología de dichas curvas se observa una mayor disparidad en las del grupo CTL, mientras que las de la clase SM presentan mayor paralelismo.

Los parámetros de la curva promedio se recogen en la siguiente tabla:

Registro	Intervalos fiduciales		Ajuste logarítmico	
	ARI medio (ms)	ARI dispersión (ms)	a	c
Media SM	61.70	13.19	41.02	-148.60

Tabla 8 – Parámetros curva ajuste restitución dinámica para todos los registros SM

4.1.10. Obtención de la curva promedio en el contexto del síndrome metabólico y comparación con los controles

A continuación, se muestra un gráfico que representa la diferencia entre ambas curvas promedio. El objetivo de este gráfico es conocer la diferencia en las distintas frecuencias estimuladas entre ambos grupos. Se puede observar como a altas frecuencias (PCL bajos), el grupo control presenta mayor duración del intervalo ARI, mientras que para bajas frecuencias es el grupo patológico el que presenta mayor duración.

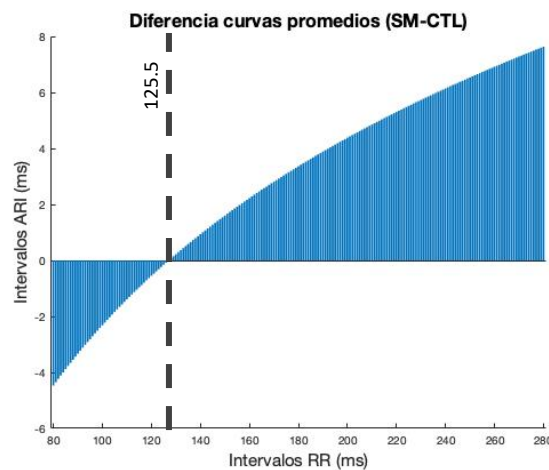


Figura 37– Diferencia entre curvas de restitución promedio por grupos (grupo patológico menos el grupo control).

4.1.11. Análisis de las pendientes

En esta sección, se van a mostrar los valores de pendiente máxima para cada grupo. Recordemos que para ello se buscará el valor máximo de la derivada de cada curva y posteriormente se graficará en un diagrama de Box-plot.

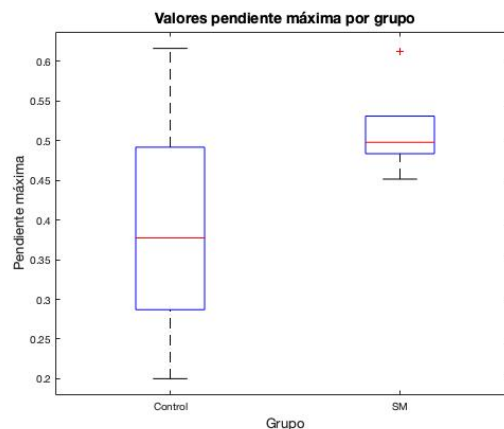


Figura 38 – Representación box-plot que grafica los valores de pendientes máxima agrupados

Para realizar el análisis estadístico de las pendientes vamos a usar el test t-Student como se explico en métodos. Se obtiene un valor del test de 0,073. Es decir, que la probabilidad de etiquetar una muestra de forma errónea es del 7,3%. Asumiendo un valor de $P=0.05$ para rechazar la hipótesis nula, es evidente que hay una tendencia hacia valores mayores de

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

pendientes en el grupo patológico, pero la diferencia entre grupos no es significativa. Además, ambas medias intragrupo distan 0,143.

4.2. Registros ópticos

4.2.1. Análisis de la restitución de la duración del potencial de acción entre la activación y la repolarización empleando registros ópticos

A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos en los distintos pasos llevados a cabo para la obtención de las curvas de restitución óptica.

4.2.1.1. Prefiltrado de la señal

El preprocesado de los registros ópticos se realizó como se ha descrito anteriormente (Lee-Calvo et al 2017, JL Laughner 2012). En primer lugar, se eliminó el ruido de fondo y se realizó un filtrado sobre los registros en cada pixel.

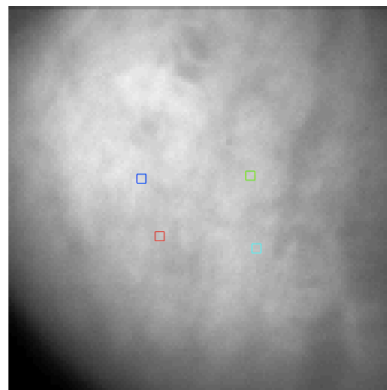


Figura 39 – Selección de píxeles para la obtención de señal óptica

En la figura 40 se muestra el efecto del filtrado (explicado en metodología) sobre un registro de muestra de uno de los casos analizados.

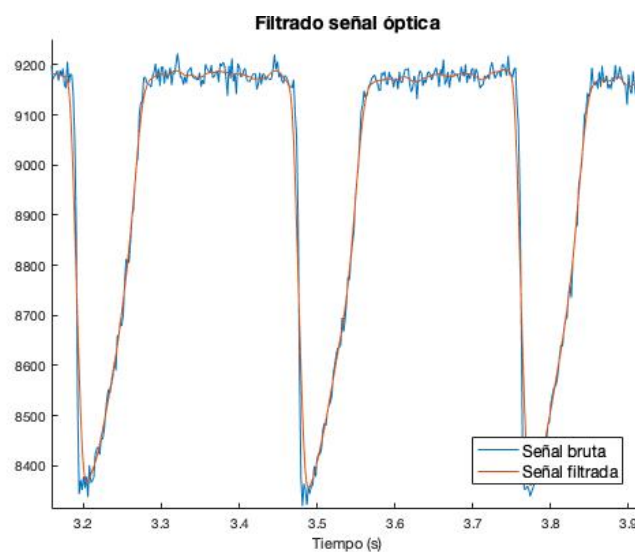


Figura 40 – Efecto filtrado señal óptica.

4.2.1.2. Cálculo duraciones del APD

En la siguiente figura se observa el registro filtrado junto con su derivada. Se puede observar el final e inicio de los intervalos APD₉₀ y como el inicio coincide con el máximo de la primera derivada.

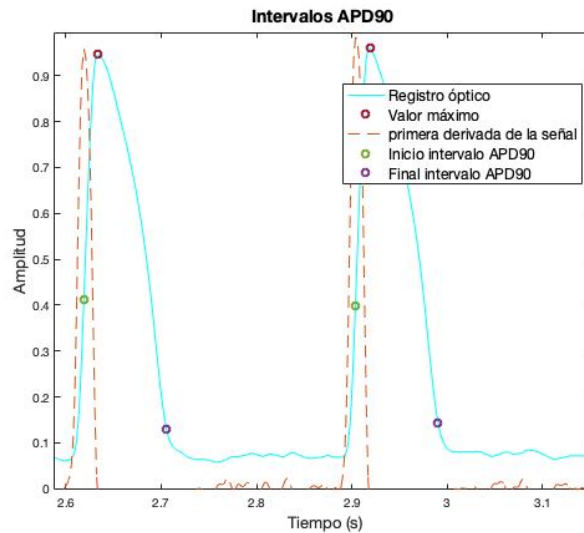


Figura 41 – Intervalos APD₉₀.

4.2.1.3. Cálculo longitud ciclo estimulado (PCL)

En la figura posterior se puede observar los dos métodos utilizados para calcular el PCL: método por amplitudes máximas o por la segunda derivada (intervalos de acoplamiento). Cuando se habla de intervalos de acoplamiento en el gráfico, únicamente se muestra el final de dichos. Su inicio se sitúa en el final del APD₉₀ del ciclo cardíaco anterior (Longitud de ciclo = APD₉₀ + Intervalo de acoplamiento).

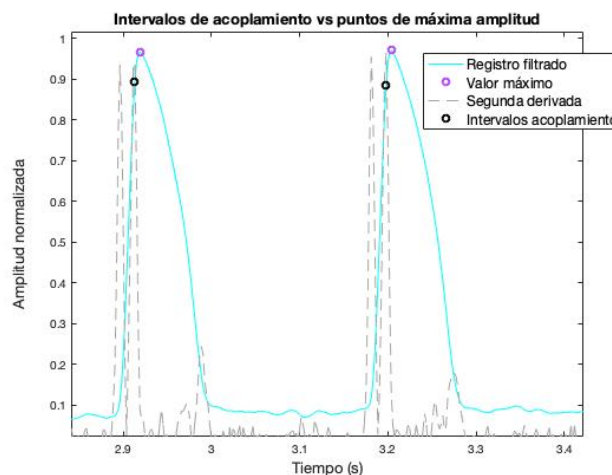


Figura 42 – Intervalos de acoplamiento para el registro E23.

4.2.2. Restitución en el ventrículo izquierdo

A continuación, se muestran los puntos de la curva de restitución y posteriormente su ajuste logarítmico para el ventrículo izquierdo. El ajuste se muestra con barras de error en la figura 43

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

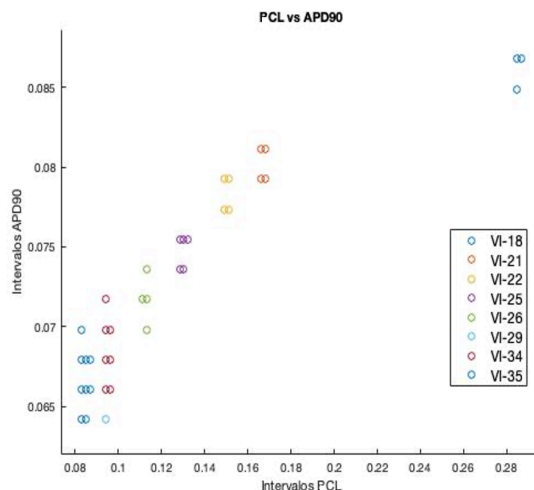


Figura 43 – Intervalos APD_{90} frente a BCL para todas las adquisiciones del VI.

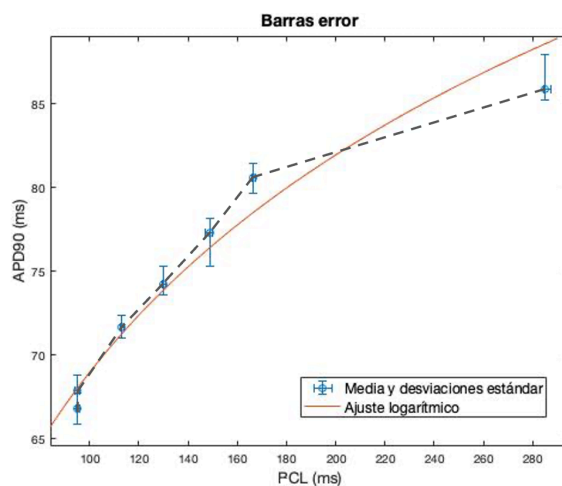


Figura 44 – Gráfico barras error para registro ventricular izquierdo.

A continuación, se va a repetir el mismo proceso, pero para el ventrículo derecho.

4.2.3. Restitución en el ventrículo derecho

Al igual que con el otro ventrículo, se analizan la totalidad de adquisiciones y se ajusta la curva.

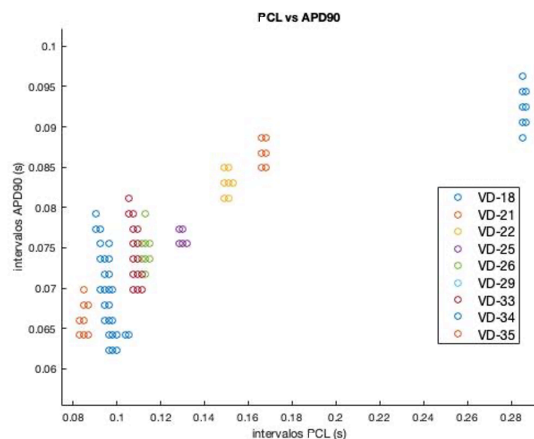


Figura 45 – Intervalos APD_{90} frente a PCL para todas las adquisiciones del VD del registro E23.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

4.2.4. Comparación ambos ventrículos

Por último, en el siguiente gráfico se van a mostrar ambos ajustes, así como su curva promedio. Además, se ha calculado la curva promedio a estas dos.

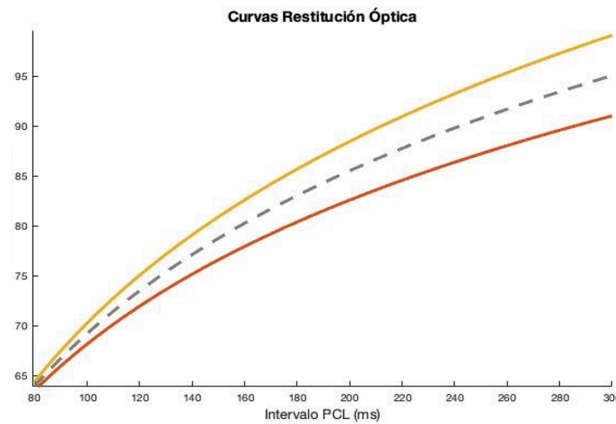


Figura 46 – Curva de restitución dinámica, donde la curva naranja es obtenida desde el VD, la amarilla del VI y la discontinua gris representa el promedio de ambas.

4.2.5. Análisis de las pendientes en registros ópticos. Interpretación

A continuación, se va a realizar un promedio de las curvas ópticas para cada grupo (control y síndrome metabólico). A su vez, estas rectas promedio, serán el promedio de ambos ventrículos. En la siguiente gráfica se puede observar la diferencia entre ambas rectas promedio. Se observa que, en casi todas las frecuencias estimuladas, el APD₉₀ es mayor para el grupo patológico, sin embargo, para PCLs inferiores, es inferior. Además, se observan diferencias entre ambos ventrículos. En el izquierdo hay mayor diferencia de duración de APD₉₀ entre ambos grupos. También se observa que el punto de diferencia 0 se alcanza a frecuencias más altas en el ventrículo izquierdo.

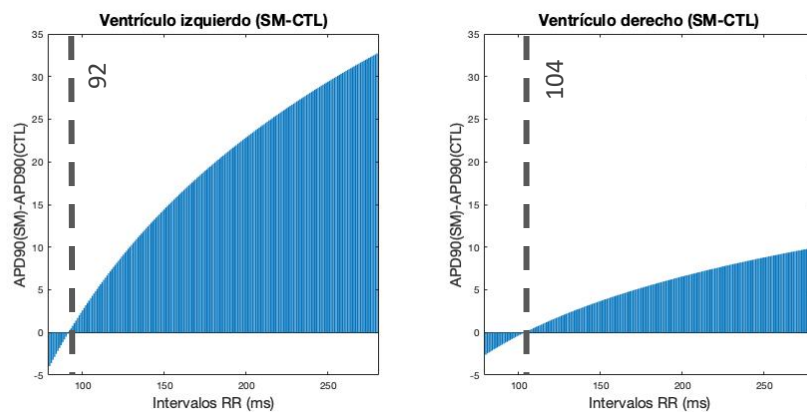


Figura 47 – Diferencia curvas restituciones ópticas promedio por grupos.

A continuación, se analizarán las pendientes de ambos grupos. Se observa que el promedio de pendientes máximas del grupo control es de 0.2586, mientras que el promedio del grupo con trastorno metabólico es de 0.4396.

4.3. Aproximación a la comparación multimodal de los registros eléctricos y ópticos del protocolo de inducción

A continuación, se van a juntar los dos resultados obtenidos en los apartados 4.1 y 4.2. Esto permitirá validar si las técnicas empleadas han sido efectivas y precisas. En la gráfica posterior se puede observar la diferencia entre las curvas patológica y control para cada modalidad. Recordemos que el gráfico de la izquierda (origen eléctrico) presenta información local, mientras que la otra gráfica aporta información global.

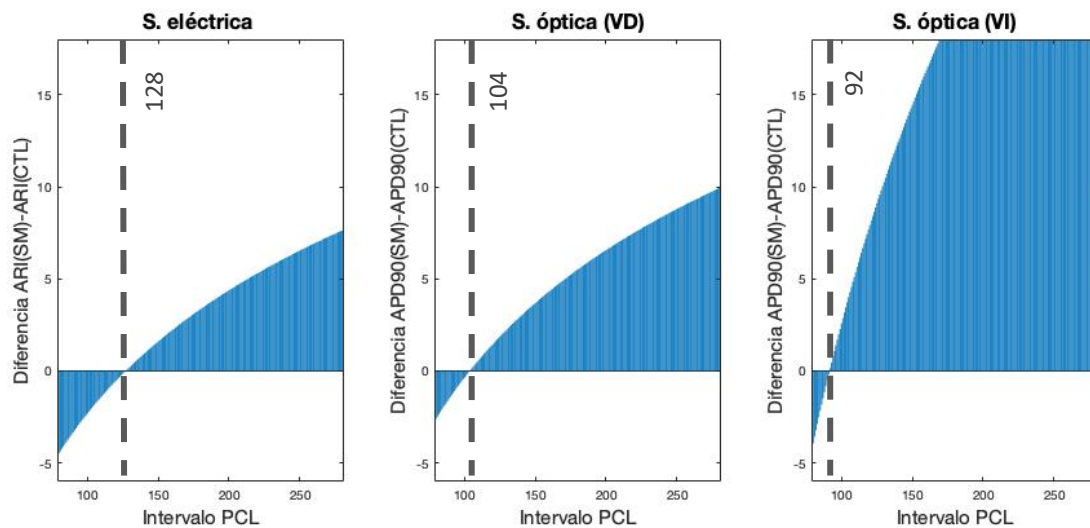


Figura 48 – Curvas de restitución óptica y eléctrica para ambos grupos.

En primer lugar, observamos que las diferencias presentan una morfología similar en ambas modalidades. Concretamente, para altas frecuencias los intervalos activación-repolarización son mayores en el caso control, mientras en las bajas frecuencias pasa lo contrario.

En cuanto al análisis de las pendientes máximas encontramos que el porcentaje de variación entre grupos es similar en ambas modalidades, siendo mayor en el caso de señal óptica. Los resultados de las pendientes máximas se recogen en la siguiente tabla.

	Grupo Control	Grupo SM	Variación porcentual
Señal eléctrica	0.3922	0.5096	129.93%
Señal óptica	0.2586	0.4396	169.99%

Tabla 9 – Pendientes máximas agrupadas por grupo y modalidad

4.4. Desarrollo aplicación.

Todas las herramientas presentadas a lo largo del trabajo han sido recopiladas en una aplicación con interfaz sencilla, pensada para ser utilizada en entornos clínicos. A continuación, se muestra el diseño de la aplicación, junto con la funcionalidad de sus componentes.

Asimismo, esta aplicación presenta una ventaja sobre los algoritmos planteados. Ofrece la posibilidad de modificar la detección de los puntos fiduciales (Ondas R) o intervalos (ARI) en

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

caso de que el profesional clínico considere imprecisa una detección. En el Anexo 3 se adjunta de forma reducida el funcionamiento de la aplicación.

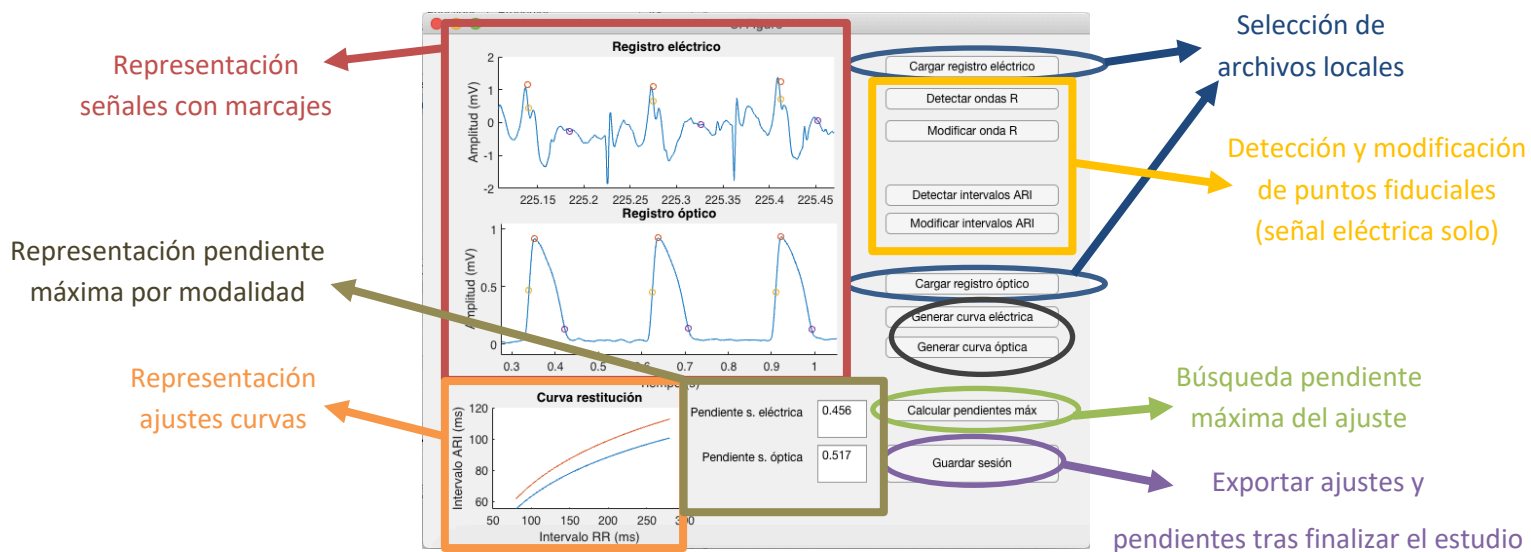


Figura 49 – Captura del programa desarrollado para ayuda clínica

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

5.1. Discusión general y principales aportaciones

5.1.1. Principales puntos de innovación

El primer punto de innovación lo encontramos en la creación de un algoritmo robusto a cambios continuos de frecuencia. Asimismo, la utilización de wavelets y un buen prefiltrado, también lo hace robusto ante artefactos de estimulación, pausas compensatorias y bloqueos en la conducción.

Además, la aplicación individual de los ajustes de regresión sobre las curvas ARI y R-R antes del ajuste logarítmico final, ayuda a reducir la incertidumbre y obtener un coeficiente de determinación mayor.

Sobremano, la multimodalidad le ofrece una validación a las curvas eléctricas y permite obtener reconstrucciones combinadas de ambas modalidades. Además, el uso de la imagen óptica nos permite incorporar información espacial (conclusiones diferentes para cada ventrículo).

Además, estos algoritmos han sido diseñados para poder ser incluidos en un programa de diagnóstico clínico cuya finalidad sea cuantificar la vulnerabilidad cardíaca a sufrir una fibrilación. Además, esta aplicación podría estar destinada para un amplio rango de sujetos al ser una herramienta versátil.

5.1.2. Importancia del tipo de protocolo de inducción

Como se explicó con anterioridad (apartado 2.2.2.) existen diversos tipos de protocolos de inducción. La mayoría de los artículos que encontramos en bibliografía acerca de los intervalos ARI emplean estimulación S1-S2, por tanto, como nosotros trabajamos con otro protocolo diferente no serán válidos esos algoritmos de detección. Es por ejemplo lo que sucede en Hanson et al. [117] o en Orini et al. [118].

Concretamente, en este trabajo se han trabajado con dos métodos para la detección de intervalos ARI en registros uniderivación. Una basada en wavelets y derivadas y otro basado en filtrados analógicos y derivadas. El motivo por el cual el segundo método falla es debido al protocolo de inducción, ya que, no está preparado para estos cambios continuos de frecuencia.

5.1.3. Método de reconstrucción de la restitución eléctrica

En cuanto al método empleado, se ha elegido por minimizar las falsas detecciones en las curvas ARI y R-R individuales. Además, de por poder realizar los ajustes individualmente (con un pequeño ajuste posterior después).

En la parte eléctrica, se observa como en los sujetos que presentan síndrome metabólico sus rectas de restitución son bastante paralelas entre sí, al igual que ocurren con las de casos control.

Si analizamos las curvas de restitución con mayor detalle, podemos observar como en las bajas frecuencias (Intervalos RR entre 230-280ms), las rectas pertenecientes a la clase E presentan una duración de los intervalos de activación-repolarización mayor que la clase C.

Sin embargo, la información más relevante la encontramos en las altas frecuencias por ser más cercas al momento de fibrilación. Se puede observar en este mismo gráfico como todos los registros pertenecientes al grupo E tienden a presentar menor duración en los intervalos ARI que el grupo. Sin embargo, lo más interesante a comentar en este último tramo son las pendientes, ya que, en este tramo se alcanzan las pendientes máximas.

5.1.4. Métodos de reconstrucción óptica

En primer lugar, vamos a discutir las principales diferencias entre ambos ventrículos. Se observa que el ventrículo izquierdo presenta una mayor pendiente máxima y, por tanto, será más proarrítmico.

El ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI) tienen características embriológicas, estructurales, metabólicas y electrofisiológicas diferentes, pero no se comprende bien si las diferencias interventriculares promueven el remodelado diferencial que conduce a arritmias.

Sin embargo, esta diferencia entre ventrículos se hace mayor en sujetos con síndrome metabólico lo que apunta que el remodelado cardíaco provoque un aumento en la vulnerabilidad a fibrilar el ventrículo izquierdo.

Si buscamos en bibliografía encontramos que Hong et al. [28] defiende que individuos con el síndrome metabólico sufren una sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo (elevada resistencia periférica). Además, Hunter et al. [30] añade que esta hipertrofia junto con el aumento en la resistencia vascular provoca una disminución en la reserva de flujo coronario y Abel et al. [31] afirma que este ventrículo se encuentra en un estado de relajación alterada.

Al comparar el grupo control con el patológico observamos como, al igual que en señal eléctrica, las pendientes de las curvas son mayores. Las principales diferencias ventriculares son muy notables al extraer los gráficos de la figura 47. Se puede observar que en el VI la diferencia de valores entre ambos grupos es mayor. Lo que nos indica que este ventrículo se verá más remodelado a causa de este trastorno metabólico. Además, vemos que el punto donde la diferencia es nula se alcanza a frecuencias mayores (punto más hacia la izquierda). Por tanto, se acortan antes la duración de los ARI-APD₉₀ del grupo patológico que los del grupo

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

control. Es por ello, que el desplazamiento de este punto hacia la izquierda se relaciona con una mayor susceptibilidad al poder alcanzar frecuencias de estimulación más altas fibrilando.

5.1.5. Correlación entre la activación-repolarización eléctrica y óptica

Al calcular los valores de ARI vemos que son inferiores a los de APD₉₀. Por tanto, se plantea la hipótesis de que se han obtenido unas medidas de ARI subrogadas. Es decir, que se corresponden a un valor ARI inferior. Por tanto, se estudiará el valor al que corresponde.

Se ha conseguido demostrar que la mayor similitud se encuentra al relacionar nuestros intervalos ARI con el parámetro APD₇₀. Por tanto, se ha obtenido los valores de ARI₇₀. Para demostrar esta afirmación hemos obtenido los valores desde el APD₉₀ hasta el APD₁₅ y calculamos sus curvas de ajuste logarítmicas (figura 50).

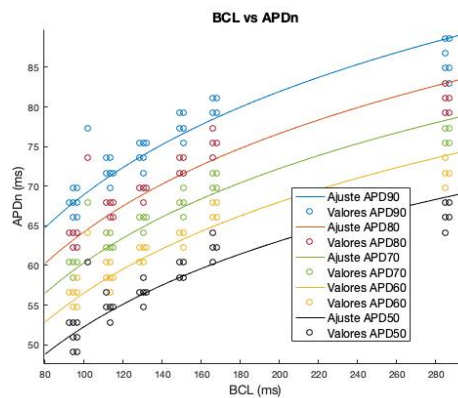


Figura 50 – Curvas de restitución realizadas con valores de APD₉₀, APD₈₀, APD₇₀, APD₆₀ y APD₅₀.

Vemos que, a simple vista, el valor de ADP70 es el que más se asemeja a los valores ARI detectados. Sin embargo, debemos buscar métodos más fiables analíticamente que la simple vista. Por tanto, se propone calcular la entropía de Shannon entre la curva de restitución eléctrica y las diferentes curvas de restitución óptica (cada una de las curvas APDn de la figura anterior). Esto nos indicará la mayor cantidad de información mutua posible y, por tanto, la mayor relación entre curvas.

En la siguiente tabla (Tabla 10) se resumen todos los valores obtenidos, también se muestra el porcentaje sobre el valor de entropía máximo. Se puede comprobar como la mayor cantidad de entropía conjunta se encuentra para el APD70.

APDn	Valor entropía Shannon
APD80	-13085026.034 (9.46%)
APD70	-138281703.954 (100%)
APD60	-131878228.981 (95.37%)
APD50	-11374870.811 (8.22%)

Tabla 10 – Valores de entropía conjunta obtenidos para los distintos APDn.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Otros autores en la bibliografía como Chen et al (Chen et al., 1996) notó una discrepancia entre los ARI medidos y el MAP_{90} (medida subrogada) del APD_{90} , el momento en el que el potencial de acción alcanza el 90% de repolarización desde el potencial de meseta hasta el potencial de reposo. En este y estudios posteriores (Gepstein et al. [120]) se sugirió. Para lograr una buena concordancia entre ARI y APD_{90} , el ARI debe medirse de manera diferente para las ondas T positivas en comparación con las ondas T negativas y bifásicas; los autores abogaron por el uso de T_{down} , el punto de pendiente descendente más negativo, en lugar de T_{up} para los cálculos con ondas T positivas. En nuestro caso se ha hecho de la misma forma, pero usando el mínimo de la segunda derivada acotado por una ventana dinámica.

5.1.6. Detección automática de la entrada en fibrilación

Se puede observar en el gráfico de Bland-Altman como para todos los casos menos para el registro E16 el método propuesto funcionada de la forma deseada. Además, la barra horizontal naranja (indica el promedio del número de detecciones incorrectas) se sitúa a 500 unidades de 0. Es decir, que ambos métodos suelen diferir en 500 unidades sus detecciones. Esta diferencia es despreciable para señales de tan larga duración, tomando el método propuesto como adecuado.

Existen multitud de ejemplos en bibliografía sobre métodos para la detección de entrada en fibrilación, ya que, todos los desfibriladores externos automáticos cuentan con ellos. En la literatura científica existe una amplia variedad de métodos e ideas para manejar esta tarea. Estos algoritmos deben tener una alta calidad de detección, ser fácilmente implementables y funcionar en tiempo real en un DEA. La prueba de estos algoritmos debe realizarse utilizando una gran cantidad de datos anotados en igualdad de condiciones. Para nuestra investigación, simulamos un análisis continuo seleccionando los datos en pasos de 1 s sin ninguna preselección. Usamos la base de datos completa de arritmias BIH-MIT, la base de datos CU y los archivos 7001-8210 de la base de datos AHA. Para un nuevo algoritmo de detección de FV, calculamos la sensibilidad, la especificidad y el área bajo su curva característica de funcionamiento del receptor y comparamos estos valores con los resultados de una investigación anterior de varios algoritmos de detección de FV. Este nuevo algoritmo se basa en métodos de retardo de tiempo y supera a todos los demás algoritmos investigados

Vemos que este método es eficaz, pero en bibliografía encontramos algunos más potentes y con mayor sensibilidad. Como, por ejemplo, el propuesto por Xu-Sheng, et al. [121]. El algoritmo se basa en una característica importante de la señal VF que se basa en el comportamiento aleatorio del vector eléctrico del corazón.

5.1.7. Observaciones sobre la restitución de los grupos bajo estudio

Por último, se van a extraer conclusiones respecto a las pendientes máximas de dichas curvas. Es fácilmente observable que el grupo CTL presenta pendientes máximas mayores que el grupo SM en ambas modalidades.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Como se ha explicado en el apartado de análisis de la restitución (apartado 2.2.3.), conocer la pendiente de las curvas de restitución es un factor determinante para conocer la susceptibilidad cardíaca a sufrir una fibrilación ventricular.

En bibliografía no encontramos nada que relacione síndrome metabólico con curvas logarítmicas. Si bien es cierto, está enfermedad provoca un remodelado cardíaco y cardiovascular que afecta de forma negativa a la función cardíaca, aumentando así el riesgo a sufrir una fibrilación ventricular. Por tanto, si se tratarán de rectas de restitución (forma $y=m \cdot x+n$), según la bibliografía, la pendiente debe ser mayor respecto al grupo control.

Tal y como se afirma en Garfinkel et al. (Garfinkel et al., 2000), cuando la pendiente de esta curva es pronunciada (superior a 1), las pequeñas diferencias en DI, se amplificarán en diferencias más grandes en APD, creando a su vez, diferencias más grandes en la siguiente DI, etc. Por el contrario, si la pendiente APDR es inferior a 1, las perturbaciones en APD y DI se amortiguan en lugar de amplificarse, evitando así la fibrilación.

En nuestro caso ninguna pendiente ha sido superior a 1, sin embargo se ha mostrado una tendencia, casi significativa ($p=0,07$) en el SM a ser superior que los controles. Una posible limitación podría ser el efecto del ajuste logarítmico de las curvas de restitución, desplazando ligeramente los puntos de pendiente máxima o atenuándolos. Sin embargo, este ajuste podría permitir obtener las curvas a tiempo real a pesar de suavizar las diferencias entre alta-baja frecuencia, lo que podría suponer una limitación. También el efecto de esa tendencia podría ser mayor considerando un número mayor de casos.

5.2. Principales líneas de trabajo futuro

En relación con las líneas de trabajo futuro cabe destacar la importancia de aplicar los análisis a un mayor número de casos para continuar validando las herramientas, así como cuantificar las diferencias entre los grupos de estudio. Es también de interés mejorar el ajuste de los parámetros de cada etapa del flujo de pre- y postproceso de las señales en función de aspectos como la frecuencia de adquisición y nuestros, los niveles de señal a ruido, o para garantizar la toma de decisiones automática ante la presencia de fallos de captura.

También es necesario trabajar en la detección precisa, identificación y caracterización y etiquetado de eventos pro-arrítmicos específicos como la presencia de alternos, despolarizaciones tempranas y tardías, latidos prematuros, etc., ya que estos también proporcionan información valiosa de la actividad y vulnerabilidad miocárdica.

En este trabajo se ha planteado una solución que combina técnicas tiempo-frecuencia con técnicas basadas en derivadas. También se han contemplado otros algoritmos que finalmente no han sido incluidos en el trabajo basados en aprendizaje máquina y que serán susceptibles de mejoras en estudios futuros. Una técnica interesante a aplicar de manera futura sería el uso de redes neuronales profundas para el etiquetado automático no supervisado.

También se propone el incluir información de señal eléctrica multiderivación para la caracterización espaciotemporal del proceso y la mejora de sesgos que aparecen a utilizar diferentes ajustes en cada una de las etapas.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Es necesario también incluir muchas mejoras a la propuesta de aplicación de escritorio de análisis de la inducción. Además, se plantea poder integrar también la información multiderivación para analizar la inducción espaciotemporalmente de manera automática. Es necesario incorporar prestaciones como la revisión semi-automática o supervisada de un experto que pueda manualmente modificar marcas y puntos fiduciales. Además, sería de interés mostrar alarmas o mensajes según el rango de valores de ajuste antes de la interpretación de los resultados para nuevos casos. Finalmente, permitir de manera modular incorporar nuevas métricas, así como nuevas técnicas de integración.

5.3. Contribuciones y aportaciones científicas

En primer lugar, se ha colaborado en la preparación de una comunicación científica para la Asociación Europea de Cardiología (ESC). Además, más adelante una versión editada será publicada por el European Heart Journal (impacto 22,67).

El objetivo con que se desarrollo esta comunicación fue estudiar la remodelación que causa el SM y la obesidad en la dinámica de restitución dinámica y la susceptibilidad a fibrilar. Se observó un acortamiento en la duración del potencial de acción y refractariedad. Además, se observaron alteraciones en la excitabilidad máxima y disponibilidad de canales de sodio. En cuanto a la pendiente de las curvas se observó que era mayor en casos de SM.

Además, se está desarrollando una aplicación de uso clínico experimental. La misma cuenta con una interfaz sencilla para que pueda ser utilizado por personal no técnico. Además, esta aplicación será próximamente presentada al congreso Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2021).

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

Tras analizar cualitativa y cuantitativamente los resultados obtenidos y discutir los mismos, se van a comentar las conclusiones extraídas en el presente trabajo fin de grado.

El primer objetivo que se planteó al inicio del trabajo fue: **“Estudiar y revisar el estado del arte sobre las técnicas y el valor del estudio de los protocolos de inducción dinámica a la fibrilación ventricular en laboratorios de electrofisiología. Revisar el estado del arte de las modificaciones que se producen a nivel electrofisiológico ante alteraciones metabólicas con interés en su impacto sobre la activación ventricular y la aparición de arritmias fatales”**. Se han analizado las diferentes técnicas presentes en laboratorio de electrofisiología, recalando y discutiendo la importancia de escoger un protocolo de inducción válido según la cuestión que se esté analizando. Se ha destacado la importancia del análisis de las curvas de restitución para evaluar la vulnerabilidad miocárdica global, local en el tejido y regional. Además, se han estudiado las modificaciones presentes al sufrir un trastorno metabólico a diversos niveles (anatómico, electrofisiológico, eléctrico...).

En cuanto al segundo objetivo: **“Validar un algoritmo basado en técnicas wavelet y derivadas para la detección robusta de complejos ventriculares y la eliminación de los artefactos de estimulación durante protocolos de inducción dinámica”**, se han discutido las distintas familias de wavelet madres escogiendo aquella que presenta una menor deformación en la señal reconstruida y maximiza el número de detecciones correctas. El uso de wavelets nos permite crear un algoritmo robusto a pausas compensatorias o bloqueos de conducción, por ejemplo. Empleando derivadas y criterios dinámicos de decisión, dotamos a nuestro algoritmo de mayor robustez en la detección. En cuanto a la eliminación de estímulos, se han detectado la totalidad de estímulos, comprobado el método de inducción y, además, comprobado que no había bloqueos de la conducción eléctrica.

Sobre el tercer objetivo, **“Adaptar y validar un flujo de postproceso de registros eléctricos obtenidos durante protocolos de inducción a la FV que permita reconstruir y estudiar las características de restitución de los intervalos de activación-repolarización y sus cambios en frecuencia hasta la inducción a la FV. Esto implicará desarrollar y validar un algoritmo para detección de intervalos de activación-repolarización durante protocolos de inducción a frecuencia creciente y extraer las características más relevantes de dicho proceso”**, se ha desarrollado un flujo de postproceso robusto ante artefactos, pausas compensatorias, cambios frecuenciales o bloqueos de conducción, para la reconstrucción de la restitución de la activación-repolarización de la actividad eléctrica cardíaca durante protocolos de valoración de la susceptibilidad de inducción a la FV. Además, se ha aplicado sobre un modelo real validado comprobando así que las detecciones son correctas.

Sobre el quinto objetivo, **“Adaptar y validar un flujo de postproceso que integre medidas de activación-repolarización de registros locales de cartografía óptica durante protocolos de inducción a la FV que permita reconstruir e integra la información de restitución dinámica cardíaca”**, se ha desarrollado un flujo postproceso que, a partir de las imágenes ópticas, extraiga las señales de interés, las filtre y, finalmente, obtenga los parámetros deseados. En este caso, y con la finalidad de integrar la información, hemos calculado los valores APD.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Además, se ha realizado de forma doble para cada ventrículo, obteniendo así información espacial.

En cuanto al cuarto objetivo, **“Analizar y comparar las características de restitución en sujetos con síndrome metabólico y controles. Investigar e interpretar las implicaciones de dichas modificaciones sobre la electrofisiología ventricular”**: Se ha demostrado que existen diferencias en la activación-repolarización en el síndrome metabólico respecto a los controles y por tanto se comprueba la hipótesis de que existe un remodelado cardíaco sujeto a esta condición. Además, en los análisis de restitución entre los grupos CTL-SM se ha demostrado que la pendiente de la curva de restitución varía entre un 30 y 70%, existiendo una tendencia a ser superior en el síndrome metabólico. La integración de la restitución regional a partir de imagen óptica nos muestra además que existe un gradiente en las frecuencias de corte de comportamiento bifásico entre ambos grupos sugiriendo un papel importante de la heterogeneidad regional de la repolarización entre ambos ventrículos, y pudiendo explicar un incremento en la dispersión de la vulnerabilidad miocárdica regional en estos casos. En cuanto al último objetivo, **“Integrar el flujo de análisis en una herramienta que permita visualizar los resultados y que pueda servir de apoyo al análisis e interpretación de la inducción dinámica desde el punto de vista clínico-experimental”**, se ha construido una herramienta capaz de reunir todas las herramientas mencionadas con anterioridad en una simple interfaz. Además, presenta una ventaja extra y es la posibilidad de supervisar el marcaje de puntos fiduciales por parte de un experto. Como se ha explicado, mediante una interfaz de usuario sencilla y modular, se puede seleccionar con botones un punto fiducial concreto y posteriormente cambiar su posición. Sin embargo, el desarrollo de esta aplicación aún se encuentra en desarrollo y es necesario realizar mayores modificaciones antes de aplicarse en un entorno real y en tiempo real.

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA

- Abel, E. D., Litwin, S. E., & Sweeney, G. (2008). Cardiac remodeling in obesity. *Physiological Reviews*, 88(2), 389–419. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2007>
- Abibullaev, B., & Seo, H. D. (2011). A new QRS detection method using wavelets and artificial neural networks. *Journal of Medical Systems*, 35(4), 683–691. <https://doi.org/10.1007/s10916-009-9405-3>
- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
- Alfredo Zavala-Villeda, J. (2017). Descripción del electrocardiograma normal y lectura del electrocardiograma. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40, 210–213. <http://www.medigraphic.com/rmawww.medigraphic.org.mxwww.medigraphic.org.mx>
- Antzelevitch, C., & Burashnikov, A. (2011). Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 3(1), 23–45. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2010.10.012>
- Arora, R., Das, M. K., Zipes, D. P., & Wu, J. (2003). Optical mapping of cardiac arrhythmias. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 3(4), 187.
- Bachtel, A. D., Gray, R. A., Stohlman, J. M., Bourgeois, E. B., Pollard, A. E., & Rogers, J. M. (2011). A novel approach to dual excitation ratiometric optical mapping of cardiac action potentials with di-4-ANEPPS using pulsed LED excitation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(7), 2120–2126.
- Baltaxe, E., & a, G. P. (2004). REVISIÓN DE TEMA La preparación de Langendorff : corazón de mamífero aislado perfundido. *Universitas Stuttgart*, 45, 111–117.
- Barajas, J. G. (2019). El Electrocardiograma. *Electrocardiograma Desde Una Visión Digital*, 33–40. <https://doi.org/10.2307/j.ctvb939cp.7>
- Barco-Ríos, J., Duque-Parra, J. E., & Barco-Cano, J. A. (2020). El periodo refractario de las células excitables: ¿inconsistencias de un dogma?/The refractory period of excitable cells: Inconsistencies of a dogma? *Revista de la Facultad de Medicina*, 68(2). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.74440>
- Belén, A., Robles, S., Banegas, I., & Manuel, F. (2009). *Síndrome metabólico y sistemas renina angiotensina tisulares*. 11–24.
- Bell, R. M., Mocanu, M. M., & Yellon, D. M. (2011). Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 50(6), 940–950. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.02.018>
- Benitez, D., Gaydecki, P. A., Zaidi, A., & Fitzpatrick, A. P. (2001). The use of the Hilbert transform in ECG signal analysis. *Computers in Biology and Medicine*, 31(5), 399–406. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-4825\(01\)00009-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-4825(01)00009-9)
- Bourgeois, E. B., Bachtel, A. D., Rogers, J. M., Huang, J., & Walcott, G. P. (2011). Simultaneous optical mapping of transmembrane potential and wall motion in isolated, perfused whole hearts. *Journal of Biomedical Optics*, 16(9), 96020.
- Brandes, R., Figueredo, V. M., Camacho, S. A., Massie, B. M., & Weiner, M. W. (1992). Suppression of motion artifacts in fluorescence spectroscopy of perfused hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 263(3), H972–H980.
- Brines, L., Such-Miquel, L., Gallego, D., Trapero, I., del Canto, I., Zarzoso, M., Soler, C., Pelechano, F., Cánoves, J., Alberola, A., Such, L., & Chorro, F. J. (2012). Modifications of mechanoelectric

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- feedback induced by 2,3-butanedione monoxime and Blebbistatin in Langendorff-perfused rabbit hearts. *Acta Physiologica*, 206(1), 29–41. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02441.x>
- Catterall, W. A. (2018). *1 - Voltage-Gated Sodium Channels and Electrical Excitability of the Heart* (D. P. Zipes, J. Jalife, & W. G. B. T.-C. E. F. C. to B. (Seventh E. Stevenson (eds.); pp. 1–11). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44733-1.00001-8>
- Chen, S.- W., Clarkson, P. M., & Fan, Q. (1996). A robust sequential detection algorithm for cardiac arrhythmia classification. *IEEE Trans Biomed. Eng.*, 43. <https://doi.org/10.1109/10.541254>
- Chorro, F. J., Such-Belenguer, L., & López-Merino, V. (2009). Modelos animales de enfermedad cardiovascular. *Revista Espanola de Cardiología*, 62(1), 69–84. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)70023-5](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)70023-5)
- Clauss, S., Bleyer, C., Schüttler, D., Tomsits, P., Renner, S., Klymiuk, N., Wakili, R., Massberg, S., Wolf, E., & Kääb, S. (2019). Animal models of arrhythmia: classic electrophysiology to genetically modified large animals. *Nature Reviews Cardiology*, 16(8), 457–475. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0179-0>
- Comlatlons, C. P. (1993). *Clinical Pathologic Comlatlons Anatomy , Histology , and Pathology of the Cardiac Conduction System-Part. 569*, 565–569.
- Cornier, M.-A., Dabelea, D., Hernandez, T. L., Lindstrom, R. C., Steig, A. J., Stob, N. R., Van Pelt, R. E., Wang, H., & Eckel, R. H. (2008). The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*, 29(7), 777–822. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0024>
- Coronel, R., de Bakker, J. M. T., Wilms-Schopman, F. J. G., Opthof, T., Linnenbank, A. C., Belterman, C. N., & Janse, M. J. (2006). Monophasic action potentials and activation recovery intervals as measures of ventricular action potential duration: Experimental evidence to resolve some controversies. *Heart Rhythm*, 3(9), 1043–1050. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.05.027>
- Courtemanche, M., Ramirez, R. J., & Nattel, S. (1998). Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 275(1), H301–H321.
- de Bakker, J. M. (2019). Electrogram recording and analyzing techniques to optimize selection of target sites for ablation of cardiac arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE*, 42(12), 1503–1516. <https://doi.org/10.1111/pace.13817>
- del Giudice, L. (2009). *Anatomia cardiaca y funcionamiento del corazon* (p. 12). El Cid Editor | apuntes. <https://elibro.net/es/lc/upv/titulos/28798>
- Del Nido, P. J., Glynn, P., Buenaventura, P., Salama, G., & Koretsky, A. P. (1998). Fluorescence measurement of calcium transients in perfused rabbit heart using rhod 2. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 274(2), H728–H741. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.2.H728>
- Delmar, M. (2006). Bioelectricity. *Heart Rhythm*, 3(1), 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.10.023>
- Du, C., Pan, Y., MacGowan, G. A., & Koretsky, A. P. (2004). Decreasing motion artifacts in calcium-dependent fluorescence transients from the perfused mouse heart using frequency filtering. *Cell Calcium*, 35(2), 141–153.
- Efimov, I. R., Huang, D. T., Rendt, J. M., & Salama, G. (1994). Optical mapping of repolarization and refractoriness from intact hearts. *Circulation*, 90(3), 1469–1480.
- Efimov, I. R., Nikolski, V. P., & Salama, G. (2004). Optical imaging of the heart. *Circulation Research*, 95(1), 21–33. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000130529.18016.35>
- Elffers, T. W., de Mutsert, R., Lamb, H. J., Maan, A. C., Macfarlane, P. W., Willems van Dijk, K., Rosendaal, F. R., Jukema, J. W., & Trompet, S. (2017). Association of metabolic syndrome and electrocardiographic markers of subclinical cardiovascular disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9, 40. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0238-9>

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- Elharrar, V., & Surawicz, B. (1983). Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 244(6), H782–H792.
- Enderle, J. (2012). *Introduction to biomedical engineering*. Academic press.
- Esler, M., Rumantir, M., Wiesner, G., Kaye, D., Hastings, J., & Lambert, G. (2001). Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *American Journal of Hypertension*, 14(S7), 304S-309S.
- Fernandes-Cardoso, A., Santos-Furtado, M., Grindler, J., Ferreira, L. A., Andrade, J. L., & Santo, M. A. (2017). Epicardial fat thickness correlates with P-wave duration, left atrial size and decreased left ventricular systolic function in morbid obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(8), 731–738. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.05.009>
- Fields, B. (2016). *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and. January 1995*. <https://doi.org/10.1093/acprof>
- Filipoiu, F. M. (2014). Atlas of Heart Anatomy and Development. In *Atlas of Heart Anatomy and Development*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5382-5>
- Fossa, A. A., Wisialowski, T., & Crimin, K. (2006). QT prolongation modifies dynamic restitution and hysteresis of the beat-to-beat QT-TQ interval relationship during normal sinus rhythm under varying states of repolarization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(2), 498–506.
- Fossa, A. A., Wisialowski, T., Crimin, K., Wolfgang, E., Couderc, J., Hinterseer, M., Kaab, S., Zareba, W., Badilini, F., & Sarapa, N. (2007). Analyses of Dynamic Beat-to-Beat QT–TQ Interval (ECG Restitution) Changes in Humans under Normal Sinus Rhythm and Prior to an Event of Torsades de Pointes during QT Prolongation Caused by Sotalol. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 12(4), 338–348.
- Fraleigh, M. A., Birchem, J. A., Senkottaiyan, N., & Alpert, M. A. (2005). Obesity and the electrocardiogram. *Obesity Reviews*, 6(4), 275–281. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00199.x>
- Franz, M. R., Swerdlow, C. D., Liem, L. B., & Schaefer, J. (1988). Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *The Journal of Clinical Investigation*, 82(3), 972–979.
- Ganong, W. F., Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2010). *Ganong*. McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Garfinkel, A., Kim, Y.-H., Voroshilovsky, O., Qu, Z., Kil, J. R., Lee, M.-H., Karagueuzian, H. S., Weiss, J. N., & Chen, P.-S. (2000). Preventing Ventricular Fibrillation by Flattening Cardiac Restitution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), 6061–6066. <http://www.jstor.org/stable/122581>
- González, G. (1997). Series de Fourier, transformadas de Fourier y aplicaciones. *Divulgaciones Matemáticas*, 5(1/2), 43–60.
- González Torrecilla, E. (2004). Los sistemas navegadores en la electrofisiología actual. *Revista Española de Cardiología*, 57(8), 722–724. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(04\)77181-x](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(04)77181-x)
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Spertus, J. A., & Costa, F. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), 2735–2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
- Hall, D. L., & Llinas, J. (1997). An introduction to multisensor data fusion. *Proceedings of the IEEE*, 85(1), 6–23.
- Hanson, B., Sutton, P., Elameri, N., Gray, M., Critchley, H., Gill, J. S., & Taggart, P. (2009). Interaction of

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- Activation–Repolarization Coupling and Restitution Properties in Humans. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2(2), 162–170. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.785352>
- Haws, C. W., & Lux, R. L. (1990). Correlation between in vivo transmembrane action potential durations and activation-recovery intervals from electrograms. Effects of interventions that alter repolarization time. *Circulation*, 81(1), 281–288.
- Hille, B. (1978). Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophysical Journal*, 22(2), 283–294. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(78\)85489-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3495(78)85489-7)
- Hong, S. J., Park, C. G., Seo, H. S., Oh, D. J., & Ro, Y. M. (2004). Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Pressure*, 13(4), 236–242. <https://doi.org/10.1080/08037050410021397>
- Hu, R., Stevenson, W. G., Strichartz, G. R., & Lilly, L. S. (2013). Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty: Fifth Edition*, 65(2), 261–278. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2011.09.020>
- Hunter, J. J., & Chien, K. R. (1999). Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. *New England Journal of Medicine*, 341(17), 1276–1283. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910213411706>
- Illanes, A., & Sérandour, G. (2014). *Modelo paramétrico de la actividad eléctrica celular cardíaca estimado a partir de registros electrocardiográficos estándares.*
- Inagaki, M., Hidaka, I., Aiba, T., Tatewaki, T., Sunagawa, K., & Sugimachi, M. (2004). High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. *The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2, 3578–3580.
- Isomaa, B., Almgren, P., & Tuom, T. (2001). Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Diabetes Care*, 24(4), 683–689.
- Issa, Z. F., Miller, J. M., & Zipes, D. P. (2019). *5 - Conventional Intracardiac Mapping Techniques* (Z. F. Issa, J. M. Miller, & D. P. B. T.-C. A. and E. (Third E. Zipes (eds.); pp. 125–154). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52356-1.00005-0>
- Jadidi, A. S., Lehrmann, H., Weber, R., Park, C.-I., & Arentz, T. (2013). Optimizing Signal Acquisition and Recording in an Electrophysiology Laboratory. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 5(2), 137–142. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccep.2013.01.005>
- Josephson, M. E. (1993). Electrophysiologic investigation: technical aspects. *Clinical Cardiac Electrophysiology*.
- KALB, S. S., DOBROVOLNY, H. M., TOLKACHEVA, E. G., IDRIS, S. F., KRASSOWSKA, W., & GAUTHIER, D. J. (2004). The Restitution Portrait: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 15(6), 698–709. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03550.x>
- Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>
- Kautzner, J. (2002). QT interval measurements. *Cardiac Electrophysiology Review*, 6(3), 273–277.
- Kenneth, E., Rajendra, A. U., Kannathal, N., & Lim, C. M. (2005). Data Fusion of Multimodal Cardiovascular Signals. *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, 4689–4692. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1615517>
- Kléber, A. G., & Rudy, Y. (2004). Basic Mechanisms of Cardiac Impulse Propagation and Associated Arrhythmias. *Physiological Reviews*, 84(2), 431–488. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2003>
- Knisley, S. B., Justice, R. K., Kong, W., & Johnson, P. L. (2000). Ratiometry of transmembrane voltage-sensitive fluorescent dye emission in hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 279(3), H1421–H1433.
- Köhler, B. U., Hennig, C., & Orglmeister, R. (2002). The principles of software QRS detection. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 21(1), 42–57. <https://doi.org/10.1109/51.993193>

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- Kong, W. E. I., Walcott, G. P., Smith, W. M., Johnson, P. L., & Knisley, S. B. (2003). Emission ratiometry for simultaneous calcium and action potential measurements with coloaded dyes in rabbit hearts: reduction of motion and drift. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *14*(1), 76–82.
- Kosar, F., Aksoy, Y., Ari, F., Keskin, L., & Sahin, I. (2008). P-wave duration and dispersion in obese subjects. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, *13*(1), 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2007.00194.x>
- Lev, M. (1960). The anatomic basis for disturbances in conduction and cardiac arrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *2*(4), 360–369. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0033-0620\(60\)80071-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0033-0620(60)80071-0)
- Levitt Katz, L., Gidding, S. S., Bacha, F., Hirst, K., McKay, S., Pyle, L., Lima, J. A. C., & Group, T. S. (2015). Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Pediatric Diabetes*, *16*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1111/pedi.12119>
- Li, P., Hu, Y., & Liu, Z.-P. (2021). Prediction of cardiovascular diseases by integrating multi-modal features with machine learning methods. *Biomedical Signal Processing and Control*, *66*, 102474. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102474>
- Licht, C. M. M., Vreeburg, S. A., van Reedt Dortland, A. K. B., Giltay, E. J., Hoogendijk, W. J. G., DeRijk, R. H., Vogelzangs, N., Zitman, F. G., de Geus, E. J. C., & Penninx, B. W. J. H. (2010). Increased Sympathetic and Decreased Parasympathetic Activity Rather Than Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity Is Associated with Metabolic Abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(5), 2458–2466. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2801>
- Liu, X., He, D., Pei, L., & Zhang, S. (2009). Singularity detection of the rabbit electrocardiogram: An evolutionary spectral method. *Progress in Natural Science*, *19*(10), 1317–1326. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2009.01.009>
- Lombardo, D. M., Fenton, F. H., Narayan, S. M., & Rappel, W.-J. (2016). Comparison of Detailed and Simplified Models of Human Atrial Myocytes to Recapitulate Patient Specific Properties. *PLOS Computational Biology*, *12*(8), e1005060. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005060>
- Lopes, H. F., & Egan, B. M. (2006). Autonomic dysregulation and the metabolic syndrome: Pathologic partners in an emerging global pandemic. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *87*(4), 489–498.
- Manriquez, A. I., Zhang, Q., Médigue, C., Papelier, Y., & Sorine, M. (2006). Electrocardiogram-based restitution curve. *2006 Computers in Cardiology*, 493–496.
- Mauvila. (2004). *ECG Artifacts*. <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=mauvila+ecg&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
- Mendoza Peña, M. (2018). *Anatomía: Inervación cardíaca*.
- Millar, C. K., Kralios, F. A., & Lux, R. L. (1985). Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation*, *72*(6), 1372–1379.
- Mines, G. R. (2010). On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Transactions of the Royal Society of Canada. 4. Section*, *1914*(4), 43–52. <http://publikationen.uni-frankfurt.de/frontdoor/index/index/docId/20027>
- Mitchell, C. C., & Schaeffer, D. G. (2003). A two-current model for the dynamics of cardiac membrane. *Bulletin of Mathematical Biology*, *65*(5), 767–793.
- Mohan, R. (n.d.). Cardiac conduction system [Article]. *Congenital Heart Diseases: The Broken Heart Clinical Features, Human Genetics and Molecular Pathways* /, 83–96. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1883-2_8
- Naberan, T. C. J. (1988). *Morfogenesis de la irrigacion cardiaca*. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Nolasco, J. B., & Dahlen, R. W. (1968). A graphic method for the study of alternation in cardiac action

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- potentials. *Journal of Applied Physiology*, 25(2), 191–196. <https://doi.org/10.1152/jappl.1968.25.2.191>
- Okatan, E. N., Durak, A. T., & Turan, B. (2016). Electrophysiological basis of metabolic-syndrome-induced cardiac dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(10), 1064–1073. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0531>
- Orini, M., Taggart, P., Srinivasan, N., Hayward, M., & Lambiase, P. D. (2016). Interactions between Activation and Repolarization Restitution Properties in the Intact Human Heart: In-Vivo Whole-Heart Data and Mathematical Description. *PLOS ONE*, 11(9), e0161765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161765>
- Osadchii, O. E. (2012). Effects of ventricular pacing protocol on electrical restitution assessments in guinea-pig heart. *Experimental Physiology*, 97(7), 807–821. <https://doi.org/https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.065219>
- Pan, J., & Tompkins, W. J. (1985). A Real-Time QRS Detection Algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-32(3), 230–236. <https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325532>
- Pérez-Riera, A. R., Barbosa-Barros, R., Daminello-Raimundo, R., & de Abreu, L. C. (2018). Main artifacts in electrocardiography. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 23(2), e12494–e12494. <https://doi.org/10.1111/anec.12494>
- Piskorz, D. (2013). El corazón en el síndrome metabólico. *FEPREVA*.
- Pollare, T., Lithell, H., Selinus, I., & Berne, C. (1988). Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia*, 31(7), 415–420. <https://doi.org/10.1007/BF00271585>
- Pu, J., & Boyden, P. A. (1997). Alterations of Na⁺ Currents in Myocytes From Epicardial Border Zone of the Infarcted Heart. *Circulation Research*, 81(1), 110–119. <https://doi.org/10.1161/01.RES.81.1.110>
- Quilliot, D., Fluckiger, L., Zannad, F., Drouin, P., & Ziegler, O. (2001). Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. *Clinical Autonomic Research*, 11(2), 79–86. <https://doi.org/10.1007/BF02322050>
- Rocchini, A. P., Mao, H. Z., Babu, K., Marker, P., & Rocchini, A. J. (1999). Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension*, 33(1), 548–553.
- Rohde, G. K., Dawant, B. M., & Lin, S.-F. (2005). Correction of motion artifact in cardiac optical mapping using image registration. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(2), 338–341.
- Sasikala, P., & R.S.D., D. (2010). Robust R Peak and QRS detection in Electrocardiogram using Wavelet Transform. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 1(6), 48–53. <https://doi.org/10.14569/ijacsa.2010.010608>
- Scm, S., & Scd, S. (2015). *Comité Editorial*.
- Sedghamiz, H. (2014). *Matlab Implementation of Pan Tompkins ECG QRS*. 1–3. https://www.researchgate.net/publication/313673153_Matlab_Implementation_of_Pan_Tompkins_ECG_QRS_detector
- Selvaraj, R. J., Picton, P., Nanthakumar, K., & Chauhan, V. S. (2007). Steeper restitution slopes across right ventricular endocardium in patients with cardiomyopathy at high risk of ventricular arrhythmias. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(3), H1262–H1268.
- Shih, I., Doressoundiram, A., Boissel, Y., Roques, F., Dauny, F., Felenbok, P., Fernandez, A., Guerin, J., Chang, H., & Liu, C.-Y. (2010). Introduction to MIOSOTYS: A multiple-object, high-speed photometer. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 7735. <https://doi.org/10.1117/12.856245>
- Sierra, D. A., Rueda, O. L., & Correa, C. R. (2008). Análisis paramétrico del efecto de las concentraciones

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- iónicas en el funcionamiento del nodo sinusal. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, 45, 54–66.
- Sowers, J. R., Nyby, M., Stern, N., Beck, F., Baron, S., Catania, R., & Vlachis, N. (1982). Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension*, 4(5), 686–691. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.4.5.686>
- Stavrakis, S., Kulkarni, K., Singh, J. P., Katritsis, D. G., & Armondas, A. A. (2020). Autonomic Modulation of Cardiac Arrhythmias: Methods to Assess Treatment and Outcomes. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 6(5), 467–483. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.02.014>
- STEVENSON, W. G., & SOEJIMA, K. (2005). Recording Techniques for Clinical Electrophysiology. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16(9), 1017–1022. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.50155.x>
- Svrcek, M., Rutherford, S., Chen, A. Y. H., Provaznik, I., & Smaill, B. (2009). Characteristics of motion artifacts in cardiac optical mapping studies. *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3240–3243.
- Tai, D. C.-S., Caldwell, B. J., LeGrice, I. J., Hooks, D. A., Pullan, A. J., & Smaill, B. H. (2004). Correction of motion artifact in transmembrane voltage-sensitive fluorescent dye emission in hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 287(3), H985–H993.
- Tolkacheva, E. G., Schaeffer, D. G., Gauthier, D. J., & Krassowska, W. (2003). Condition for alternans and stability of the 1:1 response pattern in a “memory” model of paced cardiac dynamics. *Physical Review E*, 67(3), 31904. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.67.031904>
- Tse, G., Wong, S. T., Tse, V., Lee, Y. T., Lin, H. Y., & Yeo, J. M. (2016). Cardiac dynamics: Alternans and arrhythmogenesis. *Journal of Arrhythmia*, 32(5), 411–417. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.02.009>
- Verkerk, A. O., Tan, H. L., Kirkels, J. H., & Ravesloot, J. H. (2003). Role of Ca²⁺-activated Cl⁻ current during proarrhythmic early afterdepolarizations in sheep and human ventricular myocytes. *Acta Physiologica Scandinavica*, 179(2), 143–148. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01190.x>
- Vinik, A I, Maser, R. E., & Ziegler, D. (2011). Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 28(6), 643–651. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x>
- Vinik, Aaron I, Maser, R. E., & Ziegler, D. (2010). Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 33(7), 1688–1690. <https://doi.org/10.2337/dc10-0745>
- Xiaohong, Z., E., I. R., F., B. T., M., S. W., & B., K. S. (1995). Optical Transmembrane Potential Measurements During Defibrillation-Strength Shocks in Perfused Rabbit Hearts. *Circulation Research*, 77(3), 593–602. <https://doi.org/10.1161/01.RES.77.3.593>
- Y., W. C., Trisha, O.-S., Rodell, L., Nuala, B., Elaine, B., & H., M. T. (2004). Alterations of Left Ventricular Myocardial Characteristics Associated With Obesity. *Circulation*, 110(19), 3081–3087. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F>
- Chen, P.-S., Moser, K. M., Dembitsky, W. P., Auger, W. R., Daily, P. O., Calisi, C. M., Jamieson, S. W., & Feld, G. K. (1991). Epicardial activation and repolarization patterns in patients with right ventricular hypertrophy. *Circulation*, 83(1), 104–118.
- Gepstein, L., Hayam, G., & Ben-Haim, S. A. (1997). Activation-repolarization coupling in the normal swine endocardium. *Circulation*, 96(11), 4036–4043.
- Xu-Sheng, Z., Yi-Sheng, Z., & Thakor, N. V. (1999). Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 46. <https://doi.org/10.1109/10.759055>

Documento II. Presupuesto

PRESUPUESTO

A lo largo de este presupuesto se va a recopilar la valoración económica del presente TFG. Se tendrán en cuenta tanto los costes personales como los de ejecución.

1. Costes de personal

Estos costes corresponden a todos los pagos a los trabajadores como remuneración por el trabajo llevado a cabo. La remuneración total a cada participante consta de dos partes, el salario base (parte fija) y los complementos salariales (varía en función de las horas trabajadas). Además, estos costes los podemos dividir en dos componentes: salarios brutos y cotizaciones sociales.

Los costes de la empresa sobre la base de cotización representan un 28,3% según el Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social (2021).

Para la realización del cálculo se han tomado como trabajadores un ingeniero biomédico (estudiante de último año), cuya función ha sido la investigación y elaboración del trabajo, dos técnicos de laboratorio encargados de la recolección de datos experimentales, y dos profesionales profesores universitarios, encargado de su tutorización y supervisión.

- Coste ingeniero biomédico (estudiante):

La jornada laboral suponen 40 horas semanales, lo que supone 2080 horas/año (considerando que hay 52 semanas/año). A este total de horas anuales le debemos restar los días libres, siendo por regla general 21 días de vacaciones y 14 días festivos, quedando un total de:

$$Total\ horas\ trabajadas\ por\ año_{Ing.\ biomédico} = 2080\ h/año - (21 + 14) \cdot 8 = 1800\ h/año$$

Por otro lado, el sueldo de un ingeniero biomédico será de aproximadamente 1400€ mensuales. Sumando el 28,3% correspondientes a la base de cotización para la empresa, el coste mensual asciende a 1796,2€. Esto supone un coste unitario por hora de:

$$Coste\ por\ hora_{Ing.\ biomédico} = \frac{1796,2\ €/mes}{150\ h/mes} = 11,975\ €/h$$

- Coste profesional/profesor universitario:

Al igual que para el ingeniero biomédico, vamos a considerar que estos profesionales también trabajan 1800 horas anualmente. Su sueldo será de aproximadamente 2800€ mensuales, según las retribuciones correspondientes al profesorado universitario (ley de Presupuestos

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

para el 2021) y teniendo en cuenta los trienios correspondientes. Su coste unitario por horas considerando el 28,3% de base de cotización es de:

$$\text{Coste por hora}_{\text{prof.universitario}} = \frac{3592,4 \text{ €/mes}}{150 \text{ h/mes}} = 23,95 \text{ €/h}$$

- Costes técnicos de laboratorio para la recogida de datos experimentales:

Se considera que el sueldo de los técnicos de laboratorio es ligeramente inferior al de los profesores universitarios. Por tanto, su coste unitario es de:

$$\text{Coste por hora}_{\text{prof.universitario}} = \frac{3300,7 \text{ €/mes}}{150 \text{ h/mes}} = 22,01 \text{ €/h}$$

Estos costes quedarán recogidos en la Tabla 11.

Recurso	Precio unitario	Cantidad	Coste total
Ing. biomédico	11,975 €/h	320 h	3.832 €
Técnicos de laboratorio	22,01 €/h	60 h	1.320,6€
Profesores universitarios	23,95 €/h	90 h	2.155,5 €
			Total: 7.308,1 €

Tabla 11 – Costes del personal involucrado en este trabajo de fin de grado

2. Costes de ejecución

Estos costes hacen referencia a todo el material que se ha empleado durante la ejecución del trabajo. Por tanto, se incluirán tanto los costes del software (programas informáticos principalmente) como los de hardware (equipos). Para calcular los costes de cada uno de ellos se tomarán los precios definidos para abril de 2021. Además, para calcularlos se ha considerado el factor de amortización. Es decir, se ha dividido el coste por el periodo de uso de cada material.

Este análisis lo dividiremos en dos componentes: Hardware y software.

- Costes de hardware:

En la siguiente tabla (Tabla 12) se recogen los costes referentes al equipamiento informático.

Recurso	Precio unitario	Cantidad	Vida útil	Periodo de uso	Facto de amortización	Total
Portátil MacBook Air (2015)	1.116 €	1	6 años	10 meses	10/72	155 €
						Total: 155€

Tabla 12 – Costes del hardware utilizado teniendo en cuenta el periodo de amortización

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

- Costes de software:

En la tabla 13 se presentan los distintos gastos que supone el hardware teniendo en cuenta los períodos de amortización.

Recurso	Precio unitario	Cantidad	Duración licencia	Periodo de uso	Facto de amortización	Total
Microsoft Office 365	69 €	1	12 meses	10 meses	10/12	57,5€
MATLAB R2018b	800 €	1	12 meses	10 meses	10/12	666,67 €
Total:						724,17€

Tabla 13 – Costes del software utilizado teniendo en cuenta el periodo de amortización

3. Coste total del proyecto

En la tabla 4 se recopilarán los gastos personales y de ejecución empleados en la realización del proyecto.

Concepto			Coste total
Costes de personal	Concepto	Coste imputable	
	Ing. Biomédico	5.029,5 €	
	Profesores universitarios	2.255,5 €	
	Técnicos laboratorio	1.320,6€	
	Total de gastos personal:		
Costes de ejecución	Concepto	Coste imputable	
	Hardware	155 €	
	Software	724,17€	
	Total, de gastos de ejecución:		
Coste total			8.187,27 €

Tabla 14 – Coste total del proyecto incluyendo costes personales y de ejecución

ANEXOS

1. Discusión familia wavelet madre

El valor cuadrático medio (RMS) consiste en elevar al cuadrado todas las observaciones, obtener su media aritmética y finalmente calcular la raíz cuadrada. Este valor lo utilizaremos como medida indirecta de la deformación al aplicar la wavelet y reconstruir la señal. Es decir, compararemos el valor cuadrático medio de la señal original con el valor resultante al aplicar y reconstruir la señal con cada wavelet madre.

	Coiflets	Daubechies	Symlets	Fejer-Korovkin
RMS (mV)	0.4781	0.5149	0.5146	0.5147
Variación RMS (%)	14.13%	7.52%	7.58%	7.56%

Tabla 11 – Valores RMS tras aplicar diferentes wavelets madre sobre la señal E10 y variaciones respecto el valor RMS original, siendo este de 0.5568

Si estudiamos el número de detecciones correctas con cada familia, encontramos los resultados presentes en la tabla 12.

	Coiflets	Daubechies	Symlets	Fejer-Korovkin
Detecciones correctas	1122	1520	1514	1522
Porcentaje detecciones correctas (%)	65,69%	88,89%	88,64%	89,11%

Tabla 12 – Número de detecciones correctas tras aplicar diferentes wavelets madre sobre el registro del sujeto E10

Por tanto, el caso de la familia de wavelets madre Daubechies es la mejor en cuanto a la deformación de la señal. El filtro Fejer-Korovkin es la mejor wavelet en número de detecciones correctas (mayor precisión). Sin embargo, como se utilizará adicionalmente un algoritmo de recuperación de picos no detectados, usaremos la familia con menor deformación (Daubechies). Asimismo, optimizando las detecciones de las ondas R, elegimos 3 niveles de descomposición.

2. Técnica procesado señal eléctrica basado en derivadas y filtrado analógico

El preprocesamiento de todas las señales está formado, en este orden, por:

- Un filtro notch: filtra el componente de señal de 50 Hz de la línea de alimentación.
- Un filtro de media: filtra el ruido de alta frecuencia, presente en toda la señal.
- Un filtro de paso alto: filtra los componentes de CC y de baja frecuencia. La frecuencia de corte es de 5 Hz.
- Un filtro de paso bajo: filtra todas las frecuencias superiores a 250 Hz.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Siendo complejo QRS y onda T la información de interés en este caso, y teniendo todo el espectro de señal de 5 a 250 Hz para que no haya pérdida de información útil.

Una vez que la señal ha sido preprocesada, se realiza el cálculo del ARI. Dependiendo de la morfología de la señal, se tomará el máximo o mínimo de la derivada del tiempo. El algoritmo diseñado para calcular las ARI funciona de la siguiente manera:

- Se calcula RR (distancia en muestras entre R consecutivos).
- El sistema de ventanas se realiza en función del RR; cuanto mayor RR, mayor es el tamaño de la ventana. Cada ventana solo representa un latido.
- Procesamiento local: se aplica un filtro medio a cada ventana, de modo que suaviza la señal.
- Cálculo de la derivada temporal de la ventana suavizada.
- Cálculo del primer y final punto del ARI, en base a diferentes umbrales para ambos puntos. Este umbral puede cambiar con cada señal y con diferentes frecuencias dentro de las mismas señales.

En este punto, se han calculado los ARI para cada latido, y se han generado las calificaciones iniciales y finales de los ARI. Además, en el caso de que los ARI se hayan calculado mal, estos se eliminan del resultado final. La curva de restitución de ARI está formada solo por valores que se ha demostrado que se detectan correctamente.

Tras este cálculo, la curva resultante representa la evolución de las ARI con la distancia RR. Sin embargo, debido a las pequeñas oscilaciones del ARI con cambios muy pequeños en el RR, el resultado requiere un paso de posprocesamiento y un método de ajuste.

A continuación, se van a mostrar los resultados obtenidos al aplicar la misma:

En la siguiente figura se puede observar como los valores de inicio (activación) y final (repolarización) del intervalo ARI presentan una mayor dispersión que con el método basado en derivadas y wavelets. Si bien es cierto, los puntos alternos de alta frecuencia se detectan correctamente con ambos métodos, pero en la parte central principalmente, este método presenta mayor cantidad de falsas detecciones (figura 51).

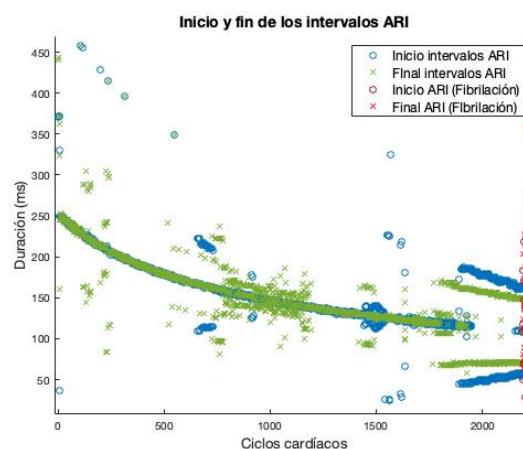


Figura 51 – Detecciones inicio y fin intervalos ARI mediante el método de filtrado analógico y derivadas.

Análisis multimodal de la restitución dinámica de la activación-repolarización cardíaca durante la inducción a la fibrilación ventricular

Además, como en este método no se garantiza que después de cada inicio de ARI preceda un final de ARI, al calcular los intervalos ARI aparecen valores negativos (figura 52). Por tanto, este segundo método será descartado para este segundo caso y procederemos con el primero de ellos. La causa de que este segundo método falle puede ser debida al protocolo de inducción dinámico empleado (este método está pensando para protocolos S1-S2). Además, como este método se basa en amplitudes, es menos robusto que el basado únicamente en pendiente o morfologías de onda.

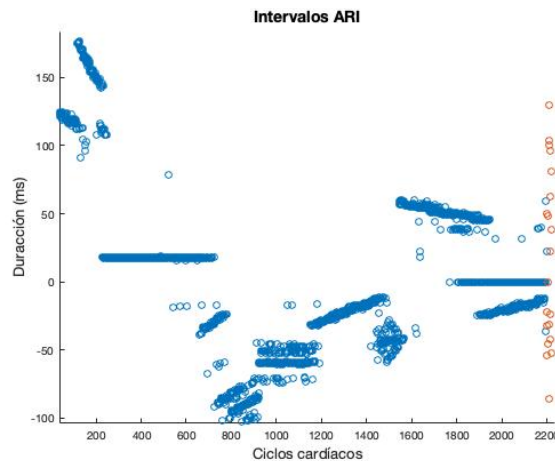


Figura 52 – Intervalos ARI detectados por el método filtrado analógico y derivadas

3. Funcionamiento aplicación para profesionales clínicos

A continuación, se va a comentar el funcionamiento de la aplicación:

1. Se cargan los registros eléctricos desde el botón “Cargar registro eléctrico”, seleccionando la ubicación local de los archivos y posteriormente la opción “Abrir”.
2. Posteriormente se pasa a la obtención de ondas R. Se determinan de forma automática mediante los algoritmos mencionados en métodos. Si el profesional médico considera imprecisa o errónea alguna detección puede modificarla desde “Modificar onda R”.
3. A continuación, se realiza el mismo proceso para determinar los intervalos ARI. Se pueden modificar de la misma forma tanto los puntos de inicio como de final del intervalo.
4. Una vez determinados todos los puntos de forma satisfactoria se presiona el botón “Cargar registro óptico” y de la misma forma que la mencionada en el punto 1 se exportan y representan las señales ópticas.
5. Para obtener la representación gráfica de las curvas de restitución se debe seleccionar “Generar curva eléctrica” y “Generar curva óptica”. Si además se desea obtener la magnitud de la pendiente máxima se debe presionar “Calcular pendientes máx.”.
6. Por último, si se desea exportar la sesión en `.mat` (se guardan los puntos de la curva de restitución), se puede hacer desde “Guardar sesión”.